

PDT联合玻璃体注射雷珠单抗与单一雷珠单抗治疗慢性中心性浆液性视网膜脉络膜病变转化I型脉络膜新生血管疗效观察

陈青山¹, 李志¹, 梁思颖¹, 胡晨丽¹, 冬雪川^{2*}

¹暨南大学附属深圳市眼科院, 深圳市眼科学重点实验室, 广东 深圳

²深圳市新产业眼科新技术有限公司, 广东 深圳

收稿日期: 2021年12月3日; 录用日期: 2021年12月17日; 发布日期: 2021年12月31日

摘要

目的: 比较PDT联合玻璃体腔注射雷珠单抗(intravitreal injection Ranibizumab, IVR)与单一IVR治疗慢性中心性浆液性脉络膜视网膜病变(central serous choroidal retinopathy, CSC)转换为伴有I型脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)的疗效。方法: 回顾性病例系列研究。临床确诊的慢行CSC79例91只眼, 对伴有不规则色素皮脱离的23例26只眼行吲哚青绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA), 血管成像OCT (optical coherence tomography angiography, OCTA), 部分患者行多光谱眼底照相(multispectral imaging, MSI)检查。确诊转换伴有I型CNV的慢性CSC23例26只眼。其中15例17眼行PDT联合IVR, 8例9眼行单一IVR治疗。对比观察两组治疗后4周, 8周, 12周, 24周最佳矫正视力(BCVA)与黄斑中心视网膜厚度(central retinal thickness, CRT)。结果: 联合治疗组基线BCVA 56.25 ± 16.02 个字母; 单一治疗组 66.84 ± 14.01 ($P = 0.108$)。联合组治疗后8周BCVA与单一治疗组比较差异有显著性意义($P = 0.039$), 治疗后4周, 12周, 24周两组比较差异没有显著性意义($P = 0.250$; 0.068 ; 0.067)。联合治疗组基线CRT为 381.18 ± 91.06 , 单一治疗组 $263.00 \pm 64.79 \mu\text{m}$ ($P = 0.002$)。治疗后4, 8, 12周联合治疗组与单一治疗组CRT比较差异有显著性意义($P = 0.023$; 0.029 ; 0.024)。治疗后24周两组CRT没有显著性差异, ($P = 0.080$)。结论: 慢性CSC可转换为伴有I型脉络膜新生血管, PDT联合IVR与单一IVR治疗均可提高视力, 降低CRT, 联合治疗组降低CRT疗效优于单一IVR。6个月后联合与单一IVR治疗没有显著差异。

关键词

中心性浆液性脉络膜视网膜病变, I型脉络膜新生血管病变, 光动力疗法, 抗新生血管内皮生长因子

*通讯作者。

文章引用: 陈青山, 李志, 梁思颖, 胡晨丽, 冬雪川. PDT联合玻璃体注射雷珠单抗与单一雷珠单抗治疗慢性中心性浆液性视网膜脉络膜病变转化I型脉络膜新生血管疗效观察[J]. 眼科学, 2021, 10(4): 198-207.

DOI: [10.12677/hjo.2021.104026](https://doi.org/10.12677/hjo.2021.104026)

Oberservation of Photodynamic Therapy Combined with Intravitreal Injection of Ranibizumab versus Mono Therapy of Intravitreal Injection of Ranibizumab for Central Serous Chorioretinopathy Switched to Type 1 Choroidal Neovascularization

Qingshan Chen¹, Zhi Li¹, Siying Liang¹, Chenli Hu¹, Xuechuan Dong^{2*}

¹Shenzhen Key Ophthalmologic Laboratory, Shenzhen Eye Hospital, Jinan University, Shenzhen Guangdong

²Shenzhen New Industries Material of Ophthalmology Co., Ltd., Shenzhen Guangdong

Received: Dec. 3rd, 2021; accepted: Dec. 17th, 2021; published: Dec. 31st, 2021

Abstract

Purpose: To compare the efficacy of photodynamic therapy (PDT) combined with intravitreal injection of Ranibizumab (IVR) versus mono IVR for treatment of central serous chorioretinopathy (CSC) switched to type one choroidal neovascularization (CNV). **Methods:** Retrospective nonconsecutively series cases study. 79 cases 91 eyes of CSC were included. Charts and multimodal imaging were reviewed. Among recurrence or maintained serious pigment retinal epithelium detachment (PED) patients were examined by indocyanine Green angiography, optical coherence tomography angiography and Multispectral Imaging. 23 cases (26 eyes) of CSC were shown to switch to type one CNV. Fifteen cases (17 eyes) were treated with PDT and IVR. Eight cases (9 eyes) were only treated with IVR. The BCVA and central retinal thickness of two groups after 4 weeks, 8 weeks, 12 weeks and 24 weeks treatment were comparative observed. **Results:** Best corrected visual acuity (ETDRS letter) of patients at baseline were 56.25 ± 16.02 in combined therapy group; and 66.84 ± 14.01 in mono IVR group ($P = 0.108$). There was a significant difference between two groups 8 weeks post therapy ($P = 0.039$). Significant difference were not found 4, 12, 24 weeks after therapy ($P = 0.250, 0.068, 0.067$). CRT in combined therapy group at baseline were $381.18 \pm 91.06 \mu\text{m}$ and $263.00 \pm 64.79 \mu\text{m}$ in mono IVR group ($P = 0.002$). There were significant difference in 4, 8, 12 weeks after therapy ($P = 0.023, 0.029, 0.024$). No significant difference was found 24 weeks after therapy ($P = 0.080$). **Conclusion:** recurrent CSC had a possibility for conversion of chronic CSC with type one CNV. PDT with IVR and IVR group could improve BCVA and decrease CRT, combined group were better than only IVR injection on decreasing CRT, however, there was no difference in 6 months after therapy.

Keywords

Central Serous Chorioretinopathy, Type 1 Choroidal Neovascularization, Photodynamic Therapy, Anti-Vascular Endothelial Growth Factor

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

急性中心性浆液性视网膜脉络膜病变(acute central serous chorioretinopathy, ACSC)是没有经过治疗的黄斑视网膜神经上皮下浆液在数月内自行吸收或仅微小色素上皮损害的自限性疾病，然而约 50% 的 ACSC 会复发[1]。15% 持续视力下降，视网膜下积液与 RPE 损害转为慢性 CSC [2]。当慢性 CSC 伴有脉络膜增厚，持续性色素上皮脱离，OCTA 特征显示 I 型脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV) 形成[3]。有报道 36% 伴有 I 型 CNV 的 CSC 会进转换为息肉状脉络膜血管病变[4]。慢性 CSC 半流量激光照射 PDT 或半剂量光敏剂 PDT 治疗取得显著疗效[2] [5] [6]。但目前尚缺乏较多临床研究证实单一抗 VEGF 与 PDT 联合或不联合治疗伴有 I 型 CNV 的慢性 CSC 确切疗效[5] [6]。因此我们对一组慢性 CSC 转换为伴有 I 型 CNV 的慢性 CSC 病例进行 PDT 联合抗 VEGF 与单一抗 VEGF 治疗。现将结果报告如下。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

回顾性病例系列研究。2010 年 6 月至 2019 年 5 月经暨南大学深圳眼科医院眼底病门诊确诊 CSC 转换为伴有 I 型 CNV 慢性 CSC 23 例 26 眼，ICGA, OCTA 与 MSI 检查确诊伴有 I 型 CNV 的慢性 CSC，表现为息肉状脉络膜血管病变 13 例 15 眼，增厚型脉络膜新生血管 10 例 11 眼。男 14 例，女 9 例。双眼 3 例。年龄 41~78 岁。慢性 CSC 转换为 I 型 CNV 患者病史 1.5~4 年，平均 2.94 年。单一 IVR 治疗 9 眼，联合治疗 17 眼，具体见表 1。该临床研究经暨南大学附属深圳市眼科医院医学伦理委员会批准。

Table 1. Clinical baseline characteristic of the patients

表 1. 患者基线一般临床特征

	IVR	联合治疗	P
眼数(eyes)	9	17	
男性(%)	5 (55.6)	9 (52.9)	1.000
年龄(mean ± SD)	51.22 ± 8.83	56.24 ± 9.43	0.200
纳入研究左眼(%)	5 (55.6)	9 (52.9)	1.000

2.2. 方法

所有患者均进行最佳矫正视力(BCVA)、眼底彩色照相、FFA、ICGA、OCT 和 OCTA 检查，部分患者进行 MSI 检查(深圳新产业眼科新技术公司)。视力采用国际标准对数视力表检查，并转换为 ETDRS 视力进行分析。FFA 采用海德堡眼底造影系统(HRA2)进行检查，OCT 采用海德堡(spectralis HRA)或 Zeiss-cirrus HD OCT 进行检查。OCTA 采用 SSADA 血管 OCT (美国 OPTOVUE 公司)或扫频域 OCT (Swept-source OCT, SS-OCT, 日本 Topcon 公司)进行检查。

CSC，增厚型脉络膜新生血管，息肉状脉络膜血管病变患者纳入标准：所有患者均根据 FFA 早期显示局灶性视网膜荧光素渗漏，晚期黄斑区圆形或椭圆形视网膜神经上皮脱离灶荧光素积存定义为急性 CSC；病程>3 月或既往有反复发病史，FFA 显示多灶斑驳样荧光素渗漏定义为慢性 CSC。慢性 CSC OCT 显示伴有不规则浆液性 PED 与神经上皮浆液脱离，OCT EDI 模式显示脉络膜增厚且伴有 I 型 CNV 诊断为增厚型脉络膜新生血管[7] [8] [9] [10]，I 型 CNV 诊断标准：OCT 显示不规则，波浪状 PED，OCTA 显示“海珊瑚状”异常脉络膜血管网，位于 RPE 层下[11]；息肉状脉络膜血管病变(PCV)诊断标准为 ICG 摄影前 6 分钟内见单个或多个脉络膜高荧光灶，伴有脉络膜异常血管网，OCT 显示“拇指样” PED [12] [13]。

排除标准：OCT 显示的突破 RPE 层的 II 型 CNV 性年龄相关黄斑变性，特发性 CNV 等。

2.3. 联合治疗

PDT 治疗采用半剂量光敏剂 Visudyne (Novartis, Switzerland)在 IVR 后一周内进行，照射时间 83 s。PDT 照射面积以 ICGA 与 OCTA 显示的 CNV 面积加 1000 μm ；单一玻璃体注射治疗患眼常规进行玻璃体腔注射雷珠单抗(IVR)，玻璃体腔注射 10 mg/ml Ranibizumab 0.05 ml (含 Ranibizumab 0.5 mg)，按月注射连续三次。

2.4. 统计学方法

采用 SPSS24.0 统计学软件(SPSS, Inc, Chicago, IL, USA)进行统计学分析，采用均数 \pm 标准差(mean \pm SD)表示。治疗前后 BCVA，黄斑中心视网膜厚度，黄斑中心脉络膜厚度比较采用 student's *t* test。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. PDT 联合 Ranibizumab 与单一 Ranibizumab 治疗前后 BCVA 比较

PDT 联合治疗组与单一 Ranibizumab 治疗组基线最佳矫正视力比较没有显著差异，治疗后 8 周两组最佳矫正视力比较有显著性差异，4, 12, 24 周没有显著差异。(表 2, 图 1)表明两组治疗后提高最佳矫正视力差异不显著。

3.2. PDT 联合 Ranibizumab 与单一 Ranibizumab 治疗 CRT 比较

联合治疗组基线 CRT 与单一治疗组 CRT 及治疗后 4, 8, 12 周比较差异有显著性意义，24 周后没有显著性差异(表 3, 图 2)，图 2 显示联合治疗组 CRT 在治疗后 4 周，8 周比较基线下降明显。

3.3. CSC, PCV, 增厚型脉络膜新生血管 OCTA 特征与中心凹下脉络膜厚度

PCV15 只眼 OCTA 均可显示异常分支血管网(branching vascular network, BVN)，但仅能显示 7 眼 Mini 息肉病灶(44.4%)，表明 OCTA 对慢性 CSC 转换为 PCV 息肉病灶的检出率较低。本研究 PCV 与增厚型脉络膜新生血管患者 OCTA 能很好显示位于 RPE 与 Bruch 膜之间的 I 型 CNV，与 ICG 造影显示的 BVN 完全对应(图 3)。CSC, PCV 与增厚型脉络膜新生血管黄斑中心凹下脉络膜厚度(subfoveal choroidal thickness, SFCT)分别为 373.61 ± 65.11 ; 296.22 ± 30.24 ; $328.63 \pm 76.18 \mu\text{m}$ ($t = 3.48, 3.21; P < 0.05$)。CSC 患者黄斑中心脉络膜厚度比较显著增厚(图 4)。

Table 2. BCVA of PDT combined with ranibizumab vs mono ranibizumab therapy (mean \pm SD)

表 2. PDT 联合 ranibizumab 与单一 ranibizumab 治疗 BCVA 比较(mean \pm SD)

BCVA (ETDRS letters)	Combined Therapy	IVR	P
基线	56.25 ± 16.02	66.84 ± 14.01	0.108
4W	62.50 ± 13.78	68.79 ± 11.09	0.25
8W	62.50 ± 13.55	74.16 ± 11.71	0.039*
12W	62.23 ± 17.33	74.67 ± 12.27	0.068
24W	64.92 ± 15.53	76.19 ± 11.31	0.067

*表示差异有统计学意义。

Table 3. CRT of PDT combined with ranibizumab vs mono ranibizumab therapy (mean \pm SD)
表 3. PDT 联合 ranibizumab 与单一 ranibizumab 治疗 CRT 比较(mean \pm SD)

CRT (μm)	Combined Therapy	IVR	P
基线	381.18 ± 91.06	263.00 ± 64.79	0.002*
4W	308.88 ± 79.21	231.44 ± 72.52	0.023*
8W	266.65 ± 61.33	213.67 ± 41.23	0.029*
12W	318.00 ± 138.64	203.89 ± 30.23	0.024*
24W	253.00 ± 92.19	195.22 ± 24.19	0.08

*表示差异有统计学意义。

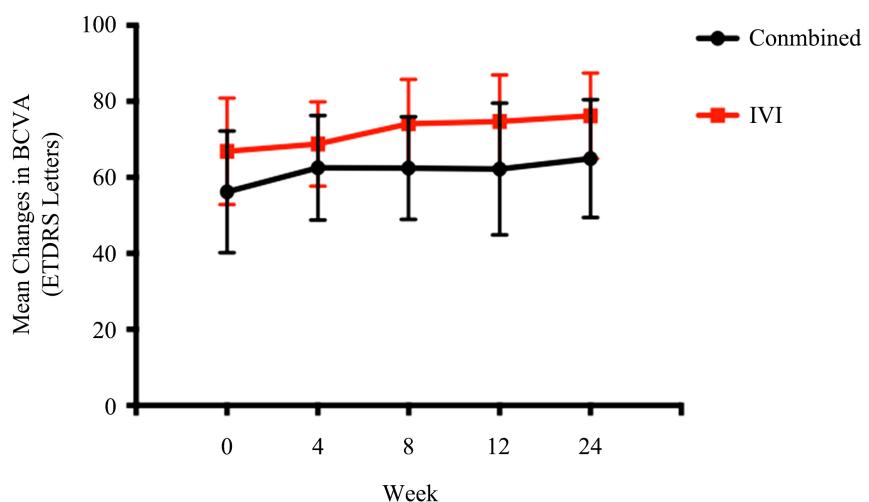


Figure 1. BCVA of the combined group vs. mono ranibizumab group therapy follow-up
图 1. 联合治疗组与单一 IVI 组 BCVA 随访比较

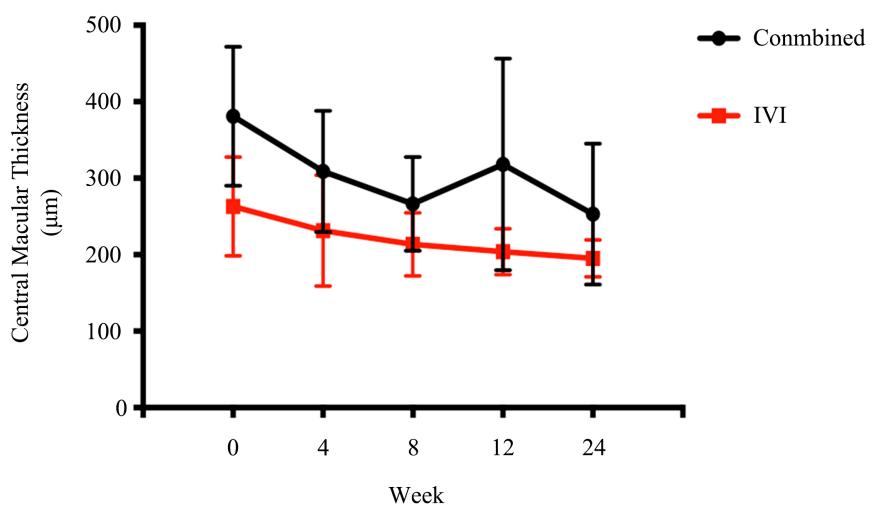


Figure 2. CRT of the combined group vs. mono ranibizumab group therapy follow-up
图 2. 联合治疗组与单一 IVI 组 CRT 随访比较

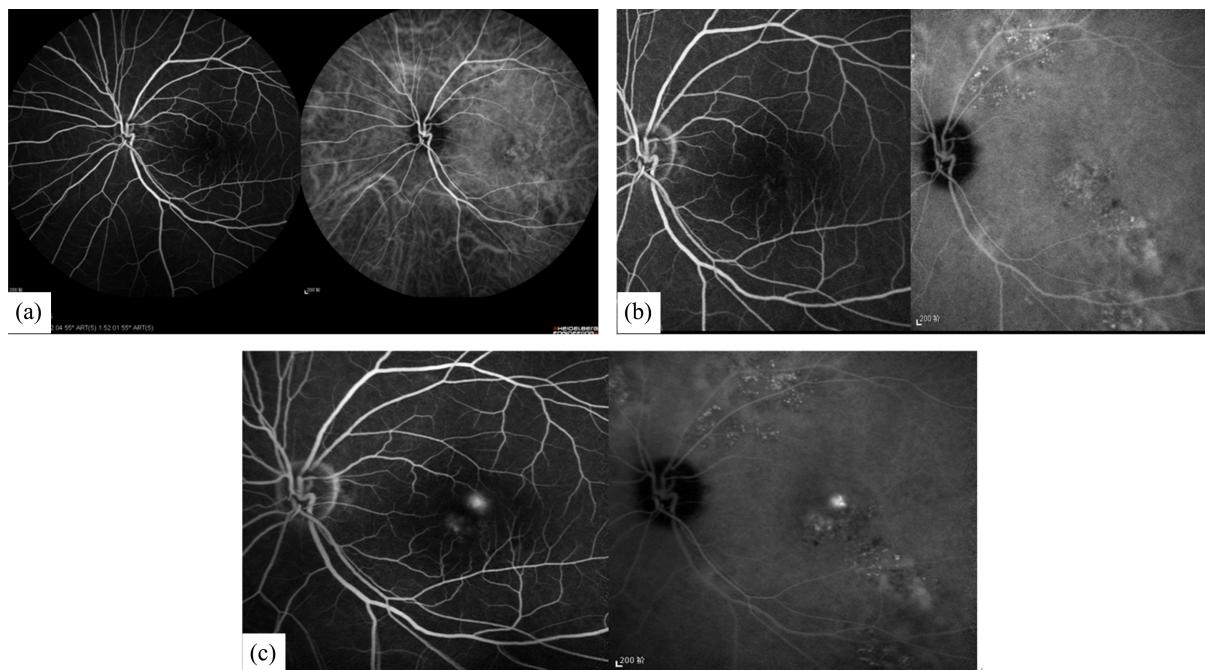


Figure 3. (a) FFA and ICGA suggesting focal dilation of macular choroidal capillaries in the left eye in December 2016; (b) FFA indicating multifocal and minor fluorescein leakage around the macular center, and ICGA suggesting patchy hyper fluorescence in the macular area in May 2017; (c) FFA and ICGA indicating ink-like fluorescein leakage around the macular center

图3. (a) 2016年12月左眼FFA ICGA 黄斑脉络毛细血管局灶性扩张; (b) 2017年5月左眼FFA 黄斑中心旁多灶点状轻微荧光素渗漏, ICGA显示黄斑区多灶脉络膜斑状高荧光; (c) 2017年9月左眼FFA ICGA 显示黄斑中心旁墨渍样荧光渗漏

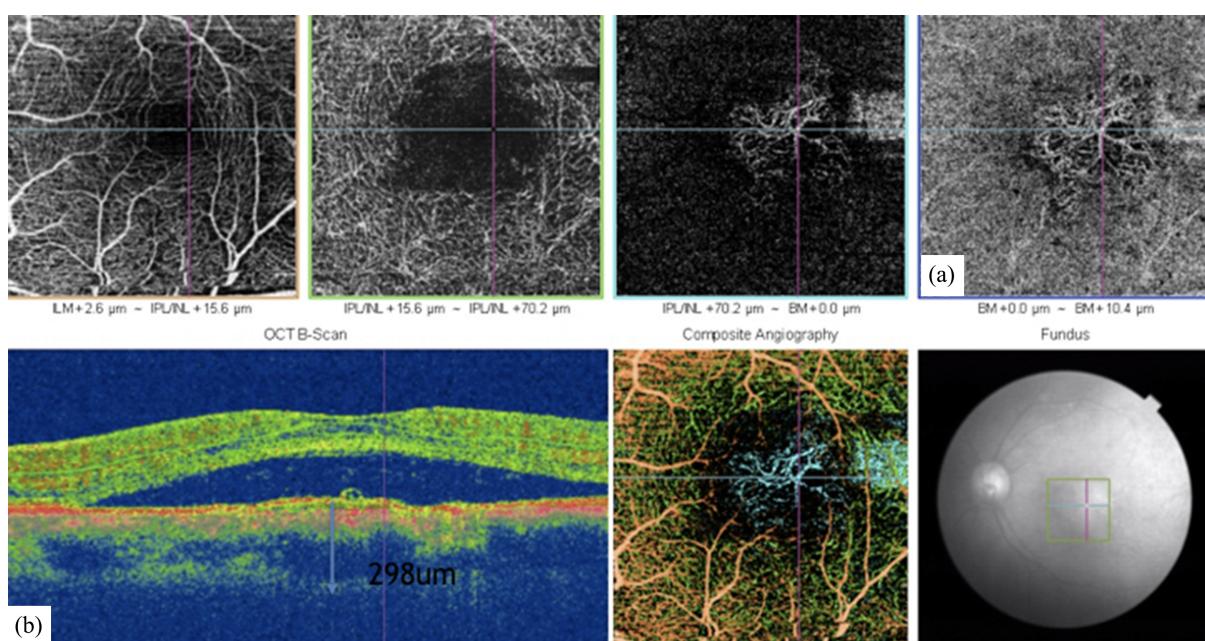


Figure 4. OCTA revealing type 1 CNV in the CC layer; EDI-OCT detected a SFCT of 298 μm , and B-scan suggesting serous detachment of macular neuro-epithelium and superficial detachment of subfoveal RPE

图4. (a) OCTA 显示黄斑脉络膜毛细血管层绒团样CNV; (b) EDI-OCT 测量黄斑中心脉络膜厚度(SFCT) 298 um, B扫描显示黄斑神经上皮浆液脱离, 中心凹下RPE浅脱离

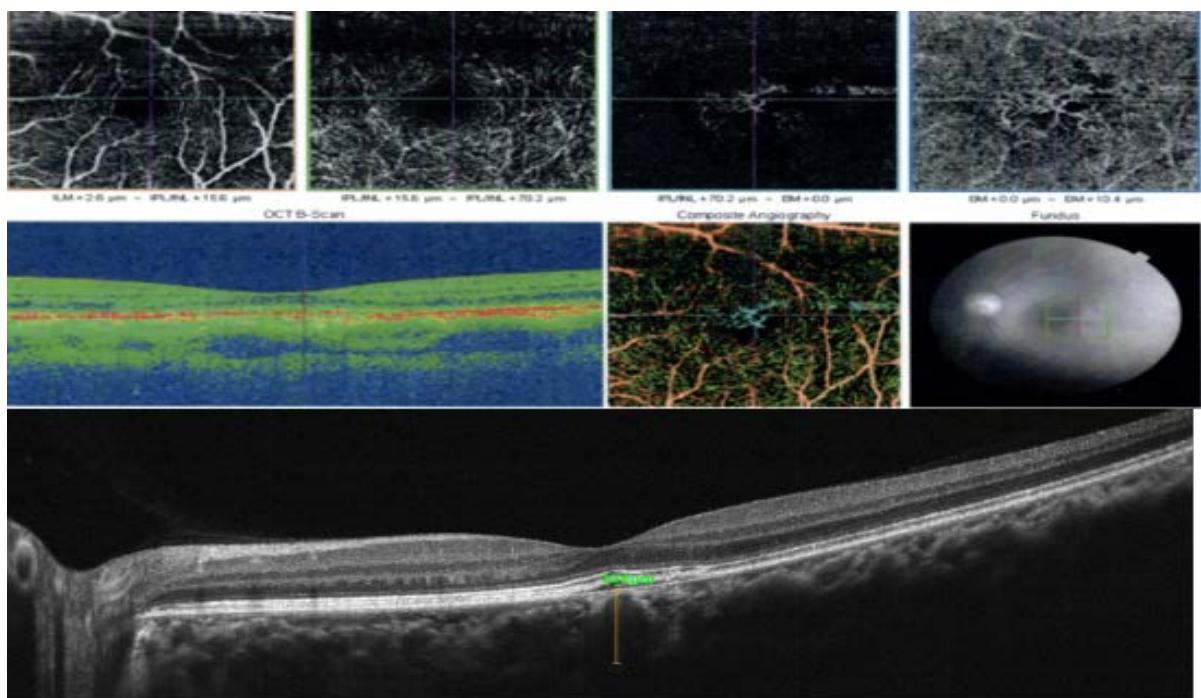


Figure 5. Detachment flattening after one month of treatment with half-dosage PDT and IVR
图 5. 半量 PDT 联合 IVR 抗治疗后一月 OCT 显示黄斑神经上皮脱离平伏

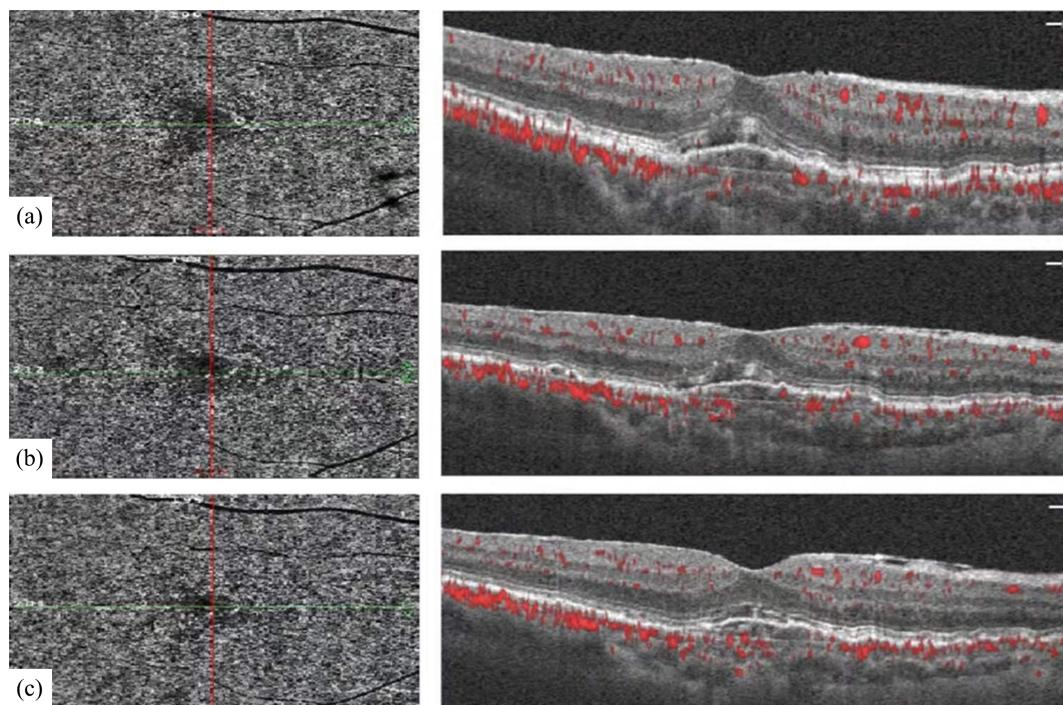


Figure 6. Patient with a history of chronic CSC. (a): OCTA showing type I CNV in the CC layer; B-scan suggesting subretinal fluid and irregular RPE detachment in April 2017. The patient converted from CSC into PNV. (b) and (c): OCTA showing macular CNV disappearance and absorbed subretinal fluid post IVR (six times from May 2017 to December 2017)
图 6. 患者具有慢性 CSC 病史。(a): OCTA 显示 I 型 CNV 位于 CC 层; B 扫描显示视网膜下积液与不规则 RPE 浅脱离, 提示患者由慢性 CSC 转换为 I 型 CNV;(b) 与 (c): OCTA 显示 IVR 治疗后黄斑视网膜下液吸收, RPE 脱离减轻(2017 年 5 月至 2017 年 12 月 IVR 治疗 5 次)

4. 讨论

CSC 由于 RPE 的渗漏导致浆液性视网膜神经上皮或色素上皮脱离，其中三分之二视网膜神经上皮脱离下伴有浆液性 PED，而慢性或复发性 CSC 多表现波浪状不规则 PED [12] [13] [14]。FFA 显示 RPE 渗漏，ICGA 显脉络膜毛细血管扩张，血管通透性增高，OCTA 发现 35.6% 不规则形状 PED 内存在 CNV 结构特征[15]。近年研究把具有脉络膜血管高通透性，脉络膜增厚的一类疾病如视网膜色素上皮肥厚 (pachychoroid pigment epithelium, PPE)、CSC、PNV 与 PCV 统称为脉络膜增厚谱系疾病(pachychoroid septrum diseases) [16]，最重要的共同病理特征是脉络膜厚度增加与伴有 I 型 CNV。本研究中 CSC91 只眼平均黄斑中心凹脉络膜厚度(SFCT) 373.61 ± 65.11 um，转化为息肉状脉络膜血管病变患者 SFCT 296.22 ± 30.24 um，转化为增厚型脉络膜新生血管患者 SFCT 328.63 ± 76.18 um。SFCT 均较文献报告的正常国人脉络膜厚度增加[17]。Dansingani KK 等[18]报告三种脉络膜谱系疾病的 SFCT，其中 CSC 415 ± 167 um，PCV 396 ± 231 um，PNV 417 ± 120 um，三组比较差异没有显著性意义。而我们的研究结果显示转换成 I 型 CNV 患者的 SFCT 与 CSC 患者比较，明显变薄，差异具有统计学意义。我们分析认为本研究中转换成 I 型 CNV 患者的 SFCT 比较 CSC 薄的原因是进行过 PDT 联合 IVR 或 IVR 治疗的结果，因为 PDT 与抗 VEGF 治疗对 CSC，PCV 等疾病 RPE 与脉络膜血管层有塑形作用[19] [20] (图 5)。

研究表明慢性 CSC 是具有不规则 PED 的增厚脉络膜病变，OCT 显示 CNV 比例为 95%~99% [8] [14] [15]，本研究中 91 眼 CSC 眼具有不规则 PED，转为具有 I 型 CNV 的患者共 26 眼，OCTA 显示 I 型 CNV 呈绒线团样血管网，占具有 PED 的 CSC 36.4%，与 Bousquet E 等报道约 33.33% 的 I 型 CNV 比例相似[15]，但与其他研究相比较 CNV 的比例较低。原因可能是我们发现部分 CSC 患者具有较浅的不规则 PED，但 OCTA 却显示较小不典型血管网，ICGA 造影显示黄斑脉络膜血管局部扩张，不具有斑状强荧光的典型特征，因此还不能称为 I 型 CNV。

CSC 转换成 I 型 CNV，结合脉络膜增厚或 OCTA 显示息肉与异常脉络膜血管网则具备 PCV 或 PNV 特征。Fung AT [4] 等首次报告 3 例 PNV 均没有 CSC 病史，是由于缺乏 OCTA 检查没有发现 I 型 CNV。本研究 11 眼增厚型脉络膜血管病变均有 CSC 病史与体征，OCTA 结果均显示有 I 型 CNV 结构。表明 CSC 可因增厚的 RPE 与增厚的脉络膜导致脉络膜高通透性，脉络毛细血管扩张，CNV 增生而形成增厚型脉络膜新生血管，但其病理本质仍然是 I 型 CNV。本研究 15 眼 CSC 转为 PCV，占比 16.4%，而文献报告约 36% 的慢性 CSC 最终转为 PCV。通过本研究结果我们推测脉络膜谱系疾病可由 CSC 转为 PNV 再转为 PCV，是否可由慢性 CSC 直接转换为 PCV，目前尚没有研究结论。

半剂量 verteporfin PDT 与低流量激光照射 PDT 已经成为慢性 CSC 治疗的“金标准” [21] [22]。然而不具备 CNV 的慢性 CSC 没有充分的依据表明单一抗 VEGF 有效。[22] [23] [24] CSC 转换 PCV 治疗依据 PCV 的治疗标准。部分回顾性临床研究与多项 RCT 研究表明单一抗 VEGF 治疗能有效改善慢性中浆或 PCV 患者视力，减少视网膜下液(图 6)。然而 EVEREST I, II 研究表明联合治疗在消退脉络膜息肉仍然具有优势，包括慢性 CSC 转换的 PCV。[24] [25] [26] 本研究结果显示联合治疗提高 BCVA 仅在 2 个月后比较单一 IVR 提高，6 个月时两组比较没有显著性差异。两组 BCVA 与基线比较均有提高，差异有显著性意义。结果表明 PDT 联合抗 VEGF 与单一玻璃体注射 Ranibizumab 均能提高 CSC 转换为 PNV 与 PCV 的 BCVA，但两组比较没有显著差异。联合治疗在降低 CFT，减少黄斑视网膜下液与单一抗 VEGF (雷珠单抗)比较，1 月，2 月，3 月均有显著性差异，6 个月时两组比较差异没有显著性意义。因为本研究采用的即时联合治疗或没有进行 3 + prn 治疗导致 6 个月时可能部分病例复发的原因。这与 Fung AT [4] EVEREST I [26] 的研究结果类似。

本研究转换为 I 型 CNV 的慢性 CSC 患者样本量较小，随访时间短，且为非连续的病例回顾性研究。

没有单独设组进行联合治疗与单一抗 VEGF 治疗的比较，没有比较不同抗 VEGF 药物治疗的效果。故仍有待于多中心，大样本，前瞻性 RCT 研究来探索转换为 I 型 CNV 的慢性 CSC 发病机制及不同治疗方法与药物的疗效。

基金项目

深圳市科技研发资金——深科技创新（2019）33 号(项目编号 JSGG20180507182010237)。

参考文献

- [1] Liu, D.T., Fok, A.T. and Lam, D.S. (2012) An Update on the Diagnosis and Management of Central Serous Chorioretinopathy. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, **1**, 296-302.
- [2] van Dijk, E.H.C., Fauser, S. and Breukink, M.B. (2018) Half-Dose Photodynamic Therapy versus High-Density Subthreshold Micropulse Laser Treatment in Patients with Chronic Central Serous Chorioretinopathy (The PLACE Trial). *Ophthalmology*, **125**, 1547-1555. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.04.021>
- [3] Lupidi, M., Fruttini, D., Eandi, C.M., et al. (2020) Chronic Neovascular Central Serous Chorioretinopathy: A Stress/Rest Optical Coherence Tomography Angiography Study. *American Journal of Ophthalmology*, **211**, 63-75. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.10.033>
- [4] Fung, A.T., Yannuzzi, L.A. and Freund, K.B. (2012) Type 1 (Sub-Retinal Pigment Epithelial) Neovascularization in Central Serous Chorioretinopathy Masquerading as Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Retina*, **32**, 1829-1837. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3182680a66>
- [5] Chan, W.M., Lai, T.Y., Lai, R.Y., et al. (2008) Safety Enhanced Photodynamic Therapy for Chronic Central Serous Chorioretinopathy: One Year Results of a Prospective Study. *Retina*, **28**, 85-93. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e318156777f>
- [6] Sartini, F., Figus, M., Nardi, M., et al. (2019) Non-Resolving, Recurrent and Chronic Central Serous Chorioretinopathy: Available Treatment Options. *Eye*, **33**, 1035-1043. <https://doi.org/10.1038/s41433-019-0381-7>
- [7] Yannuzzi, L.A., Freund, K.B., Goldbaum, M., et al. (2000) Polypoidal Choroidal Vasculopathy Masquerading as Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmology*, **107**, 767-777. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(99\)00173-6](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(99)00173-6)
- [8] Gemenetzi, M., De Salvo, G. and Lotery, A.J. (2010) Central Serous Chorioretinopathy: An Update on Pathogenesis and Treatment. *Eye*, **24**, 1743-1756. <https://doi.org/10.1038/eye.2010.130>
- [9] Koizumi, H., Yamagishi, T., Yamazaki, T., et al. (2013) Relationship between Clinical Characteristics of Polypoidal Choroidal Vasculopathy and Choroidal Vascular Hyperpermeability. *American Journal of Ophthalmology*, **155**, 305-313. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2012.07.018>
- [10] Zhang, X.Y., Timothy, Y.Y. and Lai, T.Y. (2017) Paying Attention to the Concept and Research of Pachychoroidal Disease Spectrum. *Chinese Journal of Experimental Ophthalmology*, **35**, 385-390.
- [11] Spaide, R.F., Jaffe, G.J., Sarraf, D., et al. (2020) Consensus. Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data. *Ophthalmology*, **127**, 616-636. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.11.004>
- [12] Yang, L.H., Jonas, J.B. and Wei, W.B. (2015) Conversion of Central Serous Chorioretinopathy to Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Acta Ophthalmologica*, **93**, e512-e514. <https://doi.org/10.1111/aos.12606>
- [13] Koh, A.H.C., Chen, L.J., Chen, S.J., et al. (2013) Polypoidal Choroidal Vasculopathy: Evidence-Based Guide Lines for Diagnosis and Treatment. *Retina*, **33**, 686-716. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3182852446>
- [14] Dimirel, S., Yanik, Ö., Nalci, H., et al. (2017) The Use of Optical Coherence Tomography Angiography in Pachychoroid Spectrum Diseases: A Concurrent Comparison with Dye Angiography. *Graefé's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **255**, 2317-2324. <https://doi.org/10.1007/s00417-017-3793-8>
- [15] Bousquet, E., Bonnin, S., Mrejen, S., et al. (2018) Optical Coherence Tomography Angiography of Flat Irregular Pigment Epithelium Detachment in Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Retina*, **38**, 629-638. <https://doi.org/10.1097/IAE.00000000000001580>
- [16] Ooto, S., Tsujikawa, A., Mori, S., et al. (2011) Retinal Microstructural Abnormalities in Central Serous Chorioretinopathy and Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Retina*, **31**, 527-534. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3181eeff2db>
- [17] Zeng, Q., Ding, X.Y., Li, J.Q., et al. (2011) Chinese Macular Choroidal Thickness and Effective Factors Analysis. *Chinese Journal of Ocular Fundus Diseases*, **27**, 450-453.
- [18] Dansingani, K.K., Balaratnasingam, C., Naysan, J., et al. (2016) En Face Imagine of Pachychoroid Spectrum Disorders with Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina*, **36**, 499-516.

- <https://doi.org/10.1097/IAE.00000000000000742>
- [19] Azar, G., Wolff, B., Mauget-Faÿsse, M., et al. (2016) Pachychoroid Neovasculopathy: Aspect on Optical Coherence Tomography Angiography. *Acta Ophthalmologica*, **95**, 421-427. <https://doi.org/10.1111/aos.13221>
 - [20] Lai, T.Y., Chan, W.M., Li, H., et al. (2006) Safety Enhanced Photodynamic Therapy with Half Dose Vertipofin for Chronic Central Serous Chorioretinopathy: A Short Time Pilot Study. *British Journal of Ophthalmology*, **90**, 869-874. <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.090282>
 - [21] Chan, W.M., Lam, D.S., Lai, T.Y., et al. (2003) Treatment of Choroidal Neovascularization in Central Serous Chorioretinopathy by Photodynamic Therapy with Verteporfin. *American Journal of Ophthalmology*, **136**, 836-845. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(03\)00462-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(03)00462-8)
 - [22] Arevalo, J.F. and Espinoza, J.V. (2011) Single-Session Combined Photodynamic Therapy with Verteporfin and Intra-vitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Chronic Central Serous Chorioretinopathy: A Pilot Study at 12-Month Follow-Up. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **249**, Article No. 1159. <https://doi.org/10.1007/s00417-011-1651-7>
 - [23] Cheung, C.M., Timothy, L.Y., Ruamvibooduk, P., et al. (2018) Polypoidal Choroidal Vasculopathy: Definition, Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Ophthalmology*, **125**, 708-724. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.11.019>
 - [24] Koh, A., Lai, T.Y.Y., Takahashi, K., et al. (2017) Efficacy and Safety of Ranibizumab with or without Verteporfin-photofynamic Therapy for Polypoidal Choroidal Vasculopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmology*, **135**, 1206-1213. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.4030>
 - [25] Mao, J., Zhang, C., Liu, C., et al. (2019) The Efficacy of Intravitreal Conbercept for Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Journal of Ophthalmology*, **2019**, Article ID: 7409426. <https://doi.org/10.1155/2019/7409426>
 - [26] Koh, A., Lee, W.K., Chen, L.J., et al. (2012) EVEREST STUDY: Efficacy and Safety of Verteporfin Photodynamic Therapy in Combination with Ranibizumab or Alone versus Ranibizumab Mono Therapy in Patients with Symptomatic Macular Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Retina*, **32**, 1453-1464. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e31824f91e8>