

玻璃体腔注射雷珠单抗对中心凹下瘢痕化的湿性年龄相关性黄斑变性的疗效及意义

李娟娟 黎铨

650021 昆明, 云南省第二人民医院眼科

通信作者: 李娟娟, Email: lj800502@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.01.009

【摘要】 **背景** 目前玻璃体内注射雷珠单抗是治疗湿性年龄相关性黄斑病变(wAMD)的主流方法之一, 疗效较好, 但对于晚期黄斑下瘢痕形成, 但仍存在活动性病灶的 wAMD 眼是否需要抗血管内皮生长因子(VEGF)治疗存在争议。 **目的** 探讨黄斑中心凹下已瘢痕化但尚存在活动性病灶的晚期 wAMD 患者行抗 VEGF 治疗的疗效及临床意义。 **方法** 对 2013 年 2 月至 2015 年 5 月在云南省第二人民医院诊疗的晚期 wAMD 患者 89 例 89 眼的临床资料进行回顾性分析, 其中接受玻璃体腔注射雷珠单抗治疗的患者 68 例作为治疗组, 仅接受临床观察而不接受任何治疗的 21 例患者作为未治疗组。治疗组患者按照玻璃体腔注射的标准方法, 遵循 3+prn 原则进行每个月 1 次, 连续注射 3 次的雷珠单抗玻璃体腔注射方案, 所有患者随访 6~24 个月。采用 ETDRS 视力表比较患者治疗前后最佳矫正视力(BCVA); 采用彩色眼底照相和荧光素眼底血管造影(FFA)观察患眼眼底表现; 采用 OCT 检查患眼视网膜活动性病灶消退情况, 包括视网膜下液的吸收情况、中心视网膜厚度(CRT)变化及黄斑中心凹下瘢痕形成情况; 了解患者对视功能改善认可度的主观评价。对 2 个组间上述指标的结果进行比较。 **结果** 治疗组患者在随访期间每眼平均注射(4.1±1.2)次。治疗组和未治疗组患者随访末 BCVA 均较初始视力明显提高, 2 个组间患者在不同时间点 BCVA 总体比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组 68 例患者中随访末期 BCVA 提高者占 69.12%, 明显高于未治疗组的 28.58%, 差异有统计学意义($P=0.016$)。治疗组 68 眼在治疗过程中视网膜下液均逐渐消失, 而未治疗组 21 眼中视网膜下及视网膜积液吸收者 7 眼, 随访期间视网膜下及视网膜无变化者 8 眼, 积液增加者 6 眼。治疗组患眼 CRT 平均厚度减少了(220.16±34.76) μm , 未治疗组平均减少(101.56±31.59) μm , 差异有统计学意义($P=0.004$)。治疗组患者认为视力改善或稳定的患者占 91.12%, 明显高于未治疗组的 42.85%, 差异有统计学意义($P=0.008$)。 **结论** 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗同时存在黄斑中心凹下瘢痕和渗出性病灶的晚期 wAMD 能明显改善患者的视功能, 并防止黄斑区视网膜结构的进一步损伤, 改善患者的生活质量。

【关键词】 雷珠单抗; 湿性年龄相关性黄斑变性; 瘢痕/手术治疗; 人源化单克隆抗体; 体层摄影术, 光学相干; 视力; 玻璃体注射; 回顾性研究

基金项目: 云南省教育厅科学研究基金项目(2015FB076); 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合项目(2015C043Y)

Therapeutic efficacy and significance of intravitreal injection of ranibizumab for age-related macular degeneration with subfoveal scarring and active lesion Li Juanjuan, Li Hua

Department of Ophthalmology, Second Hospital of Yunnan Province, Kunming 650021, China

Corresponding author: Li Juanjuan, Email: lj800502@163.com

【Abstract】 **Background** Intravitreal injection of ranibizumab is a primary approach to the treatment of wet age-related macular degeneration (wAMD), but whether it is necessary for wAMD with subfoveal scarring and active lesion to receive the intravitreal injection of ranibizumab is in dispute. **Objective** This study was to evaluate the possible therapeutic effect of intravitreal injection of ranibizumab on wAMD with subfoveal scarring and active lesion. **Methods** The clinical data of the patients with wAMD with subfoveal scarring and active lesion were retrospectively analyzed, including 89 eyes of 89 cases who received diagnoses and treatments in Second Hospital of Yunnan Province

from February 2013 to May 2015. Sixty-eight patients who received intravitreal injections of ranibizumab were treated group, and 21 patients who received clinical observations only served as the untreated group. Intravitreal injection of ranibizumab was carried out following the 3+prn principle, and all of the patients were followed-up for 6–24 months. Best corrected visual acuity (BCVA) of the patients were examined with ETDRS chart. The fundus findings was examined by fundus color photography and fundus fluorescein angiography (FFA). The subjective assessment of visual improvements was obtained from each patient, and the recession of retinal active lesions was assessed by OCT, including the absorbing state of subretinal fluid, the change of central retinal thickness (CRT) and subfoveal scarring.

Results The mean injection times were (4.1±1.2) for each eye. The BCVA at the end of following-up was evidently improved in both groups, and no significant difference was found among various time points ($P>0.05$). However, the patient rate of BCVA improvement was 69.12% in the treated group, which was significantly higher than 28.58% of the untreated group ($P=0.016$). In the treated group, subretinal fluid was gradually absorbed in all eyes in the treating duration, however, in the untreated group, the fluid was completely absorbed in 7 eyes, unchanged in 8 eyes and increased in 6 eyes. The CRT reduced by (220.16±34.76) μm in treated group, and that in the untreated group was (101.56±31.59) μm , showing significant difference between them ($P=0.004$). The patient rate of perceived improvement of vision was 91.12% and 42.85% in the treated group and untreated group respectively, with significant difference between the two groups ($P=0.008$).

Conclusions Intravitreal injection of ranibizumab can make active lesion recess in end-stage wAMD with subfoveal scarring and active lesion and improve the life quality of the patients.

[Key words] Ranibizumab; Wet macular degeneration/complications; Cicatrix/surgery; Antibodies, monoclonal, humanized; Tomography, optical coherence; Visual acuity; Intravitreal injections; Retrospective studied

Fund program: Scientific Research Fund of Yunnan Education Department (2015FB076); Application Basic Research Project of Yunnan Education Department-Kunming Medical University (2015C043Y)

玻璃体腔注射雷珠单抗是目前治疗湿性年龄相关性黄斑变性 (wet age-related macular degeneration, wAMD) 的主要治疗方法之一。多项临床研究证实, 抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 疗法对 wAMD 的疗效良好^[1-2], 而对于 wAMD 病变晚期黄斑中心凹下已形成盘状瘢痕, 但同时尚存留有活动性病灶的患者行 VEGF 治疗是否必要以及治疗的效果如何等, 目前尚未完全阐明。本研究对接受抗 VEGF 治疗的晚期 wAMD 患者的临床疗效进行分析, 探讨抗 VEGF 药物治疗 wAMD 病变晚期黄斑中心凹盘状瘢痕形成的患者的疗效及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用回顾性研究分析方法, 纳入 2013 年 2 月至 2015 年 5 月在云南省第二人民医院确诊为晚期 wAMD 患者 59 例 89 眼的临床资料, 其中男 41 例 64 眼, 女 18 例 25 眼, 患者年龄 51~85 岁, 平均 (68.5±3.6) 岁, 病程 3~12 个月。将纳入的病例分为 2 个组, 接受玻璃体腔注射雷珠单抗治疗的患者 45 例 68 眼作为治疗组, 同期未接受雷珠单抗玻璃体腔注射而仅进

行观察随访的患者 14 例 21 眼作为对照组。治疗组纳入标准: (1) 按照文献[3]的标准, 首诊时经彩色眼底照相 (日本 TOPCON 公司)、荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) (德国 Heidelberg HRA2)、(OCT) (德国 Heidelberg HRA2) 等检查证实为黄斑中心凹下盘状瘢痕形成的晚期 wAMD 患者。(2) 彩色眼底照相、FFA 及 OCT 等检查显示病灶仍有活动性病变者, 包括中央视网膜厚度 (central retinal thickness, CRT) 增加 >100 μm 、黄斑区有出血灶或有视网膜下及视网膜内积液等。(3) 未接受过任何抗 VEGF 药物治疗或光动力疗法者。选择病例资料的排除标准: (1) 有合并任何其他影响视力的眼部疾病者。(2) 其他类型的黄斑区脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 患者, 如息肉状脉络膜新生血管 (polypoid choroidal neovascularization, PCV)、视网膜血管瘤样增生 (retinal angiomatous proliferation, RAP)^[4]。同时选取符合以上标准, 但未接受玻璃体腔抗 VEGF 药物注射病例作为对照组。2 个组间患者年龄、性别、病程、最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、CRT 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$) (表 1)。本研究遵循赫尔辛基宣言, 所有患者术前均签署知情同意书。

表 1 2 个组患者基线特征比较

组别	例数/眼数	性别 ^a		年龄 ^b ($\bar{x}\pm s$, 岁)	病程 ^b ($\bar{x}\pm s$, 月)	BCVA ^b ($\bar{x}\pm s$)	CRT ^b ($\bar{x}\pm s$, μm)
		男	女				
治疗组	45/68	31	14	61.24 \pm 2.06	10.05 \pm 1.97	44.16 \pm 4.31	390.21 \pm 50.23
对照组	14/21	10	4	65.31 \pm 1.09	11.32 \pm 0.82	33.90 \pm 6.81	369.90 \pm 60.81
χ^2/t 值		1.07		1.31	1.63	0.98	1.60
P 值		>0.05		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注: BCVA: 最佳矫正视力; CRT: 中央视网膜厚度; (a: χ^2 检验; b: 独立样本 t 检验)

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 治疗组患者按 3+prn 原则进行每个月注射 1 次, 连续注射 3 次的雷珠单抗 (Lucentis®; Genentech, Inc.) 玻璃体腔注射方案, 玻璃体注射方法按照标准化流程^[5] 进行, 剂量为 0.5 mg (0.05 ml), 前 3 个月治疗完成后根据患眼 BCVA、病灶是否为活动性等决定是否需进一步治疗。对照组未给予任何治疗。

1.2.2 评价指标及检查方法 患者的主要观察指标包括患眼视力改善情况、视网膜活动性病灶消退情况、CRT、对视功能改善认可度。2 个组患者首诊时均行 ETDRS 视力表 (温州星康医学科技有限公司)、彩色眼底照相、FFA、OCT 检查, 记录其基线资料, 玻璃体腔注射后每个月复诊 1 次。(1) FFA 检查采用眼底荧光血管造影仪 (德国 Heidelberg HRA2) 行 FFA 检查。患者肘部静脉注射质量分数 15% 荧光素钠 3 ml, 8~10 min 后加滤光片进行各个象限拍摄, 起初为连续拍摄, 后为间歇拍摄, 获取 FFA 像。(2) 采用 OCT 扫描仪 (德国 Heidelberg HRA2) 对病变部位行连续扫描。选择图像质量与位置较佳的像进行标记保存, 采用 OCT 扫描仪测量软件测量 CRT。(3) 记录患者对视觉质量的主观认可度, 主要是视力的改善和视物遮挡感等, 评价分为明显改善、改善较为满意、一般改善、无改善和视功能下降。视网膜活动性病灶消退情况表现为 FFA 显示新生血管膜渗漏面积减少, OCT 显示视网膜厚度减少, 层间水肿消退。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析。采用均衡分组和患者治疗前后自身对照的研究方法, 患者 BCVA 和 CRT 测定指标的数据资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 各组患者治疗和随访前后 BCVA 和 CRT 变化的总体差异比较采用重复测量两因素方差分析, 多重比较采用 LSD- t 检验。治疗和随访前后视力改善者和对视功能改善的主观评价者以率表示, 治疗组与非治疗组间视力提高的患者率及不同自我评价的患者率的差异比较采用 χ^2 检验。采用双尾检测法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 个组患者视力改善情况的比较

治疗组患者在随访的 6~24 个月中每眼注射 3~8 次, 平均 (4.1 \pm 1.2) 次。治疗组患者治疗前 BCVA 平均字母数为 (35.21 \pm 5.19) 个, 随访终止时为 (44.16 \pm 4.31) 个, 平均 (8.16 \pm 2.59) 个。首次治疗后 1 个月, 患眼 BCVA 提高字母数为 (6.98 \pm 3.26) 个。未治疗组首诊时 BCVA ETDRS 视力表平均字母数为 (33.90 \pm 6.81) 个, 随访终止时 BCVA (38.19 \pm 4.58) 个, 平均视力提高字母数为 (5.36 \pm 1.29) 个 (图 1)。2 个组间在不同时间点 BCVA 总体比较差异无统计学意义 ($F_{\text{时间}}=5.18, P>0.05; F_{\text{组间}}=4.91, P>0.05$)。治疗组 68 例患者中随访末期 BCVA 提高者 47 例, 占 69.12%; 而未治疗组 21 例患者中随访末期 BCVA 自行提高 6 例, 占 28.58%, 2 个组间视力改善的患者比例差异有统计学意义 ($P=0.016$)。

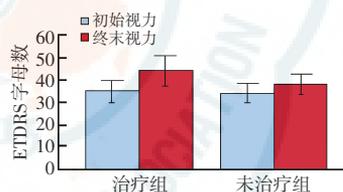


图 1 治疗组与未治疗组 BCVA 的量化比较 $F_{\text{组间}}=4.91, P>0.05; F_{\text{时间}}=5.18, P>0.05; F_{\text{交互作用}}=6.91, P>0.05$ (重复测量两因素方差分析, 治疗组: $n=68$; 未治疗组: $n=21$)

2.2 2 个组患者活动性病灶消退情况比较

治疗组患者首诊时 FFA 可见黄斑中心凹下新生血管膜荧光素渗漏明显, OCT 检查可见视网膜下高反射的新生血管膜, 视网膜内及视网膜下积液存留, 在治疗过程中患眼的活动性病灶不同程度地好转或消退, OCT 显示视网膜下及视网膜内积液明显吸收。其中单次玻璃体腔注射雷珠单抗后活动性病灶完全消退者 25 眼 (图 2), 2~4 次注射后活动性病灶完全消退者 43 眼 (图 3), 后续随访过程中病灶不同程度复发者 16 眼, 故根据病情接受再次玻璃体腔内雷珠单抗注射。未治疗组中视网膜下及视网膜内积液、黄斑出血吸收者 7 眼, 但均未完全吸收; 随访中活动性病灶无变化者 8 眼, 病变加重者 6 眼。

2.3 2 个组患者 CRT 变化情况

治疗组患者治疗前平均 CRT 为 (390.21 \pm 50.23) μm , 随访终末时平均 CRT 为 (190.16 \pm 48.36) μm , 平均减少 (220.16 \pm 34.76) μm 。首次玻璃体腔注射雷珠单抗后 1 个月 CRT 减少最为明显, 为 (150.52 \pm 31.07) μm 。未治疗组患者首诊时 CRT 为 (369.90 \pm 60.81) μm , 随访

终末时 CRT 为 $(256.39 \pm 42.28) \mu\text{m}$, 平均减少 $(101.56 \pm 31.59) \mu\text{m}$ 。2 个组间患眼 CRT 减少值比较差异有统计学意义 ($P=0.004$) (图 4)。

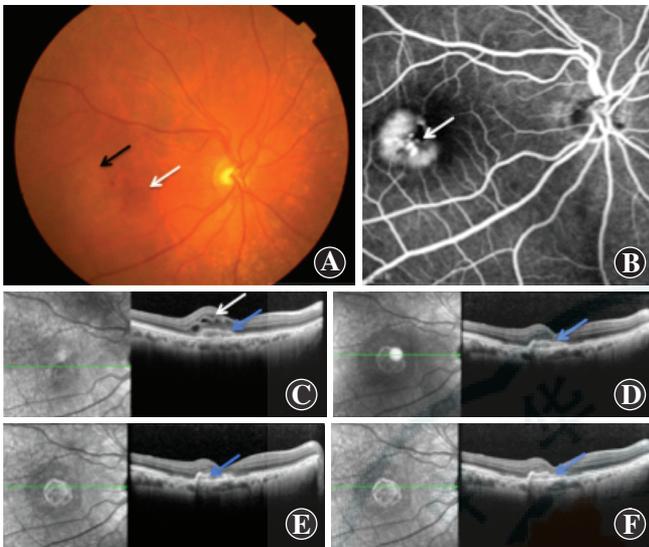


图 2 1 例 58 岁女性患者接受玻璃体腔雷珠单抗注射治疗前后及随访情况 A: 患者右眼首诊时彩色眼底照相可见黄斑区暗红色出血 (白箭头) 和后极部视网膜水肿 (黑箭头) B: 首诊时 FFA 显示黄斑区荧光素渗漏的荧光 C: 首诊时 OCT 检查可见黄斑区视网膜增厚, 神经上皮层下可见囊样液性暗反射区 (白箭头), 视网膜中心凹下呈一扁平、边界清晰的高反射区 (蓝箭头) D: 首次玻璃体腔注射雷珠单抗 1 个月后 OCT 显示视网膜内液性暗区消失 E: 第 2 次玻璃体腔注射后 OCT 显示中心凹下高反射区无明显变化 (蓝箭头) F: 第 3 次玻璃体腔注射雷珠单抗后 OCT 未见视网膜内液性暗区, 中心凹下高反射区仍然存在 (蓝箭头)

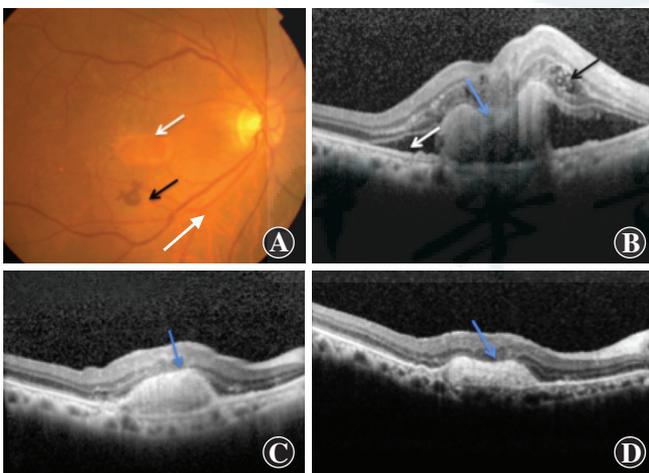


图 3 1 例男性 61 岁患者接受玻璃体腔雷珠单抗注射治疗前后及随访情况 A: 右眼首诊时眼底彩色照相可见黄斑区明显黄白色瘢痕 (白箭头), 周围可见出血 (黑箭头)、渗出性病灶 B: 首诊时 OCT 显示视网膜下液性暗区 (白箭头), 视网膜内囊腔样改变 (黑箭头), 视网膜中心凹高反射病灶 (蓝箭头) C: 第 1 次玻璃体腔注射雷珠单抗后 1 个月 OCT 示视网膜下液性暗区消失, 高反射区边界清晰 D: 第 2 次玻璃体腔注射雷珠单抗后 OCT 未见视网膜下液性暗区, 可见扁平状高反射区面积缩小

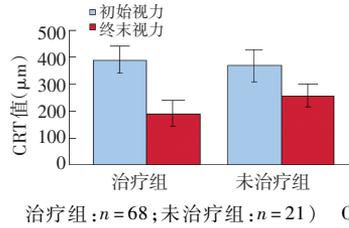


图 4 治疗组与非治疗组患者玻璃体注射雷珠单抗前后 CRT 的量化比较 $F_{\text{组间}} = 2.71, P < 0.05$; $F_{\text{时间}} = 4.65, P < 0.05$; $F_{\text{交互作用}} = 3.46, P < 0.05$ (重复测量两因素方差分析, 治疗组: $n=68$; 未治疗组: $n=21$) CRT: 中央视网膜厚度

2.4 2 个组患者对视觉质量改善的主观评价

治疗组 68 眼中, 9 眼患者视觉质量改善十分满意, 31 眼认为视觉质量有改善, 22 眼认为视觉质量无改善但稳定, 6 眼认为视觉质量改善不满意或恶化者 12 眼, 主观认为视觉治疗的改善或稳定者占 91.12%。非治疗组 21 眼中无患者认为视觉质量十分满意, 认为视觉质量有改善者 5 眼, 认为视觉质量无改善但稳定者 4 眼, 认为视觉质量改善不满意或恶化, 认为视觉质量改善或稳定者占 42.85%。2 个组间不同主观评价的患者比率差异有统计学意义 ($P=0.008$)。

3 讨论

中心凹下纤维瘢痕形成是 wAMD 患者晚期病变的重要体征, 此时患者的黄斑中心结构改变及视功能的损伤均不可逆转^[6], 但对于尚存留有活动性病灶的患者是否需进行抗 VEGF 治疗及治疗的意义目前仍有争议。研究表明, 晚期 wAMD 所存留的活动性病变可以自行消退, 视功能也存在着自行改善或提高的可能性^[7]。同时, 对该类患者进行抗 VEGF 治疗的疾病成本-效益分析也不理想^[8], 因此对此类患者进行治疗的意义不大。但本研究提示, 针对晚期 wAMD 活动性病灶行抗 VEGF 治疗有重要价值, 从 wAMD 病灶转化为瘢痕的病理机制的角度, Hwang 等^[9]认为视网膜内及视网膜下出血及渗出性病灶可刺激视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE), 引起 RPE 化生及 RPE 细胞迁移、增生, 最终形成纤维化瘢痕。研究发现, 雷珠单抗可特异性地与 VEGF 受体 A 结合, 从而抑制新生血管及其出血和渗出, 减少对 RPE 细胞的刺激, 防止组织的瘢痕化。也有研究表明, wAMD 患者眼内高表达的 VEGF 促进结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 的表达, 两者形成复合物, 刺激 CNV 组织发生特异性免疫反应并向瘢痕化转变^[10]。玻璃体腔注射雷珠单抗后, 雷珠单抗特异性地与 VEGF 受体结合, 降低眼内 VEGF 水平, 下调 CTGF 的表达, 抑制瘢痕化的发生。因此, 虽然抗 VEGF 治疗不可逆转黄斑区瘢痕, 但可以消除残留的活动性病灶, 阻止瘢痕化进展, 防止视功能的进一步损伤。

目前尚缺乏针对此类患者行抗 VEGF 治疗的多中

心大样本的临床研究结论,但我们发现本研究结果与 Rouvas 等^[11]的结论一致,我们认为对于残留有活动性病灶的晚期 wAMD 患者进行抗 VEGF 治疗有一定的临床价值,主要体现在:(1)本研究显示治疗组患者视力提高的人数是对照组的 2.5 倍;(2)Rouvas 等^[11]观察结果显示,治疗组患者视力提高的时间明显短于对照组;(3)治疗组 CRT 的减少值明显大于对照组,中心凹结构明显改善;(4)治疗组患者对视功能改善的自我评价度也远高于对照组。本研究结果显示,治疗组与对照组间患者 BCVA 变化值无统计学意义,其原因可能是由于 2 个组患者基线视力均不佳,而视力提高程度接近所致。但另一方面,我们认为,晚期 wAMD 患者进行抗 VEGF 治疗的意义并不仅仅在于视力差异上,而是视网膜水肿消失、CRT 减少、病变的进展中止及患者自我满意度提高的综合效应。

目前,wAMD 患者行抗 VEGF 再治疗的判断主要是依据玻璃体腔注射雷珠单抗治疗新生血管性年龄相关性黄斑病变的 OCT 回顾性分析(Prospective OCT Imaging of Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treated with intra Ocular Ranibizumab, ProONTO)试验的指征^[12],即视力下降 \geq ETDRS 5 个字母,同时 OCT 显示黄斑积液;OCT 在 6 个方向的扫描中任一扫描显示 CRT 增加 $>100 \mu\text{m}$;黄斑新的出血;出现 CNV 的新病灶;雷珠单抗注射后 1 个月内 OCT 显示视网膜下积液持续存在;OCT 检查发现黄斑积液(包括视网膜囊样水肿,网膜下积液,RPE 脱离的增大)复发等标准。

综上所述,虽然本研究纳入的样本量较小,随访时间较短,且未完全排除病变自行修复等因素,但治疗效果比较明确。我们认为对于已经形成黄斑中心凹下瘢痕,但尚存留有活动性病变的 wAMD 患者而言,抗 VEGF 治疗仍有一定的临床价值。我们仍需要进一步扩大样本量进行长期随访,并更科学地制定患者的纳入及分组标准,以验证本研究的结论。

声明:本研究与药物的生产厂商及销售商无利益关系。

参考文献

- [1] Kano M, Sekiryu T, Sugano Y, et al. Foveal structure during the induction phase of anti-vascular endothelial growth factor therapy for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration[J]. Clin Ophthalmol, 2015, 9: 2049-2056. DOI:10.2147/OPTH.S90932.
- [2] Singh RP, Srivastava SK, Ehlers JP, et al. A single-arm, investigator-initiated study of the efficacy, safety, and tolerability of intravitreal aflibercept injection in subjects with exudative age-related macular degeneration previously treated with ranibizumab or bevacizumab (ASSESS study): 12-month analysis[J/OL]. Clin Ophthalmol, 2015, 9: 1759-1766[2016-05-03]. <https://www.dovepress.com/a-single-arm-investigator-initiated-study-of-the-efficacy-safety-and-tolerability-of-intravitreal-aflibercept-injection-in-subjects-with-exudative-age-related-macular-degeneration-previously-treated-with-ranibizumab-or-bevacizumab>. DOI:10.2147/OPTH.S87043.
- [3] Miere A, Semoun O, Cohen SY, et al. Optical coherence tomography angiography features of subretinal fibrosis in age-related macular degeneration[J]. Retina, 2015, 35(11): 2275-2284. DOI:10.1097/IAE.0000000000000819.
- [4] Kuroda Y, Yamashiro K, Tsujikawa A, et al. Retinal pigment epithelial atrophy in neovascular age-related macular degeneration after Ranibizumab treatment[J]. Am J Ophthalmol, 2016, 161: 94-103. DOI:10.1016/j.ajo.2015.09.032.
- [5] 王玲. 玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子药物的标准操作规范及眼部并发症[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2015, 15(4): 267-271. DOI:10.14166/j.issn.1671-2420.2015.04.011.
- [6] van Romunde SH, Polito A, Bertazzi L, et al. Long-term results of full macular translocation for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration[J]. Ophthalmology, 2015, 122(7): 1366-1374. DOI:10.1016/j.ophtha.2015.03.012.
- [7] Sarraf D, Joseph A, Rahimy E. Retinal pigment epithelial tears in the era of intravitreal pharmacotherapy: risk factors, pathogenesis, prognosis and treatment (an American Ophthalmological Society thesis)[J]. Trans Am Ophthalmol Soc, 2014, 112: 142-159.
- [8] Coco RM, Sala-Puigdollers A. Management of significant reactivation of old disciform scars in wet age-related macular degeneration[J/OL]. BMC Ophthalmol, 2014, 14: 82[2016-03-09]. <https://bmcoophthalmol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2415-14-82>. DOI:10.1186/1471-2415-14-82.
- [9] Hwang JC, Del PLV, Freund KB, et al. Development of subretinal fibrosis after anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration[J]. Ophthalmic Surg Lasers Imaging, 2011, 42(1): 6-11. DOI:10.3928/15428877-20100924-01.
- [10] Kuiper EJ, van Nieuwenhoven FA, de Smet MD, et al. The angio-fibrotic switch of VEGF and CTGF in proliferative diabetic retinopathy[J/OL]. PLoS One, 2008, 3(7): e2675[2016-05-09]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0002675>. DOI:10.1371/journal.pone.0002675.
- [11] Rouvas A, Liarakos VS, Theodossiadis P, et al. The effect of intravitreal ranibizumab on the fellow untreated eye with subfoveal scarring due to exudative age-related macular degeneration[J]. Ophthalmologica, 2009, 223(6): 383-389. DOI:10.1159/000228590.
- [12] Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the ProONTO Study[J]. Am J Ophthalmol, 2009, 148(1): 43-58. DOI:10.1016/j.ajo.2009.01.024.

(收稿日期:2016-11-05)

(本文编辑:尹卫靖 杜娟)

读者·作者·编者

本刊对来稿中组织病理学彩色图片及电子显微镜图片中标尺的要求

如果作者稿件中包含有组织病理图、免疫荧光染色图、免疫组织化学图、电子显微镜图片,为了反映组织标本大小的最精确尺度,请在电子版图片的左下方附注标尺。

(本刊编辑部)