●论

# 不同影像学检查在湿性老年性黄斑变性诊断、分型中的特点比较

龚静文 蒋劲 王秋 赵治 方丽华

【摘要】目的 对比观察湿性老年性黄斑变性(wAMD)患者的脉络膜新生血管(CNV)在眼底荧光血管造影(FFA)、频域光学相 干断层成像技术(SD-OCT)和光学相干断层扫描血管造影(OCTA)下的成像特点,寻找它们之间的相关性,同时在 OCTA 下定性观察 CNV 血管网的形态特征及周边脉络膜血流情况。 方法 收集 wAMD 患者 40 例 40 眼,所有患者均行眼底照相、FFA、SD-OCT 和 OCTA 检查。对比观察 wAMD 患者的 CNV 在 FFA、SD-OCT 和 OCTA 下检查图像特征,同时在 OCTA 下定性观察 CNV 血管网的形 态特征及周边脉络膜血流情况。 结果 在 FFA 上表现为典型性 CNV,SD-OCT 以 II 型 CNV 为主;OCTA 下显示的血流信号位于视 网膜色素上皮层之上,在外网膜层可见黄斑区边界清楚的、团状的高反射信号,CNV 血管周围均可见形态不规则的低信号影。在 FFA 上表现为隐匿性 CNV,SD-OCT 以 I 型及混合型 CNV 为主;而 OCTA 下显示的血流信号位于视网膜色素上皮和布鲁赫膜之间,CNV 周围常伴有低密度晕,并呈现出不同的形态,且 CNV 形态在 OCTA 上比 FFA 显示得更清晰。在 OCTA 下根据 CNV 血管结构及成分, 将 I 型 wAMD 患者的 CNV 分为 5 种类型:纤维状血管团型(41.0%)、毛细血管团型(13.6%)、枯树型(13.6%)、局部血管扩张型 (13.6%)及不明分型(18.2%)。而 II 型 CNV 的血管网表现较为一致,均由细小微血管组成,未见较粗大的主干血管。 结论 OCTA 能清晰地显示 CNV 血管形态,OCTA 作为实时无创的血管观测技术,将成为传统眼底血管造影的一项补充甚至替代的检查方式,有助 于提高对眼底血管性疾病的认识。

【关键词】 湿性老年性黄斑变性 脉络膜新生血管 光学相千断层扫描血管造影 眼底荧光血管造影

Multimodal imaging examination for diagnosis of wet age-related macular degeneration and its classification GONG Jingwen, JIANG Jin, WANG Qiu, et al. Department of Ophthalmology, Zhejiang Provincial People's Hospital (People's Hospital of Hangzhou Medical College), Hangzhou 310014, China

[ Abstract ] Objective To compare multimodal imaging examination in detecting choroidal neovascularization (CNV) in wet age-related macular degeneration(wAMD). Methods 40 patients(40 eyes) with CNV secondary to wAMD were retrospectively reviewed. All patients underwent color fundus photographs, fundus fluorescein angiography (FFA), spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT), fundus and optical coherence tomography angiography (OCTA) for CNV. The morphological characteristics detected by different imaging techniques were compared. At the same time, the morphological characteristics of CNV and peripheral choroidal blood flow were observed qualitatively under OCTA. Results Most of the typical CNV showed by FFA was type II CNV on SD-OCT. The blood flow signal was above the retinal pigment epithelium(RPE) on OCTA, and CNV presented the well defined and cluster-type hyperreflected signal in macular region on the outer retina layer. The irregular low-signal shadows were observed around CNV vessel; the similar site and range of lesions in the early-phase of FFA or ICGA. Most of the occult CNV showed by FFA was also located at sub-RPE (type I or mixed type) on SD-OCT, while the blood flow signal between RPE and Bruch membrane on OCTA was observed. On OCTA the CNV presents different vascular morphology, simultaneously an irregular peripheral low-signal halo ring was observed around CNV. The CNV morphology showed on OCTA was more clearly than FFA or ICGA. According to the structure and the vascular component, type I CNV was divided into five types: fibrous vessel mass type(41.0%), capillary mass type (13.6%), dead tree type(13.6%), local vasodilation type (13.6%) and unknown type (18.2%). However, the vascular network of type II CNV was more consistent, composed of tiny capillaries and there was no thicker blood vessel. Conclusion OCTA can show the vascular morphology of CNV clearly and

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.10.2018-461

作者单位:310014 杭州,浙江省人民医院(杭州医学院附属人民医院)眼科(龚静文、蒋劲、方丽华);上海市第一人民医院(上海交通大学附属第一人民医院)眼科(王秋、赵治)

通信作者:方丽华,E-mail:hzfanglh@126.com

#### 浙江医学 2019 年第 41 卷第 10 期

can offer noninvasive monitoring of the CNV, which would be a supplement or even a substitute for the traditional fundus angiography.

[Key words] Wet age-related macular degeneration Choroidal neovascularization Optical coherence tomography angiography Fundus fluorescein angiography

湿性老年性黄斑变性(wet age-related macular degeneration, wAMD)以脉络膜新生血管(choroidal neovascularization,CNV)的形成为特征,常常伴发眼底出血 和渗出,破坏黄斑结构,影响视功能。因此如何早期明确 CNV 诊断、分型并准确判断其性质是近年来研究的热 点。目前,临床上 CNV 的诊断主要依靠眼底荧光血管造 影(fundus fluorescein angiography, FFA)和频域光学相 干断层成像技术(spectral domain optical coherence tomography,SD-OCT)。FFA能够显示异常血管及 CNV 血 管活动渗漏情况,是目前诊断 CNV 的金标准<sup>11</sup>,但它是 一种有创的侵入性检查,具有一定风险四。而 SD-OCT 是局限的断层扫描,只能显示 CNV 病变的深浅位置,并 不能准确检测血流情况,并且 CNV 组织的反射强度与 玻璃膜疣、出血、视网膜色素上皮层(retinal pigment epithelium, RPE)及脉络膜组织具有相似性, 仅凭单一的 SD-OCT 检查并不能确诊该病灶是 CNV。因此,寻找一 种能够部分或全部取代传统的眼底血管造影功能的 检测技术十分必要。光学相干断层扫描血管造影(optical coherence tomography angiography, OCTA) 是近年 来出现的一种全新技术,它除具备 SD-OCT 的实时快 速、无创及高分辨率等优点外,还能够分层观察不同 层面的视网膜、脉络膜血管网的特征。本文围绕不同 影像学检查在 wAMD 中的应用展开研究,对比观察了 wAMD 患者的 CNV 在 FFA、SD-OCT、OCTA 下的成像 特点,寻找它们之间的相关性,同时在 OCTA 下定性 观察 CNV 血管网的形态特征及周边脉络膜血流情况, 现报道如下。

# 1 对象和方法

1.1 对象 收集 2016 年 3 月至 2017 年 3 月在上海市 第一人民医院眼科门诊确诊为 wAMD 的患者 40 例 40 眼,男 24 例 24 眼,女 16 例 16 眼;年龄 50~78(67.3± 6.4)岁。22 眼曾接受过抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)治疗。纳入标准:(1)年 龄≥50岁;(2)视力损害继发于 wAMD;(3)眼底伴有玻 璃膜疣沉积、RPE 改变等退行性改变;(4)FFA 下有荧 光素渗漏的活动性 CNV 表现;(5)SD-OCT 下有视网膜 渗出、视网膜下出血、出血性和/或浆液性 RPE 或神经 上皮脱离等 CNV 表现;(6)OCTA 下可见新生血管网; (7)FFA、OCTA、SD-OCT 等检查均在同一天内完成。排除标准:(1)既往有玻璃体视网膜手术史或视网膜激光 光凝治疗史;(2)合并糖尿病性视网膜病变、青光眼、视 网膜脱离等其他眼底疾病;(3)由多灶性脉络膜炎、结 核、病理性近视、中心性浆液性脉络膜视网膜病变等 其他眼部疾病引起的 CNV;(4)屈光间质差或者患者 固视能力差,无法获得清晰的 OCTA 图像。本研究经 上海市第一人民医院伦理委员会批准和患者及其家 属知情同意。

1.2 方法 所有患者均行眼底镜、眼底照相(VISUCAM 200 型号,德国蔡司)、SD-OCT(HRA2 型号,德国海德 堡)、FFA(日本拓普康照相机 TRC-NW8/德国海德堡) 和 OCTA(软件版本: 2015.0,美国科林)等检查。SD-OCT 扫描模式选取矩形 6mm×6mm 3D 模式(B 扫描),以黄 斑中心凹为中心,行 6mm×6mm 黄斑区的快速连续扫 描,水平方向从左到右,垂直方向从下到上进行扫描。 FFA 检查:10%荧光素钠 5ml 注射于患者的肘正中静脉 或手背静脉,于 5s 内注射完毕,然后持续拍摄荧光血管 造影片。OCTA 扫描模式选用 Angio Retina, 扫描黄斑区 3mm×3mm 和 6mm×6mm 两种范围,扫描时信号强度指 标>45,分别进行一次水平方向的格栅(快速 X)扫描及 垂直方向的格栅(快速Y)扫描。系统模式可自动分层识 别并通过 en face 图显示外层视网膜,为了尽可能全面 观察 CNV, 通过手动微调, 将原外层视网膜范围设置为 内丛状层到布鲁赫(Bruch)膜范围。而位于 Bruch 膜以 下结构为脉络膜血管层。当患眼 FFA 诊断为隐匿型 CNV,必要时还需行眼底吲哚青绿血管造影(ICGA)检 查,以排除息肉状脉络膜血管病变,检查方法:将 25mg 吲哚青绿粉剂溶于专用的无菌注射用水 3ml 中制成吲 哚青绿溶液,注射于患者的肘正中静脉或手背静脉,于 4s内注射完毕,然后持续拍摄血管造影片。所有检查图 像均由同一位技师完成, 阅片由2位医生双盲独立完 成,当阅片结果出现争议时由另一位资深医生参与确认。 1.3 CNV 分类方法

1.3.1 根据 CNV 在 FFA 下表现分类 美国黄斑光凝 研究组将 CNV 分为以下两种基本类型<sup>[3]</sup>:典型性 CNV 和隐匿性 CNV。典型性 CNV:在造影早期即可见边界清

晰的强荧光,周围绕以弱荧光环,晚期进行性荧光素渗漏,积存于 RPE 下或神经视网膜下,形成边界模糊的局限性强荧光。隐匿性 CNV:缺乏典型 CNV 的荧光表现,由于 CNV 的边界欠清使其边界范围难以确定,或因为荧光素渗漏来源难以确认,或由于出血、渗出等遮蔽因素遮盖了 CNV 结构。根据其不同表现,又分为纤维血管性色素上皮脱离和不明来源晚期渗漏两大类。另外,有部分患者同时存在典型性和隐匿性 CNV 成分,为混合型 CNV。混合型 CNV 又分为两型<sup>[4]</sup>:(1)典型性为主型:50%以上的病变区域为典型 CNV 成分;(2)微小典型性:

1.3.2 根据 CNV 与 RPE 位置关系分类<sup>[5]</sup> 【型: RPE 下型,即 RPE 光带完整无中断,CNV 在 RPE 光带下生 长。Ⅱ型:视网膜下型,表现为 RPE 和脉络膜毛细血管 层的光带中断,CNV 通过中断处在视网膜下生长。混合型:病变既占有 RPE 下又占有视网膜下空间。

## 2 结果

2.1 wAMD 患者在 FFA、SD-OCT 和 OCTA 下同步检查 图像特征 wAMD 患者 40 眼中,在 FFA 上显示为典型 性 CNV 的有 6 眼(15.0%)(图 1,见插页);其在 SD-OCT 下表现为 II 型 CNV; OCTA 成像显示外网膜层可见黄斑 区边界清楚的、团状的高反射信号,与早期 FFA 的高荧 光表现相类似。在 FFA 上显示为混合型 CNV 的有 10 眼(25.0%)(包括典型性为主型4眼,微小典型性6眼), 其中6眼进行了同步 ICGA 检查,结果均可见清晰的 CNV 边界(图 2,见插页);其在 SD-OCT 下表现为 I 型 CNV 6 眼, Ⅱ型 CNV 2 眼, 混合型 CNV 2 眼; OCTA 成 像显示在脉络膜血管层可见黄斑区边界清楚的、团状的 高反射信号,与ICGA中CNV早期的高荧光表现类似。 在 FFA 上显示为隐匿性 CNV 24 眼(60.0%)(图 3,见插 页),其中纤维血管性色素上皮脱离 18 眼,不明来源晚 期渗漏6眼;24眼中10眼进行了ICGA检查,结果显示 为弱荧光环围绕,边缘有1个或多个边界清晰的 CNV 性强荧光,其在 SD-OCT 下表现为 I 型 CNV 16 眼,混 合型 CNV 8 眼; OCTA 成像显示内网膜层的视网膜微循 环图像正常;血流信号位于 RPE 和 Bruch 膜之间,可见 边界清淅或模糊、团状的高反射信号。

2.2 wAMD 患者在 OCTA 下 CNV 血管网的形态特征 根据 CNV 与 RPE 的位置关系分类, Ⅰ型 CNV 22 眼 (55.0%), Ⅱ型 CNV 8 眼(20.0%), 混合型 CNV 10 眼 (25.0%)。22 眼 Ⅰ型 wAMD 患者的 CNV 血管网的形态 在 OCTA 下具有明显差异。根据 CNV 血管的结构及血

管成分,主要分为5种类型:(1)纤维状血管团型:9眼 (41.0%),多呈扇贝状或车轮状分布,主干为若干粗细 一致的纤维状血管,这些纤维状血管迂曲盘旋形成复 杂的血管团。其中3眼为单根或若干细长的纤维状血 管盘旋而成的纤维状 CNV,缺少毛细血管成分(图 4a, 见插页);其余6眼呈现为复杂盘旋的纤维状血管团, 血管间形成丰富的吻合(图 4b,见插页)。(2)毛细血管 团型(图 4c,见插页):3 眼(13.6%),表现为信号不均边 界不清的毛细血管团,其间偶可见小血管影,但未及连 续且清晰的血管走行。(3)枯树型(图 4d-e,见插页):3 眼 (13.6%),表现为中央一条异常粗大的主干血管,血管 走形僵直,向周边依次发出各级分支,分支血管直径明 显小于母血管,各分支血管间相互交通,外周血管吻合 弓消失或很少。多见于病程长,曾多次接受抗 VEFG 治 疗的相对稳定期的wAMD。(4)不明分型(图 4f):4 眼 (18.2%),因出血、渗出等遮蔽因素遮挡了 SD-OCT 信 号,但均可见色素上皮脱离区散在强信号亮点。(5)局 部血管扩张型(图 4g-i,见插页):3 眼(13.6%),在 en face 图像可见脉络膜血管扩张,外网膜层或脉络膜血管 层可见异常高信号亮点的血管成像,在 SD-OCT 下可 见脉络膜内层突兀状结节样隆起,多见于早期病变的 wAMD<sub>o</sub>

2.3 wAMD 患者在 OCTA 下 CNV 血管网的周边脉络 膜血流情况 观察 22 眼 I 型 CNV 血管网的周边脉络 膜血流情况,发现12眼周边出现脉络膜回避征,表现为 病灶周边形态不规则的低信号影,包绕 CNV 血管的周 围,呈低信号晕环状,伴有 B 扫描中相应部位脉络膜血 流信号减弱或消失;4眼可见病灶周边脉络膜血流增 强;其余6眼周边脉络膜血流无特征性表现。将 en face 图显示范围调整至视网膜内丛状层到脉络膜浅层,观察 wAMD的 CNV 血管与脉络膜血管之间的关系,发现 10 眼 wAMD 中有滋养血管;1 眼枯树型 wAMD 中可见 CNV 与病灶下方脉络膜血管间形成丰富的交通吻合, 从而形成 RPE 下 CNV-Bruch 膜-脉络膜浅层血管的复 合结构。而8眼Ⅱ型CNV的血管网表现较为一致,均由 细小微血管组成,未见较粗大的主干血管。微血管间含 有丰富的袢环结构,部分微血管团中可见毛细血管成 分,形成密度不均的微血管袢,其中4眼呈水母状或扇 形分布,4 眼微血管袢密集呈团状或球形分布。分析Ⅱ 型 CNV 与周围组织及脉络膜血管的关系发现均可见脉 络膜回避征。其中4眼可见脉络膜来源的滋养血管。10 眼混合型 CNV 在 OCTA 中血管组成及形态表现介于 I 型和Ⅱ型之间,无明显规律可循。

## 3 讨论

既往研究发现 OCTA 能够清晰地显示 CNV 的血管 形态<sup>[6-9]</sup>,那么 CNV 在 FFA 及 OCTA 上成像是否有关 联?即在 FFA 上表现的各种类型的 CNV,在 OCTA 上是 什么表现?本研究发现在 wAMD 患者中 CNV 以 I 型及 混合型 CNV 最常见, 而在 22 眼 I 型 CNV 中, OCTA 对 应的 B 扫描结果显示 CNV 由于位于 RPE 下,且存在出 血、渗出等遮蔽因素使 CNV 边界难以确认,因此在 FFA 上多表现为隐匿型。笔者同时观察到 I 型 CNV 在 OCTA 下显示的血流信号位于视网膜色素上皮和 Bruch 膜之间,在外网膜层及脉络膜血管层可见黄斑区边界模 糊的、团状的高反射信号,周围常伴有低密度晕,并呈现 出不同的形态,有海蛇头形、扇贝形和不规则形等,且 CNV 形态在 OCTA 上比 FFA 或 ICGA 显示得更清晰。 另外还发现在8眼II型CNV患者中,由于前方无RPE 及视网膜出血、渗出等因素遮挡,在FFA上能够清晰显 示形态可辨的 CNV, 多为典型性。Ⅱ型 CNV 在 OCTA 下显示的血流信号位于 RPE 之上, 在外网膜层可见黄 斑区边界清楚的、团状的高反射信号,CNV 血管周围均 可见形态不规则的低信号影,与 FFA 或 ICGA 早期的高 荧光表现相类似。

CNV 为精细而复杂的血管复合体,既往学者根据 CNV 的形态将 wAMD(不包括息肉状脉络膜血管病变) 分为树枝状、车轮状或扇贝状,也有学者将其分为纤维 状血管及血管边界不清的 CNV<sup>[10-11]</sup>。Csaky 等<sup>[12]</sup>认为 CNV 血管组成与视力预后密切相关,他们运用高速 IC-GA 分析 CNV 血管的成分,根据 CNV 中毛细血管和小 动脉所占的比例,将 CNV 分为毛细血管型、小动脉型及 混合型,发现不同类型的 CNV 对抗 VEGF 的治疗反应 不同,毛细血管成分比例越高,CNV 对抗 VEGF 治疗的 疗效越好。本研究观察了40眼 wAMD,从血管结构及成 分进行分析,将22眼 I型 wAMD 患者的 CNV 在 OCTA 上表现建设性地分为5种主要类型:纤维状血管团型 (41.0%)、毛细血管团型(13.6%)、枯树型(13.6%)、局部 血管扩张型(13.6%)及不明分型(18.2%)。而8眼Ⅱ型 GNV 的血管网表现较为一致,均由细小微血管组成,未 见较粗大的主干血管。OCTA 通过检测血流信号间接反 映血管形态,血流显影的明暗与血流的快慢成正比,部 分血管可能因为血流流速较慢,血管显像不清而呈现 "毛细血管"样表现。故笔者推测观察到的毛细血管团型 CNV 不完全是 en face 血流图所呈现的细小走形不清 的"毛细血管"。

OCTA 能够逐层观察视网膜到脉络膜的结构,可以 对脉络膜血管的每一层次进行细致分析,在评价脉络膜 毛细血管时具有明显优势。本研究中,OCTA 图像展现 了 wAMD 患者中脉络膜血管的形态学改变,为 wAMD 发病机制的研究方向提供了新的思路。既往 wAMD 病 理切片发现病灶区及周边脉络膜毛细血管密度及血管 直径减少[13]。Jia 等[10]研究发现邻近 CNV 有局灶性脉络 膜毛细血管萎缩区,因此推测局灶性脉络膜低灌注伴外 层视网膜缺血可能是 CNV 的发病机制之一。本研究中 Ⅰ型 CNV 有 12 眼, Ⅱ型 CNV 有 8 眼也出现病灶周边 的脉络膜毛细血管改变,表现为病灶周围的低密度晕 环,与wAMD的病理切片表现相符。这些发现进一步支 持 wAMD 的 CNV 病灶来源于脉络膜血管的改变这一 理论[14],同时枯树型 CNV 中观察到的 CNV 与下方脉络 膜丰富的交通血管(滋养血管或回流血管)也支持上述 理论。

OCTA 的出现是眼科影像学的一项革命性突破,它 不仅能为眼科多种疾病的研究及诊疗提供依据,更可能 在疾病发病机制、病理生理学特点的研究中发挥重要作 用。尽管目前 OCTA 诊断 CNV 的灵敏度稍低,且对患者 固视能力及配合度要求高,实际临床应用中受到一定限 制<sup>[15]</sup>,但是随着对分频增幅去相干血管成像算法的改 进、扫描速度的加快、扫描范围的变广、成像分辨率的提 高等,OCTA 所呈现的血管形态及血管功能(血流)信 息,有助于提高对眼底血管性疾病的认识。

## 4 参考文献

- Do DV, Gower EW, Cassard SD, et al. Detection of new-onset choroidal neovascularization using optical coherence tomography: the AMD DOC Study[J]. Ophthalmology, 2012, 119 (4):771– 778. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.10.019.
- [2] Kwiterovich KA, Maguire MG, Murphy RP, et al. Frequency of adverse systemic reactions after fluorescein angiography. Results of a prospective study[J]. Ophthalmology, 1991, 98(7): 1139–1142.
- [3] Macular Photocoagulation Study Group. Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration[J]. Arch Ophthalmol, 1997, 115(6): 741–747.
- [4] Singerman SC, Brucker AJ, Jampol LM, et al. Neovascular agerelated macular degeneration: roundtable[J]. Retina, 2005, 25(7 Suppl): S1–S22.
- [5] Gass JD. Stereoscopic atlas of macular diseases, diagnosis and treatment[M]. 4th ed. New York: The CV Mosby Company, 1997: 50–72.

(下转第1006页)

#### 浙江医学 2019 年第 41 卷第 10 期

- [11] Wilhelmsen K, Litjens SHM, Sonnenberg A. Multiple Functions of the Integrinal  $\alpha 6 \beta 4$  in Epidermal Homeostasis and Tumori-genesis[J]. Molecular and Cellular Biology, 2006, 26(8):2877–2886.DOI: 10.1128/MCB.26.8.2877–2886.2006.
- Guo W, Giancotti FG. Integrin signalling during tumour progression [J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2004, 5(10): 816–826.DOI: 10.1038/nrm1490.
- [13] Huttenlocher A, Lakonishok M, Kinder M, et al. Integrin and Cadherin Synergy Regulates Contact Inhibition of Migration and Motile Activity[J]. The Journal of Cell Biology, 1998, 141(2):515– 526.DOI: 10.1083/jcb.141.2.515.
- [14] Lu S, Simin K, Khan A, et al. Analysis of Integrin beta4 Expression in Human Breast Cancer: Association with Basallike Tumors and Prognostic Significance [J]. Clinical Cancer Research, 2008, 14(4):1050–1058.DOI: 10.1158/1078–0432. CCR-07-4116.
- [15] Grossman HB, Lee C, Bromberg J, et al. Expression of the alpha6beta4 integrin provides prognostic information in bladder cancer[J]. Oncology Reports, 2000, 7(1):13–16.DOI: 10.3892/ or.7.1.13.

- [16] Carico E, French D, Bucci B, et al. Integrin beta 4 expression in the neoplastic progression of cervical epithelium[J]. Gynecologic Oncology, 1993, 49(1):61–66.DOI: 10.1006/gyno.1993.1087.
- [17] Eriksen JG, Steiniche T, Søgaard H, et al. Expression of integrins and E-cadherin in squamous cell carcinomas of the head and neck[J]. Apmis, 2004, 112(9):560–568.DOI: 10.1111/j.1600– 0463.2004.apm1120902.x.
- [18] Mariani Costantini R, Falcioni R, Battista P, et al. Integrin (α6/β4) Expression in Human Lung Cancer as Monitored by Specific Monoclonal Antibodies[J]. Cancer Research, 1990, 50(18): 6107. DOI: REVINF-04-2009-58-149-1293-8505-101019-200902133.
- [19] Camp RL, Dolled–Filhart M, Rimm DL, X–Tile: A New Bio–Informatics Tool for Biomarker Assessment and Outcome–Based Cut–Point Optimization [J]. Clinical Cancer Research, 2004, 10 (21):7252–7259.DOI: 10.1158/1078–0432.CCR–04–0713.
- [20] Stewart RL, West D, Wang C, et al. Elevated integrin α6β4 expression is associated with venous invasion and decreased overall survival in non-small cell lung cancer[J]. Human Pathology, 2016,54:174–183.DOI: 10.1016/j.humpath.2016.04.003.

(收稿日期:2019-01-14) (本文编辑:李媚)

(上接第1001页)

- [6] Gong J, Yu S, Gong Y, et al. The Diagnostic Accuracy of Optical Coherence Tomography Angiography for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Comparison with Fundus Fluorescein Angiography[J]. J Ophthalmol, 2016, 2016:7521478. DOI: 10. 1155/2016/7521478.
- [7] Coscas G, Lupidi M, Coscas F, et al. Optical Coherence Tomography Angiography during Follow–Up: Qualitative and Quantita– tive Analysis of Mixed Type I and II Choroidal Neovascularization after Vascular Endothelial Growth Factor Trap Therapy[J]. Oph– thalmic Res, 2015, 54(2):57–63. DOI: 10.1159/000433547.
- [8] Nagiel A, Sadda SR, Sarraf D. A promising future for optical coherence tomography angiography[J]. JAMA Ophthalmol, 2015, 133(6):629–630. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2015.0668.
- Lumbroso B, Rispoli M, Savastano MC. Longitudinal Optical Coherence Tomography–Angiography Study Of Type 2 Naive Choroidal Neovascularization Early Response after Treatment[J]. Retina, 2015, 35(11):2242–2251. DOI:10.1097/IAE.0000000000 00879.
- 10] Jia Y, Bailey ST, Wilson DJ, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration [J]. Ophthalmology, 2014, 121(7):1435–1444. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.01.034.

- [11] Coscas GJ, Lupidi M, Coscas F, et al. Optical coherence tomography angiography versus traditional multimodal imaging in assessing the activity of exudative age-related macular degeneration: A new diagnostic challenge[J]. Retina, 2015, 35(11): 2219–2228. DOI:10.1097/IAE.00000000000766.
- [12] Csaky KG, Dugel PU, Pierce AJ, et al. Clinical evaluation of pazopanib eye drops versus ranibizumab intravitreal injections in subjects with neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology, 2015, 122(3):579–588. DOI: 10.1016/j.ophtha. 2014.09.036.
- [13] Bhutto I, Lutty G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/bruch's membrane /choriocapillaris complex[J]. Mol Aspects Med, 2012, 33(4):295–317. DOI: 10.1016/j. mam.2012.04.005.
- [14] Grossniklaus HE, Green WR. Choroidal neovascularization [J]. Am J Ophthalmol, 2004, 137(3):496–503.
- [15] 魏文斌,周楠.光相干断层扫描血管成像在眼底疾病临床应用中的 不足及前景[J].中华眼底病杂志,2018,34(4):317-322.DOI:10. 3760/cma.j.issn.1005-1015.2018.04.002.

(收稿日期:2018-02-21) (本文编辑:陈丽)