

玻璃体腔注射 Bevacizumab 联合视网膜光凝治疗糖尿病性黄斑水肿

赵全良¹, 张春香²

作者单位: (022150) 中国内蒙古自治区牙克石市, 内蒙古林业总医院¹眼科; ²内分泌科

作者简介: 赵全良, 男, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 糖尿病视网膜病变。

通讯作者: 张春香, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 糖尿病并发症. zcx2008beijing@163.com

收稿日期: 2013-01-12 修回日期: 2013-07-11

Intravitreal injection of Bevacizumab combined retinal photocoagulation for diabetic macular edema

Quan-Liang Zhao¹, Chun-Xiang Zhang²

¹Department of Ophthalmology; ²Department of Endocrinology, Inner Mongolia Forestry General Hospital, Yakeshi 022150, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Correspondence to: Chun-Xiang Zhang. Department of Endocrinology, Inner Mongolia Forestry General Hospital, Yakeshi 022150, Inner Mongolia Autonomous Region, China. zcx2008beijing@163.com

Received: 2013-01-12 Accepted: 2013-07-11

Abstract

• AIM: To evaluate the clinical outcomes of macular laser photocoagulation after intravitreal injection of 1.25mg doses of Bevacizumab for diffuse diabetic macular edema (DME).

• METHODS: Eighty-six eyes of 74 patients with diffuse DME were randomized into 2 groups. In laser group, 48 eyes were subjected to a macular Focal/grid laser photocoagulation 3 weeks after intravitreal injection of 1.25mg doses of Bevacizumab. In control group, 38 eyes underwent only intravitreal injection of 1.25mg doses of Bevacizumab. The changes of visual acuity and central macular thickness of all eyes in both groups preoperatively, 3 and 6 weeks, 3 months postoperatively were recorded.

• RESULTS: There was no statistical significance on visual acuity before and 3 weeks after treatment, while the differences before and 6 weeks and 3 months after treatment were significant. Central macular thicknesses were 395.933 ± 119.784 , 292.617 ± 39.131 , 302.350 ± 55.272 and $314.200 \pm 60.528 \mu\text{m}$ before, and 3, 6 weeks, 3 months after injection, respectively in laser group. In control group, those were 398.734 ± 111.764 , 301.217 ± 34.231 , 312.120 ± 53.170 and $395.145 \pm 108.687 \mu\text{m}$, respectively. The 2-tailed *T* test revealed that visual acuity was not

significantly different between two groups at baseline and 3 weeks after injection, but were significantly better in laser group at 6 weeks ($P=0.02$) and 3 months after treatment ($P<0.001$).

• CONCLUSION: Intravitreal injection of Bevacizumab combined retinal photocoagulation is more effective to diffuse DME, benefits retinal photocoagulation and improves visual acuity of patients with diabetic macular edema.

• KEYWORDS: Bevacizumab; retinal photocoagulation; diabetic macular edema

Citation: Zhao QL, Zhang CX. Intravitreal injection of Bevacizumab combined retinal photocoagulation for diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(8):1651-1653

摘要

目的: 评价玻璃体腔注射 1.25mg 贝伐单抗 (Bevericuzumab) 注射液后行黄斑区激光光凝治疗糖尿病性弥漫性黄斑水肿的临床效果。

方法: 随机将 74 例 86 眼糖尿病性黄斑水肿引起视力下降的患者分成两组, 即治疗组和对照组。治疗组 43 例 48 眼玻璃体腔注射 Bevacizumab 注射液 1.25mg, 3wk 后进行局部或格栅样视网膜光凝。对照组 31 例 38 眼单纯玻璃体腔注射 Bevacizumab 注射液 1.25mg, 跟踪观察治疗前、治疗后 3, 6wk; 3mo 两组视力情况与视网膜厚度的变化。

结果: 两组视力比较, 治疗前、治疗后 3wk 时无统计学意义, 两组间治疗后 6wk; 3mo 比较差异有显著性。治疗组黄斑中心凹厚度在治疗前, 治疗后 3, 6wk; 3mo 分别为 395.933 ± 119.784 , 292.617 ± 39.131 , 302.350 ± 55.272 , $314.200 \pm 60.528 \mu\text{m}$ 。对照组治疗前, 治疗后 3, 6wk; 3mo 分别为 398.734 ± 111.764 , 301.217 ± 34.231 , 312.120 ± 53.170 , $395.145 \pm 108.687 \mu\text{m}$ 。两组在治疗前、治疗后 3wk 视网膜厚度无统计学意义, 但在治疗后 6wk 和 3mo 时差异有统计学意义。

结论: 玻璃体腔注射 Bevacizumab 后联合黄斑激光光凝治疗糖尿病性弥漫性黄斑水肿更有效, 有利于视网膜光凝, 并且能提高糖尿病性黄斑水肿患者的视力。

关键词: 贝伐单抗; 视网膜光凝; 糖尿病性黄斑水肿

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2013.08.42

引用: 赵全良, 张春香. 玻璃体腔注射 Bevacizumab 联合视网膜光凝治疗糖尿病性黄斑水肿. 国际眼科杂志 2013;13(8):1651-1653

0 引言

在超过 20a 糖尿病病史的人群中, 黄斑水肿的发生

表1 患者术前一般情况

| 一般情况 | 治疗组 | 对照组 | P |
|--|-----------------|------------------|------|
| 年龄(岁) | 61.1±9.3(35~79) | 57.4±10.6(42~77) | 0.09 |
| 性别(例) | | | |
| 男 | 24 | 21 | 0.25 |
| 女 | 19 | 10 | |
| 病程(a) | 13.9±6.0(4~30) | 14.3±8.4(1~30) | 0.53 |
| 晶状体情况(眼) | | | |
| 正常晶状体眼 | 42 | 36 | 0.25 |
| 人工晶状体眼 | 6 | 2 | |
| 糖尿病视网膜病变(眼) | | | |
| NPDR | 22 | 15 | 0.55 |
| PDR | 26 | 23 | |
| 视力(小数记录法, $\bar{x} \pm s$) | 0.90±0.36 | 0.97±0.41 | 0.25 |
| 黄斑区视网膜厚度($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$) | 538±156 | 510±168 | 0.44 |

注:NPDR:非增生性视网膜病变;PDR:增生性视网膜病变。

率大约29%,并且黄斑水肿是这些人群中视力下降的主要原因^[1]。早期的糖尿病视网膜病的研究报告显示局部激光治疗可以减轻中度糖尿病视网膜病的视力损害,并且对50%的黄斑水肿患者有效^[2]。然而,早期糖尿病研究报告中显示连续随访3a,有12%的患者显示激光治疗无效,一些报告显示糖尿病性黄斑弥漫性水肿激光治疗会加重水肿^[3,4]。因此激光治疗糖尿病视网膜病也不是百分之百的有效。Jorge等^[5]研究显示,VEGF抑制剂(Bevacizumab)能快速改善糖尿病性视网膜病变所致反复发生的新生血管渗漏,进而减轻黄斑水肿,但需要反复注射。我院近3a观察74例86眼糖尿病视网膜病变黄斑水肿的患者,采用玻璃体腔注射Bevacizumab后3wk行视网膜激光治疗,取得了令人满意的治疗效果,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选择我科2010-09/2012-08诊断为视力下降有临床治疗意义的糖尿病性黄斑水肿的患者74例86眼。按照门诊顺序随机抽签分为两组,双号为治疗组(43例48眼),在球后注射1.25mg Bevacizumab,3wk后进行局部或格栅样视网膜激光光凝。单号为对照组(31例38眼),仅进行玻璃体腔注射1.25mg Bevacizumab注射液治疗,观察两组治疗前、治疗后3,6wk;3mo视力的变化,眼压、晶状体、玻璃体,行眼底荧光造影观察视网膜渗漏情况,用TOPCON 3D-OCT检查术后视网膜的厚度,并进行比较。

1.2 方法

1.2.1 Bevacizumab 玻璃体腔注射 在手术室内常规消毒,冲洗结膜囊,爱尔卡因眼液表面麻醉满意后置开睑器,30G针头1mL一次性注射器抽取Bevacizumab注射液1.25mg,距角膜缘4mm 2:00位(11:00位)进针,确定针头进入眼内后再推注药液,术毕,术眼局部包扎。

1.2.2 激光治疗 Bevacizumab玻璃体腔注射3wk后行激光治疗,常规复方托吡卡胺眼液散瞳,10g/L爱尔卡因眼液表面麻醉,置volk 120°激光角膜接触镜。根据黄斑区水肿类型不同采取不同形式的光凝。局灶性水肿:直接光凝渗漏微血管瘤,光斑大小75~100 μm ,曝光时间0.08~0.15s,功率为100~300mW,以光凝斑呈灰白色为标准。弥漫性水肿:黄斑格栅样光凝,采用氩黄激光波长(568nm),避开黄斑乳头束,“C”形格栅样光凝,距黄斑中心凹500 μm 以外,光斑直径为50~100 μm ,由内向外平行乳斑束排列,共3~4排,间距 ≥ 1 个光斑直径,曝光时间0.1s,视网膜光凝强度为II级。黄斑水肿的光凝均1次完成。

表2 治疗前后视力(小数记录法)比较

| 随访时间 | 治疗组 | 对照组 | P | $\bar{x} \pm s$ |
|--------|-----------|-----------|--------|-----------------|
| 治疗前 | 0.90±0.36 | 0.97±0.41 | 0.25 | |
| 治疗后3wk | 0.70±0.33 | 0.77±0.40 | 0.39 | |
| 治疗后6wk | 0.93±0.48 | 0.70±0.39 | 0.02 | |
| 治疗后3mo | 1.06±0.45 | 0.71±0.41 | <0.001 | |

1.2.3 术后随访 视力检查采用国际通用对数视力表记录术前、术后3,6wk;3mo视力,通用对数表示。视网膜厚度检查采用TOPCON 3D-OCT测量视网膜神经上皮层厚度,记录术前、术后3,6wk;3mo视网膜厚度。视网膜血管渗漏情况采用TOPCON TRC-50DX(IA)进行荧光造影,观察术前、术后6wk;3mo视网膜渗漏情况。

统计学分析:将联合治疗前后的矫正视力(logMAR视力表的等值)、眼压和OCT测量的黄斑中心凹视网膜厚度输入计算机,建立Excel数据库,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用SPSS 19.0统计学软件行配对样本t检验、卡方检验和独立样本t检验统计分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 治疗组43例48眼,对照组31例38眼,两组患者全部得到随访,术前两组患者在视力、黄斑区视网膜厚度、病变分期、糖尿病病程和晶状体情况没有统计学意义(表1)。

2.2 视力 两组视力(采用小数记录法)治疗前、治疗后3wk时无统计学意义,治疗后6wk;3mo两组间比较差异有统计学意义(表2,图1)。

2.3 黄斑区视网膜厚度 两组治疗前、治疗后3wk视网膜厚度无统计学意义,治疗后6wk;3mo差异有统计学意义(表3)。治疗组黄斑区视网膜厚度相对治疗前比较,治疗后3,6wk;3mo均较治疗前变薄,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组治疗后3,6wk较治疗前视网膜变薄,有统计学意义($P < 0.05$),3mo时与治疗前差异没有统计学意义($P = 0.22$)。3wk时治疗组黄斑区视网膜厚度 $< 206 \mu\text{m}$ 者16眼(33%),对照组7眼(18%)。两组治疗后3mo视网膜厚度所占百分比见图2。

2.4 荧光素造影 治疗组在治疗后3,6wk;3mo,随治疗时间的延长荧光渗漏逐渐减少,到治疗后3mo基本没有渗漏;对照组在治疗后3,6wk;3mo进行造影检查,治疗后3wk视网膜渗漏减少,其后逐渐视网膜再次水肿又出现渗漏。

表3 两组不同随访时间视网膜厚度比较 (x̄±s, μm)

| 组别 | 眼数 | 治疗前 | 治疗 3wk | 治疗后 6wk | 治疗后 3mo |
|-----|----|----------------|--------------|--------------|---------------|
| 治疗组 | 48 | 395.93±119.78 | 292.62±39.13 | 302.35±55.27 | 314.20±60.53 |
| 对照组 | 38 | 398.734±111.76 | 301.22±34.23 | 312.12±53.17 | 395.15±108.69 |
| P | | >0.05 | >0.05 | 0.02 | <0.001 |

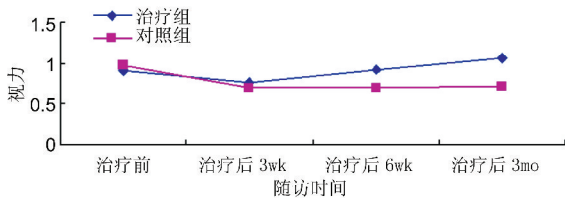


图1 两组治疗前、治疗后3,6wk;3mo 视力比较。

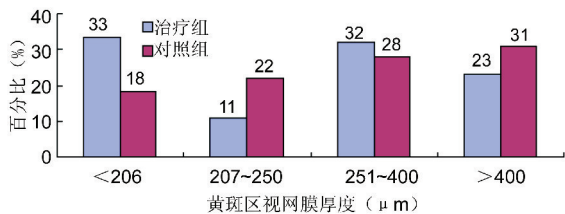


图2 两组治疗后3mo 视网膜厚度所占百分比。

2.5 眼压及并发症 术后采用非接触眼压计筛查,发现高眼压后用 Goldmann 眼压计测量后记录结果。眼压 > 21mmHg 者治疗组 14 眼(29%),对照组 15 眼(39%),对症治疗后眼压恢复正常。对照组发现并发白内障 2 例,治疗组未发现白内障。两组均无眼内炎、视网膜脱离、玻璃体积血、视网膜毒性反应的发生。

3 讨论

本组研究发现激光治疗与玻璃体腔注射 Bevacizumab 在 3mo 内对视力提高有利,并且激光治疗对恢复黄斑水肿效果明显,治疗后 3mo 黄斑区视网膜厚度明显变薄,血管渗漏减轻,而玻璃体腔注射 Bevacizumab 在 3wk 时接近正常,6wk 后视网膜又出现水肿,视网膜血管渗漏也相应出现。

糖尿病性黄斑水肿是由于视网膜毛细血管的内皮细胞和周细胞破坏,造成视网膜下液体储留,造成视网膜血管渗漏^[6],黄斑水肿荧光血管造影显示:视网膜微循环受阻、缺血造成视网膜内屏障破坏,同时视网膜外屏障的色素上皮也破坏,功能性与结构上血管失代偿是弥漫性黄斑水肿的原因^[7-9]。

激光全视网膜光凝术是治疗糖尿病视网膜病变最有效的治疗手段。光凝破坏视网膜缺血区,减少新生血管生长因子的产生,光凝主要破坏耗氧多的视网膜外层,既减少了耗氧,又使得来自脉络膜的氧易于向视网膜内层游散,结果使视网膜血液循环得以改善^[10]。光凝总数为 300 ~ 500 点/次,光斑间隔大小为 200 ~ 300μm。但多数黄斑水肿患者激光不能在视网膜上形成光斑,需要探索首先能够使视网膜水肿减轻,再行视网膜光凝的有效手段。

近年来,局部玻璃体腔注射 Bevacizumab 治疗血管源性眼病逐渐成为研究热点。该药物是一种重组的人源性单克隆抗体,通过抑制 VEGF 达到抑制眼部新生血管生成的目的,抑制内皮细胞有丝分裂,减少血管通透性,阻碍新生血管形成^[11],减少视网膜和视网膜下液体的积聚,使积血快速吸收,进而有效抑制脉络膜新生血管,迅速消退新生血管。

但玻璃体腔内注射 Bevacizumab 面临的另一个问题是重复注药的间隔时间及其治疗指征。本研究显示玻璃体腔注射 Bevacizumab 3wk 后联合激光治疗可减轻视网膜水肿,有利于视力恢复,在激光光凝时容易形成 3 级光斑,不至于因视网膜水肿而达不到视网膜光凝的目的。

综上所述,玻璃体腔注射 Bevacizumab 治疗糖尿病性黄斑水肿早期有效,可以早期减轻感光细胞的水肿,可以为后续激光治疗打下基础,在玻璃体腔注射 Bevacizumab 后 3wk 行视网膜光凝能够改善糖尿病性黄斑水肿患者的视力,并发症少,安全可靠。

参考文献

- 1 Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984;91(12):1464-1474
- 2 Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 1985;103(12):1796-1806
- 3 Bresnick GH. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983;90(11):1301-1317
- 4 Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmology* 1991;98(10):1594-1602
- 5 Jorge R, Costa RA, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBEPE study). *Retina* 2006;26(9):1006-1013
- 6 Bresnick GH. Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology* 1986;93(7):989-997
- 7 Kang SW, Park CY, Ham DI. The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004;137(2):313-322
- 8 Tso MO, Shih CY. Experimental macular edema after lens extraction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977;16(5):381-392
- 9 Begg IS, Rootman J. Clinicopathological study of an organized plaque in exudative diabetic maculopathy. *Can J Ophthalmol* 1976;11(3):197-202
- 10 张承芬,董方田,赵强,等.增殖前期与增殖期糖尿病性视网膜病变的激光治疗. *中华眼科杂志* 1989;25(6):329-332
- 11 Presla LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997;57(20):4593-4599