

# Bevacizumab 治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的临床观察

段直光, 贾云琴, 莫 逆, 陈银朝, 俞丽云, 陶 涛, 刘 敏, 蒲世雪

基金项目: 大理州科技项目计划(No. 20125)

作者单位: (671000) 中国云南省大理市, 大理白族自治州人民医院眼科

作者简介: 段直光, 男, 教授, 眼科主任, 主任医师, 美国内布拉斯加大学医学中心高级访问学者, 研究方向: 玻璃体视网膜疾病、白内障。

通讯作者: 段直光. dzgdl@sina.com

收稿日期: 2014-05-05 修回日期: 2014-07-23

## Clinical study on Bevacizumab for macular edema induced by retinal vein occlusion

Zhi-Guang Duan, Yun-Qin Jia, Ni Mo, Yin-Chao Chen, Li-Yun Yu, Tao Tao, Min Liu, Shi-Xue Pu

**Foundation item:** Science and Technology Project of Dali (No. 20125) Department of Ophthalmology, Dali People's Hospital, Dali 671000, Yunnan Province, China

**Correspondence to:** Zhi-Guang Duan. Department of Ophthalmology, Dali People's Hospital, Dali 671000, Yunnan Province, China. dzgdl@sina.com

Received: 2014-05-05 Accepted: 2014-07-23

## Abstract

• **AIM:** To evaluate the safety and efficacy of intravitreal bevacizumab injection in patients with macular edema (ME) induced by retinal vein occlusion (RVO).

• **METHODS:** The records of patients treated with intravitreal injection of 1.75mg bevacizumab for ME induced by RVO were retrospectively reviewed. All patients were evaluated by complete ophthalmic examination, optical coherence tomography (OCT) and fundus fluorescein angiography (FFA), etc. Best corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure, the change of lens and vitreous, central foveal thickness (CFT) were observed at 1, 2, 3, 6mo after treatment and compared with before treatment. Repeated treatment with intravitreal bevacizumab occurred if there were signs of persistent or recurrent exudation. All the cases were followed up at least 6mo. An intravitreal injection of bevacizumab (1.75mg) was given at 6wk intervals.

• **RESULTS:** Fifty patients (56 eyes) with the average of (57±18.56) years old were included. The mean baseline of BCVA, CFT were (logMAR0.82±0.63), (626.5±178.0)μm

respectively. Although there was no significant decrease in mean CFT at 1wk after injection, the mean BCVA had significant improvement. Followed up at mean 10.26±5.87mo, BCVA, CFT showed significant improvements over baseline values. The statistics of CFT at 1, 2, 3mo after injection were significant differences compared with before injection in each of the three groups. CFT at 1, 3, 12mo after injection were (365.11±23.212)μm, (333.42±35.526)μm, (267.6±116.8)μm, which had a significant difference ( $P<0.001$ ), namely macular retinal thickness was thinner obviously that before treatment, ME was improved obviously. CFT was no significant difference at each time point after injection in the group of BRVO-ME and CRVO-ME ( $P>0.05$ ). OCT image showed that after injection macular retinal thickness was becoming thinner. FFA showed that after injection macular fluorescein leakage decreased. BCVA was improved by at least two lines in 48 eyes (86%), remained stable in 8 eyes (14%) at the last visit. A total of 112 injections were performed and the average number of injections was 1.96 in the group. About 50% of reinjections gained at least two lines of vision improvement at 1wk following the retreatment. There was no serious complications during the treatment.

• **CONCLUSION:** Intravitreal injection of bevacizumab can improve visual acuity (VA) of RVO (CRVO and BRVO) in patients with ME, relieve ME, reduce the leakage of CNV, and repeated treatment is better. But a prolonged treatment effect needs further observation. There are no serious ocular and systemic complications occurred in our study.

• **KEYWORDS:** bevacizumab; retinal vein occlusion; macular edema; intravitreal injection; clinical observation

**Citation:** Duan ZG, Jia YQ, Mo N, *et al.* Clinical study on Bevacizumab for macular edema induced by retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(9):1594-1598

## 摘要

**目的:** 评价玻璃体腔内注射 bevacizumab (贝伐珠单抗) 治疗视网膜静脉阻塞 (retinal vein occlusion, RVO) 的临床效果与安全性。

**方法:** 对 50 例 56 眼接受玻璃体腔注射 bevacizumab (1.75mg) 治疗的视网膜静脉阻塞患者进行回顾性分析, 通过常规眼科检查方法、光学相干断层扫描 (OCT)、眼底荧光血管造影 (FFA) 等方法, 观察治疗后 1, 2, 3, 6mo 最佳

矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、眼压、晶状体、玻璃体、黄斑中心凹厚度(central foveal thickness, CFT)变化,与治疗前对比分析。对注射后渗漏无明显改善或病情反复者进行眼内重复注射,所有病例都完成至少6mo的观察随访。玻璃体腔内注射 bevacizumab 1.75mg,每6wk 注射一次。

**结果:**患者50例56眼平均年龄 $57\pm 18.56$ 岁。患者48眼视力和黄斑水肿得到改善,治疗前患者的基线平均对数BCVA为 $\log\text{MAR}0.82\pm 0.63$ ,CFT为 $626.5\pm 178.0\mu\text{m}$ ,注药后1wk虽然平均CFT没有显著改善,但BCVA有显著提高,经平均 $10.26\pm 5.87\text{mo}$ 的随访,BCVA,CFT均较基线有显著改善,CFT的统计结果显示,患者治疗后1,2,3mo黄斑中心视网膜厚度均较治疗前存在显著性差异,即黄斑中心视网膜厚度较治疗前明显变薄,黄斑水肿明显改善。RVO所致黄斑水肿(ME)患者治疗后1,3,12mo CFT分别为 $365.11\pm 23.212$ , $333.42\pm 35.526$ , $267.6\pm 116.8\mu\text{m}$ ,比较有显著性差异( $P<0.01$ ),CRVO-ME和BRVO-ME在治疗前后各时间点的CFT之间比较无统计学差异( $P>0.05$ )。OCT图像显示治疗后黄斑视网膜厚度明显变薄。FFA显示治疗后黄斑区荧光素渗漏明显减少,即黄斑水肿明显消退。终末随访时患者BCVA提高至少两行为48眼(86%),稳定者为8眼(14%)。本组患者共接受了112次玻璃体腔内注射,平均注射次数为1.96次/眼,有50%再注射能在术后1wk使视力提高两行或两行以上。治疗过程中未发现严重不良反应。

**结论:**玻璃体腔内注射 bevacizumab 可改善视网膜静脉阻塞(CRVO, BRVO)继发黄斑水肿患者的视功能(VA),减轻黄斑水肿,减少CNV渗漏,且重复治疗效果更佳。但长期治疗效果需要进一步观察。本研究中未发现与药物有关的严重的眼部及全身不良反应。

**关键词:**贝伐珠单抗;视网膜静脉阻塞;黄斑水肿;玻璃体注射;临床观察

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.09.09

**引用:**段直光,贾云琴,莫逆,等. Bevacizumab 治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的临床观察. 国际眼科杂志 2014;14(9):1594-1598

## 0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是眼科临床上常见的一种视网膜血管疾病<sup>[1]</sup>。RVO常导致视网膜局部无灌注,继发黄斑囊样水肿(cystoid macular edema, CME)、视网膜新生血管形成、新生血管性青光眼等,其中CME是造成视力损害的最主要原因<sup>[2]</sup>。按病因将RVO分为视网膜中央静脉阻塞(CRVO)、视网膜分支静脉阻塞(BRVO)。在视网膜静脉阻塞患者以及动物模型中均发现玻璃体腔内血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平明显升高,因而运用抗VEGF药物抑制因视网膜缺氧导致的VEGF表达的升高,已成为目前治疗RVO的研究热点。

Bevacizumab(贝伐珠单抗)是一种新型的抗VEGF人源化单克隆抗体,它的分子结构主要是由人的IgG1框架

区和鼠单克隆抗体的抗原结合互补决定区组成,可以与VEGF的所有异构体发生高亲和力结合,间接阻断VEGF和其受体的结合有效降低VEGF浓度,减少血管渗漏,从而减轻视网膜和黄斑水肿(macular edema, ME)而发挥作用<sup>[3,4]</sup>。所以本研究采用玻璃体腔内注射 bevacizumab 治疗RVO继发ME,观察治疗的有效性和安全性,为临床治疗此类疾病提供理论依据。我科2011年开始采用玻璃体腔注射血管内皮生长因子抑制剂 bevacizumab 治疗RVO继发ME患者50例56眼,现将患者的临床资料进行回顾性、非对比性分析,观察患者治疗前后视力、眼压、视网膜厚度及并发症情况等,以评价 bevacizumab 治疗RVO继发CME的有效性和安全性,为临床治疗此类疾病提供理论依据,结果报告如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 2011-12/2013-12 我院眼科门诊共对50例56眼经常规眼科检查、B超、眼底照相、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)及眼底荧光素血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)检查确诊的RVO继发ME(RVO-ME)患者行 bevacizumab 玻璃体腔注射,患者均有眼底静脉血管区域性阻塞、火焰状出血、后极部视网膜水肿,FFA示静脉充盈时间延迟、管壁渗漏、毛细血管扩张迂曲或视乳头荧光素渗漏;晚期伴有明显荧光渗漏,黄斑区表现为囊样水肿。其中BRVO 28例33眼,CRVO 22例23眼,均为缺血型,男26例,女24例,左眼27眼,右眼29眼;年龄46~67(平均 $57\pm 18.56$ )岁,分11批次实施玻璃体腔内注射 bevacizumab,患者从发病到接受初次治疗的时间为0.2~24(平均 $3.8\pm 5.2$ )mo。距首次注药随访时间超过6mo。56眼病例术前视力为FC/20cm~0.3,其中<0.1者22眼,0.1~0.25者18眼,0.3者16眼;将视力数指记为0.01,患者平均视力为 $(1.12\pm 0.186)$ (log MAR转换)。所有患者眼压12.4~19.2(平均 $14.4\pm 2.4$ )mmHg。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 该研究已经获得医院医学伦理委员会同意。明确诊断后,与患者及其家属充分交流、沟通。患者及其家属同意治疗并签署知情同意书。治疗前所有RVO-ME患者排除严重心脑血管等全身疾病和/或局部手术禁忌证。确定择期注药后,按照内眼手术进行准备,术前3d开始滴妥布霉素滴眼液以预防潜在的眼表炎症,注射前用林格式液+5g/L碘伏冲洗结膜囊,行眼球表面麻醉(点盐酸奥布卡因滴眼液3次),手术室内按内眼手术进行消毒铺巾,以1mL注射器抽取0.07mL(1.75mg) bevacizumab,颞下距角巩缘3.6mm经睫状体平坦部垂直眼球进针,将药物注射于玻璃体腔内,注射后用无菌干棉签按压30s,手术结束前观察眼压及患者有无光感,对患者进行视力指数的检查,达到眼前指数20cm,以排除急性动脉阻塞,结膜囊涂妥布霉素地塞米松眼膏后无菌眼贴包眼至次日。

**1.2.2 随访时间和内容** 治疗后1wk;1,3,6,12mo对患者进行随访。观察并记录视力、眼部情况、眼压、眼底照相、OCT结果和不良反应。行裸眼与最佳矫正视力检查和非接触式眼压检查,每次复诊时裂隙灯显微镜常规行眼前节

检查,5g/L复方托吡卡胺充分散瞳后眼底检查,观察眼底情况变化及有无并发症发生。治疗后按需要2,3mo行彩色眼底照相、FFA检查,1,2,3,12mo行OCT检查,OCT检查要求复查同一经线视网膜厚度。随访2~12(平均 $10.26\pm 5.87$ )mo。眼底照相采用免散瞳眼底相机进行拍摄;采用OCT的“快速扫描模式”对黄斑部进行检查,记录黄斑中心凹厚度(central foveal thickness,CFT)。

**1.2.3 观察评价指标** 注药后第1,3,7d;1,3,6,12mo和最终随访时的最佳矫正视力(best corrected visual acuity,BCVA)、眼压(intraocular pressure,IOP)、黄斑中心凹厚度(central foveal thickness,CFT),观察视网膜出血吸收情况,用FFA明确静脉阻塞部位及毛细血管无灌注区。目的是评价bevacizumab治疗RVO继发ME的临床效果、安全性及有无严重不良反应,如注药后有无玻璃体积血、视网膜脱离、眼内炎以及高血压、心脑血管疾病等发生。需要再次注射患者原则上再次进行FFA检查。

统计学分析:采用SPSS 13.0统计软件包,统计数据以均数±标准差表示,比较采用配对 $t$ 检验,比较患眼治疗前后不同随访时间BCVA变化,同时探讨再次注射对上述观察指标的影响,结果采用均数±标准差表示, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义, $P<0.01$ 为差异具有显著统计学意义。

## 2 结果

本组患者50例56眼患者共接受了11批次,112次玻璃体腔内注射,注射次数1~3次/眼,平均1.96次/眼,45眼(80%)患者接受了多次玻璃体腔内注射,本组病例45眼重复注射的主要指征将在讨论中进一步说明。术后随访时间2~12(平均 $10.26\pm 5.87$ )mo,本组研究病例在就诊前和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它治疗。

**2.1 疗效评价标准** 以末次随访时的最佳矫正视力(BCVA)和OCT检查结果作为疗效评价指标。视力稳定:术前视力 $>0.1$ 者,视力变化2行以内;无效:视力下降2行或以上;有效:视力提高2行或2行以上;对视力 $<0.1$ 者,将视力提高或下降0.04定为有效或无效。OCT图像观察治疗前后黄斑部形态和黄斑中心凹厚度改变。最佳矫正视力转化成标准化LogMAR视力,转化的目的是转变为正态分布数据,便于统计分析,以便尽可能反应视力的微小变化;OCT显示黄斑中心视网膜厚度降低,表示黄斑水肿有所吸收;OCT显示CFT恢复正常,表示黄斑水肿消退;FFA显示黄斑区渗漏减少,表示黄斑水肿有所吸收,FFA显示黄斑区渗漏消失,表示黄斑水肿消退。

**2.2 注射后自觉症状及并发症** 在本组病例部分患者术后有轻微疼痛及眼部异物感,无其它特殊不适,注射后5眼发生结膜下出血,并于注射后3~7d自行吸收消散,少部分病例出现轻度结膜充血和水肿,无1例患者因眼内压过高而行前房穿刺,无眼内炎症、玻璃体出血、视网膜脱离及心脑血管疾病等并发症发生。

**2.3 治疗前后的视力比较** 患者56眼共接受了112次玻璃体腔内注射,平均 $3.85\pm 1.92$ 次。治疗后最终随访时视力均提高,视力 $<0.1$ (1眼), $0.1\sim 0.25$ (10眼), $0.3\sim 0.5$

(17眼), $0.6\sim 0.8$ (28眼),矫正视力平均为 $0.74\pm 0.46$ ,其中有效48眼(86%),稳定8眼(14%),无效0眼,即治疗后各个时间点的BCVA与视力前相比均有明显提高,与注射前相比,差异具有显著统计学意义( $P<0.01$ )。本组病例平均视力却较注药前有显著提高,并且贯穿整个随访期间,其基线BCVA范围为 $0.01\sim 0.8$ ,末次随访BCVA基线平均对数为( $\log\text{MAR}1.02\pm 0.56$ ),与治疗前患者的BCVA基线平均对数( $\log\text{MAR}0.82\pm 0.63$ )相比有显著改善。有28眼接受再次注射后1wk视力提高 $\geq 2$ 行,BCVA( $\log\text{MAR}1.06\pm 0.65$ ); $t=3.528,P=0.001$ 。

**2.4 眼压** 注射后1d眼压平均为 $16.5\pm 7.6\text{mmHg}$ ;其中2眼(4%) $<8\text{mmHg}$ ,1眼为 $6.9\text{mmHg}$ ,3d后恢复至 $11.8\text{mmHg}$ ,10眼 $>21\text{mmHg}$ ,未予特殊治疗,3d后恢复至正常水平,其余患者眼压无明显波动。本组病例最终随访时眼压均在正常范围。

**2.5 治疗前后的CFT值比较** 患者23眼CRVO-ME接受玻璃体腔内注射平均次数为1.96次,33眼BRVO-ME为 $4.2\pm 1.8$ 次。RVO患者治疗后各时间点CFT值较治疗前均有下降,治疗前为 $626.5\pm 178.0\mu\text{m}$ ,治疗后12mo时 $267.6\pm 116.8\mu\text{m}$ ,差异有统计学意义( $t=12.28,P<0.001$ )。治疗后6mo与3mo时相比,差异无统计学意义。至12mo时的OCT检查显示,23眼CRVO患者中14眼(61%)黄斑区无明显囊样积液,CME完全缓解,9眼(39%)存在黄斑区的积液;33眼BRVO患者中26眼(79%)黄斑区无明显囊样积液,7眼(21%)存在黄斑区的积液,CME复发的患者再次注射后仍表现出对bevacizumab的良好反应性,CFT值可恢复至复发前水平。CFT玻璃体腔内注药后1wk CFT没有发生显著性降低。基线CFT $169\sim 682$ (平均 $623.8\pm 165.6$ ) $\mu\text{m}$ ,虽然在不同时间点随访的统计学检验可能没有意义,但注药后均较注药前有所降低,且末次随访时该两项指标较基线有显著性改善,CFT为 $264.8\pm 142.2\mu\text{m}$ ,CFT较基线水平降低42.2%。在本组研究中我们以再次注射前的BCVA,CFT作为基线水平来观察再次注药的效果,在再次注射的50眼(89%)中,共有42眼(84%),1wk后BCVA、CFT均较注药前有显著改善(BCVA; $t=3.522,P=0.001$ ;CFT; $t=2.126,P=0.028$ )。

## 3 讨论

RVO是一种常见的高致盲性视网膜血管性疾病,常发生于50岁以上人群<sup>[1]</sup>,其发病率仅次于糖尿病视网膜病变。以视网膜静脉迂曲扩张,视网膜出血、水肿、渗出为主要改变。当出血或缺血累及到黄斑或发生ME时,会严重影响患者视力,导致视力下降甚至丧失,其中黄斑水肿是使视力下降的最主要原因<sup>[5]</sup>。

贝伐珠单抗虽因缺乏可靠的临床试验证据尚未得到美国FDA批准,但已被作为超适应症用来治疗眼部新生血管性疾病<sup>[6]</sup>。尽管仍缺乏大型的前瞻性、随机对照研究,已有大量小型的临床研究对贝伐珠单抗治疗RVO-ME做出了有效性和安全性的评价<sup>[7-11]</sup>。在2005年之前,有关RVO继发ME(RVO-ME)的治疗多采用格栅样激光光凝疗法,但激光光凝仅在BRVO才能显示较好疗效<sup>[12]</sup>;对CRVO,激光光凝虽能使ME消退,但可致视野和视功能进

一步损伤,而且视力提高并不明显<sup>[13]</sup>。因此,对 RVO-ME 新疗法的探索从未停止,VEGF 已被证实在 RVO-ME 的发展中起关键调控作用<sup>[14,15]</sup>。VEGF 作用于血管内皮细胞,特异地促使血管内皮细胞有丝分裂及增生,增加血管的通透性,促进新生血管的生成<sup>[16]</sup>,其中组织缺氧缺血对 VEGF 的表达起到重要的调节作用,缺氧缺血可促使 VEGF 高表达。而贝伐珠单抗(抗 VEGF 药物)是人源化的全长 VEGF 单克隆抗体,可与人体内各种 VEGF 亚型结合,并抑制其作用,所以玻璃体腔注射抗 VEGF 药物,可以有效降低 VEGF 的浓度,减少血管渗漏,从而减轻视网膜水肿和 ME,对治疗眼底新生血管性疾病有明显疗效<sup>[17-22]</sup>。Epstein 等<sup>[10,11]</sup>对 60 只 CRVO-ME 患眼进行了前瞻性、随机双盲、安慰剂对照研究,并进行了为期 12mo 的随访观察。研究结果表明,在提高视力和减轻 ME 方面,贝伐珠单抗治疗组显著优于安慰剂。由于贝伐珠单抗价格相对低廉,其临床应用仍十分广泛。

Algere 等<sup>[23]</sup>报道 13 例 CRVO 患者在注射贝伐珠单抗后黄斑水肿减轻,平均视力提高,而且没有出现严重的不良反应。Kriechbaum 等<sup>[24]</sup>对 29 例 CRVO 患者行玻璃体腔内注射贝伐珠单抗治疗,每只眼的注射剂量均为 1mg,术后发现患眼视网膜新生血管消退,视网膜平均厚度降低,视力也显著提高,无不良反应出现。

本研究对 RVO 引起的 ME 进行治疗取得了较好效果,经过 2~12(平均 10.26±5.87)mo 的随访,末次随访视力提高 2 行或 2 行以上者高达 86%,视力稳定者占 14%,治疗过程中无患者出现视力下降。末次随访 BCVA 为 logMAR1.02±0.56;CFT(364.84±150.79)μm,较治疗前患者的基线平均对数 BCVA(logMAR0.82±0.53);CFT(452.82±149.71)μm 有明显改善。Bevacizumab 的玻璃体注射同时促进了黄斑形态和功能改善<sup>[25]</sup>。本组患者在注药后 1wk,平均视力较注药前有显著提高。在再次或多次接受注药的 28 眼中,再注药 1wk 后平均视力显著提高,视力提高 2 行或 2 行以上者达 50%,CFT 也有显著改善,有利于指导、评估 RVO-ME 再次注药。

OCT 是黄斑部疾病的最主要检查、诊断和评估手段之一<sup>[26,27]</sup>。OCT 断层图像尤其是治疗前的图像,存在明显影响自动测量的因素如严重的视网膜下增生或不伴视网膜神经上皮下或色素上皮下积液等,为便于手动测量和保持观测指标的统一,我们选择 CFT 作为评价黄斑厚度的指标,而在本研究中,以黄斑中心凹为中心直径 6mm 范围内的视网膜容积或许能够很好的弥补 CFT 的欠缺。由于 RVO-ME 患者多伴有 PED 和纤维化,故 OCT 较 FFA 显示出了更敏感的检测效能,病变更易被 OCT 发现。因此患者在每次注药后常规复查 OCT,以了解治疗后病变的变化情况,有利于明确指导是否及何时进行重复治疗。

本组病例 bevacizumab 的玻璃体注射剂量为 1.75mg,有部分 BRVO 患者经玻璃体腔注射贝伐珠单抗治疗后出现复发的 ME,但经过重复注射后仍可控制症状,保证一定的治疗效果。

Costa 等<sup>[19]</sup>证实在一定范围内,治疗效果与注药剂量呈正相关。由于 RVO-ME 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,所以选择间隔时间一般为 6wk。对于注药频率及再注药问题,Arias 等<sup>[28]</sup>研究发现前 3mo 连续每月玻璃体腔注射 1 次,然后再根据所需进行注射的治疗策略(Loading dose,负荷剂量)比注射 1 次后根据所需再进行注射,在注射后 6mo 的视力和 OCT 改善方面更有优势,我们在综合考虑以上因素,尤其考虑到患者的依从性和经济承受能力,在本研究中我们采用了 1.75mg 的单剂注射剂量,依据术后随访决定再次注射,仍然取得了较好的治疗效果。本组病例我们考虑重复注射的主要指征:(1)首次注射 2mo 后视力无改善,FFA 显示黄斑区 CNV 渗漏无明显改善或加重者,对不宜进行再次 FFA 检查者,则参照 OCT 的变化来决定;(2)视觉质量曾一度好转,但病情反复并经 FFA 和/或 OCT 证实者;(3)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,CFT 增厚至少 100μm。

由于 ranibizumab 治疗费用昂贵(高于 bevacizumab 近 100 倍),而 bevacizumab 具有明显的价格优势,且 bevacizumab 半衰期更长,允许更长的注射间隔,其短期治疗效果显著、不仅患者主观症状好转,客观检查也显示出视网膜解剖结构上的改善,而且安全性高、无严重全身或眼部并发症等优点,bevacizumab 玻璃体腔内注射仍然是当今眼科界的主要选择,拥有广阔的应用前景。但作为标示外应用治疗,有必要提醒眼科医生在治疗前不仅应明确该治疗的适应证和利弊,更应让患者对治疗过程和疗效有一定了解,取得患者的知情同意和配合。

本研究证实玻璃体内注射 bevacizumab 治疗由 VEGF 水平增高引起的黄斑水肿(CME)在临床上收到了良好的治疗效果,治疗后视力得到一定程度的恢复,CME 减轻或消退,全身和局部未出现明显的不良反应,是一种治疗黄斑水肿安全有效的方法。玻璃体腔注射贝伐珠单抗治疗 RVO,操作简单方便,并且相对安全,并发症少,bevacizumab 在眼内短期应用是安全的,玻璃体腔注射抗 VEGF 药物给眼底新生血管疾病带来了新的变革,同时也给 RVO 患者带来了希望。但是,由于本研究病例数较少,治疗方法推广时间短、观察时间有限,其安全性和有效性都有待进一步的深入探讨,同时,目前相关的研究绝大多数都是欧美等国的工作和成果,尚缺乏以我国患者为对象的高等级的循证医学资料,所以需要更长期、大样本、前瞻性、随机对照、多中心的研究,同时在更广泛的使用中,从安全性、注药次数、剂量、间隔时间、功效性和效果持久性等不同方面进行更多的评估,客观评价其治疗效果,才更能证实眼内抗 VEGF 药物治疗的安全性。

#### 参考文献

- Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1996;114(5):1243-1247
- Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The epidemiology of retinal vein occlusion; the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000; 98(1):133-141
- Valmaggia C, Haueter I, Kloos P, et al. The treatment of choroidal neovascularizations in age-related macular degeneration using either

Avastin or Lucentis J. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2009;226(4):294-298

4 于同利,毕宏生. Avastin 在眼科应用的研究进展. *国际眼科杂志* 2008;8(4):810-812

5 Greer DV, Constable IJ, Cooper RL. Macular edema and retinal branch vein occlusion. *Aust J Ophthalmol* 1980;8(2):207-209

6 Stewart MW. The expanding role of vascular endothelial growth factor inhibitors in ophthalmology. *Mayo Clin Proc* 2012;87(1):77-88

7 Figueroa MS, Contreras I, Nova IS, et al. Results of bevacizumab as the primary treatment for retinal vein occlusions. *Br J Ophthalmol* 2010;94(5):1052-1056

8 Terui T, Kondo M, Sugita T, et al. Changes in areas of capillary nonperfusion after intravitreal injection of bevacizumab in eyes with branch retinal vein occlusion. *Retina* 2011;31(11):1068-1074

9 Thapa R, Poudya JG. Short term results of intravitreal bevacizumab for the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Nepal J Ophthalmol* 2013;5(1):63-68

10 Epstein DI, Alverve PV, von Wendt G, et al. Bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion; a prospective, randomized, double-masked clinical study. *Ophthalmology* 2012;119(1):1184-1189

11 Epstein DL, Alverve PV, von Wendt G, et al. Benefit from bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion twelve-month results of a prospective, randomized study. *Ophthalmology* 2012;119(10):2587-2591

12 Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion; The branch vein occlusion study Group. *Am J Ophthalmol* 1984;98(3):271-282

13 Evaluation of grid pattern photocoagulation or macular edema in central vein occlusion; The central vein occlusion study Group M report. *Ophthalmology* 1995;102(10):1425-1433

14 Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 in macular oedema with central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2011;95(6):788-792

15 Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-2 in macular oedema with retinal vein occlusion. *Ophthalmic Res* 2012;48(1):56-58

16 Marneros AG, Fan J, Yokoyama Y, et al. Vascular endothelial growth factor expression in the retinal pigment epithelium is essential for

choriocapillaris development and visual function. *Am J Ophthalmol* 2005;167(6):1451-1459

17 Siegel RA, Dreznik A, Mimouni K, et al. Intravitreal bevacizumab treatment for macular edema due to branch retinal vein occlusion in a clinical setting. *Curr Eye Res* 2012;37(9):823-829

18 Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion; a short-term study. *Retina* 2006;26(2):279-284

19 Costa RA, Jorge R, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) for central and hemi central retinal vein occlusions; IBeVO study. *Retina* 2007;27(2):141-149

20 Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2007;27(2):419-425

21 Fish GE. Intravitreal bevacizumab in the treatment of macular edema from branch retinal vein occlusion and hemisphere retinal vein occlusion (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2008;106(2):276-300

22 Prager F, Michels S, Kriechbaum K, et al. Intravitreal bevacizumab for macular edema secondary to retinal vein occlusion; 12-month results of a prospective clinical trial. *Br J Ophthalmol* 2009;93(3):452-456

23 Alverve PV, Epstein D, Wendt G, et al. Intravitreal bevacizumab in central retinal vein occlusion; 18 month results of a prospective clinical trial. *Eur J Ophthalmol* 2011;21(4):789-795

24 Kriechbaum K, Michels S, Prager F, et al. Intravitreal Avastin for macular edema secondary to retinal vein occlusion; a prospective study. *Br J Ophthalmol* 2008;92(3):518-522

25 Prager F, Michels S, Simader C, et al. Changes in retinal sensitivity in patients with neovascular age-related macular degeneration after systemic bevacizumab (avastin) therapy. *Retina* 2008;28(5):682-688

26 Neubauer AS, Priglinger S, Ullrich S, et al. Comparison of foveal thickness measured with the retinal thickness analyzer and optical coherence tomography. *Retina* 2001;21(3):596-601

27 Chan A, Duker JS. A standardized method for reporting changes in macular thickening using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2005;123(4):939-943

28 Arias L, Caminal JM, Casas L, et al. A study comparing two protocols of treatment with intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2008;92(9):1636-1641