

视网膜大动脉瘤治疗进展

常鲁,何唯,徐鑫彦,张杰,高荣玉,黄旭东

引用:常鲁,何唯,徐鑫彦,等. 视网膜大动脉瘤治疗进展. 国际眼科杂志 2021;21(5):823-826

作者单位:(261000) 中国山东省潍坊市,潍坊眼科医院

作者简介:常鲁,男,硕士,住院医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:黄旭东,男,硕士,主任医师,研究方向:眼底病、白内障。HXD3333@163.com

收稿日期:2020-03-10 修回日期:2021-03-25

摘要

视网膜大动脉瘤(RAM)又称孤立性大动脉瘤,是一种获得性的视网膜血管异常,其特征是后极部视网膜小动脉呈梭形或圆形扩张,形成一个或多个大动脉瘤,大多数动脉瘤位于视网膜颞侧血管上,临床上早期多无症状,若瘤体破裂出血累及黄斑可出现突然发生的中心暗点和视力下降,出血可位于玻璃体腔、玻璃体后界膜下、视网膜内界膜下、视网膜内和视网膜下等部位。针对RAM的治疗方法有视网膜激光光凝术、玻璃体切除手术、玻璃体内或视网膜内注射组织纤溶酶原激活物、抗VEGF治疗等。本文结合国内外研究的最新进展,对RAM的治疗方法进行讨论和展望。

关键词:视网膜大动脉瘤;视网膜激光光凝;抗VEGF;组织型纤溶酶原激活剂;玻璃体切除

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.5.15

Research progress in the treatment of retinal arterial macroaneurysm

Lu Chang, Wei He, Xin-Yan Xu, Jie Zhang, Rong-Yu Gao, Xu-Dong Huang

Weifang Eye Hospital, Weifang 261000, Shandong Province, China

Correspondence to: Xu - Dong Huang. Weifang Eye Hospital, Weifang 261000, Shandong Province, China. HXD3333@163.com

Received:2020-03-10 Accepted:2021-03-25

Abstract

• The retinal arterial macroaneurysm, also known as isolated aneurysm, is an acquired retinal vascular abnormality, which is characterized by fusiform or circular dilatation of the posterior polar retinal arteries, forming one or more aneurysms. Most of aneurysms are located on the temporal vessels of the retina. There are no clinical symptoms in the early stage. If the tumor ruptures and hemorrhage involving the macula, may suddenly appear central dark spots and vision loss. The hemorrhage may be located in the vitreous cavity, under the posterior vitreous boundary membrane, under the retinal inner

boundary membrane, and subretinal region. Treatments for RAM include retinal laser photocoagulation, vitrectomy, intravitreal or intraretinal injection of tissue plasminogen activator, and anti-VEGF agent. In this paper, the latest research progress in the treatment of RAM is discussed and prospected.

• **KEYWORDS:** retinal arterial macroaneurysm; retinal laser photocoagulation; anti-VEGF; tissue type plasminogen activator; vitrectomy

Citation: Chang L, He W, Xu XY, et al. Research progress in the treatment of retinal arterial macroaneurysm. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(5):823-826

0 引言

视网膜大动脉瘤(retinal arterial macroaneurysm, RAM)由Robertson^[1]于1973年首次报道,当前越来越多的学者对这一疾病展开研究,其确切发病机制尚不清楚,可能和高血压、动脉血管硬化等全身疾病有关,好发于视网膜中央动脉颞侧第1~3分支上^[2]。该病临床表现多样,患者可因瘤体破裂出血导致视力下降来就诊,也可因RAM伴血管渗出、黄斑水肿导致视力逐渐下降,也有少数无自觉症状仅在查体时发现。临床上缺乏有效的药物治疗方法,虽然随着诊断水平及治疗水平提高,但因此病临床表现多样,个体化治疗方案也不尽相同。

1 RAM 流行病学

RAM常被认为视网膜动脉获得性、局灶性扩张,通常发生在视网膜中央动脉的1~3分支^[3],并且常发生在视网膜动静脉交叉处^[4-5]。RAM常常是孤立的、单眼发病,15%~20%患者中可发现多个瘤体,双眼发病的患者约10%^[6],视网膜动静脉交叉处动脉血管缺乏血管外膜层结构支持,所以此处易于出现动脉血管膨隆^[5]。RAM常见于老年女性,文献报道发病年龄大多数在66~74岁,女性占70%,约75%的患者有高血压病史^[7-8],动脉硬化、高血脂及环境因素也可能是RAM的发病因素^[3]。

2 RAM 发病机制

RAM发病机制目前还没有完全阐明,但大多数学者认为RAM发生于视网膜动脉壁的薄弱处,动脉粥样硬化和老化是其重要原因。随着年龄的增长,血管肌肉层的衰老导致血管壁变薄和纤维化,从而导致动脉壁弹性降低^[7]。所以当血管内压力高的时候就会促使薄弱处的血管膨隆,故高血压的患者更容易患RAM^[7,9]。有学者提出血管老化引起广泛的血管弹性降低和局部某个部位的血管膨隆相矛盾,有组织学研究,视网膜动脉瘤体的位置经常发现有血栓和胆固醇结晶,可能是这些部位首先出现了血栓形成导致血管内压力进一步增大,引起局部血管膨隆^[1]。有专家认为视网膜血管局部血栓形成,局部缺血,

导致血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的分泌增多,进一步导致血管通透性增加和视网膜动脉扩张^[10],所以RAM在活动期出现的血管渗漏、黄斑水肿及积液,可能与VEGF水平升高有关。

3 RAM临床特点

RAM临床表现多样并且经常被忽略,常常被误诊为年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)、玻璃体积血、视网膜分支静脉阻塞等。一项回顾性研究显示,视网膜大动脉的误诊率高达75%^[5],Cahuzac等^[9]的研究结果显示,14例RAM中,只有4例在第1次就诊中得到了正确的诊断,误诊率高达72%。临床上,RAM破裂导致的视网膜出血,出血位置多变,包括视网膜下、视网膜内、视网膜前和玻璃体腔^[4,11]。临床上RAM病变可分为3期:稳定期:眼底仅能看到动脉瘤,一般不影响视力;代偿失调期:瘤壁及周围毛细血管扩张、血浆漏出、脂质渗出,此种为慢性代偿失调,另一些病例则为动脉瘤突然破裂出血,为急性代偿失调;愈合期:此时动脉瘤机化萎缩可自然缓解。

4 RAM治疗

4.1 激光治疗RAM 视网膜激光光凝可以促进瘤体内血液的凝固,使视网膜内血管收缩、管壁机化,促进瘤体萎缩、出血吸收且避免反复出血的危险。如果动脉瘤部位距离黄斑较近,瘤体周围出血、水肿、渗出严重威胁视力,并且屈光间质清楚应尽早行视网膜激光治疗,使视网膜出血及水肿吸收,提高视力。目前对RAM激光光凝方法的治疗没有统一的标准,有些学者建议直接进行瘤体光凝,但有些学者建议光凝瘤体周围,不能直接光凝瘤体以免引起动脉栓塞及瘤体破裂出血等并发症。也可分次进行激光治疗,先围绕瘤体行激光光凝,形成一个包围区,1wk后再光凝瘤体从而避免了直接光凝瘤体可能导致的动脉闭塞及瘤体破裂而出现的出血风险,同时减少向黄斑方向的液体渗漏。根据瘤体的部位、屈光间质情况选用不同波长激光对瘤体及其周围进行激光光凝。黄光可被血红蛋白大量吸收,不被叶黄素吸收,对于靠近黄斑区的动脉瘤可选用黄光减少对视网膜内层的损伤;红光不被血红蛋白吸收、穿透力强等特点,当屈光间质混浊或视网膜浅层大出血时选用红光治疗。傅宏等^[12]研究纳入了16例诊断为RAM的患者,瘤体周围均出现了不同程度的出血、水肿及渗出,并且累及黄斑区,所有患者均行视网膜激光治疗,12例瘤体完全萎缩,无荧光素渗漏,4例瘤体变小仍有渗漏,继而再次给予了激光治疗瘤体,其中2例完全萎缩,2例因反复出血遮挡激光施行。有学者报道了另一种光凝方法,称为亚阈值激光^[13],亚阈值激光治疗的目的是通过降低激光照射来减少传统激光的并发症,对9例接受亚阈值激光治疗RAM并发症的患者进行的一项研究显示,所有患者瘤体周围的渗漏都消失了,且最佳矫正视力(best-corrected visual acuity, BCVA)有所提高,同时没有出现视网膜小动脉阻塞、视网膜渗出、出血等并发症。

4.2 玻璃体腔注射抗VEGF药物治疗RAM 研究表明视网膜动脉瘤患者的眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)检查中能看见瘤体周围的毛细血管扩张渗漏、无灌注区、微动脉瘤形成及动脉侧支循环障碍等血-视网膜屏障异常的改变^[14]。VEGF所介导的信号级

联通路可以调控血管内皮细胞的增值、迁移、存活,控制新生血管增生,使血管通透性增强,导致组织水肿及炎症,因此抗VEGF药物治疗可通过调控血-视网膜屏障通透性,抑制新生血管形成,使新生血管萎缩,减少毛细血管扩张渗漏,从而达到促进视网膜内渗液吸收和改善黄斑水肿的目的^[15];此外抗VEGF药物可能改变凝血和纤溶的平衡,促进视网膜出血的清除。Pichi等^[10]对伴有渗出或浆液性黄斑水肿的RAM患者,每3mo玻璃体内注射贝伐单抗1次,在第6wk(2次注射后)观察到94%的RAM闭塞萎缩,100%的患者在最后一次贝伐单抗注射4wk后黄斑水肿完全消退。因此玻璃体内注射抗VEGF药物可以治疗RAM导致的黄斑水肿。

4.3 抗VEGF联合激光治疗RAM RAM可并发黄斑水肿及渗出,由于黄斑区色素改变或形成视网膜前膜和有毒性作用的血红蛋白和铁离子,可能导致永久性的视觉损害,而仅靠激光封闭瘤体对已出现的黄斑区水肿及渗出的吸收作用较慢^[16]。而激光联合抗VEGF药物则能同时促进积血和水肿的吸收。王璞等^[17]对9例RAM所致的不同程度的视网膜出血或玻璃体积血,玻璃体内注射抗VEGF药物1wk后行RAM光凝治疗,先对瘤体周围的出血、渗出区进行光凝,间隔1wk后用低能量、小光斑直接光凝瘤体。6例瘤体萎缩变小,另外3例瘤体变小,但晚期有荧光渗漏,因此给予再次激光治疗。所有病例黄斑水肿均好转,视网膜出血、渗出等明显改善。Chen等^[18]也认为激光联合玻璃体腔内注射抗VEGF可促进RAM所致的黄斑水肿及渗出的吸收、有效减轻黄斑中心凹厚度,提高患者视力。

4.4 玻璃体切除联合内界膜剥除治疗RAM 黄斑部视网膜内界膜下出血不仅直接遮挡视力,而且含铁血黄素及炎性细胞的对视网膜有毒性作用,若积血长时间不吸收,则对视网膜光感受器细胞造成永久性的损伤^[19-20]。内界膜下的出血往往因为出血遮挡阻碍视网膜激光的施行,可以通过玻璃体切除联合内界膜剥除的方法清除积血。有研究认为玻璃体积血3mo不能吸收,应行经睫状体平坦部玻璃体切除手术治疗^[21]。但也有学者认为应在玻璃体积血早期行玻璃体切除手术,有助于尽早清除视网膜前积血,提高视力及恢复黄斑区功能^[22]。张军等^[23]对3例RAM所致的内界膜下出血且伴有不同程度晶状体混浊的患者行玻璃体切除、内界膜剥除、激光光凝瘤体联合白内障摘除手术,术后平均随访2mo,发现瘤体萎缩,视力均不同程度提高。剥除大动脉瘤及其出血区周围适当范围的内界膜,能有效防止黄斑皱褶及增生性玻璃体视网膜病变的发生,但应注意大范围剥除内界膜可能会导致视网膜裂孔^[24]。

4.5 玻璃体切除联合视网膜激光治疗RAM 若RAM破裂引起玻璃体积血,眼底内窥不清,则造成诊断困难,若玻璃体积血长时间不吸收则可行玻璃体切除手术清除积血达到诊断及治疗的目的。玻璃体积血在玻璃体切除手术中被清除后可以直观地发现RAM瘤体位置,评判出血、渗出的程度和位置,术中可灵活进行视网膜激光、抗VEGF等治疗。毛新帮等^[25]对12例不明原因玻璃体积血患者行玻璃体切除手术,术中用532激光行激光光凝封闭瘤体周围滋养血管促使瘤体萎缩。术后随访中所有病例瘤体周

围出血消退,瘤体萎缩,无复发破裂出血,视力均有不同程度提高。

4.6 玻璃体腔注射组织纤溶酶原激活剂治疗 RAM RAM 破裂可至视网膜深层出血或视网膜下出血,是引起视网膜下瘢痕及损害视力的重要因素,因此尽早清除视网膜下积血有利于视功能的提高。但是清除视网膜下积血难度较大,手术机械性清除视网膜下积血常需要大的视网膜切口,手术操作难度大,术中易出血,对黄斑功能损坏较大,若将凝缩血凝块强行取出,将会损伤与血凝块黏连紧密的感光细胞造成不可逆的视力损害^[26]。组织纤溶酶原激活剂(tissue plasminogen activator, t-PA)通过克隆和表达人 t-PA 基因得到一种丝氨酸类蛋白酶,能特异地激活血栓中的纤溶酶原变成纤溶酶,纤溶酶溶解纤维蛋白致血栓溶解^[27]。t-PA 分子大小为 70kD,视网膜孔径约 50~60kD,有动物试验研究发现注射到玻璃体腔中的 t-PA 分子不能穿透内界膜到达视网膜下间隙^[28]。但 Kokame^[29]通过玻璃体腔注射 t-PA 及惰性气体 SF₆ 治疗 2 例 RAM 所致的视网膜下出血,均在注药后第 1d 出现了玻璃体积血,且在出血后 1mo 行玻璃体切除手术时发现视网膜下积血均减少,说明 t-PA 可以穿过视网膜到达视网膜下,但具体机制还不清楚。

4.7 玻璃体切除及视网膜下注射 t-PA 联合气体填充治疗 RAM 近年来很多学者认为玻璃体切除联合惰性气体或空气注入玻璃体腔及视网膜下注射 t-PA 是治疗视网膜下出血的有效方式^[30-31]。视网膜下注射 t-PA 的优势在于将药物直接导入病灶部位达到溶解积血的目的,气体的作用则是机械的顶压,将黄斑下出血驱逐至远离黄斑的地方来减少积血对黄斑的损伤。Kimura 等^[32]对 15 例黄斑下出血的患者采用了玻璃体切除术、视网膜下注射 t-PA 及空气填充玻璃体腔的手术方式,并对伴有黄斑区水肿的患者行玻璃体腔注射抗 VEGF 治疗,平均随访了 9.4±3.1mo,发现所有患者黄斑下出血均出现移位和减少。因此 Kimura 等^[32]认为视网膜下注射 t-PA 能有效溶解视网膜下的出血,同时玻璃体腔气体填充顶压作用能有效移位视网膜下积血,所有患者均未出现并发症。虽然该病例观察的是息肉状脉络膜血管病变 (polypoidal choroidalvasculopathy, PCV) 所致的视网膜下出血,但可以得出 t-PA 对于清除视网膜下积血疗效显著。Inoue 等^[24]对 22 例 RAM 破裂导致的视网膜下积血采用玻璃体切除联合视网膜下注射 t-PA,10 例患者术后 1mo 黄斑下积血完全吸收,其中有 3 眼视网膜下出血时间较长已呈黄灰色组织肿块,但术后这些陈旧性积血也明显减少吸收。术后 1mo 所有患者 BCVA 均有提高,有 2 例在术后出现了玻璃体积血,其中 1 例行二次玻璃体切除手术,其余病例均未出现明显并发症。由此证明玻璃体切除及视网膜下注射 t-PA 和气体填充能有效治疗 RAM 导致的视网膜下出血,且有报道曾与 ARMD 患者相比,RAM 患者的视觉效果更好^[33],这可能与 ARMD 是一种黄斑区结构的衰老性改变有关。尽管视网膜下注射 t-PA 会使其直达病灶、作用更充分,但也可能会产生视网膜脱离、玻璃体积血、复发性黄斑下出血等并发症^[34]。

5 问题及展望

RAM 的发病机制及自然演变过程仍需进一步研究,

由于 RAM 表现多样,目前 RAM 的治疗方法较为多样,但仍然需要更大数量的随机对照试验,找出不同时期、不同表现方式的 RAM 的最佳治疗方案,为此类患者提供更标准以及经济有效的治疗。

参考文献

- Robertson DM. Macroaneurysms of the retinal arteries. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1973;77(1):55-67
- 董淑倩, 李秋明. 视网膜大动脉瘤的多模式眼底影像特征. *中华实验眼科杂志* 2018;36(1):46-50
- Hughes EL, Dooley IJ, Kennelly KP, et al. Angiographic features and disease outcomes of symptomatic retinal arterial macroaneurysms. *Albrecht Von Graefes Arch Fur Klinische Und Exp Ophthalmol* 2016;254(11):2203-2207
- Rajabian F, Arrigo A, Grazioli A, et al. Retinal arterial macroaneurysm associated with macular pucker. *Eur J Ophthalmol* 2020;30(5):74-78
- Lei JQ, Durbin MK, Shi Y, et al. Repeatability and reproducibility of superficial macular retinal vessel density measurements using optical coherence tomography angiography en face images. *JAMA Ophthalmol* 2017;135(10):1092-1098
- Sonmez K, Ozturk F, Ozcan PY. Treatment of multilevel macular hemorrhage secondary to retinal arterial macroaneurysm with submacular tissue plasminogen activator. *Eur J Ophthalmol* 2012;22(6):1026-1031
- Shen CY, Yan S, Du M, et al. Assessment of capillary dropout in the superficial retinal capillary plexus by optical coherence tomography angiography in the early stage of diabetic retinopathy. *BMC Ophthalmol* 2018;18(1):113
- Panton RW, Goldberg MF, Farber MD. Retinal arterial macroaneurysms: risk factors and natural history. *Br J Ophthalmol* 1990;74(10):595-600
- Cahuzac A, Scemama C, Mauget-Faÿsse M, et al. Retinal arterial macroaneurysms: clinical, angiographic, and tomographic description and therapeutic management of a series of 14 cases. *Eur J Ophthalmol* 2016;26(1):36-43
- Pichi F, Morara M, Torrazza C, et al. Intravitreal bevacizumab for macular complications from retinal arterial macroaneurysms. *Am J Ophthalmol* 2013;155(2):287-294
- Gedik S, Gür S, Yilmaz G, et al. Retinal arterial macroaneurysm rupture following fundus fluorescein angiography and treatment with Nd:YAG laser membranectomy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2007;38(2):154-156
- 傅宏, 黎国英, 袁士仿, 等. 视网膜激光光凝治疗视网膜大动脉瘤效果的临床观察. *黑龙江医药科学* 2013;36(1):103-104
- Brown DM, Sobol WM, Folk JC, et al. Retinal arteriolar macroaneurysms: long-term visual outcome. *Br J Ophthalmol* 1994;78(7):534-538
- Hufendiek K, Hufendiek K, Panagakis G, et al. Visual and morphological outcomes of bevacizumab (Avastin®) versus ranibizumab (Lucentis®) treatment for retinal angiomatous proliferation. *Int Ophthalmol* 2012;32(3):259-268
- Cho HJ, Rhee TK, Kim HS, et al. Intravitreal bevacizumab for symptomatic retinal arterial macroaneurysm. *Am J Ophthalmol* 2013;155(5):898-904
- Khadka D, Bhandari S, Bajimaya S, et al. Nd:YAG laser hyaloidotomy in the management of Premacular Subhyaloid Hemorrhage. *BMC Ophthalmol* 2016;16:41
- 王璞, 邢怡桥, 陈长征, 等. 雷珠单抗玻璃体注射联合激光治疗视网膜大动脉瘤. *国际眼科杂志* 2014;14(5):945-947
- Chen YY, Lin LY, Chang PY, et al. Laser and anti-vascular

endothelial growth factor agent treatments for retinal arterial macroaneurysm. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2017;6(5):444-449

19 Stanescu-Segall D, Balta F, Jackson TL. Submacular hemorrhage in neovascular age - related macular degeneration; a synthesis of the literature. *Surv Ophthalmol* 2016;61(1):18-32

20 Kim JH, Chang YS, Kim JW, et al. Characteristics of submacular hemorrhages in age-related macular degeneration. *Optom Vis Sci* 2017;94(5):556-563

21 Malik FF, Poulaki V. Management of submacular hemorrhage. *Int Ophthalmol Clin* 2014;54(2):51-59

22 Wu TT, Chuang CT, Sheu SJ, et al. Non-vitreomizing vitreous surgery for premacular haemorrhage. *Acta Ophthalmol* 2011; 89(2):194-197

23 张军, 程湧, 梁建宏, 等. 25G 玻璃体切割手术治疗视网膜大动脉瘤内界膜下出血三例. *中华眼底病杂志* 2017;33(4):409-410

24 Inoue M, Shiraga F, Shirakata Y, et al. Subretinal injection of recombinant tissue plasminogen activator for submacular hemorrhage associated with ruptured retinal arterial macroaneurysm. *Albrecht Von Graefes Arch Fur Klinische Und Exp Ophthalmol* 2015; 253(10):1663-1669

25 毛新帮, 游志鹏, 赵菊莲. 表麻下应用 25G 玻璃体切割治疗合并玻璃体积血视网膜大动脉瘤. *中国实用眼科杂志* 2013;31(4):451-453

26 Kunavisarut P, Thithuan T, Patikulsila D, et al. Submacular hemorrhage: visual outcomes and prognostic factors. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2018;7(2):109-113

27 安广琪, 金学民, 戴方方, 等. 组织型纤溶酶原激活剂在黄斑下出血治疗中的应用. *中华眼外伤职业眼病杂志* 2020;42(3):237-240

28 Kamei M, Misono K, Lewis H. A study of the ability of tissue plasminogen activator to diffuse into the subretinal space after intravitreal injection in rabbits. *Am J Ophthalmol* 1999;128(6):739-746

29 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

30 van Zeeburg EJ, van Meurs JC. Literature review of recombinant tissue plasminogen activator used for recent - onset submacular hemorrhage displacement in age - related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2013;229(1):1-14

31 Waizel M, Todorova MG, Kazerounian S, et al. Efficacy of vitrectomy combined with subretinal recombinant tissue plasminogen activator for subretinal versus subpigment epithelial versus combined hemorrhages. *Ophthalmologica* 2016;236(3):123-132

32 Kimura S, Morizane Y, Hosokawa M, et al. Submacular hemorrhage in polypoidal choroidal vasculopathy treated by vitrectomy and subretinal tissue plasminogen activator. *Am J Ophthalmol* 2015;159(4):683-689

33 Wu TT, Sheu SJ. Intravitreal tissue plasminogen activator and pneumatic displacement of submacular hemorrhage secondary to retinal artery macroaneurysm. *J Ocul Pharmacol Ther* 2005;21(1):62-67

34 Hillenkamp J, Surguch V, Framme C, et al. Management of submacular hemorrhage with intravitreal versus subretinal injection of recombinant tissue plasminogen activator. *Albrecht Von Graefes Arch Fur Klinische Und Exp Ophthalmol* 2010;248(1):5-11