

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.11.011

新生血管性年龄相关性黄斑变性对抗 VEGF 治疗的耐药性危险因素分析*

范梅吟¹ 但超¹ 王峥嵘¹ 徐洋² 姜晓颖^{1Δ}

(1 华中科技大学同济医学院附属协和医院眼科 湖北 武汉 430030;

2 华中科技大学同济医学院附属协和医院健康管理中心 湖北 武汉 430030)

摘要 目的:探究新生血管性年龄相关性黄斑变性对抗血管内皮生长因子(VEGF)治疗的耐药性危险因素。**方法:**选取 2019 年 5 月至 2021 年 5 月于我院接受治疗的 90 例 nAMD 患者作为研究对象,进行 VEGF 治疗,根据患者的耐药情况将其分为耐药组(n=19)和非耐药组(n=71),统计患者资料,对比分析产生耐药性的危险因素。**结果:**危险因素与 AMD 类型、PED、椭圆体带完整性、积液、出血、BCVA、眼压、CRT 异常有关($P<0.05$),危险因素与性别和平均年龄无关($P>0.05$);I 型 CNV 患者在 VEGF 治疗前后 CRT 水平未出现显著变化($P>0.05$),II 型 CNV 患者和混合型 CNV 患者治疗前后 CRT 水平均显著降低($P<0.05$)。Logistic 回归分析显示:最终进入主效应模型的因素即抗 VEGF 治疗的耐药性发生的多因素为积液、PED、出血、AMD 类型。**结论:**新生血管性年龄相关性黄斑变性(nAMD)对抗 VEGF 治疗出现耐药性与积液、出血和 AMD 类型有关。

关键词:新生血管性年龄相关性黄斑变性;VEGF 治疗;耐药性;危险因素

中图分类号:R774.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)11-2061-05

Risk Factors Analysis of Resistance to VEGF Therapy in Neovascular Age-related Macular Degeneration*

FAN Mei-yin¹, DAN Chao¹, WANG Zheng-rong¹, XU Yang², JIANG Xiao-ying^{1Δ}

(1 Department of Ophthalmology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430030, China; 2 Health Management Center, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430030, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the risk factors for resistance to VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration. **Methods:** 90 patients with nAMD who received treatment in our hospital from May 2019 to May 2021 were selected as the research objects and treated with VEGF. According to their drug resistance, the patients were divided into drug-resistant group (n=19) and non-resistant group (n=71). The data of the patients were collected and the risk factors for drug resistance were analyzed. **Results:** Univariate analysis of risk factors for anti-VEGF treatment resistance showed that risk factors were associated with AMD type, PED, ellipsoid band integrity, effusion, hemorrhage, BCVA, intraocular pressure and CRT abnormalities ($P<0.05$), but not with gender and average age ($P>0.05$). There was no change in the level of CRT in type I I -type CNV patients before and after VEGF treatment ($P>0.05$), and the level of CRT in type I I -type CNV patients and mixed CNV patients was decreased before and after VEGF treatment ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis of drug resistance of anti-VEGF therapy showed that the factors that finally entered the main effect model, namely, the multifactors of drug resistance of anti-VEGF therapy were effusion, PED, bleeding and AMD. **Conclusion:** Resistance to VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration is associated with fluid accumulation, bleeding, and AMD type.

Key words: Neovascular age-related macular degeneration; VEGF treatment; Drug resistance; Risk factors

Chinese Library Classification(CLC): R774.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)11-2061-05

前言

年龄相关性黄斑变性(Age-related Macular Degeneration, AMD)较常见,其病情进展缓慢且易致盲,是引发中老年人视力丧失的关键原因,其发病机制可能与氧化损伤以及视网膜色素上皮的衰老等多种生理病理相关^[1]。调查数据表明^[2,3],我国第

三大致盲原因是 AMD,且年龄于 50 岁以上患者人数占到了 8.0%-15.5%。近些年,随着人口基数的不断变化,人口老龄化趋势越显严重,同时在全球范围内,AMD 的发病率也逐渐升高,并逐渐成为具有普遍性、和主导性的致盲性疾病。据统计可知,全球 10%的视力下降与年龄相关性黄斑变性有关^[4]。临床上将黄斑区出现脉络膜新生血管(Choroidal neovascularization,

* 基金项目:湖北省卫生健康委 2021-2022 年度面上项目(WJ2021M238)

作者简介:范梅吟(1992-),女,本科,住院医师,研究方向:眼底病或者青光眼,电话:13871008941, E-mail: fanyinmei1992@163.com

Δ 通讯作者:姜晓颖(1993-),女,本科,住院医师,研究方向:眼底病或者青光眼,电话:13260679311, E-mail: fanyinmei1992@163.com

(收稿日期:2021-10-27 接受日期:2021-11-23)

CNV)的 AMD 称为新生血管性 AMD(nAMD),该病症出现会导致黄斑区出现出血和水肿等,随着病情的不断发展还可能导导致黄斑区广泛瘢痕化,对视力造成严重损坏。血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)是一种信号蛋白,在机体中对于新生血管的生长具有刺激作用,且作用于血管生成、渗漏与炎症等,因此 VEGF 是一种对于新生血管形成最特异、有效的因子。随着现代医疗技术不断发展,VEGF 药物是目前治疗 nAMD 的常用手段,在抑制新生血管生长的基础上减轻 CNV 的渗漏水平,进而改善视力^[5,6]。抗 VEGF 治疗作用机制为:视网膜外层组织发生缺氧,进而引起视网膜血管样增生灶内 VEGF 的高表达,而这种治疗便是抑制 VEGF 表达的增加。当前已有研究证实:对于 nAMD 应用抗 VEGF 药物治疗具有较高的安全性和有效性,其常用药物包括雷珠单抗等。但患者使用上述药物治疗时极可能出现耐药性^[7]。本研究探究了新生血管性年龄相关性黄斑变性对抗 VEGF 治疗的耐药性的危险因素。现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 5 月至 2021 年 5 月于我院接受治疗的 90 例 nAMD 患者作为研究对象,其中男性患者 57 例,女性患者 33 例,平均年龄为(64.58±4.90)岁。本研究经伦理委员会批准。所有患者一般资料对比无差异($P>0.05$)。

纳入标准:符合 AMD 诊断标准^[8];经检查确诊为 nAMD^[9];单眼患病;知情并签署同意书。

排除标准:此前已接受其他方式治疗;伴有严重白内障、角膜以及玻璃体病变等眼科疾病;既往患有高眼压或者青光眼等疾病;合并有心脏系统疾病。

1.2 方法

1.2.1 VEGF 治疗 手术前患者完成各项检查,排除禁忌症,并采用大量生理盐水进行结膜囊的冲洗,使用盐酸丙美卡因滴眼液(南京瑞年百思特制药有限公司;国药准字 H20103352;规格:0.5%)进行表面麻醉。在颞下方距角巩膜缘 4.0 mm 处,垂直于巩膜面匀速进针,玻璃体内注射康柏西普或者雷珠单抗(Lucentis, Novartis;规格:0.5 mL)0.05 mL,拔出针头后,于穿刺处采用无菌棉签压迫,于结膜囊内涂妥布霉素地塞米松眼膏(齐鲁制药有限公司;国药准字 H20020496;规格:3 g),无菌纱布包眼。整个手术过程均在无菌环境中进行,每月注射一次,连续注射 3 个月。

1.2.2 耐药性分析 在接受 VEGF 治疗后,根据形态学的变化判断是否存在耐药性,对所有患者进行分析。存在耐药性的判断指标如下:与基线值相比,中心凹视网膜厚度(Central retinal thickness, CRT)下降不足 10%,或 CRT 较之前增大;视网膜的积液、囊肿和出血量无改变甚至出现了新的积液和囊肿等,视网膜色素上皮脱离(Pigment epithelium detachment, PED)高度增加或无改变;患者注射第一针后存在耐药性,再次注射后,若上述症状加重,这类患者则视为病情复发,也归入抗 VEGF 治疗,即存在耐药性。此外,在功能学方面,与基线视力相比,患者的最佳矫正视力(Best-corrected visual acuity, BCVA)恶化大于 0.1 也判断为抗 VEGF 治疗,即存在耐药性^[10]。

1.2.3 实验分组 根据 1.2.2 的判断结果,将纳入研究患者分为耐药组($n=19$)和非耐药组($n=71$),对比分析产生耐药性的危险因素。

1.2.4 患者一般临床资料分析 统计两组患者的年龄、性别、既往病史、AMD 类型、PED、CRT、BCVA、眼压、椭圆体带完整性、积液和出血情况。其中经国际标准对数视力表获得 BCVA,并将其进一步转换为 LogMAR 视力;眼压采取非接触式眼压计测量;PED 和 CRT 则通过裂隙灯以及眼底照相获取。

1.3 统计学方法

使用 SPSS-20 进行统计分析。连续测量以均值和标准差(SD)或中位数和四分位数范围(IQR)表示,并根据需要使用 Student T 检验或 Mann-Witney U 检验进行组之间的比较。定性变量表示为比例(%),为了进行统计分析,使用卡方检验或 Fisher 精确检验。最初通过双变量分析研究了危险因素与耐药性发生之间的关系,并将显示显著性水平 $P<0.05$ 的变量纳入多因素 Logistic 回归模型,进行线性和逻辑回归分析以估计针对混杂因素调整的结果,计算结局调整后的赔率(OR)和 95% 的置信区间(95%CI)。所有假设均经两次尾检验,并且 $P<0.05$ 被认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 抗 VEGF 治疗耐药性危险因素的单因素分析

抗 VEGF 治疗耐药性危险因素的单因素分析显示,危险因素与 AMD 类型、PED、椭圆体带完整性、积液和出血有关($P<0.05$),危险因素与性别和平均年龄无关($P>0.05$)。(表 1)。

2.2 抗 VEGF 治疗耐药性其他危险因素的单因素分析

采用单因素回归分析法分析显示,BCVA、眼压、CRT 异常的新生血管性年龄相关性黄斑变性的患者更易出现抗 VEGF 治疗耐药性($P<0.05$)。(表 2)。

2.3 各类型患者治疗前后 CRT 的变化

I 型 CNV 患者、II 型 CNV 患者和混合型 CNV 患者治疗后 CRT 水平均降低,但 I 型 CNV 患者在 VEGF 治疗前后 CRT 水平未出现显著变化($P>0.05$),II 型 CNV 患者和混合型 CNV 患者治疗前后 CRT 水平均降低($P<0.05$)。(表 3)。

2.4 抗 VEGF 治疗的耐药性的危险因素的多因素 Logistic 回归分析

抗 VEGF 治疗的耐药性危险因素单因素 Logistic 回归分析以“未出现耐药性(否)=0,出现耐药性(是)=1”为因变量,以积液、PED、椭圆体带完整性、出血、性别、年龄、AMD 类型、BCVA、眼压和 CRT 为自变量。抗 VEGF 治疗的耐药性的多因素 Logistic 回归分析结果显示,最终进入主效应模型的因素即抗 VEGF 治疗的耐药性发生的多因素为积液($OR=6.224, P=0.001<0.05$)、PED($OR=9.556, P=0.002<0.05$)、出血($OR=6.776, P=0.010<0.05$)、AMD 类型($OR=6.187, P=0.001<0.05$)。(表 4)。

3 讨论

随着有关抗 VEGF 药物的不断发现和使用,nAMD 病情发展得到了有效控制。当前报道发现抗 VEGF 药物能显著作用于 nAMD 患者的视力,降低中心凹视网膜厚度,提高 nAMD 的治疗有效率。然而,在临床中有部分 nAMD 患者对抗 VEGF 药物表现出耐药性,严重影响其日常生活^[11,12]。

表 1 抗 VEGF 治疗耐药性危险因素的单因素分析(n=90)

Table 1 Univariate analysis of risk factors for resistance to anti-VEGF therapy (n=90)

Variates		Drug resistance group (n=19)	Non-resistant group (n=71)
Gender	Male	15(78.95)	56(78.87)
	Female	4(21.05)	15(21.13)
The average age (years)		63.03± 10.43	62.79± 7.56
AMD type	Type I CNV	2(10.53)*	58(81.69)
	Type II CNV	11(57.89)*	5(7.04)
	Hybrid CNV	6(31.58)*	8(11.27)
PED		9(47.37)*	32(45.07)
Ellipsoid band integrity		3(15.79)*	60(84.51)
Effusion		5(26.32)*	63(88.73)
Bleeding		6(31.58)*	68(95.77)

Note: compared with Non-resistant group, * $P<0.05$.

表 2 抗 VEGF 治疗耐药性其他危险因素的单因素分析(n=90)

Table 2 Univariate analysis of risk factors for resistance to anti-VEGF therapy(n=90)

Variates	Drug resistance group (n=19)	Non-resistant group (n=71)
BCVA(LogMAR)	0.83± 0.34*	0.95± 0.29
Intraocular pressure(mmHg)	15.74± 2.42*	13.32± 1.98
CRT(μm)	497.76± 108.74*	542.77± 144.29

Note: compared with Non-resistant group, * $P<0.05$.

表 3 各类型患者治疗前后 CRT 的变化(n=90)

Table 3 Changes of CRT before and after treatment in different types of patients (n=90)

	Type I CNV	Type II CNV	Hybrid CNV
Before the treatment	477.58± 133.10	545.58± 109.30	551.71± 127.47
After the treatment	461.84± 112.37	452.17± 105.67*	440.88± 111.37*

Note: compared with Before the treatment, * $P<0.05$.

表 4 抗 VEGF 治疗的耐药性的危险因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of risk factors for resistance to anti-VEGF therapy

Variates	S.E.	Wald	OR	OR 95%CI	P
Effusion	1.243	3.908	6.224	1.391-6.690	0.001
PED	1.672	3.672	9.556	3.093-7.370	0.002
Ellipsoid band integrity	1.214	3.895	7.591	2.223-6.754	0.309
Bleeding	1.554	3.321	6.776	1.123-7.980	0.010
Gender	1.689	5.564	5.429	2.342-5.993	0.083
Age	1.437	3.475	6.734	1.045-7.098	0.052
AMD type	1.113	3.634	6.187	1.209-5.567	0.001
BCVA (LogMAR)	1.545	3.473	9.471	3.093-7.370	0.614
Intraocular pressure (mmHg)	1.332	3.332	7.323	2.054-6.229	0.323
CRT (μm)	2.283	4.174	5.039	1.694-3.824	0.125

本研究纳入的 90 例 nAMD 患者中有 19 例患者对抗 VEGF 药物表现出耐药性, 且 I 型 CNV 患者在 VEGF 治疗前后 CRT 水平未出现显著变化, II 型 CNV 患者和混合型 CNV

患者治疗前后 CRT 水平均降低。这一结果与 Chen YC^[13]以及 Hatz K^[14]等人的报道具有一致性。结合相关文献进行分析可知: I 型 CNV nAMD 患者视网膜色素上皮的屏障功能未受到损

伤,因此药物的穿透力较差,有效的药物并不能完全渗透至病变部位;患者眼底黄斑区解剖结构发生了较大程度的改变,nAMD患者出现玻璃体黄斑部黏连带周围玻璃体后脱离,而对抗VEGF药物表现出耐药性可能与这一现象存在较大的相关性。玻璃体后脱离、玻璃体黄斑部发生黏连与nAMD病情的发展、发展也存在相关性,玻璃体后脱离将会导致氧气和营养物质从睫状体扩散到黄斑内部这一过程被阻止,在这种相对缺血情况下,VEGF可作用于形成脉络膜新生血管^[15-17]。Eng VA以及Mantel I也发现,眼部玻璃体黄斑部黏连是nAMD发生的危险因素。一种由玻璃体黄斑视网膜所产生的牵拉力将会对抗VEGF药物治疗表现出较强的拮抗作用力,这也进一步影响了抗VEGF药物顺利到达病变部位,导致nAMD患者表现出耐药性^[18,19]。在本研究中,尽管在研究前已通过光学相干断层扫描检查排除了伴有严重白内障、角膜以及玻璃体病变等眼科疾病,但在治疗研究过程中,仍有部分患者将会出现眼底黄斑解剖结构异常。另外,遗传基因因素对于nAMD患者对抗VEGF药物治疗存在一定程度的耐药性^[20,21]。

本研究中,抗VEGF治疗耐药性危险因素的单因素分析显示:危险因素与AMD类型、PED、椭圆体带完整性、积液、出血、BCVA、眼压、CRT异常有关,而与性别和平均年龄无关;多因素Logistic回归分析显示:最终进入主效应模型的因素即抗VEGF治疗的耐药性发生的多因素为积液、出血、AMD类型。这一结果与Mettu PS^[22]、Guo J^[23]以及Tan GS^[24]等人的报道具有一致性。进一步分析可知:积液的有无、出血、AMD类型均是抗VEGF治疗耐药性危险因素之一,其原因为积液在眼部具有一定的作用,包括可能提供眼部邻近的结构的部分营养、生长因子,此外,还可为脉络膜新生血管的光感受器提供所需营养物质、氧气,从而防止视网膜色素上皮细胞和光感受器出现萎缩;出血将会降低视网膜色素上皮细胞下的氧气扩散,中断视网膜色素上皮细胞中渗出液的主动运输;AMD类型是由不同类型nAMD患者患眼内部病变结构和功能不同所致^[25-27]。这一结果与Kawasaki以及Arai等学者的研究结果具有相似性。Kawasaki等研究发现^[28],合并有PED的nAMD患者视力在治疗后的预后效果是较差的,然而Arai等学者则发现合并PED的nAMD患者在抗VEGF药物治疗中具有良好疗效,并且患者视力较基线有了显著的提高^[29]。其原因为:合并有PED的nAMD患者将会升高视网膜色素上皮细胞层,并直接关联于脉络膜新生血管成分的活性,进而影响抗VEGF治疗。此外,在本研究非耐药组患者的平均年龄之间不存在差异,即年龄与抗VEGF治疗耐药性不具有相关性,分析其原因进一步推测可知:这一结果可能与本研究中患者年龄分布的差异有关。随着患者年龄的不断增长,视网膜营养不良且视网膜的功能开始下降,脉络膜循环出现较大程度的障碍,并且在年龄的影响下,视力会受到黄斑结构和功能破坏的影响,因此有研究学者认为^[30],患者的年龄越小,治疗效果越好且视力预后越好。但本研究存在一定不足之处,由于本研究样本量较小,导致部分危险因素与预期以及其他文献的报道存在差异,且部分患者由于自身经济等因素的限制未能及时就诊导致了病情的延误,在治疗后无法按时随访,对疗效造成了一定的影响。

综上所述,新生血管性年龄相关性黄斑变性对抗VEGF治

疗出现耐药性与积液、出血和AMD类型有关,进一步加深对nAMD患者的了解和深入认识,增强抗VEGF药物治疗的针对性、有效性,进而避免药物浪费,缓解患者经济负担,并有助于进一步提高抗VEGF药物的临床应用价值。

参考文献(References)

- [1] Dugel PU, Koh A, Ogura Y, et al. Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration[J]. *Ophthalmology*, 2020, 127(1): 72-84
- [2] Gao Y, Teo YCK, Beuerman RW, et al. A serum metabolomics study of patients with nAMD in response to anti-VEGF therapy[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1341
- [3] Nguyen QD, Das A, Do DV, et al. Brolucizumab: Evolution through Preclinical and Clinical Studies and the Implications for the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration[J]. *Ophthalmology*, 2020, 127(7): 963-976
- [4] Tadayoni R, Sararols L, Weissgerber G, et al. Brolucizumab: A Newly Developed Anti-VEGF Molecule for the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration [J]. *Ophthalmologica*, 2021, 244(2): 93-101
- [5] Holekamp NM. Review of neovascular age-related macular degeneration treatment options [J]. *Am J Manag Care*, 2019, 25(10 Suppl): S172-S181
- [6] Tan CS, Lim LW, Ngo WK, et al. Predictors of persistent disease activity following anti-VEGF loading dose for nAMD patients in Singapore: the DIALS study[J]. *BMC Ophthalmol*, 2020, 20(1): 324
- [7] Skelly A, Bezlyak V, Liew G, et al. Treat and Extend Treatment Interval Patterns with Anti-VEGF Therapy in nAMD Patients [J]. *Vision (Basel)*, 2019, 3(3): 41
- [8] Mitchell P, Liew G, Gopinath B, et al. Age-related macular degeneration[J]. *Lancet*, 2018, 392(10153): 1147-1159
- [9] Ricci F, Bandello F, Navarra P, et al. Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Therapeutic Management and New-Upcoming Approaches[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8242
- [10] Hussain RM, Ciulla TA. Emerging vascular endothelial growth factor antagonists to treat neovascular age-related macular degeneration[J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2017, 22(3): 235-246
- [11] Evans RN, Reeves BC, Maguire MG, et al. Associations of Variation in Retinal Thickness With Visual Acuity and Anatomic Outcomes in Eyes With Neovascular Age-Related Macular Degeneration Lesions Treated With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2020, 138(10): 1043-1051
- [12] Chakravarthy U, Haviilio M, Syntosi A, et al. Impact of macular fluid volume fluctuations on visual acuity during anti-VEGF therapy in eyes with nAMD[J]. *Eye (Lond)*, 2021, 7(1): 33414525
- [13] Chen YC, Chen SN. Three-year follow-up of choroidal neovascularisation in eyes of chronic central serous chorioretinopathy [J]. *Br J Ophthalmol*, 2020, 104(11): 1561-1566
- [14] Hatz K, Zimmermann F, Lazaridis E, et al. Microvascular abnormalities and long-term efficacy after stereotactic radiotherapy under continued intravitreal anti-VEGF treatment for neovascular AMD[J]. *Br J Ophthalmol*, 2020, 21(1): 317563
- [15] Wykoff CC, Clark WL, Nielsen JS, et al. Optimizing Anti-VEGF Treatment Outcomes for Patients with Neovascular Age-Related

- Macular Degeneration [J]. J Manag Care Spec Pharm, 2018, 24(2-a Suppl): S3-S15
- [16] Li E, Donati S, Lindsley KB, et al. Treatment regimens for administration of anti-vascular endothelial growth factor agents for neovascular age-related macular degeneration [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 5(5): CD012208
- [17] Finger RP, Daien V, Eldem BM, et al. Anti-vascular endothelial growth factor in neovascular age-related macular degeneration - a systematic review of the impact of anti-VEGF on patient outcomes and healthcare systems[J]. BMC Ophthalmol, 2020, 20(1): 294
- [18] Mantel I, Borgo A, Guidotti J, et al. Molecular Biomarkers of Neovascular Age-Related Macular Degeneration With Incomplete Response to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment[J]. Front Pharmacol, 2020, 11(3): 594087
- [19] Eng VA, Rayess N, Nguyen HV, et al. Complete RPE and outer retinal atrophy in patients receiving anti-VEGF treatment for neovascular age-related macular degeneration[J]. PLoS One, 2020, 15(5): e0232353
- [20] Yamashiro K, Oishi A, Hata M, et al. Visual acuity outcomes of anti-VEGF treatment for neovascular age-related macular degeneration in clinical trials[J]. Jpn J Ophthalmol, 2021, 7(1): 34-39
- [21] Itatani Y, Yamamoto T, Zhong C, et al. Suppressing neutrophil-dependent angiogenesis abrogates resistance to anti-VEGF antibody in a genetic model of colorectal cancer [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(35): 21598-21608
- [22] Mettu PS, Allingham MJ, Cousins SW. Incomplete response to Anti-VEGF therapy in neovascular AMD: Exploring disease mechanisms and therapeutic opportunities [J]. Prog Retin Eye Res, 2021, 82(6): 100906
- [23] Guo J, Cao X, Li X. Partial thickness sclerectomy and intravitreal anti-VEGF therapy for intractable uveal effusion syndrome [J]. Int Ophthalmol, 2019, 39(8): 1885-1890
- [24] Tan GS, Chakravarthy U, Wong TY. Anti-VEGF Therapy or Vitrectomy Surgery for Vitreous Hemorrhage From Proliferative Diabetic Retinopathy[J]. JAMA, 2020, 324(23): 2375-2377
- [25] Clearkin L, Ramasamy B, Wason J, et al. Anti-VEGF intervention in neovascular AMD: benefits and risks restated as natural frequencies [J]. BMJ Open Ophthalmol, 2019, 4(1): e000257
- [26] Castillejo Becerra CM, Mansukhani SA, Sagaser SD, et al. Anterior segment ischemia after laser for retinopathy of prematurity previously treated with antivascular endothelial growth factor [J]. J AAPOS, 2021, 25(3): 155.e1-155.e5
- [27] Robert F, Desroches-Castan A, Bailly S, et al. Future treatments for hereditary hemorrhagic telangiectasia [J]. Orphanet J Rare Dis, 2020, 15(1): 4
- [28] Kawasaki R, Bauer M, Bezlyak V, et al. Treatment patterns for retinal diseases in patients newly-treated with anti-VEGF agents: A retrospective analysis of claims data from the Japan Medical Data Center database[J]. Jpn J Ophthalmol, 2021, 5(2): 215-226
- [29] Arai Y, Takahashi H, Inoda S, et al. Aqueous humour proteins and treatment outcomes of anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration[J]. PLoS One, 2020, 15(3): e0229342
- [30] Jeon HL, Lee H, Yoon D, et al. Burden of diabetic macular oedema in patients receiving antivascular endothelial growth factor therapy in South Korea: a healthcare resource use and cost analysis [J]. BMJ Open, 2020, 10(12): e042484

(上接第 2099 页)

- [16] 李敏, 梁翼, 杨南萍, 等. 干扰素诱导基因与系统性红斑狼疮的相关性研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(8): 521-525
- [17] 赵小莹, 王喆, 刘芯汝, 等. β 2-MG、HMGB1 及 OAS1 与系统性红斑狼疮患者疾病严重程度及肾损害的相关性 [J]. 热带医学杂志, 2020, 20(12): 1605-1609, 封 3
- [18] Carbonella A, Mancano G, Gremese E, et al. An autosomal recessive DNASE1L3-related autoimmune disease with unusual clinical presentation mimicking systemic lupus erythematosus [J]. Lupus, 2017, 26(7): 768-772
- [19] Zervou MI, Andreou A, Matalliotakis M, et al. Association of the DNASE1L3 rs35677470 polymorphism with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and systemic sclerosis: Structural biological insights[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(6): 4492-4498
- [20] Zhao Q, Yang C, Wang J, et al. Serum level of DNase1L3 in patients with dermatomyositis/polymyositis, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis, and its association with disease activity[J]. Clin Exp Med, 2017, 17(4): 459-465
- [21] Bruschi M, Bonanni A, Petretto A, et al. Neutrophil Extracellular Traps Profiles in Patients with Incident Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis [J]. J Rheumatol, 2020, 47(3): 377-386
- [22] Coke LN, Wen H, Comeau M, et al. Arg206Cys substitution in DNASE1L3 causes a defect in DNASE1L3 protein secretion that confers risk of systemic lupus erythematosus [J]. Ann Rheum Dis, 2021, 80(6): 782-787
- [23] Han DSC, Ni M, Chan RWY, et al. The Biology of Cell-free DNA Fragmentation and the Roles of DNASE1, DNASE1L3, and DFFB[J]. Am J Hum Genet, 2020, 106(2): 202-214
- [24] 周海舟, 张莹, 林春艳, 等. 年龄、职业和免疫因素与系统性红斑狼疮及狼疮性肾炎的关系[J]. 国际免疫学杂志, 2011, 34(2): 152-155
- [25] 王海英, 鱼云霞, 李吴萍. 不同年龄系统性红斑狼疮临床特征分析 [J]. 宁夏医科大学学报, 2009, 31(1): 62-64, 67
- [26] 王艳, 王德琴, 缪娴静. 系统性红斑狼疮肾炎患者中波形蛋白的水平变化及临床意义[J]. 临床肾脏病杂志, 2019, 19(8): 618-620
- [27] 付豆, 丁国华, 王惠明, 等. 尿酸水平与系统性红斑狼疮活动度及其肾损害的关系[J]. 山东医药, 2017, 57(5): 43-45
- [28] 崔欣, 严鹤, 许化恒, 等. 系统性红斑狼疮肾损害影响因素及与尿酸水平的关系[J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(2): 57-59
- [29] 张勇. 血清 β 2-MG 水平对系统性红斑狼疮疾病活动度及合并肾损伤的评估价值[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(5): 644-647
- [30] 张宗伟, 陈斌, 王惠明, 等. 血清 β 2 微球蛋白水平与系统性红斑狼疮疾病活动度及狼疮性肾损害程度的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(17): 2058-2063