

OCTA 在玻璃体腔注射雷珠单抗治疗病理性近视脉络膜新生血管中的应用

蔡萌, 田野, 王雅丽, 沈策英

作者单位: (450006) 中国河南省郑州市, 暨南大学附属郑州医院
郑州市第二人民医院

作者简介: 蔡萌, 毕业于中山大学中山眼科中心, 硕士, 住院医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 蔡萌. 494040188@qq.com

收稿日期: 2017-02-06 修回日期: 2017-08-18

Role of optical coherence tomography angiography in myopic choroidal neovascularization after intravitreal injections of Ranibizumab

Meng Cai, Ye Tian, Ya-Li Wang, Ce-Ying Shen

Zhengzhou Hospital, Jinan University; Zhengzhou Second Hospital, Zhengzhou 450006, Henan Province, China

Correspondence to: Meng Cai. Zhengzhou Hospital, Jinan University; Zhengzhou Second Hospital, Zhengzhou 450006, Henan Province, China. 494040188@qq.com

Received: 2017-02-06 Accepted: 2017-08-18

Abstract

• **AIM:** To investigate the change of myopic choroidal neovascularization treated by ranibizumab and evaluate their value in monitoring the effect of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy.

• **METHODS:** The study enrolled 30 patients (30 eyes) diagnosed with myopic choroidal neovascularization. All affected eyes were treated with intravitreal ranibizumab 0.05mL (10mg/mL). Best corrected visual acuity (BCVA), non-contact tonometer, ophthalmoscope, fundus fluorescein angiograph (FFA) and OCTA were evaluated monthly until 6mo. The changes of BCVA and central macular thickness (CMT) were compared at 1, 3 and 6mo after treatment.

• **RESULTS:** All patients received an average of 1.70 ± 0.65 injections. BCVA was 0.96 ± 0.17 (LogMAR) before therapy, and BCVA 1, 3 and 6mo after treatment respectively improved by 0.23 ± 0.09 , 0.34 ± 0.07 , 0.38 ± 0.11 . The differences were significant ($t = 5.461, 8.191, 8.894$; $P < 0.05$). Mean CMT decreased from $281.07 \pm 13.72 \mu\text{m}$ to $261.33 \pm 13.13 \mu\text{m}$, $243.47 \pm 16.65 \mu\text{m}$, $234.73 \pm 17.52 \mu\text{m}$ respectively 1, 3 and 6mo after treatment, showing significant differences ($t = 12.007, 13.360, 9.531$; $P < 0.05$). OCTA revealed a progressively smaller vascular lesion and reduction in capillary density.

• **CONCLUSION:** Intravitreal ranibizumab for CNV secondary to pathologic myopia is effective and safe; OCTA is a noninvasive and time-saving new technology, and it also is a promising tool for clinicians to make preliminary diagnosis and assess treatment efficacy in the follow-up visits.

• **KEYWORDS:** optical coherence tomography angiography; myopic choroidal neovascularization; anti-VEGF drugs; ranibizumab

Citation: Cai M, Tian Y, Wang YL, *et al.* Role of optical coherence tomography angiography in myopic choroidal neovascularization after intravitreal injections of Ranibizumab. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(10):1945-1948

摘要

目的: 利用光学相干断层扫描血管造影技术观察病理性近视脉络膜新生血管抗 VEGF 治疗期间的变化, 探讨其在监测抗 VEGF 治疗过程的意义。

方法: 本研究纳入临床确诊病理性近视脉络膜新生血管患者 30 例 30 眼。对患眼行玻璃体腔注射 10mg/mL 雷珠单抗 0.05mL, 治疗后每月随访病情, 随访时间为 6mo, 每次随访均行最佳矫正视力 (BCVA)、眼压、裂隙灯、前置镜眼底检查、OCTA 检查。比较治疗前、治疗后 1、3、6mo 患者 BCVA 及黄斑中心视网膜厚度 (CMT)。

结果: 所有患者平均玻璃体腔注射 1.70 ± 0.65 次。治疗前平均最佳矫正视力 (LogMAR) 为 0.96 ± 0.17 , 治疗后 1、3、6mo 视力分别提高了 0.23 ± 0.09 、 0.34 ± 0.07 、 0.38 ± 0.11 , 差异均有统计学意义 ($t = 5.461, 8.191, 8.894$, $P < 0.05$)。治疗前平均 CMT 为 $281.07 \pm 13.72 \mu\text{m}$, 治疗后 1、3、6mo 分别下降了 19.73 ± 9.02 、 37.62 ± 15.41 、 $46.15 \pm 25.16 \mu\text{m}$, 差异均有统计学意义 ($t = 12.007, 13.360, 9.531$, $P < 0.05$)。注射后 OCTA 显示 CNV 血管网直径缩小, 密度降低。

结论: 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗病理性近视脉络膜新生血管疗效显著、安全性高; OCTA 能无创、快速获得视网膜和脉络膜血管图像, 为诊断病理性近视脉络膜新生血管和监控其治疗效果提供有力工具。

关键词: 光学相干断层扫描血管造影; 病理性近视脉络膜新生血管; 抗 VEGF 药物; 雷珠单抗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.10.38

引用: 蔡萌, 田野, 王雅丽, 等. OCTA 在玻璃体腔注射雷珠单抗治疗病理性近视脉络膜新生血管中的应用. 国际眼科杂志 2017; 17(10):1945-1948

0 引言

脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)是导致病理性近视人群严重视力损害的常见并发症,其发生率为5.2%~11.3%^[1]。目前许多临床研究证实抗 VEGF 药物雷珠单抗在治疗病理性近视脉络膜新生血管(myopic choroidal neovascularization, mCNV)等疾病疗效显著,现已成为治疗 mCNV 的主要方法之一。光学相干断层扫描血管造影(optical coherence tomography angiography, OCTA)是一种无创、快速获得视网膜和脉络膜血管图像的新方法。能够提供不同层面生理或病理血管的大小、结构、位置的高分辨率三维图像^[2-3]。我们采用该技术对病理性近视 CNV 进行测量,为脉络膜新生血管改变提供客观证据,以期对疾病进行更早期的干预。

1 对象和方法

1.1 对象 收集 2015-12/2016-05 于郑州市第二人民医院确诊为病理性近视脉络膜新生血管并进行玻璃体腔注射雷珠单抗患者 30 例 30 眼,其中男 12 例 12 眼,女 18 例 18 眼。年龄 25~63(平均 46.20±11.37)岁。病程 7d~2mo,平均 27.61±17.54d。屈光度-7.00~-21.00(平均-12.63±3.14)D,眼轴 26.65~31.79(平均 28.03±2.13)mm。FFA 检查 25 眼(83%)黄斑中心凹下 CNV,5 眼(17%)黄斑中心凹旁 CNV。2 眼(7%)出现黄斑区出血。本研究经医院伦理委员会批准;所有患者均知情并签署治疗同意书。纳入标准:屈光度≥-6.00D;眼轴≥26.5mm;眼底检查有漆裂纹、近视弧形斑、视网膜脉络膜萎缩等病理性近视改变;黄斑中心凹下或中心凹旁活动性脉络膜新生血管病灶;未接受过 PDT 或抗 VEGF 治疗。FFA 检查见早期高荧光及晚期荧光渗漏,OCT 检查见黄斑部高反射信号病灶。排除标准:既往患有年龄相关性黄斑变性(AMD),眼底的炎性病变、血管样条纹、中心性渗出性脉络膜视网膜病变等其他原因引起的黄斑 CNV;合并糖尿病性视网膜病变、视网膜静脉阻塞等视网膜血管疾病者;既往曾接受玻璃体腔注射药物 3mo 内或曾接受 PDT 治疗者;既往曾行眼部手术者。

1.2 方法 所有患者均行最佳矫正视力(BCVA)、眼压、裂隙灯、前置镜眼底检查、眼 A 超、眼 B 超、荧光素眼底血管造影(FFA)、OCTA 检查。BCVA 采用最小分辨角对数(LogMAR)视力。FFA 检查采用共聚焦激光眼底造影仪 HRA-2, OCTA 采用 RTVue XR Avanti,扫描光源 840nm,扫描速度 7 000A/s,轴向分辨率 5μm,横向分辨率 15μm,黄斑区扫描范围 3mm×3mm,如果不能获得完整 CNV 图像则改为 6mm×6mm,10mm 长 B 扫描和视网膜图用于获得黄斑中心视网膜厚度(central macular thickness, CMT)数据。注射按常规内眼手术要求操作,20g/L 盐酸丙美卡因行表面麻醉后,分别用 50g/L 聚维酮碘和生理盐水冲洗结膜囊,30G 注射针头于患者颞上方角膜缘后 3.5mm 处睫状体平坦部进针,注射雷珠单抗 0.05mL(10mg/mL),抗生素眼膏点眼、包扎。术后氧氟沙星滴眼液点眼,4 次/d,连续 1wk。玻璃体腔注射雷珠单抗后每月随访病情,随访时间为 6mo,每次随访均行 BCVA、眼压、裂隙灯、前置镜眼底检查、OCTA 检查,观察比较 BCVA 和黄斑中心凹视网膜厚度(CMT)。

表 1 治疗前后 BCVA 和 CMT 变化

时间	BCVA	CMT(μm)
治疗前	0.96±0.17	281.07±13.72
治疗后 1mo	0.73±0.25	261.33±13.13
治疗后 3mo	0.62±0.24	243.47±16.65
治疗后 6mo	0.58±0.25	234.73±17.52
F	8.231	9.476
P	<0.001	<0.001

统计学分析:采用 SPSS 19.0 进行统计分析。数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,对治疗前后的 BCVA、CMT 比较采用重复测量数据的方差分析。治疗后不同时间点 BCVA、CMT 与治疗前比较采用 LSD-t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 最佳矫正视力和黄斑中心视网膜厚度 治疗前,治疗后 1、3、6mo 平均 BCVA 见表 1,分别提高了 0.23±0.09、0.34±0.07、0.38±0.11,差异均有统计学意义($t=5.461$ 、8.191、8.894, $P<0.05$)。治疗后 1、3、6mo 平均 CMT 分别为 261.33±13.13、243.47±16.65、234.73±17.52μm,分别下降了 19.73±9.02、37.62±15.41、46.15±25.16μm,差异均有统计学意义($t=12.007$ 、13.360、9.531, $P<0.05$),见表 1。

2.2 眼底观察结果 CNV 眼底照相显示黄斑区黄白色病灶,近视弧,脉络膜萎缩(图 1A);在 FFA 上表现为早期见高荧光(图 1B),晚期见大量荧光素渗漏(图 1C)。OCTA 显示外层视网膜上脉络膜新生血管(图 2A),OCT-B 扫描可见神经上皮层下见高反射信号,RPE 层局部隆起(图 2D)。玻璃体腔注射雷珠单抗后 1mo, OCTA 明显显示 CNV 血管网直径缩小,密度降低(图 2B),OCT-B 扫描可见高反射凸起降低(图 2E)。但是 2mo 后复查,CNV 复发,血管网直径增大,密度增加,RPE 隆起增高(图 2C、F),需要继续治疗。

2.3 治疗次数 患者 12 眼(40%)接受 1 次注射,15 眼(50%)接受 2 次注射,3 眼(10%)接受 3 次注射,平均治疗次数为 1.70±0.65 次。

2.4 并发症 随访期间所有患者均未出现与治疗相关的并发症,未见全身不良反应。

3 讨论

病理性近视是黄斑病变视力丧失的主要原因之一,而且 CNV 是病理性近视最常见的并发症之一^[4]。据报道年龄小于 50 岁的 CNV 患者中 mCNV 可能占大约 62%^[5]。因而尽可能早的诊断 mCNV 对能否及时挽救患者的视力非常重要。

在过去的 40a, FFA 在临床实践中对视网膜血管疾病的诊断和评估非常重要。然而 FFA 有创且需要注入荧光染料,可能产生如恶心、过敏及血管迷走反应等副作用^[6-7],并且怀孕、严重肝、肾功能损伤等患者禁忌行此类检查,极大地限制了其应用。此外,FFA 耗时,需要患者配合度高,在检查过程中也会造成不便。

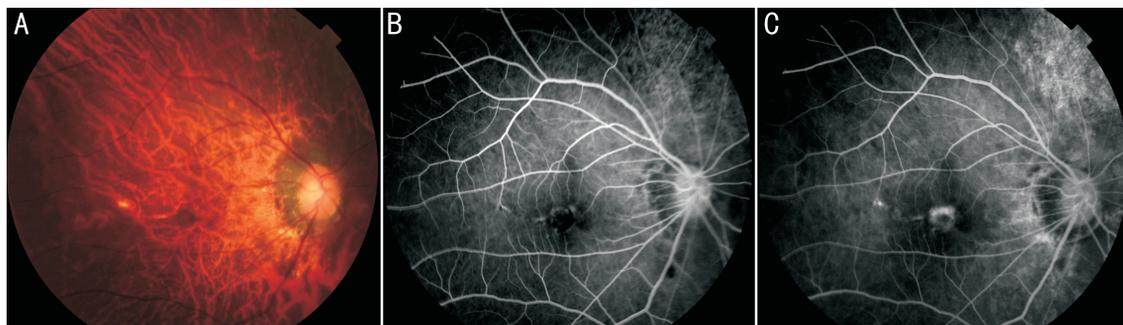


图1 病理性近视患者眼底照相及 FFA A:眼底照相显示黄斑区见黄白色病灶,近视弧,脉络膜萎缩;B:FFA 早期见高荧光;C:FFA 晚期见荧光渗漏。

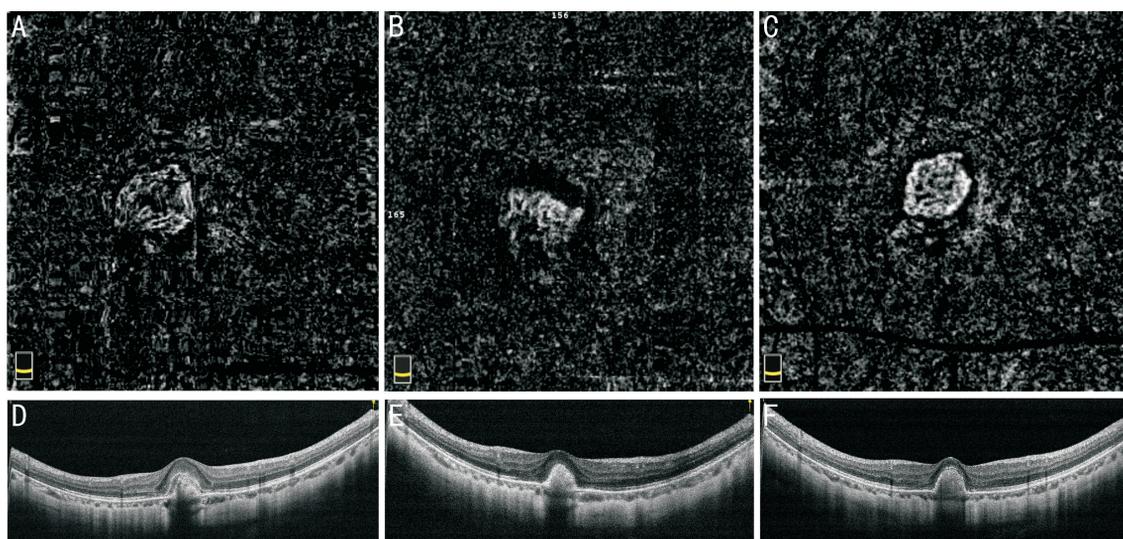


图2 玻璃体腔注射雷珠单抗前后 CNV 的 OCTA 变化 A:治疗前 OCTA 显示新生血管;B:第一次注药后 1mo 新生血管血流面积较术前减少;C:第一次注药后 2mo 新生血管较术后 1mo 血流面积增加;D:OCT-B 显示治疗前神经上皮层下见高反射信号,RPE 层局部隆起;E:第一次注药后 1mo RPE 层隆起程度较治疗前减小;F:第一次注药后 2mo RPE 层隆起程度较术后 1wk 有所增加。

新近应用于临床的 OCTA 无创、快速、重复性好等优点在一定程度上弥补了 FFA 的缺陷。通过实时检测视网膜和脉络膜血管血细胞流动形成血管图像^[8],同时 OCT-B 扫描展示了在相同横截面上的结构和血管造影照片之间的直接比较,应用分光幅度去相关血管造影算法 (SSADA) 提高信噪比,加快采集时间和提高图像质量^[9-10],应用 2 个正交图像进行运动矫正^[11]。目前国内外有大量文献证实 OCTA 能清晰显示视网膜及脉络膜血管细微结构变化,并且其 3D 成像有助于重建和评估各种深度的视网膜和脉络膜血管系统。对于部分视网膜疾病,尤其是视网膜血管性疾病的诊断价值与眼底血管造影检查相当。不仅如此, Palejwala 等^[12]发现 OCTA 可以检测在 FFA 上难以发现的非渗出性的 CNV。Shaimov 等^[13]报道 OCTA 可有效区分 CNV 分型,典型 CNV 主要突出 RPE 层,常为边界清晰的树样病灶,相反隐匿型 CNV 常位于 RPE 下,为边界不清的环状。不论是典型还是隐匿型 CNV, OCTA 的敏感度达到 89.2%,特异性达到 93.3%。

OCTA 也有其局限性:(1) SSADA 软件检测通过血管的红细胞,但仅检测在一定速度范围内移动的红细胞。因此,如果血流太慢或太快,这些血管不会显示在 OCT 血管造影中。(2) 扫描质量取决于屈光介质的透明度。(3) 很厚的出血和严重水肿会使视网膜增厚,视网膜的投影血管

系统不能投射到一个平面上。(4) 若有葡萄膜炎或者脉络膜炎存在, OCTA 不能评估 CNV 病变活动情况。

近年来抗 VEGF 药物广泛应用于黄斑 CNV 疾病并取得显著治疗效果,雷珠单抗是一种人源化的重组单克隆抗体片段能靶向地结合 VEGF-A,抑制 VEGF-A 与其受体结合,进而阻止内皮细胞增殖,降低血管通透性,缓解黄斑水肿,抑制 CNV 形成。在注射方案方面,本研究亦采用 1+PRN 治疗。初始 1 次注射,根据随访情况如有必要再次注射。一方面减少注射次数可以降低眼内感染风险,另一方面,也减轻了患者的经济负担,患者易于接受。

目前已有研究证实 OCTA 在监测雷珠单抗治疗 CNV 随访过程中具有重要意义。Kuehlewein 等^[9]对 1 例 AMD 患者注射雷珠单抗治疗 CNV,第一针注射 4wk 后 CNV 血管面积减少 40%,血管密度减少 50%;第二针注射 4wk 后,血管面积及密度再分别减少 30% 和 25%。Liu 等^[14]对 10 例 mCNV 患者进行治疗, OCTA 观察到 CNV 亦明显减小,并且治疗过程中根据 OCTA 等检查 CNV 情况有 5 例患者接受 2 次注射,1 例接受 4 次注射。本研究证实治疗后 BCVA 改善, CMT 明显降低, OCTA 显示 CNV 血管网直径缩小,血管密度降低。若在随访中发现 CNV 再次增加,需继续注射雷珠单抗,治疗过程中 OCTA 直观反映血管网的变化,便于更改治疗方案。

OCTA 可用于评估抗 VEGF 治疗中新生血管丛的动态变化,可作为临床医师进行临床诊断和随访观察评估治疗效果的有效工具。本研究样本数量较少,随访时间较短,结果有待今后大样本量、长期随访观察及多中心研究结果进一步验证。

参考文献

- 1 Wong TY, Ferreira A, Hughes R, et al. Epidemiology and disease burden of pathologic myopia and myopic choroidal neovascularization: an evidence-based systematic review. *Am J Ophthalmol* 2014;157(1):9-25
- 2 Spaide RF, Klancnik Jr JM, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(1):45-50
- 3 Moulton E, Choi W, Waheed NK, et al. Ultrahigh-speed swept-source OCT angiography in exudative AMD. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014;45(6):496-505
- 4 Chhablani J, Deepa MJ, Tyagi M, et al. Fluorescein angiography and optical coherence tomography in myopic choroidal neovascularization. *Eye (Lond)* 2015;29(4):519-524
- 5 Chan WM, Ohji M, Lai TY, et al. Choroidal neovascularisation in pathological myopia: an update in management. *Br J Ophthalmol* 2005;89(11):1522-1528
- 6 Lipson BK, Yannuzzi LA. Complications of intravenous fluorescein

- injections. *Int Ophthalmol Clin* 1989;29(3):200-205
- 7 Pacurariu RI. Low incidence of side effects following intravenous fluorescein angiography. *Ann Ophthalmol* 1982;14(1):32-36
- 8 de Carlo TE, Bonini Filho MA, Chin AT, et al. Spectral-domain optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2015;122(6):1228-1238
- 9 Kuehlewein L, Sadda SR, Sarraf D. OCT angiography and sequential quantitative analysis of type 2 neovascularization after ranibizumab therapy. *Eye (Lond)* 2015;29(7):932-935
- 10 Jia YL, Tan O, Tokayer J, et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express* 2012;20(4):4710-4725
- 11 Jia YL, Bailey ST, Wilson DJ, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014;121(7):1435-1444
- 12 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(11):2204-2211
- 13 Shaimov TB, Panova IE, Shaimov RB, et al. Optical coherence tomography angiography in the diagnosis of neovascular age-related macular degeneration. *Vestn Oftalmol* 2015;131(5):4-12
- 14 Liu B, Bao L, Zhang J. Optical coherence tomography angiography of pathological myopia sourced and idiopathic choroidal neovascularization with follow-up. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(14):e3264