

【应用研究】

胡军平 杨华 李国栋 陈静 李冬莉 蔡宁 龚翊 庞文毅 袁玲

[Abstract] **Objective** To evaluate the macular visual field changes in patients with neovascular age-related macular degeneration (AMD) after combined photodynamic therapy (PDT) and intravitreal injection of ranibizumab. **Methods** Twenty-eight eyes of 26 patients with neovascular AMD were recruited in this prospective, interventional study. Each patient was treated with one session of PDT and one intravitreal injection of ranibizumab 3 days later. Retreatment with intravitreal injection of ranibizumab was performed according to predefined criteria. Best corrected visual acuity (BCVA), 10-2 Humphrey visual field testing, central foveal thickness (CFT), leakage on fundus fluorescence angiography (FFA) and indocyanine green angiography (ICGA) were compared between baseline and 1 month, 3 months and 6 months after the combined treatment. **Results** Compared with before treatment (BCVA: 0.12 ± 0.09), BCVA was significantly improved at 1 month, 3 months and 6 months after treatment, which were 0.22 ± 0.07 ($P = 0.029$), 0.26 ± 0.07 ($P = 0.004$) and 0.24 ± 0.08 ($P = 0.015$), respectively. Compared with before treatment (458.27 ± 27.38) μm , CFT was significantly reduced at 1 month, 3 months and 6 months after treatment, which were (264.09 ± 28.40) μm ($P = 0.000$), (273.45 ± 24.89) μm ($P = 0.000$) and (286.54 ± 26.39) μm ($P = 0.000$), respectively. Compared with before treatment (20.25 ± 3.12) dB, visual field parameters 10°MS was significantly improved at 1 month, 3 months and 6 months after treatment, which were (24.33 ± 3.20) dB ($P = 0.015$), (24.54 ± 3.25) dB ($P = 0.010$) and (26.89 ± 3.46) dB ($P = 0.000$), respectively. Compared with before treatment (19.49 ± 4.66) dB, visual field parameters 4°MS was significantly improved at 1 month, 3 months and 6 months after treatment, which were (23.66 ± 4.23) dB ($P = 0.024$), (23.40 ± 4.49) dB ($P = 0.034$) and (25.93 ± 4.43) dB ($P = 0.001$), respectively. Compared with before treatment (-11.98 ± 3.18) dB, MD was significantly improved at 1 month, 3 months and 6 months after treatment, which were (-7.60 ± 3.24) dB ($P = 0.008$), (-7.72 ± 3.51) dB ($P = 0.010$) and (-6.29 ± 3.21) dB ($P = 0.001$), respectively. And compared with before treatment (3.34 ± 1.04), PSD was significantly improved at 1 month, 3 months and 6 months after treatment, which were 5.44 ± 1.53 ($P = 0.013$), 5.78 ± 1.82 ($P = 0.004$), and 6.88 ± 1.65 ($P = 0.000$), respectively. There was modest negative correlation between BCVA and CFT ($r = -0.297$, $P = 0.005$), CFT and 10°MS ($r = -0.385$, $P = 0.000$), CFT and MD ($r = -0.193$, $P = 0.033$). **Conclusion** Macular visual field improvement can be achieved by combined PDT and intravitreal injection of ranibizumab. Central macular visual field may be useful in evaluating treatment efficacy in neovascular AMD patients.

【关键词】 年龄相关性黄斑变性;光动力疗法;雷珠单抗;视野

【摘要】 目的 评价光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)联合玻璃体内注射雷珠单抗治疗湿性年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration AMD)后患者黄斑区中心视野的变化情况。方法 本研究纳入湿性AMD患者26例(28眼),每例患者予以1次维替泊芬联合PDT后3 d再给予玻璃体内注射雷珠单抗治疗,然后根据患者治疗后1个月、3个月、6个月的最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、Humphrey 10-2 中心视野检查、黄斑中心凹厚度(central foveal thickness, CFT)、眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)及吲哚青绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)的渗漏情况决定是否需再次玻璃体内注射雷珠单抗。结果 联合治疗后1个月、3个月、6个月,湿性AMD患者的BCVA明显提高,分别为 0.22 ± 0.07 、 0.26 ± 0.07 、 0.24 ± 0.08 ($P=0.029$ 、 0.004 、 0.015),而治疗前BCVA为 0.12 ± 0.09 ;CFT显著降低,分别为(264.09 ± 28.40) μm 、(273.45 ± 24.89) μm 、(286.54 ± 26.39) μm (均为 $P=0.000$),而治疗前CFT为(458.27 ± 27.38) μm ;中心视野 10° 范围内的平均敏感度(mean sensitivity, MS)增加了,分别为(24.33 ± 3.20) dB、(24.54 ± 3.25) dB、(26.89 ± 3.46) dB ($P=0.015$ 、 0.010 、 0.000),而治疗前的MS为(20.25 ± 3.12) dB; 4° 范围内MS增加了,分别为(23.66 ± 4.23) dB、(23.40 ± 4.49) dB、(25.93 ± 4.43) dB ($P=0.024$ 、 0.034 、 0.001),而治疗前 4° 范围内MS是(19.49 ± 4.66) dB;视野平均缺损(mean deviation, MD)降低了,分别为(-7.60 ± 3.24) dB、(-7.72 ± 3.51) dB、(-6.29 ± 3.21) dB ($P=0.008$ 、 0.010 、 0.001),而治疗前MD为(-11.98 ± 3.18) dB。模式标准差增加了,分别是 5.44 ± 1.53 、 5.78 ± 1.82 、 6.88 ± 1.65 ($P=0.013$ 、 0.004 、 0.000),而治疗前模式标准差为 3.34 ± 1.04 。所有的数据均提示黄斑区的功能有好转。此外,BCVA和CFT($r=-0.297$, $P=0.005$)、CFT和中心视野 10° 范围内的MS($r=-0.385$, $P=0.000$)、CFT和视野的MD($r=-0.193$, $P=0.033$)两两之间存在一定的负相关关系。结论 黄斑区中心 Humphrey 视野指数的改变可用于评估 PDT 联合玻璃体内注射雷珠单抗治疗湿性 AMD 后患者视功能的改变。

在发达国家的65岁以上的人群中,年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是致盲的首要病因^[1]。AMD可分为干性和湿性两型。使用光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)治疗湿性AMD后会引起促血管生成因子和炎症因子的表达增加,这些因子使得PDT治疗后不利于患者视敏度的恢复。因此,具有抗血管增生及抗炎作用的药物与PDT联合是治疗湿性AMD并解决PDT治疗后视力恢复问题的理想途径^[2]。目前,对新生血管性AMD的视网膜解剖异常和视功能的改变已经进行了深入的研究。眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)、吲哚青绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)和光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)通常被用来评估解剖学上的变化,而视野是评估AMD患者视网膜功能的一个重要的辅助检查^[3],有研究显示早期AMD患者的中心视野灵敏度降低^[4]。因此,雷珠单抗已被证实能够提高新生血管性AMD患者的视网膜微视野的敏感度^[5]。本研究我们观察了新生血管性AMD患者采用雷珠单抗玻璃体内注射联合PDT治疗前后黄斑区中心视野的变化情况,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 该研究为前瞻性研究,收集2011年4月到2012年12月在我院眼科进行持续治疗、确诊为新生血管性AMD的患者26例(28眼),其中男17例(18眼),女9例(10眼),年龄55~81(71.5 ± 7.0)岁。新生血管性AMD患者的纳入标准是:(1) ≥ 50 岁的老年人;(2)近期具有中心视力丧失和视物变形,由FFA、ICGA和OCT证实为黄斑中心凹下典型性脉络膜新生血管(choroidal neovascular, CNV),伴有活动性病变,并且病灶范围 ≥ 2 PD的患者。排除标准:(1)微小病灶或隐匿性CNV,非AMD性CNV(如病理性近视的黄斑病变);(2)存在其他视网膜疾病(如息肉状脉络膜血管病变、干性

AMD);(3)以前应用过抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物的患者,玻璃体内注射过曲安奈德或缓释激素的患者;以前接受过PDT或激光光凝治疗的患者;(4)黄斑中心凹下纤维化、瘢痕形成或萎缩的患者;(5)有高血压或青光眼的患者;(6)有内眼手术史者;(7)有葡萄膜炎病史的患者。所有患者都进行了全面的眼科检查,包括使用Snellen视力表测量最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、裂隙灯检查、Goldmann 压平式眼压检查和眼底检查。

1.2 方法 OCT测量每例患者术前和术后1个月、3个月、6个月随访时的黄斑中心凹厚度(central foveal thickness, CFT)。使用Humphrey视野分析仪10-2检测程序的SITA标准阈值程序,对每例患者术前以及术后随访时进行视野检查。视野检测采用III号白色视标,背景亮度为31.5 asb。当固视丢失率 $<15\%$ 、假阳性 $<20\%$ 、假阴性 $<20\%$ 时,被认为检测结果具有可靠性。分析视野参数:中央视野 10° 范围的平均敏感度(mean sensitivity, MS):68个点单纯阈值敏感度各点数值相加除以68所得; 4° 范围的MS:16个点单纯阈值敏感度各点数值相加除以16所得;平均缺损(mean deviation, MD):计算机自动生成;模式标准差(pattern standard deviation, PSD):计算机自动生成。我们通过以上几项指标来进行计算和分析。明确诊断并取得患者知情同意后,给予患者1次维替泊芬联合PDT治疗,维替泊芬的静脉注射剂量为 $6 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 体表面积,作用时间为15 min,注射10 min后给予PDT治疗,其参数为波长689 nm,光强度 $600 \text{ mW} \cdot \text{cm}^{-2}$,持续时间83 s,光密度 $50 \text{ J} \cdot \text{cm}^{-2}$ 。患者在接受PDT治疗后3 d予以玻璃体内注射0.5 mg雷珠单抗。如果满足下列条件之一:CFT持续增加,出现新的出血、新的典型性CNV和(或)注射雷珠单抗后1个月复查OCT视网膜积液持续存在者将再次给予玻璃体内注射雷珠单抗治疗。26例(28眼)新生血管性AMD患者被

纳入本研究。所有患者雷珠单抗的注射次数为(3.1±2.0)次。

1.3 统计学方法 本研究采用SPSS 13.0 软件进行统计学分析,所有的数据均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。主要观察指标进行正态性检验,术前和术后3次随访主要的测量结果使用单因素方差分析比较, t 检验用于两个时间点的比较,线性相关模型用于评估任意两个主要观察指标之间的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后 BCVA 比较 联合治疗后,BCVA 显著改善($F = 3.45, P = 0.020$);治疗前 BCVA 为 0.12 ± 0.09 ,联合治疗后1个月、3个月和6个月分别提高至 $0.22 \pm 0.07(P = 0.029)$ 、 $0.26 \pm 0.07(P = 0.004)$ 和 $0.24 \pm 0.08(P = 0.015)$ 。

2.2 治疗前后 CFT 比较 联合治疗后,黄斑 CFT 显著变薄($F = 12.59, P = 0.000$);在联合治疗1个月、3个月和6个月后的随访研究中,患者术前的CFT 由(458.27 ± 27.38) μm 分别下降到(264.09 ± 28.40) $\mu m(P = 0.000)$ 、(273.45 ± 24.89) $\mu m(P = 0.000)$ 和(286.54 ± 26.39) $\mu m(P = 0.000)$ 。

2.3 治疗前后视野比较 (1)视野10°范围内的MS:联合治疗后,视野10°范围内的MS 显著改善($F = 5.70, P = 0.001$)。联合治疗后1个月、3个月和6个月的随访研究中,视野10°的MS 由术前的(20.25 ± 3.12)dB 分别提高到(24.33 ± 3.20)dB

表1 各项测量结果治疗前后的两两间的P值比较
Table 1 Comparison of P value of main outcome measures

Variable	Baseline vs 1 month	Baseline vs 3 months	Baseline vs 6 months	1 month vs 3 months	1 month vs 6 months	3 months vs 6 months
BCVA	0.029	0.004	0.015	0.467	0.794	0.641
CFT	0.000	0.000	0.000	0.800	0.543	0.723
MD	0.008	0.010	0.001	0.941	0.421	0.380
10°MS	0.015	0.010	0.000	0.898	0.120	0.153
4°MS	0.024	0.034	0.001	0.886	0.214	0.167
PSD	0.013	0.004	0.000	0.686	0.084	0.183

3 讨论

玻璃体内注射雷珠单抗治疗新生血管性AMD 的CNV 可减少CNV 的渗漏和减轻黄斑水肿,促进脱离的视网膜色素上皮细胞复位,保存或改善现有的视力。PDT 也被证明治疗新生血管性AMD 中的典型性CNV 是有效的,它可以有效地稳定和减缓CNV 引起的中心视力丧失^[5-6],同时相比单独使用雷珠单抗,联合治疗能减少玻璃体内雷珠单抗注射的次数^[2]。在本研究中,PDT 与雷珠单抗联合治疗1个月、3个月和6个月后,BCVA 显著提高,并能在术后3个月和6个月保持在相同的水平。CFT 在治疗1个月后显著降低,在术后3个月和6个月有小幅回退。本研究中的BCVA 和CFT 变化与国外学者研究结果类似^[7]。因此,通过PDT 联合玻璃体内注射雷珠单抗

($P = 0.015$)、(24.54 ± 3.25)dB($P = 0.010$)和(26.89 ± 3.46)dB($P = 0.000$)。视野10°范围内的MS 在术后随访的两两比较中差异无统计学意义($P > 0.05$;见表1)。(2)视野4°范围内的MS:联合治疗后,视野4°范围内的MS 也有显著改善。在联合治疗后1个月、3个月和6个月的随访研究中,视野4°的MS 由术前(19.49 ± 4.66)dB 分别提高到(23.66 ± 4.23)dB($P = 0.024$)、(23.40 ± 4.49)dB($P = 0.034$)和(25.93 ± 4.43)dB($P = 0.001$)。视野4°的MS 术后随访的两两比较中差异也无统计学意义($P > 0.05$;见表1)。(3)MD:联合治疗后MD 的绝对值显著降低。术前的MD 为(-11.98 ± 3.18)dB,联合治疗后1个月、3个月和6个月MD 分别为(-7.60 ± 3.24)dB($P = 0.008$)、(-7.72 ± 3.51)dB($P = 0.010$)和(-6.29 ± 3.21)dB($P = 0.001$),在术后随访的任意两个时间的差异无统计学意义($P > 0.05$;见表1)。(4)PSD:联合治疗提高了中心视野PSD($F = 6.44, P = 0.001$)。术前的PSD 为 3.34 ± 1.04 ,联合治疗后1个月、3个月和6个月PSD 分别为 $5.44 \pm 1.53(P = 0.013)$ 、 $5.78 \pm 1.82(P = 0.004)$ 和 $6.88 \pm 1.65(P = 0.000)$ 。在术后随访的任意两个时间的PSD 的差异无统计学意义($P > 0.05$;见表1)。

2.4 两变量间的相关性分析 BCVA 和CFT($r = -0.297, P = 0.005$)之间,在CFT 和10°范围内的MS($r = -0.385, P = 0.000$)之间,在CFT 和MD($r = -0.193, P = 0.033$)之间均存在一定的负相关关系。

治疗新生血管性AMD 能有效闭塞已形成的病理性CNV 并阻止其复发和再生,改善和稳定患者的视力。

视力是通常用来评估视网膜黄斑功能的指标。同时,很多辅助检查也可用于监测视网膜黄斑的视功能,如对比敏感度检查、视网膜电图和视觉诱发电位^[8-10]、Humphrey 视野计的10-2 检测程序以及自动微视野计等,也通常用于评价黄斑区的视功能^[5-9]。视野检测可用来对AMD 患者提供大量区别于BCVA 的不同信息^[11-12]。在AMD 患者中,中心暗点面积和BCVA 的改变被认为是最能说明其病变进展的两个独立的参数^[13]。Humphrey 视野计的10-2 程序可以在观察到眼底改变之前检测到黄斑部细微的功能改变,自动微视野计也一样^[14-15]。在本研究中,视野10°和4°范围内的MS 在联合治疗后1个月得到了显著改善,3个月后仍保持稳定,6个月后可进一步提

高。以前的研究表明,有更大的融合性软性玻璃膜疣的患者,视野 10° 范围内的MS下降更明显^[4]。Acton等^[3]观察到病情更严重的AMD患者,其视野 10° 范围内的MS下降更多,根据病情的严重程度,他将AMD分为4期:0~1期患者的视野 10° 范围内的MS与年龄匹配的健康对照组相同;2~3期AMD患者的视野 10° 范围内的MS轻度降低;4期AMD患者的视野 10° 范围内的MS明显降低,而且研究人员还发现,在这些患者 5° 以内的中心视野存在中心暗点。这些结果表明,进展期AMD患者在 10° 、 5° 的视野范围内MS降低更多。在本研究中,联合治疗后,患者视野 10° 和 4° 范围内的MS、BCVA及CFT明显改善。此外,视野 10° 和 4° 范围内的MS模式改变彼此重合。这些结果表明,晚期AMD患者经过联合治疗后,中央 10° 和 4° 区域内的视网膜功能同时得到了改善。而且Squirrell等^[12]的一项研究表明,联合治疗对视网膜功能改善不仅局限于黄斑中心凹和旁中心凹区域。

在本研究中,黄斑中心凹周围 10° 范围的MD的绝对值在联合治疗1个月后显著降低,3个月后保持稳定,并在6个月后缓慢改善。PSD的改变也有同样的趋势。MD表示所有测试点的平均值偏差,作为一个整体来反映患者的视野。PSD通过分析视野表面形状来量化局部敏感度的损失,因此反映局部的不规则性。在早期青光眼中,视野缺损是局限性的,通常MD的绝对值低和PSD高;在晚期青光眼中,视野缺损是弥漫性的,通常MD的绝对值高和PSD低^[16]。MD常被用于检测青光眼患者和某些视网膜色素变性患者或脉络膜视网膜炎患者视野缺损的进展情况^[17-19]。Acton等^[3]研究发现 10° 范围内视野MD的绝对值降低和 10° 范围内视野PSD增加取决于AMD患者疾病的严重程度,进展期的AMD患者的MD的绝对值较高,PSD也较高。在本研究中,联合治疗后 10° 范围内视野MD的模式改变与 10° 范围内视野MS是一致的。这表明中央 10° 区域内的视网膜功能有所改善。但是,治疗后PSD增加表明,黄斑区敏感度的提高不是普遍的。视网膜功能可在不同区域内以不同的速率恢复。Squirrell等^[12]也提出玻璃体内注射雷珠单抗成功治疗新生血管性AMD的患者其黄斑区视网膜功能的改善并非是一致的。他们也发现,治疗前损伤越严重的区域,在治疗后改善越明显。治疗后视网膜功能的非均匀变化的机制可能需要进一步调查。

CFT的改变已被广泛用来评价新生血管性AMD的治疗效果^[20-21]。在本研究中,BCVA和CFT、CFT和 10° 范围内视野的MS、CFT和MD存在一定的负相关性,这表明CFT的减少可以部分解释治疗后黄斑功能的变化,然而,却不能解释大部分功能的改善。此外,以往的研究显示^[22-23],新生血管性AMD患者接受玻璃体内注射雷珠单抗后,患者的BCVA、

视网膜的敏感性和CFT之间没有相关性,视网膜下积液或出血可导致光感受器死亡^[24-25],由于新生血管渗漏所致的长时间视网膜内水肿可能损坏Müller细胞和其他视网膜细胞^[26-27]。因此,在一些成功治愈的新生血管性AMD的患者中,视觉功能的改善与形态变化并不同步。

然而,本研究也存在一定的局限性,本研究使用的联合治疗并非当前治疗新生血管性AMD的标准,主要是针对黄斑区活动性病灶面积 ≥ 2 PD的患者。样本量小以及进行患者自身治疗前后的对比可能会影响结果的真实性。同时,自动微视野计可能是评估性黄斑视野更好的方法,结合FFA/ICGA图像和OCT黄斑厚度图像进行视野的分析,将是一个更直接的演示功能和形态变化的方法。此外,本研究随访时间比较短,所以其结果只能反映短期变化,而不是长期效果。

总之,目前的研究表明,PDT联合玻璃体内注射雷珠单抗的治疗具有改善新生血管性AMD患者的BCVA、CFT及黄斑视野的短期效应。黄斑中心视野可能是评估AMD患者黄斑功能的有效方法之一。

参考文献

- Ferris FL 3rd. Senile macular degeneration: review of epidemiologic features[J]. *Am J Epidemiol*, 1983, 118(2): 132-151.
- Heier JS, Brown DM, Chong V. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(12): 2537-2548.
- Acton JH, Gibson JM, Cubbage RP. Quantification of visual field loss in age-related macular degeneration[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e39944.
- Midena E, Degli Angeli C, Blarzino MC, Valenti M, Segato T. Macular function impairment in eyes with early age-related macular degeneration[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1997, 38(2): 469-477.
- Cho HJ, Kim CG, Yoo SJ. Retinal functional changes measured by microperimetry in neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab[J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 155(1): 118-126.
- Bressler NM. 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(2): 198-207.
- Parravano M, Parisi V, Ziccardi L. Single-session photodynamic therapy combined with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a comprehensive functional retinal assessment[J]. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol*, 2013, 127(3): 217-225.
- Binns AM, Margrain TH. Evaluating retinal function in age-related maculopathy with the ERG photostress test[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(6): 2806-2813.
- Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy[J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(2): 415-422.
- Parisi V, Falsini B. Electrophysiological evaluation of the macular cone system: focal electroretinography and visual evoked potentials after photostress[J]. *Semin Ophthalmol*, 1998, 13(4): 178-188.
- Anderson AJ, Johnson CA, Werner JS. Measuring visual function in age-related macular degeneration with frequency-doubling (matrix) perimetry[J]. *Optom Vis Sci*, 2011, 88(7): 806-815.
- Squirrell DM, Mawer NP, Mody CH, Brand CS. Visual outcome after intravitreal ranibizumab for wet age-related macular degeneration: a comparison between best-corrected visual acuity and microperimetry[J]. *Retina*, 2010, 30(3): 436-442.
- Cacho I, Dickinson CM, Smith HJ, Harper RA. Clinical impair-

ment measures and reading performance in a large age-related macular degeneration group [J]. *Optom Vis Sci*, 2010, 87 (5): 344-349.

14 Anderson C, Blaha GR, Marx JL. Humphrey visual field findings in hydroxychloroquine toxicity [J]. *Eye*, 2011, 25 (12): 1535-1545.

15 Lima VC, Prata TS, De Moraes CG. A comparison between microperimetry and standard achromatic perimetry of the central visual field in eyes with glaucomatous paracentral visual-field defects [J]. *Br J Ophthalmol*, 2010, 94 (1): 64-67.

16 Bosworth CF, Sample PA, Johnson CA, Weinreb RN. Current practice with standard automated perimetry [J]. *Semin Ophthalmol*, 2000, 15 (4): 172-181.

17 Birch MK, Wishart PK, O'Donnell NP. Determining progressive visual field loss in serial Humphrey visual fields [J]. *Ophthalmology*, 1995, 102 (8): 1227-1234.

18 Hirakawa H, Iijima H, Gohdo T, Imai M, Tsukahara S. Progression of defects in the central 10-degree visual field of patients with retinitis pigmentosa and choroideremia [J]. *Am J Ophthalmol*, 1999, 127 (4): 436-442.

19 Wild JM, Hutchings N, Hussey MK, Flanagan JG, Trope GE. Pointwise univariate linear regression of perimetric sensitivity against follow-up time in glaucoma [J]. *Ophthalmology*, 1997, 104 (5): 808-815.

20 Kaiser PK, Boyer DS, Cruess AF, Slakter JS, Pilz S. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month results of the DENALI study [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119 (5): 1001-1010.

21 Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration [J]. *Am J Ophthalmol*, 2007, 143 (4): 566-583.

22 Parravano M, Oddone F, Tedeschi M. Retinal functional changes measured by microperimetry in neovascular age-related macular degeneration patients treated with ranibizumab [J]. *Retina*, 2009, 29 (3): 329-334.

23 Parravano M, Oddone F, Tedeschi M. Retinal functional changes measured by microperimetry in neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab: 24-month results [J]. *Retina*, 2010, 30 (7): 1017-1024.

24 Miller JW. Treatment of age-related macular degeneration: beyond VEGF [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2010, 54 (6): 523-528.

25 Notomi S, Hisatomi T, Murakami Y. Dynamic increase in extracellular ATP accelerates photoreceptor cell apoptosis via ligation of P2RX7 in subretinal hemorrhage [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (1): e53338.

26 Yanoff M, Fine BS, Brucker AJ, Eagle RC Jr. Pathology of human cystoid macular edema [J]. *Surv Ophthalmol*, 1984, 28 (Suppl): 505-511.

27 Fine BS, Brucker AJ. Macular edema and cystoid macular edema [J]. *Am J Ophthalmol*, 1981, 92 (4): 466-481.

(上接第 1038 页)

参考文献

1 Moschos MM, Armakolas A, Philippou A, Pissimissis N, Panteleakou Z, Nezos A, et al. Expression of the insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and type I IGF receptor mRNAs in human HLE-B3 lens epithelial cells [J]. *In Vivo*, 2011, 25 (2): 179-184.

2 Basu S, Rajakaruna S, De Arcangelis A, Zhang L, Georges-Labouesse E, Menko AS. $\alpha 6$ integrin transactivates insulin-like growth factor receptor-1 (IGF-1R) to regulate caspase-3-mediated lens epithelial cell differentiation initiation [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289 (7): 3842-3855.

3 Shi X, Li X, Chen L, Wang C. Analysis of somatostatin receptors and somatostatin promoter methylation in human gastric cancer [J]. *Oncol Lett*, 2013, 6 (6): 1794-1798.

4 Zhang L, Yu S, Duan Z, Wang Q, Tian G, Tian Y, et al. Treatment of liver cancer in mice by the intratumoral injection of an octreotide-based temperature sensitive gel [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 33 (1): 117-127.

5 Liu Y, Jiang L, Mu Y. Somatostatin receptor subtypes 2 and 5 are associated with better survival in operable hepatitis B-related hepatocellular carcinoma following octreotide long-acting release treatment [J]. *Oncol Lett*, 2013, 6 (3): 821-828.

6 Veenstra ML, de Herder WW, Feelders RA, Hofland LJ. Targeting the somatostatin receptor in pituitary and neuroendocrine tumors [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2013, 17 (11): 1329-1343.

7 Fan Y, Song X, Du H, Luo C, Wang X, Yang X et al. Down-regulation of miR-29c in human bladder cancer and the inhibition of proliferation in T24 cell via PI3K-AKT pathway [J]. *Med Oncol*, 2014, 31 (7): 65.

8 冯希敏, 张凤妍, 祁颖. LY294002 对 bFGF 诱导的兔晶状体上皮细胞增生的影响 [J]. *眼科研究*, 2010, 28 (5): 412-415.

9 冯希敏, 张凤妍, 张岩. 奥曲肽对 bFGF 诱导的兔晶状体上皮细胞增殖的影响 [J]. *眼科新进展*, 2010, 30 (11): 1029-1035.

10 Xu J, Jia L, Ma H, Li Y, Ma Z, Zhao Y. Axl gene knockdown inhibits the metastasis properties of hepatocellular carcinoma via PI3K/Akt-PAK1 signal pathway [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35 (4): 3809-3817.

11 Zhang B, Yin C, Li H, Shi L, Liu N, Sun Y, et al. Nir1 promotes invasion of breast cancer cells by binding to chemokine (C-C motif) ligand 18 through the PI3K/Akt/GSK3 β /Snail signalling pathway [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49 (18): 3900-3913.

12 Chen Z, Yang L, Liu Y, Tang A, Li X, Zhang J, et al. LY294002 and Rapamycin promote coxsackievirus-induced cytopathic effect and apoptosis via inhibition of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 385 (1-2): 169-177.

13 Li M, Zhou X, Mei J, Geng X, Zhou Y, Zhang W, et al. Study on the activity of the signaling pathways regulating hepatocytes from G0 phase into G1 phase during rat liver regeneration. [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2014, 19 (2): 181-200.

14 李超, 钱新华, 千新来. 黄芪多糖对人红白血病 K562 细胞增殖的抑制作用及机制 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29 (12): 936-939.