

# 玻璃体注射 Bevacizumab 治疗 26 例 I 区早产儿视网膜病变

陈 锋, 项道满, 王建勋, 刘 恬

基金项目: 广州市卫生科技项目 (No. 201102A212032)  
作者单位: (510623) 中国广东省广州市妇女儿童医疗中心眼科  
作者简介: 陈锋, 毕业于广州医科大学, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 儿童眼科。  
通讯作者: 项道满, 博士, 主任医师, 研究方向: 斜视与儿童眼科。13802732427@126.com  
收稿日期: 2016-02-23 修回日期: 2016-06-13

## Clinical report of intravitreal Bevacizumab for 26 cases with retinopathy of prematurity in Zone I

Feng Chen, Dao - Man Xiang, Jian - Xun Wang, Tian Liu

Foundation item: Program of Guangzhou Medical Technology (No. 201102A212032)

Department of Ophthalmology, Guangzhou Women and Children Medical Center, Guangzhou 510623, Guangdong Province, China

Correspondence to: Dao - Man Xiang. Department of Ophthalmology, Guangzhou Women and Children Medical Center, Guangzhou 510623, Guangdong Province, China. 13802732427@126.com

Received: 2016-02-23 Accepted: 2016-06-13

### Abstract

• AIM: To investigate the clinical effects of intravitreal Bevacizumab for 26 cases with retinopathy of prematurity (ROP) in Zone I.

• METHODS: A retrospective study. Totally 26 ROP infants between September 2013 and October 2014 diagnosed as high - risk ROP in Zone I had been treated with intravitreal bevacizumab. They were divided into three groups, pre - threshold ROP, threshold ROP and acute posterior ROP (APROP). Postoperative effects were compared.

• RESULTS: There were 26 infants (52 eyes) diagnosed as ROP in Zone I, including 3 infants (6 eyes) with pre - threshold ROP, 15 infants (30 eyes) with threshold ROP and 8 infants (16 eyes) with APROP. The first operation recovery rate of three groups respectively were 100% (6/6), 60% (18/30) and 75% (12/16), which were not significantly different ( $P > 0.05$ ).

• CONCLUSION: Intravitreal bevacizumab for ROP in Zone I seems effective and has some advantages over conventional laser treatment, which could be first line treatment for high-risk ROP in Zone I.

• KEYWORDS: threshold retinopathy of prematurity; pre-

threshold retinopathy of prematurity; acute posterior retinopathy of prematurity; intravitreal injection; bevacizumab

Citation: Chen F, Xiang DM, Wang JX, et al. Clinical report of intravitreal Bevacizumab for 26 cases with retinopathy of prematurity in Zone I. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(7):1363-1365

### 摘要

目的: 评价玻璃体注射 bevacizumab 治疗 26 例 I 区早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 的治疗效果。

方法: 通过回顾性研究, 对 2013-09/2014-10 确诊为 I 区阈值期 ROP 并行玻璃体注射 bevacizumab 治疗的 26 例患儿分三组 (阈值前期 I 型 ROP、阈值期 ROP、急进型后极部早产儿视网膜病变 - APROP), 进行术后效果分析比较。

结果: 治疗 I 区高危性阈值期 ROP 患儿 26 例 52 眼。其中阈值前期 I 型 ROP 3 例 6 眼, 阈值期 ROP 15 例 30 眼, APROP 8 例 16 眼。治疗阈值期 I 型 ROP、阈值期 ROP 和 APROP 的一次手术治愈率分别为 100% (6/6)、60% (18/30) 和 75% (12/16), 三组之间手术治愈率无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。

结论: 玻璃体腔内注射 bevacizumab 治疗 I 区 ROP 的临床疗效明确, 比传统光凝术治疗具有一定优越性, 可作为 I 区 ROP 的一线治疗方法。

关键词: 阈值期早产儿视网膜病变; 阈值前期早产儿视网膜病变; 急性后极部早产儿视网膜病变; 玻璃体注射术; bevacizumab

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2016.7.42

引用: 陈锋, 项道满, 王建勋, 等. 玻璃体注射 Bevacizumab 治疗 26 例 I 区早产儿视网膜病变. *国际眼科杂志* 2016;16(7):1363-1365

### 0 引言

早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 是未成熟的视网膜血管异常发育和增生导致的病变, 是引起早产儿致盲的主要原因之一, 多见于低孕周和低出生体重的早产儿, 在该病发生的敏感时期, 由眼科医生对患儿进行常规眼底检查, 以便于早期诊断和早期治疗。I 区 ROP 常见于急进性后极部早产儿视网膜病变 (APROP)、阈值前期 ROP 和阈值期 ROP。此类型的 ROP 病情发展快, 如不及时进行干预治疗易进展至后极部视网膜脱离、黄斑牵引皱襞、晶状体后纤维增生等不良预后的发生率为 43%<sup>[1]</sup>, 虽然目前治疗方法很多, 但 ROP 发展至 ROP 晚期 (4 期或 5 期) 其疗效有限, 很难达到有用视力。因此目前 ROP 的治疗策略, 重点为早期诊断早期治疗, 如果确诊为以上类型 ROP 的早产儿需在 72h 内进行手术治疗, 成功率可高达 90%, 能有效地降低 ROP 患儿的致盲率<sup>[2]</sup>。对

于 I 区 ROP 的治疗,目前仍有争议,部分专家倾向于采用视网膜光凝术,或玻璃体注射 bevacizumab,或者以上两种方法联合治疗。本文回顾分析一组我院玻璃体注射 bevacizumab 治疗 I 区 ROP 的临床数据,评价其治疗 I 区高危性 ROP 的效果,现将结果报告如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 收集 2013-09/2014-10 在我院确诊为 I 区阈值期 ROP 已行玻璃体注射 bevacizumab 治疗的患儿 26 例 52 眼,男 19 例 38 眼,女 7 例 14 眼,矫正胎龄 25~31wk,出生体质量 0.77~1.9kg。其中阈值前期 I 型 ROP 3 例 6 眼,平均胎龄 27.43±1.51wk,平均体质量 1.12±0.13kg;阈值期 ROP 15 例 30 眼,平均胎龄 28.67±2.1wk,平均体质量 1.25±0.33kg;APROP 8 例 16 眼,平均胎龄 29.52±1.99wk,平均体质量 1.2±0.23kg。三组之间的平均胎龄和出生体质量无统计学差异。

## 1.2 方法

**1.2.1 手术方法** 检查和手术被怀疑为 I 区 ROP 的 26 例患儿,术前均使用 RetCam II (广域数字小儿眼底成像系统的型号)进行眼底检查,检查结果分别由 2 名不同的资深儿童眼底病医生进行判读,均诊断为阈值期 ROP 才行手术治疗。手术过程行心电监护和配备护士、麻醉医生协助。基本步骤为:(1)术前 5min 用 5g/L 普鲁卡因滴眼液行眼结膜表面麻醉;(2)术眼的常规局部消毒,由一名手术护士用双手手掌轻夹住患儿头部两侧,使其头部固定;(3)使用小儿专用型开睑器撑开术眼眼睑;(4)用眼科有齿镊轻轻夹住术眼一侧角巩膜缘,充分暴露另一侧角巩膜,在距角巩膜缘 1.5mm 处垂直进针,通过散大瞳孔观察是否针头已准确进入玻璃体腔中心,缓慢注入 0.05mL (1.25mg) bevacizumab,注入完后缓慢出针,用小棉签压迫注射口,待观察针口出血停止和无药液外流;(5)术毕,术眼结膜囊涂妥布霉素地塞米松眼膏,予小纱块外敷。

**1.2.2 术后随访** 复查和评估术后 1wk、1、2、4mo 使用 RetCam II 对患儿进行眼底检查观察疗效,并登记 ROP 患儿术后眼底资料,主要结果评价指标以国际 CRYO-ROP 和 ETROP 的为准<sup>[3-4]</sup>。首次治疗成功标准:4 次检查结果均为视网膜病变消失,附加病变消失,无新生血管增生;病变复发的标准:4 次检查中单眼或双眼的视网膜病变未消退,有新生血管的再生。病变复发者再行玻璃体注射 bevacizumab 治疗,并记录术后指标。对术后指标(一次手术治愈率)进行记录,并与国际 CRYO-ROP 和 ETROP 的疗效指标进行统计分析比较。

统计学分析:采用统计学软件 SPSS 19.0。采用  $\chi^2$  和 Multivariate test 多元方差检验。 $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

治疗阈值期 I 型 ROP 的一次手术治愈率为 100% (6/6);治疗阈值期 ROP 的一次手术治愈率为 60% (18/30),二次手术治愈率为 90% (27/30),余 3 眼行第三次手术治疗,术后效果良好;治疗 APROP 的一次手术治愈率为 75% (12/16),二次手术治愈率为 100% (16/16),每两组之间的一次手术治愈率比较也无统计学差异。图 1~2 为一次手术治愈的阈值前期 I 型 ROP 病例;图 3~4 为一次手术治愈的阈值期 ROP 病例;图 5 为一次手术治愈的 APROP 病例。

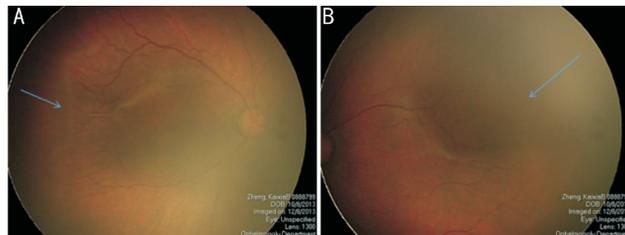


图 1 双眼颞侧视网膜 I 区嵴状隆起(见蓝色箭头),后极部血管扩张迂曲 A:右眼;B:左眼。

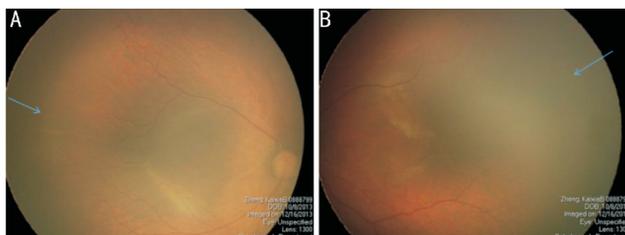


图 2 术后 1wk 原视网膜病变已消失,后极部血管扩张迂曲消失(见蓝色箭头) A:右眼;B:左眼。

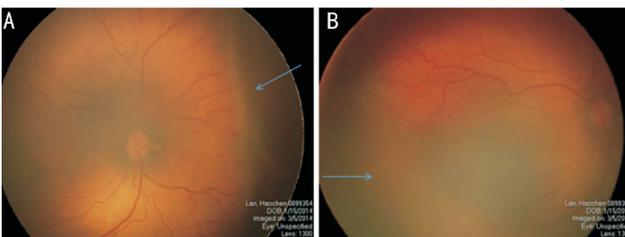


图 3 右眼鼻侧和颞侧视网膜 I 区嵴状隆起伴纤维膜增殖(见蓝色箭头),后极部血管扩张迂曲 A:鼻侧;B:颞侧。

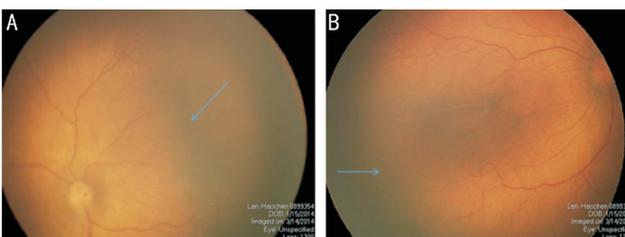


图 4 术后 1wk 原视网膜病变已消失,后极部血管扩张迂曲消失,病变区末梢血管已向无血管灌注区生长(见蓝色箭头) A:鼻侧;B:颞侧。

## 3 讨论

目前关于对 I 区 ROP 的治疗仍有争议,部分专家倾向于采用视网膜光凝术,或玻璃体注射 bevacizumab,或者以上两种方法联合治疗。视网膜光凝术是 ROP 治疗的一种标准手术方法,具有手术操作简单、对眼部组织创伤小和治疗周边区域 ROP 疗效明显等优点,但同时也存在预后发生周边视野缺损和高度近视。相反,玻璃体注射 bevacizumab 术比较于前者传统的手术治疗方法,后者具有手术操作快捷、预后有效减少因周边视网膜结构破坏导致的视野缺损和高度近视发生、ROP 复发时机延迟以及术后周边视网膜可继续正常血管化等优点<sup>[5-6]</sup>。国内外学者研究发现光凝治疗对 I、II 区 ROP 病变的治疗结果明显不同<sup>[7-8]</sup>,可能与 I 区与 II 区的发病机制不同有关,II 区对激光光凝较敏感,治疗效果较 I 区好。Kivlin 等<sup>[9]</sup>报告激光光凝治疗后的 I 区 ROP 仍有 58% 患者在 3.5a 内发生视网膜脱离。因此,仍有部分 ROP 患儿虽然被及时发现阈值或阈值前病变,并在时间窗内进行多次的冷凝或光凝治疗,但其病变继续发展到 4 期、5 期 ROP,4 期、5



图5 APROP 病例 A:左眼后极部血管明显扩张、迂曲(见蓝色箭头),周边视网膜无分界线、嵴或纤维血管增殖; B:左眼颞下方视网膜血管有异常动静脉吻合伴出血(见蓝色箭头); C:术后第9d左眼后极部血管扩张迂曲明显减轻,颞下方视网膜的动静脉吻合减少,原出血吸收(见蓝色箭头)。

期 ROP 术后解剖结构和视力的预后都不容乐观。同时,国际 CRYO-ROP 和 ETROP 研究发现激光治疗 I 区 ROP 的复发率接近 50%<sup>[3-4]</sup>。本文研究发现 I 区 ROP( 阈值前期 I 型 ROP、阈值期 ROP 和 APROP) 行玻璃体注射 bevacizumab 术的一次手术治愈率均  $\geq 60\%$ , 复发率  $\leq 40\%$ , 其中治疗阈值期 I 型 ROP、阈值期 ROP 和 APROP 的一次手术治愈率分别为 100% (6/6)、60% (18/30) 和 75% (12/16); 治疗阈值期 ROP 的二次手术治愈率为 90% (27/30), 余 3 眼行第三次手术治疗, 术后效果良好, 而治疗 APROP 的二次手术治愈率为 100% (16/16), 26 例患儿术后均无不良预后。阈值期 ROP 治疗组在三组中的一次手术治愈率和二次手术治愈率均为最低, 可能因为该组在 I 区的病变严重程度最高, 已形成明显纤维血管膜增殖, 故其药物疗效也是较差。同时研究发现三组患儿的平均胎龄、平均出生体质量和每两组间的手术疗效比较均无统计学差异。

目前国内外关于玻璃体注射 bevacizumab 的用法没有统一标准, 注射剂量有 0.025mL (0.65mg)、0.03mL (0.75mg) 或 0.05mL (1.25mg) 等, 一次或多次治疗<sup>[10]</sup>。Wu 等<sup>[11]</sup>通过台湾的多中心研究发现使用一次 0.625mg 的 bevacizumab 药物治疗 3 期 ROP 患者, 治愈率达 90%, 有 8% 出现玻璃体或视网膜出血。Henaine-Berra 等<sup>[12]</sup>对 26 例阈值前期或阈值期的 ROP 患者的 47 眼进行 0.75mg 的 bevacizumab 药物治疗和定期使用眼底荧光素照相和 Recam 检查, 发现治愈率达 92%, 有 45% 术后完成正常视网膜血管化。Jonathan 等对近 2a 有关 bevacizumab 药物治疗 ROP 的 9 篇文献报道进行系统分析, 发现玻璃体腔内注射 bevacizumab 对治疗 ROP 的疗效明确, 但是使用方法不同, 其术后效果也不同, 暂无该药物对 ROP 患儿具有潜在短期或长期全身副作用的相关报道<sup>[13-14]</sup>。本文研究使用注射剂量为 0.05mL (1.25mg), 与以上报告结果比较, 研究对象有所不同, 本文均为 I 区 ROP, 包括阈值前期 I 型 ROP、阈值期 ROP 和 APROP, 因此无法准确判断哪种注射剂量疗效更好。同时由于本文研究对象单独使用玻璃体腔内注射 bevacizumab 术疗效明显, 无需结合光凝术治疗。

综上所述, 玻璃体腔内注射 bevacizumab 治疗 I 区 ROP 的临床疗效明确, 比传统光凝术治疗具有一定优越性, 可作为 I 区 ROP 的一线治疗方法, 但其用法、远期疗效和安全性仍有待进一步研究观察。

#### 参考文献

- 1 Foroozan R, Connolly BP, Tasnan WS. Outcomes after laser therapy for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2001; 108 (9):1644-1646
- 2 An international classification of retinopathy of prematurity. The Committee for the classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984;102(8):1130-1134
- 3 Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* 1988;106(4):471-479
- 4 Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003; 121(12):1684-1694
- 5 Harder BC, Schlichtenbrede FC, von Baltz S, et al. Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity: refractive error results. *Am J Ophthalmol* 2013 155(6):1119-1124
- 6 Mintz - Hittner HA. Treatment of retinopathy of prematurity with Vascular endothelial growth factor inhibitors. *Early Hum Dev* 2012; 88 (12):937-941
- 7 Kychenthal A, Dorta P, Katz X. Zone I retinopathy of prematurity: clinical characteristics and treatment outcomes. *Retina* 2006; 26 (7 Suppl):S11-15
- 8 Odehnal M, Malec J, Hlozdnec M, et al. Clinical appearance and outcome of zone I retinopathy of prematurity (ROP). *Cesk Slov Oftalmol* 2006;62(5):316-323
- 9 Kivlin JD, Biglan AW, Gordon RA, et al. Early retinal vessel development and iris vessel dilatation as factors in retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1996;114(2):150-154
- 10 苏满想, 张国明, 刘春民. Bevacizumab 在早产儿视网膜病变治疗中的应用新进展. *眼科新进展* 2009;29(3):904-907
- 11 Wu WC, Yeh PT, Chen SN, et al. Effects and complications of bevacizumab use in patients with retinopathy of prematurity: a multicenter study in taiwan. *Ophthalmology* 2011;118(1):176-183
- 12 Henaine - Berra A, Garcia - Aguirre G, Quiroz - Mercado H, et al. Retinal fluorescein angiographic changes following intravitreal anti-VEGF therapy. *J AAPOS* 2014;18(2):120-123
- 13 Micieli JA, Surkont M, Smith AF. A systematic analysis of the off-label use of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2009;148(4):536-543
- 14 Roohipoor R, Ghasemi H, Ghassemi F, et al. Intravitreal bevacizumab in retinopathy of prematurity: an interventional case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249(9):1295-1301