

CCSC 临床特征和 PDT 治疗疗效观察

王亚冬¹, Andrew Chang²

基金项目:中国江苏省政府留学资金资助项目

作者单位:¹(210029)中国江苏省南京市,南京医科大学第一附属医院眼科;²(2000)澳大利亚新南威尔士州悉尼市,悉尼眼科医院 视网膜病治疗中心

作者简介:王亚冬,女,博士,主任医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:王亚冬, ydwangdr@gmail.com

收稿日期:2012-11-19 修回日期:2013-02-05

Clinical features and PDT effect of patients with CCSC

Ya-Dong Wang¹, Andrew Chang²

Foundation item: Jiangsu Province Government - funded Study Abroad Projects, China

¹Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China; ²Sydney Eye Hospital, Sydney Retina Clinic and Day Surgery, Sydney 2000, Australia

Correspondence to: Ya-Dong Wang. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. ydwangdr@gmail.com

Received:2012-11-19 Accepted:2013-02-05

Abstract

• **AIM:** To review the clinical features and photodynamic therapeutic effect of patients with chronic central serous chorioretinopathy (CCSC).

• **METHODS:** Fifteen eyes of eleven patients diagnosed as CCSC were treated with photodynamic therapy (PDT), whose clinical data were retrospectively reviewed. The best-corrected visual acuity (BCVA), fundus fluorescein angiography (FFA), indocyanine green angiography (ICGA), optic coherence tomography (OCT) and fundus autofluorescence (FAF) before and after PDT were compared to evaluate therapeutic efficiency and safety of PDT on CCSC. The mean follow-up time was 10 months.

• **RESULTS:** Mean age of the patients was 46.72±8.10 years. Mean duration of CCSC before PDT was 21.1±16.65 months. The mean log MAR BCVA at baseline was 0.50±0.22. The area of active fluorescein leakage was 1.27±1.45mm². Five eyes had leakage points within or near the foveal area, and 8 eyes had diffuse retinal pigment epithelium (RPE) decompensation with multiple window defect and multifocal leakage. ICGA revealed dilated choroid-capillaries and choroid hyperpermeability near the active leakage sites. Serous detachments of neurosensory retina were observed in 15 eyes on OCT, of which 7 eyes associated with RPE detachments. The mean foveal thickness was 297.27±107.23μm. Abnormal

FAF alterations were detected in the area of retinal detachments and decompensation of RPE. After PDT treatment, the mean log MAR BCVA was 0.73±0.30 with significant improvement compared with before treatment ($P<0.05$). The mean area of fluorescein leakage was 0.05±0.12 mm² with statistically significant less compared with before PDT ($P<0.05$). The central foveal thickness decreased from 297.267±107.228μm to 173.733±38.944μm ($P<0.05$). The average time for absorption of subretinal fluid was 4.60±3.906 months. No serious adverse events were observed in treatment process and during the follow-up period.

• **CONCLUSION:** Clinical features of CCSC include older age at onset and longer duration. Persistent serous retinal detachment of macular and diffuse decompensation of RPE may lead to permanent photoreceptor damage, consequently resulting in severe and irreversible visual loss. PDT with verteporfin could influence choroid vascular hyper-perfusion or hyper-permeability and help RPE to recover its normal structure and function, and thus facilitate the absorption of subretinal fluid and increased mean BCVA in eyes with CCSC, which provided an effective and safe treatment option for patients with CCSC.

• **KEYWORDS:** chronic central serous chorioretinopathy; clinical features; photodynamic therapy

Citation: Wang YD, Chang A. Clinical features and PDT effect of patients with CCSC. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(3): 522-526

摘要

目的:观察慢性中心性浆液性脉络膜视网膜病变(chronic central serous chorioretinopathy, CCSC)临床特征和应用光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)治疗的疗效和安全性。

方法:采用PDT方法治疗确诊为CCSC患者11例15眼。回顾性分析其临床资料,并对比分析PDT治疗前后患者最佳矫正视力(best-corrected visual acuity, BCVA)、眼底荧光素血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)、吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)、光学相干断层扫描(optic coherence tomography, OCT)、眼底自发荧光(fundus autofluorescence, FAF)的资料,观察CCSC的临床表现特点和PDT治疗CCSC的疗效和并发症。治疗后随访时间平均10.3±4.71mo。

结果:所选11例患者平均年龄46.72±8.10岁。PDT治疗前,CCSC病程平均21.1±16.65mo, BCVA(log MAR)平均0.50±0.22。FFA活动性渗漏点的面积平均1.27±1.45mm², 5眼渗漏点位于或临近黄斑中心凹无血管区, 8眼有广泛视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium,

RPE)功能失代偿,呈弥漫性窗样缺损和多灶性渗漏。ICGA可见活动性渗漏点附近脉络膜血管扩张,通透性增加。OCT检查15眼有浆液性神经上皮脱离,7眼合并浆液性色素上皮层脱离,中心凹厚度平均 $297.27 \pm 107.23 \mu\text{m}$ 。FAF可见神经上皮脱离区和RPE失代偿区域有自发荧光异常变化。PDT治疗后末次随访时,BCVA(log MAR)平均 0.73 ± 0.30 ,比治疗前提高($P < 0.05$)。FFA渗漏点面积平均 $0.05 \pm 0.12 \text{mm}^2$,比治疗前明显减少($P < 0.05$)。OCT黄斑中央凹厚度平均 $173.733 \pm 38.944 \mu\text{m}$,比治疗前明显下降($P < 0.05$)。视网膜下液吸收时间平均 $4.60 \pm 3.906 \text{mo}$ 。治疗中和观察期间没有严重不良事件发生。

结论:CCSC具有发病年龄较大、病程长的特点。因为黄斑区视网膜持续脱离合并广泛RPE功能失代偿和光感受器不可逆性损伤,患者多有明显视力损伤。PDT通过改变病变区脉络膜血管高灌注和高通透性,促进RPE结构和功能的恢复,可以促进视网膜下液吸收,有效提高患者视力,是一种治疗CCSC有效、安全的方法。

关键词:慢性浆液性脉络膜视网膜病变;临床特征;PDT

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.03.30

引用:王亚冬,Andrew Chang. CCSC临床特征和PDT治疗疗效观察. 国际眼科杂志 2013;13(3):522-526

0 引言

中心性浆液性脉络膜视网膜病变(central serous chorioretinopathy, CSC),简称“中浆”,是一种常见的眼底疾病,好发于20~50岁中青年男性^[1]。临床上,常常有中心视力减退、视物变小、中心暗点和色觉异常等症状。多数患者急性发病,病程数月后可以自愈,视力恢复正常,通常不需要治疗。大约有<10%的CSC患者,病程持续 $\geq 6\text{mo}$,发展为慢性中心性浆液性脉络膜视网膜病变(chronic central serous chorioretinopathy, CCSC)^[2]。由于广泛视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)失代偿,合并持续性黄斑视网膜神经上皮层脱离,导致不可逆性光感受器细胞结构损伤和永久性视力损伤。早期治疗有益于CCSC患者视力恢复。掌握CCSC的临床表现特征,正确诊断CCSC,对及时采取治疗措施有重要意义。近年来陆续有作者报道采用光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)治疗CCSC,结果表明,PDT可以促进CCSC患者视网膜下液的吸收和视网膜解剖复位,有助于视力恢复,有较好的疗效^[3-5]。我们随机选取2005-02/2011-02门诊确诊为CCSC并进行PDT治疗的患者11例15眼,对其临床资料进行回顾性分析,现将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2005-02/2011-02门诊确诊为CCSC并进行PDT治疗的患者的临床资料进行回顾性研究。随机抽取其中患者11例15眼的临床资料,其中男8例12眼,女3例3眼。单眼患病7例7眼(右眼3例,左眼4例),双眼患病4例。年龄36~63(平均46.7)岁。PDT治疗前病程6~53(平均21.1)mo,见表1。入选标准:经过

表1 CCSC患者基线资料

患者	
平均年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	46.72 \pm 8.10
性别	
男	8例12眼
女	3例3眼
眼别	
左眼	4例
右眼	3例
双眼	4例
PDT前平均病程($\bar{x} \pm s$,mo)	21.1 \pm 16.65(6~53)
PDT前最佳矫正视力(log MAR)	0.5 \pm 0.22(0.2~0.8)
PDT后随访时间(mo)	10.3 \pm 4.71(4~18)

眼底荧光素血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)和频域光学相干断层扫描(optic coherence tomography, OCT)检查确诊为CCC;黄斑区视网膜神经上皮层下积液持续存在至少6mo以上,无改善趋势,合并广泛视网膜色素上皮失代偿;患者年龄18岁以上。排除标准:脉络膜新生血管、视盘小凹等其他眼底疾病;既往接受过眼底激光治疗和眼内注射药物;对荧光素、Verteporphin(维替泊芬)等药物过敏;肝、肾功能不全的患者。

1.2 方法 所有患者在治疗前均进行最佳矫正视力检查(best-corrected visual acuity, BCVA)和裂隙灯显微镜检查;眼底彩色照相采用德国ZEISS VISUCAM眼底照相机;FFA、吲哚青绿脉络膜血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)、OCT、眼底自发荧光(fundus autofluorescence, FAF)检查采用德国海德堡SPECTRALIS HRA+OCT眼科诊断仪。PDT治疗前向患者交代治疗经过和注意事项并签署知情同意书。治疗眼散瞳,表面麻醉。光敏剂为维替泊芬,由诺华公司提供。按 $6\text{mg}/\text{m}^2$ 的用药剂量配置光敏剂总量,注射用水溶解成30mL,经肘静脉注入,10min内注射完毕。注射后15min,采用波长689nm激光(ZEISS公司),辐照度为 $600\text{mW}/\text{cm}^2$,能量强度为 $50\text{J}/\text{cm}^2$,曝光时间为83s,光斑覆盖与中心凹脱离相关的渗漏区域以及脉络膜血管扩张或高通透性区域。治疗后嘱患者避光48h。PDT治疗后第1mo复查一次,如果病情稳定,改为3mo复查一次。包括患者自觉症状、BCVA、双目间接眼底镜检查、FFA、ICGA、OCT、FAF。治疗后随访时间4~18(平均 10.3 ± 4.71)mo。

统计学分析:用SPSS 11.5统计软件对数据进行统计分析,计量资料采用均数 \pm 标准差表示。采用两独立样本均数的t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

疗效评估:以末次随访时BCVA、FFA、ICGA、OCT、FAF检查结果作为疗效评价指标。BCVA提高2行或2行以上为视力提高;变化在1行范围为视力稳定;下降2行或2行以上为视力下降。对治疗的不良反应情况进行记录。

2.1 PDT治疗前后BCVA(logMAR)比较 PDT治疗前BCVA(logMAR)0.2~0.8(平均 0.50 ± 0.22)。PDT治疗后末次随访时BCVA(logMAR)0.4~1.0(平均 0.73 ± 0.32)。治疗后视力较治疗前明显提高,差异有统计学意

表2 PDT治疗前后BCVA、黄斑中心凹厚度、荧光素渗漏面积

病例	眼别	治疗前 BCVA (log MAR)	治疗后 BCVA ^a (log MAR)	治疗前中心 凹厚度(μm)	最终中心凹 ^c 厚度(μm)	治疗前渗漏 (FFA)mm ²	最终渗漏 ^c (FFA)mm ²	视网膜下液吸 收时间(mo)	并发症
1	右	0.25	1.0	210	164	0.96	0	12	无
2	左	0.6	0.5	325	183	多灶	减少	5	无
3	左	0.2	0.25	280	250	弥漫	0	8	无
	右	0.8	0.9	219	190	弥漫	0	2	无
4	左	0.5	0.8	268	179	0.88	0	10	无
5	右	0.6	1.0	500	232	0.77	0	2	无
6	左	0.8	1.0	270	128	弥漫	0	2	无
	右	0.4	0.6	436	202	弥漫	0	2	无
7	左	0.32	0.23	157	133	弥漫	减少	12	无
8	左	0.7	1.0	227	142	0.56	0	2	无
	右	0.6	0.9	527	146	弥漫	0	2	无
9	右	0.3	0.5	241	119	4.52	0	4	无
	左	0.25	0.3	244	159	弥漫	0	3	无
10	左	0.8	1.0	273	217	0.80	0.32	1	无
11	右	0.4	1.0	282	162	0.38	0.02	2	无

^a $P < 0.05$ vs 治疗前 BCVE, ^c $P < 0.05$ vs 治疗前中心凹厚度, ^e $P < 0.05$ vs 治疗前渗漏面积。

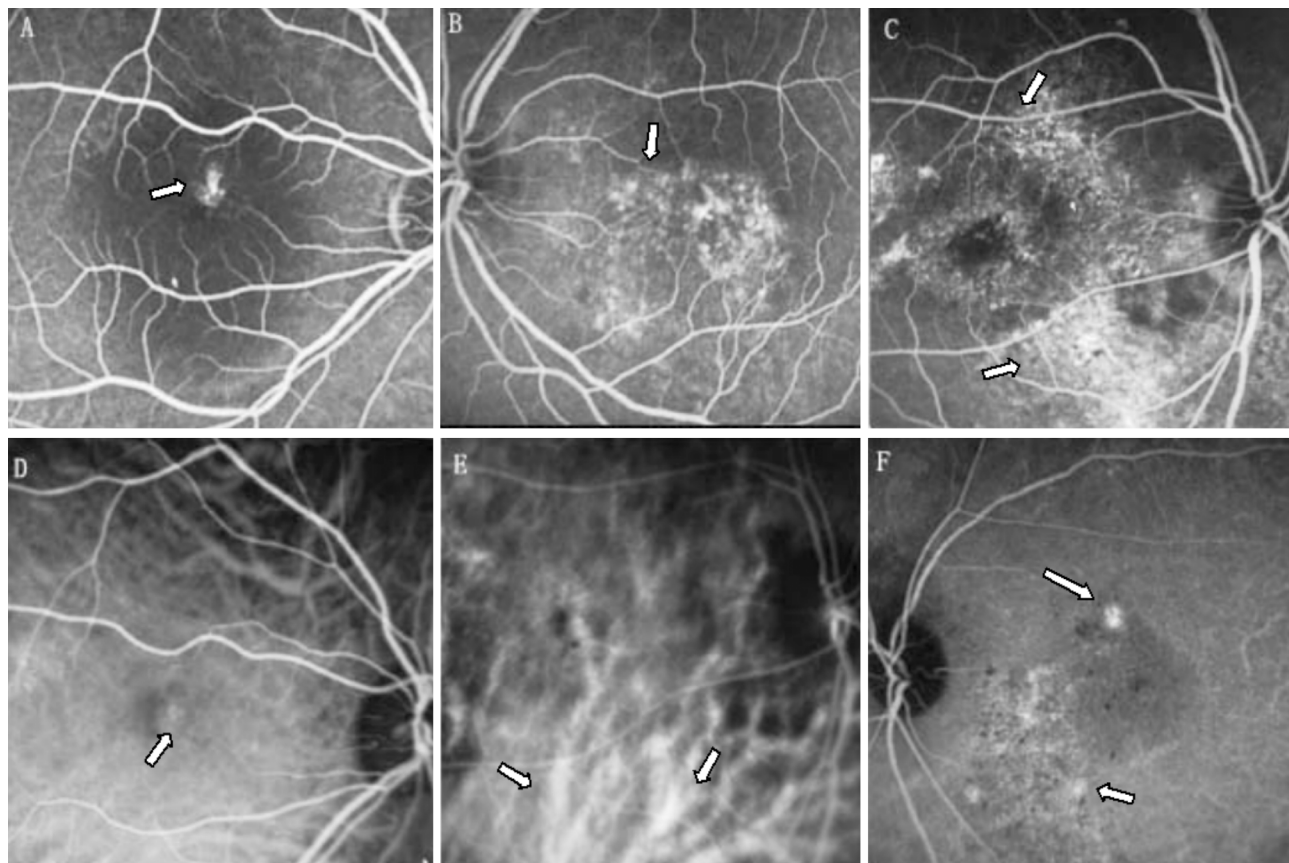


图1 PDT治疗前CCSC的FFA和ICGA造影 A:FFA渗漏点位于或临近黄斑中心凹无血管区;B:FFA静脉期黄斑区颗粒状高荧光,多灶渗漏;C:弥漫状视网膜色素上皮失代偿;D:ICGA染料注射后5'38",黄斑中心凹处高荧光灶;E:区域性脉络膜血管扩张,通透性增强,呈现高荧光伴染料渗漏;F:ICGA染料注射后6min,脉络膜高荧光渗漏灶。

义($t=2.403, P=0.024$)。其中10眼视力提高;4眼视力稳定;1眼视力下降(表2)。

2.2 PDT治疗前后FFA和ICGA结果比较 PDT治疗前5眼渗漏点位于或临近黄斑中心凹无血管区,荧光素渗漏点面积0.38 ~ 4.52(平均 1.2671 ± 1.447)mm²。8眼有RPE广泛损伤,有弥漫性或多灶性RPE渗漏(图1A~C)。

PDT治疗后,荧光素渗漏面积减少。末次随访荧光素渗漏点面积0 ~ 0.32(平均 0.0486 ± 0.1192)mm²,与治疗前比较,减少 1.2185 mm²,差异有统计学意义($t=2.219, P=0.041$,表2)。ICGA检查:PDT治疗前,渗漏点处或者其附近的脉络膜视网膜血管扩张、通透性增强,呈现点片状高荧光(图1D~F)。PDT治疗后末次随访时,脉络膜血

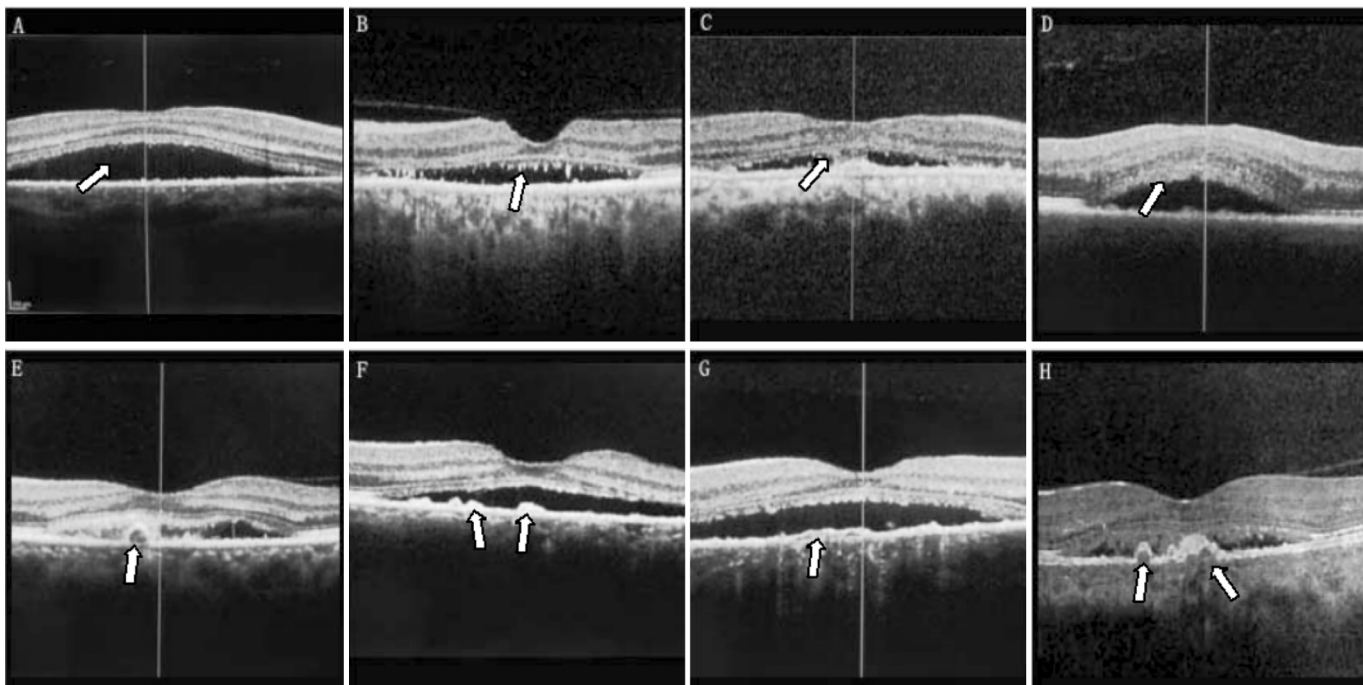


图2 PDT治疗前CCSC的OCT A:黄斑区中心凹浆液性神经上皮脱离;B:神经上皮脱离后表面有多量高反射点状物附着;C:神经上皮脱离区域后表面有纤维蛋白物质黏附;D:神经上皮脱离的后表面厚度增加;E:浆液性神经上皮脱离合并RPE脱离;F:神经上皮脱离的下方RPE突起;G:神经上皮脱离区下方RPE不规则;H:黄斑区中心凹浆液性神经上皮脱离合并多个半球状RPE脱离。

管扩张改善,高荧光区域均消减。

2.3 PDT治疗前后频域OCT检查结果比较 PDT治疗前11例15眼有浆液性神经上皮脱离。脱离区域视网膜有如下表现:浆液性神经上皮脱离,脱离区视网膜内表面平滑无异常改变;脱离区域视网膜内表面增厚;脱离区域视网膜内表面和基底底部有点状高反射物质;脱离区域视网膜有纤维蛋白物质附着。7例7眼合并有浆液性色素上皮层脱离。在浆液性神经上皮脱离区域的RPE层有如下表现:浆液性脱离、粗糙不光滑、不规则实质性隆起(图2A~H)。PDT治疗前黄斑中心凹视网膜厚度157~527(平均 297.267 ± 107.228) μm 。PDT治疗后末次随访,黄斑中央区视网膜厚度119~250(平均 173.733 ± 38.944) μm ,比治疗前下降了124 μm ,差异有统计学意义($t = 4.194, P = 0.014$)。PDT治疗后,11眼在4mo内视网膜下液完全吸收,至随访结束时,所有患眼视网膜下液均完全吸收,平均吸收时间 4.60 ± 3.906 mo(表2)。

2.4 PDT治疗前后FAF比较 PDT治疗前,神经上皮脱离区呈现高自发荧光或斑驳状高荧光;RPE失代偿区域呈现不均匀高自发荧光,其中渗漏点处有点片状低自发荧光病灶(图3A~F)。PDT治疗后,神经上皮脱离区和渗漏点处异常自发荧光恢复正常。

2.5 不良反应 在PDT治疗和随访期内,没有发现和与治疗有关的全身和局部不良反应。

3 讨论

CSC(包括CCSC)的病因还不清楚。A型性格易患病,患者血清中儿茶酚胺和糖皮质激素水平升高、精神压力过大、情绪波动和发病有关。CSC的发病机制尚不十分清楚^[6],以往根据黄斑区局灶性浆液性视网膜脱离,以及FFA黄斑区有特征性的渗漏点,认为黄斑区RPE细胞功能失代偿,视网膜外屏障功能的破坏是CSC的主要原因^[7]。ICGA在临床应用后发现,CSC患者在RPE功能异常的相应区域,常常有脉络膜毛细血管异常高灌注,因此

认为脉络膜血管灌注异常和通透性增强是RPE细胞功能失代偿和外屏障功能破坏的根本原因^[8]。本组中多数患者,PDT治疗前ICGA显示,渗漏点处或者其附近存在脉络膜血管扩张、通透性增强,呈现点片状高荧光。根据目前对CSC发病机制的研究^[8],采用PDT对与RPE渗漏有关的高荧光区域进行治疗,旨在促进扩张的脉络膜血管收缩,减少PRE渗漏,消除黄斑区水肿。本组资料显示,经过PDT治疗的患者,脉络膜血管扩张和高通透性得到改善,RPE渗漏减少,相应的临床持续性黄斑区水肿渐渐消失,视力得到提高。临床资料支持脉络膜血管异常灌注是CSC患者发病的根本原因这一学说。

CCSC是中心性浆液性脉络膜视网膜病变的一种特殊类型。病程多在>6mo,平均发病年龄在50~60岁,没有明显性别差异^[9]。单眼或双眼发病。FFA黄斑区有多灶性渗漏,同时合并广泛RPE功能异常。ICGA局灶性脉络膜血管扩张、通透性增加,呈高荧光改变,也可以有区域性灌注不良。由于持续性神经上皮脱离和营养障碍,最终导致可以有黄斑区神经上皮层萎缩变薄。本组资料中,PDT治疗前有些患者浆液性神经上皮脱离区域内表面厚度增加,结合文献分析认为,可能为RPE对光感受器细胞外节的吞噬功能减弱造成。有些患者在脱离区域出现高反射点状物质,分析认为高反射点状物质可能是变性坏死的视网膜外层细胞。有些患者在神经上皮脱离区域的基底底部出现RPE不规则突起,分析认为可能为RPE损伤后,其临近RPE细胞代偿性增生所致。

由于CCSC存在持续性神经上皮脱离,可以导致光感受器细胞变性和萎缩,患者视功能多有不可逆性损伤,多数学者认为应该早期采取治疗措施。然而,目前对于CCSC的治疗,还没有统一的方法。一般来说,活动性渗漏点位于黄斑中心凹无血管区以外者,可以用常规激光直接封闭渗漏点,减少渗漏,促进视网膜复位。如果渗漏点位于黄斑中心凹无血管区内,常规激光光凝治疗产生的光热

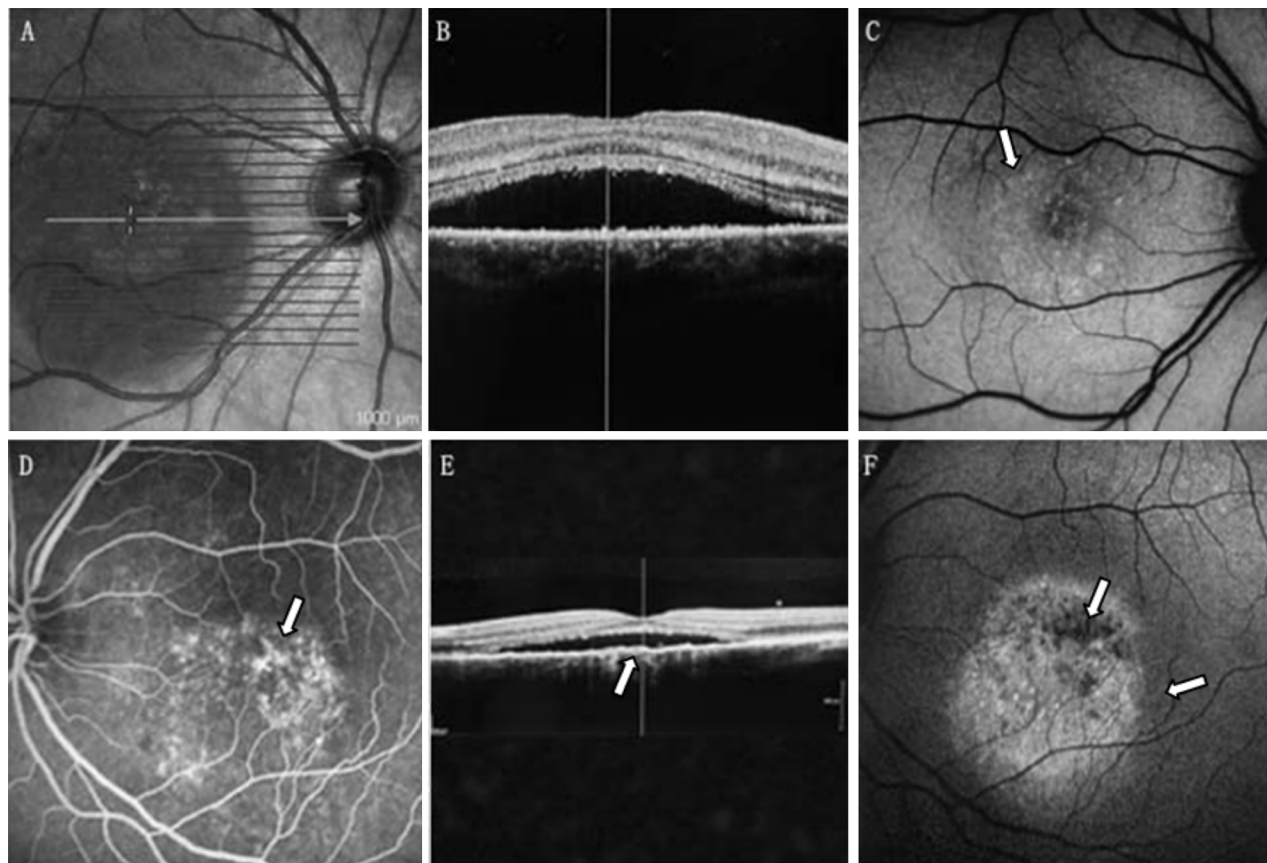


图3 PDT治疗前CCSC的FAF A:黄斑区环状神经上皮脱离;B:OCT黄斑区浆液性神经上皮脱离;C:FAF黄斑区神经上皮脱离区域原低自发荧光减弱,其间有多灶点状高自发荧光;D:FFA黄斑区颗粒状高荧光,多灶渗漏;E:OCT神经上皮浅脱离区下方RPE不规则;F:RPE失代偿区域有不均匀高自发荧光,其中渗漏点处呈低自发荧光。

效应,会损伤视网膜神经组织或色素上皮细胞,有产生中心盲点和诱发脉络膜新生血管的风险。对广泛RPE失代偿和多灶性渗漏,也不宜采用常规激光治疗。维替泊芬是目前临床应用最多的一种光敏剂,当其被波长为690nm激光激发后,可以将能量传递给氧,产生氧化活性分子,这些氧化活性分子通过氧化作用来攻击细胞结构,对细胞膜等细胞结构以及细胞内蛋白产生氧化损伤,超过一定阈值可导致细胞死亡。静脉注射维替泊芬后,对脉络膜血管扩张和高通透性区域进行PDT治疗所产生的光化学效应,可以促进扩张的血管收缩,降低血管高通透性,减少病变区域RPE下方的静水压,有助于RPE正常功能的恢复,减少渗漏并促进视网膜下液的吸收,提高患者视力。同时PDT治疗选择性作用于病变血管组织,而对于视网膜神经组织和RPE则损伤较少,可以重复应用。近年来,国内外均有学者采用PDT治疗CCSC,并报道了其较好的临床治疗效果。我们的研究结果也表明PDT治疗可以促进视网膜下液吸收,提高患者视力。PDT是一种治疗CCSC有效的方法。

确保PDT治疗CCSC的安全性,减少治疗的并发症,是近年来国内外学者关注的热点。有研究发现,标准剂量维替泊芬PDT治疗CCSC,会发生RPE萎缩、脉络膜缺血,甚至于脉络膜新生血管等并发症^[10,11]。因此,有学者尝试降低维替泊芬的用量,采用最佳激光时间,以减少脉络膜缺血,视网膜神经组织损伤和RPE萎缩等并发症^[12-14]。另外,PDT治疗的高昂费用也是其临床应用的弊端之一。探索有效、安全的PDT治疗方法,是临床研究的一个方向。

参考文献

- 1 张承芬. 眼底病学. 北京:人民卫生出版社 1998:288-296
- 2 Hussain D, Gass JD. Idiopathic central serous chorioretinopathy. *Indian J Ophthalmol* 1998;46(3):131-137
- 3 黎蕾,袁非,徐格致,等. 光动力疗法治疗慢性或复发性中心性浆液性脉络膜视网膜炎. *中华眼科杂志* 2012;48(2):106-112
- 4 Yannuzzi LA, Slakter JS, Gross NE, et al. Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina* 2012;32(2):188-298
- 5 Ruiz-Moreno JM, Lugo FL, Armada F, et al. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol* 2010;88(3):371-376
- 6 李凤鸣. 中华眼科学. 北京:人民卫生出版社 2005:2889-2890
- 7 Gass JD. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. *Am J Ophthalmol* 1967; 63(3):1-139
- 8 张鹏,惠延年,白建伟,等. 中心性浆液性脉络膜视网膜炎的吲哚菁绿和荧光素血管造影. *中华眼科杂志* 1997;33(4):255-258
- 9 Lawrence A. Yannuzzi. *The Retinal Atlas*. NY:Elsevier Inc 2010:762-778
- 10 Gupta B, Mohamed MD. Photodynamic therapy for variant central serous chorioretinopathy: efficacy and side effects. *Ophthalmologica* 2011;225(4):207-210
- 11 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
- 12 赵明威. 努力探索发病机制,进一步提升治疗水平:中心性浆液性脉络膜视网膜炎研究的现实与挑战. *中华眼底病杂志* 2011;27(4):305-308
- 13 李加青,丁小燕,文峰,等. 半量光动力疗法治疗慢性中心性浆液性脉络膜视网膜炎的疗效分析. *中国实用眼科杂志* 2011;29(10):1043-1046
- 14 Uetani R, Ito Y, Oiwa K, et al. Half-dose vs one-third-dose photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond)* 2012; 26(5):640-649