

贝伐单抗玻璃体腔注射对 PDR 伴玻璃体积血的治疗效果

孟娜¹, 任百超²

作者单位:¹(471000)中国河南省洛阳市,河南科技大学第二附属医院眼科;²(710000)中国陕西省西安市,西安交通大学第二附属医院眼科

作者简介:孟娜,硕士,主治医师,研究方向:白内障、眼底病。

通讯作者:孟娜. 19885961@qq.com

收稿日期:2016-01-13 修回日期:2016-04-07

Effect of intravitreal injection of Bevacizumab for vitreous hemorrhage in patients with proliferative diabetic retinopathy

Na Meng¹, Bai-Chao Ren²

¹Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, China;²Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710000, China

Correspondence to: Na Meng. Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, China. 19885961@qq.com

Received:2016-01-13 Accepted:2016-04-07

Abstract

• **AIM:** To study the effect of intravitreal injection of Bevacizumab for vitreous hemorrhage in patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR).

• **METHODS:** Fifty eyes in 46 PDR patients with vitreous hemorrhage were randomly divided into two groups. Thirty eyes in 28 patients were given intravitreal bevacizumab injection as the injection group. Twenty eyes in 18 patients were given the same treatment as injection group except bevacizumab injection in the control group. The absorption of vitreous hemorrhage, operation condition, best corrected visual acuity (BCVA), vitreous hemorrhage recurrence and other complications were observed. All the patients were followed up every week. If the hemorrhage was absorbed and the fundus could be seen clearly, the fundus fluorescein angiography (FFA) and laser photocoagulation were given. At 4wk after treatment, if the hemorrhage was not absorbed and became even worse, or retinal detachment occurred during the follow-ups, pars plana vitrectomy (PPV) would be taken. The follow-up time was 3mo.

• **RESULTS:** Three months after intravitreal bevacizumab injection, the total number of the eyes avoiding vitrectomy was 10 eyes, 9 eyes (30%) in the injection group compared with 1 eye (5%) in the control group ($\chi^2 = 6.108, P = 0.0171$). There were 19 eyes whose BCVA increased in the injection group, the proportion was 63%

(19/30); there were 7 eyes whose BCVA increased in the control group, the proportion was 35% (7/20); there was statistically significant difference ($\chi^2 = 6.102, P = 0.014$). The total number of the eyes receiving vitrectomy was 40, 5 eyes of 21 (24%) were filled with silicone oil in the injection group, compared with 12 eyes of 19 (63%) in the control group ($\chi^2 = 5.2849, P = 0.0137$).

• **CONCLUSION:** Intravitreal injection of bevacizumab for the PDR patients with vitreous hemorrhage can reduce the possibility of vitrectomy for some patients, reduce the difficulties of the vitrectomy for the others. The operation difficulty can be less and the use of silicon oil in the vitrectomy can be reduced. It is helpful in reducing the postoperative vitreous recurrent hemorrhage and improving the postoperative BCVA.

• **KEYWORDS:** bevacizumab; proliferative diabetic retinopathy; vitreous hemorrhage; intravitreal injection; vitrectomy

Citation: Meng N, Ren BC. Effect of intravitreal injection of Bevacizumab for vitreous hemorrhage in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016; 16 (5):972-974

摘要

目的: 观察玻璃体内注射贝伐单抗对增殖性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 伴玻璃体积血的治疗效果。

方法: 选择 2013-01/2015-08 于我院诊断为 PDR 伴玻璃体积血的患者共 46 例 50 眼, 其中 28 例 30 眼接受贝伐单抗治疗, 设为注射组; 另外 18 例 20 眼作为对照组, 对照组除未接受贝伐单抗注射外其他治疗方法及随诊等均同注射组。观察记录两组患者 4wk 后玻璃体积血吸收情况、术后最佳矫正视力、玻璃体再出血等情况。对于两组患者, 贝伐单抗注射后每周随访, 若出血吸收, 眼底可看清, 则及时行荧光素眼底血管造影及视网膜激光治疗; 注射后 4wk, 若玻璃体积血无明显吸收或积血加重者, 或随访过程中出现视网膜牵拉脱离者, 则及时行玻璃体切除术 (pars plana vitrectomy, PPV), 随诊时间 3mo。

结果: 随访 3mo 后, 两组患者共避免玻璃体切除术 10 眼, 其中注射组 9 眼 (30%), 对照组 1 眼 (5%), 两组间比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.108, P = 0.0171$)。随访 3mo 后注射组视力提高 19 眼 (63%), 对照组视力提高 7 眼 (35%), 组间比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.102, P = 0.014$)。两组患者中共 40 眼行玻璃体切除手术, 注射组 21 眼中有 5 眼玻璃体腔硅油填充 (24%), 对照组 19 眼中有 12 眼玻璃体腔硅油填充 (63%), 硅油填充眼数比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.2849, P = 0.0137$)。

结论: 贝伐单抗玻璃体腔注射后可以使部分 PDR 伴玻璃体积血患者避免玻璃体切除手术, 降低手术难度, 减少眼

内硅油填充率和术后再出血,提高术后视力。

关键词:贝伐单抗;增殖性糖尿病视网膜病变;玻璃体体积血;玻璃体内注药;玻璃体切除术

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.5.48

引用:孟娜,任百超.贝伐单抗玻璃体腔注射对PDR伴玻璃体体积血的治疗效果.国际眼科杂志2016;16(5):972-974

0 引言

增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)是糖尿病引起的眼部严重并发症,严重影响患者视力,甚至导致失明,是目前世界上主要的不可逆性致盲性眼病之一^[1]。视网膜新生血管形成是PDR的标志,对早期的PDR及时行视网膜光凝治疗能使一些患者的视网膜新生血管消退,减少无灌注区,从而使患者稳定病情^[2]。如果治疗不及时,视网膜新生血管形成和继发的机化带牵引新生血管膜或视网膜血管而导致玻璃体体积血(vitreous hemorrhage, VH)。牵引不明显或出血量不多时,可缓解吸收。但大部分患者常常因新生血管膜或牵引持续存在,导致出血长期存在或反复出血,甚至导致牵引性视网膜脱离(tractional retinal detachment, TRD),需行玻璃体切除术(pars plana vitrectomy, PPV)^[3]。贝伐单抗(Bevacizumab)是抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的单克隆抗体,能有效抑制新生血管,研究表明玻璃体腔注射贝伐单抗(intravitreal bevacizumab, IVB)在湿性年龄相关性黄斑变性、近视眼脉络膜新生血管、PDR及静脉阻塞黄斑水肿等眼底新生血管性疾病的治疗上取得较好的疗效^[4]。本文通过前瞻性对照研究,比较联合玻璃体腔注射贝伐单抗与不联合玻璃体腔注射贝伐单抗在轻中型PDR导致的玻璃体体积血的治疗效果,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选择2013-01/2015-08于我院诊断为PDR伴玻璃体体积血的患者46例50眼进行前瞻性随机对照研究。纳入标准为:发生玻璃体体积血,影响视力或已有明显血性玻璃体混浊,眼底检查时能看到或模糊看到视网膜,或玻璃体体积血浓厚,不能窥到眼底。所有患者均行B超检查未显示明显视网膜牵引及视网膜脱离。空腹血糖控制在8mmol/L以内。高血压患者血压控制在130/80mmHg以下。排除标准:(1)伴新生血管性青光眼的患者。(2)有严重的全身性疾病、年龄较大、近期发生过心脑血管意外的患者;贝伐单抗禁忌人群;青光眼以及患有可能影响视力的其他眼部疾病的患者,凝血功能指标异常者。将受试患者按初次就诊时间随机分成两组,其中28例30眼接受玻璃体内注射贝伐单抗治疗,设为注药组,其中男12例13眼,女16例17眼,年龄37~60(平均47.53±3.34)岁;另外18例20眼患者设为对照组,其中男8例8眼,女10例12眼,年龄32~68(平均49.17±3.25)岁,对照组除未接受贝伐单抗注射外,其他治疗方法及随诊等均同注药组。本研究为前瞻性研究,经我院医院伦理委员会批准,注药组所有患者均被充分告知可能的疗效和潜在的副作用,同意接受玻璃体腔注射贝伐单抗治疗并签署知情同意书。两组患者性别、年龄及发病时间(玻璃体出血时间)等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。接受治疗前,两组患者最佳矫正视力经统计学分析,差异无统计学意义($\chi^2=0.2362, P=0.6812$,表1)。

1.2 方法 注药组给予玻璃体内注射贝伐单抗,对照组

除未接受贝伐单抗注射外其他治疗方法及随诊等均同注药组。两组患者贝伐单抗注射后每周随访,若出血吸收,眼底可看清,则及时行荧光素眼底血管造影及视网膜激光治疗。注药后4wk,若玻璃体体积血无明显吸收或积血加重者,或随访过程中出现视网膜牵引脱离者,则及时行PPV术。

1.2.1 注药组给予玻璃体内注射贝伐单抗方法 术前1d常规抗生素滴眼液点眼8次,1g/L聚维酮碘和9g/L生理盐水先后冲洗结膜囊,内眼手术常规消毒铺巾,于颞下角膜缘后3.5mm进针,直视下注入贝伐单抗0.05mL(1.25mg)于玻璃体腔中央区,无菌棉签压迫止血,结膜囊内抗生素眼膏后包扎;注药术后滴妥布霉素地塞米松滴眼液每2h1次预防感染。

1.2.2 PPV术方法 手术由同一名资深医师在局部麻醉下完成,采用consellation超声乳化玻璃体切割一体系统。均采用23G三通道睫状体平坦部玻璃体切除术,术中切除玻璃体及积血,剥除新生血管膜解除牵拉,并行全视网膜激光光凝术,术中根据需要选择眼内填充物(硅油、C₃F₈气体或平衡盐溶液)。

1.2.3 随诊及观察 两组患者随诊时间均为3mo。观察记录患者玻璃体体积血吸收情况、术中情况、术后视力、玻璃体再出血等。

统计学分析:采用SPSS 19.0医学统计分析系统进行数据分析。对计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用独立样本 t 检验进行分析;两组患者间计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者积血吸收情况 玻璃体内注射贝伐单抗后4wk,注药组30眼中共9眼(30%)积血明显吸收,视力改善;对照组20眼中1眼(5%)积血明显吸收。组间比较差异有统计学意义($P=0.0471$)。两组共10眼均及时接受全视网膜光凝(pan retinal photocoagulation, PRP),并进一步随访观察至3mo,10眼积血均完全吸收,避免了玻璃体切除术。其他40眼患者(注药组21眼,对照组19眼)均及时顺利接受玻璃体切除手术。

2.2 两组患者术中情况 注药组术中普遍可见明显机化膜,与视网膜粘连疏松,易剥除且出血少。视网膜表面仅见少量新生血管,视网膜水肿较轻,光凝效果好。对照组可见视网膜表面大量新生血管膜,在剥膜过程中容易发生广泛视网膜出血,全视网膜水肿,光凝效果不佳。两组患者共40眼行玻璃体切除手术,其中注药组21眼,5眼玻璃体腔硅油填充(24%);对照组19眼,12眼玻璃体腔硅油填充(63%),硅油填充眼数比较差异有统计学意义($\chi^2=5.2849, P=0.0137$)。

2.3 两组患者术后视力 随访3mo后,注药组28例30眼患者中, ≥ 0.5 者8眼,0.3~<0.5者6眼,0.1~<0.3者4眼,0.05~<0.1者1眼,<0.05者11眼;其中视力提高19眼(63%),末次随访最佳矫正视力为0.05~0.6(平均0.42±0.56)。对照组18例20眼患者中, ≥ 0.5 者2眼,0.3~<0.5者2眼,0.1~<0.3者2眼,0.05~<0.1者1眼,<0.05者13眼;术后视力提高7眼(35%),末次随访最佳矫正视力为0.05~0.4(平均0.31±0.24)。两组患者视力提高比例差异有统计学意义($\chi^2=6.102, P=0.014$),术后所有患者眼压均处于正常范围。

2.4 两组患者术后再出血 注药组玻璃体切割术后均未出现再次出血。而对照组术后玻璃体腔再出血2例2眼(10%),两组比较差异有统计学意义($\chi^2=6.74306, P=0.0271$)。

表1 两组患者治疗前一般资料和最佳矫正视力比较

组别	眼数	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	性别(男,%)	治疗前最佳矫正视力(眼)				
				<0.05	0.05~<0.1	0.1~<0.3	0.3~<0.5	≥ 0.5
注药组	30	47.53 \pm 3.34	43	19	4	3	2	2
对照组	20	49.17 \pm 3.25	40	15	1	2	1	1
$\nu\chi^2$		-1.427	-0.136			0.2362		
P		0.1368	0.6381			0.6812		

3 讨论

在PDR的发展过程中VEGF起了关键性的作用,VEGF通过细胞间紧密联结蛋白的磷酸化而增加视网膜血管的通透性,导致视网膜渗出、出血^[5-6]。PDR患者由于长期缺氧,视网膜细胞分泌VEGF过多,导致大量新生血管增生,从而进一步导致玻璃体出血,纤维血管膜形成,牵拉性视网膜脱离等增生性玻璃体视网膜病变,严重损害患者视力。对于不伴有视网膜牵引及视网膜脱离的玻璃体积血患者,过去常采用保守治疗,3mo后积血不吸收者考虑手术治疗,诸多研究认为随着玻璃体积血病程延长,手术后视力呈现下降的趋势,玻璃体积血1~2mo内手术可取得较好的视力预后^[7]。但是在等待积血吸收的过程中视网膜缺血和纤维增生可能持续进展,导致病变加重,增加手术难度。

抗血管内皮生长因子(Anti-VEGF)药物通过阻止VEGF与血管内皮细胞表面的受体结合来抑制内皮细胞的有丝分裂,阻碍新生血管的形成^[8]。随着抗血管内皮生长因子药物在眼科的应用,使得眼底新生血管性疾病的治疗取得革命性进展,目前已有专门用于治疗新生血管性眼底病变的抗VEGF药物如雷珠单抗(ranibizumab)及康柏西普(conbercept)等^[9-10]。但由于这些药物价格昂贵,普通患者难以承受,贝伐单抗是第一个获得FDA批准上市的抑制肿瘤血管生成的药,尽管其尚未获得在眼科应用的批准,但由于其疗效确切,费用较低,仍受到广泛关注,并应用于眼科治疗,获得了良好的治疗效果。

近几年来,国内外大量文献报道应用玻璃体腔注射贝伐单抗治疗糖尿病性视网膜病变,对减轻黄斑水肿、改善视力有显著疗效^[11-12]。研究认为,玻璃体腔注射贝伐单抗可以降低玻璃体腔内VEGF水平,部分抑制VEGF的活动,减少视网膜血管渗出,抑制新生血管形成,减少PPV术中出血及术后并发症的发生^[13]。

采用玻璃体腔注射的方式使玻璃体腔内药物浓度最高,而血清内药物浓度很低,是最佳给药方式。大量文献报道术前玻璃体腔注射药能减少PDR患者玻璃体切除手术中出血,降低剥膜难度,减少眼内电凝使用,减少眼内硅油填充率,达到易化手术的效果^[14-17]。也有研究认为,术前玻璃体腔注射药会显著增大牵拉性视网膜脱离的发生概率,术后视网膜无灌注区增大、加重了视网膜缺血^[18-19]。因此是否需要辅助抗VEGF药物,需要综合评估患者眼部及全身情况,并进行个性化的治疗。

本研究中,我们所选患者均为单纯玻璃体积血,B超检查未显示明显视网膜牵引及视网膜脱离。注射贝伐单抗后,由于玻璃体腔内抗VEGF药物的存在抑制了新生血管的生成,减轻视网膜缺血,延缓了糖尿病视网膜病变的进展;注药后,部分患者出血吸收加快,可以及时进行视网膜激光治疗,从而避免了玻璃体切除手术,减少患者痛苦和经济负担;即使注药后出血未完全吸收仍需行玻璃体切除手术,由于贝伐单抗使眼内新生血管消退、增生膜收缩,机化膜与视网膜粘连较为疏松,术中容易剥膜且出血少,

减少眼内硅油填充率,降低手术难度和术后再出血的风险,术后视力明显较对照组提高。由于本研究样本量较小,随访时间较短,仍需样本量更大、随访期更长、研究设计更科学的相关临床研究来探索。

参考文献

- Whiting DR, Guariguata L, Weil C, et al. DIF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94(3):311-321
- 王伟,杨煜生,廖志坚,等. 全视网膜光凝治疗糖尿病视网膜病变的临床观察. *国际眼科杂志* 2010;10(6):1154-1156
- 王博,刘文,陈鹏,等. 微创全玻璃体切除术治疗增生性糖尿病性视网膜病变. *中华眼外伤职业眼病杂志* 2015;37(7):501-505
- 杨欣,马静,尚庆丽,等. 玻璃体腔注射曲安奈德与贝伐单抗联合激光治疗顽固性糖尿病黄斑水肿的疗效比较. *中国实用眼科杂志* 2015;33(7):795-800
- Durham JT, Herman IM. Microvascular modifications in diabetic retinopathy. *Curt Diab Rep* 2011(4):253-264
- Van Geest RJ, Lesnik -Oberstein SY, Tan HS, et al. A shift in the balance of vascular endothelial growth factor and connective tissue growth factor by bevaezumab causes the angiofibrotic switch in proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2012;96(4):587-590
- 杨琼,魏文斌,王光璐,等. 增生性糖尿病视网膜病变单纯合并玻璃体积血的玻璃体手术时机及疗效分析. *眼科新进展* 2010;30(8):748-750
- Ozaki NK, Beharry KD, Nishihara KC, et al. Regulation of retinal vascular endothelial growth factor and receptors in rabbits exposed to hyperoxia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(5):1546-1557
- 麻南,贺翎翎. Bevaezumab与Ranibizumab治疗新生血管性眼病的疗效及安全性的Meta分析. *中华眼科杂志* 2010;46(3):263-267
- 张菁,蔡小军,陈晓敏,等. 玻璃体腔注射康柏西普联合视网膜激光治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿疗效观察. *中华眼底病杂志* 2015;31(1):22-26
- 余晓锐,王学珍. 玻璃体腔注射Avastin治疗眼底病400例临床疗效总结. *国际眼科杂志* 2010;10(10):1913-1915
- Arevalo JF, Sanchez JG, Lasave AF, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic retinopathy: The 2010 GLAIOF Lecture. *J Ophthalmol* 2011;2011:584238
- 王祥硅,李永平,李石毅,等. Avastin在增生型糖尿病视网膜病变手术中的应用及作用机制. *中华实验眼科杂志* 2011;29(1):53-57
- di Lauro R, De Ruggiero P, di Lanro R, et al. Intravitreal bevacizumab for surgical treatment of severe proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(6):785-791
- EI Sabaqh HA, Abdelghafar W, Labib AM, et al. Preoperative intravitreal bevacizumab use as an adjuvant to diabetic vitrectomy: histopathologic findings and clinical implications. *Ophthalmology* 2011;118(4):636-641
- 许正华,冀垒兵,肖云,等. 贝伐单抗辅助玻璃体切除治疗增生性糖尿病视网膜病变的观察. *中华眼外伤职业眼病杂志* 2015;10(10):760-763
- 齐黔方,史要武,郭涛. 增殖性糖尿病视网膜病变术前应用贝伐单抗的临床观察. *国际眼科杂志* 2014;14(9):1646-1648
- 冯超逸,徐格致. 抗血管内皮生长因子药物在糖尿病视网膜病变围手术期的应用. *中国眼耳鼻喉科杂志* 2015;7(4):254-257
- 黎晓新. 眼内抗血管生成药物临床应用的利与弊. *中华眼科杂志* 2012;48(10):870-873