

PDT 联合 ranibizumab 玻璃体腔注射治疗年龄相关性黄斑变性合并 CNV

杨雪艳,何锦贤,梁先军,曾 胜

基金项目:2014 年广东省建设中医药强省立项资助科研课题 (No. 20141272)

作者单位:(528000) 中国广东省佛山市中医院眼科

作者简介:杨雪艳,毕业于广州中医药大学,硕士,主治医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:杨雪艳. yangyangyang1020@126.com

收稿日期:2014-11-19 修回日期:2015-03-25

PDT combined with intravitreal injection of ranibizumab treatment for age - related macular degeneration with CNV

Xue - Yan Yang, Jin - Xian He, Xian - Jun Liang, Sheng Zeng

Foundation item: Construction of Strong TCM Province Research Project in 2014 of Guangdong Province (No. 20141272)

Department of Ophthalmology, Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Foshan 528000, Guangdong Province, China

Correspondence to: Xue - Yan Yang. Department of Ophthalmology, Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Foshan 528000, Guangdong Province, China. yangyangyang1020@126.com

Received:2014-11-19 Accepted:2015-03-25

Abstract

• **AIM:** To observe the curative effect of PDT combined with intravitreal injection of ranibizumab treatment for age-related macular degeneration with choroidal neovascularization (CNV).

• **METHODS:** In accordance with the inclusion criteria, by indocyanine green choroidalangiography (ICGA) and optical coherence tomography (OCT) examination confirmed the diagnosis of macular CNV in 27 patients (27 eyes), treated with PDT 3 ~ 7d professional intravitreal injection of ranibizumab. At 1, 3, 6mo after treatment, the results of best corrected visual acuity (BCVA), FFA, ICGA, OCT examination and complications were observed.

• **RESULTS:** The BCVA improved in 17 eyes (63%), stable in 6 eyes (22%), and decreased in 4 eyes (15%). Before treatment, the average leakage area was $1005.69 \pm 105.47 \mu\text{m}^2$, it were $875.54 \pm 103.27 \mu\text{m}^2$, and $423.37 \pm 79.68 \mu\text{m}^2$ at 1 and 3mo after treatment, there were significant differences compared with before treatment ($P < 0.01$). Average central macular thickness of retina before treatment was $485.58 \pm 122.59 \mu\text{m}$, and $398.84 \pm 105.32 \mu\text{m}$, $297.74 \pm 89.18 \mu\text{m}$ at 1 and 3mo after treatment, there were significant differences compared with before treatment ($P < 0.01$).

• **CONCLUSION:** The method that PDT closed CNV combined with intravitreal injection of ranibizumab can effectively block angiogenesis recurrence, reduce the number of PDT treatment again and complications, improve the therapeutic effect.

• **KEYWORDS:** PDT treatment; ranibizumab; age - related macular degeneration; choroidal neovascularization

Citation: Yang XY, He JX, Liang XJ, *et al.* PDT combined with intravitreal injection of ranibizumab treatment for age - related macular degeneration with CNV. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(4):659-661

摘要

目的:观察 PDT 联合玻璃体腔注射 ranibizumab (雷珠单抗) 治疗老年性黄斑变性脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 的疗效。

方法:将符合纳入标准,经吲哚青绿脉络膜血管造影 (indocyanine green angiography, ICGA)、光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 检查确诊为黄斑区脉络膜新生血管 (CNV) 患者 27 例 27 眼,经 PDT 治疗后 3 ~ 7d 内行 ranibizumab 玻璃体腔注射。观察治疗后 1, 3, 6mo、末次随访时行最佳矫正视力、FFA、ICGA、OCT 检查及有无并发症发生情况。

结果:最佳矫正视力提高 17 眼 (63%),最佳矫正视力稳定 6 眼 (22%),最佳矫正视力下降 4 眼 (15%)。27 例 27 眼治疗前平均渗漏面积为 $1005.69 \pm 105.47 \mu\text{m}^2$, 治疗后 1, 3mo 后平均 $875.54 \pm 103.27, 423.37 \pm 79.68 \mu\text{m}^2$, 与治疗前比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 视网膜黄斑中央厚度 27 例 27 眼治疗前平均厚度为 $485.58 \pm 122.59 \mu\text{m}$, 治疗后 1, 3mo 后平均 $398.84 \pm 105.32, 297.74 \pm 89.18 \mu\text{m}$, 与治疗前比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

结论:PDT 封闭 CNV 后,联合玻璃体内腔内注射 ranibizumab,有效阻断新生血管复发,减少 PDT 再次治疗次数和并发症,可提高治疗效果。

关键词:PDT 治疗;雷珠单抗;年龄相关性黄斑变性;脉络膜新生血管

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.4.24

引用:杨雪艳,何锦贤,梁先军,等. PDT 联合 ranibizumab 玻璃体腔注射治疗年龄相关性黄斑变性合并 CNV. 国际眼科杂志 2015;15(4):659-661

0 引言

脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 是导致年龄相关性黄斑变性 (age - related macular

degeneration, AMD) 视力下降甚至丧失的重要原因之一, 光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT) 可有效地封闭 CNV, 稳定视力, 减少中心的视力丧失, 是目前治疗 CNV 常用的方法。但有研究表明 PDT 治疗可促使病变局部血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达增加^[1,2], 导致 CNV 的再渗漏和再生^[3,4]。Ranibizumab (雷珠单抗) 是一种抗血管内皮生长因子 (VEGF) 的生物制剂, 可以与 VEGF 的所有异构体结合并使其失活, 抑制新生血管的生长及渗漏, 抑制 CNV 的复发。本研究中, 我们采用 PDT 联合玻璃体腔 ranibizumab 注射的方法治疗的一组年龄相关性黄斑变性合并 CNV 患者, 疗效满意, 现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 2014-01/06 在我院门诊就诊确诊为 AMD 并发黄斑区脉络膜新生血管 (CNV) 患者 27 例 27 眼, 其中男 18 例 18 眼, 女 9 例 9 眼, 年龄 47~80 (平均 57±14.9) 岁。病程时间 1~12 (平均 6±4.9) mo, 最佳矫正视力 0.03~0.4, FFA 检查显示: 经典型为主的 CNV 15 眼; 轻微经典型 CNV 9 眼; 隐匿型 CNV 3 眼。所有患者经视力、眼压、裂隙灯显微镜、间接检眼镜、荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA)、光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT)、吲哚青绿脉络膜血管造影 (indocyanine green angiography, ICGA) 检查, 所有患者均排除青光眼和高眼压及严重的心脑血管等全身疾病, 所有患者及家属在治疗前签署知情同意书。本治疗方法经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 PDT 治疗 治疗方案参照 PDT 治疗年龄相关性黄斑变性研究组 (TAP) 制定的标准^[5]。光敏剂维替泊芬 (visudyne)。治疗前在 FFA 图像上测量 CNV 病灶的直径大小, 在此直径基础上加 1000μm 为照射光斑的直径; 根据患者的体表面积, 按 6mg/m² 计算出药物总量, 将药物配成 30mL 溶液, 将药液 10min 内注入肘静脉, 注射开始后 15min 后进行半导体激光照射, 能量为 50J/cm² 波长为 689nm, 强度为 600mW/cm², 时间为 83s。治疗后患者避光 48h。

1.2.2 雷珠单抗治疗 PDT 治疗 3d~1wk 行雷珠单抗 (ranibizumab) 玻璃体腔注射治疗: 于角膜缘后 3.5~4mm 进针, 向玻璃体中央缓慢注入雷珠单抗 (ranibizumab) 0.5mg (0.05mL), 注射完毕后, 常规以 4.5 号注射针头行前房穿刺, 放出部分房水。每月 1 次, 连续 3mo。

1.2.3 随访观察 随访时间 6~12 (平均 10.3) mo。联合治疗后 1wk 复查最佳矫正视力、眼压、眼底和 OCT 检查。治疗后第 1, 3, 6mo, 末次随访时复查视力、眼压、眼底、FFA 和 ICG, OCT。随访时, 如发现 CNV 仍有渗漏者再次行 Lucentis 玻璃体内注射。重复治疗最短间隔时间为 1mo。

疗效评价指标以末次随访时的各项检查结果为依据: (1) 最佳矫正视力: 视力提高: 视力提高 2 行或 2 行以上; 视力稳定: 视力波动在 1 行以内; 视力下降: 视力下降 2 行或 2 行以上; (2) FFA 与 ICGA: CNV 完全闭合: CNV 早、晚期病灶形态大小、荧光强弱无变化或仅为染色者; CNV 部分闭合: 晚期有轻微荧光素渗漏者; CNV 扩大: 晚期有荧光素渗漏且病灶扩大者。

统计学分析: 采用 SPSS 13.0 软件进行数据统计分析, 对治疗前后最佳矫正视力、病灶区面积, 病灶区视网膜

厚度等计数资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。对治疗前后最佳矫正视力进行重复测量数据的方差分析, 组间比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 最佳矫正视力 术后 1, 3, 6mo 和末次随访时最佳矫正视力均较治疗前有提高 ($F = 32.157, P = 0.001$)。末次随访时, 最佳矫正视力提高 17 眼 (63%), 最佳矫正视力稳定 6 眼 (22%), 最佳矫正视力下降 4 眼 (15%)。视物变形 23 眼中, 好转 9 眼 (39%); 9 眼眼前黑影中, 黑影缩小或变淡 7 眼 (78%)。

2.2 FFA 和 ICGA 检查 患者 27 例 27 眼治疗前平均渗漏面积为 $1005.69 \pm 105.47 \mu\text{m}$, 治疗后 1, 3mo 后平均 $875.54 \pm 103.27, 423.37 \pm 79.68 \mu\text{m}$, 与治疗前比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 15 例经典型为主 CNV 治疗前平均渗漏面积为 $985.76 \pm 113.07 \mu\text{m}$, 治疗后 1, 3mo 后平均 $645.54 \pm 98.27, 384.37 \pm 69.70 \mu\text{m}$, 与治疗前比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 轻微经典型 CNV 9 眼治疗前平均渗漏面积为 $1024 \pm 125.25 \mu\text{m}$, 治疗后 1, 3mo 后平均 $897.65 \pm 89.57, 473.58 \pm 80.49 \mu\text{m}$, 与治疗前比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 隐匿型 CNV 3 眼治疗前平均渗漏面积为 $996 \pm 109.52 \mu\text{m}$, 治疗后 1, 3mo 后平均 $876.54 \pm 78.77, 836 \pm 75.25 \mu\text{m}$, 与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 OCT 检查 OCT 检查显示全部患者 CNV 周围视网膜水肿和神经上皮脱离较治疗前吸收或好转, CNV 高反射区域范围缩小, 厚度降低。视网膜黄斑中央厚度 27 例 27 眼治疗前平均厚度为 $485.58 \pm 122.59 \mu\text{m}$, 治疗后 1, 3mo 后平均 $398.84 \pm 105.32, 297.74 \pm 89.18 \mu\text{m}$, 与治疗前比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.4 治疗次数 患者 23 眼接受 1 次 PDT+3 次 ranibizumab 治疗, 4 眼行 1 次 PDT+4 次 ranibizumab 治疗, 玻璃体内注射平均治疗次数 3.15 次。

2.5 不良反应 联合治疗后均未出现光敏剂渗漏和皮肤光毒性反应及全身不良反应。

3 讨论

CNV 引起渗出、出血、瘢痕形成, 是渗出型 AMD 中心视力丧失的主要原因。由于位置特殊性治疗比较棘手, PDT 是目前治疗 AMD CNV 的有效方法, PDT 治疗在特定波长激光的照射下, 通过光敏剂选择性地与新生血管内皮细胞结合, 使 CNV 闭塞, 使其不再出血和渗出, 而对周围的神经上皮和组织无影响, 大量临床试验表明 PDT 是对黄斑区 CNV 有效的治疗方法^[6]。PDT 能有效地减少黄斑区 CNV 的渗漏, 减轻或延缓中、重度视力丧失, 稳定视功能。

本组 27 例 27 眼患者均先行 PDT 治疗, 封闭其新生血管, 治疗后视力均保持稳定。但是有研究表明, 因为氧化反应和缺血, PDT 治疗的急性反应期后可导致 VEGF、VEGF 受体 3 及色素上皮衍生因子表达增加^[7]。VEGF 作为最重要的新生血管生成刺激因子, 能促进血管内皮细胞的生长和存活, 增加血管通透性, 引起血管渗漏^[8] 促使 CNV 复发, 渗出、出血、瘢痕形成导致视力再次下降, 目前有越来越多的证据证明 VEGF 表达增加是 CNV 形成的重要原因^[9]。

Ranibizumab 是一种重组人源化抗 VEGF 单克隆抗体片段, 通过结合并抑制 VEGF、从而抑制新生血管的形成。

近年来,国内外大量关于 ranibizumab 玻璃体腔注射治疗渗出型 AMD 的临床资料证明,ranibizumab 可以减轻视网膜的水肿,减少 CNV 的渗漏,保存并改善视力^[10-13]。美国 FDA 于 2006-06 通过了 ranibizumab 用于治疗老年性黄斑变性^[14]的审批。有实验表明^[15],雷珠单抗可以减少 PDT 治疗后 VEGF 的升高。PDT 无法从根本上控制 CNV 的生长,在部分患者中甚至会促进新生血管的增长,促进 CNV 的形成,因此本研究中所有病例行 PDT 治疗 3d~1wk 予连续 3mo ranibizumab 玻璃体腔注射治疗以达到抑制 VEGF,减少 CNV 复发的目的。治疗结束后随访结果显示:最佳矫正视力提高 17 眼(63%),最佳矫正视力稳定 6 眼(22%),最佳矫正视力下降 4 眼(15%),视物变形及眼前黑影症状改善,视觉治疗提高;我们观察大部分病例在联合治疗后,平均渗漏面积和黄斑区水肿均有不同程度改善,27 例 27 眼治疗前平均渗漏面积为 $1005.69 \pm 105.47 \mu\text{m}$,联合治疗后 3mo 后平均 $423.37 \pm 79.68 \mu\text{m}$,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗前黄斑区视网膜平均厚度为 $485.58 \pm 122.59 \mu\text{m}$,治疗后 3mo 后平均厚度为 $297.74 \pm 89.18 \mu\text{m}$,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$),VEGF 主要通过拮抗作用抑制新生血管生成、降低血管通透性、调控血-视网膜屏障通透性,从而达到促进视网膜内渗液吸收和改善黄斑水肿的目的^[16]。部分患者随访时视力再次下降,病灶区再次出现水肿及出血,或出血及水肿范围扩大者,检查发现 CNV 复发或发现新发 CNV,再次予 ranibizumab 玻璃体腔内注射,治疗后视力仍有提高可能。本组病例中 ranibizumab 玻璃体内注射平均治疗次数 3.15 次,随访期间,未发生眼内感染和其他身体不适症状等不良反应发生。我们术中常规行前房穿刺放出部分房水,因此术后均未出现眼压高的情况。

本组资料显示,85% 渗出性老年性黄斑变性合并 CNV 患者在随访期内均能提高或稳定视力,这一结果与国内其他报道相似,优于 TAP, VIP 研究结果;有研究表明,典型性为主性 CNV 病变 PDT 治疗效果最好,本研究中 27 眼渗出性老年性黄斑变性中,经典型为主的 CNV 15 眼(56%),而 TAP 研究中典型性为主型 CNV 仅占 40%,这可能也是本组患者治疗后视力较好的原因之一,PDT 封闭 CNV 后,联合 ranibizumab 玻璃体内注射治疗渗出性年龄相关性黄斑变性合并 CNV,可有效阻断新生血管的复发,提高疗效。本研究短期取得疗效满意,其远期疗效有待进一步观察。本研究中样本量较少,尚需要多中心、大样本的随机临床研究证实。

参考文献

- Schmidt-Erfurth U, Schlotzer-Schrehard U, Cursiefen C, et al. Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 3, and pigment epithelium-derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(10):4473-4480
- 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
- Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic

- Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of randomized clinical trials-TAP report 1. *Arch Ophthalmol* 1999;117(10):1329-1345
- Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization - Verteporfin in Photodynamic Therapy Report 2. *Am J Ophthalmol* 2001;131(1):541-560
- Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report 1. *Arch Ophthalmol* 1999;117(10):1329-1345
- Winterhalter S, Jousseaume AM, Pleyer U, et al. Inflammatory choroidal neovascularisations [Article in German]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2012;229(9):897-904
- Schmidt-Erfurth U, Schlotzer-Schrehard U, Cursiefen C, et al. Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 3, and pigment epithelium-derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(10):4473-4480
- Ng EW, Adamis AP. Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol* 2005;40(3):352-368
- Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U. Verteporfin therapy combined with intravitreal triamcinolone in all types of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113(1):14-22
- Bashshur ZF, Bazarachi A, Schakal A, et al. Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006;142(1):1-9
- Barbazetto I, Burdan A, Bressler NM, et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment-TAP and VIP report No. 2. *Arch Ophthalmol* 2003;121(9):1253-1268
- Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, doublemasked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008;145(2):239-248
- Gaudreault J, Fei D, Beyer JC, et al. Pharmacokinetics and retinal distribution of ranibizumab, a humanized antibody fragment directed against VEGF-A, following intravitreal administration in rabbits. *Retina* 2007;27(9):1260-1266
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355(14):1432-1444
- Ahn JK, Moon HJ. Changes in aqueous vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor after ranibizumab alone or combined with verteporfin for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2009;148(5):718-724
- Hufendiek K, Hufendiek K, Panagakis G, et al. Visual and morphological outcomes of bevacizumab (Avastin) versus ranibizumab (Lucentis) treatment for retinal angiomatous proliferation. *Int Ophthalmol* 2012;32(3):259-268