

外层视网膜管型在 nARMD 中的发生率及其对抗 VEGF 治疗注射次数的影响

肖胜昔

引用:肖胜昔. 外层视网膜管型在 nARMD 中的发生率及其对抗 VEGF 治疗注射次数的影响. 国际眼科杂志 2020; 20(7): 1257-1259

作者单位:(438600)中国湖北省罗田县妇幼保健院眼科
作者简介:肖胜昔,毕业于咸宁医学院,学士,副主任医师,院长,研究方向:眼科影像。
通讯作者:肖胜昔. 649140659@qq.com
收稿日期:2019-11-06 修回日期:2020-06-04

摘要

目的:探索抗血管内皮生长因子(VEGF)治疗的渗出性年龄相关性黄斑变性(nARMD)患眼中出现外层视网膜管型(ORT)的比例,及 ORT 出现前后抗 VEGF 治疗的频率。

方法:回顾性分析,共纳入按 3+PRN 方案治疗的 nARMD 患者 54 例 60 眼,基线时患者进行荧光素眼底血管造影(FFA)、眼底彩照(CFP)、最佳矫正视力(BCVA)及黄斑干涉断层扫描成像(OCT)检查,以后每月随访查 BCVA、眼底彩照及黄斑 OCT。记录患者 OCT 上视网膜下高反射物质(SHRM)的比例及随访中出现 ORT 结构的时间及比例,比较出现 ORT 前后玻璃体腔注射的平均次数。比较出现 ORT 眼及未出现 ORT 眼两组的 BCVA 及中心视网膜厚度(CRT)。

结果:在基线及随访至 6、12、24mo 时,ORT 出现的比例分别为 15.0%、21.7%、25.0% 及 46.7%。出现 ORT 后抗 VEGF 每月平均注射次数减少($P < 0.05$)。基线时有 78.3% 患眼出现 SHRM,其中 66.0% 最后出现 ORT,而在基线时不存在 SHRM 的 13 眼中仅 23.1% 眼出现 ORT,相对风险值为 2.86($P < 0.01$)。出现 ORT 眼较未出现 ORT 眼的 BCVA 更差及 CRT 更厚。

结论:ORT 随着病程延长逐渐增加,ORT 出现后抗 VEGF 再治疗的频率下降。

关键词:外层视网膜管型;抗 VEGF;再治疗;视网膜下高反射物质

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.7.31

Prevalence of outer retinal tubulation in nARMD and its influence on anti-VEGF retreatment

Sheng-Xi Xiao

Department of Ophthalmology, Luotian Maternal and Child Health Hospital, Luotian County 438600, Hubei Province, China

Correspondence to:Sheng-Xi Xiao. Department of Ophthalmology, Luotian Maternal and Child Health Hospital, Luotian County

438600, Hubei Province, China. 649140659@qq.com
Received:2019-11-06 Accepted:2020-06-04

Abstract

• **AIM:** To explore the prevalence of outer retinal tubulation (ORT) in nAMD patients treated with anti-VEGF and the frequency of anti-VEGF therapy before and after ORT appearance.

• **METHODS:** Sixty eyes of 54 patients were included in the study (treated with ranibizumab by pro re nata regimen (PRN) and followed up for 24mo. At baseline, patients underwent fluorescein fundus angiography (FFA), fundus color photography (CFP), best corrected visual acuity (BCVA) and macular optical coherence tomography (OCT), and followed up monthly thereafter. The subretinal hyper reflective material (SHRM) and ORT was recorded at baseline, and the time of new appearance of outer retinal tubulation structure during followup also was noted. The average number of intravitreal injections before and after ORT was compared. The BCVA and central retinal thickness (CRT) were compared between ORT eyes and non-ORT eyes.

• **RESULTS:** ORT was found in 15.0%, 21.7%, 25.0% and 46.7% of patients at baseline. After ORT appearance, the average number of injections of anti-VEGF per month decreased (Whitman U test, $P = 0.006$), and the difference was statistically significant. At baseline, 78.3% of the eyes had SHRM, 66.0% of which eventually had ORT, while at baseline, there was only 23.1% of the eyes had ORT in no SHRM eyes, with a relative risk of 2.86 ($P < 0.01$). The BCVA and CRT were worse in ORT eyes than those in non-ORT eyes.

• **CONCLUSION:** ORT increases gradually with the prolongation of the course of the disease, and the frequency of anti-VEGF retreatment decreases after the occurrence of ORT.

• **KEYWORDS:** outer retinal tabulation; anti-VEGF; retreatment; subretinal hyper reflective material

Citation: Xiao SX. Prevalence of outer retinal tubulation in nARMD and its influence on anti-VEGF retreatment. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(7):1257-1259

0 引言

外层视网膜管型结构(ORT)是基于 SD-OCT 的一项生物学指标,最早由 Zweifel 等提出,OCT B-scan 上表现为圆形或卵圆形的强反射边界包绕低反射空间,位于外核层,可单发也可多发,enface OCT 可见分支管型结构相互

交联。根据形态不同可分为开放型和闭合型。组织学研究发现 ORT 的高反射边界由光感受器外节和外界膜组成,管腔内部的高反射信号为游离的 RPE 细胞^[1-4]。ORT 可见于多种存在外层视网膜损害的疾病,包括渗出性年龄相关性黄斑变性(nARMD)、弹性纤维假黄瘤(PXE)、糖尿病黄斑水肿(DME)、地图状萎缩(GA)、多灶性脉络膜炎及无脉络膜症等。有学者认为,脉络膜、视网膜色素上皮层(RPE)及光感受器层紊乱相关的许多病变最后都有形成 ORT 的趋势,疾病进展的终点即形成 ORT 结构^[5]。ORT 的形成是一个较为缓慢的过程,在疾病之初较为少见,随着病程的延长,ORT 比例逐渐增加,一般认为是由于外界膜和光感受器内外节(IS/OS)连接完整性遭到破坏后,自我修复的过程中形成错位的连接结构。Hua 等^[5]认为 ORT 的形成与视网膜层间水肿有关,也有临床研究发现存在视网膜囊样水肿、视网膜下液及光感受器层破坏,三者是 ORT 形成的重要因素^[6-7]。有报道发现在 nARMD 患眼中 ORT 多出现在视网膜下高反射物质(SHRM)或视网膜萎缩区域的上方(图1),而视网膜高反射物质多位于2型CNV复合体或视网膜下出血或脂质渗出的区域。另外,ORT 的形成可能还与抗 VEGF 治疗有关^[5-7]。本研究旨在探究 nARMD 患眼抗 VEGF 治疗后 ORT 的发生频率,以及 ORT 出现前后抗 VEGF 治疗的频率,同时分析视网膜下高反射物质与 ORT 的关系。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性分析 2015/2019 年于我院就诊的 nARMD 患者 386 例,纳入初发 nARMD 并按 3+PRN 进行玻璃体腔注射雷珠单抗治疗的患者,共计患者 54 例 60 眼。本研究征得患者知情同意。

1.2 方法 基线时患者行荧光素眼底血管造影(FFA)、眼底彩照(CFP)、最佳矫正视力(BCVA)及黄斑相干光断层扫描成像(OCT)检查,黄斑 OCT 使用多线扫描模式(20°×20°,25 B-Scan),以后每月随访查 BCVA、眼底彩照及黄斑 OCT。BCVA 使用 ETDRS 视力表测量。患者起始每月一次玻璃体腔雷珠单抗注射(0.5mg,0.05mL),连续注射 3mo,以后每月随访,若 OCT 检查发现视网膜下液或视网膜层间积液或眼底彩照上出现新发的出血病灶即再次治疗。记录患者 OCT 上视网膜下高反射物质(SHRM)的比例及随访中出现 ORT 的时间及比例,比较出现 ORT 前后玻璃体腔注射的平均次数。比较出现 ORT 眼及未出现 ORT 眼两组的 BCVA 及中心视网膜厚度(CRT)。

统计学分析:采用统计学软件 SPSS22.0 进行分析。两组 BCVA 的比较使用独立样本 *t* 检验,出现 ORT 前后平均注射次数使用配对样本 *t* 检验。基线时存在 SHRM 与发展为 ORT 的联系采用相对风险度(RR)分析,在本研究中为基线存在 SHRM 的眼出现 ORT 的比例与基线时不存在 SHRM 出现 ORT 比例的比值,反映的是 SHRM 与 ORT 的关联强度。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本研究纳入 60 只患眼,其中男 26 眼,女 34 眼;平均年龄 73.44±7.82(52~87)岁,平均随访时间 24.62±1.25(18~26)mo。基线平均 BCVA 为 53.64±10.94 字母,终点平均 BCVA 为 59.66±13.72 字母。在基线及随访至 6、12、24mo 时 ORT 出现的比例分别为 15.0%、21.7%、25.0%、

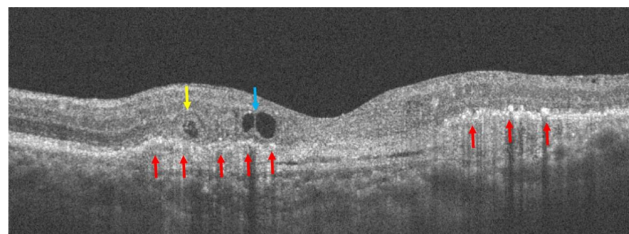


图1 存在 ORT 及 SHRM 的患者左眼 SD-OCT B-scan 图像 黄斑鼻侧可见视网膜囊腔(蓝箭)及 ORT(黄箭),黄斑鼻侧及颞侧均可见广泛 SHRM(红箭)。

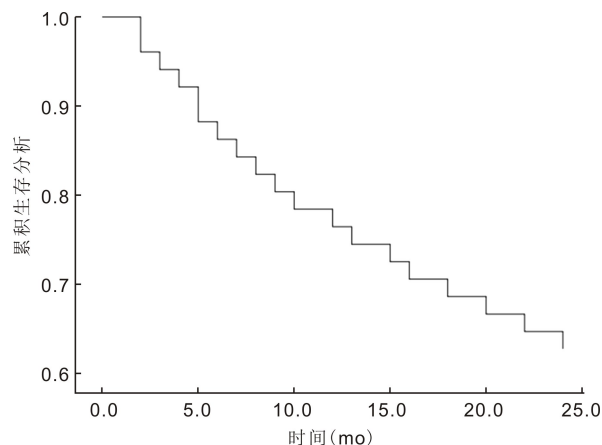


图2 nARMD 患眼抗 VEGF 治疗过程中随病程延长尚未出现 ORT 的比例变化。

46.7%。所有随访患者出现 ORT 的比例随时间变化见图 2。ORT 出现前后平均注射次数分别为 0.42±0.15、0.25±0.19 次,差异有统计学意义($P=0.006$)。基线时有 78.3% 的患眼出现视网膜下高反射物质,其中 66.0% 最后出现 ORT,而在基线时不存在视网膜下高反射物质的 13 眼中仅 23.1% 的眼出现 ORT,相对危险度为 2.86($P<0.01$)。出现 ORT 眼较未出现 ORT 眼的 BCVA 更差(57.34±10.42 字母 vs 62.54±9.86 字母)及 CRT 更厚(326.88±36.22μm vs 298.46±28.46μm)($P<0.01$)。

3 讨论

自 2009 年 Zweifel 等^[6]首次描述 ORT,随后许多学者相继在多种视网膜疾病中报道 ORT 的存在,包括 nARMD、息肉状脉络膜新生血管(PCV)、GA 及其他类型 CNV 等黄斑病变,ORT 也出现在一些变性类视网膜病变,如视网膜色素变性、脉络膜视网膜回旋萎缩、无脉络膜症及 Stargardt 病等^[3,5,7-11]。

目前,ORT 的形成机制尚不完全清楚,Dolz-Marco 等^[12]认为 Müller 细胞在 ORT 的形成中起重要作用,光感受器受损后激活 Müller 细胞,胶质纤维酸性蛋白增加,促进 ORT 的形成。组织学显示 ORT 的形成始于外界膜和椭圆体带的损害,外界膜的游离端逐渐卷曲形成开放的 ORT,随着时间的推移,游离端逐渐卷曲闭合形成大量小的闭合的 ORT^[7]。Müller 细胞与光感受器内节共同构成外界膜,外界膜受损后激活 Müller 细胞,在 Müller 细胞的卷曲和牵引下重塑,取代毗邻的内核层和外丛状层,形成 ORT 结构^[5,7,12-13]。另外,ORT 的形成可能还与抗 VEGF 治疗有关,可能因为抗 VEGF 治疗使视网膜水肿迅速消退,而视网膜发生水肿与消退的过程各层结构位置反复发生变化,加速外层视网膜重构形成 ORT^[5-7]。目前缺少自然病程中 ORT 出现的频率,故无法判断是反复抗 VEGF

治疗促使 ORT 形成,还是无论治疗与否 ORT 最终都会产生。

有研究报道在 ARMD 患者中,ORT 多位于 RPE 萎缩灶或新生血管病灶附近^[14],本研究发现基线时视网膜下高反射物质与后期 ORT 形成关系密切,组织学证实视网膜下高反射物质本质即 2 型 CNV 复合体或视网膜下出血或脂质渗出等^[15-17]。因此,本研究结论与既往研究结果一致,本研究采取 SHRM 也是 SD-OCT 上的一项生物学标志,进一步从影像学上对 ORT 的发生及变化规律进行探索。已有研究报道 ORT 与 nARMD 的关系,其随病程延长出现比例逐渐增加,一旦出现 ORT,则提示视力较差^[15,18-19],本研究也得出相似的结论。临床上准确识别 ORT 与视网膜水肿,能避免不必要的抗 VEGF 治疗。

本研究报道了初发的 nARMD 患眼行抗 VEGF 治疗出现 ORT 的情况,随访期间 ORT 比例持续增加,由基线的 15.0%到 46.7%。Kovacs 等^[20]也发现无论注射雷珠单抗或贝伐单抗 nARMD 患者中的 ORT 比例都会随时间及病程的延长逐渐增多。Dirani 等^[18]研究得到相同的增加趋势,由基线的 2.5%在随访 4a 后增加到 41.6%。本研究基线出现 ORT 的比例较其他研究报道高^[18-19],这可能与真实世界的背景有关,由于患者的观念及经济因素,初次诊断及治疗的时间较发病时间延迟,本研究较差的基线视力也与这些因素有关。研究发现出现 ORT 后抗 VEGF 每月平均注射次数减少,这可能成为一项提示减少治疗的临床标志。对于按照 PRN 方案治疗的患者,一旦出现 ORT,所需的抗 VEGF 治疗次数将减少。另外,文献报道固定注射和 PRN 对于出现 ORT 没有差异,不同抗 VEGF 药物注射出现 ORT 的几率及 ORT 出现的特点也基本一致^[19-20]。

本研究存在一定局限性。本研究为回顾性研究,且样本较小,随访时间有限。未来还有待更大样本的研究,更长的随访时间进一步研究 ORT 的临床特征及意义。

参考文献

- 1 Tsukamoto Y, Masarachia P, Schein SJ, et al. Gap junctions between the pedicles of macaque foveal cones. *Vision Res* 1992; 32 (10): 1809-1815
- 2 Drasdo N, Millican CL, Katholi CR, et al. The length of Henle fibers in the human retina and a model of ganglion receptive field density in the visual field. *Vision Res* 2007;47(22):2901-2911
- 3 Iriyama A, Aihara Y, Yanagi Y. Outer retinal tubulation in inherited retinal degenerative disease. *Retina* 2013;33(7):1462-1465
- 4 Curcio CA, Medeiros NE, Millican CL. Photoreceptor loss in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37(7): 1236-1249
- 5 Hua R, Liu L, Hu Y, et al. The occurrence and progression of outer

- retinal tubulation in Chinese patients after intravitreal injections of ranibizumab. *Sci Rep* 2015;5:7661
- 6 Zweifel SA, Engelbert M, Laud K, et al. Outer retinal tubulation: a novel optical coherence tomography finding. *Arch Ophthalmol* 2009;127(12):1596-1602
- 7 Schaal KB, Freund KB, Litts KM, et al. Outer retinal tubulation in advanced age - related macular degeneration: optical coherence tomographic findings correspond to histology. *Retina* 2015; 35 (7): 1339-1350
- 8 Hariri A, Nittala MG, Sadda SR. Outer retinal tubulation as a predictor of the enlargement amount of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2015;122(2):407-413
- 9 Goldberg NR, Greenberg JP, Laud K, et al. Outer retinal tubulation in degenerative retinal disorders. *Retina* 2013;33(9):1871-1876
- 10 Giachetti Filho RG, Zacharias LC, Monteiro TV, et al. Prevalence of outer retinal tubulation in eyes with choroidal neovascularization. *Int J Retina Vitreous* 2016;2:6
- 11 Jung JJ, Freund KB. Long-term follow-up of outer retinal tubulation documented by eye - tracked and en face spectral - domain optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2012;130(12):1618-1619
- 12 Dolz-Marco R, Litts KM, Tan ACS, et al. The Evolution of Outer Retinal Tubulation, a Neurodegeneration and Gliosis Prominent in Macular Diseases. *Ophthalmology* 2017;124(9):1353-1367
- 13 Preti RC, Govetto A, Filho RGA, et al. Optical Coherence Tomography Analysis Of Outer Retinal Tubulations: Sequential Evolution and Pathophysiological Insights. *Retina* 2018;38(8):1518-1525
- 14 Wolff B, Maftouhi MQ, Mateo-Montoya A, et al. Outer retinal cysts in age - related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2011; 89 (6): e496-499
- 15 Schmidt - Erfurth U, Waldstein SM. A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2016;50:1-24
- 16 Keane PA, Patel PJ, Liakopoulos S, et al. Evaluation of age-related macular degeneration with optical coherence tomography. *Surv Ophthalmol* 2012;57(5):389-414
- 17 Shah VP, Shah SA, Mrejen S, et al. Subretinal hyperreflective exudation associated with neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2014;34(7):1281-1288
- 18 Dirani A, Gianniu C, Marchionno L, et al. Incidence of outer retinal tubulation in ranibizumab - treated age - related macular degeneration. *Retina* 2015;35(6):1166-1172
- 19 Lee JY, Folgar FA, Maguire MG, et al. Outer retinal tubulation in the comparison of age - related macular degeneration treatments trials (CATT). *Ophthalmology* 2014;121(12):2423-2431
- 20 Kovacs A, Kiss T, Rarosi F, et al. The effect of ranibizumab and aflibercept treatment on the prevalence of outer retinal tubulation and its influence on retreatment in neovascular age - related macular degeneration. *BMC Ophthalmol* 2018;18(1):298-304