

视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的最新治疗进展

褚梦琪 综述 沈丽君 审校

325027 温州医科大学附属眼视光医院(褚梦琪,现在浙江大学医学院附属第二医院眼科中心)

通信作者:沈丽君,Email:13868302929@139.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.01.014

【摘要】 视网膜静脉阻塞(RVO)是一种常见的高致盲视网膜血管疾病,其影响患者视力主要的并发症为黄斑水肿(ME)。以往 RVO 继发 ME 的主要治疗方式是激光光凝疗法,但研究发现部分患者经激光治疗后未见明显疗效,并且可能出现一定的危害性。近年来,随着对 RVO 发病机制的进一步认识和研究,曲安奈德等糖皮质激素玻璃体腔注射或者后 Tenon 囊下注射,雷珠单抗、贝伐单抗、阿柏西普、康柏西普等抗血管内皮生长因子药物玻璃体腔注射,以及玻璃体视网膜手术治疗逐渐成为 RVO 继发 ME 治疗的主要研究方向。现针对 RVO 继发 ME 的最新治疗进展进行综述。

【关键词】 视网膜静脉阻塞; 黄斑水肿; 治疗; 综述

Advances in the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion Chu Mengqi, Shen Lijun
Eye Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, China (Chu MQ, now Eye Center of the Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University)

Corresponding author: Shen Lijun, Email: 13868302929@139.com

【Abstract】 Retinal vein occlusion (RVO) is a common blinding retinal vascular disease, and the most important complication of vision loss is macular edema (ME). The main treatment for ME secondary to RVO was laser photocoagulation therapy previously, but some researches showed that the laser therapy did not see an obvious curative effect, and might cause certain danger in some patients. In recent years, with the further understanding and research of the pathogenesis of RVO, intravitreal injection or posterior subtenon injection of triamcinolone acetonide and anti-vascular endothelial growth factor drugs like ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, conbercept intravitreal injections, as well as vitreous retinal surgery gradually became the main research directions of ME secondary to RVO. The following to be a review for the advances in the treatment of macular edema secondary to RVO.

【Key words】 Retinal vein occlusion; Macular edema; Treatment; Review

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是继糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)之后的第二大致盲视网膜血管疾病^[1-2],多以眼底静脉充盈迂曲,视网膜出血、水肿、渗出为主要临床特点。在一项流行病学调查研究中发现,RVO 的发病率为 0.3%~2.1%^[3-4]。根据缺血发生的部位,可将其分为视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)和视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO),BRVO 较 CRVO 更为常见,约占 RVO 的 80%^[5]。RVO 影响患者视力的主要并发症为黄斑水肿(macular edema, ME),现认为 ME 产生的原因主要包含 2 个方面,其一为血管闭塞后压力升高导致液体穿过血管壁渗出至相邻的视网膜组织中^[5-6];其二则为受损静脉的内皮细胞可能诱发视网膜微血管系统的慢性炎症、增加炎性介质使得血-视网膜屏障障碍,最终导致 ME^[7]。长期 ME 可导致黄斑发生退行性改变、色素增生等损害,中心视力将不可逆性地受损。这些高危因素引起 RVO 的

作用机制可能包括以下方面:(1)高血压患者视网膜动脉管径细,静脉血流缓慢,易瘀滞或阻塞;(2)在筛板处视网膜中央动脉、静脉紧邻,且两者在交叉处有共同的鞘膜,在动脉硬化时,动脉压迫管壁较薄弱的静脉,使其管腔变窄,内皮细胞受压水肿、增生,管腔进一步狭窄,发生阻塞;(3)血管炎症时管壁水肿、内壁粗糙、管腔变窄、血流受阻,易形成血栓而并发 RVO。已有大量关于血栓相关因子的研究发表,但至今关于 RVO 的发病机制尚未完全明确。荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)对于 RVO 的诊断具有重要意义,且还可以根据 FFA 影像上视网膜血流灌注程度不同将 RVO 分为缺血型与非缺血型,CRVO 无灌注区域面积大于等于 10 PD, BRVO 无灌注区域面积 ≥ 5 PD 即诊断为缺血型,非缺血型患者的预后好于缺血型患者,但两者分界线也不是绝对的,约 30% 的非缺血型患者可进展为缺血型,也有临床表现处于该两者之间的病例。RVO 的主要治疗原则是减轻 ME、预防新生血管性

并发症。静脉阻塞研究组(Branch Vein Occlusion Study Group)提出格栅样光凝是治疗 BRVO 继发 ME 的金标准^[8-9],但有研究发现格栅样光凝治疗 RVO 视力的预后与对照组无明显差异,且全视网膜激光光凝疗法还可能导致周边视野损伤、暗适应下降。近年来,随着对 RVO 发病机制的进一步深入了解,其治疗方式也有新的进展。RVO 药物治疗主要有曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA)、醋酸氟轻松、玻璃体腔植入药物缓释系统、抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)治疗;手术治疗主要包括视网膜玻璃体切割术、经玻璃体微穿刺术、视网膜静脉导管术、视网膜动静脉鞘膜切开术和放射状视神经切开术等^[8-11]。现就静脉阻塞继发 ME 的治疗研究进展综述如下。

1 药物治疗

1.1 糖皮质激素

糖皮质激素具有强大的抗炎、抑制细胞增生以及抗新生血管生成的作用,故能减轻 ME^[12]。已有大量研究结果表明,糖皮质激素治疗 RVO-ME 具有良好的效果^[13]。

TA 是一种长效的脂溶性糖皮质激素,目前临床上多采用玻璃体腔注射 TA 的方式治疗 ME,剂量为 4 mg;重复注射间隔 3~6 个月。研究表明,TA 一方面通过减少前列腺素的生成,降低血管的通透性,另一方面同时下调 VEGF 水平,减轻血-视网膜屏障的破坏,促进渗出吸收,从而达到治疗 ME 的目的^[14]。玻璃体腔注射 TA 治疗 ME 的疗效已经得到了肯定,但仍然存在一定风险,如眼压升高、继发性白内障、视网膜脱离及视网膜毒性反应等,其中前两者是最重要的并发症^[15]。这些并发症主要是由药物本身的毒性作用引起的。不同时期患眼眼压升高的原因并不相同,早期眼压升高的原因是糖皮质激素颗粒阻塞小梁网,阻碍房水的流通导致眼压升高,后期则是由于小梁网中出现糖皮质激素受体,眼内注射糖皮质激素使得小梁网生物化学和超微结构发生了改变,导致房水排出受阻,从而引起眼压升高。眼压升高与视网膜毒性反应都可能导致永久性的视功能丧失。尽管玻璃体腔注射 TA 疗法出现并发症的可能性较高,但 TA 价格相对较低,对于无法承担抗 VEGF 药物的患者,TA 提供了一种可替代的治疗方案。研究发现后 Tenon 囊下注射 TA 对治疗非缺血型 RVO-ME 有效,且并发症明显减少^[16]。我们前期的一项研究也表明,多种眼底疾病患者行后 Tenon 囊下注射 TA,TA 的质量浓度分布为玻璃体>房水>血浆,玻璃体内的 TA 质量浓度为血浆的 70~98 倍,最高质量浓度达到 80 ng/ml,半衰期为 17.1 d^[17]。现已有研究陆续将后 Tenon 囊下注射 TA 用于治疗葡萄膜炎、糖尿病性 ME、湿性年龄相关性黄斑变性(wet age-related macular degeneration, AMD, wAMD)、RVO 等疾病,证实后 Tenon 囊下注射 TA 相对于玻璃体腔注射对治疗多种疾病具有较好的有效性及安全性^[18]。近期我们的一项研究也表明,后 Tenon 囊下注射 TA 治疗 RVO-ME 是安全、有效的^[19]。

地塞米松较 TA 具有更强的效用,且亲水性也更佳,但其半衰期仅为 3 h,大大限制了其临床应用^[20]。美国研制的地塞米

松缓释植入物(Ozurdex)是一种新型的生物降解缓释剂,克服了眼部给药屏障,还延长了地塞米松在眼内作用的持续时间^[21]。一项 GENEVA 研究对 1 256 例 RVO-ME 患者进行了为期 1 年的随访观察,结果显示 0.7 mg Ozurdex 治疗后 2 个月视力提高最明显,之后逐渐下降,至治疗后 6 个月时降至最低,但治疗后 6 个月再次进行 Ozurdex 治疗视力仍可继续提高且少有并发症发生,提示玻璃体腔内单次或重复注射 Ozurdex 治疗 RVO-ME 安全且有效^[22]。

另外,Jain 等^[23]进行了一项玻璃体腔内注射醋酸氟轻松治疗 CRVO-ME 的研究,结果显示治疗后 1、2 和 3 年患者的 BCVA 平均提高了 4.5、8.2 和 3.4 个字母,黄斑中心凹厚度(central macular thickness, CMT)亦均明显改善,但缺点在于并发症多,白内障手术率高达 100%。故学者认为对于人工晶状体眼进行该治疗可能更稳妥。

1.2 抗 VEGF 药物

RVO-ME 患者玻璃体腔内、房水中的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)浓度较正常人高,且 VEGF 已被证实与 RVO-ME 的发生及发展有密切关系。研究发现,可溶性血管内皮生长因子受体 1(soluble vascular endothelial growth factor receptor-1, sVEGFR-1)能影响血管的通透性,从而诱发炎症反应^[24],促使 ME 产生,而房水中以及玻璃体内的 sVEGFR-2 含量与 ME 的严重程度并无明显的相关关系^[25]。因此,RVO-ME 主要受 sVEGFR-1 而非 sVEGFR-2 的影响。Noma 等^[26]研究发现,伴视网膜缺血的 CRVO 患者房水中 sVEGFR-1、VEGF、胎盘样生长因子、单核细胞趋化蛋白 1、白细胞介素(interleukin, IL)-6 和 IL-8 含量均较不伴视网膜缺血的患者高,而 sVEGFR-2、重组人血小板衍生生长因子 AA、可溶性细胞间黏附分子 1、IL-12 和 IL-13 在两者中则无明显差别,此外高血压病程的长短与各种因子的水平也并无关联性。抗 VEGF 药物已成为近年来治疗 RVO 的研究热点,目前应用于 RVO-ME 患者治疗的抗 VEGF 药物主要有雷珠单抗、贝伐单抗和康柏西普。

雷珠单抗是一种重组的人源化单克隆抗体,主要通过中和 VEGF-A 亚型的生物活性,抑制 VEGF-A 与其受体 VEGFR-1 和 VEGFR-2 结合起作用^[27]。目前已有 2 个大型双盲、多中心、随机、对照的 3 期临床试验, BRAVO(雷珠单抗应用于治疗 BRVO-ME 试验)^[28]和 CRUISE(雷珠单抗应用于治疗 CRVO-ME 试验)^[29],评估了雷珠单抗治疗 BRVO-ME(397 眼)和 CRVO-ME(392 眼)的有效性和安全性。这 2 项研究均将患者分为雷珠单抗 0.3 mg 治疗组、雷珠单抗 0.5 mg 治疗组以及空白对照组,治疗方案为前 6 个月每个月注射 1 针,之后按需治疗。BRAVO 研究显示,在治疗后 12 个月,雷珠单抗 0.3 mg 治疗组、雷珠单抗 0.5 mg 治疗组与空白对照组患者中心视力分别提高 16.6、18.3 和 7.3 个字符。CRUISE 研究显示,在治疗后 12 个月,雷珠单抗 0.3 mg 治疗组、雷珠单抗 0.5 mg 治疗组与空白对照组患者中心视力分别提高 12.7、14.9 和 0.8 个字符。另外,这 2 项研究中 CMT 亦有所降低,应用雷珠单抗治疗的两组患者 CMT 下降更为显著。故相对于空白对照组,应用

雷珠单抗治疗的患者,中心视力以及黄斑中心凹的结构能够得到更好的恢复。除此之外,另有一些样本量较小的临床研究观察证实了玻璃体腔注射雷珠单抗治疗 RVO 继发 ME 的有效性^[30-31]。但因雷珠单抗半衰期较短,ME 易复发,需要多次重复注射治疗,这不仅增加了患者潜在并发症的危险性,且费用昂贵,因此其临床应用受到了一定的限制。

贝伐单抗是一种人源化的全长 VEGF 单克隆抗体,能够与体内各种 VEGF 亚型结合,抑制其作用^[32]。虽尚未有美国 FDA 批准,但目前贝伐单抗已作为超适应症用药,应用于治疗眼部新生血管性疾病。已有大量研究证实,玻璃体腔注射贝伐单抗能提高 RVO-ME 患者的视力,降低患者的 CMT^[33]。但与雷珠单抗类似,贝伐单抗的作用时间较短,大部分患者亦需要重复注射治疗。Hirashima 等^[33]提出贝伐单抗治疗 BRVO-ME 患者的重复注射率为 58.9%,该结论与 Hanada 等^[34]的研究一致。但因贝伐单抗价格相对较低,故其应用仍十分广泛。

阿柏西普是新一代抗 VEGF 药物,一种全人源融合蛋白,由 VEGFR1 与 VEGFR2 组成,可与各种形式 VEGF-A 及 PIGF 结合,即可直接或间接作用于 VEGF 家族所有成员,达到减少新生血管形成,降低血管通透性的目的。Pfau 等^[35]对 13 例 CRVO-ME 的患者进行研究,这些患者之前均进行过 48 个月的玻璃体腔注射贝伐单抗或者雷珠单抗治疗,采用 1+PRN 的治疗方案,重复注射时间间隔需不小于 6 周。48 个月后改为应用阿柏西普治疗,同样采用 1+PRN 的治疗方案,在随后 1 年的随访期间,患者 BCVA、CMT 均有改善,并且重复注射时间、无复发时间均较前延长,说明阿柏西普可能较贝伐单抗、雷珠单抗作用更强、更持久。

康柏西普是中国自主研发的一种新型可溶性重组 VEGFR 蛋白,结合区域包括 VEGFR1 中的免疫球蛋白样区域 2、VEGFR2 中的免疫球蛋白样区域 3 和 4,以及人免疫球蛋白 Fc 片段免疫球蛋白 g1,具有多靶点、亲和力强、作用时间长等特点^[36]。一项 2 期临床试验研究结果显示,应用康柏西普治疗 wAMD 具有较好的疗效和安全性^[37]。张菁等^[38]研究显示,康柏西普+激光组治疗后视力提高及稳定眼数明显高于激光组;不同随访时间的平均 CMT 也较激光组显著降低。康柏西普+激光组与曲安奈德+激光组仅在 3 个月时 CMT 差异有统计学意义,说明此时康柏西普联合激光光凝治疗能更强的促进水肿吸收,这与 Li 等^[37]关于康柏西普作用研究的观察结果相一致。在随访过程中,康柏西普+激光组未见眼部及全身的不良反应发生,而曲安奈德+激光组有患眼出现眼压升高的并发症,并且有部分患眼还出现因 TA 粉末吸收、玻璃体混浊明显影响激光光凝操作的现象。康柏西普有望在获得良好疗效的同时减少注射次数,从而减少注射相关不良反应的风险,并降低治疗费用,利于推广。但康柏西普现仍缺乏大型的前瞻性、随机对照研究,故有必要在更大规模的人群中,通过更长时间的随访,进一步评估该药的有效性和安全性。

2 手术治疗

Opremeak 等^[39]在 2001 年首次提出了放射状视神经切开

术 (RON) 治疗 CRVO。RON 是经睫状体平坦部行视盘鼻侧放射状视神经切开,减轻巩膜环视神经出口处对视网膜中央动静脉的压力,从而减轻 RVO 患者 ME,改善视力。Opremeak 等^[40]研究发现,117 例严重 CRVO 患者经 RON 治疗后,95% 的患者 ME 明显改善,71% 的患者术后 3 个月视力平均提高 2.5 行。故该研究认为 RON 安全可行,且疗效优于自然病程。泛美合作视网膜研究组 (PACORES 研究组) 提出 RON 可以提高一些 CRVO 患者的视力,但该种疗法并发症十分普遍,与自然病程相比并不能改善 CRVO 患者的预后^[41],该结果与 Opremeak 等^[40]研究结果相悖。目前尚没有足够的多中心、前瞻性、随机对照的临床研究证实 RON 治疗 CRVO 继发 ME 的有效性,手术的安全性及并发症也仍需进一步探索。

另外,对于伴有玻璃体牵拉或者后皮质增厚的患者,可考虑行玻璃体切割术,手术切除玻璃体后皮质,剥除黄斑前膜甚至内界膜,有助 ME 减退,从而改善视力。1988 年, Osterloh 等^[42]首次报道应用动静脉鞘膜切开术治疗 BRVO-ME 患者,该法需切开 A/V 处血管鞘膜从而达到静脉减压的目的,但动静脉间粘连十分紧密,手术难度很大,极易出现静脉壁损伤出血、视网膜撕裂和视网膜脱离等并发症。

3 联合治疗

目前临床中,越来越多的医师选择联合疗法,比如抗 VEGF 药物联合周边视网膜激光光凝^[33-43]、玻璃体腔注射 TA 联合周边视网膜激光光凝、抗 VEGF 药物联合玻璃体腔注射 TA 等^[44-45]。联合治疗较单一疗法能获得更好的视力预后,并且能在一定程度上减少单一用药的剂量及注射次数,降低出现并发症的风险^[46]。另外,有学者认为,抗 VEGF 消除 ME 的最佳时间是 1~2 周,故在此期间联合激光光凝治疗效果最优。但对于各种治疗方法的联合模式、剂量设计、治疗顺序及间隔时间,现今仍缺乏大样本量、长随访时间、多中心、前瞻性的随机对照研究,故未来还需进行深入的探讨。

4 结语

对于 CRVO-ME 患者,无论是否为缺血型,一般推荐玻璃体腔注射糖皮质激素或抗 VEGF 药物治疗。现大部分学者认为玻璃体腔内注射 0.7 mg Ozurdex 是治疗黄斑区灌注良好的非缺血型 CRVO-ME 的首选方法;第二种选择为玻璃体腔注射 1.0 mg TA,但因其单独使用出现并发症的风险大,限制了其应用;再者即为玻璃体腔注射 0.5 mg 雷珠单抗及其他抗 VEGF 药物。格栅样光凝仅被推荐应用于黄斑缺血型 CRVO-ME 患者的周边缺血区域治疗。而对于周边灌注良好的 BRVO-ME 患者考虑玻璃体腔注射(糖皮质激素或者抗 VEGF 药物),有周边灌注不足的患者需在无灌注区联合激光光凝治疗,激光光凝可降低因缺血导致的 VEGF 含量升高,进而减轻 ME。

在临床上,对于 RVO 的治疗常忽略近期的随访观察,在未来的研究中,除了探索各种治疗方式或者联合治疗的模式、剂量、顺序、时间间隔等,以降低负担、成本与注射风险外,还应注重观察患者近期的疗效及可能出现的玻璃体积血、新生血管性

青光眼、新生血管反复出血等并发症。

参考文献

- [1] Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The epidemiology of retinal vein occlusion; the Beaver Dam Eye Study [J]. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 2000, 98 : 133-141; discussion 141-143.
- [2] Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion; pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities [J]. *Curr Eye Res*, 2008, 33 (2) : 111-131. DOI: 10. 1080/02713680701851902.
- [3] Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, et al. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population; the Blue Mountains Eye Study [J]. *Arch Ophthalmol*, 2006, 124 (5) : 726-732. DOI: 10. 1001/archophth. 124. 5. 726.
- [4] Klein R, Moss SE, Meurer SM, et al. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion; the Beaver Dam Eye Study [J]. *Arch Ophthalmol*, 2008, 126 (4) : 513-518. DOI: 10. 1001/archophth. 126. 4. 513.
- [5] Ehlers JP, Fekrat S. Retinal vein occlusion; beyond the acute event [J]. *Surv Ophthalmol*, 2011, 56 (4) : 281-299. DOI: 10. 1016/j.survophthal. 2010. 11. 006.
- [6] Corvi F, La Spina C, Benatti L, et al. Impact of intravitreal ranibizumab on vessel functionality in patients with retinal vein occlusion [J]. *Am J Ophthalmol*, 2015, 160 (1) : 45-52. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2015. 04. 019.
- [7] Funk M, Kriechbaum K, Prager F, et al. Intraocular concentrations of growth factors and cytokines in retinal vein occlusion and the effect of therapy with bevacizumab [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50 (3) : 1025-1032. DOI: 10. 1167/iovs. 08-2510.
- [8] Scott IU, Ip MS, van Veldhuisen PC, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion; The Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. Study Research Group [J]. *Arch Ophthalmol*, 2009, 127 : 1115-1128.
- [9] Wong I, Koo S, Chan C. Effect of intravitreal bevacizumab (IVB) in treating macular edema secondary to branch retinal vein occlusion (BRVO) [J]. *Retina*, 2010, 30 (4) : 710; author reply 710-711. DOI: 10. 1097/IAE. 0b013e3181d50aa9.
- [10] Rouvas A, Petrou P, Ntouriaki A, et al. Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for branch retinal vein occlusion-induced macular edema: nine-month results of a prospective study [J]. *Retina*, 2010, 30 (6) : 893-902. DOI: 10. 1097/IAE. 0b013e3181cd4894.
- [11] Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al. Visual acuity and foveal thickness after vitrectomy for macular edema associated with branch retinal vein occlusion; a case series [J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2010, 10 : 11 [2017-03-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2873510/>. DOI: 10. 1186/1471-2415-10-11.
- [12] Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al. Macular sensitivity and morphology after intravitreal injection of triamcinolone acetonide for macular edema with branch retinal vein occlusion [J]. *Retina*, 2012, 32 (9) : 1844-1852. DOI: 10. 1097/IAE. 0b013e318259569f.
- [13] Cekiç O, Chang S, Tseng JJ, et al. Intravitreal triamcinolone injection for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion [J]. *Retina*, 2005, 25 (7) : 851-855.
- [14] Rosenfeld PJ, Schwartz SD, Blumenkranz MS, et al. Maximum tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmology*, 2005, 112 (6) : 1048-1053. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2005. 01. 043.
- [15] Jonas JB. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of intraocular oedematous and neovascular diseases [J]. *Acta Ophthalmol Scand*, 2005, 83 (6) : 645-663. DOI: 10. 1111/j. 1600-0420. 2005. 00592. x.
- [16] Gurram MM. Effect of posterior sub-tenon triamcinolone in macular edema due to non-ischemic vein occlusions [J]. *J Clin Diagn Res*, 2013, 7 (12) : 2821-2824. DOI: 10. 7860/JCDR/2013/6473. 3766.
- [17] Shen L, You Y, Sun S, et al. Intraocular and systemic pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single 40-mg posterior subtenon application [J]. *Ophthalmology*, 2010, 117 (12) : 2365-2371. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2010. 03. 033.
- [18] Hirano Y, Sakurai E, Yoshida M, et al. Comparative study on efficacy of a combination therapy of triamcinolone acetonide administration with and without vitrectomy for macular edema associated with branch retinal vein occlusion [J]. *Ophthalmic Res*, 2007, 39 (4) : 207-212. DOI: 10. 1159/000104682.
- [19] 褚梦琪, 毛剑波, 朱莎, 等. 后 Tenon 囊下注射曲安奈德治疗缺血型视网膜静脉阻塞黄斑水肿短期疗效观察 [J]. *中华眼底病杂志*, 2016, 32 (5) : 522-526. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1005-1015. 2016. 05. 015.
Chu MQ, Mao JB, Zhu S, et al. Short-term efficacy of posterior sub-tenon injection of triamcinolone acetonide in macular edema due to ischemic retinal vein occlusions [J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2016, 32 (5) : 522-526. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1005-1015. 2016. 05. 015.
- [20] Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52 (1) : 80-86. DOI: 10. 1167/iovs. 10-5285.
- [21] London NJ, Chiang A, Haller JA. The dexamethasone drug delivery system; indications and evidence [J]. *Adv Ther*, 2011, 28 (5) : 351-366. DOI: 10. 1007/s12325-011-0019-z.
- [22] Haller JA, Bandello F, Belfort R, et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results [J]. *Ophthalmology*, 2011, 118 (12) : 2453-2460. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2011. 05. 014.
- [23] Jain N, Stinnett SS, Jaffe GJ. Prospective study of a fluocinolone acetonide implant for chronic macular edema from central retinal vein occlusion; thirty-six-month results [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119 (1) : 132-137. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2011. 06. 019.
- [24] Murakami M, Iwai S, Hiratsuka S, et al. Signaling of vascular endothelial growth factor receptor-1 tyrosine kinase promotes rheumatoid arthritis through activation of monocytes/macrophages [J]. *Blood*, 2006, 108 (6) : 1849-1856. DOI: 10. 1182/blood-2006-04-016030.
- [25] Noma H, Mimura T, Masahara H, et al. Pentraxin 3 and other inflammatory factors in central retinal vein occlusion and macular edema [J]. *Retina*, 2014, 34 (2) : 352-359. DOI: 10. 1097/IAE. 0b013e3182993d74.
- [26] Noma H, Mimura T, Yasuda K, et al. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptor signaling and other factors or cytokines in central retinal vein occlusion with macular edema [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56 (2) : 1122-1128. DOI: 10. 1167/iovs. 14-15789.
- [27] Garnock-Jones KP. Ranibizumab; in macular oedema following retinal vein occlusion [J]. *Drugs*, 2011, 71 (4) : 455-463. DOI: 10. 2165/11206900-000000000-00000.
- [28] Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion; six-month primary end point results of a phase III study [J]. *Ophthalmology*, 2010, 117 (6) : 1102-1112. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2010. 02. 021.
- [29] Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion; six-month primary end point results of a phase III study [J]. *Ophthalmology*, 2010, 117 (6) : 1124-1133. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2010. 02. 022.
- [30] 杜玉芹, 韩梅, 解士勇, 等. 玻璃体腔注射 ranibizumab 治疗 CRVO 前后黄斑区脉络膜厚度的动态变化 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34 (1) : 72-77. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2016. 01. 016.
Du YQ, Han M, Xie SY, et al. Macular choroidal thickness changes following intravitreal injection of ranibizumab for central retinal vein occlusion [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2016, 34 (1) : 72-77. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2016. 01. 016.
- [31] Kinge B, Stordahl PB, Forsaa V, et al. Efficacy of ranibizumab in patients with macular edema secondary to central retinal vein occlusion; results from the sham-controlled ROCC study [J]. *Am J Ophthalmol*, 2010, 150 (3) : 310-314. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2010. 03. 028.
- [32] Mulcahy MF, Benson AB. Bevacizumab in the treatment of colorectal cancer [J]. *Exp Opin Biol Ther*, 2005, 5 : 997-1005.
- [33] Hirashima T, Chihara T, Bun T, et al. Intravitreal bevacizumab alone or combined with macular laser photocoagulation for recurrent or persistent macular edema secondary to branch retinal vein occlusion [J/OL]. *J*

- Ophthalmol, 2014, 2014 : 173084 [2017-06-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4119681/>.
- [34] Hanada N, Iijima H, Sakurada Y, et al. Recurrence of macular edema associated with branch retinal vein occlusion after intravitreal bevacizumab [J]. Jpn J Ophthalmol, 2012, 56 (2) : 165-174. DOI: 10.1007/s10384-011-0113-4.
- [35] Pfau M, Fassnacht-Riederle H, Becker MD, et al. Clinical outcome after switching therapy from ranibizumab and/or bevacizumab to aflibercept in central retinal vein occlusion [J/OL]. Ophthalmic Res, 2015, 54 (3) : 150-156.
- [36] 张军军, 张美霞. 湿性年龄相关性黄斑变性治疗方法的新选择 [J]. 中华实验眼科杂志, 2012, 30 (11) : 961-964. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.11.001.
- Zhang JJ, Zang MX. Choice of the treating methods of neovascular age-related macular degeneration [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2012, 30 (11) : 961-964. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.11.001.
- [37] Li X, Xu G, Wang Y, et al. Safety and efficacy of conbercept in neovascular age-related macular degeneration: results from a 12-month randomized phase 2 study: AURORA study [J]. Ophthalmology, 2014, 121 (9) : 1740-1747. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.03.026.
- [38] 张菁, 蔡小军, 陈晓敏, 等. 玻璃体腔注射康柏西普联合视网膜激光光凝治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿疗效观察 [J]. 中华眼底病杂志, 2015, 31 (1) : 22-26. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2015.01.007.
- Zhang J, Cai XJ, Chen XM, et al. A prospective randomized clinical trial on intravitreal injection of Conbercept combined with laser photocoagulation for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion [J]. Chin J Ocul Fundus Dis, 2015, 31 (1) : 22-26. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2015.01.007.
- [39] Opremac EM, Bruce RA, Lomeo MD, et al. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion; a retrospective pilot study of 11 consecutive cases [J]. Retina, 2001, 21 (5) : 408-415.
- [40] Opremac EM, Rehmar AJ, Ridenour CD, et al. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion; 117 consecutive cases [J]. Retina, 2006, 26 (3) : 297-305.
- [41] Arevalo JF, Garcia RA, Wu L, et al. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES) [J]. Retina, 2008, 28 (8) : 1044-1052. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181744153.
- [42] Osterloh MD, Charles S. Surgical decompression of branch retinal vein occlusions [J]. Arch Ophthalmol, 1988, 106 (10) : 1469-1471.
- [43] Yang CS, Liu JH, Chung YC, et al. Combination therapy with intravitreal bevacizumab and macular grid and scatter laser photocoagulation in patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion [J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2015, 31 (3) : 179-185. DOI: 10.1089/jop.2014.0069.
- [44] Cernak M, Struharova K. Current therapy for retinal vein occlusion [J]. Bratisl Lek Listy, 2012, 113 (4) : 228-231.
- [45] 宋爽, 喻晓兵, 戴虹. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合曲安奈德或激光光凝治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿疗效观察 [J]. 中华眼底病杂志, 2015, 31 (1) : 18-21. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2015.01.006.
- Song S, Yu XB, Dai H. The efficacy of intravitreal ranibizumab and (or) triamcinolone combined with laser photocoagulation for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion [J]. Chin J Ocul Fundus Dis, 2015, 31 (1) : 18-21. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2015.01.006.
- [46] Gerding H, Monés J, Tadayoni R, et al. Ranibizumab in retinal vein occlusion: treatment recommendations by an expert panel [J]. Br J Ophthalmol, 2015, 99 (3) : 297-304. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305041.

(收稿日期:2016-05-21 修回日期:2017-11-30)

(本文编辑:杜娟)

读者·作者·编者

本刊对来稿中作者署名的著录要求

作者向本刊投稿时署名应符合以下条件:(1)参与课题的选题和实验设计,参与实验资料的收集、分析和论证。(2)参与论文的起草或能够对论文中的方法学或关键部分进行修改。(3)能对审稿专家和编辑提出的修改意见进行核修,能够答辩并承担责任。仅参与筹得资金或收集资料者以及仅对科研小组进行一般管理者均不宜署名为作者。文中如有外籍作者,应附外籍作者亲笔签名在本刊发表的同意函。集体署名的文章应于题名下列出署名单位,于文末列出论文整理者的姓名,并须明确该文的主要责任者。

作者署名的名次应按对论文贡献大小顺序排列于文题下方,每篇论文须列出通信作者 1 名。如无特殊约定,则视第一作者为通信作者。作者(包括通信作者)的署名及其排序应在投稿前由所有研究者共同讨论确定,在编排过程中不宜变更或增减,尤其是通信作者和前三名作者,若确需变动者须提供所有署名作者的签名同意函并出示单位证明。有英文文题的论著和综述应有全部作者姓名的汉语拼音,列于英文文题之下。

本刊投稿方式

投稿请登陆中华医学会网站 (<http://www.cma.org.cn>), 登录后点击“业务中心”, 经中华医学会远程稿件处理系统 (<http://www.cma.org.cn/ywzx/index.html>) 或中华医学会杂志社网站 (<http://www.medline.org.cn/>), 根据提示进行注册后投稿。投稿时请使用 Word 格式 (. doc 文件类型), 投稿后请注意自留原稿, 并保留论文相关的原始资料, 以备稿件修改补充所用。投稿后请从“业务中心”下载“中华医学会系列杂志论文投送介绍信及授权书(中文版)”, 填写有关项目并请每位作者亲笔签字, 加盖单位公章后寄 2 份至本刊编辑部, 其中作者签名顺序和作者单位著录名称应与投稿时文章中著录的相一致, 如有变更应由每位作者同意并请通信作者告知编辑部。投稿请注意:(1)在非公开刊物发表的稿件、学术会议交流的文章、已用非中文文字期刊发表的文稿不属于一稿两投, 但投稿时应向编辑部说明, 非中文文字期刊已发表的文稿须征得首次发表期刊的同意。(2)作者须告知与该研究有关的利益冲突, 如该研究被某机构资金资助的声明或与审稿人的利益关系。(3)如涉及保密问题, 需附有关部门审查同意发表的证明。

(本刊编辑部)