

玻璃体腔内注射 Bevacizumab 联合眼底激光治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的临床观察

王雯秋 王泓 姜媛 王卫峻 张磊 钱锦 汪枫桦 吴颖 孙晓东

【摘要】 目的 观察玻璃体腔内注射 Bevacizumab 联合眼底激光治疗视网膜静脉阻塞(RVO)继发黄斑水肿的安全性及临床疗效。方法 回顾性系列病例研究。确诊的 RVO 继发黄斑水肿患者共 30 例(30 眼),其中分支静脉阻塞 20 例,中央静脉阻塞 10 例。年龄 34~79 岁,平均(57.3±8.9)岁。玻璃体腔内注射 Bevacizumab 的剂量按照 PrONTO 研究组方法,为 1.25 mg,3 次注射后,根据眼底荧光造影(FFA)结果补充眼底激光治疗。治疗前和治疗后 1、3、6、12 个月对患者进行视力、眼底照相、相干光学断层扫描、FFA 检查。采用 ETDRS 视力表进行视力检查;采用光学相关断层扫描仪测量黄斑区视网膜神经上皮层厚度(CRT)。患者治疗后各个时间点的最佳矫正视力(BCVA)、CRT 值与治疗前基线值比较采用配对 *t* 检验,RVO 患者各个时间点的 BCVA 与 CRT 值的相关性采用直线回归分析。结果 30 例 RVO 患者平均接受玻璃体腔内注射(3.9±1.9)次,视力提高 15 个字符及以上者 16 眼(54%),视力提高 5~10 个字符者 10 眼(33%),视力稳定在 5 个字符以内者 4 眼(13%)。治疗后 12 个月时,ETDRS 视力为 60±19,与治疗前(42±19)相比,差异有统计学意义($t=7.87, P<0.05$)。平均 CRT 值末次随访时为(268.9±115.9)μm,与治疗前[(616.7±177.0)μm]相比,差异有统计学意义($t=13.23, P<0.01$)。治疗后 12 个月 BCVA 与治疗前 BCVA 的相关性存在统计学意义($r=0.791, P<0.01$),无论何种类型静脉阻塞,基线视力、预后视力与治疗前黄斑水肿程度均无相关性。末次随访时 21 眼(70%)黄斑区未见明显囊性积液,9 眼(30%)仍有少量囊性积液,FFA 显示复发的主要原因为黄斑区小血管渗漏。治疗及随访过程中未见明显不良反应发生。结论 对 RVO 继发黄斑水肿患者进行玻璃体腔内注射 Bevacizumab 联合眼底激光治疗,可保存或改善视力,有效减轻黄斑水肿;黄斑区毛细血管渗漏是引起黄斑水肿复发的主要原因,所以重复玻璃体腔注射是必需的。

【关键词】 视网膜静脉闭塞; 黄斑水肿; 血管内皮生长因子 A; 贝伐单抗; 激光疗法

Clinical observation of intravitreal Bevacizumab combined with laser photocoagulation for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion WANG Wen-qiu,

WANG Hong, JIANG Yuan, WANG Wei-jun, ZHANG Lei, Qian Jin, WANG Feng-hua, WU Ying, SUN Xiao-dong. Department of Ophthalmology, Affiliated First People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China

Corresponding author: SUN Xiao-dong, Email: xdsun@sjtu.edu.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of intravitreal injection of Bevacizumab (Avastin) combined with laser photocoagulation in the patients of macular edema secondary to retinal vein occlusion (RVO). **Methods** This was a retrospective cases-series study. Thirty eyes of 30 RVO patients (branch RVO 20 eyes and central RVO 10 eyes) were enrolled, aged from 34 to 79, with average of (57.3±8.9) years. The eyes were treated with intravitreal injections of Bevacizumab (1.25 mg) combined with laser photocoagulation. The treatment method of intravitreal injection had been conducted according to PrONTO study. Best corrected visual acuity (BCVA, ETDRS letters), fundus photography, optical coherence tomography (OCT) were committed at baseline and 1, 3, 6, 12 months after intravitreal injection. The ETDRS letters and the central retinal thickness (CRT) by OCT were

DOI: 10.3760/cma.issn.1674-845X.2012.02.007

基金项目:上海市视觉复明临床医学中心基金资助项目(FM040102);上海市启明星追踪计划资助项目(08QH14016)

作者单位:200080 上海交通大学附属第一人民医院眼科

通信作者:孙晓东, Email: xdsun@sjtu.edu.cn

recorded. Changes in BCVA and CRT measurements from baseline at the various follow-up endpoints were assessed with paired *t* test. Spearman correlation coefficient was used to measure the strength of correlation between BCVA and anatomic changes. **Results** The mean number of the injections in the 30 patients was 3.9 ± 1.9 . The BCVA improved 3 or more lines in 16 eyes (54%), improved 1 to 2 lines in 10 eyes (33%), stabilized (± 1 line or no change) in 4 eyes (13%) and none decreased. The average BCVA at baseline was (42 ± 19) letters, and improved to (60 ± 19) letters at 12 months ($t=7.87$, $P<0.05$). The average of retinal thickness of macular foveal decreased from $(616.7 \pm 177.0) \mu\text{m}$ at baseline to $(268.9 \pm 115.9) \mu\text{m}$ at 12 months ($t=13.23$, $P<0.05$). BCVA 12 months post-treatment was correlated to BCVA pre-treatment ($r=0.791$, $P<0.01$). Macular edema had no correlation with baseline and finally BCVA. 21 eyes (70%) showed no observed macular edema by the last follow-up and the side effects were not observed during the follow-up. **Conclusion** The persistent and rebound macular edema found in Bevacizumab treatment had some common characteristics in FFA. Combined intravitreal injections of Bevacizumab and laser photocoagulation therapy seemed to be effective for managing some refractory macular edema secondary to RVO. The Bevacizumab and photocoagulation related adverse events are rare.

【Key words】 Retinal vein occlusion; Macular edema; Vascular endothelial growth factor A; Bavacizumb; Laser therapy

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是一种临床上常见的视网膜血管疾病^[1-2]。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^[3]。在视网膜静脉阻塞患者或动物模型中均发现,其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药物已成为目前治疗RVO的研究热点;同时传统激光治疗能够重建视网膜供氧平衡^[4],抑制因视网膜缺氧导致的VEGF表达的升高,两者作用机制互补。故本研究采用玻璃体腔内注射Bavacizumab联合眼底激光光凝治疗RVO继发CME,观察联合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。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性系列病例研究。2007年9月至2008年10月至上海交通大学附属第一人民医院门诊就诊并经过眼底检查、眼压、光学相干断层扫描仪(optical coherence tomography, OCT)、眼底荧光造影(fluorescein angiography, FFA)等确诊的RVO继发黄斑水肿患者共30例(30眼),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;晚期可伴有明显荧光渗漏,黄斑区表现为囊样水肿。其中BRVO 20例,CRVO 10例,均为缺血型,男16例,女14例;BRVO组平均年龄(59.2 ± 11.4)岁

(34~79岁),CRVO组平均年龄(53.4 ± 8.9)岁(41~69岁)。患者从发病到接受初次治疗的时间为1~24个月,平均为(4.6 ± 5.2)个月。

1.2 观察方法

经上海市卫生局、上海食品药品监督管理局批准,上海交通大学附属第一人民医院为开展Bavacizumab超适应证使用试点。明确诊断后,与患者及其家属充分交流,患者及其家属同意治疗并签署知情同意书。治疗前和治疗后1、3、6、12个月对患者进行随访,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。视力采用ETDRS视力表进行检查;眼底照相采用免散瞳眼底相机(日本Nikon公司)进行拍摄;采用OCT(德国Zeiss公司)的“快速扫描模式”对黄斑部进行检查,记录黄斑区视网膜神经上皮层厚度(central retinal thickness, CRT)。治疗前和治疗后3、6个月进行FFA检查。

1.3 治疗方法

玻璃体腔注射操作均在手术室内进行,按照眼科手术要求进行消毒和无菌操作。治疗前点盐酸奥布卡因表面麻醉,以30-G注射器,在距角膜缘3.8 mm处垂直巩膜进针,玻璃体腔注入Bavacizumab(商品名为Avastin,美国Genentech公司),剂量为1.25 mg。RVO患者玻璃体腔内注射方法按照PrONTO研究组方法,每4周1次,共3次,然后进行OCT检查。在随访期间,如出现ETDRS视力表视力下降5个字符,OCT发现黄斑囊样水肿再现或CRT较前次增加100 μm 三种情况中的一种,则再次进行玻璃体腔注射。连续3次注射后复查FFA,观察视网膜出血吸收情况,明确静脉阻塞部位及毛细血管无灌注区大

小。然后采用美国 Coherent 公司生产的 Omni 多波长氩激光治疗机进行光凝治疗, CRVO 组视网膜毛细血管无灌注区如 >10 PD, 则行全视网膜光凝; BRVO 组中视网膜毛细血管无灌注区如 >5 PD, 则行象限播散光凝。对黄斑区外周视网膜进行光凝, 光斑直径 $100\sim 300\ \mu\text{m}$, 曝光时间 $0.2\sim 0.5\ \text{s}$, 功率 $200\sim 500\ \text{mW}$, 两个光斑之间间隔为 $1.0\sim 2.0$ 个光斑大小, 分 $1\sim 3$ 次完成。

1.4 判断标准

以末次随访时的最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 和 OCT 检查结果作为疗效评价指标。BCVA 提高 $5\sim 15$ 个字符为提高; 提高 15 个字符以上为显著提高; 视力变化在 5 个字符以内为稳定; 视力减退 5 个字符以上为减退。OCT 图像观察治疗前后黄斑部形态和黄斑中心凹厚度改变。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件包对数据进行分析。BCVA (ETDRS 字符数), 黄斑厚度 (CRT 值) 以均数 \pm 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 患者 ETDRS 视力、CRT 值治疗后各个时间点与治疗前基线值比较采用配对 t 检验, RVO 患者各个时间点的最佳矫正视力与 CRT 的相关性采用直线回归分析。以 $P<0.05$ 作为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后的视力比较

30 眼共接受了 118 次玻璃腔内注射, 平均 (3.9 ± 1.9) 次。接受激光治疗 51 次, 平均 (1.7 ± 0.8) 次。治疗后 12 个月时, 视力提高 15 个字符及以上者 16 眼 (54%), 视力提高 $5\sim 10$ 个字符者 10 眼 (33%), 视力稳定或波动在 5 个字符以内者 4 眼 (13%); 无一眼视力减退。治疗前视力为 (42 ± 19) 个, 治疗后 1 个月为 (52 ± 17) 个 ($t=6.03, P<0.01$), 治疗后 3 个月 (57 ± 19) 个 ($t=7.36, P<0.01$), 治疗后 6 个月为 (59 ± 19) 个 ($t=7.40, P<0.01$), 治疗后 12 个月为 (60 ± 19) 个 ($t=7.87, P<0.01$), 即治疗后各个时间点的 BCVA 与视力前相比均有明显提高, 差异均有统计学意义。

2.2 治疗前后的 CRT 值比较

10 只 CRVO 眼接受玻璃体腔内注射平均次数为 (4.5 ± 1.8) 次, 20 只 BRVO 眼为 (4.0 ± 1.8) 次。RVO 患者治疗后各时间点的 CRT 值与治疗前相比, 均有下降, 由治疗前的 $(616.7\pm 177.0)\ \mu\text{m}$, 下降至治疗后 12 个月时的 $(268.9\pm 115.9)\ \mu\text{m}$, 差异有统计学意义 ($t=13.23, P<0.01$)。治疗后 6 个月与 3 个月时相比, 差异无统计学意义。至 12 个月时的 OCT 检查显示,

CRVO 患者中 6 眼 (60%) 黄斑区无明显囊样积液, CME 完全缓解, 4 眼 (40%) 存在黄斑区的积液; BRVO 患者中 15 眼 (75%) 黄斑区无明显囊样积液, 5 眼 (25%) 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, CRT 值可回复至复发前水平。

2.3 预后视力与治疗前视力、CRT 值的关系分析

对所有患者治疗后 12 个月的 BCVA 与治疗前 BCVA 进行相关性分析, 发现患者最终视力预后与治疗前视力相关性有统计学意义 ($r=0.791, P<0.01$)。BRVO 组的相关系数为 0.701, CRVO 组为 0.780, 差异均有统计学意义 (P 值分别为 0.0006、0.008)。无论何种类型静脉阻塞, 预后视力均与初诊视力关系密切, 初诊视力高者预后视力好, 反之预后视力差。

对所有患者治疗后 12 个月的 BCVA 与治疗前 CRT 值进行相关性分析, BRVO 组的相关系数为 0.254, CRVO 组为 0.323, 相关性均无统计学意义。对患者的基线 BCVA 与基线 CRT 值进行相关性分析, 发现 BRVO 组的相关系数为 0.298, CRVO 组为 0.499, 相关性均无统计学意义。即无论何种类型静脉阻塞, 基线视力和预后视力均与治疗前黄斑水肿程度无关。

2.4 治疗前后 FFA 影像分析

末次随访眼底检查和 FFA 检测显示 29 眼视网膜出血完全吸收, 1 眼 (CRVO) 视乳头处仍有少量陈旧出血; 21 眼 (70%) OCT 显示视网膜层间未见有囊肿或积液等表现, FFA 检查显示亦无明显活动性渗漏, 见图 1; 9 眼 (5 眼 BRVO, 4 眼 CRVO) (30%) OCT 显示视网膜层间少量积液, FFA 检查显示晚期黄斑区毛细血管渗漏, 拱环破坏, 见图 2。以上结果说明 OCT 与 FFA 有很好的符合率。

3 讨论

本研究采用抗 VEGF 药物联合眼底激光治疗 RVO 继发 CME, 治疗初期采用抗 VEGF 玻璃体腔内注射, 使得 CME 及视网膜水肿消退, 此时采用较小能量的激光对病变区的视网膜进行适量光凝。在整个随访期间, 患者接受玻璃体腔内注射 (3.9 ± 1.9) 次, 接受激光治疗平均 (1.7 ± 0.8) 次; 联合治疗后 3~6 个月, 87% 的患者视力不同程度提高; CME 显著减轻, 末次随访时, 83% 的患眼黄斑区呈干性表现。因此, 对 RVO 患者采用联合治疗方案, 能够有效提高患者视力, 减轻黄斑水肿程度, 改善视网膜氧供平衡, 进而减少重复注射次数, 降低视网膜水肿复发的频率, 为临床提供有效的干预手段。

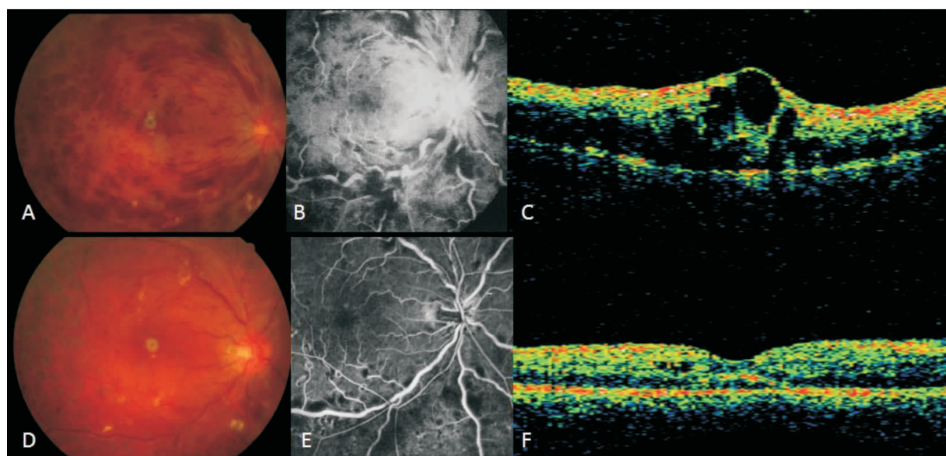


图1 病例1右眼中央视网膜静脉阻塞 A、B、C分别为治疗前图像:A示右眼眼底中央静脉阻塞,火焰状出血;B示血管呈节段性改变,管壁渗漏明显;C示患者黄斑区囊样水肿。D、E、F分别为治疗后6个月时的随访(患者完成玻璃体腔注射3次,眼底激光2次)图像:D示视网膜出血吸收,激光疤痕形成;E示管壁无明显渗漏;F示黄斑囊样水肿明显减轻,只有少量囊肿,中心凹形态恢复

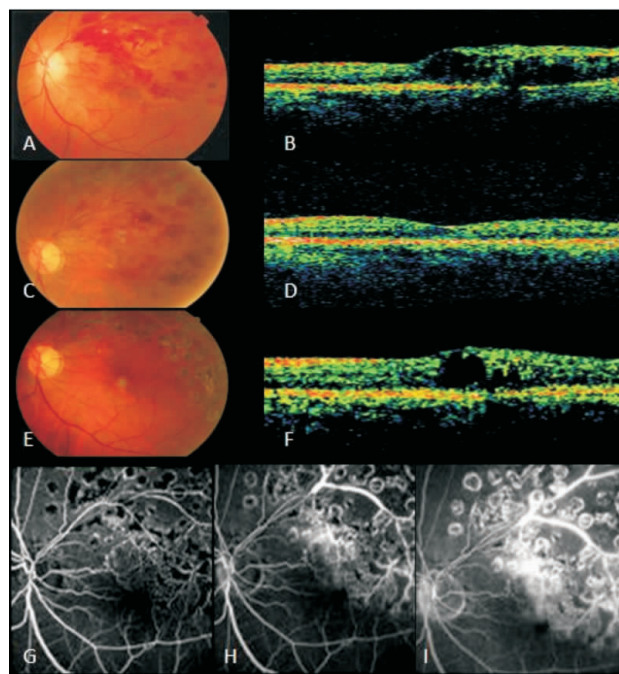


图2 病例2左眼分支视网膜静脉阻塞 A、B分别为治疗前图像:A示左眼底颞上分支静脉阻塞,片状出血;B示患者黄斑区囊样水肿。C、D分别为治疗后3个月(完成3次注射,1次眼底激光治疗)图像:C示眼底出血大部分吸收;D示黄斑水肿明显减轻,中心凹形态恢复。E、F、G、H、I分别为治疗后6个月随访时图像:E示眼底出血完全吸收;F示黄斑囊样水肿复发;G、H、I分别为FFA早、中、晚期表现,示黄斑区血管晚期仍有渗漏,黄斑区轻度水肿

本研究中,CRVO患者CME复发率为40%,BRVO组复发率为25%,低于目前已有的报道。有研究报道CRVO患者仅单纯注射抗VEGF药物,在随后3个月的随访中,75%~86%的患者因再次出现CME而须再次注射^[5-6];如果BRVO患者只单次注射抗VEGF药物,3个月随访中68%~69%的患者会出现视力下降或CRT值增加而需再次治^[7-8],即使单次注射剂量为常规剂量2倍,亦有69%的CRVO患者和85%的BRVO患者出现反复的黄斑水肿,或黄斑区持续的囊性积液存在^[9]。本研究相对而言,CME复发率低,考虑其原因为联合光凝治疗可使视网膜

缺血区和无灌注区产生适量的疤痕,使得视网膜内血氧重新分布,抑制由于缺血缺氧而导致的VEGF表达增高,减少由于VEGF表达升高而导致的血管渗透性增加,降低CME复发率^[10-11]。

目前RVO患者采用的治疗剂量均参照湿性AMD的剂量^[14-15],而且药物半衰期也仅1周左右^[16-17],而且抗VEGF药物不能抑制缺血缺氧的视网膜继续产生VEGF,因此维持治疗是必需的,而且重复治疗次数多于湿性AMD的治疗。采取联合激光治疗使视网膜无灌注区或病变的视网膜产生疤痕,减少对氧的需求,从而减少视网膜分泌VEGF,降低玻璃体腔内VEGF浓度,这已经在糖尿病性视网膜病变等疾病研究中得到证实,所以联合治疗可以降低CME复发率,减少玻璃体腔注射次数。

本研究对患者视力预后的有关因素进行分析,发现相关性最大的因素是患者治疗前BCVA水平,这与美国统计714只CRVO眼^[18]及246只BRVO眼^[19]后发现患者初诊视力水平与最后视力预后关系密切的结果一致。采用OCT检查可发现RVO患者黄斑厚度显著增加,但是其厚度与预后视力并无明显相关性。亚组分析也发现治疗前黄斑厚度与同一时间点BCVA均无明显相关性,这一研究结果和Vujosevic等^[20]、Matsumoto等^[21]及Charbel等^[22]观察到的现象相符合,证实了OCT虽然可以很好地反映黄斑水肿的严重程度,但是水肿程度与患者视力预后并不具有很好的相关性,所以单纯采用OCT评价RVO患者的病变程度以及治疗效果具有一定的局限性。

本研究中对9只反复复发CME的患眼进行了研究,FFA检查发现该9只患眼均有黄斑拱环毛细血管无灌注,管壁粗糙染色,晚期荧光素渗漏明显,因此CME的复发与黄斑区拱环依然存在渗漏有关。但是FFA显示激光治疗已经完全覆盖病变区,再次

激光依然无法改变 CME 的复发,所以推测高浓度的 VEGF 已对内皮细胞生物学功能产生影响,血管内皮开窗增加,因此对该类患者再次重复注射 Bevacizumab 进行维持治疗是必须的,多次激光对减少复发没有帮助。由于本研究随访期有限,是否进行更长期的抗 VEGF 维持治疗将能最终消除 CME 的复发及彻底修复黄斑拱环结构,还有待于更长期的观察。

本研究证实玻璃体腔内注射 Bevacizumab 联合眼底激光治疗 RVO 继发 CME 有着很好的疗效,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,Bevacizumab 在眼内短期应用是安全的。但是,由于本研究例数较少、观察时间有限,需要更长期、前瞻性、随机对照、多中心的研究,在更广泛的使用中,从安全性、剂量、功效性和效果持久性等不同方面进行更多的评估,才更能证实眼内抗 VEGF 治疗的安全性,因此,目前我们仍需谨慎地开展相关临床研究。

参考文献:

- [1] Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. Arch Ophthalmol, 1996, 114: 1243-1247.
- [2] 张惠蓉, 夏英杰. 407 例视网膜静脉阻塞的致病危险因素和视力预后. 中华眼科杂志, 1991, 27: 271-274.
- [3] 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: 133-141.
- [4] The Central Vein Occlusion Study Group. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. Ophthalmology, 1995, 102: 1425-1433.
- [5] Gregori NZ, Gaitan J, Rosenfeld PJ, et al. Long-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for the management of central retinal vein occlusion. Retina, 2008, 28: 1325-1337.
- [6] Pournaras JA, Nguyen C, Vaudaux JD, et al. Treatment of central retinal vein occlusion-related macular edema with intravitreal bevacizumab (Avastin): preliminary results. Klin Monbl Augenheilkd, 2008, 225: 397-400.
- [7] 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: 419-425.
- [8] Russo V, Barone A, Conte E, et al. Bevacizumab compared with macular laser grid photocoagulation for cystoid macular edema in branch retinal vein occlusion. Retina, 2009, 29: 511-515.
- [9] Hoeh AE, Ach T, Schaal KB, et al. Long-term follow-up of OCT-guided bevacizumab treatment of macular edema due to retinal vein occlusion. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2009, 247: 1635-1641.
- [10] Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, et al. Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6. Am J Ophthalmol, 2005, 140: 256-261.
- [11] Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, et al. Aqueous humour levels of cytokines are correlated to vitreous levels and severity of macular edema in branch retinal vein occlusion. Eye, 2008, 22: 42-48.
- [12] Noma H, Minamoto A, Funatsu H, et al. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2006, 244: 309-315.
- [13] Hloekame NM, Bouck N, Volpert O, et al. Pigment epithelium-derived factor is deficient in the vitreous of patients with choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol, 2002, 134: 220-227.
- [14] Rosenfeld PJ, Schwartz SD, Blumenkranz MS, et al. Maximum tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology, 2005, 112: 1048-1053.
- [15] Rosenfeld PJ, Heier JS, Hantsbarger G, et al. Tolerability and efficacy of multiple escalating doses of ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology, 2006, 113: 623.
- [16] Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. Endocr Rev, 1997, 18: 4-25.
- [17] Feiner L, Barr EE, Shui YB, et al. Safety of intravitreal injection of bevacizumab in rabbit eyes. Retina, 2006, 26: 882-888.
- [18] The Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol, 1997, 115: 486-491.
- [19] Magargal LE, Kimmel AS, Sanborn GE, et al. Temporal branch retinal vein obstruction: a review. Ophthalmic Surg, 1986, 17: 240-246.
- [20] Vujosevic S, Midena E, Pilotto E, et al. Diabetic macular edema: correlation between microperimetry and optical coherence tomography findings. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47: 3044-3051.
- [21] Matsumoto Y, Freund KB, Peiretti E, et al. Rebound macular edema following bevacizumab (Avastin) therapy for retinal venous occlusive disease. Retina, 2007, 27: 426-431.
- [22] Charbel Issa P, Helb HM, Holz FG, et al. Correlation of macular function with retinal thickness in nonproliferative type 2 idiopathic macular telangiectasia. Am J Ophthalmol, 2008, 145: 169-175.

(收稿日期: 2010-05-05)

(本文编辑: 季魏红)