

OCTA 在湿性年龄相关性黄斑变性疗效评估中的应用

汪亮, 吴文生, 周丽, 李燕, 刘会德

引用: 汪亮, 吴文生, 周丽, 等. OCTA 在湿性年龄相关性黄斑变性疗效评估中的应用. 国际眼科杂志 2020;20(6):1071-1074

作者单位: (241002) 中国安徽省芜湖市眼科医院

作者简介: 汪亮, 毕业于南方医科大学, 博士, 副主任医师, 眼科三病区主任, 研究方向: 白内障、眼底病。

通讯作者: 汪亮. hs_wl2003@sina.com

收稿日期: 2019-12-03 修回日期: 2020-05-07

摘要

目的: 通过光学相干断层扫描血管成像 (OCTA) 技术观察湿性年龄相关性黄斑变性 (wARMD) 经抗血管内皮生长因子 (VEGF) 治疗后的脉络膜新生血管 (CNV) 选定病灶面积 (CSA) 和血流面积 (CFA) 变化情况, 探讨 OCTA 在该类疾病治疗效果评估方面的优势。

方法: 回顾性分析 2018-02/2019-07 在我院眼科确诊为 wARMD 并且在我院接受首次抗 VEGF 药物治疗及后续治疗的患者 22 例 27 眼纳入分析研究。所有患者均按 3+prn 方案给予抗 VEGF 药物治疗。对比观察患眼治疗前后最佳矫正视力 (BCVA), 黄斑中心凹视网膜厚度 (CMT)、CSA、CFA 变化。采用 Pearson 相关分析法, 分析 BCVA (LogMAR) 与 CMT、CSA、CFA 的相关性。

结果: wARMD 患眼治疗后 3mo BCVA (0.512 ± 0.367)、CMT ($223.271 \pm 17.795 \mu\text{m}$)、CSA ($0.085 \pm 0.013 \text{mm}^2$)、CFA ($0.015 \pm 0.008 \text{mm}^2$) 较治疗前均显著改善 ($P < 0.05$); 治疗后 3mo BCVA 与治疗前及治疗后 3mo CMT、CSA、CFA 均呈正相关 ($P < 0.05$)。

结论: OCTA 能够清晰显示并量化 wARMD 抗 VEGF 药物治疗前后 CSA 和 CFA 变化, 为 wARMD 治疗效果评估提供参考。

关键词: 光学相干断层扫描血管成像; 脉络膜新生血管; 湿性年龄相关性黄斑变性; 抗血管内皮生长因子

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.6.32

OCTA in evaluating therapeutic effect of wet age-related macular degeneration

Liang Wang, Wen-Sheng Wu, Li Zhou, Yan Li, Hui-De Liu

Department of Ophthalmology, Ophthalmic Hospital of Wuhu, Wuhu 241002, Anhui Province, China

Correspondence to: Liang Wang. Department of Ophthalmology, Ophthalmic Hospital of Wuhu, Wuhu 241002, Anhui Province, China. hs_wl2003@sina.com

Received: 2019-12-03 Accepted: 2020-05-07

Abstract

• **AIM:** To observe the changes of selected area of choroidal neovascularization (CSA) and flow area of

choroidal neovascularization (CFA) before and after the treatment of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) by optical coherence tomography angiography (OCTA), and to explore the advantages of OCTA in the treatment and prognosis of wet age-related macular degeneration (wAMD).

• **METHODS:** A retrospective analysis was performed on 22 patients (27 eyes) who were diagnosed with wARMD and received the first anti-VEGF drug treatment and subsequent treatment in the Department of Ophthalmology of our hospital from 2018-02 to 2019-07. All patients were treated with anti-VEGF drugs according to the 3+prn regimen. The best corrected visual acuity (BCVA), macular foveal retinal thickness (CMT), CSA, and CFA were compared before and after treatment. We analyzed the correlation between BCVA (LogMAR) and CMT, CSA, CFA by Pearson correlation analysis.

• **RESULTS:** After 3mo of the treatment, the mean LogMAR BCVA (0.512 ± 0.367), CMT ($223.271 \pm 17.795 \mu\text{m}$), CSA ($0.085 \pm 0.013 \text{mm}^2$) and CFA ($0.015 \pm 0.008 \text{mm}^2$) were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). The results of correlation analysis showed that the post-BCVA was positively correlated with pre-CMT, post-CMT, pre-CSA, post-CSA, pre-CFA and post-CFA ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** OCTA can directly display and quantify the changes of CSA and CFA before and after anti-VEGF treatment of wAMD, and provide a reference for the evaluation of wAMD treatment effects.

• **KEYWORDS:** optical coherence tomography angiography; choroidal neovascularization; wet age-related macular degeneration; anti vascular endothelial growth factor

Citation: Wang L, Wu WS, Zhou L, et al. OCTA in evaluating therapeutic effect of wet age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(6):1071-1074

0 引言

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD), 是 50 岁以上人群常见的致盲眼病, 脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 是这些 ARMD 患者随访的一个重要危险因素。光学相干断层扫描成像 (optical coherence tomography, OCT) 如今已是眼科医生不可或缺的诊断检查设备, 光学相干断层扫描血管成像 (optical coherence tomography angiography, OCTA) 是在 en-face OCT 基础上发展而来的一种新的最重要的无创成像技术, 可以对黄斑区视网膜脉络膜血流进行实时成像, 并且可以显示湿性年龄相关性黄斑变性 (wet age-related macular degeneration, wARMD) 患眼 CNV 位置、形态和范围等。RTVue OCTA 新升级的测量软件 AngioAnalytics, 主要测量模式包括病灶面积、新生血管面积、无灌注区面积和

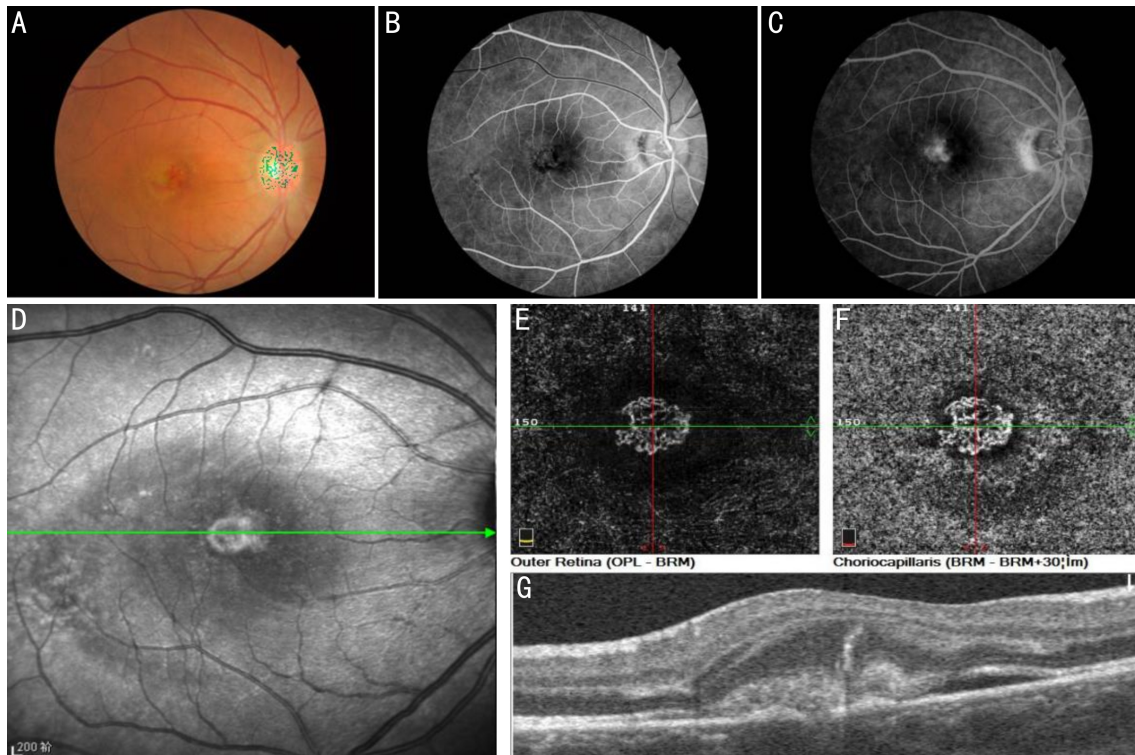


图1 wARMD 患眼首次治疗前检查 A:眼底彩照可见黄斑区视网膜下玻璃膜疣及出血;B:FFA 可见早期新生血管强荧光;C:FFA 检查可见晚期荧光渗漏;D:眼底红外照片显示对应 OCT-Bscan 的扫描位置;E:OCTA 检查视网膜外层可见界限清晰的团状新生血管形态,病灶内可见密集的细小毛细血管分支结构;F:OCTA 检查脉络膜毛细血管层可见界限清晰的团状新生血管形态,病灶内可见密集的细小毛细血管分支结构;G:OCTA 检查 B-scan 扫描可见视网膜层间积液、PED。

血流密度等。这些测量数据对于疾病的客观评估、随访检测具有重要意义。本研究通过 OCTA 观察 wARMD 经玻璃体腔内注射抗血管内皮生长因子 (anti vascular endothelial growth factor, anti-VEGF) 药物治疗前后,黄斑区 CNV 病灶面积 (CSA)、血流面积 (CFA)、黄斑中心凹视网膜厚度 (CMT) 等变化,探讨 OCTA 对 wARMD 抗 VEGF 治疗效果的评估作用,从而为指导临床治疗提供更多的参考依据。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性分析 2018-02/2019-07 在我院眼科确诊为 wARMD 并且在本院接受首次抗 VEGF 药物治疗及后续治疗的患者 22 例 27 眼纳入分析研究。所有患者前 3mo,每月注射一次,连续 3 次,术后每月复查,后期如果符合再治疗标准给予按 prn 方案追加治疗 (3+prn 方案)。其中,男 13 例,女 9 例;单眼 17 例,双眼 5 例。年龄 50~83 (平均 64.30 ± 8.61) 岁。首次诊断及纳入标准:(1)年龄 ≥ 50 岁;(2)屈光不正小于 -6.0D,最佳矫正视力 0.05~0.5;(3)经 OCT/OCTA 检查发现有视网膜下玻璃膜疣和或视网膜层间积液、视网膜色素上皮层脱离 (PED);(4)FFA 检查发现有视网膜新生血管 (CNV) 活动性渗漏;(5)OCTA 检查可见较为清晰的 CNV 结构形态。排除标准:无法获取清晰的 OCTA 图像;合并有其他眼科疾病 (不包括单纯的屈光不正) 或全身疾病引起的视力损害。再次治疗标准:(1)由 wARMD 引起的视力下降 ≥ 5 个 ETDRS 字母;(2)视网膜出血加重,或出现新的视网膜出血;(3)CMT 增加 $\geq 100\mu\text{m}$;(4)浆液性视网膜色素上皮脱离 (PED) 加重;(5)视网膜层间积液或者视网膜下积液。本研究经我院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 检查方法

检查由同一名检查者独立完成。采用 Optovue 的 RTVue-XR OCTA 仪器,它是基于一个高速的频域 OCT (SD-OCT) 平台,使用 AngioVue 系统获取 OCT 血流图的操作如同获取传统三维 OCT 影像一样,扫描模式选用 Angio Retina。系统模式可自动分层识别并通过 en-face 图显示外层视网膜,通过手动微调将原外层视网膜范围设置为内丛状层到 Bruch 膜范围,可以更好地全面观察 CNV。标定出需要测量的 CNV 病变区域后,算法会自动提取病灶范围内的血流信号并标识为黄色。CSA、CFA 值经自动统计后以平方毫米的单位进行表示。

1.2.2 玻璃体腔注药

患者取平卧位,盐酸奥布卡因表面麻醉,常规消毒铺巾,开睑器开睑。于患眼颞上方角膜缘后 3.5~4.0mm 处进针,注射抗 VEGF 药物 (康柏西普) 0.05mL。术中患眼出现眼压高、角膜水肿、眼球胀痛等情况,前房穿刺,放出适量房水。术后使用妥布霉素地塞米松眼膏包盖术眼。

统计学分析:采用统计分析软件 SPSS22.0。所有数据符合正态分布,以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。治疗前及治疗后 3mo BCVA (LogMAR)、CMT、CSA、CFA 比较采用配对样本 *t* 检验。治疗后 3mo BCVA (LogMAR) 与治疗前及治疗后 3mo CSA、CFA、CMT 的相关性分析采用 Pearson 相关分析法。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

所有患者经 FFA 检查发现有 CNV 活动性渗漏。OCTA 检查可见清晰的 CNV 形态结构,与 FFA 早期 CNV 位置基本对应 (图 1)。抗 VEGF 药物治疗后,OCTA 检查发现 wARMD 患眼 CNV 病灶面积及血流面积明显缩小

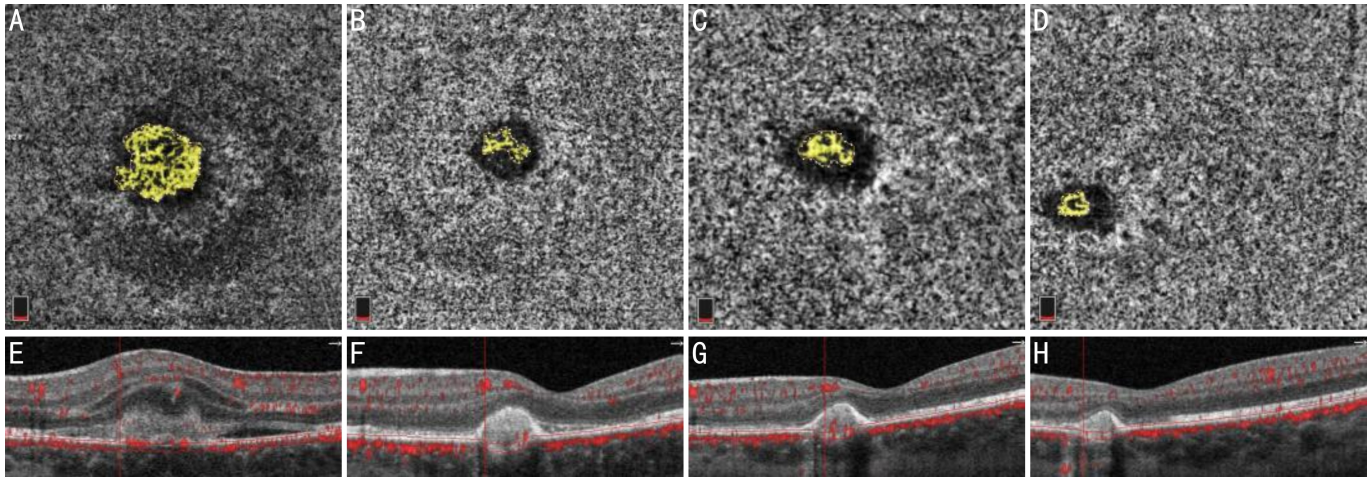


图2 wARMD 患眼首次治疗前及治疗后 1、2、3mo OCTA 图像 A、B、C、D:脉络膜毛细血管层 CNV 病灶,黄色为 CNV 血流面积, CSA 和 CFA 不断缩小;A:治疗前;B:治疗后 1mo;C:治疗后 2mo;D:治疗后 3mo。E、F、G、H:B-scan 扫描图像,可见抗 VEGF 药物治疗后视网膜下强反射信号 CNV 病灶的高度不断下降;治疗后早期可见 CMT 明显下降,治疗后 2、3mo CMT 下降不明显;E:治疗前;F:治疗后 1mo;G:治疗后 2mo;H:治疗后 3mo。

表 1 wARMD 抗 VEGF 药物治疗前后 BCVA、CMT、CSA、CFA 比较

时间	BCVA(LogMAR)	CMT(μm)	CSA(mm ²)	CFA(mm ²)	$\bar{x} \pm s$
治疗前	0.725±0.336	262.125±61.876	0.426±1.925	0.126±0.082	
治疗后 3mo	0.512±0.367	223.271±17.795	0.085±0.013	0.015±0.008	
<i>t</i>	4.472	2.618	4.218	4.356	
<i>P</i>	<0.001	0.001	<0.001	0.002	

表 2 治疗后 3mo BCVA 与治疗前及治疗后 3mo CSA、CFA、CMT 的相关性分析

指标		CMT		CSA		CFA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
BCVA	<i>r</i>	0.498	0.553	0.518	0.532	0.612	0.598
(LogMAR)	<i>P</i>	0.042	0.029	0.036	0.032	0.017	0.021

(图 2)。wARMD 患眼经 3+prn 方案抗 VEGF 药物治疗,首次治疗后 3mo BCVA、CMT、CSA、CFA 较治疗前均有显著改善(表 1)。Pearson 相关分析结果显示,治疗后 3mo BCVA 与治疗前及治疗后 3mo CMT、CSA、CFA 均呈正相关(表 2)。

3 讨论

CNV 是 wARMD 的重要病理特征,CNV 的活动性判断是指导临床治疗和预后评估的重要指标^[1-2]。RTVue-XR OCTA 是在频域 OCT(SD-OCT)平台上建设发展起来,对视网膜采取分层显示方式,能更好地显示 CNV 的形态及其在视网膜脉络膜中的位置。OCTA 不仅可以检测出活动期 CNV,甚至可以检测出 FFA 无法发现的静止期 CNV^[3-4],其对 I 型 CNV 和 II 型 CNV 的检出率达到 86%,特异性达到 82%^[5]。与 FFA 和 ICGA 相比,OCTA 检测出的 CFA 值更小^[6-7]。如今抗 VEGF 药物在 wARMD 广泛应用,并逐渐成为各种黄斑部 CNV 的首选治疗方案。虽然目前对抗 VEGF 药物治疗的治疗方案仍有争议^[8],但其安全性和有效性已经得到广泛认可^[9-11]。在本研究中,wARMD 患眼经 3+prn 方案抗 VEGF 药物治疗,OCTA 检查可见 wARMD 患眼首次治疗前及治疗后 1、2、3mo CNV 逐渐萎缩,团状新生血管不断缩小;病灶内密集的细小毛细血管分支结构逐渐稀疏;视网膜层间积液和 PED 逐渐消失。OCTA 可以直观清晰显示黄斑部视网膜结构和 CNV

病灶形态,这种直观对比可以为 wARMD 患者抗 VEGF 药物治疗应答情况提供可靠依据,这与周丽等^[12]研究报道一致。

近年来,随着 OCTA 技术的日臻成熟,OCTA 从定性评估 CNV 逐渐转变为定性定量联合评估 CNV^[13],不仅可以提供视网膜和脉络膜血管无创性三维血管造影,而且可以测量 CNV 的病灶面积和血流面积。OCTA 被越来越多地用来检查和监测 wARMD 的 CNV 发生、发展及其变化情况^[14-17]。如何安全、有效地判断 wARMD 的活动性及治疗效果,为临床治疗提供参考依据,成为临床上的迫切需求。Faatz 等^[18]采用 OCTA 观察分析了 27 例 27 眼 wARMD 患者接受抗 VEGF 药物治疗前后的 CNV 变化情况,发现治疗后 CMT 改变与 CNV 面积、CNV 总长度和 CNV 毛细血管数量成正相关。Faatz 等^[19]利用 OCTA 比较分析了 28 例 28 眼 wARMD 患者接受抗 VEGF 药物治疗前后的 CNV 变化情况,发现治疗后 CNV 的血管长度和细小数量较治疗前显著下降,并且与治疗后 BCVA(LogMAR)和 CMT 呈正相关。刘瑛君等^[20]观察比较了 17 例 17 眼特发性脉络膜新生血管患者抗 VEGF 药物治疗前后 CNV 变化情况,发现治疗后 BCVA(LogMAR)与治疗前及治疗后 3mo CSA、CFA 呈正相关,与 CMT 无显著相关。在本研究中,我们对 wARMD 患者采用 3+prn 方案给予玻璃体腔注射康柏西普治疗,首次治疗后 3mo BCVA

(LogMAR)、CMT、CSA、CFA 较治疗前均有显著改善 ($P < 0.05$) ; 另外,我们还发现,wARMD 患者接受 3+prn 方案抗 VEGF 药物治疗后 3mo BCVA(LogMAR) 与治疗前及治疗后 3mo CSA、CFA 呈正相关 ($P < 0.05$) 。因此,我们认为,CMT、CSA 和 CFA 值变化可以在一定程度上预测 wARMD 患者接受 3+prn 方案抗 VEGF 药物治疗效果情况,为 wARMD 的治疗和预后评估提供参考。

综上所述,本研究结果发现,OCTA 可以直观清晰显示 CNV 病灶形态,并提供 CMT、CSA、CFA 等指标数据,为 wARMD 的治疗和预后评估提供参考。但本组研究样本数量较少、分析因素有限、临床随访观察时间短,而且手动绘画 CNV 病灶不可避免地存在较大误差,因此我们期待今后检测设备仪器和数学运算模型的发展升级以及大样本量、多因数、长期随访观察分析,以期发现更敏感、更可靠的检测指标来监测 CNV 的发展变化情况,为 wARMD 的发生、发展及治疗预后判断提供参考。

参考文献

- 1 van Romunde SH, Polito A, Bertazzi L, et al. Long-term results of full macular translocation for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2015;122(7):1366-1374
- 2 龚静文, 蒋劲, 王秋, 等. 不同影像学检查在湿性老年性黄斑变性诊断、分型中的特点比较. *浙江医学* 2019;41(10):998-1006
- 3 Palejwala NV, Jia Y, Gao SS, et al. Detection of NONEXUDATIVE choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35:2204-2211
- 4 Roisman L, Zhang Q, Wang RK, et al. Optical coherence tomography angiography of asymptomatic neovascularization in intermediate age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2016;123:1309-1319
- 5 Souedan V, Souied EH, Caillaux V, et al. Sensitivity and specificity of optical coherence tomography angiography (OCT-A) for detection of choroidal neovascularization in real-life practice and varying retinal expertise level. *Int Ophthalmol* 2018;38:1051-1060
- 6 Takayama K, Ito Y, Kaneko H, et al. Comparison of indocyanine green angiography and optical coherence tomographic angiography in polypoidal choroidal vasculopathy. *Eye* 2017;31:45-52
- 7 Told R, Sacu S, Hecht A, et al. Comparison of SD-Optical coherence tomography angiography and indocyanine green angiography in type 1 and 2 neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis*

Sci 2018;59:2393-2400

- 8 Miere A, Oubraham H, Amoroso F, et al. Optical coherence tomography angiography to distinguish changes of choroidal neovascularization after anti-VEGF therapy: monthly loading dose versus pro re nata regimen. *J Ophthalmol* 2018;2018:3751702
- 9 李宁, 尹莎. 新型多靶点抗 VEGF 融合蛋白 Conbercept 治疗湿性年龄相关性黄斑变性的临床研究. *川北医学院学报* 2019;34(5):567-573
- 10 黄定国, 岑令平, 张安琳, 等. 频域光学相干断层扫描观察康柏西普治疗老年性黄斑变性患者黄斑结构的变化. *眼科新进展* 2018;38(12):1157-1160
- 11 李燕, 汪亮, 徐晓晨. OCTA 评价康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性的疗效. *国际眼科杂志* 2018;18(7):1305-1309
- 12 周丽, 吴培培, 徐晶, 等. OCTA 在脉络膜新生血管治疗效果评估中的应用. *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2019;21(3):175-180
- 13 原铭贞, 周慧颖, 陈有信. 光学相干断层扫描血管成像对玻璃体腔注射雷珠单抗治疗湿性年龄相关性黄斑变性的随访观察. *中国医学科学院学报* 2019;4(3):359-366
- 14 闵晓雪, 刘依琳, 周思睿, 等. 新生血管性老年性黄斑变性及近视性脉络膜新生血管患眼抗血管内皮生长因子药物治疗前后光学相干断层扫描血管成像对比观察. *中华眼底病杂志* 2019;35(1):36-39
- 15 许厚银, 郎胜坤, 韩国鸽, 等. OCTA 和 ICGA 在息肉样脉络膜血管病变中的应用对比. *国际眼科杂志* 2017;17(7):1362-1364
- 16 Xu D, Davila JP, Rahimi M, et al. Long-term progression of type 1 neovascularization in age-related macular degeneration using optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol* 2018;187:10-20
- 17 Cole ED, Ferrara D, Novais EA, et al. Clinical trial endpoints for optical coherence tomography angiography in neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2016;36(Suppl 1):S83-S92
- 18 Faatz H, Farecki ML, Rothaus K, et al. Changes in the OCT angiographic appearance of type 1 and type 2 CNV in exudative AMD during anti-VEGF treatment. *BMJ Open Ophthalmol* 2019;4(1):e000369
- 19 Faatz H, Farecki ML, Rothaus K, et al. Optical coherence tomography angiography of types 1 and 2 choroidal neovascularization in age-related macular degeneration during anti-VEGF therapy: evaluation of a new quantitative method. *Eye(Lond)* 2019;33(9):1466-1471
- 20 刘珏君, 陈长征, 易佐惠子, 等. 特发性脉络膜新生血管患眼抗血管内皮生长因子药物治疗后血流密度变化. *中华眼底病杂志* 2019;35(1):31-35