

肥厚型脉络膜谱系疾病的研究进展

沈 静, 谢 兵

引用: 沈静, 谢兵. 肥厚型脉络膜谱系疾病的研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(8):1399-1403

作者单位: (563000) 中国贵州省遵义市, 遵义医科大学附属医院眼科 贵州省眼科医院 国家眼病临床研究中心贵州省分中心 贵州省眼疾病特色重点实验室

作者简介: 沈静, 在读硕士研究生, 医师, 研究方向: 眼底疾病。

通讯作者: 谢兵, 硕士, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底疾病. panshi.xie@163.com

收稿日期: 2020-09-23 修回日期: 2021-06-30

摘要

肥厚型脉络膜谱系疾病包括脉络膜增厚性视网膜色素上皮病变(PPE)、中心性浆液性脉络膜视网膜病变(CSC)、肥厚性脉络膜新生血管病变(PNV)和息肉状脉络膜血管病变(PCV)。PPE指脉络膜厚度永久性异常增加,表现为脉络膜大血管层(Haller层)扩张,压迫其周围的中血管层(Sattler层)和毛细血管层(Choriocapillaris层),导致RPE供血不足,引起一系列色素上皮病变。其余3种疾病可由脉络膜增厚性色素上皮病变进展而来,对于肥厚型脉络膜谱系疾病的发病特征、影像学变化的研究有助于探索该谱系疾病发病机制,为该类疾病的早期临床诊断及预防和治疗提供参考。

关键词: 脉络膜厚度; 光学相干断层扫描; 视网膜色素上皮病变; 脉络膜新生血管; 治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.8.18

Research progress in pachychoroid spectrum disease

Jing Shen, Bing Xie

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University; Guizhou Eye Hospital; Guizhou Branch of National Clinical Research Center for Ophthalmopathy; Special Key Laboratory of Ocular Diseases of Guizhou Province, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

Correspondence to: Bing Xie. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University; Guizhou Eye Hospital; Guizhou Branch of National Clinical Research Center for Ophthalmopathy; Special Key Laboratory of Ocular Diseases of Guizhou Province, Zunyi 563000, Guizhou Province, China. panshi.xie@163.com

Received: 2020-09-23 Accepted: 2021-06-30

Abstract

• Choroidal thickening spectrum diseases include pachychoroid pigment epitheliopathy (PPE) central serous chorioretinopathy (CSC), pachychoroid

neovascularization (PNV) and polypoidal choroidal-vasculopathy (PCV). PPE refers to permanent abnormal increase in choroidal thickness. It is manifested as dilatation of large choroidal vessels (Haller layer) oppressing the surrounding middle vascular layer (Sattler layer) and capillary layer (Choriocapillaris layer), resulting in insufficient blood supply to the retinal pigment epithelium and causing a series of retinitis pigmentosa. The other three diseases can progress from the pachychoroid pigment epitheliopathy. The study of the pathogenic characteristics and imaging changes of choroidal thickening spectrum diseases will help to explore the diseases' pathogenesis, providing reference for early clinical diagnosis, prevention and treatment.

• **KEYWORDS:** choroidal thickness; optical coherence tomography; retinal pigment epitheliopathy; choroidal neovascularization; treatment

Citation: Shen J, Xie B. Research progress in pachychoroid spectrum disease. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(8):1399-1403

0 引言

脉络膜位于视网膜和巩膜之间,是一层富含血管的组织,眼球内70%血液分布在脉络膜毛细血管层。脉络膜由内向外可分为5层,分别为Bruch膜、毛细血管层(Ruysch层)、中血管层(Sattler层)、大血管层(Haller层)以及脉络膜上腔,脉络膜厚度可随脉络膜血管充盈程度而发生较大变化,脉络膜厚度还和年龄、眼轴、眼压、屈光度数有关,具有昼夜节律性,白天变薄,夜间增厚,变化幅度在8~65 μm 。脉络膜主要功能在于营养视网膜外层、调节视网膜温度、分泌生长因子以及改变光感受器细胞的焦点平面等^[1]。脉络膜肥厚是指黄斑中心凹下脉络膜厚度 $\geq 300\mu\text{m}$ 或中心凹以外区域脉络膜厚度高于中心凹下脉络膜厚度50 μm ,伴脉络膜大血管层明显扩张,中血管层和脉络膜毛细血管层变薄^[2]。扩张的脉络膜Haller层挤压Ruysch层和Sattler层,导致视网膜色素上皮层(retinal pigment epithelium, RPE)的结构紊乱、RPE脱离(pigment epithelial detachment, PED)和其他RPE病变发生^[3-5],与进行性RPE功能障碍和新生血管形成相关。肥厚型脉络膜谱系疾病的特征是脉络膜增厚及RPE病变,包括脉络膜增厚性RPE病变(pachychoroid pigment epitheliopathy, PPE)、中心性浆液性脉络膜视网膜病变(central serous chorioretinopathy, CSC)、肥厚性脉络膜新生血管病变(pachychoroid neovascularization, PNV)和息肉样脉络膜血管病变(polypoidal choroidalvasculopathy, PCV),该谱系疾病基本病理特征为脉络膜充血和高渗透性,导致黄斑中心凹下RPE萎缩^[1]。长期慢性脉络膜毛细血管缺血缺氧可诱发脉络膜产生代偿性新生血管,经Bruch膜进入RPE

下,称为脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)^[6]。本文将对肥厚型脉络膜谱系疾病的发病特征、影像学特点及治疗进展进行综述。

1 肥厚型脉络膜谱系疾病常见类型

1.1 PPE PPE表现为脉络膜增厚、PED,伴或不伴视网膜下积液(subretinal fluid, SRF),该病早期常无症状,易误诊为RPE营养不良、早期年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)或萎缩性ARMD等^[7],PPE常呈慢性进展性发展,它可由免疫介导的全身性炎症反应引起脉络膜厚度改变,并且两者具有相关性^[8]。PPE的基本病变是RPE的微裂样病变,也可见嵌合体带、椭圆体带和外界膜的局限性缺失或变薄,伴或不伴有外核层的局限性变薄^[9],而RPE层可见斑点状病灶或不规则隆起,常在单眼CSC患者对侧眼可观察到类似的RPE病变。

1.2 CSC CSC是一种以后极部类圆形、区域性视网膜神经上皮层下透明液体积聚为主要特征性疾病,可引起无痛性的视力下降、视物变形、视野相对性暗点、视物缩小或视物变色等症状^[10]。CSC特征性表现为持续的SRF伴有PED^[11],Cheung等^[12]指出CSC患眼有病理性脉络膜增厚,导致脉络膜发生结构和功能改变,并且在CSC患者中合并有不规则的PED,和规则PED相比较,不规则PED增加了CNV的发生风险^[13]。Maumenee^[14]发现CSC患者在眼底荧光造影(fundus fluorescein angiography, FFA)下可见RPE层荧光渗漏,进一步行吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)检查证实脉络膜血管充血扩张与CSC的发病有关^[15-17]。在PPE的发展中,随着RPE损伤的加重,RPE屏障功能的破坏增加,脉络膜毛细血管丢失可能导致CSC的发生^[12]。因此,PPE可以进一步发展为CSC,但对于其发病机制是脉络膜功能障碍学说还是RPE功能障碍学说有待进一步研究。一般CSC很少严重影响视力,但是如果病变导致黄斑中心凹损伤如:继发性CNV、黄斑囊样变性或黄斑中心凹光感受器层受损等,则会导致视力严重下降。

1.3 PNV PNV是由与脉络膜增厚相关的I型CNV发展而来,无特征性ARMD或退行性病变表现,新生血管下方往往可见局部脉络膜的增厚,以及脉络膜毛细血管层变薄和RPE异常,被认为是PPE及CSC的晚期并发症。Cheung等^[12]提出PNV属于厚脉络膜谱系疾病,并认为该病是由脉络膜充血和脉络膜高通透性所致。PNV区别于新生血管性ARMD的关键特征是该病发病年龄较小,影像学上可见新生血管区域脉络膜增厚,无或仅有较少的软性玻璃膜疣^[12]。而和慢性CSC的区别是该病无典型的黄斑区浆液性神经上皮层脱离^[3],但两者在ICGA造影上均可见晚期渗漏。

1.4 PCV PCV既往又称多灶性复发性浆液血清样RPE脱离、后部葡萄膜出血综合征。特发性PCV首先由Yannuzzi等^[18]于1990年描述,其临床特征为发生在视乳头周围区域及黄斑区周围的出血和渗出性神经上皮脱离。Dansingani等^[19]指出PCV实际上是I型新生血管类疾病。而长期处于静止期的PPE可能发展为I型CNV,并最终发展为PCV,RPE萎缩在PCV的自然病程中比较常见^[1]。PCV在ICGA上可见典型脉络膜分支样血管网及息肉状扩张的高荧光^[20],"息肉样"病变实际上是有可能破裂和出血的血管结构。在伴有视力下降的PCV患者

中,渗出性病变通常起源于动脉瘤,而不是供养这些病变的新生血管复合体。但渗出也可以自发吸收,可能原因是由于动脉瘤血栓形成。然而,形成新生血管的病变通常会持续生长,随时间的推移形成新的动脉瘤,新发动脉瘤通常位于新生血管病变的边缘。新生血管的持续存在与疾病的复发有关,处于静止期的新生血管也可能演变为活跃的新生血管,产生新的渗出^[1]。Miyake等^[21]分析了新生血管性ARMD和PNV/PCV之间的差异,认为PNV/PCV患者比新生血管性ARMD发病年龄更年轻,同时遗传易感性也更低。因为进展相对缓慢,一般认为PCV比典型的新生血管性ARMD有更好的视力预后,在无大量视网膜下出血的情况下,视网膜下纤维增生也少见^[1,22]。

以上四种疾病均属于肥厚型脉络膜谱系疾病,影像学上具有相似的特征,并且可能具有共同的病变基础:RPE的微裂样病变。推测该类疾病初发病时起源部位相同,但需要进一步研究来证实。由于PPE可以进展为CSC、PNV和PCV,因此一旦发现患者出现相应的影像学改变,应密切追踪随访。

2 肥厚型脉络膜谱系疾病影像学特征

肥厚型脉络膜谱系疾病在影像学上具有相似的特征。PPE在OCT上表现为黄斑中心凹下脉络膜厚度增加。随着深度增强扫描模式OCT(EDI-OCT)和扫频源光学相干断层扫描(SS-OCT)的出现^[23-24],可以更加清楚地观察脉络膜厚度变化。EDI-OCT上可见局部脉络膜增厚,增厚的脉络膜位于病变色素上皮下方是PPE的典型特征^[11]。EDI-OCT可以测量PPE患者其PED下方脉络膜厚度,分析脉络膜结构和功能改变^[2-3,25-26],认为脉络膜厚度的改变是决定患者是否存在PED的主要危险因素^[27]。CSC在EDI-OCT上也表现出脉络膜厚度增加,并可观察到RPE小范围脱离,SRF和视网膜外层增生性改变,但视网膜内积液较为少见^[28-29]。PNV在OCT上特征性表现为RPE与Bruch膜浅而不规则的分离,可见覆盖在厚壁血管上的"双层征"^[30]。在ICGA上新生血管可以见到典型的晚期渗漏,以及相应的晚期染色呈斑块状高荧光。PCV在SD-OCT上可发现在RPE细胞层和Bruch膜之间存在脉络膜分支血管网和脉络膜息肉样病变^[31]。

FFA上表现为RPE水平的荧光素渗漏,伴或不伴有SRF。ICGA常表现为脉络膜静脉扩张、充盈缺损、早期动脉充盈延迟及晚期点状强荧光,这些表现均提示存在脉络膜高通透性及脉络膜缺血现象。ICGA可以观察到肥厚型脉络膜谱系疾病患者脉络膜血管的高通透性及扩张、充盈状态^[32],ICGA造影中期可见与色素上皮改变相对应的高荧光,提示脉络膜渗透性增加。OCTA能够发现脉络膜毛细血管中存在的高反射纤维状新生血管结构,在FFA和ICGA或许不能准确地检测到新生血管的存在,但OCTA可以非常清楚地显示出丝状新生血管网的存在^[33]。

3 肥厚型脉络膜谱系疾病的治疗

大多数无症状的肥厚型脉络膜谱系疾病患者不需要治疗,可定期随访观察,包括PPE、多数急性CSC、以及PCV中无活动性渗漏的病变。如果疾病活动导致视力下降,或为稳定和和提高视力时应给予治疗,包括存在SRF或较大PED的CSC、新生血管疾病等^[12]。目前关于肥厚型脉络膜谱系疾病的治疗主要包括以下几种。

3.1 消除危险因素 研究发现,与肥厚型脉络膜谱系疾病发生相关的常见危险因素包括皮质类固醇激素、A型人

格、高血压,还包括幽门螺旋杆菌(*helicobacter pylori*, HP)感染及精神类药物使用等^[34]。而外源性类固醇激素摄入与 CSC 发生有很强的相关性,对于正在服用皮质类固醇激素的 CSC 患者,如果病情允许,应停止或减少类固醇激素治疗。Sharma 等^[35]的一项观察性病例研究中,发现 88% 的重度 CSC 患者在停用皮质类固醇激素治疗后,出现 SRF 消退和视网膜神经上皮层再贴附。另外,对其他可控的危险因素都应予以纠正,疾病治疗才能获得的更好疗效。

3.2 激光治疗 激光治疗包括传统激光(laser photocoagulation, LP)和阈值下微脉冲激光(subthreshold micropulse laser, SML),LP 是利用热激光直接照射 RPE 渗漏处,使其恢复屏障功能,停止渗漏。自 20 世纪 80 年代以来,对于急性 CSC,LP 治疗作为一种常规治疗方案,可以将 CSC 患者病程的持续时间缩短 2mo^[36]。Gilbert 等^[37]研究指出,LP 治疗 CSC 患者的长期随访结果显示,治疗前后患者视力方面几乎没有改善,而且 LP 治疗还可能与医源性 CNV 的发生相关,不适用于中心凹下或中心凹旁的渗漏。SML 是使用一系列重复的、低能量脉冲激光在 RPE 细胞内产生光热效应,避免了对光感受器细胞造成损伤,防止瘢痕形成。近年来,由于 SML 对 RPE 和神经上皮层的损伤小,可反复使用,已被用于治疗接近中心凹伴有持续性 SRF 的 CSC^[12]。但 SML 和 LP 一样,均未作用于脉络膜,在对降低脉络膜厚度方面疗效欠佳。LP 也可广泛用于 PCV 治疗,Yuzawa 等^[38]对 10 例 PCV 患者的所有病灶进行激光治疗后,9 例患者视力明显改善,渗出及出血吸收。而在仅对息肉样病变行 LP 治疗的 37 例患者中,有 20 例患者 PCV 复发、发生 CNV、黄斑萎缩,认为 PCV 患者应对所有病变进行 LP 治疗才能获得较好的疗效,并且 LP 治疗仅限于黄斑中心凹外病变。

3.3 光动力疗法 光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)主要用于 CNV 的治疗,可使新生血管收缩和管腔闭塞,重塑脉络膜血管,降低脉络膜的高灌注及高通透性。Kretz 等^[39]通过随机对照研究,将 SML 或半剂量维替泊芬光动力疗法(versus half-dose verteporfin photodynamic therapy, VPDT)组与未经治疗的对照组进行了比较,结果显示,与对照组相比,SML 或 VPDT 治疗组的视力和黄斑中心凹厚度均有显著改善。然而,SML 在治疗伴有弥漫性 RPE 渗漏的 CSC 患者效果较差,这类患者通常需要联合 VPDT^[40]。Danesh-Meyer 等^[41]对 PCV 患者进行了 PDT 治疗的一项前瞻性研究中,表明 95% 的患者视力获得稳定或提高,91% 的患者在 FFA 下荧光渗漏停止,95% 的患者在 ICGA 下见息肉消退。同时,认为 PDT 治疗不仅可以降低黄斑区脉络膜厚度,也可以降低治疗区域外的脉络膜厚度。Lee 等^[42]认为 PDT 治疗并不能完全封闭异常血管网,残余血管网是新发息肉样病变的来源,所以 PDT 并不能预防 PCV 的复发。因此,PDT 治疗后在随访期内需注意复查 ICGA 以观察异常血管网的变化。

关于 CSC 患者的 PDT 治疗,PDT 治疗不仅能有效降低了脉络膜厚度,还改变了脉络膜内部结构^[43]对脉络膜 Haller 层扩张的血管起到治疗作用。全剂量 PDT 治疗 CSC,SRF 完全消退和脉络膜血管扩张减少的患者比例很高,但全剂量 PDT 治疗的潜在不良事件包括一过性视力丧失、一过性多焦视网膜电图反应幅度降低、继发 RPE 萎缩、继发性 CNV 形成,甚至出现更严重的并发症,如脉络

膜缺血和梗死等^[38]。VPDT 也可有效降低脉络膜毛细血管高通透性及封闭脉络膜血管渗漏处^[44]。吴艺君等^[45]研究指出 VPDT 治疗慢性 CSC,对患者的视力改善及视网膜下液吸收均有较好疗效。Zhao 等^[46]研究认为 30% 剂量为治疗慢性 CSC 的最低有效剂量,低于此剂量的 PDT 会明显降低治疗有效性,且 VPDT 疗效优于 30% 剂量 PDT 治疗。PDT 可用于治疗黄斑区尤其是中心凹下病变,目前主要用于治疗黄斑区 PCV、CNV、视网膜血管瘤样增生等。但 PDT 治疗也有其副作用,治疗后可能会引起视网膜下出血、玻璃体腔积血、RPE 撕裂等,导致视力严重下降,同时 PDT 治疗还可上调眼内 VEGF 的表达,加重脉络膜视网膜炎症反应,引起脉络膜缺血。

3.4 抗 VEGF 治疗 抗 VEGF 治疗主要是通过抑制新生血管形成和减少其渗漏,促进出血和渗出的吸收。在 PCV 的治疗中,其作用日益明显。Chen 等^[47]对 64 例玻璃体腔注射雷珠单抗治疗的 PCV 患者随访观察 12mo,发现患者视力保持稳定,黄斑中心凹处视网膜厚度改善明显。Hikichi^[48]观察了 66 例玻璃体腔注射贝伐单抗治疗的 PCV 患者,发现在第 1 次注药后的 3mo 内 BCVA 与基线视力相比显著提高,但随访 3a 后未观察到有显著疗效,治疗 6a 后视力仍保持稳定。但脉络膜增厚或高渗透性病变对抗 VEGF 治疗药物的反应较差^[49-50]。Rahimy 等^[51]研究发现 4%~8% 的慢性 CSC 患者并发 CNV,抗 VEGF 药物在治疗慢性 CSC 继发性 CNV 中能发挥重要作用;而玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗 CSC,在随访过程患者 BCVA 并没有得到显著提高。玻璃体腔注射抗 VEGF 药物在减少脉络膜血管的高渗透性和充血上可能具有潜在的治疗作用,但还需要大规模研究证实其疗效。

3.5 其他药物治疗 一些全身性使用的药物,如二氢睾酮合成抑制剂、糖皮质激素受体拮抗剂、盐皮质激素拮抗剂对于治疗 CSC 有效^[52-55]。但这些研究大多缺乏对照,不能完全确定视力或解剖学的改善是自然病程的结果还是药物本身的作用。甲氨蝶呤是一种具有免疫抑制作用的抗代谢药物,也可抑制血管生成,Kurup 等^[56]对 9 例慢性 CSC 患者进行口服甲氨蝶呤(剂量为 7.5mg/wk)治疗,持续 12wk,83% 的患者取得了显著的 BCVA 改善,并且没有发现明显毒副作用。Steinle 等^[57]报道对 1 例慢性 CSC 患者采用利福平进行治疗,治疗后 SRF 完全消退,并没有出现全身性损害。而 Nelson 等^[58]对 1 例慢性 CSC 患者采用利福平进行治疗时,观察到患者出现肝损伤症状,停药后症状减轻。因此,需要更长期的研究来证实利福平治疗慢性 CSC 的安全性及有效性。

3.6 联合治疗 联合疗法是在基于抗 VEGF 治疗能促进 PCV 渗出及出血吸收,又能拮抗 PDT 治疗后 VEGF 表达增加以及保护治疗后 RPE 的损伤,因此联合治疗可以提高疗效,同时能减少 PDT 治疗次数。Jain 等^[59]观察 PDT 联合抗 VEGF 治疗 PCV 的长期有效性和安全性,对 40 例 PCV 患者(42 眼)进行联合治疗后 3mo,发现 78.6% 患眼息肉样病变消退,70.3% 患眼分支样血管网(branching vascular network, BVN)消失。末次随访时,66.7% 患眼视网膜下液吸收。所有患者均未出现视网膜下出血等并发症,并指出联合治疗对于黄斑区的 PCV 安全、有效,长期随访未出现严重并发症。Ho 等^[60]研究观察了 PDT、抗 VEGF 及地塞米松三联治疗对 PCV 的有效性,13 例 PCV(17 眼)均采用三联治疗,1wk 后多数病例在治疗

后可观察到显著视力提升及黄斑中心凹脉络膜厚度降低。Sakurada 等^[61]评估单一抗 VEGF 治疗及抗 VEGF 联合 PDT 治疗,发现 PCV 患者的脉络膜厚度似乎是影响视力结果的一个重要因素,并得出视力改善程度与治疗基线时脉络膜厚度呈正相关。至于抗 VEGF 治疗应于 PDT 治疗之前或之后进行,尚无明确的结论。

4 小结

综上所述,肥厚型脉络膜谱系疾病和全身情况密切相关,谱系疾病之间相互联系,呈进行性发展,但也有各自的临床及影像学特征。因此,早期准确识别并观察疾病的临床特征及影像学变化,消除致病危险因素,可以更好地指导临床医生认识该谱系疾病,阻止疾病的发生与发展。

参考文献

- 1 Uyama M, Wada M, Nagai Y, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: natural history. *Am J Ophthalmol* 2002;133(5):639-648
- 2 Stepanov A, Studnička J, Jirůsková N. Pachychoroid disease of the macula - case report. *Cesk Slov Ofthalmol* 2019;74(5):208-211
- 3 Pang CE, Freund KB. Pachychoroid neovascularization. *Retina* 2015;35(1):1-9
- 4 Gómez-Ulla F, Vázquez JM, Rodríguez-Cid MJ, et al. Central serous chorioretinopathy following pigment epithelium detachment: fluorescein and indocyanine green angiography follow-up. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78(2):232-234
- 5 Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina* 2009;29(10):1469-1473
- 6 Matsumoto H, Kishi S, Mukai R, et al. Remodeling of macular vortex veins in pachychoroid neovascularization. *Sci Rep* 2019;9:14689
- 7 Karacorlu M, Ersoz MG, Arf S, et al. Long-term follow-up of pachychoroid pigment epitheliopathy and lesion characteristics. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018;256(12):2319-2326
- 8 Bolukbasi S, Erden B, Cakir A, et al. Pachychoroid pigment epitheliopathy and choroidal thickness changes in coeliac disease. *J Ophthalmol* 2019;2019:6924191
- 9 Ersoz MG, Karacorlu M, Arf S, et al. Outer nuclear layer thinning in pachychoroid pigment epitheliopathy. *Retina* 2018;38(5):957-961
- 10 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 Curr Ophthalmol* 2017;29(2):133-135
- 11 徐奕爽, 苏钰, 陈长征. 脉络膜增厚谱系疾病的研究现状与进展. *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2018;20(4):253-256
- 12 Cheung CMG, Lee WK, Koizumi H, et al. Pachychoroid disease. *Eye* 2019;33(1):14-33
- 13 de Carlo TE, Rosenblatt A, Goldstein M, et al. Vascularization of irregular retinal pigment epithelial detachments in chronic central serous chorioretinopathy evaluated with OCT angiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2016;47(2):128-133
- 14 Maumenee AE. Macular diseases: clinical manifestations. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1965;69:605-613
- 15 Prünte C, Flammer J. Choroidal capillary and venous congestion in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1996;121(1):26-34
- 16 Iida T, Kishi S, Hagimura N, et al. Persistent and bilateral choroidal vascular abnormalities in central serous chorioretinopathy. *Retina* 1999;19(6):508-512
- 17 Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS, et al. Digital indocyanine green videoangiography of central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1057-1062
- 18 Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF, et al. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (PCV). 1990. *Retina* 2012;32 Suppl 1:1-8
- 19 Dansingani KK, Gal-Or O, Sadda SR, et al. Understanding

- aneurysmal type 1 neovascularization (polypoidal choroidal vasculopathy): a lesson in the taxonomy of 'expanded spectra' - a review. *Clin Exp Ophthalmol* 2018;46(2):189-200
- 20 陈奇, 杨建军, 李敏. 息肉状脉络膜血管病变的诊治现状与进展. *国际眼科杂志* 2017;17(8):1457-1460
- 21 Miyake M, Ooto S, Yamashiro K, et al. Pachychoroid neovascularization and age-related macular degeneration. *Sci Rep* 2015;5:16204
- 22 Huang LZ, Li YJ, Xie XF, et al. Whole-exome sequencing implicates UBE3D in age-related macular degeneration in East Asian populations. *Nat Commun* 2015;6:6687
- 23 Dansingani KK, Balaratnasingam C, Naysan J, et al. En face imaging of pachychoroid spectrum disorders with swept-source optical coherence tomography. *Retina* 2016;36(3):499-516
- 24 Ferrara D, Mohler KJ, Waheed N, et al. En face enhanced-depth swept-source optical coherence tomography features of chronic central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2014;121(3):719-726
- 25 Warrow DJ, Hoang QV, Freund KB. Pachychoroid pigment epitheliopathy. *Retina* 2013;33(8):1659-1672
- 26 Spaide R, Goldbaum M, Wong D, et al. Serous detachment of the retina. *Retina* 2003;23:820-846
- 27 Zhang FY, Qiu YX, Stewart JM. A case of relapsing retinal pigment epithelial detachment in peripapillary pachychoroid pigment epitheliopathy. *Retin Cases Brief Rep* 2018;12(Suppl 1):S110-S113
- 28 Cho M, Athanikar A, Paccione J, et al. Optical coherence tomography features of acute central serous chorioretinopathy versus neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2010;94(5):597-599
- 29 Lumbroso B, Savastano MC, Rispoli M, et al. Morphologic differences, according to etiology, in pigment epithelial detachments by means of en face optical coherence tomography. *Retina* 2011;31(3):553-558
- 30 Sato T, Kishi S, Watanabe G, et al. Tomographic features of branching vascular networks in polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2007;27(5):589-594
- 31 Ojima Y, Hangai M, Sakamoto A, et al. Improved visualization of polypoidal choroidal vasculopathy lesions using spectral-domain optical coherence tomography. *Retina* 2009;29(1):52-59
- 32 郎需强, 王康. 厚脉络膜疾病的多模态成像诊断. *国际眼科纵览* 2019;43:279-283
- 33 Azar G, Wolff B, Maugeat-Fajesse M, et al. Pachychoroid neovascularization: aspect on optical coherence tomography angiography. *Acta Ophthalmol* 2017;95(4):421-427
- 34 Liu B, Deng T, Zhang JJ. Risk factors for central serous chorioretinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Retina* 2016;36(1):9-19
- 35 Sharma T, Shah N, Rao M, et al. Visual outcome after discontinuation of corticosteroids in atypical severe central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2004;111(9):1708-1714
- 36 Robertson DM, Ilstrup D. Direct, indirect, and sham laser photocoagulation in the management of central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1983;95(4):457-466
- 37 Gilbert CM, Owens SL, Smith PD, et al. Long-term follow-up of central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 1984;68(11):815-820
- 38 Yuzawa M, Mori R, Haruyama M. A study of laser photocoagulation for polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2003;47(4):379-384
- 39 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. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015;46(8):837-843

40 Chen SN, Hwang JF, Tseng LF, *et al.* Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of chronic central serous chorioretinopathy with juxtafoveal leakage. *Ophthalmology* 2008; 115 (12):2229-2234

41 Danesh - Meyer HV, Savino P, Sergott R. The correlation of phenylephrine 1% with hydroxyamphetamine 1% in Horner's syndrome. *Br J Ophthalmol* 2004;88(4):592-593

42 Lee WK, Lee PY, Lee SK. Photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy: vaso-occlusive effect on the branching vascular network and origin of recurrence. *Jpn J Ophthalmol* 2008;52(2):108-115

43 Izumi T, Koizumi H, Maruko I, *et al.* Structural analyses of choroid after half - dose verteporfin photodynamic therapy for central serouschorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 2017;101(4):433-437

44 Breukink MB, Mohr JK, Ossewaarde-van Norel A, *et al.* Half-dose photodynamic therapy followed by diode micropulse laser therapy as treatment for chronic central serous chorioretinopathy: evaluation of a prospective treatment protocol. *Acta Ophthalmol* 2016;94(2):187-197

45 吴艺君, 许根贵, 莫荔, 等. 半剂量 PDT 治疗 45 岁以上中心性浆液性脉络膜视网膜病变疗效观察. *国际眼科杂志* 2017; 17(11): 2101-2104

46 Zhao MW, Zhang F, Chen YX, *et al.* A 50% vs 30% dose of verteporfin (photodynamic therapy) for acute central serous chorioretinopathy: one-year results of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(3):333-340

47 Chen SN, Cheng CK, Yeung L, *et al.* One-year real-world outcomes of ranibizumab 0.5 mg treatment in Taiwanese patients with polypoidal choroidal vasculopathy: a subgroup analysis of the REAL study. *Int J Ophthalmol* 2018;11(11):1802-1808

48 Hikichi T. Six-year outcomes of anti-vascular endothelial growth factor monotherapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 2018;102(1):97-101

49 Yanagi Y, Ting DSW, Ng WY, *et al.* Choroidal vascular hyperpermeability as a predictor of treatment response for polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2018;38(8):1509-1517

50 Koizumi H, Yamagishi T, Yamazaki T, *et al.* Relationship between

clinical characteristics of polypoidal choroidal vasculopathy and choroidal vascular hyperpermeability. *Am J Ophthalmol* 2013;155(2):305-313

51 Rahimy E, Pitcher JD 3rd, Hsu J, *et al.* A randomized double-blind placebo-control pilot study of eplerenone for the treatment of central serous chorioretinopathy (ecselsior). *Retina* 2018;38(5):962-969

52 Forooghian F, Meleth AD, Cukras C, *et al.* Finasteride for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2011;31(4):766-771

53 Nielsen JS, Jampol LM. Oral mifepristone for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2011;31(9):1928-1936

54 Bousquet E, Beydoun T, Rothschild PR, *et al.* Spironolactone for nonresolving central serous chorioretinopathy: a randomized controlled crossover study. *Retina* 2015;35(12):2505-2515

55 Ghadiali Q, Jung JJ, Yu SQ, *et al.* Central serous chorioretinopathy treated with mineralocorticoid antagonists: a one-year pilot study. *Retina* 2016;36(3):611-618

56 Kurup SK, Oliver A, Emanuelli A, *et al.* Low-dose methotrexate for the treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a retrospective analysis. *Retina* 2012;32(10):2096-2101

57 Steinle NC, Gupta N, Yuan A, *et al.* Oral rifampin utilisation for the treatment of chronic multifocal central serous retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2012;96(1):10-13

58 Nelson J, Saggau DD, Nielsen JS. Rifampin induced hepatotoxicity during treatment for chronic central serous chorioretinopathy. *Retin Cases Brief Rep* 2014;8(1):70-72

59 Jain P, Anantharaman G, Gopalakrishnan M, *et al.* Long - term efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with anti - vascular endothelial growth factor for polypoidal choroidal vasculopathy. *Indian J Ophthalmol* 2018;66(8):1119-1127

60 Ho M, Woo DC, Chan VC, *et al.* Treatment of polypoidal choroidal vasculopathy by photodynamic therapy, aflibercept and dexamethasone triple therapy. *Sci Rep* 2016;6:36870

61 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. *Retina* 2017;37(10):1866-1872