

# 增殖性糖尿病视网膜病变术前应用贝伐单抗的临床观察

齐黔方, 史要武, 郭涛

基金项目: 大连市医学研究课题(No. 2010-0295L)

作者单位: (116033) 中国辽宁省大连市中心医院眼科

作者简介: 齐黔方, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 齐黔方. merro.sl@163.com

收稿日期: 2014-05-06 修回日期: 2014-07-31

## Clinical observation on preoperative application of Bevacizumab in proliferative diabetic retinopathy

Qian-Fang Qi, Yao-Wu Shi, Tao Guo

Foundation item: Dalian Medical Research Program (No. 2010-0295L)

Department of Ophthalmology, Dalian Municipal Central Hospital, Dalian 116033, Liaoning Province, China

Correspondence to: Qian-Fang Qi. Department of Ophthalmology, Dalian Municipal Central Hospital, Dalian 116033, Liaoning Province, China. merro.sl@163.com

Received: 2014-05-06 Accepted: 2014-07-31

### Abstract

• AIM: To discuss the effects and security of the application of intravitreal bevacizumab (IVB) before pars plana vitrectomy (PPV) in proliferative diabetic retinopathy (PDR).

• METHODS: Retrospective study of 74 patients (80 eyes) with PDR. These patients were randomly divided into two groups, some patients in PPV group and others patients in PPV+IVB group. The PPV+IVB group were treated with IVB 10d before operation. The operating time, postoperative eyesight, intraocular pressure (IOP), complications and bleeding during operation and postoperation between the two groups were observed and compared.

• RESULTS: Operating time and postoperative visual acuity were significantly different between the two groups. Operating time: with an average of  $108 \pm 20.6$  min of test group and  $129 \pm 32.4$  min of comparison group. Postoperative visual acuity: with an average of  $0.32 \pm 0.20$  and  $0.21 \pm 0.16$ , there was significantly different between the two groups ( $P < 0.05$ ). Three months after operation, IOP was no significantly different between the two groups with an average of  $21.3 \pm 7.2$  mmHg and  $20.6 \pm 6.7$  mmHg ( $P > 0.05$ ).

• CONCLUSION: Bevacizumab can make active neovascular membranes fibrosis, reduce bleeding in the strip membranes process, so as to make the operation field clear, and can shorten the surgical time and get the better sight, no serious complications during postoperative period appeared.

• KEYWORDS: diabetic retinopathy; Bevacizumab; vitrectomy

Citation: Qi QF, Shi YW, Guo T. Clinical observation on preoperative application of Bevacizumab in proliferative diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2014;14(9):1646-1648

### 摘要

目的: 探讨增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)患者玻璃体切割(PPV)术前行玻璃体内注射贝伐单抗(Bevacizumab)对玻璃体手术的疗效及安全性的影响。

方法: 对74例80眼PDR患者进行回顾性研究, 74例80眼患者随机分为玻璃体切割术组(对照组)和玻璃体切割术联合贝伐单抗注射组(观察组), 观察组行玻璃体切割术前10d注射贝伐单抗。观察比较两组手术时间、术后视力、眼压、并发症及术中和术后出血情况。

结果: 手术时间: 观察组平均手术时间  $108 \pm 20.6$  min, 对照组平均手术时间  $129 \pm 32.4$  min。术后视力: 观察组术后平均视力  $0.32 \pm 0.20$ , 对照组为  $0.21 \pm 0.16$ , 两组相比存在显著性差异 ( $P < 0.05$ )。观察组术后3mo眼压平均为  $21.3 \pm 7.2$  mmHg, 对照组为  $20.6 \pm 6.7$  mmHg, 两组相比, 无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。

结论: Bevacizumab能使活跃的新生血管膜纤维化, 剥膜过程中出血减少, 手术视野清晰, 手术时间缩短, 术后获得更好的视力, 未出现严重并发症。

关键词: 糖尿病视网膜病变; 贝伐单抗; 玻璃体切割

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2014.09.26

引用: 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

### 0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病严重的并发症之一。随着糖尿病患病率逐年升高, DR的患者也逐年增多, 给患者带来巨大的痛苦, 也给社会造成极大的危害及负担<sup>[1,2]</sup>, 玻璃体出血, 新生血管膜及牵拉性视网膜病变以及持久的黄斑水肿渗出, 常导致失明及严重的视力丧失<sup>[3,4]</sup>。重度增殖性糖尿病视网膜病变

(proliferative diabetic retinopathy, PDR)的增殖性纤维血管膜与视网膜粘连紧密,视网膜水肿,剥膜极易出现裂孔及大量出血,手术难度较大,术后视力差,不仅给临床医生带来巨大的心理压力,也给患者带来无法解决的痛苦。

贝伐单抗(bevacizumab)作为新一代的抗新生血管药物,是一种重组的人类单克隆 IgG1 抗体,生理状况下血管生成促进因子和血管生成抑制因子之间维持平衡,新生血管形成归因于此平衡的破坏,其中 VEGF 是重要的始动因素<sup>[5,6]</sup>。Bevacizumab 具有抑制内皮细胞有丝分裂,减少血管通透性,抑制消退新生血管的作用,使术前活跃的新生血管膜明显消退,剥膜及切膜过程中出血减少,剥膜难度降低。本研究拟探讨 PDR 患者行玻璃体手术术前玻璃体腔内注射 bevacizumab 对玻璃体手术过程及术后疗效和手术并发症的影响。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 2010-03/2012-03 于我院门诊、体检中心及内分泌科就诊的 PDR 患者 74 例 80 眼,其中男 33 例 36 眼,女 41 例 44 眼,年龄 42~76(平均 61.3±2.6)岁,右眼 42 眼,左眼 38 眼。患者入选标准为有玻璃体积血的 DR 患者,行彩超检查,提示玻璃体积血,机化膜形成,或合并牵拉性视网膜脱离;没有玻璃体积血患者,间接检眼镜检查有增殖膜形成或合并牵拉性视网膜脱离。35 例患者合并高血压,16 例患者进行过视网膜激光光凝,其中 14 眼合并有虹膜新生血管。双眼发病者根据患者意愿决定手术眼。所有患者均进行全身检查,排除手术禁忌证,在知情同意书签字。术前每例患者均行常规眼科检查,采用标准对数视力表检查患者裸眼视力、矫正视力、眼压、眼前节、复方托吡卡胺滴眼液散瞳、直接及间接检眼镜眼底检查、FFA 检查及眼部 B 超检查。

**1.2 方法** 入选者调整血糖稳定, FDT<7.8mmol/L,将入选患者随机分两个治疗组。观察组:40 眼,行玻璃体切割术前 10d 玻璃体腔内注射 bevacizumab 1.25mg(0.05mL),注药后监测 2,3,4,5,6,7,8,10d 的视力、眼压及眼底和前房炎症反应,10d 后行玻璃体切割术及全视网膜光凝术。对照组:40 眼,行玻璃体切割术及全视网膜光凝术。手术由同一位资深医生在 23G 玻璃体切割技术下进行。指标或效应:术中记录手术时间。术后每月复查视力、眼压及眼底情况,每半年复查 FFA。观察记录术前和术后 3mo 视力,眼压变化。

统计学分析:采用 SPSS 13.0 软件,计量数据用  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较用 *t* 检验,  $P<0.05$  为有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 手术时间** 观察组平均手术时间 108±20.6min,对照组平均手术时间 129±32.4min,两组相比存在显著性差异 ( $P<0.05$ )。

**2.2 术中观察结果** 观察组术中剥膜较容易,术中出血量较少,术中视野清晰。对照组术中出血量较大,术中影响手术操作,多次电凝。

**2.3 视力** 术后 3mo,观察组视力 ≤0.02 者 3 眼, ≤0.05 者 4 眼,0.05~者 9 眼,0.1~者 11 眼,0.3~0.5 者 11 眼,

>0.5 者 2 眼。对照组术后视力 ≤0.02 者 5 眼, ≤0.05 者 10 眼,0.05~者 13 眼,0.1~者 6 眼,0.3~0.5 者 6 眼。试验组术后平均视力 0.32±0.20,对照组为 0.21±0.16,两组相比,有显著性差异 ( $P<0.05$ )。

**2.4 眼压** 观察组术后 3mo 眼压平均为 21.3±7.2mmHg,对照组为 20.6±6.7mmHg,两组比较,无显著性差异 ( $P>0.05$ )。

**2.5 眼底表现和并发症** 观察组术前有虹膜新生血管的患者在注射 bevacizumab 3d 后,虹膜新生血管都出现不同程度消退。注射 bevacizumab 10d 后观察玻璃体积血明显减轻,间接检眼镜可窥见眼底的牵拉性视网膜脱离无加重。1 例患者手术后 2mo 复查出现视网膜色素上皮撕裂。2 例患者术后 3mo FFA 显示:出现血管白线状加重,但未见无灌注区增大,其他患者 FFA 显示:视网膜无灌注区减少和完全消失,眼底大量激光斑。所有注射 bevacizumab 的患者无出现血压升高、脑缺血、深静脉栓塞及脑血管意外等相关并发症。两组患者均无眼内炎发生。

## 3 讨论

因入选标准病变程度无法达到一致,术后效果无法作为准确判定指标。所有患者术后视力均有提高,观察组术后视力略优于对照组,观察组手术时间也短于对照组,观察组患者注射 bevacizumab 后未出现严重的并发症。PDR 患者玻璃体切割术前注射 bevacizumab,可以使生长活跃的新生血管膜纤维化,使术中出血减少。玻璃体手术中出血是影响玻璃体切割手术的主要因素,它不仅遮挡视野,延长手术时间,而且术中反复交换手术器械止血、电凝,大大的增加医源性视网膜损伤的可能。为防止出血,升高灌注压力易引起角膜水肿,视网膜血管栓塞,影响术后视力,使用眼内电凝可能引起视网膜细胞凋亡,视网膜组织坏死和视网膜的萎缩。Bevacizumab 术前的应用,使视网膜新生血管萎缩及纤维化,使纤维血管膜通过钝性分离易于剥除,减少了术中出血,从而减少了术中视网膜损伤的机会<sup>[7,8]</sup>。

Bevacizumab 具有良好的视网膜全层渗透性,玻璃体腔内注射,视网膜血管能够达到满意的吸收效果。同时, bevacizumab 玻璃体腔内注射具有稳定的安全性,在常规操作下罕见甚至没有视网膜毒性损伤<sup>[9]</sup>。既使在高达 1.0mg/mL 剂量下,对视网膜色素上皮细胞神经感受细胞以及微血管细胞无毒性作用<sup>[10]</sup>。少数报道出现结膜下出血,角膜损伤、晶状体混浊加重、玻璃体出血、眼内炎等,多与操作不慎有关。

Bevacizumab 注射后 2mo,1 例患者复出现轻微的视网膜色素上皮撕裂。Meyer 等<sup>[11]</sup>研究认为可能的原因有:RPED 自然病程产生的撕裂;进针时眼球变形;注射部位出现脱水收缩;抗新生血管药物本身调节的 CNV 渗透性和活性所诱发的 CNV 收缩引起。

但是,近年研究发现, bevacizumab 虽然减少了术中的出血,同时也会导致视网膜缺血的加重。我院 40 眼 bevacizumab 玻璃体腔内注射患者中出现 2 例 FFA 显示血

管白线症状加重。Tun 等对 1 例 DR 患者进行玻璃体腔内注射抗新生血管药物联合玻璃体切割手术后发现,患者无灌注区从 1.4mm 增加到 1.9mm,认为 bevacizumab 等抗新生血管药物加剧了视网膜的缺血,使视网膜静脉和动脉的管径显著收缩,球后视网膜中央动脉血流速度显著减慢,使原本缺血的视网膜缺血程度更加严重<sup>[12]</sup>。Chen 等<sup>[13]</sup>认为 bevacizumab 等抗新生血管药物能够使黄斑区水肿加重,引起患者视力急剧下降。有报道发现玻璃体腔内注射 bevacizumab 后可能导致脑血管意外,心肌梗死及短暂性缺血发作和深静脉血栓的形成。PDR 患者大多为老年人,存在血栓性疾病的危险因素或已患该疾病,因此治疗时需谨慎。Bevacizumab 等抗新生血管药物在 PDR 术前应用中,虽然显示了极大的优越性。但其在治疗过程中出现的并发症也值得我们去总结去思考,利大于弊,还是弊大于利有待于我们进一步思考和研究。

#### 参考文献

- 1 Deissler HL, Lang GE. Effect of VEGF165 and the VEGF aptamer pegaptanib (Macugen) on the protein composition of tight junctions in microvascular endothelial cells of the retina. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2008;225(10):863-867
- 2 Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355(14):1419-1431
- 3 Ciardella AP, Klanecnik J, Schiff W, et al. Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory diabetic macular oedema with hard exudates: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol* 2004;88(9):1131-1136
- 4 Micelli Ferrari T, Sborgia L, Furino C, et al. Intravitreal triamcinolone

- acetamide: valuation of retinal thickness changes measured by optical coherence tomography in diffuse diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2004;14(4):321-324
- 5 Ng EW, Adamis AP. Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol* 2005;40(3):352-368
- 6 Nicholson P, Sothachit P. A review of clinical trials of anti VEGF agents for diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(7):915-930
- 7 Takagi H. Molecular mechanisms of retinal neovascularization in diabetic retinopathy. *Intern Med* 2003;(42):299-301
- 8 Malone JJ, Morrison AD, Pavan P. Prevalence and significance of retinopathy in subjects with 1 diabetes of less than 5 years duration screened for the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2001;24(3):522-526
- 9 陈雨,朱晓华. 糖尿病视网膜病变发病机制的研究进展. *国际眼科杂志* 2006;6(2):433-435
- 10 Cheng CK, Peng PH, Tien LT, et al. Bevacizumab is not toxic to retinal ganglion cells after repeated intravitreal injection. *Retina* 2009;29(3):306-312
- 11 Meyer CH, Mennel S, Schmiel JC. Acute retinal pigment epithelial tear following intravitreal bevacizumab (avastin) injection for occult. *Br J Ophthalmol* 2006;90(9):1207-1208
- 12 Lee SJ, Koh HJ. Enlargement of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy after adjunctive intravitreal bevacizumab (avastin) with pars plana vitrectomy. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25(2):173-174
- 13 Chen E, Hsu I, Park CH. Acute visual loss following intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmic Surg Laser Imaging* 2009;40(1):68-70