

血管内皮生长因子抑制剂球内注射治疗糖尿病性黄斑水肿

赵全良¹, 张春香², 萨如拉³

基金项目:2010年中国内蒙古自治区卫生厅科技资助项目(No. 2010073)

作者单位:(022150)中国内蒙古自治区牙克石市,内蒙古林业总医院¹眼科;²内分泌科;³(028000)中国内蒙古自治区通辽市铁路医院眼科

作者简介:赵全良,男,硕士,副主任医师,研究方向:糖尿病视网膜病变。

通讯作者:张春香,硕士,副主任医师,研究方向:糖尿病并发症。zcx2008beijing@163.com

收稿日期:2011-09-06 修回日期:2011-11-07

Evaluation of the efficacy and safety of intravitreal Avastin for diabetic macular edema

Quan-Liang Zhao¹, Chun-Xiang Zhang², Ru-La Sa³

Foundation item:2010 Inner Mongolia Health Department Science and Technology Projects, China (No. 2010073)

¹Department of Ophthalmology;²Department of Endocrinology, Inner Mongolia Forestry General Hospital, Yakeshi 022150, Inner Mongolia Autonomous Region, China;³Department of Ophthalmology, Tongliao Municipal Railway Hospital, Tongliao 028000, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Correspondence to:Chun-Xiang Zhang, Department of Endocrinology, Inner Mongolia Forestry General Hospital, Yakeshi 022150, Inner Mongolia Autonomous Region, China. zcx2008beijing@163.com

Received:2011-09-06 Accepted:2011-11-07

Abstract

• AIM: To evaluate the efficacy and safety of intravitreal avastin for diabetic macular edema (DME) (diabetic retinopathy IV period and macular edema above metaphase).

• METHODS: Totally 60 patients who were diagnosed by fundus fluorescein angiography (FFA) from January 2009 to December 2010 with declining eyesight and diabetes of clinical treatment significance FFA showed diabetic retinopathy in IV period, optical coherence tomography (OCT) examination showed moderate or above macular edema, macular edema history did not exceed 3 months were selected. All eyes received a baseline eye examination before treatment, which included intraocular pressure, slit-lamp, best-corrected visual acuity, mydriatic fundus examination, and color retinal photography, FFA, OCT were performed. An intravitreal injection of avastin (1.25mg) was given at baseline and followed by two additional injections of four weeks intervals. Recording the

first day, the second day, the third day, the third week, the third month, the sixth month of best-corrected visual acuity, intraocular pressure, the change of lens and vitreous, status of retinal leakage and observing postoperative central retinal thickness by OCT to compare.

• RESULTS: The intravitreal injection of avastin could improve vision function and decrease central macular thickness (CMT) obviously. The central macular thickness was $(395.933 \pm 119.784) \mu\text{m}$ in preinjection and $(314.200 \pm 60.528) \mu\text{m}$ in postinjection, showing a statistically significant difference between them. During the follow-up, no significant changes in intraocular pressure and cataract were observed. The retina toxicity reaction relevant to avastin and local or systemic adverse reactions were nothing.

• CONCLUSION: The intravitreal injection of avastin can relieve macular edema and improve visual acuity stably for diabetic retinopathy patients. However, its long-term treatment effect requires a large sample of experiments to further confirm.

• KEYWORDS: diabetic macular edema; vascular endothelial growth factor inhibitors

Zhao QL, Zhang CX, Sa RL. Evaluation of the efficacy and safety of intravitreal Avastin for diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int J Ophthalmol)* 2011;11(12):2164-2166

摘要

目的:评价玻璃体腔内注射 1.25mg avastin 治疗糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)(糖尿病视网膜病变IV期和中期以上黄斑水肿)的临床效果与安全性。

方法:选择我科 2009-01/2010-12 诊断为视力下降有临床治疗意义的糖尿病病变的患者 60 例(眼底荧光造影显示糖尿病视网膜病变IV期,以 OCT 检查显示中度以上黄斑水肿,黄斑水肿病史不超过 3mo)。观察治疗前最佳矫正视力、眼压、裂隙灯及间接检眼镜检查,行彩色眼底照相、FFA, OCT 检查。再观察治疗后第 1, 2, 3d; 3wk; 3, 6mo, 视力的变化,眼压、晶状体、玻璃体、行眼底荧光造影观察视网膜渗漏情况,用 TOPCON 3D-OCT 检查术后视网膜的厚度进行比较。

结果:玻璃体腔内注射 avastin 后,患者视力明显提高,视网膜中心黄斑平均厚度明显减低,由术前 $(395.933 \pm 119.784) \mu\text{m}$ 至末次随诊为 $(314.200 \pm 60.528) \mu\text{m}$,与术前相比差异有统计学意义。随访中未见眼压的异常改变,未发现白内障的加重,未发现与药物有关的视网膜毒性反应及其他局部和全身不良反应。

结论:玻璃体腔内注射 avastin 糖尿病视网膜病变患者视力稳定提高,黄斑水肿明显消退,必要时可以连续注射治疗,但其远期治疗效果需要大样本的实验来进一步证实。

关键词:糖尿病黄斑水肿;血管内皮生长因子抑制剂

DOI:10. 3969/j. issn. 1672-5123. 2011. 12. 034

赵全良,张春香,萨如拉. 血管内皮生长因子抑制剂球内注射治疗糖尿病性黄斑水肿. 国际眼科杂志 2011;11(12):2164-2166

0 引言

糖尿病是一种引起多器官损害的全身性疾病,糖尿病病程超过 10a,大部分患者合并程度不等的视网膜病变,是糖尿病患者致盲的首要原因。糖尿病损害视网膜的主要导致毛细血管内皮细胞失去屏障功能,发生渗漏,从而引起视网膜水肿。Jorge 等^[1] 研究显示,VEGF 抑制剂(avastin)能快速改善糖尿病性视网膜病变所致反复发生的新生血管渗漏,进而减轻黄斑水肿。我科 2009-01/2010-12 采用球内注射血管内皮生长因子抑制剂 avastin 治疗糖尿病性黄斑水肿患者 60 例,通过观察治疗前后视力、视网膜厚度及并发症情况来评价疗效,现将本组观察情况介绍如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选择我科 2009-01/2010-12 入选的研究对象中男 26 例(26 眼),女 34 例(34 眼),年龄 50~79(平均 62)岁,右眼 37 例,左眼 23 例。诊断为视力下降有临床治疗意义的糖尿病病变的患者(眼底荧光造影显示糖尿病视网膜病变 IV 期,以 OCT 检查显示中度以上黄斑水肿,黄斑水肿病史不超过 3mo)。术前视力:1.065±0.373,OCT 示黄斑区视网膜厚度平均为 395.933±119.784μm。术前裂隙灯检查患者前房清,瞳孔圆,对光反射灵敏,晶状体及玻璃体未见明显混浊,眼底检查均见黄斑区水肿。

1.2 方法 术前 5d 点左氧氟沙星眼液,4 滴/d,术前 1h 复方托吡卡胺眼液散瞳。冲洗结膜囊,无菌爱尔凯因眼液表面麻醉 2 次,麻醉满意后置开睑器,30G 针头 1mL 一次性注射器,抽取 avastin 注射液 1.25mg,距角膜缘 4mm 2:00 位(11:00 位)进针,确定针头进入眼内后再推注射液,出针后用湿棉签轻压进针口 1~2min,注射完毕后,即刻检查眼压,如眼压高于正常即行前房穿刺至眼压正常或间断按压眼球以降低眼压,如指测眼压不高,涂典必殊眼膏包扎术眼。第 2d,打开并去除纱布,抗生素眼药水滴眼,4 滴/d,共 7d。采用国际 LogMAR 对数视力表记录术前视力、治疗后第 1,2,3d;3wk;3,6mo 视力,通用对数表示。采用 TOPCON 3D-OCT 测量并记录术前、术后 1wk;1,3mo 视网膜中央厚度。

统计学分析:使用 SPSS 11.0 根据所测的视力、视网膜中央厚度的数值,计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效评价 视力检查:采用国际 LogMAR 对数视力表。视力增加两行或以上判定为视力提高,减少两行一下为视力下降,两者之间为稳定。黄斑渗漏:以 FFA 晚期 10min 的图像为标准。(1)渗漏停止:黄斑不再渗漏,或仅为染色者为渗漏停止。(2)渗漏减少:渗漏面积减少 1/2 以上为渗漏减少。(3)持续渗漏:渗漏面积减少不足 1/2 为持续渗漏。(4)渗漏增加:渗漏面积较治疗前扩大为渗

漏增加。(5)复发:治疗后渗漏消失随之有出现黄斑渗漏或新的渗漏则为黄斑水肿复发。视网膜厚度:以 OCT 水平线性扫描的图像为标准。(1)神经上皮层与色素上皮层之间距离降低 100μm 以上为明显降低;(2)神经上皮层与色素上皮层之间距离减少 50μm 上为部分降低;(3)距离减少不足 50μm 为无改善。

2.2 视力 玻璃体腔内注射 avastin 治疗糖尿病视网膜病变的患者观察视力变化采用国际国际 LogMAR 对数视力表记录前视力,术后第 1,2,3d;3wk;3,6mo 视力,通用对数表示。视力:术前 1.065±0.373;术后第 1d 为 0.850±0.367,81.6% 的患者视力提高或稳定,术后第 2d 为 0.797±0.380,83.3% 的患者视力稳定或提高,术后第 3d 为 0.755±0.385,81.6% 的患者视力提高或稳定,术后 3wk 为 0.837±0.379,86.7% 的患者视力提高或稳定,术后 3mo 为 0.942±0.347,85% 的患者视力提高或稳定,末次随诊 38 眼(63%)视力提高,14 眼(23%)视力稳定,8 眼(13%)视力下降($P < 0.01$)。

2.3 视网膜厚度 黄斑中心视网膜厚度运用日本 TOPCON 3D-OCT 技术测量,术前(395.933±119.784)μm;术后 3wk(292.617±39.131)μm,术后 3mo(302.350±55.272)μm,术后 6mo 随诊为(314.200±60.528)μm,表明玻璃体腔内注射 avastin 有效降低黄斑中心视网膜厚度($P < 0.01$)。

2.4 眼压 正常眼压为 10~21mmHg,本次研究每位随访患者均应用美国 AT-555 非接触眼压计进行术前及术后眼压对比,显示患者眼压平稳 <21mmHg,直至随访结束未发现与药物有关的高眼压情况发生。

2.5 FFA 检查 治疗后 3wk 行眼底荧光血管造影,检查结果显示大多数患者中心黄斑区渗漏明显减少,并且药物疗效可以维持至术后 3mo。注射 avastin 后,裂隙灯检查未见眼前节区的炎症反应,未加重晶状体混浊。术后随访中亦未发现由于药物引起的白内障形成,未见与药物有关的视网膜毒性反应及局部和全身不良反应。

2.6 注射次数 患者 60 例,右眼 37 例,左眼 23 例。其中 18 眼注射 2 次,10 眼注射 3 次,平均注射时间为第一次治疗后 4wk 左右;余 32 眼注射一次。

3 讨论

近年来,局部玻璃体腔注射 avastin 治疗血管源性眼病逐渐成为研究热点。该药物是一种重组的人源性单克隆抗体,通过抑制 VEGF 达到抑制眼部新生血管生成的目的,抑制内皮细胞有丝分裂,减少血管通透性,阻碍新生血管形成^[2]。糖尿病损害视网膜毛细血管的内皮细胞,导致毛细血管内皮细胞失去屏障功能,发生渗漏,从而引起视网膜水肿,这是糖尿病患者视力下降的主要原因。

本组研究显示,86.7% 的患者视力提高或稳定,黄斑中心视网膜(CMT)厚度与术前比较有显著降低且药物注射后 3wk 达到最佳效果,但是一部分患者黄斑水肿又会复发,表现为视力的下降、视物不清等,OCT 检查示 CMT 厚度再次增加,FFA 显示再次的黄斑区荧光渗漏。有报道称首次注药后的疗效可维持 2~9mo 不等,但 Algvete 等^[3] 则认为由于该病复发率较高,6mo 内大多数患者均应接受重复注药,且由于注药后 4wk 内视力和病变范围基本保持稳定,故一般选择间隔时间为 6wk。虽然全身静脉注射 avastin 有发生严重不良反应的报道,但由于玻璃体腔相对独立于全身血液循环系统,因此玻璃体腔注射 avastin 被认为具有良好的耐受性和安全性,Kim 等曾给小鼠玻璃体

腔注射相当于人类临床剂量 15 倍的 avastin,4wk 未见小鼠视网膜细胞凋亡增多和组织学改变,也没有发现视网膜神经毒性反应,该结论似乎也被大量临床实践资料以及本研究所证实^[3-8]。本实验采取每 4wk 注射一次,再根据 FFA 和 OCT 检查结果是否有新的荧光素渗漏和视网膜厚度增加,决定是否进行再次治疗,本组观察 DME 复发的时间为注射后 5~6(平均 5.3)wk,比国外文献报道晚 1wk。本研究中应该接受二次治疗的有 24 眼,而实际接受治疗的为 18 眼,三次治疗的应为 13 眼,而实际接受治疗的有 10 眼。这与患者的经济条件,依从性均有关。

玻璃体腔注射 avastin 的并发症主要归结为两类:(1)与注射操作有关的并发症,包括结膜下出血、角膜擦伤、视网膜脱离、玻璃体积血和眼内炎。本研究中 60 例患者治疗均在手术室进行,遵循内眼手术常规消毒,仅 3 例出现结膜下出血,但出血均在 10d 之内吸收,1 例出现角膜上皮擦伤,患者自术后第 1d 出现畏光、流泪眼部刺激症状,涂典必殊眼膏包扎,第 2d 患者自述症状明显缓解,未出现其他严重的此类并发症。说明严格规范操作,可避免上述操作性并发症。(2)与注射药物有关的并发症,包括视网膜色素上皮撕裂、玻璃体后脱离、视网膜中央动脉阻塞、血栓形成,轻度、一过性的血压(主要为收缩压)升高^[9],与其促进微静脉、小静脉通透性增加,有利于蛋白质大分子外渗有关。本研究中未出现与此相关的并发症,并且术后患者眼压均在正常范围内,未出现眼压升高情况,说明严格无菌操作下行玻璃体腔内注射 avastin 治疗糖尿病性黄斑水肿疗效安全、可靠,副作用少,可改善患者的视功能,降低黄斑区视网膜厚度。减少 DME 渗漏,有望成为药物治疗糖尿病性黄斑水肿的新方法,但该治疗方法仍需

进一步研究证实,尚需进行多中心大样本临床随机对照研究。

参考文献

- 1 Jorge R, Costa RA, Calucci D, *et al*. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBEPE study). *Retina* 2006;26(9):1006-1013
- 2 Presla LG, Chen H, O'Connor SJ, *et al*. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997;57(20):4593-4599
- 3 Algere PV, Steén B, Seregard S, *et al*. A prospective study on intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration of different durations. *Acta Ophthalmol* 2007; 86(5):482-489
- 4 Yannuzzi LA. Neovascular AMD: Out of the forest and into the trees. *Retina* 2007;27(6):655-661
- 5 Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, *et al*. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113(3):363-372
- 6 Aisenbrey S, Ziemssen F, Volker M, *et al*. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Ophthalmol* 2007;245(7):941-948
- 7 Chen CY, Wong TY, Heriot WJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2007;142(3):510-512
- 8 Emerson M, Naseripour M, Falavarjani KG, *et al*. Intravitreal injection of CNV associated with AMD. *Retina* 2007;27(4):439-444
- 9 Lazic R, Gabric N. Intravitreally administered bevacizumab (Avastin) in minimally classic and Occult choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Ophthalmol* 2007; 245:68-73