

玻璃体腔注射 Avastin 治疗眼底病 400 例临床疗效总结

余晓锐¹, 王学珍²

作者单位:¹(037006)中国山西省大同市第三人民医院眼科,²(037009)中国山西省大同市,山西大同大学医学院眼科
作者简介:余晓锐,女,副主任医师,研究方向:眼底病、青光眼。
通讯作者:余晓锐.yxrsyy@163.com
收稿日期:2010-07-22 修回日期:2010-09-09

Clinical effect for intravitreal injection of Avastin for 400 cases fundus disease

Xiao-Rui Yu¹, Xue-Zhen Wang²

¹Department of Ophthalmology, Datong No. 3 People's Hospital, Datong 037006, Shanxi Province, China; ²Department of Ophthalmology, Medical College of Datong University, Datong 037009, Shanxi Province, China

Correspondence to: Xiao-Rui Yu. Department of Ophthalmology, Datong No. 3 People's Hospital, Datong 037006, Shanxi Province, China. yxrsyy@163.com

Received: 2010-07-22 Accepted: 2010-09-09

Abstract

• **AIM:** To investigate the clinical efficacy of and side effects of intravitreal injection of Avastin for retinal vein occlusion (RVO), diabetic retinopathy (DR), age-related macular degeneration (ARMD), central serous chorioretinopathy (CSC), retinal choroidal neovascularization (CNV).

• **METHODS:** Totally 400 cases 520 eyes of fundus disease diagnosed by outpatient including RVO, DR, ARMD, CSC, CNV and other retinal patients underwent intravitreal injection of avastin, and once every month. The visual acuity, fundus fluorescein angiography (FFA), intraocular pressure, optical coherence tomography (OCT) were observed before and after the treatment, and the complications were summarized and analyzed.

• **RESULTS:** Following up for 3 months to 1 year, 467 eyes (89.8%) had a normal intraocular pressure and improved OCT and FFA indicators, and with visual acuity improved above 2 lines, retinal edema and bleeding absorption, neovascularization regression; 36 eyes (6.9%) with stable visual acuity and improved fundus situation, no neovascularization or increased intraocular pressure and other complications; 17 eyes (3.3%) with visual acuity decreased, including 13 eyes (2.5%) from 0.2 to 0.1; One eye (0.2%) had endophthalmitis, visual acuity decreased from 0.6 to 0.2; One eye (0.2%) occurred central retinal artery occlusion, visual acuity changed from 0.02 to light perception; One eye (0.2%) had vitreous hemorrhage; One eye (0.2%) had retinal detachment; The visual acuity was improved without one eye associated with complications of central retinal artery

occlusion; All 20 eyes (3.8%) had transient elevation of intraocular pressure, while the intraocular pressure reduce to normal by symptomatic treatment; One eye underwent trabeculectomy surgery after intravitreal injection of avastin treatment, with wound healing time from 7 to 10 days and low intraocular pressure.

• **CONCLUSION:** Intravitreal injection of avastin for RVO, DR, ARMD, CSC, CNV is an effective, safe method, and can improve visual acuity and reduce macular and retinal edema, vitreous and retinal hemorrhage; and promote the absorption of effective regression of retinal and choroidal neovascularization; and can inhibit the red iris changes and the occurrence of neovascular glaucoma.

• **KEYWORDS:** avastin; intravitreal injection; treatment; fundus disease; complication

Yu XR, Wang XZ. Clinical effect for intravitreal injection of Avastin for 400 cases fundus disease. *Int J Ophthalmol (Guji Yanke Zazhi)* 2010;10(10):1913-1915

摘要

目的:通过对 400 例眼底病患者 520 眼经玻璃体腔注射 avastin 治疗的临床疗效观察,说明玻璃体腔注射 avastin 对视网膜静脉阻塞(RVO)、糖尿病性视网膜病变(DR)、年龄相关性黄斑变性(ARMD)、中心性浆液性脉络膜视网膜病变(CSC)、视网膜脉络膜新生血管(CNV)等眼底病的治疗能起到重要的作用,并对其副作用作了总结分析统计。

方法:对我院门诊确诊为 RVO, DR, ARMD, CSC, CNV 等眼底病患者 400 例眼底病患者 520 眼进行玻璃体腔注射 avastin 治疗,注射治疗 1 次/mo,以治疗前后的视力、眼底荧光血管造影(FFA)、眼压、光学相干断层扫描(OCT)作为观察指标,对经玻璃体腔注射 avastin 治疗的疗效进行分析总结;并对治疗过程当中出现的并发症作了总结、分析。

结果:随访时间为 3mo ~ 1a, 520 眼中有 467 眼(89.8%)视力提高 2 行以上,眼压正常、视网膜水肿及出血明显吸收,新生血管消退, OCT 及 FFA 指标都有好转; 36 眼(6.9%)视力稳定,治疗前后视力无变化,但眼底情况都有改善,无新生血管增生加重或眼压升高等并发症的发生; 17 眼(3.3%)视力下降,其中有 13 眼(2.5%)从 0.2 降至 0.1, 病变稳定; 1 眼(0.2%)发生了眼内炎, 视力从 0.6 下降至 0.2; 1 眼(0.2%)发生了视网膜中央动脉阻塞(CRAO), 视力从 0.02 变为光感; 1 眼(0.2%)发生了玻璃体出血; 1 眼(0.2%)发生了孔源性视网膜脱离,伴有并发症而视力下降的患者中除了 1 眼(CRAO)外其余在对症治疗后视力均有提高;在所有的治疗眼中发生一过性眼压升高 20 眼(3.8%),后经降眼压对症治疗后续眼压正常。还有 1 例患者右眼行玻璃体腔注射 avastin 治疗后 3d 左眼施行了小梁切除手术,术后切口愈合较一般手术后慢 7 ~

10d,眼压相对较低。

结论:经玻璃体腔注射 avastin 治疗视 RVO, DR, ARMD, CSC, CNV 等眼底病,是一种有效、安全的方法,能提高视力,减轻黄斑和视网膜水肿,促进玻璃体和视网膜下出血的吸收,能有效地消退视网膜和脉络膜新生血管,可以抑制虹膜红变和新生血管性青光眼的发生;对于在治疗过程中出现的并发症也是值得我们去总结、思考的。

关键词:avastin;玻璃体腔注射;治疗;眼底病;并发症

DOI:10. 3969/j. issn. 1672-5123. 2010. 010. 023

余晓锐,王学珍.玻璃体腔注射 Avastin 治疗眼底病 400 例临床疗效总结. 国际眼科杂志 2010;10(10):1913-1915

0 引言

视网膜静脉阻塞(RVO)、糖尿病性视网膜病变(DR)、年龄相关性黄斑变性(ARMD)、中心性浆液性脉络膜视网膜病变(CSC)、视网膜脉络膜新生血管(CNV)等眼底病在临床当中对视力的损害较重,而且病程长迁延难愈,易复发,如果治疗不及时或治疗不当会产生一些并发症,对眼部结构和视功能均有很严重的损害。在长期的医疗实践中应用多种方法治疗这些眼底病,如病因治疗、激光治疗、激素治疗甚至是进行玻璃体切除手术等,有成效也有不尽如人意的地方。我院通过应用 avastin 经玻璃体腔注射治疗这些眼底病,对其疗效进行总结,发现经玻璃体腔注射 avastin 治疗 RVO, DR, ARMD, CSC, CNV 等眼底病,是一种有效、安全的方法,能提高视力,减轻黄斑和视网膜水肿,促进玻璃体和视网膜下出血的吸收,能有效地消退视网膜和脉络膜新生血管,但在治疗过程中也出现了一些并发症,报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 收集我院眼底病科门诊 2006-02/2010-03 确诊的 400 例 520 眼眼底病,其中男 210 例 280 眼,女 190 例 240 眼,年龄 25~78(平均 42.5 ± 2.2)岁;经眼底检查、眼底荧光造影(FFA)、光相断层扫描(OCT)检查确诊为 RVO 125 例 130 眼(25.0%);DR 85 例 150 眼(28.8%),均为 III 期以上;ARM 60 例 90 眼(17.3%),其中湿性 40 例 60 眼,干性 20 例 30 眼;CSC 80 例 80 眼(15.4%);CNV 50 例 70 眼(13.5%);病程 1wk~7a,平均 5mo;术前视力, >0.5 者 26 眼; >0.3 者 65 眼; >0.1 者 203 眼; $0.1 \sim 0.01$ 者 210 眼; <0.01 者 16 眼。治疗前平均眼压(18.60 ± 2.10)mmHg。

1.2 方法 术前至少 2h 局部滴抗生素眼药水,注射前先用每 500mL 含 16 万 U 庆大霉素的生理盐水冲洗结膜囊,滴 4g/L 盐酸奥布比卡因,在手术室无菌条件下于角膜缘后 4mm 睫状体平坦部垂直进针刺入玻璃体腔并注入 avastin(20g/L,美国 Genentech 公司)0.06mL=1.5mg,棉棒轻压针口,手术后结膜囊涂典必殊眼膏,无菌敷料块包扎。除 CSC 禁忌用激素外,对于 RVO, DR, ARMD, CNV 黄斑部水肿明显者可加用曲氨奈得 TA(40g/L,意大利 Kenacort 公司)0.04mL,以加强 avastin 消肿减少渗出渗漏的作用。术后 1,3d;1,4wk 复查眼压和视力;术后 4,8,12wk 复查眼底情况,行检眼镜检查、FFA、OCT 检查观察出血吸收、新生血管消退和视网膜黄斑水肿消退等情况。注射 1 次/mo,共 2~3 次。

统计学分析:采用 SPSS 13.0 统计软件,对观察数据进行等级资料秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学

意义。

2 结果

疗效标准(我院自拟)有效:视力提高 2 行以上,眼压正常、视网膜水肿及出血明显吸收,新生血管消退,OCT 视网膜厚度变薄或接近正常,FFA 示渗漏减少、新生血管或无灌注区明显好转或减轻;无效:治疗前后视力无变化,眼底情况无明显改善,但无新生血管增生加重或长期眼压升高等并发症的发生;恶化:视力下降,有视网膜中央动脉阻塞、眼内炎、玻璃体出血、视网膜脱离等严重并发症的发生(短期内眼压升高者除外)。

随访时间为 3mo~1a,520 眼中有 467 眼(89.8%)视力提高 2 行以上,眼压正常、视网膜水肿及出血明显吸收,新生血管消退,OCT 及 FFA 指标都有好转;36 眼(6.9%)治疗前后视力无变化,眼底情况无明显改善,但无新生血管增生加重或长期眼压升高等并发症的发生;17 眼(3.3%)视力下降,其中有 13 眼(2.5%)从 0.2 降至 0.1,病变稳定;1 眼(0.2%)第 3d 发生了眼内炎,视力从 0.6 下降至 0.2;1 眼(0.2%)第 1d 发生了 CRAD,视力从 0.02 变为光感;1 眼(0.2%)第 2d 发生了玻璃体出血;1 眼(0.2%)第 3d 发生了 RRD,伴有并发症而视力下降的患者中除了 1 眼 CRAD 外其余在对症治疗后视力均有提高;在所有的治疗眼中发生一过性眼压升高 20 眼(3.8%),后经降眼压对症治疗后眼压正常。还有 1 例患者右眼行玻璃体腔注射 avastin 治疗后 3d 左眼施行了小梁切除手术,术后切口愈合较一般手术后慢 7~10d,眼压相对较低。比较治疗前后患眼视力,在玻璃体内注射 avastin 后 4,8,12wk 的最佳矫正视力(BCVA),差异有统计学意义($t = -5.067, -5.256, -5.241, P < 0.01$);比较治疗前后患眼黄斑中心视网膜厚度(CMT)的改变在 avastin 玻璃体内注射后 4,8,12wk 时的 CMT 平均值均明显减低,差异有统计学意义($t = 6.625, 5.357, 5.431, P < 0.01$)。具体统计数据见表 1。

3 讨论

RVO, DR, CSC, ARMD, CNV 是常见的多发的眼底病,往往反复发作、病程长、并发症多,如不及时治疗会严重影响视力和其它的视功能,同样也最终会严重地影响患者的生活质量^[1]。对于这些眼底病的治疗在以往有多种治疗方法,如对因治疗、激光治疗、激素治疗(CSC 除外)以及对症治疗(玻璃体切除术等)等,也取得了一定的疗效,但这几种眼底病都会引起黄斑水肿、新生血管增生等并发症从而加重病情;血管渗漏为此一大类眼底病反复发作的病理基础;黄斑水肿(ME)是由于血-视网膜屏障破坏后血管通透性增加而导致黄斑区视网膜内和视网膜下液体积聚,长期黄斑水肿会引起视细胞凋亡,视细胞纤维化而导致永久性视力丧失^[2]。以往对黄斑水肿的治疗以格栅样光凝和手术治疗为主,但累及黄斑部 200 μ m 以内的病变因黄斑部激光治疗会加重 ME,甚至会导致视力永久丧失。也曾有研究为了治疗这一并发症,临床使用玻璃体腔注射曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA)的方法控制 ME,但效果不持久,尤其是伴有新生血管的病例^[3]。对于有新生血管的眼底病病例在临床当中是一个非常棘手的问题,它不但可以引起视网膜脉络膜甚至是眼前节的缺血缺氧等病理变化,变生许多并发症,而且可以引起新的出血、水肿、高血压等并发症而加重病情,对此曾应用激光治疗收到了较为良好的效果,但不能从根本上抑制、消灭新生血管;近年来国内外的研究表明全身或局部应用 avastin 可以抑制新生血管,减少血管渗漏,能有效地消退视网膜和脉络膜

表 1 玻璃体腔注射 avastin 治疗各种眼底病治疗效果

						眼(%)
	RVO	DR	ARM	CSC	CNV	总数及平均率
有效	118(90.8)	133(88.7)	81(90.0)	74(92.5)	61(87.1)	467(89.8)
无效	7(5.4)	9(6.0)	8(8.9)	5(6.3)	6(8.6)	36(6.9)
恶化	5(3.4)	8(5.3)	1(1.1)	1(1.2)	3(4.3)	17(3.3)
总计	130(100.0)	150(100.0)	90(100.0)	80(100.0)	70(100.0)	520(100.0)

新生血管,减轻黄斑和视网膜水肿,促进玻璃体和视网膜下出血的吸收,可以抑制虹膜红变和新生血管性青光眼的发生,提高视力^[4],是一种有效、安全的方法,是眼科学临床上治疗此一大类疾病的新进展。avastin 又名阿瓦斯汀 (bevacizumab),是第一个被美国 FDA 批准的通过抑制血管生成发挥抗癌作用的药物,目前,avastin 在肿瘤科得到了广泛应用;avastin 可与血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 结合并阻断其生物活性,重组了人源化单克隆抗体,从而抑制新生血管的生成^[5]。从 2004 年美国开始将其应用于治疗药品说明书标示以外的老年性黄斑退化以来,现已在眼科临床广泛地用于治疗各种眼前节和眼底疾病。avastin 的药物半衰期是 20d,按月玻璃体内注射 avastin 不仅对 CNV 组织有效,对眼内其他部位的新生血管以及黄斑水肿也有一定的抑制效果。而且其局部的治疗途径也将全身不良反应降至最低^[6],配合 TA (CSC 除外)效果更好。avastin 在治疗眼部新生血管性病变及渗出性病变等多种疾病取得了很好的疗效,应用越来越广泛。有研究表明病程越短的,治疗后视力提高的平均值比病程长者显著提高;治疗前黄斑灌注良好者的 CMT 降低的效果较黄斑灌注较差或有无灌注区的度 CMT 降低的效果保持的时间更长^[7],一般在 6~12wk。另外有研究认为联合 PDT 治疗可以减少重复玻璃体内注射的次数,疗效可以互补,但对部分不适合做 PDT 治疗或 PDT 治疗效果不佳的病例,玻璃体腔注药治疗可以提高视力,减轻水肿^[8]。此外,玻璃体切除术前使用 avastin,术中出血很少^[9],所有的纤维血管膜都可以通过钝性分离剥除,因为生长活跃的新生血管膜已经退化和纤维化。在本文中出现的 4 例并发症中经过术后仔细的分析认为 1 例眼内炎、1 例玻璃体出血、1 例孔源性视网膜脱离可能与患者的体质以及术者的操作有关,经过对症治疗后视力都有提高,炎症、出血得到了控制、好转;孔源性视网膜脱离经冷冻闭孔及巩膜外环扎术视网膜复位良好;但 1 例并发 CRAO 的患者视力从 0.02 变为光感,后经长达 2mo 的溶栓、活血化痰、营养神经等对症治疗后无效,所以笔者认为 avastin 玻璃体内注射治疗不适用于有 CRAO 倾向的病例,或者说有可以引起 CRAO 的风险,在临床当中值得引起注

意;另外,avastin 不但可以抑制新生血管生成也可以在一定程度上影响组织代谢,曾有报导说有全身应用 avastin 后行普外科手术切口难愈合的病例;在我们收集的病例当中有 1 例是右眼行 avastin 玻璃体内注射治疗后 3d 左眼施行了小梁切除手术,术后结膜切口较一般病例愈合时间延迟 7~10d,眼压较低 2~6mmHg,考虑与 avastin 药物有相关性。在我们的研究中没有发现与药物有关的全身副作用。尽管发生了 4 例眼部的并发症,但是这些副作用的发生率均很低,这说明使用 avastin 玻璃体内注射治疗是比较安全的。

总之,经玻璃体腔注射 avastin 治疗 RVO, DR, ARMD, CSC, CNV 等眼底病,能提高视力,减轻黄斑和视网膜水肿,促进玻璃体和视网膜下出血的吸收,能有效地消退视网膜和脉络膜新生血管,是一种有效、安全的方法。对于在治疗过程中出现的并发症也是值得我们去总结、思考的;对其适应征和注射的剂量、间隔时间有待眼科界同仁们在以后的临床实践中进一步共同发现、研究。

参考文献

- 1 赵堪兴,杨培增. 眼科学. 第 7 版. 北京:人民卫生出版社 2008: 202-210
- 2 徐海峰,董晓光,王伟. 玻璃体腔内注射曲安奈德治疗黄斑水肿. 中华眼底病杂志 2005;21(4):205-208
- 3 周云燕,张仁俊. avastin 联合曲安奈德玻璃体腔注射治疗糖尿病视网膜病变伴黄斑水肿. 国际眼科杂志 2010;10(3):475-476
- 4 刘涛. 前房注射 Bevacizumab 治疗虹膜红变的疗效观察. 国际眼科杂志 2008;8(9):1761-1763
- 5 庄岩,陈有信. 抗血管内皮生长因子单克隆抗体 Bevacizumab 基础和临床研究现状. 中华眼底病杂志 2008; 24(3):227
- 6 Yamamoto I, Rogers AH, Reichl E, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) as treatment for subfoveal choroidal neovascularisation secondary to pathological myopia. *Br J Ophthalmol* 2007;91(2):128-130
- 7 钱彤,黎晓新,尹虹,等. 玻璃体腔注射 avastin 治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿疗效观察. 眼科研究 2010;28(1):79-82
- 8 李灵,席新华. 阿瓦斯汀 (avastin) 在眼科中的应用. 国际眼科杂志 2008;8(3):582-583
- 9 孙先勇,黄旭东,黄静,等. avastin 在增生性糖尿病性视网膜病变玻璃体切割手术中的临床应用. 山东大学耳鼻喉眼学报 2009;23(4): 65-67