

半剂量 PDT 治疗 45 岁以上中心性浆液性脉络膜视网膜病变疗效观察

吴艺君, 许根贵, 莫荔, 徐建锋

作者单位: (362000) 中国福建省泉州市, 中国人民解放军第 180 医院眼科医院

作者简介: 吴艺君, 毕业于温州医科大学眼科学专业, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 眼底病、神经眼科、遗传性视网膜疾病。
通讯作者: 徐建锋, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 眼底病、眼外伤。xujf654321@sina.com

收稿日期: 2017-05-02 修回日期: 2017-09-26

Efficacy of half - dose verteporfin photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy in patients aged above 45

Yi-Jun Wu, Gen-Gui Xu, Li Mo, Jian-Feng Xu

Department of Ophthalmology, 180th Hospital of the PLA, Quanzhou 362000, Fujian Province, China

Correspondence to: Jian-Feng Xu. Department of Ophthalmology, 180th Hospital of the PLA, Quanzhou 362000, Fujian Province, China. xujf654321@sina.com

Received: 2017-05-02 Accepted: 2017-09-26

Abstract

• AIM: To evaluate the efficacy of half-dose verteporfin photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy (CSC) in patients aged above 45 years old.

• METHODS: Thirty-two eyes of 30 patients aged above 45 years old with central serous chorioretinopathy were included, and all the eyes received half-dose verteporfin photodynamic therapy (PDT). Best-corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT) and subretinal fluids absorption (SRF) were measured before and after treatment (1, 3 and 6mo).

• RESULTS: The rate of SRF absorbing completely was 44% at 1mo, 63% at 3mo and 75% at 6mo. The difference in cure rate of the three time points was statistically significant ($\chi^2 = 6.621, P = 0.037$). All the patients were divided into two groups according to the duration, patients in Group A were treated less than 6mo, Group B were ≥ 6 mo. The mean LogMAR BCVA in the two groups were respectively 0.6149 ± 0.4117 and 0.8167 ± 0.4370 before treatment and the mean CMT were $409.47 \pm 129.422 \mu\text{m}$ and $395.82 \pm 153.756 \mu\text{m}$ before treatment. The difference between the two groups in the LogMAR BCVA was not statistically significant ($F = 0.303, P = 0.823$), but the time difference within the subjects was statistically significant ($F = 32.837, P < 0.001$). In Group A, the differences of the

LogMAR BCVA at pre-treatment, 1mo and 3mo was all statistically significant ($P < 0.05$), but the differences of the LogMAR BCVA at 3mo and 6mo was not statistically significant ($t = 2.024, P = 0.063$). In Group B, the differences of the LogMAR BCVA at any two time points were all statistically significant ($P < 0.05$). The difference between the two groups in the CMT was not statistically significant ($F = 0.064, P = 0.978$), but the time difference within the subjects was statistically significant ($F = 26.447, P < 0.001$). In Group A, the differences of the CMT at any two time points were all statistically significant ($P < 0.05$). So were in Group B ($P < 0.05$).

• CONCLUSION: Half-dose verteporfin PDT was effective in treating CSC aged above 45 years old, it still could improve BCVA and subretinal fluids absorption.

• KEYWORDS: central serous chorioretinopathy; photochemotherapy; treatment outcome

Citation: Wu YJ, Xu GG, Mo L, et al. Efficacy of half-dose verteporfin photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy in patients aged above 45. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(11):2101-2104

摘要

目的: 观察半剂量维替泊芬光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT) 治疗 45 岁以上中心性浆液性脉络膜视网膜病变 (central serous chorioretinopathy, CSC) 的有效性。

方法: 收集 2012-01/2016-12 在我院就诊的 45 岁以上 CSC 患者 30 例 32 眼, 平均年龄 54.34 ± 8.58 岁; 病程 1wk ~ 48mo, 中位数 6mo。所有患眼均采用国际标准视力表行最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 检查, 并转换为最小分辨角对数 (LogMAR) 视力; 采用光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 测量黄斑中心凹视网膜厚度 (central macular thickness, CMT) 及记录视网膜下液 (subretinal fluids absorption, SRF) 吸收情况; 采用荧光素钠血管造影 (fluorescence fundus angiography, FFA) 观察患眼脉络膜血管渗漏形态。所有患眼均行半剂量维替泊芬 PDT, 治疗后 1、3、6mo 随访观察 BCVA 和黄斑区 OCT 情况。对比分析治疗前后患眼 BCVA、CMT 及 SRF 吸收变化情况。

结果: 所有患者经 PDT 治疗后 1、3、6mo 治愈率分别为 44%、63%、75%, 差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 6.621, P = 0.037$)。将所有患者按病程分为两组, A 组患者病程 < 6 mo, B 组病程 ≥ 6 mo, 两组患者治疗前 BCVA 分别为 0.6149 ± 0.4117 、 0.8167 ± 0.4370 ; 治疗前 CMT 分别为 409.47 ± 129.422 、 $395.82 \pm 153.756 \mu\text{m}$ 。经治疗后两组间 BCVA 值差异无统计学意义 ($F = 0.303, P = 0.823$), 但具

有时间差异性($F=32.837, P<0.001$)。A组患者的BCVA治疗后1mo与治疗前比较,差异具有统计学意义($t=3.347, P=0.005$);治疗后1、3mo比较,差异有统计学意义($t=4.768, P<0.001$);治疗后3、6mo相比,差异无统计学意义($t=2.024, P=0.063$)。B组患者的BCVA治疗后1、3、6mo与治疗前两两比较,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后两组间患者CMT差异无统计学意义($F=0.064, P=0.978$),但具有时间差异性($F=26.447, P<0.001$),A组患者的CMT治疗后1、3、6mo与治疗前两两比较,差异均具有统计学意义($P<0.05$);B组患者的CMT治疗后1、3、6mo与治疗前两两比较,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。

结论:半剂量PDT疗法可有效改善45岁以上CSC患者的视力,对视网膜下液的吸收仍有较好疗效。

关键词:中心性浆液性脉络膜视网膜病变;光化学疗法;治疗结果

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.11.26

引用:吴艺君,许根贵,莫荔,等.半剂量PDT治疗45岁以上中心性浆液性脉络膜视网膜病变疗效观察.国际眼科杂志2017;17(11):2101-2104

0 引言

中心性浆液性脉络膜视网膜病变(central serous chorioretinopathy, CSC)是一种临床上较常见的眼底黄斑部病变,发病机制尚不明确,但目前较为公认的观点是由于脉络膜毛细血管扩张和渗漏导致视网膜色素上皮细胞(retinal pigment epithelium, RPE)屏障继发性破坏,液体渗漏进入视网膜下,导致视网膜神经上皮层脱离。该病好发于20~45岁男性,但在临床上45岁以上CSC患者并不少见。急性CSC病程较短,具有一定的自限性,但在临床上仍有部分患者迁延不愈、反复发作,发展为慢性病而导致视网膜色素上皮发生弥漫性病变,视网膜外核层变薄^[1],视力出现永久性损害。Zhao等^[2]的研究已证实了半剂量光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)治疗慢性CSC的安全性和有效性。本研究旨在观察45岁以上CSC患者的病例特点及半剂量PDT对其治疗效果。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性分析2012-01/2016-12在我院眼科确诊为黄斑区CSC的患者30例32眼,其中男24例25眼(78%),女6例7眼(22%),男女比例24/6。年龄45~81(平均 54.34 ± 8.58)岁。治疗前患者最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)为 0.722 ± 0.431 ,平均黄斑中心凹视网膜厚度(central macular thickness, CMT)为 $402.22\pm 140.76\mu\text{m}$ 。根据病程分为两组,其中A组14例15眼,病程 $<6\text{mo}$;B组16例17眼,病程 $\geq 6\text{mo}$ 。两组患者治疗前性别比例、年龄、BCVA及CMT值等基本资料均无统计学差异($P>0.05$)。纳入标准:(1)眼底检查见黄斑中心凹光反射消失,黄斑区神经上皮浆液性隆起;(2)眼底荧光血管造影(fluorescence fundus angiography, FFA)检查显示黄斑中心凹下或中心凹旁荧光素渗漏;(3)光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)检查显示黄斑区浆液性神经上皮的脱离隆起;(4)年龄 ≥ 45 岁,病程不限;(5)首次接受PDT治疗。排除标准:(1)患有糖尿病视网膜病变、老年性黄斑变性、息肉样脉络膜血管病变、

脉络膜新生血管病变及其它波及黄斑的眼底疾病;(2)全身合并其它重大疾病者;(3)有眼底激光或抗VEGF治疗史者。本研究经医院医学伦理委员会同意,所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 检查方法 采用国际标准视力表检查BCVA,结果转换为最小分辨角对数(LogMAR)视力记录分析。使用频域OCT单线扫描模式对黄斑中心凹区域进行水平和垂直扫描,测量CMT的数值为黄斑中心凹处内界膜至RPE层的垂直距离。

1.2.2 治疗方法 根据患者的身高和体质量计算体表面积,按照 $6\text{mg}/\text{m}^2$ 得出标准PDT治疗量,剂量减半,将 $3\text{mg}/\text{m}^2$ 的维替泊芬静脉推注至患者血管内,并在10min内注射完毕。注射药物后15min,采用光照强度 $60\text{mW}/\text{cm}^2$ 、光照能量 $50\text{J}/\text{cm}^2$ 、波长 689nm 的激光裂隙灯照射83s。完成PDT治疗后常规避光48h。

1.2.3 随访观察 治疗后1、3、6mo随访,检测BCVA、CMT、视网膜下液(subretinal fluids absorption, SRF)吸收情况。SRF的吸收情况根据CMT的测量结果,分为完全吸收、部分吸收、无明显吸收,完全吸收者定义为治愈,吸收量大于50%初始CMT值可判定为部分吸收,吸收量小于50%初始CMT值判定为无明显吸收。

统计学分析:采用SPSS 16.0统计软件进行分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。所有患眼经PDT治疗后各不同时间点治愈率的比较采用 $R\times C$ 卡方检验。采用多变量重复测量方差分析比较治疗后两组BCVA和CMT的差异,采用LSD- t 检验对治疗前后不同时间点BCVA和CMT进行两两比较。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 治愈率 所有患者治疗后1mo,SRF完全吸收14眼,部分吸收15眼,无吸收3眼,治愈率44%。治疗后3mo,SRF完全吸收20眼,部分吸收11眼,无吸收1眼,治愈率63%。治疗后6mo,SRF完全吸收24眼,部分吸收7眼,无吸收1眼,治愈率75%。治疗后不同时间点治愈率比较,差异具有统计学意义($\chi^2=6.621, P=0.037$)。

2.2 治疗前后患者眼底变化情况 本研究中就诊时,FFA检查有局灶性渗漏8眼,渗漏形态多为墨渍弥散型和炊烟样喷出型;多灶性渗漏合并色素上皮损伤24眼,渗漏形态多以墨渍弥散型及不典型渗漏为主。某男性患者,53岁,主诉右眼突发视力下降1wk,治疗前眼底自发荧光显示后极部视网膜盘状脱离及色素上皮损害(图1A),FFA检查显示在造影晚期脉络膜渗漏呈多灶性,形态为墨渍样和点状渗漏(图1B)。治疗前OCT显示视网膜神经上皮层高度脱离合并RPE局灶性隆起(图2A);治疗后1wk, OTC显示视网膜下液较前有所吸收,但RPE局灶性隆起(图2B);治疗后1mo, OCT显示视网膜下液继续吸收,且RPE层隆起高度较前下降(图2C);治疗后3mo, OCT显示视网膜下液完全吸收, RPE层平伏(图2D)。

2.3 治疗前后BCVA的比较 治疗后两组间BCVA值差异无统计学意义($F=0.303, P=0.823$),但具有时间差异性($F=32.837, P<0.001$)。A组患者的BCVA治疗后1mo与治疗前比较,差异具有统计学意义($t=3.347, P=0.005$);治疗后1、3mo比较,差异有统计学意义($t=4.768,$

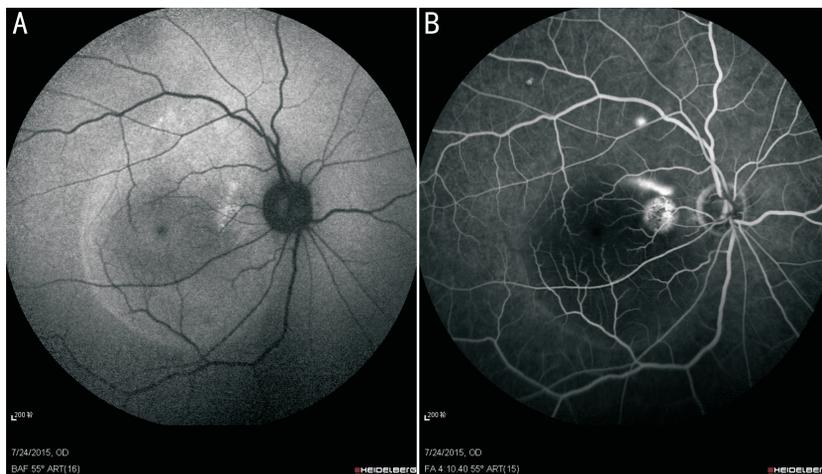


图1 某患者治疗前自发荧光及FFA检查结果 A:自发荧光检查显示后极部视网膜盘状脱离及色素上皮损伤;B:FFA检查显示在造影晚期脉络膜渗漏呈多灶性,形态为墨渍样和点状渗漏。

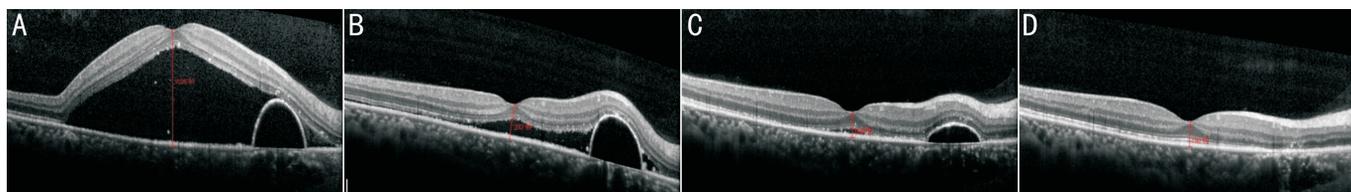


图2 图1同眼患者治疗前后OCT检查结果 A:治疗前OCT显示视网膜神经上皮层高度脱离合并RPE局灶性隆起;B:治疗后1wk,OCT显示视网膜下液较前有所吸收,RPE局灶性隆起;C:治疗后1mo,OCT显示视网膜下液继续吸收,RPE层隆起高度较前下降;D:治疗后3mo,OCT显示视网膜下液完全吸收,RPE层平伏。

表1 不同病程组CSC患者治疗前后视力及CMT变化

组别	指标	治疗前	治疗后1mo	治疗后3mo	治疗后6mo	$\bar{x} \pm s$
A组	BCVA	0.6149±0.4117	0.3141±0.2092	0.2085±0.1504	0.1743±0.1641	
	CMT(μm)	409.47±129.422	251.93±83.025	223.69±51.023	202.69±40.360	
B组	BCVA	0.8167±0.4370	0.4464±0.3081	0.3552±0.3172	0.3010±0.3155	
	CMT(μm)	395.82±153.756	271.47±168.876	241.25±152.946	225.80±136.837	

注:A组:病程<6mo;B组:病程≥6mo。

$P < 0.001$); 治疗后3、6mo相比,差异无统计学意义($t = 2.024, P = 0.063$)。B组患者的BCVA治疗后1mo与治疗前比较,差异具有统计学意义($t = 7.124, P < 0.001$); 治疗后1、3mo比较,差异有统计学意义($t = 4.288, P = 0.001$); 治疗后3、6mo比较,差异有统计学意义($t = 3.659, P = 0.002$),见表1。

2.4 治疗前后CMT的比较 治疗后两组间CMT差异无统计学意义($F = 0.064, P = 0.978$),但具有时间差异性($F = 26.447, P < 0.001$)。A组患者的平均CMT治疗后1mo与治疗前比较,差异具有统计学意义($t = 6.029, P < 0.001$); 治疗后1、3mo比较,差异有统计学意义($t = 2.517, P = 0.027$); 治疗后3、6mo比较,差异有统计学意义($t = 2.209, P = 0.047$)。B组患者的平均CMT治疗后1mo与治疗前比较,差异有统计学意义($t = 5.319, P < 0.001$); 治疗后1、3mo比较,差异有统计学意义($t = 3.169, P = 0.006$); 治疗后3、6mo比较,差异有统计学意义($t = 2.462, P = 0.027$),见表1。

3 讨论

CSC是一种临床上较常见的眼底病变,以后极部局限性视网膜神经上皮层浆液性脱离伴有局部或多灶性视网膜色素上皮层渗漏为特征,该病多见于20~45岁男性,但在临床上45岁以上CSC患者并不少见,本研究中CSC患

者的年龄为45~81岁,其中45~59岁者24例,60~81岁者6例。CSC的诱因可能与喝酒、劳累、激素的使用、自身免疫疾病、心理压力等相关^[3],CSC患者行吲哚菁绿造影(indocyanine green angiography, ICGA)检查往往伴有脉络膜的通透性增高,导致脉络膜组织内流体静水压增高,进而使RPE的屏障功能遭到破坏,RPE细胞反向将液体泵入视网膜下。大部分急性CSC患者的SRF可自行吸收,但临床上仍有一部分患者病情反复、迁延不愈,造成不可逆的视力损伤。2003年,Cardillo Piccolino等^[4]首次报道了PDT治疗慢性CSC,此后PDT成为治疗CSC的一种选择。

PDT通过直接作用于扩张的脉络膜血管且光斑面积可覆盖整个病变区域,减少脉络膜毛细血管扩张,从而降低脉络膜毛细血管的高通透性,短期脉络膜毛细血管的低灌注和长期的脉络膜血管重塑,导致脉络膜充血、血管高滤过性及血管外渗漏减少^[5]。但是关于剂量的选择尚存在争议,全剂量PDT治疗CSC可能导致视网膜萎缩、RPE层撕裂,脉络膜缺血及梗死,甚至继发脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)^[6],因此临床上往往采用降低剂量的方案治疗CSC。Zhao等^[2,7]的研究表明,30%常规剂量为最低有效剂量,半剂量PDT比30%剂量

PDT 治疗在解决视网膜下积液以及荧光渗漏上更有效,能获得更好的视力,且复发率较 30% 剂量降低。Chan 等^[8]进行的一项随机对照临床试验表明半剂量 PDT 治疗后 1mo 和 1a 随访时,分别有 79.5% 和 94.9% 的患者视网膜下液全部吸收,仅 1 例复发。本研究采用半剂量 PDT 治疗 45 岁以上 CSC 患者显示,半剂量 PDT 治疗后 6mo 治愈率为 75%,与治疗后 3mo 治愈率(63%)相比显著提高。我们将所有患者按病程分为两组,治疗前后两组患者的 BCVA 和 CMT 差异均无统计学意义,但具有时间差异性。A 组患者病程 <6mo,经半剂量 PDT 治疗后 1、3mo 患者的 BCVA 均逐渐改善,而治疗后 6mo 和 3mo 相比 BCVA 无统计学差异;经半剂量 PDT 治疗后 1、3、6mo 患者的 CMT 值均逐渐下降。B 组患者病程 ≥6mo,经半剂量 PDT 治疗后 1、3、6mo 患者的 BCVA 逐渐改善,CMT 值均逐渐下降。以上研究结果表明,半剂量 PDT 治疗 45 岁以上 CSC 患者的 BCVA 和平均 CMT 在治疗后 6mo 内随访期间逐渐变化,呈好转趋势,但尚不能认为病程是影响半剂量 PDT 治疗 45 岁以上 CSC 患者疗效的主要因素。

孙昕等^[9]报道了半剂量 PDT 治疗 19 眼慢性 CSC,末次随访时 OCT 检查显示视网膜下液完全吸收 17 眼(89.5%),部分吸收者 2 眼(10.5%),随访期间病变无复发。陆慧琴等^[10]报道半剂量 PDT 治疗慢性 CSC 的复发率仅 8.6%。本研究显示半剂量 PDT 治疗后 6mo 治愈率为 75%,我们分析原因可能为本研究患者年龄偏大,病史较长,病情反复发作,RPE 层往往出现色素上皮失代偿及色素上皮萎缩性改变^[11],有的患者还出现继发性 CNV,加重 RPE 层的渗漏从而影响 PDT 治疗效果。此外,刘洋等^[12]报道半剂量 PDT 治疗 CSC 在短期随访(治疗后 3mo)时无明显改变,而在长期随访(治疗后 24mo)时视力明显改善,本研究中随访终点为治疗后 6mo,可能随访时间过短,尚需要延长随访时间以取得更准确的结果。在随访终末时,有 1 例患者视力无明显改善,SRF 无明显吸收,其患眼 OCT 显示视网膜神经上皮层浆液性脱离合并 RPE 层高度脱离。有文献报道 RPE 脱离的患者视力预后较无 RPE 脱离的患者要差^[13],故对于 RPE 层高度脱离型 CSC 患者采用半剂量 PDT 的疗效尚不明确。

本研究初步观察了半剂量 PDT 治疗 45 岁以上 CSC 患者的治疗效果,但缺乏对照组、随访时间不够长是本研究的不足。对于 45 岁以上 CSC 患者是否需要增加剂量^[14]或者 PDT 联合抗 VEGF 药物治疗^[15]以进一步改善治疗效果尚需进一步深入研究。

参考文献

- 1 梁燕华,宋艳萍.不同病程中心性浆液性脉络膜视网膜病变光动力疗法治疗前后光相干断层扫描图像特征与视力预后的关系.中华眼底病杂志 2015;31(5):425-429
- 2 Zhao MW, Zhou P, Xiao HX, et al. Photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy: the safe effective lowest dose of verteporfin. *Retina* 2009;29(8):1155-1161
- 3 刘志强.中心性浆液性脉络膜视网膜病变的研究新进展.中国实用眼科杂志 2016;34(4):309-312
- 4 Cardillo Piccolino F, Eandi CM, Ventre L, et al. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2003; 23(6):752-763
- 5 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. *Br J Ophthalmol* 2003;87(12):1453-1458
- 6 Lee PY, Kim KS, Lee WK. Severe choroidal ischemia following photodynamic therapy for pigment epithelial detachment and chronic serous chorioretinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2009;53(1):52-56
- 7 Zhao M, Zhang F, Chen Y, et al. A 50% vs 30% dose of verteporfin (photodynamic therapy) for acute central serous chorioretinopathy: one-year results of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(3):333-340
- 8 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
- 9 孙昕,王晶.半剂量维替泊芬光动力疗法治疗慢性 CSC 的回顾性研究.国际眼科杂志 2015;15(10):1823-1825
- 10 陆慧琴,王尔茜,陈有信.半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疗效观察.中华眼底病杂志 2015;31(3):226-229
- 11 蔡琴华,李龙标,沈伟.中老年中心性浆液性脉络膜视网膜病变.中国实用眼科杂志 2004;22(9):736-737
- 12 刘洋,黎蕾,徐格致.半剂量光动力疗法治疗慢性中心性浆液性脉络膜视网膜病变二年的疗效评估.中华眼科杂志 2016;52(5):328-334
- 13 Loo RH, Scott IU, Flynn Hw Jr, et al. Factors associated with reduced visual acuity during long-term follow-up of patients with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2002;22(1):19-24
- 14 董道权,董应丽,王志立,等.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.中华实验眼科杂志 2015;33(10):945-948
- 15 宋丹,赵明威,金恩忠,等.不同剂量维替泊芬光动力疗法与抗血管内皮生长因子药物治疗慢性中心性浆液性脉络膜视网膜病变疗效对比观察.中华眼底病杂志 2015;31(3):221-225