中山大学 中山眼科中心 ZHONGSHAN OPHTHALMIC CENTER, SUN YAT-SEN UNIVERSITY

全文收录于 Lighthouse Scholar

眼科学报

官网：journal.gzzoc.org.cn



doi: 10.12419/25050201
View this article at: https://doi.org/10.12419/25050201

• 综　述 •

新生血管性年龄相关性黄斑变性相关的黄斑下出血治疗方案的研究进展

黎明明 综述，岑志敏，张 皇，苏定旺 审校

(中山市第六人民医院, 中山市火炬开发区人民医院眼科, 中山 528437)

文章亮点

1. 关键发现

• 本文系统综述新生血管性年龄相关性黄斑变性（neovascular age-related macular degeneration, nAMD）继发黄斑下出血（submacular hemorrhage, SMH）的治疗，并无统一的“最优方案”，其核心在于基于 SMH 特征（大小、病程）的个体化治疗决策。关键结论包括以下几点：1）对于大范围、病程短（≤14 d）的 SMH，积极的手术干预[玻璃体切割术 (pars plana vitrectomy, PPV)]联合视网膜下注射组织纤溶酶原激活物（tissue plasminogen activator, tPA）及气体/抗血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）在 SMH 移位和解剖复位方面更具优势；2）对于局限、小型的 SMH，微创的非 PPV 方案（玻璃体腔内注射 tPA/抗 VEGF 及气体）可获得相似疗效且创伤更小；3）无论何种方案，术后均需长期、规律的抗 VEGF 治疗以控制新生血管活性，这是维持视力的基础。

2. 已知与发现

• 既往已知 SMH 的治疗主要分为 PPV 联合药物治疗与非 PPV（玻璃体腔内注射）两大类，且均常联合 tPA、气体及抗 VEGF 药物。本文通过综述发现：1）部分高质量研究表明两类方案视力结局相似，但对于特定患者（如大面积出血），PPV 类方案在 SMH 完全移位率方面可能更优；2）将出血范围与症状出现时间量化为选择治疗方案的关键依据；3）多项证据支持在症状出现后 14 d 内进行干预可获得更佳视力预后。

3. 意义与改变

• 本文的综述意义与对临床实践的潜在改变在于：1）为个体化治疗提供直接决策框架，可基于 SMH 大小与病程作为核心决策因素，帮助眼科医生快速匹配初始治疗；2）指明了未来研究的关键缺口，明确当前高级别证据（如大型随机临床试验）仍缺乏，突出了开展针对不同 SMH 亚型的前瞻性对照研究的迫切性，以最终确立高级别循证指南。

收稿日期(Received): 2025-05-06; **修订日期(Revised):** 2025-06-12; **接收日期(Accepted):** 2025-09-02

通信作者(Corresponding author): 苏定旺，Email: gogoosu@139.com

基金项目(Foundation item): 广东省中山市科学技术局社会公益与基础研究项目（2023B3033）。This work was supported by the Zhongshan Science and Technology Bureau Research Funding for the Social Welfare and Basic Research Project, China (2023B3033).

作者贡献声明: 1) 构思设计：黎明明，苏定旺；2) 行政支持：岑志敏；3) 提供研究材料：黎明明，苏定旺；4) 数据收集与汇总：黎明明，张皇；5) 数据分析与解读：黎明明，张皇；6) 稿件撰写：黎明明；7) 稿件最终修订与同意：所有作者

Contributions: Conception and design: LI Mingming, SU Dingwang; Administrative support: CEN Zhimin; Provision of study materials: Li Mingming, SU Dingwang; Collection and assembly of data: LI Mingming, Zhang Huang; Data analysis and interpretation: LI Mingming and ZHANG Huang; Manuscript writing: LI Mingming; Final approval of manuscript: All authors

电子全文

[摘　要] 黄斑下出血 (submacular hemorrhage, SMH) 是新生血管性年龄相关性黄斑变性 (neovascular age-related macular degeneration, nAMD) 的严重并发症，若未及时干预，可导致不可逆的光感受器损伤及视力丧失。SMH 的严重程度与出血量、位置及持续时间密切相关，大范围或长期的黄斑下出血会严重影响患者的视觉功能和生活质量。目前 nAMD 继发 SMH 的治疗方案主要分为玻璃体切割术 (pars plana vitrectomy, PPV) 联合药物治疗与非手术玻璃体腔内注射两大类。PPV 联合视网膜下注射组织纤溶酶原激活物 (tissue plasminogen activator, tPA) 等手术治疗方法，可使大部分 SMH 完全移位，短期视力显著提升。然而术后复发率较高，且大部分患者需长期抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 维持治疗以控制新生血管的活性。而玻璃体腔内注射 tPA 联合膨胀气体 (SF_6/C_3F_8) 或单纯抗 VEGF 治疗可作为一种微创选择，具有创伤小、恢复快的优势。但该治疗方案存在局限性，对于大范围积血或长期存在的积血效果欠佳。治疗策略的选择需要综合考虑多种因素，包括出血量、积血厚度、位置、持续时间以及患者的基线视力状况。小型 SMH 通常对各种治疗方案反应良好，而大型 SMH 则往往需要更积极的外科干预。本文系统综述了 nAMD 继发 SMH 的治疗策略、疗效评估及预后影响因素，旨在为临床决策提供参考，帮助眼科医生根据个体情况制定最优治疗方案。

[关键词] 新生血管性年龄相关性黄斑变性；黄斑下出血；玻璃体切割术；组织纤溶酶原激活剂；抗血管内皮生长因子

[中图分类号] R774.1，R771.1，R743.34　　[文献标志码] A

引用本文: 黎明明, 岑志敏, 张皇, 苏定旺. 新生血管性年龄相关性黄斑变性相关的黄斑下出血治疗方案的研究进展[J]. 眼科学报, 2025, 40(12): 993-1003. DOI: 10.12419/25050201.

Research advances in treatment strategies for subretinal hemorrhage complicated by neovascular age-related macular degeneration

LI Mingming, CEN Zhimin, ZHANG Huang, SU Dingwang

(Department of Ophthalmology, Zhongshan Sixth People's Hospital, Torch Development Zone People's Hospital, Zhongshan 528437, China)

Abstract Submacular hemorrhage (SMH) is a severe complication of neovascular age-related macular degeneration (nAMD). If not promptly treated, it can lead to irreversible photoreceptor damage and vision loss. The severity of SMH is closely related to the volume, location, and duration of the bleeding. Extensive or prolonged submacular hemorrhage can significantly impair patients' visual function and quality of life. At present, the treatment strategies for SMH secondary to nAMD are primarily categorized into two major approaches: pars plana vitrectomy (PPV) combined with pharmacological therapy and non-surgical intravitreal injections. Surgical treatments that involve PPV along with subretinal injection of tissue plasminogen activator (tPA) can completely displace most SMH cases, leading to notable short-term improvements in vision. However, these procedures are associated with high recurrence rates, and most patients need long-term anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) maintenance therapy to keep neovascular activity under control. In contrast, intravitreal injection of tPA combined with expansile gas (SF_6/C_3F_8) or anti-VEGF monotherapy offers a minimally invasive alternative, with the benefits of less trauma and faster recovery. Nonetheless, this approach

has its limitations, particularly for extensive or long-standing hemorrhage, where its effectiveness may be less than ideal. When choosing a treatment strategy, multiple factors need to be taken into comprehensive consideration, such as the size, thickness, location, and duration of hemorrhage, as well as the patient's baseline visual acuity. Small SMH usually respond well to various treatment methods, while large SMH often require more aggressive surgical intervention. This systematic review conducts a thorough examination of treatment strategies, efficacy evaluations, and prognostic factors for SMH secondary to nAMD. Its aim is to offer references for clinical decision-making and help ophthalmologists devise optimal individualized treatment plans based on patients' specific conditions.

Keywords neovascular age-related macular degeneration; submacular hemorrhage; pars plana vitrectomy; tissue plasminogen activator; anti-vascular endothelial growth factor

Cite this article as: LI Mingming, CEN Zhimin, ZHANG Huang, SU Dingwang. Research advances in treatment strategies for subretinal hemorrhage complicated by neovascular age-related macular degeneration[J]. Yan Ke Xue Bao, 2025, 40(12): 993-1003. DOI: 10.12419/25050201.

黄斑下出血 (submacular hemorrhage，SMH)，是指因黄斑区域脉络膜或视网膜循环出现功能障碍，进而引发视网膜神经感觉层与视网膜色素上皮层之间出现血液积聚的病理状态[1]。视网膜下区域的血凝块通过多种机制诱导光感受器损伤，包括血凝块收缩对光感受器的机械损伤、纤维蛋白导致的光感受器破坏以及铁的毒性[2]。这些因素相互交织，导致光感受器遭受严重且不可逆的损伤，最终 SMH 患者可能出现视力丧失。

SMH 的发病机制涉及众多因素，主要包括新生血管性年龄相关性黄斑变性 (neovascular age-related macular degeneration, nAMD)、息肉样脉络膜血管病变 (polypoidal choroidal vasculopathy, PCV)、视网膜大动脉瘤 (retinal arterial macroaneurysm, RAM) 以及钝性眼外伤等[3]。目前尚无 SMH 在人群中发病率的准确统计，但在这些病因中，RAM 与外伤所致 SMH 占比较少。SMH 常见于 PCV 和 nAMD。PCV 患者中 SMH 的发生率约为 13.1%，而在 nAMD 患者中为 4.1%[3]。需要指出的是 PCV 被认为是 nAMD 的特殊亚型之一[4]，本文将重点探讨经典的 nAMD。

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration，AMD) 作为一种影响黄斑区域的慢性退行性疾病，可分为干性 (萎缩型) 与湿性 (渗出型) 两种亚型，其中湿性 AMD 即 nAMD。nAMD 的主要病理特征是黄斑区新生血管 (macular neovascularization，MNV) 形成。MNV 主要由内皮细胞和残缺的基膜构成，其血管壁缺乏平滑肌成分[3]，因此极易引发浆液性渗出、出血以及基质细胞和炎症细胞的浸润，从而诱发 SMH。2014 年的一项大型人群研究推算[5]，每年新诊断的 nAMD 继发 SMH 的发病率约为每百万人中 25 例。同时文献数据显示，有 2.1%~6.7% 的 nAMD 病例发展为 SMH 或突破性玻璃体积血 (vitreous hemorrhage, VH)[6-8]。nAMD 是进展性的，如果不进行治疗，会出现视网膜下瘢痕，从而导致严重的视力损害[9-11]。

nAMD 继发 SMH 的治疗手段目前分为两大类：玻璃体切割术 (pars plana vitrectomy，PPV) 类和非 PPV 类。这两类都可以添加注射组织纤溶酶原激活剂 (tissue plasminogen activator，tPA)、气体和 (或) 抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor，VEGF) 药物等。现就 nAMD 继发的 SMH 治疗研究进展做一综述。

1　PPV 联合 tPA 和 (或) 抗 VEGF

1.1　PPV 联合治疗方案及进展

当 nAMD 继发 SMH 时，保守治疗往往不能使眼内积血有效吸收，临床上多选择手术干预，PPV 是临床上常选择的一种术式。PPV 主要是为了清除玻璃体内积血，恢复玻璃体透明度，并解除对视网膜的牵拉。而 tPA 是一种溶栓剂，可将纤溶酶原激活为纤溶酶，纤溶酶催化纤维蛋白溶解从而液化血栓。tPA 作用于 SMH 主要有 2 点：其一，阻止血栓组织和纤维蛋白链的收缩，防止

视网膜脱离的发生；其二，能发挥屏障作用，减少血液对视网膜的毒性[12]。自 1991 年 Peyman 等[13]首次报道将 tPA 用于人类 SMH 的手术治疗后，现已成为治疗 SMH 的主流选择之一。

现阶段常采用 PPV 联合 tPA 的治疗。2001 年，Haupert 等[14]首次应用 PPV 联合视网膜下注射 tPA(25 或 50 μg) 及术后俯卧位通气液交换治疗 nAMD 患者的 SMH。所有 11 例患者 SMH 术后均从黄斑区成功移位，改善了患者的视力。然而随访 6 个月，27% 的病例有出血复发。后续研究者总结了出血复发的原因，并在该治疗方案的基础上，增加了注射 VEGF。Sandhu 等[15]回顾了 16 例 nAMD 继发 SMH 患者接受 PPV、视网膜下注射 tPA(12.5 μg)、空气置换 SMH 联合术后玻璃体腔内注射雷珠单抗，68.7%(11/16) 实现 SMH 完全移位，63% 的患者视力提高≥2 行。序贯玻璃体腔内注射雷珠单抗，能有效处理 PPV 手术并气液交换术后未解决的残留出血，可稳定或改善 nAMD 患者的视力。

从术后应用抗 VEGF，逐渐联合术前和 (或) 术中、术后应用抗 VEGF。2012 年，Treumer 等[16]回顾了 41 眼 SMH 患者应用 PPV 联合视网膜下腔注射 tPA(10~25 μg) 同时术中玻璃体腔内注射贝伐珠单抗，术后序贯玻璃体腔内注射贝伐珠单抗或雷珠单抗治疗，观察了短期 (3 个月) 及长期 (平均 17 个月) 的疗效。35 眼 (85.4%) 的 SMH 完全复位，其中 6 眼 SMH 移位至血管弓外区域亦完全复位。平均 9.1 个月后，8 眼 (19.5%) 发生 SMH 复发。短期最佳矫正 logMAR 视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 从术前 1.7 显著改善至 0.8，长期 BCVA 为 0.9。但与短期相比，长期随访 46.2%(12/26) 的患者 BCVA 下降，表明该方案可有效复位不同范围的 SMH，但长期随访后，视力改善情况仍面临风险。该研究虽为回顾性研究及研究例数较少，但随访时间较长，有很好的参考意义。Sharma 等[17]报道了美国治疗 SMH 的经验。24 例 SMH 患者应用 PPV 联合视网膜下空气注射及 tPA(50 μg) 治疗。分别于术前、术中和术后在玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物。术后 3 个月 100% 的 SMH 完全从黄斑中心移位，其中 75% 的 SMH 移位超出血管弓范围，20% 的 SMH 移位超出赤道部。平均视力由术前 1.95 logMAR 提升至 0.85 logMAR。中央视网膜厚度从术前 463.7 μm 降至末次随访 311.3 μm。该研究首次报道了 PPV 术中联合 tPA 注射与视网膜下空气注射技术，结果显示该技术能有效将 SMH 从黄斑区移位至外周，显著改善视力和视网膜厚度。部分视网膜色素上皮下出血病例亦可从中获益。该研究有完整的 OCT 及随访数据等，而且为探索性研究，研究质量较高。Ogata 等[18]回顾性评估了 13 例接受 PPV 联合视网膜下注射 tPA(16 000~24 000 IU)、术中注射贝伐珠单抗及玻璃体腔空气填充治疗的 SMH 患者，92% 的患者实现 SMH 完全移位。研究虽然提示了较高的移位发生率，但研究例数偏少，容易造成偏倚。总体而言，PPV 联合 tPA 及气体填充治疗 nAMD 继发 SMH 后，仍有大部分患者需要进行玻璃体腔内注射抗 VEGF。但 PPV 手术可以延长玻璃体腔内注射抗 VEGF 的间隔时间。另外，目前关于术前和术中是否使用抗 VEGF 仍无明确结论。

术后抗 VEGF 使用次数可能对患者视力等恢复有影响。Garcia 等[19]比较 21 例 nAMD 合并 SMH 的患者接受每月与双月随访的视觉结局差异。所有患者均接受 PPV 联合视网膜下注射 tPA(25 μg)、气液交换术及抗 VEGF 玻璃体腔内注射。随访 1 年，每月随访组抗 VEGF 次数超过 11 次，双月随访组抗 VEGF 次数约 6 次，每月随访组的 BCVA 改善优于双月随访组。在抗 VEGF 系列治疗期间进行每月随访，对接受 SMH 手术的渗出性 AMD 患者术后视力保护具有重要价值。该研究提示了每月随访的意义，但因例数较少，未来需要更大样本量研究验证结论。Treumer 等[20]回顾了 132 例的 SMH 并色素上皮脱离 (pigment epithelial detachment, PED) 患者联合应用 PPV 和视网膜下注射 tPA(10~25 μg) 和抗 VEGF 及玻璃体腔内气体填充，术后前 2 个月每月玻璃体腔内注射 1 次抗 VEGF 药物，后续根据需求进行抗 VEGF 注射。结果表明该治疗方案可有效移位 SMH 并改善 BCVA，但 PED 或 SMH 的高度与术后 BCVA 无关。总之，目前提倡门诊密切随访，依据患者个体化特点制定随访策略。

PPV 联合玻璃体腔气体填充术后需俯卧位引流 3~7 d，可促进血液位移，改善视力[21-23]。但亦有研究强调了重力移位的作用，Erdogan 等[24]的研究显示 9 例 nAMD 合并 SMH 的患者接受 PPV，联合视网膜下注射 tPA 及玻璃体腔内注射抗 VEGF，未使用气体填充。术后根据 SMH 的位置

和分布调整患者体位，以最大化重力效应促进血液位移。结果表明该手术方案联合术后利用重力作用促进出血位移，可作为特定 AMD 合并 SMH 患者的有效手术干预方案。该研究例数较少，未来需要更大样本量研究证实。

1.2　治疗影响因素

SMH 出现到治疗的病程影响预后，受到研究者的关注。有研究提示 15 d 内手术效果显著，强调了手术时机的重要性。Boiché等[25]回顾了 26 例 SMH 患者，在症状出现后 15 d 内接受 PPV、视网膜下注射 tPA(50 μg)、玻璃体腔内注射抗 VEGF (贝伐珠单抗) 和空气填充治疗。随访过程行抗 VEGF 注射，随访至少 6 个月后，结果表明 20 眼 (81%) SMH 出血远离黄斑中心凹，最终随访时视力提高 7.4 行，证实了该治疗方案的有效性。Avcı等[26]回顾了 30 例 SMH 患者应用 PPV 联合玻璃体腔内 5% C_3F_8 气体填充及视网膜下注射 tPA 和抗 VEGF 治疗。该治疗可有效清除出血，显著改善 nAMD 患者的视力，手术时机 (15 d 内) 是决定最终视力的最重要因素。Iannetta[22]等研究了 25 眼接受 PPV 联合视网膜下 tPA(25 μg) 注射，玻璃体腔内注射贝伐珠单抗及 20% 六氟化硫 (SF_6) 填充的患者，术后抗 VEGF 注射。手术时机越早，随访期末视力预后越好。建议在症状出现后 14 d 内手术，以改善术后视力，并通过影像学规划后续抗 VEGF 治疗。但是，目前的研究证据等级不高，无大样本、前瞻性研究，关于 nAMD 继发 SMH 的最佳手术时机仍无明确结论。

SMH 的大小影响治疗效果，针对 SMH 大小制定个体化治疗策略可实现视力改善预期。2020 年的一项研究报道了 77 例患者，根据 SMH 的大小选择 3 种治疗策略[27]。小型 [1~4 视盘直径 (optic disc diameter, ODD)]、中型 (≥4 ODD 且在颞侧弧形带内) 和大型 (≥4 ODD 且超出颞侧弧形带)。根据术者判断，患者分别接受抗 VEGF 单药治疗、气液交换术 (pneumatic displacement, PD) 联合抗 VEGF 治疗，或 PPV 联合视网膜下注射 tPA 和气体填充治疗。结果表明，小型 SMH 组所有治疗方式均显示 BCVA 逐渐改善，且出血消退或移位率均超过 75%。中型 SMH 组中，与抗 VEGF 单药治疗相比，PD 和手术治疗组的 BCVA 改善更显著，且移位率更高 (分别为 67% 和 83%)。大型 SMH 组中，手术组的视力改善和移位率 (86%) 优于 PD 组 (25%)。对于较大 SMH，PD 或手术较抗 VEGF 单药治疗更具优势。该研究依据视盘大小推荐不同治疗方案，为临床提供了很好的参考依据。

1.3　视网膜下注射 tPA 的用量及毒性

PPV 联合视网膜下注射 tPA 的使用剂量，毒性及注射部位 (玻璃体腔/视网膜下)，也是临床关注的重点。其一在使用剂量方面，总结前期的文献，tPA 注射至视网膜下剂量介于 10~125 μg 之间。其二在毒性方面，上述视网膜下注射 tPA 使用后未报告毒性。Lüke 等[28]探讨贝伐珠单抗 (bevacizumab) 与 tPA 联合应用时的视网膜毒性，也表明上述 tPA 使用剂量的安全性。其三在注射部位方面，Hillenkamp 等[29]比较 PPV 联合玻璃体腔内注射 tPA(40 μg) 及 SF_6 气体 (A 组) 与 PPV 联合视网膜下注射 tPA(10~20 μg) 及玻璃体腔内 SF_6 注气 (B 组) 治疗 SMH 的疗效。结果提示视网膜下注射 tPA 在促进 SMH 完全脱离方面优于玻璃体腔内注射 tPA，但术后并发症风险更高。总之，tPA 使用的剂量跨度较大，目前仍无确切的推荐剂量，毒性方面未见明确报道，而注射部位方面两者各有优缺点，需继续探讨研究。

2　玻璃体腔内注射 tPA 和 (或) 抗 VEGF

对于 SMH 的治疗，另一大类方案为非 PPV 类，具体可采用玻璃体腔内注射 tPA 和 (或) 抗 VEGF 药物，联合或不联合气体注射。2007 年，Chen 等[30]评估了玻璃体腔内注射 tPA(30~100 μg) 联合膨胀气体 (SF_6 或 C_3F_8) 治疗 104 例 SMH 患者的疗效。术后 12 个月 64% 视力改善。并发症方面，8% 发生突破性玻璃体积血，3% 出现视网膜脱离。该研究表明玻璃体腔内注射 tPA 联合膨胀气体是一种安全有效的微创技术，可改善大多数 SMH 患者的视力。Wu 等[31]回顾了 120 例因不同病因 (nAMD、PCV 等) 导致视网膜下出血的患眼，接受玻璃体腔内注射 tPA(50 μg) 和氟丙烷 (0.3 mL)，联合气液交换治疗 SMH，改善了大多数患者视力。2020 年，Hyun 等[32]研究了 52 例 nAMD 相关 SMH 患者接受玻璃体腔内 tPA(50 μg/0.05 mL) 联合全氟丙烷气体 (0.3 mL) 注射治疗，改善视力，获得了

类似的结论。上述 3 项研究病例数较多，且随访时间均较长，有较好的参考性。

总之，玻璃体腔内注射 tPA 和 (或) 抗 VEGF 药物，联合或不联合气体注射能为部分患者移位 SMH，改善视力，带来良好的临床结果，但仍需未来大样本、前瞻的研究进一步验证。

3 PPV 和非 PPV 两类治疗方案的比较

关于 SMH 的最佳治疗方案仍存在争议，PPV 和非 PPV 两类治疗方案有相关文献的比较研究，而研究的结果存在争议。一部分文献结论提示 PPV 类治疗方案更有效 (表 1)。2019 年，一项 29 例患者的研究[33]，其治疗选择包括观察 (n = 6)、单用抗 VEGF (n = 6) 或 PPV 联合玻璃体腔内注射 tPA、抗 VEGF 和气体 (n = 17)，结论认为 PPV 术组视力变化最大，效果最好。同样，Sniatecki 等[23]评估 PPV 联合玻璃体腔内或视网膜下注射 tPA 治疗 nAMD 继发 SMH 的视觉及解剖学预后，与单独抗 VEGF 组对比。随访至少 12 个月，手术组

表 1 文献总结: PPV 类优于非 PPV 类治疗方案

Table 1 Literature summary: the PPV approach is superior to non-PPV treatment options

研究者	发表年份	研究类型	纳入研究数或患者数(PPV/非PPV类)	PPV类治疗方案	非PPV类治疗方案	随访时间	主要研究结论
Al-Hity等[33]	2019	回顾性	17/12(观察组6例)	PPV+玻璃体腔内注射tPA+抗VEGF+气体	玻璃体腔内注射抗VEGF或观察	6个月	PPV类视力从logMAR 1.89改善至1.50，优于非PPV类
Sniatecki等[23]	2021	回顾性	36/18	PPV+玻璃体(或视网膜下)注射tPA+气体	玻璃体腔内注射抗VEGF	12个月	PPV类平均logMAR从基线1.56改善至术后12个月的1.07，而非PPV类无改善
Szeto等[34]	2024	回顾性	23/40	PPV+视网膜下注射tPA+抗VEGF药物+空气	C_3F_8/SF_6气液交换	12个月	视力方面，2组在术后12个月时视力均提高了10个字母；术后中央视网膜厚度降低幅度PPV类比非PPV类更大(625.1 μm *vs.* 326.5 μm)
Barzelay 等[35]	2024	回顾性	55/42	PPV+玻璃体腔内(或视网膜下)注射tPA+气体	玻璃体腔内注射tPA	12个月	与非PPV类比较，PPV类具有明显优势，对于中小范围SMH，具有视力更好的趋势
Lu等[36]	2020	综述		PPV+玻璃体/视网膜下注射tPA+抗VEGF+气体	玻璃体腔内注射抗VEGF	12个月	非PPV类治疗对于小、薄和局限的SMH患者是合理的方法；PPV类可有效治疗厚、大的SMH。
Shaheen等[37]	2024	meta分析	43项研究	PPV+玻璃体/视网膜下注射tPA+抗VEGF+气体	玻璃体腔内注射抗VEGF	平均14个月	非PPV类适合处理较轻的SMH患者；PPV类适合广泛的SMH患者

简写：PPV：玻璃体切割术；SMH：黄斑下出血；tPA：注射组织纤溶酶原激活剂；VEGF：血管内皮生长因子。

Abbreviations: PPV: pars plana vitrectomy; SMH: submacular hemorrhage; tPA: tissue plasminogen activator; VEGF: vascular endothelial growth factor.

36 例，对照组 18 例。结果表明 nAMD 继发 SMH 患者，PPV 联合玻璃体腔内 (或视网膜下) tPA 注射及气体置换的疗效优于单纯抗 VEGF 治疗。上述 2 项研究例数较少，证据质量较低。Szeto 等[34]进行了 1 项真实世界研究，比较 2 种手术方法治疗 SMH 的效果：一种是气液交换组，通过玻璃体腔内注射 tPA、抗 VEGF 及膨胀气体进行气液交换，另一种是视网膜下注药组，联合 PPV、视网膜下注射 tPA(50 μg)、抗 VEGF 药物及空气作为治疗方案。尽管注药组基线 SMH 范围更广且手术间隔更长，但联合 PPV 与视网膜下注药的方案在 SMH 位移效果上优于单纯气液交换，且安全性相似。对于积血厚且广泛的 SMH 病例，或作为特定病例的挽救性二次手术。2024 年，Barzelay 等[35]进行了多中心的研究，分析 150 例 SMH 患者，比较 PPV 联合 tPA 注射与玻璃体腔内注射 tPA 联合气液交换术治疗 SMH 的视力预后及术后并发症。结果表明 2 种治疗方式的并发症发生率比较差异无统计学意义。PPV 联合 tPA 治疗具有显著优势。部分荟萃分析的结论同样认为 PPV 类治疗方案更有效。Lu 等[36]进行了综述分析，评估单纯药物治疗 (如抗 VEGF 单药) 与联合手术方案 (包括 PPV、视网膜下 tPA 注射±视网膜下注气术、气压置换术及抗 VEGF 治疗) 的疗效差异。结论提示对于小范围、局限的出血，抗 VEGF 单药是合理选择；而对于部分积血较厚、面积较大的 SMH，联合 PPV、tPA 注射、气液交换术及抗 VEGF 的手术方案更有效。2024 年，Shaheen 等[37]进行了荟萃分析，探讨抗 VEGF 注射与手术治疗对 nAMD 继发 SMH 患者视力改善及并发症风险的疗效与安全性比较，共纳入 43 项观察性研究。作者结论表明，抗 VEGF 注射与手术治疗 nAMD 相关 SMH 的视力结局相似，但安全性特征不同。作者建议轻度出血优先选择抗 VEGF，大面积出

表 2　文献总结：PPV 与非 PPV 两类治疗方案具有相似性

Table 2　Literature summary: PPV and non-PPV treatment approaches demonstrate similar efficacy

研究者	发表年份	研究类型	纳入研究数或患者数(PPV/非PPV类)	PPV类治疗方案	非PPV类治疗方案	随访时间	主要研究结论
Tranos等[38]	2021	回顾性	14/11	PPV+视网膜下注射tPA+气体	玻璃体腔内注射tPA+气体	12个月	2类治疗方案在SMH的移位效果上疗效相当
He等[39]	2023	meta分析	12项研究	PPV+联合多种治疗方案[和(或)在玻璃体腔内或视网膜下注射tPA+抗VEGF药物+空气]	玻璃体腔内注射tPA+和(或)抗VEGF	6个月	视网膜下注射与玻璃体腔内注射tPA的疗效无明显差异
Veritti等[12]	2024	meta分析	22项研究	PPV+联合多种治疗方案[和(或)在玻璃体腔内或视网膜下注射tPA+抗VEGF药物+空气]	玻璃体腔内注射tPA+和(或)抗VEGF	6个月	tPA和抗VEGF的给药部位(玻璃体腔内或视网膜下)对疗效无明显影响
Pierre-Henry等[41]	2023	前瞻、随机	45/45	PPV+视网膜下注射tPA+20%SF_6	玻璃体腔内注射TPA+SF_6	6个月	2种治疗策略均在6个月内带来视力临床改善且无安全性问题

简写：PPV：玻璃体切割术；SMH：黄斑下出血；SF_6：六氟化硫；tPA：注射组织纤溶酶原激活剂；VEGF：血管内皮生长因子。

Abbreviations: PPV: pars plana vitrectomy; SMH: submacular hemorrhage; SF_6: sulfur hexafluoride; tPA: tissue plasminogen activator; VEGF: vascular endothelial growth factor.

血适合手术。

而部分学者认为 PPV 和非 PPV 这两大类治疗方案效果类似，无明显差异 (表 2)。Tranos 等[38]回顾性分析了 25 例 SMH 患者，比较 nAMD 继发性 SMH 患者比较了 PPV 联合视网膜下 tPA 与玻璃体腔内注射 tPA 的疗效差异。随访 12 个月后结果提示两种治疗方案在 nAMD 继发性 SMH 的移位效果上疗效相当。该研究纳入病例较少，可能存在偏倚，但有 META 支持该结论。He 等[39]报道了荟萃分析纳入 12 项研究，结果显示视网膜下注射与玻璃体腔内注射 tPA 的疗效差异无统计学意义。2024 年，Veritti 等[12]纳入了 22 项研究 (涉及 29 个患者队列)，META 分析显示 tPA 联合抗 VEGF 治疗可显著改善 BCVA 并实现较高的 SMH 复位率。tPA 和抗 VEGF 的给药部位 (玻璃体腔内或视网膜下) 对疗效无显著影响。

上述文献都是回顾性分析，前瞻性随机对照研究较少。2022 年，Jackson 等[40]进行了一项临床试验。nAMD 继发 SMH 治疗方法多样，包括观察、玻璃体腔内注射抗 VEGF 治疗、玻璃体腔内气体填充、玻璃体腔内注射 tPA 溶解血凝块、经 PPV 行视网膜下 tPA 注射，以及上述方案的联合应用。这是一项 3 期、随机对照试验。纳入共 210 例患者，且病程均不超过 15 d。参与者按 1∶1 随机分组，接受 PPV 联合视网膜下注射 tPA(剂量≤25 μg/0.25 mL)、玻璃体腔内 20% 全氟己烷气体填充及玻璃体腔内阿柏西普治疗，或仅接受玻璃体腔内阿柏西普单药治疗。该研究仍在进行中，尚未报告最终的试验结果。2023 年，Gabrielle 等[41]发表了一篇高质量的前瞻随机对照研究文章，较 PPV 组 (PPV 联合视网膜下注射 tPA 50 μg 及 20%SF_6) 与非 PPV 组 (玻璃体腔内注射 tPA 50 μg 及 SF_6)2 种方案治疗 SMH 的疗效和安全性，两组干预结束时、第 1 个月和第 2 个月接受 0.5 mg 雷珠单抗玻璃体注射，随后在 6 个月随访期内按需给药。研究纳入了 90 例 50 岁以上 nAMD 患者，近期 (≤14 d) 发生 SMH 的患者。在随机分配的 90 例患者中，78 例 (86.7%) 完成了为期 3 个月的疗效终点访视。结论表明，对于继发于 nAMD 的视网膜下 SMH，与非 PPV 组治疗相比，PPV 组在 3 个月时既未带来更优的视力增益，也未产生额外获益。两种治疗策略均在 6 个月内带来视力临床改善且无安全性问题。

总之，两类治疗方案各有其优缺点。与 PPV 联合视网膜下注射 tPA 相比，玻璃体腔内注射很可能降低 tPA 毒性的风险，因为 tPA 被玻璃体稀释。tPA 和气体、添加或不添加抗 VEGF 联合应用似乎比 PPV 的治疗方案更容易实施、创伤更小，产生的并发症理论上要少于后者，可能为部分患者带来好的临床结果。但较大 SMH 患者可能更推荐采用 PPV 类治疗方案。

4 小结

本文主要介绍了 nAMD 继发 SMH 的治疗方案，包括 PPV 和非 PPV 两大类。PPV 类治疗方案通常选取 PPV 联合视网膜下注射 tPA，气体和 (或) 抗 VEGF 治疗。而非 PPV 类治疗方案主流一般采用单独抗 VEGF 治疗或者玻璃体腔内注射 tPA，联合气体和抗 VEGF 治疗。这两大类术后随访过程中，依据复查结果必要时都继续抗 VEGF 治疗。目前这两类治疗方案均能有效提高患者视力，提高其生活质量。但治疗方案差异较大，有单一治疗方案或各种不同治疗方案的联合应用，以及 tPA 注射部位和剂量的差异等等。同时，该类 SMH 患者总体视力预后仍不理想，治疗后复发率较高，需要未来扩大样本量，前瞻、随机、对照研究，进一步阐明更确切的治疗方案。

声明

本稿件在研究和论文撰写中未使用生成式人工智能，所有作者对内容的真实性、完整性和科学性负责。所有科学贡献和智力劳动均由所有作者共同完成。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

开放获取声明

本文适用于知识共享许可协议 (Creative Commons)，允许第三方用户按照署名 (BY)-非商业性使用 (NC)-禁止演绎 (ND)(CC BY-NC-ND) 的方式共享，即允许第三方对本刊发表的文章进行复制、发行、展览、表演、放映、广播或通过信息网络向公众传播，但在这些过程中必须保留作

者署名、仅限于非商业性目的、不得进行演绎创作。

参考文献

1. Kimura S, Morizane Y, Hosokawa MM, et al. Outcomes of vitrectomy combined with subretinal tissue plasminogen activator injection for submacular hemorrhage associated with polypoidal choroidal vasculopathy[J]. Jpn J Ophthalmol, 2019, 63(5): 382-388. DOI: 10.1007/s10384-019-00679-2.
2. Avery RL, Fekrat S, Hawkins BS, et al. Natural history of subfoveal subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration[J]. Retina, 1996, 16(3): 183-189. DOI: 10.1097/00006982-199616030-00001.
3. Wang D, Jiang Y, He M, et al. Disparities in the global burden of age-related macular degeneration: an analysis of trends from 1990 to 2015[J]. Curr Eye Res, 2019, 44(6): 657-663. DOI: 10.1080/02713683.2019.1576907.
4. 李妙玲, 文峰. 息肉状脉络膜血管病变的临床病理研究现状[J]. 眼科学报, 2025, 40(2): 196-201. DOI: 10.12419/24110306.
   Li ML, Wen F. Research status of clinicopathologic studies of polypoidal choroidal vasculopathy[J]. Yan Ke Xue Bao, 2025, 40(2): 196-201. DOI: 10.12419/24110306.
5. McGowan F G, Steel D, Yorston D. AMD with submacular hemorrhage: new insights from a population-based study[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(13): 662-662.
6. Kreiger AE, Haidt SJ. Vitreous hemorrhage in senile macular degeneration[J]. Retina, 1983, 3(4): 318-321. DOI: 10.1097/00006982-198300340-00017.
7. Hasegawa T, Otani A, Sasahara M, et al. Prognostic factors of vitreous hemorrhage secondary to exudative age-related macular degeneration[J]. Am J Ophthalmol, 2010, 149(2): 322-329. e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.09.012.
8. Moon SW, Oh J, Yu HG, et al. Incidence and risk factors for macular hemorrhage following intravitreal ranibizumab injection for neovascular age-related macular degeneration[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2013, 29(6): 556-559. DOI: 10.1089/jop.2012.0148.
9. Mitchell P, Liew G, Gopinath B, et al. Age-related macular degeneration[J]. Lancet, 2018, 392(10153): 1147-1159. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31550-2.
10. Cheung CMG, Grewal DS, Teo KYC, et al. The evolution of fibrosis and atrophy and their relationship with visual outcomes in Asian persons with neovascular age-related macular degeneration[J]. Ophthalmol Retina, 2019, 3(12): 1045-1055. DOI: 10.1016/j.oret.2019.06.002.
11. Romano F, Cozzi E, Airaldi M, et al. Ten-year incidence of fibrosis and risk factors for its development in neovascular age-related macular degeneration[J]. Am J Ophthalmol, 2023, 252: 170-181. DOI: 10.1016/j.ajo.2023.03.033.
12. Veritti D, Sarao V, Martinuzzi D, et al. Submacular hemorrhage during neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis and meta-regression on the use of tPA and anti-VEGFs[J]. Ophthalmologica, 2024, 247(3): 191-202. DOI: 10.1159/000537939.
13. Peyman GA, Nelson NC Jr, Alturki W, et al. Tissue plasminogen activating factor assisted removal of subretinal hemorrhage[J]. Ophthalmic Surg, 1991, 22(10): 575-582.
14. Haupert CL, McCuen BW 2nd, 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[J]. Am J Ophthalmol, 2001, 131(2): 208-215. DOI: 10.1016/s0002-9394(00)00734-0.
15. Sandhu SS, Manvikar S, Steel DHW. Displacement of submacular hemorrhage associated with age-related macular degeneration using vitrectomy and submacular tPA injection followed by intravitreal ranibizumab[J]. Clin Ophthalmol, 2010, 4: 637-642. DOI: 10.2147/opth.s10060.
16. Treumer F, Roider J, Hillenkamp J. Long-term outcome of subretinal coapplication of rtPA and bevacizumab followed by repeated intravitreal anti-VEGF injections for neovascular AMD with submacular haemorrhage[J]. Br J Ophthalmol, 2012, 96(5): 708-713. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-300655.
17. Sharma S, Kumar JB, Kim JE, et al. Pneumatic displacement of submacular hemorrhage with subretinal air and tissue plasminogen activator: initial United States experience[J]. Ophthalmol Retina, 2018, 2(3): 180-186. DOI: 10.1016/j.oret.2017.07.012.
18. Ogata M, Oh H, Nakata A, et al. Displacement of submacular hemorrhage secondary to age-related macular degeneration with subretinal injection of air and tissue plasminogen activator[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 22139. DOI: 10.1038/s41598-022-26289-6.
19. Garcia D, Mahieu L, Soubrane G, et al. Follow-up after surgery for hemorrhagic AMD[J]. J Fr Ophtalmol, 2016, 39(8): 661-667. DOI: 10.1016/j.jfo.2016.05.010.

20. Treumer F, Wienand S, Purtskhvanidze K, et al. The role of pigment epithelial detachment in AMD with submacular hemorrhage treated with vitrectomy and subretinal co-application of rtPA and anti-VEGF[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2017, 255(6): 1115-1123. DOI: 10.1007/s00417-017-3620-2.
21. Stanescu-Segall D, Balta F, Jackson TL. Submacular hemorrhage in neovascular age-related macular degeneration: a synthesis of the literature[J]. Surv Ophthalmol, 2016, 61(1): 18-32. DOI: 10.1016/j.survophthal.2015.04.004.
22. Iannetta D, De Maria M, Bolletta E, et al. Subretinal injection of recombinant tissue plasminogen activator and gas tamponade to displace acute submacular haemorrhages secondary to age-related macular degeneration[J]. Clin Ophthalmol, 2021, 15: 3649-3659. DOI: 10.2147/OPTH.S324091.
23. Sniatecki JJ, Ho-Yen G, Clarke B, et al. Treatment of submacular hemorrhage with tissue plasminogen activator and pneumatic displacement in age-related macular degeneration[J]. Eur J Ophthalmol, 2021, 31(2): 643-648. DOI: 10.1177/1120672119891625.
24. Erdogan G, Kirmaci A, Perente I, et al. Gravitational displacement of submacular haemorrhage in patients with age-related macular disease[J]. Eye, 2020, 34(6): 1136-1141. DOI: 10.1038/s41433-019-0720-8.
25. Boiché M, Angioi-Duprez K, Conart JB, et al. Treatment of hematomas in age related macular degeneration by vitrectomy and subretinal injection of r-tPA: Preliminary results (French translation of the article)[J]. J Fr Ophtalmol, 2020, 43(1): 43-50. DOI: 10.1016/j.jfo.2019.02.016.
26. Avcı R, Mavi Yıldız A, Çınar E, et al. Subretinal coapplication of tissue plasminogen activator and bevacizumab with concurrent pneumatic displacement for submacular hemorrhages secondary to neovascular age-related macular degeneration[J]. Turk J Ophthalmol, 2021, 51(1): 38-44. DOI: 10.4274/tjo.galenos.2020.72540.
27. Jeong S, Park DG, Min S. Management of a submacular hemorrhage secondary to age-related macular degeneration: a comparison of three treatment modalities[J]. J Clin Med, 2020, 9(10): 3088. DOI: 10.3390/jcm9103088.
28. Lüke M, Januschowski K, Warga M, et al. The retinal tolerance to bevacizumab in co-application with a recombinant tissue plasminogen activator[J]. Br J Ophthalmol, 2007, 91(8): 1077-1082. DOI: 10.1136/bjo.2006.111260.
29. Hillenkamp J, Surguch V, Framme C, et al. Management of submacular hemorrhage with intravitreal versus subretinal injection of recombinant tissue plasminogen activator[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2010, 248(1): 5-11. DOI: 10.1007/s00417-009-1158-7.
30. Chen CY, Hooper C, Chiu D, et al. Management of submacular hemorrhage with intravitreal injection of tissue plasminogen activator and expansile gas[J]. Retina, 2007, 27(3): 321-328. DOI: 10.1097/01.iae.0000237586.48231.75.
31. Wu TT, Kung YH, Hong MC. Vitreous hemorrhage complicating intravitreal tissue plasminogen activator and pneumatic displacement of submacular hemorrhage[J]. Retina, 2011, 31(10): 2071-2077. DOI: 10.1097/iae.0b013e31822528c8.
32. Hyun L, Seop H, Joon L, et al. Risk factors for breakthrough vitreous hemorrhage after intravitreal tissue plasminogen activator and gas injection for submacular hemorrhage associated with age related macular degeneration[J]. PLoS One, 2020, 15(12): e0243201. DOI: 10.1371/journal.pone.0243201.
33. Al-Hity A, Steel DH, Yorston D, et al. Incidence of submacular haemorrhage (SMH) in Scotland: a Scottish Ophthalmic Surveillance Unit (SOSU) study[J]. Eye, 2019, 33(3): 486-491. DOI: 10.1038/s41433-018-0239-4.
34. Szeto SKH, Tsang CW, Mohamed S, et al. Displacement of submacular hemorrhage using subretinal cocktail injection versus pneumatic displacement: a real-world comparative study[J]. Ophthalmologica, 2024, 247(2): 118-132. DOI: 10.1159/000537953.
35. Barzelay A, Daniels A, Cohen GY, et al. Pneumatic displacement with intravitreal tPA injection versus vitrectomy with sub retinal tPA injection in small and medium sub macular hemorrhages- a multicenter comparative study[J]. BMC Ophthalmol, 2024, 24(1): 218. DOI: 10.1186/s12886-024-03468-9.
36. Lu AQ, Prensky JG, Baker PS, et al. Update on medical and surgical management of submacular hemorrhage[J]. Expert Rev Ophthalmol, 2020, 15(1): 43-57. DOI: 10.1080/17469899.2020.1725474.
37. Shaheen A, Mehra D, Ghalibafan S, et al. Efficacy and safety of anti-VEGF injections and surgery for age-related macular degeneration-related submacular hemorrhage[J]. Ophthalmol Retina, 2025, 9(1): 4-12. DOI: 10.1016/j.oret.2024.07.024.
38. Tranos P, Tsiropoulos GN, Koronis S, et al. Comparison of subretinal versus intravitreal injection of recombinant tissue plasminogen activator with gas for submacular hemorrhage secondary to wet age-related macular degeneration: treatment

outcomes and brief literature review[J]. Int Ophthalmol, 2021, 41(12): 4037-4046. DOI: 10.1007/s10792-021-01976-x.

39. He X, Cao W, Wang Z, et al. Efficacy evaluation of tissue plasminogen activator with anti-vascular endothelial growth factor drugs for submacular hemorrhage treatment: a meta-analysis[J]. J Clin Med, 2023, 12(3): 1035. DOI: 10.3390/jcm12031035.

40. Jackson TL, Bunce C, Desai R, et al. Vitrectomy, subretinal Tissue plasminogen activator and Intravitreal Gas for submacular haemorrhage secondary to Exudative Age-Related macular degeneration (TIGER): study protocol for a phase 3, pan-European, two-group, non-commercial, active-control, observer-masked, superiority, randomised controlled surgical trial[J]. Trials, 2022, 23(1): 99. DOI: 10.1186/s13063-021-05966-3.

41. Gabrielle PH, Delyfer MN, Glacet-Bernard A, et al. Surgery, tissue plasminogen activator, antiangiogenic agents, and age-related macular degeneration study: a randomized controlled trial for submacular hemorrhage secondary to age-related macular degeneration[J]. Ophthalmology, 2023, 130(9): 947-957. DOI: 10.1016/j.ophtha.2023.04.014.

(责任编委：吉宇莹；编辑：殷秋霞)