

玻璃体腔注射贝伐单抗治疗慢性 CSC 的长期疗效观察

陈曦,刘庆淮,刘肖艺

基金项目:国家自然科学基金面上项目资助(No. 30973257)
作者单位:(210029)中国江苏省南京市,江苏省人民医院眼科
作者简介:陈曦,毕业于南京医科大学,硕士,住院医师,研究方向:眼底病。
通讯作者:刘庆淮,毕业于南京医科大学,博士,主任医师,主任,教授,博士研究生导师,研究方向:眼底病. liuqh@njmu.edu.cn
收稿日期:2012-10-23 **修回日期:**2012-11-16

Long-term effect of intravitreal bevacizumab injection for chronic central serous chorioretinopathy

Xi Chen, Qing-Huai Liu, Xiao-Yi Liu

Foundation item: General Programs of National Natural Science Foundation of China (No. 30973257)
Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Qing-Huai Liu. Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. liuqh@njmu.edu.cn
Received:2012-10-23 Accepted:2012-11-16

Abstract

• **AIM:** To evaluate the safety and long-term efficacy of intravitreal bevacizumab injection (IVB) as therapy for chronic central serous chorioretinopathy (CSC).
• **METHODS:** Six patients (6 eyes) with CSC were treated with an intravitreal injection of bevacizumab (1.25mg/0.05mL). 5 patients received second intravitreal injection of bevacizumab 3 months after the first injection. Patients had follow-up on 1, 3, 6, 12, 24 months after the injections. Outcome measures included pre and post-treatment changes in best-corrected visual acuity, intraocular pressure (IOP), subretinal fluid (SRF) measurement with optical coherence tomography (OCT), changes in fluorescein angiography (FA).
• **RESULTS:** After the first injection, 1 patient showed resolution of SRF completely, while his visual acuity showed no change; 1 patient whose visual acuity improved and SRF resolved completely on 1 month recurred; 3 patients showed no obvious changes in the SRF and in visual acuity; 1 patient showed decreased thickness of SRF while his visual acuity were stable. After the second injection, 1 patient showed resolution of SRF completely with improved his visual acuity; 2 patients showed resolution of SRF completely, while his visual acuity showed no change; the others showed no obvious change. The changes of SRF and visual acuity seemed to have no direct relation. The visual acuity showed no

significant difference before and 12, 24 months after the first injections. Pre and post-treatment the IOP of the 6 patients all belong to normal range. No cases of endophthalmitis were reported.

• **CONCLUSION:** IVB have some effect in chronic CSC cases in improving subretinal fluid resolution. But IVB have no long-term effect on improving visual acuity.

• **KEYWORDS:** chronic central serous chorioretinopathy; bevacizumab; anti-VEGF therapy

Citation: Chen X, Liu QH, Liu XY. Long-term effect of intravitreal bevacizumab injection for chronic central serous chorioretinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012;12(12):2322-2325

摘要

目的:探讨玻璃体腔注射贝伐单抗(IVB)治疗慢性中心性浆液性脉络膜视网膜病变(central serous chorioretinopathy, CSC)的安全性和长期临床疗效。

方法:我们给予6例6眼慢性CSC患者玻璃体腔注射1.25mg/0.05mL IVB治疗。5例患者在第一次注射后3mo接受了第二次相同剂量的注射。注射后1,3,6,12,24mo时随访观察。观察指标包括治疗前后的最佳矫正视力、眼压、OCT、眼底荧光素造影(FFA)。

结果:第一次玻璃体腔注射IVB后,2例患者视网膜下液(SRF)完全吸收,但其中1例在随访至3mo复发;3例患者SRF有小幅上升或下降;1例患者的SRF先上升后明显下降;再次进行IVB后,3例患者SRF完全吸收,其他的3例患者SRF无明显变化。但是SRF的吸收与视力的变化并不是同步的。治疗前后1,2a患者的视力变化在统计学上没有显著性差异。随访期间所有患者眼压均在正常范围,无一例出现眼内炎。

结论:玻璃体腔注射IVB对于治疗慢性CSC患者是安全的,对促进SRF的吸收有一定效果,但从长期结果来看,IVB对于慢性CSC患者的远期视力预后无明显作用。

关键词:慢性中心性浆液性脉络膜视网膜病变;贝伐单抗;抗VEGF治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2012.12.21

引用:陈曦,刘庆淮,刘肖艺. 玻璃体腔注射贝伐单抗治疗慢性CSC的长期疗效观察. 国际眼科杂志 2012;12(12):2322-2325

0 引言

中心性浆液性脉络膜视网膜病变(central serous chorioretinopathy, CSC)简称“中浆”,是一种较常见的眼底病变^[1],好发于中青年男性^[2]。虽然该病具有一定自限性,但部分病例可迁延不愈而转为慢性CSC,造成永久性视力损害^[3]。目前CSC的发病机制尚未完全明确,但是

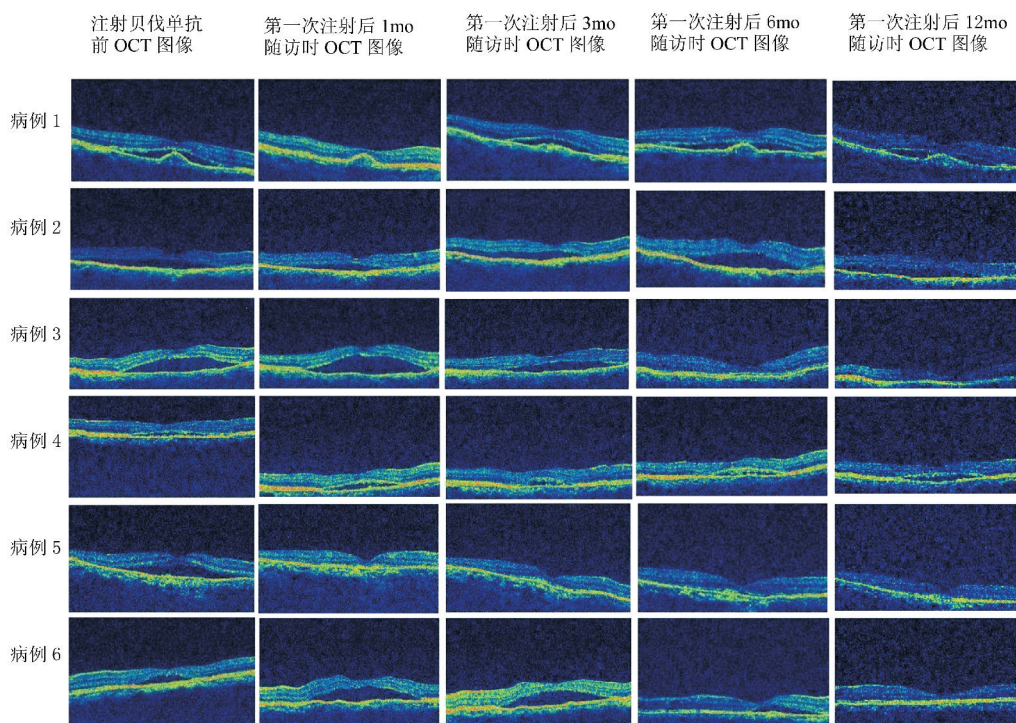


图 1 CSC 患者 6 例接受玻璃体腔注射贝伐单抗前及注射后随访 1a 时间的 OCT 变化情况。

大量研究表明 CSC 的发生发展与脉络膜循环异常密切相关,脉络膜血管通透性的改变与 CSC 发病的关系越来越受到人们的重视。贝伐单抗是一种拮抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的重组人源化单克隆抗体,玻璃体腔注射贝伐单抗(intravitreal bevacizumab injection, IVB)目前已大量用于多种眼底疾病的治疗和研究中,并取得了很好的疗效^[4,5]。鉴于脉络膜血管异常通透性改变与 CSC 发病的关系以及 VEGF 在调整血管通透性方面发挥着中心作用,IVB 作为慢性 CSC 的一种新的治疗方式,已见于国外报道。但目前国内对于慢性中浆的治疗,尤其是各种治疗方法的长期疗效及安全性的报道尚少。本文观察了 6 例慢性中浆患者接受了 IVB 治疗后 2a 的长期疗效观察,现将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 将 2009-01/11 在江苏省人民医院眼科门诊经光学相关断层扫描(OCT)、荧光素眼底血管造影(FFA)和吲哚青绿血管造影(ICGA)检查确诊为慢性 CSC 的 6 例患者纳入本研究。纳入标准:(1)CSC 患者神经上皮层浆液性脱离时间 $\geq 6\text{mo}$;(2)CSC 患者之前未接受过任何治疗,并且同意接受 IVB。患者具体资料见表 1。

1.2 方法 CSC 患者 6 例 6 眼接受了玻璃体腔注射贝伐单抗(1.25mg/0.05mL),其中 5 例患者在第一次 IVB 后 3mo 接受了第 2 次 IVB(1.25mg/0.05mL)玻璃体腔注射(1 例患者拒绝接受第二次 IVB)。分别于 IVB 注射后 1, 3, 6, 12, 24mo 对患者随访观察,进行视力、眼压、眼底检查、眼底照相、OCT(蔡司 stratus OCT)和 FFA(海德堡共焦激光眼底血管影像系统)等检查。

该项研究已与患者进行知情同意,并通过医院伦理委员会的审查。

统计学分析:采用 SPSS 16.0 软件,治疗前后患者视力比较采用配对 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异具显著性。

表 1 CSC 患者 6 例具体资料

病例	年龄	性别	患眼	注射次数
1	56 岁	男	右眼	2
2	49 岁	男	右眼	1
3	34 岁	男	右眼	2
4	38 岁	男	右眼	2
5	41 岁	男	右眼	2
6	42 岁	男	左眼	2

表 2 CSC 患者 6 例治疗前后视力情况

病例	治疗前	治疗后				
		1mo	3mo	6mo	12mo	24mo
1	0.6	1.0	0.8	0.8	0.6	0.6
2	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
3	0.5	0.5	0.5	1.0	1.0	1.0
4	0.8	1.0	1.0	0.8	0.8	0.8
5	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
6	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

2 结果

2.1 治疗前后视力变化 患者 6 例 6 眼接受 IVB 治疗后随访 2a,最佳矫正视力如表 2 所示。其中仅有 1 眼在随访第 6mo 视力提高至 1.0,并且在 2a 时无下降;其中 3 眼的视力在随访 2a 内没有变化;其中 2 眼的视力在接受注射后有所提高,但又逐渐下降至注射前水平。治疗前平均视力为 0.47 ± 0.24 ,治疗后 1, 2a 平均视力均为 0.55 ± 0.3 ,经统计学分析,无显著性差异($t = -1.0, P = 0.363$)。所有患眼在接受 IVB 治疗后的视力与注射前相比没有下降。

2.2 治疗前后 OCT 所见 患者 6 例 6 眼接受 IVB 治疗后 1a 的 OCT 变化如图 1 所示(2a 随访时未进行 OCT 检查):

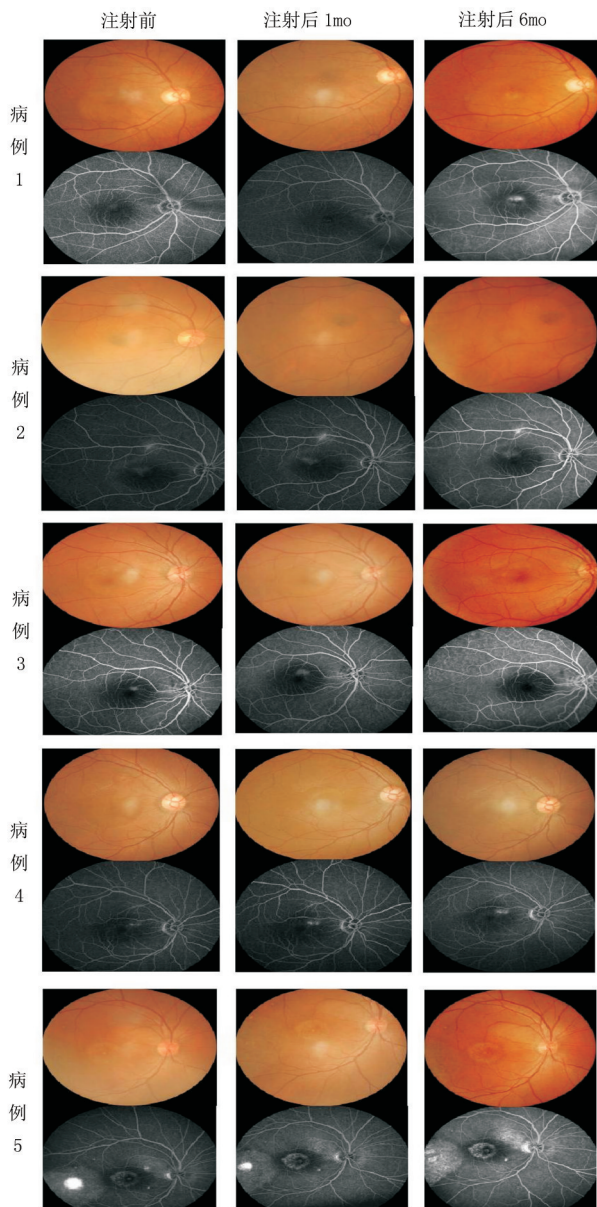


图2 患者5例接受玻璃体腔注射贝伐单抗后随访期间的眼底照相和FFA变化情况。

表3 玻璃体腔注射贝伐单抗后随访1a时SRF变化情况 μm

病例	注射前	第一次注射后			
		1mo	3mo	6mo	12mo
1	157	0	132	141	132
2	199	141	165	232	207
3	298	406	190	0	0
4	91	107	107	107	99
5	232	0	0	0	0
6	165	273	257	132	0

病例1患者在第一次注射后1mo时视网膜下液完全吸收,但是在随访至3mo时CSC复发,且之后1a时间没有明显好转;病例2患者黄斑区视网膜下液始终没有明显变化;病例3患者在接受2次IVB后第6mo时视网膜下液完全吸收,并且随访至1a时也没有复发;病例4患者黄斑区视网膜下液始终没有明显变化;病例5患者在接受第1次IVB后1mo时视网膜下液即完全吸收,并且随访至1a时

也没有复发;病例6患者在注射后6mo时间视网膜下液没有完全吸收,但随访至1a时发现其黄斑区神经上皮层浆液性脱离完全好转。

2.3 治疗前后视网膜下液的变化 随访期间使用OCT测量6例患者黄斑区神经上皮层浆液性脱离的SRF的厚度(图像测量方向均为通过黄斑中心凹水平方向,测量积液最大厚度),治疗前后6例患者SRF厚度变化如表3所示。注射前,6例患者平均SRF为 $190 \pm 71 \mu\text{m}$,玻璃体腔注射贝伐单抗后1a平均SRF下降至 $73 \pm 87 \mu\text{m}$ 。

2.4 治疗前后FFA所见 注射前后患者的FFA图像如图2所示(其中病例6对荧光素钠过敏,故没有进行FFA检查,因随访至1a时6例患者除病例6外,OCT图像与随访至6mo时无明显变化,考虑到FFA检查为有创性检查,故之后随访未再次进行FFA检查)。病例1患者在接受第一次注射后1mo FFA所示渗漏点消失,但是在随访至6mo时复发,黄斑区再次出现渗漏;病例2和病例4患者的黄斑区渗漏始终存在;病例3患者在注射后1mo随访时渗漏仍存在,但在6mo时渗漏消失;病例5患者黄斑区渗漏在注射后1mo消失,并且持续至6mo后没有复发。可见,FFA显示的变化与OCT所示黄斑区神经上皮层脱离的变化基本是一致的,即黄斑区存在神经上皮层脱离时,FFA显示渗漏存在;黄斑区神经上皮层脱离好转,视网膜下液完全消失时,FFA图像上黄斑区的渗漏也消失。

2.5 并发症 在IVB治疗后随访的2a内,所有患者的眼压均在正常范围内,无眼内炎发生。

3 讨论

自定义CSC该疾病后,已有大量研究和报道。该病有一定的自限性,通常是一个良性的临床过程。但是CSC的复发比例较高。慢性病例会一定程度的影响视力和视觉质量,并可能发生如大疱性视网膜脱离、视网膜下纤维变性、脉络膜新生血管等并发症。因此对于这类CSC的患者,人们开始逐渐尝试一些新的治疗方法。

激光作为CSC的一种治疗方法,目的在于封闭渗漏点以及促进视网膜下液的吸收,目前的研究显示激光治疗CSC虽然在缩短病程方面有一定疗效,但是有报道表明其对于CSC最终视力的恢复无明显作用^[6,7],且有可能造成视网膜色素上皮(RPE)损伤,造成视野局限性缺损,还有造成医源性脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)的风险^[8,9]。光动力学疗法(photodynamic therapy, PDT)目前也逐渐应用于CSC的治疗研究中,研究显示PDT能够降低脉络膜毛细血管通透性,减少黄斑区RPE的渗漏,其对于CSC的视力预后和治疗神经上皮层脱离有一定作用^[10],但是PDT也有可能造成RPE损伤、脉络膜毛细血管灌注不足和继发性CNV^[11-13]。为了减少这些副作用,有学者提出降低PDT治疗过程中的能量或者降低维替泊芬的剂量,但是具体能量和剂量改良的数值,目前仍存在争议^[10,14,15]。因此目前对于慢性中浆的有效治疗方法,尚缺乏明确的结论。通过ICG血管造影对于CSC的研究,越来越多的学者认为脉络膜循环障碍在CSC的发病中占有中心作用。由于压力相关的动脉灌注不足,脉络膜局部缺血,导致脉络膜毛细血管通透性过高,造成脉络膜组织较高的流体静力压,这能够破坏RPE的屏障以及影响RPE将液体从视网膜泵向脉络膜的功能,最终导致液体渗漏积聚于视网膜下,造成神经上皮层浆液脱离^[16,17]。

VEGF 在调整血管通透性方面发挥着非常重要的作用,其不仅影响大血管和微血管内皮细胞的增殖和迁移,从而导致新生血管的发生,还能够增加血管通透性,导致血-视网膜屏障断裂^[18]。因此抗 VEGF 治疗如 IVB 可能对于黄斑水肿和视网膜下液体的蓄积有一定作用^[19]。还有研究表明 IVB 可以导致灵长类动物的脉络膜毛细血管发生超微结构的改变^[20],且贝伐单抗能够降低由 VEGF 介导的脉络膜内皮细胞的通透性^[21]。如前所述,脉络膜循环异常在 CSC 的发病中发挥着中心作用,因此使用 VEGF 拮抗剂治疗 CSC 成为一种新的选择,可能通过降低脉络膜毛细血管通透性以促进视网膜下和视网膜内液体的吸收,同时其还可能对加强视网膜色素上皮紧密连接方面有一定作用。目前国外已有部分关于 VEGF 拮抗剂治疗慢性 CSC 的研究报道,结果表明抗 VEGF 治疗对于慢性 CSC 有一定疗效^[22,23],但也有研究者提出抗 VEGF 治疗仅仅加强了血管的紧密连接,但是没有从根本上改善 CSC 的潜在发病机制,Lim 等^[24]的研究显示对于 CSC 患者,IVB 组与对照组在视力、中心凹厚度等方面均没有显著性差异。

通过我们对于 6 例 CSC 患者 IVB 治疗后 2a 的长期观察来看,在第一次 IVB 后,2 例患者 SRF 完全吸收,但其中 1 例在随访至 3mo 复发;3 例患者 SRF 有小幅上升或下降;1 例患者的 SRF 先上升后明显下降。考虑到仅一次 IVB 可能无法达到满意的药物浓度和适当的药物作用持续时间,我们在随访至 3mo 时,对患者再次进行 IVB 后,3 例患者 SRF 完全吸收,其他的 3 例患者 SRF 无明显变化。因此我们的结果显示 IVB 对于促进慢性 CSC 患者视网膜下液的吸收有一定的作用。

在 IVB 治疗后 2a 随访期间,患者无眼压升高、眼内炎等并发症,且无一例视力下降,因此 IVB 治疗对于慢性 CSC 患者是较为安全的。但是,我们同时注意到,慢性 CSC 患者 SRF 的吸收与视力的变化并不是同步的。将 6 例患者治疗前与治疗后 1,2a 的视力进行对比,其变化在统计学上没有显著性差异。因此从长期的随访结果来看,IVB 对于慢性 CSC 患者的远期视力预后无明显作用。

因此,抗 VEGF 治疗对于慢性 CSC 患者是安全的,对促进视网膜下液的吸收有一定效果,但对于慢性 CSC 患者的长期的视力预后无明显作用。目前使用这种方法治疗慢性 CSC 仍需慎重,具体疗效有待于进一步大样本对照研究的观察。

参考文献

- 1 Carr RE, Noble KG. Central serous chorioretinopathy (central serous retinopathy). *Ophthalmology* 1980;87(8):841-846
- 2 Spaide RF, Campeas L, Haas A, et al. Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology* 1996;103:2070-2079
- 3 Loo RH, Scott IU, Flynn HW Jr, et al. Factors associated with reduced visual acuity during long-term follow-up of patients with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2002; 22:19-24
- 4 Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic*

Surg Lasers Imaging 2005;36:331-335

- 5 孙文涛,雷春玲,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
- 6 Chan WM, Lai TYY, Lai RYK, et al. Half-dose verteporfin photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy one-year results of a randomized controlled trial. *Ophthalmology* 2008 ;115(10):1756-1765
- 7 Gass JD. Photocoagulation treatment of idiopathic central serous choroidopathy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1977;83:456-467
- 8 Robertson D. Argon laser photocoagulation treatment in central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 1986; 93:972-974
- 9 Samy CN, Gragoudas ES. Laser photocoagulation treatment of central serous chorioretinopathy. *Int Ophthalmol Clin* 1994; 34:109-119
- 10 刘东宁,徐丽,高桂军.应用 1/3 剂量光动力疗法治疗急性 CSC. *国际眼科杂志* 2012;12(4):708-710
- 11 Ryan MT, Janice CL, Franco MR, et al. Photodynamic therapy as treatment of chronic idiopathic central serous chorioretinopathy. *Lasers Surg Med* 2008;40:671-675
- 12 Maruko I, Iida T, Sugano Y, et al. Subfoveal choroidal thickness after treatment of central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2010; 117:1792-1799
- 13 Inoue R, Sawa M, Tsujikawa M, et al. Association between the efficacy of photodynamic therapy and indocyanine green angiography findings for central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2009; 149:441-446
- 14 Zhao MW, Zhou P, Xiao HX, et al. Photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy: the safe effective lowest dose of verteporfin. *Retina* 2009; 29:1155-1161
- 15 Reibaldi M, Boscia F, Avitabile T, et al. Low-fluence photodynamic therapy in longstanding chronic central serous chorioretinopathy with foveal and gravitational atrophy. *Eur J Ophthalmol* 2009; 19:154-158
- 16 Piccolino FC, Borgia L. Central serous chorioretinopathy and indocyanine green angiography. *Retina* 1994;14:231-242
- 17 Prunte C, Flammer J. Choroidal capillary and venous congestion in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1996;121:26-34
- 18 Deissler H, Deissler H, Lang S, et al. VEGF-induced effects on proliferation, migration and tight junctions are restored by ranibizumab (Lucentis) in microvascular retinal endothelial cells. *Br J Ophthalmol* 2008;92:839-843
- 19 Spandau UH, Ihloff AK, Jonas JB. Intravitreal bevacizumab treatment of macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:555-556
- 20 Swante P, Peter H, Sylvie J, et al. Ultrastructural findings in primate eye after intravitreal injection of bevacizumab. *Am J Ophthalmol* 2007; 143:995-1002.
- 21 Peters S, Julien S, Heiduschka P, et al. Antipermeability and antiproliferative effects of standard and frozen bevacizumab on choroidal endothelial cells. *Br J Ophthalmol* 2007;91: 827-831.
- 22 Schaal KB, Hoeh AE, Scheuerle A, et al. Intravitreal bevacizumab for treatment of chronic central serous chorioretinopathy. *Eur J Ophthalmol* 2009;19(4):613-617
- 23 Lim SJ, Roh MI, Kwon OW. Intravitreal bevacizumab injection for central serous chorioretinopathy. *Retina* 2010;30(1):100-106
- 24 Lim JW, Ryu SJ, Shin MC. The effect of intravitreal bevacizumab in patients with acute central serous chorioretinopathy. *Korean J Ophthalmol* 2010;24:155-158