

肥厚型脉络膜疾病研究现状及展望

尹心恺 综述 戴荣平 审校

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院眼科 中国医学科学院眼底病重点实验室
100730

通信作者:戴荣平, Email: derricka@sina.com

【摘要】 肥厚型脉络膜疾病是近年提出的一个相对较新的概念,描述了一类以病理情况下脉络膜慢性增厚及脉络膜血管扩张为特点的视网膜脉络膜疾病谱,其特征性表现为脉络膜毛细血管层容量衰减、脉络膜血管扩张、局灶性或弥漫性的脉络膜增厚、进行性的视网膜色素上皮功能障碍及脉络膜新生血管(CNV)生成。如今对于肥厚型脉络膜疾病的定义,已从既往强调单纯的脉络膜异常增厚逐渐转变为对复杂的病理状态(肥厚型脉络膜疾病)的形态学描述。肥厚型脉络膜疾病谱包括中心性浆液性视网膜脉络膜病变(CSC)、肥厚型脉络膜视网膜色素上皮病变(PPE)、肥厚型脉络膜新生血管性疾病(PNV)、息肉样脉络膜血管病变(PCV)、局灶性脉络膜凹陷(FCE)、视盘周围脉络膜增厚综合征(PPS)。这些疾病都表现出各自的特征性脉络膜病变。本文对肥厚型脉络膜疾病的分类、特征、最新治疗进展进行综述。

【关键词】 肥厚型脉络膜疾病; 特征; 综述

基金项目: 中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金(2018PT32029)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200706-00478

Research progress on pachychoroid disease

Yin Xinkai, Dai Rongping

Key Laboratory of Ocular Fundus Diseases, Department of Ophthalmology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Dai Rongping, Email: derricka@sina.com

【Abstract】 Pachychoroid disease is a relatively novel concept proposed in ophthalmology in recent years, which describes a series of pathological conditions including chronic persistent choroidal thickening and choroidal vasodilatation, with choroid blood capillary layer capacity attenuation, choroidal vasodilatation, focal or disseminated choroidal thickening, progressive retinal pigment epithelial dysfunction and choroid retinal neovascularization as characteristic symptoms. Nowadays, the definition of pachychoroid disease has gradually changed from the previous emphasis on the simple thickening of choroid to the morphological description of complex pathological conditions. The clinical manifestations of certain pachychoroid diseases have been clearly described including central serous chorioretinopathy (CSC), pachychoroid neovascularization (PNV), polypoid choroidal vasculopathy (PCV), focal choroidal excavation (FCE), peripapillary pachychoroid syndrome (PPS). These entities have certain characteristic choroidal vasculopathy, which may represent different clinical manifestations of the same type of pachychoroid disease or indicate that they have similar pathogenesis. In this article, the existing literature and recent findings about pachychoroid disease, as well as the classification and treatment of pachychoroid diseases spectrum were summarized and discussed.

【Key words】 Pachychoroid disease; Characteristic; Review

Fund program: The Non-profit Central Research Institute Fund of Chinese Academy of Medical Sciences (2018PT32029)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200706-00478

脉络膜位于视网膜与巩膜之间,由纤维血管组织构成,富含黑色素,为外层视网膜和玻璃体供应血流和营养,并在眼球中形成“暗室”作用,使投射在视网膜上的物像更为清晰。脉

膜结构由外向内大致分为5层:(1)位于脉络膜与巩膜之间的脉络膜上腔;(2)大血管层(Haller层);(3)中血管层(Sattler层);(4)毛细血管层(Ruysch层);(5)玻璃膜(Bruch膜),其与

脉络膜毛细血管层及视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 层紧密结合,称为脉络膜毛细血管-玻璃膜-视网膜色素上皮复合体 (choriocapillario-Bruch membrane-retinal pigment epithelium complex, CBRC)。肥厚型脉络膜疾病是近年提出的一个相对较新的概念,描述了一类以病理情况下脉络膜慢性增厚及脉络膜血管扩张为特点的视网膜脉络膜疾病谱。如今对于肥厚型脉络膜疾病的定义,已从既往强调单纯的脉络膜异常增厚(脉络膜肥厚)逐渐转变为对复杂的病理状态(肥厚型脉络膜疾病)的形态学描述。本文对肥厚型脉络膜疾病的分类、临床及影像学特征、治疗的最新进展进行了综述。

1 肥厚型脉络膜疾病概念及分类

以往根据直观的临床表现和吲哚氰绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)检查对脉络膜病变进行诊断。随着视网膜光相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)及光相干断层扫描血流成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)的扫描速度、深度、扫描模式及软件方面不断取得突破性进展,深层的脉络膜、巩膜的结构以及部分脉络膜层面的血流情况得以呈现。频谱/频域深度增强 OCT (enhanced depth imaging-OCT, EDI-OCT) 和扫频源 OCT (sweep source-OCT, SS-OCT) 实现对脉络膜更深的扫描成像,进而出现了“肥厚型脉络膜疾病”这一概念。该概念指病程中出现特征性的脉络膜 Haller 层血管扩张(肥厚血管形成),导致脉络膜厚度局灶性或弥漫性增厚,且 Ruysch 层和 Sattler 层不同程度变薄,伴或不伴 RPE 屏障功能受损及其下方血管壁异常增厚性病变的一系列疾病^[1-2]。

肥厚型脉络膜疾病谱包括中心性浆液性视网膜脉络膜病变(central serous chorioretinopathy, CSC)、肥厚型脉络膜视网膜色素上皮病变(pachychoroid pigment epitheliopathy, PPE)、肥厚型脉络膜新生血管性疾病(pachychoroid neovascularization, PNV)、息肉样脉络膜血管病变(polypoidal choroidal vasculopathy, PCV)、局灶性脉络膜凹陷(focal choroidal excavation, FCE)、视盘周围脉络膜增厚综合征(peripapillary pachychoroid syndrome, PPS)。这些疾病都表现出特征性脉络膜病变。脉络膜局部渗透压、病理条件下脉络膜毛细血管开窗畸形的数量及大小、CBRC 功能改变及房水循环的葡萄膜巩膜途径分流、眼压等因素参与了脉络膜厚度的调节^[2]。

2 肥厚型脉络膜疾病的总体特征

肥厚型脉络膜疾病的特征性表现为脉络膜毛细血管层容量衰减、脉络膜血管扩张、局灶性或弥漫性的脉络膜增厚、进行性的 RPE 功能障碍及脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)生成。传统的 ICGA 检查中,脉络膜肥厚血管表现为一簇走行相对笔直且扩张的血管。除血管扩张外,还可在 CSC、PCV 和 FCE 患者眼部病灶区域观察到脉络膜充盈缺损、动脉早期充盈延迟以及中后期局灶性或点状强荧光素渗漏,该区域被称为脉络膜血管通透性增加(choroidal vascular hyperpermeability, CVH)的区域,提示局部 CBRC 结构性损伤,存在脉络膜-视网

膜缺血及扩张血管高渗透状态,可能导致局部视网膜下液增多,并引起周围组织的机械性损伤。另外局部缺血可能由脉络膜 Ruysch 层和 Sattler 层变薄所致,进而引发如 CNV 等缺血性改变。EDI-OCT 和 SS-OCT 可直观地呈现脉络膜-巩膜层面的征象,其中 EDI-OCT 对脉络膜结构的成像更为细致。肥厚型脉络膜疾病,如 CSC、PNV、PCV 患眼脉络膜可出现以中心凹脉络膜局灶性增厚,其可能与继发的中心凹下 CNV 有关^[3-5]。在对 CSC、PCV、FCE 和视盘周围脉络膜增厚综合征(peripapillary pachychoroid syndrome, PPS)患者进行 OCT 扫描发现,除 CVH 区域厚度较周围区域增加外,均可见较大的低反射信号腔;另外在异常扩张的 Haller 层血管上常见合并局灶性或弥漫性脉络膜 Ruysch 层和 Sattler 层变薄,提示脉络膜 Haller 层血管扩张和局部脉络膜 Ruysch 层的丧失^[6-8]。而使用 OCT-Enface 模式能特异性地评估脉络膜 Haller 层、Sattler 层血管,发现某些脉络膜弥漫性或局灶性的肥厚血管向后极部延伸时,一直保持大口径的增粗状态,然后突然终止,并非如常见的脉络膜大血管逐渐变细的表现;这种现象是否由于该类血管突然改变结构层次还是其他因素,有待进一步的影像学观察。另一项应用扫频源光学相干断层扫描血管造影(swept-source optical coherence tomography angiography, SS-OCTA)的研究也发现, CVH 区域脉络膜毛细血管血流信号较周围有所减少,提示局部脉络膜毛细血管密度降低^[9]。

正常人眼黄斑区中心凹下脉络膜厚度为 191~350 μm ,但可受年龄、眼轴长度、屈光度、血压等多种因素影响而存在个体差异^[10],因此关于脉络膜厚度阈值仍存在争议,仍需要更完善的量化评估指标来界定。另外脉络膜增厚本身不一定会引起局部病理性的改变,临床上存在单纯肥厚型脉络膜的健康眼^[11]。若患眼内层脉络膜血管出现萎缩,与外层脉络膜血管扩张之间的容积变化相互抵消,那么该患眼的脉络膜厚度可能在正常范围,甚至低于正常值^[12]。因此,脉络膜厚度本身并不是诊断和定义肥厚型脉络膜疾病的最重要指标,仍需对脉络膜的具体结构形态进行详细检查。

3 不同肥厚型脉络膜疾病的临床及影像学特征

3.1 CSC

CSC 在临床上较为常见,以局部浆液性视网膜脱离、视网膜下液(subretinal fluid, SRF)形成伴或不伴有浆液性色素上皮脱离(pigment epithelial detachment, PED)为典型特征,多发于中青年男性,以急性 CSC 最为常见。患者通常自述视力下降或视物变形、视野相对暗点、视物变小以及轻微的远视改变。年轻患者通常单眼患病,年长患者多见双眼受累。荧光素眼底血管造影(fluorescence fundus angiography, FFA)检查可见患眼内 RPE 层一处或多处“墨迹”或“烟卤”样局灶性渗漏,ICGA 可见 CVH 区域特征性多灶强荧光斑,提示脉络膜血管扩张参与 CSC 的发病。虽然 CSC 的确切病因和发病机制尚待探明,但全身性应用糖皮质激素类药物是已知的主要危险因素。

OCT 可以特异性地评估急性和慢性迁延的 CSC 患者 SRF 和 PED 区域。急性 CSC 的 SRF 及 PED 常局限于黄斑区,而慢

性 CSC 中,渗出性视网膜脱离通常是浅表的、广泛的,并伴有与慢性渗出性脱离有关的视网膜外层变薄,也易继发 CNV^[13-14]。偶见黄斑区视网膜层间积液,常被称为黄斑囊样变性,其可能与视网膜的外界膜缺损导致液体渗入视网膜层间有关。EDI-OCT 和 SS-OCT 检查发现 CSC 患者眼部脉络膜出现病理性增厚,有症状的患眼中心凹下脉络膜平均厚度常大于无症状的患眼^[15]。另有研究通过 OCT 检查发现,与正常对照组相比,CSC 患者眼内脉络膜存在更大的低反射血管腔,提示脉络膜 Haller 层血管扩张可能是 CSC 患者脉络膜增厚的原因^[16-18]。Jampol 等^[19]应用 OCTA 二值化方法测定 CSC 患者低反射腔和高反射基质层的面积发现,在 CSC 急性期,除了外层脉络膜大血管扩张外,脉络膜内还存在更大的高反射基质面积,其与炎症性水肿的发生有关。传统的 ICGA 检查中,部分 CSC 存在广泛的 RPE 改变导致窗样缺损,以及脉络膜高渗透导致染料渗透,使得部分继发 CNV 的形态识别困难,同时其有创性检查方式增加了随访难度。而 OCTA 则提供了新途径,其对 CNV 的大小、异常血管密度与形态等都能进行全面的监测^[13]。OCTA 可通过二值化方法测量脉络膜层面血流信号面积和间质的比值,判断病灶区域内及周围的血流面积及血管密度的变化^[11],并有助于检测继发于慢性 CSC 的 CNV。

3.2 PPE

早在 2013 年,Warrow 等^[7]将 PPE 描述为 CSC 患者后极部脉络膜增厚区域上方 RPE 发生改变的一种疾病,可能为 CSC 的一种新表型。这些变化存在于单眼 CSC 患者的对侧未受累眼内。PPE 患者常被误诊为色素沉着性年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD),可伴有黄斑区营养不良或视网膜色素上皮炎^[20]。不过,PPE 通常没有明显症状。色素上皮病灶的临床表现包括 RPE 斑点状阴影和不规则的 RPE 隆起区域,称为玻璃疣状 RPE 损伤。眼底自发荧光(fundus autofluorescence, FAF)检查显示 PPE 患眼眼底局部存在斑状低反射区,以及与 OCT 显示的 RPE 显著增厚或增生的病灶有关的局部高反射区^[21]。ICGA 同样显示色素上皮病变处 CVH 区域,以及 Haller 层血管病理性扩张^[21]。近期应用 OCTA 的研究也发现,RPE 病灶区域的脉络膜血流,尤其是毛细血管血流密度较病灶周围减少,病灶区脉络膜较周围增厚,可能是由于 Haller 层增粗的血管机械性压迫所致^[12]。

3.3 PNV

慢性迁延的 CSC 以及伴 1 型 CNV 形成的 CSC 可伴有脉络膜增厚,进而转变为 PNV。Fung 等^[22]发现一组 1 型 CNV 患者的临床和影像学检查结果更符合慢性迁延 CSC 的特征,而非 AMD。脉络膜厚度的增加、伴或不伴微小的软性玻璃膜疣以及较小的患病年龄是鉴别这类患者与新生血管性 AMD 患者的主要特征。Fung 等^[22]在一部分 1 型 CNV 患者新生血管网内发现动脉瘤样结构,按目前的研究背景,此结构倾向于 PCV 特征性的息肉样病灶。另外,该研究确定了 CSC 的发病时间早于 1 型 CNV 的形成(平均间隔 139 个月),并强调这种类型的新生血管形成应该与典型的新生血管性 AMD 相区别^[22]。

1 型 CNV 也被发现于其他肥厚型脉络膜疾病中。Pang 和

Freund^[20]的研究描述了在与 PPE 一致的病理改变背景下,3 眼发现了 1 型 CNV,并且引入了术语 PNV。该研究表明,脉络膜中大血管扩张充血和高渗透可能是脉络膜逐渐增厚的发病原因,因此也属于肥厚型脉络膜疾病谱。PNV 的典型 OCT 特征为肥厚血管壁上方,RPE 与 Bruch 膜浅的不规则分离,表现为双层征。SRF 下出现不均匀高反射物质,进一步提示 RPE 下有新生血管形成。这些损伤的边缘可出现 PED 小峰状隆起,其中的新生血管可通过 ICGA 或 OCTA 检查发现。PNV 患者眼底影像学特征与肥厚型脉络膜疾病谱大致相同,且缺乏典型的软性玻璃膜疣,提示 1 型 CNV 病灶处脉络膜增厚^[21]。FAF 检查可以特异性地发现肥厚血管上方的 RPE 改变,也可通过渗漏发现新生血管,ICGA 中期的典型表现可见脉络膜斑片状荧光素渗漏以及与 1 型 CNV 病灶组织相对应的晚期强荧光素渗漏灶,但 PNV 患者眼内并不表现典型的浆液性黄斑脱离或 FAF 显示的特征性变化,这些区别可能有助于鉴别眼内 SRF 是否是 PNV 或 CSC 的发病结果。

OCTA 在 PNV 患眼 RPE 和 Bruch 膜之间的复杂的团状流体高信号与 OCT 上扁平的不规则的 PED 区域相对应^[23-25]。在 88 例慢性 CSC 患者中,应用 OCTA 检测到 35.6% 伴有浅的不规则 PED 患者眼内出现新生血管,但这类新生血管是 1 型 CNV 还是 PNV,作者并未给出明确答案^[24]。此外应用 SD-OCT 检测发现,具有肥厚型脉络膜典型特征和浅的不规则 PED 的患眼常伴有新生血管。针对此类患者,可使用 OCTA 先行详细评估,但鉴别病变属于 1 型 CNV 还是 PNV,仍需要结合其他多模式影像检查来提供更多的证据。

3.4 PCV

PCV 常见于亚洲新生血管性 AMD 患者,主要特征是位于黄斑区内的橘红色结节样病灶。ICGA 检查依然是 PCV 诊断及分型的金标准,可见异常分支血管网(branching vascular network, BVN),伴或不伴息肉样血管扩张病灶(Polyps),根据多模影像表现可将 PCV 分为 1 型和 2 型。1 型 PCV 中 ICGA 显示 Polyps 小且未见搏动,OCT 检查可见穿过 Bruch 膜的供养血管与引流血管在 RPE 与 Bruch 膜之间形成双层征,OCTA 分层扫描可清晰显示 BVN 成像位于 RPE 及 Bruch 膜之间,而 Polyps 位于 RPE 下的指状突起,该型往往预后不佳。2 型 PCV 则未见明显供养及引流血管,BVN 较小且不典型,息肉样病灶较大且伴有搏动,提示该型可能与动脉粥样硬化和其他血管壁的改变,或血管内流体动力学的改变相关。2 型 PCV 较 1 型临床更为常见,对治疗也相对敏感,预后较好。

PCV 在亚洲新生血管性 AMD 患者中的患病率范围较大,为 20%~60%^[26],其可能是由于鉴别息肉样病灶的标准不一致^[27]。白人新生血管性 AMD 患者 PCV 的患病率可能被低估,仅为 4%~12%,因为在美国,ICGA 并不是大多数眼科医生的例行检查^[26]。SD-OCT,EDI-OCT 和 SS-OCT 的出现为 PCV 的病理生理学研究提供了非常有价值的信息。大量研究显示,出现在 PCV 的 BVN 和息肉样病灶都发生于 RPE 下方及其基底膜和 Bruch 膜的内胶质层前方,两者的本质可能是一致的,息肉样病灶可能为 BVN 末端缠结的新生血管团,而 BVN 位于脉络

膜 Ruysch 层上,证实了可能为 I 型 CNV 的一种变异形态^[28]。

应用 EDI-OCT 和 SS-OCT 扫描发现,PCV 患者脉络膜通常较厚,而典型的新生血管性 AMD 眼内脉络膜则偏薄^[29],表明 PCV 与肥厚型脉络膜疾病谱之间存在联系。尽管 PCV 眼内平均脉络膜厚度比典型新生血管性 AMD 更大,但个体间差异较大,相关的遗传学背景研究也支持了这一点,未来仍有待更多的相关研究对 PCV 的亚型以及肥厚型脉络膜疾病与 AMD 的关系进一步区分^[30]。一些研究发现 BVN 的下方存在肥厚血管,这些肥厚血管几乎占据了脉络膜的整个结构,最厚处与病灶相关联,甚至在脉络膜绝对厚度并不高的眼内也是如此,且该部位的内层脉络膜与总脉络膜厚度的比值降低,符合肥厚型脉络膜疾病的相关表现^[29]。

3.5 FCE

FCE 由 Jampol 等^[19]于 2006 年首次报道,其特征是在无明确的已知可致脉络膜变薄的病史患者中,发生局限性脉络膜凹陷,不伴有后巩膜葡萄肿或扩张^[31-32]。大多数 FCE 患者确诊年龄在 40~60 岁,尚未发现有性别倾向,部分病例有中度近视。患者可能无临床症状,或者有轻微的视物模糊或视物变形,眼底检查正常,或可见非特异性色素改变或模糊的黄白色斑点样病灶,提示局部脉络膜变薄。该病在年轻人群中较少见,其原因是发病率低还是因症状不明显导致临床确诊率低,仍有待进一步研究。OCT 是 FCE 影像学诊断的首选,患眼 OCT 常显示 CBRC 局灶性凹陷,多发生于中心凹或中心凹周围,偶见多发病灶^[33]。目前已发现的 FCE 类型包括贴服型和非贴服型。在贴服型 FCE 中,光感受器尖端与 RPE 直接接触,没有明显间隙,然而在非贴服型 FCE 中,光感受器尖端与 RPE 脱离,并且可在两者间看到低反射间隙,其可能是由于视细胞随着脉络膜凹陷而逐渐牵拉所致^[31]。FFA 检查无明显特异性,偶可见局部萎缩的 RPE 呈窗样缺损、不同程度的强荧光和弱荧光,也可表现为正常荧光。ICGA 可见病灶及周围弱荧光、晚期充盈缺损,提示脉络膜 Ruysch 层功能障碍,同时伴中心凹下脉络膜厚度增加及脉络膜血管高渗透^[34-35]。也有研究测量了 FCE 患者病灶及周围的脉络膜厚度,但并未能明确脉络膜厚度与 FCE 之间的相关性,且不能排除年龄、屈光度等其他因素对其产生的影响^[31]。FCE 的发病原因和机制依然不明确,目前报道的病例较少,有待进一步的病例和检查资料的积累。

3.6 PPS

PPS 由 Phasukkijwatana 及其同事在 2017 年提出,用于描述肥厚型脉络膜疾病谱内的一种特殊变异,其脉络膜最厚区域位于视神经周围而不是中心凹下^[29]。这些患者的典型症状表现为黄斑区鼻侧视网膜层间或下方积液,偶伴视神经水肿,也常伴随与肥厚型脉络膜疾病谱内常见的其他征象,包括 RPE 病变、浆液性 PED、FAF 及 FFA 检查可见视盘周围出现高荧光,并可能出现视盘周围的 CNV^[36]。在一项 16 例 PPS 患者的 31 只患眼的研究中,77% 患眼存在脉络膜皱褶,39% 患眼存在眼轴长度 < 23 mm,80% 患眼存在远视屈光不正;患者中无炎症性的眼部临床特征可与葡萄膜渗漏综合征、后葡萄膜炎、视神经疾病相区别^[3]。目前该类型疾病相关病例报告较少。

4 肥厚型脉络膜疾病的治疗

因各肥厚型脉络膜疾病的病程不尽相同,选择治疗方案应慎重。对于无症状的单纯肥厚型脉络膜及 PPE 患者,临床上以定期随访观察为主。而有症状的 CSC、CSC 或 PNV 继发 CNV 及 PCV 则需要根据具体情况制定相应的治疗方案。

4.1 有症状的 CSC 治疗

在大多数急性 CSC 病例中,病程有自限性,SRF 可自行消退。因此,对于急性 CSC 的治疗可根据症状程度和 SRF 的变化来决定,并应消除可能的诱因,如糖皮质激素的使用,此外非处方药物如中草药里的人参和冬虫夏草可能对类固醇受体也有一定作用,也应避免使用^[1]。

慢性 CSC 病例 SRF 完全消退后有复发的可能,对于病程迁延或反复的患者,可应用 FFA 检查寻找中心凹外渗漏点,再通过传统的视网膜激光光凝治疗渗漏点,可使 SRF 吸收,缩短病程。此项操作的机制是通过封闭 RPE 缺损处,恢复 RPE 的屏障功能,防止 SRF 进一步积聚。然而,局部激光光凝斑大小及能量与治疗黄斑区损伤继发的中心或旁中心暗点、对比敏感度下降及继发医源性 CNV 的风险有关。因此,许多医生采用阈下微脉冲激光(波长 577 nm 的黄激光)光凝术治疗伴有持续性渗液的 CSC 患眼,通过 FFA 观察有良好效果。由于在治疗过程中,阈下微脉冲激光只局限于 RPE 的光热反应,不会造成局部神经上皮层损伤,因此可用于治疗距离中心凹更近的 RPE 渗漏。一项随机对照试验比较了阈下微脉冲激光或半剂量维替泊芬光动力疗法(verteporfin photodynamic therapy, vPDT)与未治疗对照组的疗效,结果显示,阈下微脉冲激光或 vPDT 治疗对视觉敏感度和中央黄斑区厚度均有明显改善^[37]。另一项短期研究表明,与接受半剂量 vPDT 治疗的患眼相比,经阈下微脉冲激光治疗 6 周后眼内 SRF 的消退率明显升高^[38]。然而,阈下微脉冲激光在弥漫性 RPE 渗漏的 CSC 眼内效果不显著,对于这类病例建议应用半剂量 vPDT 治疗^[39]。

4.2 CSC 和 PNV 继发新生血管的治疗

抗 VEGF 疗法可在与 CNV 有关的肥厚型脉络膜疾病的治疗中发挥重要作用,例如伴继发性 CNV 的 CSC、伴有继发性 CNV 的 FCE、PCN 和 PCV。一项应用玻璃体腔注射抗 VEGF 治疗伴 CNV 的 CSC 患眼(46 眼)的回顾性研究表明,在平均随访 38.3 个月后,视力提升了 1.16 行^[40]。一些研究者观察到,某些 PNV 患眼对玻璃体腔注射抗 VEGF 疗法反应良好,与典型的新生血管性 AMD 相比,在初始注射负荷后,再注射间期显著延长^[41]。这些病例对重复注射的依赖性明显降低,可能是因为相对于新生血管性 AMD,PNV 眼内 VEGF 浓度较低^[42]。然而,一部分 PCN 患眼对玻璃体腔注射抗 VEGF 疗法不敏感,可采用抗 VEGF 疗法联合 vPDT 治疗,联合治疗后,一些患眼可达到积液完全吸收及视力显著改善^[43]。

4.3 PCV 的治疗

玻璃体腔注射抗 VEGF 疗法联合或不联合 vPDT 疗法是目前治疗与肥厚型脉络膜有关的有症状的黄斑区 PCV 常用方法,PLANET 和 EVEREST II 两个大型的随机对照试验也为该

疗法提供了一级证据^[44-45]。在 PLANET 研究中,PCV 患者患眼每隔 4 周接受 3 次初始负荷剂量的阿柏西普治疗,然后定期接受常规剂量的阿柏西普注射治疗、联合或不联合 vPDT 补充治疗。接受或不接受 vPDT 补充治疗的患眼 52 周时的平均视力改善情况相似,分别改善 10.9 和 10.7 个字母。两者的息肉消退率也接近,分别为 44.8% 和 38.9%^[45]。在另一项评估玻璃体腔注射雷珠单抗或阿柏西普联合 vPDT 治疗 PCV 的研究中,在治疗后 12 个月时,更好的视力改善与基线时较大的中心凹下脉络膜厚度显著相关,提示脉络膜厚度可能是影响视力预后的重要因素^[46]。在 EVEREST II 研究中,332 例患者随机分为 vPDT 联合玻璃体腔注射雷珠单抗治疗组及单纯玻璃体腔注射雷珠单抗治疗组,在治疗 12 个月时,联合治疗组平均视力提升 8.3 个字母,显著高于单药治疗组,且联合治疗组在治疗 12 个月时息肉完全消退的患眼所占百分比为 69.3%,显著高于单药治疗组的 34.7%。同时联合治疗也可以减少 12 个月内雷珠单抗的注射次数,联合治疗组中注射次数的中位数为 4.0,而单药治疗组为 7.0。联合治疗组中心脉络膜厚度也较单药治疗组显著降低^[44,47]。而 Fung 等^[22] 研究根据脉络膜厚度的变化将 PCV 分为脉络膜增厚型和脉络膜变薄型,其中脉络膜增厚型对于单纯抗 VEGF 治疗效果不明显,需要联合 vPDT 治疗,且联合治疗后脉络膜厚度有显著的下降,提示脉络膜厚度的变化可作为 PCV 疗效评估的依据。

5 展望

虽然目前对于肥厚型脉络膜疾病谱的认识已经有了显著的进展,但对于其中的不确定因素还需进一步观察研究,例如为什么一些单纯肥厚型脉络膜的患眼内未出现病理改变,后期是否会向有症状的肥厚型脉络膜疾病表型转变? 同样,对从非新生血管性肥厚型脉络膜疾病如 PPE、CSC、FCE 和 PPS 转变成新生血管性病变(PCN 和 PCV)的病理生理机制的进一步探索,可为未来疗法的发展、更新提供重要启示。肥厚型脉络膜疾病谱变异的机制、遗传和环境因素的影响也有待进一步确定。鉴别脉络膜血管扩张的原因是否是静脉充血需要今后影像学相关研究的开展,同时不同影像技术的分辨率也有待进一步改进,以及 AI 技术在影像学中的发展和应用,以利于更精准地测定脉络膜毛细血管层厚度和血流,使以多模式影像对肥厚型脉络膜疾病谱进行准确、高效地分类诊断成为可能^[48]。如果相关问题得到解决,那么针对脉络膜血管病理改变的疗法也有望成为肥厚型脉络膜疾病谱内所有疾病共同的治疗策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 感谢中国医学科学院眼底病重点实验室对本综述的指导与帮助

参考文献

- [1] Cheung CMG, Lee WK, Koizumi H, et al. Pachychoroid disease [J]. *Eye (Lond)*, 2019, 33(1): 14-33. DOI: 10.1038/s41433-018-0158-4.
- [2] 张新媛, 赖旭佑. 关注黄斑区肥厚型脉络膜疾病谱的概念及研究 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35(5): 385-390. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.05.001.
Zhang XY, Lai XY. Paying attention to the concept and research of pachychoroid disease spectrum [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2017, 35(5): 385-390. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.05.001.
- [3] Phasukkijwatana N, Freund KB, Dolz-Marco R, et al. Peripapillary pachychoroid syndrome [J]. *Retina*, 2018, 38(9): 1652-1667. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001907.
- [4] Lee MW, Park HJ, Shin YI, et al. Comparison of choroidal thickness measurements using swept source and spectral domain optical coherence tomography in pachychoroid diseases [J/OL]. *PLoS One*, 2020, 15(2): e0229134 [2020-07-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32101541>. DOI: 10.1371/journal.pone.0229134.
- [5] Gupta P, Ting DSW, Thakku SG, et al. Detailed characterization of choroidal morphologic and vascular features in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy [J]. *Retina*, 2017, 37(12): 2269-2280. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001481.
- [6] Dansingani KK, Balaratnasingam C, Naysan J, et al. Enface imaging of pachychoroid spectrum disorders with swept-source optical coherence tomography [J]. *Retina*, 2016, 2: 25. DOI: 10.1186/s40942-016-0050-y.
- [7] Warrow DJ, Hoang QV, Freund KB. Pachychoroid pigment epitheliopathy [J]. *Retina*, 2013, 33(8): 1659-1672. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3182953df4.
- [8] Sakurada YC, Leong BCS, Parikh R, et al. Association between choroidal caverns and choroidal vascular hyperpermeability in eyes with pachychoroid diseases [J]. *Retina*, 2018, 38(10): 1977-1983. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002294.
- [9] Sakurada YC, Fragiotta S, Leong BCS, et al. Relationship between choroidal vascular hyperpermeability, choriocapillaris flow density, and choroidal thickness in eyes with pachychoroid pigment epitheliopathy [J]. *Retina*, 2020, 40(4): 657-662. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002635.
- [10] Lehmann M, Bousquet E, Beydoun T, et al. Pachychoroid: an inherited condition? [J]. *Retina*, 2015, 35(1): 10-16. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000287.
- [11] Demirel S, Değirmenci MFK, Batioğlu F, et al. Evaluation of the choroidal features in pachychoroid spectrum diseases by optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2019: 1120672119887095. DOI: 10.1177/1120672119887095.
- [12] Balaratnasingam C, Lee WK, Koizumi H, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: a distinct disease or manifestation of many? [J]. *Retina*, 2016, 36(1): 1-8. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000774.
- [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. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-315302.
- [14] Yanagi Y. Pachychoroid disease: a new perspective on exudative maculopathy [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2020, 64(4): 323-337. DOI: 10.1007/s10384-020-00740-5.
- [15] Maruko I, Iida T, Sugano Y, et al. Subfoveal choroidal thickness in fellow eyes of patients with central serous chorioretinopathy [J]. *Retina*, 2011, 31(8): 1603-1608. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31820f4b39.
- [16] Chung YR, Kim JW, Kim SW, et al. Choroidal thickness in patients with central serous chorioretinopathy: assessment of haller and sattler layers [J]. *Retina*, 2016, 36(9): 1652-1657. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000998.
- [17] Sonoda S, Sakamoto T, Kuroiwa N, et al. Structural changes of inner and outer choroid in central serous chorioretinopathy determined by optical coherence tomography [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0157190 [2020-06-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27305042>. DOI: 10.1371/journal.pone.0157190.
- [18] Ferrara D, Mohler KJ, Waheed N, et al. En face enhanced-depth swept-source optical coherence tomography features of chronic central serous chorioretinopathy [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(3): 719-726. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.10.014.
- [19] Jampol LM, Shankle J, Schroeder R, et al. Diagnostic and therapeutic challenges [J]. *Retina*, 2006, 26(9): 1072-1076. DOI: 10.1097/01.iae.0000248819.86737.a5.

- [20] Pang CE, Freund KB. Pachychoroid pigment epitheliopathy may masquerade as acute retinal pigment epitheliitis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(8) : 5252. DOI: 10.1167/iov.14-14959.
- [21] Dansingani KK, Balaratnasingam C, Naysan J, et al. En face imaging of pachychoroid spectrum disorders with swept-source optical coherence tomography [J]. *Retina*, 2016, 36(3) : 499-516. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000742.
- [22] Fung AT, Yannuzzi LA, Freund KB. Type 1 (sub-retinal pigment epithelial) neovascularization in central serous chorioretinopathy masquerading as neovascular age-related macular degeneration [J]. *Retina*, 2012, 32(9) : 1829-1837. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3182680a66.
- [23] Bonini Filho MA, de Carlo TE, Ferrara D, et al. Association of choroidal neovascularization and central serous chorioretinopathy with optical coherence tomography angiography [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2015, 133(8) : 899-906. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.1320.
- [24] Dansingani KK, Balaratnasingam C, Klufas MA, et al. Optical coherence tomography angiography of shallow irregular pigment epithelial detachments in pachychoroid spectrum disease [J]. *Am J Ophthalmol*, 2015, 160(6) : 1243-1254. e2. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.08.028.
- [25] Bousquet E, Bonnín S, Mrejen S, et al. Optical coherence tomography angiography of flat irregular pigment epithelium detachment in chronic central serous chorioretinopathy [J]. *Retina*, 2018, 38(3) : 629-638. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001580.
- [26] Wong CW, Yanagi Y, Lee WK, et al. Age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Asians [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2016, 53 : 107-139. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2016.04.002.
- [27] Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Glob Health*, 2014, 2(2) : e106-116 [2020-06-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25104651>. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
- [28] 张雄泽, 文峰. 息肉样脉络膜血管病变中分支血管网的影像特征 [J]. *中华眼底病杂志*, 2014, 30(3) : 230-234. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2014.03.002.
Zhang XZ, Wen F. Imaging features of branching vascular network in polypoidal choroidal vasculopathy [J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2014, 30(3) : 230-234. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2014.03.002.
- [29] Yanagi Y, Ting DSW, Ng WY, et al. Choroidal vascular hyperpermeability as a predictor of treatment response for polypoidal choroidal vasculopathy [J]. *Retina*, 2018, 38(8) : 1509-1517. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001758.
- [30] Yamashiro K, Hosoda Y, Miyake M, et al. Characteristics of pachychoroid diseases and age-related macular degeneration: multimodal imaging and genetic backgrounds [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(7) : 2034. DOI: 10.3390/jcm9072034.
- [31] 陈政宇, 魏文斌. 局灶性脉络膜凹陷的研究进展 [J]. *国际眼科纵览*, 2019, 43(5) : 346-349. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2019.05.012.
Chen ZY, Wei WB. Focal choroid excavation [J]. *Int Rev Ophthalmol*, 2019, 43(5) : 346-349. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2019.05.012.
- [32] Iacono P, Battaglia Parodi M, Saviano S, et al. Large choroidal excavation in pachychoroid disease: a case report [J/OL]. *Eur J Ophthalmol*, 2019 : 1120672119892428 [2020-06-22]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31801362/>. DOI: 10.1177/1120672119892428.
- [33] Xu H, Zeng F, Shi D, et al. Focal choroidal excavation complicated by choroidal neovascularization [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(1) : 246-250. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.08.014.
- [34] Ellabban AA, Tsujikawa A, Ooto S, et al. Focal choroidal excavation in eyes with central serous chorioretinopathy [J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 156(4) : 673-683. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.05.010.
- [35] Shinojima A, Kawamura A, Mori R, et al. Morphologic features of focal choroidal excavation on spectral domain optical coherence tomography with simultaneous angiography [J]. *Retina*, 2014, 34(7) : 1407-1414. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000108.
- [36] Montero HJ, Remolif SL, Monferrer AC, et al. Peripapillary pachychoroid neovascularopathy: a novel entity [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2020 : 1120672120953071. DOI: 10.1177/1120672120953071.
- [37] Kretz FT, Beger I, Koch F, et al. Randomized clinical trial to compare micropulse photocoagulation versus half-dose verteporfin photodynamic therapy in the treatment of central serous chorioretinopathy [J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2015, 46(8) : 837-843. DOI: 10.3928/23258160-20150909-08.
- [38] Scholz P, Altay L, Fauser S. Comparison of subthreshold micropulse laser (577 nm) treatment and half-dose photodynamic therapy in patients with chronic central serous chorioretinopathy [J]. *Eye (Lond)*, 2016, 30(10) : 1371-1377. DOI: 10.1038/eye.2016.142.
- [39] Ma J, Meng N, Xu X, et al. System review and meta-analysis on photodynamic therapy in central serous chorioretinopathy [J]. *Acta Ophthalmol*, 2014, 92(8) : e594-601 [2020-06-28]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25042260>. DOI: 10.1111/aos.12482.
- [40] Chhablani J, Kozak I, Pichi F, et al. Outcomes of treatment of choroidal neovascularization associated with central serous chorioretinopathy with intravitreal antiangiogenic agents [J]. *Retina*, 2015, 35(12) : 2489-2497. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000655.
- [41] Cheng CY, Yamashiro K, Chen LJ, et al. New loci and coding variants confer risk for age-related macular degeneration in East Asians [J/OL]. *Nat Commun*, 2015, 6 : 6063 [2020-06-11]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25629512>. DOI: 10.1038/ncomms7063.
- [42] Hata M, Yamashiro K, Ooto S, et al. Intraocular vascular endothelial growth factor levels in pachychoroid neovascularopathy and neovascular age-related macular degeneration [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(1) : 292-298. DOI: 10.1167/iov.16-20967.
- [43] Lee JH, Lee WK. One-year results of adjunctive photodynamic therapy for type 1 neovascularization associated with thickened choroid [J]. *Retina*, 2016, 36(5) : 889-895. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000809.
- [44] Koh A, Lai T, Takahashi K, et al. Efficacy and safety of ranibizumab with or without verteporfin photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2017, 135(11) : 1206-1213. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2017.4030.
- [45] Lee WK, Iida T, Ogura Y, et al. Efficacy and Safety of intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy in the PLANET study: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2018, 136(7) : 786-793. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2018.1804.
- [46] Sakurada Y, Sugiyama A, Tanabe N, et al. Choroidal thickness as a prognostic factor of photodynamic therapy with aflibercept or ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy [J]. *Retina*, 2017, 37(10) : 1866-1872. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001427.
- [47] Takahashi K, Ohji M, Terasaki H, et al. Efficacy and safety of ranibizumab monotherapy versus ranibizumab in combination with verteporfin photodynamic therapy in patients with polypoidal choroidal vasculopathy: 12-month outcomes in the Japanese cohort of EVEREST II study [J]. *Clin Ophthalmol*, 2018, 12 : 1789-1799. DOI: 10.2147/OPHT.S171015.
- [48] Kim IK, Lee K, Park JH, et al. Classification of pachychoroid disease on ultrawide-field indocyanine green angiography using auto-machine learning platform [J]. *Br J Ophthalmol*, 2020, DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-316108.

(收稿日期:2020-07-06 修回日期:2020-12-11)

(本文编辑:张宇 骆世平)