

# 玻璃体腔注射 bevacizumab 治疗特发性脉络膜新生血管膜的临床观察

齐慧君 黎晓新 尹虹 梁健宏 钱彤

## Study on intravitreal bevacizumab for idiopathic choroidal neovascularization

Qi Huijun, Li Xiaoxin, Yin Hong, Liang Jianhong, Qian Tong. Department of Ophthalmology, People's Hospital, Peking University, Beijing 100044, China

**Abstract Objective** Choroidal neovascularization (CNV) is a main cause inducing blindness in many eye diseases. Bevacizumab, a anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs has been used to treat CNV. This study was to evaluate the efficacy and safety of intravitreal bevacizumab injection for idiopathic CNV. **Methods** Present study was single-center, uncontrolled retrospective clinical study. Forty-five eyes from 43 patients with idiopathic CNV were determined by indirect ophthalmoscope, fundus fluorescein angiography (FFA) and optic coherence tomography (OCT). The cases included 7 male (8 eyes) and 36 female patients (37 eyes) with the average age  $31.76 \pm 10.03$  years old. The course of diseases were from 5 days to 3 years. The subfoveal CNV and juxtafoveal CNV were found in all the patients. 1.25 mg (0.05 mL) of bevacizumab was intravitreally injected 1-5 times at the 6-week interval. The visual acuity, fundus findings, FFA and central foveal thickness were recorded and analyzed before and after operation. The follow-up time was from 3 months to 12 months. The Human Ethics Committee of the People's Hospital of Peking University approved the study protocol. Written informed consent was obtained from all patients before the initiation of any study medication and study-related procedure. **Results** The mean baseline logMAR visual acuity of the patients was  $0.66 \pm 0.35$ . The mean logMAR visual acuity enhanced to  $0.29 \pm 0.27$  after operation ( $P < 0.01$ ). The mean central foveal thickness reduced from preoperative  $358 \pm 103 \mu\text{m}$  to postoperative  $229 \pm 114 \mu\text{m}$  ( $P < 0.01$ ). The fluorescein leakage from CNV was obviously relieved in 17 eyes and disappeared in 24 eyes following the injection of bevacizumab. The subconjunctiva hemorrhage occurred in 3 eyes, and no other complication was found after injection of bevacizumab. **Conclusion** Intravitreal injection of bevacizumab is a safe and effective approach to the treatment of idiopathic CNV. A multi-center randomized controlled clinical study is needed to evaluate the long-term safety and efficacy of intravitreal injection of bevacizumab for idiopathic CNV.

**Key words** bevacizumab; idiopathic choroidal neovascularization; fundus fluorescein angiography; optic coherence tomography

**摘要 目的** 观察玻璃体腔注射 bevacizumab 治疗特发性脉络膜新生血管(CNV)的临床效果。 **方法** 采用单中心非随机对照临床回顾性研究,对经间接检眼镜、荧光素眼底血管造影(FFA)以及光学相干断层扫描(OCT)检查确诊的特发性 CNV 患者共 43 例(45 眼),病程 5 d ~ 3 年,均为中心凹下 CNV 和旁中心凹下 CNV。行 bevacizumab 玻璃体腔注射 1.25 mg(0.05 mL),注射次数为 1 ~ 5 次,间隔 6 周,治疗后随访 3 ~ 12 个月,对比分析术前术后的视力、眼底、FFA 及 OCT 表现。 **结果** 平均 logMAR 视力,术前为  $0.66 \pm 0.35$ ,术后为  $0.29 \pm 0.27$ ,术前术后比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。视力平均提高(3.5 ± 2.4)行。OCT 显示平均中央视网膜厚度(CFT),术前为(358 ± 103) μm,术后为(229 ± 114) μm,术前术后比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。CFT 平均下降(129 ± 116) μm。FFA 显示渗漏消失者 24 眼,减少者 17 眼,渗漏持续者 4 眼。眼局部除 3 例有小片结膜下出血外,未出现其他并发症。 **结论** 玻璃体腔注射 bevacizumab 治疗特发性 CNV 安全有效,但其长期的疗效和安全性评价尚需进行多中心、大样本的临床随机对照研究。

**关键词** bevacizumab; 特发性脉络膜新生血管; 荧光素眼底血管造影; 光学相干断层扫描

**分类号** R 773.4 R 770.4 **文献标识码** A **文章编号** 1003-0808(2009)06-0494-05

常见病因是年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 和病理性近视, 其他病因还有眼组织胞浆菌病、中心性浆液性脉络膜视网膜病变、血管样条纹、外伤以及遗传性眼病等<sup>[2]</sup>。在一些小于 50 岁的患者中, CNV 的形成原因不明, 此类 CNV 称为特发性 CNV<sup>[3]</sup>。特发性 CNV 与 AMD 和病理性近视相比, 病变范围小, 为 II 型 CNV, 色素上皮层较健康<sup>[3]</sup>, 光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT) 治疗后, 视力预后较好, 但易复发, 需要较长时间的重复治疗<sup>[4]</sup>。近年来, 出现了抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的药物治疗 CNV 的方法。Pegaptanib 已被美国 FDA 批准用于眼科治疗, ranibizumab 也通过了三期临床试验。Bevacizumab 最早用于治疗转移性结肠癌, 国外已有许多报道对 AMD 和病理性近视引起的 CNV 有效, 也有报道治疗特发性 CNV 效果好, 我们于 2006 年 3 月开始用 bevacizumab 治疗特发性 CNV, 效果满意, 报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

**1.1.1 一般资料** 收集 2006 年 3 月—2007 年 12 月我院眼科门诊确诊为特发性 CNV 的患者 43 例 (45 眼); 其中男 7 例 (8 眼), 女 36 例 (37 眼); 年龄 17~53 岁, 平均 (31.76 ± 10.03) 岁; 病程 5 d~3 年; 右眼 19 眼, 左眼 26 眼; 中心凹下 CNV 17 眼, 旁中心凹下 CNV 28 眼; 2 眼为接受 1 次 PDT 治疗后复发患者。所有患者术前均经视力、眼压、裂隙灯、间接检眼镜、彩色眼底照相、荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 检查确诊, 并利用光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 确定其中央视网膜厚度 (central foveal thickness, CFT)。玻璃体腔注射 bevacizumab 1~5 次, 间隔 6 周, 随诊 6 周~12 个月。CNV 纳入标准: (1) 中心凹下型和旁中心凹型; (2) 均为特发性。CNV 排除标准: (1) 临床表现为 AMD 引起的; (2) 病理性近视 (屈光度 > -6 D) 引起的; (3) 外伤引起的; (4) 血管样条纹引起的; (5) 遗传性疾病引起的。所有纳入标准的患者均经本人知情同意和医院伦理委员会批准。

**1.1.2 主要试剂及仪器** Bevacizumab (avastin) (美国 Genentech 公司); OCT 检查仪 (海德堡-2000 型, 德国 Zeiss-Humphrey 公司), 扫描线长度 4 000 μm。

### 1.2 方法

患者术前常规点 3 d 抗生素滴眼液, 在手术室严格的无菌操作下进行注射。0.4% 奥布卡因滴眼液进

行表面麻醉, 之后于术眼颞下方角巩膜缘后 3.5 mm 处进针, 用 26 G 胰岛素针头注入 bevacizumab 1.25 mg (0.05 mL)。术后的第 1 天、3 天、3 周、6 周随访, 随访内容同术前。术后点抗生素滴眼液 2 周。根据 6 周时随诊情况决定下一次治疗。利用 OCT 检查仪所带测量软件对中心凹的黄斑厚度进行测量, 根据术后 OCT 所见黄斑区形态、CFT 是否降低分为形态恢复正常、明显改善 (与术前相比 CFT 降低 100 μm 以上)、无改善 (与术前相比 CFT 不变或者升高) 3 类。以术后视力和 OCT 形态作为评估疗效的 2 个主要指标 (均以注射 bevacizumab 的末次随访资料为准)。视力提高 2 行或 2 行以上者为有效, OCT 形态恢复正常或形态有明显改善为有效, FFA 渗漏消失或减少为有效。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 11.5 统计学软件进行统计学处理。视力测量值换算为视角的对数 (logMAR 视力), bevacizumab 注射前后视力变化和 OCT 测量 CFT 测量值的变化比较采用配对 *t* 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 视力变化

Bevacizumab 注射后平均 logMAR 视力较术前提高 (3.5 ± 2.4) 行, 治疗前后比较, 差异有统计学意义 (*t* = 9.65, *P* < 0.01) (表 1), 提高 2 行或 2 行以上者 37 眼, 不变者 8 眼, 无视力下降者, 有效率为 82.2%。

### 2.2 OCT 检查结果

Bevacizumab 注射后, 平均 CFT 较术前平均减少 (129 ± 116) μm, 治疗前后比较, 差异有统计学意义 (*t* = 7.49, *P* < 0.01) (表 1), 恢复正常者 23 眼, 明显改善者 17 眼, 无改善者 5 眼, 有效率为 88.9% (图 1, 2)。

表 1 Bevacizumab 治疗前后患者的视力和平均中央视网膜厚度比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of vision and central foveal thickness between before and after injection of bevacizumab ( $\bar{x} \pm s$ )

	<i>n</i>	logMAR vision	Retinal thickness (μm)
Pre-inj	45	0.66 ± 0.35	358 ± 103
Post-inj	45	0.29 ± 0.27	229 ± 114
<i>t</i>		9.65	7.49
<i>P</i>		<0.01	<0.01

(Paired *t* test)

### 2.3 FFA 检查

FFA 检查结果显示渗漏消失者 24 眼, 减少者 17

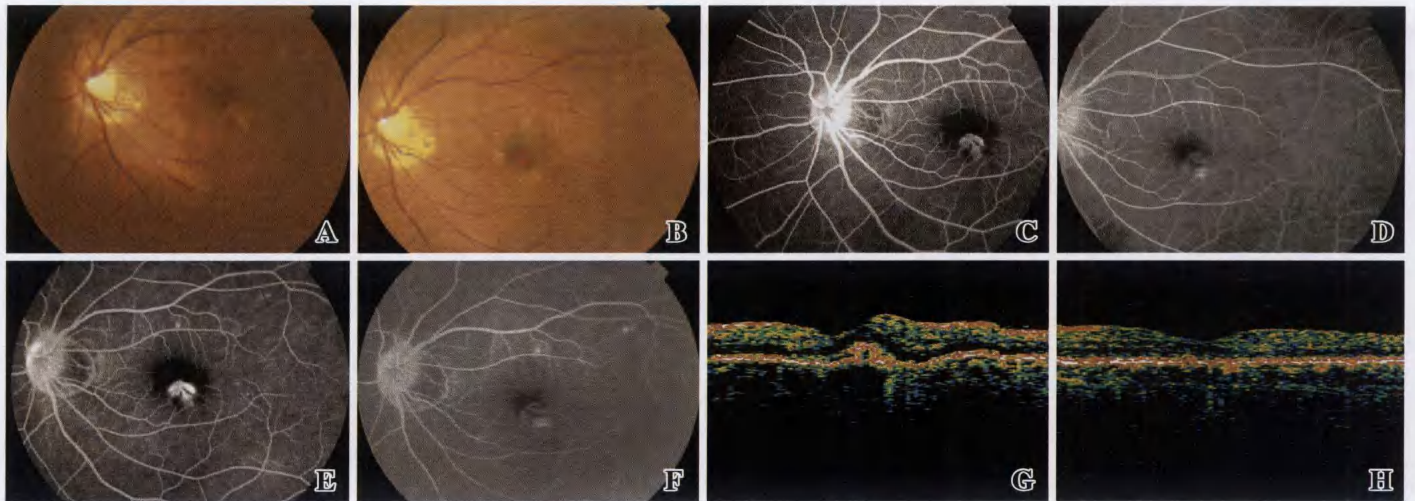


图1 40岁女性患者右眼中心凹下CNV术前和 bevacizumab 2次注射后2个月彩色眼底像、FFA和OCT A:黄斑部出血 B:2次注射后黄斑部出血吸收 C、E:CNV渗漏 D、F:2次注射后CNV渗漏消失,仅有瘢痕染色 G:OCT显示CFT为305 μm H:2次注射后CFT下降为162 μm

Fig.1 Fundus photography, fundus fluorescein angiography (FFA) and optic coherence tomography (OCT) of the right eye from a 40-years-old female patient with subfoveal idiopathic CNV before and after two times injection of intravitreal bevacizumab. Retinal hemorrhage can be seen at the border of CNV (A). FFA showed a subfoveal CNV with leakage in the late phase (C, E). The CFT was 305 μm (G). At 2 months after injection of bevacizumab, the hemorrhage was absorbed (B). Early and late phases of FFA showed staining of the CNV without evidence of leakage (D, F). OCT showed that CFT reduced to 162 μm (H)

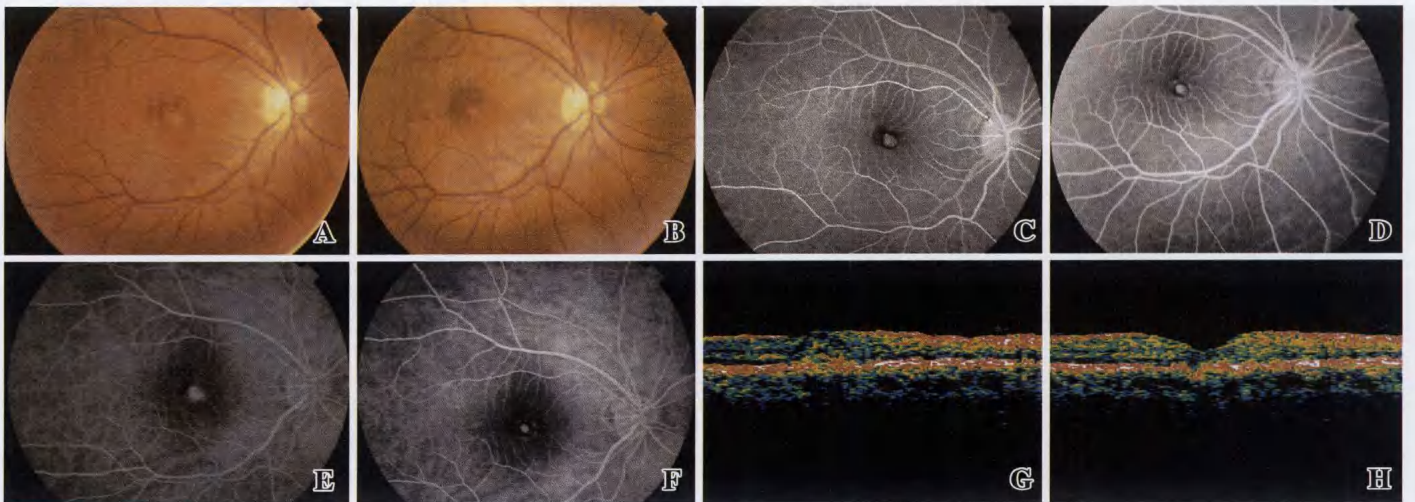


图2 38岁女性患者左眼旁中心凹下CNV术前和 bevacizumab 2次注射后3个月彩色眼底像、FFA、OCT A:可见黄斑部出血 B:2次注射后出血吸收 C、E:有CNV的渗漏 D、F:FFA显示CNV渗漏消失,仅有瘢痕的染色 G:OCT显示CFT为277 μm H:OCT显示CFT下降为197 μm

Fig.2 Fundus photography, FFA and OCT of the left eye from a 38-years-old female patient with juxtafoveal idiopathic CNV before and after two times of injection of intravitreal bevacizumab. Retinal hemorrhage can be seen at CNV (A). FFA showed a juxtafoveal CNV with leakage in the late phase (C, E). The CFT was 277 μm (G). At 2 months after injection of bevacizumab, the hemorrhage was absorbed (B). Early and late phases of FFA showed the staining of the CNV without evidence of leakage (D, F). OCT showed the reduction of CFT to 197 μm (H)

眼,渗漏持续者4眼。有效率为91.1%(图1,2)。

### 2.4 并发症

未发生全身并发症。眼局部除3例有小片结膜下出血外,未见其他并发症发生。

### 3 讨论

VEGF是主要的新生血管刺激因子,在新生血管

发生发展中起着重要作用<sup>[5]</sup>。VEGF可以引起视网膜血管的渗漏和无灌注。因此,对多种视网膜屏障破坏和新生血管起重要作用的眼病,抑制VEGF可能成为理想的治疗方法。

Bevacizumab (avastin)是重组的全长149 kb的VEGF的单克隆抗体,与VEGF有2个结合位点,能结合和阻断所有VEGF的异构体。动物实验表明,对于

激光诱导的 CNV 模型,眼内注射抗 VEGF 药物可有效抑制 CNV 的形成<sup>[6]</sup>。Bevacizumab 是通过 FDA 和中国食品与药品管理局批准的用于治疗癌症的抗新生血管药物。最早用于眼科报道是全身静脉用药治疗渗出性 AMD<sup>[7]</sup>和病理性近视<sup>[8]</sup>,用药后视力显著提高,CFT 降低,新生血管渗漏减少。但全身应用的不良反应较多,如高血压、血栓栓塞、胃肠道出血、蛋白尿及术后伤口愈合延迟等<sup>[8]</sup>。此外 bevacizumab 可降低正常 VEGF 的水平。Hurwitz 等<sup>[9]</sup>提出 bevacizumab 玻璃体腔注射治疗 AMD 继发的 CNV 和视网膜中央静脉阻塞有效,引起广泛关注。

理论上玻璃体腔注射 bevacizumab 可有全身吸收引起的不良反应发生,但其应用剂量仅为静脉注射的 1/400<sup>[10]</sup>,可能以非结合形式到达血液循环,出现全身反应的可能性较小。Becavizumab 在玻璃体腔注射的安全性和有效性在动物实验、离体研究及临床中均有证实。在后来的临床报道中对 AMD 和病理性近视引起的 CNV 均安全有效<sup>[11-12]</sup>。在最近发表的全世界 70 个眼科中心 7 000 余例的玻璃体腔注药中,眼部不良反应有结膜下出血、角膜擦伤、晶状体损伤、眼内炎、视网膜脱离、白内障进展、葡萄膜炎或炎症反应、急性视力下降、视网膜动脉阻塞、视网膜下出血、视网膜色素上皮脱离,全身不良反应有血压增高、急性缺血性心脏病、脑血管意外或死亡,发生率均未超过 0.21%,因此玻璃体注射 bevacizumab 未增加药物相关性眼部和全身不良反应的比率,短期应用具有安全性<sup>[13]</sup>。基于上述结果由于玻璃体注射 bevacizumab 费用较低,与 PDT 和玻璃体注射 ranibizumab 或 pegaptanib 相比,是比较经济有效的方法。

由于玻璃体腔内药代动力学研究的局限性,注射剂量多基于动物实验,经验性用量为 1 ~ 1.25 mg (0.04 ~ 0.05 mL)。在一组剂量递增的研究中,分别注射 1.0、1.5、2.0 mg,注射后 12 周平均最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 提高,CNV 稳定或减小,BCVA 出现剂量依赖性,剂量越大,视力提高越明显,除了结膜下出血及结膜充血外,未见其他并发症<sup>[14]</sup>。

本研究注射剂量为 1.25 mg,间隔时间为 6 周。末次随访时,视力提高者 37 眼,稳定者 8 眼,无视力下降者;OCT 显示 CFT 恢复正常和明显改善者 40 眼,FFA 显示渗漏消失或减少者 41 眼,疗效显著。在 FFA 显示渗漏持续存在的 4 眼中,均为单次注射,CNV 相对较大,病史较长。在视力未提高的 8 眼中,4 眼 CNV 渗漏持续,黄斑水肿未退,OCT 未改善,另外 4 眼均为

中心凹下 CNV,注射次数为 1 ~ 2 次,CNV 虽然渗漏消失但为瘢痕代替或渗漏减少水肿仍存在,其中有 1 眼 OCT 未改善,因此视力未提高。在 FFA 显示渗漏消失和减少的 24 眼中,多数视力提高,均接受了 2 次或 2 次以上的注射治疗。文献中玻璃体注射 bevacizumab 治疗 CNV 报道较多的是 AMD 和病理性近视引起的 CNV,Chan 等<sup>[15]</sup>报道了 9 例特发性 CNV 的玻璃体注射 bevacizumab 的效果,所有患者均接受 3 次注射,每月 1 次,注射剂量为 1.25 mg,随诊 6 个月,9 例患者 FFA 显示渗漏均消失,6 例患者视力提高,未发生任何并发症。Gomi 等<sup>[16]</sup>报道 10 例 Tenon 囊下注射曲安奈德后无效的特发性 CNV,玻璃体注射 bevacizumab 后 7 例渗漏消失,7 例视力提高,平均 CFT 下降,与本研究结果相近。疗效不佳的 (CNV 渗漏持续) 原因为注射次数少,病史长,CNV 较大。因此,对较大的或病史较长的 CNV,注射剂量、注射次数、间隔时间等,尚需进一步研究。本研究中,除 3 眼发生结膜下出血外,未见其他并发症发生。

目前治疗特发性 CNV 的方法主要是光凝和 PDT 治疗,PDT 费用昂贵,光凝破坏视网膜组织,造成视力永久性丧失,只用于中心凹外的 CNV,并且这些治疗仅针对已经形成的 CNV。Becavizumab 作用于新生血管生成这一源头环节,从根本上阻断了新生血管的发生。有研究显示玻璃体腔注射 bevacizumab 治疗特发 CNV 效果优于 PDT<sup>[16]</sup>,因此有望成为治疗特发性 CNV 的发展方向。本组治疗疗效明显,未发生严重并发症。但玻璃体腔注射 bevacizumab 的确切疗效,注药的次数、间隔时间、注射剂量以及长期的安全性等,尚需通过大样本、多中心、前瞻性的随机对照研究加以探讨和证实。

## 参考文献

- 1 Grossniklaus HE, Green WR. Choroidal neovascularization [J]. *Am J Ophthalmol*, 2004, 137: 496 - 503
- 2 Cohen SY, Laroche A, Leguen Y, et al. Etiology of choroidal neovascularization in young patients [J]. *Ophthalmology*, 1996, 103: 1241 - 1244
- 3 Ho AC, Yannuzzi LA, Pisicano K, et al. The natural history of idiopathic subfoveal choroidal neovascularization [J]. *Ophthalmology*, 1995, 102: 782 - 789
- 4 Chan WM, Lam DS, Wong TH, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal idiopathic choroidal neovascularization: One-year results from a prospective case series [J]. *Ophthalmology*, 2003, 110: 2395 - 2402
- 5 Compochario PA. Retinal and choroidal neovascularization [J]. *J Cell Physiol*, 2000, 184: 301 - 310
- 6 Krzystolik MG, Afshari MA, Adamis AP, et al. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal antivascular endothelial growth factor antibody fragment [J]. *Arch Ophthalmol*, 2002, 120:

338 - 346

7 Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study [J]. *Ophthalmology*, 2005, 112: 1035 - 1047

8 Nguyen QD, Shas S, Tatlipinar S, et al. Bevacizumab suppresses choroidal neovascularization caused by pathological myopia [J]. *Br J Ophthalmol*, 2005, 89: 1368 - 1370

9 Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(23): 2335 - 2342

10 Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmol Surg Laser Imaging*, 2005, 36(4): 331 - 335

11 Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal Bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration [J]. *Retina*, 2006, 26: 495 - 511

12 Yamamoto I, Roger AH, Reichel E, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) as treatment for subfoveal choroidal neovascularization secondary to pathological myopia [J]. *Br J Ophthalmol*, 2007, 91: 157 - 160

13 Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The international intravitreal bevacizumab safety survey; using the internet to assess drug safety worldwide [J]. *Br J Ophthalmol*, 2006, 90(11): 1344 - 1349

14 Lazic R, Gabric N. Intravitreally administered bevacizumab (Avastin) in minimally classic and occult choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2007, 245(1): 68 - 73

15 Chan WM, Lai TYY, Liu DTL, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for choroidal neovascularization secondary to central serous chorioretinopathy, secondary to punctuate inner choroidopathy, or of idiopathic origin [J]. *Am J Ophthalmol*, 2007, 143: 977 - 983

16 Gomi F, Nishida K, Oshima Y, et al. Intravitreal bevacizumab for idiopathic choroidal neovascularization after previous injection with posterior subtenon triamcinolone [J]. *Am J Ophthalmol*, 2007, 143: 507 - 509

(收稿:2008-07-25 修回:2009-04-17)

(本文编辑:高红)

· 病例报告 ·

### 年龄相关性特发性黄斑裂孔自愈一例

罗光伟 郑小平

患者,女,70岁。于2006年10月8日因右眼视力下降3个月就诊。眼科检查:视力右眼0.1,左眼1.0,双眼外眼未见异常,角膜透明,晶状体皮质轻度混浊,右眼黄斑区疑似全层裂孔,视网膜其他部位未见异常。左眼眼底正常。光学相干断层扫描仪(OCT)检查,右眼黄斑中心凹有囊样变性,中央部较大的囊腔顶有一小裂孔,直径155 μm,孔底直径758 μm,玻璃体不完全性后脱离(图1)。临床诊断:右眼年龄相关性特发性黄斑裂孔。患者未同意行玻璃体切割裂孔封闭手术,故门诊观察。于2008年12月15日再次来诊,视力右眼0.5,左眼1.0,右眼黄斑区裂孔封闭,黄斑中心凹平伏,余同术前。OCT检查黄斑中心凹裂孔封闭,留有视网膜色素上皮局限性断裂,玻璃体后脱离表现同前(图2)。

黄斑裂孔的临床分期、手术方案的制定及随访观察提供了可靠的依据<sup>[1]</sup>。

黄斑裂孔一旦形成则极少自愈,一般会进一步扩大<sup>[2]</sup>,有关特发性黄斑裂孔自愈的报道较少。李永等<sup>[3]</sup>报道了3例黄斑裂孔自愈的患者,其中1例为特发性裂孔。外伤性黄斑裂孔的自愈率要高于特发性裂孔。李学伟等<sup>[4]</sup>报道了28例外伤性黄斑裂孔的随访研究,发现在裂孔形成后1~4个月,有10.7%的裂孔自行闭合。Privat等<sup>[5]</sup>报道了510例特发性黄斑裂孔患者,其中有14例患者的裂孔发生自愈,发生率为2.7%,均是裂孔直径较小(一般<400 μm)的患者。根据Gass分期,本例患者初诊时为Ⅱ期裂孔,应属于小孔径裂孔。因此,当造成玻璃体牵拉的原因自行解除后,小孔径黄斑裂孔有自愈的可能。

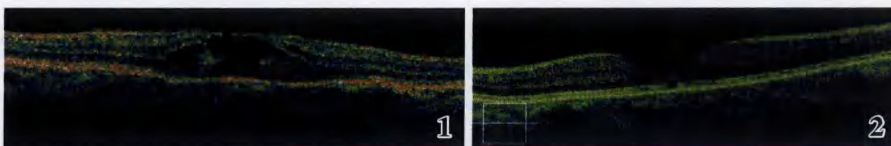


图1 初诊时黄斑裂孔OCT图像 图2 复诊时黄斑裂孔愈合后OCT图像

讨论:1988年Gass首先提出了年龄相关性特发性黄斑裂孔的临床分期和发生机制,认为裂孔的发生与玻璃体牵引有关。随着OCT等眼底形态学测量仪器的出现,Gass的这一学说得以证实。OCT分辨率高达10 μm,可以直观准确地显示裂孔的形态、大小及有无合并周围视网膜脱离等各种情况,同时也可以观察视网膜受玻璃体牵拉的程度及二者之间的关系,为

#### 参考文献

1 魏雁涛,张磊,孙慧敏,等. 光学相干断层扫描对自发性黄斑裂孔成因的探讨[J]. *中国实用眼科杂志*, 2002, 20(8): 580 - 581

2 Win PH, Young TA. Spontaneous macular hole closure in bilateral macular holes [J]. *Semin Ophthalmol*, 2007, 22(3): 167 - 169

3 李永,戴虹,夏群,等. 应用OCT观察黄斑裂孔的自发闭合[J]. *中国实用眼科杂志*, 2003, 2(5): 399 - 400

4 李学伟,卢宁,张兰,等. 外伤性黄斑裂孔的随访观察[J]. *中华眼科杂志*, 2008, 44(9): 786 - 789

5 Privat E, Tadayoni R, Gaucher D, et al. Residual defect in the foveal photoreceptor layer detected by optical coherence tomography in eyes with spontaneously closed macular holes [J]. *Am J Ophthalmol*, 2007, 143(5): 814 - 819