息肉样脉络膜血管病变的频域光相干断层扫描图像特征分析

刘 冉, 李加青, 李 涛, 曾 婧, 潘间英, 丁小燕*, 唐仕波
(眼科学国家重点实验室//中山大学中山眼科中心, 广东 广州 510060)

摘 要: 【目的】研究息肉样脉络膜血管病变(PCV)的频域光相干断层扫描图像(SD-OCT)特征并分析其临床意义。【方法】对经眼底检查、眼底彩照、荧光素血管造影和吲哚青绿造影确诊的连续 PCV 患者的 SD-OCT 图像进行分析,分析 PCV 在 SD-OCT 上的主要表现形式。【结果】共 95 例患者(106 眼)纳入该研究,其中 18 眼(16.98%)出现广泛性出血性色素上皮层脱离(mhPED)伴或不伴视网膜下大出血(MSH),总范围大于 12 个视盘面积;在无 mhPED/MSH 的 98 眼中,78 眼(79.59%)可见双线征,71 眼(72.45%)见局限性视网膜色素上皮脱离,42 眼(42.86%)见拇指样隆起息肉病变,65 眼(66.33%)见视网膜下积液,20 眼(20.41%)见视网膜层间积液,29 (29.59%) 眼见局限性视网膜下出血。【结论】双线征、色素上皮脱离、视网膜下积液、拇指样息肉病灶以及视网膜下出血是 PCV 在 SD-OCT 上常见的 5 种表现形式,其中以双眼线征和色素上皮脱离最为常见。

关键词: 息肉样脉络膜血管病变;频域光相干断层扫描;双线征;视网膜色素上皮脱离
中图分类号: R774 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-3554(2012)06-0841-07

Main Features of Polypoidal Choroidal Vasculopathy by Spectral-domain Optical Coherence Tomography

LIU Ran, LI Jia-qing, LI Tao, ZENG Jing, PAN Jian-ying, DING Xiao-yan*, TANG Shi-bo
(State Key Laboratory of Ophthalmology//Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510060, China)

Abstract: 【Objective】 To investigate the spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) findings in eyes with polypoidal choroidal vasculopathy (PCV). 【Methods】 This observation recruited 106 eyes of 95 PCV patients confirmed by fundus photography, fundus fluorescein angiography (FFA) and indocyanine green angiography (ICGA). Main manifestations and signs on OCT were analyzed. 【Results】 Massive hemorrhagic pigment epithelial detachment (mhPED) with/without massive subretinal hemorrhage (MSH) was shown in 18 of 106 eyes (16.98%) with PCV on SD-OCT. In the 98 eyes without mhPED/MSH, double-layer sign (DLS) was detected in 78 eyes (79.59%), local pigment epithelial detachment (PED) was present in 71 eyes (72.45%), 42 eyes (42.86%) had thumb-like polyps (TLP), subretinal fluid (SRF) and intra-retinal fluid (IRF) were seen in 65 eyes (66.33%) and 20 eyes (20.41%) respectively, local subretinal hemorrhage (SRH) was detected in 29 eyes (29.59%). 【Conclusion】DLS, PED, TLP, SRF, and SRH, are the main OCT signs of PCV on SD-OCT, while DLS and PED are the most common ones.

Key words: polypoidal choroidal vasculopathy; spectral-domain optical coherence tomography; double-layer sign; pigment epithelial detachment

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci),2012,33(6):841-847]

息肉样脉络膜血管病变 (polypoidal choroidal vasculopathy, PCV)是一种以反复多发的浆液性或血液性色素上皮脱离为特征的疾病, 好发于有色人种。眼底检查见橘红色病灶或吲哚青绿造影(indocyanine green angiography, ICGA)显示异常血管网及其末端的息肉样病灶可以确诊。随着人们

收稿日期: 2012-05-07
基金项目: 国家自然科学基金青年基金(81100685);眼科学国家重点实验室青年引导基金(2010 年);广东省自然科学基金(10151008901000055)
作者简介: 刘冉,硕士研究生,主要研究玻璃体视网膜疾病的防治,E-mail:liuran8708@126.com; * 通信作者:丁小燕, E-mail:dingxy75@gmail.com

对 PCV 认识的加深,PCV 的检出率不断提高,我们的研究数据表明,PCV 可占湿性年龄相关性黄斑变性 (neovascularization age related macular degeneration, nAMD)的 56.0%,与日本 2007 年所报道的 54.7%类似[1]。很多学者认为,PCV 是nAMD 的一种亚型, 但两者对治疗的反应不同, 如 PCV 对抗血管内皮细胞生长因子治疗(VEGF)不敏感,而对光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)反应较好。加强对 PCV 的认识,对明确诊断以便确定合理有效的治疗方案显得尤为重要。光学断层相干扫描(optical coherence tomography, OCT)为活体形态学检测手段,因其快捷、非接触、无创性、两次检查间无时间限制等优点, 成为检查黄斑病变的主要方法之一。新一代频域 OCT(spectral domain-OCT,SD-OCT)的分辨率高,可获得视网膜细微结构, 特别是外层视网膜及 RPE-Bruch 膜复合体(retinal pigment epithelial-Bruch membrane complex)的横断面图像。国内蔡善君和李宏宇等曾先后报告过 PCV 的 OCT 特征[2-3],前者采用的是 I 代时域 OCT,分辨率低,对疾病形态辨别能力有限。后者虽采用频域 OCT,但仅对 PCV 的 OCT 形态进行了描述,未进行分类及分析。本文就 PCV 在频域 OCT 的图像特点出发,分析 PCV 的主要眼底病变特征,并对其进行分类和统计学分析,旨在提高临床医生对 PCV 的诊断能力。

1 材料与方法

1.1 病例资料

2010 年 1 月至 2011 年 12 月期间, 到中山大学中山眼科中心眼底科就诊的连续的未经治疗(包括光凝、抗 VEGF 及 PDT) 的 PCV 患者 95 例 106 眼。

1.2 入选标准

所有患者经详细眼科检查,包括视力、裂隙灯检查、眼底检查、50°眼底彩照、光学相干断层扫描、FFA 和 ICGA 检查确诊为 PCV,ICGA 中可见脉络膜异常血管网, 末端膨隆呈特征性息肉状病变。在该研究中,我们仅纳入 PCV 病灶位于黄斑区和视盘旁的患者,对于 PCV 病灶仅位于黄斑区外或者周边部的患者未纳入。主要原因为:①病灶仅位于黄斑区外的 PCV 患者所占比例少;②这部分患者通常在 OCT 上难以对其病灶进行完整清晰的扫描。排除标准包括所有可能引起黄斑病变或视网膜病变的其他疾病, 如任何原因引起的脉络膜新生血管、静脉阻塞、病理性近视、糖尿病视网膜病变、各类葡萄膜炎、视网膜脱离等,以及因屈光间质原因导致的 OCT 图像质量不佳的患眼。

1.3 频域 OCT 扫描

采用 Heidelberger spectralis HRA+OCT 对所有患者散瞳后进行检查。采用内注视对患眼进行单线扫描和体积扫描。单线扫描时,以长度为 8.8 mm 的线段对后极黄斑中心凹 0°和 90°方位进行扫描,每张 OCT 像均由 100 张图片叠加成像。体积扫描时, 先以间隔为 242 μm 的 31 条长度为 8.8 mm 扫描线对后极部 30° 范围进行扫描, 然后拖动扫描线, 对 FFA 或 ICGA 上病灶部位进行全范围扫描。大部分患者在采用最长扫描线(8.8 mm)时均可被扫描。有些患者病灶总面积大,不能进行完整扫描, 但可通过选择不同内注视点和调整镜头轴向,扫描范围可扩大至血管弓外,分次扫描后图像拼合来处理。

1.4 统计学方法

采用 SPSS16.0 (SPSS Inc.,Chicago, IL, USA)进行统计学分析,包括患者的性别、发病眼别、平均发病年龄、PCV 的各种 OCT 表现所占比率。

2 结 果

2.1 一般特征

共 95 例首次被诊断为 PCV 的未经任何治疗的患者纳入该研究,其中男 68 例(71.58%),女 27 例(28.42%),男女比率为 2.5:1。平均年龄(66.0 ± 7.4)岁(45 ~ 84 岁)。84 例单眼发病(88.42%),11 例双眼发病(11.58%),共 106 眼。

2.2 主要频域 OCT 表现

在 106 眼中,18 眼(16.98%)表现为广泛性出血性色素上皮脱离 (massive hemorrhagic pigment epithelial detachment,mhPED) 或视网膜下大出血(massive subretinal hemorrhage,MSH),mhPED 和 MSH 的总面积均大于 12 个视盘面积。这部分病例的 OCT 图像上, 出血过多或过厚,RPE 或视网膜隆起高, 因信号衰减而无法显示 RPE-Bruch 膜复合体的形态学细节特征(图 1)。18 只患眼中,仅出现 mhPED 的占 5 眼(27.78%),两者并存的有 13 眼(72.22%),无单独出现 MSH 患眼。其中 8 例在

出血边缘部位可见部分双线征改变，3 例可见拇指样隆起息肉改变，但病灶细节看不清，故不再列入以下各表现比率的统计中。

无 MSH 表现的 PCV 患眼共 98 眼，根据 SD-OCT 图像上的主要改变，归纳为以下 6 种表现：①局限性色素上皮层脱离（local PED）。98 眼中，71 眼（72.45%）中可见局限 PED，表现为局限的单发或多发的 RPE 光带穹隆状隆起，可为浆液性或

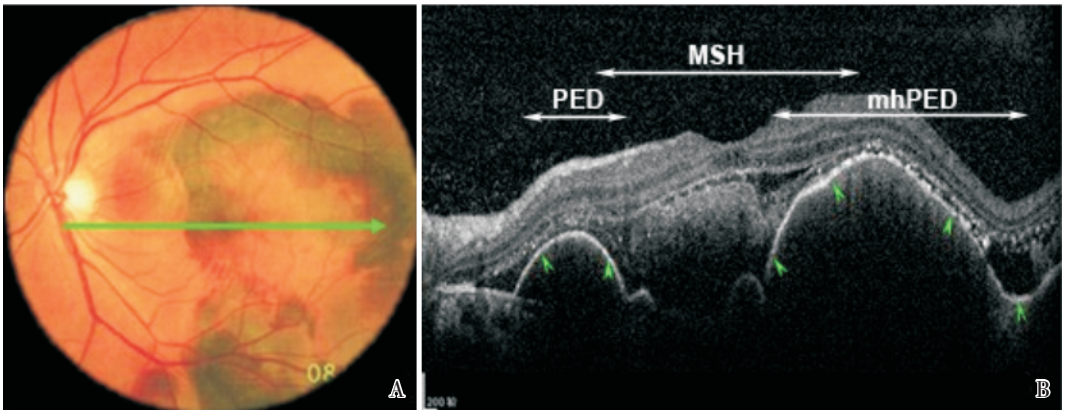


图 1　PCV 典型频域光学相干断层扫描图像：显示 mhPED、MSH

Fig.1　Representative SD-OCT of PCV: Massive hemorrhagic pigmental epithelium detachment (mhPED) with massive subretinal hemorrhage (MSH)

Female, 49 years old, vision loss in her left eye for 3 days. Hemorrhagic pigment epithelial detachment in the macular area of the left eye can be seen in fundus photograph. The horizontal green line indicates the scanning level of optical coherence tomography (A). A massive hemorrhagic pigment epithelium detachment (mhPED, green arrowhead) in the macular area can be found. The details beneath RPE are masked.

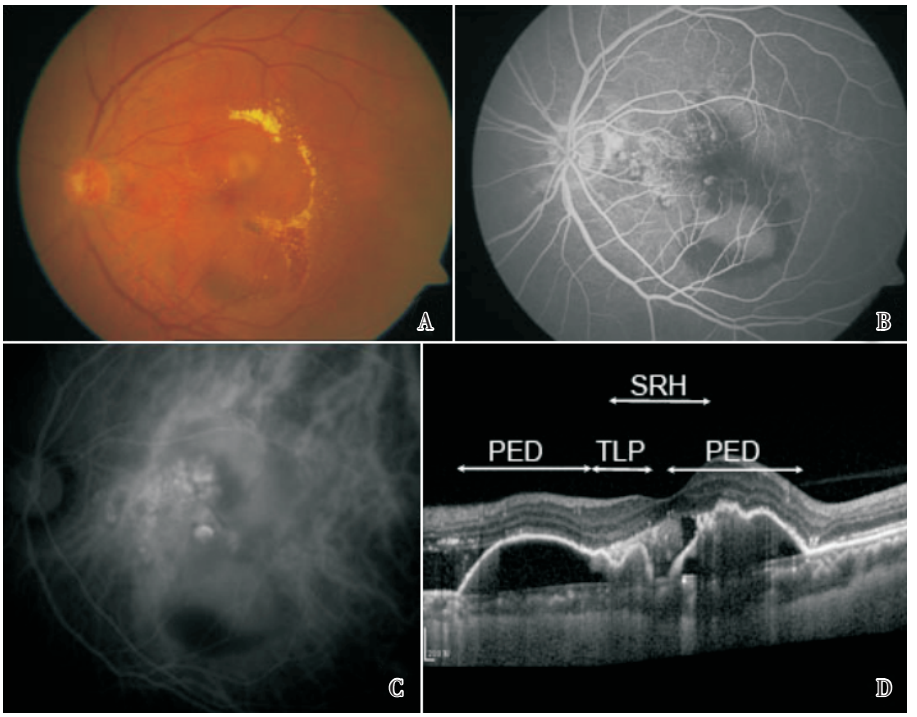


图 2　PCV 典型频域光学相干断层扫描图像：显示 PED、切迹样 TLP、SRH

Fig.2　Representative SD-OCT of PCV: PED, notched TLP, SRF and SRH

Male, 62 years old, vision loss in his left eye for 2 weeks. Two serosanguinous PED was noted in macular area (A). Early stage hyperfluorescence was seen in the macula (B). Branching vascular networks with polypoidal dilatation (red arrowhead) was found in indocyanine green angiography (C).Two separate serosanguinous PED in the macular area and a notched thumb-like polyp between them is shown in OCT scan. Subretinal hemorrhage can be seen beneath the fovea (D).

血液性(图 2)。综合广泛性及局限性 PED,PCV 患眼中出现 PED 的总比率为 83%(89/106)。②双线征(double-layer sign, DLS)。Sato 等[4]最早于 2007 年首次指出在部分 PCV 的患者中有双线征(double-layer sign, DLS),是由于 RPE 及其下方的 Bruch 膜的分离引起的。其内层表现为扁平或波浪状隆起的 RPE 所构成的高反射带,外层为薄而直的 Bruch 膜高反射带,中间为低反射带。本组病例

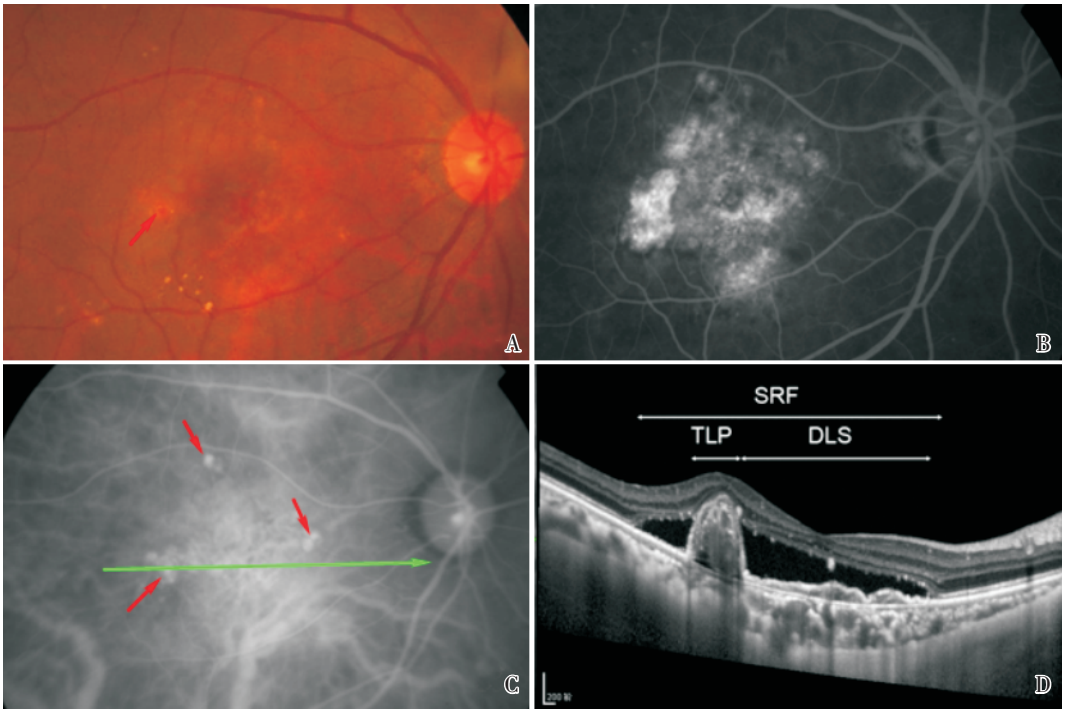


图 3 PCV 典型频域光学相干断层扫描图像:显示 DLS、TLP、SRF

Fig.3 Representative SD-OCT of PCV: DLS, TLP, and SRF

Female, 56 years old, vision loss in her right eye for 1 month. An orange-red lesion is temporal to the fovea within the serous macular area (A). Fluorescein Early stage leakage in the macular area can be detected in the early stage of fundus fluorescein angiogram (B). Branching vascular networks with polypoidal dilatation (red arrowhead) was found in indocyanine green angiography (C). A thumb-like polyp and two highly reflective layers consisting of RPE and Bruch's membrane can be seen in macular area ("double-layer sign", DLS) (D).

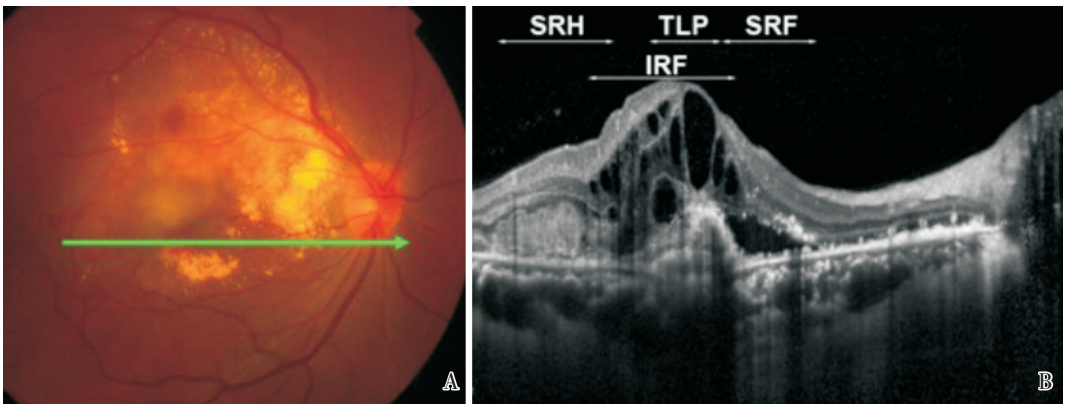


图 4 PCV 典型频域光学相干断层扫描图像:显示 SRH、TLP、SRF、IRF

Fig.4 Representative SD-OCT of PCV: SRH, TLP, SRF and IRF

Male, 40 years old, vision loss in his left eye for 5 months. Macular edema and lipid deposition can be found in fundus photograph, and the green arrow indicates the scanning line of optical coherence tomography (A). A thumb-like polypoidal lesion (TLP) can be detected beneath the fovea, and serous retinal detachment (subretinal fluid, SRF) can be found adjacent. Low reflective cystoid edema (intra-retinal fluid,IRF) can be seen in the macular area, and homogeneous high reflective subretinal hemorrhage (SRH) is shown in the temporal to the fovea.

98眼中，78 眼(79.59%)DLS 阳性(图 3)。双线征所在位置通常对应 ICGA 上异常血管网(branching vascular networks，BVN)的范围。③拇指样隆起息肉改变(thumb-like polyp，TLP)。42 眼(42.86%)TLP 改变阳性，分为两种表现，一为陡峭隆起的高反射 RPE 光带，其下为中反射信号(图 3、4)。通常与 ICGA 中息肉样病灶的位置相对应。二为 PED 边缘的拇指样切迹改变(图 2)。④视网膜下积液(subretinal fluide，SRF)。65 眼(66.33%)伴有多少不等的 SRF，OCT 图像中表现为视网膜神经上皮层与 RPE 之间的脱离，表现为梭型低反射区域。在 SRF 阳性的 65 眼中，有 71.9%(56/78)在其下方可查见 DLS (图 3)。⑤局限性视网膜下出血(local subretinal hemorrhage，SRH)。29 眼(29.59%)表现为局限性的，小面积的黄斑区神经上皮层与 RPE 之间的中高反光带(图 4)。⑥视网膜层间积液(intra-retinal fluid，IRF)。有 20 眼(20.41%)呈现 IRF 阳性，OCT 图像中表现为视网膜神经上皮层内单个或多个泡状或囊样低反射区域(图 4)。

3　讨　论

3.1　PCV 患者一般特征

PCV 可发生于 20～80 岁的人群中，但以 50 岁以上人群为主，本研究的平均年龄为 (66.0±7.4)岁，与其他关于中国人 PCV 患者发病年龄的报道一致，如 Kowk 等[5]报道平均年龄为 65.1 岁，Wen 等[6]报道 66.5 岁。而在对日本和白种人为主的研究中，平均年龄均较中国人群大，如在日本为(72.8 ± 7.9)岁[1]，Yannuzzi 等[7]与 Scassallat-Sforzolini 等[8]报道的白种人中平均年龄分别为(73.26 ± 8.98)与(70.2 ± 8.2)岁。在亚洲人群中，PCV 多见于男性，如日本 Uyama 等[9]报道 PCV 中男性占 69%，Maruko 等[1]报道男性占 77.8%；在本研究中男性占 71.58%，与其他关于中国 PCV 的研究结果一致[5-6]。但白种人 PCV 的性别比率为男女接近，或女性多于男性，如 Yannuzzi 等[7]报道 PCV 患者中男性仅占 46.2%，Lafaut 等统计男性仅占 47%，甚至 Ciardella 等报道男女比率为 1∶4.7。亚洲 PCV 患者多为单眼发病，在本研究中双眼发病的患者仅占 11.58%，与其他中国(14%，Wen)和日本(18%，Maruko)所报道的相差不多。但在欧美，双眼发病的比率较高，如 Scassallat-Sforzolini 等[8]报道为 21%，Yannuzzi 等[7]报道为 42.6%，Lafaut 所报道的数值高达 61%。值得注意的是，欧美国家由于 PCV 发病率较低，研究的样本量均较小，在 13~36 例不等。我们认为，不同国家、人种 PCV 患者在年龄、性别构成、发病眼别等方面的差异可能与病例选择偏倚、不同地域研究者对 PCV 的认识、种族和分子遗传学等均有一定的关系。

3.2　PCV 的主要 OCT 表现

新一代频域 OCT 的纵向分辨率可达 5 μm，能清楚地呈现视网膜 10 层结构及其下 RPE 的改变。尤其对视网膜外层结构和 RPE-Bruch 膜复合体光带的显示，较时域 OCT 有很大改进。频域 OCT 可以显示出极小病灶，以利于眼底病的早期筛选。频域 OCT 的眼球跟踪技术还使得动态观测成为可能，与 FFA 及 ICGA 联合运用可对病变部位进行线性或体积扫描，有利于明确病变性质。在我们的研究中，除外 18 眼(16.98%)因广泛性出血性 PED 或大面积视网膜下出血无法显示其下结构外，其余 98 眼主要 OCT 改变为双线征(79.59%)、局限性色素上皮层脱离(72.45%)、视网膜下积液 (66.33%)、拇指样隆起息肉改变(42.86%)等 4 种改变。此外，还经常出现的改变包括有视网膜下出血(29.59%)及视网膜层间积液(20.41%)。

3.2.1　*双线征和视网膜下积液*　在 4 种主要改变中，双线征(DLS)最为常见。关于 PCV 中双线征的最早描述是在 2007 年由 Sato 等[4]提出的，他们采用时域 OCT 对 PCV 患眼进行扫描，发现 59%患眼在 RPE-Bruch 膜复合体位置存在 RPE 和 Bruch 膜的分离。黄斑区 RPE 的高度为 10～14 μm，Bruch 膜由 5 层结构组成，包括 RPE 基底层、内胶原层、弹性纤维层、外胶原层和脉络膜毛细血管基底层，分别厚 0.3、1.5、0.8、0.7 和 0.14 μm，共计 3.44 μm。由于时域 OCT 纵向分辨率为 10 μm，所以 RPE 和 Bruch 膜在正常情况下并不能被分辨，仅表现为单一直线，仅在 RPE 及其外层之间的距离超过 10 μm 时才能显现。我们在该研究中采用的是新一代频域 OCT，其纵向分辨率为 5 μm，因此能更清楚地显示 RPE-Bruch 膜复合体的病变。Sato 认为其内层为 RPE，外层为 Bruch 膜-脉络膜毛细血管层复合体的内界，BVN 可能位于其下方，由 BVN 渗出的液体通过 Bruch 膜，聚集在 RPE 和 Bruch's 膜之间，形成 OCT 上特征性的“双线征”。

液体易穿过RPE层进入视网膜下,即发生神经上皮层脱离,所以有"双线征"的患眼,88%伴有神经上皮层脱离[2]。在我们的研究中,71.9%的DLS阳性患者存在有SRF,因此支持SRF主要来源于BVN引起的渗漏这一结论。

关于DLS的意义目前还存在争议。Ojima等[10]同样观察到了PCV中"双线征"阳性比率高,但他认为位于RPE和其下Bruch膜之间的不是渗漏液体,而是BVN本身。他在部分病例中还观察到了Bruch膜缺口,推测BVN就是由此进入Bruch膜和RPE间的。他据此推测BVN本身就存在于Bruch膜内,因此他提出,BVN应是CNV的一种特殊形式。Khan等[11]同步观察了ICGA和OCT,发现大部分PCV位于Bruch膜内或上方,与PED相连。PCV遵循1型新生血管生长模式(位于RPE下),病灶来源于长期存在的脉络膜新生血管(CNV),而非来源于脉络膜血管本身。因此他认为PCV是CNV的一种,并提议PCV应描述为neovasculopathy,而非vasculopathy。在我们的观察中,我们认为DLS与代表息肉样病灶的TLP,以及与PED均是连续的,因此,我们认为DLS代表的可能是BVN本身,但在我们这组病例中,未能查见Bruch膜缺口。但关于BVN的来源,是来源于脉络膜新生血管,还是直接来源于异常扩张的脉络膜血管,目前还没有定论,值得进一步探讨。

3.2.2 *色素上皮脱离* 反复多发的浆液性或血液性PED是PCV常见的眼底改变。在对中国PCV患者的研究中常常显示出血性PED(hemorrhagic PED, hPED)多于浆液性PED(serous PED, sPED),如Kwok等[3]报道59.1%的患者有hPED,而sPED患者仅占22.7%;Hou等[12]也有相似的结果(44.7%和20.7%),但两者均未提及有多少例患者同时存在sPED和hPED,因此无法计算PED患眼所占比率。在本研究中,部分患眼新旧PED病灶并存,出血性PED与浆液性PED并存,因此我们未将PED细分成出血性和浆液性,有PED的患眼占70.75%,远高于2007年Liu等[13]所报道的数据(38.3%)。但值得注意的是,Liu是基于ICGA表现对有无PED做出判断,而我们采用的频域OCT通过显示横断面图像,可以更直观地显示PED,加之频域OCT分辨率高,即使很小的PED也能清晰显示,这可能是本研究中大部分患者均能查见PED的原因之一。

3.2.3 *拇指样息肉隆起* 相反,在我们的研究中,代表息肉样病变本身的TLP阳性率并不高。我们认为,可能原因有:①TLP常常被同时伴有的PED或SRH所掩盖。②由于息肉样病灶本身并不引起患者视力下降等主观症状,患者通常不就诊,而在出现出血视力下降或视物变形后方就诊,使得单纯表现为TLP的病例无法纳入本研究。

3.2.4 *大面积视网膜下出血* 通常认为,PCV患者的血管异常是由于管壁的玻璃样变性,血管平滑肌被假性胶原纤维组织替代而变得薄弱,血压作用于管壁,进而形成动脉瘤[14-15]。与CNV不同,PCV的息肉样病灶内压力较大,一旦发生出血,则出血较急,范围较大。本组病例中,18眼OCT上表现为大面积视网膜下出血(MSH)。MSH一旦发生,由于出血量多不易吸收,血液中含铁血红素会持续损伤光感受器及PRE细胞,从而导致RPE萎缩,严重影响视力预后[16]。

综上所述,SD-OCT用于PCV的观察,为临床工作者提供了更多更高分辨率的形态学信息,对指导临床诊断和确定治疗方案有很大意义。2003年蔡善君[2]曾采用分辨率低的一代时域OCT观察过一组PCV患眼,难以对细微病变作出判断,且样本量较小仅11眼。李宏宇等[3]对54例PCV患者(63眼)频域OCT图像做了分析,主要分析了DLS,未提及TLP、PED、SRF等其他特征。本研究收集了95例106只患眼,样本量大,且使用的是高分辨率的4代OCT,对后极部30°范围做了细致扫描,旨在发现微小病变,且对OCT改变进行了分类和比率统计,分析了各种表现对临床诊断的重要意义。

PCV的最常见SD-OCT表现为双线征(DLS)、色素上皮脱离(PED)和视网膜下液(SRF),息肉样病灶(TLP)常常因合并PED或视网膜下出血(SRH)而被掩盖。临床实践中,当患眼OCT扫描中单独或同时出现DLS、PED、SRF等几种表现时,应高度怀疑PCV,从而对患者行进一步行ICGA检查,以便明确诊断,提高该疾病的诊断率。

参考文献:

[1] Maruko I, Iida T, Saito M, et al. Clinical characteristics of exudative age-related macular degeneration in Japanese patients[J]. Am J Ophthalmol, 2007, 144

(1)：15-22.
[2] 蔡善君，唐 健，严 密. 息肉样脉络膜血管病变的光相干断层扫描[J]. 中国实用眼科杂志，2003，21(8)：715-720.
[3] 李宏宇，戴荣平，董方田，等. 息肉样脉络膜血管病变的频域相干光断层扫描图像特征[J]. 中华眼科杂志，2011，47(8)：715-720.
[4] Sato T，Kishi S，Watanabe G，et al. Tomographic features of branching vascular networks in polypoidal choroidal vasculopathy[J]. Retina，2007，27(5)：589-594.
[5] Kwok AK，Lai TY，Chan CW，et al. Polypoidal choroidal vasculopathy in Chinese patients [J]. Br J Ophthalmol，2002，86(8)：892-897.
[6] Wen F，Chen C，Wu D，et al. Polypoidal choroidal vasculopathy in elderly Chinese patients [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol，2004，242(8)：625-629.
[7] Yannuzzi LA，Wong DW，Sforzolini BS，et al. Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascularized age-related macular degeneration[J]. Arch Ophthalmol，1999，117(11)：1503-1510.
[8] Scassellati-Sforzolini B，Mariotti C，Bryan R，et al. Polypoidal choroidal vasculopathy in Italy [J]. Retina，2001，21(2)：121-125.
[9] Uyama M，Matsubara T，Fukushima I，et al. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese patients [J]. Arch Ophthalmol，1999，117(8)：1035-1042.
[10] Ojima Y，Hangai M，Sakamoto A，et al. Improved visualization of polypoidal choroidal vasculopathy lesions using spectral-domain optical coherence tomography[J]. Retina，2009，29(1)：52-59.
[11] Khan S，Engelbert M，Imamura Y，et al. Polypoidal choroidal vasculopathy：Simultaneous Indocyanine Green Angiography and Eye-Tracked Spectral Domain Optical Coherence Tomography Findings [J]. Retina，2011，32(6)：1057-68.
[12] Hou J，Tao Y，Li XX，et al. Clinical characteristics of polypoidal choroidal vasculopathy in Chinese patients [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol，2011，249(7)：975-979.
[13] Liu Y，Wen F，Huang S，et al. Subtype lesions of neovascular age-related macular degeneration in Chinese patients [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol，2007，245(10)：1441-1445.
[14] Lee WR，Blass GE，Shaw DC. Age-related retinal vasculopathy[J]. Eye (Lond)，1987，1 (Pt 2)：296-303.
[15] Manschot WA，Lee WR. Retinal neovascularisation arising from hyalinised blood vessels [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol，1984，222(2)：63-70.
[16] Sho K，Takahashi K，Yamada H，et al. Polypoidal choroidal vasculopathy：incidence，demographic features，and clinical characteristics [J]. Arch Ophthalmol，2003，121(10)：1392-1396.

(编辑　刘清海)

(上接第 834 页　from page 834)

stem cell cultures[J]. Hum Reprod，2007，22(5)：1231-1238.
[16] Stojkovic P，Lako M，Przyborski S，et al. Human-serum matrix supports undifferentiated growth of human embryonic stem cells [J]. Stem Cells，2005，23(7)：895-902.
[17] Kueh J，Richards M，Ng SW，et al. The search for factors in human feeders that support the derivation and propagation of human embryonic stem cells：preliminary studies using transcriptome profiling by serial analysis of gene expression[J]. Fertil Steril，2006，85(6)：1843-1846.
[18] Rajala K，Lindroos B，Hussein SM，et al. A defined and xeno-free culture method enabling the establishment of clinical-grade human embryonic，induced pluripotent and adipose stem cells[J]. PLoS One，2010，5(4)：e10246.
[19] Richards M，Fong CY，Chan WK，et al. Human feeders support prolonged undifferentiated growth of human inner cell masses and embryonic stem cells [J]. Nat Biotechnol，2002，20(9)：933-936.
[20] Eiges R，Benvenisty N. A molecular view on pluripotent stem cells[J]. FEBS Lett，2002，529(1)：135-141.
[21] Buzzard JJ，Gough NM，Crook JM，et al. Karyotype of human ES cells during extended culture [J]. Nat Biotechnol，2004，22(4)：381-382，382.
[22] Brokhman I，Pomp O，Fishman L，et al. Genetic modification of human embryonic stem cells with adenoviral vectors：differences of infectability between lines and correlation of infectability with expression of the coxsackie and adenovirus receptor [J]. Stem Cells Dev，2009，18(3)：447-456.

(编辑　张恩健)