

- osteoporosis in Canada: summary[J]. *CMAJ*, 2010, 182(17):1864-1873.
- [25] Hodgkinson CP, Gomez JA, Mirotso M, et al. Genetic engineering of mesenchymal stem cells and its application in human disease therapy[J]. *Human Gene Therapy*, 2010, 21(11):1513-1526.
- [26] Kempen DH, Lu L, Heijink A, et al. Effect of local sequential VEGF and BMP-2 delivery on ectopic and orthotopic bone regeneration[J]. *Biomaterials*, 2009, 30(14):2816-2825.
- [27] Silva GA. Nanotechnology applications and approaches for neuroregeneration and drug delivery to the central nervous system[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1199(1):221-230.
- [28] Luna SM, Silva SS, Gomes ME, et al. Cell adhesion and proliferation onto chitosan-based membranes treated by plasma surface modification[J]. *J Biomater Appl*, 2011, 26(1):101-116.
- [29] Rasal RM, Janorkar AV, Hirt DE. Poly(lactic acid) modifications[J]. *Progress in Polymer Science*, 2010, 35(3):338-356.
- [30] Yu YY, Lieu S, Lu C, et al. Bone morphogenetic protein 2 stimulates endochondral ossification by regulating periosteal cell fate during bone repair[J]. *Bone*, 2010, 47(1):65-73.

(收稿日期:2012-10-12 修回日期:2012-11-06)

· 综 述 ·

吲哚青绿在眼科的临床应用研究进展

杨文艳, 康艳伟 综述, 李 兰[△] 审校

(云南省昆明市第一人民医院眼科 650011)

关键词: 着色剂; 吲哚青绿; 血管造影; 光栓疗法

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.36.041

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)36-3900-03

吲哚青绿(indocyanine green, ICG)自 20 世纪 70 年代开始用于眼科,在眼科临床疾病的诊断与实验研究中发挥着非常重要的作用。随着技术的改进及 ICG 的临床应用经验的积累,ICG 以其相对分子质量大、可与蛋白结合、对光敏感、吸收峰与传统半导体激光波长相近、皮肤光毒性低、组织靶向性高、生物分布和清除迅速、使用操作简单等特点,在眼科的应用得到空前的发展,尤其是在 ICG 血管造影、超生乳化手术及视网膜手术中的应用、ICG 介导的激光治疗等方面。本文就 ICG 在眼科的应用综述如下。

1 ICG 的结构与特性

ICG 又称靛青绿或福氏绿,是一种三碳管染料,相对分子质量 775×10^3 ,分子式 $C_{43}H_{17}N_2O_6S_2Na$,为三维立体结构。其特点为^[1]:(1)最大吸收波长 805 nm,最大荧光波长 835 nm,均在近红外光范围内;其峰吸收波长与二极管激光发出的波长一致,可用于 ICG 染料增强的二极管激光光凝,但荧光效率仅为荧光素的 4%。(2)与血浆蛋白结合率高达 98%,形成较大体积的 ICG-血浆蛋白复合体,故极少从脉络膜毛细血管漏出,可用于脉络膜造影;ICG 由肝实质细胞从血浆中摄取不经过肠肝循环以整分子形式排入胆汁,对眼组织无染色,短时间内允许重复造影;ICG 的血浆清除有两个高峰,第 1 个高峰在染料注入后的 3~4 min,第 2 个高峰在 1 h 后。(3)ICG 分子的两个多环结构具有亲脂性(亲磷脂成分)和亲水性(硫酸盐基团)。(4)脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)组织内或 CNV 长入部位积蓄有较高浓度 ICG,ICG 的吸收峰(805 nm)与传统半导体激光波长(810 nm)相近,ICG 作为光敏剂应用于 ICG 介导的光栓疗法(ICG-mediated photothrombosis, IMP)来治疗 CNV。(5)ICG 作为活体组织染色剂能染色晶

状体前囊膜和内界膜,可应用于黄斑裂孔手术与白内障手术。

2 ICG 在眼科的应用

2.1 ICG 血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)
ICGA 是以近红外光或红外激光为激发光源,以 ICG 为染料,产生波长为 805 nm 的荧光,通过图像采集及处理系统记录血液循环,动态变化的一种检查技术。目前 ICGA 主要用于研究眼部血管尤其是脉络膜血管疾病,通过观察 ICG 荧光人们可以了解眼球各部分正常或异常血管分布及血液循环从而掌握多种疾病的病因发病机制指导疾病的预防诊断治疗及预后评估。

2.1.1 眼前节 ICGA 结膜 ICGA 可用于检测结膜移植片血管来源,以判断并提高结膜移植片的存活率。虹膜 ICGA 可用于检测虹膜血管充盈与否以评估斜视术前眼前节血供情况及虹膜的异常血管。巩膜 ICGA 可作为巩膜炎的诊断、病情估计和观察疗效的随访指标。

2.1.2 脉络膜 ICGA ICGA 运用于脉络膜疾病的诊治主要见于:(1)脉络膜炎症病变。ICGA 为眼后段炎症的不同时期的诊断可提供充足的依据,其在炎症活动或静止期的不同表现可用于鉴别原发性炎症性脉络膜毛细血管病变,脉络膜毛细血管不充盈,晚期出现高荧光;间质性炎症性血管病变中期为模糊、间接的血管影像^[2],晚期为弥漫性脉络膜高荧光;多发性脉络膜炎脉络膜毛细血管受累广泛受累且范围较眼底镜和荧光造影观察到的大^[3];弓形虫视网膜脉络膜炎可见卫星状黑点(satellite dark dot, SDD)^[4]。(2)脉络膜血管病变。息肉状脉络膜血管病变(PCV)是一种常见于老年人的眼底疾病,与渗出型 AMD 的诊断不易鉴别,ICGA 是目前诊断 PCV 最重要的辅助检查,典型 PCV 的息肉状病灶具有特征性的 ICGA 表现,是

[△] 通讯作者, Tel:13888584899; E-mail:lldflz@sina.com.

诊断 PCV 必不可少的指征,且后期有无息肉状病灶的冲刷现象,是确诊 PCV 的重要荧光征象^[1]。(3)脉络膜新生血管(CNV)。ICGA 可以确定隐匿性 CNV 的部位、边界、范围及其滋养血管以判断是否需进一步激光治疗。(4)脉络膜肿瘤。ICGA 能清楚地显示脉络膜血管瘤的血管结构及边界范围,诊断意义比 FFA 的诊断更重要。(5)中心性浆液性脉络膜视网膜病变(central serous chorioretinopathy, CSC)。ICGA 从脉络膜循环的角度进一步阐明了 CSC 的发病机制:脉络膜缺血灶导致 RPE 病变,最终引起神经上皮脱离^[5]。

2.2 ICG 活体组织染色剂

2.2.1 囊膜染色

Mc Enerney 等^[6]已于 1978 年证实 ICG 可选择性地染色死亡的角膜内皮细胞,但不能通过活性细胞的致密细胞膜进入细胞,故正常角膜透明度不会受到影响。基于上述 ICG 的应用研究,1998 年首次报道了应用 0.5% ICG 溶液染色晶状体前囊膜成功完成连续环形撕囊术。因为在白内障手术中,有生命力的角膜内皮细胞不会被 ICG 染色而影响术者的视野,而且 0.5% ICG 渗透压为 270 MOSM,接近人体血浆正常渗透压,对眼内组织相对安全;加之 ICG 相对分子质量较大,不会泄入玻璃体腔,所以 ICG 的应用得到众多眼科医生的认可。Holley 等^[7]和 Chang 等^[8]也证实了其在白内障手术中前囊膜染色的安全性。因此,ICG 前囊膜染色已经成为白色白内障手术常规用药。采用 ICG 染色可更清楚地显示囊膜、皮质和核的关系,大大提高了手术效率与成功率。

2.2.2 内界膜染色

ICG 作为活体组织染色剂能特异性识别内界膜^[9],区分玻璃体后皮质和视网膜神经纤维层,提高了内界膜剥离的成功率。但手术后 ICG 在眼内的残留及其对视网膜的毒性仍在进一步研究中。Sekiryu 等^[10]认为 ICG 辅助 PPV 手术后 ICG 可长期积存于黄斑裂孔、视盘、激光光斑、视网膜血管弓附近的视神经纤维上,且 RPE 不完整的区域如视网膜脉络膜萎缩灶等 ICG 积存时间较短。Ashikari 等^[11]发现与弥漫性糖尿病性黄斑水肿相比特发性黄斑裂孔眼内 ICG 积存时间亦较短。Kersey 等^[12]发现 ICG 辅助黄斑裂孔术后黄斑裂孔区 ICG 积存达 2 年。华瑞等^[13]的研究也证实了上述观点,并发现 ICG 积存的黄斑区 RPE 变薄,光感受器层不连贯,且 ICG 也亦残留于玻璃膜疣、残留增殖膜、RPED 中,在眼内最长可积存至手术后 1 年。Brazitikos 等^[14]认为,ICG 染色后可能造成 ICG 染料迁移至视网膜,ICG 的扩散是 ICG 对 RPE 的延迟性光化学损伤的前提;王文莹等^[15]却认为 ICG 的积存与 RPE 细胞对 ICG 的主动摄取有关。Ciardella 等^[16]和华瑞等^[13]亦推测试盘区残留与神经节细胞对 ICG 的主动摄取或通过轴浆运输有关。Rodrigues 等^[17]总结出 ICG 网膜毒性产生的可能机制为:(1)视网膜色素上皮细胞,视网膜神经节细胞和神经纤维层的直接损伤。(2)视网膜表层血管的机械创伤。(3)细胞凋亡和基因表达的改变。(4)ICG 的渗透压损伤。(5)光毒性。(6)内层视网膜的生物力学损伤。到目前为止可以确定的是 ICG 具有浓度依赖毒性作用和光毒性作用,但作为被研究和使用的最为广泛的第一代染料,使用 ICG 的浓度、时间、染色区域激光暴露时间等参数体系的成熟是决定其能否在染色法玻璃体切割术的具有广阔应用前景的前提,故 ICG 的使用有待进一步开发。Lai 等^[18]使用自体全血达到了选择性使内界膜着色的目的,减少了 ICG 在视网膜的滞留,其对视网膜的不良反应大大降低。

2.3 ICG 介导的激光治疗

2.3.1 ICG 介导的光栓疗法(ICG mediated photothrombosis, IMP)

ICG 在眼底病中的应用已经不仅仅局限于诊断,更有在 ICG 介导下的光动力学治疗,对部分新生血管性疾病有良好的疗效。IMP 于 2001 年由 Costa 等^[19-21]提出,其治疗机制是光动力学效应和阈下热效应的共同作用。Costa 等^[19-21]先后对黄斑中心凹下隐匿性 CNV。持续性中心浆液性渗出性视网膜脉络膜病变,血管样条纹和病理性近视所致 CNV 等相关患者进行了 IMP 治疗,取得了明显的疗效。且其后的陆续研究及 Malerbi 等^[22]研究结论一致证实,IMP 引起的色素上皮损伤仅限于病灶范围内并不影响正常脉络膜毛细血管和脉络膜血管,定位准确、损伤小,是安全、有效的方法。Navajas 等^[23]采用 IMP 治疗匍行性脉络膜炎患者病灶范围缩小,黄斑结构未受损。Arevalo 等^[24]采用 IMP 联合玻璃体腔 TA 模式治疗特发性旁中心凹毛细血管扩张症(IPFT)继发的黄斑水肿,患者视力及眼底情况稳定或提高。但亦有报道 IMP 治疗致视网膜热损伤的病例^[25],张鹏等^[26]也认为该方法虽安全、经济,但 IMP 的治疗参数、远期疗效及并发症需更大样本的长期临床观察,慎用于视力较好的患者。另外,谢青等^[27]通过研究认为吡啶青绿介导的光动力学疗法,可致术后早期晶状体上皮细胞大量减少,光敏剂诱导的细胞凋亡可能参与了此过程,这提示 ICG 能否在后发性白内障的预防与治疗过程发挥作用有待进一步研究。

2.3.2 ICG 介导的激光免疫疗法

激光免疫疗法由 Chen 等^[28]提出,是治疗肿瘤的一种综合治疗方法,基本原理为光动力学效应和免疫效应的共同作用。1995 年 Chen 等^[28]以 ICG 作为光敏剂,糖基化聚氨基葡萄糖作为免疫佐剂(glycated chitosan, GC)治愈了部分荷瘤鼠的原发瘤和转移瘤。该疗法既利用了激光光热、光化学作用的局部破坏作用又激发了宿主的免疫防御系统;诱导宿主对肿瘤产生长久持续的免疫力;远期疗效好。但该疗法目前尚无眼科疾病的相关研究。不过随着免疫佐剂、光敏剂药理、药代和毒理学研究的进展及对眼球免疫循环功能的进一步探索,该治疗方法在眼科疾病中有着广阔的应用前景。

3 展 望

近年来,ICG 在眼科的应用得到充分发展,它来源方便,价格合理,且能贯穿于视网膜疾病的全过程,在眼科疾病的诊断治疗过程中扮演着重要的角色。由于 ICGA 的理化特性以及对屈光介质的透明度要求较眼底血管荧光造影技术(FFA)低,对脉络膜循环和血管构造显示更清晰,许多医师将 ICGA 联合 FFA 使用,大大提高了眼底疾病的确诊率。随着对 ICG 脉络膜血管共焦激光眼底血管造影、频域光相干断层扫描及 ICG 介导激光治疗等眼科激光热点的关注及相关技术的日益精进,ICG 在眼科临床和基础研究方面的应用值得进一步研究。

参考文献:

- [1] 文峰. 吡啶青绿血管造影术及其临床应用[J]. 眼科研究, 2006, 24(2): 113-118.
- [2] Bouchenaki N, Cimino L, Auer C, et al. Assessment and classification of choroidal vasculitis in posterior uveitis using indocyanine green angiography[J]. Klin Monatsbl Augenheilkd, 2002, 219(4): 243-249.
- [3] Vadala M, Lodato G, Cillino S. Multifocal choroiditis: indocyanine green angiographic features [J]. Ophthalmolog-

- ica, 2001, 215(1):16-21.
- [4] Guex-Crosier Y, Auer C, Bernasconi O, et al. Tox oplasmic retinchoroiditis; resolution without treatment of the perilesional satellite dark dots seen by indocyanine green angiography[J]. Graefe Arch Clin Exp Ophthalmol, 1998, 236(6):476-478.
- [5] Yannuzzi LA, Freund KB, Goldbaum M, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy masquerading as central serous chorioretinopathy [J]. Ophthalmology, 2000, 107(4):776-777.
- [6] Mc Enerney JK, Peyman GA. Indo cyanine green a new vital stain for use before penetrating keratoplasty [J]. Arch Ophthalmol, 1978, 96(8):1445-1447.
- [7] Holley GP, Alam A, Kiri A, et al. Effect of indocyanine green intraocular stain on human and rabbit cornea endothelial structure and viability[J]. Cataract Refract Surg, 2002, 28(6):1027-1033.
- [8] Chang SY, Tseng SY, Tseng SH, et al. Comparison of dyes for cataract surgery part 1: cytotoxicity to cornea endothelial cells in a rabbit model[J]. Cataract Refract Surg, 2005, 31(4):792-798.
- [9] Henrich PB, Priglinger SG, Haritoglou C, et al. Quantification of contrast recognizability during brilliant blue G and indocyanine green-assisted chromovitrectomy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(7):4345-4349.
- [10] Sekiryu T, Iida T. Long-term observation of fundus infrared fluorescence after indocyanine green-assisted vitrectomy[J]. Retina, 2007, 27(9):190-197.
- [11] Ashikari M, Ozeki H, Tomida K, et al. Long-term retention of dye after indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling[J]. Jpn Ophthalmol, 2006, 50(4):349-353.
- [12] Kersey TL, Bolton A, Patel CK. Serial autofluorescence imaging over two years following indocyanine green-assisted internal limiting membrane peel for macular hole [J]. Clin Experiment Ophthalmol, 2005, 33(5):538-539.
- [13] 华瑞, 陈亢, 柳力敏, 等. 吲哚青绿染色视网膜内界膜剥离手术后近红外光荧光特点及临床意义[J]. 中华眼底病杂志, 2012, 28(2):149-152.
- [14] Brazitikos PD, Androudi S. Functional and anatomic results of macular hole surgery complicated by massive indocyanine green subretinal migration[J]. Acta Ophthalmologica Scandinavica, 2004, 82(5):613-615.
- [15] 王文莹, 张哲, 王芳, 等. 人视网膜色素上皮细胞对吲哚青绿的吸收与代谢[J]. 中华眼底病杂志, 2004, 20(3):179-181.
- [16] Ciardella AP, Schiff W, Barile G, et al. Persistence of fundus fluorescence after use of indocyanine green for macular surgery[J]. Ophthalmology, 2003, 110(3):604-608.
- [17] Rodrigues EB, Meyer CH, Mennel S, et al. Mechanisms of intravitreal toxicity of indocyanine green dye. Implications for chromovitrectomy [J]. Retina, 2007, 27(7):958-970.
- [18] Lai CC, Wu CC, Chuang HL, et al. Selective staining of the internal limiting membrane using the sequential intraoperative instillation of whole blood followed by indocyanine green dye[J]. Am J Ophthalmol, 2005, 140(2):320-322.
- [19] Costa RA, Farah ME, Freymuller E, et al. Choriocapillaris photodynamic therapy using indocyanine green[J]. Am J Ophthalmol, 2001, 132(4):557-565.
- [20] Costa RA, Calucci D, Teixeira LF, et al. Selective occlusion of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia using a new Technique of ingrowth site treatment[J]. Am J Ophthalmol, 2003, 135(6):857-866.
- [21] Costa RA, Calucci D, Cardillo JA, et al. Selective occlusion of subfoveal choroidal neovascularization in an idioid streaks by using a new technique of ingrowth site treatment[J]. Ophthalmology, 2003, 110(6):1192-1203.
- [22] Malerbi FK, Huang SJ, Aggio FB, et al. Indocyanine green-mediated photo thrombosis for choroidal neovascularization in angioid streaks[J]. Arq Bras Ophthalmol, 2008, 71(3):311-315.
- [23] Navajas EV, Costa RA, Farah ME, et al. Indocyanine green-mediated photothrombosis combined with intravitreal triamcinolone for the treatment of choroidal neovascularization in serpiginous choroiditis[J]. Eye, 2003, 17(5):563-566.
- [24] Arevalo JF, Sanchez JG, Garcia RA, et al. Indocyanine green-mediated photothrombosis (IMP) with intravitreal triamcinolone acetate for macular edema secondary to group 2A idiopathic parafoveal telangiectasis without choroidal neovascularization: a pilot study [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2007, 245(11):1673-1680.
- [25] Costa RA. Severe retinal thermal injury after indocyanine green-mediated photo thrombosis for central serous chorioretinopathy[J]. Am J Ophthalmol, 2007, 144(3):480-481.
- [26] 张鹏, 王雨生, 王海燕, 等. 吲哚青绿介导的光栓疗法治疗特发性脉络膜新生血管[J]. 国际眼科杂志, 2008, 8(11):2260-2262.
- [27] 谢青, 唐罗生, 张曼萍, 等. 吲哚青绿联合光照对兔晶状体上皮细胞影响的实验研究[J]. 眼科新进展, 2011, 31(8):718-724.
- [28] Chen WR, Adams RL, Carubeli RL, et al. Laser-photosensitizer assisted immunotherapy: a novel modality in cancer treatment[J]. Cancer Lett, 1997, 115(1):25-30.