



视网膜血管瘤样增生的临床研究进展

刘小雪 陈宁

264000 青岛大学附属烟台毓璜顶医院眼科 (刘小雪, 青岛大学医学院在读研究生)

通信作者: 陈宁, Email: cny0174@sina.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2018.03.025

【摘要】 视网膜血管瘤样增生 (RAP) 是老年性黄斑变性 (AMD) 一种基因型不同的特殊亚型。主要临床表现为双眼发病、网状玻璃膜疣和视网膜色素上皮脱离。与AMD比较, 视力下降更快、复发率更高。吲哚青绿血管造影是其诊断金标准。其发病机制尚不清楚, 近年病理生理学研究及光相干断层扫描 (OCT) 血管成像加深了对该病的理解; OCT完善了对该病的分期、诊断的认识水平。RAP治疗效果与分期密切相关, 抗血管内皮生长因子 (VEGF) 药物为一线治疗方法, 光动力疗法联合抗VEGF药物能够取得较好的治疗效果。由于目前流行病学、发病机制仍不清楚, 诊断及治疗方式的标准化亟待解决。

【关键词】 视网膜血管疾病/病因学; 视网膜血管疾病/诊断; 视网膜血管疾病/治疗; 综述

中图分类号: R774.1

The progress in clinical research of retinal angiomatous proliferation Liu Xiaoxue, Chen Ning

Department of Ophthalmology, Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai 264000, China (Liu Xiaoxue, on-job postgraduates, Qingdao University Medical College)

Corresponding author: Chen Ning, Email: cny0174@sina.com

【Abstract】 Retinal angiomatous proliferation (RAP) is a genetic distinct subgroup of exudative age-related macular degeneration which shows a rapid and severe vision loss and high recurrence rates. The pathophysiological mechanisms of RAP is unclear. Recent histopathologic study and en face optical coherence tomography angiography have furthered our understanding of RAP. Clinical features frequently associated with RAP include bilateral disease, presence of reticular pseudodrusen and pigment epithelial detachments. Indocyanine green angiography is the gold standard diagnostic tool. Recently, more and more accurate optical coherence tomography has improved the acknowledgement of stage and diagnosis of RAP. The treatment efficacy of RAP is highly dependent on the stage. Anti-vascular endothelial growth factor therapy is currently the first line of treatment. Other treatment options including combination of photodynamic therapy with antiangiogenic agent intravitreal injections also achieve a reasonable therapeutic outcome. There remain several important questions such as pathogenesis and treatment regimen, to be answered in future RAP research studies.

【Key words】 Retinal diseases/etiology; Retinal diseases/diagnosis; Retinal diseases/therapy; Review

视网膜血管瘤样增生 (RAP) 为老年性黄斑变性 (AMD) 的一种亚型, 又称为3型脉络膜新生血管 (CNV), 发病率较低。临床特点主要有视网膜网状玻璃膜疣、视网膜色素上皮 (RPE) 脱离、视网膜脉络膜吻合体 (RCA) 形成、易发生RPE撕裂和地图状萎缩 (GA)。由于其自然病程的特殊性, 其发病机制、对治疗的反应均难以评估。本文就RAP的病因、临床表现、诊断及治疗作一综述, 以期提高对本病的认识。

1 病因及危险因素

RAP约占AMD的15.0%~34.2%, 更易累及女性^[1,2]。高龄、高血压是RAP的发病危险因素; RAP的发病年龄较AMD高^[3,4]。Caramoy等^[4]、Hayashi等^[5]、Jabbarpoor等^[6]

RAP大样本病因学研究发现, 相比于非RAP的AMD亚型, CFH Y402基因在RAP中表达较少, ARMS2表达较高, 均具有强相关性。这些研究表明RAP是AMD一种基因型不同的亚型。值得注意的是, RAP多为双眼发病, 单侧RAP患者另一只眼具有很高的发病率, 如果不对其干预, 大约1/3的患者对侧眼会发生RAP^[7-9]。

由于RAP患者较少, 缺乏标准化诊断标准, 其发病率难以估计。随着对疾病认识的提高和眼底影像学的进一步发展, 更多RAP患者得以诊断, 既往报道的RAP发病率有被低估的趋势。

2 发病机制和病理生理

目前RAP的病理生理机制尚不清楚。已知RPE功能障碍

可以导致中心凹氧供减少和血管内皮生长因子 (VEGF) 过度表达, 外层视网膜缺氧可引起视网膜内新生血管 (IRN) 反应^[10], VEGF 的过度表达在 RAP IRN 和视网膜下新生血管 (SRN) 的发生中起主要作用^[11]。

关于 RAP 的起源仍存在争议。Yannuzzi 等^[12]首先提出 RAP 概念, 以此定义视网膜内毛细血管的增生扩张, 并认为其起源于黄斑旁视网膜深层毛细血管网, 并不断增生突破 RPE 层最终与脉络膜血管吻合。而 Gass 等^[13]认为 RAP 起源于隐匿型的 I 型 CNV, 即脉络膜起源。Freund 等^[14]基于 Gass 的 CNV 分型提出 RAP 为 3 型 CNV。此种观点强调 IRN 的存在, 而非传统起源争论, 3 型 CNV 可能是来自于视网膜或者脉络膜, 或两者兼具。Skalet 等^[15]基于尸检的组织病理学解剖发现, RAP 病灶是一种少细胞的、厚壁的组织结构, 且越接近中心凹, 病灶越靠近浅层视网膜, 最浅可达视网膜内丛状层。Li 等^[2]的组织病理学解剖发现, 视网膜内小胶质细胞是光相断层扫描 (OCT) 神经上皮层强反射的来源, 视网膜来源的胶原物质和 Müller 细胞迁移到 RPE 下, 类似于 RCA 形成的组织病理学过程。但上述病理解剖学均未观察到 RCA 形成, 也未发现 RAP 形成过程的脉络膜成分, 支持 RAP 的视网膜起源。

3 临床表现及分期

RAP 临床表现主要为视网膜出血、网状玻璃膜疣、黄斑囊样改变、RPE 脱离 (PED) 以及 RCA 形成。相比于 AMD, RAP 视力损失更严重, 复发率更高^[16], 如果不给予有效治疗, 视力将在 7 年内下降至仅余 9 个字母^[17]。Yannuzzi 等^[12]根据 RAP 的自然病程将其分为 3 期, I 期: IRN; II 期: SRN; III 期: CNV。此为目前应用最广泛的分期。

3.1 I 期: IRN

RAP 最早表现为黄斑区深层毛细血管复合体的形成, IRN 垂直向视网膜前界和后界延伸, 伴有一些横向扩展。在此阶段, 大约 30% 的患眼有视网膜-视网膜吻合, 也可见到视网膜内出血和水肿^[11]。

3.2 II 期: SRN

视网膜新生血管并不局限于深层视网膜, 当其向下延伸突破光感受器细胞层时即形成 SRN, 当 SRN 与 RPE 融合时即可能发生浆液性 PED。因此, II 期 RAP 又进一步分为伴和不伴 PED 型。此期 RAP 滋养动脉及引流静脉以 SRN 为中心盘成发卡样, 视网膜内出血增加, 围绕在增生的毛细血管周围^[18], 荧光素眼底血管造影 (FFA) 可见到灌注的小动脉和排空的小静脉, 此为后续激光光凝治疗的基础。

3.3 III 期: CNV

III 期是指伴有 RCA 的 CNV 和血管性 PED, CNV 的存在可以通过 FFA 确诊; 35% 的患眼有 RCA 形成^[11]。

此外, Gass 等^[13]根据脉络膜来源提出 5 种分期, I 期: 隐匿型 I 型 CNV; II 期: 浅层视网膜出血; III 期: 2 型 CNV (SRN); IV 期: PED; V 期: RCA 形成。近年, Su 等^[19]根据 OCT 影像特征进一步更新了 RAP 分期。前驱期: 视网膜内强反射; I 期: 视网膜内强反射, 视网膜内囊样水肿, 不伴有外界膜和 (或) 椭圆体带的中断; II 期: 视网膜内强反

射, 视网膜内囊样水肿, 外界膜和 (或) 椭圆体带中断, 伴或不伴 RPE 中断; III 期: 视网膜强反射, 视网膜内囊样水肿, 外界膜和 (或) 椭圆体带的中断, RPE 中断, 浆液性 PED, 伴或不伴视网膜下液。

4 诊断

RAP 临床表现不典型, 动态眼底血管造影有助于区分新生血管来源, OCT 能够提供视网膜横断面图像, 确定病灶位置及分期, 对 RAP 诊断十分重要。OCT 血管成像 (OCTA) 是一种新兴的视网膜血流成像技术, 对诊断 RAP 具有优势。

4.1 FFA

FFA 能够较好的区分经典型及隐匿型 CNV^[20]。伴有周围视网膜水肿的视网膜层荧光素渗漏应考虑 RAP 的可能性^[21]。对于多数早期、不伴有 PED 和少数晚期 RAP, FFA 早期可见到点状或者边界清楚的斑块状强荧光, 造影过程中荧光素渗漏增强^[22]。除此之外, 多数 RAP 在 FFA 上的表现类似于隐匿型或微小经典性 CNV, 即早期边界不清楚的斑点状强荧光, 晚期荧光素渗漏增强^[23, 24]。因此, 单纯 FFA 检查无法显示所有 RAP 的新生血管灶。FFA 检查偶尔可以发现视网膜-视网膜吻合以及 RCA, 中期可见到视网膜血管 90° 垂直走向脉络膜^[25], 但晚期由于染料的渗漏, 细节通常显示不清。FFA 有助于发现浆液性 PED, 但不能区分血管性 PED, 因此在诊断 RAP 上具有局限性。

4.2 吲哚青绿血管造影 (ICGA)

ICGA 相较于 FFA 拥有 98% 结合蛋白, 极少染料渗漏, 脉络膜成像清晰, 对于 FFA 上边界不清楚的强荧光有诊断意义; 同时也更能显示滋养动脉, 从而有助于针对滋养动脉的治疗。FFA 显示不清楚的隐匿性 CNV, ICGA 表现为与病灶新生血管相对应的“热点”。IRN ICGA 晚期可出现染料渗漏。Ravera 等^[16]横断面回顾性研究中, RAP 患眼晚期均出现染料渗漏, 而非 RAP CNV 患者, 仅有 7% 的患眼晚期出现染料渗漏。有 PED 存在时, ICGA 有助于区分浆液性还是血管性。此外, ICGA 能够更好的显示 RCA 的存在。

Rouvas 等^[23]将 RAP 的 ICGA 表现分为焦点型、圆形、不规则型、多灶性型和混合型等 5 种类型; 且发现“冲刷现象”仅存在于圆形 RAP 中, 而视网膜血管突然中止、视网膜-视网膜吻合存在于圆形和不规则型 RAP 中。对 RAP 的诊断提供了新的思路。

4.3 OCT

RAP 早期 IRN 多表现为视网膜内强反射团块状物质, 伴有周围囊样水肿及 PED。

4.3.1 玻璃膜疣 玻璃膜疣是 RPE 从基底膜脱离形成的脂褐质沉积, 在 OCT 上表现为 RPE 层下的强反射物质, 通常伴有其他改变和视网膜不同层的脱离。可能不是 RAP 的特征性表现, 但仍有助于帮助定位其他损害的位置和层次。此外, 网状玻璃膜疣患者中 RAP 发病率较高^[10]。

4.3.2 视网膜内囊样改变 Ravera 等^[16]研究发现, 几乎所有 RAP 均会发生视网膜内囊样改变, 包括内层视网膜囊肿和外层视网膜囊肿; Rouvas 等^[23]研究中, 86% 的 RAP 患者伴有视

网膜囊样改变。值得注意的是,单眼RAP患者对侧眼发生病变时,多数首先表现为视网膜内囊样改变。当视网膜内囊肿伴有液体不断积聚时,形成视网膜浆液性脱离。

4.3.3 浆液性PED PED是RPE和脉络膜之间的光学透明区域,脱离可以是单个、多个、圆顶状,当RAP抵达视网膜下腔与RPE融合时,由此发生浆液性PED。一般出现在黄斑区,CNV位于PED的边界或者PED中^[26]。在RAP治疗效果的对比中,伴有PED尤其是纤维血管性PED患者视力更差。因此,对OCT上伴有PED的RAP应该十分谨慎。此外,OCT还可以测量视网膜及脉络膜厚度变化以监测疾病的活动性及复发性^[27]。

4.4 OCTA

由于OCT和眼底血管造影无法分辨细小的CNV,因此临床上常导致分期不准确,如Ⅱ期RAP实则应是Ⅲ期RAP。OCTA是一种新兴的视网膜血管成像技术,其优势在于能够三维的观察视网膜内、视网膜下及脉络膜的异常血流信号。RAP的典型表现时横断面OCTA图像中的线状高流速结构和相对应冠状OCTA图像的簇状血管结构^[28]。Dansingani等^[29]发现,OCTA可发现1/3Ⅲ期RAP患眼中小的新生血管复合体。Tan等^[28]研究发现,临近在RAP病灶存在的强反射结构可能是迁移的RPE细胞,可能作为生长支架促进了疾病进展,为RAP的病理生理机制研究提供了新的思路。此外,OCTA影像特征对疾病的解剖及功能学预后有一定的预测作用,行抗VEGF治疗后,RAP病灶在OCTA上表现为高速流簇的大小和尺寸的缩小。Miere等^[30]进一步研究结果显示,治疗前OCTA显示有团状血流信号、病灶伴有脉络膜滋养血管的患者抗VEGF治疗后视力提高程度较大。但该研究样本量较小,仍需更多的多中心、大样本研究结果加以证实相关结论。

5 治疗

RAP对治疗的反应与疾病分期密切相关,目前尚无统一治疗方案。早期RAP对治疗反应较好,而晚期RAP则较差。

5.1 抗VEGF药物治疗

VEGF是一种可扩散的细胞因子,促进血管渗透性以及新生血管形成。抑制其表达是阻止CNV进展的有效方法。RAP发生与VEGF表达相关,抗VEGF药物治疗能够稳定患眼视力,解剖结构得以改善^[31-33]。目前用于治疗的抗VEGF药物主要有雷珠单抗和阿柏西普;其治疗方案有所不同,多为3+PRN。目前,玻璃体腔注射抗VEGF药物已广泛应用于RAP治疗,并显示出较好的治疗效果,尤其对Ⅰ、Ⅱ期患眼。患眼基线视力、病灶大小以及PED的存在是治疗效果的主要预测因素^[33,34]。

5.1.1 雷珠单抗 王怀华等^[35]研究发现,玻璃体腔注射雷珠单抗治疗RAP安全、有效,可促使患眼异常血管萎缩、渗漏停止、视网膜水肿消失,不同程度提高患眼视力。Kim等^[33]、Gharbiya等^[36]回顾性分析发现,单纯雷珠单抗玻璃体腔注射后,所有患眼3年内最佳矫正视力(BCVA)稳定或提高;69%的患眼3年内OCT检查无视网膜下液或FFA检查无荧光素渗漏。此项研究中,伴有PED与治疗BCVA具有极强的负

相关性,即PED的存在预示对治疗的高耐受性。Cho等^[34]研究发现,患眼单纯雷珠单抗治疗后前2年视力提高,但治疗后3年视力则出现下降。视觉灵敏度,病灶大小以及较小的基线均与治疗后视力相关;贝伐单抗与雷珠单抗治疗效果差异无统计学意义^[37]。

5.1.2 阿柏西普 Tsaousis等^[38]在一项阿柏西普治疗后的短期疗效观察中发现,所有患眼中心凹视网膜厚度下降,10/12患眼视力改善。目前缺少阿柏西普治疗RAP后的远期疗效观察。

5.2 光动力疗法(PDT)

抗VEGF药物治疗之前,PDT是治疗CNV的主要方法。虽然PDT可以有效封闭CNV,减轻或终止CNV的渗漏,但当光敏剂渗漏到视网膜,当被激活时可以引起视网膜光氧化损害。而且已经建立的视网膜-脉络膜循环对PDT反应差,因为PDT只能造成少量血栓,这些血凝块可能会在视网膜的高灌注压力下被溶解或者冲走。由于脉络膜的灌注压远低于视网膜,因此有学者认为PDT只对RAP的脉络膜成分有效^[11]。Seidel等^[39]研究认为,PDT可能对Ⅰ期RAP及伴有小的PED患眼有效;对于病变面积超过50%的患眼可能会引起RPE撕裂和视网膜瘢痕。一项评估PDT对RAP作用的研究发现,2年内21%的RAP患眼复发^[40]。目前不推荐PDT单独应用于RAP治疗。

5.3 联合治疗

单纯PDT后会引发炎症反应和VEGF的上调;PDT联合曲安奈德(TA)或抗VEGF药物则能够降低炎症反应,增强治疗效果,减少并发症。

5.3.1 PDT联合抗VEGF药物 PDT前先进行抗VEGF药物治疗可减轻视网膜内水肿,减少光敏剂向视网膜囊间的渗漏引起的光化学毒性。Seidel等^[40]研究发现,联合治疗后患眼平均视力提高(8.7±11.4)个字母;Ⅰ、Ⅱ期病变对治疗反应更好。Saito等^[41]对11只Ⅱ期和Ⅲ期RAP患眼进行联合治疗,发现除视力改善和视网膜厚度降低外,血管渗漏也得到完全解决。相比于单纯治疗,联合治疗能够降低抗VEGF药物的注射次数,远期疗效好,并发症少^[42,43]。

5.3.2 PDT联合TA TA同时具有抗炎和抗VEGF作用。相较于PDT联合抗VEGF药物治疗,PDT联合TA短期内视力可取得更明显的改善,注射次数较少;但视网膜渗漏未得到完全解决,且并发症增多^[44]。后Tenon囊下注射TA联合PDT治疗也能取得较好的疗效^[45]。

5.4 其他治疗

部分研究者采用手术去除RAP病灶滋养血管及新生血管,由于破坏的视网膜血供难以恢复,多数患眼视力未取得明显提升,且手术难度大、复发率高,一般不作为推荐方式。激光光凝是利用激光的热效应使光凝部位发生变性,从而破坏异常新生血管,这种治疗方式仅适用于病灶位于黄斑中心凹外的RAP。经瞳孔温热疗法治疗RAP可加速盘状瘢痕形成,效果较差^[46]。

5.5 治疗后相关并发症

5.5.1 RPE撕裂 RPE撕裂是AMD的严重并发症,也可在PDT或玻璃体腔注射药物后发生。AMD患眼雷珠单抗注射后其发生率为2%~6%,有血管性PED患眼达12%~25%;中心

凹发生撕裂后视力预后更差^[47]。RPE撕裂主要由于RPE下CNV收缩引起^[48]。有研究发现,RAP患眼若存在较薄的脉络膜和脱离高度较高的PED更易发生RPE撕裂^[49]。但由于RAP自然病程也可发生RPE撕裂,因此二者之间的具体关系尚不清楚。

5.5.2 GA RAP的GA发生率较高,大量软性及融合性玻璃膜疣的存在和较薄的脉络膜是其发生的危险因素^[50]。VEGF及其受体的表达对视网膜神经元起支持作用,抗VEGF药物治疗尤其是每月一次连续抗VEGF药物治疗会增加GA的发生率;联合治疗会增强正常脉络膜血管的缺血,也使得GA发生率增加^[50,51]。

此外,玻璃体腔注射TA可引起眼压升高、后发性白内障等并发症。

6 参考文献

- Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Ophthalmol*, 2010, 10: 31. DOI: [10.1186/1471-2415-10-31](https://doi.org/10.1186/1471-2415-10-31).
- Li M, Dolz-Marco R, Messinger JD, et al. Clinicopathologic correlation of anti-vascular endothelial growth factor-treated type 3 neovascularization in age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmology*, 2018, 125(2): 276-287. DOI: [10.1016/j.ophtha.2017.08.019](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.08.019).
- Rudnicka AR, Jarrar Z, Wormald R, et al. Age and gender variations in age-related macular degeneration prevalence in populations of European ancestry: a meta-analysis[J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(3): 571-580. DOI: [10.1016/j.ophtha.2011.09.027](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.09.027).
- Caramoy A, Ristau T, Lechanteur YT, et al. Environmental and genetic risk factors for retinal angiomatous proliferation[J]. *Acta Ophthalmol*, 2014, 92(8): 745-748. DOI: [10.1111/aos.12437](https://doi.org/10.1111/aos.12437).
- Hayashi H, Yamashiro K, Gotoh N, et al. CFH and ARMS2 variations in age-related macular degeneration, polypoidal choroidal vasculopathy, and retinal angiomatous proliferation[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(11): 5914-5919. DOI: [10.1167/iov.10-5554](https://doi.org/10.1167/iov.10-5554).
- Jabbarpoor Bonyadi MH, Yaseri M, Bonyadi M, et al. Association of ARMS2/LOC387715 A69S, CFH Y402H, and CFH I62V polymorphisms with retinal angiomatous proliferation compared with typical age-related macular degeneration: a meta-analysis[J]. *Int Ophthalmol*, 2017, 37(6): 1397-1409. DOI: [10.1007/s10792-016-0413-2](https://doi.org/10.1007/s10792-016-0413-2).
- Viola F, Massacesi A, Orzalesi N, et al. Retinal angiomatous proliferation: natural history and progression of visual loss[J]. *Retina*, 2009, 29(6): 732-739. DOI: [10.1097/IAE.0b013e3181a395cb](https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3181a395cb).
- Gross NE, Aizman A, Brucker A, et al. Nature and risk of neovascularization in the fellow eye of patients with unilateral retinal angiomatous proliferation[J]. *Retina*, 2005, 25(6): 713-718. DOI: [10.1097/00006982-200509000-00005](https://doi.org/10.1097/00006982-200509000-00005).
- Campa C, Harding SP, Pearce IA, et al. Incidence of neovascularization in the fellow eye of patients with unilateral retinal angiomatous proliferation[J]. *Eye (Lond)*, 2010, 24(10): 1585-1589. DOI: [10.1038/eye.2010.88](https://doi.org/10.1038/eye.2010.88).
- Mcbain VA, Kumari R, Townend J, et al. Geographic atrophy in retinal angiomatous proliferation[J]. *Retina*, 2011, 31(6): 1043-1052. DOI: [10.1097/IAE.0b013e3181fe54c7](https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3181fe54c7).
- Tsai ASH, Cheung N, Gan ATL, et al. Retinal angiomatous proliferation[J]. *Surv Ophthalmol*, 2017, 62(4): 462-492. DOI: [10.1016/j.survophthal.2017.01.008](https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2017.01.008).
- Yannuzzi LA, Negrao S, Iida T, et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration[J]. *Retina*, 2001, 21(5): 416-434. DOI: [10.1097/00006982-200110000-00003](https://doi.org/10.1097/00006982-200110000-00003).
- Gass 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[J]. *Retina*, 2003, 23(6): 741-751. DOI: [10.1097/00006982-200312000-00001](https://doi.org/10.1097/00006982-200312000-00001).
- Freund KB, Ho IV, Barbazetto IA, et al. Type 3 neovascularization: the expanded spectrum of retinal angiomatous proliferation[J]. *Retina*, 2008, 28(2): 201-211. DOI: [10.1097/IAE.0b013e3181669504](https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3181669504).
- Skalet AH, Miller AK, Klein ML, et al. Clinicopathologic correlation of retinal angiomatous proliferation treated with ranibizumab[J]. *Retina*, 2017, 37(8): 1620-1624. DOI: [10.1097/IAE.0000000000001672](https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001672).
- Ravera V, Bottoni F, Giani A, et al. Retinal angiomatous proliferation diagnosis: a multiimaging approach[J]. *Retina*, 2016, 36(12): 2274-2281. DOI: [10.1097/IAE.0000000000001152](https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001152).
- Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, et al. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON[J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(11): 2292-2299. DOI: [10.1016/j.ophtha.2013.03.046](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.03.046).
- 杨帆, 窦宏亮. 视网膜血管瘤样增生的研究概况[J]. *国外医学眼科学分册*, 2005, 29(4): 252-255. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2005.04.011](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2005.04.011).
- Yang F, Dou HL. Review of retinal angiomatous proliferation[J]. *Int Rev Ophthalmol*, 2005, 29(4): 252-255. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2005.04.011](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2005.04.011).
- Su D, Lin S, Phasukkijwatana N, et al. An updated staging system of type 3 neovascularization using spectral domain optical coherence tomography[J]. *Retina*, 2016, 36 Suppl 1: S40-49. DOI: [10.1097/IAE.0000000000001268](https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001268).
- Amarakoon S, de Jong JH, Braaf B, et al. Phase-resolved doppler optical coherence tomographic features in retinal angiomatous proliferation[J]. *Am J Ophthalmol*, 2015, 160(5): 1044-1054. DOI: [10.1016/j.ajo.2015.07.026](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.07.026).
- Yannuzzi LA, Freund KB, Takahashi BS. Review of retinal angiomatous proliferation or type 3 neovascularization[J]. *Retina*, 2008, 28(3): 375-384. DOI: [10.1097/IAE.0b013e3181619c55](https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3181619c55).
- 徐海峰, 徐怡婷, 白曜, 等. 视网膜血管瘤样增生的眼底影像检查特征[J]. *中华眼底病杂志*, 2012, 28(4): 401-403. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2012.04.022](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2012.04.022).
- Xu HF, Xu YT, Bai Y, et al. Fundus imaging features of retinal angiomatous proliferation[J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2012, 28(4): 401-403. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2012.04.022](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2012.04.022).
- Rouvas AA, Papakostas TD, Ntouraki A, et al. Angiographic and OCT features of retinal angiomatous proliferation[J]. *Eye (Lond)*, 2012, 24(11): 1633-1642. DOI: [10.1038/eye.2010.134](https://doi.org/10.1038/eye.2010.134).
- 杨丽红, 王光璐, 田蓓, 等. 视网膜血管瘤样增生的眼底影像特征[J]. *中华眼底病杂志*, 2011, 27(6): 584-586. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2011.06.020](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2011.06.020).
- Yang LH, Wang GL, Tian B, et al. Fundus imaging features of retinal angiomatous proliferation[J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2011, 27(6): 584-586. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2011.06.020](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2011.06.020).
- Scott AW, Bressler SB. Retinal angiomatous proliferation or retinal anastomosis to the lesion[J]. *Eye (Lond)*, 2010, 24(3): 491-496. DOI: [10.1038/eye.2009.311](https://doi.org/10.1038/eye.2009.311).
- Lim EH, Han JI, Kim CG, et al. Characteristic findings of optical coherence tomography in retinal angiomatous proliferation[J]. *Korean J Ophthalmol*, 2013, 27(5): 351-360. DOI: [10.3341/kjo.2013](https://doi.org/10.3341/kjo.2013).

27.5.351.

- [27] Kim YK, Park SJ, Woo SJ, et al. Choroidal thickness change after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment in retinal angiomatous proliferation and its recurrence[J]. *Retina*, 2016, 36(8): 1516-1526. DOI: [10.1097/IAE.0000000000000952](https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000952).
- [28] Tan ACS, Dansingani KK, Yannuzzi LA, et al. Type 3 neovascularization imaged with cross-sectional and en face optical coherence tomography angiography[J]. *Retina*, 2017, 37(2): 234-246. DOI: [10.1097/IAE.0000000000001343](https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001343).
- [29] Dansingani KK, Naysan J, Freund KB. En face OCT angiography demonstrates flow in early type 3 neovascularization (retinal angiomatous proliferation)[J]. *Eye (Lond)*, 2015, 29(5): 703-706. DOI: [10.1038/eye.2015.27](https://doi.org/10.1038/eye.2015.27).
- [30] 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[J]. *Retina*, 2017, 37(10): 1873-1879. DOI: [10.1097/IAE.0000000000001447](https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001447).
- [31] Haq A, Kapoor B, Logendran M, et al. Successful treatment of retinal angiomatous proliferation with intravitreal triamcinolone and ranibizumab injections in a 67-year-old male[J]. *Ophthalmology*, 2014, 5(3): 392-399. DOI: [10.1159/000369611](https://doi.org/10.1159/000369611).
- [32] Donati G, Pournaras CJ. Ranibizumab treatment for retinal angiomatous proliferation lesions: a case report with life-long expectancy (seven years) follow-up[J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2015, 232(4): 570-572. DOI: [10.1055/s-0034-1396332](https://doi.org/10.1055/s-0034-1396332).
- [33] Kim JM, Kim JH, Chang YS, et al. Treatment of bilateral retinal angiomatous proliferation with anti-vascular endothelial growth factor: 12-month outcome[J]. *Korean J Ophthalmol*, 2017, 31(3): 240-248. DOI: [10.3341/kjo.2016.0026](https://doi.org/10.3341/kjo.2016.0026).
- [34] 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[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2016, 254(1): 23-30. DOI: [10.1007/s00417-015-2993-3](https://doi.org/10.1007/s00417-015-2993-3).
- [35] 王怀华, 王敏, 徐楠楠, 等. 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗视网膜血管瘤样增生疗效观察[J]. *中华眼底病杂志*, 2014, 30(5): 466-469. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2014.05.009](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2014.05.009).
- Wang HH, Wang M, Xu LL, et al. Effect observation of intravitreal injection of ranibizumab for retinal angiomatous proliferation[J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2014, 30(5): 466-469. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2014.05.009](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2014.05.009).
- [36] Gharbiya M, Parisi F, Cruciani F, et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor for retinal angiomatous proliferation in treatment-naïve eyes: long-term functional and anatomical results using a modified PrONTO-style regimen[J]. *Retina*, 2014, 34(2): 298-305. DOI: [10.1097/IAE.0b013e3182979e62](https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3182979e62).
- [37] Hufendiek K, Hufendiek K, Panagakis G, et al. Visual and morphological outcomes of bevacizumab (Avastin(R)) versus ranibizumab (Lucentis(R)) treatment for retinal angiomatous proliferation[J]. *Int Ophthalmol*, 2012, 32(3): 259-268. DOI: [10.1007/s10792-012-9562-0](https://doi.org/10.1007/s10792-012-9562-0).
- [38] Tsaousis KT, Konidaris VE, Banerjee S, et al. Intravitreal aflibercept treatment of retinal angiomatous proliferation: a pilot study and short-term efficacy[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015, 253(4): 663-665. DOI: [10.1007/s00417-014-2835-8](https://doi.org/10.1007/s00417-014-2835-8).
- [39] Seidel G, Werner C, Weger M, et al. Combination treatment of photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal ranibizumab in patients with retinal angiomatous proliferation[J]. *Acta Ophthalmol*, 2013, 91(6): 482-485. DOI: [10.1111/aos.12111](https://doi.org/10.1111/aos.12111).
- [40] Silva RM, Cachulo ML, Figueira J, et al. Chorioretinal anastomosis and photodynamic therapy: a two-year follow-up study[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2007, 245(8): 1131-1139. DOI: [10.1007/s00417-006-0532-y](https://doi.org/10.1007/s00417-006-0532-y).
- [41] Saito M, Shiragami C, Shiraga F, et al. Combined intravitreal bevacizumab and photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation[J]. *Am J Ophthalmol*, 2008, 146(6): 935-941. DOI: [10.1016/j.ajo.2008.06.033](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2008.06.033).
- [42] Rouvas AA, Chatziralli IP, Theodosiadis PG, et al. Long-term results of intravitreal ranibizumab, intravitreal ranibizumab with photodynamic therapy, and intravitreal triamcinolone with photodynamic therapy for the treatment of retinal angiomatous proliferation[J]. *Retina*, 2012, 32(6): 1181-1189. DOI: [10.1097/IAE.0b013e318235d8ce](https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e318235d8ce).
- [43] Viola F, Mapelli C, Villani E, et al. Sequential combined treatment with intravitreal bevacizumab and photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation[J]. *Eye (Lond)*, 2010, 24(8): 1344-1351. DOI: [10.1038/eye.2010.33](https://doi.org/10.1038/eye.2010.33).
- [44] Rouvas AA, Papakostas TD, Vavvas D, et al. Intravitreal ranibizumab, intravitreal ranibizumab with PDT, and intravitreal triamcinolone with PDT for the treatment of retinal angiomatous proliferation: a prospective study[J]. *Retina*, 2009, 29(4): 536-544. DOI: [10.1097/IAE.0b013e318196b1de](https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e318196b1de).
- [45] Nakano S, Honda S, Oh H, et al. Effect of photodynamic therapy (PDT), posterior subtenon injection of triamcinolone acetate with PDT, and intravitreal injection of ranibizumab with PDT for retinal angiomatous proliferation[J]. *Clin Ophthalmol*, 2012, 6: 277-282. DOI: [10.2147/OPHT.S29718](https://doi.org/10.2147/OPHT.S29718).
- [46] 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[J]. *Arch Ophthalmol*, 2005, 123(12): 1644-1650. DOI: [10.1001/archoph.123.12.1644](https://doi.org/10.1001/archoph.123.12.1644).
- [47] Fujii A, Imai H, Kanai M, et al. Effect of intravitreal aflibercept injection for age-related macular degeneration with a retinal pigment epithelial tear refractory to intravitreal ranibizumab injection[J]. *Clin Ophthalmol*, 2014, 8: 1199-1202. DOI: [10.2147/OPHT.S65810](https://doi.org/10.2147/OPHT.S65810).
- [48] Krebs I, Krepler K, Stolba U, et al. Retinal angiomatous proliferation: combined therapy of intravitreal triamcinolone acetate and PDT versus PDT alone[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008, 246(2): 237-243. DOI: [10.1007/s00417-007-0651-0](https://doi.org/10.1007/s00417-007-0651-0).
- [49] Cho HJ, Kim HS, Yoo SG, et al. Retinal pigment epithelial tear after intravitreal ranibizumab treatment for retinal angiomatous proliferation[J]. *Am J Ophthalmol*, 2015, 160(5): 1000-1005. DOI: [10.1016/j.ajo.2015.07.023](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.07.023).
- [50] Sutter FK, Kurz-Levin MM, Fleischhauer J, et al. Macular atrophy after combined intravitreal triamcinolone acetate (IVTA) and photodynamic therapy (PDT) for retinal angiomatous proliferation (RAP)[J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2006, 223(5): 376-378. DOI: [10.1055/s-2006-926564](https://doi.org/10.1055/s-2006-926564).
- [51] Baek J, Lee JH, Kim JY, et al. Geographic Atrophy and Activity of Neovascularization in Retinal Angiomatous Proliferation[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(3): 1500-1505. DOI: [10.1167/iovs.15-18837](https://doi.org/10.1167/iovs.15-18837).

(收稿日期: 2017-11-07)
(本文编辑: 江影)