

# 玻璃体腔重复注射雷珠单抗对新生血管性 AMD 视网膜色素上皮萎缩面积及脉络膜厚度的影响

戚沅 陈长征 苏钰 易佐慧子

430060 武汉大学人民医院眼科

通信作者:陈长征, Email: whuchenchzh@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.10.012

**【摘要】** **背景** 玻璃体腔注射雷珠单抗(IVR)是治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性(nAMD)的有效方法,了解 IVR 对视网膜色素上皮(RPE)和脉络膜产生的可能影响有助于临床上更好地选择重复注射次数和时机。目前对 nAMD 患者接受 IVR 后 RPE 萎缩面积和脉络膜厚度变化的定量研究较少见。**目的** 采用频域光相干断层扫描(OCT)技术探讨 IVR 对 nAMD 患眼 RPE 萎缩面积及脉络膜厚度的影响。**方法** 采用前瞻性自身对照研究设计,连续纳入 2015 年 1 月至 2015 年 6 月在武汉大学人民医院就诊的 nAMD 患者 41 例 41 眼。所有患眼均接受 0.05 ml 雷珠单抗(10 mg/ml)玻璃体腔注射,每个月随访 1 次,连续随访 12 个月。分别于 IVR 前及 IVR 后 3、6、12 个月采用频域 OCT 仪中 RPE 高级定量分析软件测量患眼黄斑区 RPE 萎缩面积,采用加强深度扫描 OCT(EDI-OCT)技术测量黄斑中心凹下脉络膜厚度,对比分析 IVR 前后 RPE 萎缩面积和脉络膜厚度的变化及其之间的关系,评估 RPE 萎缩面积和脉络膜厚度变化与 IVR 次数的相关性。**结果** 所有患者全部配合完成治疗和随访。IVR 后患眼视力较 IVR 前均明显改善,注射前后不同时间点平均视力的总体比较差异有统计学意义( $F=7.631, P<0.001$ )。患眼 IVR 注射前平均脉络膜厚度值为(264.55±100.95) μm, IVR 后 3、6、12 个月分别为(247.42±105.46)、(246.81±99.85)和(253.97±101.15) μm,注射前后患眼平均脉络膜厚度值的差异有统计学意义( $F=2.030, P<0.05$ ),注射后各时间点患眼平均脉络膜厚度较注射前均明显变薄,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ )。患眼 IVR 前与 IVR 后各时间点平均 RPE 萎缩面积比较差异无统计学意义( $F=0.116, P=0.951$ )。患眼 RPE 萎缩面积减小值与脉络膜厚度降低值呈微弱负相关( $r=-0.185$ ),注射次数>6 次组和注射次数≤6 次组患眼的 RPE 萎缩面积减小值和脉络膜厚度降低值间分别呈微弱正相关和负相关( $r=0.297, -0.327$ ),但均无统计学意义( $P=0.248, 0.282, 0.103$ )。随访 12 个月, RPE 萎缩面积减小值和脉络膜厚度降低值与 IVR 次数均呈微弱的线性相关( $r_s = -0.266, 0.342$ ),但均无统计学意义( $P=0.148, 0.060$ )。**结论** IVR 可使 AMD 患者中心凹下脉络膜萎缩变薄,但未发现引起明显的 RPE 萎缩。多次 IVR 并不加速 RPE 或脉络膜萎缩。

**【关键词】** 人源化单克隆抗体/治疗应用; 雷珠单抗; 湿性年龄相关性黄斑变性/药物治疗; 脉络膜新生血管/药物治疗; 玻璃体注射; 眼部色素上皮; 脉络膜厚度/药物作用; 光相干断层扫描

## Influence of repetitive intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration on retinal pigment epithelium and choroidal thickness Qi Hang, Chen Changzheng, Su Yu, Yi Zuohuizi

Department of Ophthalmology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Chen Changzheng, Email: whuchenchzh@163.com

**[Abstract]** **Background** Intravitreal injection of ranibizumab (IVR) is one of the most effective therapies for neovascular age-related macular degeneration (nAMD). Understanding the influence of IVR on retinal pigment epithelium (RPE) and choroidal thickness is helpful for us to choose the operative times and timing based on pharmacologic effects and tissue response. However, limited studies are available about quantitative analysis of RPE atrophic area and subfoveal choroidal thickness after IVR for nAMD. **Objective** This study was to report the changes of RPE atrophic area and subfoveal choroidal thickness after IVR for nAMD. **Methods** A prospective series cases-observational study was designed. Forty-one eyes of 41 consecutive patients with nAMD were enrolled in Renmin Hospital of Wuhan University from January 2015 to June 2015, and written informed consent was obtained from each patient prior to entering the cohort. The affected eyes received intravitreal injection of 0.05 ml ranibizumab

(10 mg/ml) and then followed up monthly for 12 months. The RPE atrophy area around macula and subfoveal choroidal thickness were measured by a newly developed RPE analysis software spectral-domain optical coherence tomography (OCT) and enhanced depth imaging of SD-OCT (EDI-OCT), respectively, and the RPE atrophy area and choroidal thickness changes were compared before IVR and 3, 6 and 12 months after IVR. The correlation between RPE atrophy area and choroidal thickness before and after IVR was analyzed. **Results** All the patients finished the treating procedure and follow up. The visual acuity (logMAR) after IVR was considerably improved in comparison with before IVR ( $F=7.631, P<0.001$ ). The mean subfoveal choroidal thickness value was ( $264.55\pm 100.95$ )  $\mu\text{m}$  before IVR, and that of 3, 6, 12 months after IVR was ( $247.42\pm 105.46$ ), ( $246.81\pm 99.85$ ) and ( $253.97\pm 101.15$ )  $\mu\text{m}$ , respectively, showing a significant difference among different time points ( $F=2.030, P<0.05$ ), and the mean subfoveal choroidal thickness values 3, 6, 12 months after IVR were evidently thinned in comparison with before IVR (all at  $P<0.05$ ). No significant difference was found in RPE atrophic area among different time points ( $F=0.116, P=0.951$ ). Weak linear correlations were seen between RPE atrophy area and choroidal thickness ( $r=-0.185$ ), the RPE atrophy area change values and choroidal thickness change values between IVR  $>6$  times and  $\leq 6$  times ( $r=0.297, -0.327$ ), but these results were not statistically significant ( $P=0.248, 0.282, 0.103$ ). At the end of the follow up, weak linear correlations were seen in RPE atrophy area change values and choroidal thickness change values with IVR times ( $r_s=-0.266, 0.342$ ), but these results were not statistically significant ( $P=0.148, 0.060$ ).

**Conclusions** IVR for nAMD can lead to subfoveal choroid atrophy instead of RPE atrophy. IVR does not accelerate the atrophy progression of both RPE and choroid.

[**Key words**] Antibodies, monoclonal, humanized/therapeutic use; Ranibizumab; Wet age-related macular degeneration/drug therapy; Choroidal neovascularization/drug therapy; Intravitreal injection; Pigment epithelium of eye; Choroidal thickness/drug effects; Tomography, optical coherence

新生血管性年龄相关性黄斑变性 (neovascular age-related macular degeneration, nAMD) 以脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 形成为主要病理特征, 是世界范围内中老年人视力损害的主要原因之一。尽管 AMD 的发病机制尚未完全明了, 但目前认为视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞和脉络膜毛细血管细胞的功能异常与之密切相关<sup>[1]</sup>。近年来的研究表明, 人源化抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 抗体片段雷珠单抗的玻璃体腔注射疗法可有效提高 nAMD 患者的视功能<sup>[2]</sup>, 而 RPE 来源的生理性 VEGF 在脉络膜血管功能的调节和脉络膜毛细血管的发育方面均发挥重要作用<sup>[3]</sup>。以往研究表明, 玻璃体腔注射雷珠单抗 (intravitreal injection of ranibizumab, IVR) 后脉络膜厚度变薄, 提示药物可能对脉络膜的结构存在一定影响<sup>[4-6]</sup>, 最新研究也发现抗 VEGF 药物治疗不仅可加速 nAMD 患者脉络膜毛细血管的萎缩, 而且还会加速 RPE 的萎缩<sup>[7-8]</sup>。目前中国尚缺少相关的研究报道。本研究旨在观察中国 nAMD 患者多次 IVR 后黄斑区 RPE 萎缩情况和中心凹下脉络膜厚度变化, 探讨抗 VEGF 药物玻璃体腔注射后对 RPE 和脉络膜组织的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用前瞻性系列病例观察研究方法, 连续收集 2015 年 1 月至 2015 年 6 月在武汉大学人民医院确诊为 nAMD 的患者 41 例 41 眼。患者治疗前均接受最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、检眼镜、眼压、荧光素眼底血管造影 (fluorescein fundus angiography, FFA) 以及光相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 检查, 视力转换为最小分辨角对数 (logarithm of the minimum angle of resolution, logMAR) 视力。参照文献<sup>[9]</sup>的标准纳入患者: (1) 眼底检查可见后极部视网膜黄白色渗出或少量出血; (2) FFA 见黄斑区早期高荧光, 晚期荧光素渗漏; (3) OCT 见视网膜下积液、囊样改变及 RPE 隆起, 且脱离区下方呈均匀弱回声暗区。排除标准: (1) 有诊断为并发 CNV 的其他眼部疾病, 如血管样条纹; (2) 屈光度  $\geq \pm 6$  D; (3) 曾接受 nAMD 治疗, 如光动力疗法或玻璃体腔药物注射; (4) 6 个月内有眼部手术史; (5) 患有肝功能、肾功能不全等严重全身性疾病或其他可能影响脉络膜和视网膜的疾病等。所有患者知晓本研究目的及 IVR 治疗风险, 进入观察队列前均签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 RPE 厚度和脉络膜厚度测量** 采用频域 OCT (德国蔡司公司) 512 mm $\times$ 128 mm 黄斑模式对患眼黄斑区进行扫描, 采用 RPE 高级分析软件对中心凹周围直径为 5 mm 的圆形区域内 RPE 萎缩面积进行测量,

最终生成 1 张 6 mm×6 mm 的 en-face 图像,采用仪器中的软件自动分析获得的数据。采用加强深度扫描 (enhanced depth imaging, EDI) 技术,以 6 mm 的扫描线对黄斑区及后极部进行单线 0° 扫描,以 RPE 与脉络膜-巩膜交界处的垂直距离作为脉络膜厚度测量值。所有测量均由同一位经验丰富的医师盲态下独立完成。

**1.2.2 玻璃体腔注射雷珠单抗** 注射前 3 d 术眼用质量分数 0.5% 左氧氟沙星滴眼液点眼,每日 4 次。玻璃体腔注射均在无菌层流手术室按常规操作进行。患者取平卧位,表面麻醉后常规消毒铺巾,用质量分数 5% 聚维酮碘冲洗结膜囊,用 30 G 注射针头在距角膜缘 3.5 mm 处睫状体平坦部垂直眼球表面进针,玻璃体腔注射 10 mg/ml 雷珠单抗 0.05 ml (含雷珠单抗 0.5 mg) (商品名 Lucentis, 瑞士诺华公司)。注射完毕后棉签轻压针孔,术眼涂妥布霉素地塞米松眼膏,无菌纱布遮盖患眼,术后给予 0.5% 左氧氟沙星滴眼液点眼,每日 4 次,共 3 d。参照文献[10]的方法对所有患眼采用 3 次负荷治疗,之后每个月随访 1 次,连续 12 个月。随访项目包括视力、眼底检查、眼压测定和 OCT 检查,每次检查设备和方法相同,随访发现以下情形之一者再次行 IVR 治疗:(1) 视力下降伴 OCT 显示的黄斑区积液;(2) 中心凹视网膜厚度增加  $\geq 50 \mu\text{m}$ ;(3) OCT 检查发现黄斑区新的 CNV 出血灶。2 次注射间隔时间至少为 1 个月。根据注射次数将患眼分为注射次数  $> 6$  次组和注射次数  $\leq 6$  次组。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 进行统计分析。本研究中各检测指标的数据资料经 W 检验符合正态分布,以  $\bar{x} \pm s$  表示。采用患者治疗前后自身对照研究设计,IVR 前及 IVR 后 3、6 和 12 个月间患眼视力、RPE 萎缩面积及脉络膜厚度平均值的总体差异比较采用重复测量单因素方差分析,多重比较采用 Dunnett *t* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。采用 Spearman 秩相关分析法评估随访 12 个月 RPE 萎缩面积与脉络膜厚度变化值之间的线性关系。采用 Spearman 秩相关分析法评估 RPE 萎缩面积和脉络膜厚度变化值与 IVR 次数间的相关关系,对相对系数进行假设检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 纳入患者的一般情况

共有 41 例 41 眼纳入研究,其中男 28 例 28 眼,女 13 例 13 眼;均为单眼患病;年龄 51 ~ 82 岁,平均  $(66.58 \pm 8.98)$  岁;BCVA (logMAR) 为  $0.72 \pm 0.42$ ;中心凹下脉络膜厚度为  $(264.55 \pm 100.95) \mu\text{m}$ ,黄斑区 RPE 萎缩面积为  $(0.54 \pm 1.78) \text{mm}^2$ ;屈光度为  $-2.50 \sim 2.00 \text{D}$ ,平均  $(0.21 \pm 0.94) \text{D}$ ;注射次数为 3 ~ 10 次,平均  $(7.06 \pm 2.91)$  次。所有患者全部配合完成治疗和随访。

### 2.2 IVR 前后患眼视力、脉络膜厚度及 RPE 萎缩面积改变

IVR 后患眼视网膜水肿程度较注射前明显减轻,注射后患眼视力较注射前明显改善,注射前后不同时间点平均视力的总体比较差异有统计学意义 ( $F = 7.631, P < 0.001$ )。注射后 3、6、12 个月患眼平均 logMAR 视力分别为  $0.41 \pm 0.32$ 、 $0.41 \pm 0.34$  和  $0.33 \pm 0.28$ ,较注射前的  $0.72 \pm 0.43$  均明显升高,差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ );患眼注射前与注射后不同时间点平均脉络膜厚度之间差异有统计学意义 ( $F = 2.030, P < 0.05$ ),注射后 3、6、12 个月患眼平均中心凹下脉络膜厚度值分别为  $(247.42 \pm 105.46)$ 、 $(246.81 \pm 99.85)$  和  $(253.97 \pm 101.15) \mu\text{m}$ ,均明显低于注射前的  $(264.55 \pm 100.95) \mu\text{m}$ ,差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。注射前患眼平均黄斑区 RPE 萎缩面积为  $(0.54 \pm 1.78) \text{mm}^2$ ,注射后 3、6、12 个月分别为  $(0.47 \pm 1.19)$ 、 $(0.39 \pm 1.08)$  和  $(0.37 \pm 0.98) \text{mm}^2$ ,注射后不同时间点的平均 RPE 萎缩面积差异无统计学意义 ( $F = 0.116, P = 0.951$ ) (图 1)。频域 OCT 的 EDI 模式扫描对 1 例 nAMD 患者 IVR 前后的检测显示注射后可见 RPE 萎缩,局部脉络膜厚度变薄 (图 2)。

### 2.3 IVR 前后患眼脉络膜厚度变化值与 RPE 萎缩面积的关系及其与 IVR 次数的关系

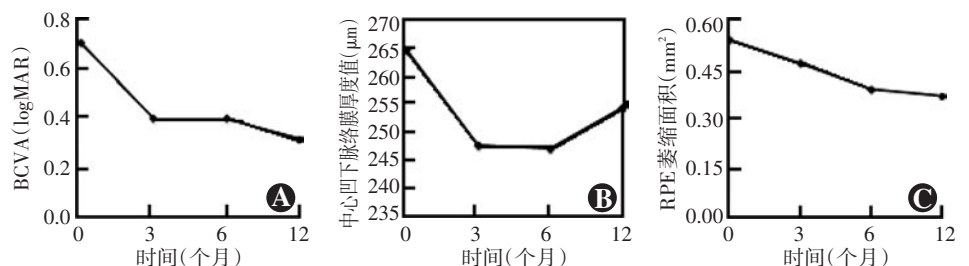


图 1 注射前及注射后 3、6、12 个月术眼视力、中心凹下脉络膜厚度和 RPE 萎缩面积的变化 A: 注射后 3、6、12 个月平均 BCVA (logMAR) 视力逐渐降低,视力逐渐改善 B: 治疗后 3、6、12 个月平均中心凹下脉络膜厚度均较治疗前明显降低 C: 治疗后 3、6、12 个月平均黄斑区 RPE 萎缩面积较治疗前均无明显变化 BCVA: 最佳矫正视力; RPE: 视网膜色素上皮

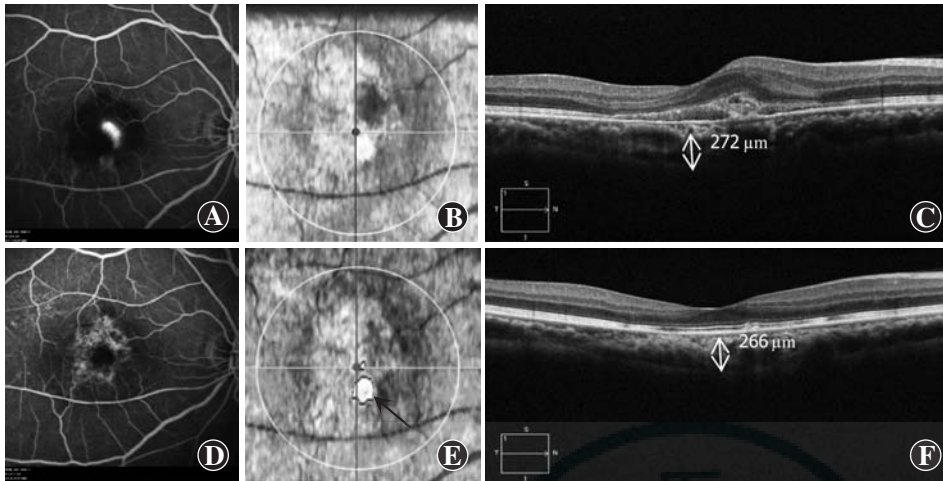


图 2 1 例 59 岁患者右眼 nAMD 像 A: 注射前 FFA 中期见黄斑区中央荧光素渗漏, 周围环状出血遮蔽荧光 B: 注射前 en-face OCT 像未见局部明显 RPE 萎缩灶 C: 注射前频域 OCT 的 EDI 模式扫描可见中心凹下脉络膜厚度为 272  $\mu\text{m}$  D: IVR 注射后 12 个月 FFA 中期见黄斑区花环样 RPE 萎缩灶呈中高荧光 E: IVR 注射后 12 个月 en-face OCT 见黄斑区出现类圆形 RPE 萎缩灶 (箭头), 面积为 0.3  $\text{mm}^2$  F: IVR 注射后 12 个月频域 OCT 的 EDI 模式扫描可见中心凹下脉络膜厚度为 266  $\mu\text{m}$

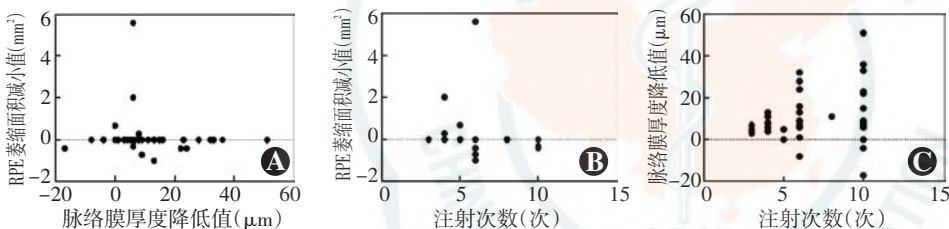


图 3 注射后 12 个月各观察指标变化值之间相关性散点图 A: RPE 萎缩面积减小值与脉络膜厚度降低值之间无明显线性相关 ( $r_s = -0.185, P = 0.248$ ) (Spearman 秩相关分析,  $n = 41$ ) B: RPE 萎缩面积减小值与注射次数之间无明显线性相关 ( $r_s = -0.266, P = 0.148$ ) (Spearman 秩相关分析,  $n = 41$ ) C: 脉络膜厚度降低值与注射次数之间无明显线性相关 ( $r_s = 0.342, P = 0.06$ ) (Spearman 秩相关分析,  $n = 41$ ) RPE: 视网膜色素上皮

IVR 后随访 12 个月, 患眼 RPE 萎缩面积减小值与脉络膜厚度降低值之间无明显线性相关 ( $r_s = -0.185, P = 0.248$ )。随访结束时, 注射次数 > 6 次组 (15 眼) 和注射次数  $\leq 6$  次组 (26 眼) 患眼的 RPE 萎缩面积减小值分别为 0(0, 0)  $\text{mm}^2$  和 0(0, 0)  $\text{mm}^2$ , 脉络膜厚度降低值分别为 9(6, 23)  $\mu\text{m}$  和 6(4, 11.5)  $\mu\text{m}$ , 2 个组 RPE 萎缩面积与脉络膜厚度变化值间分别呈微弱正相关和负相关 ( $r_s = 0.297, -0.327$ ), 但差异均无统计学意义 ( $P = 0.282, 0.103$ )。随访 12 个月, RPE 萎缩面积减小值为 0(0, 0)  $\text{mm}^2$ , 脉络膜厚度降低值为 7(4, 14)  $\mu\text{m}$ , 与 IVR 次数分别呈弱的线性相关 ( $r_s = -0.266, 0.342$ ), 但差异均无统计学意义 ( $P = 0.148, 0.06$ ) (图 3)。

### 3 讨论

脉络膜是眼内的重要结构, 可为 RPE 层和外层视网膜提供氧分和营养物质, 并运输其产生的代谢废物<sup>[11]</sup>, 脉络膜灌注降低可直接导致 RPE 层的缺血缺氧<sup>[12-13]</sup>。研

究表明, 玻璃体腔注射抗 VEGF 药物后药物可穿透视网膜各层进入脉络膜, 从而对脉络膜功能产生影响<sup>[14-15]</sup>。近年发展的 EDI 技术和 RPE 定量分析软件为脉络膜厚度和 RPE 萎缩面积的测量提供了可能。为此, 本研究中采用频域 OCT 技术对 nAMD 患者 IVR 前后病灶处脉络膜厚度和 RPE 萎缩面积进行测量, 以观察 IVR 对脉络膜厚度和 RPE 萎缩面积的影响, 发现重复 IVR 患眼脉络膜厚度均明显变薄, 而 RPE 萎缩面积无明显变化, 脉络膜厚度降低值与 RPE 萎缩面积变化间无明显相关性。

Margolis 等<sup>[16]</sup> 采用 EDI-OCT 技术对人眼中心凹下脉络膜厚度进行测量, 发现随年龄增长正常人中心凹下脉络膜厚度值每年下降 1.56  $\mu\text{m}$ , 而 EDI 技术在 AMD 研究方面也得到了广泛应用, 如预测 nAMD 患者 IVR 治疗效果及区分 nAMD 与非 nAMD<sup>[5, 17]</sup>。Ellabban 等<sup>[18]</sup> 研究发现, nAMD 患者的脉络膜厚度每年下降 2.4  $\mu\text{m}$ ,

而 Yamazaki 等<sup>[4]</sup> 研究表明, nAMD 患者接受 IVR 后脉络膜功能可能受到影响, 中心凹下脉络膜厚度每年下降 18  $\mu\text{m}$ 。本研究结果表明, 患眼 IVR 后 3、6、12 个月时中心凹下脉络膜厚度较治疗前均明显下降, IVR 后 12 个月脉络膜厚度平均下降 7(4, 14)  $\mu\text{m}$ , 推测可能与脉络膜毛细血管血流量减少和通透性降低有关。本研究还发现, 脉络膜厚度降低值与 IVR 次数无关, 这与 McDonnell 等<sup>[19]</sup> 和 Ting 等<sup>[20]</sup> 研究结果相似, 即 IVR 治疗并不会加快 nAMD 患者脉络膜厚度下降的速度。

本研究结果显示 IVR 治疗后黄斑区 RPE 层萎缩面积并未发生明显改变。尽管脉络膜血供与 RPE 功能密切相关, 但脉络膜厚度降低与 RPE 萎缩面积之间并无明显相关性。Young 等<sup>[7]</sup> 回顾观察 258 例 nAMD 患者和 157 例非 nAMD 患者 2.2 年, 发现 IVR 可加速 nAMD 患者脉络膜萎缩和 RPE 萎缩。本研究中认为这些研究结果存在差异可能与这些研究的方案不同、纳入的样本量不同和患者的种族不同有关。本研究中

采取了患者治疗前后自身对照的研究方法,而 Young 等<sup>[7]</sup>的研究是将 nAMD 患者与非 nAMD 患者进行对比,且其研究中多数患者眼内注射的药物为贝伐单抗,而本研究中所用药物为雷珠单抗。Schütze 等<sup>[8]</sup>采用偏振相干 OCT (polarization-sensitive OCT, PS-OCT) 检测技术进行相关研究,也观察到大多数 nAMD 患者接受 IVR 后 RPE 呈现进行性萎缩,一方面可能与持续的抗 VEGF 治疗减弱了由 RPE 产生的生理性 VEGF 的营养作用有关,另一方面 nAMD 疾病本身的自然进程也会伴随一定程度的 RPE 萎缩;该研究的用药方案是第 1 年每个月注射 1 次,第 2 年则按需注射,且随访时间为 24 个月。因此,本研究中推测影响 RPE 萎缩的因素除了脉络膜循环之外,可能还与其他因素,如抗 VEGF 药物注射方案、是否存在 RPE 脱离、视网膜内积液以及视网膜和脉络膜间隙是否存在液体或组织有关<sup>[21]</sup>。本研究中还发现,末次随访时患眼 RPE 萎缩面积变化值与接受 IVR 次数无明显相关性,而 Lois 等<sup>[22]</sup>的研究认为患眼 RPE 萎缩与接受 IVR 注射次数密切相关。本研究中认为研究间结果的差异可能有以下原因:(1)本研究纳入的 nAMD 患者初诊时视力较好,绝大多数未出现 RPE 萎缩;(2)本研究随访时间较短,有待进一步进行长时间的随访观察;(3)Lois 等<sup>[22]</sup>对 RPE 萎缩的评估方法采用的是眼底自发荧光成像,与本研究中所采用的 EDI-OCT 技术评估方法不同。

综上所述,本研究中发现 EDI-OCT 和 RPE 高级分析软件是定量和定性评估脉络膜和 RPE 萎缩情况的有用工具。nAMD 患者行短期 IVR 治疗后中心凹下脉络膜厚度明显变薄,但黄斑区 RPE 萎缩面积无明显变化,二者之间无明显相关性,此外 IVR 并不加速 RPE 或脉络膜的萎缩。本研究结果可为临床工作提供参考依据,临床医生对 nAMD 患者进行重复 IVR 注射时可参考本研究结果,以确保治疗过程的安全性和有效性。此外,临床医生在参考本研究结果时也应考虑到本研究存在的以下不足:(1)本研究纳入的样本量偏小,对患眼的随访时间偏短;(2)本研究中对脉络膜厚度的测量方法为手动测量,不可避免地存在一定的误差;(3)RPE 萎缩面积为机器自带软件自动测量,其可靠性及可重复性仍有待进一步验证。总之,本研究结果仍需长期、多中心、大样本的随机对照临床试验加以验证。

## 参考文献

- Ding X, Patel M, Chan CC. Molecular pathology of age-related macular degeneration [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2009, 28 (1) : 1-18. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2008.10.001.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355 (14) : 1419-1431. DOI: 10.1056/NEJMoa054481.
- Marneros AG, Fan J, Yokoyama Y, et al. Vascular endothelial growth factor expression in the retinal pigment epithelium is essential for choriocapillaris development and visual function [J]. *Am J Pathol*, 2005, 167 (5) : 1451-1459. DOI: 10.1016/S0002-9440 (10) 61231-X.
- Yamazaki T, Koizumi H, Yamagishi T, et al. Subfoveal choroidal thickness after ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration: 12-month results [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119 (8) : 1621-1627. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.02.022.
- Kang HM, Kwon HJ, Yi JH, et al. Subfoveal choroidal thickness as a potential predictor of visual outcome and treatment response after intravitreal ranibizumab injections for typical exudative age-related macular degeneration [J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 157 (5) : 1013-1021. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.01.019.
- Du YQ, Han M, Xie SY, et al. Macular choroidal thickness changes following intravitreal injection of ranibizumab for central retinal vein occlusion [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2016, 34 (1) : 72-77. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.01.016.
- Young M, Chui L, Fallah N, et al. Exacerbation of choroidal and retinal pigment epithelial atrophy after anti-vascular endothelial growth factor treatment in neovascular age-related macular degeneration [J]. *Retina*, 2014, 34 (7) : 1308-1315. DOI: 10.1097/IAE.000000000000081.
- Schütze C, Wedl M, Baumann B, et al. Progression of retinal pigment epithelial atrophy in antiangiogenic therapy of neovascular age-related macular degeneration [J]. *Am J Ophthalmol*, 2015, 159 (6) : 1100-1114. e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.02.020.
- Panos GD, Gatziofias Z, Petropoulos IK, et al. Effect of ranibizumab on serous and vascular pigment epithelial detachments associated with exudative age-related macular degeneration [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2013, 7 : 565-569. DOI: 10.2147/DDDT.S46610.
- Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119 (7) : 1388-1398. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.03.053.
- Kur J, Newman EA, Chan-Ling T. Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina and choroid in health and disease [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2012, 31 (5) : 377-406. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2012.04.004.
- Coleman DJ, Silverman RH, Rondeau MJ, et al. Age-related macular degeneration: choroidal ischaemia? [J]. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97 (8) : 1020-1023. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-303143.
- McLeod DS, Grebe R, Bhutto I, et al. Relationship between RPE and choriocapillaris in age-related macular degeneration [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50 (10) : 4982-4991. DOI: 10.1167/iovs.09-3639.
- Gaudreault J, Fei D, Beyer JC, et al. Pharmacokinetics and retinal distribution of ranibizumab, a humanized antibody fragment directed against VEGF-A, following intravitreal administration in rabbits [J]. *Retina*, 2007, 27 (9) : 1260-1266. DOI: 10.1097/IAE.0b013e318134eed.
- Heiduschka P, Fietz H, Hofmeister S, et al. Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48 (6) : 2814-2823. DOI: 10.1167/iovs.06-1171.
- Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes [J]. *Am J Ophthalmol*, 2009, 147 (5) : 811-815. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.12.008.
- Govetto A, Sarraf D, Figueroa MS, et al. Choroidal thickness in non-neovascular versus neovascular age-related macular degeneration: a fellow eye comparative study [J]. *Br J Ophthalmol*, 2017, 101 (6) : 764-769. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-309281.
- Ellabban AA, Tsujikawa A, Ogino K, et al. Choroidal thickness after intravitreal ranibizumab injections for choroidal neovascularization [J]. *Clin Ophthalmol*, 2012, 6 : 837-844. DOI: 10.2147/OPHT.S30907.
- McDonnell EC, Heussen FM, Ruiz-Garcia H, et al. Effect of anti-VEGF treatment on choroidal thickness over time in patients with neovascular age-related macular degeneration [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2014, 24 (6) : 897-903. DOI: 10.5301/ejo.5000509.
- Ting DS, Ng WY, Ng SR, et al. Choroidal thickness changes in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy: A 12-month prospective study [J]. *Am J Ophthalmol*, 2016, 164 : 128-136. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.12.024.
- Grunwald JE, Daniel E, Huang J, et al. Risk of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121 (1) : 150-161. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.08.015.
- Lois N, McBain V, Abdelkader E, et al. Retinal pigment epithelial atrophy in patients with exudative age-related macular degeneration undergoing anti-vascular endothelial growth factor therapy [J]. *Retina*, 2013, 33 (1) : 13-22. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3182657fff.

(收稿日期:2017-05-11)

(本文编辑:尹卫靖)