

· 专家述评 ·

关注 OCT 血管成像检测的 CNV 血管形态特征动态变化对抗 VEGF 治疗后新生血管性 AMD 应答反应的预测作用

赵治 孙晓东

200080 上海交通大学附属第一人民医院眼科 上海市眼底病重点实验室 上海市眼视觉及光医学工程技术研究中心(赵治,在读博士研究生,现在江苏大学附属人民医院眼科)

通信作者:孙晓东,Email:xdsun@sjtu.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.01.001

【摘要】 抗血管内皮生长因子(VEGF)药物玻璃体腔注射是治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性(nAMD)的一线治疗方案,如何更好地预测患眼治疗后的应答反应是临幊上面临的重要挑战。光相干断层扫描血管成像(OCTA)可对治疗前后脉络膜新生血管(CNV)的血管形态变化进行动态随访观察,OCTA显示的血管形态和结构变化信息丰富了临幊医师对nAMD治疗预后判断的新概念和新理论,认为这些综合信息可以成为一种活体血管生物标志物,有助于医生对活动性CNV的认识并深入理解抗VEGF治疗应答及抵抗的机制。因此,OCTA应当成为nAMD诊断、治疗和随访中的一种标准检查策略,我们应当重视OCTA下CNV血管形态特征的变化在nAMD抗VEGF治疗应答判断方面的重要指导意义。

【关键词】 光相干断层扫描; 新生血管性年龄相关性黄斑变性/药物疗法; 脉络膜新生血管/药物疗法; 预后; 血管内皮生长因子; 光相干断层扫描血管成像

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(81730026); 上海申康医院发展中心新兴前沿项目(SHDC12016105); 上海交通大学医学院转化医学创新基金项目(15ZH4005)

Paying attention to the prognosis guiding effects of CNV dynamic changes based-OCT angiography in neovascular age-related macular degeneration after antiangiogenic therapy Zhao Zhi, Sun Xiaodong

Shanghai Key Laboratory of Ocular Fundus Diseases, Shanghai Engineering Center for Visual Science and Photomedicine, Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China (Zhao Z, now in Affiliated People's Hospital of Jiangsu University)

Corresponding author: Sun Xiaodong, Email: xdsun@sjtu.edu.cn

[Abstract] Intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) agents is a first line therapy for neovascular age-related macular degeneration (nAMD). However, how to predict the respond for anti-VEGF treatment is still a challenge in clinic practice. Optical coherence tomography angiography (OCTA) can offer dynamic following-up for choroidal neovascularization (CNV) in nAMD after antiangiogenic therapy. The change of vascular morphology based on OCTA enriches the novel theory of prognosis for treatment of nAMD and can be considered as a biomarker of neovascularization *in vivo*, which can help us to evaluate the activity of CNV and understand the mechanism of anti-VEGF resistance. So, OCTA should be a standard strategy during the diagnosis, treatment and follow-up of nAMD. We should pay more attention to the guiding significance in the prognosis evaluation of nAMD basis on character of vascular morphology by OCTA following antiangiogenic therapy.

[Key words] Tomography, optical coherence; Age-related macular degeneration, neovascular/drug therapy; Choroidal neovascularization/drug therapy; Prognosis; Vascular endothelial growth factor; Optical coherence tomography angiography

Fund program: National Natural Science Fundation of China (81730026); Shanghai Shenkang Hospital Development Center Emerging Frontier Project (SHDC12016105); Shanghai Jiao Tong University Medical School Transformation Medical Innovation Project (15ZH4005)

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)-A 是新生血管性年龄相关性黄斑变性 (neovascular age-related macular degeneration, nAMD) 发病机制中的关键致病因子^[1-3], 抗 VEGF 治疗已成为 nAMD 的临床一线治疗方案^[4-6]。然而, 在临床实践中, 由于患者的个体差异、治疗过程和随访时间的延长及治疗药物选择种类不同等, 患者对治疗后的应答反应各不相同^[7], 因此如何有效预测 nAMD 患者接受抗 VEGF 治疗后的疗效一直是临床难题。临床证据表明, 患眼的基线视力、病程、脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 类型及病灶大小、个体基因类型等都是判断抗 VEGF 治疗应答反应的重要依据^[8]。近年来, 光相干断层扫描血管成像 (optical coherence tomography angiography, OCTA) 已广泛用于临床^[9], 可客观评估 CNV 的动态变化, 并与频域光相干断层扫描 (spectral domain-OCT, SD-OCT) 一起成为 nAMD 治疗后随访的标准检查策略。近年来相关研究发现, 不同亚型 CNV 在新生血管形态上存在明显差异, 可能反映了不同亚型 CNV 生长方式和血管成熟度不同^[10-11], OCTA 显示的 CNV 血管形态改变特征在判断和预测 nAMD 疗效方面有重要作用, 有助于理解抗 VEGF 治疗的抵抗机制。

1 OCTA 结合 SD-OCT 检查对 CNV“活体组织学分型”的作用

OCTA 与 SD-OCT 技术的结合, 尤其是 OCTA 的视网膜分层显示方法使得 CNV 形态及其在视网膜脉络膜中的定位观察更加清晰, 并使 Gass 提出的 CNV 组织学分型在活体进行类似的分型成为可能。1991 年 Gass^[12] 对患者视网膜组织学切片进行观察并根据 CNV 生长方式将 CNV 分为 2 型, 1 型 CNV 在视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 下生长, 而 2 型 CNV 则突破 RPE 层在视网膜神经上皮下生长, 此外还存在混合型 CNV。Marques 等^[13] 在此基础上补充了视网膜血管瘤样增生型 CNV, 即 3 型 CNV。Gass 推测 CNV 生长方式及其与 RPE 的关系可能与治疗预后有关, 但受到当时技术手段的限制, 该推测未得到重视。OCTA 检测发现, 1 型 CNV 病灶主要位于脉络膜中血管层和脉络膜毛细血管层, 其边界较模糊, 血流面积大; 而 2 型 CNV 病灶主要位于脉络膜中血管层至视网膜外层, 边界清晰, 血流面积较小, 提示不同 CNV 亚型之间血管形态有明显差异^[11]。对不同亚型 CNV 基线血流面积进行比较后认为, 1 型 CNV 对治疗的反应欠佳, 可能与血管更成熟、新生血管面积更大有关; 3

型 CNV 采用抗 VEGF 治疗后血流面积明显减小, 视网膜内液和/或视网膜下液明显吸收, 对抗 VEGF 治疗更敏感^[10]。这些发现提示 CNV 的不同组织学亚型间治疗预后存在差异, 主要是因为新生血管起源的解剖位置不同, 初步证实了 Gass 的推测, 也提示与荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 的 CNV 分型方法相比, SD-OCT 结合 OCTA 可提供更合理的 CNV 分型方法, 并为临床医生预测和判断 nAMD 对抗 VEGF 治疗的应答反应提供依据, 值得进一步研究和关注。

2 关于 OCTA 可作为“活体血管生物标志物”的思考

OCTA 结合 SD-OCT 不仅可实现 CNV 的“活体组织学分型”, OCTA 还可提供更多 CNV 血管形态和结构信息, 为抗 VEGF 疗效的预测提供新的思路。首先, OCTA 能分层显示血管网, 体现 CNV 血管网的立体特征, 定量计算 CNV 血流面积、血管直径、血管形态、血管结构 (分支及吻合情况) 等, 成为“活体血管生物标志物”。已有研究对不同类型 CNV 血流面积进行比较, 发现与 2 型 CNV 比较, 1 型 CNV 新生血管面积更大, 边界更模糊, 血管更成熟, 治疗后血流面积减少不明显, 临幊上对抗 VEGF 治疗反应欠佳^[11]; 3 型 CNV 行抗 VEGF 治疗后血流面积明显缩小^[10], 因此治疗后的血流面积减少程度是反映疗效的重要预测因素。

除了 CNV 血流面积外, OCTA 显示的 CNV 形态对临幊治疗也有指导意义。目前国际上尚未有完全公认的 OCTA 下血管形态分类方法, 多数学者根据 OCTA 显示的 CNV 血管形态特征将其分为扇贝、水母、肾小球和碎片状等^[14-16], 并发现多数反复接受抗 VEGF 治疗的 1 型 CNV 患者 CNV 存在血管主干^[14,17], 发现最大直径的血管与 FFA 显示的滋养血管一致^[18-19]。也有学者提出了最长血管径线、血流面积等描述方法, 并且观察到抗 VEGF 治疗前后上述特征存在显著的变化, 提示上述指标可以用来判断抗 VEGF 治疗的应答^[20]。随着 OCTA 分辨率和算法的发展, 一些新的描述方法, 如新生血管末端吻合支和血管网分支密集程度等问题也逐渐被提出^[17,21], 认为吻合支和血管网分支稀疏是成熟新生血管的标志, 这些特征的归纳和总结使 OCTA 有望成为“活体血管生物标志物”而在临幊治疗中发挥指导作用, 帮助我们更好地理解 CNV 生长方式和病理生理过程。然而, 这与抗 VEGF 应答之间是否存在关联, 其是否可以作为预测因子仍是目前关注和研究的热点。

其次, OCTA 也为活动性和静止性 CNV 的认识提

供了新的理念。活动性 CNV 是 nAMD 再治疗的指征，也是抗 VEGF 治疗是否产生应答的判断因素。FFA 可以较好地提供活动性 CNV 的证据，但 FFA 属于有创性检查，在临床随访中的应用受到限制，因此目前主要以 SD-OCT 观察视网膜内液、视网膜下液以及 RPE 下积液的增减作为判断 CNV 活动性及是否需要再治疗的依据^[22-23]。OCTA 结合 SD-OCT 为无创性检查，可在随访时多次应用。一些研究表明，OCTA 显示的密集新生血管网具有较多的细小分支，代表 CNV 处于病程早期和活跃期，对抗 VEGF 治疗应答较好；而稀疏的新生血管网更像是瘢痕期或者成熟期 CNV，对抗 VEGF 治疗无应答或应答欠佳^[21]。临幊上确实有 nAMD 患者（1 型 CNV）尽管接受了持续抗 VEGF 治疗，甚至采用换药治疗策略，视网膜下液仍不能完全吸收，但可以长期保持稳定的视力，这类 CNV 是属于活动期还是静止期尚有争议。OCTA 影像发现，此类 CNV 特征为扭曲的和粗大的血管^[24]，表现为成熟血管的形态特征。因此有学者提出繁茂的小血管分支和外周血管弓多出现于活动性 CNV 中，而粗大的主干血管、较直较粗的分支血管更像是静止性 CNV^[25]。更粗大的血管意味着新生血管已经发生重塑，启动血管的“动脉化”或者“正常化”过程，提示抗 VEGF 治疗可能无应答或者应答欠佳^[17]。所以，OCTA 作为一种无创的视网膜血管成像技术，未来有可能提供更多关于 CNV 活动或静止的信息，帮助临幊医生预测抗 VEGF 疗法的应答反应。

最后，OCTA 显示的成熟血管形态特征是临幊上抗 VEGF 治疗抵抗的关键机制之一。抗 VEGF 应答不良或者无应答患者临幊上称为难治性 nAMD，OCTA 影像多可看到成熟血管的特征^[26]。CNV 形成过程中有 2 种重要机制，即血管新生和动脉生成。生理状态下血管新生促进因子和抑制因子处于平衡状态，病理情况下脉络膜血管内皮细胞在 VEGF 等因子的作用下被活化，形成顶细胞，然后经历出芽、迁移和增生活动，同时伴随血管基底膜的降解、新生血管管腔的形成^[27]。新生血管形成过程中血管内皮细胞可分泌血小板源性生长因子（platelet derived growth factor, PDGF）等细胞因子，募集周细胞前体细胞黏附在血管内皮细胞外，并在转化生长因子 β 的诱导下分化为周细胞，降低血管内皮细胞的迁移和增生能力并减少血管渗漏，在维持初期血管稳定中发挥关键作用，并且通过自行调节作用下调 VEGF 水平，抑制新生血管的生长^[28-29]。随着时间推移发生血管管腔重塑，启动血管成熟过程，即动脉生成化，形成粗大血管^[17]，为局部组织带来氧气及

营养物质，降低促血管生成信号表达，同时上调促血管安静信号，诱导血管成熟。血管外周细胞的大量覆盖使血管内皮细胞对 VEGF 敏感度下降，导致抗 VEGF 治疗敏感性下降。OCTA 的动态观察确实可发现 CNV 的血管重塑，如主干血管增粗、分支血管网稀疏及血管径线变长等，借助于这些特征有助于判断 CNV 成熟程度，对抗 VEGF 治疗的敏感性进行预测。

上述成熟血管不仅与发病位置、患眼病程和患者年龄等有关，也与临幊上反复行抗 VEGF 治疗有关，药物的反复注射造成 VEGF 剥夺，打破其与 PDGF 的动态平衡，PDGF 呈高表达，诱导血管内皮细胞成熟，促进周细胞募集而组成血管套，引起血管扩张和分支减少^[30-31]。OCTA 可观察这些变化，发现自然病程长或多次行抗 VEGF 治疗患者的血管形态变化明显，可观察到粗大主干血管及更大的血流面。除此之外，反复行抗 VEGF 治疗后 CNV 血管分支变得稀疏，与抗 VEGF 治疗导致血管修剪作用相关，这些特征意味着新生血管“成熟化”。血管重塑导致的“成熟”极有可能是抗 VEGF 治疗抵抗的关键机制之一，提示临幊医生除了关注抗 VEGF 治疗导致的地图样萎缩外，还需要注意抗 VEGF 治疗带来的其他潜在不利因素。

总之，OCTA 在眼科的应用仍为起步阶段，通过对 OCTA 影像指导下的 CNV 血管形态特征进行研究，寻找和发现“活体血管生物标志物”已初步显示出其潜在的优势和临幊指导价值。研究 CNV 的血管形态特征改变有助于我们更深入地认识 CNV 血管重塑过程，对理解临幊上的抗 VEGF 治疗抵抗机制有着重要的指导作用。多模态影像技术、SD-OCT 结合 OCTA 指导的 CNV 新分型、基于 CNV 血管形态特征的“活体血管生物标志物”研究等均为 nAMD 诊断和治疗带来新概念和新方法，将使临幊对于抗 VEGF 治疗的应答预测和判断更加精准。因此，我们应当高度重视 OCTA 在 nAMD 患者抗 VEGF 治疗应答判断中的指导意义和潜在价值。

参考文献

- Ferrara N, Mass RD, Campa C, et al. Targeting VEGF-A to treat cancer and age-related macular degeneration [J]. Annu Rev Med, 2007, 58: 491-504. DOI: 10.1146/annurev.med.58.061705.145635.
- Group CR, Martin DF, Maguire MG, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration [J]. N Engl J Med, 2011, 364(20): 1897-1908.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration [J]. N Engl J Med, 2006, 355(14): 1419-1431.
- 李筱荣, 刘巨平. 从 VEGF 在湿性年龄相关性黄斑变性发病过程中的作用机制看抗 VEGF 药物治疗 [J]. 中华实验眼科杂志, 2012, 30(4): 289-292. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.

- 04.001.
- [5] 戴虹,卢颖毅.影响抗VEGF药物治疗湿性AMD疗效的因素和对策[J].中华实验眼科杂志,2016,34(1):1-4. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.01.001.
- [6] Amoaku WM,Chakravarthy U,Gale R,et al. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD[J]. Eye (Lond),2015,29(10):1397-1398. DOI:10.1038/eye.2015.159.
- [7] 王敏,周璠.正确认识OCT血管成像技术的临床应用价值[J].中华实验眼科杂志,2016,34(12):1057-1060. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.12.001.
- [8] Wang M,Zhou Y. Correctly understanding the clinical value of optical coherence tomography angiography[J]. Chin J Exp Ophthalmol,2016,34(12):1057-1060. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.12.001.
- [9] Phasukkijwatana N,Tan ACS,Chen X,et al. Optical coherence tomography angiography of type 3 neovascularisation in age-related macular degeneration after antiangiogenic therapy[J]. Br J Ophthalmol,2017,101(5):597-602. DOI:10.1136/bjophthalmol-2016-308815.
- [10] Farecki ML,Gutfleisch M,Faatz H,et al. Characteristics of type 1 and 2 CNV in exudative AMD in OCT-Angiography[J]. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol,2017,255(5):913-921. DOI:10.1007/s00417-017-3588-y.
- [11] Gass JD. Biomicroscopic and histopathologic considerations regarding the feasibility of surgical excision of subfoveal neovascular membranes[J]. Am J Ophthalmol,1994,118(3):285-298.
- [12] Yannuzzi LA,Negrão S,Iida T,et al. Retinal angiomatic proliferation in age-related macular degeneration. 2001[J]. Retina,2012,32 Suppl 1:416-434. 2012,32 Suppl 1:416-434.
- [13] Kuehlewein L,Bansal M,Lenis TL,et al. Optical coherence tomography angiography of type 1 neovascularization in age-related macular degeneration[J]. Am J Ophthalmol,2015,160(4):739-748. DOI:10.1016/j.ajo.2015.06.030.
- [14] Marques JP,Costa JF,Marques M,et al. Sequential morphological changes in the CNV net after intravitreal anti-VEGF evaluated with OCT angiography[J]. Ophthalmic Res,2016,55(3):145-151. DOI:10.1159/000442671.
- [15] ei Ameen A,Cohen SY,Semoun O,et al. Type 2 neovascularization secondary to age-related macular degeneration imaged by optical coherence tomography angiography[J]. Retina,2015,35(11):2212-2218. DOI:10.1097/IAE.0000000000000773.
- [16] Spaide RF.Optical coherence tomography angiography signs of vascular abnormalization with antiangiogenic therapy for choroidal neovascularization[J]. Am J Ophthalmol,2015,160(1):6-16. DOI:10.1016/j.ajo.2015.04.012.
- [17] Shiraga F,Ojima Y,Matsuo T,et al. Feeder vessel photocoagulation of subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration[J]. Ophthalmology,1998,105(4):662-669. DOI:10.1016/S0161-6420(98)94021-0.
- [18] Piermarocchi S,Io Giudice G,Sartore M,et al. Photodynamic therapy increases the eligibility for feeder vessel treatment of choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration[J]. Am J Ophthalmol,2002,133(4):572-575.
- [19] Muakkassa NW,Chin AT,de Carlo T,et al. Characterizing the effect of anti-vascular endothelial growth factor therapy on treatment-naïve choroidal neovascularization using optical coherence tomography angiography[J]. Retina,2015,35(11):2252-2259. DOI:10.1097/IAE.0000000000000766.
- [20] Sulzbacher F,Pollreisz A,Kaider A,et al. Identification and clinical role of choroidal neovascularization characteristics based on optical coherence tomography angiography[J]. Acta Ophthalmol,2017,95(4):414-420. DOI:10.1111/aos.13364.
- [21] Busbee BG,Ho AC,Brown DM,et al. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration[J]. Ophthalmology,2013,120(5):1046-1056. DOI:10.1016/j.ophtha.2012.10.014.
- [22]孙晓东,宋正文,汪枫桦.抗血管内皮生长因子A药物治疗年龄相关性黄斑变性随访及再治疗的策略[J].中华实验眼科杂志,2012,30(5):385-387. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.05.001.
- [23] Sun XD,Song ZY,Wang FH. Follow-up and retreatment strategies in the anti-vascular endothelial growth factor-A therapy for neovascularization of age-related macular degeneration[J]. Chin J Exp Ophthalmol,2012,30(5):385-387. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.05.001.
- [24] Dansingani KK,Freund KB. Optical coherence tomography angiography reveals mature,tangled vascular networks in eyes with neovascular age-related macular degeneration showing resistance to geographic atrophy[J]. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina,2015,46(9):907-912. DOI:10.3928/23258160-20151008-02.
- [25] Al-Sheikh M,Iafe NA,Phasukkijwatana N,et al. Biomarkers of neovascular activity in age-related macular degeneration using OCT angiography[J/OL]. Retina,2017[2017-09-10]. <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=28582276>. DOI:10.1097/IAE.0000000000001628.
- [26] Zhao JK,Sun XD. Clarifying some concepts and clinical significance of refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration[J]. Chin J Ophthalmol,2015,51(11):804-807. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2015.11.002.
- [27] Siemerink MJ,Augustin AJ,Schlingemann RO. Mechanisms of ocular angiogenesis and its molecular mediators[J]. Dev Ophthalmol,2010,46:4-20. DOI:10.1159/000320006.
- [28] Dansingani KK,Balaratnasingam C,Klufas MA,et al. Optical coherence tomography angiography of shallow irregular pigment epithelial detachments in pachychoroid spectrum disease[J]. Am J Ophthalmol,2015,160(6):1243-1254. DOI:10.1016/j.ajo.2015.08.028.
- [29] Wirth MA,Freiberg F,Pfau M,et al. Optical coherence tomography angiography in age-related macular degeneration:persistence of vascular network in quiescent choroidal neovascularization[J]. Acta Ophthalmol,2017,95(4):428-430. DOI:10.1111/aos.13226.
- [30] Abdullah SE,Perez-Soler R. Mechanisms of resistance to vascular endothelial growth factor blockade[J]. Cancer,2012,118(14):3455-3467.
- [31] Inai T,Mancuso M,Hashizume H,et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in cancer causes loss of endothelial fenestrations,regression of tumor vessels, and appearance of basement membrane ghosts[J]. Am J Pathol,2004,165(1):35-52.
- [32] Huang J,Soffer SZ,Kim ES,et al. Vascular remodeling marks tumors that recur during chronic suppression of angiogenesis[J]. Mol Cancer Res,2004,2(1):36-42.
- [33] Coscas GJ,Lupidi M,Coscas F,et al. Optical coherence tomography angiography versus traditional multimodal imaging in assessing the activity of exudative age-related macular degeneration:a new diagnostic challenge[J]. Retina,2015,35(11):2219-2228. DOI:10.1097/IAE.0000000000000766.

(收稿日期:2017-12-08)

(本文编辑:尹卫靖)