

# Becacizumab 联合格栅样光凝治疗 CRVO 黄斑水肿的临床观察

王丽丽<sup>1</sup>, 李立婕<sup>1</sup>, 郑波<sup>2</sup>, 金丽英<sup>1</sup>, 张雯<sup>1</sup>, 霍敏<sup>1</sup>, 何斌<sup>1</sup>

基金项目: 中国陕西省科技攻关基金资助项目 (No. 2008K01-40)

作者单位:<sup>1</sup> (710003) 中国陕西省西安市中心医院眼科;

<sup>2</sup> (710004) 中国陕西省西安市第四医院眼科

作者简介: 王丽丽, 女, 主任医师, 研究方向: 玻璃体视网膜疾病。

通讯作者: 王丽丽. wanglili722@ yahoo. com. cn

收稿日期: 2011-07-05 修回日期: 2011-09-05

## Clinical observation of Becacizumab combined with grid photocoagulation for the treatment of cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion

Li-Li Wang<sup>1</sup>, Li-Jie Li<sup>1</sup>, Bo Zheng<sup>2</sup>, Li-Ying Jin<sup>1</sup>,  
Wen Zhang<sup>1</sup>, Min Huo<sup>1</sup>, Bin He<sup>1</sup>

**Foundation item:** Tackle Key Programs in Science and Technology of Shaanxi Province, China (No. 2008K01-40)

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, Shaanxi Province, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Xi'an No. 4 Hospital, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Correspondence to:** Li-Li Wang. Department of Ophthalmology, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, Shaanxi Province, China. wanglili722@ yahoo. com. cn

Received: 2011-07-05 Accepted: 2011-09-05

### Abstract

• **AIM:** To evaluate the efficacy of intravitreal Becacizumab (IVB) combined with grid photocoagulation for the treatment of cystoid macular edema (CME) associated with central retinal vein occlusion (CRVO).

• **METHODS:** Thirty-two cases (32 eyes) of CME associated with CRVO made a definite diagnosis by FFA were divided into two groups randomly. IVB combined with grid photocoagulation group (A group): 16 eyes. Grid photocoagulation group (B group): 16 eyes. Best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT), intraocular pressure (IOP) and complications at 4 weeks, 12 weeks, 24 weeks after treatment in these eyes were examined and compared between the two groups.

• **RESULTS:** BCVA of A group had improved and CMT were  $351.81 \pm 57.68 \mu\text{m}$ ,  $320.44 \pm 58.94 \mu\text{m}$ ,  $296.50 \pm 52.15 \mu\text{m}$  respectively at 4, 12, 24 weeks after treatment. Both of them had statistical significant difference before and after treatment. CMT of B group were  $526.56 \pm 88.92 \mu\text{m}$ ,  $441.06 \pm 94.06 \mu\text{m}$ ,  $374.31 \pm 106.07 \mu\text{m}$

respectively at 4, 12, 24 weeks after treatment. There was statistical significant difference before and after treatment. IOP of the two groups had no statistical significant difference before and after treatment. The energy and laser spots of B group were much more than those of A group.

• **CONCLUSION:** IVB combined with grid photocoagulation for the treatment of CME associated with CRVO has better efficacy than grid photocoagulation alone.

• **KEYWORDS:** Becacizumab; grid photocoagulation; central retinal vein occlusion; macular edema; intravitreal injection

Wang LL, Li LJ, Zheng B, *et al*. Clinical observation of Becacizumab combined with grid photocoagulation for the treatment of cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Gugji Yanke Zazhi (Int J Ophthalmol)* 2011; 11(10): 1769-1771

### 摘要

**目的:** 评价贝伐单抗 (Bevacizumab) 联合格栅样光凝治疗视网膜中央静脉阻塞 (central retinal vein occlusion, CRVO) 黄斑水肿的临床疗效。

**方法:** 经纳入标准筛选后荧光素眼底血管造影 (FFA) 确诊 CRVO 引起黄斑水肿 32 例 32 眼。随机分为 A 和 B 两组, A 组: 玻璃体腔注射 Bevacizumab (IVB) + 格栅样光凝, B 组: 格栅样光凝。比较两组治疗后 4, 12, 24wk 最佳矫正视力、黄斑中心视网膜厚度 (CMT) 值、眼压, 以及有无并发症发生情况。

**结果:** A 组疗效明显, 视力提高快, 视网膜厚度降低明显, 在 4, 12, 24wk 观测黄斑区视网膜厚度分别为:  $351.81 \pm 57.68$ ,  $320.44 \pm 58.94$ ,  $296.50 \pm 52.15 \mu\text{m}$ 。视力及黄斑区厚度均与治疗前有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。B 组视力略有改善, 但与治疗前无显著性差异 ( $P > 0.05$ ), 视网膜厚度降低, 在 4, 12, 24wk 观测黄斑区视网膜厚度分别为:  $526.56 \pm 88.92$ ,  $441.06 \pm 94.06$ ,  $374.31 \pm 106.07 \mu\text{m}$ 。两组眼内压在治疗前后均无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。A 组应用激光的能量及点数均少于 B 组, 减少治疗次数。

**结论:** 采用联合治疗方法能有效减轻黄斑水肿, 提高视力, 疗效持久。

**关键词:** 贝伐单抗; 格栅样光凝; 视网膜中央静脉阻塞; 黄斑水肿; 玻璃体腔注射

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2011.10.028

王丽丽, 李立婕, 郑波, 等. Becacizumab 联合格栅样光凝治疗 CRVO 黄斑水肿的临床观察. 国际眼科杂志 2011; 11(10): 1769-1771

表1 A组和B组患者基本特征比较

分组	年龄(岁)	基线视力	基线眼压(mmHg)	基线CMT值( $\mu\text{m}$ )
A组	49.38 ± 7.51	0.045 ± 0.038	14.69 ± 2.65	683.69 ± 20.66
B组	47.44 ± 9.10	0.057 ± 0.038	15.19 ± 1.97	659.63 ± 25.55
<i>t</i>	0.657	-0.866	-0.605	0.732
<i>P</i>	0.516	0.393	-0.550	0.470

表2 A组和B组治疗前后不同时间点视力变化

分组	治疗前	4wk	12wk	24wk
A组	0.045 ± 0.038	0.083 ± 0.033	0.113 ± 0.079	0.101 ± 0.036
B组	0.057 ± 0.038	0.052 ± 0.036	0.066 ± 0.038	0.072 ± 0.039

表3 A组和B组治疗前后不同时间点OCT检测的CMT值变化

分组	治疗前	4wk	12wk	24wk
A组	683.69 ± 82.65	351.81 ± 57.68	320.44 ± 58.94	296.50 ± 52.15
B组	659.63 ± 25.55	526.56 ± 88.92	441.06 ± 94.06	374.31 ± 106.07

## 0 引言

视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)是最常见的视网膜血管病变,也是致盲眼病之一,在 $\geq 40$ 岁人群中发病率为0.1%~0.4%<sup>[1]</sup>,仅次于糖尿病视网膜病变和视网膜分支静脉阻塞的第3大视网膜血管疾病。黄斑水肿是CRVO常见并发症,也是导致视力下降的主要原因。黄斑格栅样光凝是治疗CRVO继发黄斑水肿的主要方法,但格栅样光凝虽然可以改善CRVO患者的黄斑水肿,但不能提高视力<sup>[2]</sup>。目前普遍认为血管内皮生长因子(VEGF)在血管生成和淋巴管生成中具有直接和间接的调控作用,可促进内皮细胞增殖、促进血管生成以及增加血管的通透性从而导致黄斑水肿,及时、有效地抑制VEGF这些生长因子,能够阻止疾病的进展<sup>[3]</sup>。抗血管内皮生长因子——贝伐单抗(Bavacizumab)应用于CRVO黄斑水肿的治疗,取得了肯定的疗效<sup>[4]</sup>,但效果往往难以持久,需要重复注射。本研究采用单纯黄斑格栅样光凝以及玻璃体腔注射Bavacizumab(intravitreal Bevacizumab, IVB)联合黄斑格栅样光凝治疗CRVO继发黄斑囊样水肿(CME),对其结果进行回顾性总结分析。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选取2008-04/2009-10西安市中心医院眼科门诊荧光素眼底血管造影(FFA)确诊CRVO引起黄斑水肿32例32眼,男18例,女14例,年龄32~64岁。纳入标准:(1)视力 $\leq 0.1$ ;(2)发病时间 $\leq 3\sim 6\text{mo}$ ;(3)无青光眼病史及家族史,眼压 $< 20\text{mmHg}$ ;(4)光学相干断层扫描(OCT)提示弥漫性黄斑水肿,黄斑中心视网膜厚度(central macular thickness, CMT) $\geq 400\mu\text{m}$ ;(5)FFA确诊黄斑水肿;(6)未进行眼内、外注药治疗。排除标准:(1)葡萄膜炎、老年性黄斑变性、高血压及病理性近视病史;(2)青光眼病史或家族史,高眼压症;(3)存在明显的白内障或其它影响视力的眼部情况;(4)严重的全身系统疾病,如血液病、心脏衰竭、肝肾功能衰竭等。

## 1.2 方法

**1.2.1 病例分组** 患者32眼随机分为A和B两组(A组:IVB+格栅样光凝,B组格栅样光凝),根据就诊的先后时间将符合纳入标准的患者随机编入。A组16眼,平均年

龄49.38 ± 7.51岁;B组16眼,平均年龄47.44 ± 9.10岁。所有患者均在术前进行视力、矫正视力(国际标准视力表)、裂隙灯、直接检眼镜、眼压、OCT及FFA检查,经统计学分析,其年龄、视力、眼压及CMT值的基线在两组间均无显著性意义,具有较好的可比性(表1)。且治疗前所有患者均被告知玻璃体腔注药的目的及可能出现的并发症,并签署知情同意书。

**1.2.2 黄斑格栅样光凝方法** 应用氩黄色激光,黄斑中心凹外500~800 $\mu\text{m}$ ,3和4排交错排列光斑,光斑直径100 $\mu\text{m}$ ,能量100~200mW,曝光时间0.1s,光斑间隔1个光斑大小,平均光凝138点。1~2级反应。A组IVB 1.25mg/0.05mL,1wk后进行黄斑格栅样光凝。两组均在治疗后4,12,24wk随诊,均接受与治疗前相同的眼科常规检查,同时观察有无术后不良反应。记录每次随诊时的最佳矫正视力、CMT值、眼压,以及有无并发症发生。

统计学分析:采用SPSS 13.0软件进行统计,统计方法采用独立样本*t*检验。A组、B组组内比较采用单向方差分析(one-way ANOVA),以 $P < 0.05$ 为差异有统计意义。

## 2 结果

**2.1 视力变化** A组和B组治疗前后不同时间点视力变化见表2,A组术后第4,12,24wk视力改善,与治疗前比较均有显著性差异( $P = 0.041, 0.000, 0.003$ )。A组术后不同时间点比较无显著性差异( $P > 0.05$ )。B组治疗后4wk视力提高不明显,与治疗前比较无显著性差异( $P = 0.709$ );治疗后12和24wk视力虽然逐步提高,但与治疗前比较无显著性差异( $P = 0.541, 0.265$ )。B组术后不同时间点比较无显著性差异( $P > 0.05$ )。A组与B组治疗后4,12,24wk,两组视力比较有显著性差异( $F = 7.298, P < 0.05$ )。

**2.2 CMT变化** A组和B组治疗前后不同时间点OCT检测的CMT值变化见表3,A和B组在治疗后第4,12,24wk CMT值与术前比较均有显著性差异( $P < 0.05$ );A组4wk与24wk比较有显著性差异( $P = 0.017$ ),4wk和12,24wk比较无显著性差异( $P = 0.170, 0.294$ )。B组4wk和12wk比较有显著性差异( $P < 0.05$ ),12wk与24wk比较无显著

表4 A组和B组治疗前后不同时间点眼压值变化比较 ( $\bar{x} \pm s, \text{mmHg}$ )

分组	治疗前	4wk	12wk	24wk
A组	14.69 ± 2.65	15.97 ± 2.05	15.94 ± 4.19	15.00 ± 2.53
B组	15.19 ± 1.97	14.69 ± 1.78	16.00 ± 2.58	15.25 ± 2.04

性差异( $P=0.059$ )。A组与B组不同时间和不同治疗方法间比较均有显著性差异( $P=0.000$ )。

**2.3 眼压** A组和B组治疗前后不同时间点眼压值变化比较见表4,两组中不同时间点的眼压值两两比较,均无统计学差异( $P>0.05$ ),两组间治疗后4,12,24wk比较均无显著性差异( $P=0.562,0.214,0.346$ )。

### 3 讨论

黄斑水肿是导致CRVO患者视力下降最常见、最主要的原因之一。长期黄斑水肿将导致视功能不可逆性损害,因此应对CRVO继发黄斑水肿进行积极治疗。黄斑区格栅样光凝是治疗黄斑水肿的主要治疗方案。但针对CRVO治疗的循证医学证据表明:格栅样光凝虽然可以改善黄斑水肿,但不能提高视力<sup>[5]</sup>。单一的格栅样光凝只能作为一种改善症状的对症治疗,因此对黄斑水肿格栅样光凝治疗还存在一些争议<sup>[6]</sup>。

研究发现,CRVO患眼VEGF表达增多,血-视网膜屏障破坏,血管渗透性增加,从而导致黄斑水肿<sup>[7]</sup>。VEGF在与缺血、缺氧有关的新生血管中起着关键作用<sup>[8]</sup>。目前应用较为广泛的抑制VEGF的药物包括:曲安奈德和Bavacizumab。但两者作用途径不同,糖皮质激素通过花生四烯酸途径减少前列腺素的释放,下调VEGF的表达,稳定血-视网膜屏障,从而改善CME。而Bavacizumab则通过拮抗VEGF,直接降低血管通透性使黄斑水肿明显改善。王丽丽等<sup>[9]</sup>对曲安奈德和Bavacizumab玻璃体腔注射的治疗CME进行临床观察表明,玻璃体腔注射Bavacizumab与曲安奈德治疗CME均能提高视力、减轻黄斑水肿,但持续时间短,需要重复注射,在安全性方面前者优于后者。

本研究基于Bavacizumab安全性及有效性的双重优势,采用Bavacizumab作为拮抗VEGF的靶向治疗,对比IVB+格栅样光凝及单纯格栅样光凝治疗CRVO引起黄斑水肿的临床疗效。两组的视力在治疗后三个观测时间点与各自的基线视力相比较,A组治疗后第4,12,24wk视力改善及CMT值降低,与治疗前比较均有显著性差异( $P<0.05$ )。黄斑中心凹视网膜厚度与视力之间呈正相关关系,A组术后不同时间点比较无显著性差异( $P>0.05$ )。B组治疗后4wk视力提高不明显,与治疗前比较无显著性差异( $P=0.709$ ),12wk后43%视力逐步提高,但与治疗前比较无显著性差异( $P>0.05$ )。B组术后不同时间点视力比较无显著性差异( $P>0.05$ )。A组与B组治疗后视力三个观测点比较有均显著性差异( $F=7.298, P=0.008$ )。B组在治疗后三个观测点CMT值与自身基线值比较,均有显著性差异( $P<0.05$ )。CMT值在不同观测点组间比较 $P=0.0000$ ,均有显著性差异。我们认为,A组在视力提高方面优于B组的主要原因是Bavacizumab与VEGF-A所有的亚型结合,阻止VEGF与其受体结合,抑制新生血管形成和渗出,使黄斑水肿明显减轻,随后行格

栅样光凝,封闭渗漏及扩张的毛细血管进一步减轻视网膜水肿。随访6mo,81%视力提高2行以上。单纯格栅样光凝由于黄斑水肿严重,能量及激光点数高于联合治疗,视力提高不显。虽然随时间推移,黄斑水肿逐渐减轻,视力有所改善,但与治疗前比较无显著性差异。在安全性方面,A组和B组在治疗后4,12与24wk眼压与基线眼压均无显著差异( $P>0.05$ )。B组由于黄斑水肿严重,激光治疗难以起效,平均激光能量100~200mW,曝光时间0.1s,平均光凝155点。6眼(6/16,37.5%)进行了2次激光治疗。A组IVB后进行黄斑格栅样光凝,黄斑水肿减轻,平均激光能量100~150mW,曝光时间0.1s,平均光凝121点。A组格栅样光凝能量较低,激光点数较少,一次性治疗取得较好效果。

综上所述,Bavacizumab能有效抑制新生血管形成和渗出,使黄斑水肿明显减轻,但作用时间短、易复发,64%需要重复治疗<sup>[10]</sup>,通过联合格栅样光凝治疗提高了视力,减少激光能量,减少了治疗次数,作用时间较持久,显示了其优越性。但针对治疗方案的探讨,我们仍应遵循循证医学研究得到的结果,经大量、长期的临床实践后所得到的共识,全面、综合地考虑病情,从而制定个性化的治疗方案。

### 参考文献

- 1 Med Q, Mcintosh RL, Saw SM, et al. Intervention for central retinal vein occlusion; an evidence-based systemic review. *Ophthalmology* 2007;114(3):507-519
- 2 Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edma in central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group M repor. *Ophthalmology* 1995;102(10):1425-1433
- 3 李贞,倪卫杰. 视网膜新生血管生物药物治疗研究进展. 国际眼科杂志 2007;7(4):1119-1123
- 4 Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions; implication of VEGF as a critical stimulator. *Mol Ther* 2008;16(4):791-799
- 5 骆新瑞,郑钦象,李文生. 视网膜中央静脉阻塞的循证医学研究进展. 中国实用眼科杂志 2011;29(2):103-108
- 6 蔡季平,李玉珍,程金伟,等. 氩黄激光格栅样光凝早期治疗视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿. 第二军医大学学报 2008;29(1):111-112
- 7 Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, et al. Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6. *Am J Ophthalmol* 2005;140(2):256-261
- 8 Mason JO 3rd, Albert MA Jr, Vail R. Intravitreal Bavacizumab (Avastin) for refractory pseudopapillary cystoid macular edema. *Retina* 2006;26(3):356-357
- 9 王丽丽,张雯,金丽英,等. 贝伐单抗与曲安奈德玻璃体腔注射治疗糖尿病黄斑水肿近期疗效的比较. 中华实验眼科杂志 2011;29(3):559-563
- 10 Jaisle GB, Ziemssen F, Petermeier K, et al. Bavacizumab for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2006;113(6):471-475