

PDT 联合玻璃体腔注射 Avastin 治疗病理性近视 CNV

胡忆群, 陈青山, 方敏, 杨旭

作者单位: (518001) 中国广东省深圳市, 暨南大学附属深圳市眼科医院

作者简介: 胡忆群, 女, 博士, 副主任医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 胡忆群. huyiqun5901@163.com

收稿日期: 2012-02-01 修回日期: 2012-04-23

Clinical investigation of photodynamic therapy and intravitreal Avastin for choroidal neovascularization due to pathologic myopia

Yi-Qun Hu, Qing-Shan Chen, Min Fang, Xu Yang

Shenzhen Eye Hospital, Jinan University, Shenzhen 518001, Guangdong Province, China

Correspondence to: Yi-Qun Hu. Shenzhen Eye Hospital, Jinan University, Shenzhen 518001, Guangdong Province, China.

huyiqun5901@163.com

Received: 2012-02-01 Accepted: 2012-04-23

Abstract

• AIM: To evaluate the efficacy and safety of photodynamic therapy (PDT) and intravitreal Avastin for choroidal neovascularization (CNV) due to pathologic myopia (PM).

• METHODS: Seventeen patients (17 eyes) with subfoveal CNV caused by pathologic myopia received PDT followed by an intravitreal injection of 1.5mg Avastin three days later. Verteporfin PDT was performed using the recommended standard. All patients were followed clinically and with fundus fluorescein angiography (FFA) and optical coherence tomography (OCT) at baseline and 1 month, 3, 6, 12 months after treatment. The best-corrected visual acuity (BCVA) was measured and the OCT findings were examined before and 1 month, 3, 6, 12 months after treatment. Follow-up time varied from 6 months to 16 months (mean, 10.3 months). The BCVA levels were converted to logMAR equivalents and data were analyzed using the paired *t*-test (SPSS 14.0), and $P < 0.05$ was considered statistically significant.

• RESULTS: At the last visit, the mean BCVA (logMAR) was 1.007 ± 0.103 before treatment and 0.873 ± 0.100 at the last visit ($P < 0.01$). The BCVA improved more than two lines in 4 eyes (23.53%), improved one line in 5 eyes (29.41%) and stabilized (no change) in 8 eyes (47.06%) and none decreased. FFA showed CNV complete closure in 10 eyes (58.82%), partial closure in 7 eyes (41.18%). The central macular thickness (CMT) on OCT images decreased from $194.67 \pm 12.74 \mu\text{m}$ at baseline to $132.07 \pm 8.32 \mu\text{m}$ after treatment ($P < 0.01$). No complication occurred.

• CONCLUSION: PDT and intravitreal Avastin for CNV

caused by PM was effective with a significantly improvement in BCVA, FFA and OCT. But visual prognosis was found to be influenced by age at treatment.

• KEYWORDS: Avastin; photodynamic therapy; choroidal neovascularization; pathologic myopia

Hu YQ, Chen QS, Fang M, et al. Clinical investigation of photodynamic therapy and intravitreal Avastin for choroidal neovascularization due to pathologic myopia. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012;12(6):1063-1065

摘要

目的: 观察光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT) 联合玻璃体腔注射 Avastin 治疗并发脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 的病理性近视 (pathologic myopia, PM) 的安全性和临床疗效。

方法: 并发黄斑中心凹下 CNV 的 PM 患者 17 例 17 眼纳入治疗。PDT 按照国际标准进行。3d 后在表面麻醉下给予 1.5mg Avastin 玻璃体腔注射。治疗后第 1, 3, 6, 12mo 各随访 1 次, 随访时间为 6 ~ 16mo。复查视力、眼压、眼底检查、眼底彩照、FFA、OCT。治疗前、后对比行配对样本 *t* 检验统计分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果: 末次随访时, 视力提高 2 行以上者 4 眼 (23.53%), 视力提高 1 行者 5 眼 (29.41%), 视力不变者 8 眼 (47.06%), 无视力下降者。术前 BCVA: $0.02 \sim 0.3$ (logMAR 值: 平均 1.007 ± 0.103), 术后 BCVA: $0.02 \sim 0.5$ (logMAR 值: 平均 0.873 ± 0.100) ($P < 0.01$)。术前平均眼压为 $15.26 \pm 0.76 \text{mmHg}$, 术后平均眼压为 $14.97 \pm 0.69 \text{mmHg}$ ($P > 0.05$)。FFA 检查显示: 10 眼 CNV 完全闭合, 占 58.82%, 其余 7 眼 CNV 大部分闭合, 占 41.18%。CMT: 术前平均为: $194.67 \pm 12.74 \mu\text{m}$, 术后平均为: $132.07 \pm 8.32 \mu\text{m}$, 差别有统计学意义 ($P < 0.01$)。

结论: PDT 联合玻璃体腔注射 Avastin 治疗并发 CNV 的 PM 安全有效, 使 CNV 渗漏停止或减轻, 视网膜水肿消退或减轻, 但不同年龄的患者视力预后差别大, 老年患者视力预后差, 可能与其本身的进行性脉络膜视网膜萎缩有关。但尚需进一步大样本的临床随机对照研究来证实。

关键词: Avastin; 光动力疗法; 脉络膜新生血管; 病理性近视
DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2012.06.15

胡忆群, 陈青山, 方敏, 等. PDT 联合玻璃体腔注射 Avastin 治疗病理性近视 CNV. 国际眼科杂志 2012;12(6):1063-1065

0 引言

病理性近视 (pathologic myopia, PM) 亦称为高度进行性近视或变性近视。患者由于眼轴的拉长, 后极部巩膜变薄, 脉络膜视网膜也受到不同程度的牵拉, 容易造成 Bruch 膜的破裂, 后极部及黄斑区视网膜下脉络膜新生血管

(choroidal neovascularization, CNV) 形成,引起出血、渗出、纤维化,瘢痕形成,最后导致中心视力丧失。目前光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)治疗年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)并发的CNV的疗效已经得到肯定^[1,2],PDT也已开始用于治疗PM并发的CNV^[3,4]。但由于PM本身病程较长,视力进行性下降,所以PM的治疗尤为难中之难。在本研究中,我们采用PDT联合玻璃体腔注射Avastin治疗PM并发的CNV,取得了一定效果,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 2009-07/2011-07 在深圳市眼科医院就诊的、经过全视网膜镜、荧光素眼底血管造影(FFA)确诊的并发黄斑中心凹下CNV的PM患者17例17眼纳入治疗。男10例10眼,女7例7眼。患者年龄36~67(平均52.5)岁。自觉视力下降到就诊时间为1~8mo。CNV全部位于黄斑中心凹下。治疗前BCVA:0.02~0.3。OCT检查均有黄斑部CNV及视网膜水肿,伴或不伴神经上皮脱离。在此研究中,所有患者表示明白治疗风险、接受治疗并在知情同意书上签名。入选标准:(1)有高度近视(屈光度>6.00D)史,有高度近视眼底改变,男女不限;(2)经FFA检查、OCT检查确定有CNV者;(3)无全身严重疾病如严重肝、肾、造血功能障碍等;(4)排除其他视网膜及视神经病变,如:眼底有玻璃膜疣及AMD改变、视网膜脱离、视网膜色素变性、青光眼性视神经病变、糖尿病性视神经病变、中央或分支静脉阻塞等。剔除标准:(1)严重的高血压、高血糖、严重的心肺肝肾功能不全、严重的水电解质紊乱;(2)过敏体质及对多种药物过敏;(3)未能按研究计划坚持治疗者;(4)未能按研究计划完成1a随访者。在此研究中,所有患者表示明白治疗风险、接受此治疗并在知情同意书上签名。

1.2 方法 光敏剂维速达尔(visudyre)由诺华公司提供。治疗前在荧光造影图上测出CNV的长径,据此设计激光光斑尺寸,照射光斑大于病灶长径1000 μm 。然后测量身高、体质量,计算体表面积,药物剂量为6mg/m²,计算出药物总量后,将药物注入50g/L葡萄糖溶液稀释到30mL。用微量注射泵将以上药液在10min内缓缓注入患者肘静脉。注射完毕5min后,以波长689nm、能量密度为50J/cm²的半导体激光对CNV病灶照射83s。患者避光48h。PDT 3d后行玻璃体腔注药。玻璃体腔注药:爱尔卡因表面麻醉3次后,在手术室按眼科手术常规消毒、铺巾。以妥布霉素溶液冲洗结膜囊,作前房穿刺放出前房水约0.05mL,1mL注射器抽取Avastin(Genentech公司)1.5mg(0.06mL),用30号针头于颞下方角膜缘后4mm处缓慢注入玻璃体腔内。涂妥布霉素眼膏包眼。次日起,用妥布霉素眼液滴术眼,4次/d,共3d。联合治疗后第1,3,6,12mo各随访1次。复查视力、眼压、眼底检查、FFA、OCT。随访时间6~16(平均10.3)mo。以国际标准视力表检查结果评价视力变化情况,视力在0.1以下者以视力变化0.02为1行计算。并将视力转换成logMAR视力表的等值进行统计学分析。根据TAP血管造影分级系统对FFA中CNV进行分级:(1)CNV完全闭合:病灶中CNV完全没有荧光素渗漏,仅表现为CNV组织染色;(2)CNV大部分闭合:渗漏不足治疗前CNV渗漏范围的50%;(3)CNV小部分闭合:渗漏占治疗前CNV渗漏范围的50%以上;(4)CNV复发:出现新的CNV或CNV的渗漏范围超过原

来病灶的边界。随访时,出现CNV复发的或渗漏加重的给予再次PDT联合玻璃体腔注射Avastin,出现CNV小部分闭合的或仍有明显渗漏的给予再次玻璃体腔注射Avastin。

统计学分析:将治疗前、后的矫正视力(logMAR视力表的等值)、眼压和OCT测量得到的黄斑中心凹视网膜厚度(CRT),输入计算机,建立Excel数据库,数据结果用 $\bar{x}\pm s$ 表示。利用SPSS 14.0统计软件行配对样本 t 检验统计分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 视力 治疗后末次随访时,视力提高2行以上的有4眼,占23.53%,视力提高1行的有5眼,占29.41%,视力不变的有8眼,占47.06%,无视力下降者。术前矫正视力:0.02~0.3(logMAR值:平均1.007 \pm 0.103),术后矫正视力:0.02~0.5(logMAR值:平均0.873 \pm 0.1002),差别有统计学意义($t=3.347, P=0.005$)。所有视力提高的患者及部分视力不变的患者主述视物变形症状消失或明显好转,中心暗影消失或变淡。重复治疗:2眼行第二次Avastin玻璃体腔注射,占11.76%。

2.2 眼压 术前平均眼压为15.26 \pm 0.76mmHg,术后平均眼压为14.97 \pm 0.69mmHg($t=-0.281, P=0.734$)。

2.3 影像学检查 治疗后末次随访时,FFA检查显示:10眼CNV完全闭合,占58.82%,其余7眼CNV大部分闭合,占41.18%(其中2眼在3mo随访时,FFA显示小部分闭合,给予再次玻璃体腔注射Avastin后,FFA显示大部分闭合);OCT检查显示全部患者CNV周围视网膜水肿和神经上皮脱离吸收或好转。CMT:术前平均为194.67 \pm 12.74 μm ,术后平均为132.07 \pm 8.32 μm ,差别有统计学意义($t=4.406, P=0.000$)。

2.4 不良反应 治疗过程中未发生光敏剂渗漏;治疗后患者依从性好,遵照医嘱避光48h,没有出现皮肤光毒性反应。未发生与玻璃体腔内注药相关的并发症,未发生白内障、青光眼及眼部感染等。目前随访还在继续进行中。

3 讨论

病理性近视是50岁以下人群第一位致盲眼病^[5]。其病因一般认为与遗传有密切关系。虽然近年来屈光手术矫治近视取得了很大的进展,使PM患者的屈光状态得到了很大的改善,但这些治疗不能改变PM眼底改变的自然进程。PM一旦发生CNV后则视力预后极差,因而早期消除CNV是有效保护患者视力的关键。PDT是通过光敏剂的非热性光化学反应造成血管闭塞,破坏CNV,但对正常的神经视网膜组织和Bruch's膜影响极小,因此可用于治疗黄斑中心凹下CNV,安全性较好。然而研究表明:PDT之后7d以内,VEGF明显上调^[6],原因在于PDT的最初阶段之后,氧化或局部缺血引起了VEGF的表达,VEGF受体3和PEDF产生^[7]。目前有越来越多的证据表明VEGF表达增加是CNV形成的重要原因^[8]。而VEGF抑制剂则通过拮抗作用,抑制血管生成、降低血管通透性,促进CNV渗液的吸收。因此抗VEGF已成为治疗CNV的有效手段之一。Avastin(药品名:Bevacizumab)是人源化的全长抗VEGF的重组单克隆抗体,可以与VEGF的所有亚型结合,阻止VEGF与内皮细胞表面的VEGFR-1和VEGFR-2受体结合,从而使内源性VEGF的生物活性失效。因此我们选择PDT之后3d给予玻璃体腔注射Avastin以达到抑制VEGF,减少CNV复发的目的。

本研究结果表明,联合治疗后视力提高2行以上的有4眼,占23.53%,视力提高1行的有5眼,占29.41%,视力不变的有8眼,占47.06%,无视力下降者。与其它病种引起的CNV的治疗效果相比(如AMD,ICNV),视力提高结果明显差得多^[1,2]。仅有少部分人有视力提高,而且提高的幅度也不大。而从CNV闭合情况来看,1次治疗后88.24%的患者CNV完全或大部分闭合,仅个别病例CNV闭合情况不理想。从OCT上看,视网膜水肿均是明显减轻甚至消失了,联合治疗后CMT与治疗前相比较,差异具有统计学意义。这些影像结果都说明眼底情况改善明显,与视力提高的程度不一致。我们分析其原因可能与PM引起的脉络膜毛细血管进行性萎缩有关。Yoshida等^[9]对25例近视性CNV患者的27眼随访超过10a。研究开始时,19眼(70.4%)视力超过20/200,6眼(22.2%)视力优于20/40;随访3a,15眼(55.5%)视力保持在20/200以上;随访5a,24眼(88.9%)视力下降至20/200以下;随访10a,26眼(96.3%)视力在20/200以下。组织病理学研究表明:PDT对脉络膜毛细血管内皮有损伤,紧接之后,闭塞的脉络膜毛细血管再通^[10]。吲哚青绿研究小组发现PDT治疗的光斑周围脉络膜毛细血管也是闭塞的,这种脉络膜毛细血管灌注不良在以后的随访中持续存在,尤其是多次PDT之后^[11]。因此我们认为对于进行性的脉络膜视网膜萎缩的PM患者,PDT要慎重考虑,尤其是重复治疗更加要慎之又慎。

我们在本研究中还观察到视力预后与年龄关系密切,4例视力提高2行以上的患者年龄都为45岁以下,治疗前视力也较好(0.2~0.3),治疗后视力提高到0.4~0.5,而3例视力为0.05的患者均为60岁以上的老年人,治疗后CNV基本闭合了,但视力基本不变,只有1例视力提高到0.1。国外也有报道,PDT治疗PM,60岁以上组平均视力(logMAR)从治疗前的0.71降至0.99,差异有统计学意义。而60岁以下组,logMAR从治疗前的0.63升至0.39,差异有统计学意义^[12]。年龄对视力预后的这种影响机制尚不明确^[4]。有研究表明了漆状裂纹与CNV进展的关系^[13,14]。但是在他们的研究中,漆状裂纹在两个年龄组中的差异没有统计学意义^[13]。因此,他们认为可能的原因是,老年人的色素上皮功能较差^[15,16],一旦色素上皮受损,它们不能有效抑制CNV侵入、扩大,更难使其消退^[17]。在老年人,由于PM引起的脉络膜毛细血管进行性萎缩与老年人本身脉络膜血管功能不良将导致他们对PDT引起的损伤更加敏感^[16]。所以老年人PM患者自然视力预后本身差^[17],再加上这种损伤,可以很好地解释老年人视力预后比年轻人差^[16]。因此,在治疗前对患者进行预后评估时,年龄是重要的因素之一。

总之,PDT联合玻璃体腔注射Avastin对病理性近视CNV能明显改善眼底情况,使CNV渗漏停止或减轻,视网膜水肿消退或减轻,但视力预后与年龄关系密切,老年患者视力预后差。对于年龄大的活动性CNV患者尽量避免或减少PDT治疗。当然,以上初步结论尚需大样本、长期的临床观察来验证。

参考文献

1 Miller JW, Schmidt-Erfuth U, Sickenberg M, et al. Photodynamic therapy for choroidal neovascularization caused by age-related macular

degeneration: result of a single treatment in a phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol* 1999;117(9):1161-1173

2 Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) study group. Verteporfin therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Three-year results of an open-label extension of 2 randomized clinical trials. TAP Report No. 5. *Arch Ophthalmol* 2002;120(10):1307-1314

3 Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial-VIP Report No. 1. *Ophthalmology* 2001;108(5):841-852

4 Blinder KJ, Blumenkranz MS, Bressler NM, et al. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: two-year results of a randomized clinical trial-VIP Report No. 3. *Ophthalmology* 2003;110(4):667-673

5 Cohen SY, Laroche A, Leguen Y, et al. Etiology of choroidal neovascularization in young patients. *Ophthalmology* 1996;103(8):1241-1244

6 Bottoni F, Romano M, Massaccesi A, et al. Remodeling of the vascular channels in retinal angiomatous proliferations treated with intravitreal triamcinolone acetonide and photodynamic therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:1528-1533

7 Schmidt-Erfurth U, Scholtzer-Schrehard U, Cursiefen C, et al. Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 3, and pigment epithelium-derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(10):4473-4480

8 Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U. Verteporfin Therapy Combined with Intravitreal Triamcinolone in All Types of Choroidal Neovascularization Due to Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2006;113(1):14-22

9 Yoshida T, Ohno-matsui K, Yasuzumi K, et al. Myopic choroidal neovascularization: a 10-year follow-up. *Ophthalmology* 2003;110(7):1297-1305

10 Schmidt-Erfurth U, Laqua H, Scholtzer-Schrehard U, et al. Histopathological changes following photodynamic therapy in human eyes. *Arch Ophthalmol* 2002;120(6):835-844

11 Schmidt-Erfurth U, Michels S, Barbazetto I, et al. Photodynamic effects on choroidal neovascularization and physiologic choroid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(3):830-840

12 Axer-Siegel R, Ehrlich R, Weinberger D, et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in high myopia in a clinical setting: visual outcome in relation to age at treatment. *Am J Ophthalmol* 2004;138(4):602-607

13 Avila MP, Weiter JJ, Jalkh AE, et al. Natural history of choroidal neovascularization in degenerative myopia. *Ophthalmology* 1984;91(12):1573-1581

14 Rabb MF, Garoon I, LaFranco FP. Myopic macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin* 1981;21(3):51-69

15 Yoshida A, Murakami K, Kojima M. Investigation of the vitreo-retino-ciliary barrier by vitreous fluorophotometry. Alteration of the inward permeability of the blood-retinal barrier and the diffusion coefficient of fluorescein in the vitreous with aging in normal subjects. *J Jpn Ophthalmol Soc* 1986;90(4):589-594

16 Kayazawa F, Tamura S, Tsuji T, et al. The influence of aging on vitreous fluorophotometry. *J Jpn Ophthalmol Soc* 1983;87(6):380-383

17 Yoshida T, Ohno-matsui K, Ohtake Y, et al. Long-term visual prognosis of choroidal neovascularization in high myopia. A comparison between age groups. *Ophthalmology* 2002;109(4):712-719