

玻璃体腔注射 Avastin 联合黄斑格栅样光凝治疗 DME 的临床观察

胡忆群, 陈青山, 方敏, 佘洁婷, 杨旭

基金项目: 中国深圳市科技计划资助项目 (No. 201103371)
作者单位: (518001) 中国广东省深圳市, 暨南大学附属深圳市眼科医院
作者简介: 胡忆群, 女, 博士, 副主任医师, 研究方向: 眼底病。
通讯作者: 胡忆群. huyiqun5901@163.com
收稿日期: 2011-10-13 修回日期: 2011-11-30

Clinical investigation of intravitreal Avastin and macular grid photocoagulation for diabetic macular edema

Yi-Qun Hu, Qing-Shan Chen, Min Fang, Jie-Ting She, Xu Yang

Foundation item: Shenzhen Municipal Science and Technology Program, China (No. 201103371)
Shenzhen Eye Hospital of Jinan University, Shenzhen 518001, Guangdong Province, China
Correspondence to: Yi-Qun Hu. Shenzhen Eye Hospital of Jinan University, Shenzhen 518001, Guangdong Province, China. huyiqun5901@163.com
Received: 2011-10-13 Accepted: 2011-11-30

Abstract

• **AIM:** To investigate the effects of intravitreal avastin combined with macular grid photocoagulation for diabetic macular edema (DME).
• **METHODS:** Totally 21 DME cases (29 eyes) were treated with intravitreal 1.5mg avastin followed by macular grid photocoagulation a week later in this nonrandomized, interventional case series. The best-corrected visual acuity (BCVA) was measured and the optical coherence tomography (OCT) findings were examined before and after 1, 3, 6, 12 months treatment. The follow-up time varied from 6 months to 12 months (average 7.5 months).
• **RESULTS:** The mean BCVA (logMAR) was 0.66 ± 0.19 before treatment and 0.31 ± 0.18 at the last visit ($P < 0.01$). The BCVA improved more than two lines in 21 eyes (72%), improved one or two lines in 6 eyes (21%) and stabilized (no change) in 2 eyes (7%) and none decreased. Macular edema significantly improved in 25 eyes (accounting for 86%), reduced by 30% or more in 20 eyes (accounting for 69%), decreased by 29%-10% in 7 eyes (accounting for 24%), and decreased by 10%-0 in 2 eyes

(accounting for 7%). The central macular thickness (CMT) on OCT images decreased from $450.72 \pm 74.22 \mu\text{m}$ at baseline to $283.55 \pm 44.43 \mu\text{m}$ after treatment ($P < 0.01$). No complication occurred.

• **CONCLUSION:** Combination treatment with intravitreal avastin and macular grid photocoagulation was well tolerated, with a significant improvement in BCVA, and OCT. This suggests combination treatment with intravitreal avastin and macular grid photocoagulation for diabetic macular edema merits further investigation.

• **KEYWORDS:** avastin; macular grid photocoagulation; diabetic macular edema

Hu YQ, Chen QS, Fang M, *et al.* Clinical investigation of Intravitreal Avastin and macular grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Guji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012;12(1):36-38

摘要

目的: 观察玻璃体腔注射 avastin 联合黄斑格栅样光凝治疗糖尿病黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 的效果。
方法: 经眼底荧光造影 (FFA) 及相干光断层扫描 (OCT) 确诊为糖尿病黄斑水肿的患者 21 例 29 眼, 给予玻璃体腔注射 avastin 1.5mg 后 1wk 行黄斑格栅样光凝。所有患者治疗前及治疗后 1, 3, 6, 12mo 均行眼底、最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、OCT 检查, 随访时间 6~12mo。
结果: 末次随访时, 自觉症状 (包括视物变形、中心暗影) 消失或改善者 24 眼 (83%), 不变者 5 眼 (17%)。视力提高 2 行以上者 21 眼 (72%), 视力提高 1~2 行者 6 眼 (21%), 视力不变者 2 眼 (7%), 无视力下降者。其中, 术前 BCVA: $0.05 \sim 0.3$ (logMAR 值: 平均 0.66 ± 0.19), 术后 BCVA: $0.05 \sim 0.8$ (logMAR 值: 平均 0.31 ± 0.18) ($P < 0.01$)。术前平均眼压为 $14.33 \pm 0.62 \text{mmHg}$, 术后平均眼压为 $15.28 \pm 0.49 \text{mmHg}$ ($P > 0.05$)。OCT 检查示 25 眼黄斑水肿明显改善 (86%), 其中减少 30% 以上者 20 眼 (69%), 减少 29%~10% 者 7 眼 (24%), 减少 10% 以下者 2 眼 (7%)。黄斑中心凹视网膜厚度: 术前平均为: $450.72 \pm 74.22 \mu\text{m}$, 术后平均为: $283.55 \pm 44.43 \mu\text{m}$ ($P < 0.01$)。
结论: 玻璃体腔注射 avastin 联合黄斑格栅样光凝治疗糖尿病黄斑水肿疗效显著, 可明显提高视力, 消除或改善黄斑水肿。但尚需进一步大样本的临床随机对照研究来证实。
关键词: Avastin; 黄斑格栅样光凝; 糖尿病黄斑水肿
DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2012.01.11

胡忆群,陈青山,方敏,等. 玻璃体腔注射 Avastin 联合黄斑格栅样光凝治疗 DME 的临床观察. 国际眼科杂志 2012;12(1):36-38

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病的严重并发症之一,糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是糖尿病患者视力下降的主要原因^[1,2]。黄斑局部或格栅样光凝是目前 DME 的主要治疗手段,但只能稳定视力,对于提高视力效果不大。我们自 2010-05 起通过对糖尿病黄斑水肿的患者给予玻璃体腔注射 avastin 后再行黄斑格栅样光凝,取得了令人振奋的治疗效果,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 2010-05/2011-07 在我院经眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)及相干光学断层扫描(optical coherence tomography, OCT)确诊为糖尿病黄斑水肿的患者 21 例 29 眼。其中男 13 例 17 眼,女 8 例 12 眼。患者年龄 41~72(平均 57.5)岁。病程 3mo~2a。其中,术前 BCVA:0.05~0.3。OCT 检查均有糖尿病黄斑水肿,伴或不伴神经上皮或色素上皮脱离。在此研究中,所有患者表示明白治疗风险、接受此治疗并在知情同意书上签名。

1.2 方法 玻璃体腔注药:爱尔卡因表面麻醉 3 次后,在手术室按眼科手术常规消毒、铺巾。以 0.25g/L 碘伏溶液冲洗结膜囊,作前房穿刺放出前房水约 0.05mL,1mL 注射器抽取 avastin(Bevacizumab, Genentech 公司)1.5mg(0.06mL),用 30 号针头于颞下方角膜缘后 4mm 处缓慢注入玻璃体腔内。涂妥布霉素眼膏包眼。次日起,用妥布霉素眼液滴术眼,4 次/d,共 3d。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 μ m 以外,光斑直径为 50~100 μ m,由内向外平行乳斑束排列,共 3~4 排,间距 \geq 1 个光斑直径,曝光时间 0.1s,视网膜光凝强度为 II 级。联合治疗后第 1,3,6,12mo 各随访 1 次。复查视力、眼压、眼底检查、OCT。随访时间 3~15(平均 9.5)mo。以国际标准视力表检查结果评价视力变化情况,转换成 logMAR 视力表的等值进行统计学分析。

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(central macular thickness, CMT),输入计算机,建立 Excel 数据库,数据结果用($\bar{x} \pm s$)表示。利用 SPSS 14.0 统计软件行配对样本 *t* 检验统计分析, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 视力 治疗后末次随访时,自觉症状(包括视物变形、中心暗影)消失或改善者 24 眼(83%),不变者 5 眼(17%)。视力提高 2 行以上者 21 眼(72%),视力提高 1~2 行者 6 眼(21%),视力不变者 2 眼(7%),无视力下降者。术前 BCVA:0.05~0.3(logMAR 值:平均 0.66 \pm 0.19),术后 BCVA:0.05~0.8(logMAR 值:平均 0.31 \pm 0.18),差别有统计学意义($t = 19.203, P < 0.01$)。

2.2 眼压 术前平均眼压为 14.33 \pm 0.62mmHg,术后平均

眼压为 15.28 \pm 0.49mmHg,差别无统计学意义($t = -0.230, P > 0.05$)。

2.3 影像学检查 治疗后末次随访时,OCT 检查示 25 眼黄斑水肿明显改善(86%),平均 CMT 较术前减少 7.8%~52.7%,其中减少 30% 以上者 20 眼(69%),减少 29%~10% 者 7 眼(24%),减少 10% 以下者 2 眼(7%)。CMT:术前平均为 450.72 \pm 74.22 μ m,术后平均为 283.55 \pm 44.43 μ m,差别有统计学意义($t = 16.255, P < 0.01$)。

2.4 不良反应 治疗过程中未发生与玻璃体腔内注药相关的并发症,未发生白内障、青光眼及眼部感染等。目前随访还在继续进行。

3 讨论

1980 年代后期,美国早期治疗糖尿病性视网膜病变研究小组提出格栅样光凝治疗黄斑水肿,通过破坏部分高耗氧的光感受器,外层视网膜耗氧减少,脉络膜毛细血管的氧穿过变薄的外层视网膜供给内层视网膜,提高氧分压,增加内层视网膜供养水平,改善视网膜缺氧状态,使水肿消退。光凝可降低持续性黄斑水肿的发生率^[3,4]。黄斑格栅样光凝治疗糖尿病黄斑水肿对于减轻黄斑水肿,稳定视力效果确切。但对于提高患者视力效果欠佳,其中视力有提高者仅占 17%,提高 2~3 行者少于 3%^[3,4]。

近年来对糖尿病黄斑水肿的发生机制的研究表明,糖尿病时视网膜的 Müller 细胞受到缺氧的影响,导致其分泌 VEGF,破坏血-视网膜屏障,引起视网膜血管通透性的增高^[5,6],因此黄斑中心部位的细胞外液积聚及细胞间隙扩张,出现视网膜增厚,发生黄斑水肿^[6,7]。而 VEGF 抑制剂则通过拮抗作用,抑制血管生成、降低血管通透性,促进黄斑区渗液的吸收。因此抗 VEGF 已成为治疗糖尿病黄斑水肿的有效手段之一。其中,avastin 因其疗效好,价格相对低廉而成为目前主要临床用药。Avastin(药品名:Bevacizumab)是人源化的全长抗 VEGF 的重组单克隆抗体,可以与 VEGF 的所有亚型结合,阻止 VEGF 与内皮细胞表面的 VEGFR-1 和 VEGFR-2 受体结合,从而使内源性 VEGF 的生物活性失效。因此能显著抑制 VEGF 的促血管增殖及血管渗漏作用。近几年来,国内外有大量文献报道应用玻璃体腔注射 avastin 治疗糖尿病黄斑水肿对于减轻黄斑水肿,改善视力有显著的疗效^[8,9]。但在治疗后 6wk,随着玻璃体腔 avastin 浓度的降低,黄斑水肿会再次加重^[10,11]。

在本研究中,我们尝试将二种治疗方法结合起来,以期达到减轻或消除水肿,提高视力的作用。我们观察到在玻璃体腔注射 avastin 1wk 后给予氩黄激光黄斑格栅样光凝,1mo 后患者的视力绝大多数都有明显的提高,末次随访时,视力提高 2 行以上者占 72%,黄斑水肿明显改善者占 86%,黄斑厚度减少 30% 以上者占 69%,患者感觉视物变形、中心暗影等自觉症状明显改善者占 83%,生活质量得到不同程度的提高。证明了联合治疗对于减轻黄斑水肿,提高视力有明显的治疗效果。而且,玻璃体腔注射 avastin 1wk 后,黄斑水肿明显消退,此时给予黄斑格栅样光凝可减少激光能量对视网膜外层及色素上皮层损害,提高激光效果。并且,黄斑区是视网膜视锥细胞最集中的部位,也是视力最敏感的部位,常规光凝所采用的绿光或者

蓝绿光容易被黄斑区的叶黄素吸收,造成视力的损害,因此我们选择用氩黄激光,因为它不被叶黄素所吸收,并且与蓝绿光相比,具有更强的穿透性,对于正常视网膜组织的损伤更小,因此在对于黄斑区的激光治疗具有一定的优势^[12]。

本组病例的观察随访中,我们发现视力预后与患者的病程长短、治疗前的视力水平有明显的关系,患者的病程越短,治疗前视力越好,治疗后视力提高幅度越大。视力明显提高的4眼均为视力下降在1mo内,下降至治疗前的0.2~0.3的水平,经联合治疗后,视力提高到0.7~0.8,并且已稳定6~10mo。我们认为,这可能是与病程短,视力下降主要是由于局部渗漏引起视网膜水肿、细胞功能紊乱所致,经联合治疗后,渗漏停止或减轻,视网膜水肿消退,视网膜功能恢复或接近正常,故视力迅速提高。而视力无提高的患眼都是病程较长,术前视力较差(≤ 0.1)的患者,联合治疗后即使OCT显示黄斑水肿明显减轻,但视力仍提高不大,估计与病程长,黄斑光感受器破坏多有关。因此,除了积极治疗糖尿病,控制血糖外,早期诊断、早期治疗是挽救DME患者视力的主要措施。

综上所述,玻璃体腔注射 avastin 联合黄斑格栅样光凝治疗糖尿病黄斑水肿疗效较好,未见明显的并发症,大部分患者视力有明显改善。但还需要大样本、多中心、随机对照临床试验来证实。

参考文献

- 1 Pelzek C, Lim JJ. Diabetic macular edema: review and update. *Ophthalmol Clin Am* 2002;15(4):555-563
- 2 Aiello LM. Perspectives on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2003;136(1):122-135
- 3 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103(12):1796-1806
- 4 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. *Arch Ophthalmol* 1995;113(9):1144-1155
- 5 Caldwell RB, Bartoli M, Behzadian MA, et al. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. *Diabetes Metab Res Rev* 2003;19(6):442-455
- 6 Funatsu H, Yamashita H, Sakata K, et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112(5):806-816
- 7 Caldwell RB, Bartoli M, Behzadian MA, et al. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. *Diabetes Metab Res Rev* 2003;19(6):442-455
- 8 Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006;26(9):999-1005
- 9 余晓锐,王学珍. 玻璃体腔注射 Avastin 治疗眼底病 400 例临床疗效总结. *国际眼科杂志* 2010;10(10):1913-1915
- 10 Ornek K, Ornek N. Intravitreal bevacizumab treatment for refractory diabetic macular edema. *J Ocul Pharmacol Ther* 2008;24(4):403-407
- 11 Soheilian M, Ramezani A, Bijanzadeh B, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) injection alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema. *Retina* 2007;27(9):1187-1195
- 12 刘宗万,黄鹏程,宋艳萍,等. 氩黄激光治疗糖尿病黄斑水肿的疗效观察. *中国激光医学杂志* 2009;18(3):163-165