

引文格式:马为梅,雷晓琴,田芳,周荣乐.半剂量维替泊芬与半能量光动力疗法治疗慢性中心性浆液性脉络膜视网
膜病变[J].眼科新进展,2017,37(4):341-343. doi:10.13389/j.cnki.rao.2017.0086

【应用研究】

半剂量维替泊芬与半能量光动力疗法治疗慢性中心性浆液性脉络膜视网膜病变[△]

马为梅 雷晓琴 田芳 周荣乐

作者简介:马为梅,女,1983年12月出生,山东临沂人,硕士,主治医师。研究方向:眼底病,角膜病。联系电话:13572560560;E-mail:ebonite@126.com;ORCID:0000-0002-1203-2048

About MA Wei-Mei:Female, born in December 1983, Master degree, Attending doctor. Tel: 13572560560; E-mail: ebonite @ 126. com; ORCID: 0000-0002-1203-2048

收稿日期:2016-11-21
修回日期:2017-02-17
本文编辑:苗馨之

△基金项目:陕西省科技厅社会发展科技攻关项目(编号:2015SF232、2015SF085、2015SF106);西安市科技局社会发展引导计划-医学研究项目[编号:SF1513(3)]

作者单位:710004 陕西省西安市,西安市第四医院眼科

通讯作者:雷晓琴, E-mail: leixxqq@126.com, ORCID: 0000-0002-6372-3164

Received date: Nov 21, 2016
Accepted date: Feb 17, 2017

Foundation item: Science and Technology Research Project of Shaanxi Provincial Science and Technology Department (No: 2015SF232, 2015SF085, 2015SF106); Xi'an Municipal Science and Technology Bureau social development guide plan-medical research project [No: SF1513(3)]

From the Department of Ophthalmology, Xi'an No. 4 Hospital, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Responsible author: LEI Xiao-Qin, E-mail: leixxqq@126.com, ORCID: 0000-0002-6372-3164

Half-dose verteporfin and half-fluence photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy

MA Wei-Mei, LEI Xiao-Qin, TIAN Fang, ZHOU Rong-Le

【Key words】 photodynamic therapy; chronic central serous chorioretinopathy; verteporfin

【Abstract】 Objective To compare the efficacy and safety of half-dose verteporfin and half-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy (CSC). **Methods** The medical records of 42 patients (42 eyes) with chronic CSC were retrospectively reviewed. According to the difference of drug dose and laser parameters in the course of PDT, the patients were divided into two groups: half-dose group and half-fluence group. Half-dose group: 22 patients (22 eyes) received half-dose verteporfin (3 mg · m⁻²) and standard PDT (83 s, 50 J · cm⁻²). Half-fluence group: 20 patients (20 eyes) received full-dose verteporfin (6 mg · m⁻²) and half-fluence PDT (42 s, 25 J · cm⁻²). Patients were followed up at 1 month, 3 months, 6 months after PDT. The outcome measures was the proportion of eyes with complete resolution of subretinal fluid (SRF), the changes in best corrected visual acuity (BCVA) and central retinal thickness (CMT). **Results** At 6 months after PDT, 22 eyes (100%) that received half-dose PDT showed complete resolution of SRF, 19 eyes (95%) that received half-fluence PDT showed complete resolution of SRF. There was no statistical difference between two groups (P > 0.05). At 6 months after PDT, the mean BCVA improved 7.2 letters in half-dose group and 6.7 letters in half-fluence group. There was no statistical difference compared with the improvement of BCVA between two groups (P > 0.05). In half-dose group, mean baseline central retinal thickness was (351 ± 90) μm, which was decreased to (178 ± 55) μm after 6 months, respectively (P < 0.05). In half-fluence group, mean baseline central retinal thickness was (322 ± 96) μm, which was decreased to (181 ± 47) μm after 6 months, respectively (P < 0.05). None of the patients developed retinal pigment epithelium atrophy and CNV. **Conclusion** Half-dose verteporfin PDT and half-fluence PDT are effective and safe in the treatment of chronic CSC.

【中图分类号】 R774

【关键词】 光动力学疗法;慢性中心性浆液性脉络膜视网膜病变;维替泊芬

【摘要】 目的 比较半剂量维替泊芬光动力与半能量光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)对慢性中心性浆液性脉络膜视网膜病变(central serous chorioretinopathy, CSC)治疗的有效性和安全性。**方法** 回顾性队列病例研究。将我院门诊确诊为慢性CSC患者42例(42眼)纳入研究。根据患者PDT治疗过程中所接受的药物剂量和激光参数的不同分为半剂量和半能量组。半剂量组22例(22眼)接受半剂量维替泊芬(3 mg · m⁻²)和标准能量PDT(83 s, 50 J · cm⁻²)治疗。半能量组20例(20眼)接受全剂量维替泊芬(6 mg · m⁻²)和半能量PDT(42 s, 25 J · cm⁻²)治疗。PDT治疗后1、3、6个月随访,观察两组患者视网膜下液(subretinal fluid, SRF)完全吸收的比例,最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)变化和黄斑部视网膜厚度(central macular thickness, CMT)的变化。**结果** 治疗后6个月,半剂量组患者22眼(100%)SRF完全吸收,半能量患者19例(95%)SRF完全吸收,两组间治愈率比较差异无统计学意义(P > 0.05);治疗后6个月,半剂量组BCVA提高7.2字母,半能量组BCVA提高6.7个字母,BCVA提高字母数两组间比较差异无统计学意义(P > 0.05)。治疗前半剂量组CMT为(351 ± 90) μm,治疗后6个月降至(178 ± 55) μm,治疗前后比较差异有统计学意义(P < 0.05),半能量组CMT治疗前为(322 ± 96) μm,治疗后6个月降至(181 ± 47) μm,治疗前后比较差异有统计学意义(P < 0.05)。所有患者均未出现视网膜色素上皮萎缩、脉络膜新生血管形成等并发症。**结论** 半剂量维替泊芬光动力和PDT治疗慢性CSC同样安全有效。

慢性中心性浆液性脉络膜视网膜病变(central serous chorioretinopathy, CSC)常使用光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)治疗。PDT可降低慢性CSC患者脉络膜毛细血管通透性,促进脉络膜血管重建从而达到治疗效果,但关于PDT治疗参数的选择一直存在争议^[1-2]。有报道使用标准量PDT治疗CSC有效,但可引起脉络膜缺血、脉络膜新生血管等并发症^[3];改变光敏剂维替泊芬的剂量,使用半剂量维替泊芬PDT治疗慢性CSC安全有效^[4],但对于改变PDT的激光参数,降低光照能量,缩短激光照射时间,使用半能量PDT治疗慢性CSC却鲜有报道,本研究对比观察半剂量维替泊芬及半能量PDT治疗慢性CSC的短期安全性和有效性,现将结果报告如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 经眼底检查,荧光素眼底血管造影(fluorescein fundus angiography, FFA)、脉络膜血管吲哚氰绿造影(indocyanine green angiography, ICGA)及光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查并结合病史,将确诊为慢性CSC患者42例(42眼)纳入本研究,男35例,女7例。年龄31~54岁,平均年龄(47.8±5.4)岁。纳入标准:(1)男性或非妊娠女性;(2)年龄小于55岁;(3)FFA检查可见后极部视网膜高荧光,ICGA检查显示后极部脉络膜血管扩张和血管通透性增加,OCT检查显示视网膜神经上皮层和/或色素上皮层的浆液性脱离;(4)病程≥3个月;(5)既往无激光光凝、PDT治疗史。排除标准:(1)ICGA检查可见脉络膜新生血管、息肉样脉络膜血管病灶者;(2)卟啉症患者;(3)有糖皮质激素用药史者;(4)对光敏剂过敏者;(5)严重肝功能受损者。

1.2 方法 对22例(22眼)患者行半剂量维替泊芬PDT治疗,对20例(20眼)患者行半能量PDT治疗。所有患者均签署西安市第四医院伦理委员会批准的知情同意后书后进行PDT治疗。半剂量维替泊芬(诺华制药,美国)PDT组:按照体表面积计算维替泊芬的治疗剂量,静脉注入3 mg·m⁻²的维替泊芬,10 min注射完毕,于开始输注药物后15 min进行治疗,根据ICGA检查结果定位脉络膜血管扩张渗漏位置。采用波长为689 nm的PDT激光机(科以人,美国)进行治疗。治疗参数:600 mW·cm⁻²光照强度、50 J·cm⁻²光照能量、83 s照射时间,光斑直径为在病灶直径的基础上扩大1 mm。治疗后避光48 h。半能量PDT组:照体表面积按6 mg·m⁻²的剂量静脉注入维替泊芬,治疗参数:25 J·cm⁻²光照能量、42 s照射时间,光照强度、光斑直径同半剂量组。治疗后避光48 h。治疗后1、3、6个月复查,所有患者在治疗前及每次随访时均采用相同的设备和方法行最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、眼压、裂隙灯、检眼镜、OCT检查。治疗前及视网膜下液

(subretinal fluid, SRF)吸收不良或吸收后再次出现时,行FFA、ICGA检查,BCVA检查采用ETDRS视力表。根据OCT检查患眼SRF吸收情况。记录治疗后眼部及全身的并发症。分析治疗前及治疗后1、3、6个月患眼SRF、BCVA和黄斑部视网膜厚度(central macular thickness, CMT)的变化情况。

1.3 统计学分析 所有数据采用SPSS 13.0进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用Fisher确切概率检验比较两组患者治愈率差异;BCVA、CMT治疗前后比较采用Wilcoxon秩和检验;BCVA、CMT治疗后组间比较采用曼-惠特尼U检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基本情况 比较两组患者的性别、眼别、年龄、病程、治疗前CMT(见表1),差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 两组患者基本情况比较

组别	眼数	性别 (男/女)	眼别 (右/左)	年龄 /岁	病程 /个月	治疗前 CMT($L/\mu m$)
半剂量组	22	18/4	12/10	47.6±5.5	13.4±9.1	351±90
半能量组	20	17/3	11/9	48.1±5.3	15.2±10.4	322±96

2.2 SRF吸收情况及治愈率比较 治疗后3个月,OCT显示半剂量组19眼(19/22)治愈,半能量组18眼(18/20)治愈,即SRF完全吸收。半剂量组未治愈即SRF未完全吸收3眼再次接受半剂量PDT治疗后治愈;半能量组未治愈1眼再次接受半能量PDT治疗后治愈,另1例患者首次治疗未治愈后拒绝再次治疗,SRF持续存在。治疗后6个月,OCT显示半剂量组22眼(100%)治愈,半能量组19眼(95%)治愈,治愈率两组之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 BVCA结果 治疗前及治疗后1、3、6个月的BCVA结果见表2。同一时间点两组间比较,BCVA提高的字母数无明显差异($P > 0.05$)。治疗后1、3、6个月的BCVA较术前均明显提高,差异均有统计学意义(均为 $P < 0.05$)。治疗后6个月半剂量组BCVA提高7.2字母,半能量组BCVA提高6.7个字母,半剂量组有12眼(54.5%)BCVA提高≥5个字母,半能量组有10眼(50%)BCVA提高≥5个字母。半能量组有1眼(5%)因黄斑部SRF持续存在BCVA下降≥5个字母。

表2 两组患者BCVA(ETDRS字母数)比较

组别	治疗前	治疗后1个月	治疗后3个月	治疗后6个月
半剂量组	80.1±22.3	88.3±17.8*	88.1±20.1*	87.3±21.3*
半能量组	82.1±19.2	89.3±23.5*	89.6±20.6*	88.8±20.3*
P值	0.306	0.341	0.263	0.098

注:*为与治疗前比较, $P < 0.05$

2.4 CMT结果 治疗前及治疗后1、3、6个月OCT测量CMT结果见表3。组间比较,同一时间点CMT降低量无明显差异($P > 0.05$)。治疗后1、3、6个月

CMT 与术前比较均明显下降(均为 $P < 0.05$)。

表 3 两组患者 CMT 比较

组别	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
半剂量组($l/\mu\text{m}$)	351 \pm 90	190 \pm 59 *	185 \pm 65 *	178 \pm 55 *
半能量组($l/\mu\text{m}$)	322 \pm 96	183 \pm 43 *	177 \pm 49 *	181 \pm 47 *
P 值	0.643	0.811	0.843	0.882

注: * 为与治疗前比较, $P < 0.05$

2.5 不良反应 所有患者经 PDT 治疗后,未出现与治疗相关的全身不良反应,也未观察到视网膜色素上皮萎缩、脉络膜新生血管形成等并发症。

3 讨论

CSC 病因不明,目前认为是由于脉络膜缺血继发毛细血管扩张、通透性增高所致,按照病程可分为急性型、恢复型、迁延型和复发型,临床上将迁延型和复发型统称为慢性 CSC^[5]。慢性 CSC 由于其病情迁延,反复发作,常造成永久性的视力损害,因此需要进行积极干预。治疗方法包括药物治疗、激光光凝术和 PDT 治疗。药物治疗大部分没有明确的疗效,而对于黄斑区渗漏点进行激光光凝可能导致治疗后视力严重受损。PDT 治疗慢性 CSC 可降低脉络膜毛细血管通透性,促进脉络膜血管重建,从而消除其原发病理改变^[6]。但标准量 PDT 也可引起如视网膜色素上皮萎缩,脉络膜缺血,脉络膜新生血管的形成等明显的副作用^[7],因此临床上一直在探讨通过改变 PDT 治疗慢性 CSC 的参数来达到治疗效果同时降低治疗相关并发症的发生。既往研究表明,治疗 CSC 的维替泊芬剂量最低可降至标准量的 30%,低于此剂量的 PDT 治疗有效率明显下降^[8]。增加维替泊芬的剂量至标准量的 50% 对 CSC 的治疗效果更好,并且不增加并发症的发生率^[9]。REIBAL 等^[10]曾报道,低能量 PDT($83\text{ s}, 25\text{ J} \cdot \text{cm}^{-2}$)治疗 CSC 可使 BCVA 提高 0.31 logMAR 单位,并促进 91% 患者 SRF 吸收。吴敏等^[5]曾报道,使用半剂量维替泊芬($3\text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$),低能量 PDT($83\text{ s}, 25\text{ J} \cdot \text{cm}^{-2}$)治疗对于单纯黄斑区神经上皮脱离的慢性 CSC 是有效安全的。近年来,也有学者研究发现, PDT 治疗后脉络膜厚度明显下降,脉络膜血管通透性减小^[11]。但半能量 PDT($42\text{ s}, 25\text{ J} \cdot \text{cm}^{-2}$)对于慢性 CSC 的治疗却确鲜有报道。

本研究中治疗后 6 个月,半剂量组 22 眼(100%)治愈,半能量组 19 眼(95%)治愈,两组间治愈率比较差异无统计学意义。治疗后 1、3、6 个月两组患者 BCVA 字母数较治疗前均明显提高,同一时间点两组患者 BCVA 提高字母数无明显差异。ICGA 显示慢性 CSC 眼在治疗后脉络膜毛细血管扩张改善,通透性明显减轻。半剂量组有 3 眼,半能量组有 1 眼 SRF 持续存在,再次接受治疗后完全吸收,但视力提高不明显,表明 PDT 虽然可以封闭慢性 CSC 脉络膜渗漏病灶,降低脉络膜毛细血管通透性,但少数

病程长,SRF 吸收缓慢的患者无法获得明显的视力改善。本研究中半能量组有 1 眼黄斑部 SRF 持续存在,可见纤维索性渗出,因患者拒绝再次治疗,纤维索性渗出最终未完全吸收,患者视力下降。两组患者 PDT 治疗后 1、3、6 个月 CMT 与术前比较均明显下降,组间比较,同一时间点 CMT 降低量无明显差异。本研究结果表明,半剂量维替泊芬 PDT 和半能量 PDT 疗法均能安全有效地治疗慢性 CSC,促进 SRF 吸收,促进 CMT 降低并稳定,提高并稳定视力。且所有患者经 PDT 治疗后未出现与治疗相关的全身不良反应。

本研究仍然存在不足之处,如本研究为非前瞻性研究,样本量较小;随访时间仅有 6 个月,未能长期观察并进一步评估 PDT 治疗的安全性和有效性。虽然本研究表明半剂量维替泊芬 PDT 与半能量 PDT 治疗慢性 CSC 短期内均安全有效,但仍尚需大样本多中心随机对照研究进一步支持本研究结论。

参考文献

[1] NICHOLSON B, NOBLE J, FOROOGHIAN F, MEYERLE C. Central serous chorioretinopathy: update on pathophysiology and treatment[J]. *Surv Ophthalmol*, 2013, 58(2): 103-126.

[2] RUIZ-MORENO JM, LUGO FL, ARMADA F, SILVA R, MONTERO J, AREVALO JF, et al. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy[J]. *Acta Ophthalmol*, 2010, 88(3): 371-375.

[3] LEE PY, KIM KS, LEE WK. Severe choroidal ischemia following photodynamic therapy for pigment epithelial detachment and chronic central serous chorioretinopathy[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2009, 53(1): 52-56.

[4] 李鹏程,盛双燕,彭冲,张樱,王智. 半剂量光动力疗法治疗慢性中心性浆液性脉络膜视网膜病变[J]. 中华眼底病杂志, 2011, 27(4): 327-330.

LI PC, SHENG SY, PENG C, ZHANG Y, WANG Z. Half-dose photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy[J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2011, 27(4): 327-330.

[5] 吴敏,胡竹林,薛黎萍,李云琴,肖丽波. 半剂量维替泊芬和半能量 PDT 治疗慢性中心性浆液性脉络膜视网膜病变[J]. 眼科新进展, 2015, 35(7): 646-648.

WU M, HU ZL, XUE LP, LI YQ, XIAO LB. Half-dose verteporfin and half laser power PDT for chronic central serous chorioretinopathy[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2015, 35(7): 646-648.

[6] 吴秀秀,谢琳,游志鹏. 光动力治疗中心性浆液性脉络膜视网膜病变的研究进展[J]. 眼科新进展, 2016, 36(12): 1180-1183.

WU XX, XIE L, YOU ZP. Research progress on photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2016, 36(12): 1180-1183.

[7] CHAN WM, LAM DS, LAI TY, TAM BS, LIU TD, CHAN CK. Choroidal vascular remodelling in central serous chorioretinopathy after indocyanine green guided photodynamic therapy with verteporfin: a novel treatment at the primary disease level[J]. *Br J Ophthalmol*, 2003, 87(12): 1453-1458.

[8] ZHAO MW, ZHOU P, XIAO HX, LV YS, LI CA, LIU GD, et al. Photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy: the safe effective lowest dose of verteporfin[J]. *Retina*, 2009, 29(8): 1155-1161.

[9] ZHAO M, ZHANG F, CHEN Y, DAI H, QU J, DONG C, et al. A 50% vs 30% dose of verteporfin (photodynamic therapy) for acute central serous chorioretinopathy: one-year results of a randomized clinical trial[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2015, 133(3): 333-340.

[10] REIBALDI M, CARDASCIA N, LONGO A, FURINO C, AVITABILE T, FARO S, et al. Standard-fluence versus low-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy: a nonrandomized clinical trial[J]. *Am J Ophthalmol*, 2010, 149(2): 307-315.

[11] PRYDS A, LARSEN M. Choroidal thickness following extra foveal photodynamic treatment with verteporfin in patients with central serous chorioretinopathy[J]. *Acta Ophthalmol*, 2012, 90(8): 738-743.