

湿性老年性黄斑变性抗 VEGF 治疗中 ORT 的特征及临床意义*

左 成, 李 迅, 张自绒, 张美霞[△]

四川大学华西医院 眼科(成都 610041)

【摘要】 目的 探讨湿性老年性黄斑变性(wet age-related macular degeneration, wAMD)患者在抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)治疗过程中光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)上存在的外层视网膜套管样结构(outer retinal tubulation, ORT)的特征及临床意义。**方法** 回顾性分析 OCT 图像上有 ORT 存在的 wAMD 患者,并在抗 VEGF 过程中利用 OCT 对这些患者进行随访观察,分析 ORT 的分布位置、形态特点、演变以及对抗 VEGF 治疗的反应。**结果** 纳入研究的 35 例 39 眼的 ORT 均位于视网膜外核层,均出现于视网膜有过渗出或水肿的地方,抗 VEGF 治疗后发现 38 眼的 ORT 在数量和形态上保持稳定,1 眼暂时消失后又出现。**结论** ORT 因外层视网膜受损后残存的光感受器细胞重组形成,与抗 VEGF 治疗无关。

【关键词】 外层视网膜套管样结构 光学相干断层扫描 老年性黄斑变性 抗血管内皮生长因子

Characteristics and Clinical Significance of Outer Retinal Tubulation in Wet Age-macular Degeneration Treated by Anti-vascular Endothelial Growth Factor Through Optical Coherence Tomography ZUO Cheng, LI Xun, ZHANG Zi-rong, ZHANG Mei-xia[△]. Department of Ophthalmology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

[△] Corresponding author, E-mail: zhangmeixia@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To determine the characteristics and clinical significance of outer retinal tubulation (ORT) in wet age-related macular degeneration (wAMD) treated by anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) through optical coherence tomography (OCT). **Methods** The 35 wAMD patients with 39 ORT eyes treated by anti-VEGF were examined by OCT to determine the morphological features and evolution of the ORTs over time and their response to anti-VEGF. **Results** ORTs were located in the places that exudation or edema had happened in the outer nuclear layer of retina. 38 ORTs remained stable on both quantity and morphology. One ORT became invisible temporarily and then reappeared. **Conclusion** ORTs are reconstructed by photoreceptor cells that have survived after outer retina damages. There is no connection between anti-VEGF treatment and ORT formation.

【Key words】 Outer retinal tubulation (ORT) Optical coherence tomography(OCT) Age-related macular degeneration (AMD) Anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF)

抗血管内皮生长因子(VEGF)治疗目前已经成为湿性老年性黄斑变性(wAMD)患者的一线治疗方案,光学相干断层扫描(OCT)在抗 VEGF 治疗后的随访中占据主导地位,外层视网膜套管样结构(ORT)是一种特异的外层视网膜形态学改变,最初由 ZWEIFEL 等^[1]在 wAMD 患者的 OCT B 扫描图像中发现,由于 ORT 容易与黄斑囊样水肿、视网膜下及视网膜内液体相混淆而导致不必要的干预,充分识别该种结构十分必要,本研究主要对在抗 VEGF 治疗中 wAMD 患者的 OCT 图像进行随访分析,辨识 ORT 特征性的 OCT 表现,并分析其临

床意义。

1 对象和方法

1.1 研究对象

纳入 2014 年 2 月至 2015 年 10 月在华西医院接受抗 VEGF 治疗的 wAMD 患者,纳入标准:经过眼底荧光血管造影及 OCT 检查确诊为湿性老年性黄斑变性;OCT 图像上证实至少一眼有 ORT 存在。排除标准:玻璃体视网膜交界处疾病,如视网膜前膜、玻璃体黄斑牵拉综合征;其他眼部疾病引起的脉络膜新生血管,如高度近视、血管样条纹等;屈光度大于+/-6.00D;弱视;严重的屈光介质混浊;1 年内眼部手术史、眼外伤史;严重的全身相关性疾病。

1.2 治疗方案

抗 VEGF 治疗:抗 VEGF 药物为雷珠单抗或康

* 国家自然科学基金(No. 81271019)和四川省科技厅科技支撑计划项目(No. 2015SZ0087)资助

[△] 通信作者, E-mail: zhangmeixia@medmail.com.cn

柏西普,药物的选择是根据病情及患者的意愿决定。随访过程中患者若有视网膜水肿、渗出或黄斑有新鲜出血等现象,则继续行抗 VEGF 治疗,连续抗 VEGF 之间间隔至少 1 个月;若无上述表现则观察。

1.3 OCT 检查

所有患者纳入前均有使用 OCT (Spectralis, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany)获得的经过黄斑中心凹的 6 线放射状扫描图像,之后的每次随访都会使用 OCT 的随访模式行与前一次相同部位的检查。

1.4 随访

为观察同一位置 ORT 随时间的演变情况,每月随访一次,每次随访都做与前次相同的 OCT 检查,同时记录患者对抗 VEGF 治疗的反应。

2 结果

2.1 患者一般资料

共纳入 35 例 39 眼 wAMD 患者,其中 31 例表现为单眼 ORT,其余 4 例双眼均存在 ORT。患者的平均年龄为 63 岁(50~81 岁),包括 22 例女性和 13 例男性。所有患眼纳入前的 OCT 图像上均有因脉络膜新生血管引起的视网膜出血或水肿。纳入时有 21 眼(53.8%)未经过治疗,18 眼(46.2%)接受过抗 VEGF 治疗。所有患者纳入后接受了至少 1 次抗 VEGF 治疗。

2.2 wAMD 患者 ORT 图像特征

见图 1~图 3。ORT 在 SD-OCT 图像上有特征性的定位及表现,都位于视网膜外核层,形态为圆

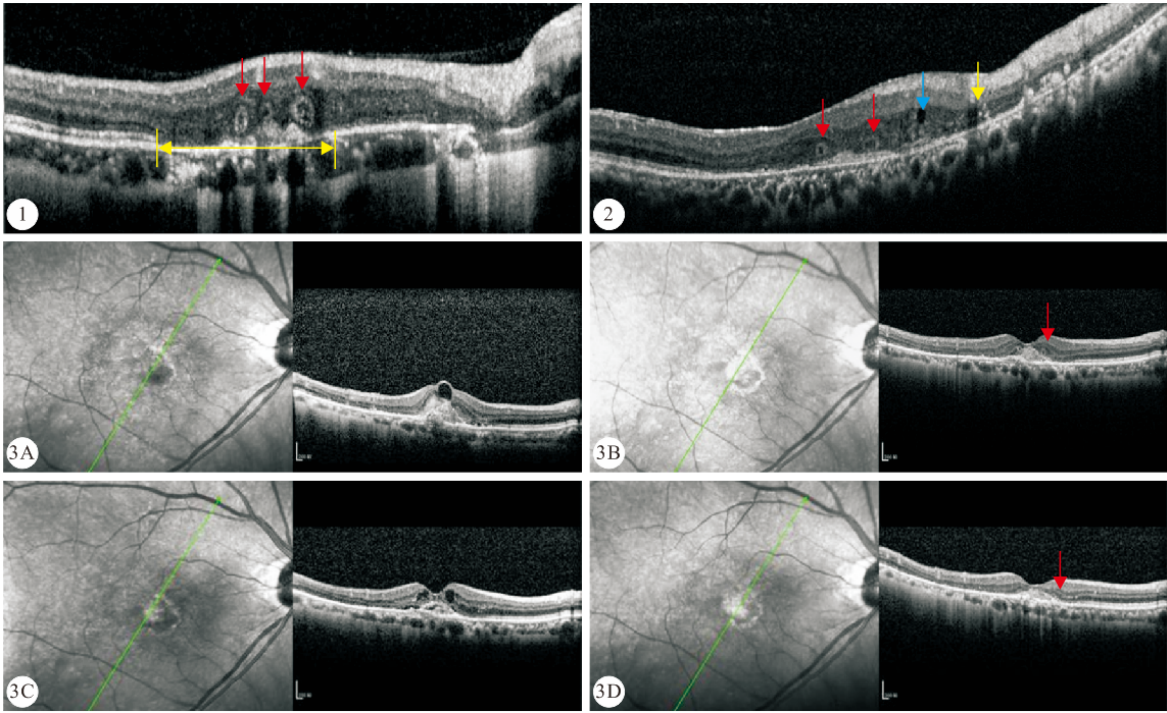


图 1 OCT 上 ORT 特征性表现:ORT(红色箭头)位于视网膜外核层的椭圆形低反射空腔样结构,其内有高反射的点状样物质,周围有境界清晰的高反射边界将其包绕,ORT 的分布区域内没有椭圆体带和外界膜(黄色线),但其它部位的外层视网膜结构完整 图 2 ORT(红色箭头)与水肿(蓝色箭头)和渗出(黄色箭头)的不同表现 图 3 一例诊断为右眼湿性 AMD 的女性患者的基线 OCT 及抗 VEGF 后随访模式下的 OCT 表现。A:基线 OCT,一个脉络膜新生血管病灶伴有视网膜囊样水肿;B:抗 VEGF 治疗后 2 月,脉络膜新生血管病灶明显变小,水肿吸收,但病灶周围出现了一个 ORT(红色箭头);C:抗 VEGF 治疗后 6 月,视网膜水肿复发,ORT 消失;D:抗 VEGF 治疗后 16 月,ORT 再次出现,且位置与第一次出现时相同

Fig 1 The characteristics of ORT in OCT:ORTs (red arrows) are oval hyporefective cavities, which contain a few focal hyperreflective spots and are delineated by a hyperreflective ring in the outer nuclear layer. The distribution area of ORTs is absence of ellipsoid and external limiting membrane (yellow line), but other outer layer retinal is integrated Fig 2 The difference between ORT and edema and effusion: the red arrows are ORTs, the blue arrow is edema, the yellow arrow is effusion Fig 3 The baseline and follow-up OCT of one wAMD patient through anti-VEGF in her right eye. A: The baseline OCT: a choroid neovascularization lesion accompanied with cystoid retinal edema; B: Two months after anti-VEGF; choroid neovascularization lesion significantly reduced and edema was absorbed, but there was an ORT around the lesion (red arrow). C: Six months after anti-VEGF; Recurrence of retinal edema, ORT vanished. D: Sixteen months after anti-VEGF : ORT appeared again and the position of ORT remained the same as the original one

形、椭圆形或卵圆形的低反射空腔样结构,周围有境界清晰的高反射边界将其包绕,大部分 ORT 的低反射空腔内部存在高反射的点状样物质,ORT 存在的区域并没有见到完整的椭圆体带及外界膜,但在其周围仍然有完整的这两层结构;椭圆体带及外界膜完整的地方未见有 ORT 形成(图 1)。同一患者 OCT 图像上的同一层面可见到不同形状的 ORT,ORT 与视网膜内水肿及渗出在 OCT 上有不同的表现,ORT 为高反射边界包绕的低反射空腔,而视网膜内液体表现为低反射空腔样结构,视网膜内渗出则为点块状高反射(图 2)。随访模式 OCT 扫描发现,所有患眼的 ORT 均出现于视网膜有过渗出或水肿的地方。ORT 可被再次出现的视网膜出血、水肿掩盖,经过继续抗 VEGF 治疗,出血及水肿减轻后 ORT 可再次出现,但分布位置未发生改变(图 3)。本研究仅有 1 眼 ORT 在初次抗 VEGF 后第 6 个月暂时消失,继续治疗 10 个月后再出现,其余 38 眼在我们观察期内 ORT 均持续存在,均位于脉络膜新生血管形成的病灶周围,且数量与形态基本稳定,ORT 数量 1~4 个,平均 1.42 个。末次随访结束,24 眼(61.5%)视网膜水肿、出血吸收,但 ORT 稳定存在,而剩余 15 眼(38.5%)ORT 存在同时伴有视网膜水肿、出血。

3 讨论

ORT 结构是由 ZWEIFEL 首先在与脉络膜新生血管和视网膜下纤维化有关的疾病(如湿性年龄相关性黄斑病变)中发现的^[1]。但 ORT 形成的具体机制并不十分明了,目前研究表明可能与视网膜光感受器受损有关,受损的光感受器层发生重构,残存的光感受器开始内陷、折叠,折叠的两端形成新的侧面连接,形成了一个管样结构,即 ORT。OCT 图像上表现为高反射的边界即为外界膜或椭圆体带,而 ORT 内部存在的高反射物质则被认为是畸形的、变性的光感受细胞外节。此外,视网膜色素上皮细胞及神经胶质细胞可能与 ORT 的形成也有关^[1-10]。随后有报道称可能是炎症细胞形成了 ORT^[11]。我们得到的 OCT 图像都表明在 ORT 存在的区域,并没有完整的光感受器层及外界膜,但其附近却常常可以见到仍然完整的该两层结构,外层视网膜结构完整的地方并无 ORT 产生,所以本研究较为认同 WEIFEL 的观点,曾有文献报道典型性脉络膜新生血管比隐匿型脉络膜新生血管患者更易产生 ORT 或许也可证明这一点^[3],因为典型性脉

络膜新生血管更易破坏光感受器层。

本研究 53.8% 的患眼在未接受抗 VEGF 治疗之前就已经有 ORT 形成,而所有患眼在 ORT 出现之前均存在视网膜内出血或水肿,且 ORT 形成的区域与之基本一致,所以推测 ORT 的形成与抗 VEGF 治疗之间并无必然联系,而是视网膜下及视网膜内的渗出损害了视网膜光感受器层,随着液体的吸收,该区域内仍然存活的光感受细胞重新修复,建立新的连接最终形成 ORT^[12]。当患者视网膜出血、水肿复发时可掩盖已形成的 ORT,但经抗 VEGF 继续治疗待液体吸收后,ORT 可再次出现;也有患者的 ORT 与视网膜水肿、出血同时存在,抗 VEGF 后不论出血、水肿是否消失,ORT 都持续存在,所以 ORT 形成后不受抗 VEGF 治疗的影响。

ORT 与视网膜囊样水肿、视网膜内及视网膜下液体在 OCT 图像上都可表现为视网膜内的低反射区域^[13],并且都会导致视网膜变形,厚度增加,但水肿及渗出没有境界清晰的高反射边界,内部没有点状的高反射物质,其内部低反射是因液体的存在,而 ORT 内部的低反射是一个空腔结构,这一点从 ORT 不受抗 VEGF 治疗的影响也可证实。所以 ORT 并不是脉络膜新生血管病情活动的标志,其不需要抗 VEGF 治疗,鉴别 ORT 与视网膜内水肿非常重要,以免造成不必要的干预,避免加重患者的经济负担。

参 考 文 献

- [1] ZWEIFEL SA, ENGELBERT M, LAUD K, *et al.* Outer retinal tubulation: a novel optical coherence tomography finding. *Arch Ophthalmol*, 2009, 127(12):1596-1602.
- [2] DOLZ-MARCO R, GALLEG0-PINAZO R, PINAZO-DUR NM, *et al.* Outer retinal tubulation analysis in cases of macular dystrophy. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia (English Ed)*, 2013, 4(88):161-162.
- [3] FARIA-CORREIA F, BARROS-PEREIRA R, QUEIROS-MENDANHA L, *et al.* Characterization of neovascular age-related macular degeneration patients with outer retinal tubulations. *Ophthalmologica*, 2013, 229(3):147-151.
- [4] GOLDBERG NR, GREENBERG JP, LAUD K, *et al.* Outer retinal tubulation in degenerative retinal disorders. *Retina (Philadelphia, Pa)*, 2013, 33(9):1871.
- [5] HARIRI A, NITTALA MG, SADDI SR. Outer retinal tubulation as a predictor of the enlargement amount of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2015, 122(2):407-413.
- [6] IRIYAMA A, AIHARA Y, YANAGI Y. Outer retinal tubulation in inherited retinal degenerative disease. *Retina*,

- 2013,33(7):1462-1465.
- [7] JUNG JJ, FREUND KB. Long-term follow-up of outer retinal tubulation documented by eye-tracked and en face spectral-domain optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*,2012,130(12):1618-1619.
- [8] LEE JY, FOLGAR FA, MAGUIRE MG, *et al.* Outer retinal tubulation in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials (CATT). *Ophthalmology*, 2014,121(12):2423-2431.
- [9] PAPASTEFANOU VP, NOGUEIRA V, HAY G, *et al.* Choroidal naevi complicated by choroidal neovascular membrane and outer retinal tubulation. *Brit J Ophthalmol*, 2013,97(8):1014-1019.
- [10] WOLFF B, MATET A, VASSEUR V, *et al.* En face OCT imaging for the diagnosis of outer retinal tubulations in age-related macular degeneration. *J Ophthalmol*, 2012(2012): 542417 [2014-12-21]. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/542417>.
- [11] WOLFF B, MAFTOUHI MQ, MATEO-MONTOYA A, *et al.* Outer retinal cysts in age-related macular degeneration. *Acta ophthalmologica*,2011,89(6):e496-e499[2015-02-01]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1755-3768.2011.02144.x/epdf>.
- [12] HUA R, LIU L, HU Y, *et al.* The occurrence and progression of outer retinal tubulation in Chinese patients after intravitreal injections of ranibizumab. *Sci Rep*,2014(5): 7661-7661[2015-02-01]. <http://www.nature.com/articles/srep07661>. doi:10.1038/srep07661.
- [13] QUERQUES G, COSCAS F, FORTE R, *et al.* Cystoid macular degeneration in exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2011,152(1):100-107. e2 [2015-02-01]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2011.01.027>.
- (2016-02-04 收稿,2016-05-20 修回)
- 编辑 汤 洁
- ~~~~~
- (上接第 877 页)
- [4] WALLACE KL, JOHNSON V, SOPELAK V, *et al.* Clomiphene citrate versus letrozole:molecular analysis of the endometrium in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*,2011,96(4):1051-1056.
- [5] BARUAH J, ROY KK, RAHMAN SM, *et al.* Endometrial effects of letrozole and clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome using spiral artery Doppler. *Arch Gynecol Obstet*,2009,279(3):311-314.
- [6] ABU HASHIM H, SHOKEIR T, BADAWY A. Letrozole versus combined metformin and clomiphene citrate for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*,2009,94(4):1405-1409.
- [7] XI W, LIU S, MAO H, *et al.* Use of letrozole and clomiphene citrate combined with gonadotropins in clomiphene-resistant infertile women with polycystic ovary syndrome: a prospective study. *Drug Des Devel Ther*,2015 (9):6001-6008[2016-09-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4651359/>. doi: 10.2147/DDDT.S83259.
- [8] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovarysyndrome. *Fertil Steril*,2004,81(1):19-25.
- [9] JONARD S, DEWAILLY D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, maybe the main culprit for the follicular arrest. *Hum Reprod Update*,2004,10(2):107-117.
- [10] 张巧利. 克罗米芬与来曲唑临床促排卵应用的研究进展. 现代妇产科进展,2016,25(1):65-68.
- [11] 栾素娴, 马华刚, 孙银婷. 来曲唑促排卵对性激素水平的影响. 生殖医学杂志,2015,24(2):111-114.
- [12] 胡 敏, 侯丽辉. 芳香化酶抑制剂促排卵治疗不孕症的研究进展. 实用妇产科杂志,2007,23(11):658-661.
- [13] JIRGE PR, PATIL RS. Comparison of endocrine and ultrasound profiles during ovulation induction with clomiphene citrate and letrozole in ovulatory volunteer women. *Fertil Steril*,2010,93(1):174-83.
- [14] LU PY, CHEN AL, ATKINSON EJ, *et al.* Minimal stimulation achieves pregnancy rates comparable to human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility. *Fertil Steril*,1996,65(3):583-587.
- [15] 苏继莲, 艾 红, 郑建淮, 等. 来曲唑联合氯米芬对 PCOS 患者子宫卵巢血流动力学影响. 实用妇产科杂志,2007,23 (6):348-350.
- [16] HAJISHAFIHA M, DEGHAN M, KIARANG N, *et al.* Combined letrozole and clomiphene versus letrozole and clomiphene alone in infertile patients with polycystic ovarysyndrome. *Drug Des Devel Ther*, 2013(7):1427-1431 [2016-09-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3857067/>. doi: 10.2147/DDDT.S50972.
- (2016-01-05 收稿,2016-04-11 修回)
- 编辑 余 琳