

# 雷珠单抗和 PDT 治疗病理性近视合并黄斑 CNV 的疗效比较

阎静, 徐冲, 严立, 胡丽平, 赵燕, 罗桂兰, 吴建华

基金项目:2015年度武汉市临床医学科研项目(No. WX15D02)  
作者单位:(430060)中国湖北省武汉市,武汉爱尔眼科医院  
作者简介:阎静,毕业于武汉大学医学院,副主任医师,主任助理,研究方向:眼底病。  
通讯作者:阎静. yanjing. eye@ qq. com  
收稿日期:2017-10-15 修回日期:2018-02-01

## Evaluation of Ranibizumab and PDT for patients with pathologic myopia and macular CNV

Jing Yan, Chong Xu, Li Yan, Li-Ping Hu, Yan Zhao, Gui-Lan Luo, Jian-Hua Wu

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

Wuhan Aier Eye Hospital, Wuhan 430060, Hubei Province, China

**Correspondence to:** Jing Yan. Wuhan Aier Eye Hospital, Wuhan 430060, Hubei Province, China. Yanjing. eye@ qq. com

Received:2017-10-15 Accepted:2018-02-01

### Abstract

• **AIM:** To evaluate the efficacy of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) and photodynamic therapy (PDT) on pathological myopia (PM) combined with choroidal neovascularization (CNV).

• **METHODS:** Forty-three patients (45 eyes) diagnosed by fundus fluorescein angiography (FFA), indocyanine green angiography (ICGA) and optical coherence tomography (OCT) with PM combined with macular CNV were recruited in this study. The patients were randomly divided into two groups for different treatments, intravitreal injection with Ranibizumab (20 patients, 22 eyes) and PDT (23 patients, 23 eyes). After treatment, all patients had been followed up monthly for 12mo. The further treatments were operated according to referral situations. The best corrected visual acuity (BCVA) was recorded with the ETDRS chart and the mean defect (MD) of the center 10° visual field was measured. At the last follow-up, the therapy efficacy was determined by ETDRS numbers and MD and analyzed.

• **RESULTS:** Before treatment, there was no significant difference on the baseline in ETDRS and MD between ranibizumab group and PDT group ( $P>0.05$ ). After 12mo treatment, the ETDRS number in ranibizumab group ( $39.23\pm 20.06$ ) significantly increased (by  $5.88\pm 9.03$ ,  $P<0.05$ ), but the PDT group ( $37.38\pm 16.95$ ) was not significantly improved (by  $0.33\pm 6.94$ ,  $P>0.05$ ). The MD in

ranibizumab group decreased significantly ( $P<0.05$ ), and no significant change was found in PDT group ( $P>0.05$ ).

• **CONCLUSION:** In the treatment of macular CNV complicated by the PM, ranibizumab injection can improve visual function better than PDT.

• **KEYWORDS:** ETDRS chart; mean defect; pathological myopia; choroidal neovascularization; ranibizumab; photodynamic therapy

**Citation:** Yan J, Xu C, Yan L, et al. Evaluation of Ranibizumab and PDT for patients with pathologic myopia and macular CNV. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2018;18(3):498-501

### 摘要

**目的:**比较抗血管内皮生长因子(VEGF)与光动力疗法(PDT)对病理性近视(PM)并发黄斑脉络膜新生血管(CNV)的治疗效果。

**方法:**将临床上经FFA、ICGA及OCT确诊为PM合并黄斑CNV的患者43例45眼纳入观察,其中抗VEGF组20例22眼行玻璃体腔注射雷珠单抗治疗,PDT组23例23眼行PDT治疗。治疗后每月复查一次,随访12mo,根据复诊情况,按需行重复治疗。以末次随访为疗效判定时间点,记录并分析患者治疗前后ETDRS视力和视野变化。以ETDRS视力表记录最佳矫正视力(BCVA),测定中心10°视野平均缺损(MD)并比较。

**结果:**治疗前两组基线ETDRS视力及中心视野MD比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后12mo,抗VEGF组ETDRS视力 $39.23\pm 20.06$ 字母,较治疗前明显提高 $5.88\pm 9.03$ 字母( $P<0.05$ );PDT组ETDRS视力 $37.38\pm 16.95$ 字母,较治疗前提高 $0.33\pm 6.94$ 字母( $P>0.05$ )。治疗后12mo,抗VEGF组中心10°MD较治疗前明显下降( $P<0.05$ ),PDT组MD较治疗前无明显改变( $P>0.05$ )。

**结论:**对PM并发CNV的治疗,玻璃体腔注射雷珠单抗较PDT治疗能更好地改善患者的黄斑视功能。

**关键词:**ETDRS视力表;平均视野缺损;病理性近视;脉络膜新生血管;雷珠单抗;光动力疗法

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.3.22

**引用:**阎静,徐冲,严立,等.雷珠单抗和PDT治疗病理性近视合并黄斑CNV的疗效比较.国际眼科杂志2018;18(3):498-501

### 0 引言

病理性近视(pathologic myopia, PM)是指屈光度在-6.00D以上,或眼轴长度 $>26\sim 27$ mm的一种变性近视<sup>[1]</sup>,是引起中青年患者严重视力丧失的重要原因之一<sup>[2-3]</sup>。维替泊芬光动力疗法(photodynamic therapy with verteporfin, PDT)作为第一个被批准用于治疗脉络膜新生

血管(choroidal neovascularization, CNV)的治疗方案<sup>[4-5]</sup>,已在临床应用了很长时间,其减少近视性 CNV 造成的视力损害风险的作用已得到广泛证实<sup>[6-7]</sup>。随着生物医学治疗法的进步,抗血管内皮生成因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)类药物也被应用于 CNV 的治疗<sup>[8-10]</sup>,并且因其出色的疗效和安全性,获得了世界范围内的认可<sup>[11]</sup>,该类药物治疗近视性 CNV 方面,也获得了明显的治疗效果<sup>[12-15]</sup>。对于这两种治疗 CNV 的主流方法的疗效比较,目前大部分研究主要关注视力变化。本研究的目的是通过对患眼黄斑中心 10° 视野(vision field)光阈值敏感度的检测,比较经 PDT 或抗 VEGF 单一疗法治疗后患者早期视野敏感度的变化,并分析视力与之的相关性,评估两种方案疗效的差异。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

回顾性分析 2014-11/2015-06 在我院就诊的眼底出血的 PM 合并黄斑 CNV 患者 43 例 45 眼的临床资料,根据治疗方法不同进行分组:抗 VEGF 组患者 20 例 22 眼,其中男 6 例 6 眼,女 14 例 16 眼,年龄 24~55(平均 36.45±4.54)岁,眼轴长度 26~30(平均 27.35±2.61)mm,屈光度-8.00~-18.00(平均-10.50±2.50)D,病程 8d~3mo(平均 1.32±0.23mo);PDT 组患者 23 例 23 眼,其中男 11 例 11 眼,女 12 例 12 眼,年龄 25~53(平均 36.57±4.49)岁,眼轴长度 26~30(平均 27.11±2.90)mm,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:(1)有晶状体眼屈光不正>-6.00D,或眼轴长度>26.5mm(A 型超声测量),荧光素眼底血管造影(fundus fluorescence angiography, FFA)及吲哚菁绿脉络膜血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)检查可见 CNV 活动性渗漏;(2)CNV 位于黄斑中心凹下,近中心凹或中心凹外;(3)随访时间不少于 12mo。排除标准:(1)以往接受过眼底光凝或玻璃体手术;(2)基线治疗前 6mo 内有眼内药物注射或 PDT 治疗史;(3)随访期间接受内眼手术;(4)存在其它眼部合并症。两组患者性别比例、年龄、屈光状态、病程等基本资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经本院伦理委员会审批通过。

## 1.2 方法

### 1.2.1 治疗方法

#### 1.2.1.1 玻璃体腔抗 VEGF 注射

所有患者注射前均被告知治疗目的及潜在风险,并签署知情同意书。患者接受连续 3d 抗生素眼液滴眼。结膜囊内给予 4g/L 奥布卡因眼液行表面麻醉。以 100g/L 聚维酮碘溶液擦洗眼周皮肤、眼睑和睫毛,贴无菌手术贴膜,剪开睑裂区后,放置无菌开睑器。以 50g/L 聚维酮碘溶液消毒结膜囊。在角膜缘后 3.5~4mm 处,使用 30 号针头经巩膜向眼球中心进针,将 0.5mg(0.05mL)雷珠单抗(ranibizumab)注入玻璃体腔。注射后,立刻以无菌棉签顶压注射部位约 1min,以防止药液泄漏。用间接眼底镜观察视网膜中央动脉搏动,以抗生素眼液滴眼。术后 30min 测量眼压,并继续以抗生素眼液滴眼 3d。如果观察到 CNV 渗漏,或光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)可见视网膜下液增加,于前次治疗后 1mo 可进行重复注射。本研究中抗 VEGF 组 22 眼,其中 19 眼治疗 1 次,2 眼治疗 2 次,1 眼治疗 3 次,平均治疗 1.18±0.501 次。

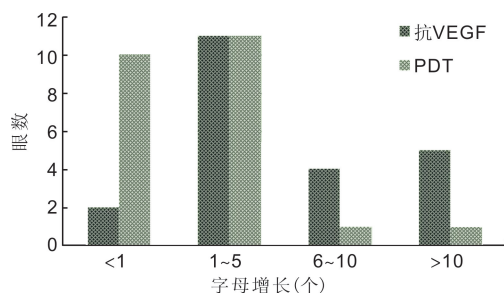


图1 两组患者治疗后 12mo ETDRS 视力增长对比。

#### 1.2.1.2 PDT 治疗

所有患者行激光照射前均被告知治疗目的及潜在风险,并签署知情同意书。依据维替泊芬(verteporfin)光动力疗法,测量患者身高和体质量,计算相应体表面积,根据 6mg/m<sup>2</sup> 计算维替泊芬用量,以注射用水充分溶解为总量 30mL 的液体。用复方托吡卡胺滴眼液充分散瞳,10min 内将配制好的 30mL 药液缓慢匀速泵入静脉。从输液开始,计时 15min 后,以波长为 689nm,能量为 50J/cm<sup>2</sup> 的激光照射 CNV 病灶区。照射时间为 83s,照射范围根据治疗前 FFA 图像所显示 CNV 病灶的最大线性距离额外增加 1000μm,以确保病灶周围有 500μm 的治疗边缘。治疗后嘱患者避光 48h。如果观察到 CNV 渗漏,或 OCT 可见视网膜下液增加,于前次治疗后 3mo 可进行重复治疗。本研究中 PDT 组 23 眼,其中 22 眼治疗 1 次,1 眼治疗 2 次,平均治疗 1.04±0.209 次。

#### 1.2.2 观察指标

基线治疗后连续随访 12mo,每月 1 次,观察视力和视野情况。(1)视力:采用 ETDRS (early treatment of diabetic retinopathy study) 视力表测量最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)。(2)视野:采用 Zeiss Humphrey 740 HFA-II 视野分析仪在暗室环境下进行视野(vision field)检查。要求受检者 BCVA>0.1。所有受检者检查前均予屈光矫正,以获得 BCVA。先进行暗适应 2min,使用 10-2 程序检查黄斑中心 10° 范围内的 81 个位点的光敏度,背景照度 31.5asb,光标持续时间 0.2s,间隔时间 2s,单眼检测时间在 3min 左右完成,记录视野平均缺损(mean defect, MD)。视野检查中假反应率(response false, RF)控制在 15% 以下。

统计学分析:应用 SPSS11 统计软件分析数据。计量资料采用均数±标准差的形式表示,治疗前后组内比较采用配对样本 *t* 检验,组间比较采用独立样本 *t* 检验。 $P<0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 视力

治疗前,抗 VEGF 组患者 ETDRS 视力 33.35±21.71 字母,PDT 组患者 ETDRS 视力 37.04±16.22 字母,两组比较差异无统计学意义( $t=1.015, P>0.05$ )。治疗后 12mo,抗 VEGF 组患者 ETDRS 视力 39.23±20.06 字母,PDT 组患者 ETDRS 视力 37.38±16.95 字母,两组比较差异有统计学意义( $t=2.673, P<0.05$ )。抗 VEGF 组治疗后 12mo ETDRS 视力较治疗前增加 5.88±9.03 字母,差异有统计学意义( $t=3.321, P<0.05$ ),其中 2 眼视力无提高,11 眼提高 1~5 个字母,4 眼提高 6~10 个字母,5 眼提高 10 个字母以上。PDT 组治疗后 12mo ETDRS 视力较治疗前增加 0.33±6.94 字母,差异无统计学意义( $t=0.235, P>0.05$ ),其中 10 眼视力无提高,11 眼提高 1~5 个字母,1 眼提高 6~10 个字母,1 眼提高 10 个字母以上(图 1)。

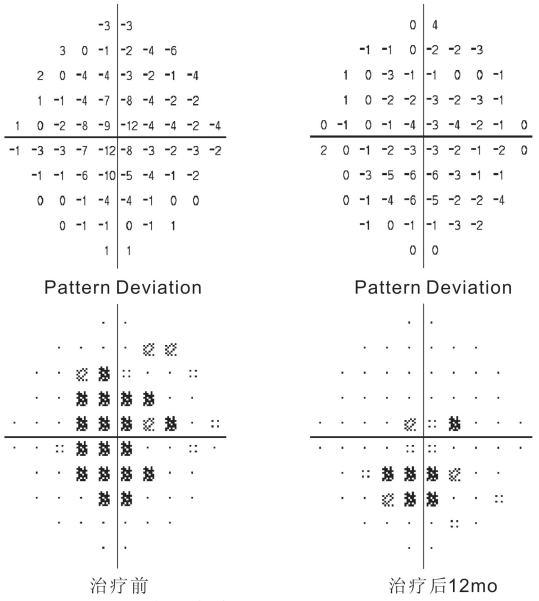


图2 抗VEGF组某患者右眼治疗前后10°视野变化。

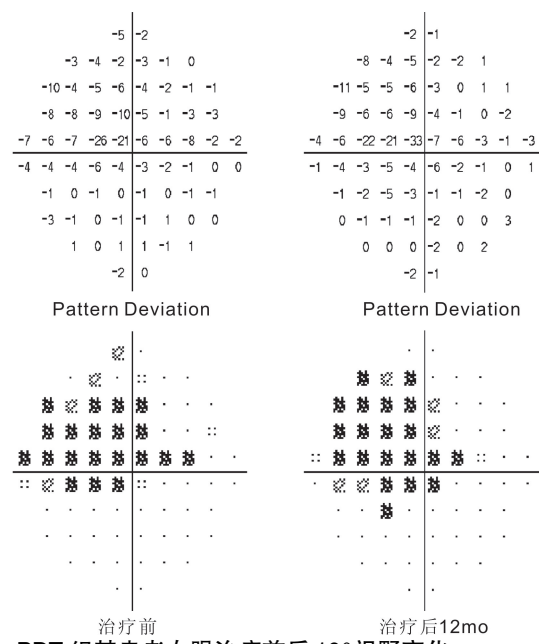


图3 PDT组某患者右眼治疗前后10°视野变化。

**2.2 视野** 对黄斑中心10°视野的测量结果显示,治疗前,抗VEGF组患者MD 3.54±3.01dB, PDT组患者MD 3.30±3.88dB,两组比较差异无统计学意义( $t=1.772, P>0.05$ )。治疗后12mo,抗VEGF组患者MD 1.95±3.06dB, PDT组患者MD 2.48±3.35dB,两组比较差异有统计学意义( $t=4.057, P<0.05$ )。抗VEGF组治疗后12mo MD较治疗前下降1.59±3.01dB,差异有统计学意义( $t=2.835, P<0.05$ ),见图2。PDT组治疗后12mo MD较治疗前下降0.83±2.89dB,差异无统计学意义( $t=0.176, P>0.05$ ),见图3。

**3 讨论**  
 对PM合并黄斑CNV的治疗,PDT和抗VEGF两种方案都被证明是有效的<sup>[6-7,12-15]</sup>。治疗后早期,随着CNV渗漏的减少、消失,黄斑区及其周围视网膜组织内积液逐渐被吸收,CNV渗漏所造成的色素上皮脱离及神经上皮脱离范围开始缩小,病灶处部分视网膜的功能得到部分恢

复。以往的大多数研究主要通过检测中心视力判断治疗后视功能的改变。为了能更客观地反映黄斑的视力水平,本研究选用ETDRS视力表检测视力。ETDRS视力表是1980年由美国国家科学院根据Sloan字母和Bailey-Lovie视力表的行间距制成的特殊视力表,最初应用在糖尿病性视网膜病变患者早期治疗的临床研究中。该视力表上一行字母高度固定等于下一行的1.2589倍(0.1Log单位),同行字母间距固定等于一个字母宽度,行间距固定等于下行字母高度。一套ETDRS视力表共3张,字母排列组合没有重复性,分别用于查右眼、查左眼和无标记验光。与对数视力表相比,ETDRS视力表避免了视标间隔距离不等、排列密度不均等带来的视觉干扰,目前被认为是临床上检测成人视力的“金标准”。本研究中,治疗后12mo时,与基线视力相比,抗VEGF组患者视力提高5个字母以上的有9眼(41%),提高10个字母以上的有5眼(23%);PDT组患者提高5个字母以上的有2眼(9%),提高10个字母以上的有1眼(4%)。结果显示抗VEGF疗法的视力改善程度较PDT疗法更显著,这与以往的研究结果类似<sup>[14-17]</sup>。

中心视力虽然是体现治疗效果的敏感指标,但尚不能完全反映黄斑区及其周围视网膜功能的变化。Schmidt-Erfurth<sup>[18]</sup>、Yodoi等<sup>[19]</sup>和Varano等<sup>[20]</sup>曾应用微视野计在CNV患者接受PDT或抗VEGF治疗前后进行了视功能检测,证实PDT和抗VEGF治疗对视网膜功能的改善有着积极的影响。本次研究通过Zeiss Humphrey 740 HFA-II视野分析仪在暗室环境下进行10-2黄斑测试程序,对两组患者治疗前后黄斑中心10°范围视野光阈值敏感度的检测结果进行比较,进一步了解PM合并黄斑CNV治疗前后黄斑中心及周围视网膜功能的变化,从而比较这两种治疗方法的疗效。结果发现,PDT组和抗VEGF组治疗前基线MD无显著差异;治疗后12mo,PDT组黄斑中心10°范围MD呈下降趋势,但与治疗前比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );抗VEGF组黄斑中心10°范围MD较治疗前明显下降( $P<0.05$ )。抗VEGF组治疗后中心视觉敏感度的改善更明显,表明与PDT疗法相比,抗VEGF疗法对黄斑区视网膜光敏感性的提高具有更显著意义。我们对视力变化与视野变化进行进一步分析发现,具有更好初始视力的患者治疗后的视力改善更明显,获得的最终视力更好。这可能与病变范围内视网膜组织积液量的多少以及RPE萎缩程度的轻重有关。同时发现,年龄越小的患者,其治疗效果也越好,这可能与RPE细胞代谢能力的强弱有关。

总之,玻璃体腔内注射抗VEGF和PDT疗法治疗PM合并黄斑CNV的有效性均较高,安全性较好,但在视力和视野的改善方面,抗VEGF注射优于PDT治疗。

**参考文献**  
 1 Albert DM, Jakobiec FA. Principles and Practice of Ophthalmology. vol 2. Philadelphia:WB Saunders 1994;878-882  
 2 Avila MP, Weiter JJ, Jalkh AE, et al. Natural history of choroidal neovascularization in degenerative myopia. *Ophthalmology* 1984; 91 (12):1573-1581  
 3 Yoshida T, Ohno - Matsui K, Ohtake Y, et al. Long - term visual prognosis of choroidal neovascularization in high myopia: a comparison between age groups. *Ophthalmology* 2002;109(4):712-719



- 4 Schmidt – Erfurth U, Miller J, Sickenberg M, *et al.* Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization: clinical and angiographic examples. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998; 236 (5) :365–374
- 5 Hager A, Schmidt – Erfurth U, Barbazetto I, *et al.* Photodynamic therapy: ICG angiography findings. *Ophthalmologie* 1999; 96 ( 5 ) : 291–299
- 6 Blinder KJ, Blumenkranz MS, Bressler NM, *et al.* Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia; 2 – year results of a randomized clinical trial – VIP report no. 3. *Ophthalmology* 2003; 110(4) :667–673
- 7 Lam DS, Chan WM, Liu DT, *et al.* Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal choroidal neovascularisation of pathologic myopia in Chinese eyes; a prospective series of 1 and 2 year follow up. *Br J Ophthalmol* 2004; 88(10) :1315–1319
- 8 Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, *et al.* Ranibizumab for neovascular age – related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355 ( 14 ) : 1419–1431
- 9 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
- 10 Antoszyk AN, Tuomi L, Chung CY, *et al.* Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age – related macular degeneration (FOCUS) : year 2 results. *Am J Ophthalmol* 2008; 145(5) : 862–874
- 11 Koh A, Lim TH, Au Eong KG, *et al.* Optimising the management of choroidal neovascularisation in Asian patients: consensus on treatment recommendations for anti-VEGF therapy. *Singapore Med J* 2011 ;52(4) : 232–240
- 12 Gharbiya M, Allievi F, Mazzeo L, *et al.* Intravitreal bevacizumab treatment for choroidal neovascularization in pathologic myopia: 12-month results. *Am J Ophthalmol* 2009; 147(1) :84–93
- 13 Chan WM, Lai TY, Liu DT, *et al.* Intravitreal bevacizumab ( Avastin ) for myopic choroidal neovascularisation; 1 – year results of a prospective pilot study. *Br J Ophthalmol* 2009; 93(2) :150–154
- 14 Konstantinidis L, Mantel I, Pournaras JA, *et al.* Intravitreal ranibizumab ( Lucentis ) for the treatment of myopic choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247 ( 3 ) : 311–318
- 15 Hefner L, Riese J, Gerding H. Results of ranibizumab treatment for choroidal neovascularization secondary to pathological myopia. *Klin Monbl Augenheilkd* 2011; 228(4) :284–287
- 16 Yoon JU, Byun YJ, Koh HJ. Intravitreal anti – VEGF versus photodynamic therapy with verteporfin for treatment of myopic choroidal neovascularization. *Retina* 2010; 30(3) :418–424
- 17 Matsuo M, Honda S, Matsumiya W, *et al.* Comparison between anti – vascular endothelial growth factor therapy and photodynamic therapy for myopic choroidal neovascularization. *Eur J Ophthalmol* 2012; 22 ( 2 ) : 210–215
- 18 Schmidt – Erfurth U. Indocyanine green angiography and retinal sensitivity after photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization. *Semin Ophthalmol* 1999; 14(1) :35–44
- 19 Yodoi Y, Tsujikawa A, Nakanishi H, *et al.* Central retinal sensitivity after intravitreal injection of bevacizumab for myopic choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2009; 147(5) :816–824
- 20 Varano M, Tedeschi M, Oddone F, *et al.* Microperimetric retinal changes in myopic choroidal neovascularization treated with intravitreal ranibizumab. *Retina* 2010; 30(3) :413–417