

玻璃体腔注射 Avastin 治疗老年性黄斑变性引起的 CNV

赵全良¹, 张春香², 赵玉环³

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; ³(100024) 中国北京市朝阳区高碑店社区卫生服务中心

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: 2013-04-28

Intravitreal Avastin for managing CNV due to age-related macular degeneration

Quan - Liang Zhao¹, Chun - Xiang Zhang², Yu - Huan Zhao³

¹Department of Ophthalmology; ² Department of Endocrinology, Inner Mongolia Forestry General Hospital, Yakeshi 022150, Inner Mongolia Autonomous Region, China; ³Beijing Gaobeidian Community Health Service Center of Chaoyang District, Beijing 100024, 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: 2013-04-28

Abstract

• **AIM:** To investigate the efficacy and safety of intravitreal Avastin for managing choroidal neovascularization (CNV) due to age-related macular degeneration (AMD).

• **METHODS:** Totally 60 patients (60 eyes) which were diagnosed by fundus fluorescein angiography (FFA) and indocyanine green angiography (ICGA) from January 2009 to December 2010. Sixty patients (60 eyes) with subfoveal CNV due to AMD participated in this study. An intravitreal injection of Avastin (1.25mg) was given at baseline and followed by two additional injections of six weeks intervals. The best-corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure, the change of lens and vitreous, choroidal leaks by indocyanine green angiography, and central retinal thickness by optical coherence tomography were observed 1 day, 2 days, 3 days, 3 weeks, 3 months and 6 months after the treatment and then compared.

• **RESULTS:** Sixty eyes of 60 patients [26 males (26 eyes) and 34 females (34 eyes)] with the average of 62 years old were included. The mean baseline of BCVA and central foveal thickness (CFT) were 1.15 ± 0.41

(logMAR), $395.92 \pm 94.39 \mu\text{m}$, respectively. The mean BCVA had significant improvement (logMAR 0.86 ± 0.43) one day after the injection. The mean baseline of CFT also had significant decrease one week after the injection ($332.50 \pm 68.35 \mu\text{m}$). At the last of 6 months follow-up, BCVA (logMAR 0.71 ± 0.37), CFT ($250.23 \pm 35.33 \mu\text{m}$) showed significant improvements over baseline values. A total of 113 injections were performed and the average number of injections was 1.88 in the group. There was no serious complication during the treatment.

• **CONCLUSION:** Intravitreal Avastin for managing CNV due to age-related macular degeneration is safe and few side-effects. Intravitreal Avastin associated with improvement in VA, which can reduce macular edema and choroidal leakage.

• **KEYWORDS:** Avastin; age-related macular degeneration; choroidal neovascularization

Citation: Zhao QL, Zhang CX, Zhao YH. Intravitreal Avastin for managing CNV due to age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(5):887-889

摘要

目的: 研究玻璃体腔内注射阿瓦斯汀 (Avastin) 治疗老年性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 中脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 的临床效果与安全性。

方法: 选择我科 2009-01/2010-12 经眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA)、光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 确诊存在黄斑中心凹下 CNV 的患者 60 例 60 眼作为观察对象。玻璃体腔内注射 Avastin 1.25mg, 每 6wk 注射一次。记录治疗后 1, 2, 3d; 3wk; 3, 6mo BCVA、眼压、晶状体、玻璃体的变化, 观察脉络膜渗漏情况和黄斑中心凹视网膜厚度 (central foveal thickness, CFT), 进行比较。

结果: 患者共 60 例, 其中男 26 例 26 眼, 女 34 例 34 眼, 平均年龄 62 岁。治疗前患者的基线平均对数 BCVA 为 logMAR 1.15 ± 0.41 , CFT 为 $395.92 \pm 94.39 \mu\text{m}$ 。注药后第 1d BCVA 有明显提高 (logMAR 0.86 ± 0.43), 1wk 后 CFT 也有明显改善 $332.50 \pm 68.35 \mu\text{m}$, 经平均 6mo 的随访, BCVA (logMAR 0.71 ± 0.37), CFT ($250.23 \pm 35.33 \mu\text{m}$), 两项指标均较基线有显著改善。本组患者共接受了 113 次玻璃体腔内注射, 平均注射次数为 1.88 次/眼。治疗过程中未发现严重不良反应。

结论: 玻璃体腔内注射 Avastin 治疗湿性 AMD 引起的 CNV 安全、副作用少, 可改善患者的视功能, 减轻黄斑水肿, 减少 CNV 渗漏。

关键词:阿瓦斯汀;老年性黄斑变性;脉络膜新生血管
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.05.13

引用:赵全良,张春香,赵玉环.玻璃体腔注射 Avastin 治疗老年性黄斑变性引起的 CNV. 国际眼科杂志 2013;13(5):887-889

0 引言

AMD 又称为老年性黄斑变性,发病年龄多为 50 岁以上,双眼同时或先后发病,并且进行性损害视力,是西方国家老年人致盲最主要的原因^[1]。大量证据表明,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是湿性 AMD 新生血管生成和渗漏的重要调制^[2,3]。阿瓦斯汀(Avastin)是一种重组的人源化 VEGF 单克隆 IgG 抗体片段^[4],能够抑制脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)的发生。我科 2009-01/2010-12 采用球内注射血管内皮生长因子抑制剂 Avastin 治疗经确诊并且视力下降有治疗意义的湿性 AMD 患者 60 例,通过观察治疗前后视力、视网膜厚度及并发症情况来评价疗效,现将本组观察情况介绍如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选择我科 2009-01/2010-12 入选的研究对象中男 26 例 26 眼,女 34 例 34 眼,年龄 50~79(平均 62)岁,右眼 32 眼,左眼 28 眼,诊断为视力下降有治疗意义的湿性 AMD 患者。FFA 示黄斑区均有荧光素渗漏病灶, OCT 示黄斑区视网膜厚度 281~592(平均 396.13±94.04)μm。术前眼压 11.72~18.61(平均 15.4)mmHg。术前裂隙灯检查患者前房清,瞳孔圆,对光反射灵敏,除外晶状体及玻璃体明显混浊患者,眼底检查均见黄斑区出血、水肿。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 首先向患者告知玻璃体腔注射 Avastin 治疗 CNV 的目的、注意事项以及治疗可能产生的并发症,得到每一位患者的知情同意并签署同意书。通知门诊患者术前 5d 点左氧氟沙星眼液,每日 4 次点眼,住院患者按内眼手术常规准备,术前 1h 复方托吡卡胺眼液点眼。Avastin 球内注射在手术室内常规消毒,冲洗结膜囊,无菌爱尔凯因眼液表面麻醉 2 次,麻醉满意后置开睑器,30G 针头 1mL 一次性注射器,抽取 Avastin 注射液 1.25mg,距角膜缘 4mm 2:00(11:00)进针,确定针头进入眼内后再推注射液,出针后用湿棉签轻压进针口 1~2min,注射完毕后,即刻检查眼压,如眼压高于正常即行前房穿刺至眼压正常或间断按压眼球以降低眼压,如指测眼压不高,涂典必殊眼膏包扎术眼。第 2d 打开并去除纱布,抗生素眼药水点眼,每日 4 次点眼,共 7d。

1.2.2 随访时间 视力检查:采用国际 logMAR 对数视力表记录术前视力、治疗后第 1,2,3d;3wk;3,6mo 视力,通用对数表示。视网膜厚度检查:采用 TOPCON 3D-OCT (Optical coherence tomography) 测量视网膜中央厚度(μm)。记录术前、术后 1wk;1,3mo 视网膜中央厚度。脉络膜血管渗漏情况采用 TOPCON TRC-50DX(IA)进行脉络膜造影,观察术前、术后 1wk;1,3mo 脉络膜渗漏情况。

统计学分析:采用 SPSS 19.0 版本根据所测的视力、视网膜中央厚度的数值,计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 治疗前后 logMAR 视力变化 $\bar{x}\pm s$

时间	随访眼数	平均视力	<i>P</i>
基线	60	1.15±0.41	<0.01
术后 1d	60	0.86±0.43	<0.01
术后 2d	60	0.81±0.44	<0.01
术后 3d	60	0.77±0.40	<0.01
术后 3wk	60	0.67±0.39	<0.01
术后 3mo	60	0.70±0.38	<0.01
术后 6mo	60	0.71±0.37	<0.01

2 结果

2.1 疗效评价

2.1.1 视力检查 采用国际 LogMAR 对数视力表。

2.1.2 CNV 渗漏 以 FFA 晚期 10min 的图像为标准。(1)渗漏停止:CNV 不再渗漏,或仅为染色者为渗漏停止。(2)渗漏减少:渗漏面积减少 1/2 以上为渗漏减少。(3)持续渗漏:渗漏面积减少不足 1/2 为持续渗漏。(4)渗漏增加:渗漏面积较治疗前扩大为渗漏增加。(5)复发:治疗后渗漏消失随之有出现 CNV 渗漏或新的 CNV 渗漏则为 CNV 复发。

2.1.3 视网膜厚度 以 OCT 水平线性扫描的图像为标准。(1)神经上皮层与色素上皮层之间距离降低 100μm 以上为明显降低;(2)神经上皮层与色素上皮层之间距离减少 50μm 以上为部分降低;(3)距离减少不足 50μm 为无改善。

2.2 视力 视力与 OCT 所测视网膜厚度成正比关系。治疗前患者的基线平均对数 BCVA 为 logMAR 1.15±0.41,注药后第 1d BCVA 有明显提高(logMAR 0.86±0.43, $P<0.05$),3wk 时视力改善最明显(logMAR 0.67±0.39, $P<0.05$,表 1)。术后随访时间 6mo,所有患者在就诊前及整个随访过程中除口服非特异性药物外,未接受过传统激光或光动力等其他治疗,该组病例患眼均为有晶状体眼,其基线 BCVA 范围 0.02~0.6,术后均有不同程度的提高。

2.3 视网膜厚度 治疗前 OCT 检查黄斑区视网膜中央厚度为 396.13±94.04μm。随访 60 眼,术后 1wk 时,明显降低 100μm 以上 20 眼(33%),厚度 332.50±68.35μm,与治疗前比较有统计学差异($P<0.05$);术后 1mo,明显降低 100μm 以上 40 眼(67%),厚度 289.22±39.27μm,与治疗前比较有统计学意义($P<0.05$);术后 3mo,明显降低 100μm 以上 52 眼(87%),无明显变化 8 眼(13%),治疗后黄斑区视网膜厚度平均 250.23±35.33μm,较治疗前明显降低($P<0.05$)。

2.4 CNV 渗漏 经 FFA 检查结果显示:治疗后 1wk,60 眼中 CNV 渗漏停止 4 眼(7%),渗漏减少 34 眼(57%),渗漏无明显减少 22 眼(37%);治疗后 1mo,60 眼中 CNV 渗漏停止 27 眼(45%),渗漏减少 21 眼(35%),渗漏无明显减少 12 眼(20%);治疗后 3mo,60 眼中 CNV 渗漏停止 38 眼(63%),渗漏减少 14 眼(23%),渗漏无明显减少 8 眼(10%)。

2.5 眼压 本组病例术中无 1 例患者因眼内压过高而实施前房穿刺,术前及术后眼压比较无统计学差异(表 2)。

2.6 并发症 患者 1 例出现角膜上皮擦伤,自述出现畏光、流泪眼部刺激症状,涂典必殊眼膏包扎,第 2d 患者自

表2 术前术后眼压对比 ($\bar{x}\pm s$, mmHg)

时间	随访眼数	平均眼压	P
术前	60	13.45±0.32	>0.05
术后 1d	60	12.24±0.43	>0.05
术后 2d	60	13.43±0.23	>0.05
术后 3d	60	12.75±0.29	>0.05
术后 3wk	60	12.67±0.19	>0.05
术后 3mo	60	11.74±0.28	>0.05
术后 6mo	60	12.73±0.35	>0.05

述症状明显缓解,角膜上皮完全愈合;患者3例(5%)出现注射部位结膜下少许出血,于术后短期内自行消退;患者1例(2%)出现玻璃体混浊,患者自述眼前可见水波纹,能够跟随眼球运动,3mo随访时自述波纹变窄变短。无视网膜色素上皮撕裂、玻璃体后脱离、视网膜中央动脉阻塞、眼内炎等其它严重并发症的发生。

2.7 治疗次数 接受玻璃体腔内注射1次治疗27眼(45%),重复治疗2次18眼(30%),3次治疗10眼(17%),重复治疗4次5眼(8%)。

3 讨论

近来国外的很多报道显示玻璃体腔注射 Avastin 对治疗眼内各种原因引起的 CNV 有良好的效果和前景。尤其是脉络膜新生血管、糖尿病视网膜病变、视网膜血管阻塞性疾病、青光眼、黄斑囊样水肿等方面。而本研究仅就 AMD 引起的 CNV 方面进行治疗,取得了较好效果,同国外文献报道相比,效果更佳。本组病例经过平均 6mo 的随访,末次随访 BCVA ($\log\text{MAR } 0.71 \pm 0.37$), CFT ($250.23 \pm 35.33\mu\text{m}$) 与治疗前患者的基线平均对数 BCVA ($\log\text{MAR } 1.15 \pm 0.41$), CFT ($395.92 \pm 94.39\mu\text{m}$) 有很明显的改善,并且 CNV 渗漏面积也明显减少,这与国内的报道相当^[5],但该报道涵盖了由多种疾病所致 CNV 且随访时间相对较短,而依据现有的资料,年龄相关黄斑变性 CNV 往往比诸如特发性 CNV 和病理性近视 CNV 治疗效果更为不理想。我们发现,本组患者在注药后第 1d,平均视力即有显著提高 ($\log\text{MAR } 0.86 \pm 0.43$, $P < 0.01$),这与 Costa 等的研究^[6]结论相似,视网膜黄斑中心凹厚度也有明显改善。考虑到本组患者平均高达 68 岁的年龄以及自身晶状体混浊将会发生缓慢进行性加重的事实,我们有理由认为上述视力的改善有可能被低估。我们还注意到,在接受再次或多次注药的 33 眼中,再注药 1wk 后平均视力显著提高, CFT 也有显著改善,这无疑对于指导针对 AMD 再次注药具有重要的借鉴和指导意义。

玻璃体腔注射 Avastin 的并发症主要归结为两类:

(1) 与注射操作有关的并发症,包括结膜下出血、角膜擦伤、视网膜脱离、玻璃体积血和眼内炎。本研究中 60 例患者治疗均在手术室进行,遵循内眼手术常规消毒,仅 3 例出现结膜下出血,但出血均在 10d 之内吸收,1 例出现角膜上皮擦伤,患者自术后第 1d 出现畏光、流泪眼部刺激症状,涂典必殊眼膏包扎,第 2d 患者自述症状明显缓解,角膜上皮愈合完全愈合,未出现其他严重的此类并发症。说明严格规范操作,可避免上述操作性并发症。

(2) 与注射药物有关的并发症,包括视网膜色素上皮撕

裂、玻璃体后脱离、视网膜中央动脉阻塞、血栓形成,轻度、一过性的血压(主要为收缩压)升高等^[7],与其促进微静脉、小静脉通透性增加,有利于蛋白质大分子外渗有关。本研究中未出现与此相关的并发症,并且术后患者眼压均在正常范围内,未出现眼压升高情况,说明严格无菌操作下行玻璃体腔内注射 Avastin 治疗湿性 AMD 引起的 CNV 疗效安全、可靠,副作用少,可改善患者的视功能。

本研究中每 6wk 玻璃体腔内注射一次 Avastin,重复注射的指征^[8]为:新发典型性新生血管,新发黄斑下出血并持续渗漏,新发黄斑水肿, CMT 增厚至少 $100\mu\text{m}$, 视力丧失至少 1 行 $\log\text{MAR}$ 。玻璃体腔内注射 Avastin 面临的另一个问题是重复注药的间隔时间及其治疗指征。尽管各家报道称首次注药后的疗效可维持 2~9mo 不等,但 Alverre 等则认为由于该病复发率较高,6mo 内大多数患者均应接受重复注药,且由于注药后 4wk 内视力和病变范围基本保持稳定,故一般选择间隔时间为 6wk^[4]。本实验根据 FFA 和 OCT 检查结果是否有新的荧光素渗漏和视网膜厚度增加情况,重复注射周期为 6wk 注射一次,本组观察 CNV 复发的时间为注射后 5~6(平均 5.3)wk,比国外文献报道晚 1wk。本研究中应该接受二次治疗的有 24 眼,而实际接受治疗的为 18 眼,三次治疗的应为 13 眼,而实际接受治疗的有 10 眼。这与患者的经济条件,依从性均有关。随着平均寿命的延长,我们将面对越来越多的 AMD 患者,寻找一种具有经济效益好的治疗方法是势在必行的。将来有可能出现一种结合的方法,可以降低注射频率、提高药效,使 VEGF 抑制剂发挥全面效果。

参考文献

- 1 闫焱,王玲. 年龄相关性黄斑变性治疗新进展. 国际眼科杂志 2008;8(5):985-999
- 2 Miller JW, Adamis AP, Shima DT, et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. *Am J Pathol* 1994;145:574-584
- 3 Adamis AP, Shima DT, Tolentino MJ, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol* 1996;114:66-71
- 4 赵玉环,赵全良,萨茹拉. 玻璃体腔内注射 Avastin 治疗老年性黄斑变性引起的脉络膜新生血管. 国际眼科杂志 2011;11(1):88-90
- 5 赵培泉,许宇,黄欣,等. 玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子单抗隆抗体 Ranbimizumab 治疗脉络膜新生血管疗效观察. 中华眼底病杂志 2008;27(3):217-218
- 6 Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography finding after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:331-335
- 7 Lazic R, Gabric N. Intravitreally administered bevacizumab (Avastin) in minimally classic and Occult choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Ophthalmol* 2007;245:68-73
- 8 Alverre PV, Steén B, Seregard S, et al. A prospective study on intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration of different durations. *Acta Ophthalmol* 2007;86(5):482-489