

· 综 述 ·

肥厚型脉络膜谱系疾病的发病机制及动物模型研究进展

李少衡¹ 王雨生¹ 苏玉婷²¹空军军医大学第一附属医院眼科, 西安 710032; ²空军军医大学航空航天临床医学中心, 西安 710032

通信作者: 王雨生, Email: wangys003@126. com; 苏玉婷, Email: sssusyt@163. com

【摘要】 肥厚型脉络膜谱系疾病(PDS)是一类以脉络膜增厚和视网膜色素上皮异常为特征性疾病,包括中心性浆液性脉络膜视网膜病变、息肉样脉络膜血管病变、肥厚型脉络膜新生血管病变及肥厚型脉络膜色素上皮病变等亚型。该类疾病发病机制复杂,涉及涡静脉异常、静脉超负荷及视网膜色素上皮功能障碍等病理过程,并受到遗传和环境因素的共同影响。近年来,光学相干断层扫描和光学相干断层扫描血管成像等影像技术的应用显著提升了该疾病的诊断水平和研究深度,但对不同亚型的精准预测和靶向治疗仍面临诸多挑战。本文系统梳理了 PDS 的分类、流行病学特征及发病机制,并结合动物模型探讨其病理学基础,同时对未来在 PDS 诊断优化、治疗创新及个性化管理方面的研究方向进行展望,以期全面认识 PDS 及其科学管理提供理论依据。

【关键词】 肥厚型脉络膜谱系疾病; 脉络膜; 发病机制; 动物模型**基金项目:** 国家自然科学基金青年项目 (32100953)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20241014-00288

Research progress on the pathogenesis and animal models of pachychoroid spectrum disordersLi Shaoheng¹, Wang Yusheng¹, Su Yuting²¹Department of Ophthalmology, Eye Institute of Chinese PLA, Xijing Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China; ²Aerospace Clinical Medical Center, School of Aerospace Medicine, Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding authors: Wang Yusheng, Email: wangys003@126. com; Su Yuting, Email: sssusyt@163. com

【Abstract】 Pachychoroid spectrum disorders (PDS) represent a group of diseases characterized by choroidal thickening and retinal pigment epithelial abnormalities, encompassing subtypes such as central serous chorioretinopathy, polypoidal choroidal vasculopathy, pachychoroid neovascularopathy, and pachychoroid pigment epitheliopathy. The pathogenesis of these disorders is complex, involving pathological processes such as vortex vein abnormalities, venous overload, and retinal pigment epithelium dysfunction, and is influenced by both genetic and environmental factors. In recent years, the application of imaging technologies such as optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography has significantly enhanced the diagnostic accuracy and research depth of these diseases. However, challenges persist in precise subtype prediction and targeted therapies. This article systematically reviews the classification, epidemiological features, and pathogenesis of PDS, explores its pathological basis in combination with animal models, and provides an outlook on future research directions in diagnostic optimization, therapeutic innovation, and personalized management of PDS, with the aim of offering a theoretical foundation for a comprehensive understanding and scientific management of PDS.

【Key words】 Pachychoroid spectrum disease; Choroid; Pathogenesis; Animal models**Fund program:** National Natural Science Foundation of China Youth Fund Project (32100953)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20241014-00288

肥厚型脉络膜谱系疾病(pachychoroid disease spectrum, PDS)是一类以脉络膜病理性增厚、静脉扩张和视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)异常为特征性疾病^[1]。随着光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)和光

学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)等影像技术的广泛应用,PDS的诊断准确率和相关研究水平显著提高。然而,针对PDS不同亚型的精准预测和靶向治疗仍面临诸多挑战,尤其是在PDS的病因异质性和

进展机制方面,仍需深入研究。本文在既往影像学病理认识基础上,尝试以“脉络膜静脉超负荷”为枢纽,将 PDS 从解剖学易感性、诱发事件、静脉重塑代偿,到失代偿缺血与 RPE 功能衰竭的连续过程进行整合,并据此解释肥厚型脉络膜色素上皮病变(pachychoroid pigment epitheliopathy, PPE)/中心性浆液性脉络膜视网膜病变(central serous chorioretinopathy, CSC)向肥厚型脉络膜新生血管病变(pachychoroid neovascularization, PNV)/息肉样脉络膜血管病变(polypoidal choroidal vasculopathy, PCV)演变的关键节点。进一步,本文按照该机制链条对现有动物模型进行归类与评述,指出当前模型在“静脉超负荷-毛细血管灌注障碍-RPE 转归”的因果验证方面仍存在缺口,从而为靶向诊疗与模型优化提供线索。

1 PDS 概况

脉络膜自外向内分为 5 层:脉络膜上腔、大血管层(Haller 层)、中血管层(Sattler 层)、毛细血管层(Ruysch 层)和 Bruch 膜^[2],其厚度和血管状态在脉络膜视网膜疾病的发生和发展中起关键作用,已成为诊断及研究脉络膜疾病的重要生物标志物之一^[3]。PDS 包括 PPE、CSC、PNV/PCV 以及盘周肥厚型脉络膜综合征^[4-5]。总体而言,PDS 并非单一疾病,而是以“厚脉络膜/厚血管、涡静脉引流异常及 RPE 受累”为共同病理基础的连续表型。临床上可从单纯厚脉络膜与轻度 RPE 改变(PPE)起步,部分病例在持续应激或血流动力学失衡下出现浆液性脱离(CSC),进一步可进展为脉络膜下新生血管(PNV)或表现为息肉样病灶与高出血风险(PCV)。因此,明确共性影像标志并结合病程分期,有助于把“谱系”概念转化到可操作的识别与随访策略中去。

2 PDS 流行病学及危险因素

PDS 具有显著的遗传易感性,其发病率在性别和种族间存在差异。流行病学数据显示,CSC 的全球发病率为 6~10 例/10 万人^[6],而在亚洲人群中,尤其是在日本和韩国男性中,其发病率更高^[7]。PCV 在东亚地区同样常见,在日本 65 岁以上人群中患病率达 24.5%^[8]。男性 PCV 发病率略高于女性,但差异较小。PNV 同样常见于亚洲老年人群^[9]。

CSC、PCV 和 PNV 等 PDS 的发生由遗传与环境因素共同决定。在遗传易感性的基础上,局部和全身性环境因素通过多种病理机制影响疾病的发生与进展。家系研究显示,CSC 具有显著的家族聚集性,提示遗传因素的重要作用。其中,补体因子 H(complement factor H, CFH)异常活化和 ARMS2 基因变异被认为是 CSC 的主要遗传风险因素^[10]。在 PCV 和 PNV 患者中,ARMS2 和 CFH 基因变异同样普遍存在。这些基因不仅是 PDS 的高风险因子,也与多种脉络膜疾病的发生密切相关^[11]。环境因素通过局部和全身性机制影响 CSC 及其他 PDS 疾病的发病风险。局部因素主要作用于脉络膜及视网膜微环境,直接推动病变进程。统计数据显示,CSC 患者以中青年男性为主,男女发病比例约为 5:1,这可能与血清睾酮及雄激素水平差异有关^[12]。此外,糖皮质激素水平升高是 CSC 的重要独立危险

因素,可通过增加脉络膜血管通透性和影响 RPE 功能,导致病程延长或复发^[13]。全身性因素通过影响循环系统或代谢状态间接诱发疾病。全身性疾病,尤其是高血压,在 CSC 和 PCV 患者中较为常见。研究表明,高血压可通过增加脉络膜血管阻力和引起微循环障碍促进疾病发生^[14]。其他系统性病变,如妊娠、自主神经功能异常、心理压力、缺氧、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征和幽门螺杆菌感染,也与 CSC 的病程发展密切相关^[15]。此外,心理压力、不良饮食习惯及其他生活方式也与 PCV 和 PNV 的发病率增加有关^[9]。

近年来,随着 OCT 和 OCTA 等技术的快速发展及广泛应用,PDS 的临床认知水平和诊疗方法取得了显著进展^[16]。然而,目前尚不清楚何种机制或因素能够预测 PDS 的不同表现形式。部分病例仅表现为单纯性厚脉络膜,无 RPE 损伤或视网膜下液形成,而部分病例则可能出现进行性组织损伤、新生血管生成,甚至萎缩^[5,17]。值得注意的是,上述危险因素并非彼此孤立,具体表现为:遗传易感性可能决定脉络膜血管对压力及炎症刺激的“阈值”,而糖皮质激素暴露、应激与自主神经紊乱更倾向于通过改变脉络膜血流动力学与血管通透性触发急性事件;高血压、缺氧及睡眠呼吸暂停等则可能通过微循环阻力增加与灌注波动促成病变慢性化。由此可推测,PDS 不同表型的分化,部分取决于“静脉超负荷是否持续存在”以及“RPE 是否进入不可逆衰竭”的时间窗。因此,从根本上研究 PDS 的发病机制尤为关键。

3 PDS 发病机制

CSC 及其相关 PDS 的发病机制尚不清楚,部分原因在于组织学研究未能揭示其血流动力学和液体动力学基础。理解这些机制需要结合离体解剖学发现和活体多模式影像学信息,构建统一的疾病模型。虽然许多影像学特征与 PDS 表型相关,但现有证据表明,这些特征可能通过增加易感性、诱发疾病、加重病情或维持病理状态发挥作用。有些特征可能最初表现为机体的代偿机制,而另一些特征可能反映终末器官的损伤。有研究提出了“多次打击理论”,概述了 PDS 在不同阶段的影像学特征:(1)解剖学易感性;(2)诱发事件;(3)代偿机制;(4)失代偿阶段及恶性循环^[5]。眼部是否经历全部阶段取决于多种因素的复杂交互作用。

3.1 解剖学易感性:涡静脉解剖结构不对称及异常充血

涡静脉解剖结构不对称及功能障碍被认为是 CSC 的核心病理机制之一^[18]。研究显示,CSC 患者的涡静脉结构异常可导致局部脉络膜血流淤滞和静脉压升高,进而引发脉络膜渗漏及视网膜下液体积聚^[19]。OCT 和荧光素血管造影研究进一步证实了该理论,提示 CSC 患者常伴脉络膜静脉异常扩张及血流延迟^[20]。PCV 的发病与涡静脉异常充血密切相关,其机制为涡静脉解剖结构不对称引起局部血流压力升高,导致血流淤滞和静脉扩张。这些异常充血机制被认为是血管新生和出血的主要驱动力^[21]。PNV 的核心病理特征是脉络膜下新生血管的形成,其发病同样与涡静脉解剖结构不对称引起的静脉充血密切相关。涡静脉功能障碍可导致局部静脉压升高,进一步诱发

脉络膜毛细血管渗漏及新生血管生成^[22]。高分辨率成像研究表明,PNV 患者的脉络膜血管扩张与新生血管生成密切相关^[19]。尽管 PPE 的临床表现较轻,但涡静脉异常充血仍是其关键发病机制,具体表现为局部血流不畅和静脉压升高,可引起轻度 RPE 损伤及功能障碍^[5]。此外,研究表明,PPE 患者常伴脉络膜静脉异常扩张,这一特征与轻微的 RPE 病变密切相关^[11]。值得注意的是,上述涡静脉异常更可能作为疾病的易感或加重因素,而非直接致病原因。此外,一些具有 PDS 特征的患眼在相同解剖学条件下可自发缓解,进一步表明这些特征更可能是易感因素,疾病发生需要其他诱发因素推动。因此,涡静脉解剖不对称与局灶充血更适合作为“地形条件”,来解释为何部分眼更易出现厚脉络膜与厚血管。但是否发生渗漏、是否进入新生血管阶段,取决于后续诱发事件与代偿能力。

3.2 诱发事件:外部因素的诱发

一些外部因素可能诱发或加重 PDS 的病理变化,目前研究较为充分的是异常类固醇代谢和应激状态下的代谢异常,可能解释了类固醇摄入或急性应激为何易导致部分个体发生 CSC^[15]。盐皮质激素和糖皮质激素这 2 种皮质类固醇与 PDS 的发生、慢性化及复发密切相关^[4],其通过多种机制影响脉络膜血管和 RPE,加剧液体渗漏和脉络膜血管异常扩张^[23]。研究发现,全身或局部使用外源性皮质类固醇显著增加 CSC 的发病风险^[24]。外源性皮质类固醇通过减弱 RPE 的屏障功能,导致脉络膜血管渗漏增加,液体积聚于视网膜下空间,从而引发视网膜神经上皮脱离^[25]。此外,内源性皮质类固醇水平升高(如慢性压力引起的皮质醇水平增加)也与 CSC 的复发和病程延长密切相关^[26]。动物实验研究发现,慢性醛固酮暴露可引起视网膜水肿、脉络膜血管扩张及 RPE 细胞功能障碍,而糖皮质激素虽反应较弱,但仍会引发相关的分子生物学变化^[27-29]。皮质类固醇在 PCV 中的作用尚在研究中,但已有证据表明,其可能通过加剧脉络膜血管的炎症反应和渗漏,促进息肉样血管病变的发展^[8]。此外,皮质类固醇的使用可能增加脉络膜血管的脆弱性,增加出血和液体渗漏的风险^[30-31]。尽管 PCV 和 CSC 的发病机制不同,但皮质类固醇在血管渗漏中的作用可能是两者的共同点。PNV 的发病机制涉及新生血管的异常生长,皮质类固醇可能通过其免疫抑制和血管调节作用间接促进新生血管的生成。研究表明,长期使用皮质类固醇可能通过改变脉络膜血流动力学,促进新生血管的形成,并加剧脉络膜血管的异常扩张^[32],提示皮质类固醇与 PNV 之间存在潜在关联。与 CSC 机制类似,皮质类固醇对 PDS 中的轻微亚型 PPE 也具有潜在影响^[23]。这些诱发事件的持续时间和严重程度可能决定脉络膜静脉超负荷效应呈现短暂或持久状态。从分期角度看,皮质类固醇相关的通透性升高与 RPE 泵功能下降可能决定疾病以“短暂渗漏-可逆脱离”还是“反复发作-结构性损伤”表现,这为临床强调去除诱因、控制激素暴露提供了机制依据。

3.3 代偿机制:脉络膜静脉重塑

在疾病早期阶段,脉络膜系统通过代偿机制缓解静脉超负荷导致的压力升高,该代偿机制包括涡静脉吻合形成、脉络膜血管重塑以及脉络膜血管肥厚的逐渐形成,以分散局部静脉压

力^[19]。研究表明,在 PDS 患者中,超过 90% 存在涡静脉吻合^[33]。通过 en face OCT 和吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)检测,研究者观察到 PDS 患者涡静脉引流象限中存在明显的扩张血管^[34]。涡静脉吻合的出现可能通过重塑新的脉络膜引流途径减轻静脉淤血^[35]。Brinks 等^[36]提出,脉络膜动静脉吻合可能是引发脉络膜超负荷的潜在机制,由于动静脉吻合绕过毛细血管床,缺少毛细血管缓冲血压的作用,动脉血流直接充盈静脉,导致涡静脉充血肥厚和脉络膜超负荷。脉络膜静脉超负荷被认为是 PDS 的主要指示性表现,特指由于各种原因导致脉络膜静脉系统压力增加,进而引发静脉扩张和血流动力学改变的现象^[37]。这一机制统一解释了 CSC、PCV 和 PNV 等多种疾病的脉络膜静脉功能异常。在 CSC 中,静脉压力升高导致脉络膜毛细血管渗漏,引起视网膜下液体积聚,尤其在黄斑区域。文献指出,CSC 的脉络膜血管扩张与静脉排出障碍密切相关,这一血流异常导致脉络膜充血和渗透性增加,是 CSC 的核心病理机制^[19]。在 PCV 中,脉络膜静脉超负荷导致局部血流压力增加,促进息肉样血管形成^[38]。静脉超负荷引起的血管扩张与渗漏加剧了 PCV 病变的发展,并引发视网膜下液体积聚及出血^[39]。在 PNV 中,静脉超负荷增加了脉络膜下层的静脉压力,进一步诱导新生血管生成。局部血流动力学紊乱和脉络膜扩张共同加剧了新生血管的形成和扩展,表明静脉压力升高是 PNV 的重要病理机制^[39]。PPE 的病理变化同样与脉络膜静脉超负荷密切相关^[31],静脉超负荷引起脉络膜微循环紊乱,损害 RPE 功能,导致轻微的 RPE 病变^[40]。代偿机制的有效性决定了疾病早期的进展和症状轻重。脉络膜静脉重塑在早期被认为是适应静脉压力变化的代偿手段,但随着疾病发展,这种代偿可能导致更严重的病理变化。当所有象限的静脉吻合功能饱和时,受累眼可能出现全局性静脉淤滞和慢性高渗透性,从而引发脉络膜毛细血管缺血、RPE 损伤及外层视网膜萎缩的恶性循环。即使静脉淤滞缓解,缺血驱动病理循环可能持续存在^[5]。换言之,静脉重塑在早期可能是保护性适应,而在长期超负荷背景下可转化为维持高通透与缺血状态的结构基础,成为由功能异常走向组织损伤的关键拐点。

3.4 失代偿阶段:代偿失效及恶性循环

长期静脉超负荷可能导致眼底组织缺氧、水肿,甚至引发炎症反应^[19]。当代偿机制达饱和状态且静脉超负荷持续存在时,疾病可能进入失代偿阶段。越来越多证据提示,脉络膜毛细血管层的灌注与功能障碍及厚脉络膜相关改变密切相关,并可能进一步引发视功能损伤^[5]。病理性脉络膜增厚的主要特征是 Haller 层静脉扩张^[37]。OCT 检查显示,这些扩张血管可能压迫脉络膜毛细血管,阻碍血液流动^[41];ICGA 可观察到高荧光区域,反映脉络膜毛细血管功能障碍^[42]。在 PDS 患者中,脉络膜毛细血管密度(choriocapillaris vessel density, VDcc)降低、信号缺失灶面积增加,且信号缺失灶与厚血管区域重叠,表明厚血管可能影响了脉络膜毛细血管的灌注^[43]。Matet 等^[44]通过 OCTA 发现,CSC 患者的脉络膜毛细血管流空灶与 Haller 层扩张区域一致,且流空灶面积与患者年龄、CSC 病程及严重

程度呈正相关。Meng 等^[45]的研究显示,单眼 CSC 患者的患眼和健眼中央区域 VDec 均较正常对照组增加,其中健眼中央区域 VDec 最高。作为脉络膜主要的功能性血管层,毛细血管层长期缺血和压力升高会削弱 RPE 的屏障功能,导致液体渗漏和视网膜下积液加剧。RPE 损伤后,其功能障碍会进一步加剧视网膜下和视网膜内液体体积聚。研究表明,PDS 患者的渗漏区域中受损的 RPE 细胞覆盖具有代谢功能的 RPE,这可能导致浆液滞留^[46]。RPE 损伤还会破坏维持视网膜干燥环境的离子通道功能(如水通道蛋白),导致液体从脉络膜逆流至视网膜,最终引发视网膜脱离。CSC 患者的 RPE 功能障碍引起脉络膜液体渗漏至视网膜下空间,导致视网膜神经上皮脱离^[24]。OCT 和荧光素眼底血管造影检查显示,RPE 功能紊乱与脉络膜静脉超负荷密切相关,这使液体无法通过 RPE 排出,积聚于视网膜下区域^[19]。在 PCV 中,RPE 功能障碍不仅破坏脉络膜的血液屏障功能,还促进新生血管的异常生长。研究发现,RPE 无法正常调节脉络膜与视网膜间的物质交换,导致息肉样脉络膜血管的形成^[47]。新生血管的侵袭会进一步损害 RPE,形成复杂的病理结构,包括血管渗漏和视网膜出血^[48]。需要辨析的是,PCV 在临床与研究分类中与新生血管性年龄相关性黄斑变性存在交叉:二者可共享 RPE 损伤与脉络膜下新生血管相关通路,并均可导致黄斑渗出或出血。然而,PCV 更常伴厚脉络膜/厚血管、涡静脉充血与脉络膜高通透等特征,且其息肉样结构与较高出血风险具有相对独特性。因此,在机制框架上将 PCV 纳入 PDS 更有助于解释其血流动力学基础与影像学共性,同时也提示其与年龄相关性黄斑变性相关病变在部分患者中可能并存或相互影响。在 PNV 中,RPE 损伤促进脉络膜下新生血管的生成和扩展,且 RPE 无法有效阻止脉络膜血管渗漏,进一步加重视网膜下液体积聚^[32]。此外,RPE 功能障碍还会加剧脉络膜血流异常,进一步诱发病理变化。PPE 患者影像学检查可发现 RPE 病变区域,并且 RPE 慢性功能失调与 PPE 患者的长期病程有关^[11]。综合现有证据,PDS 的进展可概括为:静脉超负荷导致 Haller 层扩张与脉络膜增厚,继而对脉络膜毛细血管层产生灌注与氧合压力,引发 VDec 下降与流空灶增多,并推动 RPE 屏障与转运功能衰减。RPE 一旦进入持续性功能失衡,渗漏与积液不再仅是“事件”,而会与缺血、炎症及异常血管生成相互放大,最终表现为反复浆液性脱离、外层视网膜萎缩,或向 PNV/PCV 等复杂表型演变。由此可见,“静脉超负荷-毛细血管灌注障碍-RPE 失代偿”可能是贯穿谱系的共同病理轴。

在疾病晚期,上述众多因素促使 PDS 由单纯性病变向复杂性病变演变,并共同诱发浆液性黄斑脱离、RPE 损伤、外层视网膜萎缩及黄斑新生血管等并发症,从而造成视功能损伤。视功能损伤的严重程度与疾病病程、代偿能力以及诱发因素强度密切相关^[49]。

4 动物模型

动物模型的建立在 PDS 机制研究中具有重要意义。为模拟 PDS 的病理特征,选择合适的实验动物至关重要。常用的动物包括小鼠、大鼠和兔,这些动物的脉络膜结构与人类相似,且

操作便捷。就 PDS 而言,理想模型至少应在“静脉回流障碍/脉络膜增厚-毛细血管灌注改变-RPE 屏障失衡-新生血管/出血”链条中复现一个或多个关键节点,并具备可重复的影像学检测指标,以支撑因果验证与干预评价。

目前,CSC 相关动物模型多围绕“通透性增加与 RPE 屏障受损”建立,常通过系统性给药或局部(眼周/玻璃体腔)暴露皮质类固醇诱导视网膜下液体滞留及脉络膜血管扩张等表型,从而用于验证激素相关通路在渗漏形成中的作用^[50],揭示了皮质类固醇在削弱 RPE 屏障功能和促进脉络膜血管渗漏中的作用。PCV 及 PNV 的模型研究相对有限,但激光诱导的脉络膜新生血管(choroidal neovascularization,CNV)模型已被广泛应用。通过激光光凝法诱导小鼠形成 CNV,研究人员探索了脉络膜血管异常及息肉样病变的机制^[51]。PPE 动物模型研究相对较少,但现有的脉络膜肥厚及 RPE 病变模型为进一步研究 PPE 机制提供了参考^[52]。Matsumoto 等^[53-54]通过在野生型小鼠的巩膜表面缝合涡静脉,模拟 PDS 中的涡静脉充血,并进一步通过结扎 2 条涡静脉,建立了涡静脉充血的食蟹猴模型,观察到脉络膜肥厚,这表明涡静脉充血可能参与脉络膜肥厚的发病机制^[54]。Yan 等^[55]向青紫蓝兔注射肾上腺素后 2 周,在荧光素眼底血管造影/ICGA 上观察到后极部点片状渗漏或高荧光改变,随病情进展逐渐消退并形成瘢痕样病变。ICGA 显示脉络膜局部缺血和血管扩张,OCT 则显示视网膜脱离及脉络膜增厚。盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor,MR)的异常激活在 CNV 的形成中发挥作用^[56]。Leclercq 等^[57]通过在 P1.hMR 小鼠中过表达人类 MR,并注射曲安西龙,成功诱导出 PDS 的表型,同时观察到脉络膜神经病变特征。这一模型为研究 MR 相关的病理机制及脉络膜神经系统功能调控提供了重要依据。研究者通过激光诱导、基因编辑和药物干预等手段,利用不同的动物模型,成功模拟了 PDS 中的关键病理过程,包括 RPE 功能障碍、脉络膜血管异常及新生血管形成,为深入研究 PDS 的病理机制奠定了基础。总体来看,现有模型在“激素/受体通路导致的渗漏与 RPE 功能改变”及“激光诱导新生血管”方面较为成熟,但针对 PDS 更具特征性的“涡静脉回流障碍-脉络膜静脉超负荷-毛细血管灌注下降”的长期动态过程仍缺乏稳定、可量化的再现。尤其是能够同时呈现厚脉络膜、RPE 慢性衰竭并进展至 PNV/PCV 样改变的连续模型仍较少,这限制了对谱系演变关键节点及干预时间窗的验证。未来模型优化应进一步强调与 OCT/OCTA/ICGA 等临床检查指标的对应性,以提高机制研究的可转化性。

5 总结与展望

PDS 发病机制复杂,基于现有影像与实验研究,可将 PDS 的共同病理逻辑归纳为:解剖学易感性决定静脉回流的脆弱底座,诱发事件触发通透性与 RPE 转运失衡,静脉重塑在早期具有代偿性,但可能加剧长期高通透与缺血,最终在失代偿阶段形成“缺血-RPE 衰竭-渗漏/新生血管”的自我放大回路。围绕这一主轴建立可量化分期指标与可干预治疗靶点,是后续研究走向精准诊疗的关键。目前,彩色眼底照相、多色图像技术、

ICGA 以及荧光素眼底血管造影等方法可用于各类 PDS 疾病的辅助诊断^[58]。但临床治疗仍以传统药物、激光及手术为主,缺乏突破性进展^[59]。

针对 PDS 的研究仍需依赖良好的动物模型和相关临床数据,深入探索 PDS 的确切病因,包括遗传易感性、激素水平变化、精神压力、药物使用等因素如何影响脉络膜血管从单纯性病变到复杂性病变的演变。由于 PDS 是一种形态学分类,该谱系各疾病的病因可能存在异质性,因此不同疾病的治疗难点及未来研究重点可能存在差异。目前, CSC 治疗的主要局限性在于:对于不伴随 CNV 的 CSC,尚缺乏有效的药物治疗方案。而 PCV 治疗的难点则包括如何减少复发率、RPE 撕裂以及降低大面积出血的发生率。未来,若能针对脉络膜膜厚性改变的关键发病机制研发靶向药物,有望从根本上改善上述疾病的预后。例如,通过研究脉络膜血管渗漏的分子机制,特别是血管内皮生长因子及其他炎症介质的作用,深入理解其对脉络膜血管稳定性的影响。此外,研发无创或微创诊断技术(如 OCT 和眼底血流动力学检测)以寻找预测 PDS 进展及复发的生物标志物,不仅能够实现疾病早期诊断,还能在病变初期进行及时干预。进一步探索创新治疗手段,包括药物治疗(如抗血管内皮生长因子药物)、光动力疗法及微创手术等,并评估其在不同患者群体中的疗效和安全性。同时,还需探索优化 PDS 管理策略,如生活方式调整、心理干预及定期随访,以降低复发率并减少并发症发生。在流行病学方面,需开展大规模研究以明确 PDS 的发病率、患病率及其与人群特征、环境因素的关系。此外,针对特定遗传变异的基因治疗策略亦值得深入开发。利用人工智能和机器学习技术对大量眼科影像数据进行分析,有望提升 PDS 诊断的准确性并实现个体化治疗。通过与神经科学、免疫学及心理学等学科开展交叉合作,可以全面理解 PDS 的多因素致病机制。同时,加强患者对 PDS 的认知,通过提供有效的教育与支持,帮助患者更好地管理病情。最终,这些研究和实践将有助于深化对 PDS 的认识,优化其诊断与治疗策略,解答疾病进展与转归的关键问题,并最终减轻患者负担。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 感谢毕佳俊、危冬昱、陈涛、张作明教授在本文写作过程中给予的指导和大力支持

参考文献

- [1] Warrow DJ, Hoang QV, Freund KB. Pachychoroid pigment epitheliopathy[J]. *Retina*, 2013, 33(8): 1659–1672. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3182953df4.
- [2] Hasegawa T, McLeod DS, Bhutto IA, et al. The embryonic human choriocapillaris develops by hemo-vasculogenesis[J]. *Dev Dyn*, 2007, 236(8): 2089–2100. DOI: 10.1002/dvdy.21231.
- [3] Ciardella AP, Donsoff IM, Huang SJ, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy[J]. *Surv Ophthalmol*, 2004, 49(1): 25–37. DOI: 10.1016/j.survophthal.2003.10.007.
- [4] Cheung C, Lee WK, Koizumi H, et al. Pachychoroid disease[J]. *Eye (Lond)*, 2019, 33(1): 14–33. DOI: 10.1038/s41433-018-0158-4.
- [5] Cheung C, Dansingani KK, Koizumi H, et al. Pachychoroid disease: review and update[J]. *Eye (Lond)*, 2025, 39(5): 819–834. DOI: 10.1038/s41433-024-03253-4.
- [6] Liew G, Quin G, Gillies M, et al. Central serous chorioretinopathy: a review of epidemiology and pathophysiology[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2013, 41(2): 201–214. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2012.02848.x.
- [7] Notomi S, Shiose S, Ishikawa K, et al. Drusen and pigment abnormality predict the development of neovascular age-related macular degeneration in Japanese patients[J/OL]. *PLoS One*, 2021, 16(7): e0255213 [2025-03-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34314466/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0255213.
- [8] Fan Q, Cheung C, Chen LJ, et al. Shared genetic variants for polypoidal choroidal vasculopathy and typical neovascular age-related macular degeneration in East Asians[J]. *J Hum Genet*, 2017, 62(12): 1049–1055. DOI: 10.1038/jhg.2017.83.
- [9] 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.
- [10] Miki A, Kondo N, Yanagisawa S, et al. Common variants in the complement factor H gene confer genetic susceptibility to central serous chorioretinopathy[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(5): 1067–1072. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.11.020.
- [11] Miki A, Honda S, Kondo N, et al. The association of age-related maculopathy susceptibility 2 (ARMS2) and complement factor H (CFH) variants with two angiographic subtypes of polypoidal choroidal vasculopathy[J]. *Ophthalmic Genet*, 2013, 34(3): 146–150. DOI: 10.3109/13816810.2012.749288.
- [12] Do JL, Olmos de Koo LC, Ameri H. Atypical chronic central serous chorioretinopathy with cystoid macular edema: therapeutic response to medical and laser therapy[J]. *J Curr Ophthalmol*, 2017, 29(2): 133–135. DOI: 10.1016/j.joco.2017.01.004.
- [13] Berger L, Bühler V, Yzer S. Central serous chorioretinopathy - an overview[J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2021, 238(9): 971–979. DOI: 10.1055/a-1531-5605.
- [14] Ingegnoli F, Gualtierotti R, Pierro L, et al. Choroidal impairment and macular thinning in patients with systemic sclerosis: the acute study[J]. *Microvasc Res*, 2015, 97: 31–36. DOI: 10.1016/j.mvr.2014.08.008.
- [15] Kaye R, Chandra S, Sheth J, et al. Central serous chorioretinopathy: an update on risk factors, pathophysiology and imaging modalities[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2020, 79: 100865. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2020.100865.
- [16] Vira J, Marchese A, Singh RB, et al. Swept-source optical coherence tomography imaging of the retinochoroid and beyond[J]. *Expert Rev Med Devices*, 2020, 17(5): 413–426. DOI: 10.1080/17434440.2020.1755256.
- [17] Mohabati D, van Rijssen TJ, van Dijk EH, et al. Clinical characteristics and long-term visual outcome of severe phenotypes of chronic central serous chorioretinopathy[J]. *Clin Ophthalmol*, 2018, 12: 1061–1070. DOI: 10.2147/OPTH.S160956.
- [18] Hirooka K, Saito M, Yamashita Y, et al. Imbalanced choroidal circulation in eyes with asymmetric dilated vortex vein[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2022, 66(1): 14–18. DOI: 10.1007/s10384-021-00889-7.
- [19] Spaide RF, Gemmy Cheung CM, Matsumoto H, et al. Venous overload choroidopathy: a hypothetical framework for central serous chorioretinopathy and allied disorders[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2022, 86: 100973. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2021.100973.
- [20] Teussink MM, Breukink MB, van Grinsven MJ, et al. OCT angiography compared to fluorescein and indocyanine green angiography in chronic central serous chorioretinopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(9): 5229–5237. DOI: 10.1167/iovs.15-17140.
- [21] Kishi S, Matsumoto H. A new insight into pachychoroid diseases: remodeling of choroidal vasculature[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2022, 260(11): 3405–3417. DOI: 10.1007/s00417-022-05687-6.
- [22] Matsumoto H, Hoshino J, Mukai R, et al. Pulsation of anastomotic vortex veins in pachychoroid spectrum diseases[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 14942. DOI: 10.1038/s41598-021-94412-0.
- [23] Holtz JK, Larsson J, Hansen MS, et al. Pachychoroid spectrum diseases in patients with Cushing's Syndrome: a systematic review with meta-analyses[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(15): 4437. DOI: 10.3390/jcm11154437.
- [24] 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.
- [25] Ersoz MG, Arf S, Hocaoglu M, et al. Patient characteristics and risk



- factors for central serous chorioretinopathy: an analysis of 811 patients [J]. *Br J Ophthalmol*, 2019, 103 (6) : 725–729. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2018-312431.
- [26] Schwartz R, Rozenberg A, Loewenstein A, et al. The relation of somatotypes and stress response to central serous chorioretinopathy[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 255 (12) : 2307–2315. DOI: 10.1007/s00417-017-3787-6.
- [27] Moss ME, Carvajal B, Jaffe IZ. The endothelial mineralocorticoid receptor: contributions to sex differences in cardiovascular disease[J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 203 : 107387. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.06.009.
- [28] Canonica J, Mehanna C, Bonnard B, et al. Effect of acute and chronic aldosterone exposure on the retinal pigment epithelium-choroid complex in rodents[J]. *Exp Eye Res*, 2019, 187 : 107747. DOI: 10.1016/j.exer.2019.107747.
- [29] Daruich A, Matet A, Dirani A, et al. Central serous chorioretinopathy: recent findings and new physiopathology hypothesis[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2015, 48 : 82–118. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2015.05.003.
- [30] Schubert C, Pryds A, Zeng S, et al. Cadherin 5 is regulated by corticosteroids and associated with central serous chorioretinopathy[J]. *Hum Mutat*, 2014, 35 (7) : 859–867. DOI: 10.1002/humu.22551.
- [31] Araki T, Ishikawa H, Iwashita C, et al. Central serous chorioretinopathy with and without steroids: a multicenter survey [J/OL]. *PLoS One*, 2019, 14 (2) : e0213110 [2019-03-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30818363/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0213110.
- [32] Ishikura M, Muraoka Y, Nishigori N, et al. Widefield choroidal thickness of eyes with central serous chorioretinopathy examined by swept-source OCT[J]. *Ophthalmol Retina*, 2022, 6 (10) : 949–956. DOI: 10.1016/j.oret.2022.04.011.
- [33] Matsumoto H, Hoshino J, Mukai R, et al. Vortex vein anastomosis at the watershed in pachychoroid spectrum diseases [J]. *Ophthalmol Retina*, 2020, 4 (9) : 938–945. DOI: 10.1016/j.oret.2020.03.024.
- [34] 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.
- [35] Matsumoto H, Kishi S, Mukai R, et al. Remodeling of macular vortex veins in pachychoroid neovascularopathy [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1) : 14689. DOI: 10.1038/s41598-019-51268-9.
- [36] Brinks J, van Dijk E, Meijer OC, et al. Choroidal arteriovenous anastomoses: a hypothesis for the pathogenesis of central serous chorioretinopathy and other pachychoroid disease spectrum abnormalities [J]. *Acta Ophthalmol*, 2022, 100 (8) : 946–959. DOI: 10.1111/aos.15112.
- [37] Spaide RF. The Ambiguity of Pachychoroid[J]. *Retina*, 2021, 41 (2) : 231–237. DOI: 10.1097/IAE.0000000000003057.
- [38] Baek J, Lee JH, Jung BJ, et al. Morphologic features of large choroidal vessel layer: age-related macular degeneration, polypoidal choroidal vasculopathy, and central serous chorioretinopathy[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018, 256 (12) : 2309–2317. DOI: 10.1007/s00417-018-4143-1.
- [39] Iesato Y, Tanaka M, Murata M, et al. Complete regression of branching vascular network in polypoidal choroidal vasculopathy by ranibizumab and photodynamic therapy, two case reports [J]. *BMC Ophthalmol*, 2018, 18 (1) : 284. DOI: 10.1186/s12886-018-0952-6.
- [40] Ohlmann A, Scholz M, Koch M, et al. Epithelial-mesenchymal transition of the retinal pigment epithelium causes choriocapillaris atrophy[J]. *Histochem Cell Biol*, 2016, 146 (6) : 769–780. DOI: 10.1007/s00418-016-1461-4.
- [41] Baek J, Dansingani KK, Lee JH, et al. Choroidal morphology in eyes with peripapillary polypoidal choroidal vasculopathy[J]. *Retina*, 2019, 39 (8) : 1571–1579. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002188.
- [42] van Rijnssen TJ, Hahn LC, van Dijk E, et al. Response of choroidal abnormalities to photodynamic therapy versus micropulse laser in chronic central serous chorioretinopathy: Place Trial Report No. 4[J]. *Retina*, 2021, 41 (10) : 2122–2131. DOI: 10.1097/IAE.0000000000003157.
- [43] Baek J, Kook L, Lee WK. Choriocapillaris flow impairments in association with pachyvessel in early stages of pachychoroid [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1) : 5565. DOI: 10.1038/s41598-019-42052-w.
- [44] Matet A, Daruich A, Hardy S, et al. Patterns of choriocapillaris flow signal voids in central serous chorioretinopathy: an optical coherence tomography angiography study [J]. *Retina*, 2019, 39 (11) : 2178–2188. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002271.
- [45] Meng Y, Xu Y, Li L, et al. Wide-field OCT-angiography assessment of choroidal thickness and choriocapillaris in eyes with central serous chorioretinopathy[J]. *Front Physiol*, 2022, 13 : 1008038. DOI: 10.3389/fphys.2022.1008038.
- [46] Marmor MF. New hypotheses on the pathogenesis and treatment of serous retinal detachment [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1988, 226 (6) : 548–552. DOI: 10.1007/BF02169203.
- [47] Bhutto I, Luty G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex [J]. *Mol Aspects Med*, 2012, 33 (4) : 295–317. DOI: 10.1016/j.mam.2012.04.005.
- [48] Jeong S, Kang W, Noh D, et al. Choroidal vascular alterations evaluated by ultra-widefield indocyanine green angiography in central serous chorioretinopathy[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2022, 260 (6) : 1887–1898. DOI: 10.1007/s00417-021-05461-0.
- [49] Rämö JT, Abner E, van Dijk E, et al. Overlap of genetic loci for central serous chorioretinopathy with age-related macular degeneration [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2023, 141 (5) : 449–457. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2023.0706.
- [50] Zhao M, Valamanesh F, Celerier I, et al. The neuroretina is a novel mineralocorticoid target: aldosterone up-regulates ion and water channels in Müller glial cells[J]. *FASEB J*, 2010, 24 (9) : 3405–3415. DOI: 10.1096/fj.09-154344.
- [51] Hoerster R, Muether PS, Vierkotten S, et al. *In-vivo* and *ex-vivo* characterization of laser-induced choroidal neovascularization variability in mice [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2012, 250 (11) : 1579–1586. DOI: 10.1007/s00417-012-1990-z.
- [52] Napoli D, Biagioni M, Billeri F, et al. Retinal pigment epithelium remodeling in mouse models of retinitis pigmentosa[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (10) : 5381. DOI: 10.3390/ijms22105381.
- [53] Matsumoto H, Mukai R, Hoshino J, et al. Choroidal congestion mouse model: could it serve as a pachychoroid model? [J/OL]. *PLoS One*, 2021, 16 (1) : e0246115 [2021-03-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33507997/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0246115.
- [54] Matsumoto H, Mukai R, Saito K, et al. Vortex vein congestion in the monkey eye: a possible animal model of pachychoroid [J/OL]. *PLoS One*, 2022, 17 (9) : e0274137 [2022-03-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36048858/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0274137.
- [55] Yan W, Long P, Zhang L, et al. The temporal topography of central serous chorioretinopathy in the chinchilla rabbits induced by intravenous injection of adrenaline: an *in vivo* study [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16 : 3275–3283. DOI: 10.2147/DDDT.S381957.
- [56] Zhao M, Mantel I, Gelize E, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism limits experimental choroidal neovascularization and structural changes associated with neovascular age-related macular degeneration[J]. *Nat Commun*, 2019, 10 (1) : 369. DOI: 10.1038/s41467-018-08125-6.
- [57] Leclercq B, Weiner A, Zola M, et al. The choroidal nervous system: a link between mineralocorticoid receptor and pachychoroid [J]. *Acta Neuropathol*, 2023, 146 (5) : 747–766. DOI: 10.1007/s00401-023-02628-3.
- [58] Spaide RF, Ledsma-Gil G. Novel method for image averaging of optical coherence tomography angiography images[J]. *Retina*, 2020, 40 (11) : 2099–2105. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002877.
- [59] Zucchiatti I, Sacconi R, Parravano MC, et al. Eplerenone versus observation in the treatment of acute central serous chorioretinopathy: a retrospective controlled study [J]. *Ophthalmol Ther*, 2018, 7 (1) : 109–118. DOI: 10.1007/s40123-018-0121-2.

(收稿日期:2025-05-24 修回日期:2025-12-28)

(本文编辑:张宇)

