

血管内皮生长因子抑制剂治疗早产儿视网膜病变有效性和安全性的Meta分析[△]

胡志强^{1,2,3,4*}, 张伶俐^{1,2,3,4#}, 李佳莲^{1,2,3,4}, 张祚洁^{1,2,3,4}, 曾力楠^{2,3,4}, 石晶⁵, 全淑燕^{1,2,3,4}(1.四川大学华西药学院, 成都 610041; 2.四川大学华西第二医院药理学部, 成都 610041; 3.四川大学华西第二医院循证药学中心, 成都 610041; 4.出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 成都 610041; 5.四川大学华西第二医院儿科教研室, 成都 610041)

中图分类号 R744.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)24-3377-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.24.21

摘要 目的:系统评价血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂治疗早产儿视网膜病变(ROP)的有效性和安全性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、EMBase、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库和万方数据库,收集VEGF抑制剂(试验组)对比激光光凝治疗(对照组)治疗ROP的随机对照试验(RCT),对符合标准的研究进行资料提取,并用Cochrane系统评价员手册5.1.0进行质量评价后,采用Rev Man 5.1统计软件进行Meta分析。结果:共纳入5项RCT,合计381例患儿,754只眼睛。Meta分析结果显示,试验组患儿ROP复发率[RR=0.23,95%CI(0.13,0.42), $P<0.001$]、视网膜脱离率[RR=0.27,95%CI(0.14,0.51), $P<0.001$]、附加病变消退时间[MD=-1.31,95%CI(-1.47,-1.14), $P<0.001$]均显著低于对照组,差异均有统计学意义;两组患儿屈光不正、不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:玻璃体腔注射VEGF抑制剂治疗ROP疗效优于激光光凝治疗,但其最佳给药剂量、安全性尚待大样本、设计良好的RCT进一步验证。
关键词 早产儿视网膜病变;血管内皮生长因子抑制剂;Meta分析

Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Anti-vascular Endothelial Growth Factor Inhibitor in the Treatment of Retinopathy of Prematurity

HU Zhiqiang^{1,2,3,4}, ZHANG Lingli^{1,2,3,4}, LI Jialian^{1,2,3,4}, ZHANG Zuojie^{1,2,3,4}, ZENG Li'nan^{2,3,4}, SHI Jing⁵, QUAN Shuyan^{1,2,3,4}(1. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Dept. of Pharmacy, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Evidence-Based Pharmacy Center, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 4. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education, Chengdu 610041, China; 5. Dept. of Pediatric Teaching and Research Office, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors in the treatment of retinopathy of prematurity (ROP), and provide evidence-based reference for clinic. METHODS: Retrieved from PubMed, EMBase, Cochrane Library, CJFD, VIP, CBM and Wangfang Database, randomized controlled trials (RCT) about VEGF inhibitors (test group) versus laser photocoagulation treatment (control group) in the treatment of ROP were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.1 software after data extraction and quality evaluation by Cochrane reviewers manual 5.1.0. RESULTS: Totally 5 RCTs were included, involving 381 infants and 754 eyes. Results of Meta-analysis showed that the recurrence rate of ROP [RR=0.23, 95% CI(0.13,0.42), $P<0.001$], retinal detachment incidence [RR=0.27,95% CI(0.14,0.51), $P<0.001$] and resolution of plus signs [MD=-1.31,95% CI(-1.47,-1.14), $P<0.001$] in test group were significantly lower than control group, the differences were statistically significant; and there was no significant difference in the refractive errors and the incidence of adverse reactions in 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Intravitreal VEGF inhibitors have better efficacy than laser photocoagulation in the treatment of ROP, but the optimal dose and safety need further verification by large-sample and well-designed RCT.

KEYWORDS Retinopathy of prematurity; Anti-vascular endothelial growth factor inhibitor; Meta-analysis

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.813773381)

* 硕士研究生。研究方向:循证药学。电话:028-85503205。

E-mail: sdyxhzq@163.com

通信作者:主任药师,教授,博士。研究方向:循证药学与药事管理学、循证决策与管理。电话:028-85503205

早产儿视网膜病变(Retinopathy of prematurity, ROP)是早产儿未完全血管化的视网膜出现新生血管和纤维增生所导致的病变,低体质量和早产是ROP发病的重要因素^[1]。根据ROP国际分类法(ICROP)^[2],按区域定位分为I区、II区、III

区;按时钟钟点记录病变范围分为1~12时方向;按疾病严重程度分为1~5期。若出现后极部视网膜血管怒张、扭曲,称附加病变,则以“+”表示,附加病变是ROP活动期指征,一旦出现常提示预后不良。激光光凝治疗为目前指南推荐的一线治疗方案^[2]。但激光光凝治疗可能破坏周边视网膜,引起视功能不良,且其操作复杂,需昂贵的设备和全身麻醉,增加了治疗风险,故临床需更简单方便、安全有效的干预。近年来,血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂成为治疗ROP的新方向,但缺乏系统评价评估其治疗ROP的疗效。因此,本研究采用Meta分析的方法,系统评价了VEGF抑制剂治疗ROP的有效性和安全性,以期为临床提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 参照ICROP标准^[2],纳入任何分期的ROP患儿。年龄与性别均不限。

1.1.3 干预措施 试验组患儿给予VEGF抑制剂,包括贝伐单抗和哌加他尼钠,玻璃体腔注射,可联合激光光凝治疗;对照组患儿给予激光光凝治疗。两组疗程均不限。

1.1.4 结局指标 ①ROP复发率;②视网膜脱离率,视网膜脱离属进展为4期、5期的ROP;③附加病变消退时间;④屈光不正情况;⑤不良反应。其中,主要结局指标为①②,次要结局指标为③④⑤。

1.1.5 排除标准 ①未提供相关结局指标;②重复发表的文献;③基础研究或动物实验。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、EMBase、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库和万方数据库。检索时限均从各数据库建库起至2015年4月27日。中文检索词包括“早产儿视网膜病”“ROP”“随机对照试验”“随机”“对照”“安慰剂”;英文检索词包括:“Retinopathy of prematurity”“ROP”“Retrolental fibroplasias”“Randomized controlled trial”“Controlled clinical trial”“Randomized”“Placebo”。采用主题词与自由词相结合的方式,根据不同数据库作适当调整。

1.3 资料提取

两位研究者独立阅读文献,排除不符合纳入标准的文献后,进一步阅读全文,以确定是否纳入。并采用预先制定的资料提取表提取数据,包括作者、发表年份、国家、研究对象(出生体质量、胎龄)、干预措施、疗程、结局指标。如遇分歧则由第三方裁定。

1.4 质量评价

由两位评价者采用Cochrane系统评价员手册5.1.0偏倚风险评估工具进行方法学评价,如遇分歧则由第三方裁定。评价标准包括随机序列的产生、分配隐藏、对受试者与实施者以及研究结果测量者施盲、结果数据的完整性、选择性报道结果和其他偏倚。

1.5 统计学方法

采用Rev man 5.1统计软件对数据进行分析。计量资料采用均数差(MD),二分类变量采用相对危险度(RR),区间估计采用95%置信区间(CI)。采用 χ^2 检验进行统计学异质性检验,若各研究间无统计学差异($P>0.1$ 且 $I^2\leq 50\%$),采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则采用随机效应模型进行Meta分

析。当纳入文献量超过10篇时采用漏斗图评价发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

按照相应检索式进行检索,共检索文献2 742篇,阅读题目、摘要后剔除重复和不合格文献2 715篇,进一步阅读全文后排除不符合纳入标准的文献20篇,最终纳入5篇(项)RCT^[3-7],合计381例患儿,754只眼睛。患儿胎龄 ≤ 32 周,体质量在773~1 500 g之间,疾病位于I区或II区,处于3期或3+期,随访时间8~30个月。

2.2 方法学质量评价结果

所有研究均提及了“随机”^[3-7],其中3项研究报道随机序列产生方法^[3-5],2项研究使用了分配隐藏^[6-7];所有研究均无法对受试者与实施者、研究结果测量者施盲^[3-7];所有研究均对结果数据的报道完整,均报道描述了缺失结果数据或缺失原因^[3-7];所有研究均不存在选择性报道研究结果^[3-7]。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 ROP复发率 2项研究(219例患儿,438只眼睛)报道了ROP复发率^[3,7],各研究间无统计学异质性($P=0.53$, $I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患儿ROP复发率显著低于对照组,差异有统计学意义[RR=0.23,95% CI(0.13,0.42), $P<0.001$]。

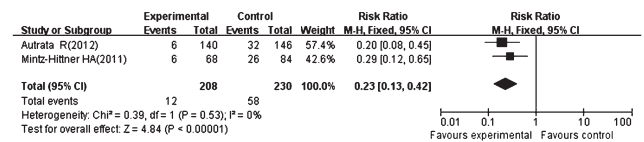


图1 两组患儿ROP复发率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of recurrence rate ROP in 2 groups

2.3.2 视网膜脱离率 3项研究(107例患儿,213只眼睛)报道了视网膜脱离率^[5-7],各研究间无统计学异质性($P=0.93$, $I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患儿视网膜脱离率显著低于对照组,差异有统计学意义[RR=0.27,95% CI(0.14,0.51), $P<0.001$]。

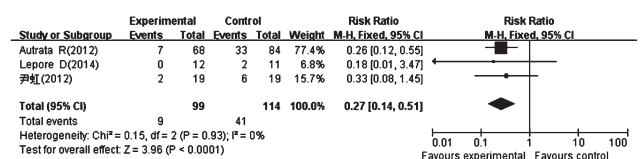


图2 两组患儿视网膜脱离率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of incidence of retinal detachment in 2 groups

2.3.3 附加病变消退时间 2项研究(95例患儿,190只眼睛)报道了附加病变消退时间^[6-7],各研究无统计学异质性($P=0.42$, $I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患儿附加病变的消退时间显著短于对照组,差异有统计学意义[MD=-1.31,95% CI(-1.47,-1.14), $P<0.001$]。

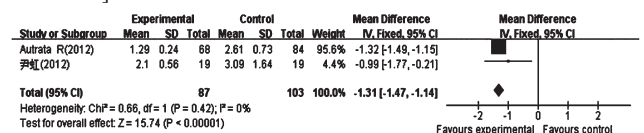


图3 两组患儿附加病变消退时间的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of resolution time of plus signs in 2 groups

2.4 屈光不正情况

仅1项研究(131例患儿,255只眼睛)报道了屈光不正发生情况^[4]。该研究结果显示,试验组ROP患儿近视屈光度显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.001$)。

2.5 不良反应

1项研究(12例患儿,23只眼睛)报道了不良反应^[5],经荧光素眼底血管造影发现,试验组患儿出现外周、后极部血管异常眼睛11只(91.6%),对照组发现异常眼睛4只(36.4%),两组比较差异无统计学意义($P=0.22$)。

3 讨论

VEGF在ROP发病过程中起着重要作用,VEGF水平过高是导致病理性新生血管生成的主要因素,VEGF抑制剂可通过降低VEGF水平,直接阻断ROP发病过程^[6]。值得注意的是,VEGF抑制剂不仅参与血管形成,还具有保护神经活性、调节血管、保护内皮细胞等作用,但在抑制VEGF水平的同时,也可能带来安全隐患。尽管VEGF治疗采用玻璃体腔内注射的方式给药,但药物仍可能进入血液循环系统而作用于全身。已有相关研究报道,成人玻璃体腔内注射VEGF抑制剂,可增加脑血管事件、心肌梗死、高血压等全身不良反应的发生风险。动物研究提示,玻璃体腔内注射VEGF抑制剂,进入血液循环达峰时间约为1周,而半衰期长达8周,且持续作用时间长,早产儿由于血脑屏障发育不完善,潜在安全性风险值得重视^[9]。

本研究共纳入5项RCT,合计381例患儿,754只眼睛。Meta分析结果显示,试验组患儿ROP复发率、视网膜脱离率、附加病变消退时间均显著性低于对照组,差异均有统计学意义。纳入的研究VEGF抑制剂均为玻璃体腔注射给药,给药快速,操作简单快捷,无需昂贵的设备和全身麻醉。但纳入研究贝伐单抗给药剂量不同,最佳剂量尚待后续研究证实。安全性方面,纳入研究报道安全性信息不足,仅1项研究报道可出现外周、后极部血管异常,但两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义。

本研究的局限性包括:(1)纳入RCT样本量较小,因均无法对受试者与实施者、研究结果测量者施盲,VEGF抑制剂治疗的安全性尚不足以证实;(2)纳入研究文种仅限中文和英文,可能出现偏倚。提示后续研究应探索VEGF抑制剂治疗的最佳剂量,并延长随访时间以证实长期有效性;尚需多中心、大样本、设计良好的研究进一步评估VEGF抑制剂的安全性。

综上所述,玻璃体腔注射VEGF抑制剂药物较激光光凝治疗ROP有效,但因其最佳给药剂量、安全性尚待大样本、设计

良好的研究进一步评估,尚不能完全替代目前指南推荐的激光光凝治疗。

参考文献

- [1] Lad EM, Hernandez-Boussard T, Morton JM, et al. Incidence of retinopathy of prematurity in the United States: 1997 through 2005[J]. *Am J Ophthalmol*, 2009, 148(3):451.
- [2] International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited[J]. *Arch Ophthalmol*, 2005, 123(7):991.
- [3] Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3⁺ retinopathy of prematurity[J]. *N Engl J Med*, 2011, 104(7):197.
- [4] Geloneck MM, Chuang AZ, Clark WL, et al. Refractive outcomes following bevacizumab monotherapy compared with conventional laser treatment: a randomized clinical trial[J]. *Jama Ophthalmol*, 2014, 132(2):145.
- [5] Lepore D, Quinn GE, Molle F, et al. Intravitreal bevacizumab versus laser treatment in type 1 retinopathy of prematurity: report on fluorescein angiographic findings[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(11):2212.
- [6] 尹虹,黎晓新,梁建宏.激光光凝及抗血管内皮生长因子单克隆抗体bevacizumab玻璃体腔注射治疗早产儿视网膜病变的疗效观察[J]. *中华眼底病杂志*, 2012, 28(1):15.
- [7] Atrata R, Krejcirová I, Senková K, et al. Intravitreal pegaptanib combined with diode laser therapy for stage 3⁺ retinopathy of prematurity in zone I and posterior zone II [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2012, 22(5):687.
- [8] Lorenz B, Stieger K. Retinopathy of prematurity: recent developments in diagnosis and treatment[J]. *Expert Rev Ophthalmol*, 2015, 10(2):167.
- [9] Saint-Geniez M, Maharaj ASR, Walshe TE, et al. Endogenous VEGF is required for visual function: evidence for a survival role on Muller cells and photoreceptors[J]. *PLoS One*, 2008, 3(11):e3554.

(收稿日期:2015-10-26 修回日期:2016-04-14)

(编辑:刘明伟)

《中国药房》杂志——RCCSE中国核心学术期刊, 欢迎投稿、订阅