

PDT联合血栓通治疗AMD并发脉络膜新生血管化

宋玫侠¹, 李 上¹, 王 丽², 孙 丰¹, 蒋永强¹, 李 红¹

作者单位:¹(450007)中国河南省郑州市,解放军第153中心医院东院区眼科;²(710002)中国陕西省西安市,空军西安建国公园干休所

作者简介:宋玫侠,毕业于第四军医大学,硕士,主治医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:宋玫侠. songmeixia888@163.com

收稿日期:2013-05-20 修回日期:2013-07-19

Photodynamic therapy combined with the Sanqi Panax Notoginseng for patients with age-related macular degeneration and choroidal neovascularization

Mei-Xia Song¹, Shang Li¹, Li Wang², Feng Sun¹, Yong-Qiang Jiang¹, Hong Li¹

¹Department of Ophthalmology, No. 153 Central Hospital of PLA, Zhengzhou 450007, Henan Province, China; ²Jianguo Park Cadres' Anitariums of Air-force, Xi'an 710002, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Mei-Xia Song. Department of Ophthalmology, No. 153 Central Hospital of PLA, Zhengzhou 450007, Henan Province, China. songmeixia888@163.com

Received:2013-05-20 Accepted:2013-07-19

Abstract

• **AIM:** To investigate the clinical effect of photodynamic therapy (PDT) combined with Traditional Chinese medicine Sanqi Panax Notoginseng therapy for age-related macular degeneration (AMD) and choroidal neovascularization(CNV).

• **METHODS:** Seventeen patients (17 eyes) with AMD and CNV were diagnosed by visual acuity, ocular pressure, fundus fluorescein angiography (FFA), indocyanine green angiography (ICGA) and optic coherence tomography (OCT), and male 7 cases, female 10 cases, age 53 - 72 years old. PDT was performed using the recommended standard procedure. The patients were treated with PDT for 5 days, and Sanqi Panax Notoginseng 500mg injection by intravenous drip for 10 days, once a day, 15 days as one course. One month, 3, 6 months of follow-up after treatment.

• **RESULTS:** Of 17 patients after 6 months treatment, visual acuity improved in 8 cases (47%, 8/17), remained stable in 6 cases (35%), and decreased in 3 cases (18%); and 12 cases (71%) with CNV closure and leakage stopped completely, 5 cases (29%) with most of the CNV's closure, 1 patient experienced blurred vision.

• **CONCLUSION:** The results show that PDT combined with traditional Chinese medicine Sanqi Panax

Notoginseng in treatment of ADM-CNV is simple and has reliable effect, it can be used in clinical application.

• **KEYWORDS:** photodynamic therapy; Sanqi Panax Notoginseng; age-related macular degeneration; choroidal neovascularization

Citation: Song MX, Li S, Wang L, et al. Photodynamic therapy combined with the Sanqi Panax Notoginseng for patients with age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2013;13(8):1628-1630

摘要

目的:观察光动力疗法(PDT)联合中药血栓通注射液治疗年龄相关性黄斑变性(AMD)并发脉络膜新生血管化(CNV)的临床疗效。

方法:选择年龄相关性黄斑变性并发脉络膜新生血管化(AMD-CNV)患者17例17眼,男7例,女10例,年龄53~72岁。患者经过视力、眼压、荧光素眼底血管造影(FFA)、吲哚青绿血管造影(ICGA)和光学相干断层成像(OCT)等检查确诊。患者用PDT治疗5d后,再用500mg中药血栓通注射液静脉滴注10d,1次/d,疗程为15d,观察治疗后1,3和6mo疗效。

结果:治疗6mo,17例中视力提高8例(47%),视力稳定无明显变化6例(35%),视力下降3例(18%);12例(71%)CNV闭合且渗漏完全停止,5例(29%)CNV大部分闭合。1例出现一过性视物模糊。

结论:PDT联合中药血栓通注射液治疗AMD-CNV方法简单,疗效可靠,可在临床推广应用。

关键词:光动力疗法;血栓通;年龄相关性黄斑变性;脉络膜新生血管化

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.08.34

引用:宋玫侠,李上,王丽,等. PDT联合血栓通治疗AMD并发脉络膜新生血管化. 国际眼科杂志2013;13(8):1628-1630

0 引言

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是导致老年人致盲的主要原因之一,近年我国也呈上升趋势,严重影响老年人的生活质量^[1]。AMD并发脉络膜新生血管化(choroidal neovascularization, CNV)占10%~15%,但新生血管化因反复渗液或出血,从而成为AMD患者失明的主要原因。对这一疾病的病因和临床防治已进行了大量基础和临床研究,并且取得一些进展,但就该疾病的治疗方法效果仍然不佳,致力于简单有效的防治方法是每个从事眼科疾病研究的学者们应有的责任和义务。光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)作为一种对脉络膜新生血管的选择性治疗,是借助光敏剂选择性地作用于新生血管,并通过激光照射产生

光化学反应使新生血管萎缩,从而达到治疗目的^[2]。中药血栓通能减轻眼底渗出,促进水肿及出血的吸收,可辅助视网膜形态学的有效恢复并有减少复发的作用。我们采用光动力疗法辅以血栓通注射液治疗年龄相关性黄斑变性并发脉络膜新生血管化(AMD-CNV),以研究这一方法的疗效并讨论其临床意义。

1 对象和方法

1.1 对象

收集 2009-01/2012-08 在我院眼科就诊的 ADM-CNV 患者 17 例 17 眼,男 7 例,女 10 例,年龄 53~72 岁。患者均经过视力、裂隙灯显微镜、检眼镜、眼压、荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)/吲哚青绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)和光学相干断层成像(optic coherence tomography, OCT)检查确诊,并符合 PDT 治疗的标准(排除治疗禁忌证),同时经患者及家属签署 PDT 治疗知情同意书。纳入标准:(1)症状:中心视力下降,中心暗点出现,视物变形,和/或者对比敏感度下降。上述症状不超过 3mo。(2)体征:眼底检查发现黄斑区水肿、渗出和出血。(3)眼底血管造影(FFA/ICGA)显示病灶晚期有渗漏,或者未发现明显渗漏但是黄斑区有出血。(4)光学相干断层扫描(OCT)发现黄斑部异常高反光区合并周围视网膜组织渗出性脱离。(5)既往无眼底激光光凝或球内注射药物等侵入性治疗或眼部手术史。排除标准:(1)合并严重的白内障、角膜病、玻璃体积血等严重屈光间质混浊影响治疗及检查者;(2)严重高血压、糖尿病、心、肺、肾功能不全者;(3)卟啉症患者或者已知对维替泊芬或者其中成分过敏者。治疗前详细向患者讲解其所患疾病的性质和治疗的必要性,PDT 的原理和注意事项,治疗后可能出现的并发症和再次治疗的可能,尤其是患者对视力恢复的期望值,既不能希望术后视力的显著提高,也不能因为视力恢复不理想而放弃治疗^[3]。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

签署知情同意书后测量身高、体质量,计算体表面积。PDT 操作按“PDT 治疗 AMD(treatment of agerelated macular degeneration with photodynamic therapy, TAP)研究组”的方案进行^[4]:治疗前 30min 充分散瞳。光敏剂:苯并卟啉衍生物单酸(benzoporphyrin derivative monoacid, BPD)其商品名 visudyne(瑞士,诺华制药)。按体表面积 $\times 6\text{mg}/\text{m}^2$ 计算出所需光敏剂总量,用总剂量除以 2 得出应取的溶解 visudyne 的体积。选择肘静脉,在暗室内静脉输注,速度 3mL/min,10min 输注完毕;结束后用 50g/L 葡萄糖注射液 5mL 冲洗延长管 1min。开始输注 15min 后用 Opal PDT 专用半导体激光机(荷兰 Luminis 公司)照射,使病灶处于激光中央。选择激光波长 689nm,光照强度 600mW/cm²;光斑直径大于病变最大直径 $\geq 1000\text{Ls}$;激光照射病变时间 83s,光照量 50J/cm²。患者治疗后均严格避光 48h。所选病例在 PDT 治疗 5d 后给予血栓通注射液 500mg 加入 250mL 葡萄糖注射液或氯化钠注射液静脉滴注,1 次/d,疗程 10d。

1.2.2 随访观察

在治疗后第 1wk;1,3,6mo 分别进行视力、Amsler 方格表查视物变形情况,间接眼底镜检查眼底情况。视力检查用灯箱标准对数视力表,以提高或降低 2 行为标准。提高 ≥ 2 行为视力提高,波动在 1 行以内者为视力稳定无明显变化,下降 ≥ 2 行为视力下降^[5]。除此之外,第 3mo 时复查 FFA/ICGA、OCT。若视力忽然

下降和视物变形者,立即行 FFA/ICGA、OCT。根据 FFA 检查结果评定 CNV 的活动性:(1)CNV 完全闭合:FFA 检查显示无荧光素渗漏;(2)CNV 部分闭合:FFA 检查显示荧光素渗漏,其范围小于治疗前 50%;(3)CNV 持续渗漏:FFA 检查显示荧光素渗漏,其范围大于治疗前 50%;(4)CNV 进展(即复发):FFA 检查显示荧光素渗漏,其渗漏面积范围超过原来病灶的边界^[2]。

统计学分析:采用 SPSS 14.0 软件包,采用配对 *t* 检验行治疗前后最佳矫正视力分析。 $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 视力

治疗后 6mo 复查视力,较治疗前提高者 8 例(47%),视力稳定无明显变化 6 例(35%),视力下降 3 例(18%)。17 例患者治疗前矫正视力 0.01~0.15(平均 0.08 \pm 0.06),治疗后矫正视力 0.01~0.50(平均 0.32 \pm 0.12),治疗后视力与治疗前比较有统计学意义($t = 3.437, P < 0.01$)。

2.2 眼底

治疗 6mo 后复查 FFA 显示,12 例(71%)CNV 闭合,渗漏完全停止;5 例(29%)CNV 大部分闭合,渗漏明显减少。

2.3 Amsler 方格

所有视力提高及视力不变者复查 Amsler 方格表,均感觉视物变形消失或好转。

2.4 复发

患者 3 例在治疗 6mo 后出现视力下降,复查 FFA/ICGA,出现渗漏。再次进行治疗,1wk 后 3 眼视力均提高 >2 行。

2.5 不良反应

治疗后 1 例出现一过性视物模糊,视物变暗,查视力下降 2 行,2d 后好转。在 PDT 治疗过程中静脉注射时,操作仔细,没有发生光敏剂渗漏;此外,在治疗后,患者遵照医嘱避光 48h,未出现皮肤光毒性反应。

3 讨论

我们研究表明,与传统的治疗比较,PDT 联合中药血栓通注射液治疗 ADM-CNV 方法简单,疗效可靠,可在临床推广应用。随着对 PDT 研究的深入,已发现其较传统的治疗方法显示出了更多的优越性,其毒副作用小、见效快且靶向性强。由于 PDT 治疗中的激光能量非常低,在局部升温不超过 2℃,以至于不会对正常视网膜及周围组织产生光凝损伤,在杀伤增殖细胞的同时不危及正常组织。对视网膜不会造成不可逆性损伤,所以安全性高,并且可以重复治疗。正因为如此,它还可用于激光、手术或放射治疗等其他方法失败或复发后的再治疗^[6]。通过本组 17 例的疗效观察,治疗后 6mo 后,视力提高 8 例(47%),视力稳定 6 例(35%),可见 PDT 治疗 CNV 疗效是显著的。

治疗后有 3 例复发(18%),CNV 复发原因可能是 PDT 不能消除形成 CNV 的刺激因子。另外,PDT 破坏新生血管本身也可能引发一些刺激血管新生的细胞因子,如 VEGF。此外 PDT 难以对尚未形成 CNV 的新生血管芽产生作用^[7]。如何防止复发是当前治疗急需解决的重要临床课题。本组患者随访时间较短,虽然显示 PDT 治疗后的短期疗效较好,但是患者如何得到长期稳定的视力,重复治疗间隔多长时间是安全的,这些问题正在成为今后研究的方向。本组 17 例均为 AMD 典型湿性 CNV,尽管已有关于 PDT 成功治疗 CNV 隐匿型的临床报道发表,但对此类患者的 PDT 治疗效果尚需要大量临床病例资料进一步加以证实^[8]。CNV 复发是一个复杂的病理过

程,还有相当多的课题需要进行广泛研究,而 PDT 治疗仅仅对已形成的 CNV 发挥作用,尚不能预防其发生。

近年来,随着科学技术的发展,光动力疗法联合治疗已成为主流,主要是联合糖皮质激素、血管内皮生长因子抑制剂等^[8],给患者视力提高带来了曙光。但是,联合治疗少有报道联合中药血栓通注射液。组织学研究表明^[10]PDT 治疗后脉络膜毛细血管堵塞,血流灌注不足,引起缺氧是导致 CNV 再生刺激因素之一,VEGF 增加可增强此种刺激,加速 CNV 的进展。有研究报道:行 PDT 治疗 7d 以内,VEGF 上调明显,主要由于 PDT 治疗后的最初阶段,氧化或局部缺血引起了 VEGF 的表达,VEGF 受体 3 和 PEDF 产生。目前已有越来越多的证据表明 VEGF 表达增加是 CNV 形成的重要原因^[11]。血栓通注射液是复方中药制剂,现代药理学研究证明其主要成份为三七总皂甙,具有抗血栓形成,扩张血管,改善微循环,活血化瘀的作用,能增加毛细血管的致密度以减少渗漏,提高黄斑变性患者黄斑区缺血的再灌注程度,提高缺氧耐受力,并促使病变血管的修复^[12]。血栓通还可改善血液的黏、浓、聚状态,调节脂质代谢,降低血清总胆固醇和提高高密度脂蛋白^[13],从而改善视网膜的血液供应。并且不少文献报道血栓通对治疗缺血性视网膜病变、糖尿病性视网膜病变等眼底病变有较好的疗效^[14]。我们选择在 PDT 治疗 5d 后给予血栓通注射液 500mg 加液静脉滴注。在 VEGF 上调最明显的时间点内通过扩张微血管,改善血管循环,提高缺氧耐受力,而达到抑制 VEGF,减少 CNV 复发的目的。大部分患者来就诊时视力已受到严重损害,PDT 治疗后视力的改善并不理想,由于行 PDT 对 CNV 上方和周围的视网膜脉络膜不产生病理性影响。所以治疗本身并不会影响视力,至少不会造成视力下降。从另一方面,我们也可看到,CNV 是引起视力下降的根源,如果 CNV 的渗漏得到控制,从活跃病灶转变为静止或萎缩,视力下降的危险性就可以大大降低,因此控制 CNV 是治疗 AMD 的根本。其他的联合治疗方法如联合糖皮质激素、血管内皮生长因子抑制剂等,虽然治疗后视力效果优于 PDT 单独治疗的视力效果,但是,治疗药物是球内注射,都有严重的不良反应——球内感染及发生高眼压的可能。而中药制剂血栓通注射液,以其独特的中药原理,治疗简单有效。我们在 PDT 治疗后辅以血栓通,联合应用于治疗年龄相关性黄斑变性,结果显示,两者结合对改善视力、减少黄斑区水肿、渗出和出血

及减少早期患者无灌注区的形成以及防治其复发等均有效果。

参考文献

- 1 Koh A, Lim TH, Au Eong KG, *et al*. Optimising the management of choroidal neovascularisation in Asian patients: consensus on treatment recommendations for anti-VEGF therapy. *Singapore Med J* 2011;52(4):232-240
- 2 王海燕,王雨生,胡丹,等.光动力疗法治疗国人常见脉络膜新生血管疾病的二年随访观察. *眼科* 2010;19(4):227-232
- 3 Potter MJ, Claudio CC, Szabo SM. A randomised trial of bevacizumab and reduced light dose photodynamic therapy in age-related macular degeneration: the VIA study. *Br J Ophthalmol* 2010;94(6):174-179
- 4 Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1329-1345
- 5 黄志坚,宋艳萍,金中秋,等.光动力疗法与光动力疗法联合玻璃体腔注射贝伐珠单抗治疗中心性渗出性脉络膜视网膜病变的比較研究. *中国激光医学杂志* 2011;20(4):77-82
- 6 李凤鸣. *中华眼科学*. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社 2006:2104-2109
- 7 Ouahdj O, Bouarfa A, Akel S, *et al*. Intravitreal ranibizumab injections for the treatment of choroidal neovascularization complicating high myopia. *J Fr Ophthalmol* 2010;33(9):649-654
- 8 钱宜珊,张勇进. PDT 治疗前后脉络膜新生血管的光学相干断层扫描观察. *中国实用眼科杂志* 2010;24(10):1018-1020
- 9 Kaiser PK, Visudyne in occult CNV (VIO) study group. Verteporfin PDT for subfoveal occult CNV in AMD: two-year results of a randomized trial. *Curr Med Res Opin* 2009;25(8):1853-1860
- 10 Coutinho AM, Silva RM, Nunes SG, *et al*. Photodynamic therapy in high myopic eyes with choroidal neovascularization: 5 years of follow-up. *Retina* 2011;31(6):1089-1094
- 11 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
- 12 Wang AL, Neufeld AH. Smoking mice: A potential model for studying accumulation of drusen-like material on Bruch's membrane. *V Res* 2010;50(7):638-642
- 13 卢辉. 年龄相关性黄斑变性中医药治疗进展. *浙江中西医结合杂志* 2011;21(4):291-293
- 14 叶晓峰,徐格致. 复方血栓通胶囊对糖尿病大鼠视网膜氧化应激损伤保护作用的观察. *中华眼底病杂志* 2010;26(2):176-177