

1/3 量维替泊芬光动力学疗法治疗急性中心性浆液性脉络膜视网膜病变

郑波¹, 樊小娟²

作者单位:¹(710045) 中国陕西省西安市第四医院眼科;
²(710061) 中国陕西省西安市, 西安交通大学医学院第一附属医院眼科

作者简介:郑波, 主任医师, 研究方向:眼底病激光治疗。

通讯作者:樊小娟, 毕业于西安交通大学医学院, 硕士, 主治医师, 研究方向:眼底病。fan81119638@163.com

收稿日期:2013-04-16 修回日期:2013-07-16

Photodynamic therapy with one third - dose verteporfin for treating acute central serous chorioretinopathy

Bo Zheng¹, Xiao-Juan Fan²

¹Department of Ophthalmology, Xi'an No. 4 Hospital, Xi'an 710045, Shaanxi Province, China; ²Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Medical College of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Xiao-Juan Fan. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Medical College of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China. fan81119638@163.com

Received:2013-04-16 Accepted:2013-07-16

Abstract

• **AIM:** To evaluate the efficacy of photodynamic therapy (PDT) with one third-dose verteporfin for treating acute central serous chorioretinopathy (CSC).

• **METHODS:** Twenty-two eyes of 22 patients diagnosed with acute CSC from May 2010 to May 2011 received single session of PDT with one third dose (2mg/m²) verteporfin. All eyes were imaged by optical coherence tomography (OCT) preoperative and 1 week, 2, 4 weeks and 3 months after PDT. The resolution of subretinal fluid (SRF) was observed. Fundus fluorescein angiography (FFA) and indocyanine green angiography (ICGA) were applied preoperative and 4 weeks after PDT to evaluate the reliability and effectiveness of PDT.

• **RESULTS:** Twenty - two eyes presented serous neuroepithelial detachment in OCT image and showed fluorescence leakage or smokestack phenomenon in FFA, and revealed dilated and tortuous choroidal vessels with diffuse hyperpermeability in ICGA pictures. After one week, OCT showed that SRF was reduced in 7 eyes. The SRF was completely resolute in 11 eyes after 2 weeks. Four weeks after PDT, 22 eyes had complete resolution of SRF and disappear of fluorescein leakage in FFA. The dilated and tortuous choroidal vessels improved in 15 eyes and remained the same in 7 eyes by ICGA. The mean BCVA was 0.5 at baseline and 0.9 at 3 weeks.

None of the patients developed any systemic adverse event associated with the operation in the follow-up period.

• **CONCLUSION:** PDT with one third dose verteporfin is effective and safe in treating acute CSC.

• **KEYWORDS:** acute central serous chorioretinopathy; photodynamic therapy; fundus fluorescein angiography

Citation: Zheng B, Fan XJ. Photodynamic therapy with one third-dose verteporfin for treating acute central serous chorioretinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(8):1625-1627

摘要

目的: 观察 1/3 量维替泊芬光动力学疗法 (photodynamic therapy, PDT) 治疗中心凹下急性中心性浆液性脉络膜视网膜病变 (central serous chorioretinopathy, CSC) 的疗效。

方法: 我院眼科门诊 2010-05/2011-05 确诊为急性 CSC 患者 22 例 22 眼, 行单次 1/3 量维替泊芬光动力学治疗, 术前和术后 1, 2, 4wk 及 3mo 进行光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 的检测, 且于术前、术后 4wk 进行视网膜荧光造影 (fundus fluorescein angiography, FFA)、脉络膜血管造影 (indocyanine green angiography, ICGA) 检查, 观察治疗的有效性和安全性。

结果: 术前 22 眼 OCT 均显示视网膜浆液性神经上皮脱离, 造影中均存在明显荧光渗漏及脉络膜血管扭曲扩张弥漫荧光渗漏; 术后 1wk, OCT 显示 7 眼视网膜下积液部分吸收; 术后 2wk 时 11 眼视网膜下积液完全吸收, 术后 4wk 时 22 眼视网膜下积液完全吸收, 22 眼 FFA 显示荧光渗漏消失, 15 眼 ICG 显示扭曲扩张的脉络膜血管管径形态有所改变, 7 眼脉络膜血管形态改变不明显。视力从术前平均 0.5 升高至 0.9, 视物变形情况 22 眼均明显改善。随访期间 22 眼均未见任何不良反应。

结论: 1/3 量维替泊芬 PDT 治疗急性 CSC 短期内安全有效。

关键词: 急性中心性浆液性脉络膜视网膜病变; 光动力学疗法; 眼底荧光造影

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.08.33

引用: 郑波, 樊小娟. 1/3 量维替泊芬光动力学疗法治疗急性中心性浆液性脉络膜视网膜病变. 国际眼科杂志 2013;13(8):1625-1627

0 引言

急性中心性浆液性脉络膜视网膜病变 (central serous chorioretinopathy, CSC) 是一种常见的、以视网膜色素上皮层功能损害, 形成黄斑部及其附近视网膜神经上皮局限性浆液性脱离为特征的脉络膜视网膜病变, 病程 6mo 以内。常常侵犯黄斑区而影响视力, 多为青壮年男性, 大部分预后良好。尽管该病具有自限性倾向, 但部分患者容

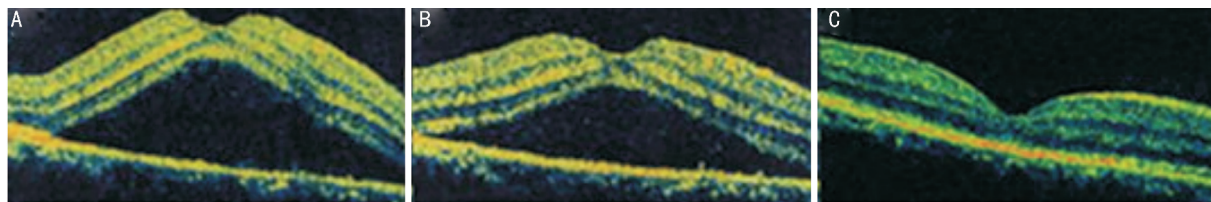


图1 OCT图像 A:患者PDT前;B:PDT术后1wk,视网膜下液部分吸收;C:PDT术后4wk,视网膜下液已完全吸收,黄斑区形态恢复。



图2 FFA图像 A:患者PDT前,黄斑区炊烟样荧光渗漏;B:PDT后4wk,荧光渗漏消失,黄斑区轻微色素上皮改变;C:PDT前ICGA,黄斑区脉络膜血管高渗漏及血管迂曲扩张;D:PDT后4wk ICGA,黄斑区脉络膜血管高渗漏消失,血管扩张有所改善。

易复发以致于病程往往迁延不愈,多次反复后可在后极部形成广泛的色素上皮继发性改变,导致永久性视力减退^[1]。临床和动物研究提示,维替泊芬光动力学疗法(photodynamic therapy, PDT)已被应用于 CSC 的治疗。尽管 PDT 治疗 CSC 已取得较好临床疗效,但传统剂量的治疗不可避免地会产生诸如治疗区域的色素上皮层细胞大片萎缩、脉络膜严重缺血和产生继发性新生血管等并发症^[2,3],因此通过减少药物剂量治疗慢性 CSC 以减少这些并发症的发生已见诸多文献报道,且均取得良好临床结果^[4,5],针对急性 CSC 的半量维替泊芬 PDT 治疗已有研究和报道^[5],为了探讨维替泊芬 PDT 治疗 CSC 的最小用量,进一步减少并发症,从我院门诊 2010-05/2011-05 对确诊为 CSC 的 11 例患者中选取强烈希望尽快恢复视力、病灶位于中心凹或旁中心凹区域内的 22 例进行 1/3 量维替泊芬光动力学疗法治疗,取得了较好的临床疗效。

1 对象和方法

1.1 对象 2010-05/2011-05 通过询问病史、检查视力、荧光素眼底血管造影(FFA)、脉络膜血管造影(ICGA)、光学相干断层扫描(OCT)确诊为急性 CSC 且病灶位于中心凹或中心凹旁的患者 22 例 22 眼,其中男 19 例 19 眼,女 3 例 3 眼,年龄 24~42(平均 27.8)岁,视力 0.15~0.8(平均 0.5),病程 11~18(平均 14.5)d。首次发病,未接受过任何治疗。

1.2 方法 治疗前分别检查 BCVA、裂隙灯,眼底荧光血管造影、脉络膜血管造影(ICG)、光学相干断层扫描(OCT)。PDT 选用维替泊芬为光敏剂,药物剂量为 2mg/m²体表面积(BSA),光照强度 600mw/cm²,激光剂量 50J/cm²,光斑大小以 ICGA 所显示脉络膜血管扩张范围为准,治疗涉及血管弓内所有渗漏点,按照 PDT 治疗老年黄斑变性研究小组(TAP)的方案进行 PDT 配药,10min 静脉匀速泵入药物,注射完毕 5min 开始治疗(高视远望 689nm 波长激光),治疗后常规避光 48h。术后 1,2,4wk 及 3mo 行 OCT 的检测以观测视网膜下液的吸收情况,并在治疗后 4wk 行 ICGA 和 FFA 的检测以观察病灶处荧光渗漏和异常扭曲扩张的脉络膜血管的恢复情况,以及色素上皮细胞功能变化情况。观察 BCVA 恢复情况。

2 结果

2.1 OCT 术后 1wk,7 眼视网膜下积液部分吸收;术后

2wk,有 11 眼视网膜下积液完全吸收,其余 11 眼有残余的视网膜下积液;术后 4wk,22 眼视网膜下积液完全吸收。直至术后 3mo 复查未见病情反复(图 1)。

2.2 FFA 及 ICGA 术前 FFA 均可见后极部局灶性或弥漫性荧光渗漏,伴多灶性 RPE 窗样缺损状高荧光;ICGA 显示早期局限性脉络膜血管扩张及脉络膜动脉充盈缺损或充盈迟缓,晚期脉络膜血管局灶或多灶性渗漏。FFA:术后 4wk,22 眼荧光渗漏完全消失,可见后极部 RPE 脱色素引起的“窗样缺损”,至末次随访未见渗漏再现。ICGA:术后 4wk,22 眼中 15 眼脉络膜高渗透性消失,脉络膜血管扩张改善(图 2),其余 7 眼脉络膜高渗透减轻,脉络膜血管扩张改善不明显。

2.3 视力变化 治疗后 4wk 随访时,视力从术前平均 0.5 升高至 0.9,且在随后的 3mo 随访期内视力稳定。

2.4 复发及不良反应 所有患眼经单次 PDT 后,至治疗后随访期间,OCT,FFA,ICGA 均未见复发,眼底及视力保持稳定,同时未见激光斑治疗处的明显视网膜色素上皮破坏、继发性脉络膜新生血管形成等与治疗相关的并发症。

3 讨论

急性 CSC 是一种良性自限性疾病,其病因及发病机制至今仍不十分清楚,目前大多数学者认为脉络膜血管扩张及渗透性增加等循环障碍是原发病理改变,由此引起 RPE 的损害及其渗漏^[6]。研究证实,黄斑区长期的浆液性视网膜脱离视细胞外节与视网膜色素上皮细胞绒毛的正常嵌合不能完全恢复,病程越长,这种嵌合的恢复越不完善。长期的浆液性视网膜脱离,必然导致视细胞的营养和代谢的异常而发生视细胞的凋亡,而导致视功能不能完全恢复,甚者会长期存在视物模糊及视物变形^[7,8]。

目前急性 CSC 的治疗仍存在争议。即使未经治疗,约 70% 患者于 3~6mo 左右时间中心视力可恢复至接近正常,但随着病程的不断延长,渗漏病灶局部及周围的视网膜细胞及其下方的视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞由于渗出液的长期浸泡作用而发生了细胞功能和代谢的紊乱,使之与视细胞外节的正常定向性生理嵌合连接小带即使在解剖结构上已复位,但是细胞及代谢功能却不能恢复正常,导致视觉质量的恢复较差。故 CSC 患者,尤其对于那些急需缩短病程、尽快恢复视觉质量以满足工作需要的患者,在早期还是应该进行干预性

治疗,使视网膜下的渗出液尽快吸收,视细胞功能和代谢的损伤减少到最小。理想的急性 CSC 治疗方案应是在保证治疗安全的前提下能尽快提高患者视力、缩短病程以及降低复发率。然而,常规的视网膜激光术一般只能在 CSC 渗漏点位于黄斑中心凹 500 μm 以外时施行,视网膜下积液可于光凝后 2~6wk 消退,视力也可短时间内恢复。当病变接近中心凹时则激光风险增大,这种风险包括激光手术造成的即时的视力损害及日后激光斑形成过程中的视力损害,同时传统视网膜激光术无法降低异常脉络膜血管的血流。且会对病灶邻近组织造成非选择性凝固坏死从而形成一些诸如长期的中心暗点、对比敏感度下降、继发性脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)等不良反应,另外中心凹下和旁中心凹区域的渗透点不能用此方法,因此就限制了此方法的应用^[9]。

光动力学疗法是一种将光敏剂(维替泊芬)经静脉注射后,可于 8~15min 左右时间选择性地积聚在富含低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)受体的组织和细胞中,并用特殊的非热能激光(冷激光)选择性照射该部位从而破坏异常细胞的新型治疗方法。在眼科领域中,由于异常新生血管内皮细胞表面高表达 LDL 受体, PDT 就能通过局部光化学损伤对其产生直接封闭作用而对病灶周围组织不造成损害,因此该项技术主要被应用于诸如黄斑变性等各种原因引起的 CNV 类疾病,并已就维替泊芬药物剂量等治疗参数制定了相关指南^[10]。近年来,国内外学者开始探索应用上述指南中规定的全剂量维替泊芬(6ms/m²) PDT 治疗急、慢性 CSC, 并已取得较好临床疗效,如:视网膜下积液不同程度吸收,神经上皮层脱离尽快恢复,异常扭曲扩张的脉络膜血管恢复正常,且视功能也有相应程度提高;与此同时,严重的 RPE 细胞萎缩、脉络膜缺血和继发性 CNV 等并发症的出现也已见报道^[11]。

PDT 治疗 CSC 的机制目前尚未明确,大量动物实验显示异常扩张的脉络膜毛细血管内皮细胞上也含有 LDL 受体,只是其受体浓度明显低于 CNV 内皮细胞表面的 LDL 受体,因此 PDT 在治疗 CSC 时不会如治疗 CNV 类疾病一般,通过造成脉络膜血管的闭塞以达到治疗目的;而是可能通过激发一系列免疫调节机制促使异常扩张扭曲的脉络膜血管发生重构,最终使该血管的管径解剖结构恢复正常,病灶局部的血流速度及流量也相应恢复正常,液体便不会再渗出。整个过程几乎不会加重局部脉络膜组织的缺血,发生 RPE 细胞萎缩或形成继发性 CNV。由此推测,激光波长、光照剂量、光照强度、光照持续时间以及药物剂量等任何一个参数的过量,均会导致“治疗过度”,使病灶血管因发生闭塞而引起某些不良反应^[3,12,13]。其中,药物剂量与疗效的相关性最大。基于这种机制,许多学者开展了使用降低维替泊芬剂量治疗 CSC 的研究,如:Lai 等^[14]和 Chan 等^[15,16]采用半量维替泊芬静脉注射的 PDT 方法治疗急、慢性 CSC 患者,均取得了较好的临床效果,且无 1 例不良反应发生。我们采用了 1/3 量维替泊芬 PDT 治疗急性 CSC,通过术后 1, 2, 4wk 及 3mo 观察,发现 100% 患眼在术后 4wk OCT 中显示的视网膜下积液消失,FFA 中渗漏点消失,扭曲扩张的脉络膜血管也明显改善;但仍有 7 例在 4wk 复查 ICGA 异常扩张的脉络膜血管形态改善不明显,但视网膜下积液全部吸收,荧光造影中无渗漏。因此推测此 7 例患者的视网膜下积液完全吸收不是由于脉络膜血管形态改变而引起的,可能是由于维替泊芬改善了视网膜色素上皮的功能。在我们的观察中也发现,患者视网膜下液吸收病程与其发病时视网膜下液的

量有相关趋势,视网膜下液愈多,所需时间愈长。随访 4wk 时,22 眼平均视力由 0.5 提高至 0.9,平均病程为 20.6d,而保守治疗通常需要 3~6mo,1/3 量维替泊芬 PDT 治疗明显缩短了急性 CSC 的病程。

总之,我们的研究表明,使用 1/3 量维替泊芬静脉注射后行光动力学疗法治疗急性 CSC 短期内具有良好的临床疗效,且未见并发症的发生。RPE 改变是 CSC 原发病造成还是激光造成的不了了,但治疗后未发现明显 RPE 损害。目前,针对 PDT 治疗急性或慢性 CSC 仍处于探索阶段,具体在发病的哪个阶段采用哪种治疗方案可使疗效更佳、副作用更少,及维替泊芬对视网膜色素上皮的具体作用机制还有待进一步的深入探索。本研究病例数较少,缺少对照组,有待进一步观察研究。

参考文献

- 1 Wang M, Munch IC, Hasler FW, et al. Central serous chorioretinopathy. *Acte Ophthalmol* 2008;86(2):126-145
- 2 Kill SW, Oh J, Oh IK, et al. Retinal pigment epithelial after half fluence PDT for serous pigment epithelium detachment in central serous chorioretinopathy. *Ophthalmic Surg lasers Imaging* 2009;40(3):300-303
- 3 Lee PY, Kim KS, Lee WK. Severe choroidal ischemia following photodynamic therapy for pigment epithelial detachment and chronic central serous chorioretinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2009;53(1):52-56
- 4 Cervera E, Montero J, Torralba C, et al. Low dose photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2008;83(9):526
- 5 Ruiz-Moreno JM, Lugo FL, Armada F, et al. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Aeta Ophthalmol* 2009; Epub ahead of print
- 6 Nishiyama Y, Mori K, Murayama A, et al. Quantitative analysis of indocyanine green angiographic image in central serous chorioretinopathy. *Jpn J ophthalmol* 2001;5(1):116
- 7 Ficker L, Vafidis C, White A, et al. Long-term of treatment of central serous chorioretinopathy: a preliminary report. *Trans Ophthalmol UK* 1986;105(4):473-481
- 8 Brancalo R, Scialdone A, Pece A, et al. Eight-year follow-up of central serous chorioretinopathy with and without laser treatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1987;225(3):166-168
- 9 Hirami Y, Tsujikawa A, Gotoh N, et al. Alterations of retinal pigment epithelium in central serous chorioretinopathy treated by laser photocoagulation. *Jpn J Ophthalmol* 2007;51(6):477-478
- 10 Eandi CM, Ober MD, Freund KB, et al. Selective photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration with polypoidal choroidal neovascularization. *Retina* 2007;27(7):825-831
- 11 Yang CS, Chen KC, Lee SM, et al. Photodynamic therapy in the treatment of choroidal neovascularization complicating central serous chorioretinopathy. *J Chm Med Assoc* 2009;72(9):501-505
- 12 Reibaldi M, Boscia F, Avitabile T, et al. Low-fluence photodynamic therapy in long-standing chronic central serous chorioretinopathy with foveal and gravitational atrophy. *Eur J Ophthalmol* 2009;19(1):154-158
- 13 Reibaldi M, Cardascia N, Lense A, et al. Standard-fluence versus low-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy: a nonrandomized clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2010;149(2):307-315
- 14 Lai TY, Chan WM, Li H, et al. Safety enhanced photodynamic therapy with half dose verteporfin for chronic central serous chorioretinopathy: a short term pilot study. *Br J Ophthalmol* 2006;90(7):869-874
- 15 Chan WM, Lai TY, Lai RY, et al. Half-dose verteporfin photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy: one-year results of a randomized controlled trial. *Ophthalmology* 2008;115(10):1756-1765
- 16 Chan WM, Lai TY, Lai RY, et al. Safety enhanced photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy: one-year results of a prospective study. *Retina* 2008;28(1):85-93