

眼科疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.001773

特发性息肉状脉络膜血管病变治疗研究进展

李 莎, 彭 惠

(重庆医科大学附属第一医院眼科、眼科学重庆市重点实验室、重庆市眼科研究所, 重庆 400016)

【摘要】特发性息肉状脉络膜血管病变(idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy, IPCV)是一种以脉络膜末端息肉样血管扩张、异常分支血管网形成为特点的视网膜疾病,常见的临床表现为视网膜下出血或液体积聚、持续性渗漏、反复发作的浆液性视网膜色素上皮脱离(pigment epithelial detachment, PED)或神经感觉层脱离。近年来,对于本病的治疗研究越发得到重视,也取得了不少进展。然而,IPCV 的最佳治疗仍然存在争议,本文将就这一问题对近年来发表的关于特发性息肉状脉络膜血管病变治疗方案的论文进行整理综述。

【关键词】特发性息肉样脉络膜血管病变;个体化治疗;联合疗法

【中图分类号】R774

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-01-08

Progress of treatment for idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy

Li Sha, Peng Hui

(Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University;
Chongqing Key Laboratory of Ophthalmology; Chongqing Eye Institute)

【Abstract】Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV) is a retinal disease which is characterized by the choroid presence of polyp-like lesions and branching vascular network (BVN). The clinical manifestations of PCV are subretinal hemorrhage or fluid accumulation, persistent leakage, recurrently serous pigment epithelial detachment (PED) or serous neurosensory detachment. In recent years, more attention has been paid to the treatment of the disease and considerable progress has been made, however, it remains just controversial enough to getting the best treatment of PCV. Aiming at the problem, this paper gives a brief review of the treatment of IPCV published in recent years.

【Key words】idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy; individualized therapy; combined therapy

特发性息肉状脉络膜血管病变简称息肉状脉络膜血管病变(polypoidal choroidal vasculopathy, PCV)是一种以脉络膜末端息肉样血管扩张、异常分支血管网(branching vascular network, BVN)形成为特点的视网膜疾病^[1],是以视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)脱离、神经上皮脱离、视网膜下出血为特征的渗出性黄斑病变。虽然 PCV 的临床特征与湿性老年性黄斑变性极其相似,但其临床诊断、最佳治疗方案的选择以及预后与湿性年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)存在较大差异。目前对其是年龄相关性黄斑变性的一种亚型还是一种独特临床个体这一问题,尚存在争议。

根据眼底表现、吲哚青绿血管造影(indocyanine green

angiography, ICGA)、病变大小和病程等方面,PCV 有不同分型。不同类型 PCV 患者的临床表现、疾病进程、治疗效果存在很大差异,因此根据不同类型进行个体化治疗并预测疾病进程具有重要意义。目前根据 ICGA 表现,将 PCV 分为 1、2 型是应用较为广泛的一种分类方法。含有明显 BVN 的 PCV 被称为“1 型 PCV”或“息肉样脉络膜新生血管”,BVN 依据形态可细分为伞型和耙型;而没有或仅有微弱 BVN 的则被称为“2 型 PCV”或“典型 PCV”^[2-4]。研究表明,1 型 PCV 通常因为 BVN 大且明显因而病灶较大,ICGA 上显示较小的息肉面积和较薄的脉络膜厚度^[3-4]。

目前 PCV 的治疗方法主要包括激光治疗、经瞳孔温热疗法(transpupillary thermotherapy, TTT)、光动力学疗法(photodynamic therapy, PDT)、抗新生血管药物治疗、联合疗法及针对并发症的手术治疗等。目前 PCV 治疗方案众多,但 PCV 总体预后仍不理想,且 PCV 的最佳治疗仍然存在争议,因此人们仍在积极探索 PCV 的不同治疗方案。随着对不同治疗方案研究的深入,发现个体化的治疗对提高 PCV 患者的视力及减轻经济负担极为重要。激光治疗 TTT、手术治疗等已

作者介绍:李 莎,Email:2425539754@qq.com,

研究方向:眼底病、眼外伤。

通信作者:彭 惠,Email:pengh9@sina.com。

基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(编号:81670881)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180530.1013.004.html>
(2018-05-30)

有较多文献介绍,且因其治疗的局限性,在临床上应用相对较少,故在此不做介绍。本文将着重分析 PDT、抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)治疗以及联合治疗等治疗方法,以期临床工作者制定个体化治疗方案提供依据。

1 光动力学疗法

PDT 利用光敏剂维替泊芬(Verteporfin)的光化学作用选择性封闭增生活跃的新生血管,其治疗机制被认为是一种诱导短期的脉络膜毛细血管灌注不足和长期的脉络膜血管重构,导致脉络膜淤血、血管渗透性降低,以及血管外渗漏的减少,其带来的治疗效果是息肉的消退。由于相较于温热激光, PDT 对视网膜的损伤较小,目前 PDT 主要用于黄斑区及黄斑附近 PCV 的治疗。在 PCV 治疗过程中,息肉是否消退非常重要,因为息肉的持续存在会明显增加复发出血和视网膜下液再出现的风险,因此, PDT 被认为是 PCV 治疗的一个重要组成部分。

长期随访发现 PDT 对视力维持及息肉病变复发的控制并不理想,而且存在潜在的副作用,包括 RPE 撕裂、视网膜下出血、瘢痕或萎缩,这是由脉络膜毛细血管闭塞引起的低氧损伤所致,这些均可能导致长期视力障碍。Lai 等^[9]曾报道在 PDT 治疗后出现视网膜功能和脉络膜循环的短暂性降低。有临床试验开始研究减量 PDT 是否可以和标准剂量 PDT 达到类似的效果,同时减少 PDT 产生的损害。有研究结果表明在采用 PDT 治疗 PCV 患者时,将 PDT 能量降低至一半(25 J/cm^2)治疗后患者最佳矫正视力(best-corrected visual acuity, BCVA)明显提高,并且副作用的发生率也有所减少^[6]。但是维替泊芬减量治疗的长期效果尚需大量的临床研究证实。

2 抗 VEGF 药物治疗

抗 VEGF 药物主要是通过抑制新生血管形成及减少新生血管渗漏发挥治疗作用。目前常用的抗 VEGF 药物有贝伐单抗(Bevacizumab, 商品名 Avastin)、雷珠单抗(Ranibizumab, 商品名 Lucentis)、阿柏西普(Aflibercept, 商品名 Eylea)和康柏西普(Conbercept, KH902)。在 PCV 的治疗研究中,一些研究已经证实抗 VEGF 单药治疗 PCV 有较好的效果^[7-9]。Hikichi 等^[10]对 PCV 患者进行 3+按需治疗(pro re nata, PRN)治疗,随访观察 6 年发现患者 BCVA 和视网膜中央凹厚度(central fovea thickness, CFT)得到明显改善。息肉的消退率在开始治疗 3 个月和 6 年时分别为 33.3%和 51.5%。这 6 年中平均每年的治疗次数分别为: 5.6 ± 2.4 (包括初始 3 个月的治疗)、 3.3 ± 2.2 , 3.3 ± 2.9 , 3.6 ± 3.2 , 3.5 ± 2.9 , 3.3 ± 2.7 。虽然在最终观察时发现约 47%的患者眼底仍有渗出性病变,但是 BCVA 的提高与有无渗出性改变无关,但存在视网膜水肿和黄斑区萎缩的患者视力预后较差。该研究结果证实了抗 VEGF 治疗能有效维持视力,同时也发现单用抗 VEGF 药在息肉消退率、BVNs 改善率以及延长的随访期内需要持续治疗等 3 方

面的局限性。

2.1 不同类型 PCV 对抗 VEGF 药物的反应

Nakai 等^[11]比较了 1 型 PCV 和 2 型 PCV 的抗 VEGF 治疗效果。结果显示 1 型 PCV 组在治疗后 BCVA 有显著改善, 2 型 PCV 组无显著变化。治疗 12 个月后各组的视网膜中央厚度(central retinal thickness, CRT)都有显著改善,但 2 组之间无显著性差异,期间 2 组接受再次注射抗 VEGF 药物的次数无明显差异。但仍有报道支持 1 型 PCV 在经过抗 VEGF 药物治疗后在提高视力及解剖结构方面优于 2 型 PCV。2 种不同类型 PCV 对抗 VEGF 治疗的不同反应可能与 2 个类型之间有不同遗传背景有关,其中 1 型 PCV 基因更接近典型的新生血管性 AMD。2 型 PCV 与 1 型 PCV 相比有较大的息肉病灶,而抗 VEGF 治疗通常会导致 PCV 息肉病变消退不充分,这可能是其容易复发的原因。另外有研究^[12]表明,息肉的数量可能会影响玻璃体腔内注射雷珠单抗的结果。这需要进行进一步的研究来揭示玻璃体腔内注射雷珠单抗在不同亚型 PCV 上起作用的实际机制。

1 型 PCV 中依据 BVN 形态可细分为伞型和靶型, Hwang 等^[13]针对 1 型 PCV 的这 2 种 BVN 类型分别观察其对抗 VEGF 治疗的反应。2 组黄斑 CFT 均有明显改善,但在 2 组中基线处最大息肉的大小(greatest linear dimension, GLD)(包括整个 BVN 和息肉病变)、BCVA 的基线和 BCVA 改善方面都没有区别。由于被纳入研究的例数较少,因此有必要对更大的研究人群进行进一步的研究,以评估这种分类对指导临床治疗的意义。综上所述,通过血管造影结果判断 PCV 分型从而选择适当的治疗方法,对未来 PCV 患者的个性化治疗可能有帮助。

2.2 治疗延长方案

治疗延长方案是一种个体化的方案,旨在通过确定最佳治疗间隔来减少患者就诊次数和注射抗 VEGF 药物次数。具体地说,在最初每月的注射治疗后,当视网膜渗出病变得得到解决,药物注射时间间隔就要延长。治疗延长方案与其他方案如固定剂量和 PRN 方案相比,在控制疾病活动和改善视力方面的效果,已在 AMD 患者中报道^[14-17]。Hosokawa 等^[18]与 Morimoto 等^[19]分别研究评估治疗延长方案在治疗 PCV 的效果。Hosokawa 等^[18]对 37 只眼采用治疗延长方案,观察 1 年:平均 BCVA、CRT 得到明显改善,73.0%的视网膜渗出病变得得到缓解,51.4%的息肉病变得到改善。第 1 年的注射次数为 7~12 次(平均 8.2 次;中值 7 次),就诊次数与第 1 年的注射次数相同。1 年注射间隔范围为 4~12 周。息肉的数量与 PCV 的无反应或复发有关,这可作为对不能继续延长治疗间隔的患者的预测指标之一。治疗延长方案不仅改善了 BCVA 和视网膜渗出的病变,而且延长了患者就诊时间和注射间隔。在通过抗 VEGF 药物改善视力及避免复发方面,积极的治疗延长方案比反应性的治疗方案如 PRN 方案更适合。Morimoto 等^[19]观察了 2 年的结果显示,在 BCVA 的收益与视网膜中央厚度的改善方面与 Hosokawa 等^[18]的研究结果一致。在该研究中也发现,基线脉络膜厚度与 2 年后脉络膜厚度的减少量呈正相关,与注射总数呈负相关。这些结果表明,较厚的脉络膜可能与 PCV 的渗出性变化有关。

3 联合治疗

3.1 抗 VEGF 药物与 PDT 联合治疗

与 PDT 或抗 VEGF 单一治疗相比,联合治疗在息肉的消退上具有协同作用,能更好地维持视敏性和视网膜的形态。Takayama 等^[20]对单一治疗组进行玻璃体腔内注射阿柏西普治疗与联合治疗组对照比较。在 1 年的时间内,2 组的 BCVA 提高、CRT、脉络膜厚度改变都有统计学意义,而且联合治疗比玻璃体腔内注药的单一疗法可以提高和维持视觉敏锐性和视网膜结构,同时能减少玻璃体腔内注药的次数。我国一篇 meta 分析^[21]通过对 21 篇关于 PDT 与玻璃体腔内注射抗 VEGF 制剂治疗息肉样脉络膜血管病变的研究发现,联合治疗组患眼息肉样病灶消退率、BCVA 均高于单纯 PDT 治疗组或单纯抗 VEGF 制剂组;单纯 PDT 治疗组患眼息肉样病灶再发率低于单纯抗 VEGF 制剂组;单纯抗 VEGF 制剂组患眼 BCVA 较单纯 PDT 治疗组高,不良事件发生率较单纯 PDT 治疗组低。最终得出结论:联合治疗疗效优于单纯 PDT 或单纯抗 VEGF 制剂治疗。

虽然 PDT 与抗 VEGF 结合已广泛应用于 PCV 治疗,并取得了良好的视觉效果,然而,玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物的最佳时间仍然存在争议。Zhao 等^[22]对患者在进行 PDT 治疗后 24~48 h 注射抗 VEGF 药物治疗。结果表明在 PDT 后 24~48 h 注射雷珠单抗注射液有效地稳定了 PCV 患者的视敏度。本篇文献的研究结果与该文献基于 22 个独立研究的 meta 分析结果都表明在 PDT 之后注射雷珠单抗比雷珠单抗之后再行 PDT 治疗的息肉的回归比例相对较高。在行 PDT 治疗 6 h 后 VEGF 水平会明显上调,24 h 后在 PDT 区域边缘观察到新生的新生血管。在 PDT 治疗 24h 后行抗 VEGF 的联合治疗将会对新生血管的出现产生相当大的抑制作用,同时可能有助于防止 PDT 治疗后复发性息肉导致的视网膜出血引起的严重视力下降。虽然报道了先 PDT 治疗后抗 VEGF 药物联合治疗的有效性,但需要更多的研究来显示玻璃体腔内注射联合 PDT 治疗的最优时间。

有研究开始尝试不同的方法来降低 PDT 所带来的风险。包括改变 PDT 使用的剂量或能量。联合治疗中,一些人通过减少 PDT 使用的剂量或能量从而降低风险,取得良好的效果^[23-25]。Wong 等^[26]对正常剂量 PDT (standard-dose photodynamic therapy, sd-PDT) 的联合治疗组与半剂量 PDT (half-dose photodynamic therapy, hd-PDT) 联合治疗组进行比较,结果表明 hd-PDT 组的最佳矫正视力明显改善 ($P=0.004$),而在 sd-PDT 组上没有达到统计学意义 ($P=0.256$)。在 hd-PDT 和 sd-PDT 中, CRT 的改善均达到统计学意义 ($P<0.001$)。第 1 次 PDT 治疗后的 hd-PDT 组息肉消退率比 sd-PDT 组较低,在 12 个月 2 组都实现了 100% 的息肉消退率,但分支血管网络仍然存在。与减少剂量的 PDT 相比,hd-PDT 更有效地诱导了视网膜下的液体再吸收,拥有更持久的效果,并具有等效的安全性。hd-PDT 和 sd-PDT 获得相应的息肉消退率,尽管在第 1 次息肉消退率低于 hd-PDT,但差异很小。当基线

BCVA 为 20/50 (logMAR 0.4) 或更好,或无 BVNs 且息肉数量 ≤ 3 个时,与 sd-PDT 治疗的患者相比,hd-PDT 治疗的患者在 12 个月后的改善效果显著。鉴于 sd-PDT 治疗后视力恶化的潜在风险,可以考虑对 BCVA 为 20/50 或更好的患者,或者在没有 BVNs 且只有 1~3 个息肉的患者可以采用 hd-PDT 治疗来降低风险,达到更好的治疗效果。这强调了根据基线 BCVA 和 ICGA 特征制定治疗策略的重要性。

3.2 三联疗法

研究证明抗 VEGF 治疗通过恢复正常的视网膜厚度而提高视觉功能,而 PDT 则促进息肉的消退。但眼内炎症性细胞因子可能在眼内升高,尤其是在视网膜下出血或黄斑水肿的情况下,PDT 应用可能会进一步延续眼内的炎症反应。因此,在 PCV 的治疗中,糖皮质激素可能是有用的,因为它们有对 VEGF 的轻度阻止和强大的抗炎作用。类固醇也能增强血管壁的屏障功能。玻璃体内糖皮质激素在控制继发于糖尿病、葡萄膜炎和视网膜静脉阻塞引起的黄斑水肿中被证明是有益的,其中炎症反应占主导作用。Ho 等^[27]先给予患者 PDT 治疗,在同一天分别给予玻璃体腔内注射 2 mg 阿柏西普和地塞米松 600 $\mu\text{g}/0.15\text{ mL}$ 。如果出现持续性或复发性的迹象,按需注射阿柏西普。在经过三联疗法的 1 年观察中,82% 的患者息肉消退,平均视力、CFT 均有明显改善;70.5% 的患者完全解决了视网膜色素上皮脱离。三联治疗方法与以往研究相比,可实现息肉回归,同时还发现黄斑厚度的快速减少,从而早期恢复视力,且接受注射的次数比其他文献中报告的要少。证明玻璃体腔内注射地塞米松和阿柏西普与 PDT 联合治疗,将会是一种更有效的治疗方法,在治疗 PCV 时能更快地恢复视力,并能更快地减少黄斑水肿。

为了探讨三联疗法对玻璃体腔内抗 VEGF 治疗无效患者的治疗效果,Sakai 等^[28]对确诊为 PCV 但对阿柏西普抵抗的患者采用了三联疗法,即 PDT、抗 VEGF 联合结膜囊下注射曲安奈德。在三联疗法后,平均 BCVA、CRT 明显改善。表明在以前对抗 VEGF 药物抵抗的眼中,三联疗法改善了 CRT。在三联疗法治疗后,视网膜色素上皮脱离的平均高度明显降低,OCT 所示在所有的眼都有视网膜内和(或)视网膜下液体完全吸收,息肉病灶完全消退。PDT 和注射抗 VEGF 药物和结膜囊下注射曲安奈德的平均治疗次数(包括最初的治疗方案)分别是 1.0、3.46 和 1.0。其中一只眼治疗过程中出现黄斑出血,一只眼出现 RPE 撕裂。三联治疗可以增加 PDT 联合玻璃体腔内注药治疗 PCV 的视觉改善。炎症可能是 PCV 病理生理学的一个关键因素,因此用曲安奈德的辅助治疗可以改善视力,降低再治疗的速度。综上所述,这些发现表明结膜囊下注射曲安奈德是一种有用且安全的辅助药物,可以增强 PCV 的治疗效果。因此,三联治疗可以通过显著减少 PCV 的视网膜色素上皮脱离的活动,从而达到良好的视觉和解剖学效果。此外,三联疗法能迅速降低 PCV 的疾病的活动性,从而产生良好的视觉效果,这对维持 PCV 良好的视觉结果起着重要作用。因此,建议耐 IVA 的 PCV 患者可尽早转换为三联疗法,以便解决渗出,减少额外的治疗次数,获得良好的视力。

4 展望

目前 PCV 在临床治疗上虽然取得了一定的效果,但对于 PCV 的治疗方案仍未达成一个有效的共识,而且针对不同患者的临床表现应采取个体化的治疗。希望通过更多大样本不同治疗方案的研究,对临床方案的个体化选择提供有力的依据,以期减少患者的经济负担,达到更好的视觉效果,维持患者的生活质量。

参考文献

- [1] Ciardella AP, Donsof IM, Huang SJ, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy[J]. *Surv Ophthalmol*, 2004, 49(1): 25–37.
- [2] Lim TH, Laude A, Tan CS. Polypoidal choroidal vasculopathy: an angiographic discussion[J]. *Eye (Lond)*, 2010, 24(3): 483–490.
- [3] Yuzawa M, Mori R, Kawamura A. The origins of polypoidal choroidal vasculopathy[J]. *Br J Ophthalmol*, 2005, 89(5): 602–607.
- [4] Kawamura A, Yuzawa M, Mori R, et al. Indocyanine green angiographic and optical coherence tomographic findings support classification of polypoidal choroidal vasculopathy into two types[J]. *Acta Ophthalmol*, 2013, 91(6): e474–481.
- [5] Lai TY, Chan WM, Lam DS. Transient reduction in retinal function revealed by multifocal electroretinogram after photodynamic therapy[J]. *Am J Ophthalmol*, 2004, 137(5): 826–833.
- [6] Yamashita A, Shiraga F, Shiragami C, et al. Two-year results of reduced-fluence photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy[J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 155(1): 96–102.
- [7] Kokame GT. Prospective evaluation of subretinal vessel location in polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) and response of hemorrhagic and exudative PCV to high-dose antiangiogenic therapy (an American Ophthalmological Society thesis)[J]. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 2014, 112: 74–93.
- [8] Oishi A, Kojima H, Mandai M, et al. Comparison of the effect of ranibizumab and verteporfin for polypoidal choroidal vasculopathy: 12-month LAPTOS study results[J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 156(4): 644–651.
- [9] Yong M, Zhou M, Deng G. Photodynamic therapy versus anti-vascular endothelial growth factor agents for polypoidal choroidal vasculopathy: a meta-analysis[J]. *BMC Ophthalmol*, 2015, 15: 82.
- [10] 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.
- [11] Nakai S, Honda S, Miki A, et al. Comparison of the 12-month outcomes of intravitreal ranibizumab between two angiographic subtypes of polypoidal choroidal vasculopathy[J]. *Ophthalmologica*, 2017, 237(3): 123–127.
- [12] Suzuki M, Nagai N, Shinoda H, et al. Distinct responsiveness to intravitreal ranibizumab therapy in polypoidal choroidal vasculopathy with single or multiple polyps[J]. *Am J Ophthalmol*, 2016, 166: 52–59.
- [13] Hwang HJ, Kim JH, Chang YS, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy with feeder vessels: characteristics, fellow eye findings, and long-term treatment outcomes[J]. *Korean J Ophthalmol*, 2017, 31(3): 230–239.
- [14] Abedi F, Wickremasinghe S, Islam AF, et al. Anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration: a treat-and-extend protocol over 2 years[J]. *Retina*, 2014, 34(8): 1531–1538.
- [15] 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.
- [16] Wykoff CC, Croft DE, Brown DM, et al. Prospective trial of treat-and-extend versus monthly dosing for neovascular age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(12): 2514–2522.
- [17] Arnold JJ, Campain A, Barthelmes D, et al. Two-year outcomes of “treat and extend” intravitreal therapy for neovascular age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(6): 1212–1219.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Takayama K, Kaneko H, Kataoka K, et al. Comparison between 1-year outcomes of aflibercept with and without photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy: retrospective observation study[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0176100.
- [21] 杨景元, 王尔茜, 陈有信. 光动力疗法与玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子抑制剂治疗息肉样脉络膜血管病变的 meta 分析[J]. *中华眼底病杂志*, 2016, 30(1): 73–78.
- [22] Zhao M, Zhou HY, Xu J, et al. Combined photodynamic therapy and ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy: a 2-year result and systematic review[J]. *Int J Ophthalmol*, 2017, 10(3): 413–422.
- [23] Fan NW, Lau LI, Chen SJ, et al. Comparison of the effect of reduced-fluence photodynamic therapy with intravitreal bevacizumab and standard-fluence alone for polypoidal choroidal vasculopathy[J]. *J Chin Med Assoc*, 2014, 77(2): 101–107.
- [24] Byon IS, Kwon HJ, Kim SI, et al. Reduced-fluence photodynamic therapy in polypoidal choroidal vasculopathy nonresponsive to ranibizumab[J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2014, 45(6): 534–541.
- [25] Sakurai M, Baba T, Kitahashi M, et al. One-year results of intravitreal ranibizumab combined with reduced-fluence photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy[J]. *Clin Ophthalmol*, 2014, 8: 235–241.
- [26] Wong IY, Shi X, Gangwani R, et al. One-year results of half-versus standard-dose photodynamic therapy combined with ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy[J]. *Retina*, 2018, 38(4): 725–730.
- [27] Ho M, Woo DC, Chan VC, et al. Treatment of polypoidal choroidal vasculopathy by photodynamic therapy, aflibercept and dexamethasone triple therapy[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36870.
- [28] Sakai T, Kato N, Kubota M, et al. Effects of photodynamic therapy plus intravitreal aflibercept with subtenon triamcinolone injections for aflibercept-resistant polypoidal choroidal vasculopathy[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 255(8): 1565–1571.

(责任编辑: 方 济)