

# 抗 VEGF 药物联合皮质类固醇激素治疗视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的 Meta 分析

郝 壮<sup>1,2</sup>, 王 珏<sup>1</sup>, 冀帅飞<sup>3</sup>, 张 婕<sup>1</sup>

引用: 郝壮, 王珏, 冀帅飞, 等. 抗 VEGF 药物联合皮质类固醇激素治疗视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的 Meta 分析. 国际眼科杂志 2021; 21(1): 99-105

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (No.81300743)  
作者单位: <sup>1</sup>(710038) 中国陕西省西安市, 空军军医大学唐都医院眼科; <sup>2</sup>(130000) 中国吉林省长春市, 空军航空大学门诊部; <sup>3</sup>(100853) 中国北京市, 中国人民解放军总医院医学创新部创伤愈合与再生医学中心

作者简介: 郝壮, 毕业于陆军军医大学, 本科, 医师, 研究方向: 军人眼病及眼科招飞体检。

通讯作者: 张婕, 毕业于空军军医大学, 博士研究生, 主治医师, 研究方向: 白内障发病机制的研究. jessicazhangjie@hotmail.com

收稿日期: 2020-03-15 修回日期: 2020-12-01

## 摘要

**目的:** 评价抗 VEGF 药物联合糖皮质激素治疗视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的临床效果。

**方法:** 计算机全面检索 PubMed、Embase、The Cochrane Library、中国知网、万方、维普数据库 6 个数据库, 检索时间从建库至 2020-01, 收集抗 VEGF 药物联合皮质类固醇激素治疗视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的随机对照试验 (RCT)。由 2 名研究人员根据纳入和排除标准, 独立检索文献、提取数据及进行方法学质量评估, 采用 Review Manager 5.3 进行 Meta 分析。

**结果:** 最终纳入 5 篇 RCT 文献, 共 212 例患者。Meta 分析结果显示, 在第 1、3、6mo, 抗 VEGF 药物联合皮质类固醇药物与单用抗 VEGF 药物对提高患者最佳矫正视力 (BCVA) 无差异; 在缓解黄斑水肿方面, 在第 1mo 和第 3mo 联合用药的治疗效果要高于单用抗 VEGF 药物, 差异具有统计学意义 (1mo:  $MD = -20.89$ , 95%  $CI: -34.65 \sim -7.13$ ,  $P = 0.003$ ; 3mo:  $MD = -22.83$ , 95%  $CI: -33.68 \sim -11.97$ ,  $P < 0.0001$ ), 在第 6mo 两组无差异 ( $P = 0.06$ ); 联合用药的不良反应及并发症发生率高于单用抗 VEGF 药物 ( $P = 0.02$ ); 联合用药注射次数要低于单用抗 VEGF 药物 ( $P < 0.001$ )。

**结论:** 相比较单一使用抗 VEGF 药物, 抗 VEGF 药物联合皮质类固醇激素治疗视网膜静脉阻塞性黄斑水肿具有起效快、注射次数少、更加经济的特点, 但不良反应及并发症的发生率高于单一用药, 主要为眼压升高及白内障, 治疗过程要严密随访患者眼压及晶状体情况。

**关键词:** 视网膜静脉阻塞; 黄斑水肿; 抗 VEGF 药物; 皮质类固醇; 随机对照试验; Meta 分析

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.1.20

## Meta - analysis of anti - VEGF drugs combined steroids for macular edema secondary to retinal vein occlusion

Zhuang Hao<sup>1,2</sup>, Jue Wang<sup>1</sup>, Shuai - Fei Ji<sup>3</sup>, Jie Zhang<sup>1</sup>

**Foundation item:** Youth Program of National Natural Science Foundation of China (No.81300743)

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Tangdu Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China;

<sup>2</sup>Department of Outpatient, Air Force Aviation University, Changchun 130000, Jilin Province, China; <sup>3</sup>Center of Wound Healing and Regenerative Medicine, Department of Medical Innovation, General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100853, China

**Correspondence to:** Jie Zhang. Department of Ophthalmology, Tangdu Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China. jessicazhangjie@hotmail.com

Received: 2020-03-15 Accepted: 2020-12-01

## Abstract

• **AIM:** To evaluate the clinical effects of using anti-VEGF drugs combined with Steroids to treat macular edema (ME) secondary to retinal vein occlusion.

• **METHODS:** Chinese and English electronic databases (Pubmed, Embase, Cochrane, CNKI, Wanfang and Weipu) were searched to obtain qualified random controlled test (RCT) researches from their foundation to January 2020. According to inclusion and exclusion criteria, two researchers retrieved the literature independently, extracted data and evaluate methodological quality. Review Manager 5.3 was used for Meta-analysis.

• **RESULTS:** A total of 5 RCTs were identified with 212 patients. There was no significant difference in patients' best correct visual acuity (BCVA) improvement in 1mo, 3mo and 6mo between anti-VEGF combined with steroids and anti - VEGF monopoly. Significant difference was found in the relieve of ME in 1mo and 3mo (1mo:  $MD = -20.89$ , 95%  $CI: -34.65$  to  $-7.13$ ,  $P = 0.003$ ; 3mo:  $MD = -22.83$ , 95%  $CI: -33.68$  to  $-11.97$ ,  $P < 0.0001$ ), but not in 6mo between two groups. As for side effects and complications, the combination group occurs more often than the monopoly group ( $P = 0.02$ ). Meanwhile, significant difference was found in the number of injections between two groups ( $P < 0.001$ ).

• **CONCLUSION:** Compared with the single use of anti-

VEGF drugs, anti-VEGF drugs combined with corticosteroids for the treatment of ME secondary to RVO have the characteristics of rapid onset, fewer injections, and more economical. The treatment process should closely follow the patient's intraocular pressure and lens status.

• KEYWORDS: retinal vein occlusion; macular edema; anti-VEGF drugs; corticosteroids; random controlled trial; Meta-analysis

**Citation:** Hao Z, Wang J, Ji SF, et al. Meta-analysis of anti-VEGF drugs combined steroids for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021; 21(1):99-105

## 0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是仅次于糖尿病视网膜病变的最常见的视网膜血管性疾病<sup>[1-2]</sup>。根据阻塞的静脉不同,可以分为视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)和视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO),常可导致黄斑水肿(macular edema, ME)、视网膜出血等<sup>[2]</sup>。其中ME是导致视力下降的主要危险因素<sup>[3]</sup>。目前,抗VEGF药物被认为是治疗RVO相关ME首选药物,一项Meta分析显示其疗效要优于激光和皮质类固醇激素<sup>[4]</sup>。其药理作用被认为与VEGF结合,从而降低血管通透性以减轻ME。此类药物有起效快、半衰期短,在玻璃体腔维持时间约2~3wk<sup>[5]</sup>,需要多次给药等特点<sup>[6]</sup>。常用的抗VEGF药物有:雷珠单抗、阿柏西普、康柏西普、贝伐单抗等;而皮质类固醇是在抗VEGF药物问世以前针对RVO相关ME常用治疗方法,其药理作用被认为是通过稳定血管通透性、调节炎症介质而减轻ME<sup>[7]</sup>。目前常用的药物有两种:曲安奈德和地塞米松缓释植入物。地塞米松缓释植入物作为近年来应用于RVO相关ME的新兴用药,具有作用时间长、注射间隔时间长的优势,但也存在并发性白内障、高眼压症等并发症发生率高的特点<sup>[8]</sup>。目前,单一药物治疗存在着不良反应重、治疗频次多、经济负担高等问题,联合用药的研究近年来逐渐增多,不仅能全面针对导致ME的因素,也能降低注射次数,具有一定应用前景<sup>[7]</sup>。

目前,针对RVO相关ME联合用药的治疗效果说法不一,有的研究认为相比单一使用抗VEGF药物,联合用药可以更显著提高患者视力和减轻ME程度<sup>[9-10]</sup>,有的研究则认为联合用药与单一用药治疗效果无明显差异,且增加了并发症的风险<sup>[11-13]</sup>。本研究旨在通过Meta分析方法从功能(视力)、形态[中心凹黄斑厚度(central macular thickness, CMT)来评估联合用药的有效性,通过不良反应、并发症等评估安全性以及注射次数评估经济依从性。

## 1 资料和方法

**1.1 资料** 检索策略:2位研究人员根据相同的检索策略独立对文献进行检索。采用计算机全面检索PubMed、Embase、The Cochrane Library、中国知网(CNKI)、万方(WanFang Database)、维普(VIP)数据库6个数据库,检索时间从建库至2020-01,同时阅读检出文献的参考文献以期获得补充。中文检索词包括:视网膜静脉阻塞、黄斑水肿、抗VEGF、雷珠单抗、诺适得、贝伐单抗、阿柏西普、康

柏西普、皮质类固醇、曲安奈德、地塞米松;英文检索词包括:retinal vein occlusion, macular edema, Anti-VEGF, bevacizumab, Lucentis, ranibizumab, Conbercept, aflibercept, steroid, triamcinolone acetonide, dexamethasone。文献纳入标准:根据Cochrane协作网提供的《Cochrane 干预措施系统评价手册》5.0.1 版来制定相关标准。(1)研究类型:纳入抗VEGF药物(雷珠单抗、贝伐单抗、阿柏西普、康柏西普)联合皮质类固醇激素(曲安奈德、地塞米松)治疗视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的随机对照试验,无论是否采用盲法。(2)研究对象:根据临床诊断标准所确诊的RVO。(3)干预措施:纳入试验组为抗VEGF药物联合皮质类固醇激素治疗,对照组为单用抗VEGF药物治疗,不限制药物剂量、给药方法和疗程。(4)不限制发表的语种。(5)为保证纳入文献质量,纳入英文均为SCI(science citation index)收录以及中文文献所在期刊均需《中文核心期刊要目总览》中;文献排除标准:(1)同一研究重复发表的文献;(2)数据类型不符合要求的文献;(3)数据不详、无法提取数据的文献;(4)所刊杂志不符合要求;(5)动物研究,病例报道和综述等形式发表的论文。

**1.2 方法** 文献数据提取和风险质量评价:对于文献数据的提取以及质量评价由两人独立完成,核对后遇到分歧协商或参考第三方意见。按照修改后Jadad量表评价纳入研究文献的质量,具体包括随机序列的产生、分配隐藏、盲法、退出与失访等方面。总分为7分,得分1~3分视为低质量研究,4~7分视为高质量研究。数据提取由以下条目组成:第一作者姓名,发表年份,国家,男女比,患者最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、CMT、注射次数、不良反应及并发症发生种类及次数。若作者提供ETDRS视力或LogMAR视力,则分开进行分析。

统计学分析:应用Review Manager 5.3进行统计分析,计算各比较组的合并效应值及其相应的95%可信区间(95%CI),绘制效应指标的Meta分析森林图。 $I^2$ 统计量表示各研究间异质性, $I^2 < 50%$ , $P > 0.05$ ,认为不存在明显的异质性,采用固定效应模型进行分析。反之, $I^2 > 50%$ , $P < 0.05$ ,可认为纳入研究间存在异质性,采用随机效应模型进行分析并寻找异质性可能来源,并采用逐个剔除文献的方法进行敏感性分析,以便判断合并结果是否稳健可靠。采用Stata 15.1进行Egger检验,以判断文献的发表偏倚。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 文献筛查结果及纳入文献的一般情况** 根据检索策略,初步筛查出87篇文献,排除重复文献后,详细阅读题目、摘要、全文,筛选出5篇RCT研究(图1)<sup>[9-13]</sup>,其中中文研究2篇,英文研究3篇,共212例患者(214眼),其中男108例,女104例。1篇研究BRVO,3篇研究CRVO,1篇未明确区分。本研究所纳入的研究试验组为抗VEGF药物联合皮质类固醇激素,对照组为单用抗VEGF药物治疗。具体的基本情况及两组的干预措施见表1、2。纳入文献的质量评分见表3。

**2.2 抗VEGF药物联合皮质类固醇治疗RVO相关ME临床疗效的Meta分析结果**

**2.2.1 BCVA比较** 纳入5篇文章中共有4篇研究<sup>[9-10,12-13]</sup>对比了抗VEGF药物联合皮质类固醇与单用抗VEGF药物在第1mo和第3mo患者BCVA,纳入研究全部对比了第6mo患者BCVA。结果显示在第1mo(ETDRS)、

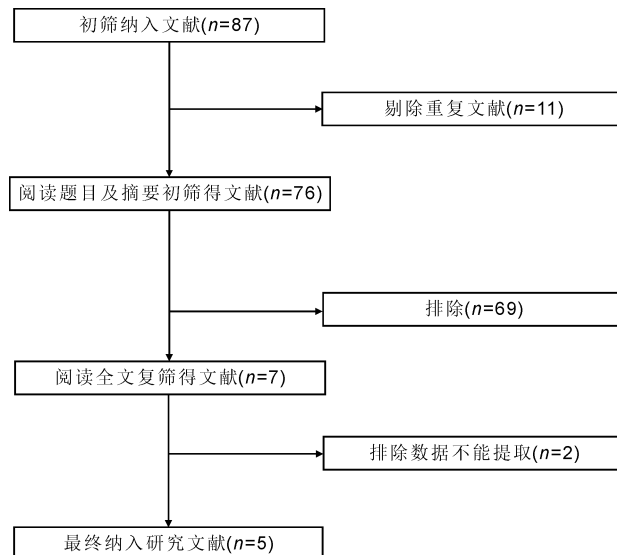


图 1 文献检索流程图。

表 1 纳入文献的一般情况

纳入文献	地域	RVO 类型	收集时间	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	性别 (男/女, 例)	例数 (眼数)	随访时间 (mo)
Maturi 等 <sup>[11]</sup> (2014)	美国	未明确	2010~2011	试验组: 67±13 对照组: 69±19	18/12	30 (30)	6
Fan 等 <sup>[12]</sup> (2014)	中国	CRVO	2012~2013	试验组: 61.8±7.8 对照组: 62.3±8.9	28/29	57 (57)	6
李婷婷等 <sup>[10]</sup> (2015)	中国	CRVO	2013	35~65	20/26	46 (46)	6
袁诗曼等 <sup>[13]</sup> (2015)	中国	CRVO	2013~2014	试验组: 63.37±7.39 对照组: 63.4±17.32	20/18	38 (40)	6
Moon 等 <sup>[9]</sup> (2016)	韩国	BRVO	2012~2013	试验组: 60.57±10.68 对照组: 58.83±15.66	22/19	41 (41)	6

表 2 纳入文献的具体治疗措施

纳入文献	对照组	眼数	试验组	眼数
Maturi 等 <sup>[11]</sup> (2014)	起始予贝伐单抗 1.25mg 玻璃体腔注射, 1wk 后植入 DEX。每月随访时当 CST >250 $\mu$ m 再次注射 1.25mg 贝伐单抗。	14	起始予贝伐单抗 1.25mg 玻璃体腔注射, 1wk 后植入 DEX。每月随访时当 CST >250 $\mu$ m 再次注射 1.25mg 贝伐单抗。第 4 或 5mo 随访时当 CST >250 $\mu$ m 再次植入 DEX。	11
Fan 等 <sup>[12]</sup> (2014)	起始予雷珠单抗 0.5mg 玻璃体腔注射。第 1d, 1wk 后以及每月随访时当出现以下情况时予再次注射: (1) 读出的全部 ETDRS 字母数比上次随访时减少 10 个及以上, OCT 检查显示黄斑渗出; (2) 中心视网膜厚度比上次随访时增加 >100 $\mu$ m; (3) OCT 检查显示新的渗出。	30	起始予雷珠单抗 0.5mg+曲安奈德 1mg 玻璃体腔注射。第 1d, 1wk 后以及每月随访时当出现以下情况时予再次注射: (1) 读出的全部 ETDRS 字母数比上次随访时减少 10 个及以上, OCT 检查显示黄斑渗出; (2) 中心视网膜厚度比上次随访时增加 >100 $\mu$ m; (3) OCT 检查显示新的渗出。	27
李婷婷等 <sup>[10]</sup> (2015)	雷珠单抗 0.5mg 玻璃体腔注射。治疗后 1wk, 1, 3, 6mo 随访。	23	雷珠单抗 0.5mg 玻璃体腔注射联合曲安奈德筋膜囊下注射 40mg/mL。治疗后 1wk, 1, 3, 6mo 随访。	23
袁诗曼等 <sup>[13]</sup> (2015)	起始予雷珠单抗 0.5mg 玻璃体腔注射。治疗后每月随访, 再次注射标准未提及。	22	起始先予雷珠单抗 0.5mg 后再注射曲安奈德 1mg 玻璃体腔注射。治疗后每月随访, 再次注射标准未提及。	18
Moon 等 <sup>[9]</sup> (2016)	起始予贝伐单抗 1.25mg 玻璃体腔注射。若首次注射后 ME 持续存在则每月注射 1 次, 直到黄斑水肿完全缓解。若随访过程中 CMT 增加 >50 $\mu$ m 且 BCVA 下降, 则额外注射 1 针。	23	起始予贝伐单抗 1.25mg 玻璃体腔注射联合曲安奈德筋膜囊下注射 40mg/mL。若首次注射后 ME 持续存在则每月注射 1 次贝伐单抗, 直到黄斑水肿完全缓解。若随访过程中 CMT 增加 >50 $\mu$ m 且 BCVA 下降, 则额外注射 1 针贝伐单抗。	18

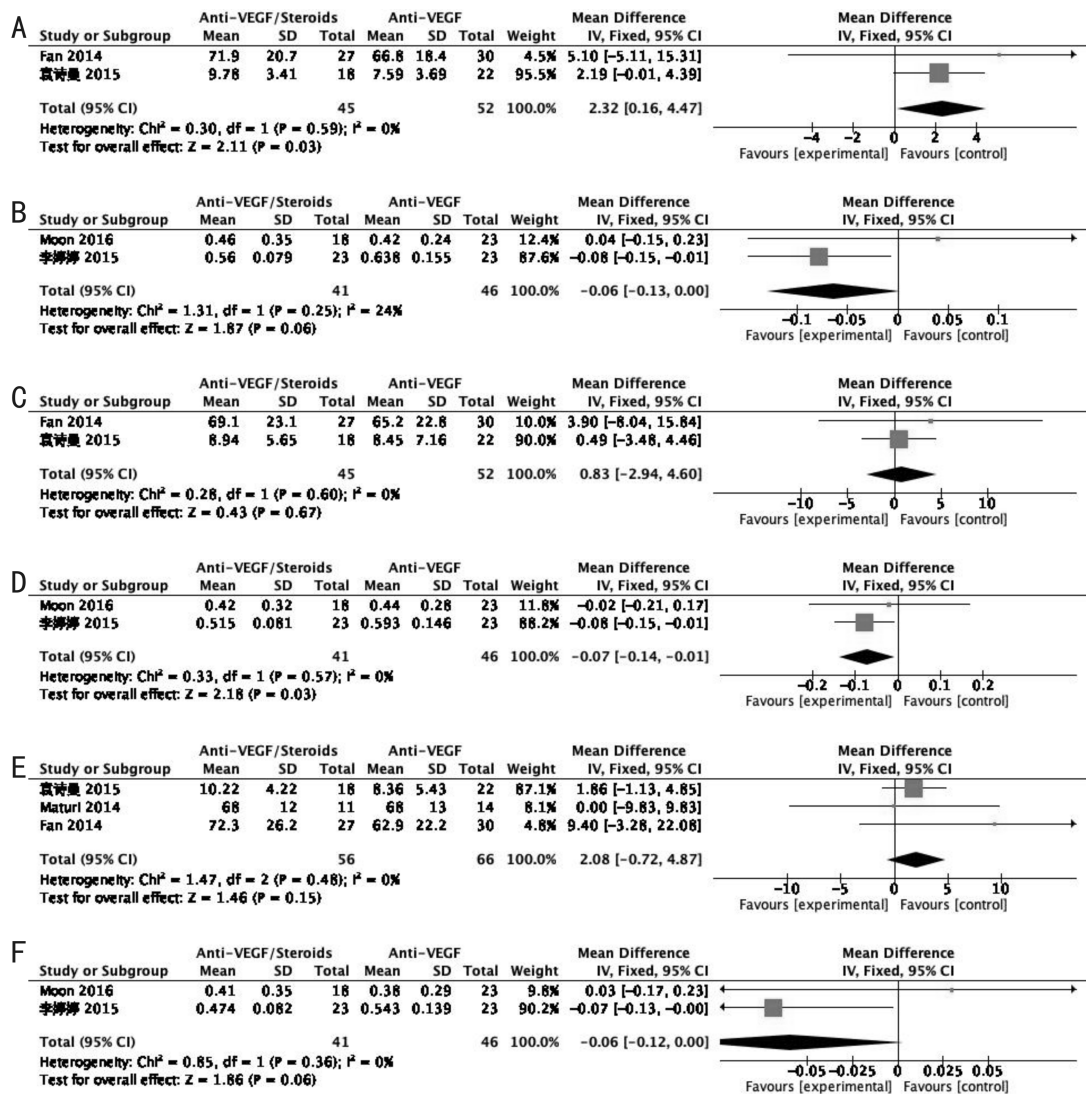


图2 抗 VEGF 药物联合皮质类固醇对比单用抗 VEGF 药物 BCVA 有效率的 Meta 分析 A: 第 1mo (ETDRS); B 第 1mo (LogMAR); C: 第 3mo (ETDRS); D: 第 3mo (LogMAR); E: 第 6mo (ETDRS); F: 第 6mo (LogMAR)。

表 3 纳入文献的质量评分

纳入研究	随机序列的产生	分配化隐藏	盲法	退出与失访	Jadad 评分
Maturi 等 <sup>[11]</sup> (2014)	不清楚	不清楚	不清楚	描述	4
Fan 等 <sup>[12]</sup> (2014)	不清楚	不清楚	不清楚	未描述	3
李婷婷等 <sup>[10]</sup> (2015)	不清楚	不清楚	不清楚	未描述	3
袁诗曼等 <sup>[13]</sup> (2015)	不清楚	不清楚	不清楚	未描述	3
Moon 等 <sup>[9]</sup> 2016)	电脑产生随机数字	不清楚	不清楚	描述	5

3mo (LogMAR) 两组差异有统计学意义, 第 1mo (LogMAR)、3mo (ETDRS) 以及 6mo 两组差异无统计学意义, 即试验组与对照组治疗效果无差异, 见图 2。

**2.2.2 CMT 比较** 纳入 5 篇文章中共有 4 篇研究<sup>[4-6,9]</sup> 对比了抗 VEGF 药物联合皮质类固醇与单用抗 VEGF 药物在第 1mo 和第 3mo 患者 CMT, 纳入研究全部对比了第 6mo 患者 CMT。结果显示在第 1mo 和第 3mo 两组差异具有统计学意义 (1mo:  $MD = -20.89, 95\% CI: -34.65 \sim -7.13, P = 0.003$ ; 3mo:  $MD = -22.83, 95\% CI: -33.68 \sim -11.97, P < 0.0001$ ), 即试验组治疗效果要高于对照组 (图 3A、B)。在第 6mo 两组差异无统计学意义 ( $MD = -9.88, 95\% CI: -20.12 \sim 0.36, P = 0.06$ , 图 3C)。

**2.2.3 不良反应及并发症比较** 不良反应及并发症主要有

眼压升高及白内障, 发生的种类及发生率见表 4。联合使用抗 VEGF 药物和皮质类固醇不良反应及并发症的发生次数高于单用抗 VEGF 药物, 两者差异具有统计学意义 ( $OR = 6.28, 95\% CI: 1.28 \sim 30.90, P = 0.02$ ), 见图 4。

**2.2.4 注射次数比较** 纳入文献中有 4 个研究<sup>[9,11-13]</sup> 对比了联合使用抗 VEGF 药物和皮质类固醇与单用抗 VEGF 药物的注射次数, 根据 Cochrane Q 统计量检验结果:  $P = 0.07, I^2 = 57\%$ , 考虑各项研究之间存在中度异质性, 采用随机效应模型对其进行合并分析。结果显示差异有统计学意义 ( $MD = -0.91, 95\% CI: -1.29 \sim -0.52, P < 0.00001$ ), 即试验组注射次数低于对照组 (图 5)。

采用逐个剔出文献的方法进行敏感性分析 (表 5), 结果提示袁诗曼等<sup>[13]</sup> (2015) 为异质性的主要来源, 将此篇

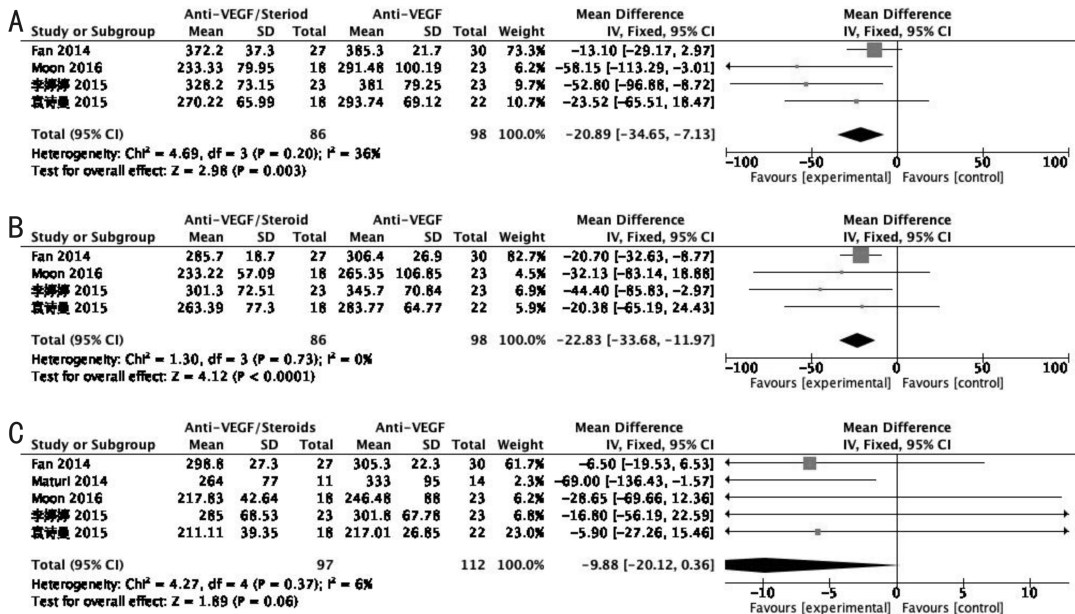


图3 抗VEGF药物联合皮质类固醇对比单用抗VEGF药物CMT有效率的Meta分析 A:第1mo;B第3mo;C:第6mo。

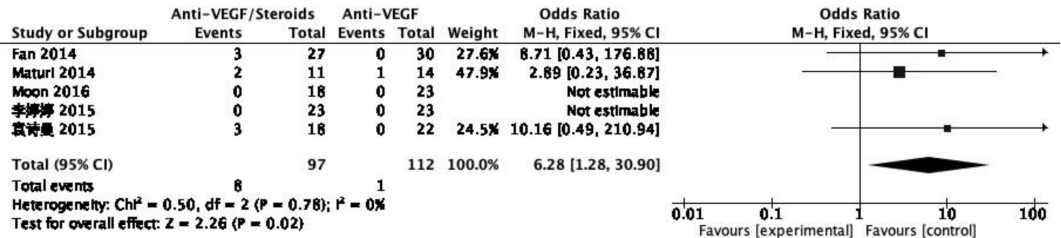


图4 抗VEGF药物联合皮质类固醇对比单用抗VEGF药物不良反应及并发症的Meta分析。

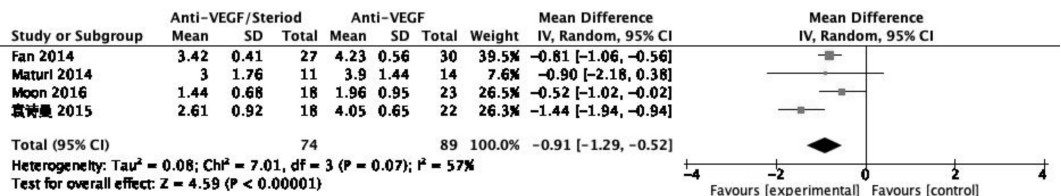


图5 抗VEGF药物联合皮质类固醇对比单用抗VEGF药物注射次数的Meta分析。

表4 不良反应和并发症种类及发生率情况

不良反应	研究	发生率	
		试验组	对照组
眼压升高	Fan (2014)	3/27	0/30
	Maturi (2014)	1/11	1/14
	袁诗曼 (2015)	2/18	0/20
白内障	Maturi (2014)	1/11	0/14
	袁诗曼 (2015)	1/18	0/20

表5 抗VEGF药物联合皮质类固醇对比单用抗VEGF药物注射次数敏感性分析

纳入文献	异质性检验		效应量合并 MD(95%CI)
	I <sup>2</sup>	P	
原始 Meta 研究	57%	0.07	-0.91(-1.29~-0.52)
(删除) Fan 等 <sup>[12]</sup> 2014	69%	0.04	-0.96(-1.66~-0.27)
(删除) Maturi 等 <sup>[11]</sup> 2014	72%	0.03	-0.91(-1.34~-0.47)
(删除) Moon 等 <sup>[9]</sup> 2016	60%	0.08	-1.05(-1.53~-0.56)
(删除) 袁诗曼等 <sup>[13]</sup> 2015	0%	0.57	-0.76(-0.97~-0.56)

研究排除后重新将剩下的研究结果进行合并量分析,发现异质性明显降低(Q 统计量检验  $P = 0.58, I^2 = 0\%$ ),且两组

表6 对纳入文献超过3篇的合并结果进行 Egger 检验结果

研究内容	纳入文献(篇)	Egger 检验的 P 值
BCVA		
6mo (ETDRS)	3	0.278
CMT		
1mo	4	0.748
3mo	4	0.009
6mo	5	0.078
不良反应及并发症	5	0.064
注射次数	4	0.82

间的差异仍有统计学意义( $MD = -0.76, 95\% CI: -0.97 \sim -0.56, P < 0.00001$ ),与之前结果相同。

2.2.5 发表偏倚分析 采用 Egger 检验进行评价。对纳入文献超过3篇及以上的合并结果分别进行 Egger 检验,并设置  $P < 0.05$  有统计学意义,即存在发表偏倚。结果显示除3mo CMT Egger 检验  $P = 0.009$ ,提示可能存在一定的发表偏倚外,余均  $P > 0.05$ ,提示本研究中不存在明显的发表偏倚(表6)。

### 3 讨论

RVO 相关 ME 可能的主要发病机制为各种原因导致

的视网膜静脉血栓形成,造成视网膜局部毛细血管压力升高,VEGF及炎症因子生成增多,导致血管通透性增加,血管内液体渗漏至血管外,最终导致ME,视力下降<sup>[8]</sup>。目前对于RVO相关ME,传统的治疗方式为激光治疗,但激光治疗仅对BRVO有效,对CRVO无效<sup>[7]</sup>,且对于激光治疗是否能提高视力的问题目前尚存争议<sup>[8]</sup>。如今的主要治疗措施已被抗VEGF药物玻璃体腔注射或皮质类固醇激素所取代。目前,临床上的治疗方案还是以单一药物治疗为主,但单一给药存在一些弊端,如:抗VEGF药物半衰期短,需要频繁地给药,给药次数的增加不仅在客观上增加了并发症如玻璃体积血、视网膜脱离等的发生率,也给患者带来了较大的经济负担。美国的一项研究显示,BRVO平均1a的治疗费用约为10153美元<sup>[14]</sup>,CRVO平均1a的治疗费用为11587美元,且治疗费用尚不包括治疗并发症、不良反应相关的费用<sup>[15]</sup>。从药理机制上来讲,抗VEGF药物联合皮质类固醇药物不仅能降低玻璃体腔内VEGF浓度,还可以抑制多种促炎细胞因子的产生,更能全面针对导致ME的因素<sup>[7]</sup>。因此,无论是从安全性、经济性和药理机制上,探讨联合用药都是有必要的。

目前,对于抗VEGF药物与皮质类固醇激素联合用药治疗的药物剂量、途径及用药频率并没有明确共识,且说法不一。李果等<sup>[7]</sup>认为可以在初始治疗时给予抗VEGF药物,4wk内给予皮质类固醇激素;Nagpal等<sup>[16]</sup>认为初始治疗时同时给予两类药物玻璃体腔注射可以更快的提高视力和恢复黄斑形态。Moon等<sup>[9]</sup>认为筋膜囊下注射皮质类固醇激素可以减少并发症的发生。但评价治疗效果的指标基本一致,即BCVA、CMT、安全性以及注射次数等。本研究通过meta分析的方法,从以上几个方面评估联合治疗是否为一种更加有效、安全、经济的治疗方案。

我们的研究显示联合用药与单独使用抗VEGF药物BCVA在第6mo无统计学意义,但对比初始BCVA都有显著提高。联合用药并没有展示出优越性,我们考虑:(1)随访时间较短,最长为6mo,无法评估远期疗效;(2)对于RVO相关ME,皮质类固醇激素对于功能的提高即BCVA的提高是不明显的。

研究显示CMT在第1mo和第3mo两组差异具有统计学意义,在第6mo两组差异无统计学意义。说明联合用药在早期减轻ME效果更明显,到第6mo时两组治疗效果无明显差异。但从注射次数上看,除李婷婷等<sup>[10]</sup>的研究未进行再次注射,其他4篇研究试验组的注射次数均少于对照组,说明针对改善CMT,联合用药相比单一用药是一种起效更快、更经济的治疗方案。此外,更少的注射次数也意味着患者的依从性会更高。

需要指出的是,我们的研究表明ME的减轻和视力的提高并不是同步的,这与Lu等<sup>[17]</sup>研究得出的结论相同。我们考虑有以下原因:(1)目前对于BCVA提高和CMT下降的关系并没有明确共识,也就是说,有可能两者的关系本身不是同步的;(2)由于样本量小且随访时间短,远期疗效的数据并没有纳入研究中。

本研究显示联合用药的不良反应及并发症的发生次数高于单一药物,且具有统计学意义。眼压升高的6例患者皆对降眼压药物反应良好,均未行抗青光眼手术治疗;2例白内障患者其中1例行手术治疗,另1例未提及。由于使用皮质类固醇激素治疗RVO并发ME存在着眼压升高、白内障、玻璃体出血等不良反应<sup>[18-19]</sup>,也有研究证实

了抗VEGF药物长期注射的安全性<sup>[20]</sup>,随访注射的药物多为抗VEGF药物,若要再次注射皮质类固醇激素类药物,严宏等建议与上一次注射同类药物的时间间隔在3mo以上<sup>[7]</sup>。提示联合用药要关注患者眼压及晶状体情况,发现问题及时干预,往往预后是良好的。

本研究纳入的5篇RCT研究,Meta分析结果显示相比较单一使用抗VEGF药物,抗VEGF药物联合皮质类固醇激素治疗RVO相关ME具有起效快、注射次数少、更加经济的特点,治疗过程要严密随访患者眼压及晶状体情况,分析结果具有一定可靠性,解决了目前临床上治疗RVO相关ME的部分难题,值得尝试。

本研究有以下局限性:(1)纳入研究数量少,样本量小、随访时间短,亟需多中心、高质量的RCT研究;(2)由于文献纳入标准及无法从公开发表的文章中提取数据的原因,一些抗VEGF药物并未纳入本研究,如阿柏西普、康柏西普等;(3)由于联合用药尚未有明确的用药剂量、途径及频次的共识,纳入研究的用药剂量、频次并不统一以及发表偏倚,带来了不可控制的混杂因素,会给研究结论带来一定误差。

根据本次Meta分析结果,我们建议进一步开展大样本、多中心、长期随访的RCT研究,为临床治疗RVO相关ME提供更加科学、经济、安全的诊疗方案。

#### 参考文献

- 1 Song P, Xu Y, Zha M, et al. Global epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors. *J Global Health* 2019;9(1): 010427
- 2 Hayreh SS. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res* 2005;24(4): 493-519
- 3 Laouri M, Chen E, Looman M, et al. The burden of disease of retinal vein occlusion: review of the literature. *Eye* 2011; 25(8): 981-988
- 4 Lashay A, Riaz - Eshahani H, Mirghorbani M, et al. Intravitreal Medications for Retinal Vein Occlusion: Systematic Review and Meta-analysis. *J Ophthalmic Vis Res* 2019; 14(3): 336-366
- 5 Welch DE, Elmariam H, Peden MC, et al. Short-term response of macular oedema to intravitreal bevacizumab. *Br J Ophthalmol* 2009; 93(8): 1033
- 6 Krohne TU, Liu Z, Holz FG, et al. Intraocular Pharmacokinetics of Ranibizumab Following a Single Intravitreal Injection in Humans. *Am J Ophthalmol* 2012; 154(4): 682-686
- 7 李果, 陈颖, 严宏. 视网膜静脉阻塞并发黄斑水肿的联合药物治疗进展. *国际眼科杂志* 2019;19(2): 83-86
- 8 洗志林, 梁琦晨, 袁洋行, 等. 地塞米松玻璃体内植入剂 Ozurdex 治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的研究进展. *眼科新进展* 2020; 40(3): 296-300
- 9 Moon J, Kim M, Sagong M. Combination therapy of intravitreal bevacizumab with single simultaneous posterior subtenon triamcinolone acetate for macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Eye (Lond)* 2016;30(8): 1084-1090
- 10 李婷婷, 牛彤彤, 王海林. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合 Tenon 囊注射曲安奈德治疗 CRVO 继发黄斑水肿. *国际眼科杂志* 2015; 15(1): 98-100
- 11 Maturi RK, Chen V, Raghinaru D, et al. A 6-month, subject-masked, randomized controlled study to assess efficacy of dexamethasone as an adjunct to bevacizumab compared with bevacizumab alone in the treatment of patients with macular edema due to central or branch retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 2014;8: 1057-1064
- 12 Fan C, Wang Y, Ji Q, et al. Comparison of clinical efficacy of

intravitreal ranibizumab with and without triamcinolone acetonide in macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Curr Eye Res* 2014;39(9): 938-943

13 袁诗曼, 刘丹宁, 周希媛. 玻璃体腔注射雷珠单抗或联合曲安奈德对反复或持续的 CRVO-ME 的疗效分析. *第三军医大学学报* 2015;37(17): 1787-1791

14 Ehlers JP, Kim SJ, Yeh S, *et al.* Therapies for Macular Edema Associated with Branch Retinal Vein Occlusion; A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2017; 124(9): 1412-1423

15 Yeh S, Kim SJ, Ho AC, *et al.* Therapies for Macular Edema Associated with Central Retinal Vein Occlusion; A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2015; 122(4): 769-778

16 Nagpal M, Jain P, Rahud J, *et al.* Outcomes of combination therapy with dexamethasone implant and bevacizumab in macular edema related

to vascular occlusions. *Taiwan J Ophthalmol* 2014; 4(2): 77-81

17 Lu Y, Su L, Xu X. Bevacizumab for macular edema secondary to retinal vein occlusion; a systematic review and meta-analysis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013; 29(8): 702-708

18 Haller JA, Bandello F, Belfort R, *et al.* Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology* 2010;117(6): 1134-1146

19 Higashiyama T, Sawada O, Kakinoki M, *et al.* Prospective comparisons of intravitreal injections of triamcinolone acetonide and bevacizumab for macular oedema due to branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2013; 91(4): 318-324

20 Tadayoni R, Waldstein SM, Boscia F, *et al.* Sustained Benefits of Ranibizumab with or without Laser in Branch Retinal Vein Occlusion; 24-Month Results of the BRIGHTER Study. *Ophthalmology* 2017;124(12): 1778-1787