

玻璃体腔注射贝伐单抗治疗糖尿病性黄斑水肿疗效观察

钱彤 黎晓新 尹虹 梁建宏 齐慧君

Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for diffuse diabetic macular edema

Qian Tong, Li Xiaoxin, Yin Hong, Liang Jianhong, Qi Huijun. Department of Ophthalmology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Abstract Objective Retinal photocoagulation is beneficial for improving the visual acuity in the patients with macular edema, but its outcome is not satisfied for diffuse macular edema. This study was to evaluate the efficacy of bevacizumab (Avastin) on diffuse diabetic macular edema. **Methods** The clinical data of 68 eyes (57 patients) with diffuse macular edema received intravitreal injection of 1.25 mg (0.05 mL) bevacizumab (Avastin) were retrospectively analyzed. The best corrected visual acuity (BCVA), slit-lamp examination, intraocular pressure measurement and stereoscopic biomicroscopy examination were carried out before injection and at 1 day, 2 days, 3 days, 3 weeks, 6 weeks and 12 weeks after initial injection. Optical coherence tomography (OCT) was performed prior to injection and 3, 6, 12 weeks after initial injection. Fundus photography, fluorescein fundus angiography (FFA) were performed prior to injection and 6, 12 weeks after initial injection. The follow-up period was 2 – 19 months. The changes of BCVA and central macular thickness (CMT) of all the eyes were evaluated before and after the injection. **Results** The BCVA was improved in 29 eyes (42.6%), stable in 35 eyes (51.5%) and decreased in 4 eyes (5.9%) during the follow-up. The mean central macular thickness was (506.19 ± 153.78) μm in preinjection and (379.10 ± 166.32) μm in postinjection, showing a statistically significant difference between them ($t = 4.719, P = 0.000$). No significant change in IOP and cataract progression were observed. No adverse events of ocular or systemic tissue occurred. **Conclusion** The intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) can relieve diffuse macular edema and damage of visual function.

Key words bevacizumab (Avastin); diabetic retinopathy; macular edema

摘要 目的 评估玻璃体腔注射贝伐单抗 bevacizumab (Avastin) 治疗糖尿病性黄斑水肿 (DME) 的疗效。 **方法** 回顾分析接受玻璃体腔注射 Avastin 治疗 DME 的患者 57 例 (68 眼), 所有患者均接受玻璃体腔内注射 Avastin 1.25 mg (0.05 mL)。治疗前及治疗后 1、2、3 d, 3、6、12 周进行最佳矫正视力 (BCVA)、眼压、裂隙灯及间接检眼镜检查。治疗前及治疗后 3、6、12 周行光学相干断层扫描 (OCT) 检查。治疗前及治疗后 6 周、12 周行彩色眼底照相、荧光素眼底血管造影 (FFA) 检查。有 21、13、2 眼分别需要注射 2、3、4 次。随访时间 2 ~ 19 个月, 平均 (3.10 ± 1.62) 个月。对比分析治疗前后患者视力及黄斑中心视网膜厚度 (CMT) 的改变。 **结果** 治疗后患者视力明显提高, CMT 平均值治疗前为 (506.19 ± 153.78) μm, 治疗后 3、6、12 周时均明显减低 ($t = 3.45, 3.18, 3.46, P < 0.05$), 治疗后末次随诊时为 (379.10 ± 166.32) μm, 与术前相比差异有统计学意义 ($t = 4.719, P = 0.000$)。随访中未见眼压异常改变及白内障的进展, 未见与药物有关的眼部和全身不良反应。 **结论** 玻璃体腔注射 Avastin 后, 黄斑水肿明显减轻, 视力稳定并提高, 必要时需要连续注射治疗, 长期效果需进一步观察。

关键词 贝伐单抗; 糖尿病视网膜病变; 黄斑水肿

分类号 R 774 **文献标识码** A **文章编号** 1003-0808 (2009)02-0118-04

黄斑水肿是引起糖尿病患者视力损害的最常见

原因^[1]。以往, 眼科医师常常对糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 进行局部光凝, 但是其对弥漫性 DME 的治疗意义不大^[2]。曲安奈德

作者单位: 100044 北京大学人民医院眼科
通讯作者: 钱彤 (Email: zhangwei7@bbn.cn)

(triamcinolone acetonide, TA) 玻璃体腔注射治疗 DME, 取得了一定疗效, 但是 TA 的不良反应用不容忽视, 如眼压升高^[3-4]。近年来, 国外使用抗血管生成药物贝伐单抗 bevacizumab (Avastin) 玻璃体腔注射治疗 DME, 取得了良好的疗效。我们对因弥漫性 DME 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, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾分析 2006 年 3 月~2007 年 10 月在我院接受玻璃体腔注射 Avastin 治疗的 DME 患者 57 例(68 眼)的临床资料。其中, 男 33 例(40 眼), 女 24 例(28 眼)。左眼 29 例, 右眼 39 例; 年龄 33~80 岁, 平均(59.40±10.65)岁。治疗前, 4 眼曾接受过 TA 玻璃体腔注射, 26 眼曾行全视网膜光凝, 10 眼曾行玻璃体切割手术。DME 的入选标准为: 荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)检查显示黄斑区波及中心凹的弥漫性渗漏, 光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)显示黄斑中心凹陷消失或隆起。治疗前常规行最佳矫正视力(best-corrected visual acuity, BCVA)、眼压、裂隙灯及间接检眼镜检查, 行彩色眼底照相、FFA、OCT 检查。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 所有患者治疗前均被告知 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, 并签署知情同意书。治疗前 3 d, 患眼滴用左氧氟沙星滴眼液, 每日 4 次。手术前常规准备, 由睫状体平坦部进针(26 G)向玻璃体腔内注射 Avastin 0.05 mL(1.25 mg), 以无菌棉签压迫注射点防止药物返流, 术毕结膜囊内涂氧氟沙星眼膏, 遮盖术眼。

1.2.2 术后随访 术后点左氧氟沙星滴眼液 2 周。术后 1、2、3 d, 3、6、12 周复诊, 行 BCVA、眼压、裂隙灯及间接检眼镜检查, 3、6、12 周行 OCT 检查, 6 周、12 周时行彩色眼底照相、FFA 检查。随访 2~19 个月, 平均(3.10±1.62)个月。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(central macular thickness, CMT)降低, 表明黄斑水肿减轻; FFA 显示弥漫性渗漏消失, OCT 显示 CMT 恢复正常, 表明黄斑水肿消退。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 11.5 统计学软件对数据进行统计学分析。患者治疗前和治疗后不同时间点的 CMT 的变化比较采用重复测试的方差分析, 各时间点间的两两比较采用 Dunnett *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 视力变化

术后 3、6、12 周时, 分别有 91.4%、91.2% 和 91.7% 的患者视力稳定和提高; 末次随诊, 29 眼(42.6%)视力提高, 35 眼(51.5%)视力稳定, 4 眼(5.9%)视力下降。

2.2 CMT 变化

术后 3 周时 CMT 平均值与术前比较差异有统计学意义($t = 3.45, P = 0.004$), 术后 6 周时与术前比较差异有统计学意义($t = 3.18, P = 0.007$), 术后 12 周与术前比较差异有统计学意义($t = 3.46, P = 0.004$) (表 1)。末次随诊, CMT 平均为(379.1±166.3) μm 。在药物注射后 6 周时达到最佳治疗效果(图 1)。

表 1 治疗前及治疗后 3、6、12 周 CMT 的改变($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)
Table 1 Central macular thickness change before and after injection($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

	<i>n</i>	CMT
Pre-inj	68	506.2 ± 153.8
3 weeks in post-inj	62	304.5 ± 159.7 ^c
6 weeks in post-inj	48	228.6 ± 120.3 ^c
12 weeks in post-inj	54	402.2 ± 196.4 ^c
<i>F</i>		8.410
<i>P</i>		0.000

^c $P < 0.01$ vs respective pre-inj group (ANOVA, Dunnett *t* test)

CMT: central macular thickness

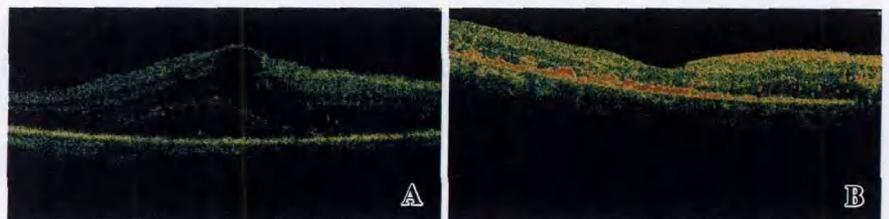


图 1 治疗前后患眼 OCT 改变 A: 治疗前 B: 治疗后 6 周

Fig. 1 OCT change before and after injection A: before injection B: 6 weeks after injection

2.3 FFA 检查

术后 6 周行 FFA 检查显示半数以上的患者黄斑区渗漏明显减少或消失, 并且疗效可以保持至术后 12 周。治疗后未发现眼压异常改变, 裂隙灯检查未见前节炎症反应, 未发现白内障加重。随访中未见眼压异

常改变和白内障的进展,未见与药物有关的眼部和全身不良反应(图 2,3)。

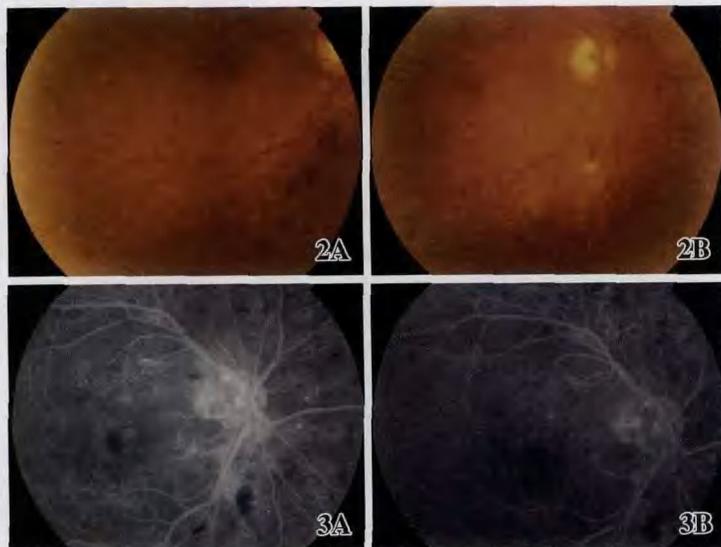


图 2 治疗前后彩色眼底照相改变 图 3 治疗前后 FFA 改变

A: 治疗前 B: 治疗后 6 周

Fig.2 Fundus photography change before and after injection Fig.3 FFA change before and after injection A: before injection B: 6 weeks after injection

2.4 注射次数

21 眼需要第 2 次注射,平均注射时间为第 1 次治疗后 10.1 周(5~48 周);13 眼需要注射第 3 次,平均注射时间为第 1 次治疗后 20.6 周(9~60 周);2 眼需要进行第 4 次注射,分别为第 1 次治疗后 21 周和 23 周。

3 讨论

DME 是导致糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 患者视力损害的常见原因。近来的研究证实,视网膜缺氧在 DME 中起一定的作用^[5],因缺氧而产生的血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 通过增加紧密连接蛋白的磷酸化^[6],从而增加血管通透性,导致液体和血浆成分 (如脂蛋白) 的外渗,进入视网膜而致其增厚,导致 DME。DR 所致的黄斑水肿,以往多采用激光局部或格栅样光凝治疗,对减轻因临床有意义的黄斑水肿而导致的视力损害是有益的,但其对弥漫性 DME 的治疗意义不大。近年来,通过美国 FDA 批准用于治疗直肠癌的抗新生血管药物 Avastin,因具有竞争性结合 VEGF 的作用,受到国内外眼科界的广泛重视。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。早期的实验数据曾显示全长的抗体不能渗透视网膜内界膜^[7],但近来的研究表明其可在 24 h 内渗透视网膜全层^[8]。目前,实验及临床研究均未发现

与该药有关的视网膜毒性作用。

Avastin 在眼科最早用于治疗湿性年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD),获得良好效果。治疗后患者视力提高,CMT 降低^[9-10]。Avastin 用于与玻璃体腔 VEGF 水平增加有关的疾病,如视网膜中央静脉阻塞的黄斑水肿,同样取得了明显的疗效^[11]。

我们的研究结果显示,术后 94.1% 的患眼视力稳定和提高,治疗后 CMT 较治疗前显著降低,与 Arevalo 等^[12]所观察到的结果相似。我们还发现,药物注射后 6~8 周时治疗达到最佳效果,黄斑水肿恢复时间略长于 Arevalo 等^[12]的报道,可能与本研究中半数以上的患者曾接受过其他治疗,但水肿仍然存在,属于顽固的弥漫性黄斑水肿有关。本研究平均随访时间为 3.1 个月,远期疗效需进一步观察。

玻璃体腔注射 Avastin 一定时间后,部分患者的黄斑水肿会复发,表现为视力下降,OCT 显示 CMT 再次增加,FFA 显示黄斑区再次出现渗漏。

我们对此类患者重复注射治疗,再次注射的时间与 Arevalo 等^[12]的报道类似。本研究中需要接受再次治疗的患者人数比后者略多,可能与注射剂量较小有关。Soliman 等^[13]对 10 眼进行连续 2 次玻璃体腔注射 Avastin 1 mg,间隔时间为 6 周,治疗后 1、2.5、4 个月分别观察视力、CMT 及血管直径,第 1 次注射 4 个月,BCVA 提高,CMT 减少,与本研究结果相似。

本研究结果显示即使曾接受过黄斑水肿的治疗,玻璃体腔注射 Avastin 后仍然取得了显著的效果,治疗后 CMT 明显降低,差异有统计学意义,94.4% 的患者视力稳定和提高,这与 Haritoglou 等^[14]报道的结果近似。

近年来,随着 Avastin 在眼科的广泛运用,眼内注药潜在的眼部不良反应以及与药物有关的全身性不良反应受到眼科医师的关注。Sakaguchi 等^[15]对 707 例患者 1 300 次眼内注射的资料分析显示,术后有 9 眼 (1.27%) 发生眼部并发症,包括角膜上皮受损、晶状体受损、眼内炎症反应、视网膜色素上皮裂孔以及急性视力丧失等;8 眼 (1.13%) 发生全身并发症,包括脑梗死、血压升高、颜面部皮肤发红、轻度瘙痒以及月经失调。本研究对 68 眼共 104 次注射治疗,术后第 1 d,2 例患者发生角膜上皮点状剥脱,可能与手术前结膜囊消毒液过度刺激角膜有关,药物治疗后,第 2 d 恢复正常。3 例患者在注药部位有结膜下出血,数日后出血逐渐吸收。未发现与药物有关的眼部或全身不

良反应。

综上所述,玻璃体腔注射 Avastin 可以提高 DME 患者的视力,减轻黄斑水肿,即使对于先前接受过其他治疗无效的患者,同样可以获得满意的疗效,必要时需要连续注射。是否需要长期的注射治疗,尚需要大样本的长期临床观察。

参考文献

- Klein R, Klein BE, Moss SE. Visual impairment in diabetes[J]. *Ophthalmology*, 1984, 91: 1 - 9
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early treatment diabetic retinopathy study report number 1. Photocoagulation for diabetic macular edema [J]. *Arch Ophthalmol*, 1985, 103 (12) : 1796 - 1806
- Gillies MC, Kuzniarz M, Craig J, et al. Intravitreal triamcinolone-induced elevated intraocular pressure is associated with the development of posterior subcapsular cataract[J]. *Ophthalmology*, 2005, 112: 139 - 143
- 钱彤,黎晓新. 玻璃体腔注射曲安奈德后的眼压改变[J]. *中华眼底病杂志*, 2007, 23: 115 - 117
- Nguyen QD, Shah SM, van Anden E, et al. Supplemental oxygen improves diabetic macular edema: a pilot study[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45: 617 - 624
- Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress[J]. *Endocr Rev*, 2004, 25: 581 - 611
- Mordenti J, Thomsen K, Licko V, et al. Intraocular pharmacokinetics intravitreal administration of a solution or a PLGA microsphere formulation [J]. *Toxicol Sci*, 1999, 52: 101 - 106
- Shahar JS, Avry RL, Heilweil G, et al. Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab[J]. *Retina*, 2006, 26: 262 - 269
- Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imag*, 2005, 36: 331 - 335
- Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmology*, 2006, 113: 363 - 372
- Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion [J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imag*, 2005, 36: 336 - 339
- Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, et al. Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up [J]. *Ophthalmology*, 2007, 114: 743 - 750
- Soliman W, Vinten M, Sander B, et al. Optical coherence tomography and vessel diameter changes after intravitreal bevacizumab in diabetic macular edema [J]. *Acta Ophthalmol Scand*, 2007, 85: 765 - 771
- Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema [J]. *Retina*, 2006, 26: 999 - 1005
- Sakaguchi H, Gomi F, Kamei M, et al. Complications in patients after intravitreal injection of bevacizumab [J]. *Acta Ophthalmol Scand*, 2007, 85: 784 - 788

(收稿:2008-03-16 修回:2008-10-26)

(本文编辑:胡纯钢 刘艳)

本刊英文参考文献著录的注意事项

按照我国出版物中的文后参考文献的著录规则,英文的参考文献主要涉及主要责任者、题名、版本、出版项(出版地、出版者、出版日期)、期刊名称、出版年、卷(期)和页码等信息。

1 主要责任者的著录方法

1.1 个人著者采用姓在前用全称,名在后用缩写的著录形式。一般来说,国外作者在发表文章时常采用名前姓后的形式,所以作者在著录参考文献时应注意交换原文中作者姓名的书写顺序。

1.2 姓名中若表示“小”或“几世”时,应将其放置于姓名最后,并用逗号隔开,如 Day FW, Jr.

1.3 西方人姓名中的 von, van, de, la 为姓的组成部分,当其移至前面时,首字母大小写均可,如 von Hindenberg P.

1.4 如姓名中出现复姓时,著录格式为夫姓-妇姓在前均用全称,名在后用缩写的形式。

1.5 著作方式相同的责任者不超过 3 人时,可全部照录。责任者超过 3 人时,只著录前 3 位责任者,其后加“et al”字样。

1.6 集体责任者,可直接按照著录来源著录,每个词的首字母大写。

2 题名和出版项的著录方法

2.1 题名 包括书名和刊名。作者书写刊名时可采用国际上通行刊名缩写的方法。有以下规则供作者参考:1 个单音节或 5 个以下字母组成的词不缩写;由一个单独的词构成的刊名不缩写(如 *Ophthalmology*);一般可从缩写刊名中删除英文的虚词;参考各英文期刊惯用的缩写刊名。题名的字母大小写可参考拟投稿期刊的格式要求。

2.2 出版项 参考文献的出版项按出版地、出版者和出版年顺序著录。如 New York: Academic Press, 1978.

2.2.1 出版地 即出版者所在的城市名称。原著作中若著者有多个出版地时,只著录一个处于明显位置的出版地。原著作无出版地时,应注明[s. l.]字样(出版地不详)。

2.2.2 出版者 可按照原著作中的形式、公认的简化形式或缩写形式著录。原著作中若著者有多个出版者时,只著录一个处于明显位置的出版者。无出版者时应注明[s. n.]字样(出版者不详)。

2.2.3 出版日期 以阿拉伯数字著录。

(本刊编辑部)