

增生性糖尿病视网膜病变玻璃体切除术前不同时期注射贝伐单抗的临床观察

刘身文, 秦波, 郭慧, 李柏军, 陈胜, 刘引

作者单位: (518040) 中国广东省深圳市, 暨南大学附属深圳眼科医院 深圳市眼科医院

作者简介: 刘身文, 女, 硕士研究生, 副主任医师, 三病区及眼外伤科副主任, 研究方向: 眼外伤、眼底病。

通讯作者: 秦波, 医学博士, 硕士研究生导师, 主任医师, 副院长, 眼外伤科学科带头人, 研究方向: 眼外伤、眼底病。 qinbozf@126.com

收稿日期: 2013-03-12 修回日期: 2013-06-26

Clinical observation of different periods of injection Avastin before proliferative diabetic retinopathy vitrectomy

Shen-Wen Liu, Bo Qin, Hui Guo, Bai-Jun Li, Sheng Chen, Yin Liu

Affiliated Shenzhen Eye Hospital of Jinan University, Shenzhen 518040, Guangdong Province, China

Correspondence to: Bo Qin. Affiliated Shenzhen Eye Hospital of Jinan University, Shenzhen 518040, Guangdong Province, China. qinbozf@126.com

Received: 2013-03-12 Accepted: 2013-06-26

Abstract

• AIM: To evaluate the effect of preoperative injection of Avastin at different time points for pars plana vitrectomy (PPV) in proliferative diabetic retinopathy (PDR) through clinical research and study the best proper time point for injection.

• METHODS: We studied 49 patients (51 eyes) (from March 2010 to August 2012) with severe PDR. Sixteen cases (17 eyes) were treated with Avastin 4 days before PPV (group 1); 15 cases (16 eyes) were treated with Avastin 10 days before PPV (group 2); and 18 cases (18 eyes) underwent direct PPV (group 3). Surgical time, the condition of neovascular membranes, the number of iatrogenic retinal tear, and silicone oil utilization intra-operative, and vision after 6 months of surgery were recorded.

• RESULTS: Compared to group 1 (treated with Avastin, 4 days before PPV), group 2 (treated with Avastin, 10 days before PPV) and group 3 (simple vitrectomy surgery group), there were significant differences. In group 1 and group 2, operative time was shortened, and

interruption neovascular membranes bleeding rate, iatrogenic retinal tear rate and silicone oil utilization rate intra-operative were lower than the group 3, and the visual acuity was significantly better than the group 3. There was no statistically significant difference between group 1 and group 2 in surgical time, the condition of neovascular membranes, the number of iatrogenic retinal tear, and silicone oil utilization intra-operative, and vision 6 months after surgery.

• CONCLUSION: Avastin administered prior to PPV was well tolerated, thus facilitating PPV, and to maximize the recovery of patients with limited vision. The ideal injection time of Avastin using for PPV in PDR is 4 days before PPV.

• KEYWORDS: proliferative diabetic retinopathy; Avastin; pars plana vitrectomy; injection time

Citation: Liu SW, Qin B, Guo H, et al. Clinical observation of different periods of injection Avastin before proliferative diabetic retinopathy vitrectomy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013; 13 (7):1408-1410

摘要

目的:通过对增生性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 玻璃体切除术前不同时期注射 Avastin (Bevacizumab, 贝伐单抗) 的临床观察, 探讨术前最佳注射时间。

方法:对 2010-03/2012-08 在我院确诊为 PDR IV 期及以上的患者 49 例 51 眼作前瞻性临床对照研究, 按随机、双盲的原则分为三组: 第 1 组 16 例 17 眼, Avastin 注射后 4d 行玻璃体切除术; 第 2 组 15 例 16 眼, Avastin 注射后 10d 行玻璃体切除术; 第 3 组 18 例 18 眼为对照组, 玻璃体切除术未注射 Avastin。详细记录术中手术时间、断膜出血、发生医源性视网膜裂孔、硅油使用及术后 6mo 视力情况。

结果:第 1 组 (术前 4d 联合注药组) 及第 2 组 (术前 10d 联合注药组) 与第 3 组 (单纯玻切手术组) 相比较, 第 1 组及第 2 组术中手术时间明显缩短, 术中断膜出血率、发生医源性视网膜裂孔率及硅油使用率明显低于第 3 组, 且术后视力明显优于第 3 组。第 1 组与第 2 组相比在手术时间、术中断膜出血率、发生医源性视网膜裂孔率及硅油使用率及术后视力方面无明显统计学差异。

结论:PDR 玻璃体切除术前注射 Avastin 有助于提高术中耐受性, 且最大限度恢复患者有限视力; PDR 玻璃体切除

术前注射 Avastin,较理想的注射时间为术前 4d。

关键词:增生性糖尿病视网膜病变;贝伐单抗;玻璃体切除术;注射时机

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.07.33

引用:刘身文,秦波,郭慧,等.增生性糖尿病视网膜病变玻璃体切除术前不同时期注射贝伐单抗的临床观察.国际眼科杂志 2013;13(7):1408-1410

0 引言

目前随着生活方式的改变及人口老龄化等因素的影响,糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)发病率逐年升高,成为主要的致盲眼病之一,其中增生性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)是糖尿病患者丧失视力的主要原因,严重影响了人们的生活质量。当疾病进展至增生性糖尿病视网膜病变阶段,出现玻璃体积血、增殖性视网膜前膜及牵拉性视网膜脱离等病变时,行玻璃体切除术是挽救患者视力唯一的方法。但此类患者术中易出现持续性出血,且难止血,影响术者手术视野及手术操作,导致手术时间延长及医源性视网膜裂孔发生率升高。目前大量文献报道^[1-3]肯定了 Avastin (Bevacizumab, 贝伐单抗)在 PDR 围手术期应用的效果。在 PDR 玻璃体切除术前,向玻璃体腔内注射 Avastin 能减少新生血管的活动,从而达到减少术中出血、缩短手术时间及提高手术成功率的目的。但关于 PDR 术前 Avastin 玻璃体腔注射的最佳时间相关研究甚少。本研究旨在观察 PDR 术前 Avastin 玻璃体腔注射后,术中及术后情况,探讨术前最佳注射时间。

1 对象和方法

1.1 对象 2010-03/2012-08 在我院确诊为 PDR IV 期及以上的患者 49 例 51 眼,其中男 26 例 26 眼,女 23 例 25 眼;年龄 30~70 岁。分期根据中国眼底病学组 1984 年制订的“糖尿病视网膜病变分期标准”^[4]。所有患者在 0.5a 内未接受全视网膜激光光凝术及内眼手术治疗,排除全身疾病手术禁忌证者。自愿签署知情同意书接受玻璃体腔注射 Avastin 治疗。按随机、双盲的原则分为三组:第 1 组 16 例 17 眼,Avastin 注射后 4d 行玻璃体切除术;第 2 组 15 例 16 眼,Avastin 注射后 10d 行玻璃体切除术;第 3 组 18 例 18 眼为对照组,玻璃体切除术前未注射 Avastin。

1.2 方法 第 1 组和第 2 组患者分别于玻璃体切除术前 4,10d 行玻璃体腔注射 Avastin (Bevacizumab, Genentech, South San Francisco, USA)。内眼常规手术消毒铺巾,表面麻醉后 1mL 注射器颞下方角巩膜缘后 3.5mm 穿刺注入玻璃体腔,缓慢注入 Avastin 0.05mL (1.25mg),术后常规抗生素眼药点眼,并监测眼压。常规内眼手术准备后,三组患者均由我院同一名专家于局部麻醉下行玻璃体切除术。手术采用标准的三通道经睫状体扁平部玻璃体切除术(pars plana vitrectomy, PPV)。术中剥除新生血管膜,解除牵拉,并行视网膜激光光凝术。对于晶状体混浊影响视力患者联合超声乳化+人工晶状体植入术。PPV 后监测并控制眼压,裂隙灯、间接眼底镜检,观测视网膜情况。

统计学分析:所有数据资料使用 SPSS 16.0 统计软件进行分析,结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示。对计量资料采用完全随机设计资料单因素方差分析,两组间比较采用 SNK-*q* 检验;对计数资料用 χ^2 检验。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 平均手术时间 第 1 组平均手术时间 58 ± 10 min,第 2 组平均手术时间 61 ± 8 min,第 3 组平均手术时间 80 ± 12 min。差异有统计学意义($F=16.80, P=0.002$)。按 $\alpha=0.05$ 水准,可认为第 1,2,3 组间平均手术时间不同。经多样本均数间两两比较的 SNK-*q* 检验,按 $\alpha=0.05$ 水准,可认为第 1 组与第 2 组平均手术时间低于第 3 组,差别具有统计学意义;但尚不能认为第 1 组与第 2 组的平均手术时间不同,其差别无统计学差异。

2.2 术中断膜出血 第 1 组 17 眼,有 2 眼术中发生断膜出血,第 2 组 16 眼,有 2 眼术中发生断膜出血,第 3 组 18 眼,有 10 眼术中发生断膜出血;第 1,2,3 组数据经多样本率 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=8.01, P=0.012$)。按 $\alpha=0.05$ 水准,可以认为第 1,2,3 组间断膜出血的发生率有差别。第 1,2 组间数据经四格表法 χ^2 检验, $\chi^2=0.01, P=0.948$ 。按 $\alpha=0.05$ 水准,尚不能认为第 1,2 组间断膜出血发生率存在统计学差异。

2.3 术中发生医源性视网膜裂孔 第 1 组 17 眼,有 1 眼术中发生医源性视网膜裂孔,第 2 组 16 眼,有 2 眼术中发生医源性视网膜裂孔,第 3 组 18 眼,有 6 眼术中发生医源性视网膜裂孔;第 1,2,3 组数据经多样本率 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=23.84, P=0.000$)。按 $\alpha=0.05$ 水准,可以认为第 1,2,3 组间术中医源性视网膜裂孔的发生率有差别。第 1,2 组间数据经四格表法 χ^2 检验, $\chi^2=0.44, P=0.509$ 。按 $\alpha=0.05$ 水准,尚不能认为第 1,2 组间术中医源性视网膜裂孔发生率存在统计学差异。

2.4 术中硅油使用频率 第 1 组 17 眼,有 3 眼眼内填充硅油,第 2 组 16 眼,有 6 眼眼内填充硅油,第 3 组 18 眼,有 11 眼眼内填充硅油;第 1,2,3 组数据经多样本率 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=6.40, P=0.041$)。按 $\alpha=0.05$ 水准,可以认为第 1,2,3 组间眼内硅油的使用率有差别。第 1,2 组间数据经四格表法 χ^2 检验, $\chi^2=1.64, P=0.201$ 。按 $\alpha=0.05$ 水准,尚不能认为第 1,2 组间眼内硅油的使用率存在统计学差异。

2.5 术后视力 第 1,2,3 组 PPV 术前平均最佳矫正视力(logMAR)分别为 $1.83 \pm 0.18, 1.91 \pm 0.21, 2.13 \pm 0.25$,术后 6mo 平均最佳矫正视力为 $0.85 \pm 0.09, 0.80 \pm 0.08, 2.01 \pm 0.22$;经完全随机设计资料的方差分析第 1,2,3 组术前平均最佳矫正视力比较,差异无统计学意义($F=3.45, P=0.072$)。按 $\alpha=0.05$ 水准,可认为第 1,2,3 组间术前平均最佳矫正视力差别无统计学意义。经完全随机设计资料的方差分析第 1,2,3 组术后 6mo 平均最佳矫正视力,差异有统计学意义($F=8.60, P=0.035$)。按 $\alpha=0.05$ 水准,可认为第 1,2,3 组间术后 6mo 平均最佳矫正视力不同。经多样本均数间两两比较的 SNK-*q* 检验,按 $\alpha=0.05$ 水准,可认为第 1 组与第 2 组术后 6mo 平均最佳矫正视力优于第 3 组,差别具有统计学意义;但尚不能认为第 1 组与第 2

组术后6mo平均最佳矫正视力存在差异,两者间比较无统计学意义。

3 讨论

增生性糖尿病视网膜病变以玻璃体积血、纤维血管膜增生及牵拉性视网膜脱离病变为主,其中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)起着关键的刺激作用^[5]。Avastin因具有强大的抑制新生血管作用成为抗新生血管的代表药物。大量研究结果表明 Avastin 可消退多种眼部疾病的新生血管^[6,7]。因此,PDR行玻璃体切除术联合玻璃体腔注射 Avastin 成为国内外学者研究热点。Rizzo等^[1]及 Oshima等^[8]对PDR患者单纯行玻璃体切除术及玻璃体切除术联合玻璃体腔注射 Avastin 术中及术后进行临床观察,认为联合手术明显缩短手术时间、降低手术并发症提高了视网膜复位率。本研究结果显示:第1组(术前4d联合注药组)及第2组(术前10d联合注药组)与第3组(单纯玻切手术组)相比较,第1组及第2组术中手术时间明显缩短,术中断膜出血率、发生医源性视网膜裂孔率及硅油使用率明显低于第3组,且术后视力明显优于第3组。本研究结果证实玻璃体切割术前联合注射 Avastin 有助于提高 PPV 术中耐受性、降低手术操作难度及手术风险、减少术中并发症,且最大限度恢复患者有限视力。

但关于 Avastin 玻璃体腔注射后具体手术时机,国内外相关文献报道较少。Bakri等^[9]通过动物实验表明兔眼玻璃体内注射 Avastin 1.25mg 半衰期为 4.32d,药效时间约为 2mo。国外大部分学者^[1,8,10,11]通常选择在玻璃体切除术前3~14d行 Avastin 注射,为研究最佳注射时间,在本研究中将联合注药患者分为两组,第一组为术前4d行 Avastin 注药,接近 Avastin 1.25mg 在玻璃体腔内的半衰期,第二组为术前10d行 Avastin 注药。本研究发现,两组患者在手术时间、术中断膜出血率、发生医源性视网膜裂孔率及硅油使用率及术后视力方面无明显统计学差异。然而,从提高患者依从性及降低患者医疗费用方面考虑,本研究认为玻璃体切除术术前注射 Avastin,较理想的注射时间为术前4d。

综上所述,本研究认为:增生性糖尿病视网膜病变玻璃体切除术术前注射 Avastin 有助于提高 PPV 术中耐受性,且最大限度恢复患者有限视力;增生性糖尿病视网膜病变玻璃体切除术术前注射 Avastin,较理想的注射时间为术前4d。下一步将进一步长期对比观察未行玻璃体切除术单纯 Avastin 注射后治疗效果;进一步通过大样本、多中心对照分析,延长纳入研究时间段,缩短组间时间间距,为进一步得出术前最佳注射时间提供更有力的依据。

参考文献

- 1 Rizzo S, Genovesi-Ebert F, Di Bartolo E, et al. Injection of intravitreal bevacizumab (Avastin) as a preoperative adjunct before vitrectomy surgery in the treatment of severe proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(6):837-842
- 2 Abdelhakim MA, Macky TA, Mansour KA, et al. Bevacizumab (Avastin) as an adjunct to vitrectomy in the management of severe proliferative diabetic retinopathy: a prospective case series. *Ophthalmic Res* 2011;45(1):23-30
- 3 Yeoh J, Williams C, Allen P, et al. Avastin as an adjunct to vitrectomy in the management of severe proliferative diabetic retinopathy: a prospective case series. *Clin Exp Ophthalmol* 2008;36(5):449-454
- 4 刘家琦,李凤鸣.实用眼科学.北京:人民卫生出版社.2006;480-483
- 5 Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina* 2005;25(2):111-118
- 6 Shalini SL, Christine MC. Bevacizumab for Neovascular Ocular Diseases. *Ann Pharmacother* April 2007;41(4):614-625
- 7 Salvatore G, Focke Z. Bevacizumab; off-label use in ophthalmology. *Indian J Ophthalmol* 2007;55(6):417-420
- 8 Oshima Y, Shima C, Wakabayashi T, et al. Microincision vitrectomy surgery and intravitreal bevacizumab as a surgical adjunct to treat diabetic traction retinal detachment. *Ophthalmology* 2009;116(5):927-938
- 9 Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology* 2007;114(5):855-859
- 10 Lucena DR, Ribeiro JAS, Costa RA, et al. Intraoperative bleeding during vitrectomy for diabetic tractional retinal detachment with versus without preoperative intravitreal bevacizumab. *Br J Ophthalmol* 2009;93(5):688-691
- 11 Hattori T, Shimada H, Nakashizuka H, et al. Dose of intravitreal bevacizumab [Avastin] used as preoperative adjunct therapy for proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2010;30(5):761-764