

## ·论著·

## 眼底血管样条纹并发脉络膜新生血管的临床特征及联合治疗

陈中山 宋艳萍 丁琴 叶娅 曾苗

**【摘要】** 目的 分析眼底血管样条纹(AS)并发 CNV 的临床特征,探讨光动力疗法(PDT)联合玻璃体腔注射雷珠单抗治疗 AS 合并黄斑病变的临床疗效及安全性。方法 回顾性系列病例研究。分析 21 例(42 眼)AS 的临床资料,包括 BCVA、眼底表现、FFA、ICGA 以及 OCT。其中 18 例(22 眼)合并黄斑 CNV,先采用 PDT 治疗,3 d 内玻璃体腔注射雷珠单抗,治疗后定期随访,至少随访 12 个月。随访时如发现视力下降、黄斑区出现新病灶、视网膜下或层间积液、CNV 活动性病变,则重复玻璃体腔注射。数据采用独立样本 *t* 检验或配对样本 *t* 检验进行分析。结果 本组 21 例患者均双眼发病,仅 5 例(24%)合并全身病变,男性为主(76%),其中 18 例(86%)继发黄斑 CNV,BCVA 显著低于病变未侵及黄斑者。联合治疗的 22 眼末次随访时 BCVA 较治疗前提高 10.4 个字母;OCT 示治疗后黄斑区视网膜厚度从基线的(338.4±55.2)μm 降至(212.6±36.2)μm;FFA(ICGA)显示 15 眼(68%)CNV 完全闭合,渗漏消失,5 眼呈瘢痕染色。所有患者接受 1 次 PDT,平均玻璃体腔注射次数 3.2 次。1 例 PDT 后出现黄斑区视网膜下出血,行玻璃体腔注射雷珠单抗后出血吸收,5 例发生一过性眼压升高,4 例出现结膜下出血,均完全恢复,无其他明显眼部及全身不良反应。结论 眼底 AS 具有特殊的眼底表现,FFA(ICGA)有助于明确诊断,相当比例的患者可继发黄斑部 CNV。PDT 联合玻璃体腔注射雷珠单抗能有效控制 AS 合并黄斑病变的病情进展,显著改善患者视功能,减少 CNV 渗漏,且不良反应少。

**【关键词】** 血管样条纹; 脉络膜新生血管化; 荧光素血管造影术; 光化学疗法; 血管内皮生长因子 A

**Clinical characteristics and combined treatment for choroidal neovascularization secondary to angioid streaks** Chen Zhongshan, Song Yanping, Ding Qin, Ye Ya, Zeng Miao. Eye Center of PLA, Wuhan General Hospital of Guangzhou Military Command, Wuhan 430070, China

Corresponding author: Song Yanping, Email: songyanping@medmail.com.cn

**【Abstract】** **Objective** To investigate the clinical characteristics and evaluate photodynamic therapy treatment combined with intravitreal injection of Lucentis for choroidal neovascularization secondary to angioid streaks. **Methods** This was an interventional retrospective analysis of 21 patients (42 eyes). For clinical data, best corrected visual acuity (BCVA), fundus appearance, fundus fluorescence angiography (FFA), indocyanine green angiography (ICGA) and optical coherence tomography (OCT) were assessed. Twenty-two eyes of 18 patients with macular choroidal neovascularization (CNV) were treated first with photodynamic therapy (PDT) and then with an intravitreal injection of Lucentis. The patients were followed up for at least 12 months. Another injection was given if one of the following appeared: decreased visual acuity, new macular lesions, subretinal or intraretinal fluid, or CNV leakage. Data were analyzed using an independent-samples *t* test or a paired-samples *t* test. **Results** Both eyes of all 21 patients were involved. Only 5 patients (24%) had complications with hologathy. Males were more affected (76%). Of all the patients, 18 cases (86%) were diagnosed with CNV secondary to AS. BCVA was much worse in eyes with CNV. At the final follow-up after the combination treatment, BCVA had improved 10.4 characters. OCT showed macular retinal

thickness decreased from  $338.4 \pm 55.2 \mu\text{m}$  at baseline to  $212.6 \pm 36.2 \mu\text{m}$ . FFA (ICGA) showed CNV leakage in 15 eyes (68%) had disappeared completely, and 5 eyes had scar staining. All patients received 1 treatment of PDT and a mean 3.2 intravitreal injections. Macular subretinal hemorrhage presented in 1 patient after PDT, but was absorbed completely after intravitreal injection. Five patients presented with transient elevated intraocular pressure and 4 patients had subconjunctival hemorrhage but all recovered quickly. No other ocular or adverse reactions occurred. **Conclusion** Angioid streaks present a special fundus appearance, and FFA(ICGA) is valuable in the diagnosis. A considerable proportion of patients are affected with CNV secondary to AS. PDT treatment combined with intravitreal injection of Lucentis is effective in preventing disease progression, improving visual acuity, and reducing CNV leakage. Adverse reactions are mild.

**【Key words】** Angioid streaks; Choroidal neovascularization; Fluorescein angiography; Photochemo therapy; Vascular endothelial growth factor A

眼底血管样条纹(angiod streaks, AS)是一种常常累及双侧眼底 Bruch's 膜弹力纤维的变性类疾病,往往是全身弹力纤维组织广泛变性在眼底的表现。该病病程长,起病隐匿,当不累及黄斑时可以没有症状,而一旦侵及黄斑,则可出现明显的视功能损害,表现为各种类型 CNV,甚至息肉样脉络膜血管病变(polypoidal choroidal vasculopathy, PCV)<sup>[1]</sup>。由于出现黄斑侵犯时患者年龄偏大,黄斑部表现与湿性 AMD 类似,故易误诊为湿性 AMD。在玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物出现之前,临床往往针对黄斑部 CNV 行光动力治疗(photodynamic therapy, PDT),随后在贝伐单抗和雷珠单抗等用于治疗湿性 AMD 黄斑 CNV 取得明显疗效之后,本中心也联合使用 PDT 和玻璃体腔注射抗 VEGF 治疗 AS 继发的黄斑部 CNV。现回顾分析 2010 年 3 月至 2013 年 3 月间诊断为眼底 AS 21 例(42 眼)的临床特征,并针对其中并发黄斑部 CNV 的 18 例(22 眼),采用 PDT 联合抗 VEGF 治疗,其疗效及安全性报告如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

2010 年 3 月至 2013 年 3 月就诊于广州军区武汉总医院全军眼科中心,经眼底检查、FFA 和 ICGA、OCT 诊断为眼底 AS 患者 21 例(42 眼)。患者年龄 48~66 岁,平均( $55.5 \pm 5.3$ )岁,其中男 16 例(76%),女 5 例(24%)。

### 1.2 PDT 联合玻璃体腔注射抗 VEGF

对于 AS 继发黄斑部 CNV,最早于 2004 年即有学者进行 PDT 治疗(Menchini, 2004),随后又有数位学者采用单纯 PDT 治疗<sup>[2-3]</sup>,均发现可以延缓病情的发展,但提高视力的效果有限。2007 年有学者采用玻璃体腔注射贝伐单抗<sup>[4]</sup>,后来采用雷珠单

抗注射也可明显提高视力<sup>[5]</sup>。为在有效封闭 CNV 的同时尽量提升视力,本研究对于 AS 合并黄斑部 CNV 者行 PDT 联合玻璃体腔注射雷珠单抗(0.5 mg/0.05 ml 瑞士诺华制药)。PDT 方案参照 PDT 治疗老年性黄斑变性研究制定的标准<sup>[6]</sup>。玻璃体腔注射严格按照眼内手术操作流程,注射前后局部点抗生素滴眼液,注射前及注射后监测患眼眼压。

### 1.3 随访及眼科检查

所有患者采用 ETDRS 视力表检查 BCVA(记录辨认出的字母数),并行眼底彩照、OCT、FFA 和 ICGA 检查。患者治疗后 1 d、连续 3 个月每月复查,如果病情稳定每 3 个月复查,若有病情波动随时复诊。每次均复查 BCVA、眼压、眼底和 OCT,每 3 个月复查 FFA 和 ICGA。首次治疗之后当出现以下情况时选择重复玻璃体腔注射治疗:①视力下降  $\geq 5$  个字母或自觉视力下降;②黄斑区有新的出血病灶;③ OCT 检查结果显示视网膜下或视网膜内积液存在;④ FFA 和(或)ICGA 检查结果显示, CNV 病灶持续渗漏或新病灶出现。除首次外不再行 PDT, 2 次玻璃体腔注射之间不少于 1 个月。

比较患者治疗前后 BCVA、黄斑区视网膜厚度及 CNV 渗漏情况的变化。视力提高超过 10 个字母为视力提高,视力下降超过 10 个字母为视力下降,之间为视力稳定。根据 OCT 检查结果分析黄斑区视网膜厚度、视网膜层间及视网膜下液情况。FFA、ICGA 检查结果分析 CNV 病灶渗漏变化情况,如病变静止、病变活动、病损扩大。

### 1.4 统计学方法

回顾性系列病例研究。采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,对治疗前后 BCVA、黄斑区视网膜厚度、CNV 病变活动情况以及末次随访时患眼接受玻璃体腔注射次数进行统计分析,采用独立样本 *t* 检验或配对 *t* 检验。以  $P < 0.05$  为

差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 AS 临床特征

2.1.1 一般特征及视力情况 本研究 21 例患者均为双眼发病,其中 5 例(24%)伴全身弹力纤维病变。所有患者中 18 例(22 眼)继发黄斑部 CNV。未发生黄斑病变的 20 眼 BCVA 为 62~85 个字母(相当于 0.3~1.0),平均(74.5±7.4)个字母数,继发黄斑病变的 22 眼 BCVA 为 4~57 个字母(相当于 0.02~0.25),平均(29.5±15.3)个字母,2 组差异有统计学意义( $t=11.962, P<0.01$ )。

2.1.2 眼底表现 37 眼(88%)行眼底检查时即可发现围绕视盘呈放射状排列的、类似血管样的条纹改变,向后极部延伸,粗细不等,近视盘处较粗大,末端变细,也有末端呈膨大者(见图 1A、2A)。视盘周围往往可见环状脉络膜萎缩,病变晚期盘周萎缩斑和条纹可见棕褐色色素沉着。5 眼眼底条纹改变不明显,行 FFA 及 ICGA 检查才发现。22 眼条纹侵及黄斑,可出现出血、水肿、渗出或新生血管膜,6 眼(14%)伴有 Drusen。

2.1.3 FFA(ICGA)特征 条纹处 FFA 表现为条带状透见荧光,节段性膨大,条带中央可为弱荧光,周围呈强荧光,至造影晚期荧光不消退。盘周脉络膜萎

缩边沿呈环状高荧光,眼底表现为以视盘为中心的轮辐状结构。病变侵犯至黄斑区,新生血管形成时可见典型的 CNV 样荧光渗漏,晚期呈强荧光(见图 1B、2B)。伴出血、渗出等患者,可有片状遮蔽荧光。

ICGA 上视盘周围呈低荧光,早期血管样条纹不显影,中晚期呈条带状高荧光,盘周及后极部往往夹杂斑片状低荧光。病变侵及黄斑者,可呈 CNV 样强荧光,或呈边界欠清的斑状 CNV 样荧光(见图 1C、2C)。

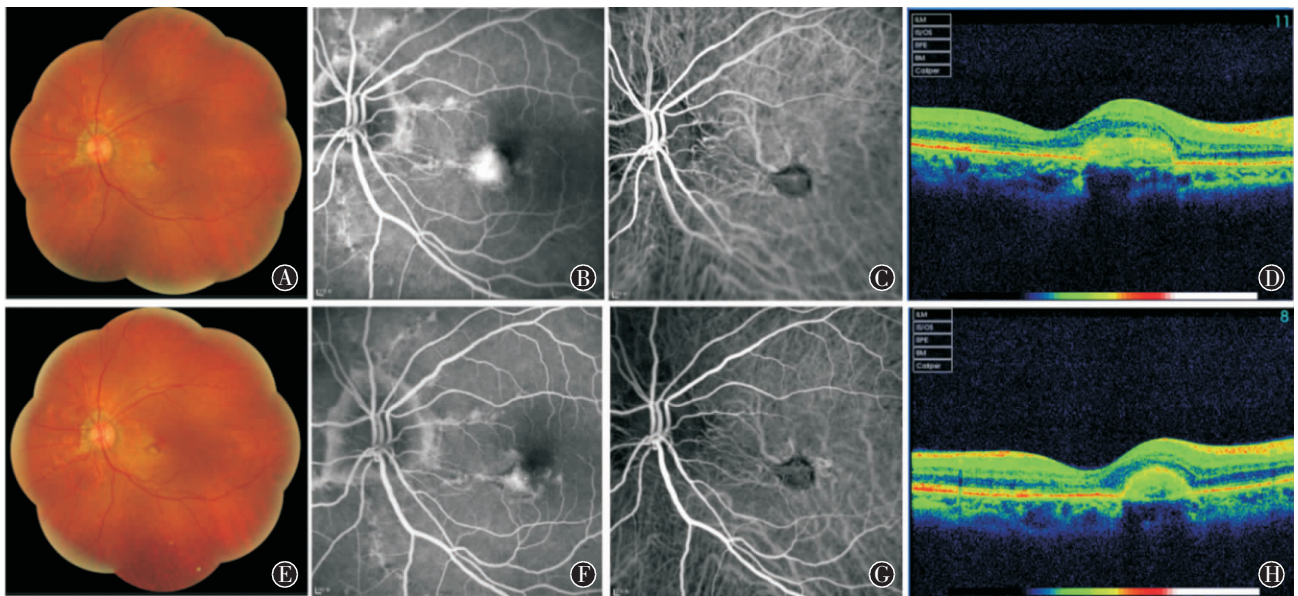
2.1.4 OCT 表现 OCT 上病变未侵及黄斑者,可无异常改变。病变侵及黄斑者,可呈现黄斑部 CNV 的典型表现,包括中心凹形态消失,黄斑区视网膜增厚,视网膜层间或视网膜下液性暗腔,RPE 光反射带隆起等表现(见图 1D、2D)。

### 2.2 PDT 联合抗 VEGF 临床疗效

治疗后,眼底表现明显好转(见图 1E-H、2E-H)。

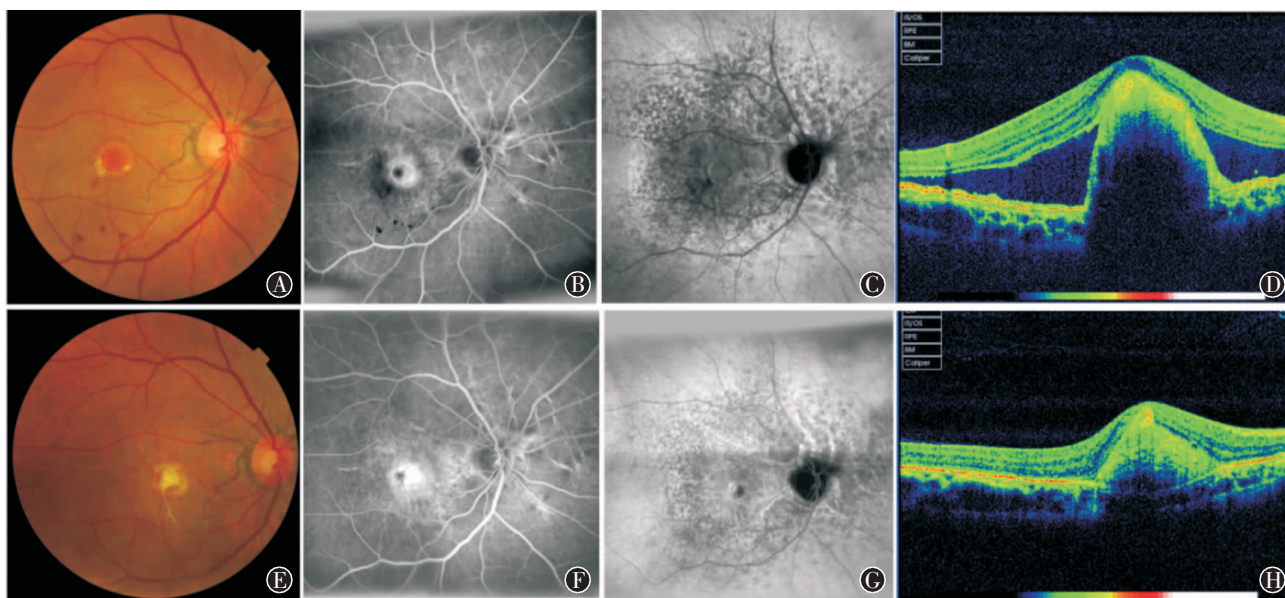
2.2.1 BCVA 出现黄斑 CNV 者 22 眼,联合行 PDT 及玻璃体腔注射抗 VEGF 治疗,末次随访时平均 BCVA(39.9±18.4)个字母,与治疗前相比,平均提高(10.4±9.0)个字母,其中提高多于 10 个字母者 15 眼(68%),变化在 10 个字母数内为 5 眼(23%),视力下降超过 10 个字母数者 2 眼(9%)。

2.2.2 黄斑视网膜厚度 治疗前平均黄斑区视网膜厚度为(338.4±55.2) $\mu\text{m}$ ,治疗后降为(212.6±36.2) $\mu\text{m}$ ,



A-D: 治疗前。A 示眼底彩照可见视盘周围脉络膜萎缩,以视盘为中心棕褐色条纹呈放射状分布,延伸至黄斑区,局部可见小片状出血。B 示 FFA 上可见视盘周围条带状透见荧光,节段性膨大,黄斑区片状荧光渗漏。C 示 ICGA 显示早期血管样条纹显影不清晰,黄斑区片状低荧光,与 FFA 部位一致。D 示 OCT 显示黄斑区视网膜下团状光反射信号,RPE 层光反射带隆起,限局性层间液性暗腔。E-H: 联合治疗 3 个月后。HE 示眼底彩照可见黄斑区出血明显吸收。F 示 FFA 上黄斑区小片状荧光染色。G 示黄斑区片状低荧光。H 示 OCT 上视网膜下光反射信号团缩小,无明显视网膜下及层间积液

图 1 病例 1 治疗前后左眼眼底彩照、FFA、ICG 和 OCT 图像(患者,男,53 岁,左眼视力显著下降,治疗前 BCVA 为 0.06,联合治疗 3 个月后左眼 BCVA 0.4)



A-D: 治疗前。A 示眼底彩照可见以视盘为中心的棕色放射状条纹,侵犯黄斑,乱圆形新生血管膜。B 示 FFA 上可见视盘周围条带状透见荧光,黄斑区团状荧光渗漏。C 示 ICGA 显示黄斑区及后极部弥漫点状低荧光。D 示 OCT 显示黄斑区视网膜下 RPE 层呈穹窿状,两侧大量液性暗腔。E-H: 联合治疗 12 个月后。E 示眼底彩照可见黄斑新生血管膜纤维化。F 示 FFA 上黄斑区斑片状荧光染色。G 示后极部弥漫点状低荧光。H 示 OCT 上视网膜下光反射信号团缩小,积液完全吸收

图 2 病例 2 治疗前后右眼眼底彩照、FFA、ICG 和 OCT 图像(患者,男,50 岁,右眼视力下降伴视物变形,右眼 BCVA 为 0.1,联合治疗后 12 个月后右眼 BCVA 0.4,无视物变形)

治疗前后相比降低( $125.8 \pm 25.3$ )  $\mu\text{m}$ 。末次复查时 3 眼(14%)可见视网膜层间小的液性暗腔,2 眼(9%)视网膜下仍有积液,14 眼(64%)RPE 层呈不规则隆起。

2.2.3 病损变化 治疗前 22 眼中 FFA 表现为典型 CNV 的 17 眼(77%),隐匿性 CNV 的 5 眼(23%),末次随访时黄斑区无荧光渗漏,病变静止的 15 眼,5 眼呈瘢痕染色,1 眼仍有斑片状荧光渗漏,1 眼存在黄斑区视网膜下出血,呈大片遮蔽荧光。

### 2.3 玻璃体腔注射次数及不良反应

所有患者经过 1 次 PDT 治疗,2~6 次玻璃体腔注射,平均玻璃体腔注射 3.2 次。其中 1 例 PDT 后出现黄斑区视网膜下出血,行玻璃体腔注射后出血吸收,但最终视力无提高。所有玻璃体腔注射患者无眼内炎发生,5 例发生注射后一过性眼压升高,对症处理或仅观察眼压即恢复正常。4 例出现结膜下出血,未予处理,3~5 d 内完全吸收。无其他不良反应发生。

## 3 讨论

眼底 AS 是全身中胚叶起源的弹性纤维组织广泛变性在眼底的表现,也称为色素线条,由于脉络膜的 Bruch 膜中胚叶成分,也即弹力层变性导致特殊的眼底表现。既往有文献认为该病中约 50% 为特发性眼底 AS,不伴全身疾病,约 50% 合并全身弹力纤

维组织病变<sup>[7]</sup>,而本研究不到 1/3 的患者伴有全身改变,部分患者为查体时无意中发现眼底病变。眼部表型特征与全身情况、基因突变的关联情况,有待进一步深入研究。本研究中眼底 AS 患者以 40~60 岁为主,平均 55.5 岁,较 AMD 的发病年龄低<sup>[7]</sup>。因其未侵犯到黄斑区时可以无任何眼底表现,因此推测出现眼底改变的年龄更早。本病一般双眼发病,本次研究的所有患者均为双眼,但两眼的病变程度可以不对称,其视力损害的差异完全取决于病变是否波及黄斑。

眼底 AS 具有特征性的临床表现,以视盘为中心、呈放射状分布的红褐色或暗棕色类似血管形态的不规则线条,盘周多有环状脉络膜萎缩。如果眼底血管样条纹表现不明显,且患者往往为中老年人,很容易误诊为 AMD。或者虽然有眼底血管样条纹的表现,但导致黄斑部病变的是 AS 还是 AMD,有待仔细鉴别。本研究中部分患者眼底有玻璃膜疣,两者鉴别的要点在于黄斑部病变是否与血管样条纹相连。当眼底检查诊断不明确时,FFA 和 ICGA 的检查则可以进一步确诊,眼底 AS 在 FFA 上呈特殊的、以视盘为中心的放射状排列的条带状透见荧光,呈特殊的轮辐状结构。ICGA 上早期可不显影,晚期呈条带状高荧光,往往夹杂斑片状低荧光。

对于眼底 AS,其发病机理尚不十分明确,临床

上尚无确切有效的治疗方法,当病变不侵犯至黄斑时,可对视力无任何影响,定期随访即可。而对于继发黄斑部 CNV,往往借鉴 AMD 的治疗方法,包括 PDT 和玻璃体腔注射抗 VEGF 抗体。Menchini 等<sup>[8]</sup>最早尝试 PDT 治疗 AS 继发 CNV,认为可延缓视力的损害,随后更多学者进行尝试,发现 PDT 可有效封闭 CNV,延缓病变发展,但对于视力提高非常有限<sup>[2,9-10]</sup>。随后学者对 AS 继发黄斑 CNV 行玻璃体腔注射贝伐单抗,结果发现 BCVA 明显提高,荧光渗漏减少<sup>[4,11]</sup>。Ladas 等<sup>[5]</sup>行玻璃体腔注射雷珠单抗随访 1 年,视力稳定或提高者占 93.3%,治疗前视力  $\geq 20/50$  的占 20%,而治疗后这一比例达 66.7%,93.3% 的患者病变范围明显减小,中央视网膜厚度显著降低,平均注射  $(7.1 \pm 0.5)$  次。Finger 等<sup>[12]</sup>得到类似的结果,平均注射  $(6.5 \pm 5.7)$  次。

单纯玻璃体腔注射在带来视力提高的同时,反复玻璃体腔注射也增加了眼内炎的风险,此外昂贵的抗 VEGF 药物也制约了临床使用。有学者尝试联合治疗,Artunay 等<sup>[13]</sup>则采用弱剂量 PDT 联合玻璃体腔注射雷珠单抗,随访 12 个月,视力提高超过 2 行的达 60%,保持稳定的占 30%,10% 的患者视力下降超过 3 行。Prabhu 等<sup>[14]</sup>也得到类似的结果。Pece 等<sup>[15]</sup>则采用 PDT 联合玻璃体腔注射曲安奈德,随访 12 个月,平均 BCVA 从基线的 70 个字母减少到末次随访时的 60 个字母,所有患者 CNV 渗漏封闭,提示 PDT 联合曲安奈德玻璃体腔注射对于部分患者可封闭黄斑 CNV 并改善视力。但总体视力改善不佳,且有发生术后高眼压和促进白内障发展的风险。Gliem 等<sup>[16]</sup>综述了不同方法治疗 AS 的优劣,单纯玻璃体腔注射抗 VEGF 可以有效提高 BCVA,PDT 可以延缓病变的进展但视力改善有限,对于黄斑区外的 CNV 可行激光光凝,但易复发,以及视网膜损伤和产生绝对暗点。因此联合治疗可能优于单独疗法。

本研究结果与既往相似,联合治疗后 BCVA 显著提高,黄斑区视网膜厚度也明显下降,绝大部分患者病变稳定,且无严重的不良反应发生。证明 PDT 联合玻璃体腔注射抗 VEGF 抗体治疗眼底 AS 继发黄斑 CNV 患者安全有效。然而,本研究以及国外既往多项研究均为单中心小样本量观察,究竟该单独治疗还是联合治疗,病例的选择,重复治疗的标准和间隔,有待进一步多中心前瞻性随机对照临床试验。

#### 参考文献:

- [1] Nakagawa S, Yamashiro K, Tsujikawa A, et al. The time course changes of choroidal neovascularization in angioid streaks[J]. *Retina*,2013,33(4):825-833.
- [2] Browning AC, Chung AK, Ghanchi F, et al. Verteporfin photodynamic therapy of choroidal neovascularization in angioid streaks: one-year results of a prospective case series[J]. *Ophthalmology*,2005,112(7):1227-1231.
- [3] Arias L, Pujol O, Rubio M, et al. Long-term results of photodynamic therapy for the treatment of choroidal neovascularization secondary to angioid streaks[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*,2006,244(6):753-757.
- [4] Lommatzsch A, Spital G, Trieschmann M, et al. Intraocular application of bevacizumab for the treatment of choroidal neovascularization secondary to angioid streaks[J]. *Ophthalmologie*,2007,104(4):325-328.
- [5] Ladas ID, Kotsolis AI, Ladas DS, et al. Intravitreal ranibizumab treatment of macular choroidal neovascularization secondary to angioid streaks: one-year results of a prospective study[J]. *Retina-J Ret Vit Dis*,2010,30(8):1185-1189.
- [6] Verteporfin Roundtable 2000 and 2001 Participants. Guidelines for using verteporfin (visudyne) in photodynamic therapy to treat choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes[J]. *Retina*,2002,22(1):6-18.
- [7] 张承芬. 眼底病学[M]. 北京:人民卫生出版社,1998:422-423.
- [8] Menchini U, Virgili G, Introini U, et al. Outcome of choroidal neovascularization in angioid streaks after photodynamic therapy [J]. *Retina*,2004,24(5):763-771.
- [9] Ladas ID, Georgalas I, Rouvas AA, et al. Photodynamic therapy with verteporfin of choroidal neovascularization in angioid streaks: conventional versus early retreatment [J]. *Eur J Ophthalmol*,2005,15(1):69-73.
- [10] Jurkles B, Bornfeld N, Schilling H, et al. Photodynamic therapy using verteporfin for choroidal neovascularization associated with angioid streaks—long-term effects[J]. *Ophthalmic Res*,2006,38(4):209-217.
- [11] Donati MC, Virgili G, Bini A, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for choroidal neovascularization in angioid streaks: a case series[J]. *Ophthalmologica*,2009,223(1):24-27.
- [12] Finger RP, Charbel Issa P, Schmitz-Valckenberg S, et al. Long-term effectiveness of intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization secondary to angioid streaks in pseudoxanthoma elasticum[J]. *Retina-J Ret Vit Dis*,2011,31(7):1268-1278.
- [13] Artunay O, Yuzbasioglu E, Rasier R, et al. Combination treatment with intravitreal injection of ranibizumab and reduced fluence photodynamic therapy for choroidal neovascularization secondary to angioid streaks: preliminary clinical results of 12-month follow-up[J]. *Retina*,2011,31(7):1279-1286.
- [14] Prabhu VV, Morris RJ, Shah PK, et al. Combination treatment of low fluence photodynamic therapy and intravitreal ranibizumab for choroidal neovascular membrane secondary to angioid streaks in Paget's disease-12 month results[J]. *Indian J Ophthalmol*,2011,59(4):306-308.
- [15] Pece A, Russo G, Ricci F, et al. Verteporfin photodynamic therapy combined with intravitreal triamcinolone for choroidal neovascularization due to angioid streaks[J]. *Clin Ophthalmol*,2010,4:525-530.
- [16] Gliem M, Finger RP, Fimmers R, et al. Treatment of choroidal neovascularization due to angioid streaks: a comprehensive review[J]. *Retina-J Ret Vit Dis*,2013,33(7):1300-1314.

(收稿日期:2014-11-10)

(本文编辑:季魏红)