

视网膜血管瘤样增生治疗进展

方王怡,王敏,袁松涛

基金项目:江苏省2015年省级自然科学基金面上项目(No. BK20151586);江苏省“六大人才高峰”第十二批高层次人才选拔培养资助计划(No. WSW-027)

作者单位:(210029)中国江苏省南京市,南京医科大学第一附属医院眼科

作者简介:方王怡,南京医科大学第一临床医学院在读硕士研究生,研究方向:眼底病。

通讯作者:袁松涛,博士,主任医师,副教授,硕士研究生导师,研究方向:眼底病. yuan songtao@vip.sina.com

收稿日期:2017-07-20 **修回日期:**2017-10-25

Advances in the treatment of retinal angiomatous proliferation

Wang-Yi Fang, Min Wang, Song-Tao Yuan

Foundation items: Natural Science Foundation of Jiangsu (No. BK20151586); Six Talent Peaks Project in Jiangsu Province (No. WSW-027)

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Song - Tao Yuan. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. yuan songtao@vip.sina.com

Received:2017-07-20 Accepted:2017-10-25

Abstract

• Retinal angiomatous proliferation (RAP), also known as “type 3 neovascularization”, is a well-recognized variation of neovascular age-related macular degeneration (nARMD). Neovascularization is the basic pathological characteristic. Current view on the origin of the neovascularization is the deep retinal capillaries. The main clinical features include retinal pigment epithelium detachment (PED) and reticular pseudodrusen. These two features have close relation to the retinal pigment epithelium (RPE) tear and geographic atrophy (GA), respectively, which may ultimately result in severe irreversible visual impairment. The disease has a rapid natural course and the majority of patients in early stage can develop into vision loss within 6mo. However, classical therapeutic managements, such as laser therapy, have limited efficacy and poor prognosis. Recently, RAP has been further understood with the application of OCT angiography and other new technologies in diagnosing, staging and monitoring RAP. Varieties of research on intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) treatment to

RAP have also revealed its promising results and proved its safety as well as effectiveness. All these have provided new knowledge on choosing the optimal treatment regimen in clinical.

• **KEYWORDS:** retinal angiomatous proliferation; type 3 neovascularization; age-related macular degeneration; treatment; review

Citation: Fang WY, Wang M, Yuan ST. Advances in the treatment of retinal angiomatous proliferation. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(12):2263-2269

摘要

视网膜血管瘤样增生 (retinal angiomatous proliferation, RAP) 是新生血管性年龄相关性黄斑变性 (neovascular age-related macular degeneration, nARMD) 的一种特殊病变类型, 又称“3型新生血管”。其基本病变为新生血管形成, 目前认为其新生血管起源于视网膜深层毛细血管。主要临床特征包括视网膜色素上皮层脱离 (PED) 和网状假性玻璃膜疣, 分别与视网膜色素上皮层撕裂和地图样萎缩相关, 最终可致严重的不可逆性视力损伤。其病程进展迅猛, 多数早期患者可在6mo内发展至视力丧失。而传统治疗措施如激光疗法, 疗效有限, 预后较差。近年来, OCT血管造影 (OCTA) 等新技术从新的角度对RAP展开了探索, 尤其在RAP的分期、基于分期的疗效观察等方面有了一定进展。大量有关玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物治疗RAP的研究也证实了这种新兴疗法的安全性、有效性和优越性。这些均为临床选择治疗方案提供了依据。

关键词: 视网膜血管瘤样增生; 3型新生血管; 年龄相关性黄斑变性; 治疗方法; 综述

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.12.18

引用: 方王怡, 王敏, 袁松涛. 视网膜血管瘤样增生治疗进展. 国际眼科杂志 2017;17(12):2263-2269

0 引言

视网膜血管瘤样增生 (retinal angiomatous proliferation, RAP) 是新生血管性年龄相关性黄斑变性 (neovascular age-related macular degeneration, nARMD) 的一种特殊病变类型^[1], 与典型 nARMD 有着完全不同的组织学特征和疾病进程。RAP 的具体发病机制和起源至今尚无定论, 年龄因素、玻璃膜疣形成、Bruch膜增厚、炎症、缺血缺氧及血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 水平增加等都可能诱发 RAP^[2], 因此临床上对 RAP 仍没有明确的治疗指南, 往往采取对症治疗。RAP 的自然病程进展迅猛, 晚期常形成黄斑区盘状瘢痕, 预后较差。既往临床常用的激光疗法、单一光动力学疗

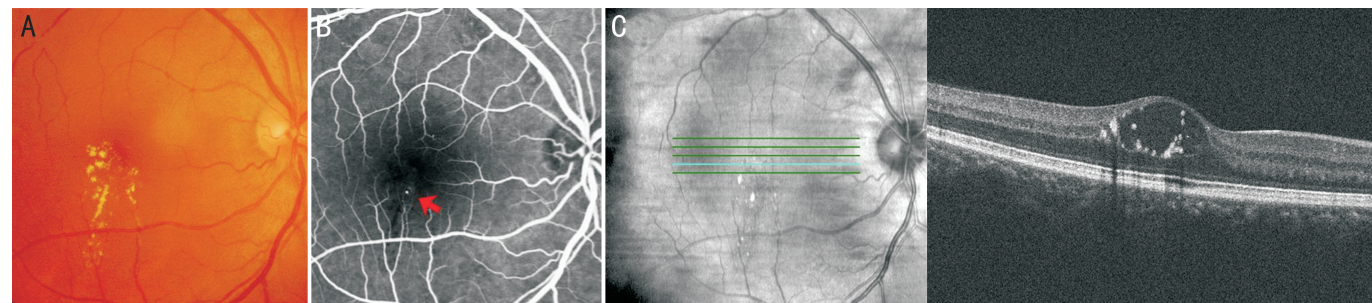


图1 I期RAP(视网膜内新生血管期) A:彩色眼底照相可见硬性渗出;B:FFA检查箭头所示为早期局灶强荧光;C:OCT检查可见黄斑区囊样液性暗区,在眼底照相硬性渗出相应区可见内外丛状层高反射信号,未累及外层视网膜。

法(PDT)等治疗措施疗效有限。而抗 VEGF 药物作为新兴疗法经过近几年大量的临床应用已有了较详细、可靠的结论。同时,OCT 血管造影(OCTA)等新技术的引入为临床治疗后的疗效评价和预后评估提供了新的参考依据。本文将综述近几年的相关文献,对 RAP 在治疗方面的研究进展做简要总结,以更新对 RAP 治疗的认识。

1 疾病概况

1992年,Hartnett等^[3]首先描述了在nARMD的盘状瘢痕形成之前存在外层视网膜血管瘤病变。2001年,美国学者Yannuzzi等^[1]将此病变命名为RAP,提出RAP的新生血管起源于黄斑旁视网膜神经感觉层毛细血管。Gass等^[4]则认为RAP的新生血管起源于视网膜神经感觉层,同时伴有代偿性毛细血管(滋养和引流血管)扩张及视网膜脉络膜血管吻合(retinal-choroidal anastomosis,RCA)形成,与隐匿型脉络膜新生血管(choroidal neovascularization,CNV)类似。2008年,Freund等^[5]又称其为“3型新生血管”,包含了以上两种猜想,以此与“1型新生血管”、“2型新生血管”相区别。基于“视网膜起源”假说和其血管造影情况,Yannuzzi等^[1]对RAP的发生发展进行了分期,沿用至今:(1)I期为视网膜内新生血管(IRN)形成,特点为深层视网膜内毛细血管增生,有视网膜内及视网膜浅表出血。最早表现为起源于黄斑区中心凹旁的深层毛细血管网的毛细血管增生。眼底可见IRN周围视网膜水肿、渗出,偶可见视网膜内出血。眼底荧光血管造影(FFA)检查表现为与血管瘤样病灶相连的早期局灶强荧光,后期可伴有黄斑囊样水肿。光学相干断层扫描(OCT)检查可见视网膜内外丛状层高反射信号^[17]。(2)II期为视网膜下新生血管(SRN)形成,SRN合并视网膜-视网膜血管吻合(retinal-retinal anastomosis,RRA);根据有无视网膜色素上皮层脱离(PED)进一步分为IIA期(无PED)和IIB期(有PED)。此期新生血管可达视网膜色素上皮(RPE)层。眼底可见明显的视网膜内水肿、硬性渗出(多为环形)、玻璃膜疣。病灶周围可见小片出血。由于存在IRN、SRN和PED,FFA检查在此期作用不大,表现为边界清晰或不清的强荧光区。吲哚菁绿血管造影(ICGA)检查可显示边缘清晰的新生血管,RRA。OCT检查可清晰展示视网膜神经上皮层和RPE层的高反射团块,有无与RPE层融合,伴或不伴PED,但并未累及脉络膜^[17]。(3)III期为临床或血管造影可观察到的脉络膜新生血管形成,可伴有RCA。RCA和血管性PED为此期的重要特点。眼底可见边界清晰的黄白色纤维膜轮廓,病灶

质感厚,黄斑区可见水肿或少量出血,伴或不伴少量硬性渗出。FFA检查可见中央边界模糊的大范围强荧光改变,有时可见血管性PED。ICGA检查可见盘状RAP病灶与多支视网膜动静脉相吻合。OCT检查可见病灶突破Bruch膜,RPE与病灶相融合,表现为大范围的高反射信号^[17](图1~3)。由于II~III期RAP已形成RCA、RRA和PED,与经典或隐匿型CNV、息肉样脉络膜血管病变(idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy,PCV)很相似,是临床诊断和鉴别诊断的难点,故诊断需结合ICGA和OCT检查。

RAP是一种侵袭性双眼性疾病,好发于老年女性,平均发病年龄约80岁,其发病率占新确诊的nARMD的比例因种族和地域而不同,在白种人中约占10%~40%^[6],日本人中约占4.5%~7.5%^[7],中国人中约占4.5%^[8]。RAP不同于典型nARMD,其病程进展迅猛,大多数患者可在早期(6mo内)迅速发展至视力丧失,预后较差^[9]。初诊为单眼的患者,发展为双眼的概率为:1a内40%,2a内56%,3a内100%。因此,RAP的早期诊断对治疗成功和防治不可逆的视力丧失至关重要。OCT结合眼底荧光血管造影(FFA、ICGA)的多模态影像技术是目前确诊RAP及确定其分期的主要检查手段。近年来OCT的更新换代和新兴的OCTA等技术为研究RAP的自然病程、发病机制、病理特点等提供了工具。运用OCT的定量分析功能,Yamazaki等^[10]发现RAP患眼的黄斑中心凹下脉络膜厚度较同年龄段正常眼薄;Kim等^[11]发现RAP患眼较其它nARMD患眼的黄斑中心凹下脉络膜厚度更薄,玻璃膜疣范围和密度更大,说明RAP的发生发展可能与脉络膜灌注受损及RPE失调有关。Querques等^[12]通过频域相干光断层扫描(SD-OCT)发现了发生RAP时视网膜的先兆特点。Su等^[13]基于SD-OCT检查结果重新对RAP进行分期:(1)前驱期表现为外层视网膜高反射亮斑,出现外丛状层紊乱或倾斜预示病灶的活跃;(2)I期表现为较大的视网膜内高反射病灶和黄斑囊样水肿;(3)II期多见外层视网膜中断或RPE层中断;(4)III期可见视网膜内高反射病灶与RPE融合,形成血管性PED。Kuehlewein等^[14]利用OCTA确定了RAP病变血管的定位、精确形态及平均面积。OCTA可直观构建血管床和血流图,实现对新生血管病灶的定性和定量分析,其无创性和自动展示视网膜血管分层结果的技术有助于观察和验证RAP新生血管的起源和疾病进展,便于从解剖结构和血流信号改变等不同角度监测不同分期的RAP对不同治疗措施的反应^[15-16]。此外,通

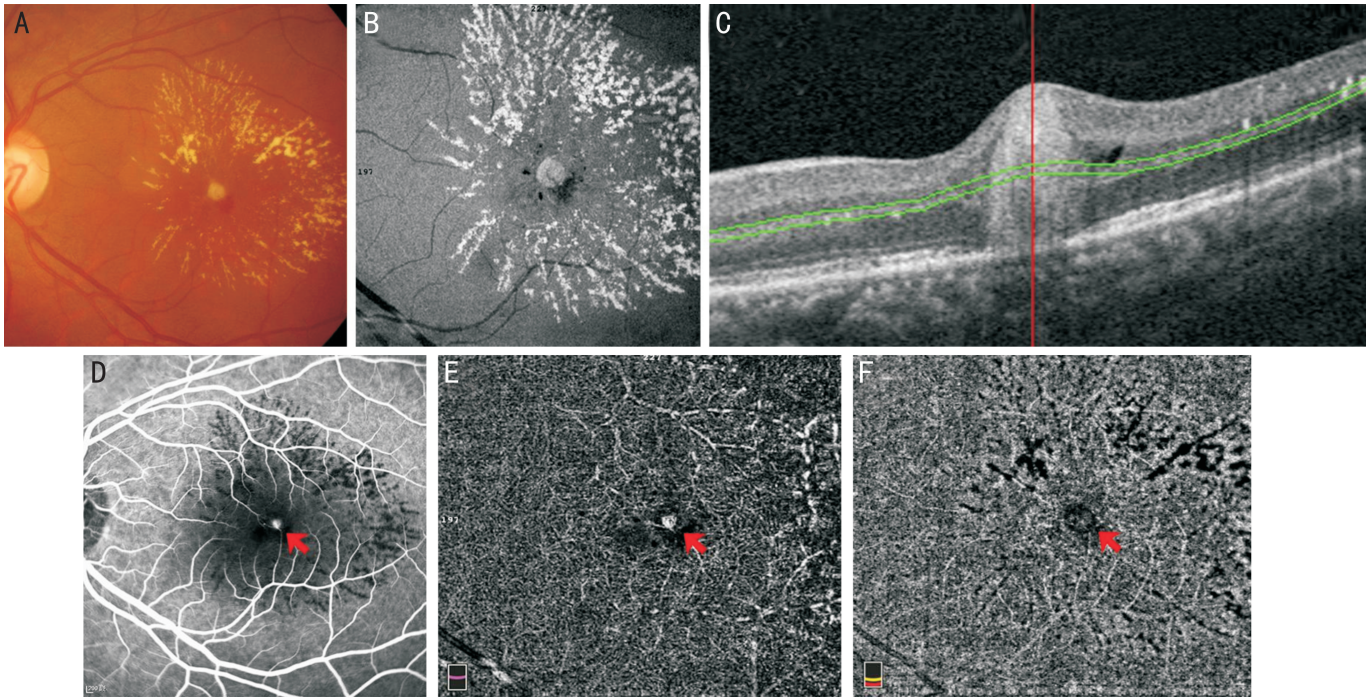


图2 II期RAP(视网膜下新生血管期) A:彩色眼底照相见环形硬性渗出;B:En face 视图见环形硬性渗出;C:OCT 检查见累及 RPE 层的高反射团块,尚未突破 Bruch 膜,不伴 PED;D:FFA 检查红色箭头示与周围视网膜血管沟通的强荧光灶;E~F:OCTA 检查深层视网膜血管层和外层视网膜血管层影像,红色箭头所示的新生血管起源于视网膜深层毛细血管层,已向下达视网膜外层毛细血管层。

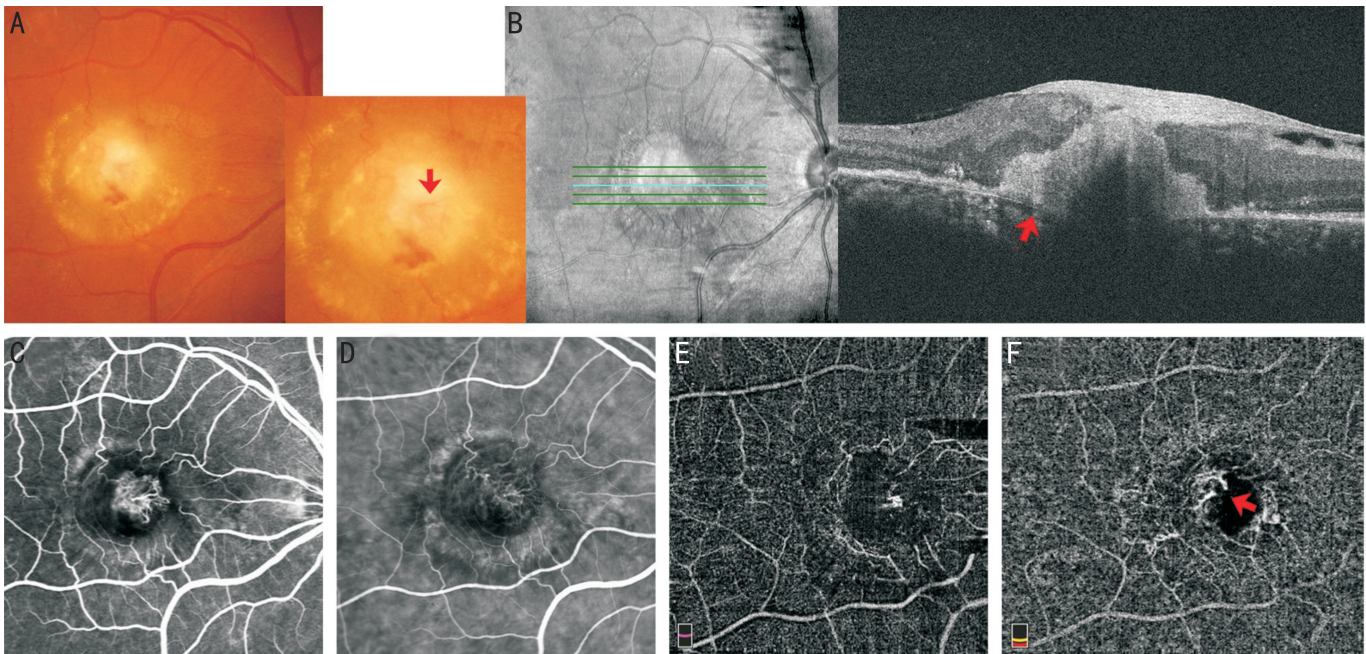


图3 III期RAP(脉络膜新生血管期) A:彩色眼底照相见边界清晰的黄白色纤维膜轮廓,表面见清晰的与视网膜血管吻合的血管团(红色箭头),周围散在硬性渗出;B:OCT 检查红色箭头示高反射病灶已与 RPE 层融合,并突破 Bruch 膜,累及脉络膜;C:FFA 检查可见与周围视网膜动静脉吻合的血管团;D:ICGA 检查可见与周围多支视网膜动静脉相沟通的病变血管团块;E~F:OCTA 检查深层视网膜毛细血管层和外层视网膜毛细血管层图像,图 E 可见病灶血管团,图 F 红色箭头所示为向脉络膜层侵袭的新生血管。

过 OCTA 识别异常的视网膜内、视网膜下或脉络膜异常血流,有望进一步明确 RAP 的病理生理学特点。目前,RAP 的病因尚未明确,治疗措施仍以对症治疗为主,主要有玻璃体腔注射抗-VEGF 药物、PDT 和联合疗法等。

2 治疗措施

2.1 玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物 在抗 VEGF 疗法出现之前,RAP 被认为是一种预后不良的 nARMD 类型。抗

VEGF 药物作为 nARMD 的首选用药,已有多项研究证实其治疗 RAP 的有效性^[18-20]。抗 VEGF 药物治疗 RAP 的机制是抑制其因视网膜外层组织缺氧引起的 RAP 病灶内 VEGF 表达的上调。单一采用玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物可在一定程度缩小 RAP 病灶,控制渗出、减轻视网膜水肿,促进 PED 吸收,稳定或提高视力,但多数需短期内重复治疗,且中远期视力下降和疾病复发可能性较

大^[21-22]。目前抗 VEGF 药物已作为 RAP 治疗的一线用药广泛应用于临床。临床上常用的药物有贝伐单抗 (bevacizumab)、雷珠单抗 (ranibizumab) 和阿柏西普 (aflibercept)。2013 年上市的康柏西普 (conbercept) 目前临床相关研究较少。常用的治疗方案有每月治疗,1+按需治疗 (PRN),3+PRN 及延长治疗 (TERs) 等。然而,抗 VEGF 药物治疗 RAP 和典型 nARMD 在解剖和功能上的改善情况是否有差异,不同种类抗 VEGF 药物对 RAP 的疗效是否一致,如何选择抗 VEGF 药物的最佳治疗方案,这些目前仍是临床上颇有争议、尚待明确的问题。

2.1.1 抗 VEGF 药物治疗 RAP 和其它 nARMD 的差异

年龄相关性黄斑变性治疗试验的比较 (the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials, CATT) 是一项比较雷珠单抗或贝伐单抗每月治疗或按需治疗 nARMD 的视力预后情况的大型多中心随机单盲临床试验。2016 年,CATT 的一项亚组分析比较了抗 VEGF 药物治疗 RAP 与其它几种 nARMD 的差异^[23]:(1) 疗效:RAP 患者注射抗 VEGF 药物的前 3mo 视力提升较快,1a 内达到稳定,第 2a 视力出现下降。相比于其它 nARMD,RAP 患者接受抗 VEGF 药物治疗后在水肿和积液减少、病灶消退、黄斑中心凹厚度下降方面效果更佳,不易形成瘢痕和视网膜下高反射物质,但更易发展为地图样萎缩 (GA),这可能与 RAP 导致的网状玻璃膜疣和较薄的脉络膜引起进行性视网膜外层和脉络膜缺氧有关。RAP 患者注射抗 VEGF 药物第 1a 视力提升较其它 nARMD 更显著,但第 2a 视力下降相对更多,最终视力改善情况与其它 nARMD 没有显著统计学差异。研究发现,排除了 GA 的 RAP 患者,在接受抗 VEGF 药物治疗的第 2a 视力下降仍较其它 nARMD 多,说明 RAP 治疗远期视力下降不单与其较高的 GA 发生率有关^[24],这可能与 RAP 始发病灶相对其它 nARMD 少也有一定关联,其它影响远期视力维持的因素仍有待进一步探究。(2) 注射次数:RAP 患者较其它 nARMD 需求更少。CATT 的亚组分析显示 RAP 患者接受抗 VEGF 药物治疗第 1a 平均需 6.1 次 (其它 nARMD:7.4 次),第 2a 平均需 5.4 次 (其它 nARMD:6.6 次)。由于此研究仅是一项亚组分析,比较 RAP 与其它 nARMD 的疗效差异并非患者入组时的主要目的,因此得出的结论只是统计性的描述,而非严谨的假设检验。在进行重新分组后,两组间样本量相差近 9 倍 (RAP:126 例;其它 nARMD:1 057 例),且两组样本在多中心的分布、人种分布、地域差异是否均匀,接受按需治疗或每月治疗的人数是否均匀都会对结论产生影响,因而以上结论不可避免存在一定偏倚,仍有待于针对性的大型多中心随机临床试验进一步研究和验证。

2.1.2 抗 VEGF 不同给药方式的比较 RAP 按需治疗第 1a 平均需 6.1 次,第 2a 5.4 次 (CATT);3+PRN (雷珠单抗) 给药方式第 1a 平均需 5.5 次,第 2a 7.7 次^[25];TERs 第 1a 平均需 7 次,第 2a 6 次,第 3a 7 次^[26]。几种给药方案前 2a 所需注射次数相差不大,按需治疗需求最少。虽然每月治疗相比 PRN 和 TERs 在 RAP 治疗解剖结构恢复方面疗效更佳^[27],但经济负担更重。Mrejen 等^[28]认为使用 TERs 可能会有利于疗效的长期保持,但尚待大规模观察性队列研究证实。

2.1.3 不同病程 RAP 抗 VEGF 治疗的比较 不同病程的 RAP 经抗 VEGF 药物治疗后,早期 RAP 较晚期预后佳^[29],不伴 PED 较伴 PED 的效果好^[30],I 期 RAP 所需治疗次数最少,复发率较低^[31]。Parodi 等^[31-32]发现抗 VEGF 治疗 I 期和 II 期 RAP 疗效无显著差异。Shin 等^[26]发现雷珠单抗在治疗晚期 RAP 时视力无改善。因此,抗 VEGF 疗法对早中期的 RAP 敏感性较好,对晚期 RAP 疗效有限。RAP 一经发现应尽早治疗,可尽量改善预后,减少治疗次数。上述研究多为小样本回顾性研究,不同阶段的 RAP 经抗 VEGF 治疗后病情改善情况、稳定的维持周期和视力结局仍有待进一步观察和深入研究。

2.1.4 抗 VEGF 药物的疗效比较 比较不同抗 VEGF 药物疗效的研究不多,有研究发现雷珠单抗对促进 PED 吸收较贝伐单抗好^[33];阿柏西普针对对于雷珠单抗和贝伐单抗抵抗的或治疗后反复复发的难治性 RAP 仍有较好疗效^[34];阿柏西普 3+每 2mo 一针 (P2M) 治疗 RAP 与雷珠单抗每月治疗疗效相当^[35],这些可能与药物不同的作用机制有关。贝伐单抗和雷珠单抗属于单抗类药物,阿柏西普和康柏西普属于融合蛋白,这两类药物安全性和有效性均无明显差异。但后者作用靶点更多,亲和力更强,疗效更持久。康柏西普作为新上市的药物,其疗效和用药方案仍有待大型临床研究探究。

2.1.5 抗 VEGF 疗法的优缺点 一般而言,抗 VEGF 药物治疗安全性较高,但并非完全没有风险,如可引起 RPE 层撕裂^[36],与 GA 的发生也有一定关联。研究发现,反复抗 VEGF 治疗有发生 RPE 萎缩的风险,雷珠单抗较贝伐单抗风险高,每月治疗较 PRN 风险高,阿柏西普核心方案较雷珠单抗 PRN 风险高^[24, 37-38]。GA 的发生与抗 VEGF 药物注射频次、是否有 RAP、治疗前视网膜下积液量、黄斑中心凹下脉络膜厚度、有无网状玻璃膜疣及对侧眼是否有 GA 相关^[10-11, 39]。而 RAP 自身又与网状玻璃膜疣和较薄的脉络膜这些容易引起进行性视网膜和脉络膜缺血的危险因素有关,因此反复抗 VEGF 治疗后更易发生 GA。但 GA 的发生本就是 RAP 和 nARMD 的自然病程,注射次数的增多同样意味着发病时间的增加。抗 VEGF 疗法是否会加速和加重 GA 形成仍值得大量研究加以验证,以便为临床选择最佳治疗方案提供依据。总体来说,抗 VEGF 药物治疗 RAP 安全可耐受,对各期 RAP 均有一定疗效,能兼顾解剖和功能的改善,有如下优势:(1) 此疗法作用于整个视网膜而非某特定区域;(2) 操作简单,对视网膜无损伤;(3) 针对性地抑制了引起新生血管的因子。但此法需多次治疗,患者经济负担重,且仍有一定复发率。

2.2 光动力学疗法 PDT 的治疗原理是利用激光照射并激活选择性地积蓄在新生血管部位的特殊光敏剂维替泊芬,产生光化学反应,释放大量的自由基和活性氧成分,造成血管内皮细胞损伤和新生血管闭塞。其选择性高,不易损伤临近组织,因此可用于治疗黄斑中心凹下的病变。单一 PDT 治疗 RAP 具有局限性,对病灶范围较小的早期病变或伴有较小 PED 的 RAP,可使病灶减小,PED 部分吸收,但视力改善不明显;对于较大 PED (超过病灶面积 50%) 或病灶面积超过 6 个视盘的 RAP 治疗效果差,甚至会扩

大病灶、延长自然病程,部分可产生盘状瘢痕或急性 RPE 层撕裂^[40]。也有研究指出单一 PDT 治疗并不能缩短自然病程,仅能短期稳定病情,2a 内复发率较高^[41]。PDT 作为一种需要辅以外源性药物的侵入性疗法,具有光敏剂过敏、治疗后 RPE 萎缩、脉络膜毛细血管低灌注及继发 CNV 等风险。有研究提出调整 PDT 激光能量、光敏药物剂量或 PDT 作用时间可降低并发症的发生^[42-43],减少 RPE 损伤。单一 PDT 可用于早期病灶较小或伴有较小 PED (小于病灶 50%) 的 RAP,具有短期疗效,但仍需谨慎。

2.3 激光疗法 激光治疗 RAP 的原理是热封闭新生的异常血管。光凝部位主要通过 FFA 和 ICGA 检查确定。早期治疗可经直接激光光凝得到解剖和功能上的改善,但视力预后不理想。对无 PED 形成的 I 期或 II A 期病灶施以较强的光凝可在一定程度控制渗出。晚期 RCA 的形成可增加新生血管内血流量,通常是光凝预后差的征象^[44]。近年来研究者尝试用微脉冲激光治疗更加靠近黄斑中心凹的眼底疾病,微脉冲将持续的激光束分成大量短的阵发性激光,因而产生的热量较小,可防止热能的累积,减小对病灶外组织的损害。但此法治疗 RAP 的临床经验有限,现仅有一项联合玻璃体腔注射曲安奈德 (TA) 治疗各期 RAP 的研究证实了此疗法的安全性和有效性^[45]。单一微脉冲激光和微脉冲激光与直接激光光凝联合治疗 RAP 的安全性及疗效的比较仍待研究。此外,也有吲哚菁绿 (ICG) 增强激光光凝等治疗各期 RAP 的报道,疗效均不理想。激光治疗价格便宜、操作简便,在临床诊疗中有一定优势,但作为侵入性治疗也存在一些并发症,如暗点、色觉下降、对比敏感度下降、RPE 萎缩及继发 CNV 等。因此,临床上仅对黄斑中心凹外的 I 期、II A 期 RAP 可选择在造影引导下激光光凝术。

2.4 联合疗法 为解决单一疗法存在的问题,研究者曾做过许多联合治疗的尝试,包括不同剂量的 TA 玻璃体腔注射、不同能量的 PDT 和激光间的组合。自抗 VEGF 疗法被证实能成功治疗 AMD 以来,PDT 和抗 VEGF 的联合治疗成为了研究焦点。

2.4.1 抗 VEGF 联合 PDT 单一的抗 VEGF 治疗需要反复多次注射,极大加重了患者的经济负担,增加了侵入性操作发生风险的概率,反复治疗也可造成脉络膜血管收缩变薄进而加速 RPE 萎缩^[34]。PDT 治疗可引起 RPE 层撕裂等严重并发症,而联合抗 VEGF 疗法能抑制 PDT 源性 VEGF 的产生,并通过缩小 PED、减轻黄斑水肿降低维替泊芬光化学反应对视网膜造成的光氧化损伤,降低瘤体破裂出血的可能性;同时 PDT 封闭了原有的新生血管及 RCA,抗 VEGF 药物抑制了新的异常血管的产生,理论上可在避免单一治疗引起的不良反应的同时减少抗 VEGF 的注射次数。多项研究证明,PDT 联合抗 VEGF 治疗 RAP 具有良好的视功能和解剖疗效,并可提高 RRA 和 RCA 封闭的成功率。但一项前瞻性研究发现,即便对早期 RAP (I/II 期) 进行联合治疗,仍需重复治疗^[46-47]。两项共囊括 100 多例患者的回顾性研究也发现,随访 3a,雷珠单抗 (3+PRN) 联合 PDT 与单一雷珠单抗治疗 RAP 在解剖结构恢复、视力改善、GA 形成、总注射次数方面无显著差异^[48-49],表明联合疗法疗效与单一抗 VEGF 治疗相当,未

必能减少注射次数。但最新的一篇病例报告报道了一例玻璃体腔注射康柏西普一次,1mo 后联合一次 PDT 治疗的 I 期 RAP 病例,随访的 15mo 内未见复发,视力稳定,疗效确切^[50]。这与之前的研究结论不符,但由于仅为单个病例,且此为康柏西普首次被报道用于治疗 RAP,因此无法论证联合治疗是否优于单一治疗,尚需进一步验证。康柏西普联合 PDT 的疗效是否不同于雷珠单抗联合 PDT,联合治疗是否有助于减少抗 VEGF 药物的注射次数,抗 VEGF 与 PDT 联合时的具体方案,两种治疗方法之间的最佳间隔都还有待进一步研究。

2.4.2 玻璃体腔注射曲安奈德与其它疗法联合治疗 TA 为长效肾上腺皮质激素类药物,具有抗炎、免疫抑制、抗纤维化、抑制新生血管等作用。据报道,单一使用糖皮质激素类药物治疗 RAP 效果差^[51],故临床上主要将 TA 与其它疗法联合使用。玻璃体腔注射曲安奈德 (IVTA) 联合其它疗法治疗 RAP 能促进解剖结构恢复,而在视力预后方面优于单一治疗,且降低了单一治疗可能导致的严重并发症的发生率。即便如此,这类联合疗法仍存在远期复发率高,需要反复治疗的问题。值得一提的是,IVTA 可能带来的副作用不容忽视,如眼压升高、白内障发生率高、出血和视网膜毒性反应等。因此,这类联合疗法在临床上仍需谨慎选择。关于 TA 安全剂量、安全剂型、给药次数及副作用预防仍有待进一步探索。

2.5 其它治疗方法 临床上还曾尝试过一些治疗方法:(1) 手术治疗,包括手术切除滋养和引流血管、新生血管复合体,主要用于治疗 II 期 RAP,术后解剖和功能恢复较好^[52],但术后 1a 内易复发或出现新病灶。(2) 经瞳孔温热疗法 (TTT): 总体疗效不佳,治疗后病灶区多迅速形成盘状瘢痕,复发率高,伴 PED 的患者治疗中可发生急性 RPE 撕裂^[53]。(3) 黄斑短程放射疗法: 可用于治疗抗 VEGF 依赖的难治性 RAP,解剖和视功能均有较好改善^[54]。(4) RPE 细胞移植: 早在 20 世纪末已有研究用胎儿 RPE 细胞移植治疗晚期 AMD^[55],随着人诱导多功能干细胞 (iPSC) 来源的 RPE、胎儿干细胞来源的 RPE (hRPE) 等干细胞技术的成熟,移植手术的改良及临床研究的开展^[56],在不久的将来,干细胞移植替代疗法有望成为晚期 RAP 及治疗后形成盘状瘢痕或 RPE 萎缩的 RAP 患者挽救视力的方法。

3 小结

综上所述,RAP 在自然病程和治疗反应上与其它 nARMD 不同。在不同疾病阶段,临床上可根据患者经济情况针对性采取不同治疗方案。对于 I 期或 II A 期 RAP 可谨慎选用激光光凝,病灶较小或伴小 PED 的早期 RAP 患者可用 PDT 或抗 VEGF 单独治疗控制病情。联合 IVTA 可减轻激光治疗前黄斑水肿及术后的炎症反应。单一抗 VEGF 疗法及其联合 PDT 疗法是目前临床治疗 RAP 的主要措施,可用于不同病程阶段,但对晚期形成 RCA 及合并血管性 PED 的患者,视力预后仍不理想。随着干细胞移植替代疗法等新治疗技术的成熟,未来该疗法可能用于晚期 RAP 黄斑 GA 的治疗,或帮助经其它治疗手段有效稳定病灶而视力未得到改善的患者提高视力。RAP 的治疗方案目前仍在不断探索中。未来的基础和临床研究应继续

着眼于明确 RAP 的起源和分期,这将有助于我们认识 RAP 的发病机制,对发现潜在的针对性治疗措施极具意义。同时,应做好基于不同 RAP 分期的各种治疗方案的疗效监测及复发预防工作,这将有利于我们了解现有治疗方案的长期疗效,并据此总结 RAP 的临床治疗指南。如何更高效地利用日新月异的高科技检查手段,力争在 RAP 引起不可逆的视力损害前及时有效地诊治,是我们应该一直努力的研究方向。

参考文献

- 1 Yannuzzi LA, Negrao S, Iida T, et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina* 2001;21(5):416-434
- 2 Tsai ASH, Cheung N, Gan ATL, et al. Retinal angiomatous proliferation. *Surv Ophthalmol* 2017;62(4):462-492
- 3 Hartnett ME, Weiter JJ, Garsd A, et al. Classification of retinal pigment epithelial detachments associated with drusen. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992;230(1):11-19
- 4 Cass JD, Agarwal A, Lavina AM, et al. Focal inner retinal hemorrhages in patients with drusen: an early sign of occult choroidal neovascularization and chorioretinal anastomosis. *Retina* 2003;23(6):741-751
- 5 Freund KB, Ho IV, Barbazetto IA, et al. Type 3 neovascularization: the expanded spectrum of retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2008;28(2):201-211
- 6 Jung JJ, Chen CY, Mrejen S, et al. The incidence of neovascular subtypes in newly diagnosed neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmology* 2014;158(4):769-779
- 7 Sakurada Y, Yoneyama S, Sugiyama A, et al. Prevalence and Genetic Characteristics of Geographic Atrophy among Elderly Japanese with Age-Related Macular Degeneration. *PLoS One* 2016;11(2):e0149978
- 8 Liu Y, Wen F, Huang S, et al. Subtype lesions of neovascular age-related macular degeneration in Chinese patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(10):1441-1445
- 9 Shimada H, Kawamura A, Mori R, et al. Clinicopathological findings of retinal angiomatous proliferation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(2):295-300
- 10 Yamazaki T, Koizumi H, Yamagishi T, et al. Subfoveal choroidal thickness in retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2014;34(7):1316-1322
- 11 Kim JH, Kim JR, Kang SW, et al. Thinner choroid and greater drusen extent in retinal angiomatous proliferation than in typical exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmology* 2013;155(4):743-749
- 12 Querques G, Querques L, Forte R, et al. Precursors of type 3 neovascularization a multimodal imaging analysis. *Retina* 2013;33(6):1241-1248
- 13 Su D, Lin S, Phasukkijwatana N, et al. An updated staging system of type 3 neovascularization using spectral domain optical coherence tomography. *Retina* 2016;36(Suppl 1):S40-49
- 14 Kuehlewein L, Dansingani KK, de Carlo TE, et al. Optical coherence tomography angiography of type 3 neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2015;35(11):2229-2235
- 15 Spaide RF, Klancnik JM Jr, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(1):45-50
- 16 Miere A, Querques G, Semoun O, et al. Optical coherence tomography angiography changes in early type 3 neovascularization after anti-vascular endothelial growth factor treatment. *Retina* 2017;37(10):1873-1879
- 17 魏文斌,杨丽红.同仁荧光素眼底血管造影手册.北京:人民卫生出版社 2014:82-90

- 18 Meyerle CB, Freund KB, Iturralde D, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2007;27(4):451-457
- 19 Lai TY, Chan WM, Liu DT, et al. Ranibizumab for retinal angiomatous proliferation in neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(12):1877-1880
- 20 Tsaousis KT, Konidaris VE, Banerjee S, et al. Intravitreal aflibercept treatment of retinal angiomatous proliferation: a pilot study and short-term efficacy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253(4):663-665
- 21 Hemeida TS, Keane PA, Dustin L, et al. Long-term visual and anatomical outcomes following anti-VEGF monotherapy for retinal angiomatous proliferation. *Br J Ophthalmol* 2010;94(6):701-705
- 22 Cho HJ, Lee TG, Han SY, et al. Long-term visual outcome and prognostic factors of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal angiomatous proliferation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254(1):23-30
- 23 Daniel E, Shaffer J, Ying GS, et al. Outcomes in Eyes with Retinal Angiomatous Proliferation in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT). *Ophthalmology* 2016;123(3):609-616
- 24 Grunwald JE, Pistilli M, Daniel E, et al. Incidence and Growth of Geographic Atrophy during 5 Years of Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology* 2017;124(1):97-104
- 25 Engelbert M, Zweifel SA, Freund KB. "Treat and extend" dosing of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for type 3 neovascularization/retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2009;29(10):1424-1431
- 26 Shin JY, Yu HG. Optical coherence tomography-based ranibizumab monotherapy for retinal angiomatous proliferation in Korean patients. *Retina* 2014;34(12):2359-2366
- 27 Freund KB, Korobelnik JF, Devenyi R, et al. Treat-and-extend regimens with anti-VEGF agents in retinal disease: A Literature Review and Consensus Recommendations. *Retina* 2015;35(8):1489-1506
- 28 Mrejen S, Jung JJ, Chen C, et al. Long-Term Visual Outcomes for a Treat and Extend Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Regimen in Eyes with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *J Clin Med* 2015;4(7):1380-1402
- 29 Montero JA, Fernandez MI, Gomez-Ulla F, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab to treat retinal angiomatous proliferation stage II and III. *Eur J Ophthalmol* 2009;19(3):448-451
- 30 Reche-Frutos J, Calvo-Gonzalez C, Perez-Trigo S, et al. Ranibizumab in retinal angiomatous proliferation (RAP): influence of RAP stage on visual outcome. *Eur J Ophthalmol* 2011;21(6):783-788
- 31 Park YG, Roh YJ. One year results of intravitreal ranibizumab monotherapy for retinal angiomatous proliferation: a comparative analysis based on disease stages. *BMC Ophthalmol* 2015;15:182
- 32 Parodi MB, Donati S, Semeraro F, et al. Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Drugs for Retinal Angiomatous Proliferation in Real-Life Practice. *J Ocul Pharmacol Ther* 2017;33(2):123-127
- 33 Parodi MB, Iacono P, Menchini F, et al. Intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for the treatment of retinal angiomatous proliferation. *Acta Ophthalmol* 2013;91(3):267-273
- 34 Matsumoto H, Sato T, Morimoto M, et al. Treat-and-extend regimen with aflibercept for retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2016;36(12):2282-2289
- 35 Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology* 2014;121(1):193-201

- 36 Cho HJ, Kim HS, Yoo SG, *et al.* Retinal Pigment Epithelial Tear After Intravitreal Ranibizumab Treatment for Retinal Angiomatous Proliferation. *Am J Ophthalmol* 2015;160(5):1000–1005
- 37 Grunwald JE, Daniel E, Huang J, *et al.* Risk of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2014;121(1):150–161
- 38 Hata M, Yamashiro K, Oishi A, *et al.* Retinal pigment epithelial atrophy after anti-vascular endothelial growth factor injections for retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2017[Epub ahead of print]
- 39 Chou HD, Wu WC, Wang NK, *et al.* Short-term efficacy of intravitreal Aflibercept injections for retinal angiomatous proliferation. *BMC Ophthalmol* 2017;17(1):104
- 40 Boscia F, Furino C, Sborgia L, *et al.* Photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferations and pigment epithelium detachment. *Am J Ophthalmol* 2004;138(6):1077–1079
- 41 Silva RM, Cachulo ML, Figueira J, *et al.* Chorioretinal anastomosis and photodynamic therapy: a two-year follow-up study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(8):1131–1139
- 42 Tseng CC, Chen SN. Long-term efficacy of half-dose photodynamic therapy on chronic central serous chorioretinopathy. *British J Ophthalmol* 2015;99(8):1070–1077
- 43 Tsai MJ, Hsieh YT. Half-time photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy. *Optom Vis Sci* 2014;91(9):1140–1145
- 44 Bottoni F, Massacesi A, Cigada M, *et al.* Treatment of retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration: a series of 104 cases of retinal angiomatous proliferation. *Arch Ophthalmol* 2005;123(12):1644–1650
- 45 Roth DB, Scott IU, Gloth JM, *et al.* Micropulsed laser photocoagulation and intravitreal triamcinolone acetonide injection for the treatment of retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2007;27(9):1201–1204
- 46 Saito M, Iida T, Kano M, *et al.* Angiographic results of retinal-retinal anastomosis and retinal-choroidal anastomosis after treatments in eyes with retinal angiomatous proliferation. *Clin Ophthalmol* 2012; 6: 1385–1391
- 47 Saito M, Iida T, Kano M. Two-year results of combined intravitreal anti-VEGF agents and photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation. *Jpn J Ophthalmol* 2013;57(2):211–220
- 48 Marques MF, Marques JP, Gil JQ, *et al.* Long-Term Management of RAP Lesions in Clinical Practice: Treatment Efficacy and Predictors of Functional Improvement. *Ophthalmic Res* 2016;55(3):119–125
- 49 Saito M, Iida T, Kano M, *et al.* Two-year results of combined intravitreal ranibizumab and photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation. *Jpn J Ophthalmol* 2016;60(1):42–50
- 50 毛剑波, 褚梦琪, 沈丽君, 等. 康柏西普联合光动力疗法治疗视网膜血管瘤样增生随访一例. *中华实验眼科杂志* 2017;35(3):206–208
- 51 Yannuzzi LA, Negro S, Iida T, *et al.* Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. 2001. *Retina* 2012;32(Suppl 1):416–434
- 52 Shimada H, Mori R, Arai K, *et al.* Surgical excision of neovascularization in retinal angiomatous proliferation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243(6):519–524
- 53 Kuroiwa S, Arai J, Gaun S, *et al.* Rapidly progressive scar formation after transpupillary thermotherapy in retinal angiomatous proliferation. *Retina J Ret Vit Dis* 2003;23(3):417–420
- 54 Petrarca R, Dugel PU, Nau J, *et al.* Macular epiretinal brachytherapy in treated age-related macular degeneration (MERITAGE): month 12 optical coherence tomography and fluorescein angiography. *Ophthalmology* 2013;120(2):328–333
- 55 Alverve PV, Berglin L, Gouras P, *et al.* Transplantation of RPE in age-related macular degeneration: observations in disciform lesions and dry RPE atrophy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;235(3):149–158
- 56 Schwartz SD, Regillo CD, Lam BL, *et al.* Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. *Lancet* 2015;385(9967):509–516