

抗 VEGF 辅助 PPV 治疗增生性糖尿病视网膜病变的效果及作用机制分析

范思均^{1,2}, 蔡春梅², 黄厚斌¹, 梁歌²

基金项目:海南省重点研发计划基金项目(No. ZDYF2016131); 三亚市医疗卫生科技创新项目(No. 2015YW17)

作者单位:¹(572013)中国海南省三亚市,中国人民解放军总医院海南分院;²(100088)中国北京市,中国人民解放军火箭军总医院

作者简介:范思均,博士,主治医师,研究方向:晶状体病及玻璃体视网膜疾病的基础及临床研究。

通讯作者:梁歌,主任医师,研究方向:白内障、视网膜病变。liangge01@126.com

收稿日期:2017-07-05 修回日期:2017-09-01

Effects and mechanism of anti-VEGF assisted PPV in the treatment of proliferative retinopathy

Si-Jun Fan^{1,2}, Chun-Mei Cai², Hou-Bin Huang¹, Ge Liang²

Foundation items: Hainan Key Research and Development Plan Fund Project (No. ZDYF2016131); Sanya Medical Science and Technology Innovation Project(No. 2015YW17)

¹Department of Ophthalmology, Hainan Branch of PLA General Hospital, Sanya 572013, Hainan Province, China; ²Department of Ophthalmology, Rocket Army General Hospital of PLA, Beijing 100088, China

Correspondence to: Ge Liang. Department of Ophthalmology, Rocket Army General Hospital of PLA, Beijing 100088, China. liangge01@126.com

Received:2017-07-05 Accepted:2017-09-01

Abstract

• **AIM:** To investigate the effects and mechanism of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) assisted pars plana vitrectomy (PPV) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy (PDR).

• **METHODS:** A total of 92 patients (92 eyes) with PDR treated by PPV were divided into the simple PPV group (41 patients with 41 affected eyes) and the combined treatment group (51 patients with 51 affected eyes) according to whether the patient underwent intravitreal injection of Ranibizumab (IVR). The combined treatment group was treated with IVR at 5-7d before PPV. The surgical time, times of electrocoagulation, silicone oil filling rate, the incidence of postoperative complications, LogMAR BCVA of affected eyes, levels of VEGF and pigment epithelium derived factor (PEDF) in aqueous

humor and vitreous body were compared between the two groups.

• **RESULTS:** The surgical time was shorter, the times of electrocoagulation was less, the silicone oil filling rate and the incidence rates of iatrogenic retinal hole and vitreous body hematocoele were lower in the combined treatment group than in the simple PPV group ($P<0.05$). Levels of VEGF and PEDF in aqueous humor and vitreous body of the combined treatment group during PPV were lower than those in the simple PPV group ($P<0.05$). The LogMAR BCVA of the affected eyes of the combined treatment group in 3mo after surgery was better than that of the simple PPV group ($P<0.05$).

• **CONCLUSION:** IVR combined with PPV can reduce the perioperative levels of VEGF and PEDF, reduce the times of electrocoagulation and the incidence of iatrogenic retinal hole and vitreous body hematocoele, and improve the visual acuity of patients with PDR.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; proliferative; ranibizumab; vascular endothelial growth factor; visual acuity

Citation: Fan SJ, Cai CM, Huang HB, *et al.* Effects and mechanism of anti-VEGF assisted PPV in the treatment of proliferative retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2017;17(10):1908-1911

摘要

目的:探讨抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)辅助玻璃体切割术(pars plana vitrectomy, PPV)治疗增生性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)的效果及作用机制。

方法:将92例眼行PPV的PDR患者,根据术前有无玻璃体腔注射雷珠单抗(intravitreal ranibizumab, IVR)分为单纯PPV组(41例41眼)和联合治疗组(51例51眼),其中联合治疗组于PPV术前5~7d进行IVR。比较两组手术时间、电凝次数、硅油填充率、术后并发症发生率、术后3mo患眼BCVA及手术前后不同时间点房水和玻璃体VEGF、色素上皮衍生因子(pigment epithelium-derived factor, PEDF)含量。

结果:联合治疗组手术时间短于单纯PPV组,电凝次数少于PPV组,硅油填充、医源性视网膜裂孔及玻璃体再积血的几率均低于单纯PPV组,差异均有统计学意义($P<0.05$);联合治疗组PPV时房水及玻璃体VEGF、PEDF含量低于单纯PPV组,差异均有统计学意义($P<$

0.05); 联合治疗组术后 3mo 患眼 BCVA 好于单纯 PPV 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

结论: IVR 联合 PPV 治疗 PDR 可降低 PPV 围手术期 VEGF、PEDF 水平, 减少术中电凝次数, 降低术后医源性视网膜裂孔及玻璃体再积血发生率, 提高视力水平。

关键词: 糖尿病视网膜病变; 增生性; 雷珠单抗; 血管内皮生长因子; 视力

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.10.27

引用: 范思均, 蔡春梅, 黄厚斌, 等. 抗 VEGF 辅助 PPV 治疗增生性糖尿病视网膜病变的效果及作用机制分析. 国际眼科杂志 2017;17(10):1908-1911

0 引言

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病较为常见的微血管病变, 其中 1.5% 的患者可发展为增生性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR), 是致盲的主要原因之一^[1]。既往研究指出, 玻璃体内血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 参与 PDR 的发展过程^[2]。玻璃体切割术 (pars plana vitrectomy, PPV) 是临床中治疗 PDR 的有效方法, 不仅可缓解视网膜缺血、缺氧状态, 还可清除玻璃体内表达过高的促血管生成因子。多数学者认为, PPV 术前眼内 VEGF 浓度与术后并发症密切相关, 可通过术前抗 VEGF 治疗降低眼内 VEGF 浓度, 减少围手术期并发症^[3]。然而, 术前抗 VEGF 也可能加重视网膜缺血, 使得原发病情更加复杂。雷珠单抗 (ranibizumab) 是所有特异性人类 VEGF 亚型单克隆抗体片段的重组体, 可穿透视网膜与所有 VEGF-A 亚型结合, 发挥抗 VEGF 的作用。本研究通过对 PDR 患者进行玻璃体腔注射雷珠单抗 (intravitreal ranibizumab, IVR) 联合 PPV 治疗, 分析联合治疗效果及 IVR 后 VEGF、色素上皮衍生因子 (pigment epithelium-derived factor, PEDF) 的变化, 进一步探讨抗 VEGF 辅助 PPV 治疗 PDR 的作用机制, 现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性分析 2014-04/2017-04 于我院行 PPV 的 PDR 患者 92 例 92 眼。纳入标准: (1) 确诊为 2 型糖尿病, 诊断标准符合 1999 年世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 2 型糖尿病相关诊断标准^[4]; (2) 经专业眼科医师行眼底检查或眼底荧光血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 确诊为 PDR III ~ IV 期^[5]。排除标准: (1) 合并中重度白内障、眼部感染性疾病、青光眼、高度近视、眼外伤、眼部手术史者; (2) 控制不良的糖尿病、高血压; (3) 严重肝肾功能障碍、中枢神经系统病变合并出血或血栓性疾病、凝血功能异常者; (4) 曾接受 IVR 或其它抗 VEGF 治疗、有视网膜光凝治疗史、PPV 史者; (5) 雷珠单抗用药禁忌证者; (6) 过敏体质; (7) 临床资料不全者。根据术前是否进行 IVR 分为单纯 PPV 组 (41 例 41 眼) 和联合治疗组 (51 例 51 眼), 两组患者性别、年龄、糖尿病病程、患眼最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、PDR 分期等一般资料比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。本研究经医院伦理委员会审批通过, 患者均知

情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 联合治疗组于 PPV 术前 5 ~ 7d 行 IVR, IVR 前 3d 使用 10g/L 左氧氟沙星滴眼液滴眼, 4 次/d; 按照常规眼内手术操作表面麻醉后冲洗结膜囊, 26G 注射针在颞上方距离角膜缘后 3.5mm 处球结膜向玻璃体内垂直进针, 注射雷珠单抗 (10mg/mL) 0.05mL, 拔针后无菌棉签压迫注射点 1min, 结膜囊内涂妥布霉素地塞米松眼膏, 无菌眼罩覆盖术眼 1d, 联合治疗组 IVR 术后抗生素滴眼液滴眼 3d, 4 次/d。采用 Constellation 玻璃体切割仪 (博士伦公司), 切口制备采用两步法, 穿刺刀呈 30° ~ 40° 斜行穿刺结膜和巩膜直至套管顶端, 再以垂直方向进入玻璃体。术中清除混浊的屈光间质、切割玻璃体视网膜纤维血管增膜, 解除对视网膜的牵拉, 活动出血部位行电凝止血。所有患者均行全视网膜光凝术治疗。医源性视网膜裂孔行激光光凝封闭裂孔, 并酌情填充硅油。术毕拔除巩膜套管, 齿镊夹夹闭穿刺口, 如切口有明显渗漏, 采用 8-0 可吸收线关闭切口。两组患者 PPV 术均由同一位经验丰富的医师完成。

1.2.2 VEGF 和 PEDF 的检测 联合治疗组分别于 IVR 前、PPV 术时用 1mL 注射器由角膜缘穿刺进入前房取前房水; 单纯 PPV 组仅于 PPV 术时采集前房水。两组患者均于玻璃体切割时取玻璃体, -20℃ 低温保存。根据酶联免疫吸附实验 (ELISA) 试剂盒 (武汉博士德生物工程有限公司) 操作说明检测房水和玻璃体中 VEGF、PEDF 含量。主要步骤: 加标准品在 96 孔酶标包被板上, 设标准孔 12 孔, 剂量依次由低到高, 每个剂量设置 2 个平行孔; 加样本稀释至 40μL, 再加待测样品 10μL, 孵育 30min, 将 30 倍浓缩洗涤液用蒸馏水稀释 30 倍后备用; 洗涤 5 次后加入酶标试剂 50μL, 孵育 30min; 洗涤 5 次, 显色; 每孔加终止液 50μL 终止反应; 450nm 波长下依次测定各孔吸光值, 建立标准曲线, 计算各样本含量。

1.2.3 术后随访 随访行裂隙灯显微镜、光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT)、眼压检查等, 观察眼底情况, 记录术后 3mo 患眼 BCVA (LogMAR); 根据玻璃体腔及视网膜病变情况, 行视网膜光凝治疗或 PPV 术。

统计学分析: 采用 SPSS18.0 统计学软件进行数据分析, 计数资料采用 (n, %) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者手术时间和电凝次数及硅油填充率比较 联合治疗组手术时间短于单纯 PPV 组, 电凝次数少于单纯 PPV 组, 硅油填充率低于单纯 PPV 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.2 两组 VEGF 和 PEDF 浓度的比较 联合治疗组 PPV 时房水 VEGF、PEDF 水平均低于 IVR 前, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。联合治疗组 PPV 时房水及玻璃体 VEGF、PEDF 水平均低于单纯 PPV 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.001$), 见表 3。

2.3 两组术前及术后 3mo 患眼 BCVA 的比较 两组术后 3mo 患眼 BCVA 均较治疗前改善, 且联合治疗组改善更为明显, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表1 两组患者一般资料的比较

组别	眼数	男/女	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	病程($\bar{x}\pm s$,a)	BCVA($\bar{x}\pm s$)	PDR分期(眼)		
						IV期	V期	VI期
联合治疗组	51	29/22	54.16±4.26	10.34±3.34	1.72±0.64	20	22	9
单纯PPV组	41	26/15	55.29±5.07	11.87±4.61	1.79±0.61	16	19	6
χ^2/t		0.406	1.162	1.844	0.532	0.179		
<i>P</i>		0.524	0.248	0.068	0.596	0.914		

注:联合治疗组:术前IVR联合PPV术;单纯PPV组:行PPV术。BCVA检查采用国际标准视力表,统计分析时换算为最小分辨角对数(LogMAR)视力。

表2 两组患者手术时间、电凝次数及硅油填充率比较

组别	眼数	手术时间(min)	电凝次数(次)	硅油填充(眼,%)
联合治疗组	51	61.26±8.29	0.55±0.26	3(6)
单纯PPV组	41	78.31±10.65	1.32±0.39	9(22)
χ^2/t		8.636	11.320	5.174
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.023

注:联合治疗组:术前IVR联合PPV术;单纯PPV组:行PPV术。

表3 两组VEGF和PEDF浓度的比较

组别	眼数	IVR前		PPV时			
		房水VEGF	房水PEDF	房水VEGF	房水PEDF	玻璃体VEGF	玻璃体PEDF
		(pg/mL)	(pg/mL)	(pg/mL)	(pg/mL)	(μ g/mL)	(μ g/mL)
联合治疗组	51	412.26±51.29	1461.26±351.10	179.64±35.16	921.26±341.02	910.06±451.06	0.71±0.42
单纯PPV组	41			422.49±47.75	1524.64±375.22	1684.26±529.34	1.13±0.51
χ^2/t				28.079	8.066	8.216	4.322
<i>P</i>				<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:联合治疗组:术前IVR联合PPV术;单纯PPV组:行PPV术。

2.4 两组患者术中及术后并发症发生率比较 两组患者均未出现脉络膜脱落、眼内炎症等并发症,两组患者一过性高血压、前房渗出生率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。联合治疗组医源性视网膜裂孔、玻璃体再积血发生率分别为8%、12%,均低于单纯PPV组(32%、37%),差异均有统计学意义($P<0.05$),见表5。

3 讨论

PPV术是治疗PDR的重要手段,可彻底清除增殖膜,恢复视网膜解剖位置^[6]。然而,DR患者血管容易渗血,加之术中需剥离增殖膜,上面附有大量的新生血管,可能造成医源性裂孔及术中出血量增多。VEGF浓度异常升高是PDR重要病理改变之一^[7]。VEGF在眼内视网膜色素上皮细胞、神经元、血管内皮细胞中均有表达,有增加血管通透性、促进炎症反应、促进细胞移行等生理特性;高糖病理状态下,低氧、炎症反应均可诱导VEGF表达增加。多项研究显示,PDR的发生与VEGF密切相关,且增生越严重,眼内VEGF浓度越高,两者呈正相关^[8]。VEGF高表达参与PDR的机制较为复杂,至今尚未完全阐明,可能与以下几方面有关:(1)VEGF与VEGF受体1相结合后,以自分泌的方式上调PEDF表达,维持VEGF/PEDF平衡;(2)在炎症、缺氧等刺激下,VEGF呈高表达,可上调PEDF表达,促使VEGF、VEGF受体2、人细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)等炎性介质释放,增加血管通透性;(3)VEGF升高还可介导眼内炎性介质,如转化生长因子 β 1(TGF- β 1)、白介素6(IL-6)等呈高表达,加快PDR进程;促使新生血管生成,造成视网膜血管功能障碍^[9-10]。基于VEGF在PDR发病中的作用,抗

表4 两组术前及术后3mo患眼BCVA的比较

组别	眼数	术前	术后3mo
联合治疗组	51	1.72±0.64	0.70±0.34
单纯PPV组	41	1.79±0.61	0.87±0.42
<i>t</i>		0.532	2.146
<i>P</i>		0.596	0.035

注:联合治疗组:术前IVR联合PPV术;单纯PPV组:行PPV术。

表5 两组患者术中及术后并发症发生率比较

组别	眼数	眼(%)			
		医源性视网膜裂孔	玻璃体再积血	一过性高血压	前房渗出
联合治疗组	51	4(8)	6(12)	11(22)	6(12)
单纯PPV组	41	13(32)	15(37)	12(29)	4(10)
χ^2		8.593	7.948	0.719	0.095
<i>P</i>		0.003	0.005	0.397	0.758

注:联合治疗组:术前IVR联合PPV术;单纯PPV组:行PPV术。

VEGF辅助PPV治疗PDR尤为重要^[11]。雷珠单抗是一种结合和抑制VEGF-A亚型及其活性降解产物的人源化单克隆抗体片段,有很好的视网膜穿透力,可阻止血管渗漏和抑制新生血管生成,降低血管通透性,食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准其用于治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性^[12]。

本组研究中,联合治疗组手术时间短于单纯PPV组,术中电凝次数少于单纯PPV组,与冯萧萧等^[13]研究结果一致,认为PPV术前行IVR治疗,可抑制新生血管生成,减少术中新生血管渗漏及新生血管出血。本研究中,联合

治疗组 PPV 时房水和玻璃体 VEGF 浓度明显下降,且低于 IVR 前及单纯 PPV 组 PPV 时房水和玻璃体 VEGF 浓度的结论也证实了该猜想。另外,本研究中,联合治疗组行 PPV 时房水和玻璃体 PEDF 浓度也较单纯 PPV 组明显下降($P < 0.05$),可见抗 VEGF 可降低 PDR 患者 PPV 治疗时房水及玻璃体中 VEGF、PEDF 浓度。

以往临床认为 PDR 是 PPV 联合眼内填充的适应证,可屏障血管生成因子,减少新生血管生成,保持玻璃体透明。随后不少研究证明,PPV 术中,如彻底清除 PDR 患者眼内机化膜,且未出现视网膜裂孔,无需行硅油或气体填充^[14]。本研究中,联合治疗组硅油填充的几率低于单纯 PPV 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。手术安全性是临床关注的重点问题,魏雁涛等^[15]研究认为联合治疗术后医源性视网膜裂孔发生率低。本研究中,与单纯 PPV 组相比,联合治疗组医源性视网膜裂孔、玻璃体再积血的发生率更低。国内一项纳入 7 项随机对照研究,涉及 391 眼的 Meta 分析显示,抗 VEGF 药物联合 PPV 治疗 PDR 可降低医源性视网膜裂孔和玻璃体再出血的发生^[16]。医源性视网膜裂孔发生率降低可能与术前使用抗 VEGF 药物,可抑制增殖膜新生血管生成、血管渗漏,减轻组织水肿,减轻增殖膜与视网膜之间的粘连有关。有学者报道,抗 VEGF 药物治疗可能引起机化膜收缩,加重视网膜脱落,引起视网膜裂孔^[17]。本研究中,未出现由 IVR 引起的视网膜脱落,我们认为与 PDR 处于活动期、雷珠单抗用药时机有一定关系。玻璃体再出血的原因较多,如术中玻璃体体积清除不彻底继续释放、术中止血不充分、增生条膜分离不彻底、新生血管渗血等,联合治疗组术前 IVR 治疗可促使新生血管萎缩,提供清晰的手术视野,彻底清除玻璃体体积血,切断和分离增生条膜,并行彻底止血,有利于降低玻璃体再出血发生率^[18]。术后一过性高眼压是临床较为常见的并发症之一,主要与手术反应、术中填充物应用有关,两组术后一过性高眼压发生率无明显差异。

综上所述,与单纯 PPV 相比,IVR 联合 PPV 治疗 PDR,在缩短手术时间、减少术中电凝次数、降低医源性视网膜裂孔及玻璃体再积血发生率、改善视力水平上更具优势,其机制为 IVR 可降低 VEGF、PEDF 水平,抑制新生血管生成。本研究尚存在局限性:(1)本研究为回顾性分析,在病例选择上可能存在偏倚,有待进行大范围、多中心、前瞻性研究,提高研究结果的客观性;(2)PPV 术后房水 VEGF、PEDF 水平也会发生变化,但本研究中基于伦理学的问题,未采集 PPV 术后房水进行检验,还有待进一步研究探讨。

参考文献

1 周纯,牛佳媛,蔡洁,等.糖尿病视网膜病变细胞因子及视网膜血流变化的意义.国际眼科杂志 2015;15(6):1030-1032

2 秦明.羟苯磺酸钙对糖尿病性视网膜病变患者的疗效及其对血清 hs-CRP、VEGF 和 IGF-1 的影响.山东医药 2015;55(37):39-40

3 解正高,陈放,朱俊,等. Ranibizumab 辅助的 23G 玻璃体切割术治疗严重增生性糖尿病视网膜病变的疗效及安全性评价.中华实验眼科杂志 2015;33(12):1113-1117

4 World Health Organisation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications; report of a World Health Organisation Collaborations. *Diabetic Medicine* 1999;15(7):539-553

5 中华医学会眼科学会眼底病学组.我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年).中华眼科杂志 2014;50(11):851-865

6 傅维娜,陈梅珠,王云鹏.手术前玻璃体腔注射雷珠单抗对增生型糖尿病视网膜病变患眼玻璃体切割手术操作时间及术后视力的影响.中华眼底病杂志 2016;32(1):26-30

7 李冰.抗血管内皮生长因子在辅助增生性糖尿病视网膜病变手术治疗中的应用.中华实验眼科杂志 2017;35(1):87-92

8 饶玉萍,徐玲娟,肖紫云,等.增生型糖尿病视网膜病变患者血浆和玻璃体中 VEGF 和低密度脂蛋白受体相关蛋白 6 的表达及其相关性.眼科新进展 2016;36(3):278-280

9 陈小瑾.康柏西普联合玻璃体切割术治疗增生性糖尿病视网膜病变的疗效分析.湖南师范大学学报(医学版) 2016;13(6):136-138

10 王云鹏,陈小红,陈梅珠,等.增生性 DR 玻璃体腔注射 ranibizumab 前后房水中 VEGF 和 PEDF 水平的变化.中华实验眼科杂志 2016;34(1):60-64

11 冯希敏,祁颖,张凤妍,等.玻璃体内注射雷珠单抗联合玻璃体切割术治疗增生型糖尿病视网膜病变的疗效观察.眼科新进展 2016;36(11):1079-1081

12 吕慧,明敏,艾明,等.雷珠单抗注射液玻璃体腔内注射联合黄斑格栅样光凝治疗糖尿病黄斑水肿.中国基层医药 2013;20(2):22-23,24

13 冯萧萧,肖丽波,胡竹林,等.单纯 23G 玻璃体切割术与玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子单克隆抗体 ranibizumab 联合 23G 玻璃体切割术治疗增生型糖尿病视网膜病变对比观察.中华眼底病杂志 2014;30(2):193-194

14 余海澄,段安丽,齐越,等.玻璃体切割联合重硅油眼内填充术治疗高度近视黄斑裂孔视网膜脱离的疗效评估.中华实验眼科杂志 2015;33(2):171-174

15 魏雁涛,蒋欣桐,张钊填,等.玻璃体腔注射雷珠单抗对增生型糖尿病视网膜病变患眼微创玻璃体切割手术及术后视力的影响.中华眼底病杂志 2015;31(4):337-340

16 计岩,赵敏.贝伐单抗辅助玻璃体切除术治疗增生性糖尿病视网膜病变疗效的系统评价.重庆医科大学学报 2013;38(12):1476-1481

17 梁建宏,黎晓新.增生型糖尿病视网膜病变玻璃体切割术中眼内填充物和抗血管内皮生长因子药物应用利弊.中华眼底病杂志 2016;32(5):527-528

18 马列,黎晓新.玻璃体腔注射雷珠单抗对增生性糖尿病视网膜病变玻璃体切割术后再出血的防治作用.中华实验眼科杂志 2017;35(1):69-72