

# 家族性渗出性玻璃体视网膜病变的诊断与治疗

邢怡桥<sup>1</sup>, 周晶<sup>1,2</sup>, 李拓<sup>2</sup>

作者单位:<sup>1</sup>(430060)中国湖北省武汉市,武汉大学人民医院眼科;<sup>2</sup>(445000)中国湖北省恩施市,恩施土家族苗族自治州中心医院眼科

作者简介:邢怡桥,博士,教授,博士研究生导师,主任医师,研究方向:白内障、玻璃体视网膜疾病。

通讯作者:李拓,博士,博士研究生导师,主任医师,研究方向:玻璃体视网膜疾病与眼遗传病。13986840088@139.com

收稿日期:2018-05-13 修回日期:2018-09-18

## Diagnosis and management of familial exudative vitreoretinopathy

Yi-Qiao Xing<sup>1</sup>, Jing Zhou<sup>1,2</sup>, Tuo Li<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, the Central Hospital of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Enshi 445000, Hubei Province, China

Correspondence to: Tuo Li. Department of Ophthalmology, the Central Hospital of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Enshi 445000, Hubei Province, China. 13986840088@139.com

Received:2018-05-13 Accepted:2018-09-18

### Abstract

• Familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) is a rare inherited disorder of retinal angiogenesis. It is characterized by avascular peripheral retina. Mutations in FZD4, NDP, LRP5, TSPAN12, ZNF408, KIF11 have been found the causation genes of FEVR. The phenotypic features are variable, when some patients are asymptomatic while some may suffer from neovascularization, exudation, hemorrhage, retinal folds and retinal detachment. The use of FFA can help to identify the disease in the earlier stage, enabling timely treatment. The current treatments include laser photocoagulation, scleral buckling, vitrectomy and intravitreal anti-VEGF injections as an adjunctive therapy before surgery. With the development of genome research on this disease, the more effective diagnosis and treatments would be available.

• KEYWORDS: familial exudative vitreoretinopathy; diagnosis; treatment

Citation: Xing YQ, Zhou J, Li T. Diagnosis and management of familial exudative vitreoretinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(11):1978-1981

### 摘要

家族性渗出性玻璃体视网膜病变(familial exudative

vitreoretinopathy, FEVR)是一种罕见的遗传性视网膜血管发育异常性疾病,目前已发现的致病基因有FZD4、NDP、LRP5、TSPAN12、ZNF408、KIF11。其临床表现多样,轻者无临床症状,重者可出现视网膜周边无灌注区、新生血管形成、视网膜渗出、玻璃体积血、视网膜褶皱、视网膜脱离等。荧光素眼底血管造影(FFA)检查能发现早期无症状者,可明确病变范围和预示病情发展,指导治疗。患者病变程度不同,治疗方法各异,主要包括:视网膜激光凝术、巩膜外垫压术、玻璃体切割术及抗-VEGF药物的辅助治疗。随着本病基因研究的进展,有望在分子水平对本病进行诊断,获得更有效的治疗方法。

关键词:家族性渗出性玻璃体视网膜病变;诊断;治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.11.07

引用:邢怡桥,周晶,李拓.家族性渗出性玻璃体视网膜病变的诊断与治疗.国际眼科杂志2018;18(11):1978-1981

### 0 引言

家族性渗出性玻璃体视网膜病变(FEVR)是一种遗传性视网膜血管发育异常性疾病,1969年由Criswick等<sup>[1]</sup>首次提出并命名,其遗传方式包括常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传、X染色体连锁隐性遗传及其他散在遗传方式<sup>[2-3]</sup>。眼底改变主要表现为周边视网膜无灌注和新生血管形成<sup>[4]</sup>。本病患者临床表现多样,轻者仅表现为周边视网膜无灌注区,重者发生全视网膜脱离,甚至无法辨认FEVR的特征表现<sup>[5]</sup>。其诊断主要依赖于典型的临床表现、检眼镜下眼底检查及FFA检查。筛查是早期发现FEVR患者的重要途径,早期发现、恰当正确的治疗是FEVR患者获得较好视功能的关键。随着遗传学、分子生物学技术的发展,越来越多的致病基因被发现并证实与本病相关,为遗传咨询提供了很好的依据。对本病致病机制的深入研究,有望在治疗方法上有所突破,改善预后。

### 1 诊断

1.1 临床表现 FEVR为慢性进行性疾病,可发生于任何年龄阶段,在婴幼儿期病变发展迅速,成年患者病情相对稳定。其临床表现多样,轻者通常无症状,重者因视网膜脱离严重影响视功能,预后差。除极少数DIGeorge综合征和先天性头小畸形的报道外<sup>[6-7]</sup>,多数FEVR患者不伴其他眼外症状,且无早产、低体质量及吸氧史。本病典型临床表现为:周边视网膜毛细血管无灌注,无血管区与血管化的视网膜交界处有新生血管生长,纤维血管组织收缩牵拉视网膜形成视网膜皱襞,可连至晶状体赤道部。随着病情进一步进展,出现视网膜内或视网膜下脂质渗出、血管性视网膜前膜,导致视网膜镰状皱襞、黄斑异位,出现牵拉性、渗出性甚至孔源性视网膜脱离。严重病例可并发白内障、角膜带状变性、新生血管性青光眼、眼球

萎缩等眼部并发症<sup>[8-9]</sup>。FEVR 为遗传性疾病,有阳性家族史者有助于本病的诊断,然而,有研究发现,55%患者并无明确家族史<sup>[8]</sup>。由于本病临床表型多样,外显率不完全,同一突变家系中,不同成员间临床表型可有很大差异<sup>[10-11]</sup>,若怀疑患有 FEVR,应对其直系家属进行详细的眼底检查,以期早期发现无症状者。本病多数为双眼受累,且双眼表现往往具有不对称性,可能一侧眼处于疾病初期或不发病,而对侧眼已发生全视网膜脱离甚至伴有严重并发症。一般 FEVR 通过病变较轻的患眼做出诊断,晚期病变较重的患眼表现常与许多视网膜疾病相似,不具有特征性。

**1.2 病理机制** 目前已鉴定的与 FEVR 相关的基因有 6 种,包括常染色体显性或隐性遗传基因 FZD4、TSPAN12, X 性连锁隐性遗传基因 NDP,常染色体显性遗传基因 ZNF408,常染色体隐性遗传或散在遗传基因 LRP5,以及近来发现的与头小畸形-淋巴水肿-脉络膜视网膜发育异常 (MLCRD) 相关的基因 KIF11。据文献报道,有 40%~50% 的 FEVR 病例与以上基因突变相关<sup>[12-17]</sup>。

基因突变导致病变的发生多与 Wnt 及 Norrin 信号通路受体异常有关,两者通过激活  $\beta$ -catenin,启动包括 c-Myc、Cyclin D1、VEGF 在内的靶基因的表达,从而调控细胞在特定组织中的增殖分化<sup>[18]</sup>。FZD4、NDP、LRP5、TSPAN12 基因参与激活 Wnt/Norrin- $\beta$ -catenin 信号通路,促进视网膜脉管系统的正常发育。该发现提示,可以通过调节 FEVR 患者  $\beta$ -catenin 信号通路上的异常,以达到治疗的目的。

研究发现<sup>[19]</sup>,FZD4 基因参与调节视网膜内皮细胞的迁移分化,FZD4 基因敲除小鼠视网膜内毛细血管生成障碍,视网膜树枝状血管网消失,玻璃体血管退化延迟。同样的,在纯合突变体 LRP5 基因敲除的小鼠,视网膜血管渗透性增高,提示视网膜内外丛状层中毛细血管的发育与管腔形成需要该基因的参与<sup>[20]</sup>。模拟 Norrin 病小鼠研究中<sup>[21]</sup>,NDP 基因缺陷导致视网膜浅层血管生长延迟,从而导致深层血管无法形成。结果表明,来源于毛细管内皮细胞的 Norrin 蛋白具有调节视网膜正常发育功能。Collin 等<sup>[12]</sup>制作的斑马鱼 ZNF408 基因表达下调模型,实验动物出现了视网膜脉管系统异常,主要表现为视网膜主干血管发育障碍。KIF11 基因编码的有丝分裂驱动蛋白,与恶性肿瘤及血管形成相关,该蛋白缺失将影响血管内皮细胞的分化、迁移,导致疾病的发生。

本病具有较强的遗传异质性,外显率高(75%~100%),而临床表现多样<sup>[22-23]</sup>,基因型与表型之间无特异相关性。然而,当患者伴有骨密度降低症状时,常提示 LRP5 基因突变,尚无其它基因突变引起患者骨密度降低的报道,该症状称为骨质疏松-假性神经胶质瘤综合征<sup>[24]</sup>。当 FEVR 患者眼底病变严重合并听力下降或不伴智力减退时,提示患者存在 NDP 基因突变。基因突变类型与临床表型间也无相关性,有时,隐性突变患者眼底病变更加严重,许多伴有严重病变的患者往往是由单基因突变引起<sup>[2]</sup>。该现象提示未知致病基因的存在以及其致病的多态性。

**1.3 FFA 检查** FEVR 病变早期,FFA 主要表现为视网膜周边血管异常:周边无血管区形成,血管分支增多,分布密集,周边血管在赤道附近突然终止,末梢膨大,出现周边视网膜血管的异常吻合、血管分支间角度变窄等。病

变严重时由于视网膜周边无血管交界处新生血管形成,视网膜内异常渗出,FFA 检查可见病变处荧光渗漏。随着病情进展,因玻璃体增殖改变牵拉视网膜,出现黄斑移位,周边发生视网膜脱离。更严重者患眼视网膜受到向颞侧或下方的牵拉形成视网膜皱襞,视网膜下方出现无血管区,产生荧光渗漏。晚期患眼表现为视网膜全脱离<sup>[4,11,25]</sup>。荧光素眼底血管造影(FFA)检查为本病的诊断提供重要依据,能发现早期无症状者,减少漏诊率,还可明确病变范围和预示病情发展,指导后续治疗。研究表明<sup>[26-27]</sup>,有 50% 以上的患者家属处于 FEVR 临床前期,只能通过广角 FA 检查发现并确诊。荧光渗漏的出现常提示病变处于活动期,当 FFA 出现荧光渗漏而无渗出的临床表现时,应积极给予激光治疗,以避免病情进一步发展。

**1.4 FEVR 分期** Gow 等<sup>[28]</sup>于 1971 年提出将本病分为 3 期。1 期:颞侧周边部视网膜苍白无血管长入,无血管区后方的血管被拉成刷状,并有毛细血管扩张、微血管瘤、动静脉短路等,患者可无症状。2 期:颞侧视网膜自赤道部至锯齿缘出现新生血管,视网膜内及其下方有黄白色渗出灶,局限性视网膜脱离,颞侧纤维血管膜牵拉视网膜血管,形成黄斑移位。3 期:发生牵拉性视网膜全脱离,视力可全部丧失,视网膜及视网膜下大量渗出;可并发白内障、新生血管性青光眼、角膜带状变性等眼部继发性病变,最后至眼球萎缩。为了更详细地描述 FEVR 的黄斑累计情况、视网膜脱离严重程度,以评估预后指导治疗,Pendergast 等<sup>[8]</sup>于 1998 年提出将本病分为 5 期。1 期:周边部视网膜无血管区,不伴视网膜外新生血管;2 期:周边部视网膜无血管区伴新生血管形成(2A 不伴渗出,2B 伴有渗出);3 期:次全视网膜脱离,未累及黄斑(3A 渗出为主,3B 牵引为主);4 期:次全视网膜脱离,累及黄斑中心凹(4A 渗出为主,4B 牵引为主);5 期:视网膜全脱离(5A 开漏斗型,5B 闭漏斗型)。本文治疗分析采用 1998 年 Pendergast 等提出的 5 期分期法。2014 年 Kashani 等<sup>[27]</sup>提出新的 5 期分期法。1 期:视网膜周边存在无血管灌注区,或伴有视网膜内的异常新生血管(1A 不伴视网膜渗出,1B 伴有视网膜渗出);2 期:视网膜周边无灌注区,伴有视网膜外的新生血管(2A 不伴视网膜渗出,2B 伴有视网膜渗出);3 期:除黄斑以外的部分视网膜脱离(3A 不伴视网膜渗出,3B 伴有视网膜渗出);4 期:黄斑部受累的部分视网膜脱离(4A 不伴视网膜渗出,4B 伴有视网膜渗出);5 期:全视网膜脱离(5A 开放型漏斗,5B 闭合型漏斗)。

**1.5 鉴别诊断** 早产儿视网膜病变(ROP)患儿有早产史,低体质量和不规则吸氧史,荧光造影检查可见动静脉短路处血管嵴,病情多无进展和复发<sup>[3]</sup>,ROP 可与 NDP、FZD4 和 LRP5 基因突变有关<sup>[29-30]</sup>。Coats 病多为散发,有 90% 患者为单眼发病,且多为年轻男性<sup>[31]</sup>,该病变累及动静脉血管,FFA 检查可见血管迂曲扩张,有囊样、梭形或串珠状的血管瘤形成。Coats 病病因尚未明确,有研究表明<sup>[32]</sup>,NDP 基因突变与本病的发生相关。永存胎儿血管(PFV)也称永存原始玻璃体增生症(PHPV),由于原始玻璃体未退化所致的先天性疾病,多单眼发病,散发,患眼较对侧小,前部型 PFV 常合并白内障、青光眼,围绕晶状体可见被拉长的睫状突。FEVR 患者 FZD4 基因突变可导致与 PFV 相似的表现<sup>[33]</sup>。色素失调症(IP)

为X染色体显性遗传病,多见于女性,眼部病变与FEVR相识,其特征表现为皮肤改变,还可伴有牙齿和指甲畸形、神经系统异常等。

## 2 治疗

**2.1 筛查与随访** 对无症状的家庭成员进行筛查是早期发现患者的重要途径,并能为适育人群提供遗传咨询。目前,还不能做到对所有FEVR患者进行基因检测,由于LRP5基因缺陷患者往往出现骨密度下降,研究表明<sup>[34-35]</sup>,FEVR患者有必要行骨密度测试,并对骨质疏松患者采用二磷酸盐治疗,以最大程度减轻患者临床症状。FEVR属于终身性疾病,病情可不断进展,尤其在婴幼儿期发展迅速,即使在治疗后,病变也可能再次趋于活动,故FEVR患者需长期随访。

**2.2 非手术治疗** 由于本病发病率低,目前还没有确切的数据指导临床治疗,一般推荐对于3岁以下或分期为2期及以上患者尽早处理无血管区,对周边视网膜无血管区进行激光光凝治疗,防止新生血管生成甚至进展为视网膜脱离。部分学者提倡早期干预<sup>[23,27]</sup>,Shukla等<sup>[23]</sup>报道了17例20眼FEVR病例,对患者进行预防性激光光凝或冷凝治疗,所有患者均存在周边视网膜病变,包括新生血管形成、视网膜裂孔、渗出性视网膜脱离、玻璃体积血。经过平均16mo随访,所有患者均获得稳定视力。然而本病仍可不断进展,产生视网膜脱离,患者预后差。Pendegast等<sup>[8]</sup>对15眼行视网膜光凝治疗,其中7眼进展为视网膜脱离而需要手术治疗。

血管内皮生长因子(VEGF)在本病发展过程中扮演重要角色,伴随着视网膜下渗出液快速重吸收或转化生长因子B的升高,VEGF表达的上调常提示病变处于活动期,由于玻璃体组织的纤维化而产生牵拉性视网膜脱离<sup>[36-37]</sup>。球内注射抗VEGF药物有利于减少渗出和新生血管形成。有研究表明<sup>[38]</sup>,渗出液快速重吸收可能促进玻璃体视网膜牵拉,加重病情。提示抗VEGF药物使用的局限性。

激光是治疗FEVR的主要方式,其疗效持久,相比于抗VEGF治疗,激光治疗能更有效地减轻玻璃体视网膜牵拉。而需要手术的患者,术前对处于活动期的患眼行抗VEGF药物注射能减少出血几率<sup>[38]</sup>。抗VEGF药物注射在FEVR治疗中的应用有待进一步研究。

**2.3 手术治疗** 对发生视网膜脱离的患者多采用手术治疗以解除牵拉,主要方式包括巩膜扣带术和玻璃体切割术。根据患眼的病变程度和病变范围,选择不同的手术方式<sup>[8,38]</sup>。以渗出为主的视网膜脱离(分期为3A、4A)或牵拉位于极周边赤道部时,首选巩膜扣带术。以牵拉为主的视网膜脱离(分期为3B、4B),纤维血管增殖附着在晶状体后囊,需要行晶状体吸除术,当纤维血管增殖范围超过2个象限时,多采用玻璃体切割术。对侧眼的状态也会影响手术的选择<sup>[38]</sup>,当一侧眼处于严重的视网膜全脱离状态,而另一只眼视力正常时,不建议手术治疗,而以观察为主,对于早期诊断为双眼视网膜全脱离的年轻患者,应行单眼或双眼玻璃体切割术。

手术疗效与本病病变的严重程度、患者年龄及手术路径的选择有关<sup>[23,38-40]</sup>。手术的关键在于制作玻璃体后脱离,解除玻璃体后皮质与视网膜无血管区的粘连<sup>[38,41]</sup>,而纤维蛋白溶酶(plasmin)的运用有利于玻璃体后皮质与视网膜表面的分离,为临床医师提供有效

的方法。为避免造成医源性视网膜脱离,我们强调手术中需谨慎操作,根据患者具体情况调整手术方式,最大程度减少医源性损伤。目前,手术治疗视网膜脱离的解剖复位率为35%~87%,有55%~71%患者视力得到改善<sup>[8,23,38,40-43]</sup>。

根据FEVR患者病变程度,对不同分期处理方法总结如下:(1)处于1期的患者,无需特殊处理,以观察为主。(2)处于2期(2A、2B期)的患者,早期激光治疗,处理视网膜周边无血管区可获得较好疗效。(3)处于3A、4A期的患者,以巩膜扣带术为主,对3B、4B、5A期的患者,行玻璃体切割术。(4)病变处于5B期的患者,视力预后较差,建议观察为主。

由于手术的风险性和不确切性,据情况可对视网膜脱离患者采用非手术治疗。病变处于3期的患者,其黄斑部视网膜尚未出现脱离,视力可能不受影响,激光光凝周边无血管区有可能阻止视网膜脱离的进展而无需手术治疗。对4期的患者,当视网膜皱襞形成范围小,处于非血管活性状态时,术后患者视力改善欠佳,且容易造成医源性视网膜裂孔,此时应以观察为主<sup>[44-45]</sup>。FEVR患者临床表现多样,眼底情况往往较为复杂,手术方式的选择没有一定的定律,这时,需要经验丰富的医师结合患者具体情况,做出综合性判断,以达到最佳治疗效果。

## 3 小结

FEVR属于终身性疾病,病变可不断进展,是导致青少年视网膜脱离的重要原因,严重危害患者视力。本病临床表现多样,往往借助FFA检查做出明确诊断,本病的治疗效果与病变程度及进展情况有关,晚期患者治疗效果欠佳,故早期诊断,适当治疗,预防病变进展是患者获得较好疗效的关键。随着基因研究的进展,期望在分子水平上做到对FFVE患者进行诊断。目前,有6种基因FZD4、NDP、LRP5、TSPAN12、ZNF408、KIF11被证实与本病相关,通过对Wnt/Norrin- $\beta$ -catenin信号通路的深入研究,揭示了对相关基因及蛋白进行干预的可能性,以获得有效的治疗方法,减少致盲率。

## 参考文献

- 1 Criswick VG, Schepens CL. Familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1969;68(4):578-594
- 2 Gilmour DF. Familial exudative vitreoretinopathy and related retinopathies. *Eye (Lond)* 2015;29(1):1-14
- 3 Ranchod TM, Ho LY, Drenser KA, et al. Clinical presentation of familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 2011;118(10):2070-2075
- 4 Canny CL, Oliver GL. Fluorescein angiographic findings in familial exudative vitreoretinopathy. *Arch Ophthalmol* 1976;94(7):1114-1120
- 5 Jiao X, Ventruito V, Trese MT, et al. Autosomal recessive familial exudative vitreoretinopathy is associated with mutations in LRP5. *Am J Hum Genet* 2004;75(5):878-884
- 6 Young ID, Fielder AR, Simpson K. Microcephaly, microphthalmos, and retinal folds: report of a family. *J Med Genet* 1987;24(3):172-174
- 7 Gilmour DF, Downey LM, Sheridan E, et al. Familial exudative vitreoretinopathy and DiGeorge syndrome: a new locus for familial exudative vitreoretinopathy on chromosome 22q11.2? *Ophthalmology* 2009;116(8):1522-1524
- 8 Pendegast SD, Trese MT. Familial exudative vitreoretinopathy. Results of surgical management. *Ophthalmology* 1998;105(6):1015-1023

- 9 Benson WE. Familial exudative vitreoretinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1995;93(4):473–521
- 10 Toomes C, Bottomley HM, Scott S, et al. Spectrum and frequency of FZD4 mutations in familial exudative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(7):2083–2090
- 11 张琦, 赵培泉. 家族性渗出性玻璃体视网膜病变的荧光素眼底血管造影特征及其诊断价值. *中华眼底病杂志* 2011;27(3):263–266
- 12 Collin RW, Nikopoulos K, Dona M, et al. ZNF408 is mutated in familial exudative vitreoretinopathy and is crucial for the development of zebrafish retinal vasculature. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(24):9856–9861
- 13 Nikopoulos K, Gilissen C, Hoischen A, et al. Next-generation sequencing of a 40 Mb linkage interval reveals TSPAN12 mutations in patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Hum Genet* 2010;86(2):240–247
- 14 Robitaille J, Macdonald ML, Kaykas A, et al. Mutant frizzled-4 disrupts retinal angiogenesis in familial exudative vitreoretinopathy. *Nat Genet* 2002;32(2):326–330
- 15 Kondo H, Kusaka S, Yoshinaga A, et al. Mutations in the TSPAN12 gene in Japanese patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2011;151(6):1095–1100
- 16 Chen ZY, Battinelli EM, Fielder A, et al. A mutation in the Norrie disease gene (NDP) associated with X-linked familial exudative vitreoretinopathy. *Nat Genet* 1993;5(2):180–183
- 17 Li JK, Fei P, Li Y, et al. Identification of novel KIF11 mutations in patients with familial exudative vitreoretinopathy and a phenotypic analysis. *Sci Rep* 2016;6:26564
- 18 Drenser KA, Dailey W, Vinekar A, et al. Clinical presentation and genetic correlation of patients with mutations affecting the FZD4 gene. *Arch Ophthalmol* 2009;127(12):1649–1654
- 19 Ye X, Wang Y, Cahill H, et al. Norrin, frizzled-4, and Lrp5 signaling in endothelial cells controls a genetic program for retinal vascularization. *Cell* 2009;139(2):285–298
- 20 Xia CH, Liu H, Cheung D, et al. A model for familial exudative vitreoretinopathy caused by LRP5 mutations. *Hum Mol Genet* 2008;17(11):1605–1612
- 21 Luhmann UF, Lin J, Acar N, et al. Role of the Norrie disease pseudoglioma gene in sprouting angiogenesis during development of the retinal vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(9):3372–3382
- 22 Nikopoulos K, Venselaar H, Collin RW, et al. Overview of the mutation spectrum in familial exudative vitreoretinopathy and Norrie disease with identification of 21 novel variants in FZD4, LRP5, and NDP. *Hum Mutat* 2010;31(6):656–666
- 23 Shukla D, Singh J, Sudheer G, et al. Familial exudative vitreoretinopathy (FEVR). Clinical profile and management. *Indian J Ophthalmol* 2003;51(4):323–328
- 24 Poulter JA, Ali M, Gilmour DF, et al. Mutations in TSPAN12 cause autosomal-dominant familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Hum Genet* 2010;86(2):248–253
- 25 蔡璇, 张琦, 许宇, 等. 家族性渗出性玻璃体视网膜病变的荧光素眼底血管造影特征. *中华眼底病杂志* 2014;30(1):92–94
- 26 Kashani AH, Learned D, Nudleman E, et al. High prevalence of peripheral retinal vascular anomalies in family members of patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 2014;121(1):262–268
- 27 Kashani AH, Brown KT, Chang E, et al. Diversity of retinal vascular anomalies in patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 2014;121(11):2220–2227
- 28 Gow J, Oliver GL. Familial exudative vitreoretinopathy. An expanded view. *Arch Ophthalmol* 1971;86(2):150–155
- 29 Ells A, Guernsey DL, Wallace K, et al. Severe retinopathy of prematurity associated with FZD4 mutations. *Ophthalmic Genet* 2010;31(1):37–43
- 30 Kondo H, Kusaka S, Yoshinaga A, et al. Genetic variants of FZD4 and LRP5 genes in patients with advanced retinopathy of prematurity. *Mol Vis* 2013;19(19):476–485
- 31 Shields JA, Shields CL, Honavar SG, et al. Clinical variations and complications of Coats disease in 150 cases; the 2000 Sanford Gifford Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 2001;131(5):561–571
- 32 Black GC, Perveen R, Bonshek R, et al. Coats' disease of the retina (unilateral retinal telangiectasis) caused by somatic mutation in the NDP gene: a role for norrin in retinal angiogenesis. *Hum Mol Genet* 1999;8(11):2031–2035
- 33 Robitaille JM, Wallace K, Zheng B, et al. Phenotypic overlap of familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) with persistent fetal vasculature (PFV) caused by FZD4 mutations in two distinct pedigrees. *Ophthalmic Genet* 2009;30(1):23–30
- 34 Streeten EA, McBride D, Puffenberger E, et al. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome: description of 9 new cases and beneficial response to bisphosphonates. *Bone* 2008;43(3):584–590
- 35 Qin M, Hayashi H, Oshima K, et al. Complexity of the genotype-phenotype correlation in familial exudative vitreoretinopathy with mutations in the LRP5 and/or FZD4 genes. *Hum Muta* 2005;26(2):104–112
- 36 Nakagawa T, Lan HY, Zhu HJ, et al. Differential regulation of VEGF by TGF-beta and hypoxia in rat proximal tubular cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;287(4):F658–F664
- 37 Quiram PA, Drenser KA, Lai MM, et al. Treatment of vascularly active familial exudative vitreoretinopathy with pegaptanib sodium (Macugen). *Retina* 2008;28(3 Suppl):S8–S12
- 38 Yamane T, Yokoi T, Nakayama Y, et al. Surgical outcomes of progressive tractional retinal detachment associated with familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2014;158(5):1049–1055
- 39 Fei P, Yang W, Zhang Q, et al. Surgical management of advanced familial exudative vitreoretinopathy with complications. *Retina* 2016;36(8):1480–1485
- 40 Chen SN, Hwang JF, Lin CJ. Clinical characteristics and surgical management of familial exudative vitreoretinopathy-associated rhegmatogenous retinal detachment. *Retina* 2012;32(2):220–225
- 41 Ikeda T, Fujikado T, Tano Y, et al. Vitrectomy for rhegmatogenous or tractional retinal detachment with familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 1999;106(6):1081–1085
- 42 van Nouhuys CE. Signs, complications, and platelet aggregation in familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1991;111(1):34–41
- 43 Ikeda T, Fujikado T, Tano Y. Combined tractional rhegmatogenous retinal detachment in familial exudative vitreoretinopathy associated with posterior retinal holes: surgical therapy. *Retina* 1998;18(6):566–568
- 44 Yonekawa Y, Thomas BJ, Drenser KA, et al. Familial Exudative Vitreoretinopathy: Spectral-Domain Optical Coherence Tomography of the Vitreoretinal Interface, Retina, and Choroid. *Ophthalmology* 2015;122(11):2270–2277
- 45 Tauqeer Z, Yonekawa Y. Familial Exudative Vitreoretinopathy: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2018;7(3):176–182