

多焦点人工晶体治疗老年性白内障的安全性和有效性: 随机对照临床试验方案

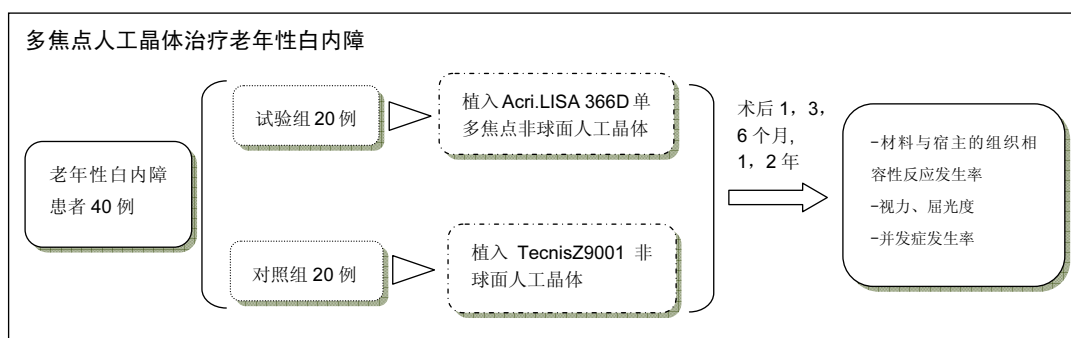
余萍, 王青, 刘玲玲(青海大学附属医院眼科, 青海省西宁市 810001)

引用本文: 余萍, 王青, 刘玲玲. 多焦点人工晶体治疗老年性白内障的安全性和有效性: 随机对照临床试验方案[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(47):7139-7144.

DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2016.47.021

ORCID: 0000-0003-3182-6692(余萍)

文章快速阅读:



余萍, 1979 年生, 土族, 主治医师, 主要从事白内障眼底病的研究。

通讯作者: 余萍, 青海大学附属医院眼科, 青海省西宁市 810001

中图分类号: R318

文献标识码: B

文章编号: 2095-4344

(2016)47-07139-06

稿件接受: 2016-10-14

文题释义:

老年性白内障: 即年龄相关性白内障, 是指中老年开始发生的晶状体混浊, 随着年龄增加, 患病率明显增高。因其主要发生于老年人, 习惯称之为老年性白内障。

多焦点人工晶体: 是对入射光进行折射或是衍射而使远近不同物体的光线都可以在视网膜上成像, 从而使患者的全程视力都得到提高。根据设计原理的差异, 临床上使用的多焦点人工晶体主要分为折射型、衍射型和折射/衍射型 3 种类型。

摘要

背景: 白内障超声乳化摘除联合人工晶状体植入已成为老年性白内障患者复明的公认治疗方法。理想的人工晶体应具有良好的生物相容性及良好的分辨率、无球面差等。Acri.LISA366D 多焦点非球面人工晶体作为较晚出现的折射/衍射型多焦点人工晶体之一, 有别于传统的多焦点人工晶体, 其独特的光学设计在提高患者全程视力的同时, 还可以减少入射光线的散射及眩光、光晕的发生。

目的: 比较 TecnisZ9001 衍射型多焦点非球面人工晶体与 Acri.LISA366D 折射/衍射型多焦点非球面人工晶体植入老年性白内障患者后的生物相容性及视力。

方法: 试验为前瞻性、单中心、随机、双盲、平行对照研究, 在中国青海, 青海大学附属医院完成; 将符合纳入标准的 50-80 岁老年性白内障患者 40 例随机植入 TecnisZ9001 衍射型多焦点非球面人工晶体($n=20$)或 Acri.LISA366D 折射/衍射型多焦点非球面人工晶体($n=20$)。研究方案取得中国青海大学附属医院伦理委员会的书面批准(批准号: QHY1107K), 且符合世界医学会制订的《赫尔辛基宣言》, 并已在 ClinicalTrials.gov 注册(NCT02966496)。患者或及监护人对试验内容知情同意。

结果与结论: 试验的主要结局为人工晶体植入后发生生物相容性问题的百分率; 次要结局为视力和屈光改变及并发症发生百分率; 试验访视时间点为人工晶体植入后 1, 3, 6 个月, 1 和 2 年。试验对比分析 TecnisZ9001 非球面人工晶体与 Acri.LISA366D 多焦点非球面人工晶体植入老年白内障患者后的生物相容性及对视觉质量的改善程度, 从而为老年性白内障患者选择人工晶体植入物提供依据。

关键词:

生物材料; 材料相容性; 临床试验; 人工晶体; 多焦点人工晶体; 非球面人工晶体; 折射/衍射型; 白内障; 老年; 随机对照研究

主题词:

临床试验; 晶体, 人工; 白内障; 老年人; 随机对照试验

基金资助:

青海省科技支撑计划项目

Yu Ping, Attending physician, Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810001, Qinghai Province, China

Corresponding author: Yu Ping, Department of Ophthalmology, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining 810001, Qinghai Province, China

Safety and efficacy of implantation of two multifocal intraocular lenses in the treatment of senile cataract: study protocol for a randomized controlled clinical trial

Yu Ping, Wang Qing, Liu Ling-ling (Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810001, Qinghai Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Phacoemulsification with intraocular lens (IOL) implantation has become a well-established treatment for senile cataract. The ideal IOL is characterized by good biocompatibility and resolution, with no spherical aberration. The Acri.LISA 366D is a refractive/diffractive multifocal IOL that differs from traditional multifocal IOLs. Its unique optical design can improve the patient's vision and reduce incident ray scattering, glare and halo.

OBJECTIVE: To perform a comparative analysis between the Acri.LISA 366D and the Tecnis Z9001 diffractive multifocal IOL, to determine if there are any differences in biocompatibility and improvement in visual function.

METHODS: A prospective, single-center, randomized, double-blind, parallel-controlled study will be conducted at the Affiliated Hospital of Qinghai University in China. Forty cataract patients aged 50–80 years will be randomly assigned to either the Acri.LISA 366D or Tecnis Z9001 IOL ($n=20$ per group). This study protocol has been approved by the Medical Ethics Committee of Qinghai University Affiliated Hospital in China (approval No. QHY1107K) and will be performed in accordance with the guidelines of the *Declaration of Helsinki*, formulated by the World Medical Association. Signed informed consent regarding trial procedure and treatment will be obtained from each patient or their guardians. This trial was registered at ClinicalTrials.gov (NCT02696496).

RESULTS AND CONCLUSION: The primary outcome of the trial is to investigate the biocompatibility of the IOL after implantation. The secondary outcomes include visual acuity, refractive changes and the presence of any complications. Outcome measures will be evaluated at 1, 3, 6, 12 and 24 months after IOL implantation. It is anticipated that the data collected from this trial will provide evidence for IOL selection in senile cataract patients.

Subject headings: Clinical Trial; Lenses, Intraocular; Lens, Crystalline; Cataract; Aged; Randomized Controlled Trial

Funding: the Scientific Support Project of Qinghai Province in China

Cite this article: Yu P, Wang Q, Liu LL. Safety and efficacy of implantation of two multifocal intraocular lenses in the treatment of senile cataract: study protocol for a randomized controlled clinical trial. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2016;20(47):7139-7144.

0 引言 Introduction

研究的历史和现状: 引起白内障的病因以衰老而导致的退行性病变为最主要原因^[1]。目前白内障超声乳化摘除联合人工晶状体植入已成为相当普及的白内障复明术式^[2]。传统的单焦点人工晶体的植入可以使白内障患者在术后获得良好的远视力,但因调节力的丧失,患者术后近视力仍较差,多数不能摆脱眼镜的困扰,多焦点人工晶体的出现改变了这一现象^[3-4]。研究显示具有零球差或负球差的非球面人工晶体可以消除或者减少全眼球差,相比球面人工晶体可以提高对比敏感度和夜间视觉质量。为了让患者裸眼能够获得良好的全程视力,免去佩戴眼镜的困扰,提高患者的生活质量,多焦点人工晶状体应运而生^[5]。自1987年Keates等^[6]首次报道多焦点人工晶体至今,多种类型的多焦点人工晶体日新月异,因独特的光学原理的应

用,远近不同物体的光线都可以在视网膜上成像,因而多焦点人工晶体可以使患者的全程视力都得到提高。循证医学证据表明,多焦点人工晶体在改善近视力方面较单焦点人工晶体更具优势^[7-11]。

根据设计原理的差异,临床上使用的多焦点人工晶体主要分为折射型、衍射型和折射/衍射型3种类型。在早期,前两类多焦点人工晶体的临床应用较多,如2002年推出的Tecnisz900I衍射型多焦点非球面人工晶体,其在临床上已被证实能给患者带来了更好的不同对比度视力,尤其是低对比度视力,具有比普通人工晶体更好的视觉质量^[12-13],但同时也存在术后眩光、对比敏感度降低等缺陷。为了使多焦点人工晶体取得更好的术后视觉质量,新的设计不断出现,Acri.LISA366D多焦点非球面人工晶体作为较晚出现的折射/衍射型多焦点人工晶体之一,有别于传统的多

焦点人工晶体,其独特的光学设计在提高患者全程视力的同时,还可以减少入射光线的散射及眩光、光晕的发生^[14-15],有较好的临床应用前景,但是其远期临床效果及其并发症尚需进一步观察。值得注意的是,随着年龄的增长,老视及像差逐渐增加,晶体散射增加,对角膜像差的补偿减弱,视力和对比敏感度下降^[12, 16],因而理想的人工晶体应具有良好的生物相容性及良好的分辨率、无球面差等^[16-17]。

试验设计的主要目的: 比较TecnisZ9001衍射型多焦点非球面人工晶体与Acri.LISA366D折射/衍射型多焦点非球面人工晶体植入老年性白内障患者后的生物相容性及术后远期疗效,从而为老年性白内障人工晶体植入患者提供更为安全的生物材料选择,更好的术后视觉质量的改善,以及少并发症的发生。

区别于他人他篇的重要特点: 以往相关研究可见Acri.LISA366D多焦点非球面人工晶体对白内障患者视力影响的干预性队列研究^[14]和TecnisZ9001非球面人工晶体与普通人工晶体植入对白内障患者视力影响的对比分析^[5],但尚未见TecnisZ9001非球面人工晶体与Acri.LISA366D多焦点非球面人工晶体对白内障人工晶体植入患者的影响,观察指标包括植入体的生物相容性,患者视力和并发症。

1 设计和方法 Design and methods

1.1 试验设计 前瞻性、单中心、随机、双盲、平行对照研究。

1.2 试验完成地点 中国青海,青海大学附属医院。

1.3 试验设计执行流程

(1)拟选取符合纳入标准的白内障患者40例,随机将患者等分为试验组和对照组,每组眼数30-40只眼。

(2)试验组采用Acri.LISA 366D多焦点非球面人工晶体植入。对照组采用TecnisZ9001非球面人工晶体植入。

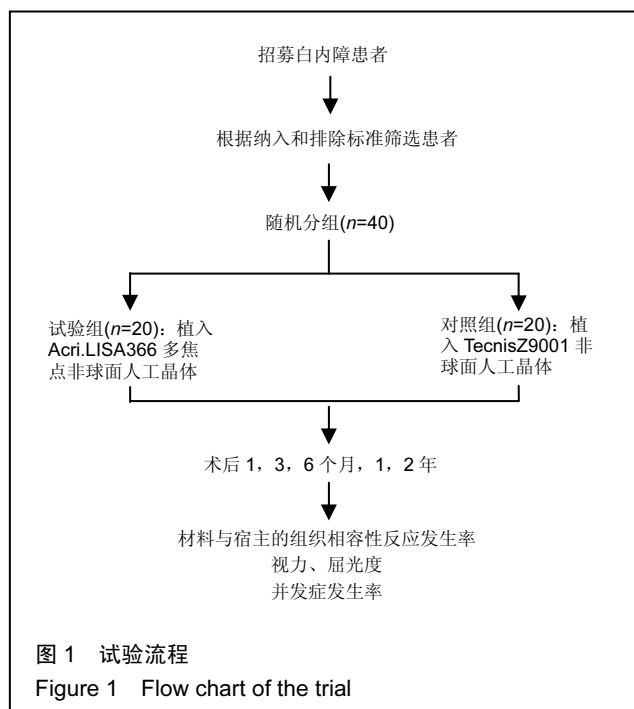
(3)比较两组人工晶体植入后1, 3, 6个月, 1和2年生物相容性、远期疗效及并发症发生情况。

(4)试验设计执行流程, 见图1。

1.4 受试对象 纳入研究的40例白内障患者来源于中国青海大学附属医院眼科。

纳入标准:

- (1)临床确诊为年龄相关性白内障;
- (2)角膜散光<1.00D者;
- (3)晶体核硬度II-III级者;



(4)首次行眼部手术者;

(5)年龄50-80岁;

(6)健康情况允许, 能耐受麻醉与手术。

排除标准: 符合如下标准的患者将被排除研究:

(1)合并青光眼及糖尿病、高血压、颅内肿瘤和神经系统疾病引起继发性视力减退者;

(2)合并眼底疾病、角膜水肿、角膜混浊、眼内炎、虹膜粘连的白内障患者;

(3)曾行其他眼部手术者;

(4)不能定期复诊者;

(5)合并有自身免疫性疾病、精神疾病等全身严重疾病而不能配合完成研究者;

(6)不能耐受手术者;

(7)敏感、焦虑、追求完美者;

(8)不能提供知情同意书者。

1.5 样本量 根据以往研究结果^[14], 基于主要结局进行样本量估算。最终确定总样本量为40例(包括20%的预期脱落率), 每组20例, 样本量结果计算执行意向分析原则。

1.6 基线评估 患者在随机分组前进行基线评估, 评估项目有: 性别、年龄、常规和特殊眼科检查, 病史、体格检查、实验室检查, 所有入组患者具体基线评估见表1。

1.7 受试者招募 医生在门诊收治的白内障患者群中宣传此次试验的招募条件, 感兴趣的患者/家属可通过主治医生, 以电话、e-mail或微信的形式联系项目负责人

表 1 纳入患者的基线资料

Table 1 Patient baseline assessment

项目	项目
-性别	-屈光度
-年龄	-眼压
-身高	-预植入人工晶体屈光度
	-病史
-体质量	糖尿病
-体格检查	心脑血管疾病
-晶体核硬度	肺部疾病
-视力	-周围血管疾病
-眼底杯盘比值	-实验室检查
-A 超和 B 超检查	-角膜地形图检查

人, 招募至研究组进行筛选。另外, 还可以通过在医院和当地社区张贴海报, 发放纸质宣传单, 或在报纸和电话台刊登广告的形式招募潜在符合要求的患者。

1.8 随机分组及盲法 基线评估后, 患者被随机分为试验组和对照组。每例患者随机分配的序列号由不参与试验的研究员采用SPSS19.0软件生成, 并设密码保护、保存。试验结束时, 该研究员将随机序列号提供给研究组。

1.9 盲法 患者和结局评估者对分组及干预措施盲, 手术实施者将知道分组情况。

1.10 干预

1.10.1 手术材料 对照组所采用的TecnisZ9001非球面人工晶体是由美国AMO公司生产的三片式可折叠人工晶体, 光学部材料是由硅凝胶制成, C型襻, 襻角60°, 襻由聚氯乙烯制成, 晶状体的前表面设计为非球面, 其在瞳孔直径6 mm时附加-0.27 μm 的负球差。光学面直径6.0 mm, 总直径13.0 mm。

试验组所采用的Acri.LISA366多焦点非球面人工晶体是德国ZEISS-Acri.Tec公司生产的一片式四襻可折叠亲水性丙烯酸人工晶体, 是一种新型折射/衍射型多焦点非球面人工晶体。采用了折射-衍射原理设计, 光学部被分为衍射-折射交替结合的49个区, 即25个衍射区和24个折射区交替排列。光学部直径6.0 mm, 总直径11.0 mm。

1.10.2 术前基本检查

(1)常规检查: ①视力测量: 采用国际标准E视力表(长沙市医药器材公司生产)测量5 m距离的远视力。采用标准近视力表测30 cm距离的近视力; ②眼前节检查: 所有研究对象均采用裂隙灯显微镜检查结膜、角膜、巩膜、前房、虹膜、瞳孔及晶状体; ③眼底检查: 所有研

究对象均采用直接检眼镜检查眼底, 观察眼底情况并记录杯盘比值(C/D比值); ④眼压测量: 所有研究对象均测量压平式眼压情况; ⑤全身检查: 常规行血、尿、大便、出凝血时间、胸片、心电图检查。

(2)特殊检查: 白内障专科检查包括IOLMaster、A超、B超、角膜内皮、角膜地形图、屈光度等。采用IOL Master或A超测量术眼角膜曲率、中央前房深度、眼轴长度等; B超检查排除视网膜脱离、玻璃体混浊等情况; 角膜地形图检查角膜曲率等情况。黄斑OCT, VEP检查以排除眼底病变。根据不同眼轴长度选用SRK/T或Holladay II 公式计算人工晶体屈光度数。按术后目标屈光状态-0.5至+0.5D选择人工晶体。

1.10.3 手术步骤 手术在表面麻醉下进行, 在上方11-12点方位做3.0 mm大小的透明角膜切口, 注入黏弹剂, 行中央连续环形撕囊, 直径5.0-5.5 mm, 水分离, 囊袋内超声乳化吸除晶状体核, 灌注吸除系统清除残留晶状体皮质, 抛光后囊, 囊袋内注入粘弹剂, 推进器推入人工晶体于囊袋内, 调好人工晶体位置, 并充分吸除粘弹剂。所有手术均由同一位经验丰富的医师进行。

1.11 结局指标 各项结局观察指标访视时间点为术后1, 3, 6个月, 1及2年。

1.11.1 主要观察指标 发生人工晶体生物相容性问题的百分率: 包括后囊膜混浊、前囊膜混浊、囊膜皱缩、前房闪辉、人工晶体前细胞沉积。

1.11.2 次要观察指标

(1)视力: 包括裸眼远视力、近视力、矫正的远视力、调节力;

(2)屈光度;

(3)并发症发生百分率: 包括眼压、眩光、前囊下浑浊。

试验流程时序, 见表2。

1.12 数据收集、管理、分析、开放

1.12.1 数据收集 使用临床电子数据采集系统(EDC)进行数据收集与管理。所有与研究有关的数据都须记录在由申办方提供的电子病历报告表(eCRF)上。研究者需在受试者完成访视后及时填写。

1.12.2 数据管理 待所有受试入组并完成随访后核对文件的数据, 由主要研究者对数据库进行锁定。锁定后的数据文件不允许再作变动并将数据库保存备查。所有与本次临床试验有关的研究资料均由中国青海大学附属医院保存。

表 2 试验主要和次要结局观察指标

Table 2 Outcome measurement

指数	t0 (基线)	t1 (术后 1 个月)	t2 (术后 3 个月)	t3 (术后 6 个月)	t4 (术后 1 年)	t5 (术后 2 年)
主要观察指标						
发生人工晶体生物相容性问题的百分率						
后囊膜混浊		X	X	X	X	X
前囊膜混浊		X	X	X	X	X
囊膜皱缩		X	X	X	X	X
前房闪辉		X	X	X	X	X
人工晶体前细胞沉积		X	X	X	X	X
次要观察指标						
视力	X	X	X	X	X	X
屈光度	X	X	X	X	X	X
调节力	X	X	X	X	X	X
并发症发生百分率		X	X	X	X	X

1.12.3 数据分析 将数据库资料交给专业统计人员进行统计分析。

1.12.4 数据开放 出版数据将公开发布于<http://www.figshare.com>。

1.13 统计学分析

(1)连续正态分布的连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 若不符合正态分布则以中位数及四分位数表示。分类变量以计数及其所占百分比表示。数据的统计学处理应用 SPSS19.0软件完成。

(2)组间视力和屈光度差异比较采用两样本 t 检验或Mann-Whitney U 检验。组间材料与宿主组织相容性反应发生率和并发症发生率百分率差异比较采用卡方检验或Fisher's精确检验。以 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

1.14 审核试验实施的频率和措施 每半年或1年向中国青海大学附属医院伦理委员会汇报试验进展情况, 同时向注册数据库更新试验进展状态。

1.15 保密原则

(1)在收集和使用试验数据时会充分确保其保密性并且遵守相关的保护受试者隐私的法律和法规。

(2)试验过程中要保护受试者个人信息不会被未经授权的其他人获得和公开, 不会发生意外和非法的毁坏, 以及意外丢失及改动。在整个研究期间, 有权查看得到受试者个人资料的申办方人员将对其保密。

2 试验状态 Trial status

研究方案取得中国青海大学附属医院伦理委员会的书面批准(批准号: QHY1107K), 且符合世界医学会制订的《赫尔辛基宣言》。试验取得患者或其监护人的书面

知情同意。稿件提交时, 试验已进行至患者招募阶段。

3 讨论 Discussion

试验的意义: 人工晶体植入已经成为唯一的能够有效改善白内障患者视觉质量的方法。人工晶体的选择对于术后视力恢复至关重要。试验从白内障植入的人工晶体选择入手。首次对比分析 TecnisZ9001 非球面人工晶体与 Acri.LISA366D 多焦点非球面人工晶体对于患者植入物生物相容性及植入后视觉质量及并发症的影响。

优势和局限性:

试验的优势: 试验首次采用前瞻性、随机对照的设计方案, 探讨 Acri.LISA366D 多焦点非球面人工晶体植入相对于 TecnisZ9001 非球面人工晶体, 在对老年性白内障患者的远、近视力及调节能力, 视觉质量改善方面是否更具优势、安全性是否更高, 若答案为肯定, 则对于术后视觉效果要求较高的患者可采用此类人工晶体。

试验的局限性: 生活质量也是评估手术效果的重要评估指标, 但此次试验限于人力和物力, 未能对受试对象进行诸如 SF-36 生活质量调查表的评估, 这一局限性有待今后研究进一步弥补。

试验贡献的证据: 试验旨在为老年性白内障患者人工晶体植入物选择提供临床客观依据, 从而保证植入手术安全性, 提高手术成功率, 减少并发症的发生, 为患者提供植入后更好的视觉质量, 提高白内障人工晶体植入人群的生活质量。

作者贡献: 构思和设计试验程序: 余萍, 手术实施: 余萍, 数据收集和处理: 王青、刘玲玲。全部作者阅读并

同意终版文章用于发表。

利益冲突: 无声明。

文章查重: 文章出版前已经过反剽窃文献检测系统CrossCheck进行2次查重。

文章外审: 文章经国内小同行外审专家双盲外审, 符合本刊发稿宗旨。

作者声明: 第一作者对研究和撰写的论文中出现的不端行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁, 可接受核查。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

4 参考文献 References

- [1] Ren XT, Snellingsen T, Gu H, et al. Use of cataract surgery in urban Beijing: a post screening follow-up of the elderly with visual impairment due to age-related cataract. Chin Med Sci J. 2015;30:1-6.
- [2] Giménez M, Beersma D, Daan S, et al. Melatonin and Sleep-Wake Rhythms before and after Ocular Lens Replacement in Elderly Humans. Biology (Basel). 2016;5. pii: E12.
- [3] Kretz FT, Tandogan T, Khoramnia R, et al. High order aberration and straylight evaluation after cataract surgery with implantation of an aspheric, aberration correcting monofocal intraocular lens. Int J Ophthalmol. 2015;8:736-741.
- [4] Shah S, Peris-Martinez C, Reinhard T, et al. Visual Outcomes After Cataract Surgery: Multifocal Versus Monofocal Intraocular Lenses. J Refract Surg. 2015; 1:658-666.
- [5] 吕秀芳. TecnisZ9001非球面人工晶体的临床研究[M]. 杭州:浙江大学, 2006.
- [6] Keates RH, Pearce JL, Schneider RT. Clinical results of the multifocal lens. J Cataract Refract Surg. 1987; 3:557-560.
- [7] Calladine D, Evans JR, Shah S, Leyland M. Multifocal versus monofocal intraocular lenses after cataract extraction. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(9): D003169.
- [8] Leyland M, Pringle E. Multifocal versus monofocal intraocular lenses after cataract extraction. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(4):CD003169.
- [9] Leyland M, Zinicola E. Multifocal versus monofocal intraocular lenses in cataract surgery: a systematic review. Ophthalmology. 2003;110:1789-1798.
- [10] Leyland M, Zinicola E. Multifocal versus monofocal intraocular lenses after cataract extraction. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(3):CD003169.
- [11] Leyland M, Zinicola E. Multifocal versus monofocal intraocular lenses after cataract extraction. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(3):CD003169.
- [12] Holladay JT, Piers PA, Koranyi G, et al. A new intraocular lens design to reduce spherical aberration of pseudophakic eyes. J Refract Surg. 2002;18: 83-691.
- [13] Mester U, Dillinger P, Anterist N. Impact of a modified optic design on visual function: clinical comparative study. J Cataract Refract Surg. 2003;29:652-660.
- [14] Muñoz G, Albarrán-Diego C, Javaloy J, et al. Combining zonal refractive and diffractive aspheric multifocal intraocular lenses. J Refract Surg. 2012; 8:174-181.
- [15] Artal P, Guirao A, Berrio E, et al. Compensation of corneal aberrations by the internal optics in the human eye. J Vis. 2001;1:1-8.
- [16] Apple DJ, Ram J, Foster A, et al. Elimination of cataract blindness: a global perspective entering the new millenium. Surv Ophthalmol. 2000;45 Suppl 1: 1-196.
- [17] Vilarrodona L, Barrett GD, Johnson B. High-order aberrations in pseudophakia with different intraocular lenses. J Cataract Refract Surg. 2004;30:571-575.