

# 2021 亚太玻璃体视网膜学会新生血管性 AMD 的治疗和延长方案专家共识解读

孙隽然 孙晓东

上海市第一人民医院眼科, 上海 200080

通信作者: 孙晓东, Email: xdsun@sjtu.edu.cn

**【摘要】** 治疗-延长(T&E)方案是临床常用的抗血管内皮生长因子(VEGF)药物治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性(nAMD)方案之一,可以在有效改善视力的同时延长治疗间隔、减少就诊次数。面对亚太地区医疗资源有限、患者治疗依从性不佳,T&E方案具有独特的优势。然而目前亚太地区临床使用抗VEGF药物缺乏规范化的治疗路径,尚缺乏关于T&E方案的指南。2021年亚太玻璃体视网膜学会专家组(APVRS)回顾并总结抗VEGF药物T&E方案临床研究,结合临床实践情况制定一组关于在亚太地区使用T&E方案治疗nAMD的共识。本文就APVRS专家组提出的最新T&E治疗方案进行解读以指导临床医师规范治疗。

**【关键词】** 新生血管性年龄相关性黄斑变性; 血管生成抑制剂; 治疗-延长方案; 亚太玻璃体视网膜学会专家组; 共识解读

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20240818-00234

## Interpretation of the 2021 Asia-Pacific Vitreo-Retina Society Expert Consensus on the Treat-and-Extend Protocol for nAMD

Sun Junran, Sun Xiaodong

Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital, Shanghai 200080, China

Corresponding author: Sun Xiaodong, Email: xdsun@sjtu.edu.cn

**【Abstract】** The treat-and-extend (T&E) protocol for treating neovascular age-related macular degeneration (nAMD) is one of the commonly used anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) treatment strategies in clinical practice. It effectively improves vision while extending treatment intervals and reducing the number of clinic visits. In the Asia-Pacific region, where medical resources are limited and patient compliance is often poor, the T&E protocol offers unique advantages. However, there are currently no guidelines on the T&E protocol in this region, and its clinical use lacks standardized treatment pathways. In 2021, the Asia-Pacific Vitreo-Retina Society (APVRS) expert panel reviewed and summarized clinical research on the anti-VEGF T&E protocol, combining this with clinical practice to develop a set of consensus recommendations for using the T&E protocol to treat nAMD in the Asia-Pacific region. This article reviews and interprets the latest T&E treatment protocol proposed by the APVRS expert panel to guide clinicians in standardized treatment.

**【Key words】** Wet macular degeneration; Angiogenesis inhibitors; Treat-and-extend regimen; Asia-Pacific Vitreo-Retina Society; Interpretation of expert consensus

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20240818-00234

新生血管性年龄相关性黄斑变性(neovascular age-related macular degeneration, nAMD)是全球50岁以上人群主要的致盲性眼病之一。预计2050年全球65岁及以上人口将超过15亿,亚太地区老龄人口的增加仅次于非洲,其中nAMD患者预计将超过3亿人<sup>[1-4]</sup>。息肉样脉络膜血管病变(polypoidal choroidal vasculopathy, PCV)作为nAMD的一个亚型,多见于亚

太人群,在60岁以上患者中占比达1.3%~2.0%<sup>[5]</sup>,具有特征性的视网膜下结节性息肉样血管病变,导致复发性出血和浆液性视网膜色素上皮脱离,严重影响患者视力预后及生活质量。

抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)治疗是nAMD的一线选择,目前临床上主要采用的抗VEGF给药方案有3种:固定给药方案、

3+按需治疗 (pro re nata, PRN) 方案、治疗-延长 (treat-and-extend, T&E) 方案。其中 T&E 在有效改善视力的同时可以延长治疗间隔、减少就诊次数。临床研究数据显示,相较于 3+PRN 方案,T&E 方案第 1 年视力获益平均增加 6.18 个字母,年平均就诊次数减少 0.95~6.12 次,目前已经逐渐成为全球临床医师的首选<sup>[6-7]</sup>。在亚太地区,多数国家医疗资源有限,许多患者为老年人,需长途跋涉前往治疗中心,加之医疗保险覆盖不全面,治疗成本增加,极大地降低了患者治疗依从性。在中国,尽管智慧医院和互联网医院建设有了很大的突破,但是医疗资源集中、预约就诊流程繁琐客观上还是会影响患者的及时复诊和治疗,导致真实世界中药物疗效远低于临床试验,从而进一步降低患者依从性。大量研究显示 nAMD 患者治疗效果不佳与依从性差及随访次数少有关<sup>[8]</sup>。因此,推广 T&E 方案在亚太地区的广泛应用非常重要。

目前亚太地区尚缺少关于 T&E 方案的指南,临床上仍以 3+PRN 方案为主。为了更好地在亚太地区规范化应用 T&E 方案,2021 年亚太玻璃体视网膜学会 (Asia-Pacific Vitreo-retina Society, APVRS) 系统检索了 MEDLINE、EMBASE、Cochrane 数据库以及 APVRS、欧洲视网膜专家学会年会、美国眼科学年会、世界眼科争鸣大会:亚洲-澳大利亚大会摘要。筛选并纳入了在 nAMD 患者中使用阿柏西普、雷珠单抗和贝伐单抗评估 T&E 方案的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)、病例对照研究、队列研究、meta 分析及综述共 27 篇。分析了最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 变化、注射间隔、玻璃体腔注射次数和门诊随访次数。APVRS 专家小组 (由 18 名国际视网膜专家组成) 召开会议讨论可能影响亚太地区使用 T&E 方案治疗 nAMD 和 PCV 的关键因素,包括药物疗效、安全性、分子特性和视网膜积液类型。最后专家组一致同意并制定了一组关于在亚太地区使用 T&E 方案治疗 nAMD 和 PCV 的共识建议<sup>[9]</sup>。本文将对该共识进行解读,以期提高临床医师对 T&E 方案的理解,更好地制定 nAMD 患者治疗随访方案,提高患者视力。

## 1 nAMD 的 T&E 临床给药方案及其优势

T&E 方案区别于临床常用的 3+PRN 方案,属于主动治疗方案,患者在完成连续 3 个月每月注射 1 次的负荷剂量后,根据病灶活动度逐渐延长或者缩短治疗间隔,直至达到维持疗效的最佳治疗间隔。无论是每月固定给药方案还是 3+PRN 方案都要求患者每月

进行门诊随访,对患者就医的依从性和便捷性均有一定要求。而 T&E 方案每次随访即是一次治疗,可以有效降低患者随访次数及治疗负担。

### 1.1 T&E 方案与其他给药方案有相似的视力和结构获益

该共识同时评估了关于比较 T&E 和 PRN 方案的 8 项观察性研究和 2 项 meta 分析报告,发现 T&E 方案视力获益与 PRN 方案一致甚至更优<sup>[7,10-17]</sup>。TREND (Treat and extend) 和 CANTREAT (Canadian Treat-and-Extend Analysis Trial with Ranibizumab) 研究比较了雷珠单抗 T&E 方案与每月固定给药方案对于 nAMD 患者的视力获益,发现 2 种方案在注射前 2 年的视力提升方面具有同样的疗效,T&E 组 BCVA 在给药的第 1、2 年分别提升了 6.2 个字母 (TREND 研究) 和 6.8 个字母 (CANTREAT 研究)<sup>[18-20]</sup>。In-Eye 研究则进一步比较了雷珠单抗的 T&E 方案、双月固定给药方案和 PRN 方案治疗 nAMD 的效果,发现 T&E 方案、双月固定给药方案和 PRN 方案在第 12 个月时的 BCVA 提升相当,分别增加 6.4、7.2 和 8.0 个字母<sup>[21]</sup>。上述研究提示 T&E 方案在视力获益方面可能优于临床常用的 PRN 方案以及标准固定给药方案,但是这个观点仍需要 RCT 证实。在实际临床工作中,部分已实施一段时间 PRN 方案的患者在转为 T&E 方案后是否对视力获益有影响尚不明确,由此,ARIES (Intravitreal Aflibercept Injected in the Eye) 试验比较了早期采用 T&E 和治疗第 2 年开始采用 T&E 方案治疗 nAMD 的视力获益,发现 2 个组在接受治疗第 2 年的 BCVA 增加相当,分别增加 0.9 和 1.1 个字母,表明治疗 2 年内开始采用 T&E 方案并不影响视力获益。

此外,研究还发现 T&E 方案在消退视网膜层间积液 (intraretinal fluid, IRF) 方面具有一定优势。In-Eye 和 FLUID 研究表明,视网膜下积液 (subretinal fluid, SRF) 的持续存在并未影响 BCVA 的提升,nAMD 患者在 T&E 方案下仍可获得良好的视力和结构获益;而对于存在 IRF 的患者,T&E 和 PRN 给药方案较双月固定给药方案的疗效更优<sup>[22-23]</sup>。上述结果提示,对于 nAMD 患者,T&E 方案不仅在视力获益上与 PRN 和固定给药方案相当或更优,同时在 IRF 消退方面也显示出一定的优势。

### 1.2 T&E 方案需要更少的注射次数和就诊次数

与每月固定注射方案相比,T&E 方案需要的注射次数更少。在 TREND 研究中,分别采用 T&E 方案和每月固定注射方案治疗 nAMD,在第 1 年注射雷珠单抗的次数分别为 8.7 次和 11.1 次<sup>[18-20]</sup>;类似在

CANTREAT 研究中,2 个方案组在第 1 年分别接受了 9.4 次和 11.8 次注射,2 年后分别接受了 17.6 次和 23.5 次注射<sup>[19-20]</sup>。但是,In-Eye 研究结果显示雷珠单抗 T&E 方案在第 1 年的平均注射次数和门诊就诊次数较双月固定注射方案更多(注射次数:9.3 vs 7.6;就诊次数:10.4 vs 8.6)<sup>[21]</sup>。推测是由于阿柏西普一般为固定“双月”注射,因此其固定给药方案的年注射次数小于雷珠单抗固定“单月”给药方案,导致应用阿柏西普 T&E 方案在第 1 年减少注射次数及就诊次数的优势没那么明显。

与 PRN 方案相比,T&E 方案在治疗 nAMD 的第 1 年里需要更多的注射次数但更少的门诊就诊次数。在 In-Eye 研究中,雷珠单抗 T&E 组和 PRN 组第 1 年平均注射次数分别为 9.3 次及 7.4 次,门诊就诊次数平均 10.4 次和 13.6 次<sup>[21]</sup>。随后几年,T&E 方案的注射次数和门诊就诊次数可能会进一步减少,然而目前尚缺乏比较 T&E 与 PRN 策略超过 1 年的头对头 RCT 研究。同样,关于 T&E 和 PRN 方案的 2 项 meta 分析和 7 项观察性研究均显示,与 PRN 相比,T&E 在治疗第 1 年平均注射次数更多,但就诊次数更少<sup>[9-17]</sup>。

因此总体而言,与每月固定注射方案和 PRN 方案相比,T&E 方案随访次数更少,可以有效减轻患者随访负担。相比于双月固定注射方案,T&E 方案虽然一开始需要更多的注射及随访次数,但随着疗程延长该方案的注射及随访次数会逐渐降低,我们需要进一步延长临床研究观察时间来比较不同治疗策略。

### 1.3 T&E 方案在不同抗 VEGF 药物中的应用

该共识共纳入了 4 项 RCT 研究,比较了不同的 T&E 延长策略和抗 VEGF 药物的视力获益。ALTAIR (Intravitreal Aflibercept T&E Regimens in AMD) 研究比较了以 2 周和 4 周为间隔的延长策略,FLUID (SRF Tolerance in Ranibizumab-Treated AMD Eyes) 研究比较了是否以 SRF 完全吸收为延长标准;LUCAS (The Lucentis Compared to Avastin Study) 研究比较了雷珠单抗和贝伐单抗 T&E 方案的疗效,RIVAL (Comparison of Ranibizumab and Aflibercept) 研究比较了雷珠单抗和阿柏西普 T&E 方案的疗效。研究结果显示,无论使用哪种延长策略或抗 VEGF 药物,视力改善效果相当<sup>[23-26]</sup>。另外 2 项观察性研究比较并发现阿柏西普和雷珠单抗治疗 nAMD 的 T&E 方案中 BCVA 提高相似<sup>[27-28]</sup>。此外这 4 项 RCT 研究及另外 3 项观察性研究发现,阿柏西普和雷珠单抗 T&E 方案在第 1 年的治疗中注射次数相近<sup>[16,27-28]</sup>。但 Ohji 等<sup>[29]</sup> 报道,与接受雷珠单抗 T&E 方案的 nAMD 患者相比,接受阿

柏西普 T&E 方案治疗的患者 2 年内注射次数少了约 6 次,而视力未发生减退。提示目前已有的抗 VEGF 药物对于 nAMD 患者 T&E 方案的视力获益可能没有差别,但是对于未来的新药如双抗类药物等,其药物本身特点,如效力、亲和力和半衰期等是否会影响 T&E 方案的治疗策略有待验证。

### 1.4 T&E 方案的成本效益获益及其在亚太地区的意义

T&E 方案在 nAMD 中的应用具有显著的经济和有效性获益。一项围绕英国医疗服务开展的研究显示,在使用雷珠单抗 T&E 方案治疗 nAMD 时,能实现终身成本的节省,同时带来较高的质量调整生命年 (quality-adjusted life years, QALY)<sup>[30]</sup>。此外,另一项来自美国的研究表明,T&E 方案相比其他给药方案每年可为美国医疗系统节省 72 亿美元的治疗和交通费用,特别是在就诊当天即进行眼内注射的情况下,交通负担显著减少<sup>[31]</sup>。然而由于人口老龄化,亚洲 nAMD 患者人数预计将超过欧洲、美洲及非洲等<sup>[32]</sup>;其中近一半患者来自中国,预计到 2050 年中国 nAMD 患病人数将达到 5 500 万人,且 PCV 的患病率较高<sup>[33]</sup>。随着 nAMD 的患者越来越多,nAMD 管理所需的高昂治疗费用和高频率的门诊就诊给亚太地区的医疗系统带来了极大的负担。与许多西方国家情况不同,亚太国家的医疗资源有限。目前,国家医疗保险系统尚未完全覆盖抗 VEGF 治疗或者报销受限,例如抗 VEGF 治疗医保报销次数受限。此外,许多患者存在就医交通困难以及无法负担频繁就诊的门诊费用。因此,需要每月随访的固定注射方案和 PRN 方案无疑加重了患者负担,而 T&E 方案的每次就诊都是一次治疗,在得到与其他给药方案一致甚至更优的视觉获益的同时,具有延长治疗间隔和减少就诊次数的优势,更适用于亚太地区的患者。综上,T&E 方案不仅维持了对 nAMD 的治疗效果,还降低了成本,为患者和医疗系统带来了双重获益。

## 2 共识对现有 T&E 给药方案的改良

### 2.1 治疗间隔

既往的 T&E 方案以 2 周为单位延长治疗间隔,最多延长至 12 周<sup>[34]</sup>。ALTAIR 研究评估了 nAMD 患者 (其中 37% 为 PCV) 应用 2 种阿柏西普 T&E 延长方案的疗效,发现将治疗间隔以 2 或 4 周为单位延长可以得到同等的视力获益,其中约 40% 的患者在维持期达到了 16 周的治疗间隔,并且成功维持这个间隔直至第 96 周<sup>[24]</sup>。因此,APVRS 专家组建议将既往 T&E 方案

中治疗间隔“以 2 周为单位延长,最长至 12 周”改为“以 2~4 周为单位延长,最长不超过 16 周”,使得治疗间隔的延长在实际应用中更为灵活。

## 2.2 治疗间隔延长标准

该共识评估了关于 T&E 方案的 22 项循证证据,其中有 14 项研究采用了传统的 T&E 方案,即需要在光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)上观察到 IRF 和 SRF 完全消退作为“非活动性病灶”的标准来延长治疗间隔<sup>[18-21,35-36]</sup>。然而,FLUID、ALTAIR、ARIES 和 2 项观察性研究结果显示 T&E 方案无需以视网膜积液完全消除作为延长标准,视力同样可以得到维持甚至提高<sup>[15,23-24,28,37]</sup>。ALTAIR 研究认为采用 T&E 方案的患者如果存在视网膜层间或者视网膜下残余积液,但较前一次就诊减少的情况下可以维持治疗间隔<sup>[24]</sup>。ARIES 为期 2 年的研究认为可以允许存在  $\leq 50 \mu\text{m}$  的 SRF 情况下将治疗间隔延长至 16 周<sup>[37]</sup>。FLUID 研究发现接受雷珠单抗 T&E 方案治疗的患者中,以存在  $\leq 200 \mu\text{m}$  的 SRF 为延长标准的患者视力预后与以完全消除积液为延长标准的患者相同<sup>[23]</sup>。因此,APVRS 专家组修改 T&E 方案的治疗间隔延长标准为允许残留少量的视网膜积液。

## 3 亚太地区应用 T&E 方案的专家共识

### 3.1 T&E 方案标准路径

APVRS 专家组关于 T&E 方案治疗 AMD 的具体实施建议如下<sup>[9]</sup>:

(1) 对于初诊为 nAMD 或 PCV 的患者,起始应至少连续 3 个月每月玻璃体腔注射抗 VEGF 药物,直至病灶呈非活动状态(即 OCT 上无新出血或积液)。

(2) 抗 VEGF 药物药效的持久性取决于其分子特性,包括效能、VEGF 结合力和玻璃体内半衰期。鉴于不同药物的药效持久性不同,以及相关循证证据支持,使用雷珠单抗或超适应症使用贝伐单抗时,治疗间隔可以以 2 周为单位延长,最多延长至 12 周;根据 ALTAIR 和 ARIES 研究,使用阿柏西普时,治疗间隔可以以 2~4 周为单位延长,最长可延长至 16 周<sup>[24,37]</sup>。即使病灶不活动,每次就诊都应注射抗 VEGF 药物。当病灶复发时(即 OCT 上存在 IRF 和/或 SRF),应将现有治疗间隔缩短 2~4 周,直至 IRF 和/或 SRF 消退。

(3) 出现病灶活动加剧的情况下,即出现大量视网膜下/视网膜色素上皮出血和/或视力丢失  $\geq 15$  个字母,无论之前治疗间隔是否已经稳定在 12 周或者

16 周,可立即缩短至每 4 周 1 次注射。在病灶稳定后,治疗间隔可根据抗 VEGF 药物不同逐渐延长 2~4 周,直到达到最长的治疗间隔。第 2 次延长时可尝试超出先前的最长治疗间隔,若延长后病灶重新活动,则不建议进一步延长。

(4) 若连续 2 次治疗后仍不能完全消除 SRF 并且没有其他证据表明病灶活动的情况下,可以允许存在少量的 SRF( $\leq 200 \mu\text{m}$ )。在临床应用中假设某位患者负荷期治疗完成后治疗间隔成功延长至 8 周,但延长至 10 周时出现新的 SRF(即第 1 次延长失败),间隔应从 10 周缩短至 8 周。若缩短间隔后 SRF 消除,可以尝试第 2 次延长至 10 周;若只有 SRF 复发,但视力保持稳定而未发现其他病灶活动的证据(例如出现 IRF 或视网膜出血),可以维持 10 周的治疗间隔,在后续随访中需关注 SRF,确保其未进一步增加。

(5) 对于 IRF 应积极治疗直至消除。在多次高频给药后 IRF 仍然持续存在的情况下,需要根据 IRF 囊腔形态和下方 RPE 的结构区分是渗出性 IRF 还是退行性 IRF。退行性 IRF 表现为 RPE 萎缩灶或疤痕灶上方视网膜内小而边界清晰的低反射腔。在病情稳定、没有渗出性 IRF 或大量 SRF 的情况下,仅存在持续性退行性 IRF 时可以考虑停止治疗。

总的来说,该共识建议综合考虑药物特性、视网膜积液特点、nAMD 类型和患者意愿,提出 T&E 方案具体实施建议,如图 1 所示,并在表 1 中进行了总结。

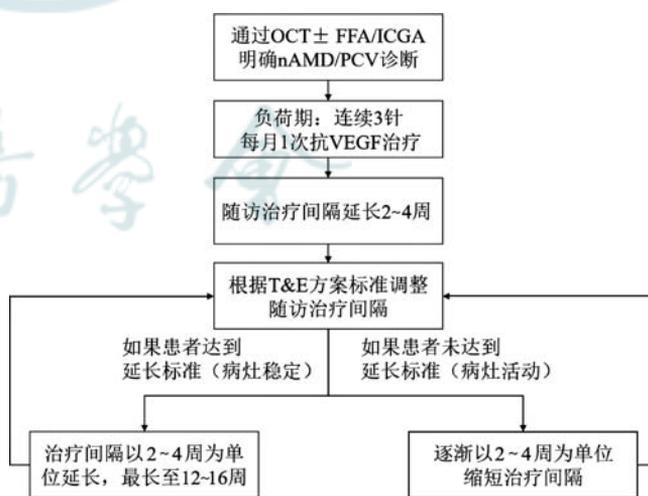


图 1 T&E 方案实施建议<sup>[9]</sup> OCT: 光学相干断层扫描; FFA: 荧光素眼底血管造影; ICGA: 吲哚菁绿血管造影; nAMD: 新生血管性年龄相关性视网膜病变; PCV: 息肉样脉络膜血管病变; VEGF: 血管内皮生长因子; T&E: 治疗-延长

### 3.2 停止治疗的建议

目前在文献中没有关于停止 nAMD 和 PCV 抗 VEGF 治疗的 I 级证据。专家组根据临床经验并基于

nAMD 需要长期随访治疗的特点,建议对于已经连续几次以 16 周为间隔随访治疗且病灶稳定的患者,可以尝试停止治疗避免终身注射,但医师需要与患者仔细讨论,并告知停止抗 VEGF 治疗后病灶再次活动将导致不可逆视力丧失的风险。停药后,应建议患者定期自我监测视力下降等症状。定期监测及随访对于检测早期复发和监测对侧眼是否发病至关重要。此外,对于有明显瘢痕形成和/或萎缩灶的晚期 nAMD 患者,可以考虑停止治疗。对于 PCV 患者息肉样病灶消退不完全的情况下,停止治疗后应谨慎监测以免出现复发性大面积视网膜下出血。

表 1 nAMD 的 T&E 方案的共识建议摘要<sup>[9]</sup>

负荷期	维持期及治疗间隔调整	视网膜积液
对于诊断为 nAMD 的患者,应至少每月 1 次连续 3 次玻璃体腔注射抗 VEGF 药物,直至观察到疾病活动,即 OCT 上无新出血或积液。	若就诊时未观察到疾病活动:使用雷珠单抗或贝伐单抗时,治疗间隔可以以 2 周为单位最多延长至 12 周;使用阿柏西普时,治疗间隔以 2-4 周为单位最多延长至 16 周。若观察到疾病活动,立即予以注射并缩短治疗间隔 2-4 周,直到 IRF 和/或 SRF 消除,然后逐渐延长治疗间隔。	对于 IRF 应积极治疗直至消除。对于多次抗 VEGF 治疗持续存在的 SRF,可以允许中心凹下存在不超过 200 μm 的积液,并继续维持治疗间隔,如果病情稳定,根据抗 VEGF 药物逐渐延长间隔 2-4 周。

注:nAMD:新生血管性年龄相关性黄斑变性;T&E:治疗-延长;VEGF:血管内皮生长因子;OCT:光学相干断层扫描;IRF:视网膜层间积液;SRF:视网膜下积液

## 4 T&E 方案在 PCV 治疗中需要注意的问题

### 4.1 T&E 方案在 PCV 患者中的有效性

PCV 在亚洲人群中高发,目前治疗策略与 nAMD 基本相同,尽管已有临床研究显示 T&E 方案在治疗 PCV 患者中具有良好的有效性,但关于该方案是否为最佳治疗策略,以及 nAMD 的疾病活动影像学特征是否适用于 PCV 再治疗标准,仍然存在争议。

**4.1.1 有效提高视力并延长治疗间隔** 多项针对阿柏西普单一疗法疗效的研究表明,T&E 方案也同样适用于 PCV 患者。在 PLANET (The Aflibercept in Polypoidal Choroidal Vasculopathy) 研究中,PCV 患者接受阿柏西普 T&E 方案治疗后第 2 年平均视力增加  $\geq 10$  个字母,其中 41.2% (60/145) 的 PCV 患者治疗间隔可以延长至 12 周<sup>[38-39]</sup>,这个治疗延长至 12 周的患者比例在 ALTAIR 研究(PCV 患者占队列人数的 37%) 中被证实与 nAMD 队列相似 (62.8% vs 60.2%)<sup>[24]</sup>。Morizane-Hosokawa 等<sup>[40]</sup> 研究发现 47.3% 的 PCV 患者

在阿柏西普治疗第 2 年治疗间隔达到 16 周。上述研究表明,使用阿柏西普 T&E 方案治疗 PCV 可以有效提高视力,同时延长注射间隔至 16 周。

在注射次数方面,在 Maruko 等<sup>[41]</sup> 的一项前瞻性研究显示,使用阿柏西普 T&E 方案不仅使 67.3% (33/49) 的 PCV 患者和 51.1% (23/45) 的 nAMD 患者治疗间隔延长至 12 周,并且 PCV 患者在 2 年内接受的注射次数较 nAMD 患者平均少 2.3 次 (12.0 vs 14.3),且视力在第 2 年提高了 0.13 LogMAR (约 6.5 个 ETDRS 字母)。以上证据皆表明阿柏西普 T&E 方案可以有效治疗 PCV,在有效提高视力的同时延长治疗间隔、减少注射次数。但目前还没有比较不同抗 VEGF 药物应用于 PCV T&E 方案的头对头 RCT,除了阿柏西普以外,其他抗 VEGF 药物在 T&E 方案治疗 PCV 中的应用仍然需要进一步探索。

**4.1.2 有效消除息肉样病灶** 上述研究已证明 T&E 方案在治疗 PCV 中的有效性,在早年采用光动力疗法治疗 PCV 的时代,息肉样病灶的消退率作为治疗有效性的次要临床指标,EVEREST II (Evaluating treatment Responses of dupilumab vs omalizumab in Type 2 patients) 研究及 PLANET 研究发现雷珠单抗或阿柏西普治疗 2 年后息肉消退率可达到 33.1%~35%<sup>[39,42]</sup>。最新报道溴珠单抗 6 mg 负荷期治疗完成后息肉样病灶消除率高达 78.8% (134/170)<sup>[43]</sup>。临床上通过吲哚菁绿造影发现息肉样病灶大部分位于血管网的边缘,因此被认为是分支血管网 (branching vascular network, BVN) 的末端膨隆,随着谱域-光学相干断层扫描血管成像 (spectral domain-optical coherence tomography angiography, SD-OCTA) 以及扫频源 OCTA 的出现,息肉样病灶的本质被更深入探索。本团队前期对病灶进行观察发现未经治疗的息肉样病灶可表现为多种形式,其中部分是以缠结细小新生血管为主,小部分表现为“传统观念上的”局部血管扩张、膨隆,且在抗 VEGF 治疗后以缠结新生血管为特征的息肉样病灶可以消退,这很好地解释了在 EVEREST II 及 PLANET 临床试验中观察到的抗 VEGF 治疗后息肉样病灶消退现象,同时也说明息肉样病灶消退对更大程度上的视力获益非常重要。

采用 T&E 方案对 PCV 息肉消退是否依然有效? 最近一项纳入 53 例 PCV 患者的 RCT 发现,应用阿柏西普 T&E 方案和双月固定注射方案在治疗第 52 周时,分别有 55.2% (21/38) 和 41.6% (5/12) 的患者实现息肉样病灶完全消退,同时 T&E 方案组的 BCVA 相对于基线的平均变化不劣于固定给药方案<sup>[44]</sup>,提示阿

柏西普 T&E 方案可以有效消除息肉病灶,其疗效与双月固定给药无明显区别。但值得注意的是,45.9%~55.2%的 PCV 患者的息肉样病灶消退发生在负荷期<sup>[45-46]</sup>,说明息肉样病灶的消退与负荷期关系更为密切,后续给药方案选择 T&E、PRN 或固定注射方案对消除息肉样病灶、降低复发率更有效尚没有很好的证据支持。但上述研究同时提出,对于 PCV 在治疗早期更为频繁的注射,如负荷期注射针数增至 6 针可以提高息肉样病灶的消退率。而 T&E 方案相较于 PRN 方案在治疗早期注射针数更多,且有研究证明 T&E 方案相较于 PRN 方案在治疗第 1 年能更好提高视力及息肉样病灶消退率、降低复发率<sup>[47]</sup>,因此目前对于 PCV 的治疗首选 T&E 方案。

#### 4.2 PCV 病灶的复发预测

目前 PCV 治疗的有效性评估和再治疗标准仍然是借鉴了经典 nAMD 的标准,根据患者视力获益及视网膜积液情况来评估病灶活动度及是否需要再治疗,虽然临床研究证实抗 VEGF 部分消退息肉样病灶,但是再治疗却很少再关注治疗后息肉样病灶的新生复发消退情况,以视力和积液为主的再治疗标准是否足够指导 PCV 治疗得到最佳视力获益目前尚不清楚。临床实践中 PCV 相较于 nAMD 会对视力造成更大损伤,原因在于 PCV 突然复发会出现大范围出血,同时临床研究数据也表明 PCV 复发是视力预后差的主要原因,5 年复发率高达 75.8% (50/66)<sup>[48]</sup>。虽然积极的抗 VEGF 治疗可以在一定时间内控制住 PCV 病灶达到“静息状态”甚至完全消退息肉样病灶,但是异常 BVN 的持续存在会在平均 2 年的时间再次在其末端长出息肉样病灶,因此目前 PCV 治疗中的关键问题是缺乏可以预测 PCV 复发的特有标志物来辅助随访和给药方案的制定。

虽然目前大量研究关注预测远期 PCV 复发的标志物,但是对于制定 PCV 给药方案而言探索短期复发标志物并确定治疗窗口更为重要。既往研究用 OCT enface 影像观察到在 PCV 复发之前存在 BVN 和息肉样病灶面积扩大,表明 BVN 和息肉样病灶都与短期内 PCV 的复发有关<sup>[49]</sup>。本团队前期回顾了所有接受抗 VEGF 治疗或光动力疗法的 PCV 患者随访至少 1 年的 SS-OCTA 影像,发现非渗出性 BVN 生长和息肉样病灶进展均为 PCV 复发的危险因素,但是 BVN 病灶生长指标不能用于预测渗出的发生,而息肉样病灶进展(复发、新生、生长)对 PCV 短期复发具有较高预测价值<sup>[50]</sup>。Rosenfeld 团队在 2021 年发表的 nAMD 研究以亚临床黄斑区新生血管的首次渗出事件为研究终点,

追溯渗出前 2~3 个月的 2 次随访,同样也发现黄斑区新生血管生长并不能预测短期渗出,反而是脉络膜血管缺失和渗出前较小的视网膜色素上皮脱离体积对短期渗出具有预测价值<sup>[51]</sup>。因此,我们认为息肉样病灶不仅是诊断指标和临床终点指标,还是指导 PCV 随访和再治疗的潜在生物标志物,在制定 PCV 患者 T&E 方案的随访治疗策略时应将息肉样病灶进展纳入考虑,未来极有可能同时结合 OCT 下的视网膜各种积液以及 OCTA 病灶生长的影像标志物作为再治疗的指导标准<sup>[52]</sup>。

## 5 讨论

本文通过回顾最新循证证据,明确 T&E 方案不仅可以改善 nAMD 和 PCV 患者的视力预后,而且与需要每月随访监测的 PRN 方案相比,可以减少患者就诊次数<sup>[24,37]</sup>。虽然 T&E 方案在前 12 个月比 PRN 方案注射次数更多,但治疗后期可以在维持视力获益的同时显著降低治疗频率,进一步凸显了 T&E 方案在减轻患者和医疗保健系统治疗负担方面的益处。因此,APVRS 专家小组建议在亚太地区使用 T&E 方案治疗 nAMD 和 PCV 患者,可以有效减轻患者频繁就诊的负担、明确治疗就诊时间,同时有效改善视力。

APVRS 专家共识所推荐的 T&E 方案相较于传统方案主要做出了两方面的改变,即随访问隔和再治疗标准。传统的 T&E 方案治疗间隔调整不超过 2 周、最长可延至 12 周,共识建议阿柏西普 T&E 方案允许将治疗间隔以 2~4 周进行延长,最长至 16 周,改进的 T&E 方案进一步拉长了随访问隔,有助于减轻门诊就诊负担。共识建议稳定的少量视网膜积液不会降低 nAMD 和 PCV 患者的视力,治疗间隔延长标准允许存在少量视网膜积液;然而,PCV 患者可耐受持续性 SRF 的阈值仍然需要进一步研究。与延长治疗间隔的患者相比,每月固定注射或者 PRN 方案的患者更容易错过随访,导致不可逆视力丧失的风险更高,特别是新型冠状病毒肺炎流行等特殊时期 nAMD 和 PCV 患者坚持随访治疗尤为重要,而允许少量 SRF 存在的延长标准可以减少门诊就诊次数。此外,有研究表明少量的 SRF 可以降低黄斑萎缩的风险,推测由于 SRF 可能充当缓冲剂保护光感受器免于与损伤的 RPE 细胞直接接触而产生潜在的细胞毒性<sup>[53]</sup>。共识还强调了区分渗出性和退行性 IRF 的重要性,通常渗出性 IRF 患者对抗 VEGF 治疗比退行性 IRF 更敏感,当多次高频给药后 IRF 仍然持续存在时,需要考虑是否为退行性 IRF 而不将其作为再治疗的标准。

虽然 T&E 方案已在临床被广泛应用,但是在实际应用中还是存在一部分问题需要循证学证据支持:(1)尽管已有大量研究探讨 T&E 方案在阿柏西普、雷珠单抗和贝伐单抗中的应用情况,但是仍然缺乏药物间头对头 RCT。一项 meta 分析发现与雷珠单抗 T&E 相比,接受阿柏西普 T&E 治疗的患者在 2 年内注射次数减少了约 6 次,视力获益相同,但仍然需要进一步 RCT 进行验证<sup>[29]</sup>。不同药物的特性、药物浓度等会影响到 T&E 方案的改变,特别是新近上市的阿柏西普 8 mg 显示出更持久的药效,77% (239/312) 的 nAMD 患者治疗间隔长达 16 周<sup>[54]</sup>,且视力改善相当,因此采用 T&E 方案需要考虑不同药物玻璃体内半衰期和剂量。(2) CATT (Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials) 研究显示抗 VEGF 治疗 5 年后 36% (201/555) 的患者会出现黄斑萎缩<sup>[55]</sup>。虽然目前研究表明 T&E 方案在治疗前 2 年并不会增加黄斑萎缩的发生率<sup>[26]</sup>,但是缺乏长期随访数据,且治疗前期 T&E 方案的注射针数多于 PRN 方案,理论上发生黄斑萎缩的风险增加,因此需要明确发生黄斑萎缩的高危患者,以免过度治疗导致晚期视网膜及脉络膜萎缩。

PCV 在亚洲人群中高发,T&E 方案目前已证实对其有效,其中有效性的评估是以视力改善为主要终点指标、息肉样病灶消退为次要终点指标,然而在 APVRS 专家共识中并未将息肉样病灶消退作为 T&E 方案的评价指标,随着越来越多对于 PCV 复发早期影像标志物的发现和观点更新,也需要更好的判断疾病活动标志以对 PCV 进行最佳治疗。未来随着家庭 OCT (Home OCT)、人工智能技术的广泛应用,以及新的药物、基因疗法的出现,T&E 方案必将进一步更新规范。

## 6 结论

抗 VEGF 治疗 T&E 方案可以有效改善 nAMD 和 PCV 患者视力,并较大限度地减少中国甚至整个亚太地区 nAMD 和 PCV 患者频繁就诊的负担。根据最近的证据,APVRS 共识建议使用阿柏西普治疗间隔以 2~4 周为单位延长,最长可延长至 16 周;使用雷珠单抗时,治疗间隔可以 2 周为单位延长,最多延长至 12 周。需要注意的是在随访期间需要区分视网膜积液的类型,存在持续少量 SRF 存在的情况下可以维持或延长治疗间隔。目前关于停止 nAMD 和 PCV 抗 VEGF 治疗指征的循证证据不足。如果患者在连续多次 16 周维持期治疗后病情稳定可以考虑停止治疗,但

需要仔细监测。未来随着新的药物不断出现,还需要进一步根据药物的特性制定相应的个性化的 T&E 方案。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Gu D, Andreev K, Dupre ME. Major trends in population growth around the world[J]. China CDC Wkly, 2021, 3 (28) : 604-613. DOI: 10.46234/codew2021.160.
- [2] Xi JY, Lin X, Hao YT. Measurement and projection of the burden of disease attributable to population aging in 188 countries, 1990-2050: a population-based study [J/OL]. J Glob Health, 2022, 12 : 04093 [2024-07-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36259226>. DOI: 10.7189/jogh.12.04093.
- [3] Jonas JB, Cheung C, Panda-Jonas S. Updates on the epidemiology of age-related macular degeneration[J]. Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2017, 6(6) : 493-497. DOI: 10.22608/APO.2017251.
- [4] Mitchell P, Liew G, Gopinath B, et al. Age-related macular degeneration [J]. Lancet, 2018, 392(10153) : 1147-1159. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31550-2.
- [5] Li Y, You QS, Wei WB, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy in adult chinese: the Beijing Eye Study [J]. Ophthalmology, 2014, 121(11) : 2290-2291. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.06.016.
- [6] Daien V, Finger RP, Talks JS, et al. Evolution of treatment paradigms in neovascular age-related macular degeneration: a review of real-world evidence [J]. Br J Ophthalmol, 2021, 105(11) : 1475-1479. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-317434.
- [7] Okada M, Kandasamy R, Chong EW, et al. The treat-and-extend injection regimen versus alternate dosing strategies in age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis [J]. Am J Ophthalmol, 2018, 192 : 184-197. DOI: 10.1016/j.ajo.2018.05.026.
- [8] Okada M, Mitchell P, Finger RP, et al. Nonadherence or nonpersistence to intravitreal injection therapy for neovascular age-related macular degeneration: a mixed-methods systematic review [J]. Ophthalmology, 2021, 128(2) : 234-247. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.07.060.
- [9] Chaikitmongkol V, Sagong M, Lai T, et al. Treat-and-extend regimens for the management of neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy: consensus and recommendations from the Asia-Pacific Vitreo-retina Society [J]. Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2021, 10(6) : 507-518. DOI: 10.1097/APO.0000000000000445.
- [10] Hatz K, Prunte C. Treat and Extend versus Pro Re Nata regimens of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: a comparative 12 month study [J/OL]. Acta Ophthalmol, 2017, 95(1) : e67-e72 [2024-07-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27009503>. DOI: 10.1111/aos.13031.
- [11] Kim LN, Mehta H, Barthelmes D, et al. Meta analysis of real-world outcomes of intravitreal ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration [J]. Retina, 2016, 36(8) : 1418-1431. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001142.
- [12] Jaki Mekjavić P, Gregorčič B, Oberž C, et al. Treat-and-extend therapy using intravitreal aflibercept for neovascular age-related macular degeneration: 2-year real-world practice data from Slovenia [J/OL]. BMC Ophthalmol, 2018, 18(1) : 333 [2024-07-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30572850>. DOI: 10.1186/s12886-018-1005-x.
- [13] Spooner KL, Fraser-Bell S, Cozzi M, et al. Macular atrophy incidence and progression in eyes with neovascular age-related macular degeneration treated with vascular endothelial growth factor inhibitors using a treat-and-extend or a pro re nata regimen: four-year results of the MANEX Study [J]. Ophthalmology, 2020, 127(12) : 1663-1673. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.06.019.
- [14] Johnston RL, Carius HJ, Skelly A, et al. A retrospective study of

- ranibizumab treatment regimens for neovascular age-related macular degeneration (nAMD) in Australia and the United Kingdom [J]. *Adv Ther*, 2017, 34(3): 703–712. DOI: 10.1007/s12325-017-0483-1.
- [15] Garweg JG, Niderprim SA, Russ HM, et al. Comparison of strategies of treatment with ranibizumab in newly-diagnosed cases of neovascular age-related macular degeneration [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2017, 33(10): 773–778. DOI: 10.1089/jop.2017.0006.
- [16] Augsburger M, Sarra GM, Imesch P. Treat and extend versus pro re nata regimens of ranibizumab and aflibercept in neovascular age-related macular degeneration; a comparative study [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2019, 257(9): 1889–1895. DOI: 10.1007/s00417-019-04404-0.
- [17] Aurell S, Sjövall K, Paul A, et al. Better visual outcome at 1 year with anti-vascular endothelial growth factor treatment according to treat-and-extend compared with pro re nata in eyes with neovascular age-related macular degeneration [J]. *Acta Ophthalmol*, 2019, 97(5): 519–524. DOI: 10.1111/aos.13989.
- [18] Silva R, Berta A, Larsen M, et al. Treat-and-extend versus monthly regimen in neovascular age-related macular degeneration: results with ranibizumab from the TREND Study [J]. *Ophthalmology*, 2018, 125(1): 57–65. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.07.014.
- [19] Kertes PJ, Galic IJ, Greve M, et al. Efficacy of a treat-and-extend regimen with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular disease; a randomized clinical trial [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2020, 138(3): 244–250. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2019.5540.
- [20] Kertes PJ, Galic IJ, Greve M, et al. Canadian treat-and-extend analysis trial with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular disease: one-year results of the randomized Canadian treat-and-extend analysis trial with ranibizumab study [J]. *Ophthalmology*, 2019, 126(6): 841–848. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.01.013.
- [21] López Gálvez MI, Arias Barquet L, S Figueroa M, et al. Bimonthly, treat-and-extend and as-needed ranibizumab in naïve neovascular age-related macular degeneration patients: 12-month outcomes of a randomized study [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2020, 98(7): e820–e829 [2024-07-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32190990>. DOI: 10.1111/aos.14399.
- [22] Saenz-de-Viteri M, Recalde S, Fernandez-Robredo P, et al. Role of intraretinal and subretinal fluid on clinical and anatomical outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with bimonthly, treat-and-extend and as-needed ranibizumab in the In-Eye study [J]. *Acta Ophthalmol*, 2021, 99(8): 861–870. DOI: 10.1111/aos.14786.
- [23] Guymer RH, Markey CM, McAllister IL, et al. Tolerating subretinal fluid in neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab using a treat-and-extend regimen; FLUID Study 24-month results [J]. *Ophthalmology*, 2019, 126(5): 723–734. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.11.025.
- [24] Ohji M, Takahashi K, Okada AA, et al. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept treat-and-extend regimens in exudative age-related macular degeneration; 52- and 96-week findings from ALTAIR; a randomized controlled trial [J]. *Adv Ther*, 2020, 37(3): 1173–1187. DOI: 10.1007/s12325-020-01236-x.
- [25] Berg K, Hadzalic E, Gjertsen I, et al. Ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to the lucentis compared to avastin study treat-and-extend protocol; two-year results [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(1): 51–59. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.09.018.
- [26] Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, et al. Macular atrophy in neovascular age-related macular degeneration; a randomized clinical trial comparing ranibizumab and aflibercept (RIVAL Study) [J]. *Ophthalmology*, 2020, 127(2): 198–210. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.08.023.
- [27] Abidin AD, Suffo S, Asi F, et al. Intravitreal ranibizumab versus aflibercept following treat and extend protocol for neovascular age-related macular degeneration [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2019, 257(8): 1671–1677. DOI: 10.1007/s00417-019-04360-9.
- [28] Garweg JG, Gerhardt C, Kodjikian L, et al. Real-life experience with aflibercept and ranibizumab in the treatment of newly diagnosed neovascular age-related macular degeneration over 24 months [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2017, 33(7): 567–572. DOI: 10.1089/jop.2017.0031.
- [29] Ohji M, Lanzetta P, Korobelnik JF, et al. Efficacy and treatment burden of intravitreal aflibercept versus intravitreal ranibizumab treat-and-extend regimens at 2 years: network meta-analysis incorporating individual patient data meta-regression and matching-adjusted indirect comparison [J]. *Adv Ther*, 2020, 37(5): 2184–2198. DOI: 10.1007/s12325-020-01298-x.
- [30] Malcolm WA, Claxton L, Hodgson R, et al. An economic evaluation of ranibizumab versus aflibercept for the treatment of neovascular (wet) AMD in the United Kingdom [J/OL]. *Value in Health*, 2015, 18(3): A183 [2024-07-12]. [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(15\)01114-6/fulltext](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(15)01114-6/fulltext).
- [31] Emerson GG, Thompson JT, Vo LV, et al. Office examinations-directed treatment paradigms reduce travel burden, decrease treatment cost, and improve quality-adjusted life-years for patients with exudative age-related macular degeneration undergoing anti-vascular endothelial growth factor therapy [J]. *J Vitreoretin Dis*, 2020, 4(6): 472–478. DOI: 10.1177/2474126420935819.
- [32] Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis [J/OL]. *Lancet Glob Health*, 2014, 2(2): e106–e116 [2024-07-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25104651>. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
- [33] Song P, Du Y, Chan KY, et al. The national and subnational prevalence and burden of age-related macular degeneration in China [J/OL]. *J Glob Health*, 2017, 7(2): 020703 [2024-07-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29302323>. DOI: 10.7189/jogh.07.020703.
- [34] 阿柏西普玻璃体内注射治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性的治疗—延长方案中国共识专家组. 采用治疗—延长方案进行阿柏西普玻璃体内注射治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性专家共识 (2021 版) [J]. *中华实验眼科杂志*, 2021, 39(7): 577–584. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210311-00162. Treat-and-Extend Regimen for Management of Neovascular Age-related Macular Degeneration Chinese Experts Consensus Group. Chinese experts consensus of treat-and-extend regimen for management of neovascular age-related macular degeneration by intravitreal injection of aflibercept (2021) [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2021, 39(7): 577–584. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210311-00162.
- [35] Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, et al. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(1): 146–152. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.07.041.
- [36] Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, et al. Effect of ranibizumab and aflibercept on best-corrected visual acuity in treat-and-extend for neovascular age-related macular degeneration; a randomized clinical trial [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2019, 137(4): 372–379. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2018.6776.
- [37] Mitchell P, Holz FG, Hykin P, et al. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept using a treat-and-extend regimen for neovascular age-related macular degeneration; The ARIES Study; a randomized clinical trial [J]. *Retina*, 2021, 41(9): 1911–1920. DOI: 10.1097/IAE.0000000000003128.
- [38] Lee WK, Iida T, Ogura Y, et al. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy in the PLANET Study; a randomized clinical trial [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2018, 136(7): 786–793. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2018.1804.
- [39] Wong TY, Ogura Y, Lee WK, et al. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy; two-year results of the aflibercept in polypoidal choroidal vasculopathy study [J]. *Am J Ophthalmol*, 2019, 204: 80–89. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.02.027.
- [40] Morizane-Hosokawa M, Morizane Y, Kimura S, et al. Impact of polyp regression on 2-year outcomes of intravitreal aflibercept injections; a treat-and-extend regimen for polypoidal choroidal vasculopathy [J].

- Acta Med Okayama, 2018, 72 (4) : 379–385. DOI: 10. 18926/AMO/56175.
- [41] Maruko I, Ogasawara M, Yamamoto A, et al. Two-year outcomes of treat-and-extend intravitreal aflibercept for exudative age-related macular degeneration; a prospective study [J]. *Ophthalmol Retina*, 2020, 4 (8) : 767–776. DOI: 10. 1016/j. oret. 2020. 03. 010.
- [42] Cheung C, Tan CS, Patalauskaite R, et al. Ranibizumab with or without verteporfin photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy: predictors of visual and anatomical response in the EVEREST II Study [J]. *Retina*, 2021, 41 (2) : 387–392. DOI: 10. 1097/IAE. 0000000000002902.
- [43] Matsumoto H, Hoshino J, Mukai R, et al. Short-term outcomes of intravitreal brolucizumab for treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration with type 1 choroidal neovascularization including polypoidal choroidal vasculopathy [J/OL]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1) : 6759 [2024-07-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33762600>. DOI: 10. 1038/s41598-021-86014-7.
- [44] Teo K, Jordan-Yu JM, Tan A, et al. Efficacy of a novel personalised aflibercept monotherapy regimen based on polypoidal lesion closure in participants with polypoidal choroidal vasculopathy [J]. *Br J Ophthalmol*, 2022, 106 (7) : 987–993. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2020-318354.
- [45] Morimoto M, Matsumoto H, Mimura K, et al. Two-year results of a treat-and-extend regimen with aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 255 (10) : 1891–1897. DOI: 10. 1007/s00417-017-3718-6.
- [46] Hosokawa M, Morizane Y, Hirano M, et al. One-year outcomes of a treat-and-extend regimen of intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2017, 61 (2) : 150–158. DOI: 10. 1007/s10384-016-0492-7.
- [47] Rouvas A, Gouliopoulos N, Douvali M, et al. One year outcomes of treat and extend and pro re nata (PRN) treatment regimens with aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2021, 31 (6) : 2868–2875. DOI: 10. 1177/11206721211014717.
- [48] Hikichi T. Six-year outcomes of anti-vascular endothelial growth factor monotherapy for polypoidal choroidal vasculopathy [J]. *Br J Ophthalmol*, 2018, 102 (1) : 97–101. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2017-310448.
- [49] Oishi A, Mandai M, Kimakura M, et al. Characteristics of fine vascular network pattern associated with recurrence of polypoidal choroidal vasculopathy [J]. *Eye (Lond)*, 2011, 25 (8) : 1020–1026. DOI: 10. 1038/eye. 2011. 110.
- [50] Bo Q, Zhang M, Chen J, et al. Progression of polypoidal lesions associated with exudative recurrence in polypoidal choroidal vasculopathy [J]. *Ophthalmology*, 2023, 130 (2) : 167–178. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2022. 09. 013.
- [51] Shen M, Zhang Q, Yang J, et al. Swept-source OCT angiographic characteristics of treatment-naïve nonexudative macular neovascularization in AMD prior to exudation [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62 (6) : 14 [2024-07-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33984121>. DOI: 10. 1167/iovs. 62. 6. 14.
- [52] 薄其玉, 孙晓东. 关注 OCT 血管成像在新生血管性 AMD 长期治疗和随访中的临床指导作用 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2022, 40 (7) : 604–608. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20220617-00282. Bo QY, Sun XD. Critical guiding role of OCT angiography in long-term treatment and follow-up of neovascular AMD [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2022, 40 (7) : 604–608. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20220617-00282.
- [53] 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.
- [54] Lanzetta P, Korobelnik JF, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept 8 mg in neovascular age-related macular degeneration (PULSAR): 48-week results from a randomised, double-masked, non-inferiority, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2024, 403 (10432) : 1141–1152. DOI: 10. 1016/S0140-6736(24)00063-1.
- [55] Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Maguire MG, Martin DF, et al. Five-year outcomes with anti-vascular endothelial growth factor treatment of neovascular age-related macular degeneration; the comparison of age-related macular degeneration treatments trials [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123 (8) : 1751–1761. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2016. 03. 045.

(收稿日期:2024-08-18 修回日期:2024-12-09)

(本文编辑:张宇 骆世平)

## 中华医学会 读者·作者·编者 本刊对论文中关键词的著录要求

本刊投稿的论文请分别在中英文摘要下方标引 3~8 个关键词以便于编制文献索引。关键词应选取能反映文章主题概念的词或词组,中英文关键词应一致。投稿作者可登陆 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh> 或 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh> 网站从美国国立医学图书馆的 MeSH 数据库中选取关键词,其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。未被词表收录的新的专业术语(自由词)可直接作为关键词使用,但应排序在最后。中医药关键词应从中国中医科学院中医药信息研究所编写的《中医药主题词表》中选取。关键词中的缩写词应按《医学主题词注释字顺表》还原为全称,每个关键词之间用“;”分隔。

### 本期英文缩略语名词解释

- AMD: 年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration)  
 PVR: 增生性玻璃体视网膜病变 (proliferative vitreoretinopathy)  
 RPE: 视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium)  
 EMT: 上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition)  
 RVO: 视网膜静脉阻塞 (retinal vein occlusion)

(本刊编辑部)

