

光相干断层扫描血管成像观察新生血管性 ARMD 的临床研究

闵晓雪,周思睿,牟佳,刘依琳,张明

作者单位:(610041)中国四川省成都市,四川大学华西医院眼科
作者简介:闵晓雪,毕业于四川大学,硕士,研究方向:玻璃体视网膜疾病。

通讯作者:张明,毕业于四川大学,博士,教授,研究方向:玻璃体视网膜疾病。zhangmingscu@126.com

收稿日期:2018-07-26 修回日期:2018-10-26

Study of optical coherence tomography angiography for neovascular age-related macular degeneration

Xiao-Xue Min, Si-Rui Zhou, Jia Mu, Yi-Lin Liu, Ming Zhang

Department of Ophthalmology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Correspondence to: Ming Zhang. Department of Ophthalmology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. zhangmingscu@126.com

Received:2018-07-26 Accepted:2018-10-26

Abstract

• AIM: To analyze the characteristics of choroidal neovascularization (CNV) in neovascular age-related macular degeneration (nARMD) patients and the outcome of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) treatment by using optical coherence tomography angiography (OCTA).

• METHODS: A prospective cohort study was carried out, which included 37 eyes of 29 patients with nARMD in West China Hospital during May to December 2017. OCTA scans was conducted to all patients before treatment, 1d, 1wk, 1mo and 3-6mo after treatment. The analysis was performed to evaluate the morphological characteristics, lesion area, parafoveal superficial vessel density and perfusion area of CNV before and after treatment.

• RESULTS: Among all the subjects, immature structure, small branches, and capillaries responded well to anti-VEGF treatment. Compared with the mean lesion area in nARMD patients before treatment ($1.27 \pm 1.88 \text{mm}^2$), there was significant reduction ($1.13 \pm 1.79 \text{mm}^2$) 1d after treatment, which meant CNV lesion decreased 1d after treatment, and stabilized 1mo later ($P=0.001$). Obvious decrease was observed both in parafoveal superficial vessel density ($P=0.003$) and perfusion area ($P=0.015$) 3mo after treatment in nARMD patients.

• CONCLUSION: OCTA, a non-invasive diagnostic examination, clearly identified tiny structures of CNV, quantified the lesion area and displayed specific vasculature in nARMD patients. Furthermore, retinal microcirculation can be detected using OCTA, which provides an effective approach of monitoring the progression and treatment effect of nARMD.

• KEYWORDS: optical coherence tomography angiography; neovascular age-related macular degeneration; vascular endothelial growth factor; choroidal neovascularization

Citation: Min XX, Zhou SR, Mu J, et al. Study of optical coherence tomography angiography for neovascular age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018; 18 (12):2248-2252

摘要

目的:利用光相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography,OCTA)观察新生血管性年龄相关性黄斑变性(neovascular age-related macular degeneration,nARMD)患者的脉络膜新生血管(choroidal neovascularization,CNV)及接受抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)治疗前后的变化。

方法:本研究为病例系列分析研究。纳入2017-05/12就诊于我院眼科的nARMD患者29例37眼。所有患者玻璃体腔注射抗VEGF治疗前和治疗后1d,1wk,1mo及每月随访时均行OCTA检查,共随访3~6mo,观察抗VEGF治疗前后CNV病灶形态和大小、中心凹旁浅层视网膜血管密度和血流灌注的变化。

结果:nARMD患者CNV病灶的组织结构中不成熟的结构、小分支血管和毛细血管对抗VEGF的治疗应答反应较好;术前基线病灶面积为 $1.27 \pm 1.88 \text{mm}^2$,术后第1d病灶面积为 $1.13 \pm 1.79 \text{mm}^2$,CNV病灶在抗VEGF治疗后1d即可缩小,最终病灶大小稳定在1mo时的病灶面积水平,与治疗前比较差异有统计学意义($P=0.001$);抗VEGF治疗后3mo,中心凹旁浅层视网膜血管密度和血流灌注明显降低,差异有统计学意义($P=0.003,0.015$)。

结论:OCTA能够无创、清晰地显示nARMD患者CNV病灶的细微结构变化和定量分析CNV病灶面积的变化。OCTA还能够对视网膜血管进行分层显示,定量分析视网膜微循环的变化,在nARMD患者的病情监测和指导治疗方面有重要的临床应用价值。

关键词:光相干断层扫描血管成像;新生血管性年龄相关性黄斑变性;血管内皮生长因子;脉络膜新生血管

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.12.31

引用: 闵晓雪, 周思睿, 牟佳, 等. 光相干断层扫描血管成像观察新生血管性 ARMD 的临床研究. 国际眼科杂志 2018; 18(12): 2248-2252

0 引言

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 是导致 50 岁以上人群视力丧失的主要疾病^[1]。在临床上, ARMD 分为干性 ARMD 和新生血管性 ARMD (neovascular age-related macular degeneration, nARMD) 两种亚型, 其中 nARMD 以新生血管形成为特点, 可引起眼底出血、渗出, 进而引起纤维血管瘢痕形成, 最终导致光感受器细胞受损, 中心视力不可逆性丧失^[2], 因而早期的诊断和治疗尤为重要。目前 nARMD 的一线治疗为玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物^[3-4], 常选用的治疗方案为 3+PRN 或 T&E, 即先注射 3 针抗 VEGF 药物后再根据病情决定是否继续注射, 因此抗 VEGF 治疗后患者需要定期复查。

过去对于 nARMD 的诊断主要依靠眼底荧光素血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA), 但 FFA 是对眼底组织的全层显像, 并且是一项有创的检查, 耗时长, 需要注射造影剂, 部分患者还存在造影剂过敏的问题^[5]。1994 年光相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 进入临床, 这是一项无创、快速的眼底检查技术, 无需注射造影剂, 可以频繁重复检查, 能够分层显示眼底组织结构^[6], 但不能分层显示眼底的血管形态。近年来在 OCT 的基础上发展起来的血管成像 OCT (optical coherence tomography angiography, OCTA), 无创、快速, 无需注射造影剂即可分层显示眼底血管形态和细微结构, 弥补了 OCT 无法显示眼底血管形态的不足, 在脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 患者管理中具有重要的价值^[7]。本研究利用 OCTA 观察抗 VEGF 治疗后 nARMD 患者 CNV 病灶的早期变化, 在治疗过程中 CNV 病灶的形态和面积变化, 以及中心凹旁浅层视网膜血管密度和血流灌注的变化。

1 对象和方法

1.1 对象 本研究为病例系列分析研究。纳入 2017-05/12 就诊于我院眼科的 nARMD 患者 29 例 37 眼。其中男 19 例, 女 10 例, 年龄 53~83 (平均 68.2±8.76) 岁。纳入标准: (1) 年龄 ≥ 50 岁; (2) OCT 检查发现视网膜下、视网膜层间或 RPE 下积液或高反射信号; (3) FFA 检查发现黄斑区新生血管; (4) 未行过玻璃体腔抗 VEGF 治疗。排除标准: (1) 视力 < 0.01; (2) 屈光介质混浊、眼球固视差影响眼底成像者; (3) 合并其他影响视力眼部疾病。本研究程序符合伦理委员会制定的伦理学标准, 获得了四川大学华西医院伦理委员会批准, 并且取得了受试对象的知情同意。

1.2 方法

1.2.1 研究方法 所有纳入患者在抗 VEGF 治疗前均接受视力、眼压、裂隙灯、眼底照相、FFA、OCT 和 OCTA 检查。OCT 和 OCTA 均采用动眼追踪模式, 保证图片清晰,

排除含有大片黑色暗区或者影响数据分析的动眼伪影的图片, 并进行重复扫描, 纳入信号强度 ≥ 6 的图片。OCTA 采用视网膜血流成像模式, 扫描区域分别为黄斑区 3mm×3mm、6mm×6mm 范围。OCTA 将视网膜自动分层为: 玻璃体视网膜交界面、视网膜浅层、视网膜深层、无血管区、脉络膜毛细血管层和脉络膜层。所有患者选择康柏西普或者雷珠单抗注射液 (0.5mg/0.05mL) 玻璃体腔注射, 并在注射后 1d, 1wk, 1mo 及每月复查 OCT 和 OCTA, 每次扫描均采用跟踪模式, 保证扫描位置为同一部位, 1mo 复查若发现病灶仍有活动性, 则重复进行抗 VEGF 治疗, 共随访 3~6mo。

1.2.2 观察指标

1.2.2.1 基础指标 包括视力、CNV 检测率。采用 E 字视力表测量视力, 以小数视力记录视力, 然后换算成 LogMAR 视力后进行视力描述和统计分析。

1.2.2.2 CNV 病灶的变化指标 包括 CNV 类型、CNV 形态和 CNV 面积。nARMD 患者伴发的 CNV 根据 CNV 病灶与视网膜色素上皮的相对位置, 将其分为 1 型、2 型、3 型和混合型^[8]。在 SD-OCT 上可见 1 型 CNV 病灶突破 Bruch 膜长入 RPE 下, 但未突破 RPE 层; 2 型 CNV 病灶突破 RPE 层位于视网膜神经上皮层下或者长入视网膜内; 3 型 CNV 病灶来源于内颗粒层的深层毛细血管网, 向上或向下生长, 混合型即同时包含不同类型的 CNV 病灶。CNV 病灶采用手动分层, 对于治疗前的基线 CNV 病灶, 以能显示最大、最清晰的 CNV 病灶为标准进行分层, 此后随访过程中的 CNV 病灶分层线与基线 CNV 病灶的分层线相同, 所有图片利用机器自带的去除上方血管投影功能除掉 CNV 病灶上方的血管投影, 分离出清晰 CNV 病灶。CNV 病灶面积的定量分析采用 Image J 软件的定量分析功能人工进行测量。

1.2.2.3 视网膜微循环变化指标 包括中心凹旁浅层视网膜血管密度和血流灌注。由机器自动测量中心凹旁浅层视网膜血管密度和血流灌注的数据。血管密度指标通过描绘血管的线性长度, 计算区域内血管长度密度值; 血流灌注指标通过描绘血管直径宽度, 计算区域内血管覆盖的密度值。

统计学分析: 所有数据统计分析均采用 SPSS 21.0 统计软件进行处理。计量资料用均数±标准差进行描述, 各时间点的比较采用重复测量方差分析, 若各时间点测量值存在时间差异, 进一步采用 SNK-q 进行两两比较, 并对数据各时间点的变化趋势作图。各测量指标变化的差异性比较, 对于正态分布的定量资料采用 *t* 检验, 用均数±标准差进行描述。非正态分布的定量资料采用 Wilcoxon 秩和检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

本研究共纳入初次就诊的 nARMD 患者 29 例 37 眼, 平均随访 4.75±1.16mo, 平均注射抗 VEGF 药物 2.8±1.35 针, 其中选择注射康柏西普者 17 例 22 眼, 选择注射雷珠单抗者 12 例 15 眼, CNV 的检测率为 78% (37 眼患者中, 29 眼可以检测到 CNV 病灶)。在 29 眼可以检测到 CNV 病灶的患者中, 1 型 CNV 者 12 眼, 2 型 CNV 者 17 眼。

2.1 nARMD 患者治疗前后视力变化 患者视力均采用 LogMAR 视力进行描述及重复测量统计分析, 显示各个时

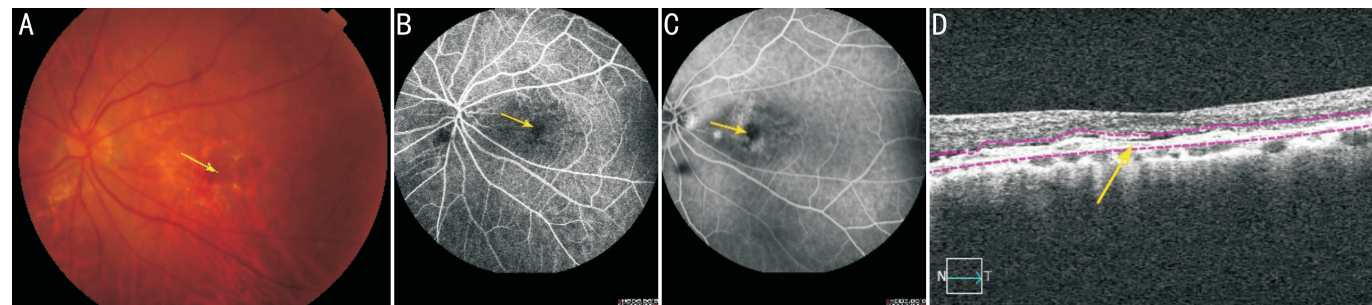


图1 ARMD伴1型CNV患者治疗前图片 A:眼底彩照,可见黄斑区灰白色病灶伴出血(黄色箭头标注);B:FFA早期,可见轻微荧光素渗漏(黄色箭头标注);C:FFA晚期,可见荧光素渗漏增强(黄色箭头标注);D:OCT,可见RPE下的高反射信号(黄色箭头标注)。

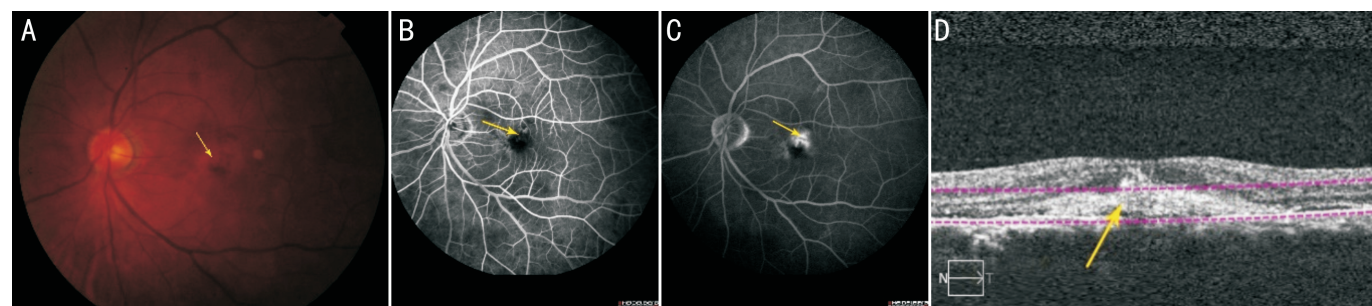


图2 ARMD伴2型CNV患者治疗前图片 A:眼底彩照,可见黄斑区灰白色病灶伴出血(黄色箭头标注);B:FFA早期,可见轻微荧光素渗漏(黄色箭头标注);C:FFA晚期,可见荧光素渗漏明显(黄色箭头标注);D:OCT,可见突破RPE的高反射信号(黄色箭头标注)。

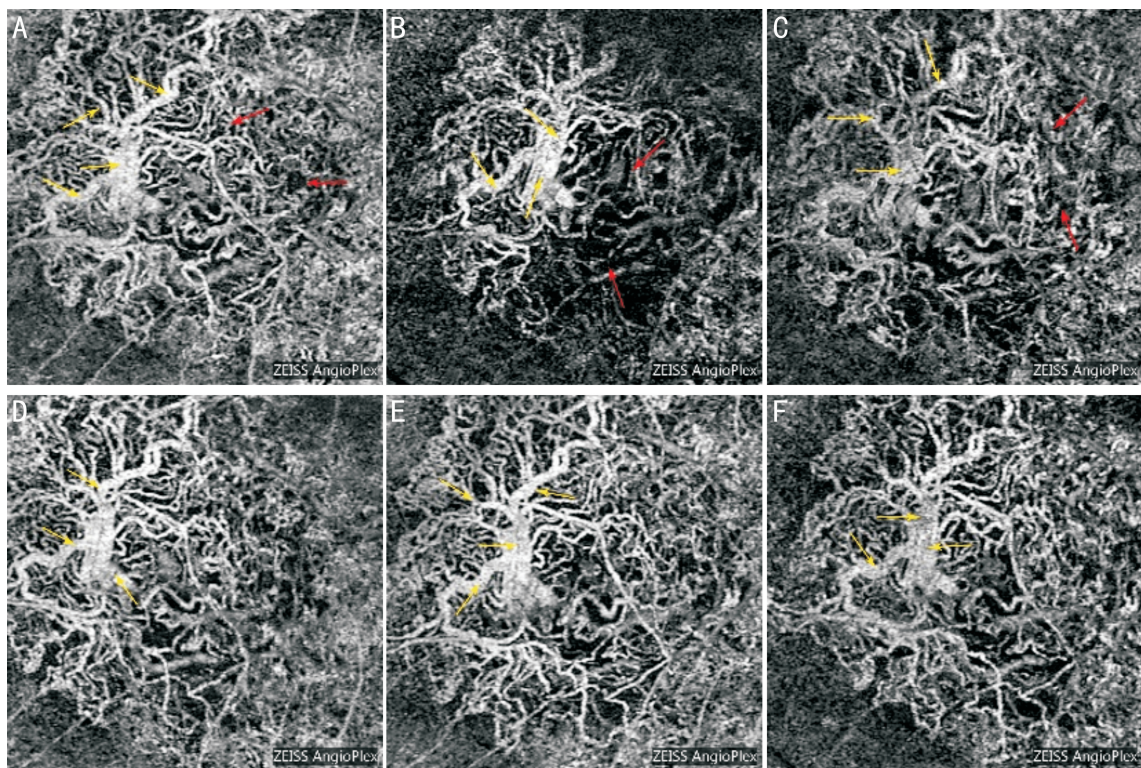


图3 ARMD伴1型CNV患者OCTA表现 A:抗VEGF治疗前;B:抗VEGF治疗后1d;C:治疗后1wk;D:治疗后1mo;E:治疗后2mo;F:治疗后3mo。黄色箭头示粗大血管及大分支血管,红色箭头表示小分支血管及毛细血管,治疗后毛细血管有所消退。

间点差异有统计学意义($F=1.994, P=0.048$)。术前基线视力为 0.98 ± 0.56 ,术后1mo为 0.85 ± 0.58 ,术后2mo为 0.84 ± 0.59 ,术后3mo为 0.76 ± 0.52 ,最后一次随访为 0.72 ± 0.50 。进一步两两比较显示,最后一次随访与术前视力比较,差异有统计学意义($P=0.044$)。ARMD患者抗VEGF治疗后,在随访期间视力有改善趋势。

2.2 nARMD患者治疗前后CNV病灶形态学变化 本研究观察了nARMD患者两种不同类型的CNV:1型CNV

(图1)和2型CNV(图2)。1型CNV病灶中,以粗大血管、大分支血管为主而毛细血管较少(图3);2型CNV病灶中,分支血管网较密集,粗大成熟血管相对较少,而小分支血管和毛细血管较多(图4)。CNV病灶为活动性的特征包括新发的不成熟病灶、密集的分枝血管网,此类结构对抗VEGF治疗的应答反应较好,抗VEGF治疗后CNV病灶退去未分化成熟的血管及毛细血管分支后剩下的以粗大血管、大分支血管组成的稀疏的分枝血管网(图3、4)。

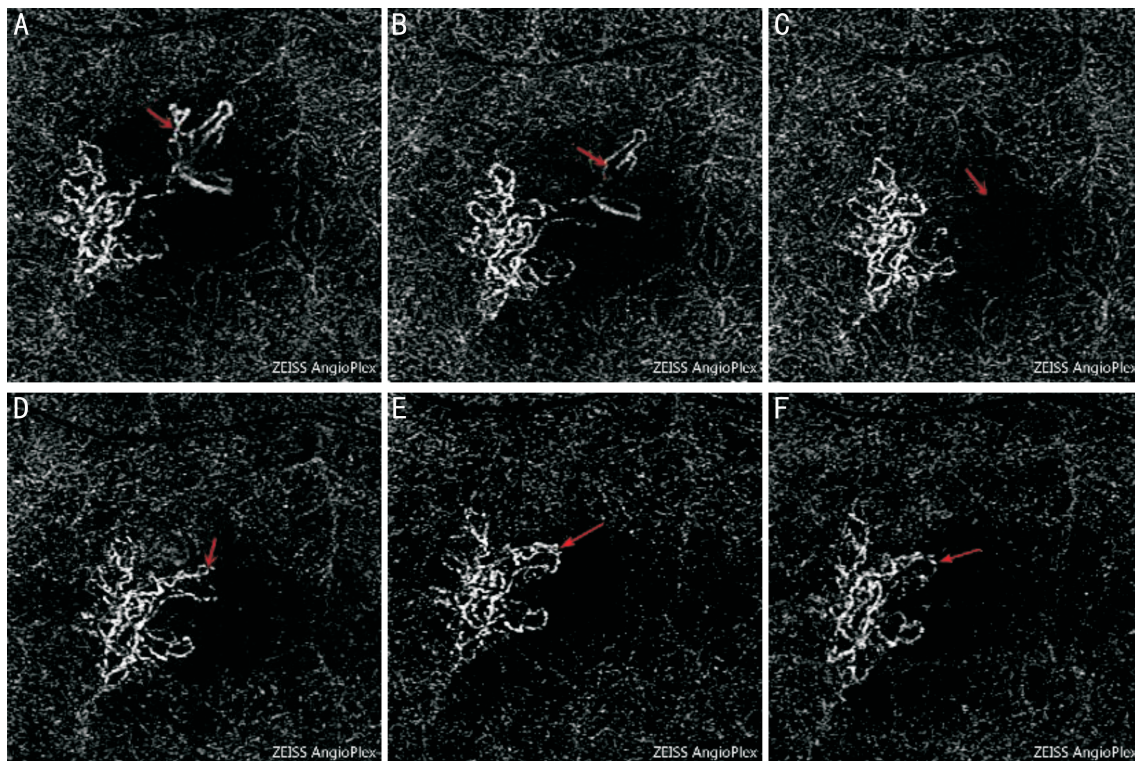


图4 ARMD伴2型CNV患者OCTA表现 A:抗VEGF治疗前;B:抗VEGF治疗后1d;C:治疗后1wk;D:治疗后1mo;E:治疗后2mo;F:治疗后3mo。红色箭头示未分化好的扇形血管结构,治疗后为分化好的血管结构逐渐消退。

2.3 nARMD 患者治疗前后 CNV 病灶面积定量分析 患者术前基线病灶面积为 $1.27 \pm 1.88 \text{mm}^2$, 术后 1d, 1wk, 1、2、3mo 及最后一次随访病灶面积分别为 1.13 ± 1.79 、 0.87 ± 1.41 、 0.97 ± 1.56 、 0.97 ± 1.71 、 0.92 ± 1.47 、 $0.96 \pm 1.55 \text{mm}^2$ 。重复测量方差分析分析结果显示,各个时间点差异有统计学意义 ($F=2.986, P=0.027$),且进一步两两比较分析发现术后各时间点与术前比较差异均有统计学意义 ($P=0.006, 0.001, 0.001, 0.005, 0.004, 0.004$)。nARMD 患者注射抗 VEGF 药物治疗后,术后第 1d 即可以看到病灶面积缩小,最终基本维持在 1mo 时的病灶大小水平。1 型 CNV 病灶缩小 $0.040 \pm 1.424 \text{mm}^2$, 2 型 CNV 病灶缩小 $0.226 \pm 0.734 \text{mm}^2$, 两种不同类型的 CNV 病灶缩小程度采用 Wilcoxon 秩和检验进行比较,差异无统计学意义 ($Z=-1.300, P=0.194$)。

2.4 nARMD 患者治疗前后中心凹旁浅层视网膜血管密度变化定量分析 在 37 眼 ARMD 患者中,24 眼患眼浅层血管自动分层准确,将其纳入中心凹旁浅层视网膜血管密度的分析研究,患者术前基线中心凹旁浅层视网膜血管密度为 $15.17\% \pm 0.53\%$, 术后第 1d, 1wk, 1、2、3mo 及最后一次随访中心凹旁浅层视网膜血管密度分别为 $14.27\% \pm 0.64\%$ 、 $14.09\% \pm 0.77\%$ 、 $14.13\% \pm 0.64\%$ 、 $14.01\% \pm 0.58\%$ 、 $12.94\% \pm 0.79\%$ 、 $12.91\% \pm 0.68\%$ 。重复测量方差分析结果显示,各个时间点比较差异有统计学意义 ($F=3.353, P=0.023$),且进一步两两比较分析发现术后第 3mo 及最后一次随访中心凹旁浅层视网膜血管密度与术前比较差异有统计学意义 ($P=0.003, 0.001$)。ARMD 患者注射抗 VEGF 药物治疗后 3mo 中心凹旁浅层视网膜血管密度明显降低。康柏西普治疗的 ARMD 患者组中心凹旁浅层视网膜血管密度平均降低 $2.50\% \pm 3.15\%$, 雷珠单抗治疗的 ARMD 患者组中心凹旁浅层视网膜血管密度平

均降低 $5.90\% \pm 3.225\%$, 差异有统计学意义 ($Z=-3.288, P=0.001$)。

2.5 nARMD 患者治疗前后中心凹旁浅层视网膜血流灌注变化定量分析 在 37 眼 ARMD 患者中,24 眼患眼浅层血管自动分层准确,将其纳入中心凹旁浅层视网膜血流灌注的分析研究。患者术前基线中心凹旁浅层视网膜血流灌注为 $33.0\% \pm 1.6\%$, 术后第 1d, 1wk, 1、2、3mo 及最后一次随访中心凹旁浅层视网膜血流灌注分别为 $31.4\% \pm 1.5\%$ 、 $30.7\% \pm 1.8\%$ 、 $31.3\% \pm 1.8\%$ 、 $31.4\% \pm 1.6\%$ 、 $28.3\% \pm 1.9\%$ 、 $31.3\% \pm 1.7\%$ 。重复测量方差分析结果显示,各个时间点比较差异有统计学意义 ($F=2.810, P=0.044$),且进一步两两比较分析发现术后第 3mo 中心凹旁浅层视网膜血流灌注与术前比较差异有统计学意义 ($P=0.015$)。ARMD 患者注射抗 VEGF 药物治疗后 3mo 时中心凹旁浅层视网膜血流灌注明显降低。康柏西普治疗的 ARMD 患者组中心凹旁浅层视网膜血流灌注平均降低 $7.0\% \pm 7.0\%$, 雷珠单抗治疗的 ARMD 患者组中心凹旁浅层视网膜血流灌注平均降低 $15.70\% \pm 11.1\%$, 差异有统计学意义 ($Z=-2.605, P=0.009$)。

3 讨论

本研究利用 OCTA 观察抗 VEGF 治疗前后 nARMD 患者 CNV 病灶形态和大小、中心凹旁浅层视网膜血管密度血流灌注的改变。本组患者中, OCTA 对 nARMD 患者的 CNV 病灶检出率为 78% (29/37), 可见 OCTA 可以检测出大部分 nARMD 患者的 CNV 病灶, 因此临床上此类患者可考虑先行无创的 OCTA 检查, 若 OCTA 图片不清晰再考虑行有创的 FFA 检查, 优化诊断过程、提高安全性和患者的舒适度。

既往对于 CNV 的检测和活动性的判断主要依靠 OCT 上呈现的 RPE 上或 RPE 下的高反射信号、视网膜层间积

液、视网膜神经上皮层下积液和 RPE 下积液等^[9],而不能直接显示 CNV 病灶的细微结构, OCTA 可以直接探测 CNV 病灶的细微结构,通过分析血管形态了解病灶的活动性。本组 nARMD 患者的 CNV 病灶中,初发的未成熟病灶、密集的血管网、小分支血管和毛细血管提示病灶呈活动性,抗 VEGF 的治疗应答反应较好,抗 VEGF 治疗后分支血管网稀疏,枯树枝样结构形成、动脉管腔扩大,与既往研究基本一致^[10-11]。CNV 病灶的血管形态给临床提供了一个新的判断病灶活动性和预测抗 VEGF 疗效的可靠指标。

在 OCT 时代, CNV 病灶在经过抗 VEGF 治疗后通常需要 1wk 或者更长时间才能看到积液的吸收, OCTA 可以观察病灶的细微结构,更早地检测到病灶形态变化和面积缩小。本组 nARMD 患者的 CNV 病灶在抗 VEGF 治疗后 1d 即可缩小。此外, OCTA 可以定量检测 CNV 病灶的大小,为临床提供了一个新的定量分析抗 VEGF 疗效的有效指标。

本研究观察到,在 nARMD 患者中不同类型 CNV 病灶的形态和抗 VEGF 治疗的应答反应不同, 1 型 CNV 病灶中,以粗大血管、大分支血管为主而毛细血管较少,病灶较 2 型大,抗 VEGF 的反应不如 2 型 CNV 好。2 型 CNV 病灶中,分支血管网较密集,粗大成熟血管相对较少,而小分支血管及毛细血管较多,病灶较 1 型小,抗 VEGF 的反应较 1 型 CNV 好。可能与不同亚型的 CNV 生长方式和血管形态不同有关, 1 型 CNV 病史更长,新生血管更成熟,病灶更大,因此抗 VEGF 的应答反应相对较差^[12]。

研究显示抗 VEGF 治疗在对 CNV 病灶起到治疗作用的同时,还会影响视网膜的血液循环, Bonnin 等^[13-14]通过超声波检查显示患者经过雷珠单抗、贝伐单抗治疗会导致球后动脉可逆性收缩; Mendrinós 等研究显示,雷珠单抗玻璃体腔注射后 1mo 视网膜动脉收缩^[15]; Mastropasqua 等^[16]通过 OCTA 研究发现, nARMD 患者在经过阿柏西普玻璃体腔注射后 1mo,中心凹周围浅层视网膜血管密度降低。本研究显示 nARMD 患者在经过康柏西普或者雷珠单抗治疗后 3mo,中心凹旁浅层视网膜血管密度和血流灌注降低,再一次证实了抗 VEGF 治疗对于视网膜微循环的影响。据查阅文献,目前没有关于康柏西普对视网膜微循环影响的研究,本研究观察到国产的融合蛋白类抗 VEGF 药物康柏西普与其他抗 VEGF 药物一样,会对视网膜微循环产生影响,同时还观察到康柏西普治疗的 nARMD 患者组相较于雷珠单抗治疗的 nARMD 患者组对表层视网膜微循环影响更小,推测可能与两种抗 VEGF 药物的眼内半衰期不同有关。两种药物的产品说明书显示:康柏西普眼内半衰期为 4.57±3.54d,雷珠单抗的眼内半衰期为 9d,康柏西普相对于雷珠单抗的眼内半衰期更短,对视网膜微循环影响可能更小。OCTA 为临床提供了一个新的定量分析抗 VEGF 治疗对于视网膜微循环影响的有效指标。

总的来说,本研究发现 nARMD 患者中初发的未成熟病灶和密集分支血管网提示病灶呈活动性,对抗 VEGF 治疗的应答反应较好;抗 VEGF 治疗后 1d 即可通过 OCTA 观察到 CNV 病灶形态和大小的变化;抗 VEGF 治疗会影响 nARMD 患者浅层视网膜微循环。本研究首次观察到康柏西普与其他类型抗 VEGF 药物一样,会对视网膜微循环产生影响;此外,还观察到康柏西普治疗的 nARMD 患者组相较于雷珠单抗治疗的 nARMD 患者组对表层视网膜微循环影响更小。

本研究的不足:样本量不够大,观察时间不够长;对于两种抗 VEGF 药物治疗后,表层视网膜微循环变化的对比分析中,病例数相对较少。未来的研究可以考虑扩大样本量,延长随访时间,进一步验证两种不同类型抗 VEGF 药物对视网膜微循环的影响及探讨其具体机制。目前国内 OCTA 大多是基于频域 OCT 技术,对脉络膜血管的探测和分析准确性不够,未来可以利用更先进的 OCTA (如扫频 OCTA)探索各种疾病或抗 VEGF 治疗对于脉络膜微循环的影响。

参考文献

- 1 Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. *JAMA* 2004;291(15):1900-1901
- 2 Tomany SC, Wang JJ, van Leeuwen R, et al. Risk factors for incident age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2004; 111(7):1280-1287
- 3 Group TC. Ranibizumab and Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364(20):1897-1908
- 4 李筱荣,刘巨平. 从 VEGF 在湿性年龄相关性黄斑变性发病过程中的作用机制看抗 VEGF 药物治疗. *中华实验眼科杂志* 2012;30(4):289-292
- 5 Sang OH, Kim DY, Chang HS, et al. Anaphylaxis caused by intravenous fluorescein: clinical characteristics and review of literature. *Intern Emerg Med* 2014;9(3):325-330
- 6 Castillo MM, Mowatt G, Elders A, et al. Optical coherence tomography for the monitoring of neovascular age-related macular degeneration: A Systematic Review. *Ophthalmology* 2015;122(2):399-406
- 7 Farecki ML, Gutfleisch M, Faatz H, et al. Characteristics of type 1 and 2 CNV in exudative AMD in OCT-Angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255(5):913-921
- 8 Marques JP, Costa JF, Marques M, et al. Sequential morphological changes in the CNV net after intravitreal anti-VEGF evaluated with OCT angiography. *Ophthalmic Res* 2016;55(3):145
- 9 Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119(12):2537-2548
- 10 Cole ED, Ferrara D, Novais EA, et al. Clinical trial endpoints for optical coherence tomography angiography in neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2016;36(Suppl 1):S83-S92
- 11 Xu D, Dávila JP, Rahimi M, et al. Long-term progression of type 1 neovascularization in age-related macular degeneration using optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol* 2018;187:10-20
- 12 赵治,孙晓东. 关注 OCT 血管成像检测的 CNV 血管形态特征动态变化对抗 VEGF 治疗后新生血管性 AMD 应答反应的预测作用. *中华实验眼科杂志* 2018;36(1):1-4
- 13 Bonnin P, Pourmaras JA, Lazrak Z, et al. Ultrasound assessment of short-term ocular vascular effects of intravitreal injection of bevacizumab (Avastin®) in neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2010;88(6):641-645
- 14 Bonnin P, Pourmaras JA, Makowiecka K, et al. Ultrasound assessment of ocular vascular effects of repeated intravitreal injections of ranibizumab for wet age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2014;92(5):e382-e387
- 15 Papadopoulou DN, Mendrinós E, Mangioris G, et al. Intravitreal ranibizumab may induce retinal arteriolar vasoconstriction in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009;116(9):1755-1761
- 16 Mastropasqua L, Toto L, Borrelli E, et al. Optical coherence tomography angiography assessment of vascular effects occurring after Aflibercept intravitreal injections in treatment-naive patients with wet AMD. *Retina* 2016;37(2):247-256