

息肉状脉络膜血管病变导致黄斑下出血的治疗进展

张 霜¹, 张 杰², 徐鑫彦², 高荣玉², 孙先勇², 黄旭东²

引用:张霜,张杰,徐鑫彦,等. 息肉状脉络膜血管病变导致黄斑下出血的治疗进展.国际眼科杂志 2019;19(6):950-955

作者单位:¹(261000) 中国山东省潍坊市,潍坊医学院临床学院;²(261000)中国山东省潍坊市,潍坊眼科医院

作者简介:张霜,在读硕士研究生,研究方向:玻璃体视网膜膜疾病。

通讯作者:孙先勇,毕业于潍坊医学院,硕士,主任医师,研究方向:玻璃体视网膜膜疾病.Xianyongs1968@aliyun.com

收稿日期:2018-09-27 修回日期:2019-04-26

摘要

息肉状脉络膜血管病变(PCV)以往被称为特发性息肉状脉络膜血管病变(IPCV),是一种慢性脉络膜血管异常性疾病,由于脉络膜血管的渗出和出血导致多发性、反复性和出血性色素上皮层脱离。PCV包括出血型和渗出型两种类型,其中出血型容易并发黄斑下出血(SMH)。近年来随着吲哚菁绿血管造影(ICGA)和光学相干断层扫描血流成像(OCTA)在眼科学广泛应用,国内和国外对该病的研究逐渐深入。目前对该疾病的诊断主要是通过散瞳眼底检查、光学相干断层扫描(OCT)、OCTA、荧光素血管造影(FFA)+ICGA等辅助检查确诊。当并发少量的SMH可自行吸收,当SMH较大时很难自行吸收且对视力影响较大,主要的治疗方法包括抗VEGF药物、PDT、气体、t-PA以及联合玻璃体切除术等。本文结合国内外研究的最新进展,对PCV并发SMH的流行病学、发病机制、诊断、治疗等进行综述,并对其治疗方法进行讨论和展望。

关键词:息肉状脉络膜血管病变;黄斑下出血;综述

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.6.13

Progress in treatment of submacular hemorrhage due to polypoid choroidal vasculopathy

Shuang Zhang¹, Jie Zhang², Xin-Yan Xu², Rong-Yu Gao², Xian-Yong Sun², Xu-Dong Huang²

¹Weifang Medical University, Weifang 261000, Shandong Province, China; ²Weifang Eye Hospital, Weifang 261000, Shandong Province, China

Correspondence to: Xian - Yong Sun. Weifang Eye Hospital, Weifang 261000, Shandong Province, China. Xianyongs1968@aliyun.com

Received:2018-09-27 Accepted:2019-04-26

Abstract

• Polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) in the past referred to as “Idiopathic polypoidal choroidal

vasculopathy (IPCV)”. It is a chronic vascular abnormality resulting in multiple, recurrent, serosanguinous retinal pigment epithelial detachments (PEDs) secondary to leakage and bleeding from choroidal vascular lesions. PCV have two types, including hemorrhagic type and exudative type, in which hemorrhagic type is prone to submacular hemorrhage. In recent years, with the widely used of indocyanine green angiography and optical coherence tomography angiography in ophthalmology, the research on this disease has gradually deepened. At present, the diagnosis of this disease is mainly confirmed by dilated pupil fundus examination, optical coherence tomography (OCT), OCTA, fluorescence fundus angiography (FFA) + ICGA and other auxiliary examinations. When complicated with a small amount of SMH, it can be absorbed by itself. When SMH is large, it is difficult to be absorbed by itself and has a great influence on vision. The main treatment included anti-VEGF drugs, PDT, gas, t-PA and combined vitrectomy. This article combining the latest progress in the study of domestic and foreign, the SMH induced by PCV epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment were summarized, and the treatment methods were discussed and prospected.

• KEYWORDS: polypoidal choroidal vasculopathy; submacular hemorrhage; review

Citation: Zhang S, Zhang J, Xu XY, et al. Progress in treatment of submacular hemorrhage due to polypoid choroidal vasculopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(6):950-955

0 引言

自1982年美国的黄斑学会的会议上首次提出特发性息肉状脉络膜血管病变(idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy, IPCV),越来越多的学者对这一疾病进行展开研究。1999年Yannuzzi等提出省略“特发性”,直接称为息肉状脉络膜血管病变(polypoidal choroidal vasculopathy, PCV)。尽管该病在30多年前就被提出,但随着吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)引入PCV的研究,优化了脉络膜血管循环成像,直到近几年才真正引起眼科界的广泛关注并且对其临床特征及诊治有了较为深入的认识与了解。

1 PCV的流行病学

PCV是一种以脉络膜内层发生息肉状脉络膜血管扩张灶为特征的较常见眼底疾病。主要发患者群为中老年人,男女均可发病。PCV多表现为眼底出血、渗出、浆液性和(或)出血性色素上皮脱离(pigment epithelial detachment, PED),在临床表现上与新生血管性年龄相关性黄斑变性(neovascular age-related macular degeneration,

nARMD)中的脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)病灶存在许多相似之处。目前研究表明PCV及nARMD已经逐步成为老龄化人口失明的主要原因^[1]。然而当PCV并发黄斑下出血(submacular hemorrhage, SMH)视力预后更差。SMH多见于PCV、nARMD、高度近视等病变。PCV并发SMH比其他疾病更常见^[2],其发生率随着自然病程的延长逐渐增加^[2]。

2 PCV 并发 SMH 机制

PCV以视网膜下橘红色结节样病灶和异常分支状脉络膜血管网及其末梢的息肉状脉络膜毛细血管后微静脉和毛细血管血管壁的动脉瘤样扩张灶为特征的一种疾病,而脉络膜新生血管的分枝状血管网包含的是源自视网膜色素上皮层(retinal pigment epithelium, RPE)下脉络膜循环系统的小动脉和小静脉^[3],病理结果显示PCV患眼RPE下的血管改变主要为Bruch膜下的小静脉和小动脉增宽,同时也可见到Bruch膜内血管损害和广泛的纤维血管增殖,因而有更高的渗漏和出血风险^[4-5]。视网膜下小的出血可能是源于动脉瘤样扩张血管的破裂,大的出血则可能是由于小静脉(有时为动脉)的破裂^[3]。

SMH是指出血积聚在RPE之间,也可以发生于视网膜RPE下^[6]。SMH是一种严重并发症,将导致视力突然下降并可导致RPE和外层视网膜退行性变,进而导致视力预后较差^[7]。当SMH时,由于铁离子毒性、血块纤维牵拉收缩、血块导致RPE与视网膜神经上皮层之间的代谢障碍等,可导致严重的视力下降^[8-11]。小于1PD出血考虑为脉络膜血管性疾病(PCV或ARMD)的正常范围,1~4PD大小出血称为小SMH,中等范围SMH至少4PD,但不超过颞侧血管弓,大SMH超过颞侧血管弓^[6,12]。SMH通常小于500 μm 厚度,但有时超过500 μm 也可以是SMH^[13]。

3 PCV 并发 SMH 的诊断

目前随着技术的增加和检查仪器的增多,对PCV并发SMH的诊断有了更大的进步。

3.1 光学相关断层扫描 光学相关断层扫描(optical coherence tomography, OCT)能够显示视网膜断面结构,表现为指状突起和双层征,可见视网膜RPE和Bruch膜的分离,区别PCV和渗出型ARMD。可确定出血的视网膜层次并可确定SMH大小,视网膜下出血在OCT上为低反射的高密度区,包括阴影效应。RPE下出血抬高了RPE层,在RPE层下一高反射区,并有阴影效应。

3.2 眼底荧光血管造影 视网膜下和RPE层下出血会产生荧光遮蔽,在稀薄SMH下或在SMH边缘可看到脉络膜新生血管。在眼底荧光血管造影(fluorescein fundus angiography, FFA)上,PCV可能显示出类似于脉络膜新生血管的渗出图像,但出血或渗出可能干扰一些变异血管的发现。一般认为FFA对PCV的诊断作用不大,但对于大的息肉状脉络膜血管、内层脉络膜血管分支和动脉瘤或色素上皮层的覆盖性萎缩,FFA有诊断作用,但是仍不能发现全部异常的血管^[14]。

3.3 吲哚菁绿血管造影 ICGA是PCV诊断的金标准,显示两种基本的脉络膜血管改变:脉络膜内层的分支血管改变和网状血管边界的血管扩张改变。血管扩张改变与PCV的渗出和出血有关。ICGA运用红外线可很好地穿透RPE层、积血和渗出,在诊断、发现和定位CNV或IPCV上可能优于FA^[15-16]。

3.4 光学相干断层扫描血管成像 光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)技术是一种新型的无创检查,其可有效区分视网膜血流信号,并能构建视网膜微血管网,可用于PCV的形态特征观察^[17-18]。OCTA和ICGA在PCV病变位置和形态中具有一定的相似性,但OCTA的立体效果更好,其对息肉样病变位置的显示更为清晰,可作为ICGA的一种补充检查手段,为PCV的诊断和治疗提供一定的依据^[19]。

4 PCV 并发 SMH 的治疗

SMH对视网膜有毒副作用。在动物实验研究中,Glatt等^[20]发现SMH在24h后引起不可逆的视网膜损害,7d会引起感光细胞的丧失。若不治疗,预后差,平均最终视力为20/1600。Scupola等^[21]在>1PD SMH的60眼中发现,80%的患眼在24mo后视力由20/100变为光感,最终38%患者出现视网膜纤维膜增殖,25%有萎缩性瘢痕,22%有RPE撕裂。

因此,从理论上讲,应尽快去除积血和凝血块,才能减少对视网膜感觉神经层的损害和保存视力。目前临床治疗包括保守疗法和手术疗法,保守疗法是应用药物促进积血的吸收,但是出血吸收缓慢,效果差;手术方法常采用玻璃体切除、视网膜切开机械去除积血,这种手术方法易损伤视网膜神经感觉层和RPE,易引起严重的并发症,如视网膜脱离、玻璃体增生性病变、黄斑孔及视网膜前膜形成等^[22],并且费用昂贵。现将国内外已有的治疗论述如下。

4.1 光动力疗法治疗 PCV 并发 SMH 光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)是利用光增敏药维替泊芬来进行治疗的一种非侵袭性的治疗手段。PDT可以使脉络膜血管瘤样病变结构消失,继而渗出减轻,促进积血吸收,逐渐提高患者视力。Ahmad等^[23]在21眼研究中发现PDT治疗后6mo,86%患眼积血溶解,视力提高。目前PDT溶解积血的作用机制尚不完全明确。尽管穿透出血的红光可能减弱,主要与凝血块和组织密度有关,与SMH的厚度相关性较小,但阈值量仍可能激活CNV中包含的维替泊芬,导致硬化、止血,CNV消退和随后的SMH溶解^[23-24]。然而PDT治疗后,易并发大面积的SMH。在EVEREST试验研究中表明,尽管PDT可消退息肉,但是效果有限^[23],且PDT治疗后并发SMH高达6.5%^[25-26]。当SMH积血较浓厚时,积血遮蔽荧光,无法明确病灶范围,治疗效果欠佳。可先行抗VEGF治疗,出血部分吸收后行PDT治疗,此种治疗过程中病变平稳,效果较好。抗VEGF联合PDT治疗最佳矫正视力提高幅度更大^[27]。

4.2 气体填充治疗 PCV 并发 SMH 临床常用的气体为消毒空气、六氟化硫(SF₆)、全氟丙烷(C₃F₈),其中后两者具有膨胀性,可眼内填充,用于治疗视网膜脱离、黄斑裂孔等。由于SF₆和C₃F₈膨胀系数和持续时间不同,两者在注射剂量上存在差异。SF₆气体的持续时间较短(约10d),C₃F₈可以维持时间更长(长达3wk)。Ohji等^[28]发现玻璃体腔注射气体后患者视力从术前的20/300~20/2000提高至术后20/15~20/220,大部分患者SMH完全清除,小部分患者部分清除。Cakir等^[29]发现玻璃体注射C₃F₈治疗SMH,患眼平均视力由20/726提高至20/324,110例患者中65%的SMH移位^[29]。Gopalakrishan等^[30]在20眼的研究中,16眼出血位移。这些研究借助气体的机械顶压作用,使积血位移,提高视力。然而气体填充也存在一定

的并发症包括玻璃体出血(10%)、SMH复发(4%)、玻璃体混浊(10%)、1例眼内炎($n=133$)^[31]。单纯气动位移治疗,适用于少量的SMH。

4.3 抗 VEGF 药物治疗

4.3.1 单纯抗 VEGF 药物治疗 PCV 并发 SMH 目前常用的抗 VEGF 药物有雷珠单抗、康柏西普、阿柏西普等,其主要通过抑制组织新生血管生成和渗漏,从而抑制脉络膜新生血管生成。Stifter 等研究表明抗 VEGF 药物在 SMH 治疗方面可以提高视觉质量和改善解剖学结构^[32-34]。据报道单纯抗 VEGF 药物治疗后 4mo^[12]、6mo^[35]、12mo^[36] 出血面积减小。Kokame 等^[31]发现单纯抗 VEGF 药物治疗 SMH 3mo 后视力提高 12 个字母,6mo 提高 18 个字母。其视力预后主要取决于出血的面积及黄斑区受累情况^[38]。抗 VEGF 治疗后亦有发生 RPE 撕裂和复发 SMH、继发黄斑裂孔等并发症,但是风险相对较小。然而, Bressler 等^[39]发现抗 VEGF 药物治疗后发生玻璃体出血的风险高达 17%,其与治疗前视力的恶化程度和大量 SMH 面积有关。另有研究表明,突破性玻璃体出血的发生与患者使用抗凝药物、大面积 SMH 有关^[40-41],出血面积越大,风险越高;抗凝药物使用者风险更高。抗 VEGF 治疗适用于小 SMH、SMH 位于非黄斑中心凹。

4.3.2 抗 VEGF 药物和气体治疗 PCV 并发 SMH 研究表明,玻璃体注射抗 VEGF 药物和气体从治疗原发病和位移出血两个方面证实更有效^[31,42]。一方面通过膨胀气体的物理作用机械的将血液从黄斑区向周边移位,暴露黄斑中心凹,另一方抗 VEGF 药物通过对脉络膜新生血管的消退,减少渗出和防止再次复发。在 Nourinia 等^[43]研究中玻璃体注射贝伐单抗和气体治疗 SMH,治疗后 12mo, VA (LogMAR) 较治疗前的 1.28 ± 0.27 提高 0.57 ± 0.33 。这种联合疗法方便、简单,由于以往样本量少和随访时间短,有待进一步研究。

4.4 重组组织纤溶酶原激活剂治疗 PCV 并发 SMH

重组组织纤溶酶原激活剂(t-PA)是一种溶栓药。近年来在国际上许多学者、专家提出了应用溶栓药物 t-PA 行玻璃体腔注射以溶解 SMH,促进积血吸收、转移的设想,并通过动物实验和临床试验证明其有效性^[44]。

4.4.1 玻璃体腔注射 t-PA 联合惰性气体治疗 PCV 并发 SMH 1996 年 Heriot 等^[45]首次提出玻璃体腔内联合注射 t-PA 和惰性气体治疗 SMH,术后俯卧位,并证明其有效性。这种联合注射技术的基本原理是两者的相互促进作用:t-PA 将血凝块溶解为液化状态,随后借助膨胀气体的物理作用将液化的血液向周边视网膜移位并促进吸收,这种治疗方案同时降低血凝块机械剥除导致光感受器细胞损伤的风险。在一个纳入 256 例患者的实验研究中,病程变化在 20h~28d,平均 7.4d,SMH 的平均面积是 4.3PD,其中以清除黄斑中心凹 1PD 的 SMH 为是完全清除,清除量小于 1PD,为不完全清除,如果手术前后无变化,为治疗无效。以这个标准,研究结果表明 t-PA 和气体联合注射后,完全和不完全清除 SMH 率分别为 73%和 21%,无效率为 6%^[44,46-48]。另一项研究表明玻璃体内注射 t-PA 和惰性气体治疗 SMH,治疗后 6mo VA (LogMAR) 从 1.31 ± 0.19 提高至 0.86 ± 0.22 ,50%发生玻璃体出血,当发生玻璃体出血需及时行玻璃体切除术^[49]。此种治疗方法后,视觉质量仍较差,其受限于基础疾病的进展与预后。玻璃体腔内注射 t-PA 和气体治疗 SMH 并发症较少,最常见的并发症

是突发玻璃体出血^[47,50-51]。少量的玻璃体出血可以自行吸收,浓厚的积血需要行玻璃体切除术^[52]。玻璃体出血的危险因素包括大量的 SMH、高剂量 t-PA (100 μ g)、SMH 3d 内注射 t-PA 等因素有关^[52-55]。总之,注射 t-PA 联合气体简单易行、价格低廉、比手术创伤小,且大多数患者相对于疾病自然病程有较好的临床预后。t-PA 的最佳剂量、注射时间、术后定位方案及安全性都尚未完全确定。这种联合注射的治疗方法不能治疗原发病,但可以减少 SMH 从而降低原发病带来的风险。

4.4.2 玻璃体腔注射 t-PA、惰性气体和抗 VEGF 药物治疗 PCV 并发 SMH 玻璃体腔注射 t-PA 联合气体的治疗方法能够使积血溶解和位移,而抗 VEGF 药物治疗则能够消退脉络膜新生血管,减少 SMH 复发及玻璃体出血。经报道玻璃体内注射 t-PA 和气体比注入雷珠单抗和气体有更好的预后视力,这表明清除黄斑下出血的重要性^[49]。另一方面,发现玻璃体腔注射 t-PA、雷珠单抗和气体比注射 t-PA 和气体有更好的预后视力^[49]。因此,对基础病的治疗和出血的及时清除可能是一种有效的方案。在一项 20 例患者的前瞻性实验研究中,玻璃体腔内注射雷珠单抗 (0.5mg/0.05mL)、t-PA (25mg/0.05mL) 和 100% C₃F₈ (0.3mL), 俯卧位 2d。6mo 后, SMH 完全消除 17 眼 (85%), 部分消除 3 眼 (15%), BCVA 从 20/139 提高到 20/65 ($P=0.0061$)。在这项研究中,有 1 眼在 1wk 后出现视网膜脱离,1 眼在 3d 后出现玻璃体出血,2 眼在 13d 后出现玻璃体出血,及时行并发症的处理,最终视力预后未受到明显影响^[56]。运用多元回归分析来分析治疗后 6mo 视力的影响因素,治疗前 BCVA、治疗前黄斑中心凹厚度、治疗前中央 PED 厚度、治疗后黄斑中心凹厚度、治疗后中央 PED 厚度被确定为影响术后 BCVA 的独立因素^[45]。治疗后需要根据 SD-OCT 上中央视网膜厚度 (central retinal thickness, CRT) 增加 >100 μ m 或 FFA 联合 ICGA 上显示新生出血和活性病变时重复行玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗^[49]。此种三联疗法是目前研究表明效果相对较好的方法,主要针对于中等量 SMH,还需要更进一步的前瞻对照研究。

5 玻璃体切除术治疗 PCV 并发 SMH

随着技术的发展,小切口的玻璃体切除术已经普遍应用。主要有 23G 和 25G 玻璃体切除术。虽然玻璃体切除手术在清除过程中会损伤组织、有疾病复发等风险,手术清除 SMH 与疾病自然病程相比可能会轻微改善预后^[39]。研究报道手术去除黄斑区积血,24 例患者手术切除后 12 例患者术后视力提高,但是视力均低于 20/200^[57-60]。玻璃体切除手术机械地去除血凝块易损伤视网膜神经上皮层和 RPE 层,同时易引起视网膜脱离、增生性玻璃体视网膜病变、黄斑裂孔、视网膜前膜形成等严重并发症^[22]。但是当大量 SMH 或并发玻璃体出血时,玻璃体切除是首选治疗方案。玻璃体切除后为进一步明确病情及诊断提供必要条件。

5.1 玻璃体切除联合玻璃体腔内注射 t-PA 治疗 PCV 并发 SMH 玻璃体切除联合玻璃体腔注射 t-PA 治疗 SMH 有助于清除积血,使得相关辅助检查、明确诊断及后续治疗成为可能。Toth 等认为 t-PA 可以在玻璃体切除术中起到辅助溶血的作用,并通过动物实验和临床应用得到证实^[61-63]。相对于 Isizaki 等^[64]研究玻璃体切除术后视网膜切开钳夹视网膜下血凝块等手术操作,大大减少了视网膜

的损伤,在清除血凝块时避免了与血凝块相连的光感受细胞损伤,又降低医源性视网膜脱离和增殖性玻璃体视网膜病变的风险。当大量 SMH 或并发玻璃体积血时,应该首选玻璃体切除联合玻璃体腔内注射 t-PA,积血清除后依据患者基础疾病的变化,及时行玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物治疗。

5.2 玻璃体切除联合视网膜下注射 t-PA 治疗 PCV 并发 SMH t-PA 能否通过视网膜和在多大程度上起溶血作用尚不明确。为了使 t-PA 直接作用于视网膜下血凝块,将 t-PA 注射到视网膜下。Olivier 等^[65]采用玻璃体切除后使用 39G 微套管将 t-PA 125mg/mL 注入视网膜下,形成覆盖出血面积的泡性视网膜脱离,行液-气交换,术后仰卧位 45~60min 后改为俯卧位,术后 29 眼中 25 眼中心凹下血液完全位移,其余发生部分位移,术后 3mo 时,17 眼视力提高 2 行以上,3 眼视力下降 2 行以上。并发症包括 1 眼术后 13d 发生复发性 SMH,以及 2 眼发生突破性玻璃体出血但是在 4wk 内自发清除。玻璃体切除联合视网膜下注射 t-PA 适用于大 SMH,但是手术创伤大、费用昂贵。

5.3 玻璃体切除联合视网膜下注射 t-PA 和惰性气体治疗 PCV 并发 SMH Hauptert 等^[22]玻璃体切除术后使用 36G 套管在 SMH 处注射 t-PA,这种医源性的视网膜裂孔具有自闭性。这种方法利用 t-PA 溶解血凝块,随后借助气体使得血溶液排出。该研究报道了 11 眼治疗后,8 眼 (73%)VA 改善,1 眼 VA 保持不变,2 眼 VA 恶化。随后亦有报道使用 39G、38G 和 41G 套管的方法。Oshima 等^[66]报道,在 SMH ≥ 2 个象限的患者中,通过视网膜切开术 (<15°)暂时排出出血,然后视网膜下注射 t-PA 并使用 C₃F₈ 而不切除视网膜下纤维血管组织,在该项研究中,发现 8 眼中有 7 眼的 VA 有所改善。视网膜下注射空气旨在利用空气的浮力减少出血,排出血液。其次是玻璃体腔内气-液交换和惰性气体填充,顶压出液化的血凝块,使血液远离黄斑中心凹。术后是否需要俯卧位及俯卧位的时间仍是个持续争论的问题。

5.4 玻璃体切除联合视网膜下注射 t-PA、玻璃体注射抗 VEGF 药物和惰性气体治疗 PCV 并发 SMH 此种方法治疗 SMH 是一种有效的治疗方式且可提高大部分患者的视力。Treumer 等^[67]采用标准的三通道玻璃体切除术 (PPV),玻璃体腔注射贝伐单抗 (0.05mL/1.25mg)、20% SF₆ 0.3mL,然后将 t-PA (0.05mL, 10μg) 经 41G 软性套管注入到视网膜下,治疗后 12 例患者中 9 例患者 SMH 完全位移,治疗后 12wk,10 例患者视力提高。1 例发生黄斑裂孔,1 例发生复发性黄斑下出血,1 例复发性 SMH 并发玻璃体积血,没有发现明显的视网膜毒性。后期的随访需要根据病情及时行玻璃体腔内抗 VEGF 药物治疗^[49]。此种方法虽然解除玻璃体黄斑牵拉,更精确清除 SMH,但操作复杂且费用昂贵,另一方面,玻璃体切除可能使得玻璃体腔内抗 VEGF 药物稀释,降低其疗效。

6 讨论与展望

PCV 是一个较为常见的眼底疾病。当 PCV 并发 SMH 时尚无明确的治疗方法。当发生 SMH 时,血栓纤维蛋白的机械牵拉损伤、血液毒性、养份供应障碍等因素对视网膜产生毒性作用毋庸置疑,清除黄斑下积血是提高视力改善视功能的首要前提。近年来 PCV 并发 SMH 的治疗已成为多国学者研究的热点,但是相关研究对治疗方式的选

择尚不明确。研究并发现一种有效且经济地治疗方式是所有人的心之所向。我们应该充分利用我国患者基数大的特点,进行更大数量的随机对照试验,找出最佳治疗方式。

参考文献

- 1 Ye Z, Shuai P, Zhai Y, et al. Associations of 6p21. 3 Region with Age-related Macular Degeneration and Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Sci Rep* 2016;6:20914
- 2 Cho JH, Na KR, Cho KH, et al. Incidence rate of massive submacular hemorrhage and its risk factors in polypoidalchoroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2016; 169: 79-88
- 3 Uyama M, Wada M, Nagai Y, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: natural history. *Am J Ophthalmol* 2002;133(5):639-648
- 4 Rosa RH, Davis JL. Clinicopathologic reports, case reports, and small case series: clinicopathologic correlation of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Arch Ophthalmol* 2002;120(4):502-508
- 5 Okubo A, Sameshima M, Uemura A, et al. Clinicopathological correlation of polypoidal choroidal vasculopathy revealed by ultrastructural study. *Br J Ophthalmol* 2002;86(10):1093-1098
- 6 Fine HF, Iranmanesh R, Del Priore LV, et al. Surgical outcomes after massive subretinal hemorrhage secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2010;30(10):1588-1594
- 7 Koizumi H, Yamagishi T, Yamazaki T. Relationship between clinical characteristics of polypoidal choroidal vasculopathy and choroidal vascular hyperpermeability. *Am J Ophthalmol* 2013;155(2):305-313
- 8 Berrocal MH, Lewis ML. Variations in the clinical course of submacular hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 1996;122(4):486-493
- 9 Lewis H, Sloan SH. Massive intraocular hemorrhage associated with anticoagulation and age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988;226(1):59-64
- 10 Johnson MW, Olsen KR, Hernandez E. Tissue plasminogen activator treatment of experimental subretinal hemorrhage. *Retina* 1991;11(2):250-258
- 11 李敏,莫梓坚. 组织型纤溶酶原激活剂在黄斑下出血手术中的应用. *广西医学* 1999;21(4):79-82
- 12 Sacu S, Stifter E, Vécsei-Marlovits PV, et al. Management of extensive subfoveal haemorrhage secondary to neovascular age-related macular degeneration. *Eye (Lond)* 2009;23(6):1404-1410
- 13 Chang W, Garg SJ, Maturi R, et al. Management of thick submacular hemorrhage with subretinal tissue plasminogen activator and pneumatic displacement for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2014;157(6):1250-1257
- 14 Imamura Y, Engelbert M, Iida T, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: a review. *Surv Ophthalmol* 2010;55(6):501-515
- 15 Kramer M, Mimouni K, Priel E, et al. Comparison of fluorescein angiography and indocyanine green angiography for imaging of choroidal neovascularization in hemorrhagic age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2000;129(4):495-500
- 16 Schutt F, Fischer J, Kopitz J, et al. Indocyanine green angiography in the presence of subretinal or intraretinal haemorrhages: clinical and experimental investigations. *Clin Exp Ophthalmol* 2002;30(2):110-114
- 17 王林妮,李志清,李筱荣. 光相断层扫描血管成像技术及其在眼底相关疾病中的应用. *中华眼底病杂志* 2015;31(5):495-497
- 18 王敏,徐格致. 相干光断层扫描血管成像对脉络膜新生血管的诊断. *中国眼耳鼻喉科杂志* 2015;15(4):276-279
- 19 许厚银,郎胜坤,韩国鹤,等. OCTA 和 ICGA 在息肉样脉络膜血管病变中的应用对比. *国际眼科杂志* 2017; 17(7):1362-1364

- 20 Glatt H, Macherer R. Experimental subretinal hemorrhage in rabbits. *Am J Ophthalmol* 1982;94(6):762-773
- 21 Scupola A, Coscas G, Soubrane G, et al. Natural history of macular subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 1999;213(2):97-102
- 22 Hauptert CL, McCuen BW, Jaffe GJ, et al. Pars plana vitrectomy, subretinal injection of tissue plasminogen activator, and fluid-gas exchange for displacement of thick submacular hemorrhage in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2001;131(2):208-215
- 23 Ahmad S, Bearely S, Stinnett SS, et al. Photodynamic therapy for predominantly hemorrhagic lesions in neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2008;145(6):1052-1057
- 24 Stoltz RA, Glazer-Hockstein C, Tolentino MJ, et al. Transmission of retinal laser wavelengths through blood. *Retina* 2005;25(4):498-502
- 25 Cheung CM, Bhargava M, Xiang L, et al. Six-month visual prognosis in eyes with submacular hemorrhage secondary to age-related macular degeneration or polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251(1):19-25
- 26 Matsushita S, Naito T, Takebayashi M, et al. The prognosis of cases with massive subretinal hemorrhage after photodynamic therapy. *J Med Invest* 2008;55(3-4):231-235
- 27 Koh A, Lai TYY, Takahashi K, et al. Efficacy and Safety of Ranibizumab With or Without Verteporfin Photodynamic Therapy for Polypoidal Choroidal Vasculopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol* 2017;135(11):1206-1213
- 28 Ohji M, Saito Y, Hayashi A, et al. Pneumatic displacement of subretinal hemorrhage without tissue plasminogen activator. *Arch Ophthalmol* 1998;116(10):1326-1332
- 29 Cakir M, Cekiç O. Pneumatic displacement of acute submacular hemorrhage with and without the use of tissue plasminogen activator. *Eur J Ophthalmol* 2010;20(3):565-571
- 30 Gopalakrishnan M, Giridhar A, Bhat S, et al. Pneumatic displacement of submacular hemorrhage: safety, efficacy, and patient selection. *Retina* 2007;27(3):329-334
- 31 Ogawa T, Kitaoka T, Mera A, et al. Treatment for subretinal hemorrhage in the macula: pneumatic displacement of hemorrhages. *Retina* 2000;20(6):684-685
- 32 Stifter E, Michels S, Prager F, et al. Intravitreal bevacizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration with large submacular hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 2007;144(6):886-892
- 33 Chang MA, Do DV, Bressler SB, et al. Prospective one-year study of ranibizumab for predominantly hemorrhagic choroidal neovascular lesions in age-related macular degeneration. *Retina* 2010;30(8):1171-1176
- 34 Shienbaum G, Garcia Filho CA, Flynn HW, et al. Management of submacular hemorrhage secondary to neovascular age-related macular degeneration with anti-vascular endothelial growth factor monotherapy. *Am J Ophthalmol* 2013;155(6):1009-1013
- 35 Kim JH, Chang YS, Kim JW, et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor for submacular hemorrhage from choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2014;121(4):926-935
- 36 Iacono P, Parodi MB, Introini U, et al. Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization with large submacular hemorrhage in age-related macular degeneration. *Retina* 2014;34(2):281-287
- 37 Kokame GT, Yeung L, Teramoto K, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy exudation and hemorrhage: results of monthly ranibizumab therapy at one year. *Ophthalmologica* 2014;231(2):94-102
- 38 Mckibbin M, Papastefanou V, Matthews B, et al. Ranibizumab monotherapy for sub-foveal haemorrhage secondary to choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration. *Eye (Lond)* 2010;24(6):994-998
- 39 Bressler NM, Bressler SB, Childs AL, et al. Surgery for hemorrhagic choroidal neovascular lesions of age-related macular degeneration: ophthalmic findings: SST report. *Ophthalmology* 2004;111(11):1993-2006
- 40 Shin YI, Sung JY, Sagong M, et al. Risk factors for breakthrough vitreous hemorrhage after intravitreal anti-VEGF injection in age-related macular degeneration with submacular hemorrhage. *Sci Rep* 2018;8(1):10560
- 41 Tilanus MA, Vaandrager W, Cuypers MH, et al. Relationship between anticoagulant medication and massive intraocular hemorrhage in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238(6):482-485
- 42 Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, et al. Subgroup analysis of the marina study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114(2):246-252
- 43 Nourinia R, Bonyadi MH. Intravitreal Expansile Gas and Bevacizumab Injection for Submacular Hemorrhage Due to Neovascular Age-related Macular Degeneration. *J Ophthalmic Vis Res* 2010;5(3):168-174
- 44 Chen CY, Hooper C, Chiu D, et al. Management of submacular hemorrhage with intravitreal injection of tissue plasminogen activator and expansile gas. *Retina* 2007;27(3):321-328
- 45 Heriot WJ. Intravitreal gas and tPA: an outpatient procedure for subretinal hemorrhage. Presented at Vail Vitrectomy Meeting 1996
- 46 Handwerker BA, Blodi BA, Chandra SR, et al. Treatment of submacular hemorrhage with low-dose intravitreal tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement. *Arch Ophthalmol* 2001;119(1):28-32
- 47 Hattenbach LO, Klais C, Koch FH. Intravitreal injection of tissue plasminogen activator and gas in the treatment of submacular hemorrhage under various conditions. *Ophthalmology* 2001;108(8):1485-1492
- 48 Tsai SC, Lin JM. Intravitreal recombinant tissue plasminogen activator and gas to treat submacular hemorrhage in age-related macular degeneration. *Kaohsiung J Med Sci* 2003;19(12):608-616
- 49 Mayer WJ, Hakim I, Haritoglou C, et al. Efficacy and safety of recombinant tissue plasminogen activator and gas versus bevacizumab and gas for subretinal haemorrhage. *Acta Ophthalmologica* 2013;91(3):274-278
- 50 Hesse L, Schmidt J, Kroll P. Management of acute submacular hemorrhage using recombinant tissue plasminogen activator and gas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237(4):273-277
- 51 Kung YH, Wu TT, Hong MC, et al. Intravitreal tissue plasminogen activator and pneumatic displacement of submacular hemorrhage. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010;26(5):469-474
- 52 Hassan AS, Johnson MW, Schneiderman TE, et al. Management of submacular hemorrhage with intravitreal tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement. *Ophthalmology* 1999;106(10):1900-1907
- 53 Johnson MW. Pneumatic displacement of submacular hemorrhage. *Curr Opin Ophthalmol* 2000;11(3):201-206
- 54 Kokame GT. Vitreous hemorrhage after intravitreal tissue plasminogen activator (t-PA) and pneumatic displacement of submacular hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 2000;129(4):546-547
- 55 Wu TT, Kung YH, Hong MC. Vitreous hemorrhage complicating intravitreal tissue plasminogen activator and pneumatic displacement of submacular hemorrhage. *Retina* 2011;31(10):2071-2077
- 56 Kitagawa Y, Shimada H, Mori R, et al. Intravitreal Tissue Plasminogen Activator, Ranibizumab, and Gas Injection for Submacular Hemorrhage in Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Ophthalmology* 2016;123(6):1278-1286
- 57 Wade EC, Flynn JW, Olsen KR, et al. Subretinal hemorrhage management by pars plana vitrectomy and internal drainage. *Arch Ophthalmol* 1990;108(7):973-978

58 Vander JF, Federman JL, Greven C, *et al.* Surgical removal of massive subretinal hemorrhage associated with age - related macular degeneration. *Ophthalmology* 1991;98(1):23-26

59 Peyman GA, Nelson NC, Alturki W, *et al.* Tissue plasminogen activating factor assisted removal of subretinal hemorrhage. *Ophthalmic Surg* 1991;22(10):575-582

60 Hanscom TA, Diddie KR. Early surgical drainage of macular subretinal hemorrhage. *Arch Ophthalmol* 1987;105(12):1722-1723

61 Toth CA, Benner JD, Hjelmeland LM, *et al.* Ultramicrosurgical removal of subretinal hemorrhage in cats. *Am J Ophthalmol* 1992;113(2):175-182

62 Kamei M, Tano Y, Maeno T, *et al.* Surgical removal of submacular hemorrhage using tissue plasminogen activator and perfluorocarbon liquid. *Am J Ophthalmol* 1996;121(3):267-275

63 Lim JI, Drews - Botsch C, Sternberg PJ, *et al.* Submacular hemorrhage removal. *Ophthalmology* 1995;102(9):1393-1399

64 Isizaki E, Morishita S, Sato T, *et al.* Treatment of massive subretinal hematoma associated with age - related macular degeneration using vitrectomy with intentional giant tear. *Int Ophthalmol* 2016;36(2):199-206

65 Olivier S, Chow DR, Packo KH, *et al.* Subretinal recombinant tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement of thick submacular hemorrhage in age - related macular degeneration. *Ophthalmology* 2004;111(6):1201-1208

66 Oshima Y, Ohji M, Tano Y. Pars plana vitrectomy with peripheral retinotomy after injection of preoperative intravitreal tissue plasminogen activator; a modified procedure to drain massive subretinal haemorrhage. *Br J Ophthalmol* 2007;91(2):193-198

67 Treumer F, Klatt C, Roider J. Subretinal coapplication of recombinant tissue plasminogen activator and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration with submacular haemorrhage. *Br J Ophthalmol* 2010;94(1):48-53