

光动力学疗法治疗 AMD 后 OCT 检查的特征性改变

李秀梅¹, 高宗银², 张柳², 朱远军², 匡丽晖²

基金项目: 广州市医药卫生科技项目基金 (No. 2012A011010038); 广东省医学科学技术研究基金 (No. B2012302)

作者单位:¹(511457) 中国广东省广州市, 广州市南沙中心医院眼科;²(510180) 中国广东省广州市第一人民医院眼科

作者简介: 李秀梅, 主治医师, 研究方向: 视网膜细胞替代治疗及白内障防治。

通讯作者: 匡丽晖, 主任医师, 研究方向: 眼底病. xiumei0131@163.com

收稿日期: 2014-02-12 修回日期: 2014-05-08

Optical coherence tomography changes on age - related macular degeneration patients after photodynamic therapy

Xiu-Mei Li¹, Zong-Yin Gao², Liu Zhang², Yuan-Jun Zhu², Li-Hui Kuang²

Foundation items: Medical and Health Technology Fund of Guangzhou, China (No. 2012A011010038); Medical and Science Technology Research Foundation of Guangdong Province, China (No. B2012302)

¹Department of Ophthalmology, Nansha Central Hospital, Guangzhou 511457, Guangdong Province, China; ²Department of Ophthalmology, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou 510180, Guangdong Province, China

Correspondence to: Li-Hui Kuang. Department of Ophthalmology, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou 510180, Guangdong Province, China. xiumei0131@163.com

Received: 2014-02-12 Accepted: 2014-05-08

Abstract

• **AIM:** To better reveal the changing process of macula area after photodynamic therapy (PDT), the changes of tomographic imaging on macular fovea optical coherence tomography (OCT) scan at different follow-up time points after treating age-related macular degeneration (AMD) by PDT were investigated.

• **METHODS:** This cohort study included 30 eyes of 26 patients diagnosed as AMD. The dosage of verteporfin was calculated according to manufacturer's instruction. All participants got FFA, ICG, OCT scan and best corrected visual acuity before and followed up for 2wk, 1, 2, 3mo after PDT. The standard five lines combined with 6 lines OCT scan covered key parts of lesion and the scan locations before and after were kept the same. The bilaminar foveal thickness (BFT), outer high reflectivity band thickness (OHRBT), and the total area of intraretinal fluid (IRF) and subretinal fluid (SRF) were

measured at different time points. The relationship between the changes and follow up time was analyzed. Statistical analysis of the data was performed using SPSS for windows version 13.0.

• **RESULTS:** There months after treatment, an improvement of 2 lines or better on the Snellen chart was achieved on 22 eyes, visual acuity of 3 eyes without significant change, 3 eyes got decreased, 2 cases lost follow up. The average macular thickness of improved 22 eyes before treatment was $722.5 \pm 55.6 \mu\text{m}$, 2wk after treatment, $708.3 \pm 45.3 \mu\text{m}$, 1mo, $584.4 \pm 49.3 \mu\text{m}$, 2mo, $430.7 \pm 50.2 \mu\text{m}$ and $180.6 \pm 36.3 \mu\text{m}$ at 3mo. The OHRBT before and after treatment respectively were $302.3 \pm 50.2 \mu\text{m}$, $277.5 \pm 42.3 \mu\text{m}$, $202.7 \pm 40.1 \mu\text{m}$, $180.6 \pm 35.7 \mu\text{m}$, $100.8 \pm 22.9 \mu\text{m}$. The total area of both IRF and SRF was estimated as $0.34 \pm 0.12 \text{mm}^2$, $0.25 \pm 0.07 \text{mm}^2$, $0.10 \pm 0.05 \text{mm}^2$, $0.08 \pm 0.04 \text{mm}^2$, $0.05 \pm 0.01 \text{mm}^2$.

• **CONCLUSION:** SRF and retinal edema of patients with AMD were absorbed 1mo after PDT, and the BFT, OHRBT were significantly tend to be thin.

• **KEYWORDS:** age - related macular degeneration; photodynamic therapy; optical coherence tomography

Citation: Li XM, Gao ZY, Zhang L, et al. Optical coherence tomography changes on age-related macular degeneration patients after photodynamic therapy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014; 14(6):1083-1085

摘要

目的: 通过前瞻性观察 PDT 治疗湿性年龄相关性黄斑变性 (aged-related macular degeneration, AMD) 前后不同随访时间点光学相干断层成像 (optical coherence tomography, OCT) 的特征性改变, 旨在更好地反馈 PDT 治疗后黄斑区结构的变化过程。

方法: 将在本院接受 PDT 治疗的 26 例 30 眼湿性 AMD 患者纳入本研究。维速达尔用量根据厂家推荐方法计算。治疗前后均行 FFA, ICG, OCT 及最佳矫正视力等相关临床检查, 术后随访日期为术后 2wk; 1, 2, 3mo。傅立叶 OCT 扫描以标准五线结合六线扫描, 覆盖病变的关键部位并保持前后扫描位置的一致性。重点观察黄斑中心凹层间厚度、外层高反射带高度、囊肿 (包括视网膜下积液和视网膜内积液) 的总面积。分析这些变化与随访时间的依赖关系。统计分析使用 SPSS 13.0 软件。

结果: 至治疗后 3mo, PDT 治疗后 22 眼 (73%) 视力提高两行以上, 3 眼视力无明显改变, 3 眼视力下降, 2 例患者因故失访。视力提高的 22 眼治疗前平均黄斑厚度为 $722.5 \pm 55.6 \mu\text{m}$, 治疗后 2wk, 平均黄斑层间厚度为 $708.3 \pm 45.3 \mu\text{m}$, 1mo 为 $584.4 \pm 49.3 \mu\text{m}$, 2mo 为 $430.7 \pm 50.2 \mu\text{m}$, 3mo 为 $180.6 \pm 36.3 \mu\text{m}$ 。治疗前和治疗后外层高反射带

厚度分别为 302.3 ± 50.2 , 277.5 ± 42.3 , 202.7 ± 40.1 , 180.6 ± 35.7 , $100.8 \pm 22.9 \mu\text{m}$, 囊肿的总面积为 0.34 ± 0.12 , 0.25 ± 0.07 , 0.10 ± 0.05 , 0.08 ± 0.04 , $0.05 \pm 0.01 \text{mm}^2$ 。

结论:AMD 患者在 PDT 治疗后 1mo 黄斑区视网膜下液有显著吸收, 视网膜水肿显著吸收, 黄斑中心凹层间厚度、外层高反射厚度也有明显变薄倾向。

关键词:年龄相关性黄斑变性; 光动力学疗法; 光学相干断层扫描

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.06.27

引用:李秀梅, 高宗银, 张柳, 等. 光动力学疗法治疗 AMD 后 OCT 检查的特征性改变. 国际眼科杂志 2014;14(6):1083-1085

0 引言

年龄相关性黄斑变性 (aged-related macular degeneration, AMD) 在发达国家是 65 岁以上人群主要致盲眼病^[1], 占视网膜致盲性疾病的 7.6%。而黄斑中心凹下新生血管是引起严重视力损害的元凶。光动力学疗法 (photodynamic therapy, PDT) 治疗 AMD 系列报告^[2,3] 表明 PDT 是一种安全、有效控制中心凹下新生血管的方法, 并且可重复进行。

光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 是一种较眼底荧光造影等辅助检查较新的技术, 自发明到现在大约 20 余年的历史。因活体 OCT 检查所得视网膜图像与组织切片有较好的对应性^[4,5], 所以 OCT 作为一种无创、经济、操作简单、分析方便的检查在评价黄斑区新生血管方面具有其他检查无法替代的地位。本研究使用傅立叶频域 OCT 前瞻性观察行 PDT 治疗的 AMD 患眼在术前、术后 2wk; 1, 2, 3mo 不同时间点黄斑区的结构改变。

1 对象和方法

1.1 对象 自 2011-06 本机构首次开展 PDT 治疗项目以来至 2013-06, 将 26 例 30 眼因湿性 AMD 接受 PDT 治疗的患者均纳入研究对象, 其中男 15 例 15 眼, 女 11 例 15 眼, 平均年龄 75.8 岁。PDT 治疗前、治疗后 2wk; 1, 2, 3mo 均进行 Snellen 视力、眼压、眼底荧光造影、吲哚青绿造影、眼底彩照、黄斑区 OCT 扫描。湿性 AMD 的确诊主要依据眼底荧光造影及 OCT 检查。本研究中患者的选择严格依照 PDT 治疗指南^[6] 的推荐进行, 简单来说即所有患者为中心凹下中心凹旁的 CNV, 如果 CNV 以典型为主则采用 PDT 治疗; 对于轻微典型或隐匿性 CNV, 则要根据病情进展、病灶大小和视力情况而定。

1.2 方法

1.2.1 PDT 治疗方法 商业途径获得 Visudyne 注射剂 (光敏剂), 剂量及使用方法均按照厂家推荐方法: 即按 $6\text{mg}/\text{m}^2$ 体表面积剂量配制维替泊芬, 溶解于 $50\text{g}/\text{L}$ 的葡萄糖注射液, 配成 30mL 溶液。通过 $1.2\mu\text{m}$ 过滤器以每分钟 3mL 的速度在 10min 完全经静脉输注完毕。于输液 15min 后进行激光照射。激光光斑以病灶的最大线性距离两边各加 $500\mu\text{m}$, 保证完全覆盖病灶。激光波长为 689nm , 激光剂量为 $50\text{J}/\text{cm}^2$, 激光强度 $600\text{mW}/\text{cm}^2$ 。此剂量在 83s 内照射完毕。治疗后嘱患者避阳光 48h。本研究中所有患者均为初次接受 PDT 治疗, 未联合其它治疗方法。

1.2.2 OCT 扫描及相关数据计算方法 检查采用美国

RTVue FD-OCT 系统, 扫描以标准五线结合六线扫描, 覆盖病变的关键部位并保持前后扫描位置的一致性。研究中所涉及的黄斑区形态参数, 包括黄斑中心凹层间厚度 (bilaminar foveal thickness, BFT)、外层高反射带 (outer high reflectivity band thickness, OHRBT)、视网膜内囊肿 (intraretinal fluid, IRF)、视网膜下囊肿 (subretinal fluid, SRF) 的定义均参照 Sahni 等^[7] 2005 年的文献为准。简而言之, BFT 指黄斑中心凹部位最内层的高反射带与 OHRBT 内界面之间的距离, 如果黄斑区存在视网膜下积液, BFT 包含了积液部分的厚度。OHRBT 反应色素上皮层及脉络膜的厚度, 脉络膜新生血管存在时, OHRBT 通常增厚。IRF 指黄斑区神经视网膜内的低反射区域, 通常被格成多个囊区。SRF 指神经视网膜与 OHRBT 之间的低反射液腔, 一般呈孤立、圆拱形隆起。BFT, OHRBT 手动测量的方法测量, 囊肿总面积为中心凹周围 1mm 范围内病变最显著平面 IRF 面积及 SRF 面积的总和。

统计学分析: 文中涉及的统计学分析采用 SPSS 13.0 数据分析软件, 未特殊说明情况下均为配对样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 全身及视力恢复情况 所有患者均可良好耐受治疗, 无全身不良反应发生。截至治疗后 3mo, 22 眼 (73%) 视力提高两行以上, 3 眼 (10%) 视力波动一行, 3 眼 (10%) 视力下降两行或更多, 2 例患者因故失访。

2.2 不同时间点 OCT 检查结果的分析 视力提高的 22 眼治疗前平均黄斑厚度为 $722.5 \pm 55.6 \mu\text{m}$, 治疗后 2wk, 平均黄斑层间厚度为 $708.3 \pm 45.3 \mu\text{m}$ ($t = 0.586$, $P = 0.652$), 1mo 为 $584.4 \pm 49.3 \mu\text{m}$ ($t = 3.832$, $P = 0.001$), 2mo 为 $430.7 \pm 50.2 \mu\text{m}$ ($t = 5.142$, $P = 0.000$), 3mo 为 $180.6 \pm 36.3 \mu\text{m}$ ($t = 7.173$, $P = 0.000$)。治疗前和治疗后外层高反射带厚度分别为 $302.3 \pm 50.2 \mu\text{m}$, $277.5 \pm 42.3 \mu\text{m}$ ($t_{2\text{wk}} = 1.543$, $P = 0.141$), $202.7 \pm 40.1 \mu\text{m}$ ($t_{1\text{mo}} = 2.174$, $P = 0.04$), $180.6 \pm 35.7 \mu\text{m}$ ($t_{2\text{mo}} = 3.432$, $P = 0.005$), $100.8 \pm 22.9 \mu\text{m}$ ($t_{3\text{mo}} = 4.691$, $P = 0.000$); 囊肿的总面积 (mm^2) 为 0.34 ± 0.12 , 0.25 ± 0.07 ($t_{2\text{wk}} = 1.621$, $P = 0.201$), 0.10 ± 0.05 ($t_{1\text{mo}} = 2.631$, $P = 0.022$), 0.08 ± 0.04 ($t_{2\text{mo}} = 3.260$, $P = 0.002$), 0.05 ± 0.01 ($t_{3\text{mo}} = 5.327$, $P = 0.000$)。术后不同时间点的测量值均与 PDT 术前进行配对 t 检验, 除术后 2wk 外, 其他时间点各参数与术前相比均有统计学差异。为更形象说明 PDT 术后黄斑中心凹的变化, 特以某一患者 PDT 之前和 PDT 之后 1mo 的 OCT 图像为例 (图 1), 示意治疗前中心凹下新生血管、IRF 以及黄斑区视网膜内层厚度的改变。发现术后 1mo 视网膜内液明显吸收、内层视网膜水肿部分消退。截至治疗后 3mo, 视力未得到有效提高的 6 眼, 其 OCT 检查发现治疗后黄斑区形态与治疗前相比无明显改善, 甚至变得更差。

3 讨论

年龄相关性黄斑变性分为萎缩性 (干性) 和渗出性 (湿性) 两型。湿性 AMD 患者因有脉络膜新生血管形成, 因新生血管的渗漏、出血, 可严重影响视功能, 包括中心视力下降、视物变形、变色等症状^[8]。目前治疗 AMD 的方法包括激光光凝、玻璃体内药物注射和光动力学疗法等^[9]。光动力学疗法 (PDT) 是利用特定波长激发光

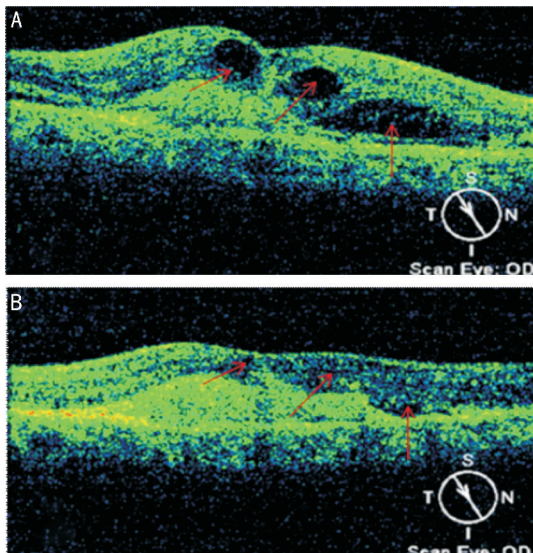


图1 AMD患者行PDT治疗前后OCT图像对比 A:患者术前视力0.1,可见多处视网膜内积液(箭头),视网膜内层水肿较明显;B:术后1mo,视力0.3,视网膜内积液明显减少,视网膜内层水肿部分消退。

敏剂的光化学反应选择性的阻断新生血管,不会产生热量,对邻近健康眼底组织不会造成损害。是目前处理黄斑中心凹下新生血管的主流疗法。PDT对全身影响较小,除患有卟啉症或对血卟啉过敏者、肝病活动期、近期用过光敏剂或严重心血管疾病患者,均可良好耐受该治疗。治疗中少数患者出现背痛、咳嗽、心慌等症状,一般自行缓解^[10]。该研究中未发现患者出现全身不良反应。

PDT治疗AMD后,OCT扫描眼底发现黄斑区的恢复情况,分为五个阶段^[11]。第一阶段:治疗后的2wk之内,表现为以视网膜下液增加为特点的急性炎症反应期。第二阶段:治疗后1~4wk,黄斑中心凹的形态恢复接近正常的状态,视网膜下液减少。第三阶段:治疗后4~12wk,根据视网膜下纤维化程度及是否有视网膜下液存在情况,第三阶段细分为3a:视网膜下液与纤维化的比值增大,提示CNV生长活跃;3b:纤维化明显而视网膜内液体仅存少量。第四阶段:黄斑囊样水肿。第五阶段:视网膜下液吸收、视网膜变薄、纤维化组织与RPE相融合。

本研究观察到,接受PDT治疗3mo后,73%患者视力提高两行以上。视力提高的22眼治疗后2wk黄斑中心凹层间厚度、外层高反射带厚度及囊肿总面积均有下降趋势,但差异无统计学意义,与国内其他文献的报道相符^[12]。其余3个时间点三项指标均有显著下降。随访疗效欠佳的6眼,发现治疗后黄斑区的三项指标与治疗前相比无明显变化甚至更差。这进一步说明OCT检查结果可在一定程度上提示PDT治疗后患者的视力恢复情况。目前认为,对PDT治疗3mo后视力无提高或下降的患者可重复一次PDT或选择半量PDT联合雷珠单抗玻璃体腔注射的方法进一步治疗^[13],由于本单位尚未开展雷珠单抗玻璃体腔注射治疗,该方案的治疗效果观察需要后期研究完成。综上所述,本研究观察到PDT术后

3mo大部分患者取得良好的治疗效果。OCT扫描对PDT术后AMD患者黄斑区构造改变的检测具有重要意义。

PDT治疗典型湿性AMD具有显著的疗效。但临床观察到,无论典型湿性AMD还是特发性脉络膜息肉样血管病变(polypoidal choroidal vasculopathy,PCV)在接受首次治疗后,都有可能因为病情反复接受再次治疗。PDT治疗5a后的远期视力恢复情况差于近期效果^[14]。在本研究中仅报道了治疗后3mo的近期临床效果,下一步需延长随访时间,观察PDT治疗后黄斑区的远期结构变化,并总结首次治疗后接受再次治疗的高峰时间。

参考文献

- 1 Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, *et al*. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam study. *Ophthalmology* 1995;102(2):205-210
- 2 TAP Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration with verteporfin: one year results of 2 randomised clinical trials. TAP report 1. *Arch Ophthalmol* 1999;117(10):1329-1345
- 3 Bressler NM, TAP Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration with verteporfin: two year results of 2 randomised clinical trials. TAP report 2. *Arch Ophthalmol* 2001;119(2):198-207
- 4 Fukuchi T, Takahashi K, Uyama M, *et al*. Comparative study of experimental choroidal neovascularisation by optical coherence tomography and histopathology. *Jpn J Ophthalmol* 2001;45(3):252-258
- 5 Toth CA, Narayan DG, Boppart SA, *et al*. A comparison of retinal morphology viewed by optical coherence tomography and by light microscopy. *Arch Ophthalmol* 1997;115(11):1425-1428
- 6 Verteporfin Roundtable Participants. Guidelines for using verteporfin (Visudyne) in photodynamic therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes: update. *Retina* 2005;25(2):119-134
- 7 Sahni J, Stanga P, Wong D, *et al*. Optical coherence tomography in photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularisation secondary to age related macular degeneration: a cross sectional study. *Br J Ophthalmol* 2005;89(3):316-320
- 8 银娟萍,彭惠.年龄相关性黄斑变性的预防. *国际眼科杂志* 2012;12(2):271-273
- 9 张歆,任百超.年龄相关性黄斑变性的治疗研究新进展. *国际眼科杂志* 2007;7(9):1674-1676
- 10 张承芬. *眼底病学*.第2版.北京:人民卫生出版社2010;381-384
- 11 Rogers AH, Martidis A, Greenberg PB, *et al*. Optical coherence tomography findings following photodynamic therapy of choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2002;134(4):566-576
- 12 金昱,石安娜,刘维锋,等.频域OCT在光动力疗法治疗病理性近视脉络膜新生血管中的应用. *眼科新进展* 2012;32(10):966-968
- 13 Williams PD, Callanan D, Solley W, *et al*. A prospective pilot study comparing combined intravitreal ranibizumab and half-fluence photodynamic therapy with ranibizumab monotherapy in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1519-1525
- 14 Tsuchihashi T, Mori K, Ueyama K, *et al*. Five-year results of photodynamic therapy with verteporfin for Japanese patients with neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2013;7:615-620