

2 型黄斑毛细血管扩张症研究进展

刘乘熙 综述 丁小燕 审校

510060 广州, 中山大学中山眼科中心 眼科学国家重点实验室

通信作者: 丁小燕, Email: dingxy75@gmail.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.08.016

【摘要】 2 型黄斑毛细血管扩张症 (MacTel type 2) 是以黄斑颞侧毛细血管网扩张及视网膜神经上皮层萎缩为特征的一类疾病, 多于 50~60 岁起病, 同时累及双眼。此病的发病机制一直是争论的焦点, 主要集中在该病的起源是血管病变还是神经上皮病变。近年来, 随着各种新兴影像学检查, 如光相干断层扫描 (OCT)、光相干断层扫描血流成像 (OCTA)、视网膜色素显像等的出现, 为该病发病机制的探究提供了有效的工具; 同时随着基因组学的发展, 让我们能够从基因位点的层面加深对这一疾病的认识, 为下一步的研究指出了新的方向。本文就 MacTel 分类的变迁、FFA 表现和组织病理学特征以及近年来出现的 OCT、OCTA、视网膜色素显像、基因组学等方面的研究做简要综述。

【关键词】 黄斑疾病; 毛细血管扩张症; 研究进展

The research progress of macular telangiectasia type 2 Liu Chengxi, Ding Xiaoyan

State Key Laboratory of Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China

Corresponding author: Ding Xiaoyan, Email: dingxy75@gmail.com

【Abstract】 Macular telangiectasia type 2 (MacTel type 2) is a kind of disease that characterized by the dilation of capillary in temporal macula lutea and the degeneration of neurosensory retina. It usually affects both eyes in patient aged 50 to 60. The pathophysiology of MacTel type 2 was not understood very well. With the rapid development of imaging technic and the genomic research, we have illuminated some secrets of this disease. In this article, the development of classification, fundus fluorescein angiography (FFA) and histology feature, and the characteristic of optical coherence tomography (OCT), optical coherence tomographic angiography (OCTA), macular pigment, genome about MacTel type 2 were reviewed.

【Key words】 Macular disease; Macular telangiectasia; Research progress

黄斑毛细血管扩张症 (macular telangiectasia, MacTel) 是以黄斑部周围毛细血管网扩张及视网膜神经上皮层萎缩为特征性改变的一类疾病, 主要表现为视物变形、渐进性视力下降和随病程扩大的颞侧视野盲区, 可以单眼或双眼发病; 其中以 2 型最为多见, 主要特征为局部浅层毛细血管网扩张和渗漏, 范围逐渐扩大至黄斑鼻侧及上下, 直至黄斑全周累及, 多于 50~60 岁起病, 累及双眼。近年来, 随着影像学检查技术的发展, 多模式影像检查使我们能更清晰地观察视网膜和脉络膜各层结构的细节, 极大地加深了我们对 MacTel type 2 组织学改变及发病机制的认识。此外, 近几年的研究提出了数个与 MacTel type 2 相关的基因位点, 提示此疾病与遗传基因相关性大。就近年来 MacTel type 2 最新的临床和基础研究进展进行综述。

1 MacTel 命名和分类法的变迁

视网膜毛细血管扩张最早由 Reese^[1] 在 1956 年提出, 他观察到一组患者, 男性居多, 单眼发病, 表现为毛细血管扩张伴有渗出, 逐渐进展至视网膜渗出性脱离, 因此推测此为 Coats 病的一种前驱表现, 并将其命名为视网膜血管扩张。之后由于荧光

素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 开始应用于临床, 使我们得以了解该病的功能学改变。Gass 等^[3] 分析了 1963—1968 年 3 600 例黄斑部病变患者的 FFA 资料后指出, MacTel 的临床表型多见于年轻男性, 单眼发病, FFA 检查显示病灶区血管扩张明显, 部分血管渗漏明显, 流速多偏慢, 甚至部分血管不充盈, 推测可能与血流瘀滞有关。根据 FFA 表现, Gass 等^[4] 将视网膜血管扩张分为 4 种: (1) 局灶性血管扩张不伴视网膜内渗出, FFA 上表现为不伴渗漏的视网膜小动静脉扩张和微血管瘤形成。(2) 局灶性血管扩张伴视网膜内渗出, FFA 上见渗漏明显, 临床上表现为囊样黄斑水肿, 黄斑颞侧的视网膜因水肿增厚而呈灰白色改变。(3) 血管扩张伴有视网膜下大量黄白色硬性渗出, 并由此导致部分或全部视网膜脱离。(4) 血管扩张伴有黄斑部视网膜下盘状疤痕。由于这些表现与 Reese 关于视网膜血管扩张的描述相符, 故 Gass 等^[4] 沿用了这一名称, 但视网膜血管扩张并非一种独立疾病, 而是多种黄斑疾病的共同原因。

1982 年, Gass 等^[4] 随访了 27 例 Telangiectasis 患者 (最长随访 17 年), 并根据临床表现的不同将 MacTel 分为 4 个亚型,

或称“亚组”，组 1 以男性患者单眼发病为主，主要特点为黄斑部大量渗出；组 2 多双眼发病，但病变仅局限于黄斑颞侧；组 3 多双眼发病，且病变累及全黄斑区；组 4 患者伴有黄斑周围血管阻塞。11 年后，Gass 总结了 131 例 Telangiectasis 患者的长期随访结果（最长随访 28 年），根据其彩色眼底照相和 FFA 表现，对 1982 年分类方法提出了改进^[5]。他将此疾病分为 3 个亚组，其中每组根据严重程度或发病特点分为 A、B 亚型（表 1）；并将该疾病名称确定为特发性中心凹旁视网膜毛细血管扩张症。这一分类方法详细描述了此疾病的常见特点，在当时被眼科医生广泛使用，但是由于分类过多，描述复杂，在临床上使用并不方便。

表 1 MacTel 分类 (Gass 1993)^[5]

类别	眼别	性别	临床特点	A 亚型 临床表现	B 亚型 临床表现
组 1	单眼	多男性	血管扩张明显；黄斑水肿；硬性渗出	累及范围 > 2 个钟点	累及范围 ≤ 2 个钟点
组 2	双眼	无差异	渗出少；视网膜透明度下降；FFA 中心凹旁血管轻度扩张；出现视网膜新生血管	1 期 FFA 晚期相有渗出；2 期黄斑周围视网膜透明度下降；3 期可见扩张的直角转位静脉；4 期视网膜内色素聚集；5 期血管膜形成	青少年发病，家族性
组 3	双眼	无差异	血管扩张明显，渗出少；黄斑周围毛细血管网闭塞；视盘苍白	-	伴有中枢神经系统血管疾病

注：FFA：荧光素眼底血管造影；-：无

随着新的检查方法，如光相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 的出现，人们对这一疾病的观察和理解获得了长足的进步。2003 年，Yannuzzi 对 36 例患者随访 3 年后，结合 OCT 表现将 1993 年 Gass 分类法进行了简化^[6]：(1) 原有组 1 的 A、B 亚型只是疾病进展的不同阶段，故给予合并；(2) 原有组 2 B 亚型除 1993 年报道外从未见过类似报道，故剔除；(3) 原有组 3 中血管扩张并非原发病灶，而是视网膜低灌注的代偿表现，故剔除（表 2）。因此，他将该疾病分为 1 型（动脉瘤样毛细血管扩张）和 2 型（中心凹旁毛细血管扩张）。根据这一分类方法，Yannuzzi 将该病命名为特发性黄斑毛细血管扩张症 (idiopathic macular telangiectasia, IMT 或 MacTel)。

表 2 MacTel 分类 (Yannuzzi 2006)^[6]

类型	眼别	性别	临床特点
组 1	单眼	多男性	多发小血管瘤，有黄斑水肿和囊样变性，不出现新生血管
组 2	双眼	无差异	颞侧起病，视网膜透明度下降，FFA 可见渗漏，晚期可出现视网膜囊样空洞，可出现脉络膜新生血管

注：FFA：荧光素眼底血管造影

因此，我们可以看出 2003 分类法中 MacTel type 2 与 1993 分类法中 MacTel Group 2A 相对应，故本文所讨论的 MacTel type 2 在有些文献中也被称为 MacTel Group 2A，或特发性 2 型黄斑毛细血管扩张症 (idiopathic macular telangiectasia type 2, IMT2)，我们在查阅文献时对以上名词进行了合并。

2 MacTel 的 FFA 表现

30 多年来，对于 MacTel 这一疾病的研究有很多争论，本质都是关于其病灶原发部位的探讨。1982 年，Gass 等^[4]基于对 MacTel 患者的 FFA 长期随访，总结了 MacTel 的一些特点：FFA 早期，黄斑周围血管扩张，晚期颞侧染料渗漏明显，主要位于深层视网膜；随病程进展，血管扩张及渗漏范围可逐渐扩展，最终包绕中心凹，呈椭圆环样改变。关于渗漏位于深层视网膜的原因，有 2 种推测：Casswell 等^[2]认为原发病灶位于 RPE 层，继而影响深层视网膜；而 Gass 等^[4]认为原发病灶可能位于视网膜内层，而非 RPE 层。第 2 种推测的主要依据有：(1) 光学显微镜和电子显微镜观察研究显示，RPE 层未见异常^[3]；(2) 在内层视网膜血管可以见到直角转位静脉，这一直角转位静脉可能是引起黄斑水肿和新生血管的原因^[4]。

3 MacTel 研究突破性进展——组织病理学研究

对揭示 MacTel 的发病机制贡献最大的莫过于组织病理学研究。由于该病手术治疗无效，临床上难以获取其组织进行病理检查。Powner 等^[5]于 2010 年和 2013 年先后对 2 例 MacTel 患者进行了组织病理学研究，结果显示 FFA 渗漏区域不仅浅层毛细血管网无异常，深层毛细血管网也未见明显改变；除 IV 型胶原（血管基底膜标志物）表达轻度降低外，Claudin-5（血管内皮紧密连接标志物）、Iba1（小胶质细胞标志物）和 GFAP（星形细胞标志物）与正常对照眼相比表达均无差异，提示血管功能正常，内皮间紧密连接并未受损^[5]，该疾病的原发病灶并不在视网膜血管。同时，组织学结果显示，主要异常改变包括色素分布异常和 Müller 细胞严重缺失，色素缺失区内 Müller 细胞密度明显下降（以 Vimentin、GS 和 RLBPI 为标志物），且低于同眼周边部。这一研究结果首次将该病变原发部位定位于 Müller 细胞，而非血管^[5]。这一结果在其后的研究中得到了进一步证实，并将难以获得的病理结果与临床易获得的 OCT 结果进行了匹配分析，视杆细胞（Rhodopsin 标记）缺失区域与 OCT 中 IS/OS 缺损区域一致，Müller 细胞（RLBPI 标记）缺失区域和 OCT 中外界膜缺失范围一致，且视杆细胞缺失范围要比 Müller 细胞缺失范围小^[6]，此外未见视锥细胞异常（M-L opsin 和 COX2 标记）。这两项研究表明，Müller 细胞的减少与黄斑色素的缺失是共同发生的，且先于视杆细胞减少和血管渗漏^[6]，进一步证实 MacTel 的原发病灶可能位于 Müller 细胞。

4 MacTel 的 OCT 表现

OCT 可以清晰地显示视网膜各层结构，加深或改变了我们对 MacTel 等多种眼底疾病的发病机制的认识。综合分析 MacTel type 2 的 OCT 和 FFA 改变，有 2 个特别之处：(1) 患者

的囊样黄斑变性区域和荧光素渗漏区域不一致；(2) 患者视网膜黄斑部变薄，而不是增厚^[7-9]，而且视网膜厚度与视功能呈负相关。Charbel 等^[9]通过微视野检测发现，中心凹变薄患者视功能反而较好，引起这种反常现象的可能原因是该病的早期黄斑部萎缩导致中心凹变薄，而晚期出现代偿性黄斑水肿，导致视网膜厚度在正常范围，因此不能根据视网膜厚度来判断其视功能。Jaisankar 等^[10]提出，不同于视网膜厚度，中心凹斜率和最佳矫正视力呈正相关（斜率越大，视力越好），是预测患者视力的有用指标，其合理的解释是早期视网膜萎缩导致黄斑区厚度减低，晚期的黄斑水肿则使中心凹明显增厚，从而使中心凹斜角逐渐变平。这一结果提示，MacTel type 2 的病变除了血管渗出引起的晚期黄斑水肿之外，黄斑部由于 Müller 细胞缺失引起的萎缩变薄起到了更为关键的作用。

近年来，部分学者对 MacTel 患者视网膜的功能和形态学进行了相关性研究，发现 OCT 中 IS/OS 层中断范围与微视野中视网膜光敏感度下降程度呈正相关^[11-12]。有趣的是，En face OCT 中，早期 MacTel type 2 患眼外核层中便存在大量高反射点^[13]。这一征象通常只发生在各疾病终末阶段，如年龄相关性黄斑变性和糖尿病性黄斑水肿，提示继发性 Müller 细胞或感光细胞凋亡。此外，Chhablani 等^[14]发现 MacTel type 2 患者中，节细胞—内丛层 (ganglion cell-inner plexiform layer, GCIPL) 和视网膜神经纤维层 (retinal nerve fiber layer, RNFL) 显著变薄，说明视网膜节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 存在明显退行性变^[14]。这些研究都进一步证实了 Müller 细胞凋亡是 MacTel 的原发改变。

5 MacTel 的光相干断层扫描血管显像表现

光相干断层扫描血管显像 (optical coherence tomographic angiography, OCTA) 是近年来新兴的一项检查手段，可以快速、无创地进行血管成像，可以看到更细致的视网膜血管结构，为 MacTel type 2 的研究提供了新的手段^[15]。Spaide 等^[16]对 7 例患者行 OCTA 检查，发现病变区视网膜浅层和深层血管丛密度均降低，其中深层血管丛的管径和密度随病程进展逐渐下降；同时，表层毛细血管病变区内血管侵入到外层无血管区和视网膜外层区域。Spaide 等^[17]发现在 FFA 晚期渗漏部位，由于视网膜变薄，可以见到深层血管网突破外丛状层，进入外核层，且随病程进展发生牵拉，使静脉形成直角转位，将表层血管呈放射状牵拉指向直角转位静脉。Gaudric 等^[18]发现环绕着视网膜外层毛细血管增生的位置存在一圈椭圆体带的缺失区域，其中有 2 例患者并未出现血管的增生，但也观察到了这一表现。这一研究证实了血管的异常并不是引起感光层病变的最初原因。Spaide 等^[19]验证了来自黄斑颞侧的牵引力对黄斑周围组织的牵拉和直角转位静脉的形成，同时他们观察到在中心凹区域可以见到很多的小腔隙，这些小腔隙随着病程进展会反复出现，这可能是视网膜组织的损伤和修复过程相互对抗的结果。这一系列研究都表明 MacTel type 2 中视网膜感光层的病变是独立于血管异常的，甚至先于血管网病变。

除此以外，OCTA 也为 MacTel 的诊断提供了一些新的指标。Chidambara 等^[20]用 OCTA 对 28 例患者进行横断面研究，

发现患眼的血管间空隙增大，毛细血管分布稀疏，浅层和深层平均毛细血管密度分别为 39.99% 和 39.03%，较对照组的 45.18% 和 44.21% 显著降低。Toto 等^[21]对 8 例患者进行 OCTA 扫描，同样证实了患眼的浅丛和深丛血管密度明显低于对照组（浅丛层：23.74% 与 33.14%， $P = 0.003$ ；深丛层：24.63% 与 34.21%， $P = 0.005$ ）。这些研究可以为 MacTel type 2 的诊断提供新的参考依据。

6 视网膜色素显像与 MacTel

既往大量研究表明，MacTel 发病与视网膜色素脱失有关^[22]。Zeimer 等^[23]观察到，随病程进展黄斑中心色素持续减低，而周围色素增高，呈离心式分布。Zeimer 等^[24]观察 11 例患者口服叶黄素和玉米黄质 9 个月后，并未检测到黄斑色素的升高。由此推断 MacTel type 2 患者存在视网膜色素转运或贮存障碍，这可能在疾病发展中有重要作用。

7 MacTel 的基因学研究进展

Menchini 等^[25]报道了一对确诊 MacTel type 2 的同卵双胞胎（女性，确诊年龄 64 岁），这一报道让学者们开始关注 MacTel type 2 基因层面的影响。Siddiqui 等^[26]和 Hannan 等^[27]也先后独立地报道了 2 对同卵双胞胎患者（一对为 68 岁女性，一对为 63 岁女性），这些报道提示 MacTel type 2 存在基因的易感性。

Szentel 等^[28]发现谷胱甘肽 S-转移酶 (glutathione S-transferase, GSTP1) 基因多态性 (Ile105Val/Ala114Val) 在 MacTel 患者和正常人之间无明显差异，但 Ile105Val 位点纯合基因型 (GG) 仅在 MacTel 患者中出现，在正常人中未检测到。Parmalee 等^[29]根据临床资料选取了 27 个候选基因进行了等位基因频率筛查，并未检测到有意义的致病基因。之后，Parmalee 等^[30]进行全基因组连锁分析，定位到 1q41-42 区域，然而该区域 14 个候选基因的 Sanger 测序并未检测到致病基因。2016 年，Scerri 首次应用全基因组关联分析 (Genome-Wide Association Study, GWAS) 对 476 例患者和 1 733 例正常对照进行检测，筛选出 3 个相互独立的突变位点 (5q14.3 rs73171800、2q34 rs715 和 1p12 rs477992)，并且通过另一组独立队列 (包括 172 例患者和 1 134 例对照者) 重复实验证实了这 3 个位点的致病性。这 3 个位点中，2q34 和 1p12 位点与甘氨酸和丝氨酸的代谢相关，对比了患者和普通人血浆中甘氨酸和丝氨酸的含量，发现二者存在显著的差异^[31]。这一系列基因组学成果加深了我们对 MacTel 的理解，也为后续的研究指出了新的方向。

8 小结

MacTel type 2 的发病机制和病理生理进程目前还未阐明。针对本病的认知最早开始于 FFA 上异常的血管，所以最初的研究认为本病起源于血管的异常发育；之后组织病理学的研究表明 Müller 细胞和感光细胞的病变范围比血管病变的范围要广，从侧面反映血管病变并非此疾病的使动因素；OCT 和 OCTA 的研究证实了血管的异常继发于视网膜组织病变。通过前沿的影像学研究，目前普遍认为 MacTel type 2 是由于 Müller 细胞病

变引起的黄斑部退行性变,继发出血管网的异常和渗出;除此以外,快速发展的影像学技术也为 MacTel type 2 的诊断提供了新的参考依据,并让微小病变更容易被发现,提高了疾病早期诊断的可能性。MacTel type 2 的发病机制虽然还未揭示,但最新的基因组结果已经为我们找到了一些关键的线索,相信未来的研究将为我们找到此病的有效治疗手段提供帮助。

参考文献

- [1] Reese AB. Telangiectasis of the retina and Coats' disease [J]. *Am J Ophthalmol*, 1956, 42(1): 1-8.
- [2] Casswell AG, Chaine G, Rush P, et al. Paramacular telangiectasis [J]. *Trans Ophthalmol Soc U K*, 1986, 105 (Pt 6): 683-692.
- [3] Green WR, Quigley HA, de la Cruz Z, et al. Parafoveal retinal telangiectasis. Light and electron microscopy studies [J]. *Trans Ophthalmol Soc U K*, 1980, 100 (Pt 1): 162-170.
- [4] Gass JD, Oyakawa RT. Idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasis [J]. *Arch Ophthalmol*, 1982, 100(5): 769-780.
- [5] Pownner MB, Gillies MC, Tretiaeh M, et al. Perifoveal müller cell depletion in a case of macular telangiectasia type 2 [J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(12): 2407-2416. DOI:10.1016/j.ophtha.2010.04.001.
- [6] Pownner MB, Gillies MC, Zhu M, et al. Loss of Müller's cells and photoreceptors in macular telangiectasia type 2 [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(11): 2344-2352. DOI:10.1016/j.ophtha.2013.04.013.
- [7] Koizumi H, Iida T, Maruko I. Morphologic features of group 2A idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasis in three-dimensional optical coherence tomography [J]. *Am J Ophthalmol*, 2006, 142(2): 340-343. DOI:10.1016/j.ajo.2006.03.021.
- [8] Cohen SM, Cohen ML, El-Jabali F, et al. Optical coherence tomography findings in nonproliferative group 2a idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasis [J]. *Retina*, 2007, 27(1): 59-66. DOI:10.1097/OI.iae.0000256663.94734.e1.
- [9] Charbel IP, Helb HM, Holz FG, et al. Correlation of macular function with retinal thickness in nonproliferative type 2 idiopathic macular telangiectasia [J]. *Am J Ophthalmol*, 2008, 145(1): 169-175. DOI:10.1016/j.ajo.2007.08.028.
- [10] Jaisankar D, Raman R, Gondhale H, et al. Visual function correlates of foveal slope changes on optical coherence tomography in macular telangiectasia type 2 [J]. *Retina*, 2017, 37(12): 2248-2253. DOI:10.1097/OI.0000000000001416.
- [11] Sallo FB, Peto T, Egan C, et al. "En face" OCT imaging of the IS/OS junction line in type 2 idiopathic macular telangiectasia [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(10): 6145-6152. DOI:10.1167/iovs.12-10580.
- [12] Sallo FB, Peto T, Egan C, et al. The IS/OS junction layer in the natural history of type 2 idiopathic macular telangiectasia [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(12): 7889-7895. DOI:10.1167/iovs.12-10765.
- [13] Wolff B, Basdekidou C, Vasseur V, et al. "En face" optical coherence tomography imaging in type 2 idiopathic macular telangiectasia [J]. *Retina*, 2014, 34(10): 2072-2078. DOI:10.1097/OI.0000000000000208.
- [14] Chhablani J, Rao HB, Begum VU, et al. Retinal ganglion cells thinning in eyes with nonproliferative idiopathic macular telangiectasia type 2A [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(2): 1416-1422. DOI:10.1167/iovs.14-15672.
- [15] 杨景元, 陈有信. 光相干断层扫描血管成像是眼底疾病诊断研究中的应用 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35(10): 944-948. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.10.020.
Yang JY, Chen YX. Application of optical coherence tomography angiography for diagnosis in fundus diseases [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2017, 35(10): 944-948. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.10.020.
- [16] Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal vascular layers in macular telangiectasia type 2 imaged by optical coherence tomographic angiography [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2015, 133(1): 66-73. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2014.3950.
- [17] Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ, et al. Volume-rendering optical coherence tomography angiography of macular telangiectasia type 2 [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(11): 2261-2269. DOI:10.1016/j.ophtha.2015.07.025.
- [18] Gaudric A, Krivosic V, Tadayoni R. Outer retina capillary invasion and ellipsoid zone loss in macular telangiectasia type 2 imaged by optical coherence tomography angiography [J]. *Retina*, 2015, 35(11): 2300-2306. DOI:10.1097/OI.0000000000000799.
- [19] Spaide RF, Suzuki M, Yannuzzi LA, et al. Volume-rendered angiographic and structural optical coherence tomography angiography of macular telangiectasia type 2 [J]. *Retina*, 2017, 37(3): 424-435. DOI:10.1097/OI.0000000000001344.
- [20] Chidambara L, Gadde SG, Yadav NK, et al. Characteristics and quantification of vascular changes in macular telangiectasia type 2 on optical coherence tomography angiography [J]. *Br J Ophthalmol*, 2016, 100(11): 1482-1488. DOI:10.1136/bjophthalmol-2015-307941.
- [21] Toto L, Di AL, Mastropasqua R, et al. Multimodal imaging of macular telangiectasia type 2: focus on vascular changes using optical coherence tomography angiography [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(9): OCT268-276. DOI:10.1167/iovs.15-18872.
- [22] Zeimer MB, Padge B, Heimes B, et al. Idiopathic macular telangiectasia type 2: distribution of macular pigment and functional investigations [J]. *Retina*, 2010, 30(4): 586-595. DOI:10.1097/OI.0b013e3181bd2d38.
- [23] Zeimer MB, Spital G, Heimes B, et al. Macular telangiectasia—changes in macular pigment optical density during a 5-year follow-up [J]. *Retina*, 2014, 34(5): 920-928. DOI:10.1097/OI.0000000000000023.
- [24] Zeimer MB, Krömer I, Spital G, et al. Macular telangiectasia: patterns of distribution of macular pigment and response to supplementation [J]. *Retina*, 2010, 30(8): 1282-1293. DOI:10.1097/OI.0b013e3181e096dd.
- [25] Menchini U, Virgili G, Bandello F, et al. Bilateral juxtafoveal telangiectasia in monozygotic twins [J]. *Am J Ophthalmol*, 2000, 129(3): 401-403.
- [26] Siddiqui N, Fekrat S. Group 2A idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasia in monozygotic twins [J]. *Am J Ophthalmol*, 2005, 139(3): 568-570. DOI:10.1016/j.ajo.2004.09.030.
- [27] Hannan SR, Madhusudhana KC, Rennie C, et al. Idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasia in monozygotic twins [J]. *Br J Ophthalmol*, 2007, 91(12): 1729-1730. DOI:10.1136/bjo.2007.115675.
- [28] Szentl JA, Baird PN, Richardson AJ, et al. Analysis of glutathione S-transferase Pi isoform (GSTP1) single-nucleotide polymorphisms and macular telangiectasia type 2 [J]. *Int Ophthalmol*, 2010, 30(6): 645-650. DOI:10.1007/s10792-010-9374-z.
- [29] Parmalee NL, Schubert C, Merriam JE, et al. Analysis of candidate genes for macular telangiectasia type 2 [J]. *Mol Vis*, 2010, 16: 2718-2726.
- [30] Parmalee NL, Schubert C, Figueroa M, et al. Identification of a potential susceptibility locus for macular telangiectasia type 2 [J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e24268 [2017-10-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3432025/>. DOI:10.1371/journal.pone.0024268.
- [31] Scerri TS, Quagliari A, Cai C, et al. Genome-wide analyses identify common variants associated with macular telangiectasia type 2 [J]. *Nat Genet*, 2017, 49(4): 559-567. DOI:10.1038/ng.3799.

(收稿日期:2018-01-19 修回日期:2018-06-05)

(本文编辑:刘艳)