

新生血管性年龄相关性黄斑变性中视网膜下高反射物质的研究进展

梁从碧 综述 陈长征 审校

武汉大学人民医院眼科中心, 武汉 430060

通信作者: 陈长征, Email: whuchenchzh@163.com

【摘要】 视网膜下高反射物质(SHRM)是光学相干断层扫描中显示的一种高反射性形态学特征,位于神经上皮外层、色素上皮内层。其常见于未经治疗或经抗血管内皮生长因子治疗后的新生血管性年龄相关性黄斑变性(nAMD),也可见于中心性浆液性脉络膜视网膜病变、葡萄膜炎、近视性脉络膜新生血管、近视性黄斑变性、Best病、视网膜营养不良和脂质肉芽肿病等。SHRM与患者眼部椭圆体带缺失、瘢痕形成、外界膜损伤、黄斑萎缩及外层视网膜管型结构等关系密切,并与视力损害显著相关。抗血管内皮生长因子治疗可显著消退部分SHRM,不同成分及特征的SHRM对治疗有不同的预后反应。明确nAMD中SHRM的形态特征及其功能后果,进一步加深临床对SHRM的认识。

【关键词】 视网膜下高反射物质; 新生血管性年龄相关性黄斑变性; 抗 VEGF 治疗; 视力预后; 综述
DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20211228-00717

Advances in subretinal hyperreflective material in neovascular age-related macular degeneration

Liang Congbi, Chen Changzheng

Eye Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

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

【Abstract】 Subretinal hyperreflective material (SHRM) is a morphologic feature seen on optical coherence tomography as hyperreflective material outside the retina and within the retinal pigment epithelium. SHRM is common in untreated neovascular age-related macular degeneration (nAMD) and often persists after anti-vascular endothelial growth factor therapy. It is also seen in central serous chorioretinopathy, uveitis, myopic choroidal neovascularization, myopic macular degeneration, Best disease, retinal malnutrition, Erdheim-Chester disease and so on. SHRM is closely associated with loss of the ellipsoid zone, scarring, disruption of outer limiting membrane, macular atrophy and outer retinal tubulations, and is significantly associated with visual impairment. Some SHRM was regression after anti-vascular endothelial growth factor therapy. The prognosis and responses to treatment of SHRM may vary depending on its components and characteristics. Identifying the morphologic characteristics and functional consequences of SHRM in nAMD may deepen the clinical understanding of SHRM.

【Key words】 Subretinal hyperreflective material; Neovascular age-related macular degeneration; Anti-vascular endothelial growth factor therapy; Prognosis of visual acuity; Review

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20211228-00717

视网膜下高反射物质(subretinal hyperreflective material, SHRM)是光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)中显示的一种高反射性形态学特征,位于视网膜神经上皮外层、视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)内层^[1]。SHRM主要由新生血管组织、纤维化组织、渗出、出血及卵黄样物质组成,这些成分随时间而改变^[1]。SHRM常见于新生血管性年龄相关性黄斑变性(neovascular age-related macular degeneration, nAMD),通常在抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)治疗后持续存在^[2],也可见于中

心性浆液性脉络膜视网膜病变(central serous chorioretinopathy, CSCR)、葡萄膜炎、近视性脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)、近视性黄斑变性、Best病、视网膜营养不良和脂质肉芽肿病等^[3-7]。nAMD中SHRM的存在与患者的视力损害、椭圆体带缺失、瘢痕形成、外界膜损伤、黄斑萎缩和外层视网膜管型结构(outer retinal tubulations, ORT)等解剖变化密切相关。此外,nAMD患者接受抗VEGF药物治疗的预后反应也与SHRM的存在密切相关。然而,SHRM的具体形成机制及不同组分SHRM与视网膜结构功能损害之间的具体机制

还需进一步研究。本文就 nAMD 中 SHRM 的分型、其对视网膜结构功能的损害以及对抗 VEGF 治疗预后反应的影响进行综述,以加深临床对 SHRM 的认识。

1 SHRM 的分型

根据组成成分的不同,可将 SHRM 可分为以下类型:2 型新生血管组织、视网膜下纤维化、视网膜下高反射渗出(subretinal hyperreflective exudation, SHE)、视网膜下出血及卵黄样物质^[2]。Keane 等^[8]的研究指出在许多 nAMD 患者中,CNV 复合体的血管在最初穿透 Bruch 膜后可直接进入视网膜下间隙,最初阶段的 CNV 通常是高度血管化的,在 OCT 图像上表现为 RPE 上方的中高反射率的无定形病变。随着时间的推移,CNV 活跃性降低,血管成分退化而纤维成分增加,导致盘状瘢痕形成,在 OCT 上表现为界限清楚的高反射性病变;其还指出视网膜下间隙的出血和脂质等也可能在 OCT 上表现为高反射性。SHE 是一种无血管的 SHRM,与活跃的新生血管组织相关^[9]。卵黄样物质为中心凹下黄白色物质的聚集,表现为高自发荧光,分为无定形和颗粒状^[5]。

光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)可以区分血管和无血管的 SHRM 成分。Dansingani 等^[5]联合 OCT 和 OCTA 通过内在血流、SHRM 前表面的视网膜微血管投影、视网膜微血管透过 SHRM 在 RPE 的投影和脉络膜毛细血管血流的掩蔽 4 个方面对 nAMD 等黄斑疾病中的 SHRM 进行描述,将 SHRM 分为血管型和无血管型。内在血流在 OCTA 的横断面图像中表现为 RPE 水平上存在血流信号,而在相同扫描轴上的内层视网膜中没有相应的血流信号。利用 en face 模式 OCTA 研究 SHRM 的投影特征,将 SHRM 前表面上的视网膜微血管投影与周围未掩蔽 RPE 上的视网膜微血管投影进行定性比较,并将其分级为强、弱、无 3 个等级。研究对 SHRM 投影到 RPE 上的情况也进行了评估。如果脉络膜毛细血管在 en face 模式 OCT 上表现为低反射,且阴影轮廓与 SHRM 的轮廓相匹配,则认为 SHRM 掩蔽了脉络膜毛细血管。有研究估计,至少 47.7% 的 SHRM 是由血管成分组成的^[10]。不同成分 SHRM 的血流特征存在差异,有研究发现,2 型新生血管组织内的血流最强,视网膜下纤维化表现为大口径血管残留和分支血管血流受限,在 SHE、视网膜下出血或卵黄样病变灶内未见血流;视网膜-SHRM 表面投影在光滑表面的 SHRM 上最强,在渗出物上较弱,在卵黄样病变表面最弱;视网膜-RPE 投影被致密出血和卵黄样物质掩盖^[5]。区分血管型和无血管型 SHRM 对预测治疗反应有一定意义^[10]。

此外,Kumar 等^[11]从反射率、形状和前后边界 3 个方面对 nAMD 患眼中的 SHRM 在 OCT 图像上的形态进行了评估。根据 SHRM 的反射率高低可以将其分为 3 类,即与外丛状层(outer plexiform layer, OPL)等密度、与视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)等密度以及介于二者之间的密度。由于 RNFL 对入射光角度不敏感且在 nAMD 眼中不太可能发生改变,因此研究中多选择具有高反射率的 RNFL 作为参考而不是 RPE。研究发现,SHRM 的反射率降低与更好的视力

有关,因此,SHRM 的反射率可作为监测疾病活动和治疗反应的有用参数。根据 SHRM 的形状,可以将其分为高圆顶状病变、扁平圆盘状病变和畸形不规则病变 3 类。高圆顶状病变位于黄斑中心凹,最大高度至少为 120 μm ;扁平圆盘状病变高度小于 80 μm ;畸形不规则病变基于潜在的 RPE 脱离,形状不规则。根据 OCT 显示中心凹 SHRM 的前后边界分界可将其分为 3 类:若可分辨 75% 以上的边界,为边界清晰;若只分辨 25%~75% 的边界,为边界混杂;若可分辨 <25% 以下的边界,为边界不清晰。Kumar 等^[11]的研究发现,后 2 个分类与视力结果无明显关联。

2 SHRM 与视网膜结构功能的关系

2.1 与视网膜结构的关系

既往研究表明,nAMD 患者中 SHRM 的存在与椭圆体带缺失、瘢痕形成、外界膜损伤、黄斑萎缩及 ORT 关系密切^[1,10-14]。这些眼底结构的改变均与视力损害有关。

有研究发现视网膜中心凹下存在 SHRM 易导致中心凹椭圆体带的缺失,且椭圆体带的破坏与 SHRM 的持续存在密切相关^[1,11-12]。Willoughby 等^[1]研究显示,有 SHRM 的 nAMD 患眼中更常见瘢痕,当 SHRM 从基线持续存在 52 周和 104 周时,基线无瘢痕眼分别有 53% 和 64% 出现瘢痕,说明 SHRM 的持续存在与瘢痕的形成密切相关,SHRM 可作为预测瘢痕形成的基线特征。继发于 AMD 的盘状瘢痕可以导致光感受器和外层视网膜的破坏,与视力损失有关^[15]。Kawashima 等^[10]研究发现,血管型 SHRM 与外界膜破坏之间存在显著关联。外界膜被认为是阻断大分子物质的边界线,对应于电子显微镜下的 Müller 细胞和光感受器连接结构。血管型和无血管型 SHRM 眼中分别有 85.7% 和 29.4% 出现外界膜破坏,这表明血管型 SHRM 常引起外界膜损伤,并导致液体屏障损伤和光感受器损伤。Abdelfattah 等^[13]发现在基线时无黄斑萎缩的眼中,SHRM 的存在及其厚度都是黄斑萎缩发展的显著预测因子。ORT 在 OCT 上为圆形或卵圆形的高反射边界结构,包绕低反射空间,是外界膜和椭圆体带连接完整性遭到破坏后在自我修复的过程中形成错位连接的结构,与视力预后不良相关^[16-17]。肖胜昔^[14]发现,基线时存在和不存在 SHRM 的 nAMD 患眼中分别有 66.0% 和 23.1% 最后出现 ORT,结果表明 SHRM 的存在与 ORT 的出现有较强相关性。

2.2 与视力的关系

一般认为,SHRM 对视力有不良影响^[1,11,18-19]。在治疗第 2 年时,伴有持续性视力下降的 nAMD 患眼中 84.5% 存在 SHRM^[20]。SHRM 眼视力降低的原因尚不完全清楚,可能是多因素的综合作用。SHRM 可能对 RPE 和光感受器之间的养分和代谢物交换形成机械障碍,并可能干扰正常的视觉周期。此外,SHRM 可能通过毒性作用直接损伤覆盖在其上的光感受器,前文提到的椭圆体带缺失常出现在中心凹 SHRM 上也支持这种观点^[1]。

Charafeddin 等^[21]研究发现,SHRM 的体积减少与视力改善之间存在相关性,这一结果与 Ehlers 等^[22]的研究结果类似。

另有研究显示,根据 SHRM 在不同部位(黄斑中心凹、中心凹 1 mm² 内和整个扫描范围内)的高度和宽度,视力下降的程度也有所不同,黄斑中心凹 SHRM 的宽度对视力的不利影响大于高度^[1],这一结果与 Kumar 等^[11]和 Alex 等^[12]的研究结果一致。研究还表明,如果病变较窄,患者可以偏中心注视,而如果病变较宽,则很难偏中心注视^[1]。此外,有研究发现基线 SHRM 高度较高的患者在基线和随访时视力较差,但在随访过程中,SHRM 高度降低程度大的患者视力较差,他们认为 SHRM 的发展与纤维化物质的收缩有关,其可能导致病变高度的降低,而进行性纤维化瘢痕的形成与视力损害相关^[11]。

Willoughby 等^[1]研究了 SHRM 的持续存在和消退与视力之间的关系,结果显示,与持续存在 SHRM 眼相比,SHRM 消退眼的平均视力较基线提高更多。说明持续存在的 SHRM 对患者视力损害更严重^[1,11,23]。Kumar 等^[11]发现 SHRM 的分层外观、更高的反射率和 SHRM 内部的高反射点与随访时较差的视力相关。分层外观指的是 SHRM 内有明显的高反射带,其可能代表早期纤维化瘢痕的形成,与视力明显下降有关;高反射点定义为 OCT 所显示的 SHRM 内每个直径至少 20 μm 部分内至少有 3~5 个高反射点,其可能与 RPE 细胞迁移到 SHRM 相对应,或者类似于葡萄膜炎眼中观察到的炎症细胞释放的有害炎症介质,如巨噬细胞,可能对视力产生不利影响。如果在基线时 SHRM 出现分层外观,随访时相应的 SHRM 病变反射率大多数情况下会升高^[11]。此外,在随访中,SHRM 与 RPE 之间的空间增加与视力的改善有关,推测 SHRM 与 RPE 之间的低反射层可能是一层液体,可以保护 RPE 免受各种有害 SHRM 成分的伤害^[11]。

3 SHRM 在抗 VEGF 治疗中的预后价值

不同成分和特征的 SHRM 对抗 VEGF 治疗的预后和反应可能有所差异。抗 VEGF 治疗可显著消退大部分 SHRM,SHRM 于治疗后第 4 周开始出现消退,并于治疗前 8 周内消退最为显著^[1,18,22]。然而,一些 SHRM 在治疗后仍持续存在,一般其尺寸有所减小,病灶更加紧密,这可能与纤维化物质增加有关^[1,11]。

Maruyama-Inoue 等^[24]研究发现,经抗 VEGF 治疗后,82.4% 的 SHE 患眼 SHRM 完全消退并显示出完整的椭圆体带,推测抗 VEGF 治疗后解剖结构可得到改善,SHE 消退后椭圆体带重建,有助于视力提高。先前研究报道,SHE 与活动性新生血管相关,并经常随着新生血管在抗 VEGF 治疗后处于静止状态而消退^[9]。但 2 型新生血管患者经抗 VEGF 治疗后,72.7% 的患眼 SHRM 未完全消退,推测抗 VEGF 治疗可能引起纤维血管瘢痕的解剖改变,并导致光感受器损伤,从而阻止视力的改善。对于视网膜下出血患者,RPE 和光感受器之间因出血而发生分离,光感受器受到不可逆损伤,即使 SHRM 消失也可能导致视觉难以改善。Cheung 等^[25]研究表明以纤维化瘢痕为主的 SHRM 在抗 VEGF 治疗后视力预后差,SHRM 不易消退。另有研究发现 SHRM 导致的外界膜的破坏是抗 VEGF 治疗反应差的预测因素,此外,血管型 SHRM 与治疗后的持续性 SHRM 显

著相关,提示血管型 SHRM 也可作为治疗反应差的预测因素^[10]。综合上述研究,不同成分的 SHRM 与抗 VEGF 治疗的预后紧密相关,SHE 成分为主的 SHRM 的患眼视力预后相对较好,其余成分为主的 SHRM 的患眼视力预后差。

此外,SHRM 的不同特征也是 nAMD 患眼接受抗 VEGF 治疗的预后的重要影响因素。有研究表明,中心性 SHRM、边界清晰的 SHRM 和较厚的 SHRM 对抗 VEGF 治疗反应差且视力预后差^[23]。Alex 等^[12]同样发现边界清晰的 SHRM 与更差的视力相关,但 Kumar 等^[11]未发现 SHRM 边界与抗 VEGF 治疗后视力预后之间有明显相关性,并认为这种差异可能归因于各研究对边界定义的标准不同。此外,Willoughby 等^[1]发现抗 VEGF 治疗在减少 SHRM 厚度方面效果较差,抗 VEGF 治疗可降低血管内皮细胞的通透性,减少血管液体的渗漏,导致 SHRM 中的液体成分的减少而引起 SHRM 厚度降低。然而,随着治疗时间的推移,SHRM 液体成分逐渐减少,但纤维化成分可能增加,使得抗 VEGF 治疗在降低 SHRM 厚度方面的效果降低。

4 问题与展望

SHRM 是在 OCT 上观察到的一种高反射性形态学特征,随着 OCT 技术的进展,对 SHRM 的检测及其表征的认识得到了提高。然而,不同组分的 SHRM 在 OCT 上的表现并没有足够的特异性。区分 SHRM 的不同亚型需要联合其他成像方式。视网膜下出血和 SHE 可以通过眼底彩照明显区分,卵黄样病变在自发荧光中表现为高自发荧光,2 型新生血管组织在荧光素眼底血管造影上表现出明确的早期高荧光,视网膜下纤维化则表现为晚期染色和微量渗漏。在临床上,SHRM 的多种成分常常同时存在,OCTA 可以用来区分复合 SHRM 中的血管和无血管成分,可作为良好的辅助检查手段。

既往研究对 nAMD 中 SHRM 不同组分和形态进行了区分,其对患眼视网膜结构的影响得到了初步认识,并明确了 SHRM 对疾病视力预后也有一定预测价值,对临床治疗具有指导意义。然而,仍有许多问题有待研究:(1)SHRM 可存在于除 nAMD 外的多种视网膜脉络膜疾病中,如 CSCR、葡萄膜炎、近视性 CNV、Best 病和视网膜营养不良等。目前有研究发现,CSCR 患眼可合并 SHRM,表现为密集 SHRM(在 OCT 上呈团块均质高反射物质)和微小 SHRM(在 OCT 上呈分散的高反射物质)^[3]。但 CSCR 中 SHRM 的成分尚未明确,有研究推测它可能是渗漏的液体在感光器上沉积的产物,主要由纤维蛋白组成^[26]。SHRM 的成分可能对光感受器外段产生局部毒性作用,导致椭圆体带受损,但研究发现除非 SHRM 造成的损害影响到外界膜,否则不会影响视力^[3]。总体而言,在 CSCR 合并 SHRM 的患者中,整体视力预后良好。然而,在其他疾病中,SHRM 的特征及其对结构功能和治疗预后的影响尚需更多的研究来阐明。(2)SHRM 组成成分的区分及不同组分与患眼结构和功能损害之间的具体机制尚未完全明确,未来需要依靠更先进的检查设备及更大量的病例积累来解决。(3)SHRM 在抗 VEGF 药物治疗后的变化特征及其与长期视力预后的关系还需进一步

研究,以更好地指导临床治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Willoughby AS, Ying GS, Toth CA, et al. Subretinal hyperreflective material in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(9): 1846-1853. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.05.042.
- [2] Ristau T, Keane PA, Walsh AC, et al. Relationship between visual acuity and spectral domain optical coherence tomography retinal parameters in neovascular age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmologica*, 2014, 231(1): 37-44. DOI: 10.1159/000354551.
- [3] Sahoo NK, Govindhari V, Bedi R, et al. Subretinal hyperreflective material in central serous chorioretinopathy[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2020, 68(1): 126-129. DOI: 10.4103/ijo.IJO_265_19.
- [4] Bruyère E, Caillaux V, Cohen SY, et al. Spectral-domain optical coherence tomography of subretinal hyperreflective exudation in myopic choroidal neovascularization [J]. *Am J Ophthalmol*, 2015, 160(4): 749-758. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.07.004.
- [5] Dansingani KK, Tan A, Gilani F, et al. Subretinal hyperreflective material imaged with optical coherence tomography angiography[J]. *Am J Ophthalmol*, 2016, 169: 235-248. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.06.031.
- [6] Arora A, Agarwal A, Bansal R, et al. Subretinal hyperreflective material (SHRM) as biomarker of activity in exudative and non-exudative inflammatory choroidal neovascularization[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2023, 31(1): 48-55. DOI: 10.1080/09273948.2021.1980813.
- [7] Sacconi R, Campochiaro C, Rabiolo A, et al. Multimodal chorioretinal imaging in erdheim-chester disease [J]. *Clin Ophthalmol*, 2020, 14: 581-588. DOI: 10.2147/OPTH.S224672.
- [8] Keane PA, Patel PJ, Liakopoulos S, et al. Evaluation of age-related macular degeneration with optical coherence tomography [J]. *Surv Ophthalmol*, 2012, 57(5): 389-414. DOI: 10.1016/j.survophthal.2012.01.006.
- [9] Shah VP, Shah SA, Mrejen S, et al. Subretinal hyperreflective exudation associated with neovascular age-related macular degeneration [J]. *Retina*, 2014, 34(7): 1281-1288. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000166.
- [10] Kawashima Y, Hata M, Oishi A, et al. Association of vascular versus avascular subretinal hyperreflective material with aflibercept response in age-related macular degeneration [J]. *Am J Ophthalmol*, 2017, 181: 61-70. DOI: 10.1016/j.ajo.2017.06.015.
- [11] Kumar JB, Stinnett S, Han J, et al. Correlation of subretinal hyperreflective material morphology and visual acuity in neovascular age-related macular degeneration[J]. *Retina*, 2020, 40(5): 845-856. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002552.
- [12] Alex D, Giridhar A, Gopalakrishnan M, et al. Subretinal hyperreflective material morphology in neovascular age-related macular degeneration: a case control study [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2021, 69(7): 1862-1866. DOI: 10.4103/ijo.IJO_3156_20.
- [13] Abdelfattah NS, Al-Sheikh M, Pitetta S, et al. Macular atrophy in neovascular age-related macular degeneration with monthly versus treat-and-extend ranibizumab: findings from the TREX-AMD trial [J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(2): 215-223. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.10.002.
- [14] 肖胜昔. 外层视网膜管型在 nARMD 中的发生率及其对抗 VEGF 治疗注射次数的影响 [J]. *国际眼科杂志*, 2020, 20(7): 1257-1259. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2020.7.31.
- Xiao SX. Prevalence of outer retinal tubulation in nARMD and its influence on anti-VEGF retreatment [J]. *Int Eye Sci*, 2020, 20(7): 1257-1259. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2020.7.31.
- [15] Daniel E, Toth CA, Grunwald JE, et al. Risk of scar in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(3): 656-666. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.10.019.
- [16] 王晓玲, 陈长征. 外层视网膜管形结构 [J]. *中华眼底病杂志*, 2018, 34(5): 512-514. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2018.05.024.
- Wang XL, Chen CZ. Outer retinal tubulations [J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2018, 34(5): 512-514. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2018.05.024.
- [17] 蒋婧文, 陈长征. 糖尿病黄斑水肿中光相干断层扫描生物学标志物研究进展 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2021, 39(1): 89-92. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190617-00246.
- Jiang JW, Chen CZ. Research progress in biomarkers in diabetic macular edema on optical coherence tomography [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2021, 39(1): 89-92. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190617-00246.
- [18] Chan CK, Sarraf D, Abraham P, et al. Meticulous multimodal analysis of aflibercept therapy for submacular vascularized pigment epithelial detachment associated with neovascular AMD in a prospective case series, the EVEN study [J/OL]. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2020, 20: 100916 [2023-06-28]. DOI: 10.1016/j.ajoc.2020.100916.
- [19] Jaffe GJ, Ying GS, Toth CA, et al. Macular morphology and visual acuity in year five of the comparison of age-related macular degeneration treatments trials [J]. *Ophthalmology*, 2019, 126(2): 252-260. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.08.035.
- [20] Ying GS, Kim BJ, Maguire MG, et al. Sustained visual acuity loss in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2014, 132(8): 915-921. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.1019.
- [21] Charafeddin W, Nittala MG, Oregon A, et al. Relationship between subretinal hyperreflective material reflectivity and volume in patients with neovascular age-related macular degeneration following anti-vascular endothelial growth factor treatment [J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2015, 46(5): 523-530. DOI: 10.3928/23258160-20150521-03.
- [22] Ehlers JP, Zahid R, Kaiser PK, et al. Longitudinal assessment of ellipsoid zone integrity, subretinal hyperreflective material, and subretinal pigment epithelium disease in neovascular age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmol Retina*, 2021, 5(12): 1204-1213. DOI: 10.1016/j.oret.2021.02.012.
- [23] Pokroy R, Mimouni M, Barayev E, et al. Prognostic value of subretinal hyperreflective material in neovascular age-related macular degeneration treated with bevacizumab [J]. *Retina*, 2018, 38(8): 1485-1491. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001748.
- [24] Maruyama-Inoue M, Sato S, Yamane S, et al. Variable response of subretinal hyperreflective material to anti-vascular endothelial growth factor classified with optical coherence tomography angiography [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018, 256(11): 2089-2096. DOI: 10.1007/s00417-018-4121-7.
- [25] Cheung C, Grewal DS, Teo K, et al. The evolution of fibrosis and atrophy and their relationship with visual outcomes in asian persons with neovascular age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmol Retina*, 2019, 3(12): 1045-1055. DOI: 10.1016/j.oret.2019.06.002.
- [26] Ie D, Yannuzzi LA, Spaide RF, et al. Subretinal exudative deposits in central serous chorioretinopathy [J]. *Br J Ophthalmol*, 1993, 77(6): 349-353. DOI: 10.1136/bjo.77.6.349.

(收稿日期: 2023-09-21 修回日期: 2024-04-11)

(本文编辑: 张宇 骆世平)