

引文格式:陈莲,何珂,李晓清,姜钊,李璐希,张鹏.非那雄胺在慢性中心性浆液性脉络膜视网膜病变患者中的应用[J].眼科新进展,2020,40(5):474-477. doi:10.13389/j.cnki.rao.2020.0109

【应用研究】

非那雄胺在慢性中心性浆液性脉络膜视网膜病变患者中的应用

陈莲 何珂 李晓清 姜钊 李璐希 张鹏

作者简介:陈莲,女,1986年9月出生,湖北咸宁人,硕士研究生,主治医师。研究方向:青光眼及眼底病。联系电话:18189215937;E-mail: xiguajie@163.com; ORCID: 0000-0001-8888-8822

通信作者:张鹏,男,1974年11月出生,陕西人,博士,副主任医师。研究方向:眼底病及视神经疾病。联系电话:13186018890;E-mail: zhangpengfmmu@163.com; ORCID: 0000-0002-7826-540X

收稿日期:2019-07-05

修回日期:2019-09-02

本文编辑:付中静

作者单位:710018 陕西省西安市,西安市第三医院眼科,西北大学附属医院眼科

【摘要】 目的 评估非那雄胺治疗慢性中心性浆液性脉络膜视网膜病变(central serous chorioretinopathy, CSC)的有效性及安全性。方法 选取2017年3月至2019年6月在本院确诊的慢性CSC患者31例40眼,采用单臂试验对患者进行非那雄胺治疗。使用非那雄胺治疗后6个月,对患者的视网膜神经上皮层(retinal neuroepithelial layer, RNL)下积液状况, ETDRS视力以及黄斑中心凹视网膜厚度(central foveal thickness, CFT)进行检查。结果 非那雄胺治疗后1个月,有10眼(25.0%)RNL下积液完全消退。持续治疗2个月、3个月、4个月、5个月、6个月,分别有7眼(17.5%)、6眼(15.0%)、7眼(17.5%)、3眼(7.5%)及3眼(7.5%)RNL下积液消退,仅有4眼(10.0%)在治疗后6个月RNL下积液仍存在。患眼ETDRS视力:非那雄胺治疗后1个月为(50.00±16.11)个字母,与治疗前(46.16±16.67)个字母差异无统计学意义($P=0.2213$);治疗后2个月(53.39±14.67)个字母,较治疗前显著升高($P=0.0003$);治疗后3个月、4个月、5个月、6个月,分别为(57.39±12.76)个字母、(58.52±12.39)个字母、(59.13±10.76)个字母及(60.42±10.96)个字母,与治疗前相比差异均有统计学意义(均为 $P<0.0001$)。而患眼CFT自治疗后1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月分别为(274.10±22.74)μm、(273.00±17.22)μm、(263.50±12.81)μm、(263.90±10.62)μm、(259.70±12.48)μm及(252.60±11.00)μm,与治疗前(296.60±35.41)μm相比,差异均有统计学意义(均为 $P<0.05$)。所有患者均无服药后身体不适或并发症发生。结论 非那雄胺对于慢性CSC的治疗安全且有效,有望成为慢性CSC的治疗选择。

【关键词】 非那雄胺;慢性中心性浆液性脉络膜视网膜病变;光学相干断层扫描

【中图分类号】 R774.5

中心性浆液性脉络膜视网膜病变(central serous chorioretinopathy, CSC)是常见眼底病变之一,主要症状是视物变形、变暗或者视物变小。CSC多见于39~51岁的中年人群,其在男性中的发病率为9.9/10万,在女性中的发病率为1.7/10万,即CSC在男性中更为常见^[1-2]。有研究发现,CSC患者体内的睾酮水平较健康人升高,这可能是CSC患者中男性居多的重要原因^[3]。非那雄胺(Finasteride)为一种4-氮杂甾体化合物,是临床常用于治疗前列腺增生等

男性疾病的抗雄激素药物,它是睾酮代谢成为双氢睾酮过程中的细胞内酶-II型5α-还原酶的特异性抑制剂^[4]。由于非那雄胺可有效减少血液和前列腺内的双氢睾酮,因此,非那雄胺可能成为治疗慢性CSC的药物。本研究观察了非那雄胺治疗慢性CSC的有效性及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将2017年3月至2019年6月在西

pylene suture by the fish hook method, and then implanted into posterior chamber through 2.8 mm transparent corneal incision with a booster. The preset sutures were ligated and embedded in two reverse transparent keroscleral tunnel incisions. All patients were followed up for 6 months. Intraoperative and postoperative complications were observed, postoperative visual acuity and astigmatism were compared, and IOL position was observed by OPD-Scan III. **Results** The operation went smoothly in 27 eyes of 26 cases. There was no bleeding during operation; there was no surgical suture exfoliation or exposure after operation, no IOL tilt or displacement after operation. Postoperative corrected visual acuity: 1.0 in 2 eyes, 0.6-0.8 in 10 eyes, 0.4-0.5 in 12 eyes and 0.3 in 3 eyes. The postoperative astigmatism was (0.76±0.23) D, which had no difference with that before operation ($P=0.432$). The Tilt values measured by OPD-Scan III were 0.42±0.13, 0.45±0.15, 0.48±0.16 and 0.49±0.19 at postoperative 1 week, 1 month, 3 months and 6 months, respectively. There was no statistical significance at each time point (all $P>0.05$). **Conclusion** The application of reverse scleral tunnel incision has the advantages of light injury, good suture embedding and small astigmatism after operation. Furthermore, the fishhook line method is safe and has a good stability of IOL fixation. So, it is a good improved method for ciliary sulcus suture fixation of IOL.

【Key words】 reverse keroscleral tunnel incision; fishhook line method; ciliary sulcus fixation; IOL

安市第三医院确诊为慢性 CSC 患者 31 例 40 眼纳入本单臂研究。患者年龄 35 ~ 61 (51.54 ± 11.73) 岁,病程最短为 3 个月,最长为 10 a 4 个月。纳入标准:(1)年龄 18 ~ 65 岁;(2)男性,CSC 病程 ≥ 3 个月;(3)光学相干断层扫描(optical coherence tomography,OCT)检查提示视网膜神经上皮层(retinal neuroepithelial layer,RNL)下积液累及黄斑中心凹;(4)荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography,FFA)检查提示视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium,RPE)有荧光素渗漏灶;(5)晨起空腹抽血查肝功能及肾功能正常;(6)患者已签署知情同意书。排除标准:(1)有眼部外伤史以及系统性疾病如糖尿病、高血压;(2)患眼接受过视网膜激光光凝、光动力疗法(photodynamic therapy,PDT)以及眼内抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)注射;(3)有全身糖皮质激素治疗史。本研究符合《赫尔辛基宣言》,并通过医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 非那雄胺治疗方案 患者每天口服非那雄胺片 5 mg(规格:每片 5 mg;杭州默沙东制药公司),每天 1 次,共 3 ~ 6 个月。在 3 个月时若 OCT 检查示患眼 RNL 下积液完全消退,FFA 图像示 RPE 无荧光素渗漏,则患者停止口服非那雄胺片,但仍接受每个月随访检查。若口服非那雄胺片 3 个月时患眼 RNL 下积液仍存在,则患者继续口服非那雄胺片,接受每个月随访检查,共 6 个月。

检查指标:在治疗前和治疗后 3 个月、6 个月时,

患者进行 FFA 检查,并记录静息状态下脉搏、体温、血压。抽取晨起空腹血,在西安市第三医院检验科行全血细胞分析、肝功能及肾功能检查。

1.2.2 OCT 检查 由同一位医师使用频域 OCT 检查仪(CIRRUS HD-OCT 500 型,德国蔡司公司)对病变区域进行常规线性扫描外,在黄斑中心凹自动居中(Fovea Finder)状态下,用黄斑厚度地图(macular cube)模式(512 × 128 扫描容积)自动获得黄斑中心凹视网膜厚度(central foveal thickness,CFT;自内界膜至 RPE 层)。

1.3 随访 患者入组后由专人负责每个月随访 1 次,至治疗后 6 个月。随访内容:患者双眼 ETDRS 视力、眼压、裂隙灯显微镜、OCT 以及眼底彩色照像。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。计数资料用(n,%)表示,采用卡方检验。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用重复测量数据的方差分析,分析治疗前后 ETDRS 视力及 CFT 变化,两两比较采用 LSD-*t* 检验。检验水准:α = 0.05。

2 结果

2.1 慢性 CSC 患者非那雄胺治疗前后 RNL 下积液变化 40 眼中有 10 眼(25.0%)RNL 下积液在非那雄胺治疗后 1 个月完全消退,分别有 7 眼(17.5%)和 6 眼(15.0%)RNL 下积液在治疗后 2 个月、3 个月消退。OCT 检查显示该 23 眼(57.5%)RNL 在非那雄胺停用后的 4 ~ 6 个月仍保持平伏,FFA 检查未见 RPE 荧光素渗漏。见图 1。

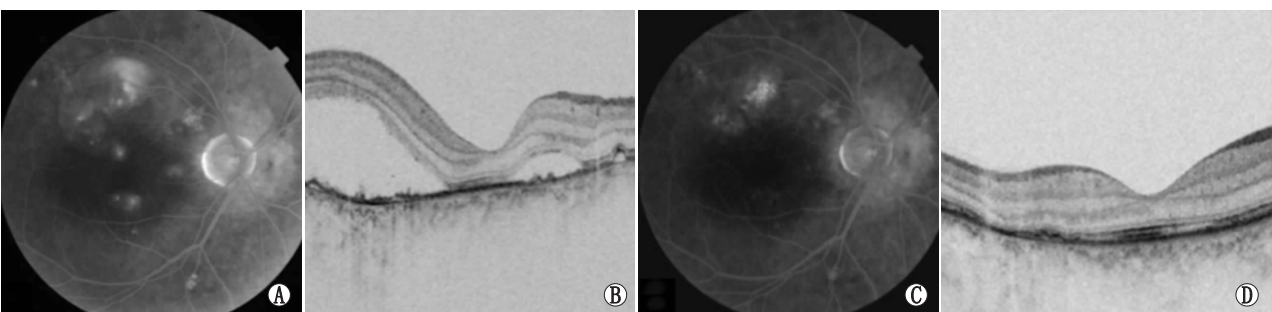


图 1 一例 47 岁男性慢性 CSC 患者经非那雄胺治疗前后眼底 FFA 及 OCT 图像 A: 治疗前,FFA 检查示右眼 RPE 有多处荧光素渗漏,累及黄斑;B: 治疗前,OCT 检查示右眼黄斑 RNL 下积液及数处 RPE 脱离;C: 治疗后 2 个月,FFA 检查示右眼后极部 RPE 有多处窗样荧光灶(RPE 萎缩或脱色素);D: 治疗后 2 个月,OCT 检查示右眼 RNL 下积液已完全消退

17 眼(42.5%)RNL 下积液在治疗后 3 个月仍存在,故该 17 眼仍持续接受非那雄胺治疗直至治疗后 6 个月。7 眼(17.5%)RNL 下积液在治疗后 4 个月消退,分别有 3 眼(7.5%)在治疗后 5 个月、6 个月 RNL 下积液完全消退,另有 4 眼(10.0%)在治疗后 6 个月仍存在 RNL 下积液,FFA 检查显示,病变区域内有荧光素渗漏。

在完成 6 个月随访的 40 眼中,共 36 眼 RNL 下积液完全消退,仅 4 眼 RNL 下积液仍然存在,治疗总有效率为 90.0%,所有患者均无服药后身体不适或并发症发生。

2.2 慢性 CSC 患者非那雄胺治疗前后视力变化

在治疗前患眼 ETDRS 视力为(46.16 ± 16.67)个字母。治疗后 1 个月视力与治疗前相比差异无统计学

意义($P=0.221\ 3$)。治疗后2个月视力与治疗前相比差异有统计学意义($P=0.000\ 3$)。治疗后3个月直至随访结束时(治疗后6个月),患者EDTRS视力仍在持续升高,与治疗前相比差异均有统计学意义(均为 $P<0.000\ 1$)。见表1。

表1 慢性CSC患者非那雄胺治疗前后患眼视力变化情况

时间	EDTRS 视力/个字母	P 值*
治疗后1个月	50.00 ± 16.11	0.221 3
治疗后2个月	53.39 ± 14.67	0.000 3
治疗后3个月	57.39 ± 12.76	<0.000 1
治疗后4个月	58.52 ± 12.39	<0.000 1
治疗后5个月	59.13 ± 10.76	<0.000 1
治疗后6个月	60.42 ± 10.96	<0.000 1

注: *: 与治疗前相比

2.3 慢性CSC患者非那雄胺治疗前后CFT变化

非那雄胺治疗后1个月,患眼CFT较治疗前253~376(296.60 ± 35.41) μm 显著降低,差异有统计学意义($P=0.014\ 8$),并持续改善至随访结束(治疗后6个月),见表2。

表2 慢性CSC患者非那雄胺治疗前后患眼CFT变化情况

时间	CFT/ μm	P 值*
治疗后1个月	274.10 ± 22.74	0.014 8
治疗后2个月	273.00 ± 17.22	0.044 8
治疗后3个月	263.50 ± 12.81	<0.000 1
治疗后4个月	263.90 ± 10.62	<0.000 1
治疗后5个月	259.70 ± 12.48	<0.000 1
治疗后6个月	252.60 ± 11.00	<0.000 1

注: *: 与治疗前相比

3 讨论

CSC发生与多种因素有关,如高血压、幽门螺杆菌感染、阻塞性睡眠呼吸障碍、皮质类固醇摄入或分泌增加以及A型性格等^[5]。这些因素可导致自主神经功能以及儿茶酚胺分泌紊乱,从而使脉络膜动脉痉挛,出现脉络膜缺血、通透性增强,并继而因脉络膜静脉压升高使得RPE紧密连接受损或RPE失代偿,导致脉络膜渗液在黄斑区RNL下积存^[6]。虽然CSC具有自限性^[5],但病程超过3个月以上的慢性CSC患者,可因病变区域内长期的积液存在而引起黄斑囊样水肿和变性,使光感受器受损和/或RPE萎缩,最终导致患眼对比敏感度以及中心视力永久受损^[7]。针对病程较长的慢性CSC而言,目前已有多种治疗方案可供临床选择,且其疗效均已被研究所证实。如阈下微脉冲激光,以其短脉冲、低能量的特点作用于RPE,促使RPE屏障功能恢复,加快RNL下积液消退,缩短病程^[8],但微脉冲激光

仅作用于RPE且在治疗过程中因光斑不可见,如何在临床上针对不同个体选择合适的激光能量及治疗参数等仍有待研究。半剂量或更低剂量的PDT近年来也被应用于慢性CSC的治疗。对患者注射半剂量或更低剂量的光敏剂维替泊芬后,借助激光照射部分发生的光化学反应可有效封闭慢性CSC脉络膜渗漏病灶、降低脉络膜毛细血管通透性,促使视网膜下积液消退^[9],但PDT治疗需要吲哚菁绿血管造影引导,而且PDT对于CSC的治疗目前仍处于临床探索阶段^[10]。

非那雄胺片是前列腺增生的治疗用药,因其疗效显著且具有极好的安全性而在全球广泛使用。已有研究报道^[11-12],非那雄胺治疗慢性CSC具有安全、有效等优点。Moisseiev等^[12]还将女性CSC患者纳入研究对象,并证实非那雄胺对于女性CSC患者同样安全、有效。但目前国内类似报道尚少。我们从伦理学角度出发,在本研究中仅纳入男性患者作为研究对象,并参照前列腺肥大的相关治疗方案,即患者每天仅口服非那雄胺5 mg(每天1次),对31例(40眼)慢性CSC患者进行治疗。本研究结果显示,40眼中有10眼(25.0%)在非那雄胺治疗后1个月黄斑部RNL下积液即消退,共有23眼(57.5%)在治疗后3个月RNL下积液消退,直至随访结束均未复发,治疗后每个月患眼CFT厚度与治疗前相比差异均有统计学意义。比较患眼治疗前后平均EDTRS视力发现,患眼每个月平均EDTRS视力均显著升高,自治疗后2个月起,平均EDTRS视力与治疗前相比差异均有统计学意义。在为期6个月的治疗期内,非那雄胺治疗的总有效率达90.0%(36/40),仅4眼(10.0%)在治疗结束时RNL下积液依然存在,视力也无明显改善。在随访期间,所有患者均无并发症发生。这些结果与Yang等^[11]和Moisseiev等^[12]的研究结果相一致。

与PDT、微脉冲激光或抗VEGF药物眼内注射等治疗方法相比较,口服非那雄胺治疗慢性CSC过程简单、安全且有效。因其治疗具有患者经济负担小、临床顺应性高等优点,更适用于基层医院对慢性CSC的治疗。同时,根据本研究结果,从有效改善患者视力的角度出发,我们建议对慢性CSC患者使用非那雄胺治疗的时间应持续2~3个月以上,停药时间以OCT检查显示RNL下积液完全消退为依据。若患者持续口服非那雄胺6个月后视网膜下积液仍然存在,可转换其他治疗方案,如进行PDT治疗等。

综上所述,非那雄胺治疗慢性CSC具有安全、有效、经济等优点。但由于本研究仅纳入了男性患者,而且样本量较少,随访观察时间有限。故有关非那雄胺治疗慢性CSC的长期疗效及其作用机制等仍需进行大样本量、多中心性的临床研究证实。

参考文献

[1] MANAYATH G J,RANJAN R,KARANDIKER S S,SHAH V S,

- SARAVANAN V R, NARENDRA V. Central serous chorioretinopathy: Current update on management [J]. *Oman J Ophthalmol*, 2018, 11 (3): 200-206.
- [2] TSAI D C, CHEN S J, HUANG C C, CHOU P, CHUNG C M, HUANG P H, *et al*. Epidemiology of idiopathic central serous chorioretinopathy in Taiwan, 2001-2006: A population-based study [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (6): e66858.
- [3] 唐娜, 王敏, 燕振国, 岳红云, 冯建宇, 卢卓锦. 血清中睾酮和雌激素水平与中心性浆液性脉络膜视网膜病变的关系 [J]. *中华眼底病杂志*, 2010, 26 (1): 55-57.
- TANG N, WANG M, YAN Z G, YUE H Y, FENG J Y, LU Z J. The relationship between the level of testosterone and estradiol in serum and central serous chorioretinopathy [J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2010, 26 (1): 55-57.
- [4] GRIESHABER M C, STAUB J J, FLAMMER J. The potential role of testosterone in central serous chorioretinopathy [J]. *Br J Ophthalmol*, 2007, 91 (1): 118-119.
- [5] CHATZIRALLI I, KABANAROU S A, PARIKAKIS E, CHATZIRALLIS A, XIROU T, MITROPOULOS P. Risk factors for central serous chorioretinopathy: multivariate approach in a case-control study [J]. *Curr Eye Res*, 2017, 42 (7): 1069-1073.
- [6] PANG C E, SHAH V P, SARRAF D, FREUND K B. Ultra-wide-field imaging with autofluorescence and indocyanine green angiography in central serous chorioretinopathy [J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 158 (2): 362-371.
- [7] BUJARBORUA D. Long-term follow-up of idiopathic central serous chorioretinopathy without laser [J]. *Acta Ophthalmol Scand*, 2001, 79 (4): 417-421.
- [8] 连海燕, 宋艳萍. 阈下微脉冲激光光凝对慢性中心性浆液性脉络膜视网膜病变的疗效分析 [J]. *眼科*, 2017, 26 (3): 185-190.
- LIAN H Y, SONG Y P. Efficacy of subthreshold micropulse yellow laser (577 nm) photocoagulation for chronic central serous chorioretinopathy [J]. *Ophthalmol CHN*, 2017, 26 (3): 185-190.
- [9] BREUKINK M B, MOHR J K, OSSEWAARDE-VAN NOREL A, DEN HOLLANDER A I, KEUNEN J E, HOYING C B, *et al*. Half-dose photodynamic therapy followed by diode micropulse laser therapy as treatment for chronic central serous chorioretinopathy: evaluation of a prospective treatment protocol [J]. *Acta Ophthalmol*, 2016, 94 (2): 187-197.
- [10] LAI F H, NG D S, BAKTHAVATSALAM M, CHAN V C, YOUNG A L, LUK F O, *et al*. A multicenter study on the long-term outcomes of half-dose photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy [J]. *Am J Ophthalmol*, 2016, 170: 91-99.
- [11] YANG D, ELIOTT D. Systemic mineralocorticoid antagonists in the treatment of central serous chorioretinopathy [J]. *Semin Ophthalmol*, 2017, 32 (1): 36-42.
- [12] MOISSEIEV E, HOLMES A J, MOSHIRI A, MORSE L S. Finasteride is effective for the treatment of central serous chorioretinopathy [J]. *Eye (Lond)*, 2016, 30 (6): 850-856.

Clinical effect of Finasteride on chronic central serous chorioretinopathy

CHEN Lian, HE Ke, LI Xiaoqing, JIANG Zhao, LI Luxi, ZHANG Peng

Department of Ophthalmology, Xi'an No. 3 Hospital, the Affiliated Hospital of Northwest University, Xi'an 710018, Shaanxi Province, China

Corresponding author: ZHANG Peng, E-mail: zhangpengfmmu@163.com

[Abstract] Objective To evaluate the efficacy and safety of Finasteride treatment in patients with chronic central serous chorioretinopathy (CSC). **Methods** In the context of a prospective single-arm trial, 31 patients (40 eyes) diagnosed with chronic CSC in our hospital from March 2017 to June 2019 received Finasteride treatment. The status of retinal neuroepithelial layer (RNL) fluid, early treatment of diabetic retinopathy study (ETDRS) vision and central foveal thickness (CFT) were examined 6 months after Finasteride treatment. **Results** Totally 10 eyes (25.0%) had complete resolution of RNL fluid at the first month after Finasteride treatment. There were 7 eyes (17.5%), 6 eyes (15.0%), 7 eyes (17.5%), 3 eyes (7.5%) and 3 eyes (7.5%) with resolution of RNL fluid at 2, 3, 4, 5 and 6 months after continuous treatment, respectively, and only 4 eyes (10.0%) still had RNL fluid 6 months after treatment. The mean ETDRS vision: (50.00 ± 16.11) letters at the first month of finasteride treatment, which had no significant difference with (46.16 ± 16.67) letters before treatment ($P=0.2213$); (53.39 ± 14.67) letters at the second month of treatment, which was significantly higher than that before treatment ($P=0.0003$); (57.39 ± 12.76), (58.52 ± 12.39), (59.13 ± 10.76) and (60.42 ± 10.96) letters at 3, 4, 5 and 6 months after treatment, respectively, which were obviously higher than that before treatment (all $P<0.0001$). The CFT of affected eyes were (274.10 ± 22.74) μm, (273.00 ± 17.22) μm, (263.50 ± 12.81) μm, (263.90 ± 10.62) μm, (259.70 ± 12.48) μm and (252.60 ± 11.00) μm at 1, 2, 3, 4, 5 and 6 months after treatment, all of which had significant difference with (296.60 ± 35.41) μm before treatment (all $P<0.05$). No adverse events occurred in the patients during treatment. **Conclusion** Finasteride is a safe and effective treatment for chronic CSC. It may be an alternative way for management of chronic CSC.

[Key words] Finasteride; chronic central serous chorioretinopathy; optical coherence tomography