

息肉样脉络膜血管病变治疗研究进展

黄金飞¹,冼志林¹,梁琦晨¹,翁宏武¹,王柯鳗¹,晏世刚²

1. 广东医科大学研究生院,广东 湛江 524000;

2. 佛山市第二人民医院眼科,广东 佛山 528000

【摘要】 息肉样脉络膜血管病变(PCV)是一种病程长且反复发作的严重损害视功能的眼部疾病。常常在 OCT 上出现“双轨征”、“拇指征”等特征性表现,往往会在黄斑区出现视网膜下渗液、出血等导致视力严重下降的体征。目前治疗 PCV 的方法众多,如光动力疗法(PDT)、抗血管内皮生成药物治疗(抗 VEGF)、经瞳孔温热疗法(TTT)、联合治疗及手术治疗,各有优缺点。本文就 PCV 治疗的研究进展进行综述。

【关键词】 息肉样脉络膜血管病变;抗血管内皮生成药物;手术治疗;光动力治疗;联合治疗

【中图分类号】 R543 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2019)09—1193—04

Progress of polypoidal choroidal vasculopathy and treatment. HUANG Jin-fei¹, XIAN Zhi-lin¹, LIANG Qi-chen¹, WENG Hong-wu¹, WANG Ke-man¹, YAN Shi-gang². 1. Graduate School, Guang Dong Medical University, Zhanjiang 524000, Guangdong, CHINA; 2. Department of Ophthalmology, the Second People Hospital of Foshan, Foshan 528000, Guangdong, CHINA

[Abstract] Polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) is one of eye diseases that seriously impairs visual function, which has long duration and is recurrent. On optical coherence tomography (OCT), “double-track sign” and “thumb sign” are frequently observed. In the macular area, there are often signs of severe visual loss such as subretinal infiltration and hemorrhage. There are many methods to treat PCV, such as photodynamic therapy (PDT), anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF), transpupillary thermotherapy (TTT), combined treatment and operative treatment, each therapy has its own advantages and disadvantages. This article reviews the research progress in the treatment of PCV.

[Key words] Polypoidal choroidal vasculopathy (PCV); Anti-vascular endothelial growth factor; Operative treatment; Photodynamic therapy; Combined treatment

息肉样脉络膜血管病变(poyppoidal choroidal vascularopathy, PCV)是一种特殊类型的脉络膜血管病变,该病起源于脉络膜的内丛,包含脉络膜的血管网,其在终端形成球形息肉状的病变,临床表现为视网膜下

橘红色的结节,荧光造影显示息肉状病区域有点状高荧光,逐渐增强,晚期轮廓模糊,偶尔在荧光造影上可以发现息肉状的病灶;吲哚菁绿造影(Indocyanine green angiography, ICGA)对于发现脉络膜的血管网和

通讯作者:晏世刚,主任医师,E-mail:fsyansg@126.com

-
- 治疗尺骨茎突骨折[C]. 中华医学会第10届全国显微外科学术会议骨与关节损伤发言, 2013: 92.
- [33] 米琨, 刘鹏飞, 刘武, 等. 腕关节镜下治疗尺骨茎突骨折[J]. 中华手外科杂志, 2011, 26(5): 288-290.
- [34] NUNEZ FA JR, LUO TD, NUNEZ FA SR. Treatment of symptomatic non-unions of the base of the ulnar styloid with plate osteosynthesis [J]. J Hand Surg Eur Vol, 2017, 42(4): 382-388.
- [35] CHEN AC, CHIU CH, CHENG CY, et al. Early and late fixation of ulnar styloid base fractures yields different outcomes [J]. J Orthop Surg Res, 2018, 13(1): 193.
- [36] AYALON O, MARCANO A, PAKSIMA N, et al. Concomitant ulnar styloid fracture and distal radius fracture portend poorer outcome [J]. Am J Orthop (Belle Mead NJ), 2016, 45(1): 34-37.
- [37] TURAN S, ÇANKAYA D, YILMAZ S, et al. Effect of ulnar styloid fracture on outcomes after conservative treatment of distal radius fracture [J]. Eklem Hastalik Cerrahisi, 2016, 27(2): 87-93.
- [38] HAMILTON SC, STEM PJ, FASSLER PR, et al. Mini-screw fixation for the treatment of proximal interphalangeal joint dorsal fracture dislocations [J]. J Hand Surg Am, 2006, 31(8): 1349-1354.
- [39] 张长清, 田光磊, 胡琪, 等. AO 微型螺钉内固定术在手部骨折治疗中的应用[J]. 中华骨科杂志, 2007, 27(11): 828-831.
- [40] 杨焕友, 王斌, 李春江, 等. 克氏针结合钢丝法治疗尺骨茎突骨折[J]. 中华手外科杂志, 2009, 25(4): 230-232.

(收稿日期:2019-02-12)

息肉状病灶非常重要,往往在ICGA中期发现息肉状病灶常呈簇状位于脉络膜血管网的终端,呈现脉络膜异常血管高荧光,ICGA晚期息肉状病灶可表现为息肉内的染料被冲刷掉,呈现血管壁的着染,或者染料滞留在息肉状病灶内并渗出到周围组织中。光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography,OCTA)技术是一种新型的检查手段,目前广泛应用于PCV诊治、形态特征观察以及随访,OCTA是一种快速、无创的新型血管成像技术,能避免ICGA造影出现的过敏等不良反应的发生,而且适应证广,可实现视网膜脉络膜血管分层成像,量化病灶血流面积和指定区域血流指数,其可有效区分视网膜血流信号,并能构建视网膜微血管网络,但OCTA也存在一些缺点,即无法有效显示出PCV的特征性脉络膜异常分支血管网以及息肉样脉络膜血管病变^[1-2]。ICGA与OCTA不能相互替代,其各有优缺点,对PCV的诊治是很好的互补。息肉样脉络膜血管病变形成的异常血管网会向视网膜渗液、出血,往往会造成视网膜下出血、神经上皮脱离、RPE脱离等体征,最终导致患者视力的严重下降,影响患者生活质量。息肉样脉络膜血管病变在不同人种中发病率差异较大,黑人及亚洲人有色人种发病率高于白种人^[3]。据统计亚洲地区PCV占黄斑病变的1/4~1/2,男性发病率高于女性。据不完全统计,在我国PCV的致盲率高达30%,而诊断率只有8%~13%,随着诊断技术不断发展,息肉样脉络膜血管病变的患者检出率将进一步增加,息肉样脉络膜血管病变的治疗将是一个严峻的挑战。息肉样脉络膜血管病变治疗是一个世界性的难题,迄今为止还没有研发出根治PCV药物,也没有突破性的手术治疗方法,PCV的治疗方法在不断的更新及尝试,目前为止,主要的治疗方法有光动力疗法、经瞳孔温热疗法、血管内皮生成药物、联合治疗及手术等。

1 光动力疗法

光动力治疗(photodynamic therapy,PDT)是将光敏剂(维替泊芬)从静脉注入体内,再经体循环到达脉络膜异常毛细血管并在该处聚集,然后用特定波长的激光照射在异常血管网内聚集的光敏剂,使其发生光化学反应,从而使病区异常的血管被破坏,达到临床治疗目的。PDT是治疗PCV的有效方法之一,PDT能有效消退息肉样病灶,阻止或减轻PCV所致的渗漏,促进出血、渗出及水肿吸收,稳定或提高患者视力,可作为PCV治疗的首选方法之一^[4]。有短期研究表明:PDT治疗后观察到视网膜和脉络膜血流减少^[5],这可能也与PDT治疗减少PCV渗漏相关。也有研究显示PDT治疗PCV所产生的积极效果是短暂的^[6]。PDT治疗PCV常常联合玻璃体腔内注射anti-VEGF药物,效果比单一治疗显著^[7]。PDT治疗也存在视网膜下出

血、视网膜色素上皮撕裂、玻璃体积血等风险。

2 抗血管内皮生成药物治疗

抗血管内皮生成药物治疗(anti-vascular endothelial growth factor,抗VEGF)是目前治疗PCV主要方法之一,此类药物众多,随着研究的深入,多靶点的药物也被应用。这类药物主要作用机制是抑制脉络膜新生血管的生成,使血管渗漏及出血减少,有效的稳定或提高患者视力。目前较为常用的是雷珠单抗、贝伐单抗、阿柏西普、康柏西普等。

2.1 雷珠单抗(Ranibizumab) 雷珠单抗是诺适得(Lucentis)的活化成分,属混合性单克隆抗体(非结合性人源化片段和鼠高亲和力抗原决定簇),主要与VEGF-A亚型结合,抑制新生血管增殖、降低血管通透性,从而减少病灶渗漏,达到治疗目的。有研究表明玻璃体腔内注射雷珠单抗治疗PCV是一种既安全又有效的方法,与单息肉型PCV相比,玻璃体腔内注射雷珠单抗在多息肉型PCV中治疗效果更好^[8]。持续每个月给PCV患者眼内注射雷珠单抗的安全性是可靠的,并且术眼可以很好的耐受;初步结果显示能稳定并且可提高患者视力,促进视网膜下出血的吸收和减轻黄斑的水肿。在两年随访中观察,雷珠单抗治疗PCV对视力恢复更有有效^[9]。HIKICHI等^[10]研究表明雷珠单抗的长期治疗,早期效果显著,但可能未能阻止脉络膜息肉及异常的分支血管网的再生,进一步的研究应该建立一种治疗PCV的策略。CHEN等^[11]在雷珠单抗0.5 mg治疗PCV的12个月观察得出结论:雷珠单抗治疗可维持PCV患者视力,并且减低中心视网膜厚度。5年跟踪研究表明:相比其他治疗,单用雷珠单抗治疗PCV的患者视力可获得更好的提高^[12]。近年来研究表明,雷珠单抗治疗PCV是安全、有效的。

2.2 贝伐单抗(bevacizumab) 贝伐单抗是人源化IgG1单克隆抗体,主要与VEGF结合,阻断VEGF与其受体的结合,从而阻断血管内皮细胞增殖,减少新生血管增殖,继而达到治疗目的。日本学者HIKICHI^[13]在对66例PCV患者予贝伐单抗治疗的研究中显示:贝伐单抗治疗对PCV患者有改善和维持视力的作用。在一个为期24个月的治疗PCV研究表明:贝伐单抗单药治疗PCV与联合治疗相比,远期最佳矫正视力似乎差别不大^[14]。对于有症状的初治PCV患者,玻璃体腔内注射贝伐单抗有助于改善或维持视力^[15]。

2.3 阿柏西普(aflibercept) 阿柏西普是一种重组人融合蛋白,由血管内皮生长因子受体1和受体2与人免疫球蛋白Fc段重组而成,属于新一代抗VEGF药物,相比其他抗VEGF药物,阿柏西普更具亲和力,且作用时间较长,能有效的抑制新生血管的形成,减少渗出。有研究对PCV患者眼内注射阿柏西普做了3年随访,研究发现阿柏西普对患者视力有显著的改善^[16-17]。

印度学者 BANSAL 等^[18]用阿柏西普对反复或者顽固性的 PCV 作了短期的小样本研究,该研究发现对患者视力提高有限。有研究发现阿柏西普作为单一药物治疗 PCV,能获得较好的视觉效果,并且扩张的息肉也得到消退^[19]。在单一治疗中应用阿普西普可能有助于减少与 PDT 相关的出血和萎缩风险。法国学者 WOLFF 等^[19]用了 7 个月对 34 只 PCV 眼平均注射 5 次阿柏西普进行了研究观察,发现患眼治疗后视力均得到不同程度的提高,OCT 检查发现网膜下渗出均消退,并且在 ICGA 复查中发现大多数患眼脉络膜上息肉样血管网消失。

2.4 康柏西普(conbercept) 康柏西普也是一种融合蛋白,能与多个 VEGF 位点结合,有较强的抑制新生血管形成的能力。有研究使用康柏西普治疗 PCV 50 例效果分析得出结论:康柏西普能有效改善 PCV 患者视力,减轻黄斑水肿,且对眼压无明显影响^[20]。李迎春等^[21]学者研究发现玻璃体腔注射康柏西普治疗 PCV 可稳定患者的视力,降低中心视网膜厚度,治疗有良好的安全性。在短期单一用药(康柏西普或雷珠单抗)治疗 PCV 对比研究中发现:二者在短期内均可改善 PCV 患者视力,但对于遏制 PCV 进展,康柏西普的治疗更具优势^[22]。

3 经瞳孔温热疗法

经瞳孔温热疗法(transpupillary thermotherapy, TTT)是利用二极管产生红外线激光通过瞳孔到达眼底视网膜,激光产生的热量使视网膜及脉络膜温度适当的升高,破坏异常脉络膜血管,从而达到治疗目的。TTT 治疗的效果给人们带来了希望,这使得 TTT 治疗一度成为 PCV 的主要治疗方法。但随着诊疗技术的深入发展,发现 TTT 对于 PCV 患者视力提高、黄斑区厚度改善等方面存在局限性。目前此方法应用较少。

4 联合治疗

对于 PCV 治疗,单纯 PDT 或者抗 VEGF 治疗能取得一定的疗效,可存在局限性。有研究发现抗 VEGF 治疗能减少脉络膜异常血管渗漏,促进视网膜下液吸收,可是不能使脉络膜异常的异常分支血管网萎缩;PDT 治疗能使息肉状病灶消退,但治疗后组织水肿及 VEGF 表达增加,且可以引起视网膜下出血、玻璃体积血、视网膜色素上皮撕裂等风险^[23]。多个学者研究表明,抗 VEGF 药物注射和 PDT 联合治疗,可以减少 PCV 病灶渗漏,使息肉状病灶消退,降低 CRT^[24],治疗效果也得到不同程度的提高,也使得 PCV 复发率减低,同时降低 PDT 治疗次数及抗 VEGF 药物眼内注射次数。玻璃体腔注射雷珠单抗联合 PDT 治疗 PCV 具有较好的临床效果,对患者的视力起到明显提升作用,有效缓解了患者视网膜水肿情况^[25-27]。与单纯 PDT 治疗相比,贝伐单抗联合 PDT 治疗能更有效的治

疗 PCV, 所用 PDT 剂量更少, 联合治疗能更有效的提高患者视力^[28]。也有文献在长期的治疗观察中得出结论:在 PCV 治疗中, 抗 VEGF 注射联合治疗与补救或附加 PDT 治疗与单药抗 VEGF 注射治疗的视觉效果相同。与其他研究相比,“初始”或“救援或附加 PDT”可能对最终的视觉效果有不同的影响^[29]。联合治疗使两种单一治疗得到互补, 提高疗效, 能得到较为满意的结果, 远期效果仍需进一步探究。

5 手术治疗

目前 PCV 治疗方法以药物治疗为主, 当视网膜下出血进入玻璃体腔内甚至涌进前房时, 药物治疗效果收获甚微, 这时可以选择手术治疗, 这不仅能清除玻璃体腔及前房的积血, 减少视网膜毒性作用, 还能暴露病灶, 为药物治疗提供更好的条件。目前 PCV 行玻璃体切割术的方法众多, 如玻璃体切割联合气体/硅油填充术、玻璃体切割+360°视网膜切开+硅油填充术、联合玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物、玻璃体切割联合外路引流术等, 均取得较好的疗效^[30-32]。

6 展望

PCV 具体发病机制目前尚不明确, 仍需大量的研究去探究、发现。随着技术的日益发展, PCV 诊断手段日新月异, 然而, PCV 的治疗仍是一个世界性的难题, 尽管目前治疗方法众多, 且都取得一定的疗效, 但仍不能有效的阻止 PCV 进展及复发, 目前亟需根治性的治疗方案。

参考文献

- [1] 许厚银, 郎胜坤, 韩国鸽, 等. OCTA 和 ICGA 在息肉样脉络膜血管病变中的应用对比[J]. 国际眼科杂志, 2017, 17(7): 1362-1364.
- [2] 林国乔, 施志云. 息肉样脉络膜血管病变吲哚菁绿血管造影、光学相干断层扫描血管成像特征对比[J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(19): 76-77.
- [3] YANNUZZI LA, SORENSEN J, SPAIDE RF, et al. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). 1990 [J]. Retina, 2012, 32 Suppl 1: 1-8.
- [4] 侯晓映, 陈峰, 周伟, 等. 光动力疗法治疗息肉样脉络膜血管病变的疗效观察[J]. 现代实用医学, 2015, 27(9): 1131-1132.
- [5] ERIS E, VURAL E. Early retinal and choroidal effect of photodynamic treatment in patients with polypoidal choroidal vasculopathy with or without anti-vascular endothelial growth factor: An optical coherence tomography angiography study [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2019, 25: 1-6.
- [6] HATA M, MANDAI M, KOJIMA H, et al. [Five-year visual outcomes of typical age-related macular degeneration and/or polypoidal choroidal vasculopathy patients who received photodynamic therapy (PDT) as initial treatment in comparison with patients prior to the PDT era] [J]. Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 2012, 116(10): 937-945.
- [7] WONG TY, OGURA Y, LEE WK, et al. Efficacy and safety of intravitreal afibercept for polypoidal choroidal vasculopathy: 2-year results of the PLANET study [J]. Am J Ophthalmol, 2019: doi: pii: S0002-9394(19)30086-30088.
- [8] 王达良, 罗曼, 缪茶英, 等. 雷珠单抗治疗息肉状脉络膜血管病变的

- 疗效观察[J]. 国际眼科杂志, 2016, 16(11): 2079-2081.
- [9] OISHI A. The Evidence for the treatment of polypoidal choroidal vasculopathy [J]. Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 2015, 119(11): 781-786.
- [10] HIKICHI T, HIGUCHI M, MATSUSHITA T, et al. Results of 2 years of treatment with as-needed ranibizumab reinjection for polypoidal choroidal vasculopathy [J]. Br J Ophthalmol, 2013, 97(5): 617-621.
- [11] CHEN SN, CHENG CK, YEUNG L, et al. One-year real-world outcomes of ranibizumab 0.5 mg treatment in Taiwanese patients with polypoidal choroidal vasculopathy: a subgroup analysis of the REAL study [J]. Int J Ophthalmol, 2018, 11(11): 1802-1808.
- [12] MIYAMOTO N, MANDAI M, OISHI A, et al. Long-term results of photodynamic therapy or ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy in LAPTOP study [J]. Br J Ophthalmol, 2018. doi: pii: bjophthalmol-2018-312419.
- [13] HIKICHI T. Six-year outcomes of antivascular endothelial growth factor monotherapy for polypoidal choroidal vasculopathy [J]. Br J Ophthalmol, 2018, 102(1): 97-101.
- [14] KANG HG, KANG H, BYEON SH, et al. Long-term visual outcomes for treatment of submacular haemorrhage secondary to polypoidal choroidal vasculopathy [J]. Clin Exp Ophthalmol, 2018, 46(8): 916-925.
- [15] CHHABLANI JK, NARULA R, NARAYANAN R. Intravitreal bevacizumab monotherapy for treatment-naive polypoidal choroidal vasculopathy [J]. Indian J Ophthalmol, 2014, 62(1): 97.
- [16] MARUYAMA-INOUE M, SATO S, YAMANE S, et al. Intravitreal injection of aflibercept in patients with polypoidal choroidal vasculopathy: a 3-year follow-up [J]. Retina, 2018, 38(10): 2001-2009.
- [17] GHAREHBAGH SS, SUBHI Y, SORENSEN TL. Efficacy of aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy in Caucasians [J]. Acta Ophthalmol, 2018, 96(1): e94-e95.
- [18] BANSAL A, BHENDE M, SHARMA T, et al. Aflibercept for recurrent or recalcitrant polypoidal choroidal vasculopathy in Indian eyes: Early experience [J]. Indian J Ophthalmol, 2017, 65(8): 758-760.
- [19] WOLFF B, VASSEUR V, CAHUZAC A, et al. Aflibercept treatment in polypoidal choroidal vasculopathy: results of a prospective study in a caucasian population [J]. Ophthalmologica, 2018, 240(4): 208-212.
- [20] 刘华, 许多, 陈艳丽, 等. 康柏西普治疗息肉样脉络膜血管病变的临床疗效[J]. 眼科新进展, 2018, 38(12): 1144-1147.
- [21] 李迎春, 樊映川. 玻璃体腔注射康柏西普治疗湿性老年性黄斑变性及息肉样脉络膜血管病变[J]. 国际眼科杂志, 2015, 15(11): 2009-2011.
- [22] HUANG Z, DING Q, YAN M, et al. Short-term efficacy of conbercept and ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy [J]. Retina, 2018. doi: 10.1097/IAE.0000000000002035.
- [23] HIRAMI Y, TSUJIKAWA A, OTANI A, et al. Hemorrhagic complications after photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy [J]. Retina, 2007, 27(3): 335-341.
- [24] 赵燕, 吴建华, 严立. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合光动力治疗息肉样脉络膜血管病变的临床观察[J]. 临床眼科杂志, 2018, 26(1): 1-4.
- [25] WONG IY, SHI X, GANGWANI R, et al. One-year results of half-versus standard-dose photodynamic therapy combined with ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy [J]. Retina, 2018, 38(4): 725-730.
- [26] TAN CS, NGO WK, LIM LW. Visual outcomes of polypoidal choroidal vasculopathy treated with intravitreal ranibizumab with or without photodynamic therapy [J]. Acta Ophthalmol, 2018, 96(2): e254-e255.
- [27] SAYMAN MUSLUBAS I, HOCAOGLU M, ARF S, et al. Treatment outcomes in patients with polypoidal choroidal vasculopathy [J]. Turk J Ophthalmol, 2016, 46(1): 16-20.
- [28] KIM SJ, YU HG. Efficacy of combined photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab injection versus photodynamic therapy alone in polypoidal choroidal vasculopathy [J]. Retina, 2011, 31(9): 1827-1834.
- [29] RATANASUKON M, BHURAYANONTACHAI P, JIRARATTANASOPA P. Polypoidal choroidal vasculopathy (PCV): the 4-year review of the real-life treatment experiences [J]. Clin Ophthalmol, 2018, 12: 2177-2181.
- [30] 任晴, 崔蕾, 高磊. 息肉样脉络膜血管病变的临床特征与手术治疗进展[J]. 国际眼科杂志, 2018, 18(10): 1810-1814.
- [31] KIMURA S, MORIZANE Y, HOSOKAWA M, et al. Submacular hemorrhage in polypoidal choroidal vasculopathy treated by vitrectomy and subretinal tissue plasminogen activator [J]. Am J Ophthalmol, 2015, 159(4): 683-689.
- [32] 冯斐, 赵培泉. 视网膜切开及切除术在复杂性视网膜脱离手术中的临床应用[J]. 中国实用眼科杂志, 2006, 24(9): 968-970.

(收稿日期:2019-02-11)