

# 光动力疗法联合抗血管内皮生长因子药物治疗脉络膜新生血管的进展

刘洋,黎蕾

基金项目:上海市自然科学基金(No. 12ZR1405000)

作者单位:(200031)中国上海市,复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科

作者简介:刘洋,在读博士研究生,研究方向:眼底病。

通讯作者:黎蕾,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:眼底病。  
drllilei@163.com

收稿日期:2016-08-18 修回日期:2016-10-09

## Progress of photodynamic therapy combined with anti-VEGF for patients with choroidal neovascularization

Yang Liu, Lei Li

Foundation item: Natural Science Foundation Project of Shanghai (No. 12ZR1405000)

Department of Ophthalmology, Eye and ENT Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China

Correspondence to: Lei Li. Department of Ophthalmology, Eye and ENT Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China. drllilei@163.com

Received: 2016-08-18 Accepted: 2016-10-09

### Abstract

• Choroidal neovascularization (CNV) is a common severe complication of ocular fundus diseases, with great potentiality to cause blindness. The treatments of CNV include photodynamic therapy (PDT) and anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy. However, PDT produces little visual benefits, and may result in ischemia, inflammatory responses, even the secondary expressions of VEGF. Anti-VEGF therapy sustained visual efficiency by repeated injections, causing economic burden and adverse effects related to injection. Recently, PDT combined with anti-VEGF therapy has progressed in laboratory and clinical research. Therefore, the combined modality therapy became one of the treatment options for CNV. In order to reduce the side effects of mono-therapy, further study is required to determine appropriate combinations and dosage.

• KEYWORDS: choroidal neovascularization; photodynamic therapy; anti-vascular endothelial growth factor; combined modality therapy

Citation: Liu Y, Li L. Progress of photodynamic therapy combined with anti-VEGF for patients with choroidal neovascularization. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(11):2048-2052

### 摘要

脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)是多种眼底病致盲的主要原因,好发于黄斑区,严重影响中心视力。CNV常用治疗包括相对选择性治疗——光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)、选择性治疗——抗血管内皮生长因子(anti-vascular endothelial growth factor, VEGF)药物。但PDT治疗后视力不提高,还可上调VEGF的表达,继发炎症反应;抗VEGF药物需多次注射以维持疗效,进而带来不良反应的风险和经济负担。目前,PDT联合抗VEGF药物治疗CNV在基础与临床研究方面均取得一定进展,使得联合疗法成为CNV治疗的选择之一。为了减少治疗后的不良反应,实施联合疗法时是否变更PDT治疗参数需要进一步研究。

关键词:脉络膜新生血管;光动力疗法;抗血管内皮生长因子;联合治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.11.16

引用:刘洋,黎蕾.光动力疗法联合抗血管内皮生长因子药物治疗脉络膜新生血管的进展.国际眼科杂志2016;16(11):2048-2052

### 0 引言

脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)是多种眼底病致盲的主要原因。CNV好发于黄斑区,主要是来自脉络膜的血管穿过Bruch膜进入视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)或神经上皮,由于其管壁结构不良,通透性极高,易引起出血或渗出,最终形成盘状瘢痕,严重影响中心视力<sup>[1]</sup>。CNV最常见于渗出型老年性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)和病理性近视。在50岁以上的CNV患者中,渗出型AMD致盲率占AMD的80%~90%<sup>[2]</sup>,随着社会老龄化进程加剧,估计至2020年,全球约有750万65岁以上老年人因AMD而失明<sup>[3]</sup>。我国人口老龄化问题正在加剧,CNV逐渐成为我国新产生盲人的主要原因<sup>[4]</sup>。50岁以下CNV患者中,病理性近视占62%<sup>[5]</sup>,我国是近视大国,近视患者超过3亿,其中病理性近视有1000万<sup>[6]</sup>,5%~10%的病理性近视最终会发生CNV<sup>[7-8]</sup>,造成中心视力丧失<sup>[9]</sup>。因此CNV致盲正越来越成为突出的公共卫生问题。组织病理学研究发现CNV有两个组成部分<sup>[10]</sup>:血管成份和血管外成份,血管成份是主要部分,血管外成份包括炎症细胞和间质细胞。

临床上采用的CNV治疗方法中对两种成份非选择性的激光光凝、经瞳孔温热疗法和视网膜下CNV剥除术,由于可造成邻近脉络膜和视网膜的损伤,只能用于特定的病例。针对CNV中血管外成份的治疗主要是皮质类固醇激素,一般与其它方法联合应用。针对CNV中血管成份的治疗包括:相对选择性治疗——光动力疗法(photodynamic

therapy, PDT)、选择性治疗——抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物,两者通过不同的机制抑制血管成份。对血管成份的抑制,不仅能降低出血和渗出的风险,而且能降低血管外成份中其它类型细胞侵入引起炎症和瘢痕的风险。

## 1 治疗机制

**1.1 光动力疗法机制** 2000年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准 Verteporfin PDT 用于治疗 CNV。PDT 治疗 CNV 的机制是:光敏剂 Verteporfin 在血流中与低密度脂蛋白结合,相对选择性地积聚在富含低密度脂蛋白受体的新生血管内皮细胞中,通过特定波长(689nm)激光照射,在氧存在的情况下,通过 I 型和 II 型光化学反应产生具有细胞毒作用的单线态氧等活性氧(reactive oxygen species, ROS),直接杀伤新生血管内皮细胞,启动凝血机制,促进血栓形成<sup>[11]</sup>。因而 PDT 可以相对选择性地封闭 CNV 的血管成份,而其上的 Bruch 膜、RPE 和视网膜神经上皮层等邻近组织很少受影响。

理想的 PDT 作用是使新生血管内皮细胞凋亡而不致坏死,从而不引起明显的炎症反应,而研究表明:光敏剂激活后的反应除了与光敏剂的特性、光敏剂在亚细胞器上的定位和靶细胞类型有关外,还与 PDT 治疗参数的大小(包括光敏剂剂量和激光流量)密切相关,随着 PDT 治疗参数的增加,从细胞凋亡过渡到细胞坏死<sup>[12]</sup>。在中心性浆液性脉络膜视网膜病变(central serous chorioretinopathy, CSC)和息肉样脉络膜血管病变(polypoidal choroidal vasculopathy, PCV)的 PDT 治疗中发现:采用标准剂量的光敏剂加上标准流量的激光,可能产生并发症;而采用降低光敏剂剂量或激光流量的方法,预后较好<sup>[13-14]</sup>。

PDT 抑制 CNV 渗漏和稳定视力的疗效已被多个大规模临床研究<sup>[15-17]</sup>证实,但是很少有治疗后患者视力提高的报道,原因可能是目前的常规 PDT 治疗后对邻近组织特别是视网膜色素上皮层的损伤,并且这些损伤是剂量依赖性的;还可能与 PDT 治疗后急性炎症反应,如白细胞浸润,炎症因子单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein, MCP)1、白细胞介素(interleukin, IL)1 $\beta$ 、IL-6 等分泌的增加<sup>[18]</sup>,多次治疗后可能导致瘢痕形成。另外许多研究显示:PDT 治疗时直接耗氧,或间接由于治疗后激光照射区域脉络膜的低灌注,造成局部组织缺氧,继而 VEGF 等上调<sup>[19-20]</sup>,可能是治疗后 CNV 容易复发、需要多次治疗的主要原因<sup>[21]</sup>。

**1.2 PDT 参数的改良** 理想 PDT 疗法是最大程度的增强封闭异常血管的作用,同时减少对正常组织的影响。通过改变 PDT 治疗参数可以产生改良的 PDT 作用。曾有文献报道通过缩短光敏剂注射时间,提高目标治疗部位的生物分布浓度,以期提高疗效,但发现该疗法明显降低了视网膜敏感度,长期观察可发现 RPE 细胞受损<sup>[22-23]</sup>。目前,临床常见 PDT 治疗参数的改变主要是降低剂量(涉及光敏剂剂量和激光流量)。常见的降低激光流量的方案主要有两种,其一是缩短曝光时间,其二是降低激光功率但维持标准的曝光时间。临床降低激光流量 PDT 常用于 CSC 的治疗,包括 1/2 流量<sup>[24]</sup>、1/4 流量<sup>[25]</sup>等;改变光敏剂剂量也是常用的方法,包括 1/2 剂量<sup>[26]</sup>、1/3 剂量<sup>[27]</sup>等;也可以同时改变激光流量及光敏剂剂量,如 1/2 流量联合 1/2 剂量等<sup>[28]</sup>。另外,在 PCV 的 PDT 治疗中,降低激光流量(1/2 流量),1a 和 2a 的结果显示可以有效地提高和维

持视力<sup>[29-30]</sup>。但是目前针对 CNV 的单独 PDT 治疗,还没有改良 PDT 参数的报道。

**1.3 抗血管内皮生长因子药物作用机制** 近年来研究发现<sup>[31]</sup>: VEGF 分子家族有 7 个成员: VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E、VEGF-F 和胎盘生长因子,其中 VEGF-A 是 CNV 等新生血管生成启动过程中的关键选择性生长因子,VEGF-A 与其特异性受体结合后具有刺激血管内皮细胞增殖和提高血管通透性的功能<sup>[32]</sup>。研究显示抗 VEGF 药物在治疗 CNV 方面具有抑制 CNV 生长和渗漏、减轻视网膜水肿、提高视力的作用。该类药物包括: bevacizumab、pegaptanib、ranibizumab、 aflibercept、康柏西普。Bevacizumab 是美国 FDA 于 2004-02 批准的首个抗 VEGF 抗体药物,为人源化的抗 VEGF 的单克隆抗体,早期用于结直肠癌的治疗,后引入 CNV 的治疗,研究表明 bevacizumab 可以抑制异常血管的渗漏,降低视网膜厚度,提升视力,但缺乏大规模的临床试验<sup>[33]</sup>; pegaptanib 是 VEGF 异构体 165 拮抗剂,于 2004-12 被美国 FDA 批准用于渗出型 CNV 的治疗,可以抑制新生血管生长,但临床疗效相对较差; ranibizumab 是人源化的抗 VEGF 的单克隆抗体的活性片段<sup>[34]</sup>,于 2006-06 被美国 FDA 批准用于 CNV 的治疗,可以结合阻滞 VEGF 异构体,减少新生血管的渗透性并抑制 CNV 生长; aflibercept 是人胞外结构域 VEGF 受体 1、2 和人 IgG FC 片段的重组融合蛋白<sup>[35]</sup>,于 2011-11 上市,能广谱作用于 VEGF 家族,降低血管通透性,抑制 CNV 生长;康柏西普是中国自主研发的首个用于眼部的抗 VEGF 药物<sup>[35]</sup>,是中国仓鼠卵巢细胞表达系统生产的重组融合蛋白,由人血管内皮生长因子 VEGF 受体 1 中的免疫球蛋白样区域 2 和 VEGF 受体 2 中的免疫球蛋白样区域 3 和 4,与人免疫球蛋白 FC 片段经过融合而成,能够结合 VEGF-A 所有亚型、VEGF-B 及胎盘生长因子,研究表明玻璃体腔注射康柏西普可以治疗渗出型 AMD,有效提高视力;我国 SFDA 也分别于 2011 年和 2013 年批准 ranibizumab 和康柏西普用于治疗渗出型 CNV。这些药物在多个多中心临床试验<sup>[36-38]</sup>或个案报道中证实有抑制 CNV、稳定或提高渗出型 AMD 患者视力的疗效<sup>[39-42]</sup>。

抗 VEGF 抗体虽可短时间内阻止 CNV 继续生长,但已经存在的异常新生血管不会消退;另外,临床观察表明:视力提高与给药频率有关,需要进行频繁的眼内注射,间隔时间不超过 2mo<sup>[43]</sup>。频繁用药,增加了玻璃体腔注射并发症发生及药物本身引起全身和局部副作用的风险<sup>[44]</sup>,会给医疗机构增加大量的工作;其累积治疗费用相当高昂,也会给患者和社会造成巨大的经济负担。

**1.4 联合治疗机制** CNV 的发生发展类似其它血管新生(angiogenesis),是由促血管新生因子和抗血管新生因子参与、存在着反馈和控制机制,调节不同因子之间的相互作用,涉及发生、发展和存活的一个多阶段复杂过程。单一治疗方法往往不能完全抑制 CNV 的发展。两种或两种以上方法的联合治疗由于针对 CNV 的不同组成成份,可能同时抑制血管新生、炎症和纤维化;或通过不同的机制针对同一组份,理论上能提高总的疗效;而且由于每一种方法的剂量相对降低并且副作用不重叠,能减轻不良反应。

## 2 联合治疗研究

**2.1 体外实验和动物实验** Zuluaga 等<sup>[45]</sup>进行了鸡胚尿囊素膜的相关实验,通过 PDT 制造缺血再灌注模型,诱发尿囊素膜在 PDT 照射部位产生新生血管,运用抗 VEGF 处



理,观察抗 VEGF 中和 PDT 诱发 VEGF 表达上调的反应,结果发现抗 VEGF 可以明显抑制 PDT 后 VEGF 上调诱发的新生血管。Wang 等研究采用脂质体包裹我国自主研制的光敏剂(福大賽因)靶向光动力疗法联合抗-VEGF 药物(索拉非尼)对于 HUVEC 细胞和大鼠 CNV 模型具有治疗作用,而对正常 ARPE-19 细胞和大鼠视网膜是安全的<sup>[46]</sup>。

## 2.2 临床研究

**2.2.1 适应症** 目前 PDT 联合抗 VEGF 药物治疗主要用于息肉样脉络膜血管病变 PCV 的治疗,也可用于 AMD 的治疗。

### 2.2.2 疗效

**2.2.2.1 标准剂量的联合治疗** EVEREST 试验是一项多中心随机对照临床试验,比较单纯 PDT、ranibizumab 与 PDT 联合,ranibizumab 疗法对 PCV 的疗效,随访 6mo,结果显示在病灶回退、BCVA 提升等方面,单纯 PDT 和联合治疗组差异无统计学意义,但优于单纯 ranibizumab<sup>[47]</sup>。Lee 等<sup>[48]</sup>比较了 PDT 单纯治疗或联合 bevacizumab 治疗 PCV 随访了 24mo 的结果,发现联合疗法优于单纯 PDT 治疗,联合组视力提升更加明显。

研究表明 PDT 和抗 VEGF 药物的联合应用较单独应用能提高 AMD 的疗效并减少治疗次数:一项为期 2a 的 PDT 联合 ranibizumab 治疗 AMD 的 I/II 多中心随机单盲对照临床试验结果显示:联合治疗效果优于单独 PDT 治疗(患者视力稳定或提高,CNV 病灶生长和渗漏减轻,PDT 再次治疗的次数减少)<sup>[49-50]</sup>。Rishi 等<sup>[51]</sup>报道了 PDT 联合 ranibizumab/bevacizumab 与单一疗法(PDT、ranibizumab、bevacizumab)治疗 CNV 的回顾研究,治疗后平均随访 33mo,结果发现联合组具有更高的回退率且视力提升显著。也有不少短期随访的联合治疗研究观察到了相似的结果。国内 PDT 联合 bevacizumab 或 ranibizumab 治疗 AMD 的初步临床应用也取得了较好的疗效<sup>[52-53]</sup>。

**2.2.2.2 VEGF 抗体联合低剂量 PDT 治疗** Sagong 等<sup>[54]</sup>对 16 例 PCV 患者行 bevacizumab 联合半流量 PDT 治疗,治疗后随访 1a 的结果显示这种治疗方法能提供疗效和降低并发症。Chen 等<sup>[55]</sup>将 7 例渗出性 AMD 患者分成假 PDT(2 例)、20% 流量 PDT(2 例)、40% 流量 PDT(3 例)分别联合 0.5mg 的 ranibizumab 注射(3 + PRN),1a 随访结果显示:20% 流量 PDT 的病例治疗后 7d 脉络膜低灌注轻微,4wk 消退(阈值剂量);40% 流量 PDT 的病例治疗后 7d 脉络膜低灌注明显,持续 12mo。结论是当联合 ranibizumab 时,大约 20% 是 PDT 的阈值流量,致轻微和短暂的脉络膜低灌注;40% 流量引起较持久和严重的低灌注。但尽管有低灌注,没有患眼视力下降和需要再治疗,提示较高流量的 PDT 还是需要的,可以减少抗-VEGF 的注射次数。

有研究对初治的 AMD 继发 CNV 的患者随访 1a,比较单独 ranibizumab 疗法和半流量 PDT 联合 ranibizumab 疗法的疗效,结果表明半流量 PDT 联合 ranibizumab 疗法与单独每月注射 ranibizumab 的视力情况相当,而且联合组的 ranibizumab 注射次数较单一疗法组为少<sup>[56]</sup>。

一项针对 AMD 的 1/2 流量 PDT 联合 ranibizumab 的单中心、非随机、非盲、非对照的临床试验,随访 2a,结果 48% 的患者视力稳定或提高<sup>[57]</sup>,显示这种联合治疗方法是有效的。另一项单中心、随机、双盲、对照临床试验比较

了 1/2 或 1/4 流量 PDT 联合 bevacizumab 和单独 bevacizumab 治疗 AMD,随访 6mo,结果联合治疗组达到相同疗效,但治疗次数减少<sup>[58]</sup>。但是,这些研究结果是否具有普遍意义仍有待探讨。

## 3 展望

PDT 只能封闭成熟的血管结构,而抗 VEGF 抗体只能抑制新生血管的进程<sup>[59]</sup>;此外由 PDT 诱发的缺血缺氧可以导致促血管生成因子尤其是 VEGF 的表达上调<sup>[60]</sup>;临床研究证明,PDT 联合抗 VEGF 药物可以提高 CNV 治疗的疗效、减轻 PDT 的副作用、降低费用(减少抗 VEGF 药物用药的次数和 PDT 的量)。抗 VEGF 对血管内皮细胞有许多作用,其中之一是促进细胞增殖与生存抑制细胞凋亡,相反,抑制 VEGF,可能抑制增殖促进凋亡。因此,从理论上来说,PDT 与抗 VEGF 药物联合应用对于促进新生血管内皮细胞凋亡方面具有协同作用。

此外,CNV 发生发展过程中本身有炎症反应,PDT 剂量过大也会造成坏死,引起炎症,常伴有 VEGF 的表达上调,那么抗 VEGF 药物是否具有抗炎作用?有研究表明,抗 VEGF 可以抑制白细胞的浸润和进入视网膜内,推断抗 VEGF 具有抗炎的作用<sup>[61]</sup>,也有文献报道抗 VEGF 可有效缓解慢性炎症状态的干眼病的临床表现<sup>[62]</sup>,但也有研究表明葡萄膜炎诱发的 CNV 眼,球内注射抗 VEGF 并不能有效抗炎<sup>[63]</sup>,所以对于抗 VEGF 是否具有抗炎的作用还需要大量的研究来证明,如果抗 VEGF 可以抗炎,那么两者联合,PDT 治疗后的急性炎症反应是否可以被一定程度的抑制,进而在抗炎方面起到协同作用?或者通过改良 PDT 参数,减少 PDT 后炎症反应的程度,与抗 VEGF 协同,进一步发挥联合疗法的优势,使不良反应最大程度地减少,这些问题都需要进一步研究。

### 参考文献

- 1 Green W, Wilson D. Choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1986;93(9):1169-1176
- 2 Ferris F, Fine S, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984; 102(11):1640-1642
- 3 Pizzarello L. The dimensions of the problem of eye disease among elderly. *Ophthalmology* 1987; 94(9):1191-1195
- 4 邹海东,张哲,许迅,等.上海市北新泾街道老年人低视力和盲的流行病学调查. *中华眼科杂志* 2002; 38(12):744-746
- 5 Cohen S, Laroche A, Leguen Y, et al. Etiology of choroidal neovascularization in young patients. *Ophthalmology* 1996; 103(8):1231-1244
- 6 汪芳润. 近视眼研究的现状与存在问题. *中华眼科杂志* 2003; 39(6):381-384
- 7 Grossniklaus H, Green W. Pathologic findings in pathologic myopia. *Retina* 1992; 12(2):127-133
- 8 Ohno-Matsui K, Yoshida T. Myopic choroidal neovascularization: natural course and treatment. *Curr Opin Ophthalmol* 2004; 15(3):197-202
- 9 Secretan M, Kuhn D, Soubrane G, et al. Long-term visual outcome of choroidal neovascularization in pathologic myopia: natural history and laser treatment. *Eur J Ophthalmol* 1997; 7(4):307-316
- 10 Grossniklaus H, Ling J, Wallace T, et al. Macrophage and retinal pigment epithelium expression of angiogenic cytokines in choroidal neovascularization. *Mol Vis* 2002;21(8):119-126
- 11 Josefsen L, Boyle R. Photodynamic therapy and the development of metal-based photosensitisers. *Metal-Based Drugs* 2008;9,11:1-23
- 12 Nagata S, Obana A, Gohto Y, et al. Necrotic and apoptotic cell death

of human malignant melanoma cells following photodynamic therapy using an amphiphilic photosensitizer, ATX-S10(Na). *Lasers Surg Med* 2003; 33(1):64-70

13 刘洋, 黎蕾, 徐格致, 等. 半剂量光动力疗法治疗慢性中心性浆液性脉络膜视网膜病变二年的疗效评估. *中华眼科杂志* 2016;52(5): 328-334

14 Yamashita A, Shiraga F, Shiragami C, *et al.* One-year results of reduced-fluence photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2010; 149(3): 465-471

15 Bressler N. 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. *Arch Ophthalmol* 2001; 119(2): 198-207

16 Verteporfin In Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration; two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization - verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol* 2001;131(5): 541-560

17 Visudyne In Minimally Classic CNV (VIM) Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal minimally classic choroidal neovascularization in age-related macular degeneration; 2-year results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2005;123(4): 448-457

18 She H, Nakazawa T, Matsubara A, *et al.* Photoreceptor protection after photodynamic therapy using dexamethasone in a rat model of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(11): 5008-5014

19 Schmidt E, Schlotzer S, Cursiefen C, *et al.* Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 3, and pigment epithelium-derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(10): 4473-4480

20 Tatar O, Adam A, Shinoda K, *et al.* Expression of VEGF and PEDF in choroidal neovascular membranes following verteporfin photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol* 2006; 142(1): 95-104

21 黎晓新, 赵明威. 我国近五年眼底病诊疗技术进展. *中华眼科杂志* 2010; 46(10): 900-905

22 Michels S, Hansmann F, Geitzenauer W, *et al.* Influence of treatment parameters on selectivity of verteporfin therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(1):371-376

23 Sandell J, Zhu T. A review of *in-vivo* optical properties of human tissues and its impact on PDT. *J Biophotonics* 2011;4(11-12):773-787

24 Reibaldi M, Cardascia N, Longo A, *et al.* Standard-fluence versus low-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy: a nonrandomized clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2010;149(2): 307-315

25 Butler A, Fung A, Merkur A, *et al.* Very minimal fluence photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Can J Ophthalmol* 2012;47(1): 42-44

26 Chan W, Lai T, Lai R, *et al.* Safety enhanced photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy: one-year results of a prospective study. *Retina* 2008;28(1):85-93

27 Zhao M, Zhang F, Chan Y, *et al.* A 50% vs 30% dose of verteporfin (photodynamic therapy) for acute central serous chorioretinopathy one-year results of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(3): 333-340

28 Liu C, Chen L, Tsai SH, *et al.* Half-dose verteporfin combined with half-fluence photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *J Ocular Pharmacology Therapeutics* 2014; 30(5):400-405

29 Yamashita A, Shiraga F, Shiragami C, *et al.* One-year results of reduced-fluence photodynamic therapy for polypoidal choroidal

vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2010; 149(3): 465-471

30 Yamashita A, Shiraga F, Shiragami C, *et al.* Two-year results of reduced-fluence photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2013; 155(1): 96-102

31 徐如霞, 师燕雯, 李静, 等. 血管内皮生长因子及其受体在眼科的应用研究进展. *国际眼科纵览* 2014;38(2):123-128

32 Tomanek J. VEGF family members regulate myocardial tubulogenesis and coronary artery formation in the embryo. *Circul Res*2006;98(7):947-953

33 赵明威. 脉络膜新生血管的治疗现状与进展. *中华眼科杂志* 2007;43(10):957-960

34 Yazdi M, Faramarzi M, Nikfar S, *et al.* Ranibizumab and aflibercept for the treatment of wet age-related macular degeneration. *Expert Opin Biol Ther* 2015;15(9):1349-1358

35 余岚, 陈长征, 易佐慧子, 等. 玻璃体腔注射康柏西普治疗渗出型老年性黄斑变性的疗效观察. *中华眼底病杂志* 2015; 31(3):256-259

36 Rosenfeld J, Brown M, Heier S, *et al.* MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355(14): 1419-1431

37 Brown D, Kaiser P, Michels M, *et al.* ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355(14): 1432-1444

38 Heier J, Antoszyk A, Pavan P, *et al.* Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a phase I/II multicenter, controlled, multidose study. *Ophthalmology* 2006; 113(4): 633-642

39 戴虹, 杨絮, 喻晓兵, 等. 抗血管内皮生长因子单克隆抗体 ranibizumab 治疗渗出型老年性黄斑变性临床观察. *中华眼底病杂志* 2008; 24(3):160-163

40 李晓陵, 何守志, 王炜, 等. 抗血管内皮生长因子单克隆抗体 ranibizumab 治疗渗出型老年性黄斑变性的一年疗效观察. *中华眼底病杂志* 2011; 27(6):515-519

41 杨诚, 于珊珊, 周焕娇, 等. 抗血管内皮生长因子单克隆抗体 bevacizumab 治疗渗出型老年性黄斑变性疗效观察及无效病例分析. *中华眼底病杂志* 2011; 27(6):529-533

42 路航, 崔璟琳, 董辉, 等. 康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性的临床疗效观察. *中华眼科杂志* 2015;51(11):818-821

43 王雨生, 侯慧媛. 重视抗血管内皮生长因子疗法在渗出型老年性黄斑变性治疗应用中的问题. *中华眼底病杂志* 2010; 26(1): 6-8

44 张卯年. 关注抗血管内皮生长因子药物治疗眼部新生血管疾病的潜在风险. *中华眼底病杂志* 2010; 26(1): 2-5

45 Zuluaga M, Mailhos C, Robinson G, *et al.* Synergies of VEGF inhibition and photodynamic therapy in the treatment of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(4): 1767-1772

46 Nowak P, Weiss A, Beijnum RV, *et al.* Angiostatic kinase inhibitors to sustain photodynamic angio-occlusion. *J Cell Mol Med* 2012;16(7): 1553-1562

47 Koh A, Lee WK, Chen L, *et al.* EVEREST study: efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2012;32(8):1453-1464

48 Lee Y, Yang C, Yang C, *et al.* Photodynamic therapy with or without intravitreal bevacizumab for polypoidal choroidal vasculopathy: two years of follow-up. *Am J Ophthalmol* 2012;154(5):872-880

49 Heier J, Boyer D, Ciulla T, *et al.* FOCUS Study Group. Combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS study. *Arch Ophthalmol* 2006; 124(11):1532-1542

50 Andrew N, Tuomi L, Chung C, *et al.* FOCUS Study Group. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in

neovascular age-related macular degeneration(FOCUS): year 2 results. *Am J Ophthalmol* 2008; 145(5): 862-874

51 Rishi E, Rishi P, Sharma V, et al. Long-term outcomes of combination photodynamic therapy with ranibizumab or bevacizumab for treatment of wet age-related macular degeneration. *Oman J Ophthalmol* 2016;9(2):87-92

52 胡忆群, 李加青, 文峰, 等. 光动力疗法联合玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子单克隆抗体 bevacizumab 治疗渗出型老年性黄斑变性的临床观察. *中华眼底病杂志* 2008; 24(3): 164-167

53 毛羽, 周海英, 高丽琴, 等. 抗血管内皮生长因子药物玻璃体腔注射以及联合光动力疗法治疗渗出型老年性黄斑变性疗效观察. *中华眼底病杂志* 2011; 27(6): 520-524

54 Sagong M, Lim S, Chang W. Reduced-fluence photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2012; 153(5):873-882

55 Chen E, Brown DM, Wong TP, et al. Lucentis using visudyne study: determining the threshold-dose fluence of verteporfin photodynamic therapy combined with intravitreal ranibizumab for exudative macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2010;5(4):1073-1079

56 Kaiser P, Boyer D, Cruess A, et al. DENALI Study Group. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month results of the DENALI study. *Ophthalmology* 2012 ;119(5):1001-1010

57 Spielberg L, Leys A. Treatment of neovascular age-related macular degeneration with a variable ranibizumab dosing regimen and one-time reduced-fluence photodynamic therapy: the TORPEDO trial at 2 years. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248(7): 943-956

58 Potter M, Claudio C, Szabo S. A randomised trial of bevacizumab and reduced light dose photodynamic therapy in age-related macular degeneration: the VIA study. *Br J Ophthalmol* 2010; 94(2): 174-179

59 Jian L, Panpan Y, Wen X. Current choroidal neovascularization treatment. *Ophthalmologica* 2013;230(2):55-61

60 Schmidt U, Schlotzer U, Cursiefen C, et al. Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 3, and pigment epithelium-derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(10): 4473-4480

61 Nakao S. Impact of anti-VEGF therapy on the cellular microenvironment in retinal angiogenesis. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2014;118(11):943-952

62 Xiaodan J, Huibin L, Weiqiang Q. Efficiency and safety of subconjunctival injection of anti-VEGF agent-bevacizumab-in treating dry eye. *Drug Des Devel Ther* 2015;12(9): 3043-3050

63 Gulati N, Forooghian F, Lieberman R, et al. Vascular endothelial growth factor inhibition in uveitis: a systematic review. *Br J Ophthalmol* 2011;95(2):162-165