

玻璃体腔注射雷珠单抗对比曲安奈德治疗糖尿病性黄斑水肿的 Meta 分析

周洁¹, 周函钰¹, 倪茂巍², 程建安^{1*} (1.浙江省立同德医院, 杭州 310007; 2.浙江省肿瘤医院, 杭州 310022)

摘要: 目的 通过系统评价比较雷珠单抗和曲安奈德治疗糖尿病性黄斑水肿的相关文献, 为临床指导用药提供依据。方法 在美国国立医学图书馆 Pubmed 数据库、Cochrane 数据库及万方数据库、中国知网、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普数据库中检索有关玻璃体腔注射雷珠单抗和曲安奈德的临床随机对照试验文献, 并对纳入文献进行风险评估, 提取文献中相关指标采用 Revman 5.3 软件进行 meta 分析, 同时绘制漏斗型图对发表偏倚进行检测。结果 共纳入符合条件文献 13 篇, 合计 579 例患者, 其中黄斑中心凹视网膜厚度[WMD=-7.56, 95%CI(-18.07, 2.94), $P=0.16$], 最佳矫正视力[WMD=0.04, 95%CI(0.03, 0.06), $P<0.000\ 01$], 眼压[WMD=-2.88, 95%CI(-3.61, -2.15), $P<0.000\ 01$]。结论 Meta 分析结果显示, 2 组患眼用药干预后, 发现雷珠单抗干预在最佳矫正视力和眼压值上均优于曲安奈德, 差异有统计学意义。而在改善黄斑中心凹视网膜厚度上两者差异不显著。

关键词: 雷珠单抗; 曲安奈德; 糖尿病性黄斑水肿; meta 分析

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2018)05-0719-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.05.021

引用本文: 周洁, 周函钰, 倪茂巍, 等. 玻璃体腔注射雷珠单抗对比曲安奈德治疗糖尿病性黄斑水肿的 Meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(5): 719-724.

Intravitreal Injection of Triamcinolone Acetonide Versus Ranibizumab in the Treatment of Diabetic Macular Edema: A Meta-analysis

ZHOU Jie¹, ZHOU Hanyu¹, NI Maowei², CHENG Jian'an^{1*} (1.Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310007, China; 2.Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To provide the basis for clinical guidance of diabetic macular edema(DME) drugs by compare the efficacy of ranibizumab and triamcinolone acetonide against DME use systematic review. **METHODS** Relevant randomized control trials about ranibizumab vesus triamcinolone acetonid were identified by searching electronic databases including Pubmed, Cochrane Library, Wanfang data, CNKI, CBM and VIP. The risk of extracted literatures were assessed, meta-analyses of relevant index were performed using RevMan 5.3 software, funnel plots were also used to detect the publication bias. **RESULTS** A total of 13 studies, involving 579 patients were included. Results of meta-analysis showed that central macular of retinal thickness(CRT) [WMD=-7.56, 95%CI(-18.07, 2.94), $P=0.16$], best corrected visual acuity(BCVA) [WMD=0.04, 95%CI(0.03, 0.06), $P<0.000\ 01$], intra-ocular tension [WMD=-2.88, 95%CI(-3.61, -2.15), $P<0.000\ 01$]. **CONCLUSION** Meta-analysis shows that the intervention with ranibizumab was better than that of triamcinolone acetonide on BCVA, CRT and intra-ocular pressure, the differences were significant.

KEY WORDS: ranibizumab; triamcinolone acetonid; diabetic macular edema; meta-analysis

糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是糖尿病严重眼部并发症之一, 可直接影响患者的视功能, 是糖尿病患者致盲的重要原因^[1]。近年来, 随着对 DME 发病机制的深入了解, 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,

VEGF)在 DME 病程中的重要地位得到广泛关注, 抗 VEGF 逐渐成为一线疗法^[2]。一系列针对 VEGF 的靶点药物应运而生。雷珠单抗最初于 2006 年 6 月被 FDA 批准用于治疗渗出型年龄相关黄斑病变(age-related macular degeneration, AMD), 并于

基金项目: 浙江省中医药科技计划项目(2018ZQ007); 浙江省医药卫生科技面上项目(2018KY033)

作者简介: 周洁, 女, 硕士, 助理研究员 Tel: (0571)88849079 E-mail: kenzei@163.com *通信作者: 程建安, 男, 硕士, 主管药师 Tel: (0571)88849123 E-mail: 383135441@qq.com

2012 年 8 月获准用于 DME^[3]。雷珠单抗在治疗包括 DME 在内的各种视网膜血管病变时,可显著提高 DME 患者视功能、降低黄斑中心凹厚度及改善 DME^[4]。但是由于该药被批准用于临床 DME 治疗的时间较短,尚缺乏大样本的临床统计数据,现有针对雷珠单抗的有效性、安全性文献因单个试验样本量不足易导致数据偏倚,故本研究针对已有关于雷珠单抗临床随机对照试验的报道进行数据收集,进一步明确雷珠单抗对 DME 的临床疗效。

目前临床治疗 DME 的另一种常用药物为人工合成激素类,其代表药曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA)作为最常用的糖皮质激素能有效抑制炎症反应^[5],它通过减少前列腺环素的产生,使血管通透性降低,减轻血-视网膜屏障的破坏,从而达到治疗目的^[6]。本研究通过综合文献中报道的 VEGF 靶点治疗药雷珠单抗及传统激素类药物 TA 在治疗 DME 中的疗效对比,增大样本数量,以获得更真实、可靠的结果。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 ①研究类型:公开发表的随机

表 1 中英文文献检索词

Tab. 1 Search words of Chinese and English literatures

中文关键词	英文主题词	英文款目词
糖尿病性黄斑水肿	Diabetic Macular Edema	"Diabetic Edema, Macular" or "Diabetic Irvine-Gass Syndrome" or "Diabetic Irvine Gass Syndrome" or "Diabetic Syndrome, Irvine-Gass" or "Diabetic Cystoid Macular Edema, Postoperative" or "Diabetic Macular Edema, Cystoid" or "Diabetic Edema, Cystoid Macular" or "Diabetic Cystoid Macular Dystrophy" or "Diabetic Macular Dystrophy, Dominant Cystoid" or "Diabetic Central Retinal Edema, Cystoid" or "Diabetic Cystoid Macular Edema"
雷珠单抗	Ranibizumab	"RhuFab V2" or "V2, RhuFab" or "Lucentis"
曲安奈德	Triamcinolone	"Volon" or "Aristocort"
随机对照	Randomized Controlled Trials	"Clinical Trials, Randomized" or "Trials, Randomized Clinical" or "Controlled Clinical Trials, Randomized"

1.3 资料提取与质量评价

文献初步检索、筛选由不同研究者独立进行检索后导入 Endnote X7 进行查重。然后逐篇阅读文题和摘要,按“1.1.2”标准进行排除,再进一步阅读试验性研究的全文,根据“1.1.1”对文献的研究设计、纳入患者、干预措施及观察结果进行评价,选择试验。纳入 RCT 的风险性评估采用 RevMan 5.3 软件进行评价。

1.4 统计分析

采用 RevMan 5.3 软件对纳入分析的文献进行 meta 分析。对于各研究结果间异质性无统计学意

义,采用固定效应模型进行数据合并、计算;异质性有统计学意义的,采用随机效应模型进行数据合并、计算^[7]。然后以漏斗图分析是否存在潜在的发表偏倚。数值型变量采用权重均数差值(WMD)及其 95%可信区间(CI)。

1.1.2 排除标准 ①不符合诊断标准的文献;②没有将实验对象进行随机分组;③未设对照组的试验;④雷珠单抗或 TA 与其他药物综合应用,未单独设其他药物对照组的试验;⑤文献中统计数值型指标时未采用平均值及标准差;⑥重复发表的文献;⑦数据无法提取或合并的文献。

1.2 文献检索

通过计算机检索以下数据库:英文数据库 PubMed、The Cochrane library,中文数据库 CBM、CNKI、维普和万方,检索时限均为各数据库建库至 2017 年 8 月,同时追溯纳入研究的参考文献。中英文检索词见表 1。

义的,采用固定效应模型进行数据合并、计算;异质性有统计学意义的,采用随机效应模型进行数据合并、计算^[7]。然后以漏斗图分析是否存在潜在的发表偏倚。数值型变量采用权重均数差值(WMD)及其 95%可信区间(CI)。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

在“1.2”项的数据库中键入检索词筛选后共检索到文献 58 篇,其中中文文献 18 篇,英文 40 篇,经阅读摘要及全文后逐层进行筛选,最终有 15 篇文献纳入研究,文献筛选流程见图 1,文献

基本信息见表 2。

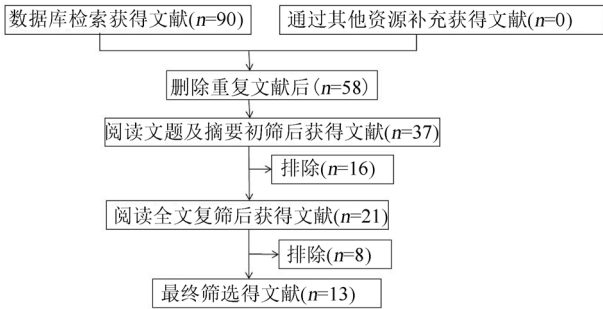


图 1 文献筛选流程及结果

Fig. 1 Literature screening process and results

2.2 纳入文献风险性评估

采用 RevMan 5.3 软件对纳入分析的文献进行风险性评估(图 2)，从上至下评价指标分别如下：

①随机分配方法；②分配方案是否隐藏；③盲法

具体措施(是否对临床试验参与者或结局指标测量者设盲)；④结果数据是否完整；⑤是否选择性报道结果；⑥是否有其他偏倚来源。对每条指标采用“低偏倚”“不清楚”(缺乏相关信息或偏倚情况不确定)的、“高偏倚”进行判定。如图所示，除⑥外，其余①~⑤低偏倚的百分比占绝大多数，表明纳入文献较大程度排除低质量或非盲法研究。

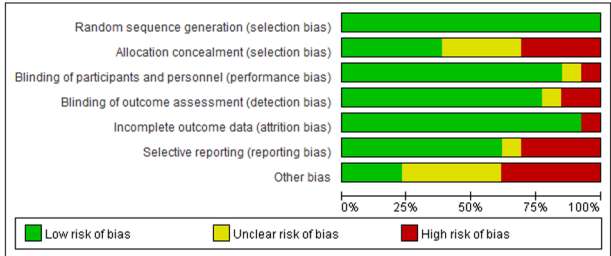


图 2 所有纳入文献风险性百分比评估

Fig. 2 Risk percentage assessment of all included literature

表 2 纳入研究文献基本信息

Tab. 2 General information of including literature studies

第一作者及发表年份	组别	例数	年龄/岁	干预措施 (均为玻璃体腔注射)	糖尿病性黄 斑水肿分期	治疗时间	检测指标
陈姗姗 2015 ^[8]	R 组	30 例	42~75	0.05 mL(0.5 mg)	II~IV 期	6 个月	眼压(mmHg)、CRT
	TA 组	30 例	42~75	0.05 mL(2 mg)			
丁莉娟 2016 ^[9]	R 组	15 例	62.68±6.43	0.05 mL	>III 期	3 个月	BCVA
	TA 组	15 例	63.64±6.55	0.05 mL			
	R+TA 组	15 例	59.31±5.97	R(0.05 mL)+TA(0.05 mL)			
董明霞 2015 ^[10]	R 组	16 例	40~65	0.05 mL(0.5 mg)	>III 期	3 个月	BCVA、CRT
	TA 组	11 例	40~65	0.05 mL(2 mg)			
季玲 2015 ^[11]	R 组	49 例	59.17±8.16	0.05 mL	II~IV 期	3 个月	BCVA、CRT、眼压(mmHg)
	TA 组	49 例	50.46±7.70	0.05 mL			
李海辉 2016 ^[12]	MLG 组	31 例	58.12±7.86	—	II~IV 期	6 个月	BCVA
	R+MLG 组	34 例	57.26±8.45	0.05 mL(0.5 mg)			
	TA+MLG 组	37 例	56.71±8.06	0.05 mL(2 mg)			
李洋 2016 ^[13]	R 组	33 例	55.88±8.11	0.05 mL	>III 期	3 个月	BCVA
	TA 组	28 例	56.37±9.24	0.05 mL			
薛山 2016 ^[14]	R 组	40 例	51.2±3.7	0.05 mL	>III 期	3 个月	BCVA
	TA 组	40 例	51.9±3.6	0.05 mL			
张旭 2014 ^[15]	TA 组	10 例	62.00±6.67	0.1 mL(4 mg)	>III 期	6 个月	CRT
	R 组	10 例	62.40±6.06	0.05 mL(0.5 mg)			
	TA+R 组	10 例	63.60±6.52	—			
张兆国 2016 ^[16]	R 组	30 例	62.4±3.4	0.05 mL	II~IV 期	6 个月	BCVA
	TA 组	30 例	63.1±2.9	0.05 mg			
万灵 2013 ^[17]	R 组	26 例	37~72	0.05 mL(0.5 mg)	II~IV 期	3 个月	眼压(mmHg)、CRT
	TA 组	28 例	37~72	0.1 mL(4 mg)			
朱宇东 2015 ^[18]	R 组	30 例	67±1.1	0.05 mL	II~IV 期	6 个月	BCVA、眼压(mmHg)
	TA 组	30 例	65±1.3	0.05 mL			
Munk2013 ^[19]	R 组	39 例	79.5±8.7	0.05 mg	>II 期	3 个月	CRT
	TA 组	29 例	48.4±17.5	0.05 mL			
Yumusak2016 ^[20]	R 组	15 例	61.8±5.5	0.05 mL(0.5 mg)	>II 期	3 个月	CRT
	TA 组	10 例	62.4±4.6	0.4 mg			
	地塞米松组	10 例	60.5±14.7	—			

注：R 组-雷珠单抗组；TA 组-曲安奈德组；MLG-黄斑区格栅样激光光凝；BCVA-最佳矫正视力；CRT-黄斑中心凹视网膜厚度。

Note: Group R-group of lizhuzumab; group TA- group of TA; MLG-macular region laser photocoagulation; BCVA-best corrected visual acuity; CRT-central macular retinal thickness.

2.3 CRT

9 项文献报道了雷珠单抗和 TA 治疗后 CRT 变化水平, 各研究间无统计学异质性($P=0.55$, $I^2=0$), 采用 fixed 固定效应模型进行分析, 见图 3 Meta 分析结果显示, 2 组比较差异无统计学意义 [$WMD=-7.56$, 95%CI(-18.07, 2.94), $P=0.16$], 表明在改善 CRT 方面, 雷珠单抗与 TA 疗效差异不具统计学意义。

2.4 BCVA

8 项研究报道了玻璃体腔注射雷珠单抗和 TA 治疗后 BCVA 变化水平, 各研究间无统计学异质性($P=0.42$, $I^2=0$), 采用固定效应模型进行分析, 见图 4。Meta 分析结果显示, 2 组比较差异有统计学意义

[$WMD=0.04$, 95%CI(0.03, 0.06), $P<0.000 01$]。证实玻璃体腔注射雷珠单抗治疗 DME 可以提高疗效, 显著改善患者的视力, 效果优于 TA, 值得推广和应用。

2.5 眼压

4 项研究报道了玻璃体腔注射雷珠单抗和 TA 治疗后眼压变化水平, 各研究间无统计学异质性($P=0.44$, $I^2=0$), 采用固定效应模型进行分析, 见图 5。Meta 分析结果显示, 2 组比较差异有统计学意义 [$WMD=-2.88$, 95%CI(-3.61, -2.15), $P<0.000 01$]。表明在控制眼压方面, 雷珠单抗干预优于 TA。

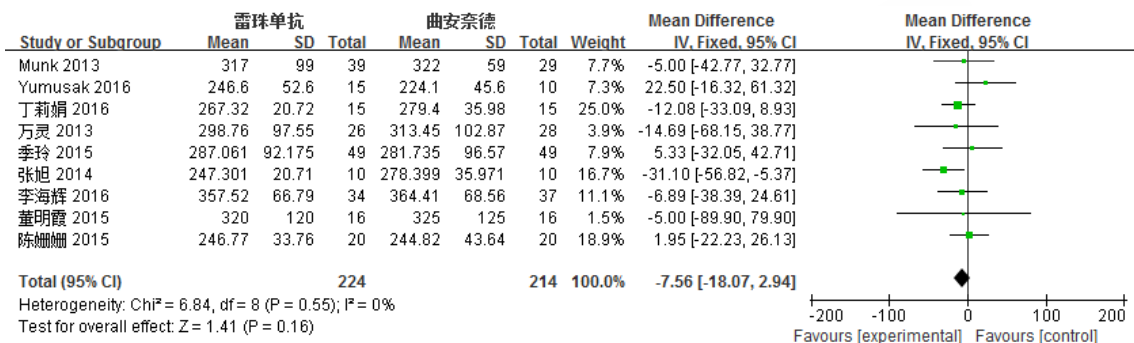


图 3 雷珠单抗和 TA CRT 指标比较 meta 分析森林图

Fig. 3 Forest plot of meta-analysis of ranibizumab and TA on CRT

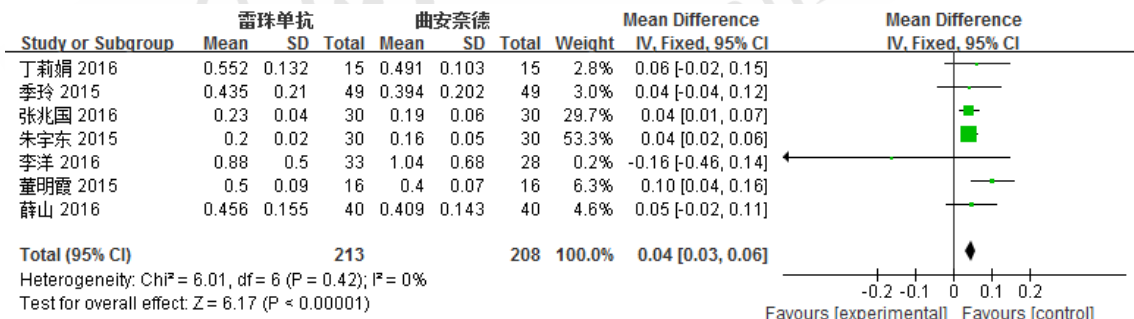


图 4 雷珠单抗和 TA BCVA 指标比较 meta 分析森林图

Fig. 4 Forest plot of meta-analysis of R versus TA on BCVA

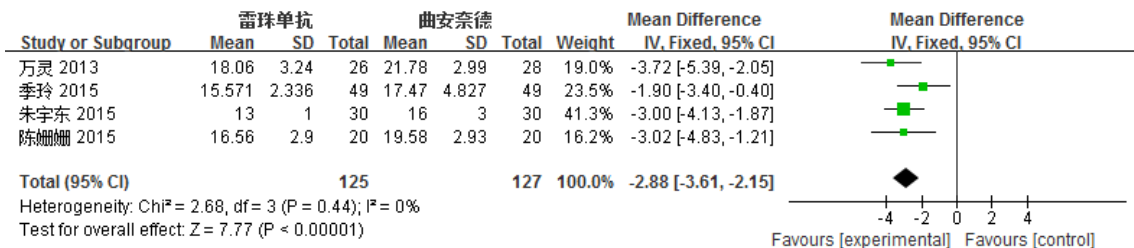


图 5 雷珠单抗和 TA 眼压指标比较 meta 分析森林图

Fig. 5 Forest plot of meta-analysis of ranibizumab and TA on intra-ocular tension

2.6 敏感性分析与发表偏倚分析

在 RevMan 5.3 软件中通过逐一剔除单项研究的方法观察该研究对合并效应量的影响,进行敏感性分析。如对 CRT 指标进行敏感性分析,分别剔除权重大的研究和权重小的研究重新进行 meta 分析。结果显示,剔除后的 $[WMD=-7.60, 95\%CI(-18.19, 2.98), P=0.16]$, 与未剔除前的 $[WMD=-7.56, 95\% CI(-18.07, 2.94), P=0.16]$, 结论一致,证明其结果较为稳定。对其他指标进行敏感性分析的结果均提示, meta 分析结果稳定性较好。以 CRT 指标绘制漏斗图,见图 6A。另由图 6B 和图 6C 可知,纳入研究基本在 95% CI 线内,左右基本对称且呈倒漏斗状,提示纳入研究的发表性偏倚较小。

3 讨论

DME 指糖尿病引起的黄斑中心凹一个视盘直径范围内细胞外液积聚所致的视网膜增厚或硬性渗出沉积^[1]。随着对 DME 发病机制的深入了解,针对 VEGF 为靶点的治疗方案得到广泛关注。目前用于眼部的抗 VEGF 药物主要有哌加它尼钠、贝伐单抗、雷珠单抗及阿柏西普^[2,21]。其中雷珠单抗是 VEGF 抗体衍生的人源化重组单克隆抗体片段,于 2012 年 8 月获美国 FDA 批准用于 DME^[22]。分子量约 48×10^3 D, 其小分子特性使得雷珠单抗较其他药物对视网膜组织有更好的穿透力、渗透性,玻璃体腔注射后可达到 50%~60% 的生物利用度。雷珠单抗较其他抗 VEGF 药物的优势还在于作用位点更广,它对多个具有生物学活性的 VEGF-A 异构体均具有良好的亲和力,有效拮抗其

与同源受体(VEGFR-1 和 VEGFR-2)结合^[23],从而阻止视网膜血管病变中继发视功能障碍效应。

目前临床上 DME 首诊治疗有 2 种重要选择,除了上述玻璃体腔注射血管内皮生长因子抑制剂(anti-VEGF)外,还有另一种传统治疗方式是玻璃体腔注射激素(本研究主要研究 TA)。TA 为一类人工合成、非水溶性含氟长效糖皮质激素,主要作用机制是通过抗炎增加血管紧张性,降低炎症血管通透性和纤维蛋白样渗出,使得血-房水屏障更加稳定,抑制上皮细胞增殖以及新生血管生成。

本研究共纳入符合条件文献 13 篇,合计 579 例患者,本研究共选取 3 个检测指标,其中 CRT 指标 $[WMD=-7.56, 95\%CI(-18.07, 2.94), P=0.16]$, BCVA 指标 $[WMD=0.04, 95\%CI(0.03, 0.06), P<0.000 01]$, 眼压指标 $[WMD=-2.88, 95\%CI(-3.61, -2.15), P<0.000 01]$ 。Meta 分析结果显示,2 组患眼用药干预后,发现雷珠单抗干预在 BCVA 和眼压值上均优于 TA,差异有统计学意义。

本研究尚存在一定局限性:①搜索获得文献中有部分因统计数据采用中位数法,无法换算成平均值±标准差,对该类文献进行删除未纳入最终分析,影响最终数据样本量;②纳入的研究中混杂因素较多;如糖尿病的病程、DME 的分期、注药时间等,文献中尚未全部明确说明,可能对最终数据有一定影响;③纳入研究的例数依然有限;④部分文献未统计随访时间及随访例数。针对上述问题,本研究仍需进行更多长期随访的高质量大样本临床试验进行验证。

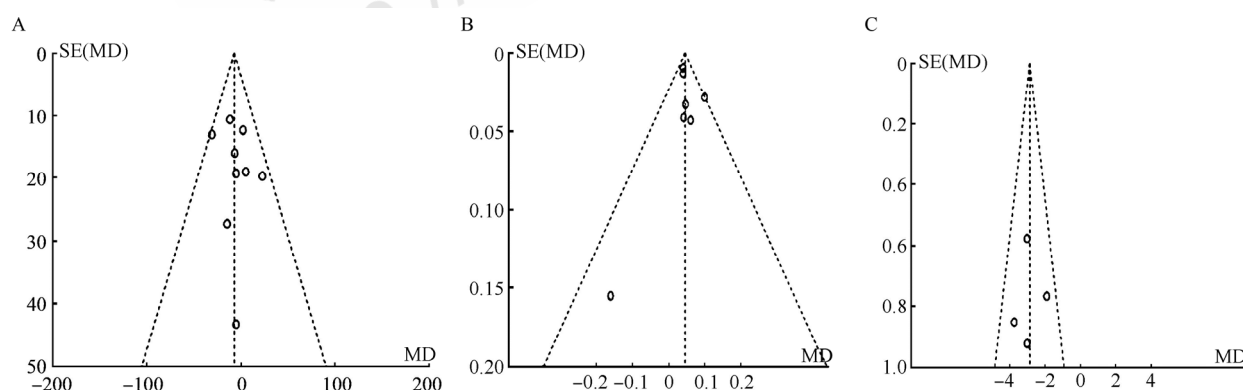


图 6 漏斗图

A—CRT 指标; B—BCVA 指标; C—眼压指标。

Fig. 6 Funnel plot

A—CRT index; B—BCVA index; C—intra-ocular tension.

REFERENCES

- [1] KIM S J. Diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(6): 1228.
- [2] STEWART M W. Anti-VEGF therapy for diabetic macular edema [J]. *Curr Diab Rep*, 2014, 14(8): 510.
- [3] MASSIN P, BANDELLO F, GARWEG J G, et al. Safety and efficacy of Ranibizumab in diabetic macular edema (resolve study) A 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(11): 2399-2405.
- [4] Brown D M, Nguyen Q D, Marcus D M, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(10): 2013-2022.
- [5] QIU K F, HUANG S H, CAI B L, et al. Optimization of triamcinolone acetonide-loaded solid lipid nanoparticles formula by central composite design and response surface methodology [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2012, 29(10): 920-924.
- [6] JONAS J B, DEGENER R F, KAMPETER B A, et al. Duration of the effect of intravitreal triamcinolone acetonide as treatment for diffuse diabetic macular edema [J]. *Am J Ophthalmol*, 2004, 138(1): 158-160.
- [7] LIU M B, LI N, ZHENG B, et al. Clinical efficacy on probucol against atherosclerosis: a meta-analysis [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2017, 34(4): 579-586.
- [8] 陈珊珊, 杨鹏飞, 白晶晶. 雷珠单抗玻璃体腔注射治疗糖尿病性黄斑水肿的临床观察[J]. *厦门科技*, 2015(6): 59-62.
- [9] 丁莉娟. 雷珠单抗联合曲安奈德玻璃体腔注射治疗糖尿病弥漫性黄斑水肿的疗效分析[J]. *中国实用医刊*, 2016, 43(19): 117-119.
- [10] DONG M X, LI D Q, DONG R J, et al. Efficacy of different cost of intravitreal injection in the treatment of diffuse diabetic macular edema [J]. *Chin J Pract Ophthalmol*(中国实用眼科杂志), 2015, 33(9): 980-984.
- [11] JI L. Efficacy of intravitreal injection of TA and monoclonal antibodies in the treatment of diabetic macular edema [D]. Urumchi: Xinjiang Medical University, 2015.
- [12] 李海辉, 王彦荣, 刘洋, 等. 三种方法治疗糖尿病性黄斑水肿的对比研究[J]. *中国临床研究*, 2016(9): 1248-1251.
- [13] LI Y, LI Q M, WANG M H, et al. Efficacy comparison between injection of intravitreal ranibizumab and triamcinolone as a preoperative adjunct before vitrectomy surgery for proliferative diabetic retinopathy [J]. *Chin J Pract Ophthalmol*(中国实用眼科杂志), 2016, 34(6): 559-563.
- [14] XUE S, CHEN P, LIU W, et al. Intravitreal injection of ranibizumab versus triamcinolone acetonide for diabetic macular edema [J]. *Int Med Health Guid News*(国际医药卫生导报), 2016, 22(20): 3149-3151.
- [15] ZHANG X. To explore the evaluate outcomes of diabetic macular edema by Triamcinolone acetonide and Lucentis [D]. Guangzhou: Jinan University, 2014.
- [16] ZHANG Z G, MA W X, ZHANG W, et al. Clinical effect of treating diabetic macular edema by vitreous cavity injection of ranibizumab and triamcinolone acetonide [J]. *World News Digest*(世界最新医学信息文摘), 2016, 16(65): 7-11.
- [17] WAN L, WANG R, ZHONG J. Investigation on lucentis inhibition to macular edema in diabetic retinopathy [J]. *J Chin Ophthalmol & Otorhinolaryngol*(中医眼耳鼻喉杂志), 2013, 3(4): 204-207.
- [18] 朱宇东. 玻璃体内注射雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿 30 例临床观察[J]. *中国民族民间医药*, 2015, 24(24): 111-112.
- [19] MUNK M, KISS C, HUF W, et al. Therapeutic interventions for macular diseases show characteristic effects on near and distance visual function [J]. *Retina*, 2013, 33(9): 1915-1922.
- [20] YUMUSAK E, ORNEK K, DIKEL N H. Comparison of choroidal thickness changes following intravitreal dexamethasone, ranibizumab, and triamcinolone in eyes with retinal vein occlusion [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2016, 26(6): 627-632.
- [21] BANDELLO F, BERCHICCI L, LA S C, et al. Evidence for anti-VEGF treatment of diabetic macular edema [J]. *Ophthalmic Res*, 2012, 48(Suppl 1): 16-20.
- [22] LANG G E, BERTA A, ELDEM B M, et al. Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0.5 mg in diabetic macular edema: interim analysis of the RESTORE extension study [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(10): 2004-2012.
- [23] BANDELLO F, BENEDETTO U D, KNUTSSON K A, et al. Ranibizumab in the treatment of patients with visual impairment due to diabetic macular edema [J]. *Clin Ophthalmol*, 2011(5): 1303-1308.

收稿日期: 2017-08-18

(本文责编: 李艳芳)