

· 临床研究 ·

60% 剂量维替泊芬光动力疗法治疗慢性中心性浆液性脉络膜视网膜病变的远期效果及安全性

董道权 董应丽 王志立 李舒茵 崔龙江 牛超 陈晓

【摘要】 **背景** 近年来慢性中心性浆液性脉络膜视网膜病变(CSC)的光动力疗法(PDT)被认为是最有前景的治疗方法之一,但有关其治疗的用药剂量、远期效果及安全性的研究少见报道。**目的** 观察 60% 剂量维替泊芬 PDT 对慢性 CSC 治疗作用的远期效果及安全性。**方法** 采用回顾性病例分析和系列病例治疗前后自身对照研究设计。纳入 2009 年 1 月至 2010 年 5 月在河南省眼科研究所经荧光素眼底血管造影(FFA)、OCT 和吲哚青绿血管造影(ICGA)检查确诊的慢性 CSC 患者 21 例 25 眼,其中男 18 例,占 85.71%,女 3 例,占 14.29%;单眼患者 17 例,双眼患者 4 例;年龄 34~56 岁,平均(43±5)岁。所有患者均行 60% 剂量维替泊芬(3.6 mg/m²)PDT 治疗,于治疗后 2 周、1 个月和 3 个月进行复查,观察指标包括治疗前与治疗 3 个月最佳矫正视力(BCVA)、OCT、FFA 及 ICGA 表现的比较。所有患者均随访 5 年以上。**结果** 治疗后 3 个月患眼 BCVA 为 0.9±0.2,明显优于治疗前的 0.5±0.1,差异有统计学意义($t=19.17, P=0.00$)。治疗后 3 个月患眼黄斑区中心凹下脉络膜厚度值为(326.56±39.47) μm,明显低于治疗前的(486.24±47.53) μm,差异有统计学意义($t=25.17, P=0.00$)。治疗后患眼荧光素渗漏均消失。随访 5 年以上,均无复发,未见全身或局部不良反应。**结论** 60% 剂量维替泊芬 PDT 治疗慢性 CSC 的远期效果和安全性好于全剂量维替泊芬。

【关键词】 中心性浆液性脉络膜视网膜病变/治疗; 光动力疗法; 维替泊芬/剂量; 荧光素眼底血管造影; 吲哚青绿; 体层摄影术, 光学相干; 视力

Clinical efficacy and safety of 60%-dose verteporfin photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy Dong Daoquan, Dong Yingli, Wang Zhili, Li Shuyin, Cui Longjiang, Niu Chao, Chen Xiao. Henan Eye Institute, Henan Eye Hospital, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Dong Daoquan, Email: drdongdq@163.com

[Abstract] **Background** It is thought in recently that photodynamic therapy (PDT) is an effective treatment method for chronic central serous chorioretinopathy (CSC), but the dosage of verteporfin and its long-term efficacy and complications is rarely elucidated ever before. **Objective** This study was to observe the long-term efficacy and safety of 60% dose verteporfin PDT for chronic CSC. **Methods** This is a retrospective study and a self-controlled design was used. The clinical data of 25 eyes of 21 chronic CSC patients who received 60%-dose verteporfin PDT in Henan Eye Institute from January 2009 to May 2010 were reviewed, with the male 18 (85.71%) and female 3 (14.29%) as well as monocular CSC 17 patients and binocular CSC 4 patients. The average ages of the patients were (43±5) years. Fundus fluorescein angiography (FFA), indocyanine green angiography (ICGA), optical coherence tomography (OCT) and best corrected visual acuity (BCVA) were examined in all the patients before and after treatment. PDT with the 60%-dose verteporfin (3.6 mg/m²) was carried out on the CSC eyes. The treated eyes were examined 2 weeks, 1 month and 3 months after PDT. The BCVA, subfoveal choroid thickness, FFA and ICGA findings before and after PDT were compared. The following-up duration was 5 years or more. **Results** The BCVA before and 3 months after PDT were 0.5±0.1 and 0.9±0.2, respectively, with a statistically significant difference between them ($t=19.17, P=0.00$). The subfoveal choroidal thickness value 3 months after PDT was (326.56±39.47) μm, which was significantly reduced in comparison with (486.24±47.53) μm before PDT ($t=25.17, P=0.00$). FFA

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.10.017

作者单位:450003 郑州,河南省眼科研究所 河南省立眼科医院

通信作者:董道权,Email:drdongdq@163.com

and ICGA showed that the leakage of fluorescein (hyperfluorescence) was disappeared in all the treated eyes. No systemic or local adverse effects and recurrence were observed during the follow-up period. **Conclusions** On the basis of the results of this study and available information, 60% -dose verteporfin PDT seems to have a better long-term efficacy and safety than full-dose verteporfin in treating chronic CSC.

[**Key words**] Central serous chorioretinopathy/therapy; Photochemotherapy; Verteporfin/dosage; Fundus fluorescein angiography; Indocyanine green; Tomography, optical coherence; Visual acuity

中心性浆液性脉络膜视网膜病变 (central serous chorioretinopathy, CSC) 是一种常见的眼底病变, 临床上多见于青中年男性, 主要表现为中心视野遮挡感, 视物发暗、变小或变形, 视力下降等^[1]。近年来随着眼科影像技术的发展, 尤其是吲哚青绿血管造影 (indocyanine green angiography, ICGA) 和 OCT 的应用, 对其临床特点和病理生理机制的认识取得了长足进步。临床上大多数急性 CSC 病程较短, 具有自限性, 视力预后良好, 但有部分慢性 CSC 病程迁延, 反复发作, 引起进行性视力下降, 则预后不良。近年来临床研究表明, 荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 联合 ICGA 与 OCT 引导的光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT) 是有效的临床治疗措施, 但是其远期效果和安全性临床研究较少。本研究中对 PDT 治疗的慢性 CSC 患者随访观察 5 年以上, 以探讨 PDT 治疗慢性 CSC 的远期临床效果及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用回顾性分析和患者自身对照研究设计。收集 2009 年 1 月至 2010 年 5 月在河南省眼科研究所 河南省立眼科医院黄斑病门诊经 FFA、ICGA 和 OCT 检查确诊的慢性 CSC 患者的病历资料, 共纳入 21 例 25 眼, 其中男 18 例, 占 85.71%, 女 3 例, 占 14.29%, 男女比例为 6:1; 单眼患者 17 例, 其中男 15 例, 占 78.57%, 女 2 例, 占 21.43%, 男女比例为 7.5:1; 双眼患者 4 例, 其中男 3 例, 女 1 例; 年龄 34~56 岁, 平均 (43±5) 岁; 病程 1~12 年, 平均 3.5 年。纳入标准参照文献[2-4]: (1) 视物发暗、视力下降或视物变形、变小, 病程 1 年以上; 或反复发作每年 1 次或 1 次以上。 (2) OCT 检查可见黄斑区视网膜神经上皮浆液性脱离或合并视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 脱离, FFA 检查见弥漫的 RPE 损害区, ICGA 检查可见脉络膜血管扩张及血管通透性增强。排除标准: (1) 肝功能和肾功能不全者; 长期应用糖皮质激素者; 因其他眼部和/或全身因素所致的黄斑区视网膜神经上皮脱离, 如视盘小凹、葡萄膜炎、黄斑部脉络膜新

生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 形成以及息肉样脉络膜血管病变等。 (2) 近期有激光光凝治疗史和/或眼内注射抗血管内皮生长因子类药物史者。 (3) 对荧光素钠和/或吲哚青绿药物过敏者。 (4) 同时联合其他治疗方式, 如眼内注射药物治疗等者。

1.2 PDT 方法

参照文献[2-4]的方法, 采用维替泊芬 (商品名: 维速达尔, 瑞士诺华制药公司) 60% 剂量按照 3.6 mg/m² 体表面积静脉注射, 并在 10 min 内完成, 静脉注射后 5 min 内采用波长 689 nm 的半导体激光 (Opal Photoactivator, 美国科医人公司) 持续照射选定区域 83 s, 能量密度为 50 J/cm², 功率密度为 600 mW/cm², 单次光斑直径 ≤ 4 000 μm。首先光凝与视网膜神经上皮脱离相关的脉络膜毛细血管扩张和血管通透性增加的区域, 同时光凝荧光素渗漏区域和 RPE 脱离区域, 操作由同一名经验丰富的医师完成。治疗后嘱患者避光 3 d。光凝后 2 周、1 个月和 3 个月常规复查裸眼视力和最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA), 并进行眼底检查、眼底照相和 OCT 检查, 1 个月后视网膜下积液未吸收和/或 3 个月仍然吸收不完全者复查 FFA 及 ICGA。所有患者均随访 5 年以上。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计学软件 (美国 SPSS 公司) 进行统计分析。BCVA 以及脉络膜厚度的测量数据经 W 检验证实呈正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, PDT 治疗前后的 BCVA 以及脉络膜厚度的变化比较采用配对 *t* 检验。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后患眼 BCVA 变化

PDT 治疗前患眼 BCVA 为 0.2~0.6, 平均 0.5±0.1。 PDT 治疗后 3 个月患眼 BCVA 为 0.5~1.2, 平均 0.9±0.2, 治疗前后 BCVA 比较差异有统计学意义 (*t*=19.17, *P*=0.00)。 PDT 治疗后 2 周~3 个月, 视力稳定的双眼患者有 2 例, 均为一侧眼病史 ≥ 10 年而另一侧眼病史 ≤ 3 年, 术后病程短的眼 BCVA 分别为 1.0 和 1.2, 病程长的眼 BCVA 仅为 0.5。

2.2 治疗前后 FFA 和 ICGA 的变化特征

治疗前 CSC 病程 5 年以上者 5 眼,其中 FFA 显示有荧光素渗漏者 1 眼,伴 RPE 萎缩带者 5 眼;病程 3 年以下者 17 眼,FFA 显示有不同程度荧光素渗漏者 13 眼,伴 RPE 萎缩带者 9 眼。所有 CSC 患眼 ICGA 均可见不同程度的脉络膜高荧光和/或脉络膜血管扩张。单眼患者 17 例,其中对侧眼可见不同程度脉络膜高荧光者 15 眼。PDT 治疗后 1 个月 FFA 无荧光渗漏,ICGA 高荧光明显减弱。

2.3 治疗前后患眼脉络膜厚度的变化

PDT 治疗前,所有患眼 OCT 均显示黄斑区神经上皮和/或 RPE 下积液。单眼患者的对侧眼 OCT 均未发现视网膜下积液。PDT 治疗后 2 周~3 个月,患眼黄斑区视网膜下积液完全吸收。治疗前黄斑区中心凹下脉络膜厚度为 359~570 μm ,平均(486.24 \pm 47.53) μm ,治疗后 3 个月黄斑区中心凹下脉络膜厚度为 268~403 μm ,平均(326.56 \pm 39.47) μm ,治疗前后比较,差异有统计学意义($t=25.17, P=0.00$)。

PDT 治疗后 1 个月,患眼视物变形消失,治疗后 3 个月,4 眼仍有轻度遮挡感,OCT 显示积液完全吸收,黄斑区 IS/OS 连续性欠佳,视网膜神经上皮层轻度变薄。

2.4 PDT 治疗的不良反应

随访 5 年以上,所有患者治疗及随访期间均未见全身和局部不良反应,亦未见复发。

3 讨论

CSC 主要是由于各种原因导致的脉络膜循环障碍而引起代偿性脉络膜毛细血管通透性增强和/或脉络膜毛细血管过度扩张,进而引起继发性 RPE 屏障功能受损,产生后极部视网膜神经上皮和/或 RPE 浆液性脱离,引起视物变形、视力下降等。CSC 好发于职业男性,尤其是青中年。Yannuzzi^[4]通过横断面研究证实,A 型性格与 CSC 发病有关。临床上急性 CSC 常为自限性,根据眼底情况可予以观察或眼底激光光凝,而慢性 CSC 因病程较长且易复发,出现局限性浆液性神经上皮和/或 RPE 脱离、RPE 萎缩带、局限性色素增生及外层视网膜萎缩,甚至导致视网膜神经上皮内囊样变性、大泡性视网膜脱离等,继而因缺血出现视网膜或 CNV 等严重并发症,造成视功能损害^[1,3,5-9]。部分非典型性重度慢性 CSC 需与陈旧性孔源性视网膜脱离、特发性视网膜血管炎、息肉状脉络膜血管病变以及 Vogt-小柳原田综合征等相鉴别^[10]。

近年来,随着 OCT、FFA 及 ICGA 等影像学技术的

发展,人们对 CSC,尤其是慢性 CSC 病程及病理机制的认识逐渐加深^[11]。本研究中病程 5 年以上的患者 FFA 主要表现为弥漫性 RPE 损害而荧光素渗漏不明显,但 OCT 检查可见明显的视网膜神经上皮浆液性脱离。17 例单眼患者中,15 例患眼的对侧眼出现不同程度脉络膜高荧光,提示在临床治疗过程中不应忽视全身因素的影响和对患者对侧眼的诊治^[12]。4 例双眼患者的治疗结果显示,病程 ≥ 10 年的眼视力恢复明显低于病程 ≤ 3 年的对侧眼,提示 CSC 眼病程迁延者应尽早予以治疗。

随着人们对 CSC 病程与病理机制的进一步认识和对视觉质量要求的提高,目前主张急性 CSC 也宜及早干预治疗,而一旦病情迁延、反复成为慢性 CSC 时,更应积极治疗。ICGA 引导下的 PDT 以其临床不良反应较轻、治疗作用与病变的病理机制相符而颇受关注,CSC 的治疗目的在于消除神经上皮和/或 RPE 下积液,目前的研究显示其疗效较好^[1-3,13-16],但是 PDT 是否能够控制复发及其安全性仍在探讨中。本研究中对 PDT 治疗的 CSC 患者进行 5 年以上的随访,结果显示慢性 CSC 在未出现非典型性或严重并发症时,用 60% 剂量 PDT 治疗其视网膜下积液消失,视功能明显恢复,远期效果较好,无全身或局部不良反应,安全性良好。研究表明,病程超过 1 年的慢性 CSC 因导致局部视细胞丢失,视网膜逐渐变薄,影响其视力的恢复^[17-18]。早期关于慢性 CSC 的 PDT 治疗多采用标准剂量的维替泊芬,即 6 mg/m^2 ^[2,13-15],而急性 CSC 的 PDT 治疗维替泊芬用量多为半量,甚至 1/3 剂量^[16]。新近研究显示,采用标准剂量与半量维替泊芬 PDT 或标准激光量(50 J/cm^2)与 1/2 激光量的 PDT 对于慢性 CSC 的短期疗效均类似,但是其脉络膜厚度的改善存在差异^[19-21],标准剂量维替泊芬标准激光量 PDT 对慢性 CSC 眼脉络膜厚度的改善更为明显,而后者则可能与 CSC 的远期效果和复发与否有关^[21-23]。本研究结果表明,60% 剂量的维替泊芬 PDT 治疗后 3 个月,CSC 患眼黄斑区脉络膜厚度值较治疗前明显降低,但 4 眼仍有轻度遮挡感,黄斑区 IS/OS 连续性欠佳,提示 CSC 与 CNV 不同,CSC 由于其神经上皮和/或 RPE 下积液的存在,PDT 引起的黄斑中心凹感光细胞的损伤难以明确。

迄今为止,CSC 的确切病因与发病机制尚不明确,与年龄、性别、特质性体质(A 型性格)、体内激素水平及应激状态等多个因素导致的脉络膜循环障碍和 RPE 代谢紊乱有关。由于影响其预后的因素复杂^[18,24],虽然 PDT 治疗慢性 CSC 因其短期效果良好,

但是在 PDT 治疗时维替泊芬的用药剂量、激光参数设置等目前仍然没有一致的方案,也缺乏长期随访观察的结果。本研究中采用 60% 剂量的维替泊芬 PDT 治疗慢性 CSC 并随访 5 年以上,结果显示 PDT 远期效果和安全性好。本研究分析的样本量较小,也未依据病程设立对照组或设立阶梯性维替泊芬剂量分组观察,有待进一步研究。

声明 本研究与文中所涉及的产品和设备制造商及销售公司均无任何利益关系

参考文献

- [1] Liu DT, Fok AC, Chan W, et al. Central serous chorioretinopathy[M]// Ryan SJ. Retina. 5th ed. New York; ELSEVIER Saunders, 2012: 1291-1304.
- [2] Yannuzzi LA, Slakter JS, Gross NE, et al. Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study[J]. Retina, 2003, 23(3): 288-298.
- [3] 王文吉. 中心性浆液性脉络膜视网膜病变[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2014, 14(1): 2-4.
- [4] Yannuzzi LA. Type-A behavior and central serous chorioretinopathy[J]. Retina, 1987, 7(2): 111-131.
- [5] Gallego-Pinazo R, Marsiglia M, Mrejen S, et al. Outer retinal tubulations in chronic central serous chorioretinopathy[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2013, 251(6): 1655-1656. doi: 10.1007/s00417-012-2151-0.
- [6] Barbazetto IA, Cinquini M, Takahashi BS, et al. Central serous chorioretinopathy and peripheral retinal neovascularization[J]. Retin Cases Brief Rep, 2009, 3(2): 224-227. doi: 10.1097/ICB.0b013e31816b31e3.
- [7] Chan WM, Liu DT, Chan CK, et al. Peripheral retinal neovascularization in bullous central serous chorioretinopathy[J]. Eye (Lond), 2004, 18(12): 1275-1277. doi: 10.1038/sj.eye.6701399.
- [8] Gass JD, Little H. Bilateral bullous exudative retinal detachment complicating idiopathic central serous chorioretinopathy during systemic corticosteroid therapy[J]. Ophthalmology, 1995, 102(5): 737-747.
- [9] Akiyama K, Kawamura M, Ogata T, et al. Retinal vascular loss in idiopathic central serous chorioretinopathy with bullous retinal detachment[J]. Ophthalmology, 1987, 94(12): 1605-1609.
- [10] 文峰, 吉宇莹. 重视中心性浆液性脉络膜视网膜病变的鉴别诊断[J]. 中华实验眼科杂志, 2014, 32(12): 1057-1060. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.12.001.
- [11] 张静琳, 吴德正, 吴斌斌, 等. OCT 和 FFA 联合检测对中心性浆液性脉络膜视网膜病变发病机制的研究[J]. 中华实验眼科杂志, 2011, 29(8): 724-727. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2011.08.013.
- [12] 陈有信, 张承芬, 韩宝玲. 中心性浆液性脉络膜视网膜病变靛青绿血管造影[J]. 中华眼科杂志, 1997, 33(4): 255-258.
- [13] Valmaggia C, Niederberger H. Photodynamic therapy in the treatment of chronic central serous chorioretinopathy[J]. Klin Monbl Augenheilkd, 2006, 223(5): 372-375. doi: 10.1055/s-2006-926567.
- [14] Chan WM, Lam DS, Lai TY, et al. Choroidal vascular remodelling in central serous chorioretinopathy after indocyanine green guided photodynamic therapy with verteporfin: a novel treatment at the primary disease level[J]. Br J Ophthalmol, 2003, 87(12): 1453-1458. doi: 10.1136/bjo.87.12.1453.
- [15] Taban M, Boyer DS, Thomas EL, et al. Chronic central serous chorioretinopathy: photodynamic therapy[J]. Am J Ophthalmol, 2004, 137(6): 1073-1080.
- [16] Zhao MW, Zhou P, Xiao HX, et al. Photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy: the safe effective lowest dose of verteporfin[J]. Renita, 2009, 29(8): 1155-1161. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181a6c028.
- [17] Piccolino FC, de la Longrais RR, Ravera G, et al. The foveal photoreceptor layer and visual acuity loss in central serous chorioretinopathy[J]. Am J Ophthalmol, 2005, 139(1): 87-99.
- [18] Nicholson B, Noble J, Forooghian F, et al. Central serous chorioretinopathy: update on pathophysiology and treatment[J]. Surv Ophthalmol, 2013, 58(2): 103-126. doi: 10.1016/j.survophthal.2012.07.004.
- [19] Fujita K, Imamura Y, Shinoda K, et al. Quantification of metamorphopsia in chronic central serous chorioretinopathy after half-dose verteporfin photodynamic therapy[J]. Retina, 2014, 34(5): 964-970. doi: 10.1097/IAE.0000000000000027.
- [20] Oh BL, Yu HG. Choroidal thickness after full-fluence and half-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy[J]. Retina, 2015, 35(8): 1555-1560. doi: 10.1097/IAE.0000000000000511.
- [21] Nicoló M, Eandi CM, Aloveri C, et al. Half-fluence versus half-dose photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy[J]. Am J Ophthalmol, 2014, 157(5): 1033-1037. doi: 10.1016/j.ajo.2014.01.022.
- [22] 李略, 李东辉, 杨治坤, 等. 中心性浆液性脉络膜视网膜病变眼底血管造影及脉络膜厚度分析[J]. 中华眼科杂志, 2012, 48(10): 878-882. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2012.10.005.
- [23] Kim YK, Ryoo NK, Woo SJ, et al. Choroidal thickness changes after photodynamic therapy and recurrence of chronic central serous chorioretinopathy[J]. Am J Ophthalmol, 2015, 160(1): 72-84. doi: 10.1016/j.ajo.2015.04.011.
- [24] Moon JW, Yu HG, Kim TW, et al. Prognostic factors related to photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2009, 247(10): 1315-1323. doi: 10.1007/s00417-009-1104-8.

(收稿日期: 2015-07-11)

(本文编辑: 刘艳)

读者 · 作者 · 编者

本刊对论文中关键词的著录要求

本刊投稿的论文请分别在中英文摘要下方标引 3~5 个关键词以便于编制文献索引。关键词应选取能反映文章主题概念的词或词组,中英文关键词应一致。投稿作者可登陆 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh> 或 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh> 网站从美国国立医学图书馆的 MeSH 数据库中选取关键词,其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。未被词表收录的新的专业术语(自由词)可直接作为关键词使用,但应排序在最后。中医药关键词应从中国中医科学院中医药信息研究所编写的《中医药主题词表》中选取。关键词中的缩写词应按《医学主题词注释字顺表》还原为全称,各关键词之间用“;”分隔。

(本刊编辑部)