

OCT 血管成像术在病理性近视黄斑新生血管病变诊疗中的应用价值

李倩 陈长征 苏钰 易佐慧子

430060 武汉大学人民医院 湖北省人民医院眼科中心

通信作者:陈长征, Email: whuchenchzh@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.12.011

【摘要】 **背景** 病理性近视合并黄斑区新生血管严重影响视功能, 以往的检查方法为荧光素眼底血管造影(FFA)和频域 OCT(SD-OCT), 前者为有创检查, 后者不能显示眼底各层面的血管形态。OCT 血管成像术(OCTA)是一种新的无创检查方法, 可显示眼底多个层面的新生血管形态, 其临床价值有待评估。**目的** 评估 OCTA 在病理性近视黄斑新生血管病变诊疗中的应用价值。**方法** 采用前瞻性系列病例观察方法, 纳入 2015 年 1—10 月在武汉大学人民医院眼科中心经 FFA 确诊的病理性近视黄斑新生血管病变患者 40 例 42 眼, 患眼屈光度为 (-10.5 ± 3.74) D。所有患者均行常规眼科检查及影像学检查, 包括眼底照相、FFA、SD-OCT 及 OCTA, OCTA 的扫描区域分别为黄斑区 $3 \text{ mm} \times 3 \text{ mm}$ 、 $6 \text{ mm} \times 6 \text{ mm}$ 范围。经患者的知情同意, 35 例患者接受雷珠单抗注射液玻璃体腔注射, 分别于注射后 1 d、1 周及每个月复查 OCT 及 OCTA, 注射后 1 个月复查 FFA, 共随访 1~6 个月, 评估 OCTA 在监测病情变化中的临床应用价值。**结果** 40 例 42 眼 FFA 均显示造影晚期黄斑区脉络膜新生血管(CNV)渗漏, OCT 均可见突破视网膜色素上皮层的异常脉络膜血管网的高反射信号, OCTA 显示所有患眼均呈现脉络膜毛细血管层清晰的团状异常血管信号, 其中 31 例 31 眼可在视网膜外层观察到异常的团状血管形态, 清晰度均优于 FFA。接受雷珠单抗注射液玻璃体腔注射的 35 例 35 眼注射后 1 周 OCTA 显示视网膜外层及脉络膜毛细血管层 CNV 面积缩小, 于注射后 1 个月时病情稳定。7 例 7 眼复发再次接受雷珠单抗注射液玻璃体腔注射后 CNV 高信号影面积较前缩小。**结论** OCTA 能够在视网膜外层和脉络膜血管层面清晰显示病理性近视黄斑新生血管病变的 CNV 形态。OCTA 在雷珠单抗注射液玻璃体腔注射后 1 周即可观察到 CNV 的明显变化, 在 CNV 的病情监测方面有重要的临床价值。

【关键词】 光学相干断层扫描; 病理性近视/并发症; 黄斑; 荧光素眼底血管造影; 脉络膜新生血管; 前瞻性研究; OCT 血管成像术

Clinical values of OCT angiography in imaging of chorioidal neovascularization in pathological myopic maculopathy Li Qian, Chen Changzheng, Su Yu, Yi Zuohuizi

Ophthalmic Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Chen Changzheng, Email: whuchenchzh@163.com

【Abstract】 **Background** Myopic maculopathy leads to visual function damage. Conventional methods for the identification of choroidal neovascularization (CNV) of myopic maculopathy are fundus fluorescein angiography (FFA) and spectral-domain OCT (SD-OCT), but FFA is an invasive process and SD-OCT is incapable to image CNV well. OCT angiography (OCTA), a novel and non-invasive vascular technique, appears to be dominant in enface imaging of CNV, however, its clinical value remains to be evaluated. **Objective** This study was to evaluate the application of OCTA in imaging CNV of myopic maculopathy. **Methods** A prospective serial cases-observational study was performed. Forty-two eyes of 40 patients of myopic maculopathy were included in Ophthalmic Center, Renmin Hospital of Wuhan University from January to October 2015, with the diopter (-10.5 ± 3.74) D. Comprehensive optical and imaginal examinations were carried out in all the eyes, including fundus photography, FFA, SD-OCT and OCTA. Ranibizumab (0.5 mg/0.05 ml) was intravitreally injected in 35 eyes of 35 patients under the informed consent and SD-OCT and OCTA were examined 1 day, 1 week and subsequent each month after injection. FFA was examined 1 month after injection. The patients were followed-up for 1–6 months to evaluate the

clinical values of OCTA in monitoring the CNV of myopic maculopathy. This study followed the Helsinki Declaration and was approved by the Ethics Committee of Renmin Hospital of Wuhan University. Written informed consent was obtained from each patient prior to any medical examination. **Results** All the affected eyes showed dye leakage in CNV lesions by FFA and high reflection signal of abnormal choroidal vascular network throughout retinal pigment epithelium by SD-OCT. Clusters of high signal CNV image was clearly visible in the lesions by OCTA, and these signals were able to be displayed on both choriocapillary layer and outer layer of retina more clearly than FFA in 31 eyes of 31 patients. In 35 eyes of 35 patients received intravitreal injection of ranibizumab, CNV images on both choriocapillary layer and outer layer of retina from OCTA shrank 1 week after injection and the lesions were stable 1 month after injection. **Conclusions** OCTA can display CNV of myopic maculopathy on the retinal outer layer and choriocapillary layer more clearly than FFA. Significant changes in the CNV net can be observed by OCTA 1 week after intravitreal injection of ranibizumab. OCTA plays an important role during the following-up of CNV therapy.

[Key words] Tomography, optical coherence; Myopia, degenerative/complication; Macula; Fundus fluorescein angiography; Choroidal neovascularization/diagnosis; Prospective study; OCT angiography

病理性近视黄斑新生血管病变是指病理性近视合并脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)形成, CNV 多位于中心凹,严重影响患者的中心视力,是病理性近视严重的眼部并发症之一^[1-2],以往临床常用的检查和病情监测方法是 OCT 和荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)。FFA 为有创检查,注射造影剂可能引起患者发生恶心、呕吐、过敏性休克等严重不良反应^[3];此外由于 CNV 面积较小, OCT 和 FFA 均可因黄斑出血的遮蔽而影响对 CNV 的判断。OCT 血管成像术(OCT angiography, OCTA)是一种新型的无创眼底检查技术,能够通过血流成像观察到视网膜浅层、深层、外层及脉络膜毛细血管层的形态^[4-7],且已在国内外用于年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)、糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、CNV、青光眼等疾病的诊断和研究,证实其在眼底视网膜不同层面的血管形态改变、新生血管形成、血流灌注的观察方面有很好的应用价值^[3-5, 8-13],但目前中国鲜有用 OCTA 观察病理性近视黄斑新生血管病变的报道。本研究拟对病理性近视黄斑新生血管病变进行观察随访,以探讨 OCTA 在其诊断和随访中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用前瞻性系列病例观察研究方法,纳入 2015 年 1—10 月在武汉大学人民医院眼科中心首次确诊为病理性近视黄斑新生血管病变的患者 40 例 42 眼,其中男 16 例,女 24 例;平均年龄(43.38 ± 11.88)岁;患眼屈光度为(-10.5 ± 3.74)D。纳入标准:患高度近视且初诊直接检眼镜眼底检查及 FFA 诊断为黄斑区新生血管病变者。排除标准:(1)合并或曾患 DR、视网膜

血管炎、葡萄膜炎、AMD、点状内层脉络膜病变者。(2)有外伤史者。(3)结核、梅毒或其他全身免疫系統性疾病患者。(4)既往接受过眼内注射或眼科手术者。(5)屈光介质混浊,无法获得清晰的眼底图像者。本研究符合赫尔辛基宣言,所有患者均签署知情同意书。本研究经武汉大学人民医院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

所有患者均用眼底照相机(日本佳能公司)进行彩色眼底照相、行 FFA 检查(HRA-2 共焦激光眼底造影仪,德国海德堡公司)和 OCTA、Enface 及频域 OCT(spectral-domain OCT, SD-OCT)仪(美国科林公司)扫描。SD-OCT 仪光源中心波长约为 840 nm(带宽 45 nm),轴向扫描频率为 70 kHz。1 次血流图像获取需 1 次 x 扫描叠加 1 次 y 扫描,而 1 次 x 或 y 扫描包含 1 000 次 B-扫描,耗时约 3.1 s。所有患者双眼均行 OCTA 检查,每次均选择视网膜血流成像扫描模式,扫描区域分别为黄斑区 3 mm×3 mm、6 mm×6 mm 范围,每个区域扫描 2 次,保留清晰度最高的图片。

经患者知情同意后,共 35 例患者行 0.5 mg/0.05 ml 雷珠单抗注射液玻璃体腔注射,平均注射 1.2 次,并在每次注射后 1 d、1 周、每个月复查 OCT 及 OCTA,注射后 1 个月时复查 FFA, OCT 或 FFA 显示仍有 CNV 渗漏者重复行雷珠单抗注射液玻璃体腔注射,共随访 1~6 个月。

2 结果

FFA 显示所有患眼造影晚期黄斑区均出现花团样或片状 CNV 渗漏,局部呈强荧光;所有患眼 OCT 均可见不同程度突破 RPE 层的异常脉络膜血管网,呈高反射信号。OCTA 可见脉络膜毛细血管层有清晰的团状、

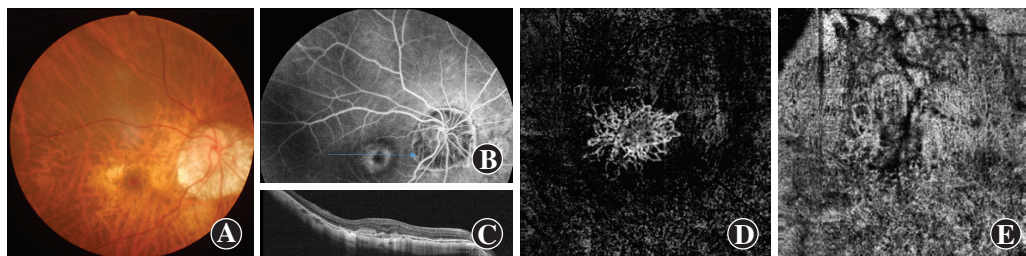


图1 病理性近视黄斑新生血管病变患者右眼彩色眼底照相、FFA、OCT及OCTA表现 A:彩色眼底照相显示患者呈豹纹状眼底,黄斑区见黄白色病灶 B:FFA晚期可见CNV区荧光素渗漏明显,黄斑中心可见遮蔽荧光 C:OCT显示RPE层上有团状高反射信号 D:OCTA显示视网膜外层花团样血管网 E:OCTA显示脉络膜毛细血管层与图D对应处少量血管形态样信号,周围见大血管条状低信号伪影

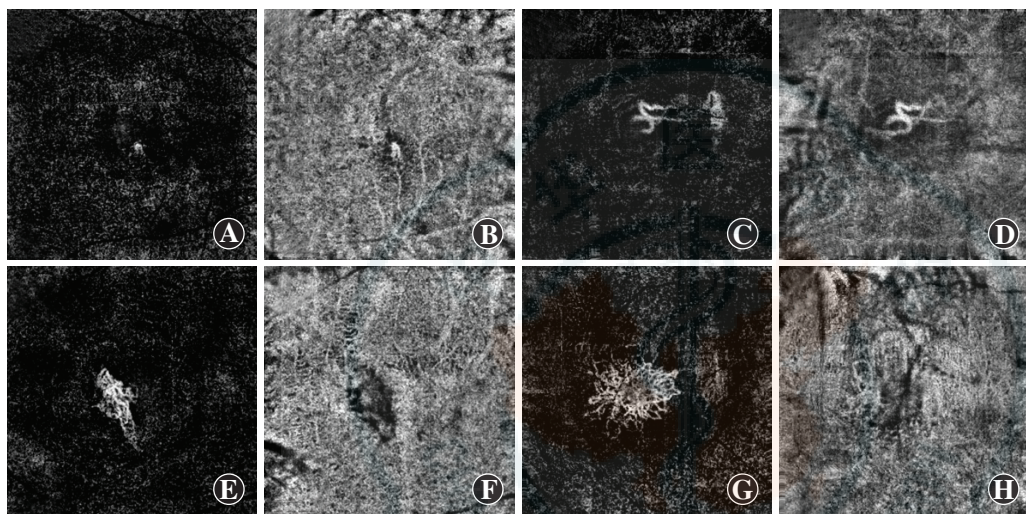


图2 病理性近视黄斑新生血管病变患者CNV区OCTA表现 A:患者视网膜外层显示点状强反射信号 B:与A图对应的脉络膜毛细血管层有点状强反射信号 C:患者视网膜外层显示水平条状强反射信号 D:与C图对应的脉络膜毛细血管层有条状强反射信号 E:患者视网膜外层显示长片状强反射信号 F:与E图对应的脉络膜毛细血管层呈块状 G:患者视网膜外层显示网状强反射信号 H:与G图对应的脉络膜毛细血管层呈网状

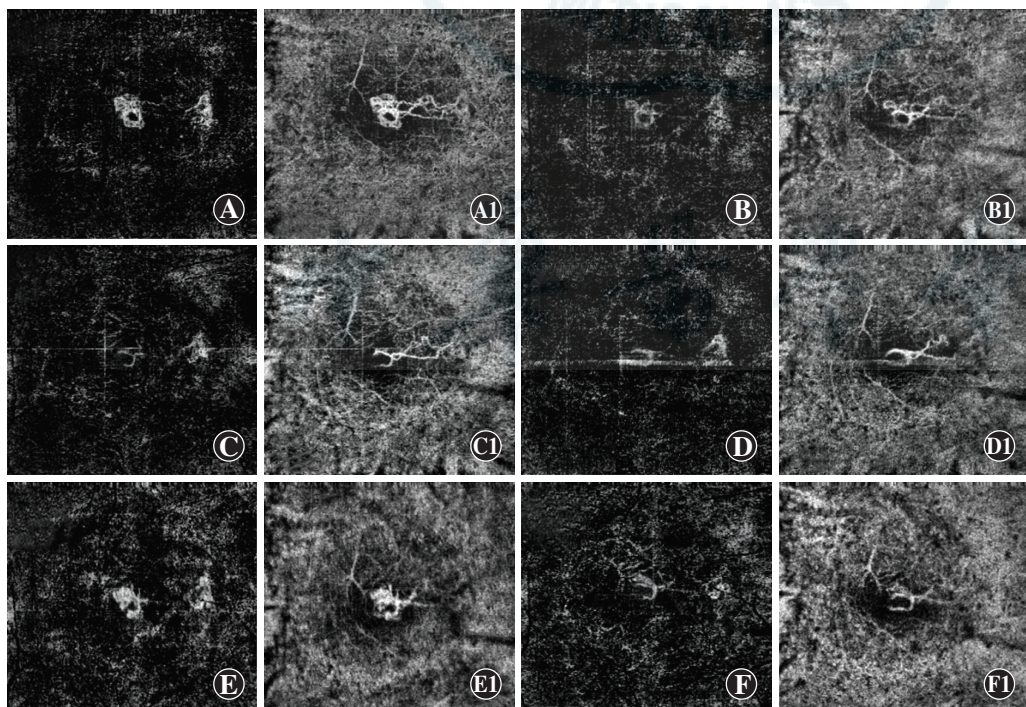


图3 1例病理性近视黄斑新生血管病变患者雷珠单抗玻璃体腔注射前后不同时间点OCTA表现 A:注射前视网膜外层显示网状强反射信号 A1:脉络膜毛细血管层显示片状强反射信号 B:注射后1d视网膜外层的信号减弱,面积缩小 B1:脉络膜毛细血管层的信号减弱 C:注射后1周视网膜外层信号消失 C1:脉络膜毛细血管层信号仅为条状 D:注射后1个月视网膜外层未见强反射信号 D1:脉络膜毛细血管层信号形态与C1图像接近 E:注射后3个月视网膜外层强反射信号增强,面积扩大 E1:脉络膜毛细血管层可见团状强反射信号 F:第2次注射后2d视网膜外层团状强反射信号减弱,面积缩小 F1:脉络膜毛细血管层CNV信号减弱

片状异常血管网;31例患者视网膜外层可见片状血管网,血管清晰度明显优于FFA,其相应脉络膜血管层显示对应形态的新生血管(图1,2)。

玻璃体腔注射后1d、1周和1个月,OCTA显示所有患眼视网膜外层及脉络膜毛细血管层CNV面积均不同程度缩小(图3)。OCTA显示7例7眼于第1次注射后1~3个月CNV区再次出现高信号,重复行0.5mg/0.05ml雷珠单抗注射液玻璃体腔注射,注射后1~7d高信号CNV影较前缩小。

3 讨论

病理性近视黄斑新生血管病变的彩色眼底照片上呈灰黄色或灰红色团片状CNV,伴或不伴黄斑出血,FFA可见黄斑区花团样或片状荧光素渗漏灶,呈强荧光,影像学特征主要为OCT显示的突破Bruch膜及RPE层的团状强信号^[14-15],但缺乏其他无创性检查手段评估病理性近视黄斑新生血管病变的视网膜血流情况。本研究中应用OCTA技术对病理性近视黄斑新生血管病变患者进行眼底的影像学随访观察,能够显示眼底不同层面的CNV形态,并可对治疗前后CNV面积的改变进行形态学评估。

de Carlo等^[16]和

Moult 等^[17]应用多普勒 OCTA 对新生血管性 AMD、息肉状脉络膜血管病变和病理性近视患者的 CNV 进行影像学观察,发现在血管相应的层面上 CNV 与视网膜结构和脉络膜血管难以区分,且 CNV 的成像质量也较差。本研究中发现,OCTA 能够清晰地显示视网膜外层及脉络膜毛细血管层的 CNV 结构,与 OCTA 的成像原理有关:OCTA 采用分频幅去相关运算法则,将同一位置反复扫描的 OCT 频幅分成数段,使用去相关法进行分析,从而得到视网膜、脉络膜血流情况,提高了图像的精准度和清晰度^[4-5,16,18]。

研究发现,OCTA 可以清晰显示 DR 所致的视盘新生血管,其主要表现为视盘表面粗大的异常血管结构^[4,10]。本研究中发现,31 例患者的视网膜外层显示片状、团状、丝状的异常血管样形态。正常的黄斑区视网膜外层无血管结构,因此当视网膜外层出现 CNV 时可以清晰地将其与正常组织区分开来,从而对 CNV 进行观察。本研究中对视网膜外层观察到团状、条状、辐射状的血管形态,提示 CNV 的形态明显不同,与其他研究结果相符^[5,12,16]。而对于仅突破 Bruch 膜的 CNV,我们能在脉络膜毛细血管层观察到其形态,并在 OCT 上相应的层次得到了验证;FFA 则仅能显示荧光素渗漏,无法区分 CNV 所在的层次,且对于较小的 CNV 或被出血遮蔽的 CNV,FFA 较难判断。

由于 OCTA 不显示 CNV 的荧光素渗漏,因此 OCTA 对 CNV 进行判断时无强荧光的干扰,能够精确地评估 CNV 的形态和面积。本研究中接受抗 VEGF 治疗的患者在玻璃体腔注射后 1 d、1 周和 1 个月时,OCTA 显示 CNV 面积均不同程度缩小,其中 15 例患者注射后 1 d CNV 面积即明显缩小,其他患者则于注射后约 1 周 CNV 面积缩小,这与 Spaide 等^[19]的研究结果一致。本研究中对注射后 1~3 个月 CNV 面积扩大的患者重复注射抗 VEGF 药物,治疗后应用 OCTA 可见 CNV 面积再次缩小。Marques 等^[18]通过 OCTA 观察 10 例接受抗 VEGF 治疗的 CNV 患者发现,玻璃体腔注射后 1 d 患者 CNV 变化不明显,注射后 1 周 8 例患者 CNV 网血管密度降低并持续至注射后 1 个月。OCTA 对 CNV 治疗前后的动态观察能力已得到证实,是无创观察 CNV 的有用工具,其作用在一定程度上可替代 FFA。但与 FFA 不同的是,OCTA 只能通过视网膜下的积液和视网膜内层的水肿间接对 CNV 的活动情况进行判断,而不能像 FFA 一样直观地对血管的荧光素渗漏情况进行观察^[4]。

黄斑水肿也可出现在病理性近视黄斑新生血管性病变中。临床上常通过 SD-OCT 进行 CNV 检测,也可

以用 FFA 通过黄斑区的染料渗漏积存现象进行诊断,但是在同时存在 CNV 和荧光素渗漏的情况下,OCTA 图像难以判断是否存在黄斑水肿。黄斑水肿在 OCTA 像上并不清晰,仅当黄斑囊样水肿十分明显时 OCTA 才出现低信号区域^[13,19],推测其原因为 OCTA 主要是通过检测血流信号成像的,而黄斑囊样水肿时积液存积检测不到,仅表现为低信号区域,此外 OCTA 也不能动态观察血管渗漏情况,因而无法显示水肿的形成。

总之,本研究结果表明 OCTA 能够清晰地显示病理性近视黄斑新生血管病变中的 CNV 结构,能够无创、方便地辅助 CNV 的诊断,并在治疗与随访的 CNV 动态监测中发挥重要作用。但本研究仍存在一定的不足,主要是研究的病例数较少,且未量化分析 CNV 面积,不能有效地进行量化比较。期待在日后的随访观察中扩大样本量,利用 OCTA 对抗 VEGF 药物治疗前后的 CNV 面积进行定量比较,探索抗 VEGF 药物治疗的疗效与 CNV 病灶大小、面积和血管渗漏情况等的联系。

参考文献

- [1] Su Y, Zhang X, Wu K, et al. The noninvasive retro-mode imaging of confocal scanning laser ophthalmoscopy in myopic maculopathy: a prospective observational study[J]. *Eye (Lond)*, 2014, 28(8): 998-1003. DOI:10.1038/eye.2014.139.
- [2] Hayashi K, Ohno-Matsui K, Shimada N, et al. Long-term pattern of progression of myopic maculopathy: a natural history study [J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(8): 1595-1611. DOI:10.1016/j.ophtha.2009.11.003.
- [3] 张承芬. 眼底病学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 128-129.
- [4] Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2015, 133(1): 45-50. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2014.3616.
- [5] Jia Y, Bailey ST, Wilson DJ, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(7): 1435-1444. DOI:10.1016/j.ophtha.2014.01.034.
- [6] Jia Y, Wei E, Wang X, et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(7): 1322-1332. DOI:10.1016/j.ophtha.2014.01.021.
- [7] Ang M, Sim DA, Keane PA, et al. Optical coherence tomography angiography for anterior segment vasculature imaging[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(9): 1740-1747. DOI:10.1016/j.ophtha.2015.05.017.
- [8] Jia Y, Morrison JC, Tokayer J, et al. Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow[J]. *Biomed Opt Express*, 2012, 3(12): 3127-3137. DOI:10.1364/BOE.3.003127.
- [9] Liu L, Jia Y, Takusagawa HL, et al. Optical coherence tomography angiography of the peripapillary retina in glaucoma[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2015, 133(9): 1045-1052. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2015.2225.
- [10] Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a prospective pilot study[J]. *Am J Ophthalmol*, 2015, 160(1): 35-44. DOI:10.1016/j.ajo.2015.04.021.
- [11] Christenbury JG, Klufas MA, Sauer TC, et al. OCT angiography of paracentral acute middle maculopathy associated with central retinal

artery occlusion and deep capillary ischemia [J]. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina, 2015, 46 (5) : 579 - 581. DOI: 10. 3928/23258160-20150521-11.

[12] Kuehlewein L, Sadda SR, Sarraf D. OCT angiography and sequential quantitative analysis of type 2 neovascularization after ranibizumab therapy [J]. Eye (Lond), 2015, 29 (7) : 932-935. DOI: 10. 1038/eye. 2015. 80.

[13] Kuehlewein L, An L, Durbin MK, et al. Imaging areas of retinal nonperfusion in ischemic branch retinal vein occlusion with swept-source OCT microangiography [J]. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina, 2015, 46 (2) : 249-252. DOI: 10. 3928/23258160-20150213-19.

[14] Chen H, Wen F, Li H, et al. The types and severity of high myopic maculopathy in Chinese patients [J]. Ophthalmic Physiol Opt, 2012, 32 (1) : 60-67. DOI: 10. 1111/j. 1475-1313. 2011. 00861. x.

[15] Ohno-Matsui K, Kawasaki R, Jonas JB, et al. International photographic classification and grading system for myopic maculopathy [J]. Am J Ophthalmol, 2015, 159 (5) : 877-883. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2015. 01. 022.

[16] de Carlo TE, Bonini FMA, Chin AT, et al. Spectral-domain optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization [J]. Ophthalmology, 2015, 122 (6) : 1228 - 1238. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2015. 01. 029.

[17] Moulton E, Choi W, Waheed NK, et al. Ultrahigh-speed swept-source OCT angiography in exudative AMD [J]. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina, 2014, 45 (6) : 496-505. DOI: 10. 3928/23258160-20141118-03.

[18] 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.

[19] 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.

(收稿日期: 2016-06-13)

(本文编辑: 尹卫靖 刘艳)

消 息

《视路疾病与视野改变》正式出版

《视路疾病与视野改变》一书由王宁利、刘旭阳和樊宁等著。该书以视野变化为主线重点对一百多个视路相关病例进行了分析,重点讨论了视野检查在这些疾病的诊断过程中所起的作用,同时也突出了如何将交叉学科和整合医学理念用于疾病的分析。书中将视路疾病的典型视野改变主要放在视路解剖及视野判读两章中介绍,而主体病例大多数表现为“不典型”的视野改变。视野既可能是揭示疾病的一把钥匙,也可能是困扰诊断的一个问号,而解释为什么会有这种视野改变(即诊断)的过程,也就成为我们逐步认识疾病本质(即临床思维)的过程。

《视路疾病与视野改变》一书已于 2016 年 11 月由人民卫生出版社正式出版并发行。该书为 16 开本,共 60 余万字,收录了 600 余幅图片。该书病例来源于临床,升华于理论,最后回归于实践,适合各级眼科医师、研究生及其他相关学科医师阅读。

购买途径:本图书在全国新华书店、专业书店、人卫智慧服务商城 (<http://mall.pmph.com>)、人卫天猫旗舰店、京东、亚马逊、当当网等各大网站有售。

人民卫生出版社购书电话:010-59787584,010-59787033。零售价 188 元。

(刘旭阳)



广告目次

- 拓普康 OCT 系列 北京拓普康医疗器械有限公司……封二
- 同息通(曲安奈德注射液) 广东省医药进出口公司珠海公司……前插页
- 普诺明(高次非球面人工晶状体) 爱博诺德(北京)医疗科技有限公司……前插页
- 海露(0.1% 玻璃酸钠滴眼液) 深圳市瑞霖医药有限公司……前插页
- 沃丽汀(卵磷脂络合碘片) 武汉市威康药品有限责任公司……前插页
- 纯视(治疗用绷带镜) 山东博士伦福瑞达制药有限公司……前插页
- 普诺明(肝素非球面散光矫正型人工晶状体) 爱博诺德(北京)医疗科技有限公司……前插页
- 施图伦(七叶洋地黄双苷滴眼液) 深圳市康哲药业有限公司……前插页
- 氟美童(氟米龙滴眼液) 参天制药(中国)有限公司……封三
- 迈达科技 天津迈达科技股份有限公司……封底