

抗 VEGF 在病理性近视继发 CNV 治疗

韩蕊¹ 李燕²

1 昆明医科大学附属甘美医院 650100 2 昆明医科大学第一附属医院 650031

〔摘要〕病理性近视临床上是指屈光度超过 -6D 或眼轴大于 26mm, 由于眼轴过度伸长引起玻璃膜破裂, 加之视网膜色素上皮层和脉络膜广泛萎缩导致后极部慢性缺氧, 影响视网膜内外层血液供应, 形成异常血管。新生血管最终造成出血和渗出最终形成瘢痕或脉络膜萎缩。过去关于病理性近视 CNV 的治疗主要为激光光凝和光动力学治疗 (PDT), 而目前主要为对抗增生的血管内皮生长因子 (VEGF)。已有研究证实抗 VEGF 治疗优于 PDT。本文综述了近视眼 CNV 的流行病学、病理生理学和影像学特征, 并讨论了抗 VEGF 药物与激光光凝和 PDT 相比疗效的证据。

〔关键词〕病理性近视脉络膜新生血管; 抗血管内皮生长因子

〔中图分类号〕R778.11 〔文献标识码〕A 〔文章编号〕2095-7165 (2020) 09-178-02

1 前言

近视眼脉络膜新生血管 (CNV) 是一种威胁视力的近视, 特别是高度近视或病理性近视。它的特征是脉络膜新生血管的存在, 可导致黄斑区出血和渗出。随后, 出血可能消退, 留下色素疤痕 (称为 Fuchs 斑或 Forster Fuchs 斑) 或脉络膜视网膜萎缩。

2 近视眼脉络膜新生血管的流行病学特征

近视性 CNV 是 50 岁以下患者 CNV 最常见的病因¹。据报道, 在蓝山眼科研究中, 超过 49 岁的患者发病率为 0.05%, 在北京眼科研究中, 40 岁以上发病率为 0.04%³。

在病理性近视的亚群中 (估计发生在人口的 5% - 11% 之间), 近视 CNV 的频率较高: 北京眼研究为 1.5%, 蓝山眼研究为 6%²。

3 近视性 CNV 病理生理学

虽然近视性 CNV 病因尚未明确, 但有有几个理论提出。机械理论认为近视随着眼轴增长可导致视网膜拉伸, 可使血管内皮生长因子增加⁴。为支持这个理论, 通常可以发现眼底可见漆裂纹。血流动力学理论提出近视 CNV 可能是脉络膜灌注改变的结果⁵。我们知道脉络膜随着严重程度的增加而变薄近视, 脉络膜变薄有报道近视眼 CNV 更严重。

与机械或灌注因素的变化相反, 遗传因素理论假定近视有遗传倾向。而单核苷酸多态性已经被证实, 与近视性 CNV 进展有关^{6,7}。

4 近视性 CNV 的诊断

近视性 CNV 可以在裂隙灯下或眼底照相上可见到视网膜下灰白色病灶⁸, 视网膜可见漆裂纹。在陈旧性病变中, 网膜可见色素沉着疤痕或脉络膜视网膜萎缩区。

在光学相干断层扫描 (OCT) 中, 近视 CNV 表现为视网膜下间隙的高反射性病变 (2 型 CNV)。同时, 脉络膜厚度评估在近视性 CNV 中也很重要。脉络膜厚度变化可表现在黄斑区中心凹变化, 随近视加深而变薄⁹。近视 CNV 脉络膜厚度较正常眼薄⁹。

FFA 是发现 CNV 渗漏的另一种方法。近视性 CNV 损伤在黄斑区出现渗漏, 荧光素血管造影可检测 CNV 渗漏。近视 CNV 病变常表现为 FA 早期高荧光, 晚期荧光素渗漏, 呈强荧光并扩大¹⁰。与年龄相关性黄斑变性相比, 近视 CNV 渗漏不太明显,¹¹ 区分两种 CNV 有较大的挑战。

最近, 光学相干断层摄影血管造影术 (OCTA) 已被用于检测和监测各种视网膜疾病¹², 包括近视 CNV。与传统 FFA 和 ICG 不同, OCTA 是非侵入性和不需要注射染料, 避免过敏引起的潜在不良事件。此外, OCTA 能够区分不同的视网膜的分层的血管结构 (浅和深的毛细血管丛和外层视网膜, 从而促进病变的定位¹³。

使用 OCTA, 可见近视 CNV 表现为高信号不规则吻合的血管网, 边界清晰或边界不清晰的都能被检测到¹⁴。

已经发现 OCTA 的敏感性范围从 90.5%-94.1%, 特异性范

围为 93.75%-100%^{14, 15}, 在一项对 26 名病人的研究中 22 例诊断为近视 CNV, 4 例为出血但没有 CNV 病变, OCTA 检测到 CNV 的存在 17 只眼睛中有 16 只 (94.1%) 有病变。¹⁶

除检查 CNV 病变外, OCTA 还可以检测治疗后近视 CNV 大小及外观。也有报道, 除检测病灶大小, 还能测量血流密度。¹⁷

5 近视性 CNV 治疗

过去的近视性 CNV 治疗主要为激光光凝和 PDT, 同时可视网膜产生瘢痕、萎缩和脉络膜缺血等并发症¹⁸。近些年, 抗 VEGF 治疗用于治疗近视 CNV。

6 激光光凝

激光光凝用于中心凹外的近视性 CNV。治疗初期患者可获得视力改善, 这些收益不是持续的, 随着瘢痕扩张累及中心凹或复发 CNV, 可使患者视力下降。¹⁹

7 PDT

PDT 因其特异功能而被广泛应用于治疗中心凹或中心凹附近的近视 CNV, 与激光凝固相比损伤小²⁰。在 12 个月维特波尔夫的光动力治疗 (VIP) 与安慰剂组对照研究中, 结果表明, PDT 具有较好的疗效。

此外, PDT 可以延迟近视 CNV 患者视力的进一步恶化²¹。

另外, PDT 长期的并发症脉络膜萎缩可使患者视力丢失。在一项 43 例回顾性研究报道, 治疗后的 5 年 83% 的患者出现黄斑中心凹脉络膜萎缩。²²

8 玻璃体抗-VEGF 治疗

雷珠单抗和 PDT 在近视中的评价脉络膜新生血管 (RADIANCE) 是 III 期第一项随机、双盲、多中心、主动控制的近视 CNV。²³ 试验评价近视 CNV 两种雷珠单抗和 PDT 不同给药方式的治疗方案的安全性和有效性。

RADIANCE 研究纳入了 277 名来自全球 76 个中心的近视 CNV 损伤视力的患者, 包括白种人和亚洲人。病人按随机比例 2:2:1 的分为雷尼珠单抗 0.5 mg 治疗基于视力基线 (I 组, n=106), 基于疾病活性雷尼珠单抗 0.5 mg 治疗 (II 组, n=106) 和 vPDT (III 组, n=55) 治疗²³。

第一组患者根据基线视力在第 1 天、第 1 个月、之后根据需要 (PRN) 接受雷尼珠单抗治疗。VA 稳定定义为最佳矫正视力与前两月复查无明显变化。每月至少进行两次注射, 如果 VA 稳定达标治疗结束。第二组患者接受雷尼珠单抗治疗第 1 天 0.5mg, 从第一月开始如果没有观察到疾病活动停止治疗。疾病活动性包括视网膜下液聚集和 FFA 上 CNV 再次渗漏。第三组为患者在第一天用维替泊芬 PDT 治疗, 观察 3 个月到 11 个月, 根据病灶活动性接受雷尼珠单抗或者接受额外的 PDT 治疗, 或者两者都有。

RADIANCE 研究的主要目的是展示雷珠单抗在第 3 个月疗效

优于 PDT。其他目的包括在第 6 个月评估第 I 组和第 II 组疗效。

据报道,从基线到第 1 个月到第三个月,ranibizumab 治疗(根据 VA 稳定或疾病活动标准)优于 PDT(第一组: +10.5 个字母,第二组: +10.6 个字母字母,第三组: +2.2 个字母;两个 p 0.00001)。此外,在第 1 个月到第 6 个月之间,治疗的结果按疾病活动治疗的患者(第二组)是优于视力稳定治疗的组(第一组: +11.7 字母 vs +11.9 字母,两者均有统计学意义, p, 0.0001)。

12 个月时,三组 BCVA 均有所增加(第一组: +13.8,第二组: +14.4,第三组: +9.3)相对于基线。重要的是,然而,III 组患者从第 3 个月允许使用雷尼珠单抗治疗。到了第 12 个月,第一组的 53.3% 患者增加了大于等于 15 个字母,第二组的 51.7%,第三组的 32.7% 分别有增加。第一组患者接受 4 次治疗而第二组和第三组都是两次。此外,第二组中 60% 的人从 6 个月开始不需要额外注射药物治疗。

在 I 组和 II 组中,CNV 渗漏的比例在基线和第 12 个月之间显著下降(第一组: 96.2% 至 21.0%;第二组: 93.1% 至 19.0%)。在分析黄斑水肿存在时也发现了类似的结果(I 组: 84.8% -2.9%;第二组 79.3% 至 4.3%)。

在治疗后的 3 到 12 个月,除了 BCVA 的改进和组织学改变发现,患者生活质量改善,基于国家眼科研究所视觉功能问卷 (NEI VFQ)-25 分。

9 结论

近视眼 CNV 是一种重要的疾病,尤其在近视人群中高度近视患病率高的人群。早期治疗是有益的,目前的证据支持使用玻璃体内抗 VEGF 药物治疗,激光光凝或 PDT 治疗近视 CNV,患者有较大视力收益。

[参考文献]

- [1] Cohen SY, Laroche A, Leguen Y, Soubrane G, Coscas GJ. Etiology of choroidal neovascularization in young patients. *Ophthalmology*. 1996;103(8):1241-1244.
- [2] Vongphanit J, Mitchell P, Wang JJ. Prevalence and progression of myopic retinopathy in an older population. *Ophthalmology*. 2002;109(4):704-711.
- [3] Liu HH, Xu L, Wang YX, Wang S, You QS, Jonas JB. Prevalence and progression of myopic retinopathy in Chinese adults: the Beijing EyeStudy. *Ophthalmology*. 2010;117(9):1763-1768.

(上接第 175 页)

PICC 效果的 Meta 分析 [J]. 护士进修杂志, 2020, 35(3):218-225.

[4] 姚龙燕, 丘伟兰, 袁间梅. 新生儿 PICC 导管相关并发症发生危险因素及护理对策 [J]. 护理实践与研究, 2020, 17(12):25-27.

[5] 林娟娟, 牛迪, 杨金芳. 新生儿 PICC 导管堵塞危险因素的回归分析 [J]. 国际护理学杂志, 2019, 38(21):3497-3501.

[6] 覃沛. 新生儿经外周穿刺中心静脉导管 (PICC) 输液中导管堵塞的原因及护理措施 [J]. 临床医学研究与实践, 2016, 1(4):75-76.

[7] 袁柳柳. 护理干预对新生儿 PICC 导管的临床效果及并

症的影响 [J]. 国际护理学杂志, 2017, 36(18):2521-2523.

[8] 侯燕. 预见性与精细化护理管理模式对新生儿 PICC 临床效果及并发症的影响 [J]. 实用临床护理学电子杂志, 2020, 5(19):165, 185.

[9] 王妍妍, 王霞. 品管圈活动在降低新生儿 PICC 并发症发生率的应用 [J]. 徐州医科大学学报, 2018, 38(1):67-70.

[10] 陈学玲, 崔莹莹, 马红霞. 失效模式与效应分析在降低新生儿 PICC 并发症中的应用 [J]. 当代护士 (中旬刊), 2019, 26(4):48-50.

(上接第 176 页)

三、结束语

尽管有很多证据表明,在全世界由于屈光而造成的视力损害给公共卫生造成重大负担,但目前仍有许多国家的大量人群生活在没有适当的屈光矫正的情况下。因此,提高整体儿童眼保健水平迫在眉睫,提高社会对屈光不正问题的关注势在必行。当前,重视婴幼儿、学龄前和学龄早期儿童屈光状态,对日后近视发生以及成年后视力状况有极其重要的影响。

[参考文献]

[1] 史策, 夏丽坤. 角膜屈光术后眼压测量方法及影响因素的研究进展 [J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2019, 021(004):316-320.

[2] 李婷, 黄彦红, 李荔荔, 等. 婴幼儿及儿童屈光发育状况的研究进展 [J]. 中国实用乡村医生杂志, 2018, 025(012):43-45.

[3] 周红, 黄家琴, 度必灿. FVEP 对婴幼儿屈光参差性弱视前瞻性诊断的应用价值 [J]. 中国社区医师, 2018, 34(31):92-93.

[4] 高其乐, 周晓东, 戚慧荭, 等. 上海市金山区小学生 5 年屈光发育状况 [J]. 中国学校卫生, 2019, 40(02):114-115.

[5] 李培培, 高明娟, 于爱萍, 等. 0 ~ 3 岁婴幼儿智能发育及其影响因素分析 [J]. 安徽预防医学杂志, 2018, 024(002):130-133.

[6] 郭立云, 孙恒, 车云霞, 等. 促进婴幼儿白内障术后正常屈光发育的手术治疗策略 [J]. 国际眼科杂志, 2019, 19(05):139-141.

[7] 王俊峰, 吴冬梅. 学龄前儿童屈光异常及影响因素分析 [J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 028(001):42-44.

[8] 毕玉莹, 郑广琰, 王华君. 不同年龄婴幼儿单眼先天性白内障摘术后眼球发育变化 [J]. 中华实验眼科杂志, 2019, 37(4):276-281.

[9] 马瑞雪, 都建英. 6 岁以下学龄前儿童视力发育调查、视力异常影响因素及相关预防干预措施的研究 [J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(03):181-183.

[10] 沈国红, 韩启军, 温天莲. Suresight 视力筛查仪对婴幼儿视力筛查结果分析 [J]. 社区医学杂志, 2018, 16(06):49-50.

(上接第 177 页)

[3] 杨秀梅, 毕翠, 邵迎华, 等. 经阴道多普勒超声与宫腔镜检查在子宫内膜病变中的诊断价值 [J]. 医学临床研究, 2020, 37(1):26-28.

[4] 冯志敏. 经阴道彩色多普勒超声对子宫内膜息肉及子宫内膜癌的鉴别诊断价值 [J]. 中国实用医刊, 2019, 46(11):46-48.

[5] 王丽, 毛文军, 白娥, 等. 三维能量多普勒超声对女性绝经后出血罹患子宫内膜癌的预测价值 [J]. 西安交通大学学报 (医学版), 2019, 40(6):954-958.

[6] 叶丽芬, 漆洁, 张仕铜. 超声造影定量分析在围绝经期子宫内膜良恶性疾病鉴别诊断中的价值 [J]. 中国妇幼保健, 2019,

34(24):5788-5791.

[7] 赵海英, 马雪梅, 庞海燕, 等. 彩色多普勒超声在子宫内膜癌早期诊断中血流动力学参数测定的价值 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(23):5695-5697.

[8] 王丽, 郭艳平, 全诗敏, 等. 恶性风险模型联合三维能量超声模型对绝经后出血子宫内膜癌的预测价值 [J]. 实用妇产科杂志, 2019, 35(12):923-927.

[9] 邢艳丽, 樊文莉, 申健. 经阴道彩超应用于绝经后子宫内膜厚度判断中的价值 [J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(3):460-463.

[10] 杨晓华. 经阴道彩色多普勒超声对子宫内膜癌与子宫内膜息肉声像图特征对比评价 [J]. 中国药物与临床, 2019, 19(7):1065-1066.