

年龄相关性黄斑变性与脉络膜厚度的研究进展

田非儿¹ 王玉清^{2*}

1 佳木斯大学附属第一医院 2 佳木斯大学附属第一医院眼科

DOI:10.12238/bmtr.v6i2.6956

[摘要] 目的通过研究脉络膜厚度改变在ARMD疾病的发病机制、病程发展过程中产生的影响,为疾病的早期诊断、防控干预及探索突破传统ARMD治疗的不彻底性提供了新思路。

[关键词] 年龄相关性黄斑变性; 脉络膜厚度; 治疗

中图分类号: R773.4 **文献标识码:** A

Research progress on age-related macular degeneration and choroidal thickness

Fei'er Tian¹ Yuqing Wang^{2*}

1 Jiamusi University Affiliated First Hospital

2 Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Jiamusi University

[Abstract] Objective To provide new ideas for the early diagnosis of the disease, preventive and control interventions, and exploration of breakthroughs in the incomplete nature of traditional ARMD treatment by studying the impact of choroidal thickness alterations in the pathogenesis and progression of ARMD disease.

[Key words] age-related macular degeneration; choroidal thickness; treatment

1 概述

年龄相关性黄斑变性 (ARMD) 是一种与年龄密切相关的,可引起视力进行性损害的黄斑区视网膜退行性病变,是发达国家老年人群视力不可逆性丧失的最常见原因。据全面估计,全球估计有2亿人患有ARMD,到2040年,预计将会上涨至约3亿人^[1]。全球人口老龄化所带来的人口结构变化,使得患有ARMD等非传染性眼科疾病的成年人患病率比预期增加。ARMD已经并将继续纳入高收入国家及低收入国家的公共卫生系列问题,具有重大的社会经济后果和高昂的医疗保健成本。

2 脉络膜厚度及影响因素

脉络膜厚度 (choroidal thickness, CT) 为RPE外缘至巩膜内层的垂直距离。正常人脉络膜平均厚度为203~350 μm ,以黄斑区为中心,在黄斑区域下脉络膜最厚,向周围逐渐变薄,颞侧脉络膜厚于鼻侧,上方的CT较下方无明显差异。

大多数学者认为CT受近视程度、眼轴长短及年龄因素的影响,并随着这些因素的增加而变薄^[2]。而年龄因素是ARMD危险因素中最重要的一项。此外,大部分研究表明,CT存在明显的性别差异,男性CT大于女性。有研究显示,控制其他影响因素后,男性黄斑区脉络膜厚度比女性厚25.5 μm ,平均脉络膜厚度比女性厚22.1 μm ^[3]。在昼夜交替中,CT也表现出相应的变化,夜间要厚于白天,一天波动约40 μm 左右。由于脉络膜拥有丰富的血流,血管的充盈状态对CT变化有很大的影响。随着年龄的增长,脉络膜血管密度及毛细血管直径降低,使血管的流速减慢、灌注量减少,

进一步导致脉络膜逐渐萎缩变薄。同时,脉络膜血流作为视网膜外层组织的营养来源,血液灌注量降低会造成视网膜的缺氧,为ARMD疾病的发生发展创造了条件。因此,CT可作为ARMD疾病的早期诊断中的一项重要指标。

3 脉络膜厚度的测量方法

脉络膜厚度在OCT上显示为RPE高反射线外缘至巩膜内层的垂直距离,由于脉络膜色素细胞阻挡了传统直接眼底镜、眼底照相、荧光血管造影 (FFA)、吲哚菁绿血管造影 (indocyanine green angiography, ICGA) 对其结构的可视化,对脉络膜的功能评估及CT测量能力有限^[4]。其中,FFA及ICGA检查不适用于患有严重心、肝、肾脏疾病者,有严重过敏史,对荧光素药物过敏者和青光眼患者,对于受检者有一定的要求和风险性,在临床应用中受到了局限。随着扫描技术的不断发展,出现了EDI-OCT和SS-OCT,可清楚地观察脉络膜组织结构的横断面图像,优化了传统模式OCT由于光束传递不足而造成脉络膜成像不准确的缺点,EDI模式可以直接准确的测量CT。CT测量极大地推动了脉络膜结构改变与ARMD相关性的研究。

4 脉络膜厚度与 ARMD 分期

根据美国眼科学会 (American Academy of Ophthalmology, AAO) 发表的最新关于ARMD临床研究进展,将ARMD分为4期:无AMD期:视网膜后极部没有或仅有少量小玻璃膜疣;早期ARMD期:视网膜出现多个直径<63 μm 的小玻璃膜疣,少量直径在63~124 μm 的中等大小玻璃膜疣,或表现有轻微的RPE层改变;中期

ARMD: 随着病情进展, RPE出现色素紊乱, 脱色素及色素沉着, 由于脂质物质异常蓄积、外来色素移行至视网膜, 使玻璃膜疣逐渐增大增多, 除大范围合并中等大小的玻璃膜疣外, 还发现1个及以上直径 $\geq 125 \mu\text{m}$ 的大玻璃膜疣, 严重者在黄斑中心凹外可存在地图样萎缩(geographic atrophy, GA); 晚期ARMD: GA开始进展到黄斑中心凹, 或出现黄斑区脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV), 之后可能并发视网膜下出血、硬性渗出、机化及瘢痕形成。

研究发现, CT改变可发生在ARMD疾病的早期, 病变早期患者CT较健康人眼变薄, 脉络膜厚度可作为ARMD早期诊断参考指标。随着ARMD疾病的进展, 脉络膜毛细血管血流密度及血管直径发生改变, 脉络膜逐渐萎缩, 在ARMD中晚期CT进一步减低, 且与年龄存在密切的关系^[5]。

5 脉络膜厚度与ARMD分型

根据有无异常CNV生长, 将ARMD分为干性ARMD和湿性ARMD两型。临床上干性ARMD患者较多。其中, 干性ARMD: 又称萎缩性、非新生血管性, 病程较长, 可累及双眼, 常出现视力下降伴视物变形, 后极部视网膜外层、RPE-玻璃膜-脉络膜毛细血管复合体呈退行性的萎缩病理改变, 病程晚期会出现RPE局灶性退行性病变及光感受器细胞丢失, 特征表现为黄斑区的玻璃膜疣、色素紊乱及GA。湿性ARMD: 又称渗出性、新生血管性。玻璃膜的萎缩变性及视网膜外层的缺血缺氧, 导致CNV生成并生长入RPE层下或视网膜神经感觉层下, 这些异常血管存在组织结构异常, 易渗漏血液或其他组织液, 诱发视网膜水肿、渗出性或血性脱离。湿性ARMD较干性ARMD视力下降进展更快, 严重者会出现视力丧失。患眼常表现为视力急剧下降, 视物扭曲或出现中心暗点、视野缺损。后极部视网膜感觉层下或RPE下可出现大小、形状各异的暗红色出血、渗液, 病变区视网膜隆起。围绕病变区内或周围可见黄白色的脂质渗出、玻璃膜疣。出血量大时, 血液突破视网膜, 将会形成玻璃体积血。病程的进一步发展, 由于黄斑区盘状机化瘢痕组织形成, 导致患眼的中心视力完全丧失。

根据早期的研究显示, 黄斑区脉络膜毛细血管闭塞, 血管管腔狭窄和色素细胞丢失使脉络膜变薄与ARMD的发生发展有着密切的关系。Chen等学者研究认为脉络膜血管功能受损, FFA脉络膜血管充盈灌注与ARMD患者视力下降有一定的联系, 脉络膜血管功能受损是ARMD发生发展的潜在危险因素。Pauleikhoff等人认为FFA的脉络膜血流灌注异常, 可能是由于ARMD中过多的色素沉着, 导致荧光阻断或脉络膜循环减少所致。Holz等人认为缓慢脉络膜血管充盈, 使视网膜缺血缺氧是ARMD患者发生GA表现的危险因素。Pruntes和Niesel的研究报道称, 干性ARMD患者的ICGA中动脉充盈时间延长, 脉络膜血流减少。Metelitsine等学者在他们关于中心凹脉络膜血液循环和CNV的前瞻性研究中确定, 中心凹血流量和血容量减少是发生CNV的早期高风险标志。在ARMD中, CNV的发展可能与脉络膜血液循环的减少有关。

Jonas等人对湿性ARMD、干性ARMD和排除其他因素的健康成

年人进行CT比较, 发现三个亚组间无显著差异。Rahman等学者也报道了新生血管性ARMD与早期非新生血管性ARMD之间没有显著差异。与其他研究不同, Chung等人认为, 与同年龄段的对照组患者相比, 新生血管性和早期非新生血管性ARMD患者的黄斑中心凹下脉络膜厚度(subfoveal choroidal thickness, SFCT)均降低。McCourt等人报道, 正常人的平均SFCT为272~448 μm 。新生血管性ARMD患者的平均SFCT为209.9 μm 。非新生血管性ARMD患者的平均SFCT为162.4 μm 。与对照组相比, 新生血管性和非新生血管性ARMD的平均SFCT均显著降低。Kim等学者的研究中也报道了, 在与对照组相比, 非新生血管性ARMD患者平均SFCT下降, 但新生血管性ARMD患者与对照组之间无显著性差异。ARMD对患者的视力造成了不可逆转的严重影响, 极大的降低了老年人群晚期的生活质量, 尽管CT与脉络膜血流形态的具体关系未有明确的定论, 我们仍认为CT可以作为ARMD辅助诊断和评估ARMD病情严重程度的重要和危险因素。

6 ARMD疾病的治疗

对ARMD的适当治疗取决于疾病的各个阶段。在所有阶段中, 首先要做的就是消除危险因素, 其中最关键的就是戒烟。部分前瞻性研究表明, 吸烟者比非吸烟者ARMD的发病率更高。健康的生活习惯对于预防疾病的发生起到了积极作用。

6.1 干性ARMD的治疗

目前还没有针对干性ARMD的有效的治疗方法。迄今为止进行的大多数临床试验都未达到满意的治疗效果。而视网膜光感受器细胞在ARMD病情进展中, 发生了不可逆性凋亡。对于控制视网膜的萎缩变性和光感受器细胞的丢失没有切实可行的治疗手段。稳定视力、矫正低视力是干性ARMD患者的治疗目的。

6.2 湿性ARMD的治疗

相较于干性ARMD, 湿性ARMD的疗效及预后均取得了满意的临床进展, 其中, 玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物是最常见的治疗方法。此外, 有部分研究证明, 湿性ARMD患者的CT值较健康眼厚, 经过抗VEGF治疗后, 得到了改善。

6.2.1 药物治疗

(1) 抗VEGF药物。VEGF是一种能够促进血管内皮细胞有丝分裂的糖蛋白, 具有很高的生物活性。当视网膜发生缺血缺氧改变时, 就会刺激产生VEGF, VEGF通过增加血管通透性、激发炎症反应引起CNV的产生。因此, 阻断VEGF的产生就可以抑制新生血管生成, 并减少异常血管组织渗漏出血。但是, 几乎所有患者都需要在治疗过程中, 进行反复多次的巩固治疗。因此, 在临床中, 高昂的药品费用和过长的治疗周期降低了患者的依从性。而ARMD是一种慢性疾病, 在病程早期, 即使给予了有效的治疗, 也不能阻止发病机制的级联反应永远停止, 只能通过集中和持续的治疗来控制疾病的发展。

(2) 皮质类固醇药物。皮质类固醇药物作用广泛, 具有抗炎、减少渗出液、减轻黄斑水肿、降低血管通透性及抑制新生血管的作用。较为常见的皮质类固醇药物有: 地塞米松和曲安奈德。

有研究显示,对黄斑水肿患者行球后注射曲安奈德注射液,得到了积极的治疗效果且未发生药物的不良反应。

(3)其他口服药物。临床上,通过口服药物来促进视网膜血液循环,维持巩固患者视力,强化免疫系统。研究表明,因叶黄素具有抗氧化性,口服叶黄素对于早期ARMD患者有控制病情变化,减缓病情的发展作用。但口服药物对于ARMD疾病的治疗缺乏针对性,疗效仅限于在病程没有较大进展时,尽可能维持患者最佳视力。

6.2.2 视网膜激光光凝治疗

视网膜激光光凝治疗是通过激光的热效应,来破坏视网膜异常组织,减少耗氧量,封闭新生血管,预防新生血管再发,降低患者病情恶化的风险,维持提高患者视力。但是激光治疗无法屈光介质浑浊的患者。此外,它可以破坏正常视网膜细胞,造成视野缺损。激光斑经过长时间后可融合成片状,引起患者暗视力下降,更严重者甚至继发新生血管。因此,对于视网膜激光光凝治疗还需要进一步的临床研究。

6.2.3 光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT)

PDT是一种主要应用于黄斑区及附近CNV的治疗手段。通过静脉注射无毒性光敏剂维替泊芬,光敏剂对CNV具有选择性,利用“冷激光”照射靶部位,产生光动力学反应,使新生血管凝固坏死。有研究证明,PDT针对合并黄斑中心凹下CNV的湿性ARMD患者有较高的安全性和治疗效果,但是PDT对于CNV的复发问题有待进一步的研究。

6.2.4 经瞳孔温热疗法(transpupillary thermotherapy, TTT)

TTT是一种通过810nm波长的半导体红外激光照射病变区域,使局部温度升高,引起细胞凋亡及新生血管形成血栓,来对CNV进行治疗。TTT具有很强的穿透力,对于视网膜细胞的损害远低于激光光凝术治疗手段,巩固了患者的视力。

有学者对28例具有典型CNV的湿性ARMD患者进行TTT治疗后,继续行3~20个月的回访,发现经过TTT治疗后,提高和巩固了大部分患者视力。有研究显示,对湿性ARMD患者进行TTT治疗后,隐匿性CNV治愈率和典型性CNV治愈率均提高了。虽然,TTT针对湿性ARMD患者有显著的治疗效果,但不能解决CNV的复发问题。

6.2.5 手术治疗

(1)玻璃体视网膜手术。ARMD的常见并发症中不包括玻璃体积血,但ARMD患者一旦继发玻璃体出血,视力会发生急剧下降,出血不易吸收。玻璃体切割术能快速清除积血、切除玻璃体视网膜牵拉。

(2)黄斑转位术。黄斑转位术是在黄斑区神经上皮层功能正常的前提下,用手术方式将黄斑区正常的神经上皮及光感受器

细胞从有病变的RPE-玻璃膜-脉络膜毛细血管复合体上转移至周边相对健康的复合体上的治疗方法。CNV的病变范围较局限,因此手术移动范围通常不会太大。术后可能会出现双眼复视,增殖性玻璃体视网膜病变(proliferative vitreoretinopathy, PVR)视野改变等。研究表明,不同手术操作者治疗效果差别显著。黄斑转位术的治疗效果及预后需要进一步的临床实验研究。

7 小结

迄今为止,虽然我们对ARMD的诊断及治疗已取得了一定的成果,但仍然无法解决病情反复的问题,不能从发病机制上阻断疾病的发生发展。CT被视为早期诊断ARMD的新标准。随着EDI-OCT、OCTA的出现,使我们对脉络膜结构、血管形态及CT有了更准确、全面的评估。ARMD进展过程与CT及脉络膜血流变化的相关性需要未来进一步的临床研究。未来可通过改善脉络膜血液循环、控制脉络萎缩来预防和控制ARMD的发展。

【参考文献】

[1]Wong W L,Su X,Li X,et al.Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis[J]. The Lancet Global Health, 2014, 2(2): e106-e116.

[2]Liu Y, Wang L, Xu Y, et al. The influence of the choroid on the onset and development of myopia: from perspectives of choroidal thickness and blood flow[J]. Acta Ophthalmologica, 2021, 99(7): 730-738.

[3]Ersoz M G, Mart D K, Ayintap E, et al. The factors influencing peripapillary choroidal thickness in primary open-angle glaucoma[J]. International Ophthalmology, 2017,37:827-833.

[4]Wang S, Wang Y, Gao X, et al. Choroidal thickness and high myopia: a cross-sectional study and meta-analysis[J]. BMC ophthalmology, 2015,15(1):1-10.

[5]Chung S E, Kang S W, Lee J H, et al. Choroidal thickness in polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration[J]. Ophthalmology,2011,118(5):840-845.

作者简介:

田非凡(1996--),女,汉族,山西晋城人,在读硕士研究生,研究方向:眼底病。

通讯作者:

王玉清(1966--),女,汉族,黑龙江佳木斯人,主任医师,硕士生导师,研究方向:白内障。