

光动力学疗法联合雷珠单抗对比雷珠单抗治疗湿性 AMD 有效性和安全性的 Meta 分析

蒋璐 陶继伟 洪明胜 余心洁 沈丽君

【摘要】目的 系统评价光动力学疗法联合雷珠单抗对比雷珠单抗单独治疗湿性 AMD 的有效性和安全性。**方法** Meta 分析。检索美国国立医学图书馆、荷兰医学文摘、循证医学数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库,共纳入 6 篇随机对照试验,共 626 眼,其中单纯注药组 323 眼,联合治疗组 303 眼。遵循 Cochrane Handbook 5.0 质量评价原则评价纳入研究的质量,然后采用 Revman 5.0 软件进行统计学处理。**结果** Meta 分析结果显示:①最佳矫正视力(EDTRS):治疗 1 年后,单纯注药组视力改善效果好于联合治疗组,差异有统计学意义[WMD=-2.84, 95%CI(0.25~5.43), P<0.05]。其中单纯注药组比联合治疗组最佳矫正视力提高≥15 个视标的发生率更高,差异有统计学意义[WMD=0.66, 95%CI(0.45~0.96), P<0.05];而 2 组最佳矫正视力丢失≥15 个视标的发生率比较,差异无统计学意义[WMD=1.37, 95%CI(0.78~2.41), P>0.05]。②中央视网膜厚度:治疗 1 年后,2 组视网膜厚度变化比较,差异无统计学意义[WMD=-3.17, 95%CI(-25.64~31.97), P>0.05]。③病灶大小:治疗 1 年后,2 组病灶大小变化比较,差异无统计学意义[WMD=0.24, 95%CI(-0.38~0.86), P>0.05]。④注药次数:治疗 1 年后,2 组注药次数比较,差异无统计学意义[WMD=-1.00, 95%CI(-2.56~0.56), P>0.05]。⑤并发症:视网膜出血:联合治疗组比单纯注药组视网膜出血的发生率更高,差异有统计学意义[RR=2.65, 95%CI(1.04~6.71), P<0.05]。**结论** 单独雷珠单抗相比光动力学疗法联合雷珠单抗治疗湿性 AMD 改善最佳矫正视力的效果更好,但在视网膜厚度、病灶大小、注药次数方面,两者的差异无统计学意义。联合治疗并发视网膜出血的风险较高。

【关键词】 年龄相关性黄斑变性; 雷珠单抗; 光动力疗法; 随机对照试验

A comparison of the efficacy and safety of ranibizumab combined with photodynamic therapy (PDT) versus ranibizumab monotherapy for the treatment of wet age-related macular degeneration: a meta analysis Jiang lu, Tao Jiwei, Hong Mingsheng, Yu Xinjie, Shen Lijun.

Eye Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, China

Corresponding author: Shen Lijun, Email: slj@mail.eye.ac.cn

【Abstract】Objective To evaluate the efficacy and safety of ranibizumab combined with photodynamic therapy versus ranibizumab monotherapy for the treatment of wet age-related macular degeneration (AMD). **Methods** In this meta analysis, searches were conducted in Pubmed, EMBase, Cochrane Library, CNKI, and Wanfang databases. Six randomized control trials (RCT) in the literature were selected for meta-analysis, a total of 626 eyes: a monotherapy group (323 eyes) and a combined treatment group (303 eyes). The methodological quality was conducted according to evidence-based medicine (EBM). The qualities of the RTCs were evaluated according to the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.0. The Cochrane Collaboration's software RevMan 5.0 was used for meta-analysis. **Results** The results of the meta-analysis showed the following: ① Best corrected visual acuity(BCVA): the monotherapy group showed greater improvement in BCVA compared with the combined treatment group [WMD=-2.84, 95%CI(0.25~5.43), P<0.05]. The incidence of people who gained ≥15 letters in the monotherapy group was higher than the combined treatment group

[WMD=0.66, 95%CI(0.45-0.96), $P<0.05$]. However, there was no significant difference between the two groups in the incidence of people who lost ≥ 15 letters [WMD=1.37, 95%CI(0.78-2.41), $P>0.05$]. ②Central retinal thickness (CRT): There was no significant difference between the two groups [WMD=-3.17, 95%CI(-25.64-31.97), $P>0.05$]. ③Lesion size (LZ): There was no significant difference between the two groups [WMD=0.24, 95%CI(-0.38-0.86), $P>0.05$]. ④Injection times: There was no significant difference between the two groups [WMD=-1.00, 95%CI(-2.56-0.56), $P>0.05$]. ⑤Complications: The combined treatment group had a higher probability of retinal hemorrhage than the monotherapy group [RR=2.65, 95%CI(1.04-6.71), $P<0.05$]. **Conclusion** Meta-analysis shows that ranibizumab monotherapy is effective in achieving a BCVA gain comparable to the combined treatment regimen of ranibizumab with verteporin PDT and in wet age-related macular degeneration. There are no significant differences between the two groups regarding changes in central retinal thickness, lesion size or injection times. Ranibizumab monotherapy is well tolerated. More high quality perspective studies are still required for further analysis.

[Key words] Age-related macular degeneration; Ranibizumab; Photodynamic therapy; Randomized controlled trials

湿性年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD) 的治疗和研究是国内外眼底病研究的热点。2006 年抗血管内皮细胞生长因子-A(抗 VEGF-A) 药物治疗湿性 AMD 取得了突破性进展。雷珠单抗(ranibizumab, 商品名 Lucentis; 瑞士诺华公司生产)于 2011 年 12 月底在中国上市, 经过了治疗湿性 AMD 大样本随机实验的验证, 证明其有效性和安全性。在 AMD 临床指南中也提出, 对于不能经常随访的患者, 可以考虑光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)与雷珠单抗联合治疗, 尤其是对于中国 AMD 患者来说, 受到地域及经济条件的限制, 联合治疗是可以考虑的方案。目前有一些学者针对 PDT 联合雷珠单抗治疗湿性 AMD 对比单独雷珠单抗的疗效和安全性开展一些临床随机对照试验, 但不同试验结果存在争议, 本研究通过检索相关临床对照试验并进行 Meta 分析, 力求更客观地评价 2 种方法治疗湿性 AMD 的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

(1)研究类型: 随机对照试验(无论是否采用盲法、有无失访)。(2)研究对象: 确诊的湿性 AMD 病例。(3)干预措施: PDT 联合雷珠单抗治疗与单独雷珠单抗治疗的随机对照试验。(4)结局指标: ①有效性: 结果观察包括 BCVA、中央视网膜厚度(central retinal thickness, CRT)、病灶大小(lesion size, LZ)、注药次数、并发症; ②安全性: 主要记录视网膜出血、眼内压升高、眼痛、眼充血、白内障、眼内炎、玻璃体积血, 以及高血压、高血糖等心脑血管全身疾病(具

备一项即算)。

1.2 排除标准(无时间限制)

具备以下任意一项即排除: ①研究对象曾行眼内手术或眼内注射; ②研究对象曾行激光光凝治疗或其他抗新生血管的治疗; ③有青光眼或高血压病史; ④有眼内炎、视网膜出血、玻璃体积血、视网膜色素上皮层脱离或其他在造影中显示为高荧光区域遮盖超过 50% 病灶区域的眼病; ⑤原始数据不完整, 无法从作者处或通过计算得出相应的指标。⑥重复发表的文献。

1.3 检索策略

手工检索和计算机检索循证医学图书馆(Cochrane Library)、生物医学数据库(PubMed)、MEDLINE (1990-2012)、EMBASE (1990-2012)、OVID(1990-2012)、CNKI(1990-2012), 中文检索词包括湿性年龄相关性黄斑变性、雷珠单抗、联合光动力疗法; 英文检索词包括: age-related macular degeneration, neovascularisation, Ranibizumab (Lucentis), combined with photodynamic therapy (Verteporfin)。

1.4 资料提取

由 2 名评价员独立对纳入的文献进行资料提取, 提取内容包括第一作者、发表年份、试验组和对照组病例数、随访分组方案是否隐藏、对照方法、随访时间、主要结局、不良反应等, 而后交叉核对, 如遇分歧则通过讨论或由第 3 位评价员协助解决。

1.5 纳入研究的质量评价

按照 Cochrane Reviewer Handbook 5.0 随机对照试验的质量评价标准对纳入研究进行方法学质量评价, 包括随机方法、隐藏分组、盲法、不完整资料偏

倚、结果报告完整性、意向治疗分析等对纳入研究进行客观评价。

1.6 统计学方法

循证医学研究。使用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.0 版软件进行数据分析。计量资料采用加权均数差 (weighted mean difference, WMD), 计数资料采用相对危险度 (relative risk, RR) 为疗效分析统计量, 各效应量均以 95% 的可信区间 (confidence interval, CI) 表示。对纳入研究进行异质性检验, 采用 I^2 对异质性进行定量分析, 若 $I^2 < 25%$, 采用固定效应模型进行分析; 若存在统计学异质性 ($I^2 > 25%$) 时, 分析异质性来源, 确定是否能采用随机效应模型。必要时, 采用敏感性分析检查结果的稳定性。

2 结果

2.1 文献筛选结果及合格研究特征描述

通过电子检索并根据检索策略获得 61 项可能相关的研究, 经文献资料筛选与提取, 排除重复发表文献, 共 14 篇文献符合选择标准; 排除 8 篇病例-对照研究文献后, 最终纳入 6 篇 RCT 文献^[3-11]。据纳入文献特征 (见表 1) 可见, 本系统评价纳入研究的方法学上存在选择偏倚、实施偏倚和测量偏倚的可能性, 但这不属于显著的异质性, 所以我们用

Revman 软件进行分析的时候根据 I^2 进行效应模式的选择, 减少对结果的影响。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 最佳矫正视力 (使用 EDTRS 视力表) 4 项 RCT 研究^[1,3-5]比较治疗 1 年后的 BCVA 变化值。共纳入 552 例患者, 其中, 联合治疗组 265 例, 单独治疗组 287 例。各试验之间不存在异质性 ($P=0.43, I^2=0%$), 采用固定效应模式, 结果显示治疗 1 年后单独治疗组视力改善效果优于联合治疗组, 差异有统计学意义 [$WMD=-2.84, 95%CI(-5.43~-0.25), P<0.05$]。见图 1。

5 项 RCT 研究^[2-5]比较治疗 1 年后 BCVA 提高 ≥ 15 个视标的比例。共纳入 585 例患者, 其中, 联合治疗组 284 例, 单独治疗组 301 例。各试验之间不存在异质性 ($P=0.92, I^2=0%$), 采用固定效应模式。结果显示治疗 1 年后单独治疗组视力提高大于 3 行的发生率高于联合治疗组, 差异有统计学意义 [$WMD=0.66, 95%CI(0.45~0.96), P<0.05$]。见图 2。

6 项 RCT 研究^[1-5]比较了治疗 1 年后 BCVA 降低 ≥ 15 个视标的比例。共纳入 586 例患者, 联合治疗组 283 例, 单独治疗组 303 例。各试验之间存在异质性 ($P=0.27, I^2=24%$), 故采用随机效应模式。结果显示治疗 1 年后单独治疗和联合治疗组的 BCVA

表 1 纳入文献特征

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	退出与失访	基线可比性	意向性分析
Krebs, et al. 2012 ^[1]	电脑数字随机表	有	单盲	有	相似	无
William, et al. 2012 ^[2]	未提及	未提及	未提及	无	相似	无
Larsen, et al. 2012 ^[3]	未提及	未提及	双盲	有	相似	无
Kaiser, et al. 2012 ^[4]	未提及	未提及	双盲	有	相似	无
Bashshur, et al. 2011 ^[5]	未提及	未提及	未提及	无	相似	无
Vallanc, et al. 2010 ^[6]	未提及	未提及	双盲	无	相似	无

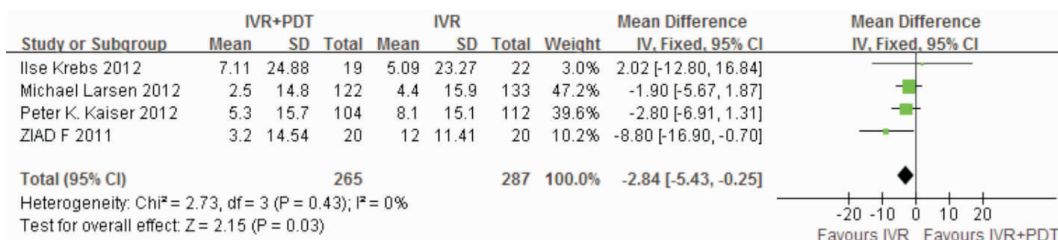


图 1 2 组最佳矫正视力变化比较的森林图

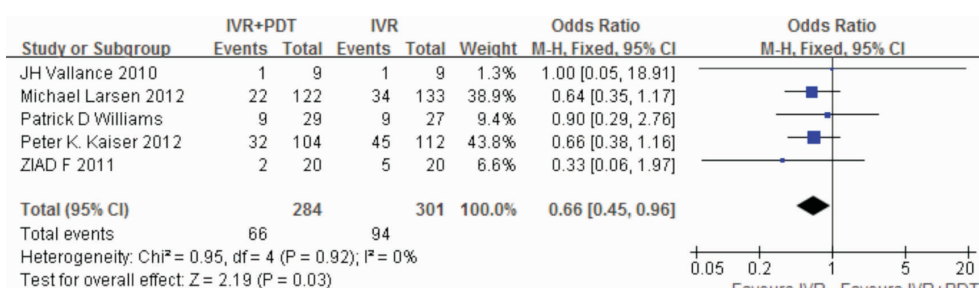


图 2 2 组最佳矫正视力获得超过 15 个视标数比较的森林图

降低大于3行视标的发生率比较, 差异无统计学意义[WMD=1.37, 95%CI(0.78~2.41), P>0.05]。见图3。

2.2.2 中央视网膜厚度(CRT) 5项RCT研究^[1-5]比较了治疗1年后视网膜厚度变化值。共纳入608例患者, 其中, 联合治疗组294例, 单独治疗组314例。各试验之间存在异质性(P=0.02, I²=65%, 采用随机效应模式分析。结果显示治疗1年后单独治疗组和联合治疗组的视网膜厚度变化比较, 差异无统计学意义[WMD=1.23, 95%CI(-31.42~33.89), P>0.05]。见图4。

2.2.3 病灶大小 5项RCT研究^[1-5]比较了治疗1年后造影中病灶大小的变化。共纳入511例患者, 其中, 联合治疗组246例, 单独治疗组265例。各试验之间存在异质性(P=0.02, I²=74%), 采用随机效应模式分析。结果显示治疗1年后单独治疗组和联合治疗组造影中病灶大小的变化比较, 差异无统计学意义[WMD=0.24, 95%CI(-0.38~0.86), P>0.05]。见图5。

见图5。

2.2.4 注药次数 6项RCT研究均纳入分析, 其中2篇^[1,3]含标准差。共纳入301例患者, 联合治疗组141例, 单独治疗组160例。各试验之间存在异质性(P=0.02, I²=82%), 采用随机效应模式。结果显示治疗1年后单独治疗组和联合治疗组注药次数差异无统计学意义[WMD=-1.00, 95%CI(-2.56~0.56), P>0.05]。见图6。

2.2.5 并发症及不良反应 纳入的6篇文献中有3篇随访期内未发生并发症和不良反应, 3篇^[3-5]记录了随访期内发生的并发症和不良反应, 主要的是视网膜出血, 纳入511例患者, 联合治疗组246例, 单独治疗组265例。各试验之间不存在异质性(P=0.41, I²=0%), 采用固定效应模式。显示治疗1年后, 联合治疗组比单独治疗组视网膜出血的发生率高, 差异有统计学意义[RR=2.65, 95%CI(1.04~6.71), P=0.04]。见图7。

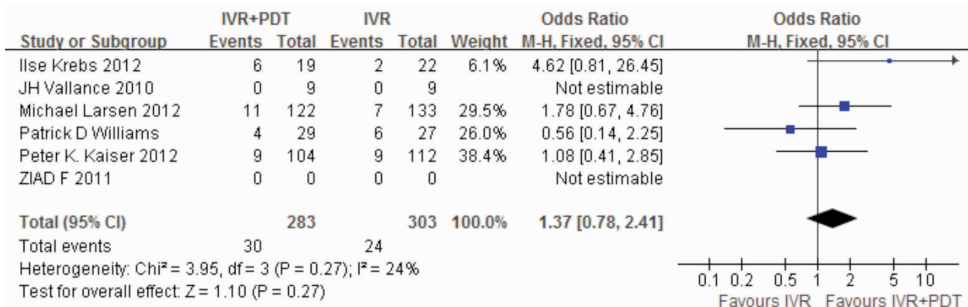


图3 2组最佳矫正视力丢失超过15个视标数比较的森林图

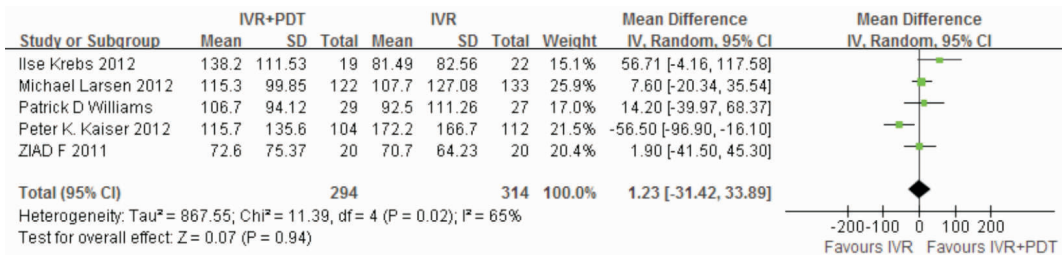


图4 2组视网膜厚度变化比较的森林图

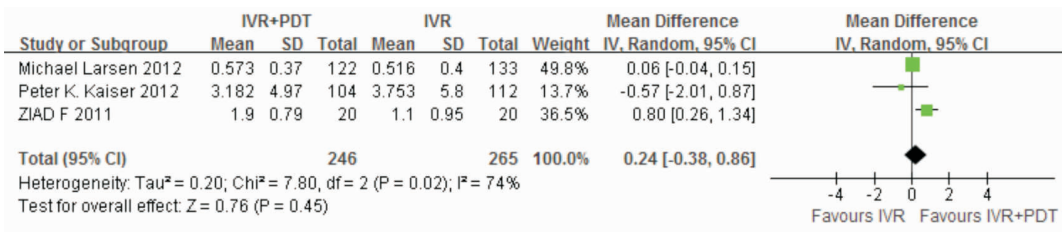


图5 2组病灶大小变化比较的森林图

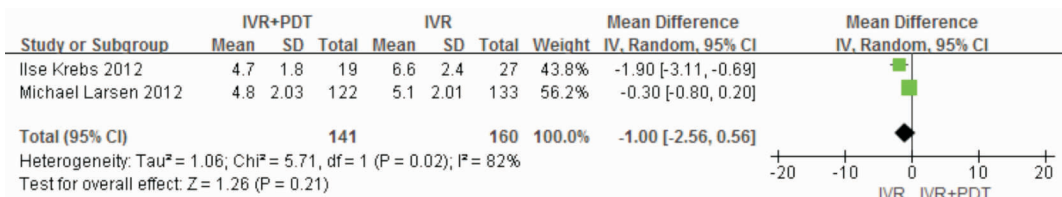


图6 2组注药次数比较的森林图

2.3 敏感性分析

将所作的统计分析模型更改,排除一篇相对低质量的文献,进行敏感性分析,治疗 1 年后的 BCVA、中央视网膜厚度、病灶大小的变化及注药次数指标的结果($P=0.03, 0.05, 0.63, 0.60, 0.30, 0.24$)统计意义同前。视网膜出血发生率的分析结果($P=0.24$)统计意义与分析前($P=0.04$)不同,表明 Zaid 等^[6]研究对结果起主导作用。

2.4 发表偏倚

随访期间 RT、BCVA、注药次数、病灶大小、视网膜出血为分析指标,作倒漏斗图(见图 8);由于各亚组纳入研究的文献数量较少,漏斗图分布趋势不

明显,结论不稳定。

3 讨论

湿性 AMD 的治疗目的是减少新生血管生成以提高视功能。传统的湿性 AMD 治疗包括激光光凝治疗、维替泊芬光动力疗法(PDT)治疗、手术治疗、放射治疗等。维替泊芬 PDT 治疗,较之激光光凝的主要优势是对病灶上方的视网膜损伤小^[7-14]。雷珠单抗作为抗血管生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物之一,目前已获得治疗湿性 AMD 的较为广泛的 A 级循证医学证据支持^[13-15]。对于不能经常随访的患者,可考虑将 PDT 与雷珠单抗联用

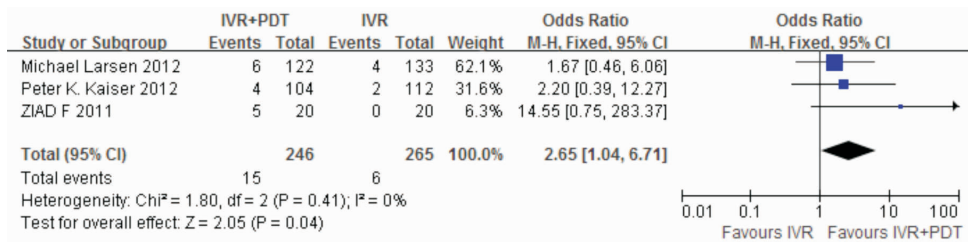
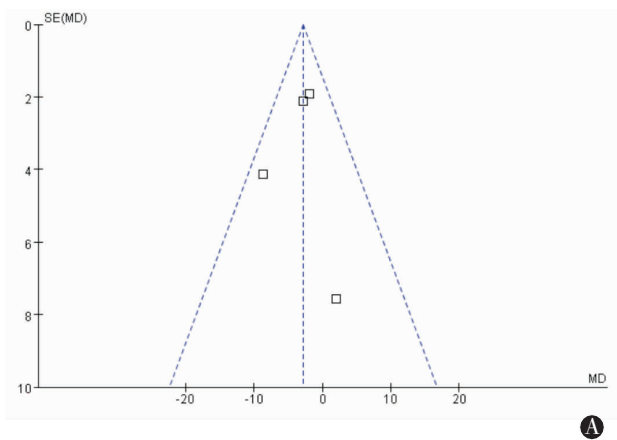
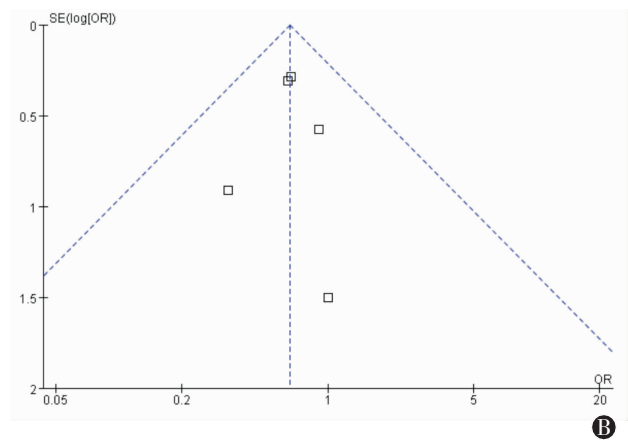


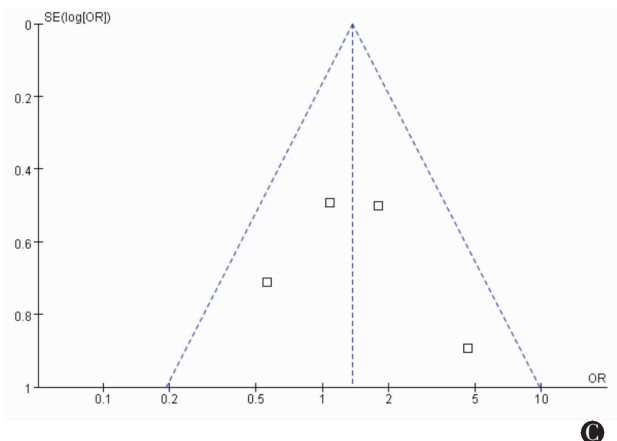
图 7 2 组视网膜出血发生率比较的森林图



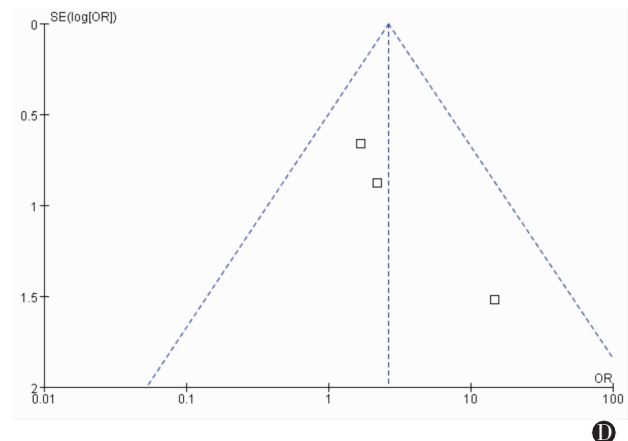
A



B



C



D

A, BCVA 变化发表偏倚漏斗图; B, 提高大于 15 个视标的比例发表偏倚漏斗图; C, 降低大于 15 个视标的比例发表偏倚漏斗图; D, 视网膜出血发表偏倚漏斗图

图 8 分析指标的漏斗图分布趋势

或 PDT 联合抗 VEGF 药物和地塞米松的三联疗法作为二线治疗^[6]。但是,目前尚无强有力的证据表明联合治疗优于雷珠单抗单独治疗。对于中国的湿性 AMD 患者来说,受到地域条件不平衡限制,定期随访和按月治疗比较困难,仍然可以考虑联合治疗。有学者针对单独雷珠单抗治疗和联合 PDT 治疗的疗效和安全性开展一些临床随机对照试验,但结果存在争议^[1,3-4]。本研究通过检索相关临床对照试验并进行 Meta 分析,力求更客观评价 2 种疗法治疗湿性 AMD 的有效性和安全性。

通过 Meta 分析结果可知,(1)有效性:①在提高 BCVA 方面,单药治疗相比联合治疗,能更好地改善最佳矫正视力,差异有统计学意义。这表明了雷珠单抗治疗湿性 AMD 的有效性,与一些大样本随机临床实验结果相符合^[13-15],甚至优于联合 PDT 治疗。可以通过治疗的作用机理解释该结果。PDT 在光化学反应过程中产生氧化自由基、脂质超氧化物等,诱导局部急性炎症反应,损伤病灶及其周围的脉络膜毛细血管、视网膜色素上皮以及光感受器细胞,导致部分脉络膜毛细血管血栓形成及血管闭塞。急性期后,闭塞的脉络膜毛细血管因血流灌注不足引起组织缺血缺氧,诱导血管内皮生长因子或血管内皮生长因子受体 3 等表达的失衡,促进了血管再渗漏和新生血管的发生^[7],影响视力预后。雷珠单抗是人源化重组抗 VEGF 单克隆抗体片段部分,可结合及阻滞所有检测到的 VEGF 异构体,减少血管的渗透性并抑制 CNV 形成。动物实验表明,该药可以穿透内界膜进入视网膜下间隙,目标为 CNV 生长处的 VEGF。且本研究分析显示联合治疗组并发视网膜出血的风险较高,也提示联合治疗组的视力预后可能较单独注药组差。②在降低 CRT 方面,2 种疗法对视网膜厚度的影响比较,差异无统计学意义。这表明,单药治疗和联合治疗降低视网膜厚度的作用相当,且 BCVA 所读取字母数目提高的量与 CRT 减少的量不相关,这与一些学者的观点一致^[18]。这可能与纳入的文献均把 CRT 增加 $>100\ \mu\text{m}$ 作为再治疗的标准之一有关。③在病灶大小方面,3 篇^[3-5]文献记录了 1 年后造影中病灶面积缩小,2 种疗法后病灶面积缩小量比较,差异无统计学意义。该结果表明,单独雷珠单抗和 PDT 联合雷珠单抗疗法缩小病灶、减轻渗漏的作用相当。这可能与纳入文献量较少有关。④在注药次数方面,从作用机理上来说,PDT 联合抗 VEGF 和(或)抗炎药物治疗,可以有效封闭新生血管,抑制 CNV 再形成,并可减少单种方法治疗的次数或减少单次治疗的剂量,目前已有相关文献报

道^[1-2,5]。但本研究分析治疗 1 年后 2 种疗法所需的平均注药次数比较,差异无统计学意义。这可能与纳入文献量较少、纳入的 2 篇文献^[1,5]均为小样本研究、未采用盲法、追加注药治疗的评估标准不完全相同等因素有关。(2)安全性:文献报道的安全性方面主要是视网膜出血、眼痛、眼充血等。3 篇^[3-5]文献记录了视网膜出血的例数,2 组结果比较,联合治疗组并发视网膜出血的风险较高,差异有统计学意义。比较上述 3 篇文献中对应的注药次数,联合治疗组的注药次数均少于单纯注药组;由此推测这可能是由于联合治疗组注药次数少,因此其抗 VEGF 作用较弱,视网膜下出血的可能性比单纯注药组高。沈朝兰等^[9]的系统评价中报道:单纯 PDT 治疗与 PDT 联合雷珠单抗治疗息肉样脉络膜血管病变比较,联合治疗组 PDT 治疗次数减少,视网膜下出血等相应并发症亦降低。这和本次 Meta 分析的结果亦有相似之处。但这需要更多的随机对照试验加以验证。眼内炎、葡萄膜炎、玻璃体积血等严重并发症及不良反应均无文献报道。这说明只要进行严格的随访及病情监控,2 种治疗湿性 AMD 的疗法还是安全可行的。

本系统评价存在着一定的局限性:(1)没有对未发表的文献及原数据进行收集。(2)纳入的 6 篇研究中,追加注药的评估标准不同,注药次数及频率不同,存在一定的偏倚,但考虑到目前临床无统一、标准的治疗方案,通过 Meta 分析比较单独雷珠单抗治疗和联合 PDT 治疗湿性 AMD 有一定的临床意义和应用价值。(3)根据黎晓新等关于中国老年性黄斑变性临床诊断治疗的最新共识^[20],PDT 更适用于典型性 CNV 患者,而抗 VEGF 治疗对各种类型 CNV 均适用,而本研究的患者虽大多为典型性 CNV,但均未交代 CNV 分型的例数,笼统地比较二者的疗效欠妥当。(4)虽然有 3 篇文献描述了不良反应的发生,但因不良反应没有统一的标准,故系统评价结果的论证强度不高。(5)本研究的患者均来自国外,湿性 AMD 的治疗效果可能因种族不同而存在差异,所以尚需要研究更多不同种族的患者来证明相关结论。(6)纳入的大部分文献为小样本随机对照研究,仅 2 篇为大样本随机对照研究;其中 6 篇描述了随机分组方法,2 篇未提及盲法,3 篇采用双盲,1 篇采用单盲;4 篇文献报道了退出和随访情况,但未提及意向治疗情况。因此总体方法学质量尚可,但目前可纳入的相关文献量有限,结果稳定性不高,结论尚需大样本临床随机对照试验证实。

综上所述,从目前发表的关于单独雷珠单抗和光动力疗法联合雷珠单抗治疗湿性年龄相关性黄斑

变性的短期临床随机对照试验结果来看, 单独雷珠单抗相比光动力学疗法联合雷珠单抗治疗湿性年龄相关性黄斑变性, 改善最佳矫正视力的效果更好, 但2种疗法在降低视网膜厚度、缩小病灶面积以及注药次数方面无明显差异。联合治疗组并发视网膜出血的风险较高, 但都能通过治疗控制。2种治疗方式的长期疗效如何, 尚需更多前瞻性、多中心、大样本的临床随机对照试验证实。

参考文献:

- [1] Krebs I, Vécsei Marlovits V, Bodenstorfer J, et al. Comparison of Ranibizumab monotherapy versus combination of Ranibizumab with photodynamic therapy with neovascular age-related macular degeneration[J]. *Acta Ophthalmol*, 2013, 91: e178-e183.
- [2] Williams PD, Callanan D, Solley W, et al. A prospective pilot study comparing combined intravitreal ranibizumab and half-fluence photodynamic therapy with ranibizumab monotherapy in the treatment of neovascular age-related macular degeneration [J]. *Clin Ophthalmol*, 2012, 6: 1519-1525.
- [3] Larsen M, Schmidt-Erfurth U, Lanzetta P, et al. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmology*, 2012, 119: 992-1000.
- [4] Kaiser PK, Boyer DS, Cruess AF, et al. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmology*, 2012, 119: 1001-1010.
- [5] Bashshur ZF, Schakal AR, El-Mollayess GM, et al. Ranibizumab monotherapy versus single-session verteporfin photodynamic therapy combined with as-needed ranibizumab treatment for the management of neovascular age-related macular degeneration[J]. *Retina*, 2011, 31: 636-644.
- [6] Vallance JH, Johnson B, Majid MA, et al. A randomised prospective double-masked exploratory study comparing combination photodynamic treatment and intravitreal ranibizumab vs intravitreal ranibizumab monotherapy in the treatment of neovascular age-related macular degeneration [J]. *Eye*, 2010, 24: 1561-1567.
- [7] Miller JW, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of a single treatment in phase 1 and 2 study[J]. *Arch Ophthalmol*, 1999, 117: 1161-1173.
- [8] Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Sickenberg M, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of retreatments in a phase 1 and 2 study[J]. *Arch Ophthalmol*, 1999, 117: 1177-1187.
- [9] Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report 1. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group[J]. *Arch Ophthalmol*, 1999, 117: 1329-1345.
- [10] Bressler NM. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials: TAP report 2[J]. *Arch Ophthalmol*, 2001, 119: 198-207.
- [11] Bressler NM, Arnold J, Benchaboune M, et al. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration: additional information regarding baseline lesion composition's impact on vision outcomes: TAP report No.3[J]. *Arch Ophthalmol*, 2002, 120: 1443-1454.
- [12] Kaiser PK. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 5-year results of two randomized clinical trials with an open-label extension: TAP Report N0.8[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2006, 244: 1132-1142.
- [13] Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355: 1419-1431.
- [14] Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355: 1432-1444.
- [15] Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. PIER Study year 1[J]. *Am J Ophthalmol*, 2008, 145: 239-248.
- [16] 汪枫桦, 孙晓东. 规范和优化临床诊疗实践, 提高老年性黄斑变性治疗水平: 英国皇家眼科学院老年性黄斑变性临床指南解读 [J]. *中华眼底病杂志*, 2012, 28: 436-440.
- [17] Schmidt-Erfurth U, Schlötzer-Schrehard U, Cursiefen C, et al. Influence of photodynamic therapy on the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 3, and pigment epithelial derived factor[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44: 4473-4480.
- [18] 杨继红, 师燕芸, Usha Charkrovarthy, 等. OCT对玻璃体腔内注射 Ranibizumab(Lucentis)治疗渗出性年龄相关性黄斑变性效果观察. 全国眼科医师大会, 2008.
- [19] 沈朝兰, 李楚, 朱晓波, 等. 光动力学疗法联合玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子制剂与单纯光动力学疗法治疗息肉样脉络膜血管病变的系统评价[J]. *中华眼底病杂志*, 2012, 28: 507-514.
- [20] 中华医学会眼科学分会眼底病学组中国老年性黄斑变性临床指南与临床路径制订委员会. 中国老年性黄斑变性临床诊断治疗路径[J]. *中华眼底病杂志*, 2013, 29: 343-345.

(收稿日期: 2013-12-25)

(本文编辑: 季魏红, 毛文明)