

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.31.031

光动力疗法联合 Lucentis 玻璃体腔注射治疗 CNV 的疗效观察

罗文彬,游志鹏[△]

(南昌大学第二附属医院眼科,南昌 330006)

摘要:目的 观察光动力疗法(PDT)联合 Lucentis 玻璃体腔注射治疗脉络膜新生血管疾病(CNV)的近期疗效和安全性。方法 对 30 例(30 只眼)经眼压、眼底检查、荧光素眼底血管造影(FFA)以及光学相干断层扫描(OCT)等检查确诊为 CNV 患者行 PDT 联合 Lucentis 玻璃体腔注射治疗的患者资料进行回顾性分析。结果 经 4~6 个月随访,30 只眼中有 22 只眼视力提高(占 73.3%),8 只眼视力稳定(占 26.7%),未见有视力下降者。20 例 AMD 患者中 14 例(70.0%)通过一次联合治疗后 CNV 消退;3 例(15.0%)3 个月后需再次 Lucentis 玻璃体腔注射治疗。10 例特发性脉络膜新生血管病例通过一次联合治疗而使 CNV 消退。治疗及随访期间无全身和眼部并发症发生。结论 PDT 联合 Lucentis 玻璃体腔注射治疗 CNV 的疗效显著,可以提高患者视力及减少重复治疗的次数。

关键词:光化学疗法;Lucentis;玻璃体腔注射;联合治疗;脉络膜新生血管

中图分类号:R774.5

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)31-4213-03

Clinical observation of photodynamic therapy combined with vitreous cavity injection of Lucentis treatment for choroidal neovascularization diseases

Luo Wenbin, You Zhipeng[△]

(Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of photodynamic therapy(PDT) combined with vitreous cavity injection of Lucentis treatment for choroidal neovascularization(CNV) diseases. **Methods** we retrospectively analyzed data of 30 cases (30 eyes) of CNV, who was diagnosed by examination of visual acuity, intracocular pressure, ocular fundus, fundus fluorescein angiography (FFA), and optic coherence tomography(OCT), and who underwent PDT combined with intravitreal injection of Lucentis. **Results** At the 4~6 months follow-up, the best corrected visual acuity(BCVA) improved in 22 eyes(73.3%), stabilized in 8 eyes (26.7%) and none decreased. Among the AMD, 14 cases(70.0%) required only a single combined treatment for CNV resolution; 3 cases of AMD needed retreatment 3 months later. In CNV group, all of the cases required only a single combined treatment for CNV resolution. At the therapy and follow-up period, no ocular or systemic adverse reactions were noted. **Conclusion** The treatment of PDT combine intravitreal injection of Lucentis is safe and effective for CNV, which could improve visual acuity and reduce retreatment rates.

Key words: photochemotherapy; Lucentis; intravitreal; combined treatment; choroidal neovascularization

目前,光动力疗法(PDT)治疗脉络膜新生血管疾病(CNV)是国际上最常用的方法之一,对部分 CNV 患者能稳定视力,延缓视力衰退。但 PDT 治疗后能引起邻近的脉络膜毛细血管和视网膜色素上皮的损伤以及水肿的增加,并且局部的血管内皮细胞生长因子(VEGF)表达增加,可导致部分患者 CNV 的再生和血管的再渗漏,这部分患者往往需要重复治疗以减少新生血管的渗漏从而延缓视力下降^[1]。为了进一步提高患者视力,及减少 PDT 重复治疗的次数,许多学者尝试联合治疗。文献报道,PDT 联合曲安奈德(TA)治疗年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration,AMD)的 CNV,不仅可以稳定患者视力,而且可减少 PDT 治疗次数^[2]。TA 的主要作用包括下调 PDT 后的炎症介质、抑制 VEGF。但行玻璃体腔注射 TA 有发生高血压、白内障的风险。国内外学者报道,接受类似治疗患者眼压升高的比例为 22%~39%,发生白内障的比例为 30%~50%^[3]。近来抗 VEGF 单克隆抗体 Lucentis 治疗 CNV 已经成为研究热点,初步研究结果令人鼓舞。Lucentis 是目前治疗脉 CNV 的新秀,它在 1999 年进入湿性老年黄斑变性的临床研究,并由 2 项多中心随机双盲对照的 3 期临床试验 MARINA 和 ANCHOR 评估了它的安全性和有效性^[4-5]。但患者通常需要接受重复治疗,不仅带来不便,而且增

加了眼内炎发生的风险。为了提高疗效同时减少不良反应及重复治疗次数,笔者选择一组病例进行 PDT 联合 Lucentis 玻璃体腔注射治疗,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2012 年 7 月至 2012 年 10 月在本院经视力、眼压、裂隙灯显微镜、直接和间接检眼镜、荧光素眼底血管造影(FFA)、光学相干断层扫描(OCT)等检查确诊的 CNV 患者 30 例(30 只眼),其中 AMD 20 例(20 只眼),男 12 例,女 8 例,年龄 50~79 岁,平均 62.5 岁;特发性脉络膜新生血管(idiopathic choroidal neovascularization, ICNV)10 例(10 只眼),男 4 例,女 6 例,年龄 18~38 岁,平均 27.0 岁。所有患者都主诉视力突然下降,伴中央暗点,视物变形等。采用 ETDRS 视力表检查视力,最佳矫正视力 0.05~0.60。经 FFA 发现有典型的 CNV 渗漏灶,OCT 显示黄斑中心凹下 CNV(图 1A、C,图 2A、C)。所有患者均排除严重心血管等全身疾病和(或)局部手术禁忌证并签署知情同意书,并获得医院医学伦理委员会同意。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 PDT 联合 Lucentis 玻璃体腔注射。PDT 治疗按照 TAP 研究小组和 VIP 研究小组的方法进行^[6]。

PDT 治疗 3 d 后行玻璃体腔注药。玻璃体腔注药按照眼内手术进行术前准备及严格按眼内手术常规消毒、铺巾,庆大霉素溶液冲洗结膜囊。注药方法:以 1.00 mL 注射器抽取 Lucentis (诺华制药)0.06 mL,用 30 号针头于颞下距角巩缘 3.8 mm 经睫状体平坦部进针,将药物注射至玻璃体腔内。术毕妥布霉素地塞米松素眼膏包眼。注药后第 1 天首次复诊,以评价其安全性及有无严重不良反应,正式随访时间为治疗后 1、3、6 个月。

1.2.2 评价方法 随访时检查最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、眼压、眼底检查、OCT、FFA,随访 4~6 个月。视力检查:BCVA 采用 ETDRS 视力表检查。评判标准:以视力提高大于 1 行(5 个 ETDRS 字母,以下相同)为视力提高;视力提高或者降低小于或等于 1 行为视力稳定;视力下降大于 1 行为视力下降。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 Lucentis,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 Lucentis。

2 结 果

经 4~6 个月随访,末次随访时 30 只眼中有 22 只眼视力提高(占 73.3%),8 只眼视力稳定(占 26.7%),未见有视力下降者。20 例 AMD 患者中 14 例(70.0%)提高,6 例(30.0%)视力稳定。14 例(70.0%)通过一次联合治疗后 CNV 消退;3 例(15.0%)3 个月后可再次 Lucentis 玻璃体腔注射治疗。10 例 ICNV 中 8 例(80.0%)视力提高,2 例(20.0%)视力稳定,全部病例通过一次联合治疗而使 CNV 消退。治疗及随访期间未出现眼前节反应、眼压升高、白内障进展、眼内炎、玻璃体积血和视网膜脱离以及 PDT 治疗可能出现的视网膜出血增加、视力严重下降等并发症;没有发生光敏剂渗漏及皮肤光毒性反应及全身不良反应。本组患者治疗前后情况见图 1、2。

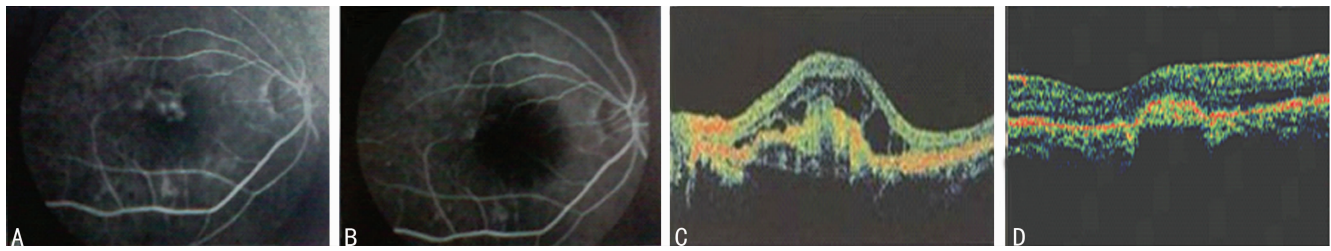


图 1 患者治疗前 A:荧光血管造影,显示黄斑区 CNV 及其荧光素渗漏;B:荧光血管造影,显示联合治疗后 CNV 封闭,渗漏停止;C:OCT 像,显示中心凹下 CNV 及神经上皮脱离,黄斑囊样水肿;D:OCT 像,显示 CNV 已消退,黄斑囊样水肿消退。

图 1 患者治疗前

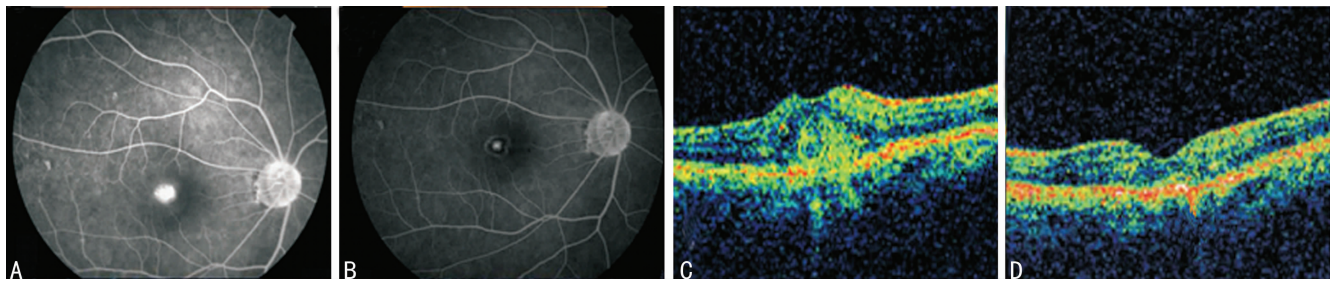


图 2 患者治疗后 A:荧光血管造影,显示黄斑区 CNV 及其荧光素渗漏;B:荧光血管造影,显示联合治疗后 CNV 封闭,渗漏停止;C:OCT 像,显示中心凹 CNV 及神经上皮脱离;D:OCT 像,显示 CNV 已消退,黄斑结构恢复正常。

图 2 患者治疗后

3 讨 论

目前,PDT 是治疗 CNV 的主要手段之一,且 PDT 的有效性已被证实。PDT 是通过光敏剂的非热性光化学反应造成血管闭塞,萎缩,破坏 CNV,使其停止出血、渗出,而对正常的视网膜组织没有损伤。因此可用于治疗黄斑中心凹下 CNV,而且安全性较好。国外文献报道表明,PDT 能有效地减少黄斑区 CNV 的渗漏,减轻或延缓中、重度视力丧失^[7-8]。国内王海燕等^[9]对 91 例(101 只眼)由 AMD,PM,特发性脉络膜新生血管形成 CNV 采用 PDT 治疗,随访观察 2 年结果显示:AMD 组治疗后视力和 CNV 病灶大小保持稳定;PM 组和特发性 CNV 组视力提高(分别为 7.0、7.7 个字母,7.6、11.6 个字母),并且 CNV 病灶缩小,3 组病例视力稳定和提高者 12 个月时分别为 77.1%、76.2%和 87.5%;24 个月时为 79.2%、81.0%和 87.5%。林延等^[10]采用 PDT 治疗黄斑区 CNV 疾病可以在 1 年内维持视力的稳定;但 PDT 治疗存在一些局限:(1)虽然

PDT 治疗不良反应很小,但是维替泊芬光动力治疗研究显示,有 4.4% 的患者在治疗后 1 周内出现严重的视力丧失;(2)PDT 治疗不能从根本上终止 CNV 所导致的视力丧失,且治疗后 CNV 复发率高,一般 2 年内平均需要约 5.6 次重复治疗,反复 PDT 治疗可对视网膜色素上皮造成损害;(3)PDT 治疗费用昂贵,患者承受的经济压力大。近来研究表明,PDT 治疗后 1 周内,VEGF 明显上调,原因在于 PDT 治疗的最初阶段之后,氧化或局部缺血引起了 VEGF 的表达,VEGF 受体 3 和 PEDF 产生^[11-14]。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,导致 CNV 持续存在及重复治疗。

Lucentis 等抗 VEGF 单克隆抗体的出现,则给 CNV 的治疗带来了新的希望。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。Lucentis 是抗血管内皮生长因子抑制剂(anti-vascular endothelial growth factor, anti-

VEGF), VEGF 是目前已知作用最强的促血管生成因子^[14]。Lucentis 作为第 2 代人源化的抗 VEGF 重组鼠单克隆抗体片段 (recombinant humanized antigen-binding fragment, rhuFab), 对人 VEGF-A 的所有亚型都具有特异性和亲和力, 主要的作用机制为结合 VEGF 后, 阻止血管渗漏和新生血管的形成, 从而抑制 CNV 的生成^[15]。Genentech 公司对 Lucentis 进行了一系列的大型临床试验, 其中两个 2 年的随机双盲对照临床试验 MARINA 和 ANCHOR 为最关键的试验, 并且靠这 2 个试验于 2006 年 6 月通过 TFDA 对 Lucentis 的认证。

不管是 PDT, 还是 Lucentis, 在单独使用治疗 CNV 存在的最大问题就是重复治疗, 不仅使治疗风险加大, 而且增加患者医疗费用。随着对 CNV 发病机制的不断认识, 联合治疗已经成为研究热点。有文献报道, 玻璃体腔注射 TA 可通过减少激光后的炎症反应及下调 VEGF 表达^[16]。从而减少 PDT 再治疗次数及在一定程度上稳定视力, 但视力进步有限, 而且使用 TA 作为 PDT 辅助治疗常出现眼压升高、白内障加重等并发症。

本研究结果提示, PDT 联合 Lucentis 玻璃体腔注射治疗 CNV 具有良好的疗效, 73.3% 的患者视力提高。AMD 中 70.0% 患者一次联合治疗便使 CNV 消退 (图 1), ICNV 中 90.0% 一次联合治疗便使 CNV 消退 (图 2)。治疗及随访期间没有发现与治疗相关的全身或局部并发症, 初步显示出两者联合治疗的优势。在随访期内, 该组患者的视力预后要优于 TAP 研究 (视力平均下降 2.2 行) 和 VIP 研究 (平均视力下降 3.1 行) 结果。本研究结果同时表明, 单次联合治疗就使视力稳定甚至提高, 联合治疗可减少重复治疗次数。

综上所述, 研究表明, PDT 联合 Lucentis 玻璃体腔注射治疗 CNV 安全有效, 而且可能减少重复治疗的次数。但本研究的例数较少, 随访时间也不长, 只是对这种联合治疗的初步观察, 今后还需大样本、多中心、随机、对照研究来进一步明确其疗效。

参考文献:

- [1] Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration; two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization verteporfin in photodynamic therapy report 2[J]. *Am J Ophthalmol*, 2001, 131(5):541-560.
- [2] Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of triamcinolone acetonide for Choroidal neovascularization [J]. *Ophthalmology*, 2005, 112(2):301-304.
- [3] Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2002, 109(5):920-927.
- [4] Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(14):1419-1431.
- [5] Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(14):1432-1444.
- [6] 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 1[J]. *Arch Ophthalmol*, 1999, 117(10):1329-1345.
- [7] Peyman GA, Tsipursky M, Nassiri N, et al. Oscillatory photodynamic therapy for choroidal neovascularization and central serous retinopathy; a pilot study[J]. *J Ophthalmic Vis Res*, 2011, 6(3):166-176.
- [8] Nowak MS, Jurowski P, Grzybowski A, et al. A prospective study on different methods for the treatment of choroidal neovascularization. The efficacy of verteporfin photodynamic therapy, intravitreal bevacizumab and transpupillary thermo therapy in patients with neovascular age-related macular degeneration[J]. *Med Sci Monit*, 2012, 18(6):CR374-380.
- [9] 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[J]. *眼科*, 2010, 19(4):227-232.
- [10] 林延, 罗陈川, 苏素娟. 光动力疗法治疗黄斑区脉络膜新生血管性疾病疗效分析[J]. *临床眼科杂志*, 2012, 20(5):408-409.
- [11] Klein BE, Klein R, Lee KE, et al. Risk of incident age-related eye diseases in people with an affected sibling: The Beaver Dam Eye Study[J]. *Am J Epidemiol*, 2001, 154(3):207-211.
- [12] Friedman E. Update of the vascular model of AMD[J]. *Br J Ophthalmol*, 2004, 88(2):161-163.
- [13] Bottoni F, Romano M, Massacesi A, et al. Remodeling of the vascular channels in retinal angiomas treated with intravitreal triamcinolone acetonide and photodynamic therapy[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006, 244(11):1528-1533.
- [14] 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 [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(10):4473-4480.
- [15] Chen Y, Wiesmann C, Fuh G, et al. Selection and analysis of an optimized anti-VEGF antibody: crystal structure of an affinity-matured Fab in complex with antigen [J]. *J Mol Biol*, 1999, 293(4):865-881.
- [16] Penfold Ph, Wen L, Medigan MC, et al. Triamcinolone acetonide modulates permeability and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression of the ECV304 cell line implications for macular degeneration [J]. *Clin Exp Immunol*, 2000, 121(3):458-465.

(收稿日期:2014-03-08 修回日期:2014-06-22)