

# 光动力疗法治疗 CNV 的术后早期改变 (2)

张 燕<sup>1</sup>, 金陈进<sup>2</sup>, 田 臻<sup>2</sup>, 钟晓菁<sup>2</sup>

基金项目:广东省科技计划项目(No. 2009B040704002)

作者单位:<sup>1</sup>(430022) 中国湖北省武汉市第一医院眼科;

<sup>2</sup>(510060) 中国广东省广州市,中山大学中山眼科中心

作者简介:张燕,女,硕士,住院医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:金陈进,男,主任医师,博士研究生导师,研究方向:

眼底病. zoclcjjin@yahoo.com

收稿日期:2012-03-20 修回日期:2012-05-30

## Report Series No. 2 Early changes of choroidal neovascularization after photodynamic therapy

Yan Zhang<sup>1</sup>, Chen-Jin Jin<sup>2</sup>, Zhen Tian<sup>2</sup>, Xiao-Jing Zhong<sup>2</sup>

**Foundation item:** Guangdong Provincial Science and Technology Project (No. 2009B040704002)

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Wuhan No. 1 Hospital, Wuhan 430022, Hubei Province, China; <sup>2</sup>Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, Guangdong Province, China

**Correspondence to:** Chen-Jin Jin. Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, Guangdong Province, China. zoclcjjin@yahoo.com

Received:2012-03-20 Accepted:2012-05-30

### Abstract

• **AIM:** To study the early changes of choroidal neovascularization(CNV) one week after photodynamic therapy (PDT). Compare the differences between standard PDT and fast infusion reduced light dose PDT.

• **METHODS:** Sixteen cases(19 eyes) with subfoveal CNV suffered PDT with visudyne. Of the 19 eyes included, 13 eyes suffered standard PDT (6mg/m<sup>2</sup> visudyne, injection speed is 3mL/min, the interval time between the injection and exposure to the light is 15 minutes, the wave length of light is 689nm, fluency of the light is 600mW/cm<sup>2</sup>, duration of the light is 83 seconds, dose of light is 50J/cm<sup>2</sup>), 6 eyes suffered fast infusion reduced light dose PDT (6mg/m<sup>2</sup> visudyne, injection speed is 6ml/min, the interval time between the injection and exposure to the light is 15 minutes, the wave length of light is 689nm, fluency of the light is 600mW/cm<sup>2</sup>, duration of the light is 42 seconds, dose of light is 25J/cm<sup>2</sup>). The changes of best-corrected visual acuity (BCVA), letters of early treatment for diabetic retinopathy study (ETDRS). Optical coherence tomography(OCT) before and one week after PDT were compared. Using the software of OCT, the bilaminar

foveal thickness (Tf), neuroretinal foveal thickness (Nf), outer high reflectivity band thickness (T) and subretinal fluid thickness (SF) were measured. Compare the changes of every observation indexes pre- and postoperatively as well as their differences.

• **RESULTS:** No significant changes had found in OCT images or visual acuity one week after PDT ( $P>0.05$ ). All the indexes had no significant differences after PDT or between the groups( $P>0.05$ ).

• **CONCLUSION:** There were no changes before and one week after PDT. Compared to standard PDT, fast infusion reduced light dose PDT had no differences.

• **KEYWORDS:** photodynamic therapy; choroidal neovascularization; fast infusion reduced light dose PDT; optical coherence tomography

**Citation:** Zhang Y, Jin CJ, Tian Z, *et al*. Report Series No. 2 Early changes of choroidal neovascularization after photodynamic therapy. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2012;12(7):1327-1330

### 摘要

**目的:**观察光动力疗法治疗黄斑中心凹下脉络膜新生血管性疾病后 1wk 的早期变化,并比较两种不同的光动力治疗方法在术后 1wk 有无差别。

**方法:**经诊断有黄斑中心凹下脉络膜新生血管者 16 例 19 眼,随机分为两组,13 眼接受维替泊芬标准光动力疗法(维替泊芬剂量为 6mg/m<sup>2</sup>体表面积,静脉推注的速度为 3mL/min,药物开始注射 15min 后开始激光照射,波长 689nm,光照密度为 600mW/cm<sup>2</sup>,光照时间为 83s,光能量为 50J/cm<sup>2</sup>);6 眼接受快速推注低能量照射光动力疗法(维替泊芬剂量为 6mg/m<sup>2</sup>体表面积,静脉推注的速度为 6mL/min,药物开始注射 15min 后开始激光照射,保持光照强度为 600mW/cm<sup>2</sup>,波长 689nm,光照时间为 42s,光剂量 25 J/cm<sup>2</sup>)。在术前及术后 1wk 分别行最佳矫正视力(BCVA)、ETDRS 视力、OCT 及眼底检查,利用 OCT 自带软件分别测量层间厚度(Tf)、神经上皮厚度(Nf)、外层高反光带厚度(T)、视网膜下液(SF)等观测值。比较患者术前及术后 1wk 各个观察指标的变化,并比较两组间观察指标有无差别。

**结果:**不同参数光动力疗法术后 1wk 视力及 OCT 图像中 Tf, Nf, T, SF 等差别无统计学意义( $P>0.05$ )。术后 1wk, 标准光动力疗法和快速推注低能量光动力疗法之间各指标的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**结论:**标准参数光动力疗法和快速推注低能量照射光动力疗法在术后 1wk 对视网膜结构的影响无差异,两种治疗方法之间疗效无差异。

**关键词:**光动力治疗;脉络膜新生血管;快速推注低能量照射法;光学相干断层扫描仪

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2012.07.33

引用:张燕,金陈进,田臻,等.光动力疗法治疗CNV的术后早期改变(2).国际眼科杂志2012;12(7):1327-1330

## 0 引言

光动力学疗法(photodynamic therapy, PDT)是近些年来临床上治疗黄斑中心凹下脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)的一种安全可靠的新方法。光学相干断层扫描仪(optical coherence tomography, OCT)具有非侵入性、操作简便、分辨率高、视网膜层次清楚等特点,临床上常作为评价光动力治疗效果的方法之一。2005年国外学者Sahni等<sup>[1]</sup>在回顾性分析PDT治疗前后的OCT图像变化时,引入了一系列新的测量值,从而为OCT图像的定量分析提供了良好的理论基础。早期的PDT动物模型中,有学者观察到首次治疗后的轻微色素上皮损害<sup>[2]</sup>。在PDT临床应用后,又有脉络膜低灌注、视网膜下出血等并发症的报道,使得各国的学者将研究的热点又转向了关于PDT治疗参数改变的研究。Michels等<sup>[3]</sup>通过改变光照强度和光照时间等参数研究不同光照剂量的光动力治疗疗效。本课题基于Sahni等的研究定性定量分析PDT术后1wk OCT图像变化,评价光动力治疗后早期视网膜的变化,并比较不同PDT治疗方法间有无差别。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选择2007-01/06于中山大学眼科中心就诊的16例19眼患有黄斑中心凹脉络膜新生血管的患者,男9例,女7例,左眼11眼,右眼8眼。其中老年性黄斑变性(AMD)13眼,中心性渗出性脉络膜视网膜病变(CEC)4眼,病理性近视(PM)2眼。术前患眼最佳矫正视力(BCVA)为 $0.274 \pm 0.259$ , ETDRS视力字母数为 $41.824 \pm 22.052$ 个,3眼可见新鲜的视网膜下出血,1眼在1a前曾行玻璃体手术治疗。OCT上13眼可见神经上皮脱离及视网膜下液生成,6眼可见黄斑囊样水肿伴视网膜内液生成,2眼可见视网膜色素上皮(RPE)下出血灶。

### 1.2 方法

**1.2.1 检查方法及观测指标** 记录患者术前及术后1wk患眼最佳矫正视力(BCVA)、ETDRS视力的字母数,行眼底检查及OCT-3(Zeiss-Humphery OCT-3000,软件版本A1.1)检查,利用OCT自带软件进行分析和测量。OCT检查选取过黄斑中心小凹组织结构清楚的图像,术前该方向上CNV病灶垂直厚度最大,术后1wk所取的图在同一扫描方向,所测的值均在同一图像上,每个值重复测三次取其平均值。根据Adam等的研究<sup>[4-6]</sup>,结合Sahni等<sup>[1]</sup>提出的分析方法,为了定量描述OCT的改变,本研究中选取以下几个变量作为观察指标:(1)中心小凹处层间厚度——Tf。即当有视网膜下积液时中心小凹处内层高反射带前界与外层高反射带前界之间的距离,类似于Sahni等的BFT;(2)中心小凹处神经上皮层的厚度——Nf。即中心小凹处内层高反射带前界与内层高反射带后界之间的距离(在中心凹处没有视网膜下液及神经上皮层的脱离的时候与Tf相等)类似于Sahni等的NFT;(3)视网膜下液的厚度——SF。即内层高反射带与外层高反射带之间的低反射的液性暗区的最大距离,类似于Sahni等的oSRF;(4)外层高反射带厚度——T。即

CNV病灶隆起最高处黄斑外层高反射带前后界最大距离,通常表示CNV的厚度,类似Sahni等的OHRBT。由上可知,Tf受Nf及SF影响,当SF=0时,Tf=Nf。

**1.2.2 光动力治疗** 将19眼随机分为两组,均接受维替泊芬(瑞士诺华公司,又名维速达尔)光动力治疗,且均由同一人完成。一组行标准光动力治疗(13眼),维替泊芬剂量为 $6\text{mg}/\text{m}^2$ 体表面积,静脉推注的速度设定为 $3\text{mL}/\text{min}$ ,10min内推注完毕。激光照射在药物注射15min后开始。用Opal PDT专用半导体激光机(荷兰Luminis公司)照射,激光波长689nm,光照密度为 $600\text{mW}/\text{cm}^2$ ,光照时间83s,光能量为 $50\text{J}/\text{cm}^2$ 。照射光斑大小在整个CNV病灶的最大直径基础上加 $1000\mu\text{m}$ 。治疗后患者避光48h。另一组行快速推注低能量照射的光动力治疗(6眼)。将静脉推注的速度设定为 $6\text{mL}/\text{min}$ ,于5min内推注完毕,光照时间减为42s,保持光照强度为 $600\text{mW}/\text{cm}^2$ ,则实际光剂量 $25\text{J}/\text{cm}^2$ ,其余参数保持不变。

统计学分析:采用统计学软件SPSS 12,术前术后的比较采用配对t检验,组间的比较采用独立样本t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 光动力治疗黄斑中央凹下CNV术前及术后1wk各个观测指标的变化** 术后1wk复诊,8眼诉视物略清楚,9眼与术前无变化,2眼诉视物略模糊。术后1wk患眼最佳矫正视力(BCVA)为 $0.319 \pm 0.252$ ,较术前增加 $0.046 \pm 0.121$ 。ETDRS视力字母数为 $46.059 \pm 22.356$ 个,较术前增加 $4.235 \pm 8.962$ 个。OCT图像变化呈现多样性:5眼视网膜有不同程度变薄,4眼水肿增加、变厚,10眼无明显变化;CNV病灶的厚度增加的有6眼,变薄的4眼,不变的9眼;9眼视网膜下液较术前略为吸收(图1),4眼略增加;2眼黄斑囊样水肿减轻,4眼略为加重。总体而言,与术前相比变化不大。其各项指标的定量描述见表1。由表1知,术后BCVA,ETDRS视力的字母数、T、Nf较术前略增加,SF、Tf较术前减少,但各指标差别无统计学意义( $P > 0.05$ )。此结果表明术后1wk的视力、视网膜厚度、病灶厚度以及神经上皮的脱离程度与术前无明显差异。

### 2.2 不同参数光动力疗法的治疗效果

**2.2.1 标准光动力疗法** 接受标准PDT治疗13眼,其中AMD 8眼,CEC 3眼,PM 2眼。术后1wk复诊,4眼诉视物略清楚,7眼与术前无变化,2眼诉视物略模糊。OCT图像变化呈现多样性:3眼视网膜有不同程度变薄,4眼水肿增加、变厚,6眼无明显变化;CNV病灶的厚度增加的有4眼,变薄的3眼,不变的6眼;6眼视网膜下液较术前略为吸收(图1),4眼略增加;1眼黄斑囊样水肿减轻,3眼略为加重。

**2.2.2 快速推注低能量照射光动力疗法** 接受快速推注低能量照射治疗6眼,AMD 5眼,CEC 1眼。术后1wk复诊,1眼诉视物明显清楚,3眼诉视物略清楚,2眼较术前无变化。OCT图像显示2眼视网膜有不同程度变薄,4眼无明显变化(图2);CNV病灶的厚度增加的有2眼,变薄的1眼,不变的3眼;3眼视网膜下液较术前略为吸收;1眼黄斑囊样水肿减轻,1眼略为加重。由表2可知不同治疗方案BCVA,ETDRS视力的字母数、T均较术前有所提高,SF、Tf均下降。但是两组间各个指标的差别无统计学意义( $P > 0.05$ )。

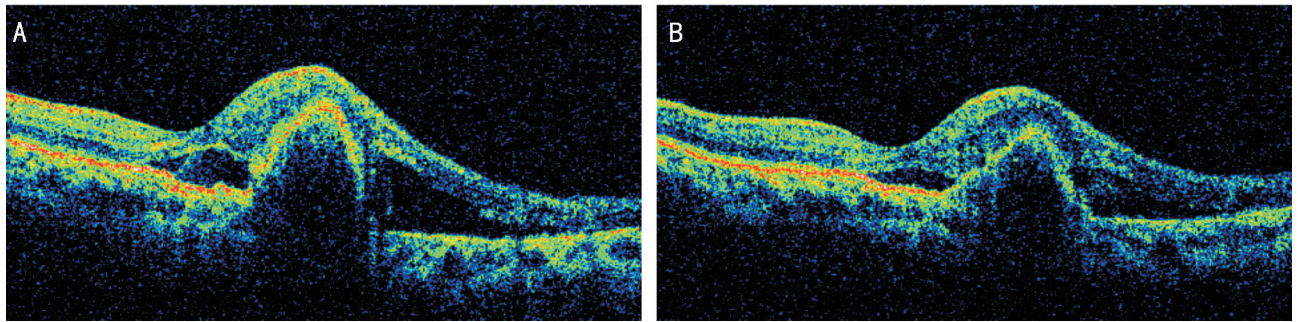


图1 患者,女,55岁,老年性黄斑变性(OS)行标准光动力治疗 A:术前OCT图像上神经上皮脱离伴视网膜下液形成,病灶隆起明显,其下方出血遮挡形成暗区;B:术后1wk 诉视物较术前明显清楚,黑影缩小,BCVA 提高0.3,ETDRS 字母数提高9个,OCT 图像上视网膜下液较术前有所吸收,黄斑隆起高度降低。

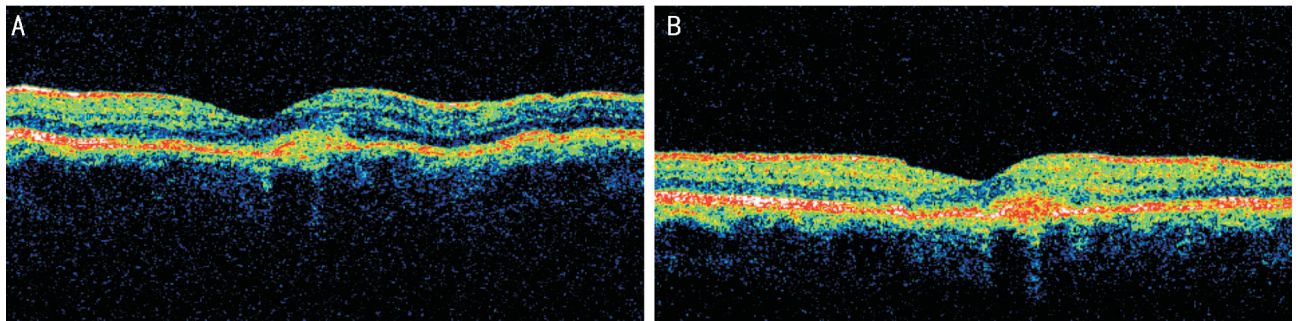


图2 患者,女,35岁,中心性渗出性脉络膜视网膜炎(OD)行快速推注低能量照射 PDT 治疗 A:术前OCT 图像上可见单个扁平的纺锤型病灶;B:术后1wk,诉视物无太大变化,BCVA 提高0.1,ETDRS 字母数提高17个,OCT 图像上基本无变化。

表1 光动力治疗黄斑中央凹下 CNV 术前及术后 1wk 各个观测指标的变化  $\bar{x} \pm s$

观测指标	术前	术后 1wk	术后-术前	P
BCVA	0.27±0.26	0.32±0.25	0.05±0.12	0.139
字母数	41.82±22.05	46.06±22.36	4.24±8.96	0.069
SF(μm)	139.77±143.55	115.53±128.38	-24.24±54.21	0.084
Tf(μm)	293.82±217.55	267.24±192.34	-26.59±80.77	0.194
Nf(μm)	190.24±183.00	191.59±186.50	1.35±55.35	0.921
T(μm)	349.53±131.60	359.35±116.62	9.82±96.22	0.679

表2 术后 1wk 按治疗方案分组后各个观测指标的比较  $\bar{x} \pm s$

观测指标	标准法	快速推注低能量照射法	P
BCVA	0.05±0.132	0.02±0.09	0.611
字母数	3.46±9.10	6.75±9.25	0.538
SF(μm)	-24.00±61.33	-24.75±25.04	0.984
Tf(μm)	-26.39±80.97	-27.25±92.57	0.986
Nf(μm)	-7.15±58.42	29.00±36.83	0.257
T(μm)	6.69±108.27	20.00±48.05	0.818

注:上表中两组的各个观测值均是用差值表示(术后-术前,负数表示术后较术前减少)。

### 3 讨论

目前 PDT 治疗的机制尚不完全清楚。动物实验表明<sup>[7]</sup>,术后活性氧代谢产物的生成导致了内皮细胞损伤和血小板的激活,最终引起血栓形成,造成新生血管的萎缩。美国一学者研究发现<sup>[5]</sup>:术后 2h 内,ICGA 上可见新生血管复合物的液体渗漏伴 OCT 上的治疗区域的视网膜水肿脱离;1wk 时,OCT 上视网膜下液和内液明显减少伴 ICGA 上的脉络膜无灌注区的形成;1mo 时中心凹形态恢复;3mo 时,视网膜液体又开始增加并伴有脉络膜的再灌注。土耳其的 Ozdemir 等<sup>[6]</sup>对 20 眼 PDT 治疗后行 OCT 检查发现:

1d 内,所有患眼的 SF 均增加,3d 的时候有所回跌,1wk 时继续下降,1mo 时几乎所有的眼睛均有下降;视网膜内液的变化和 SF 有一致性,但是比较缓和。这些结果都显示了 PDT 治疗后视网膜液体是动态变化的,早期呈现急性炎症反应,视网膜液体急剧增加,1wk 左右恢复正常。

本研究结果表明术后 1wk 的视力、视网膜厚度、病灶厚度较术前没有明显差异(图 1,2)。本人曾报道 PDT 术后 3d 视网膜液体增加,可能为急性炎症反应的表现,本研究表明术后 1wk 视网膜液体无明显变化。两组资料虽不是相同样本,但仍可提示术后 3d~1wk 间可能为炎症反应的消退期,视网膜液体逐渐吸收直至基本恢复术前水平,故而视网膜的变化与术前没有差异。这种视网膜液体的变化可以很好的解释为什么患者在术后立即出现短暂的视力下降、视觉质量改变,并在 1wk 之内消失<sup>[6]</sup>。这种类似涨潮潮落的视网膜液体的变化也被许多学者发现。有的学者观察到术后 1wk 脉络膜无灌注出现几率高,认为 1wk 内的液体量的变化与其治疗区域的结构损害和脉络膜血流减少有关<sup>[5]</sup>。但是本研究引入指标定量分析,结果较简单描述更加直观可靠。

在光动力治疗中心凹下的 CNV 患者的 I/II 期研究中,128 例典型性 CNV 为主型的 AMD 患者分为 5 个治疗

组,分别接受5个治疗方案中的一个,观察12wk<sup>[8]</sup>。每个方案中激光波长是689nm,光照强度为600mW/cm<sup>2</sup>,光照剂量逐渐增加至150J/cm<sup>2</sup>。结果发现在150J/cm<sup>2</sup>时,出现了视网膜血管的非选择性损伤和视力下降;相反的光照剂量为25 J/cm<sup>2</sup>时,对新生血管组织几乎不产生疗效。以视力和FFA结果作为标准,维速达尔剂量为6mg/m<sup>2</sup>体表面积、10min注射、开始和光照时间间隔15min、光剂量50J/cm<sup>2</sup>的试验组的大部分患者有效果,渗漏停止或者减轻。上述患者中36例在初次治疗后接受了再次治疗(重复治疗组)<sup>[9]</sup>,维速达尔剂量为6mg/m<sup>2</sup>体表面积、10min注射、开始和光照时间间隔15min。患者根据光照剂量分为两组,一组(n=26)光照剂量为100J/cm<sup>2</sup>时,另一组光照剂量为50,75,100J/cm<sup>2</sup>。术后随访发现不同治疗方案的中远期效果没有明显差别。基于上述结果,结合TAP, VIP等研究,2002年将光剂量50J/cm<sup>2</sup>作为治疗标准,并沿用至2005年的光动力治疗指南中。

近年来Schmidt-Erfurth等报道术后1wk脉络膜明显无灌注,且与剂量密切相关<sup>[10,11]</sup>。进一步行ICGA检查,证实PDT后的此种病理生理改变与ICGA上的脉络膜无灌注区域的大小、出现时间等密切相关<sup>[7]</sup>。随着研究的进一步扩大,PDT治疗后色素上皮损害、脉络膜无灌注、视网膜下出血等并发症的报道越来越多,使得各国的学者将研究的热点又转向了关于PDT治疗参数改变的研究。

Michels等<sup>[3]</sup>对19例典型性为主型的AMD患者进行加倍推注(维速达尔溶液1min内输注完毕),并将其随机分成4组,并通过改变光照强度和光照时间,研究不同光照剂量的疗效。在术后1d;1wk;1mo及3mo时行ICGA检查,发现:较之光剂量25 J/cm<sup>2</sup>的实验组,光剂量50 J/cm<sup>2</sup>的实验组后1wk出现脉络膜无灌注的几率高,持续到术后3mo,且长期随访疗效并无显著差别。光剂量减半的实验组对脉络膜影响少,CNV可完全闭锁,并且长期随访疗效并无显著差别。

本研究结果表明术后1wk快速推注低能量照射法与标准光动力治疗的效果无明显差别,这与Michels等<sup>[3]</sup>的研究结果具有一致性。这表明光照剂量的减少的早期并没有降低患者疗效。且患者主观视觉质量的下降较标准组少,可以推测快速推注低能量照射法较标准法早期对视网膜损伤小,炎症反应轻,引起的脉络膜无灌注的范围小,或者根本不引起脉络膜无灌注。故而临床上可考虑对部分患者行快速推注低能量照射光动力治疗以减少光动力治疗的副反应。

综上所述,本研究结果表明光动力治疗术后1wk视网

膜无明显变化,炎症趋于恢复,且快速推注低能量照射组患者的早期疗效与标准法无明显差别。但是由于例数限制,结论有局限性,需要进一步验证。

#### 参考文献

- 1 Sahni J, Stanga P, Wong D, et al. Optical Coherence Tomography in photodynamic therapy for subfoveal Choroidal Neovascularization secondary to Age-related Macular Degeneration: a cross sectional study. *Br J Ophthalmol* 2005;89(3):316-320
- 2 Husain D, Kramer M, Kenny AG, et al. Effect of photodynamic therapy using vertepofin on experimental choroidal neovascularization and normal retina and choroid up to 7 weeks after treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(10):2322-2331
- 3 Michels S, Hansmann F, Geitzenauer W, et al. Influence of treatment parameters on selectivity of Verteporfin therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(1):371-376
- 4 Rogers AH, Martidis A, Greenberg PB, et al. Optical Coherence Tomography findings following photodynamic therapy of choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2002;134(4):566-576
- 5 Costa RA, Farah ME, Cardillo JA, et al. Immediate indocyanine green angiography and optical coherence tomography evaluation after photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization. *Retina* 2003;23(2):159-165
- 6 Ozdemir H, Karacorlu SA, Karacorlu M. Early optical coherence tomography changes after photodynamic therapy in patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006;141(3):574-576
- 7 Schmidt-Erfurth U, Hasan T. Mechanisms of photodynamic therapy with vertepofin for the treatment of Age-related Macular Degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000;45(3):195-214
- 8 Miller JW, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M, et al. Photodynamic Therapy With Verteporfin for Choroidal Neovascularization Caused by Age-related Macula Degeneration. Results of a Single Treatment in a Phase 1 and Phase 2 Study. *Arch Ophthalmol* 1999;117(9):1161-1173
- 9 Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Sickenberg M, et al. Photodynamic Therapy With Verteporfin for Choroidal Neovascularization Caused by Age-related Macular Degeneration. Results of Retreatments in a Phase 1 and Phase 2 Study. *Arch Ophthalmol* 1999;117(9):1177-1187
- 10 Schmidt-Erfurth U, Laqua H, Schlotzer-Schrehard U, et al. Histopathological changes following photodynamic therapy in human eyes. *Arch Ophthalmol* 2002;120(6):835-844
- 11 Schlotzer-Schrehard U, Viestenz A, Naumann GO, et al. Dose related structural effects of photodynamic therapy on choroidal and retinal structures of human eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;40(9):748-757