

引文格式:杨欣悦,王晨光,苏冠方. Coats 病的诊断与治疗进展[J]. 眼科新进展,2017,37(2):196-200.
doi:10.13389/j.cnki.rao.2017.0051

【文献综述】

Coats 病的诊断与治疗进展

杨欣悦 王晨光 苏冠方

作者简介:杨欣悦,女,1989 年 9 月
出生,吉林长春人,博士研究生。联
系电话:15843079452; E-mail:
463487367@qq.com; ORCID:0000-
0002-8558-9058

About YANG Xin-Yue: Female, born
in September, 1989. Doctor degree.
Tel:15843079452; E-mail:463487367
@qq.com; ORCID:0000-0002-8558-
9058

收稿日期:2016-02-24
修回日期:2016-05-10

本文编辑:盛丽娜
作者单位:130022 吉林省长春市,
吉林大学第二医院眼科
通讯作者:苏冠方, E-mail: sugf2012
@163.com; ORCID: 0000-0003-
4820-6537

Received date: Feb 24, 2016

Accepted date: May 10, 2016

From the Department of Ophthalmology,
the Second Hospital of Jilin University,
Changchun 130022, Jilin Province,
China

Responsible author: SU Guan-Fang,
E-mail: sugf2012@163.com; ORCID:
0000-0003-4820-6537

Coats 病以视网膜血管异常扩张和视网膜内层及外层渗出为特征,血管异常多见于视网膜的周边部,渗出多出现在黄斑区,所以又称为外层渗出性视网膜病变或视网膜毛细血管扩张症。Coats 病在儿童与成人均可发生,目前报道的最小患儿仅出生 3 周,它是一种偶发的,也许是先天性的但是是非家族性的疾病,并且通常不与全身疾病相关联。发病率无种族差异,但是有明显的性别差异,男性:女性 >

Recent advances in diagnosis and treatment of Coats disease

YANG Xin-Yue, WANG Chen-Guang, SU Guan-Fang

【Key words】 Coats disease; diagnosis; treatment

【Abstract】 Coats disease, known as the outer exudative retinopathy, is a kind of disease characterized by retinal capillaries expansion and microvascular abnormalities, often accompanied by retinal or subretinal exudation and lipids exudative retinal detachment. Neovascular glaucoma and ocular atrophy often occur in the late time. Coats disease is significant diversity in clinical presentation and morphology. For nearly a century, with the development of understanding of the disease, vireoretinal specialists have a new view on diagnosis and treatment of it. This article reviews the recent progress in the diagnosis and treatment of Coats disease.

【中图分类号】 R774.1

【关键词】 Coats 病; 诊断; 治疗

【摘要】 Coats 病又称为外层渗出性视网膜病变,它是一种以视网膜毛细血管和微血管异常扩张为特征,并常伴有视网膜内或视网膜下脂质渗出及渗出性视网膜脱离的疾病,晚期可并发生血管性青光眼甚至眼球萎缩。Coats 病在临床表现与形态学上具有显著的多样性,近一个世纪以来,随着对该病认识地不断深入,国内外玻璃体视网膜专家对 Coats 病的诊断与治疗也产生了新的看法,本文将着重对 Coats 病的诊断与治疗进展作一综述。

Coats 病最早在 1908 年由 George Coats 提出,将其定义为在男性儿童出现的单眼发病的视网膜毛细血管扩张和视网膜渗出。一个世纪以来,人们对 Coats 病的发病率、形态学表现、临床表现及自然病程的研究取得了较大进展^[1]。

3:1, 75% 的患者为单眼发病,双眼发病者常表现为第二眼无症状但眼底存在明显的毛细血管扩张。Coats 病的自然病程常持续发展至失明,甚至眼球萎缩,并且发病年龄越小病程进展越快,因此应进行积极的治疗^[2]。

1 临床表现与分期

1.1 临床表现 儿童 Coats 病早期无自觉症状,直

[64] YEE RW. The effect of drop vehicle on the efficacy and side effects of topical glaucoma therapy: a review[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2007, 18(2):134-139.
[65] HOLLAND S, MORCK D, SCHULTZ C. Treatment of corneal defects with delayed re-epithelization with a medical device/drug delivery system for epidermal growth factor[J]. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2012, 40(7):662-668.
[66] LEE SH, TSENG SC. Amniotic membrane transplantation for persistent epithelial defects with ulceration[J]. *Am J Ophthalmol*, 1997, 123(3):303-312.
[67] 明春平, 史伟云, 李曼, 张菊, 庄宪丽. 部分永久性睑缘缝合术治疗持续性角膜上皮缺损 27 例[J]. *眼科新进展*, 2008, 28(6):449-451.
MING CP, SHI WY, LI M, ZHANG J, ZHUANG XL. Partial permanent tarsorrhaphy in treatment of 27 cases with per-

sistent corneal epithelial defect[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2008, 28(6):449-451.
[68] DI PASCUALE MA, ESPANA EM, KAWAKITA T, TSENG SC. Clinical characteristics of conjunctivochalasis with or without aqueous tear deficiency[J]. *Br J Ophthalmol*, 2004, 88(3):388-392.
[69] KOCABEYOGLU S, MOCAN MC, IRKEC M. The influence of glaucoma medications on ocular surface disease in primary open-angle glaucoma patients with and without conjunctivochalasis[J]. *Acta Ophthalmol*, 2014, 92(7):e592-593.
[70] TOKUDA N, KITAOKA Y, MATSUZAWA A, MIYAMOTO J, SAKAE S, MUNEMASA Y, et al. The effect of rebamipide on ocular surface disorders induced by latanoprost and timolol in glaucoma patients[J]. *J Ophthalmol*, 2015, 2015:1-5.

至出现视力下降、眼痛、新生血管性青光眼、白瞳症和斜视才被发现,60%~70%在出生后10 a内发病^[3]。成人 Coats 病有两种表现形式,一种与儿童 Coats 病一致,另一种仅表现为视网膜毛细血管异常^[4]。

眼科查体:眼前节检查一般正常,随着疾病发展可见角膜水肿、前房闪辉、虹膜新生血管等表现。玻璃体一般是清晰的,病情严重可出现玻璃体积血、玻璃体视网膜牵引、玻璃体纤维化、增生性玻璃体视网膜病变。眼底检查可见大部分毛细血管扩张,多位于颞下象限,分布于赤道部和锯齿缘之间,约有1/3的患者向赤道后血管弓扩展,扩张的血管直径大小不一或呈典型的“灯泡样”的动脉瘤改变,黄斑中心凹旁毛细血管扩张较少见。视网膜渗出呈弥漫性,通常累及远离血管异常区域,尤其常见于黄斑区,黄斑水肿及渗出性黄斑部脱离随之而来,黄斑前膜比较常见。Coats 病较少累及脉络膜与巩膜^[5]。

1.2 分期 本病按 SHIELDS 标准分期:1 期:仅有视网膜毛细血管扩张;2 期:毛细血管扩张和渗出,2A 为黄斑中心凹外渗出,2B 为渗出累及黄斑中心凹;3 期:渗出性视网膜脱离,其中 3A1 累及中心凹外,3A2 累及中心凹,3B 为全视网膜脱离;4 期:全视网膜脱离并发青光眼;5 期:严重的终末期疾病^[6]。

2 组织病理学与发病机制

Coats 病典型组织病理学表现为视网膜下渗出、单核细胞浸润以及胆固醇结晶。常在视网膜神经上皮层出现泡沫或“鬼影细胞”以及神经胶质纤维的增生。视网膜下纤维蛋白渗出物的主要成分是脂质和吞噬大量色素的巨噬细胞。视网膜色素上皮层表现出纤维上皮化生,尤其是在视网膜激光光凝术后。电子显微镜显示弥漫性视网膜毛细血管外膜增厚及区域的周细胞和血管内皮细胞缺失。晚期疾病可能导致弥漫性视网膜结构紊乱和由骨化生导致的钙化。Coats 病的核心病理改变是视网膜血管的异常,一方面,血管内皮屏障破坏引起血管内皮增厚,血管腊肠样改变,血管内液体渗出,并沉积于组织中形成水肿。血管屏障进一步破坏,血管内大分子物质如脂类、蛋白质渗出血管外形成硬性渗出;另一方面,异常的周细胞及内皮细胞引起异常的视网膜血管和动脉瘤形成,血管闭合导致无灌注区的产生^[7]。

家庭中一些表型相似增加了 Coats 病遗传因素的可能性。BLACK 等^[8]通过 SSCP/ 异源双链分析法、PCR 等方法分析一个单侧发病的 Coats 病母亲与她患 Norrie 病的儿子的基因时发现二人均存在 NDP 基因的错义突变,NDP 第 3 外显子 704 位上碱基 C 突变为 G,导致 C96W 的错义突变,并且在摘除 Coats 病眼球中发现 NDP 基因的错义突变表现在受累视网膜组织中,提示 NDP 基因突变可能与 Coats 病相关。近年来,研究者对其他一些可能相关的基因进

行研究,但仍未得出确切的证据证明与本病有关。其他学者也对一些候选基因进行研究,如 FZD4 基因、CRB1 基因,然而至今仍然没有足够样本的研究证实 Coats 病与某一特定基因有明确的因果关系^[9-10]。

3 诊断与鉴别诊断

3.1 诊断 根据患者病史、临床表现、眼科检查、辅助检查可明确诊断。随着辅助检查设备的不断更新,Coats 病的相关辅助检查也逐渐完善。

(1)B 超:典型的表现为相对稳定的浆液性视网膜脱离与视神经盘相连续,高反射信号的渗出液或回声清洁的视网膜下液,不伴有脉络膜增厚或玻璃体视网膜牵引。彩色多普勒超声:继发视网膜脱离时,可在脱离的视网膜带状回声处检测到与视网膜中央动、静脉延续的血流信号,其下可探及弱点状回声,无血流信号。当视网膜脱离位置较高时,可以见到其下弱点状回声的自运动,可有异常血流信号产生(伪像),但无血流频谱特征。这种“流沙样”改变为 Coats 病特有。(2)光学相干断层扫描(optical coherence tomography,OCT):OCT 有助于识别 Coats 病黄斑水肿、黄斑前膜、黄斑裂孔、黄斑区硬性渗出、黄斑下纤维化及黄斑萎缩,并可以用来监测病情的变化及疗效。(3)CT 与 MRI:有助于鉴别与 Coats 病具有相似临床症状的眼部恶性肿瘤。Coats 病的 CT 特征为患侧眼球壁增厚、玻璃体后方可见新月形、“V”形高密度区,通常不伴钙化斑,增强 CT 扫描渗出物无强化。MRI 可见视网膜下渗出呈 T1 高信号,在渗出性视网膜脱离与视神经盘相连处出现 T2 加权高信号^[3]。(4)荧光血管造影检查:有助于早期发现 1 期 Coats 病患者。特征表现为:无灌注区、黄斑颞侧毛细血管扩张,“灯泡样”动脉瘤改变。另外,血管渗漏、迂曲及渗出也常见。随着广角荧光造影及广角数码视网膜成像系统的应用,可以提高 Coats 病周边病灶的检出率,有助于疾病的早期诊断。BLAIR 等^[11]对 32 例 Coats 病患者进行广角荧光血管造影及成像检查发现,其中 22 例存在双眼不平衡的临床表现。Coats 病吲哚青绿造影较少报道,但有助于鉴别肿瘤或脉络膜新生血管性疾病^[12]。近年,SIGLER 等^[13]对 21 例 Coats 病患者进行前瞻性研究,应用多模成像系统,包括彩色眼底照相、广角荧光血管造影和 OCT 检查,发现 24% 的患者有视网膜血管瘤增殖和脉络膜视网膜血管吻合现象,并认为以往描述的黄斑下纤维化及黄斑下结节现象中的一部分实质为视网膜血管瘤增殖和脉络膜视网膜血管吻合。他认为在儿童 Coats 病中脉络膜新生血管及脉络膜视网膜血管吻合现象是普遍存在的。

3.2 鉴别诊断 近年来国内外常有将 Coats 病误诊为脉络膜黑色素瘤、视网膜母细胞瘤、视网膜色素变性、家族性渗出性视网膜病变、早产儿视网膜病变、

葡萄膜炎、视网膜静脉周围炎、糖尿病性视网膜病变、黄斑旁中心凹血管扩张症等疾病的报道^[14-15]。究其原因,主要是对 Coats 病认识不足以及 Coats 病临床表现缺乏特异性所致。误诊常会造成延误治疗甚至眼球摘除等严重后果。

4 治疗

以往治疗原则为 1 期 Coats 病可进行定期随访或激光光凝;2 期主要是冷冻或激光光凝;3A 期主要是激光光凝或冷冻;3B 期如果脱离较浅可以用冷冻的方法解决,如果视网膜脱离达到晶状体后,需要手术使视网膜复位;4 期出现剧烈疼痛时可考虑摘除眼球;对于那些无症状,已失明且恢复无望的 5 期患者,则可观察不予处理^[16]。近年疾病研究的进展及新型药物的应用为 Coats 病的治疗提供了新途径。

4.1 冷冻疗法 冷冻主要用于周边毛细血管扩张同时伴有广泛的渗出以及视网膜局部脱离的患者,冷冻后血-视网膜屏障的严重破坏,还可使手术后短期内视网膜下液明显增加,已经有一些证据证实,冷冻疗法会增加视网膜前膜以及玻璃体视网膜牵拉的发生率^[17]。然而冷冻治疗依然是现在已知的消除视网膜下渗出、微血管扩张的一种有效治疗方法。

4.2 视网膜激光光凝 激光光凝是通过激光的热效应破坏和封闭视网膜的异常毛细血管,阻止其渗出,还可使病变区及其周围的视网膜变性坏死形成瘢痕,从而使病灶萎缩,减少视网膜组织的耗氧量,抑制新生血管的产生。

传统治疗方法认为激光光凝治疗对单纯渗出的患者有效,对已经存在视网膜脱离者则需借助冷冻、手术等治疗手段。然而 SHAPIRO 等^[18]认为采用激光光凝治疗渗出性视网膜脱离的患者仍然能够获得较好的疗效。他应用双目间接检眼镜激光光凝输出系统,配合巩膜顶压,对异常血管、伴明显渗漏的视网膜及无灌注区视网膜进行激光光凝。激光参数:532 nm 绿光激光,从低功率开始,逐步加大能量到异常血管和视网膜出现灰白色反应为度;对渗出性视网膜脱离患者视网膜脱离位置较高时,激光能量达到 1000 mV。阮露等^[19]对青少年型 Coats 病患儿 19 例 19 眼进行间接检眼镜下激光光凝治疗,患儿中 6 眼为 2B 期,13 眼为 3A 期,研究结果也证实即使是渗出性视网膜脱离范围累及黄斑者,仍有望通过激光光凝治疗控制病变发展。该治疗方案联合巩膜顶压,激光光凝范围更广,提高了一次性治疗成功率。她认为 Coats 病治疗后消退速度缓慢,治疗后至少等待 3 个月,应防止过度治疗。CAI 等^[20]对 24 例 25 眼 3 期 Coats 病患者行经睫状体平坦部 2 通道玻璃体内激光治疗,对于严重的 3B 期患者术中行视网膜下放液治疗及后续玻璃体内注射曲安奈德或贝伐单抗治疗,96.00% 患者视网膜平伏,29.41% 患者视力提高。他认为这项技术优点在于:(1)激光直接破坏

扩张的毛细血管,而不是以视网膜色素上皮层热损伤为靶向;(2)它较 3 通道玻璃体切割术侵入性更小;(3)治疗更彻底、准确、有效,减少了治疗次数。

4.3 玻璃体视网膜手术 玻璃体切割手术被认为是解决 Coats 病顽固性视网膜脱离的最终手段,随着抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物的应用,顽固性视网膜脱离的发生率有所降低。有研究证实行玻璃体切割联合视网膜下液引流、硅油或气体填充术能够在眼部解剖和视力上取得良好疗效^[21]。SUESSKIND 等^[22]对 13 例 13 眼行玻璃体切割术的 Coats 病患者行回顾性分析,77% 的患者异常血管及渗出性视网膜脱离消退;27% 的患者视力提高,36% 的患者视力得以持续,36% 的患者视力减退,2 例患者视力丧失。作为长期炎症反应的结果,Coats 病患者常伴有黄斑前膜,持续的玻璃体黄斑牵拉也会加重视网膜渗出的发生,有研究表明在手术过程中剥除黄斑前膜有助于患者视功能的恢复^[23]。此外玻璃体切割术能够清除玻璃体内大量细胞因子,阻止病情进一步加重^[24]。

4.4 抗 VEGF 及联合治疗

4.4.1 抗 VEGF 联合视网膜激光光凝/冷冻术

Coats 病的病理机制不清,VEGF 可能起着主要的作用。Coats 病患者眼内 VEGF 水平明显较正常人高^[25-26],多项研究证实玻璃体内注射贝伐单抗能明显减轻视网膜的水肿和渗出,仅仅单次给药就能够降低渗出性视网膜脱离的发生率,抗 VEGF 药物作为辅助治疗,联合视网膜激光光凝、冷冻、玻璃体视网膜手术治疗晚期 Coats 病也取得良好疗效,极大程度上避免了以往 Coats 病新生血管性青光眼、眼球萎缩等严重后果的发生^[27-29]。对于 VEGF 药物的应用也存在着不同的观点,RAMASUBRAMANIAN 等^[30]对 8 例 8 眼 2~3B 期 Coats 病患者行标准治疗联合贝伐单抗玻璃体内注射,4 眼玻璃体视网膜增殖,其中 3 眼形成牵拉性视网膜脱离,他因此认为应该慎用贝伐单抗。然而,VILLEGAS 等^[31]对 24 例 24 眼 Coats 病患者进行回顾性分析,24 眼均存在渗出性视网膜脱离,行视网膜激光光凝联合贝伐单抗玻璃体内注射,在随访过程中,无一例患者出现牵拉性视网膜脱离、新生血管性青光眼、眼球萎缩的情况,所有患视网膜复位良好。LIN 等^[32]对 9 例 10 眼 Coats 病患者行抗 VEGF 联合激光及冷冻治疗,其中仅 1 眼贝伐单抗联合冷冻治疗出现玻璃体视网膜增殖及牵拉性视网膜脱离。他认为 Coats 病的自然病程发展快,极少数的药物治疗后出现的玻璃体视网膜增殖及牵拉性视网膜脱离很可能并非药物所致而是病情发展的结果。FIORENTZIS 等^[33]对 1 例 1 眼 14 岁患者行玻璃体内注射贝伐单抗后冷冻治疗后再次冷冻治疗,渗出性视网膜未缓解。随后进行又一阶段的冷冻、激光治疗后又进行了 3 次玻璃体内贝伐单抗注射术。在之后随访的 22 个月里渗出性视网膜

脱离逐渐消失,患者症状消失,视力达到0.8。KODAMA等^[34]对1例15岁单眼3A期患者行激光光凝治疗后,5个月复发,再次行多次视网膜激光光凝术病情无好转,行玻璃体内贝伐单抗注射后2周再行激光光凝治疗,随访2a患者黄斑水肿及视网膜渗出消失,最佳矫正视力达1.2。对另1例11岁单眼3A期患儿行多次单纯激光光凝术未见好转,行玻璃体内贝伐单抗注射术后7d行视网膜激光光凝,随访1a,患者最佳矫正视力达0.7,术前外界膜层及IS/OS层不连续,1a后复查外界膜及IS/OS层恢复连续性。与贝伐单抗相比,雷珠单抗拥有更短的半衰期,注射后血清浓度也更低。王涛等^[35]治疗1例1岁双眼3期Coats病患者,1眼经3次玻璃体内注射雷珠单抗,1次巩膜外脉络膜上腔放液,另一眼玻璃体内注射雷珠单抗联合经巩膜外冷冻治疗,3个月后双眼视网膜下液均完全吸收,视网膜平伏。患儿治疗和随访过程中无眼部及全身不良反应等并发症,病情稳定。杨琼等^[36]回顾性分析单纯玻璃体内注射雷珠单抗,玻璃体内注射雷珠单抗联合视网膜冷冻、玻璃体内注射雷珠单抗联合视网膜冷冻及视网膜下液引流、玻璃体内注射雷珠单抗联合玻璃体手术治疗3期以上Coats病的过程中发现,19例19眼患者中18例18眼视网膜下液有不同程度减少,病变基本得到控制;仅1例1眼患儿在4次玻璃体内注药后仍然发生了新生血管性青光眼,进一步给予睫状体激光光凝治疗后,眼压得以控制。GAILLARD等^[37]对3B期及4期Coats病患者行雷珠单抗联合脉络膜上腔放液或视网膜激光光凝、冷冻治疗。经过4a随访,发现9例9眼中8眼视网膜平伏,5眼发生玻璃体视网膜纤维化,1眼形成视网膜脱离最终眼球萎缩。以往报道4期Coats病患者仅22%能够保留眼球,但在该治疗中4例4期患者均保留眼球,3眼视网膜平伏,4眼视功能较术前有所提高。

4.4.2 玻璃体内注射曲安奈德/地塞米松联合视网膜激光光凝/冷冻术 BERGSTROM等^[38]对5例5眼3B期患者在玻璃体内注射曲安奈德的同时或1~4个月后施行视网膜冷冻手术,有75%的患者出现了严重的玻璃体增生和牵拉性视网膜脱离。赵琦等^[39]的研究中并未出现此种情况,3B期患者视网膜下液也吸收良好。OTHMAN等^[40]应用曲安奈德联合激光或冷冻治疗后,患者视力有所提高,但治疗中曲安奈德容易并发白内障与高眼压,这些并发症限制了曲安奈德的应用。SAATCIAO等^[41]对2例2眼2期Coats病患者行地塞米松玻璃体内注射联合视网膜激光光凝治疗取得良好疗效,并认为地塞米松副作用较曲安奈德少,是治疗Coats病的可行药物。

目前国内外专家针对Coats病治疗方案并不完全一致,比较公认的是儿童应在全身麻醉下进行仔细检查,广角荧光造影及OCT应该常规应用。对1期患者可以行激光治疗,对于症状轻的成人Coats病

患者,当出现累及黄斑部的风险时及早行激光光凝治疗有助于患者视力的保留,对于黄斑中心凹动脉瘤样扩张及伴有黄斑水肿的患者,可单独行抗VEGF治疗;对于2期及3期患者,有黄斑中心凹旁毛细血管扩张和较少渗出的成年患者可行单纯激光光凝术治疗,对于有显著视网膜渗出的患者,建议于门诊行抗VEGF治疗后行激光治疗,并1个月随访1次,对于显著的黄斑水肿、视网膜渗出及渗出性视网膜脱离的患者激光治疗应在抗VEGF治疗后2周内完成;4期患者建议行微创玻璃体切割联合视网膜下液引流术,术中周边异常扩张毛细血管行适当视网膜激光光凝或冷冻处理。5期患者行眼球摘除术。

广角成像技术的应用使很多无症状Coats病的早期诊断成为可能。早期诊断并根据临床分期及时治疗对保留患者的视功能至关重要。目前,国内外玻璃体视网膜专家对Coats病的治疗仍然存在争议,但多项研究证实对于早期Coats病采取抗VEGF联合激光光凝治疗,晚期Coats病采取抗VEGF联合微创玻璃体切割手术能够达到较好疗效;并且认为Coats病是一种慢性疾病,因此应使患者认识到长期密切的随访是十分必要的。此外,随着科技的发展对Coats病发病机制研究的新进展将可能会为Coats病的治疗提供新的靶点。

参考文献

- [1] GHORBANIAN S, JAULIM A, CHATZIRALLI IP. Diagnosis and treatment of coats' disease: a review of the literature [J]. *Ophthalmologica*, 2012, 227(4): 175-182.
- [2] LIMFAT CP, LEE SY, BRUNDLER MA, SCOTT CM, PARULEKAR MV. Coats disease in a 3-week-old boy [J]. *J AAPOS*, 2014, 18(1): 86-88.
- [3] SIGLER EJ, RANDOLPH JC, CALZADA JI, WILSON MW, HAIK BG. Current management of Coats disease [J]. *Surv Ophthalmol*, 2014, 59(1): 30-46.
- [4] BESELGA D, CAMPOS A, MENDES S, CARVALHEIRA F, CASTRO M, CASTANHEIRA D. Refractory Coats' disease of adult onset [J]. *Case Rep Ophthalmol*, 2012, 3(1): 118-122.
- [5] REICHSTEIN DA, RECCHIA FM. Coats disease and exudative retinopathy [J]. *Int Ophthalmol Clin*, 2011, 51(1): 93-112.
- [6] SHIELDS JA, SHIELDS CL, HONAVAR SG, DEMIRCI H, CATER J. Classification and management of Coats disease: the 2000 Proctor Lecture [J]. *Am J Ophthalmol*, 2001, 131(4): 572-583.
- [7] GROSSO A, PELLEGRINI M, CEREDA MG, PANICO C, STAU-RENGHI G, SIGLER EJ. Pearls and pitfalls in diagnosis and management of coats disease [J]. *Retina*, 2015, 35(4): 614-623.
- [8] BLACK GC, PERVEEN R, BONSHK R, CAHILL M, CLAYTON-SMITH J, LLOYD IC, et al. Coats' disease of the retina (unilateral retinal telangiectasis) caused by somatic mutation in the NDP gene: a role for norrin in retinal angiogenesis [J]. *Hum Mol Genet*, 1999, 8(11): 2031-2035.
- [9] ROBITAILLE JM, ZHENG B, WALLACE K, BEIS MJ, TATLIDIL C, YANG J, et al. The role of Frizzled-4 mutations in familial exudative vitreoretinopathy and Coats disease [J]. *Br J Ophthalmol*, 2011, 95(4): 574-579.
- [10] DEN HOLLANDER AI, DAVIS J, VELDE-VISSER SD, ZONNEVELD MN, PIERROTET CO, KOENENKOOP RK, et al. CRB1 mutation spectrum in inherited retinal dystrophies [J]. *Hum Mutat*, 2004, 24(5): 355-369.
- [11] BLAIR MP, ULRICH JN, ELIZABETH HARTNETT M, SHAPIROM J. Peripheral retinal non-perfusion in fellow eyes in coats disease [J]. *Retina*, 2013, 33(1): 1694-1699.

- [12] SUZANI M, MOORE AT. Intraoperative fluorescein angiography-guided treatment in children with early Coats' disease [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(6): 1195-1202.
- [13] SIGLER EJ, CALZADA JI. Retinal angiomatous proliferation with chorioretinal anastomosis in childhood Coats disease; a reappraisal of macular fibrosis using multimodal imaging [J]. *Retina*, 2015, 35(3): 537-546.
- [14] 王巍, 王毅, 李月月, 黑硯, 于秀婷, 苏帆, 等. 视网膜母细胞瘤误诊 Coats 病一例 [J]. 中华眼科杂志, 2011, 47(5): 466-467. WANG W, WANG Y, LI YY, HEI Y, YU XT, SU F, et al. A case of retinoblastoma misdiagnosed as coats' disease [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2011, 47(5): 466-467.
- [15] SHIELDS CL, GHASSEMI F, TUNCER S, THANGAPPAN A, SHIELDS JA. Clinical spectrum of diffuse infiltrating retinoblastoma in 34 consecutive eyes [J]. *Ophthalmology*, 2008, 10(2): 98-99.
- [16] SHIELDS JA, SHIELDS CL. Review: Coats disease [J]. *Retina*, 2002, 22(1): 80-91.
- [17] OTANI T, YASUDA K, AIZAWA N, SAKAI F, NAKAZAWA T, SHIMURA M. Over 10 years follow-up of Coats' disease in adulthood [J]. *Clin Ophthalmol*, 2011, 5(1): 1729-1732.
- [18] SHAPIRO MJ, CHOW CC, KARTH PA, KIERNAN DF, BLAIR MP. Effects of green diode laser in the treatment of pediatric Coats disease [J]. *Am J Ophthalmol*, 2011, 151(4): 725-731.
- [19] 阮露, 黄欣, 江睿, 常青. 间接检眼镜下激光光凝治疗青少年型 Coats 病 [J]. 中华眼底病杂志, 2014, 30(1): 42-45. RUAN L, HUANG X, JIANG R, CHANG Q. Juvenile Coats disease successfully managed with green diode laser using indirect ophthalmoscope [J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2014, 30(1): 42-45.
- [20] CAI X, ZHAO P, ZHANG Q, JIN H. Treatment of stage 3 Coats' disease by endolaser photocoagulation via a two-port pars plana nonvitrectomy approach [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015, 253(7): 999-1004.
- [21] OGATA M, SUZUKI T, NAKAGAWA Y, HAYAKAWA K, KAWAI K. Post-vitrectomy observation of Coat's disease associated with exudative retinal detachment, successfully treated with long-term silicone oil tamponade [J]. *Tokai J Exp Clin Med*, 2014, 39(1): 25-28.
- [22] SUESSKIND D, ALTPETER E, SCHRADER M, BARTZ-SCHMIDT KU, AISENBREY S. Pars plana vitrectomy for treatment of advanced coats' disease-presentation of a modified surgical technique and long-term follow-up [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014, 252(6): 873-879.
- [23] YADAV NK, VASUDHA K, GUPTA K, SHETTY KB. Vitrectomy for epiretinal membrane secondary to treatment for juvenile coats' disease [J]. *Eye*, 2013, 27(2): 278-280.
- [24] MINO A, MITAMURA Y, KATOME T, SEMBA K, EGAWA M, NAITO T. Case of adult-onset Coats' disease with epiretinal membrane treated with 25-gauge pars plana vitrectomy [J]. *J Med Invest*, 2015, 62(1): 85-88.
- [25] ZHAO Q, PENG XY, CHEN FH, ZHANG YP, WANG L, JONAS JB, et al. Vascular endothelial growth factor in Coats' disease [J]. *Acta Ophthalmol*, 2014, 92(3): e225-228.
- [26] KASE S, RAO NA, YOSHIKAWA H, FUKUHARA J, NODA K, KANDA A, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in eyes with Coats' disease [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(1): 57-62.
- [27] BÖHM MR, UHLIG CE. Use of intravitreal triamcinolone and bevacizumab in Coats' disease with central macular edema [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2011, 249(7): 1099-1101.
- [28] ZHENG XX, JIANG YR. The effect of intravitreal bevacizumab injection as the initial treatment for Coats' disease [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014, 252(1): 35-42.
- [29] RAY R, BARAÑANO DE, HUBBARD GB. Treatment of Coats' disease with intravitreal bevacizumab [J]. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97(3): 530-535.
- [30] RAMASUBRAMANIAN A, SHIELDS CL. Bevacizumab for Coats' disease with exudative retinal detachment and risk of vitreoretinal traction [J]. *Br J Ophthalmol*, 2012, 96(3): 356-359.
- [31] VILLEGAS VM, GOLD AS, BERROCAL AM, MURRAY TG. Advanced Coats' disease treated with intravitreal bevacizumab combined with laser vascular ablation [J]. *Clin Ophthalmol*, 2014, 8(1): 973-976.
- [32] LIN CJ, CHEN SN, HWANG JF, YANG CM. Combination treatment of pediatric coats' disease: a bicenter study in Taiwan [J]. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2013, 50(6): 356-362.
- [33] FIORENTZIS M, STAVRIDIS E, SEITZ B, VIESTENZ A. Adjuvant anti-VEGF therapy in Coats' disease [J]. *Ophthalmologie*, 2015, 112(5): 451-454.
- [34] KODAMA A, SUGIOKA K, KUSAKA S, MATSUMOTO C, SHIMOMURA Y. Combined treatment for Coats' disease: retinal laser photocoagulation combined with intravitreal bevacizumab injection was effective in two cases [J]. *BMC Ophthalmol*, 2014, 14(1): 36.
- [35] 王涛, 梁建宏. 雷珠单抗联合视网膜冷冻经巩膜外脉膜上腔放液治疗双眼 Coats 病一例 [J]. 中华眼底病杂志, 2015, 31(1): 89-90. WANG T, LIANG JH. Using cryotherapy with draining out suprachoroidal fluid and intravitreal Ranibizumab injection to treat Coats' disease [J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2015, 31(1): 89-90.
- [36] 杨琼, 魏文斌, 刘月明, 杨丽红. 单纯玻璃体腔注射雷珠单抗及其联合其他方法治疗 3 期以上 Coats 病的疗效观察 [J]. 中华眼底病杂志, 2014, 30(5): 462-465. YANG Q, WEI WB, LIU YM, YANG LH. Intravitreal injection of ranibizumab and combined treatment for severe Coats disease [J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2014, 30(5): 462-465.
- [37] GAILLARD MC, MATAFTSI A, BALMER A, HOUGHTON S, MUNIER FL. Ranibizumab in the management of advanced Coats disease Stages 3B and 4: long-term outcomes [J]. *Retina*, 2014, 34(11): 2275-2281.
- [38] BERGSTROM CS, HUBBARD GB. 3rd Combination intravitreal triamcinolone injection and cryotherapy for exudative retinal detachments in severe Coats disease [J]. *Retina*, 2008, 28(suppl 3): 33-37.
- [39] 赵琦, 彭晓燕, 张永鹏, 崔燕辉, 王廉. 视网膜冷冻手术联合玻璃体注射曲安奈德治疗渗出性视网膜脱离 Coats 病 [J]. 中华眼底病杂志, 2010, 26(6): 540-543. ZHAO Q, PENG XY, ZHANG YP, CUI YH, WANG L. Using cryotherapy and intravitreal triamcinolone injection to treat Coats' disease with exudative retinal detachment [J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2010, 26(6): 540-543.
- [40] OTHMAN IS, MOUSS AM, BOUHAIME DM. Management of lipid exudates in Coats disease by adjuvant intravitreal triamcinolone: effects and complications [J]. *Br J Ophthalmol*, 2010, 94(5): 606-610.
- [41] SAATCIAO, DORUKHC, YAMANA. Intravitreal dexamethasone implant (ozurdex) in coats' disease [J]. *Case Rep Ophthalmol*, 2013, 4(3): 122-128.