

# 真实世界下眼内注射抗 VEGF 治疗眼底血管性疾病无应答的影响因素

张晓光, 于静, 袁月, 周润海

引用: 张晓光, 于静, 袁月, 等. 真实世界下眼内注射抗 VEGF 治疗眼底血管性疾病无应答的影响因素. 国际眼科杂志, 2024, 24(11): 1831-1835.

作者单位: (110001) 中国辽宁省沈阳市, 中国人民解放军北部战区总医院眼科

作者简介: 张晓光, 博士, 副主任医师, 研究方向: 眼底及眼表疾病。

通讯作者: 周润海, 博士, 副主任医师, 研究方向: 眼底疾病及眼外伤. [runhaiz@163.com](mailto:runhaiz@163.com)

收稿日期: 2024-01-16 修回日期: 2024-09-18

## 摘要

**目的:** 研究真实世界下玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子 (VEGF) 治疗眼底血管性疾病无应答的影响因素。

**方法:** 回顾性分析。纳入 2016-10/2022-10 本院收治的眼底血管性疾病患者 160 例 160 眼, 其中湿性年龄相关性黄斑变性 (wARMD) 64 眼 (40.0%), 息肉状脉络膜血管 (PCV) 17 眼 (10.6%), 糖尿病性黄斑水肿 (DME) 45 眼 (28.1%), 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿 (RVO-ME) 26 眼 (16.3%), 高度近视继发脉络膜新生血管 (PM-CNV) 8 眼 (5.0%)。所有患者均进行 3+PRN 抗 VEGF 治疗。根据患者第 3 次抗 VEGF 治疗后 1 mo 的应答情况分为应答有效组 135 眼 (84.4%) 和无应答组 25 眼 (15.6%)。分析影响抗 VEGF 治疗眼底血管性疾病治疗的因素。

**结果:** 两组患者年龄、术前 BCVA、视网膜内高反射点 (HRD)、PCV、视网膜下强反射物质 (SHRM)、PM-CNV 比较均有差异 (均  $P < 0.05$ )。Logistics 回归分析提示术前 BCVA 差, 年龄大, 视网膜内 HRD、SHRM、PCV、PM-CNV 是影响玻璃体腔注射抗 VEGF 治疗眼底血管性疾病无应答的因素。

**结论:** 抗 VEGF 治疗眼底血管性疾病无应答与年龄、基线视力、病理类型因素相关。需要对病例进行个体化分析, 探索更合适的最佳个性化治疗方案。

**关键词:** 抗血管内皮生长因子 (VEGF) 治疗; 眼底血管性疾病; 玻璃体腔内注射; 真实世界

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.11.26

## Factors influencing real - world non - response to intraocular injection of anti - vascular endothelial growth factor in the treatment of fundus vascular disease

Zhang Xiaoguang, Yu Jing, Yuan Yue, Zhou Runhai

Department of Ophthalmology, General Hospital of Northern Command, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

**Correspondence to:** Zhou Runhai. Department of Ophthalmology, General Hospital of Northern Command, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. [runhaiz@163.com](mailto:runhaiz@163.com)

Received: 2024-01-16 Accepted: 2024-09-18

## Abstract

• **AIM:** To investigate the factors influencing non - response to intravitreal injection of anti - vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy in fundus vascular diseases in a real - world setting.

• **METHODS:** A retrospective analysis was conducted on 160 patients (160 eyes) with fundus vascular diseases, including 64 eyes (40.0%) of wet age - related macular degeneration (wARMD), 17 eyes (10.6%) of polypoidal choroidal vasculopathy (PCV), 45 eyes (28.1%) of diabetic macular edema (DME), 26 eyes (16.3%) of retinal vein occlusion - macular edema (RVO - ME), and 8 eyes (5.0%) of choroidal neovascularization (PM - CNV). All patients received 3 + PRN anti - VEGF therapy. Factors influencing anti - VEGF treatment on the fundus vascular diseases were analyzed.

• **RESULTS:** There were statistical significant difference in age, preoperative best corrected visual acuity (BCVA), hyper reflective dots (HRD), PCV, subretinal hyperreflective material (SHRM), and PM - CNV (all  $P < 0.05$ ). Logistics regression analysis noted that poor preoperative BCVA, age, intraretinal HRD, SHRM, PCV and PM - CNV were influencing factors of non - response to intravitreal injection of anti - VEGF in the treatment of fundus vascular diseases.

• **CONCLUSION:** Non - response to anti - VEGF therapy in patients with fundus vascular diseases is associated with various factors, including age, baseline visual acuity, and disease pathology. Individualized treatment strategies should be explored to optimize outcomes for non - responding patients.

• **KEYWORDS:** anti - vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy; fundus vascular diseases; intravitreal injection; real - world

**Citation:** Zhang XG, Yu J, Yuan Y, et al. Factors influencing real - world non - response to intraocular injection of anti - vascular endothelial growth factor in the treatment of fundus vascular disease. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2024, 24(11): 1831-1835.

## 0 引言

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是促进新生血管性眼病发生发展的重要因素。它能促使血管内皮细胞的增殖,诱导新生血管的生成,以及增加血管的渗漏<sup>[1]</sup>。对 VEGF 的表达进行抑制,可阻断尚未成熟的新生血管<sup>[2]</sup>。因此,VEGF 一直是有前景的脉络膜及视网膜新生血管性疾病治疗的靶点。抗 VEGF 治疗应用于临床从最初的只有湿性年龄相关性黄斑变性(wet age-related macular degeneration, wARMD)到现在的病种逐渐增多,使眼底血管性疾病的治疗策略得到了进一步的丰富。然而,在真实世界下抗 VEGF 药物的应用和疗效受到多方面的影响,患者在接受抗 VEGF 治疗后反应及疗效不一。有研究发现,患者治疗后无应答率高达 45%,表现为与基线相比,视力下降和(或)黄斑中央厚度(central macular thickness, CMT)不变甚至增加。随着抗 VEGF 药物临床应用时间增加,无应答现象已逐渐引起了临床医生的重视<sup>[3]</sup>。为了解抗 VEGF 药物在临床上实际应用情况,我们对在我院接受抗 VEGF 药物治疗眼底血管性疾病患者 160 眼进行回顾分析,分析影响抗 VEGF 药物在眼底血管性疾病治疗中无应答因素。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 回顾性分析。纳入 2016-10/2022-10 我院就诊的眼底血管性疾病患者 160 例 160 眼。纳入标准:(1)明确诊断为糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)、wARMD、息肉状脉络膜新生血管(polyoidal choroidal vasculopathy, PCV)<sup>[4]</sup>、视网膜静脉阻塞导致黄斑水肿(retinal vein occlusion-macular edema, RVO-ME)<sup>[5]</sup>、高度近视导致脉络膜新生血管(pathologic myopia-choroidal neovascularization, PM-CNV)<sup>[6]</sup>;(2)血糖控制稳定,空腹血糖 $<8$  mmol/L,血压 $<150/90$  mmHg;(3)所有患者以末次就诊检查数据为治疗后指标,后续联合激光和(或)手术治疗的患者仅纳入术前的数据。排除标准:(1)伴有严重的心、脑、肝、肾等疾病患者;(2)既往有眼部外伤史;(3)6 mo 内白内障手术史、任何眼底疾病已接受过抗 VEGF 或激光治疗的患者;(4)随访期间出现新发的玻璃体积血或视网膜脱离等需要手术治疗患者;(5)屈光间质混浊,影响眼底疾病的检查及治疗患者;(6)治疗和随访资料不全的患者。本研究通过医院伦理委员会评审通过,已获得患者知情同意。

**1.2 方法** 所有患者术前均行眼底照相、眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)和光学相干断层扫描(optical coherent tomography, OCT)检查。所有患者均由同一位临床医师行玻璃体内注射抗 VEGF 药物治疗,表面麻醉 3 次后,于患眼颞下或鼻下方距角巩膜缘 3.5 mm 处垂直进针,向玻璃体内缓慢注入雷珠单抗注射液或阿柏西普眼内注射液 0.5 mg/0.05 mL。治疗后观察有无光感及眼压变化,术后给予左氧氟沙星眼液滴术眼,每天 4 次,连续 1 wk。所有患者均采用 3+PRN 的方案治疗,即每个月注射 1 次,连续注射 3 次后按需治疗。术前,每次术后

1、7、14 d, 1 mo 复查,采用国际标准视力检查表检查最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA),结果转换为最小分辨对数视力(LogMAR)进行统计学分析;利用裂隙灯显微镜观察患眼前节炎症反应;采用 OCT 检测 CMT;每次检测均在同一方位进行扫描,并观察视网膜下液(subretinal fluid, SRF)、视网膜内液(intraretinal fluid, IRF)等形态学情况。完成 3 次眼内注射后 1 mo 记录治疗效果。

评价标准:应答有效为积液完全消退和(或)治疗后视力较治疗前提高 5 个字母以上;无应答<sup>[7]</sup>为 CMT 较基线水平减少 $<10\%$ 且持续存在或有新发现 IRF 和(或) SRF 和(或)视力降低大于 5 个字母。

统计学分析:采用 SPSS 22.0 进行数据处理,计数资料用  $n(\%)$  表示,采用  $\chi^2$  检验;计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验。多因素 Logistics 回归分析影响无应答的因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 纳入患者一般资料** 本研究共纳入眼底血管性疾病患者 160 例 160 眼,其中男 81 例,女 79 例,年龄 48-86(平均  $67 \pm 11.6$ ) 岁。160 眼中 wARMD 64 眼(40.0%)、PCV 17 眼(10.6%)、DME 45 眼(28.1%)、RVO-ME 26 眼(16.3%)、PM-CNV 8 眼(5.0%)。所有患者治疗过程中无全身不良反应,患眼未发生玻璃体积血、持续眼压升高、眼内炎等眼部和心脑血管意外等并发症。根据患者第 3 次抗 VEGF 治疗后 1 mo 的应答情况分为应答有效组 135 眼(84.4%)和无应答组 25 眼(15.6%)。25 眼中:wARMD 7 眼(28.0%)、PCV 5 眼(20.0%)、DME 7 眼(28.0%)、RVO-ME 4 眼(16.0%)、PM-CNV 2 眼(8.0%)。

**2.2 影响玻璃体腔注射抗 VEGF 治疗眼底血管性疾病的单因素分析结果** 分析结果提示:两组患者年龄、术前 BCVA、视网膜内高反射点(hyper reflective dots, HRD)、PCV、视网膜下强反射物质(subretinal hyperreflective material, SHRM)、PM-CNV 比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),两组患者 SRF、IRF、眼压、性别、眼别、术前 CMT、抗 VEGF 治疗用药方面比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

**2.3 Logistics 回归分析影响玻璃体腔注射抗 VEGF 治疗眼底血管性疾病的因素** 将单因素分析有意义的指标纳入 Logistics 回归分析,提示术前 BCVA、年龄、视网膜内 HRD、SHRM、PCV、PM-CNV 是影响玻璃体腔注射抗 VEGF 治疗眼底血管性疾病的因素(表 2)。无应答典型病例见图 1-3。

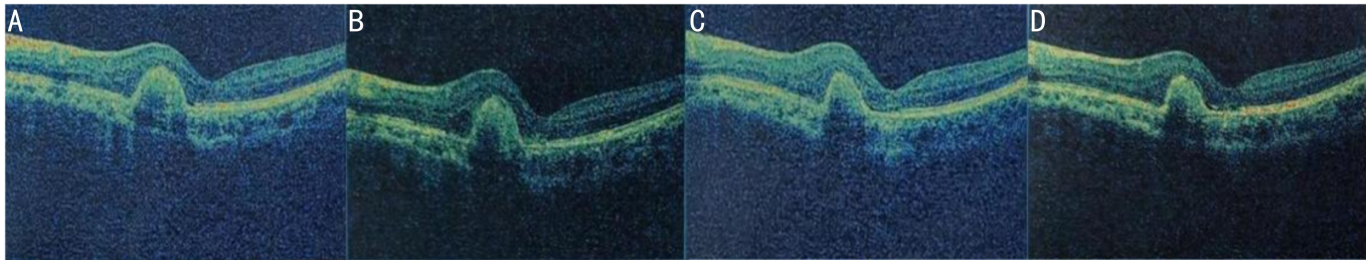
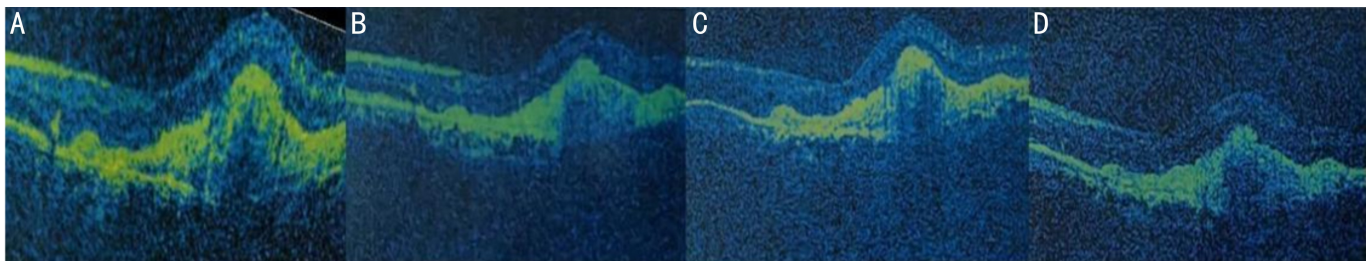
**2.4 无应答组患者临床分析** 无应答组 25 眼中年龄 $<50$  岁,未出现无应答事件, $>51$  岁患者不同年龄段病因分析见表 3。本研究中 DME 患者给予全视网膜或缺血区光凝治疗后 7 眼中 5 眼视力改善,RVO-CME 患者联合缺血区激光治疗后 4 眼中 3 眼患者视力改善。更换药物治疗后 PCV 患者 5 眼中 1 眼 CMT 厚度由  $446 \mu\text{m}$  下降到  $405 \mu\text{m}$ ,但是视力未见明显提高,其余 4 眼无明显变化;而 PM-CNV 患者未见明显改变。

表1 影响玻璃体腔注射抗 VEGF 治疗眼底血管性疾病的单因素分析

参数		应答有效组(135 眼)	无应答组(25 眼)	$t/\chi^2$	$P$
年龄( $\bar{x}\pm s$ , 岁)		65.5±6.5	73.9±7.3	4.382	0.045
性别(例, %)	男	68(50.4)	13(52.0)	0.041	0.939
	女	67(49.6)	12(48.0)		
眼别(眼, %)	右眼	70(51.9)	14(56.0)	0.296	0.79
	左眼	65(48.1)	11(44.0)		
术前眼压( $\bar{x}\pm s$ , mmHg)		15.9±4.9	16.8±5.8	0.299	0.419
术前 BCVA( $\bar{x}\pm s$ , LogMAR)		0.85±0.23	0.93±0.32	0.364	0.019
术前 CMT( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{m}$ )		421.7±45.6	418±40.3	0.705	0.129
OCT 检查(眼, %)	视网膜内 HRD	0	7(28.0)	4.16	0.001
	PCV	12(8.9)	5(20.0)	5.66	0.001
	SHRM	1(0.7)	4(16.0)	4.23	0.004
	PM-CNV	6(4.4)	2(8.0)	5.45	0.008
	IRF	44(32.6)	9(36.0)	0.594	0.832
	SRF	111(82.2)	21(84.0)	0.009	0.946
治疗用药(眼, %)	阿柏西普	62(45.9)	11(44.0)	0.404	0.756
	雷珠单抗	73(54.1)	14(56.0)		

表2 Logistics 回归分析影响玻璃体腔注射抗 VEGF 治疗眼底血管性疾病的因素

因素	回归系数	标准误差	Wald $\chi^2$	$P$	OR	95% CI
年龄	0.881	0.307	4.352	0.043	3.413	3.234-45.553
术前 BCVA	2.212	0.352	3.462	0.016	9.132	8.234-35.353
视网膜内 HRD	1.421	0.425	4.161	0.001	4.14	4.057-33.787
PCV	1.716	0.361	5.662	0.001	5.56	5.143-38.753
SHRM	1.437	0.421	4.234	0.003	4.21	4.03-31.365
PM-CNV	1.694	0.294	5.454	0.007	5.44	5.07-42.329

图1 患者 A,男,62 岁,视物变形 6 mo,诊断为 wARMD,既往体健,给予阿柏西普治疗 A:术前,CMT=305  $\mu\text{m}$ ;B:第 1 针术后 1 mo,CMT=298  $\mu\text{m}$ ;C:第 2 针术后 1 mo,CMT=287  $\mu\text{m}$ ;D:第 3 针术后 1 mo,CMT=287  $\mu\text{m}$ 。图2 患者 B,男,68 岁,视物变形 5 mo,诊断为 PCV,既往体健,给予雷珠单抗治疗 A:术前,CMT=436  $\mu\text{m}$ ;B:第 1 针术后 1 mo,CMT=432  $\mu\text{m}$ ;C:第 2 针术后 1 mo,CMT=445  $\mu\text{m}$ ;D:第 3 针术后 1 mo,CMT=446  $\mu\text{m}$ 。

### 3 讨论

真实世界研究属于开放性的临床研究,数据主要基于临床,更贴近于临床实际。根据实际病情和意愿非随机的选择治疗措施,并注重有临床意义的治疗结果,以进一步评价干预措施的有效性和安全性。具备三个特点:(1)研

究的实施地点及干预条件为真实环境。(2)受试者的选择一般不加特别的限制条件,从而实现高品质的医疗服务。(3)干预措施如临床实践,患者可根据自身感受与医师进行交流,有利于开展长期的临床观察,有助于实现临床医生认为有意义的结果<sup>[8]</sup>。



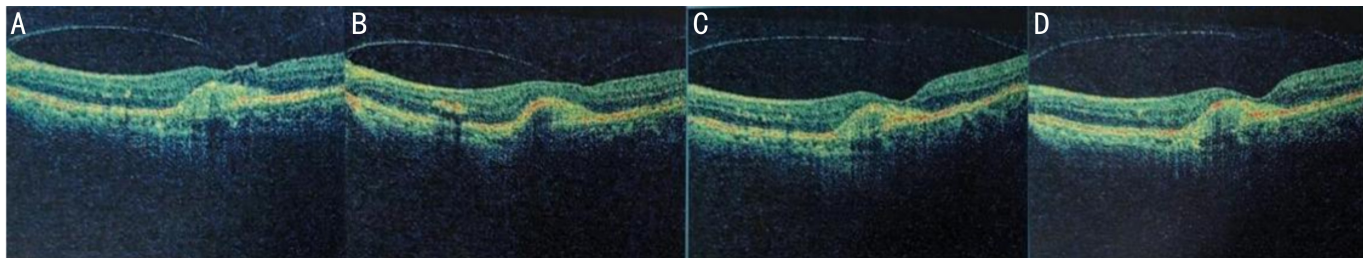


图3 患者C,男,76岁,视物模糊6 mo,诊断为DME,既往糖尿病15 a,给予雷珠单抗治疗 A:术前,CMT=306 μm;B:第1针术后1 mo,CMT=296 μm;C:第2针术后1 mo,CMT=288 μm;D:第3针术后1 mo,CMT=286 μm。

表3 无应答组患者不同年龄段病因分析

年龄	眼数	wARMD	DME	PCV	RVO-ME	PM-CNV
51-60岁	6	2	1	2	1	0
61-70岁	7	2	2	1	1	1
71-80岁	8	2	3	1	1	1
>80岁	4	1	1	1	1	0
合计	25	7	7	5	4	2

文献报道,雷珠单抗与阿柏西普对 ARMD<sup>[9]</sup> 及 RVO<sup>[10]</sup> 患者疗效的比较无统计学差异,故本研究选取了玻璃体腔内注射雷珠单抗与阿柏西普两种药物的病例。

真实世界中患者接受抗 VEGF 治疗是治疗眼底血管性疾病主要治疗方法,不同原因的患者术前后视力、注药频率以及药物敏感性存在差异。本研究结果中 135 眼 (84.4%) 患者视力改善,CMT 下降,安全性好。然而,在本研究中仍有 25 眼 (15.6%) 患者治疗无应答,这个比例低于以往国外文献报道治疗的比例,分析可能与不同研究中治疗无效评判标准不同有关。Tarakcoioglu 等<sup>[11]</sup> 在治疗后 3、12 mo 评判应答情况,Quiroz-Mercado 等<sup>[12]</sup> 在治疗后 1、2、3、6 mo 分别观察治疗应答情况。多项研究表明,每月 1 次,连续 3 次抗 VEGF 治疗后大多数患者视力获益,故本研究选择在这个时期后评判抗 VEGF 治疗情况。文献报道抗 VEGF 治疗 3 mo 后的应答反应与患者疾病的长期应答反应紧密相关<sup>[13]</sup>。而且临床更多的治疗效果的评定多是根据患者对起初的 3 针治疗负荷后给予评定是否产生应答反应,从而制定更有效的个性化治疗方案。

Onwuka 等<sup>[14]</sup> 研究表明高龄和治疗无应答有关。本研究中发现年龄超过 80 岁是治疗无应答的危险因素。Phan 等<sup>[15]</sup> 研究认为基线视力差是治疗无应答的另一个危险因素,基线视力差预示着视网膜光感受器细胞结构和功能破坏更加严重。本研究中发现基线 BCVA 越差,治疗预后越差,出现不应答的事件越多。

抗 VEGF 治疗能有效减少 PCV 的渗出和积液,但对息肉样结构消退无显著。EVEREST 研究结果 60% 以上的患者接受最多 6 次注射,停止注射后通常再度产生积液<sup>[16]</sup>。而一些 PCV 病例,抗 VEGF 治疗则完全无应答,Balikova 等<sup>[17]</sup> 对 PCV 及典型 wARMD 患者进行抗 VEGF 治疗,随访 3 mo,发现后者的视力及病灶均有较大改善,而 PCV 则改变不明显。PCV 对抗 VEGF 治疗反应差的原因不明,可能与 PCV 病变位置比 CNV 更深有关,也可能是异常血管成熟度的不同影响了疗效。本研究中 17 眼

PCV,5 眼 (29.4%) 抗 VEGF 治疗后无反应。

HRD 在 OCT 上弥散分布,信号强度与 RPE 相似的点状病灶,散在分布于视网膜各层和脉络膜层。RVO、ARMD、DR、DME 等视网膜血管性疾病中均可见 HRD,提示可能参与了视网膜疾病的发生与发展<sup>[18]</sup>。它是 DME 非常重要的炎性生物标志物,其出现及数量的增加预示着应答较差。这也可能是抗 VEGF 治疗无应答的一个重要的原因<sup>[19]</sup>。

SHRM 是 OCT 图像上出现在视网膜下和 RPE 层内呈强反射信号的物质,由大量积液和硬性渗出累积形成。发现中心凹存在 SHRM 结构的患者椭圆体带更容易缺失,这可能是容易视力下降的又一个重要的原因<sup>[20]</sup>。

2019 年 Stanca 等<sup>[21]</sup> 采用每月注射雷珠单抗,连续注射 3 mo (3+PRN) 的方案治疗 PM-CNV 52 例 54 眼,发现 11.1% PM-CNV 患者对抗 VEGF 治疗的无应答。Jain 等<sup>[22]</sup> 随访观察 103 例经贝伐单抗治疗后 2 a 的结果,发现 CNV 病灶较大,脉络膜较薄,基线 BCVA 较差,最终治疗无应答。本研究中 PM-CNV 8 眼中 2 眼抗 VEGF 治疗无应答,考虑为病理性近视导致 RPE 层及脉络膜层变薄,复杂的视网膜下出血,脉络膜萎缩瘢痕导致。还有部分报道病程中黄斑区瘢痕形成,RPE 结构已经严重紊乱,即使其上的视网膜仍有水肿样改变,其对抗 VEGF 治疗仍为无应答<sup>[23]</sup>。

总之,眼底血管性疾病患者对抗 VEGF 治疗的无应答与诸多因素有关,这需要临床医生认真甄别病变的不同类型,更准确的预知患者对抗 VEGF 治疗的有效性,减少或者避免出现治疗的无应答情况<sup>[24]</sup>。

抗 VEGF 治疗无应答并不能使我们对疾病束手无策,任其发展,多位研究者不断探索新的治疗措施,增加抗 VEGF 注射疗法的频率,可从每月注射变成每 2 wk 注射;或者联合激光、抗炎治疗<sup>[25]</sup>。有文献报告对于雷珠单抗应答不良的 wARMD 患者给予曲安奈德联合阿柏西普治疗,可有效的减轻黄斑区水肿并改善视力<sup>[26]</sup>。

综上所述,在抗 VEGF 治疗眼底血管性疾病的道路上,我们不能一味的人云亦云,照搬效仿国外的研究治疗成果,进行无休止的注射,要认真分析各种影响证据,鉴别患者的形态类型,对病例进行个体化分析,个性化治疗,尽可能探索更适合疾病的最佳治疗方案。本研究样本数量有限,临床观察时间短,难免存在偏颇,今后还需要纳入更多的病例,延长观察时间进一步深入研究。

参考文献

- [1] Moon BH, Kim Y, Kim SY. Twenty Years of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapeutics in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treatment. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (16): 13004-13014.
- [2] 彭立, 谢青, 陈敏华. 抗 VEGF 治疗在眼病的临床意义及研究进展. *国际眼科杂志*, 2020, 20(2): 282-285.
- [3] Chouhan S, Kalluri Bharat RP, Surya J, et al. Preliminary report on optical coherence tomography angiography biomarkers in non-responders and responders to intravitreal anti-VEGF injection for diabetic macular oedema. *Diagnostics*, 2023, 13(10): 1735.
- [4] 尹心恺, 戴荣平. 肥厚型脉络膜疾病研究现状及展望. *中华实验眼科杂志*, 2021, 39(1): 78-83.
- [5] 王文吉. 视网膜静脉阻塞. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2012, 12(2): 78-81.
- [6] 黑凯文, 张珑俐, 柯屹峰, 等. 病理性近视脉络膜新生血管的诊断和治疗. *临床眼科杂志*, 2019, 27(2): 186-190.
- [7] Cho SC, Park KH, Park SJ, Joo K, Woo SJ. Discontinuation of treatment and retreatment of neovascular age-related macular degeneration in the real-world: Bundang AMD cohort study report 5. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10(10): 1204026.
- [8] 张俊华, 郑文科, 张伯礼, 等. 真实世界研究. *世界中医药*, 2019, 14(12): 3101-3105.
- [9] 刘志南, 管怀进. 雷珠单抗和阿柏西普对年龄相关性黄斑变性患者外层视网膜管状结构影响. *眼科新进展*, 2019, 39(10): 952-955.
- [10] 刘文革, 李萍萍, 廖武. 阿柏西普和雷珠单抗对视网膜静脉阻塞患者疗效的比较. *中国医学创新*, 2023, 20(6): 37-41.
- [11] Tarakcioglu HN, Ozkaya A, Kemer B, et al. Multimodal imaging based biomarkers predictive of early and late response to anti-VEGFs during the first year of treatment for neovascular age-related macular degeneration. *J Fr Ophtalmol*, 2019, 42(1): 22-31.
- [12] Quiroz-Mercado H, Lisker-Cervantes A, Arroyo L, et al. Is subretinal surgery feasible for a non-responsive juxtafoveal type 2 choroidal neovascular membrane? *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2019; 15: 100460.
- [13] Tsai CY, Wu CL, Cheng CK, et al. Baseline characteristics and treatment response predictive of nAMD outcomes with ranibizumab therapy in treatment-naive patients: the RACER subgroup analysis. *BMC Ophthalmol*, 2023, 23(1): 39-44.
- [14] Onwuka O, Saddemi JL, Akkan Aydoğmuş FS, et al. Consequences of Real-World Surveillance of Fellow Eyes in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Life (Basel)*, 2023, 13(2): 385-402.
- [15] Phan LT, Broadhead GK, Hong TH, et al. Predictors of Visual Acuity After Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration - Current Perspectives. *Clin Ophthalmol*, 2021, 15: 3351-3367.
- [16] Lim TH, Lai TYY, Takahashi K, et al. Comparison of Ranibizumab with or without verteporfin photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy: The EVEREST II Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*, 2020, 138(9): 935-942.
- [17] Balikova I, Postelmans L, Pasteels B, et al. Genetic biomarkers in the VEGF pathway predicting response to anti-VEGF therapy in age-related macular degeneration. *BMJ Open Ophthalmol*, 2019, 4(1): 1-25.
- [18] 武静, 张敬法. OCT 影响中高反应点在视网膜及中枢神经系统疾病中的研究进展. *国际眼科杂志*, 2022, 22(1): 53-56.
- [19] Corvi F, Cozzi M, Invernizzi A, et al. Optical coherence tomography angiography for detection of macular neo-vascularization associated with atrophy in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2021, 259(2): 291-299.
- [20] Metrangolo C, Donati S, Mazzola M, et al. OCT Biomarkers in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Narrative Review. *J Ophthalmol*, 2021, 20: 1-28
- [21] Stanca HT, Stanca S, Tabacaru B, et al. Bevacizumab in Wet AMD treatment: A tribute to the thirteen years of experience from the beginning of the anti-VEGF era in Romania. *Exp Ther Med*, 2019, 18(6): 4993-5000.
- [22] Jain M, Narayanan R, Jana P, et al. Incidence, predictors and re-treatment outcomes of recurrent myopic choroidal neo-vascularization. *PLoS One*, 2022, 17(7): 1-27
- [23] Ng DSC, Fung NSK, Yip FLT, et al. Ranibizumab for myopic choroidal neovascularization. *Expert Opin Biol Ther*, 2020, 20(12): 1385-1393
- [24] 程子芳, 王雨生, 王海燕, 等. 抗血管内皮生长因子治疗湿性年龄相关性黄斑变性的效果及复发因素分析. *中华实验眼科杂志*, 2021, 39(1): 20-26.
- [25] Konidaris VE, Tsaousis KT, Anzidei R, et al. Real-World Results of Switching Treatment from Ranibizumab to Aflibercept in Macular Oedema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmol Ther*, 2018, 7(2): 387-395
- [26] 杨倩倩, 刘德成, 关微, 等. 曲安奈德联合阿柏西普治疗雷珠单抗应答不良的湿性年龄相关性黄斑变性. *国际眼科杂志*, 2023, 23(5): 852-855.