

激光单独或联合 Bevacizumab 治疗放射性视网膜病变

赵晓静, 杨程成, 郑 晖, 李斌辉, 李 勤

基金项目: 珠海市科技计划项目 (No. 2013D0401990015)

作者单位: (519000) 中国广东省珠海市, 中山大学附属第五医院眼科

作者简介: 赵晓静, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 糖尿病视网膜病变、放射性视网膜病变等眼底疾病的诊断与治疗。

通讯作者: 李勤, 博士, 主任医师, 研究方向: 角膜病、白内障、青光眼及眼底病的诊断治疗。qinli1960@163.com

收稿日期: 2016-04-26 修回日期: 2016-07-18

Efficacy of photocoagulation alone or combined with intravitreal Bevacizumab for radiation retinopathy

Xiao-Jing Zhao, Cheng-Cheng Yang, Hui Zheng, Bin-Hui Li, Qin Li

Foundation item: Science and Technology Project of Zhuhai (No. 2013D0401990015)

Department of Ophthalmology, the Fifth Affiliated Hospital Sun Yat-Sen University, Zhuhai 519000, Guangdong Province, China

Correspondence to: Qin Li. Department of Ophthalmology, the Fifth Affiliated Hospital Sun Yat-Sen University, Zhuhai 519000, Guangdong Province, China. qinli1960@163.com

Received: 2016-04-26 Accepted: 2016-07-18

Abstract

• AIM: To evaluate the efficacy of photocoagulation alone or combined with intravitreal Bevacizumab for radiation retinopathy (RR).

• METHODS: There were 43 patients (43 eyes) with RR were collected at the Fifth Affiliated Hospital Sun Yat-Sen University between Jan. 2009 and Jan. 2014. Twenty-one patients received the photocoagulation treatment combined with intravitreal bevacizumab and 22 patients received the treatment of photocoagulation alone. All the patients would complete ophthalmologic examinations, including best-corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure, optical coherence tomography, fundus fluorescein angiography before and after the treatment.

• RESULTS: BCVA: In monotherapy group, there were no statistically difference about BCVA before and after treatment ($P > 0.05$). In combined therapy group, the BCVA had been increasing gradually in 2wk, 1, 3, 6mo after treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference about BCVA before and 1a after treatment ($P > 0.05$). In the comparison of BCVA in these two groups in 2wk, 1, 3, 6mo after treatment, the combined therapy group were better than monotherapy group in each time point ($P < 0.05$), but no statistically significant difference

was observed in these two groups at 1a after treatment ($P > 0.05$). Central macular thickness (CMT): in monotherapy group, the CMT had been decreasing gradually in 2wk, 1, 3, 6mo after treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference about CMT before and after 1a treatment ($P > 0.05$). In combined therapy group, the CMT had been decreasing gradually in 2wk, 1, 3, 6mo after treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference about CMT before and 1a after treatment ($P > 0.05$). In the comparison of CMT between these two groups in the 2wk, 1, 3, 6mo after treatment, those of combined therapy group were thinner and difference were statistically significant ($P < 0.05$), but no statistically significant difference was observed in two groups at 1a after treatment ($P > 0.05$).

• CONCLUSION: Photocoagulation combined with intravitreal bevacizumab for the treatment of radiation retinopathy both have an effect on reducing the macular edema in a short time (6mo). But the long-term efficacy is poor.

• KEYWORDS: radiation retinopathy; anti-vascular endothelial growth factor; photocoagulation; treatment

Citation: Zhao XJ, Yang CC, Zheng H, et al. Efficacy of photocoagulation alone or combined with intravitreal Bevacizumab for radiation retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(8): 1457-1461

摘要

目的: 探讨激光单独或联合 bevacizumab 治疗放射性视网膜病变的疗效。

方法: 收集 2009-01/2014-01 于中山大学附属第五医院眼科确诊为放射性视网膜病变并接受激光单独或联合 bevacizumab 玻璃体腔注射治疗患者进行回顾性分析。共收集 43 例 43 眼, 其中行激光联合 bevacizumab 玻璃体腔注射 (1.25mg) 患者共 21 例 21 眼, 单独激光治疗患者共 22 例 22 眼; 对两组患者治疗前及治疗后 2wk, 1, 3, 6mo, 1a 的最佳矫正视力 (best-corrected visual acuity, BCVA)、眼压、黄斑中心凹厚度进行观察及对比。

结果: (1) BCVA: 激光组: 治疗后各个时间点与治疗前 BCVA 对比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。联合组: 治疗后 2wk, 1, 3, 6mo BCVA 逐渐提高, 在治疗后 6mo 时 BCVA 提高最明显, 上述各个时间点与治疗前相比, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后 1a 与治疗前 BCVA 相比差别无统计学意义 ($P > 0.05$)。激光组与联合组对比: 治疗后 2wk, 1, 3, 6mo 两组 BCVA 比较, 联合组在上述各个时间点均优于激光组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 在治疗后 1a 时, 两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); (2) 黄斑中心凹厚度 (central macular thickness, CMT): 激光组: 治疗后

2wk,1,3,6mo的CMT逐步变薄,在治疗后6mo CMT最薄,上述各个时间点与治疗前相比,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗后1a与治疗前相比CMT变薄,差异无统计学意义($P > 0.05$)。联合组:治疗后2wk,1,3,6mo的CMT逐步变薄,在治疗后6mo CMT最薄,上述各个时间点与治疗前相比,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗后1a两组患者CMT比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。激光组与联合组对比:治疗后2wk,1,3,6mo两组CMT比较,联合组各个时间点均较激光组薄,差异有统计学意义($P < 0.05$);在治疗后1a两组患者CMT比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论:在短期(6mo)内激光联合 bevacizumab 玻璃体腔内注射在促进黄斑水肿消退、提高视力方面较单独激光治疗具有明显优势,但促进黄斑水肿消退长期效果欠佳。

关键词:放射性视网膜病变;抗 VEGF;激光;治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.8.13

引用:赵晓静,杨程成,郑晖,等.激光单独或联合 Bevacizumab 治疗放射性视网膜病变.国际眼科杂志 2016;16(8):1457-1461

0 引言

广东省是鼻咽癌的好发地区,既往一项研究显示,鼻咽癌在中国南部及东南亚的发病率为15~30人/10万^[1]。目前放射治疗是鼻咽癌的主要治疗方法。Finger等研究显示,鼻咽癌放射治疗对眼部的损害包括放射性视网膜病变、放射性视神经病、白内障、巩膜坏死变等。放射性视网膜病变(radiation retinopathy, RR)及放射性视神经病变(radiation optic neuropathy, RON)的发生主要是鼻咽癌放疗过程中,由于正常眼组织如视网膜、视路、视交叉等,暴露于放射线下而引起的损伤而产生^[2]。

目前研究RR的可能发病机制主要包括血管损伤、放射性坏死、DNA损伤^[3-4]、神经胶质脱髓鞘及自身免疫性血管炎^[5]。VEGF在放射性视网膜病变发生发展中的作用,最早由Aiello^[6]提出。VEGF可促进血管渗漏及新生血管生成,新生血管较脆弱具有较高渗透性,可致血管内物质渗漏进入视网膜下或视网膜层间。黄斑作为视觉功能主体部分,对放射性损伤最敏感,出现黄斑水肿、硬性渗出,从而引起视力下降,视物变形及中心暗点形成^[7]。因RR对视力影响大且治疗效果欠佳,也越来越受到人们的关注。中山大学眼科中心曾对RR患者房水检测发现其VEGF含量明显高于正常人群^[8],因此,在放射性视网膜病变中运用抗VEGF药物可能具有一定疗效。OCT检查作为一种非接触式、非侵入性断层成像,可观察眼底黄斑区情况,检查结果客观精准,可以早期发现黄斑水肿,利于对黄斑水肿放入早期干预治疗,同时对于正在治疗中的患者,OCT也可以作为客观指标进行随访,了解患者黄斑区变化情况^[9]。

结合国内外文献,部分研究显示 bevacizumab 可减少血管渗漏,促进黄斑水肿、新生血管消退,玻璃体体积血吸收等^[10-11],但 bevacizumab 治疗放射性视网膜病变疗效,目前尚无定论。本次研究的目的是对放射性视网膜病变患者采用激光单独或联合 bevacizumab 两种治疗方法进行治疗,将治疗前与治疗后 BCVA 及 CMT 变化情况进行观察并对比。

1 对象和方法

1.1 对象 收集2009-01/2014-01于中山大学附属第五医院眼科确诊为放射性视网膜病变并接受激光单独或联合 bevacizumab 玻璃体腔注射治疗的放射性视网膜病进行回顾性分析。本研究中共收集患者43例43眼,其中男25例25眼,女18例18眼,平均年龄45.21±11.32岁。根据接受治疗方法不同,将患者分为激光联合 bevacizumab 玻璃体腔内注射治疗组(联合组)和激光光凝组(激光组),其中行激光联合 bevacizumab 玻璃体腔注射(1.25mg)患者共21例21眼,单独激光治疗患者共22例22眼。纳入标准:(1)明确诊断为放射性视网膜病变:放射性视网膜病变目前无明确诊断标准,现临床中对RR进行诊断时主要符合以下几点:1)既往有放疗史;2)临床表现:无明显诱因双眼同时或相继逐渐出现不可逆视力下降;3)眼部体征:在病变早期,以微动脉瘤为主,随着疾病的不断发展,逐渐出现毛细血管扩张,黄斑水肿,渗出物逐渐出现,棉絮斑形成,毛细血管无灌注区,玻璃体出血,新生血管等;4)具有全身疾病史患者,应当结合双眼病变情况及FFA检查结果,排除其他原因引起的视力下降;(2)放射治疗前视力正常;(3)首次行单独激光治疗或者激光联合 bevacizumab 玻璃体腔内注射治疗。排除标准:(1)既往有激光治疗和/或 bevacizumab 玻璃体腔内注射治疗病史;(2)在治疗后未按时复诊患者;(3)复诊时间与研究时间点距离大,如术后2wk,随访时间前后不超过3d,术后1、3mo,随访时间前后不超过1wk;术后6mo,1a,随访时间前后不超过2wk;(4)肿瘤复发,需要进一步治疗;(5)合并有青光眼病史;(6)屈光间质严重混浊;(7)有青光眼手术病史;(8)合并视网膜分支/中央静脉阻塞及其他可引起黄斑水肿及新生血管生成的视网膜血管性疾病。放射治疗所致视网膜损伤分级:1级眼底可见微动脉瘤、视网膜血管稍变细、非中央小凹渗出,可伴或不伴黄斑区色素上皮改变,视功能基本正常;2级视网膜微动脉梗塞缺血,棉絮斑,视力模糊或减退;3级黄斑区表面有大量渗出,伴或不伴局限性视网膜脱离,视力严重减退或接近失明,但可进行日常生活;4级为混浊的玻璃体出血,视力丧失,无法进行日常生活。两组之间年龄、性别组成、平均放射剂量、化疗病、糖尿病、高血压方面差异均无统计学意义(表1)。

1.2 方法 术前左氧氟沙星眼水滴眼4次/d×3d。手术时,患者仰卧于手术台,50g/L聚维酮碘消毒术眼,常规铺巾,开睑器撑开术眼,于患眼上方12:00距离角膜缘4mm睫状体平坦部行 bevacizumab 玻璃体腔注射,注射时对准眼球中心进针,进针深度为6~8mm,缓慢推注药物,注射剂量为1.25mg(0.05mL),拔出针头,用棉签轻轻按压注射部位,防止返流,术后指测眼压如高于正常,行前房穿刺放出少量房水至眼压正常,妥布霉素眼膏包眼。联合组激光治疗在 bevacizumab 玻璃体腔内注射后2wk进行。视网膜激光光凝方法:患眼行复方托品酰胺液滴眼充分散瞳,后行奥布卡因表面麻醉2次后,采用美国科医人氩离子激光机进行治疗,波长532μm,绿光。视网膜周边部激光光凝参数:光斑直径200μm,时间0.1~0.2s,功率为100~300mW,激光斑反应II~III级;黄斑区格栅样光凝参数:光斑直径100~200μm,时间0.05~0.1s,功率为50~100mW,激光斑反应I级。治疗前及治疗后2wk,1,3,6mo,1a完善最佳矫正视力、眼压、裂隙灯检查、裂隙灯前置镜检查、OCT、眼底彩照、FFA检查。

表 1 两组患者一般情况对比

分组	眼数	性别(例)		年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	平均放射剂量(Gy)	化疗(例)	糖尿病(例)	高血压病(例)
		男	女					
联合组	21	12	9	43.59±8.95	70(70~78)	7	2	1
激光组	22	13	9	47.32±9.87	70(70~78)	9	4	0
统计值		0.017		2.019	0.269	0.264	0.143	0.001
<i>P</i>		0.897		0.579	0.600	0.607	0.705	0.981

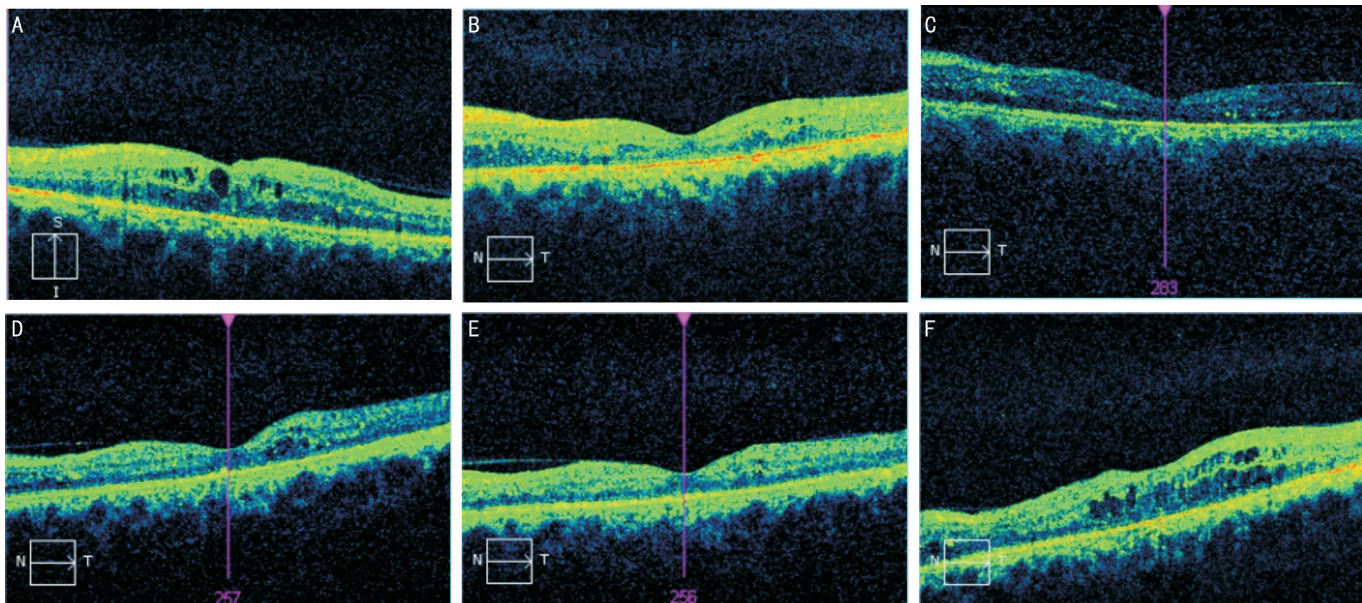


图 1 黄斑 OCT 检查图片 病例 1,男,53 岁,行 bevacizumab 联合玻璃体腔内注射治疗 A:治疗前,黄斑中心凹厚度 397 μm ;B:治疗后 1wk,黄斑中心凹厚度 215 μm ;C:治疗后 2wk,黄斑中心凹厚度 269 μm ;D:治疗后 3mo,黄斑中心凹厚度 225 μm ;E:治疗后 6mo,黄斑中心凹厚度 226 μm ;F:治疗后 1a,黄斑中心凹厚度 342 μm 。

统计学分析:所得数据用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,其中定量资料符合正态分布的,两组比较采用 *t* 检验;定性资料比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法;有序资料结果比较采用秩和检验;重复测量资料采用重复测量方差分析,当不同组间与时间效应存在交互作用时($P_3 < 0.05$)则采用简单效应检验,则各时间点的组间差异比较应采用独立样本 *t* 检验,各组的时间差异均与治疗前水平作比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组放射性视网膜病变分级程度比较 对两组患者采用有序多分类资料进行秩和检验对比,联合组患者的放射性视网膜病变的严重程度高于激光组,差异有统计学意义(Mean rank_{激光组} = 17.45, Mean rank_{联合组} = 26.76, $H = 7.541$, $df = 1$, $P < 0.05$),见表 2。

2.2 两组术后 BCVA 比较 通过重复测量方差分析,两组术后 BCVA 之间差异具有统计学意义($P < 0.001$)。激光组:治疗后各个时间点与治疗前 BCVA 对比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。联合组:治疗后 2wk,1,3,6mo BCVA 渐提高,在治疗后 6mo 时 BCVA 提高最明显,均较治疗前提高,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后 1a 与治疗前 BCVA 相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。激光组与联合组对比:治疗后 2wk,1,3,6mo 两组 BCVA 比较,联合组在上述各个时间点均优于激光组,差异有统计学意义($P < 0.01$),在治疗后 1a 时,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 2 两组患者放射性视网膜病变分级程度对比

分组	眼数	1 级	2 级	3 级	4 级
激光组	22	0	8	14	0
联合组	21	0	3	11	2

2.3 两组治疗前后黄斑区神经上皮层厚度比较 两组间的 CMT 通过重复测量方差分析,两组之间存在差异($P < 0.001$)。两组治疗后 2wk,1,3,6mo 的 CMT 逐步变薄,在治疗后 6mo CMT 最薄,均较治疗前变薄,差异具有统计学意义($P < 0.05$);激光组治疗后 1a 与治疗前相比 CMT 变薄,差异具有统计学意义($t = 2.021$, $P = 0.037$)。治疗后 1a 两组患者 CMT 比较无明显差别,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组间治疗后 2wk,1,3,6mo CMT 比较,联合组各个时间点均较激光组薄,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 4,图 1。

2.4 两组治疗前后眼压比较 联合组和激光组治疗前及治疗后不同时间比较均无统计学差异($P > 0.05$),见表 5。

2.5 两组治疗后并发症比较 Bevacizumab 玻璃体腔内注射及激光光凝治疗后,均无眼压增高、视网膜裂孔、玻璃体积血、眼内炎、视网膜脱离、心脑血管意外等并发症。

3 讨论

本研究对激光单独或联合 bevacizumab 玻璃体腔内注射治疗放射性视网膜病变的疗效进行探讨。结果显示激光组患者在治疗前至治疗后 6mo,黄斑水肿逐渐消退;在治疗后 6mo~1a,激光组患者出现黄斑水肿复发;最佳矫正视力方面,治疗后 2wk,1,3,6mo,1a 视力比较,差异均

表3 联合组和激光组治疗前后 BCVA 比较

分组	眼数	治疗前	治疗后 2wk	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 1a
联合组	21	0.183±0.051	0.355±0.065	0.389±0.091	0.392±0.071	0.391±0.078	0.231±0.089
激光组	22	0.186±0.049	0.182±0.063	0.204±0.082	0.209±0.058	0.213±0.069	0.191±0.077
<i>P</i>		0.716	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.136

表4 联合组和激光组治疗前后黄斑区神经上皮层厚度比较

分组	眼数	治疗前	治疗后 2wk	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 1a
联合组	21	507.75±62.90	294.88±50.69	275.33±54.33	271.96±63.41	269.68±59.32	356.78±134.32
激光组	22	478.67±56.89	392.52±59.66	373.59±67.35	361.31±62.34	315.45±67.72	387.29±123.84
<i>P</i>		0.115	<0.001	<0.001	<0.001	0.022	0.437

表5 联合组和激光组治疗前后眼压比较

分组	眼数	治疗前	治疗后 2wk	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo
联合组	17	17.56±3.47	17.12±3.14	18.32±3.21	17.71±3.52	18.31±2.41
激光组	18	18.53±2.91	17.34±3.27	17.96±3.13	18.55±3.06	17.21±3.61
<i>P</i>		0.342	0.831	0.723	0.425	0.276

无统计学意义,但视力具有一定的波动。同时,对激光组及联合组治疗放射性视网膜病变的疗效进行对比,我们可以发现在治疗后 1、3、6mo, bevacizumab 联合激光组在黄斑水肿消退、最佳矫正视力提升方面效果均明显优于单独激光组,治疗后 1a, 两组患者出现不同程度的黄斑区复发水肿、最佳矫正视力回退,但激光组较联合组更严重。在眼压方面,两组患者在随访过程中,组内及组间对比差异均无统计学意义。既往研究显示视网膜激光光凝通过热效应破坏部分耗氧量大的光感受器,产生瘢痕组织,调整视网膜血氧分配情况,增加内层视网膜血氧浓度,并使视网膜血管收缩,从而降低黄斑区及部分毛细血管灌注压,减少渗漏,促进黄斑水肿的吸收及视力稳定^[12]。Novack 等^[13]通过对视网膜激光光凝及未行视网膜激光光凝的兔眼视网膜情况行对比,发现激光组视网膜内血管氧分压明显高于无光凝组。对视网膜及脉络膜在激光治疗后不同时间点行组织切片分析,发现激光治疗后 2wk 内,光凝处视网膜及脉络膜会呈现连续性修复变化,但是激光治疗后视网膜血管氧饱和度的重新分布是在激光治疗后即刻发生的。激光治疗后 1d, 光凝部位视网膜色素上皮层及脉络膜毛细血管层坏死,部分高耗氧感光细胞破坏;治疗后 1wk, 视网膜色素上皮再生,脉络膜毛细血管内皮尚未再生;治疗后 2wk, 脉络膜毛细血管内皮细胞再生,脉络膜毛细血管形成新的基底膜,感光细胞未再生。

Kinyoun 等^[14]研究结果与本研究结果相似,他们对 8 例 RR 合并黄斑水肿患者行激光治疗,术前平均视力 20/100, 治疗后 5mo 时,平均视力为 20/90, 治疗后 39mo 时,平均视力为 20/75, 随访结束共 8 眼表现为视力明显提高,6 眼黄斑水肿基本消失,2 眼黄斑水肿较前明显减轻,研究结果表明视网膜激光光凝是治疗放射性视网膜病合并黄斑水肿并提高视力的有效方式。Finger 等研究认为,放射治疗后或 RR 早期行预防激光治疗可见降低 RR 的发病率及发展为严重的增殖性放射性视网膜病变的风险,对已经出现的 RR 行激光光凝,大部分患者在激光治疗后视力趋于稳定^[15]。放射性眼部损伤较为复杂,在放射性视网膜病变的基础上,可能合并放射性视神经病变,因此,视

力监测对于放射性视网膜病变不是关键指标。

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是在机体在缺氧环境下分泌的一种蛋白质。VEGF 的主要功能主要包括:(1) 促进血管内皮细胞的有丝分裂,促进新生血管形成;(2) 增加内皮细胞通透性,导致血管内物质渗出;(3) 辅助细胞外基质的形成和成熟,促进新血管的形成^[16]。VEGF 可促进血管渗漏及新生血管生成,新生血管较脆弱具有很高的渗透性,可导致血管内物质渗漏进入视网膜下或视网膜层间,如黄斑水肿、硬性渗出,从而导致视力下降,视物变形及中心暗点形成^[17]。黄斑水肿对视力危害大,可出现极具威胁的视力下降^[18]。根据眼底病变差异将放射性视网膜病变分为视乳头为主要型及视网膜为主要型两类^[19]。动物及基础研究显示,VEGF 不论在体内还是体外模型中均可促进内皮细胞增殖、新生血管生成,并通过紧密连接蛋白的磷酸化致血管通透性增加,其在黄斑水肿及视网膜新生血管的生成方面起到重要的作用^[20]。VEGF 在放射性视网膜病变发生发展中的作用,最早由 Aiello^[21] 提出。中山大学眼科中心曾对 RR 患者房水进行检测,结果显示 RR 患者房水中 VEGF 含量明显高于正常人群^[8],因此,在放射性视网膜病变中运用抗 VEGF 药物可能具有一定疗效。

Bevacizumab 是抗 VEGF 药物的一种,为重组全长单克隆抗体,主要作用为阻止 VEGF-A 在血管内皮细胞表面与 VEGFR1 和 VEGFR2 结合,抑制血管内皮增长,减少新生血管 (CNV) 生成^[22]。Bevacizumab 最早于 2004 年被 FDA 通过用于治疗直肠、结肠的转移性恶性肿瘤。在眼科疾病中的治疗属于标签外用药,但对于增殖性血管性疾病, bevacizumab 也表现良好的有效性及安全性,眼科主要用于湿性老年性黄斑变性、增殖性糖尿病视网膜病变的治疗。本研究中应用抗 VEGF 药物为 bevacizumab, 主要原因为以下几点:(1) bevacizumab 出现时间较早,且较早应用于临床;(2) bevacizumab 价格便宜,治疗效果好,广泛应用于临床。Bevacizumab 作为抗 VEGF 药物的一种,玻璃体内注射可促进新生血管封闭,促进黄斑水肿的消退,短期效果显著,但因 bevacizumab 半衰期短,随着时间延长药

效逐渐减弱,其长期治疗效果欠佳。Rd Mason 等^[23] 行对 RR 患者行玻璃体腔内注射 bevacizumab 后,术后 6wk 时黄斑区水肿明显消退,术后 4mo 再次出现黄斑水肿。在对 bevacizumab 在兔眼及人眼玻璃体样本的代谢时间进行研究,也可发现其作用时间较短。Bakri 等^[24] 和 Shahar 等^[25] 对兔眼行 bevacizumab(1.25~2.5mg)玻璃体腔内注射,检测到 bevacizumab 半衰期约为 4.32d,在 4.9d 的时间内药物分布到视网膜层间及视网膜下,第 6d 血浆中 bevacizumab 浓度达到最高峰。Krohne 等^[26] 和 Zhu 等^[27] 通过对人类的玻璃体样本进行分析发现,在人体的玻璃体腔内 bevacizumab 的半衰期约为 6.7~9.82d,行 bevacizumab(1.25mg)玻璃体腔内注射后,观察至 1mo 时,视网膜及玻璃体内药物已达不到治疗浓度。激光联合 bevacizumab 玻璃体腔内注射,因 bevacizumab 作用较快,首先,可以快速促进黄斑水肿、玻璃体积血吸收,减少视网膜血管渗漏面积;其次,激光光凝治疗可稳定治疗效果,防止药物作用消失后迅速再发黄斑水肿及新生血管;第三,行 bevacizumab 玻璃体腔内注射可预防激光光凝后短时间内,因激光斑痕组织未形成,新生血管出血而导致玻璃体积血,视力下降。

综上所述,治疗后 6mo 内激光联合 bevacizumab 玻璃体腔内注射可促进黄斑水肿吸收,最佳矫正视力提高,且其治疗效果比单独激光具有明显优势。在治疗后 1a,两组治疗方法均会出现不同程度的黄斑区水肿复发、最佳矫正视力回退。

参考文献

- 1 Cancer incidence in five continents. *IARC Sci Publ* 1976;15:581-583
- 2 Li M, Qiu G, Luo W, et al. Clinical investigation of radiation retinopathy fundus and fluorescein angiographic features. *Yan Ke Xue Bao* 1999;15(3):183-186
- 3 Goldman LW. Principles of CT: radiation dose and image quality. *J Nucl Med Technol* 2007;35(4):213-225, 226-228
- 4 Murray D, Mc Ewan AJ. Radiobiology of systemic radiation therapy. *Cancer Biother Radiopharm* 2007;22(1):21-23
- 5 Anzai K, Mori K, Yoneya S. Clinicopathological correlation of a retinal angiomatous proliferation-like lesion in a case of radiation retinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2006;50(3):291-293
- 6 Aiello LP. Clinical implications of vascular growth factors in proliferative retinopathies. *Curr Opin Ophthalmol* 1997;8(3):19-31
- 7 Thorne JE, Maguire AM. Good visual outcome following laser therapy for proliferative radiation retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1999;117(1):125-126
- 8 刘清云,李加青,袁玲,等. 放射性视网膜病变患者房水中 VEGF 的浓度及其临床意义. *中国实用眼科杂志* 2010;28(6):567-570
- 9 Horgan N, Shields CL, Mashayekhi A, et al. Early macular morphological changes following plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Retina* 2008;28(2):263-273
- 10 Vasquez LM, Somani S, Altomare F, et al. Intracameral bevacizumab in the treatment of neovascular glaucoma and exudative

- retinal detachment after brachytherapy in choroidal melanoma. *Can J Ophthalmol* 2009;44(1):106-107
- 11 Kofoed PK, Munch IC, Larsen M. Profound retinal ischaemia after ranibizumab administration in an eye with ocular ischaemic syndrome. *Acta Ophthalmol* 2010;88(7):808-810
- 12 Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmology* 1991;98(10):1594-1602
- 13 Novack RL, Stefansson E, Hatchell DL. The effect of photocoagulation on the oxygenation and ultrastructure of avascular retina. *Exp Eye Res* 1990;50(3):289-296
- 14 Kinyoun JL, Zamber RW, Lawrence BS, et al. Photocoagulation treatment for clinically significant radiation macular oedema. *Br J Ophthalmol* 1995;79(2):144-149
- 15 Hykin PG, Shields CL, Shields JA, et al. The efficacy of focal laser therapy in radiation-induced macular edema. *Ophthalmology* 1998;105(8):1425-1429
- 16 Lyubimova N, Hopewell JW. Experimental evidence to support the hypothesis that damage to vascular endothelium plays the primary role in the development of late radiation-induced CNS injury. *Br J Radiol* 2004;77(918):488-492
- 17 Thorne JE, Maguire AM. Good visual outcome following laser therapy for proliferative radiation retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1999;117(1):125-126
- 18 Archer DB, Amoaku WM, Gardiner TA. Radiation retinopathy -- clinical, histopathological, ultrastructural and experimental correlations. *Eye (Lond)* 1991;5(2):239-251
- 19 杜军辉. 放射性视网膜病变的认识及研究进展. *中华实验眼科杂志* 2012;30(3):283-287
- 20 Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis. *Recent Prog Horm Res* 2000;55:15-36
- 21 Aiello LP. Clinical implications of vascular growth factors in proliferative retinopathies. *Curr Opin Ophthalmol* 1997;8(3):19-31
- 22 Kofoed PK, Munch IC, Larsen M. Profound retinal ischaemia after ranibizumab administration in an eye with ocular ischaemic syndrome. *Acta Ophthalmol* 2010;88(7):808-810
- 23 Rd Mason JO, Jr Albert MA, Persaud TO, et al. Intravitreal bevacizumab treatment for radiation macular edema after plaque radiotherapy for choroidal melanoma. *Retina* 2007;27(7):903-907
- 24 Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology* 2007;114(5):855-859
- 25 Shahar J, Avery RL, Heilweil G, et al. Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2006;26(3):262-269
- 26 Krohne TU, Eter N, Holz FG, et al. Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol* 2008;146(4):508-512
- 27 Zhu Q, Ziemssen F, Henke-Fahle S, et al. Vitreous levels of bevacizumab and vascular endothelial growth factor-A in patients with choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2008;115(10):1750-1755