DOI: 10.16016/j.1000-5404.201603151

玻璃体腔注射 lucentis 治疗白内障术后顽固性黄斑水肿的疗效

郑 政,刘丹宁,周希瑗,胡晓鹏,武明星 (400010 重庆,重庆医科大学附属第二医院眼科)

[摘要] **目的** 通过玻璃体腔单次注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物 lucentis 观察治疗顽固性黄斑水肿的临床疗效和安全性。**方法** 收集 2014 年 7 月至 2015 年7 月在我科白内障超声乳化联合人工晶体植入术后发生顽固性黄斑水肿患者 9 例(10 眼),病史均大于 3 个月。荧光素眼底血管造影(fundus fluoresceinangiography,FFA)及光学相干断层扫描(optical coherence tomography,OCT)检查确诊并排除黄斑相关疾病引起的黄斑水肿。患眼玻璃体腔单次注射 lucentis 0.5 mg(0.05 mL),治疗后随访 12 周,对比观察治疗前后患眼视力、眼压、OCT 及 FFA 改变。**结果** 9 例患者 10 只眼治疗后 1 周视力明显提高,4、12 周后视力稳定;与治疗前比较,差异均具有统计学意义($P<0.01$)。OCT 检查黄斑中心凹视网膜厚度(central foveal thickness, CFT),从治疗前(480 ± 121)μm,下降至治疗后 1 周(293 ± 58)μm,4、12 周厚度分别保持在(231 ± 23)、(235 ± 35)μm,治疗前后比较,差异均具有统计学意义($P<0.01$),所有患者均未出现眼内或全身不良反应。**结论** 玻璃体腔注射 lucentis 治疗白内障术后顽固性黄斑水肿能明显改善患者视功能,减轻黄斑水肿,无副作用。

[关键词] 白内障术后;黄斑水肿;抗 VEGF;视功能;lucentis
[中图法分类号] R774.5;R776.1;R977 [文献标志码] A

Effect of intravitreal injection of lucentis for refractory macular edema after cataract surgery

Zheng Zheng, Liu Danning, Zhou Xiyuan, Hu Xiaopeng, Wu Mingxing (Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400010, China)

[**Abstract**] **Objective** To observe the clinical efficacy and safety of single intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) agent, lucentis, for refractory macular edema after cataract surgery. **Methods** Nine patients (10 eyes) with refractory macular edema after cataract surgery (phacoemulsification combined with intraocular lens implantation) at our department from July 2014 to July 2015 were included in the study. All patients had medical history of refractory macular edema longer than 3 months, confirmed by examinations of optical coherence tomography (OCT) and fundus fluorescein angiography (FFA). Macular edema caused by other macular-related disease were excluded, and patients had no any systemic and local operation contraindication. The central foveal thickness(CFT) before treatment were 480 ± 121 μm. For the affected eyes, single intravitreal injection of lucentis 0.5 mg(0.05 mL) was administrated. Follow-up period continued for 12 weeks. The changes of visual acuity (VA), intraocular pressure, OCT and FFA were compared before and after the treatment. **Results** The VA of 9 patients (10 eyes) was obviously improved in 1 week after treatment, with stable vision at the 4 and 12 weeks. The VA differences between the pre- and after lucentis injection were statistically significant($P<0.01$). For the CFT measured by OCT, it dropped to 293 ± 58 μm in 1 week after therapy, with the thickness of 231 ± 23 μm

[通信作者] 刘丹宁,电话:(023)63693588,E-mail:981558104@qq.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160630.1305.006.html(2016-06-30)

and 235 ± 35 μm at the 4 and 12 weeks, respectively. The differences of CFT before and after treatment were also statistically significant. Meanwhile, no patients experienced ocular or systemic adverse reactions. **Conclusion** Intravitreal injection of lucentis for refractory macular edema after cataract surgery can significantly improve the patients' visual function, and reduce macular edema with no side effect observed.

[**Key words**] cataract surgery; macular edema; anti-VEGF; visual function; lucentis

Corresponding author: Liu Danning, Tel: 86-23-63693588, E-mail: 981558104@qq.com

黄斑水肿指黄斑部视网膜神经层内的细胞间隙的液体积存。黄斑水肿作为白内障超声乳化术后的并发症之一,是白内障术后影响视力恢复的常见原因。即使白内障手术无并发症,黄斑厚度的增加仍可以持续到6个月[1-2]。白内障术后大部分黄斑水肿无明显临床症状,水肿状况3个月内自行消失,视力恢复基本不受影响,部分黄斑水肿经过治疗后视力可恢复至正常水平,但少数在持续超过3个月治疗后仍不消除的情况被认为是顽固性黄斑水肿[3],可导致光感受器损伤,产生永久性的中心视力损害[4]。国内外此类文献中对于顽固性黄斑水肿患者的筛选也是选取经常规治疗3个月后黄斑水肿仍未消退的患者[3,5]。对这类患者,临床并无较好的治疗办法,有采用玻璃体腔注射曲安奈德治疗[6],但此治疗方法相对并发症较多,如术后高眼压、后发性白内障等。目前,在临床上已大量应用抗VEGF治疗年龄相关性黄斑变性、糖尿病黄斑水肿和视网膜中央静脉阻塞引起的黄斑水肿以及各种原因引起的脉络膜新生血管。但目前国内外尚没有该药用于治疗白内障术后黄斑水肿的报道。我院采用玻璃体腔注射lucentis的方法治疗一组白内障术后黄斑水肿患者,取得了较好的疗效,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2014年7月至2015年7月在我科就诊,术前光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)明确无黄斑水肿(图1A),但行白内障超声乳化联合人工晶体植入术后,出现大于3个月单纯性黄斑水肿9例患者(10眼)。患者年龄为(59±8)岁,其中男性3例3眼,女性6例7眼。经过荧光素眼底血管造影(fundus fluoresceinangiography, FFA)及OCT检查确诊,排除黄斑相关疾病及糖尿病视网膜病变引起的黄斑水肿,排除葡萄膜炎症相关疾病,无全身及局部手术禁忌证。行视力、眼压、裂隙灯显微镜、眼底镜常规检查。OCT检查提示黄斑区囊样水肿(图1B),FFA检查提示黄斑区不同程度的荧光渗漏(图1C)。此治疗过程实施前已通过医院伦理批准,所有患者治疗前均被告知lucentis治疗的目的和治疗后可能发生的眼内炎、视网膜脱离等并发症,签署知情同意书,并填写注药自愿申请书。

1.2 治疗方法

术眼玻璃体腔注药前滴抗生素眼液3 d,术前1 d冲洗泪道。术前冲洗结膜囊,按内眼手术操作常规消毒铺巾,术眼倍诺喜滴眼3次进行表面麻醉,1%聚维酮碘浸泡结膜囊90 s,生理盐水冲洗结膜囊后,30 g针头距角巩膜缘3.5 mm垂直于巩膜面进针,缓慢注入lucentis 0.05 mL(0.5 mg),出针后棉签压迫针口至无结膜出血后停止,结膜囊涂典必殊眼膏包眼,术毕。

1.3 观察指标

在术后1 d以及1、4、12周检查视力,眼压,裂隙灯,间接眼底镜检查,术后1、4、12周复查OCT。

1.4 统计学分析

采用SPSS 13.0统计软件,用配对t检验对术前、术后平均视力和黄斑中心凹的厚度进行比较。

2 结果

2.1 术后一般情况

患者术后无眼痛、眼胀、畏光、流泪等症状,1例患者出现球结膜下出血,1周后逐渐吸收消失;检查术眼眼压正常,前节无异常,玻璃体透明,视网膜未见出血、渗出等症状。个别患者自述注药后当日眼前有一过性黑影飘动,术后第1天症状消失。所有患者随访期间未出现眼内炎、高眼压、视网膜脱离、视网膜出血、视网膜坏死等与手术及药物相关并发症发生。

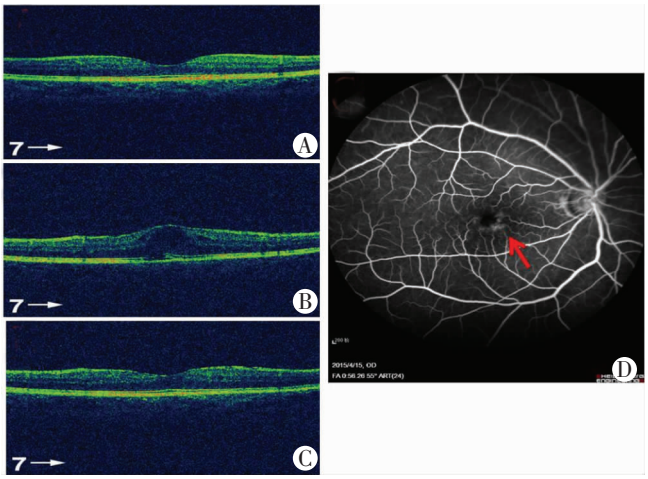
2.2 视敏度变化

患者视力均以小数最佳矫正视力表示,并转换为logMAR视力以进行统计学分析。患者注药前视力为0.350±0.150(logMAR视力0.512±0.250),治疗后多数患者自觉术后第1天视力即明显改善,术后1周视力明显提高至0.600±0.110(logMAR视力0.230±0.090),术后4、12周视力恢复至0.800±0.080(logMAR视力0.099±0.040)、0.800±0.100(logMAR视力

0.100±0.060),且均保持基本稳定。与治疗前相比,差异均具有统计学意义($P<0.01$)。

2.3 黄斑中心厚度

OCT 检查,患者注药前黄斑中心凹神经纤维层厚度为(480±121)μm,治疗后 1 周黄斑中心厚度明显下降至(293±58)μm,4、12 周复查,黄斑中心厚度分别下降至(231±23)、(235±35)μm,基本恢复至正常水平,且保持稳定。与治疗前相比,差异均具有统计学意义($P<0.01$)。见图 1。



A:白内障术前正常 OCT 图像;B:OCT 提示白内障术后黄斑囊样水肿;C:注药后黄斑水肿消失 OCT 图像;D:FFA 提示黄斑区花瓣样荧光渗漏,箭头示荧光渗漏

图 1 患者白内障术前、术后和 lucentis 注射后黄斑 OCT 图像及顽固性黄斑水肿 FFA 图像

3 讨论

白内障超声乳化吸出术是治疗白内障最有效、最成熟的治疗方式,但是术后黄斑水肿是影响视力恢复的常见原因。血-视网膜屏障破坏、机械牵拉以及紫外线的作用是造成超乳术后黄斑水肿的主要原因[6-7]。由于白内障手术操作引起的机械性损伤以及人工晶体异物反应、晶状体上皮残留,这两方面的因素均可产生前列腺素,前列腺素可增加血管通透性,导致视网膜毛细血管通透性增加,血房水屏障破坏。如果白内障术中玻璃体前界膜破裂,术后玻璃体对黄斑部的牵拉是产生水肿的重要病因[8]。另外,在无紫外滤过的人工晶体植入眼中,混浊晶体被取出,视网膜对于紫外线的暴露增多,导致自由基的产生,也是术后发生黄斑水肿的原因之一[9]。即使白内障术中无并发症,可能术中使用较高的超声能量,以及术中引起虹膜损伤,都有可能是导致术后黄斑水肿的原因[10]。

治疗白内障术后顽固性黄斑水肿的方法有黄斑区格栅样光凝及玻璃体腔注射曲安奈德[6],甚至有报道白内障术中注射曲安奈德预防黄斑水肿,但这两种方法都存在较多副作用,光凝会直接影响患者视功能恢复;玻璃体腔注射 TA 可能引起眼压升高、感染、玻璃体腔出血、后发性白内障、视网膜脱离及视网膜毒性反应等。尤其以眼压升高并发症较多,部分患者可因药物不能控制眼压而行青光眼手术。

目前,抗 VEGF 药物在治疗糖尿病视网膜病变、视网膜静脉阻塞及老年性黄斑变性等疾病引起的黄斑水肿方面获得了较好的疗效,视力得到明显改善[11-12]。既往研究表明,抗 VEGF 药物通过抑制 VEGF 的表达,进而抑制眼部新生血管的形成,降低血管的通透性,减少血管渗漏,使血管源性眼病引起的黄斑水肿减轻,为临床治疗黄斑水肿开辟了一条崭新的途径。白内障术后的黄斑水肿发生率较高,虽然大部分患者通过保守治疗,可以得到治愈,但仍有部分患者黄斑水肿难以消退,导致光感受器损伤,造成视力永久损伤,而目前尚未见报道通过玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗白内障术后顽固性黄斑水肿。因此,我们临床上收集了 9 例白内障术后持续性黄斑水肿患者,通过玻璃体腔单次注射 lucentis 后,观察黄斑水肿的变化情况。结果显示,这 9 例患者均在术后第 1 天表示视力明显提高,视物变形好转,通过术后 1、4、12 周 OCT 检查发现,黄斑中心厚度逐渐恢复至正常,并能保持稳定,未见复发迹象,说明单次治疗有效。推断其治疗机制,白内障术后炎症反应及 VEGF 的增加可能是导致黄斑水肿的病因,这一病因并没有持续存在,故单次 lucentis 玻璃体腔注射显著减少甚至消除眼内 VEGF 的作用,抑制了 VEGF 的继续产生,降低了血管通透性,从而使白内障术后黄斑水肿得以消除,12 周未见复发。

本研究除 1 例术中出现结膜下出血外,未见其他术中、术后眼部及全身并发症。据国外报道,虽然通过血管造影检查发现超声乳化白内障术后黄斑水肿高达 19%,但是真正有临床意义的黄斑水肿发生率仅为 1.5%~2.3%,经保守治疗后发生顽固性黄斑水肿的患者则更少;再加上 lucentis 药物本身较为昂贵,不少符合纳入标准的患者不得不放弃此种治疗方案,使得本研究目前纳入的病例数较少。但在抗 VEGF 玻璃体腔注射治疗 AMD、糖尿病视网膜病变及视网膜静脉阻塞引起的黄斑水肿的大量研究中也证明这一治疗方案是安全有效的[13]。

白内障术后黄斑水肿持续时间长短不一,我们进

行干预治疗的时机值得探讨,如果早期干预,是否能取得较好的疗效,可能需要大样本、多中心的临床研究,来确定白内障术后黄斑水肿玻璃体腔注药干预治疗的临床时机。

利益申明 本研究与药物公司不存在任何商业利益关系;药物公司未在实验设计及实施、数据处理、文章书写和发表等方面给予任何资金赞助

参考文献:

[1] Gharbiya M, Cruciani F, Cuozzo G, *et al*. Macular thickness changes evaluated with spectral domain optical coherence tomography after uncomplicated phacoemulsification[J]. Eye, 2013, 27(5): 605-611. DOI: 10.1038/eye.2013.28

[2] Nagpal M, Nagpal K, Nagpal P N. Postcataract cystoid macular edema[J]. Ophthalmol Clin North Am, 2001, 14(4): 651-659, ix.

[3] Sheu S J, Wu T T, Horng Y H. Efficacy and Safety of Dexamethasone Intravitreal Implant for Treatment of Refractory Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion in Taiwan[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2015, 31(8): 461-467. DOI: 10.1089/jop.2014.0119

[4] 李元彬, 高波, 陈宁, 等. 玻璃体腔注射曲安奈德治疗白内障术后黄斑囊样水肿疗效观察[J]. 国际眼科杂志, 2008, 8(1): 153-155.

[5] 蔡克波. Avastin 治疗视网膜中央静脉阻塞后顽固性黄斑水肿的疗效[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(24): 4202-4203.

[6] 余秋蓉, 朱思泉. 白内障术后黄斑囊样水肿的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2005, 5(5): 983-986.

[7] Gotebiewska J, Kęcik D, Turczyńska M, *et al*. Evaluation of macular thickness after uneventful phacoemulsification in selected patient populations using optical coherence tomography[J]. Klinika Oczna, 2014, 116(4): 242-247.

[8] 许超, 王艳玲. 白内障超声乳化术后黄斑囊样水肿的发病机制及致病因子[J]. 临床和实验医学杂志, 2009(2): 129-130.

[9] Bringmann A, Reichenbach A, Wiedemann P. Pathomechanisms of cystoid macular edema[J]. Ophthalmic Research, 2004, 36(5): 241-249.

[10] Gulkilik G, Kocabora S, Taskapili M, *et al*. Cystoid macular edema after phacoemulsification: risk factors and effect on visual acuity[J]. Can J Ophthalmol, 2006, 41(6): 699-703.

[11] Pikkel J, Chassid O, Busool Y, *et al*. Bevacizumab for CRVO Associated CME: Effect of Timing and Frequency of Injections on Final Visual Outcome[J]. J Ophthalmol, 2013(3): 215-226. DOI: 10.1155/2013/974670

[12] Studnicka J. Aflibercept in the Diabetic Macular Edema Treatment[J]. Cesk Slov Oftalmol, 2015, 71(5): 243-246.

[13] 刘珊, 张晓峰. 抗 VEGF 药物治疗黄斑水肿的研究进展[J]. 临床眼科杂志, 2012, 20(6): 567-571.

(**收稿**:2016-03-26;**修回**:2016-05-26)

(编辑 张 维)