

自体 RPE 与 Bruch 膜复合体移植联合 bevacizumab 治疗 隐匿性 CNV 的近期效果

李林¹, 王友¹, 李雪¹, 安刚²

基金项目: 辽宁省科学技术厅博士科研启动基金项目 (No. 20101042)

作者单位:¹ (121001) 中国辽宁省锦州市, 辽宁医学院;
² (121001) 中国辽宁省锦州市, 锦州市中心医院眼科中心

作者简介: 李林, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼底病、眼外伤。

通讯作者: 安刚, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 主任医师, 研究方向: 眼底病、眼外伤。 agdoctor@163.com

收稿日期: 2013-01-15 修回日期: 2013-04-17

Transplantation of autologous RPE-Bruch membrane complex and intravitreal injection of bevacizumab for the occult CNV

Lin Li¹, You Wang¹, Xue Li¹, Gang An²

Foundation item: Doctoral Scientific Research Foundation of Science and Technology Commission of Liaoning Province, China (No. 20101042)

¹Liaoning Medical University, Jinzhou 121001, Liaoning Province, China; ²Eye Center, Jinzhou Central Hospital of Liaoning Medical University, Jinzhou 121001, Liaoning Province, China

Correspondence to: Gang An. Eye Center, Jinzhou Central Hospital of Liaoning Medical University, Jinzhou 121001, Liaoning Province, China. agdoctor@163.com

Received: 2013-01-15 Accepted: 2013-04-17

Abstract

• **AIM:** To observe the consequence of transplantation of autologous RPE - Bruch membrane complex and intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for the occult choroidal neovascularization (CNV).

• **METHODS:** A retrospective study was performed in 34 patients (35 eyes) with the massive occult CNV accompanied by the wide - ranging subretinal hemorrhage that underwent different treatment and related literatures were reviewed. The 34 patients (35 eyes) were divided to group A (the treatment methods include the macular subretinal hemorrhage and CNV removal surgery, intravitreal injection of bevacizumab, combination of PDT and intravitreal injection of bevacizumab, laser photocoagulation) and group B (transplantation of autologous RPE - Bruch membrane complex and intravitreal injection of bevacizumab). The outcome was measured before and after therapy by best-corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure (IOP), multifocal ERG (mfERG), optical coherence

tomography (OCT), fluorescein angiography (FFA), indocyanine green angiography (ICGA). Autofluorescence tests were also conducted.

• **RESULTS:** During 11.7±6.5 months of follow-up after the end of therapy, the BCVA of group B was elevated in 10 eyes (71.43%, 10/14), constant in 2 eyes (14.29%, 2/14) and decreased 2 eyes (14.29%, 2/14). Besides, no recurrent CNV in group B was found. The BCVA of group B was 4.3±1.1, improving significantly compared with 3.5±0.4 of group B before therapy ($P<0.05$) and 3.4±0.3 of group A after the end of therapy ($P<0.05$). The posterior pole retinal average thickness measured by fast macular scans using OCT of group B was 236±71μm, decreasing notably compared with 371±97μm of group B before therapy ($P<0.05$) and 364±86μm of group A after the end of therapy ($P<0.05$).

• **CONCLUSION:** The short-term results of transplantation of autologous RPE - Bruch membrane complex and intravitreal injection of bevacizumab are confirmed and it could increase the visual acuity of patients with the massive CNV accompanied by the wide - ranging subretinal hemorrhage. This positive intervention should be noted in order to save the visual function of such patients.

• **KEYWORDS:** choroidal neovascularization; vitro-retinal surgery; antibodies; monoclonal

Citation: Li L, Wang Y, Li X, *et al.* Transplantation of autologous RPE-Bruch membrane complex and intravitreal injection of bevacizumab for the occult CNV. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(5):890-893

摘要

目的: 探讨自体视网膜色素上皮(RPE)与Bruch膜复合体移植联合 bevacizumab (Avastin) 治疗隐匿性脉络膜新生血管(CNV)的近期效果。

方法: 选择34例35眼病变范围大同时伴大面积黄斑区视网膜下积血的隐匿性CNV患者,分为A和B组。A组疗法分别为黄斑下积血和CNV取出术、bevacizumab玻璃体腔注射、bevacizumab玻璃体腔注射联合光动力疗法(PDT)、激光光凝。B组为黄斑下积血和CNV取出术基础上,行自体RPE与Bruch膜复合体移植,术后联合 bevacizumab玻璃体腔注射。所有患者记录治疗前与治疗结束后随访期间最佳矫正视力(BCVA)、眼压(IOP)、检眼镜下眼底情况、眼底血管造影(FFA和ICGA)、光学相干断层扫描(OCT)、多焦视网膜电图(mfERG)等检查情况。

结果:治疗结束后随访 11.7±6.5mo, B 组 BCVA 较手术前提高 10 例 10 眼(71.43%, 10/14), 不变 2 例 2 眼(14.29%, 2/14), 下降 2 例 2 眼(14.29%, 2/14), 均未见 CNV 复发。B 组 BCVA 4.3±1.1, 较其治疗前(3.5±0.4)有提高($P<0.05$), 与 A 组治疗结束后 BCVA(3.4±0.3)比较也有提高($P<0.05$)。B 组 OCT 后极部视网膜平均厚度 236±71μm, 较治疗前(371±97μm)有下降($P<0.05$), 与 A 组治疗结束后(364±86μm)比较也有下降($P<0.05$)。

结论:对于病变范围大同时伴大面积黄斑区视网膜下积血的隐匿性 CNV, 自体 RPE 与 Bruch 膜复合体移植联合 bevacizumab 玻璃体腔注射治疗有较好近期效果, 是挽救此类患者视力的积极手段之一。

关键词:脉络膜新生血管;玻璃体视网膜手术;抗体;单克隆
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.05.14

引用:李林,王友,李雪,等.自体 RPE 与 Bruch 膜复合体移植联合 bevacizumab 治疗隐匿性 CNV 的近期效果.国际眼科杂志 2013;13(5):890-893

0 引言

脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)曾称为视网膜下新生血管,是眼内新生血管重要表现形式,本质为 CNV 增生穿过 Bruch 膜,进入视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)或视网膜神经感觉层下。CNV 依据荧光素眼底血管造影(FFA)表现可分为典型性 CNV(classic CNV)和隐匿性 CNV(occult CNV)两种基本类型^[1-3]。目前,针对病变范围大同时伴大面积黄斑区视网膜下积血的隐匿性 CNV 尚无确切效果的非手术及常规手术治疗,我们回顾分析我院开展的自体 RPE 与 Bruch 膜复合体移植联合 bevacizumab(Avastin)玻璃体腔注射的疗效,现将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 取 2007-01/2011-09 在辽宁省锦州市中心医院眼科中心确诊、病变范围大、同时伴大面积黄斑区视网膜下积血的隐匿性 CNV,共 34 例 35 眼,其中男 18 例 18 眼,女 16 例 17 眼,平均年龄 63.4±8.7 岁,治疗结束后随访 4~30(平均 11.7±6.5)mo。患者分成两组, B 组为黄斑下积血和 CNV 取出术基础上,行自体 RPE 与 Bruch 膜复合体移植,术后联合 bevacizumab 玻璃体腔注射, A 组为不同于 B 组的对上述隐匿性 CNV 效果尚不肯定的诸多疗法。其中 A 组为 20 例 21 眼, B 组为 14 例 14 眼, A 组包括年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)13 例 14 眼,高度近视 3 例 3 眼,外伤性 CNV 2 例 2 眼,息肉样脉络膜血管病变 1 例 1 眼,疑似特发性中心性渗出性视网膜脉络膜病变 1 例 1 眼; B 组包括 ARMD 11 例 11 眼,高度近视 2 例 2 眼,外伤性 CNV 1 例 1 眼。患者入组标准:(1)经 FFA 确诊为隐匿性 CNV,且最佳矫正视力(best-corrected visual acuity, BCVA)3.0~4.5(缪氏 5 分法,余同);(2)大面积黄斑区视网膜下积血伴或不伴玻璃体腔积血,病程小于或等于 3mo;(3)视网膜下积血跨越血管弓,术前 FFA 和 ICGA 示或术中见黄斑区隐匿性 CNV 面积≥2.0PD。患者排除标准:(1)患者手术耐受度较低或者配合不佳;(2)患眼有损害视力的眼病既往史,如弱视、未控制青光眼、糖尿病视网膜病变等;(3)CNV 发展到盘状瘢痕期。患者玻璃体视网膜手术在同一台玻璃体切割机下完成,而且除助手

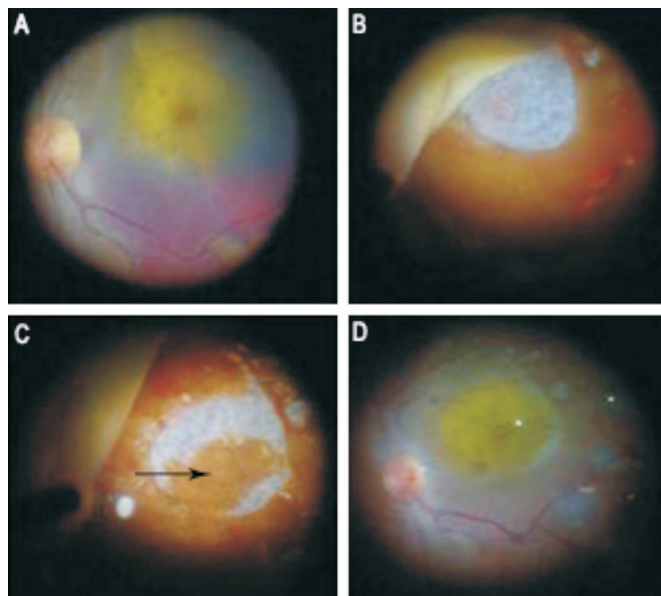


图 1 患者,男,63 岁,左眼 ARMD A:手术前视网膜下积血; B:靠近锯齿缘处做颞侧视网膜半周切开并翻转至鼻侧,清除视网膜下积血,直视下分离取出 CNV 后暴露脉络膜; C:取出 CNV 后以 Bruch-RPE 复合体移植片(箭头)平铺在黄斑区 RPE 缺损处; D:固定 Bruch-RPE 复合体移植片,翻转视网膜瓣并以重力辅助展平复位。

外手术者不变。本治疗方案具体情况如术中风险、术后并发症等术前情况患者本人及家属均已充分了解,并签署手术知情同意书。

1.2 方法 A 组疗法分别为黄斑下积血和 CNV 取出术 15 例 15 眼, bevacizumab 玻璃体腔注射 2 例 2 眼, bevacizumab 玻璃体腔注射联合光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)3 例 3 眼,激光光凝 1 例 1 眼。 B 组为黄斑下积血和 CNV 取出术基础上,行自体 RPE 与 Bruch 膜复合体移植,术后联合 bevacizumab 玻璃体腔注射,具体步骤(图 1):(1)全身麻醉满意后,术眼常规玻璃体切除,黄斑中心凹 3PD 颞侧周边视网膜下 BBS 注入,人工视网膜脱离后靠近锯齿缘处做颞侧视网膜半周切开并翻转至鼻侧。(2)清除积血,直视下剥离、取出 CNV,依据出血量选择光凝或电凝滋养血管。(3)颞上距黄斑中心凹 2.5PD 处选取黄斑区 RPE 缺损面积相当区域(上限为 4mm×4mm),边缘电凝处理后,在脉络膜中间血管层以内取下 Bruch-RPE 复合体移植片后充分电凝止血。(4)移植片平铺固定于黄斑区 RPE 缺损处,视网膜瓣翻转、复位后周边光凝,硅油注入。(5)术后 3mo 硅油取出,术后第 4mo 术眼颞下睫状体平坦部玻璃体腔 bevacizumab 注入,剂量 1.25mg/0.05mL,间隔 8wk 重复注射 1 次,共 3 次,以后视术眼眼底情况决定是否再次注射。所有患者记录治疗前与治疗结束后随访期间 BCVA、眼压(intraocular pressure, IOP)、检眼镜下眼底情况、眼底血管造影(fluorescein angiography, FFA 和 indocyanine green angiography, ICGA)、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)、多焦视网膜电图(multifocal ERG, mfERG)等检查情况。

统计学分析:记录数据应用 SPSS 17.0 统计学软件处理,对 B 组治疗前与治疗结束后 BCVA、眼压、OCT 和 mfERG 等检查计量资料采用自身配对 t 检验分析,对 A 组、B 组计量资料采用两样本 t' 检验分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 B组治疗前后的主要指标变化

指标	治疗前	治疗结束后近期	<i>t</i>	<i>P</i>
BCVA	3.5±0.4	4.3±1.1	3.27	0.006
后极部视网膜平均厚度(μm)	371±97	236±71	2.92	0.012
b波单位振幅密度(nV/deg ²)	49.25±10.79	51.37±14.11	1.79	0.091
IOP(mmHg)	13.82±2.95	12.77±3.15	1.60	0.121

表2 两组治疗结束后近期的主要指标比较

组别	BCVA	后极部视网膜平均厚度(μm)	b波单位振幅密度(nV/deg ²)
A组	3.4±0.3	364±86	48.57±9.60
B组	4.3±1.1	236±71	51.37±14.11
<i>t'</i>	2.69	2.75	1.96
<i>P</i>	0.018	0.015	0.078

2 结果

2.1 视力 B组 BCVA 较手术前提高 10 例 10 眼(71.43%, 10/14), 不变 2 例 2 眼(14.29%, 2/14), 下降 2 例 2 眼(14.29%, 2/14), 均未见 CNV 复发。B 组 BCVA 4.3±1.1, 较其治疗前(3.5±0.4)有提高(*t*=3.27, *P*<0.05, 表1), 与 A 组治疗结束后 BCVA(3.4±0.3) 比较也有提高(*t'*=2.69, *P*<0.05, 表2)。

2.2 OCT B组 Bruch-RPE 复合体移植片均平铺在位。B 组后极部视网膜平均厚度 236±71μm, 较治疗前(371±97μm)有下降(*t*=2.92, *P*<0.05, 表1), 与 A 组治疗结束后(364±86μm) 比较也有下降(*t'*=2.75, *P*<0.05, 表2)。

2.3 眼底血管造影 A 组治疗结束后 FFA 和 ICGA 检查 14 例 15 眼(71.43%, 15/21) 黄斑区渗漏和 CNV 未见复发, 1 例 1 眼(4.76%, 1/21) 轻度加重, 2 例 2 眼(9.52%, 2/21) 残留基础上加重, 3 例 3 眼(14.29%, 3/21) 复发。B 组治疗结束后 FFA 和 ICGA 检查黄斑区渗漏和 CNV 均未见复发(图2), 其中 8 例 8 眼(57.14%, 8/14) 荧光素注射前激发光对照片可见 Bruch-RPE 复合体移植片自发荧光, 部分反映了 RPE 细胞结构完整性、光感受器外节更新能力及维生素 A 循环代谢活性良好, 间接提示了较好的视力预后。

2.4 mfERG 后极部视网膜功能检查中, b 波单位振幅密度比较, B 组为 51.37±14.11nV/deg², 较治疗前(49.25±10.79nV/deg²) 略增高, 但变化没有统计学意义(*t*=1.79, *P*>0.05, 表1), 较 A 组治疗结束后(48.57±9.60nV/deg²) 也略增高, 但变化没有统计学意义(*t'*=1.96, *P*>0.05, 表2)。

2.5 检眼镜下眼底 Bruch-RPE 复合体移植片平铺均在位, 未见皱褶或卷边, 移植片取出部位瘢痕愈合。除了 2 例 2 眼(14.29%, 2/14) 在术后存在增殖性玻璃体视网膜病变发生视网膜脱离, B 组其它 12 例 12 眼(85.71%, 12/14) 视网膜平伏。A 组在单纯黄斑下积血和 CNV 取出术后发生了 2 例 2 眼(9.52%, 2/21) 视网膜脱离。

2.6 并发症 治疗开始后, 两组除了玻璃体视网膜手术或激光操作的常见不良反应, 包括眼红、异物感、结膜水肿、胀痛、视网膜出血、视网膜水肿等, 各自还出现了其它并发症。A 组术后出现轻度黄斑前膜 1 例 1 眼(4.76%, 1/21), 晶状体混浊加重 1 例 1 眼(4.76%, 1/21), 视网膜脱离 2 例 2 眼(9.52%, 2/21), 玻璃体腔积血 2 例 2 眼(9.52%, 2/21)。黄斑前膜 1 例 1 眼在术后 6mo 予以剥除, 随访未见复发。晶状体混浊加重 1 例 1 眼, 在术后 1a 行白内障手术。

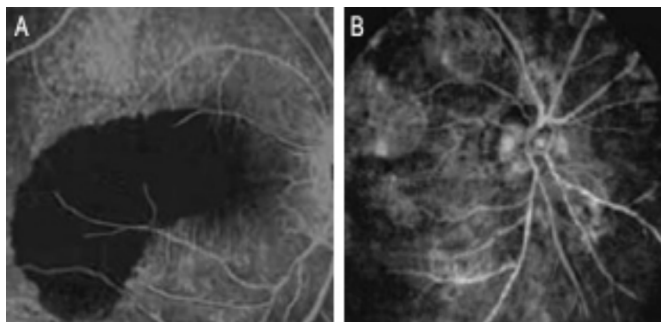


图2 患者女,66岁,右眼 ARMD A:转入我院前 FFA,大片视网膜下积血遮蔽荧光;B:我院治疗后 FFA,Bruch-RPE 复合体移植片平铺在位,未见黄斑区渗漏和 CNV 复发。

视网膜脱离 2 例 2 眼存在增殖性玻璃体视网膜病变, 分别在术后 8mo 和 10mo 行手术复位并硅油注入。玻璃体腔积血 2 例 2 眼随访过程逐渐吸收。B 组术后出现轻度黄斑前膜 3 例 3 眼(21.43%, 3/14), 晶状体混浊加重 2 例 2 眼(14.29%, 2/14), 视网膜脱离 2 例 2 眼(14.29%, 2/14), 玻璃体腔积血 1 例 1 眼(7.14%, 1/14), 新生血管性青光眼 1 例 1 眼(7.14%, 1/14)。黄斑前膜 3 例 3 眼在术后硅油取出同时剥除, 随访未见复发。晶状体混浊加重 2 例 2 眼由于未构成对视力严重影响, 未做特殊处理。视网膜脱离 2 例 2 眼存在增殖性玻璃体视网膜病变, 分别在硅油取出后 6mo 行手术复位并再次硅油注入。玻璃体腔积血 1 例 1 眼随访过程逐渐吸收。新生血管性青光眼 1 例 1 眼最后予以 810 激光经巩膜睫状体光凝眼压稳定在正常范围, 其它患者术后一过性高血压多见, 推测除房水引流途径不通畅外, 全身麻醉和手术创伤导致的睫状体麻痹后房水分泌的反弹也是导致因素, 但治疗结束后随访期间未见有统计学意义的眼压变化(*t*=1.60, *P*>0.05, 表1)。

3 讨论

作为诸多视网膜脉络膜病变的共有体征, CNV 不是一种独立疾病, CNV 性疾病现在认为至少 40 余种, 后者包括变性、遗传、炎症、肿瘤、外伤等, 其中 ARMD 是 55 岁以上人群的主要致盲原因, 而渗出型 ARMD 由于新生血管膜引起渗出及出血, 甚至瘢痕改变, 视力下降迅速, 多先后双眼发病, 占 ARMD 致盲中的 90%^[4]。目前, CNV 治疗以非手术方法为主, 其中有传统激光疗法、PDT、抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物治疗、经瞳孔温热疗法(transpupillary thermotherapy,

TTT)、放射疗法等^[5,6],但它们对于病变范围大同时伴大面积黄斑区视网膜下积血的隐匿性 CNV 疗效均不佳。手术方面,传统术式对 CNV 治疗效果都不理想^[7],包括黄斑下积血取出术、CNV 取出术、360°黄斑转位术与下部局限性黄斑移位术^[8,9]、自体 RPE 细胞移植术等。人工视锥移植术^[10]仍在设想阶段。黄斑部视网膜下积血的注气移位联合 bevacizumab 玻璃体腔注射治疗^[11]对视网膜下积血超出血管弓、发生时间超过 3wk 或在 RPE 下等情况效果也欠佳。

研究认为,由于清除了 RPE 细胞,ARMD 单纯行 CNV 取出术效果不肯定^[12],清除 CNV 同时修复 RPE 作为手术探索方向引起关注。有报道全层脉络膜与 RPE 移植术^[13]取得一定疗效,但 RPE 植片不易存活^[14,15]。借鉴这个方向诸多探索经验,我们对一部分 CNV 采用在黄斑下积血和 CNV 取出术基础上行自体 RPE 与 Bruch 膜复合体移植,术后联合 bevacizumab 玻璃体腔注射的治疗方式。此联合方式对病变范围大同时伴大面积黄斑区视网膜下积血的隐匿性 CNV 近期疗效确切,术后玻璃体腔 bevacizumab 注入可帮助控制 CNV 复发。而直视下手术显示出更多优势:直视下切除 CNV 有效避免了 CNV 周围 RPE 损伤和减少 CNV 与神经视网膜膜粘连情况下的神经视网膜损伤,直视下光凝或电凝滋养血管等较充分。另外,Bruch-RPE 复合体移植片中 RPE 细胞有较好的完整性和连续性,同时脉络膜毛细血管层对接移植容易获得血供,同源组织也保证了移植片较高成活率。

通过比较其他手术与非手术治疗方式,以及自体 RPE 与 Bruch 膜复合体移植联合 bevacizumab 治疗前后观察,我们认为:对于病变范围大同时伴大面积黄斑区视网膜下积血的隐匿性 CNV,自体 RPE 与 Bruch 膜复合体移植联合 bevacizumab 治疗有较好近期疗效;并发症方面,自体 RPE 与 Bruch 膜复合体移植联合 bevacizumab 治疗发生率与 CNV 传统手术方式相当,其并发症也能得到有效治疗和控制。由于包括非手术治疗在内的各种疗法对病变范围大同时伴大面积黄斑区视网膜下积血的隐匿性 CNV 疗效均不佳,后者视功能多有不可逆损害,致盲率较高,为提高此类患者的生活质量,应该积极寻找有效的新治疗方式,自体 RPE 与 Bruch 膜复合体移植联合 bevacizumab 治疗是此方面的有益探索。

本研究为回顾性分析,存在样本含量少、分组不随机等不足,需要前瞻性大样本研究进一步完善。另外,自体 RPE 与 Bruch 膜复合体移植联合 bevacizumab 治疗作为针对一部分 CNV 的新治疗方式,目前认为近期疗效较好,但其远期效果和并发症方面仍待观察分析。而且我们观察到患眼治疗后视力即使恢复较好,视功能其它方面却可能存在不同程度受损,包括:Amsler 方格表检查有明显大小、形状改变;假同色图检查呈现不同程度颜色辨认能力下

降;对比敏感度检查显示各空间频率,尤其是、高频率部分较正常人低。总之,不断加深对本治疗方式的认识很重要,随着基础研究与临床探索的积累,相信病变范围大同时伴大面积黄斑区视网膜下积血的隐匿性 CNV 的治疗难题终会得到解决。

参考文献

- 1 Pauleikhoff D. Neovascular age-related macular degeneration; Natural History and Treatment Outcomes. *Retina* 2005;25(8):1065-1084
- 2 Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1991;109(9):1242-1257
- 3 Macular Photocoagulation Study Group. Krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1990;108(6):816-831
- 4 Riordan-Eva P, Whitcher JP(编),赵桂秋(译).眼科学总论.第16版.北京:人民卫生出版社 2006;375
- 5 葛坚.眼科学(七年制).第2版.北京:人民卫生出版社 2010;316
- 6 唐仕波.黄斑部疾病手术学.第1版.北京:人民卫生出版社 2005;280-292
- 7 Falkner CI, Leitich H, Frommlet F, et al. The end of submacular surgery for age-related macular degeneration A meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(4):490-501
- 8 Abdel-Meguid A, Lappas A, Hartmann K, et al. One year follow-up of macular translocation with 360 degree retinotomy in patients with age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2003;87:615-621
- 9 Pieramici DJ, De Juan E Jr, Fujii GY, et al. Limited inferior macular translocation for the treatment of subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2000;130:419-428
- 10 Kim SY, Sadda S, Pearlman J, et al. Morphometric analysis of the macular in eyes with disciform age-related macular degeneration. *Retina* 2002;22(4):471-477
- 11 Shih CW, Yang CM, Chen MS, et al. Intravitreal injection of bevacizumab and gas for diabetic premacular hemorrhage with active fibrovascular proliferation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(11):1547-1551
- 12 Thomas MA, Dickinson JD, Melberg NS, et al. Visual results after surgical removal of subfoveal choroidal neovascular membrane. *Ophthalmology* 1994;101:1384-1396
- 13 Stanga PE, Kyeenthal A, Fitzke FW, et al. Retinal pigment epithelium translocation after choroidal neovascular membrane removal in age related macular degeneration. *Ophthalmology* 2002;109:1492-1498
- 14 Van Meurs JC, Van Den Biesen PR. Autologous retinal pigment epithelium and choroidal translocation in patients with exudative age related macular degeneration; short-term follow-up. *Am J Ophthalmol* 2003;136:688-695
- 15 MacLaren RE, Bird AC, Sathia PJ, et al. Long-term results of submacular surgery combined with macular translocation of the retinal pigment epithelium in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2005;112:2081-2087