

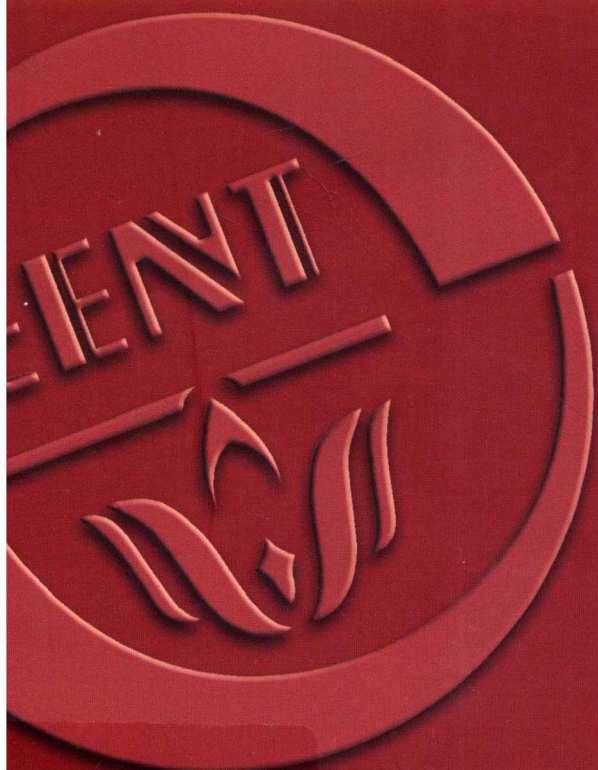
眼科新技术应用丛书

总主编 孙兴怀

光动力学治疗在眼科中的应用

GUANGDONG LIXUE ZHILIAO ZAI YANKE ZHONGDE YINGYONG

主编 张勇进 刘 卫



 复旦大学出版社
www.fudanpress.com.cn

眼科新技术应用丛书

总主编 孙兴怀

光动力学治疗在眼科中的应用

主 编 张勇进 刘 卫

编者（以编写章节前后为序）

张勇进 刘 卫 黎 蕾

欧阳艳玲 叶晓峰

 复旦大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

光动力学治疗在眼科中的应用/张勇进,刘卫主编. —上海:复旦大学出版社,2015.2
(眼科新技术应用丛书/孙兴怀总主编)
ISBN 978-7-309-10670-1

I. 光 II. ①张…②刘… III. 眼病-激光疗法 IV. R770.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 101145 号

光动力学治疗在眼科中的应用

张勇进 刘 卫 主编
责任编辑/王龙妹

复旦大学出版社有限公司出版发行
上海市国权路 579 号 邮编:200433
网址:fupnet@fudanpress.com http://www.fudanpress.com
门市零售:86-21-65642857 团体订购:86-21-65118853
外埠邮购:86-21-65109143
上海丽佳制版印刷有限公司

开本 787×960 1/16 印张 5.5 字数 65 千
2015 年 2 月第 1 版第 1 次印刷

ISBN 978-7-309-10670-1/R · 1388
定价:50.00 元

如有印装质量问题,请向复旦大学出版社有限公司发行部调换。
版权所有 侵权必究

序



纵观目前国内外眼科学的进展，可以发现这些日新月异的变化，均不同程度地受益于各项关键技术和设备的创新突破。在探讨相关新理论、新知识、新认识的同时，如何根据我国实际状况适宜地引入国外新技术的应用？本着客观评价的态度，如何合理选择国际上的新设备来促进我国眼科事业的发展？对已购置眼科新设备的单位，怎样才能更快地熟练相关设备的操作技术并发挥其更大作用？针对这些与临床工作密切相关的问题，复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科同仁们在充分引入、利用国际上最先进的眼科诊治技术和设备的基础上，通过不断认识、探索、实践及改进，经过大量的临床病例诊治应用，积累了极为丰富的临床资料，结合实际工作认真总结临床诊治经验，在国家重点学科“211”工程三期建设经费的支持下，精心组织编写了“眼科新技术应用丛书”这套系列专著。

“眼科新技术应用丛书”旨在反映当今全球临床眼科学发展趋势及其最新眼科疾病诊断、治疗新技术、新方法和新设备，定位于提高临床诊断、治疗水平，着眼于众多其他学科原理和技术与医学科学的密切结合，以及促进将医学科学研究转化为临床医学实际应用提供注重实用性的临床指导。此外，在借鉴国外经验的同时，还侧重交流了直接针对本国人群运用新技术的心得体会。

“眼科新技术应用丛书”共有10余本，包括《眼表活体共聚焦显

《微镜》、《多焦视觉电生理》、《眼前节光学相干断层成像》、《眼后节光学相干断层成像》、《超声生物显微镜》、《眼底血管造影》、《视网膜神经纤维形态检测》、《角膜地形图》、《眼压测量》、《视野及微视野》、《眼科激光》、《光动力学治疗在眼科中的应用》等。相信这套丛书的陆续出版，将受到广大眼科工作者的欢迎，并给我国眼科界带来新的气息。

当然，所有的新鲜事物，都是相对和暂时的，唯有不断创新才会有可持续的发展。对于眼科理论和技术而言，也唯有通过丰富的临床应用才能得到不断完善。让我们共同努力，以创新的思维、务实的作风、积极的实践，为眼科学的繁荣做出更大的贡献。

孙兴怀

2009年4月

前言



黄斑部脉络膜新生血管是造成视力丧失的主要原因之一，但对其发生原因始终不明，治疗方法也不尽理想。激光治疗、放射治疗及经瞳孔温热疗法都曾是治疗此病的方法，但均存在一定安全隐患及效果不理想等问题。

光动力学治疗对黄斑部脉络膜新生血管的治疗始于1998年，当时应用的光敏剂尚处于试验阶段。维替泊芬（verteporfin，商品名Visudyne，维速达尔）光敏剂的问世，则使黄斑部脉络膜新生血管的治疗真正进入光动力学治疗时代。复旦大学附属眼耳鼻喉科医院也于2002年正式应用这一治疗技术，通过对国外文献及治疗病例的研究，根据国内患者的特殊性，探讨并制订出有效的治疗适应证及方法。本书将对此新的选择性激光治疗方法的原理、适应证及编者应用此技术在临床应用中的丰富经验，加以大量图片资料展示，希望对眼科同仁及研究生对此技术的应用有所了解和启发。

由于编者水平和经验限制，本书不足之处在所难免，欢迎读者予以批评指正。

本书在编写过程中得到复旦大学出版社领导和医院领导的支持和鼓励，在此表示诚挚的感谢。同时，对参加本书编写的各位医师所付出的辛勤劳动也深表谢意。

张勇进

2015年1月于上海

目 录



第一章 光动力学治疗概述 /1

第一节 光敏感剂及光动力学治疗发展史 /1

第二节 苯丙卟啉衍生物单环酸 A /2

第二章 光动力学治疗的原理 /5

第三章 光动力学治疗的方法 /8

第一节 光动力学治疗过程 /8

第二节 光动力学治疗激光参数及注意事项 /10

第四章 光动力学治疗的应用 /13

第一节 CNV的治疗 /13

第二节 非CNV的治疗 /14

第五章 脉络膜新生血管的治疗 /15

第一节 年龄相关性黄斑变性所致的脉络膜新生血管 /15

第二节 继发于病理性近视脉络膜新生血管 /27

第三节 光动力学治疗特发性脉络膜新生血管的临床疗效观察 /30

第六章 其他眼病所致脉络膜新生血管 /37

第一节 Best卵黄样病变 /37

第二节 多灶性脉络膜炎并发脉络膜新生血管 /41

第三节 血管样条纹征并发脉络膜新生血管 /43

第四节 脉络膜骨瘤并发脉络膜新生血管 /45

第五节 眼外伤继发脉络膜新生血管 /47

第七章 息肉样脉络膜血管病变 /49

第八章 脉络膜血管瘤 /61

第九章 中心性浆液性脉络膜视网膜病变 /67

第十章 抗血管内皮生长因子后光动力学治疗的作用 /78

第十一章 展望 /80



第一章

光动力学治疗概述

使用光敏剂经过激光激活进行疾病治疗的过程称为光动力学治疗(PDT)。光动力学治疗是应用光敏剂特异性地与脉络膜新生血管(CNV)结合,经特定波长激光将其活化,产生单态氧和氧自由基,破坏CNV内皮细胞,形成血栓,使新生血管封闭,达到治疗目的。

第一节 光敏感剂及光动力学治疗发展史

光动力学治疗的概念起源于1900年,当时Raab研究发现强光能灭活被吡啶接触过的草履虫培养基。20世纪40年代后期,Figge等注意到具光敏性的金属卟啉与肿瘤组织的亲和性,因而推测一种新颖治疗方法的可行性。现代光动力学治疗开始于70年代后期,Dougherty等曾报道一种长时间的疗法,即动物在输入血卟啉后,以光照射1~2d来治疗肿瘤。血卟啉的衍生物,如卟吩姆钠[porfimer sodium,商品名光敏素(Photofin)]已经应用于治疗皮肤、肺、食管和胃的早期癌症,并能使肺和胃占位性肿瘤缩小。但临床结果显示卟吩姆钠治疗有一定缺陷。如卟吩姆钠的光敏感性低,肿瘤和正常组织选择性差,以及光在630 nm吸收峰上穿透力弱,这些缺陷限制了其抗癌潜



力。而且患者在接受治疗后,皮肤要避光 6 周,使生活受到影响。经多年对许多光敏剂的研究测试,第 2 代光敏剂 vertipofin 的药理学和药代学的特性得到改良,被证实可以用于继发于年龄相关性黄斑变性、病理性近视、组织胞浆菌病的 CNV 治疗,选择性地破坏典型性及隐匿性 CNV,对其上及周围正常组织的损伤极小,降低患者视力丧失的风险。

光动力学疗法的发展简述如下。

20 世纪 40 年代,发现金属卟啉与肿瘤的亲合性。第 1 代光敏剂——血卟啉的衍生物用于治疗临床肿瘤,如光敏素 II 类制剂:卟吩姆钠(porfimer sodium,加拿大)、光卟啉(photofrin,美国)、光疗素(photo-san,德国)、光灵素(photogem,俄罗斯)等。第 2 代光敏剂改良了其药理学和药代学的特性,如卟啉衍生物(haematoporphyrin derivatives, HPD)、5-氨基酮戊酸(5-aminolevulinic acid, 5-ALA)、间-四羟基二氢卟吩(m-THPC)等,多用于肿瘤的光动力学疗法。苯卟啉衍生物单环酸 A(BPD-MA,维速达尔[®])是目前唯一批准应用于眼科临床的第 2 代光敏剂。

第二节 苯丙卟啉衍生物单环酸 A

一、苯丙卟啉衍生物单环酸 A

苯丙卟啉衍生物单环酸 A(BPD-MA)是从血红蛋白中提取出来的相对分子量为 598.7,暗红色,呈酸、碱两性,不溶于水,易溶于酸性或碱性的有机溶剂;维替泊芬(verteporfin)是由与 BPD-MA 有相同活性的 BPD-MAc 及 BPD-MAd 按 1:1 比例组成的(图 1-1)。维替泊芬静脉输



液冻干粉通过光动力学疗法治疗各种导致中心凹下 CNV 疾病,显著降低上述眼病带来的视力持续恶化或丧失的风险,以及改善视功能,不损伤正常的神经视网膜组织和 Bruch 膜。

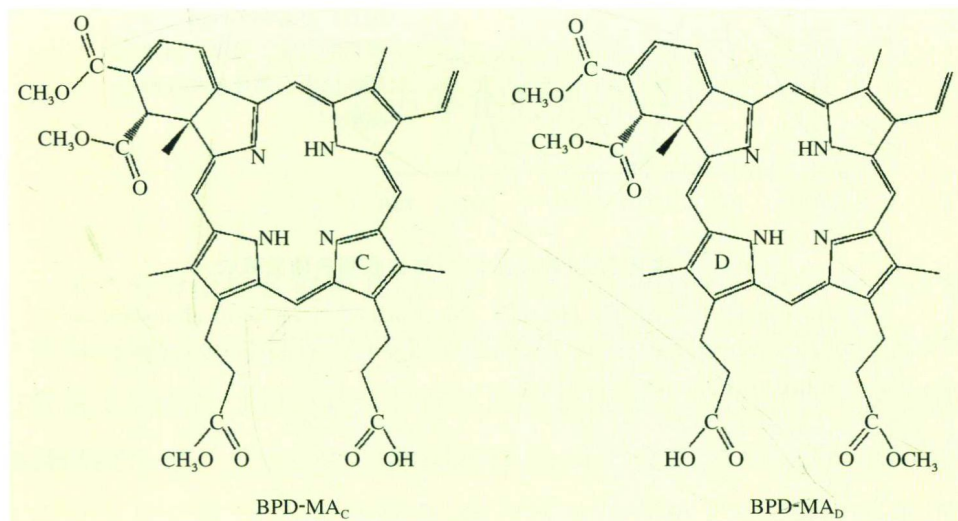


图 1-1 两种维替泊芬异构体的化学结构图

二、维替泊芬吸收光谱

维替泊芬吸收光谱位于长波段,并有多多个吸收峰。680~695 nm 区为较强吸收峰,对 689 nm 波长的红光有强烈吸收,而出血黑色素及组织对这一波长的光吸收微弱(图 1-2)。虽然维替泊芬最强吸收高峰在 400 nm(蓝光),但因与氧化血红蛋白的吸收峰相同,会对组织造成损害,所以治疗中不易使用这一波长的光做激发光源。

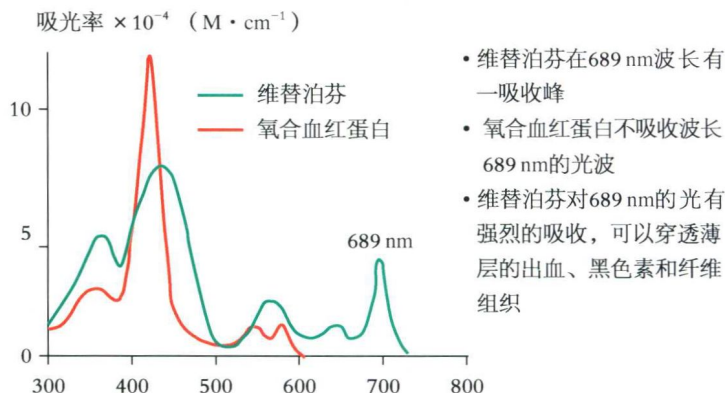


图 1-2 维替泊芬(维速达尔®)与血红蛋白的光吸收

引自: Schmidt-Erfurth U, Hasan T. Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol, 2000, 45(3):195-214

(张勇进)

参 考 文 献

1. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, et al. Photodynamic therapy. J Natl Cancer Inst, 1998, 90:889-905
2. Allison RR, Mota HC, Sibata CH. Clinical PD/PDT in North America: an historical review. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2004, 1:263-277
3. Lipson RL, Baldes EJ. The photodynamic properties of a particular hemato-porphyrin derivative. Arch Dermatol, 1960, 82:508-516
4. Allison RR, Downie GH, Cuenca R, et al. Photosensitizers in clinical PDT. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2004, 1:27-42
5. Allison RR, Moghissi K. Photodynamic therapy (PDT): PDT mechanisms. Clin Endosc, 2013, 46:24-29



第二章

光动力学治疗的原理

光动力学治疗是使用光敏剂经过激光激活进行疾病治疗的过程。维替泊芬(vertipofin)以脂质体制剂静脉注射入人体,进入血液后容易与低密度脂蛋白(LDL)结合。在脉络膜新生血管(CNV)的内皮细胞上和视网膜色素上皮层(RPE)周围有许多 LDL 受体,LDL-verteporfin 复合物便是与大量 LDL 受体结合,因而维替泊芬被 CNV 内皮细胞迅速而又选择性地吸收和停留(图 2-1)。

维替泊芬在 CNV 中蓄积后,用红光在 689 nm 波长上以非热量激光将其激活。维替泊芬被激活后,从基态 S_0 激发为单态 S_1 。这种不稳定的激发单态通过项间交叉现象向耕地能量的三重态 T_1 转化。转化过程中通过分子间碰撞,能量传递给分子氧,通过 I 和 II 型的光化学反应生成氧的不稳定态“单态氧”和氧自由基(图 2-2)。维替泊芬的单态氧生成量子数为 0.78,可推算出每秒一个维替泊芬分子产生 50 万个单态氧。高度活动的氧自由基和单态氧激烈地与周围的分子发生反应,破坏细胞结构,最终引起内皮细胞损伤和死亡。

选择性损伤内皮细胞,可能伴随产生致炎性血管休克,血小板聚合沉积并被激活,产生血栓,选择性封闭 CNV,但不会导致像激光凝固疗法所引起的医源性损伤。脂质性的维替泊芬迅速与血浆脂蛋白结合,

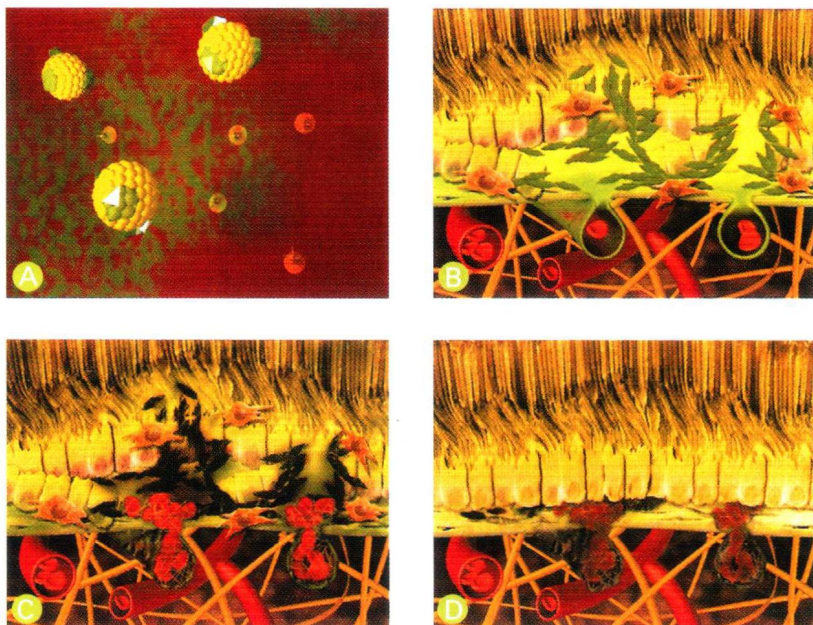


图 2-1 维替泊芬的治疗作用机制图解

A. 循环中的维替泊芬与 LDL 结合；B. 维替泊芬选择性地聚集在富含 LDL 受体的新生血管组织；C. 维替泊芬受光活化后产生活性氧而引起细胞结构性和功能性损伤；D. 维替泊芬选择性地阻塞新生血管而不损伤上层视网膜细胞和 Bruch 膜

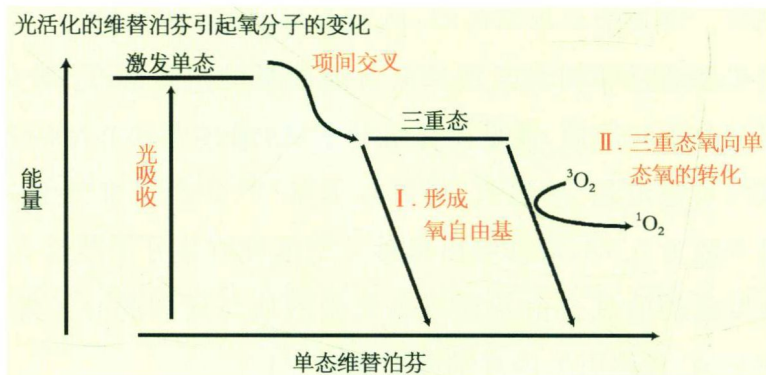


图 2-2 维替泊芬疗法的第 2 步是用非热量激光照射设定的新生血管区域
激光的能量使维替泊芬从基底单态转换为激活的三重态，三重态的维替泊芬引起直接或间接光化学反应



特别是 LDL。血浆浓度与剂量及输液速度成比例。维替泊芬很快从血浆中消除,这是一个组合的动力学过程,包括启动时 30 min 的快速消除相,紧接着是约 8 h 的轻微减慢相,最后是第 3 部分的延长相。动物体内药代动力学实验证实其半衰期是 5~6 h,大约 24 h 内可以从体内排出,大大地缩短了光敏期(图 2-3)。

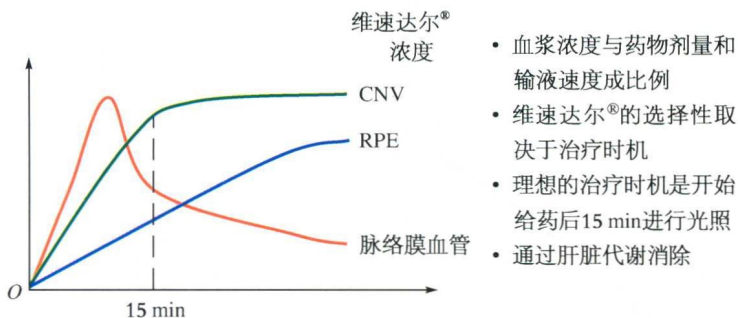


图 2-3 维替泊芬(维速达尔®)药代动力学及在不同组织中的分布

引自:Schmidt-Erfurth U, Hasan T. Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol, 2000,45(3):195-214

(张勇进)

参 考 文 献

Allison RR, Moghissi K. Photodynamic therapy (PDT): PDT mechanisms. Clin Endosc, 2013, 46(1):24-29



第三章

光动力学治疗的方法

光动力学治疗(PDT)的方法建立在一系列严格的临床前及临床研究的基础上,需要同时应用药物和 689 nm 激光。

第一节 光动力学治疗过程

一、准备过程

1. 患者的防护用品准备 告知患者治疗后需要避强光和阳光照射 48 h,以免发生光照损伤。通知患者事先准备好在回家的路上应用的防护用品:遮阳帽,墨镜,口罩,手套,长袖上衣,长裤及鞋袜。

2. 治疗前准备

(1) 视力检测。

(2) 治疗眼扩瞳孔。

(3) 患者身高(m)、体重(kg)测量。

(4) 计算患者的体表面积,应用下列公式计算出患者的体表面积:
[体重(kg)×身高(m)的平方]/6。

(5) 药量计算及配制。先将维替泊芬(维速达尔®)溶解于注射用水,然后按照 6 mg/m^2 体表面积抽取药物,加入 5% 葡萄糖注射液配成

30 ml 溶液。

二、光动力学治疗过程

治疗过程共需 15 min 83 s,分两个步骤进行。

1. 静脉输液 将维替泊芬溶解于注射用水,按照 6 mg/m^2 体表面积抽取药物,加入 5%葡萄糖注射液配成 30 ml 溶液,采用注射泵经过滤器于 10 min 内匀速注入静脉(图 3-1)。激光器计时装置于注射同时启动。医师或护士密切观察患者输液情况,防止液体渗漏。输液完成后等待 5 min,使药物浓度在脉络膜新生血管(CNV)处达到最高浓度。

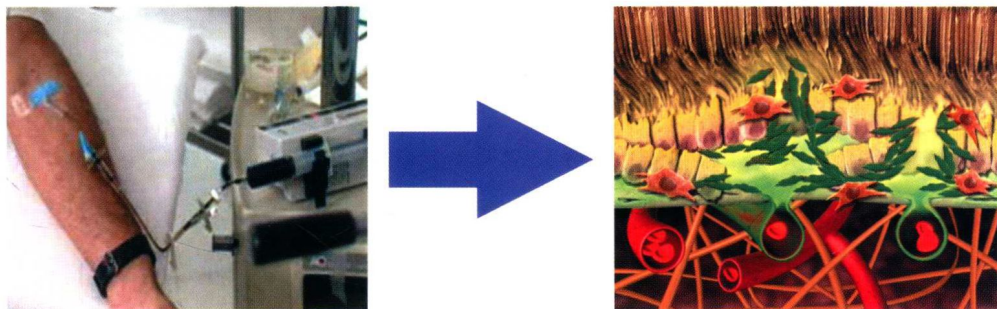


图 3-1 静脉注射维替泊芬并等待其到达脉络膜新生血管积聚至最高浓度

2. 激光 激光于输液开始后 15 min 时进行。采用 689 nm 波长激光,通过光导纤维和裂隙灯及接触镜发射至病灶处(图 3-2)。

三、治疗过程中可能出现的情况

药物注射过程中患者可能会有腰背酸痛,多可以忍受,注射结束即可消失。