

# 病理性高度近视并发脉络膜新生血管行抗 VEGF 治疗后黄斑厚度的变化

严立, 阎静, 赵燕

基金项目:2015年度武汉市临床医学科科研项目(No. WX15D02)  
作者单位:(430070)中国湖北省武汉市,武汉爱尔眼科医院眼底科

作者简介:严立,医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:阎静,副主任医师,主任助理,研究方向:眼底病。  
yanjing. eye@ qq. com

收稿日期:2017-09-21 修回日期:2018-01-02

## Observation of the macular thickness after the treatment of choroidal neovascularization with pathological myopia

Li Yan, Jing Yan, Yan Zhao

**Foundation item:** Clinical Medicine Research Project of Wuhan 2015 (No. WX15D02)

Wuhan Aier Eye Hospital, Wuhan 430070, Hubei Province, China

**Correspondence to:** Jing Yan. Wuhan Aier Eye Hospital, Wuhan 430070, Hubei Province, China. yanjing. eye@ qq. com

Received:2017-09-21 Accepted:2017-01-02

### Abstract

• **AIM:** To observe and compare the changes of macular retinal thickness in patients with pathologic myopia complicated with choroidal neovascularization (CNV) after anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy or photodynamic therapy (PDT) alone, and to explore an effective treatment method for CNV.

• **METHODS:** The clinical data of 43 pathologic myopia patients (45 eyes) complicated with CNV treated in our hospital from November 1, 2014 to June 30, 2015 were retrospectively analyzed and their curative effect of different treatment methods were compared through the analysis. In them, 20 patients (22 eyes) treated with anti-VEGF alone were set as the observation group and 23 patients (23 eyes) treated with PDT were set as the control group. The visual acuity of the two groups after 6mo of treatment was compared, and OCT examination was performed to compare their macular retinal thickness, CNV strong reflection of regional changes and subretinal fluid absorption. The fluorescein angiography (FFA) and indocyanine green angiography (ICGA) were used to compare the CNV leakage and the adverse reactions between the two groups. The width, height, distance from the fovea and the incidence of adverse

reactions of the CNV breakthrough retinal pigment epithelium (RPE) before and after treatment were compared between the two groups.

• **RESULTS:** The eye ratio of the visual acuity in the observation group increased by two lines was 82%, which was significantly higher than 74% of the control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ); OCT showed no significant difference in retinal thickness before treatment between the two groups ( $P > 0.05$ ), but after the treatment, the retinal thickness was significantly lower in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). The FFA and ICGA examination showed that the proportion of CNV in the observation group was 86%, and the leakage was reduced by 14%, which was significantly different from that in the control group (74%, 22%), and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse reactions in the observation group was 14% and 17% in the control group, there was no significant difference between two groups ( $P > 0.05$ ). After treatment, the width, height and distance from the fovea of the CNV breakthrough RPE of both groups decreased, and the observation group was significantly lower than that of the control group ( $P < 0.05$ ).

• **CONCLUSION:** Compared with PDT treatment, anti-VEGF treatment alone can significantly improve the visual acuity of patients with pathologic myopia complicated with CNV, reduce macular retinal thickness with a better effect of stopping leakage.

• **KEYWORDS:** pathologic myopia; anti-vascular endothelial growth factor; photodynamic therapy; choroidal neovascularization

**Citation:** Yan L, Yan J, Zhao Y. Observation of the macular thickness after the treatment of choroidal neovascularization with pathological myopia. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2018;18(2): 386-389

### 摘要

**目的:**分析病理性高度近视并发脉络膜新生血管进行抗血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)单独治疗与光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)单独治疗后黄斑视网膜厚度的变化,探寻脉络膜新生血管的高效治疗方法。

**方法:**选取2014-11-1/2015-06-30于我院治疗的43例45眼病理性高度近视并发脉络膜新生血管患者,通过对不同治疗方法患者的病历资料回顾性分析进行疗效比较,

采用抗 VEGF 单独治疗的 20 例 22 眼患者设为观察组,采用 PDT 治疗的 23 例 23 眼患者设为对照组。比较治疗后 6mo 两组患者患眼视力状况,并进行光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查比较黄斑区视网膜厚度、脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)强反射区域变化和视网膜下液吸收情况,采用荧光素眼底血管造影术(fluorescein fundus angiography, FFA)、吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)检查 CNV 渗漏情况,并比较两组患者治疗前后 CNV 突破视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, REP)的宽度、高度、离中心凹的距离和不良反应发生情况。

**结果:**观察组视力提高两行及以上眼数比例为 82%,显著高于对照组(74%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ );OCT 检查两组患者治疗前黄斑区视网膜厚度,经比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后均显著降低,观察组显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );FFA、ICGA 检查观察组 CNV 停止渗漏眼数比例为 86%,渗漏减少 14%,与对照组(74%, 22%)比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );观察组不良反应发生率为 14%,与对照组(17%)比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后两组患者 CNV 突破 RPE 的宽度、高度、离中心凹的距离均降低,且观察组显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**结论:**相较于 PDT 治疗,抗 VEGF 单独治疗能显著提升病理性高度近视并发 CNV 患者的视力,降低黄斑区视网膜厚度,CNV 停止渗漏效果更佳。

**关键词:**病理性高度近视;抗血管内皮细胞生长因子;光动力疗法;脉络膜新生血管

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.2.48

**引用:**严立,阎静,赵燕. 病理性高度近视并发脉络膜新生血管行抗 VEGF 治疗后黄斑厚度的变化. 国际眼科杂志 2018;18(2):386-389

## 0 引言

病理性高度近视(pathological myopia, PM)又称恶性近视(malignant myopia),是指屈光度高于-6.0D 的屈光不正,属近视的一种亚型;常伴发眼后极部的变性改变,包括巩膜变薄、脉络膜萎缩变薄和眼轴的增长<sup>[1-2]</sup>。在所有屈光不正中,病理性高度近视危害最大,可伴有弱视、青光眼、白内障、玻璃体混浊、视网膜脱离等多种并发症,多导致视力不佳,甚至最终失明。病理性高度近视占近视人群的 27%~33%。近年来研究表明,脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)是病理性高度近视患者视力障碍的常见原因,其伴随的渗出、水肿、增生和瘢痕化可严重破坏眼部正常视功能结构和功能,造成视力损害,甚至失明。血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是新生血管形成过程中的关键性因子,也是一种促进新生血管生长的人自身产生的生物物质,它在人体中参与了多种生理生化过程,可促进病理性新生血管生长,也促进炎症因子释放,发病时眼内 VEGF 浓度增加,产生不健康的新生血管,继而出现大量出血、牵拉性视网膜脱离、新生血管性青光眼等严重并发

症,同时也引起明显的血管渗漏,导致组织持续严重水肿。因此 CNV 一旦发现,需要及时诊治。光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)是利用光动力效应对 CNV 进行治疗的一种较为有效的手段<sup>[3-4]</sup>。而近年来,国内外几种 VEGF 抑制剂的研制成功并在临床上的应用为 CNV 的治疗开辟了新的途径,多项研究证实抗 VEGF 药物可通过抑制新生血管形成,减轻渗漏,从而改善视功能<sup>[5-6]</sup>。本文通过对比分析病理性高度近视并发脉络膜新生血管进行抗 VEGF 单独治疗与 PDT 单独治疗后的视网膜厚度变化,探寻脉络膜新生血管的高效治疗方法。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选取 2014-11-01/2015-06-30 于我院治疗的 43 例 45 眼病理性高度近视并发脉络膜新生血管患者,通过对不同治疗方法患者的病历资料回顾性分析进行疗效比较,抗 VEGF 单独治疗的 20 例 22 眼患者为观察组,行 PDT 治疗的 23 例 23 眼患者为对照组。观察组男 6 例 6 眼,女 14 例 16 眼;年龄 24~55(平均 36.45±4.54)岁;屈光度-8.00~-18.00(平均-10.50±2.50)D;病程 8d~3mo,平均 1.32±0.23mo;对照组男 11 例 11 眼,女 12 例 12 眼;年龄 25~53(平均 36.57±4.49)岁;屈光度-8.00~-18.00(平均-10.00±2.50)D;病程 6d~3mo,平均 1.29±0.22mo。纳入标准:FFA/ICGA 检查 CNV 有渗漏;继发于黄斑中心凹下或旁中心凹;OCT 检查脉络膜毛细血管、视网膜色素上皮断裂;局部纺锤状增厚和边界清楚的高反射区。排除标准:合并角膜病、白内障、玻璃体积血等影响疗效观察者;严重心、肺内脏功能不全者。两组患者性别、年龄、屈光度、病程等基本资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),有可比性。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 观察组患者采用抗 VEGF 单独治疗:治疗前 3d 患眼采用左氧氟沙星滴眼液滴眼,每日 4 次;玻璃体内注射在手术室内完成,表面麻醉后进行常规洗眼消毒;玻璃体腔缓慢推送雷珠单抗(0.5mg/0.05mL),出针后对穿刺点进行 10s 的压迫,患眼包扎,治疗 4h 后打开敷料,根据新生血管消退程度可适当增减注药次数,隔 1mo 注射 1 次,平均注药 3.23±0.54 次,治疗后 3d 患眼采用左氧氟沙星滴眼液滴眼,每日 4 次。对照组患者采用 PDT 治疗:光敏剂选择注射用维替泊芬;治疗前患眼常规散瞳,测量患者的身高和体重,按 6mg/m<sup>2</sup>(体表面积)的剂量配置用量,经静脉 10min 内注射入人体;自注射开始后 15min 进行激光治疗,激光机选择裂隙灯半导体激光治疗,根据 CNV 病灶大小不同进行激光参数调整,照射光斑直径为最大处 CNV 病灶直径+1 000μm,功率密度设置为 600mW/cm<sup>2</sup>,能量为 50J/cm<sup>2</sup>,波长 689nm,照射时间均为 83s,治疗后患者 48h 内眼睛和皮肤避免直接光照或暴露在强光下。

**1.2.2 观察指标** 比较治疗前、治疗后 6mo 两组患者患眼视力状况,采用 OCT 检查分析治疗前后 CNV 的图像特征,测量 CNV 突破 RPE 的宽度、高度、离中心凹的距离和黄斑区视网膜的厚度。观察 CNV 是否消退或减轻,黄斑水肿是否消退或减轻。采用荧光素眼底血管造影术(fluorescein fundus angiography, FFA)、吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)检查比较 CNV 渗漏

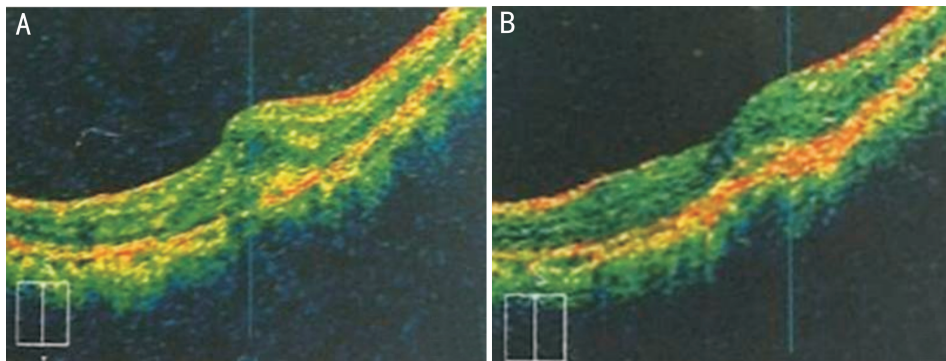


图1 两组患者黄斑区视网膜厚度比较 A:治疗前;B:治疗后1mo。

表1 两组患者治疗前后黄斑区视网膜厚度比较 ( $\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$ )

组别	眼数	治疗前	治疗后
观察组	22	324.54±24.43	243.66±18.43
对照组	23	325.45±24.51	276.78±19.97
<i>t</i>		0.125	5.774
<i>P</i>		0.901	<0.001

注:观察组:采用抗 VEGF 单独治疗;对照组:采用 PDT 治疗。

表2 两组患者治疗前后 CNV 突破 RPE 的宽度、高度、离中心凹的距离比较 ( $\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$ )

组别	眼数	治疗时间	宽度	高度	离中心凹的距离
观察组	22	治疗前	1243.45±84.23	324.34±45.34	148.34±25.43
		治疗后	324.34±23.43 <sup>a</sup>	78.34±12.43 <sup>a</sup>	32.56±13.23 <sup>a</sup>
对照组	23	治疗前	1265.54±90.34	330.23±47.25	150.43±26.02
		治疗后	564.34±31.32 <sup>a</sup>	104.34±14.32 <sup>a</sup>	56.45±14.65 <sup>a</sup>
<i>t</i> <sub>治疗后</sub>		29.003	6.492	5.733	
<i>P</i> <sub>治疗后</sub>		<0.001	<0.001	<0.001	

注:观察组:采用抗 VEGF 单独治疗;对照组:采用 PDT 治疗。<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 治疗前。

情况。并比较两组患者不良反应发生情况。

统计学分析:采用 SPSS17.00 软件进行统计学分析。计数资料以眼数表示,两组比较采用  $\chi^2$  检验或秩和检验;计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,行独立样本 *t* 检验或配对样本 *t* 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者术后视力情况比较** 观察组视力提高两行及以上者 18 眼,稳定者 4 眼,视力下降者 0 眼;对照组视力提高两行及以上者 17 眼,稳定者 4 眼,视力下降者 2 眼。观察组视力提高两行及以上眼数比例高于对照组,两组比较差异有统计学意义 ( $Z = -0.654, P < 0.05$ )。

**2.2 两组患者 OCT 检查黄斑区视网膜厚度比较** 观察组 CNV 强反射区域明显缩小,视网膜下液完全吸收。OCT 检查两组患者治疗前黄斑区视网膜厚度,差异无统计学意义 (*P*>0.05);治疗后均显著降低,观察组显著低于对照组,差异有统计学意义 (*P*<0.05,表 1,图 1)。

**2.3 两组患者 FFA 和 ICGA 检查 CNV 渗漏情况比较** FFA 和 ICGA 检查,观察组 CNV 停止渗漏 19 眼,渗漏减少 3 眼,未停止渗漏 0 眼;对照组停止渗漏 17 眼,渗漏监督好 5 眼,未停止渗漏 1 眼。观察组 CNV 停止渗漏眼数比例高于对照组,差异有统计学意义 ( $Z = -0.534, P < 0.05$ )。

**2.4 两组患者不良反应发生率比较** 观察组中,眼痛者 2 眼,流泪者 1 眼,无高眼压和玻璃体积血者,不良反应发生

率为 14%;对照组中,眼痛者 1 眼,流泪者 2 眼,玻璃体积血者 1 眼,无高眼压者,不良反应发生率为 17%。观察组与对照组比较,差异无统计学意义 (*P*>0.05)。

**2.5 两组患者治疗前后 CNV 突破 RPE 的宽度、高度、离中心凹的距离比较** OCT 检查测量两组患者治疗前 CNV 突破 RPE 的宽度、高度、离中心凹的距离,差异无统计学意义 (*P*>0.05);治疗后均显著降低,观察组显著低于对照组,差异有统计学意义 (*P*<0.05,表 2)。

## 3 讨论

并发 CNV 是病理性高度近视视力丧失的重要原因,其潜在原理在于黄斑部视网膜发生缺血缺氧,从而导致血管生成因子产生,通过对脉络膜毛细血管的刺激使其形成视网膜下新生血管。但新生血管韧性极差,容易发生出血或渗出,造成视网膜神经上皮或色素上皮脱离,最终出现纤维血管瘢痕,损害外层视网膜组织,视力降低甚至消失。由于 CNV 及其出血、渗出会对黄斑中心凹功能产生严重损害,进而形成绝对中心暗点,中心视力受到直接影响,患眼出现偏心注视和中心外视力,明显影响正常用眼和生活质量。因此 CNV 一旦发现需要及时诊治。抗 VEGF 药物可以抵抗或减少 VEGF 在眼内浓度的药物。把药物注射到玻璃体腔内,减少 VEGF 浓度,进而阻止眼病恶化。抗 VEGF 治疗的药物雷珠单抗是对抗 VEGF 的抗体,注射到



眼内后,该抗体和 VEGF 结合,抑制新生血管的生长,甚至可促进新生血管的退缩。同时这种抗体通过抑制 VEGF 从而抑制眼内炎症。尽管产生眼部新生血管的确切机制尚不十分清楚,但 VEGF 的过度表达可以诱导眼内新生血管形成,而抗 VEGF 药物不但能够使新生血管渗漏减少,更重要的是能够抑制新生血管的形成,从而达到治疗新生血管的目的。而 PDT 的作用基础是光动力效应,这是一种有氧分子参与的、伴随生物效应的光敏化反应。其过程是,特定波长的激光照射使组织吸收的光敏剂受到激发,而激发态的光敏剂又把能量传递给周围的氧,生成活性很强的单态氧,单态氧和相邻的生物大分子发生氧化反应,产生细胞毒性作用,进而导致细胞受损乃至死亡。通过研究分析比较我们发现,抗 VEGF 治疗和 PDT 单独治疗病理性高度近视并发脉络膜新生血管均能促进 CNV 渗漏停止或减轻,促使视网膜水肿消退,使患者视力稳定或提高,同时不良反应无明显差异。此表明,无论采用抗 VEGF 还是 PDT 治疗均有确切的疗效。但 PDT 治疗不能从根本上杜绝 CNV 的发生,并且根据 OCT 观察的结果进行分析得知,少数 PDT 单独治疗后患者的 OCT 改变是黄斑区视网膜厚度较前降低,这是视网膜变薄的表现,结合 FFA 可发现脉络膜视网膜萎缩性改变。有部分患者 PDT 治疗后出

现脉络膜视网膜萎缩导致视力下降。因此相较于传统的 PDT 治疗,抗 VEGF 治疗更有效、更安全。

#### 参考文献

- 1 Hagashi K, Ohno-Matsui K, Shimada N, *et al.* Long-term pattern of progression of myopic maculopathy: a natural history study. *Ophthalmology* 2010;117(8):1595-1610
- 2 Chang L, Pan CW, Ohno-Matsui K, *et al.* Myopia-related fundus changes in Singapore adults with high myopia. *Am J Ophthalmol* 2013;155(6):991-999
- 3 Chan WW, Lam DS, Wong TH, *et al.* Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal idiopathic choroidal neovascularization; one-year results from a prospective case series. *Ophthalmology* 2003;110(12):2395-2402
- 4 Yoo MH, Boo HD, Kim HK. Result of photodynamic therapy for idiopathic subfoveal choroidal neovascularization. *Korean Ophthalmol* 2005;19(4):264-268
- 5 Senger DR, Van de Water L, Brown LF, *et al.* Vascular permeability factor (VPF, VEGF) in tumor biology. *Cancer Metastasis Rev* 1993;12(3-4):303-324
- 6 Cohen SY, Nghiem-Buffed S, Grenet T, *et al.* Long-term variable outcome of myopic choroidal neovascularization treated with ranibizumab. *Jpn J Ophthalmol* 2015;59(1):36-42