

玻璃体腔注射 Avastin 治疗视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿的临床观察

孙文涛, 雷春灵, 毕春潮, 王 睿

基金项目: 中国陕西省西安市科技局基金资助项目(No. YF07143)
作者单位: (710004) 中国陕西省西安市第四医院眼科 陕西省眼科医疗中心
作者简介: 孙文涛, 主治医师, 研究方向: 玻璃体视网膜疾病。
通讯作者: 雷春灵, 主任医师, 研究方向: 玻璃体视网膜疾病。
swt926@126.com
收稿日期: 2010-08-26 修回日期: 2010-09-06

Clinical study on intravitreal injection of Avastin for macular edema induced by central retinal vein occlusion

Wen-Tao Sun, Chun-Ling Lei, Chun-Chao Bi, Rui Wang

Foundation item: Xi'an Science and Technology Bureau, China (No. YF07143)
Department of Ophthalmology, the Fourth Hospital of Xi'an City, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Correspondence to: Chun-Ling Lei. Department of Ophthalmology, the Fourth Hospital of Xi'an City, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. swt926@126.com
Received: 2010-08-26 Accepted: 2010-09-06

Abstract

• **AIM:** To observe clinical effects of intravitreal injection of avastin (bevacizumab) in central retinal vein occlusion (CRVO) with macular edema (ME).
• **METHODS:** Indirect ophthalmoscopy, optical coherence tomography (OCT) and fundus fluorescein angiography (FFA) confirmed that 72 patients 75 eyes had CRVO with ME in our hospital from April 2007 to October 2009. Group A had 38 patients 39 eyes, group A1 of 20 patients 21 eyes received intravitreal injection of 1.25mg (0.05mL) avastin, group A2 of 18 patients with 18 eyes received intravitreal injection of 1.25mg (0.05mL) avastin and the treatment was repeated after 4 weeks. Group B had 34 patients 36 eyes, group B1 of 16 patients 16 eyes received intravitreal injection of 2.0mg (0.08mL) avastin, group B2 of 18 patients 20 eyes received intravitreal injection of 2.0mg (0.08mL) avastin and the treatment was repeated after 4 weeks. Visual acuity, intraocular pressure and fundus were compared before each treatment, 1 week, 2, 4 weeks after treatment. The performance of FFA and OCT macular retinal thickness measurement were compared before treatment and 4 weeks after treatment.
• **RESULTS:** Out of 72 patients 75 eyes, visual acuity of 58 patients 61 eyes was improved and macular edema reduced. The difference between group A1 and group

A2, group B1 and group B2 was significant ($P < 0.01$). There was no statistically significant difference between group A1 and group B1, group A2 and group B2.
• **CONCLUSION:** Intravitreal injection of avastin can improve the CRVO in patients with ME secondary to a high degree of visual acuity and ME, repeated treatment effect is more obvious. But the increase intravitreal injection of avastin did not significantly reduce the high degree of ME.
• **KEYWORDS:** avastin; central retinal vein occlusion; macular edema

Sun WT, Lei CL, Bi CC, *et al.* Clinical study on intravitreal injection of Avastin for macular edema induced by central retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol (Guji Yanke Zazhi)* 2010; 10(10):1906-1908

摘要

目的: 观察不同剂量、不同次数玻璃体腔注射 avastin (bevacizumab) 治疗视网膜中央静脉阻塞 (central retinal vein occlusion, CRVO) 伴黄斑水肿 (macular edema, ME) 的临床效果。
方法: 回顾分析 2007-04/2009-10 我院就诊, 经眼底检查、荧光眼底血管造影 (FFA)、光学相干断层扫描 (OCT) 检查确诊的 CRVO 伴 ME 患者 72 例 75 眼, A 组 38 例 39 眼, 其中 A1 组 20 例 21 眼玻璃体腔内注射 avastin 1.25mg (0.05mL); A2 组 18 例 18 眼玻璃体腔内注射 avastin 1.25mg 后间隔 4wk 再次重复治疗。B 组 34 例 36 眼, 其中 B1 组 16 例 16 眼玻璃体腔内注射 avastin 2.0mg (0.08mL); B2 组 18 例 20 眼玻璃体腔内注射 avastin 2.0mg 后间隔 4wk 再次重复治疗。对比每次治疗前、及治疗后 1, 2, 4wk 的视力、眼压、眼底, 治疗前和治疗后 4wk 的 FFA 表现和 OCT 测量黄斑中心视网膜厚度。
结果: 72 例 75 眼中有 58 例 61 眼视力和黄斑水肿改善, A2 组与 A1 组、B2 组与 B1 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), A1 组与 B1 组、A2 组与 B2 组比较差异没有统计学意义。
结论: 玻璃体腔内注射 avastin 可改善视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿患者的视力和黄斑水肿高度, 重复治疗效果更明显, 但增加剂量并不会明显改善黄斑水肿高度。
关键词: avastin; 视网膜中央静脉阻塞; 黄斑水肿
DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2010.010.021

孙文涛, 雷春灵, 毕春潮, 等. 玻璃体腔注射 avastin 治疗视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿的临床观察. 国际眼科杂志 2010; 10(10): 1906-1908

表 1 治疗前后各组黄斑中心视网膜厚度变化 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

| 时间 | A1 组 | A2 组 | B1 组 | B2 组 |
|----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 治疗前 | 610.06 ± 225.32 | 586.80 ± 201.78 | 673.55 ± 188.52 | 701.41 ± 179.33 |
| 治疗后 4wk ^b | 402.75 ± 118.41 | 267.22 ± 73.36 | 389.25 ± 92.65 | 231.48 ± 47.96 |

^b $P < 0.01$ vs 治疗前。

0 引言

视网膜中央静脉阻塞 (central retinal vein occlusion, CRVO) 是一种以视网膜中央静脉迂曲扩张及受累静脉引流区视网膜出血、水肿、渗出等为主要改变的可致盲眼底病。与高血压、糖尿病、动脉硬化等全身性疾病关系密切。难治性的黄斑水肿是一种导致 CRVO 患者视力丧失的重要原因^[1-3]。近几年来,国内外使用抗血管生成药物 avastin (bevacizumab) 玻璃体腔注射治疗 CRVO 伴发 ME 取得良好效果,但 avastin 玻璃体腔注射的剂量是否与黄斑水肿减轻的效果相关联的研究并不多见,我们对在我院接受 avastin 玻璃体腔注射治疗的患者进行回顾性总结和分析,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 2007-04/2010-10 我院就诊,经眼底检查、荧光眼底血管造影 (FFA)、光学相干断层扫描 (OCT) 检查确诊的 CRVO 伴黄斑水肿患者 72 例 75 眼,其中男性 40 眼,女性 35 眼,年龄 47 ~ 70 (平均 60.34 ± 7.92) 岁,并排除所有可能影响研究结果的全身或眼部疾病,无黄斑光凝史及眼内手术史。治疗前常规行最佳矫正视力、眼压、裂隙灯及间接检眼镜检查,行彩色眼底照相、FFA (海德堡共焦激光眼底血管影像系统)、OCT (TOPCON 第四代普域) 测量黄斑中心视网膜厚度。

1.2 方法 根据玻璃体腔内注射 avastin 的剂量分为 A、B 两组,A 组注射 avastin 1.25mg (0.05mL),B 组注射 avastin 2.0mg (0.08mL)。A 组 38 例 39 眼,其中 A1 组 20 例 21 眼玻璃体腔内注射 avastin 1.25mg (0.05mL); A2 组 18 例 18 眼玻璃体腔内注射 avastin 1.25mg 后间隔 4wk 再次重复治疗。B 组 34 例 36 眼,其中 B1 组 16 例 16 眼玻璃体腔内注射 avastin 2.0mg (0.08mL); B2 组 18 例 20 眼玻璃体腔内注射 avastin 2.0mg 后间隔 4wk 再次重复治疗。手术方法:所有患者治疗前均被告知玻璃体腔注射 avastin 治疗的目的和治疗后可能发生的眼内炎、视网膜脱离等并发症,并在完全知情同意情况下签署知情同意书。治疗前 3d,患眼交替滴用双氯酚酸钠和左氧氟沙星滴眼液,各 3 次/d。手术前常规准备,前房穿刺放液,由睫状体平坦部进针 (26 G) 向玻璃体腔内注射 avastin,以无菌棉签压迫注射点防止药物返流,妥布霉素注射液 20mg 加地塞米松 2.5mg 半球后注射,遮盖术眼。术后观察:术后继续交替滴用双氯酚酸钠和左氧氟沙星滴眼液 2 wk,各 3 次/d。治疗后 1d; 1, 2, 4wk 检查视力、眼压、眼底,治疗后 4wk 行 OCT (测量黄斑中心视网膜厚度) 和 FFA 检查。

统计学分析:应用 SPSS 11.0 统计学软件对数据进行统计学分析。组内治疗前、后黄斑中心视网膜厚度变化采用方差分析,组间两两比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果判定:视力增加 2 行或以上为提高,减少 2 行或以上为下降,两者之间为稳定。FFA 显示弥漫性渗漏减少,OCT 显示黄斑中心视网膜厚度降低,表明黄斑水肿减轻;FFA 显示弥漫性渗漏消失,OCT 显示黄斑中心视

网膜厚度恢复正常,表明黄斑水肿消退^[4]。

2.1 视力改善情况 72 例 75 眼中有 58 例 61 眼 (81%) 视力增加 2 行以上,其中 A1 组 20 例 21 眼有 14 例 15 眼 (71%), A2 组 18 例 18 眼有 16 例 16 眼 (89%), B1 组 16 例 16 眼有 11 例 11 眼 (69%), B2 组 18 例 20 眼有 17 例 19 眼 (95%) 视力改善。

2.2 黄斑中心视网膜厚度改善情况 各组治疗后 4wk 与治疗前相比黄斑中心视网膜厚度均有明显改善, $P < 0.01$ 。A2 组与 A1 组比较差异有统计学意义 ($t = 3.48, P = 0.004$), B2 组与 B1 组比较差异有统计学意义 ($t = 3.31, P = 0.005$), 说明重复治疗较一次治疗黄斑水肿改善更明显。但 A1 组与 B1 组、A2 组与 B2 组比较 $P > 0.05$, 差异无统计学意义,说明玻璃体腔内注射 avastin 2.0mg (0.08mL) 并不能比 1.25mg (0.05mL) 更明显改善 CRVO 并发的黄斑水肿 (表 1)。

3 讨论

视网膜中央静脉阻塞并发黄斑水肿的原因有两方面,其一是视网膜静脉回流受阻导致血管内压力升高,特别是毛细血管和毛细血管后小静脉压力升高。另一方面,静脉受阻产生毛细血管无灌注和组织缺血,从而导致血管内皮生长因子 (VEGF) 释放,VEGF 可引起血管通透性增加。血管内压力升高和血管通透性的增加是 CRVO 引起黄斑水肿的主要原因^[5]。avastin 是全长的人源化 VEGF 单克隆抗体,能结合和阻断所有 VEGF 的异构体,并且可以下调 VEGF 的表达,因而可以稳定血-视网膜屏障,成为治疗黄斑水肿的药物。Jaissle 等^[6]将 avastin 用于治疗由视网膜静脉阻塞引起的黄斑水肿,结果显示,其能在数天内迅速改善视功能,明显减少视网膜反应。Pai 等^[7]和 Rabana 等^[8]的研究也显示 avastin 对于视网膜分支静脉阻塞引起的黄斑水肿,有较好的治疗效果。但 avastin 玻璃体腔注射的剂量是否与黄斑水肿减轻的效果相关联的研究并不多见。Manzano 等^[9]研究发现,正常兔眼注射不同剂量的 avastin,最高达 5.0mg 时,视网膜电图 (ERG) 检查,未发现视网膜毒性。另外,有体外实验^[10]证实了 avastin 对人 RPE、大鼠神经视网膜及微血管内皮细胞均无毒性反应。因此,我们的研究中玻璃体腔内注射 avastin 2.0mg (0.08mL) 是相对安全的。

我们的研究显示,玻璃体腔内注射 avastin 2.0mg (0.08mL) 和 1.25mg (0.05mL) 均可明显改善大多数视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿患者的视力和黄斑水肿高度,而且重复治疗组降低黄斑水肿高度的效果更显著,由于 avastin 在体内维持的时间为 4wk 左右,因此首次治疗 4wk 后的重复治疗是必要的,而且效果更明显,但反复的多次玻璃体腔注射治疗势必会加大眼内感染的风险。目前,国内外大多数玻璃体腔注射 avastin 均选用 1.25mg (0.05mL),增加玻璃体腔注射 avastin 的剂量能否更有效减轻 CRVO 继发的黄斑水肿,我们的研究显示,玻璃体腔内注射 avastin 2.0mg (0.08mL) 和 1.25mg (0.05mL) 的单次治疗组之间比较,黄斑水肿减轻的幅度并无明显差异,重复治疗组之间的比较也显示无明显差异,这表明,对于

视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿患者来说,玻璃体腔注射 avastin 1.25mg(0.05mL)能达到明显的治疗效果,增加到 2.0mg(0.08mL)并不会更明显改善黄斑水肿,而且增加剂量引起眼压升高的可能性增大,目前研究尚未发现的潜在的视网膜毒性作用的风险也可能加大。我们的研究为病例回顾性分析,样本量小,结果可能存在偏倚,avastin的剂量与黄斑水肿减轻的幅度之间是否存在相关关系还需要进一步的大样本临床试验研究。

参考文献

- 1 Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2002;86(2):247-248
- 2 Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Intravitreal triamcinolone acetonide as treatment of macular edema in central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240(9):782-783
- 3 Park CH, Jaffe G, Fekrat S. Intravitreal triamcinolone acetonide in eyes with cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2003;136(3):419-425
- 4 钱彤,黎晓新,尹虹,等.玻璃体腔注射贝伐单抗治疗糖尿病性黄斑

水肿疗效观察. *国际眼科杂志* 2009;9(2):118-121

- 5 Volpert OV, Zaichuk T, Zhou W, et al. Inducer-stimulated Fas targets activated endothelium for destruction by anti-angiogenic thrombospondin-1 and pigment epithelium-derived factor. *Nat Med* 2002;8(4):349-357
- 6 Jaisle GB, Ziemssen F, Petermeier K, et al. bevacizumab for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2006;113(6):471-475
- 7 Pai SA, Shetty R, Vijayan PB, et al. Clinical, anatomic, and electrophysiologic evaluation following intravitreal bevacizumab for macular edema in retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2007;143(4):601-606
- 8 Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2007;27(4):419-425
- 9 Manzano RP, Peyman GA, Khan P, et al. Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (avastin). *Retina* 2006;26(3):257-261
- 10 Luthra S, Narayanan R, Marques LE, et al. Evaluation of *in vitro* effects of bevacizumab (avastin) on retinal pigment epithelial, neurosensory retinal, and microvascular endothelial cells. *Retina* 2006;26(5):512-518

《国际眼科杂志》约稿信

尊敬的眼科主任/教授/医师:

《国际眼科杂志》是在国际眼科理事会(ICO)指导下,由中华医学会西安分会主办的一种国际性中英文混合版眼科专业学术期刊。本刊已被荷兰《医学文摘》、美国《化学文摘》、波兰《哥白尼索引》及世界卫生组织《全球医学索引》等国内外知名数据库收录。本刊面向各级眼科医师,刊登各类有关眼科基础研究和临床研究方面的论文。主要栏目:英文论著、实验论著、临床论著、专题报告、文献综述、调查研究、教学研究、临床研究、临床报告、短篇报道、病例报告、眼科护理、防盲治盲、中医及中西医结合等。本刊于2008年改为月刊,发表周期更短,期刊容量更大。为满足广大作者需求,我们实行快速审稿、快速定稿和快速发表的“三快”原则,并奉行急作者之所急,想作者之所想及一切为了作者,为了作者一切的行动指南,为广大作者提供尊贵、优质和快捷的服务。我们非常感谢您和您的同事们多年来对本刊的大力支持并希望继续得到您们更多的宝贵支持!

欢迎指导、欢迎投稿、欢迎引用本刊文献!

《国际眼科杂志》编辑部
2010-07-20