

OCT 参数对视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿抗 VEGF 疗法预后的预测价值

汤富生 综述 卢建民 马翔 审校

大连医科大学附属第一医院眼科, 大连 116011

通信作者: 马翔, Email: xma9467@vip. sina. com

【摘要】 视网膜静脉阻塞(RVO)继发黄斑水肿是导致患者视功能损害的主要原因,目前玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子(VEGF)药物是一线治疗方法,可以使大部分患者视网膜解剖结构及视功能得到改善。光相干断层扫描成像(OCT)能够清晰地显示黄斑区视网膜细微结构,对治疗前后黄斑区各组织层次结构的定性、定量分析可以指导临床治疗和预测 RVO 患者视力预后。就 RVO 在 OCT 上的表现,对影响抗 VEGF 治疗视力预后的相关因素,包括黄斑区视网膜厚度、外界膜和椭圆体带破坏、高反射病灶、视网膜内层结构紊乱、浆液性视网膜脱离或视网膜内囊腔、视网膜下出血、玻璃体黄斑粘连以及视网膜色素上皮(RPE)完整性破坏等进行综述,为患者咨询、风险评估以及治疗决策提供参考。

【关键词】 光相干断层成像; 视网膜静脉阻塞; 抗血管内皮生长因子; 预测因素

基金项目: 国家自然科学基金项目(81770970、81271022)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200519-00358

Predictive value of OCT parameters to prognosis of anti-VEGF therapy for macular edema secondary to retinal vein occlusion

Tang Fusheng, Lu Jianmin, Ma Xiang

Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China

Corresponding author: Ma Xiang, Email: xma9467@vip. sina. com

【Abstract】 Macular edema secondary to retinal vein occlusion (RVO) is the leading cause of visual impairment in patients with RVO. Intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) agents is the first-line treatment for RVO and most of patients can obtain improvements of macular morphology and visual function. Optical coherence tomography (OCT) can clearly characterize the macular microstructure. Qualitative or quantitative analysis of histological retinal layers of the macula, before and after anti-VEGF treatment, can guide the clinical treatment and predict visual outcome of patients with RVO. OCT predictors of visual prognosis in patients with RVO following anti-VEGF treatment, including central retinal thickness, disruption of external limiting membrane and ellipsoid zone, hyperreflective foci, disorganization of the retinal inner layers, serous retinal detachment or intraretinal cystoid spaces, subretinal hemorrhage, vitreomacular adhesion and retinal pigment epithelium (RPE) integrity are focused on in this review, aiming to enhance patient counseling and improve risk assessment and advance clinical management.

【Key words】 Tomography, optical coherence; Retinal vein occlusion; Anti-vascular endothelial growth factor; Predictive factors

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81770970, 81271022)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200519-00358

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是继糖尿病视网膜病变后的第二大常见视网膜血管疾病^[1]。根据阻塞部位, RVO 可分为视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)和视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)。对年龄、性别进行标准化后, 30 岁以上人群

RVO 患病率为 5.2%, 其中 BRVO 为 4.42%, CRVO 为 0.8%^[2]。世界范围内约 1 600 万成年人患有 RVO^[2]。黄斑水肿(macular edema, ME)是 RVO 常见的并发症,也是造成视力损害的主要原因。如果 ME 累及到黄斑中心小凹并持续存在,则需要玻璃体内药物注射治疗,主要包括皮质类固醇类(如曲

安西龙)和抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)(贝伐单抗、雷珠单抗和阿柏西普等)^[3]。玻璃体腔注射抗 VEGF 药物被认为是治疗 RVO-ME 的有效手段,然而需多次治疗和密切随访,且并非所有患者对抗 VEGF 治疗均敏感,给患者造成巨大的经济负担和心理负担。因此,寻找能够有效评估 RVO-ME 患者抗 VEGF 治疗预后的生物标志物将会改善临床风险评估,为治疗决策和临床咨询提供帮助。光相断层扫描成像(optical coherence tomography, OCT)是近年来快速发展的眼科新型医学影像学检查,其应用近红外光对活体组织进行高分辨率横断面扫描,可清晰地显示各层视网膜结构,同时可以精密观察视网膜结构,量化测量某些指标,为观察 RVO 患者治疗前后黄斑区视网膜的形态学改变提供技术支持^[4]。本文就近年来国内外学者通过 OCT 对 RVO 患者黄斑区视网膜形态学改变与抗 VEGF 治疗视力预后的相关研究进行综述。

1 黄斑区视网膜厚度与视力预后的关系

RVO 静脉回流受阻可诱导 VEGF 上调,由此引起血管通透性增加和血-视网膜屏障的破坏,血管内物质渗漏导致 ME 发生。RVO 涉及一系列病理改变,包括视网膜内液体积聚伴随弥漫性视网膜增厚或者囊样腔隙形成,视网膜下液体积聚,以及黄斑前膜牵拉黄斑而导致的 ME^[5]。Hoeh 等^[5]对 65 例接受玻璃体腔注射贝伐单抗的 RVO 患者进行回顾性分析,发现 CRVO 患者中基线黄斑区视网膜厚度(central retinal thickness, CRT)与最终视力呈负相关,但与最终 CRT 无关;而在 BRVO 患者中基线 CRT 与最终视力和 CRT 均无显著关联。Janusowski 等^[6]研究发现,在接受贝伐单抗治疗的 316 例 CRVO 患者中,基线水平 CRT 与 24 周时视力改善程度呈正相关,即基线 CRT 越大,治疗后视力提高越明显。另一项研究表明,抗 VEGF 治疗 1 个月时的 CRT 与治疗 6 个月时的视力改善呈负相关,但调整 1 个月时的最佳矫正视力后,1 个月时的 CRT 与视力改善程度不相关^[7]。基线 CRT 越大,提示抗 VEGF 治疗视力预后较差,但最终视力改善程度较高。此外, Yoo 等^[8]报道治疗前黄斑中心区视网膜厚度(1 mm 直径圆) $> 570 \mu\text{m}$ 与抗 VEGF 治疗后 6 个月内 ME 的复发呈正相关,故临床上针对这类患者应予密切随诊观察。

2 黄斑区外界膜和椭圆体带完整性与视力预后的关系

在激光电子显微镜下可观察到外界膜(external limiting membrane, ELM)是由感光细胞内节起始端细胞膜和 Müller 细胞基底细胞膜之间桥粒样连接形成的多孔膜样结构,每 1 个孔都是 1 个内节通过的地方,起到隔离和孤立每个感光细胞内节的作用^[9]。ELM 使其外侧的感光细胞内节和外节保持完整,保证了外节排列的有序、规律和定向性。Spaide 等^[10]根据频域 OCT 图像与组织病理结果间的关系推测椭圆体带(ellipsoid zone, EZ)可能与光感受器细胞内集聚的线粒体结构相对应,因而在 OCT 上表现为高反射信号。外界膜状态可能反映了光感受器细胞胞体部分的完整性,而 EZ 则代表光感受器细胞外节

的完整性^[11]。因此,ELM 和 EZ 共同反映了黄斑区光感受器的功能状态。

研究表明,黄斑区 ELM 和 EZ 的完整性与 RVO 患者抗 VEGF 治疗的视力预后密切相关^[12-13]。Kang 等^[14]和 Park 等^[15]发现 BRVO 患者接受玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗后,最终视力与治疗前 ELM 和 EZ 的完整性相关,ELM 和 EZ 结构完整的患者预后视力较好。此外, Wolf-Schnurrbusch 等^[13]发现在 CRVO 患者中,治疗前 ELM 完整的患者,抗 VEGF 治疗后可获得较好的视力。值得注意的是,一项小样本的前瞻性研究发现治疗前光感受器细胞的完整性或可预示抗 VEGF 治疗后视力改善程度^[16]。

3 黄斑区高反射病灶与视力预后的关系

近年来,高反射病灶(hyperreflective foci, HF)先后被发现存在于多种视网膜疾病中,如年龄相关性黄斑变性、糖尿病性 ME 和 RVO 等^[12,17-19]。目前, HF 的产生机制并不清楚。Framme 等^[17]提出 HF 很可能是白细胞或者 RPE 细胞,提示视网膜炎症反应。Coscas 等^[18]研究发现, HF 可能是被炎症激活的小胶质细胞,随后细胞水肿、散布于年龄相关性黄斑变性患者视网膜各层中。另一个观点则认为, HF 可能是存在于视网膜内的小蛋白质或脂质沉积物,系内层视网膜屏障破坏、血管渗透性增加导致血管内成分外渗,这类病理改变通常存在于糖尿病视网膜病变和 RVO 中^[19-20]。研究发现,雷珠单抗和地塞米松植入物在消除视网膜血管疾病所致 ME 的 HF 方面无差异统计学意义,提示血管高渗透引起的脂蛋白外渗和炎症反应可能共同参与 HF 形成^[21]。Kang 等^[22]纳入 97 例 BRVO 继发 ME 患者,根据 HF 的位置将其分为 HF 在外层视网膜组、HF 在内层视网膜组和无 HF 组,观察玻璃体腔注射贝伐单抗治疗后最终视力及黄斑区 EZ 形态的变化,结果发现 HF 在外层视网膜组最终视力较其他 2 个组差,提示 HF 可预测最终的 EZ 功能状态及预后视力。Chatziralli 等^[21]研究发现,在视网膜血管相关疾病引起的 ME 中 HF 与抗 VEGF 药物治疗后的最终视力密切相关, HF 数量越多,提示视力预后越差。

4 视网膜内层结构紊乱与视力预后的关系

视网膜内层结构紊乱(disorganization of the retinal inner layers, DRIL)是指在以 μm 为单位的水平范围内,神经节细胞-内丛状层复合体、内核层和外丛状层任意两者之间的分界线无法识别的状态。研究发现,在糖尿病性 ME 患者中,基线 DRIL 范围与 8 个月后的最终视力显著相关,基线 DRIL 范围越大,预后视力越差;此外,研究还发现 4 个月时 DRIL 长度的改变可预测 8 个月时的视力,如 4 个月时 DRIL 增加约 $300 \mu\text{m}$ 则预示 8 个月时最终视力将会下降 1 行^[23]。Mimouni 等^[24]通过对 RVO-ME 患者抗 VEGF 治疗后视力进行观察,发现基线 DRIL 与 8 个月时的最终视力呈显著负相关,并且基线 DRIL 和 4 个月时 DRIL 的变化均与 8 个月时的视力变化有关。Sun 等^[23]推测可能与 DRIL 代表视网膜内层组织结构或相应细胞(包括双极细胞,无长突细胞和水平细胞)的损害有关, DRIL 存在提示

光感受器细胞-神经节细胞之间的视觉信息传递路径遭到破坏。

5 浆液性视网膜脱离与视力预后的关系

浆液性视网膜脱离 (serous retinal detachment, SRD) 在 OCT 上表现为视网膜神经感觉层从视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 层脱离, 视网膜下为无反射的浆液性光学空隙。Gallego-Pinazo 等^[25] 研究发现, 治疗前黄斑区存在 SRD 的 BRVO-ME 患者接受抗 VEGF 治疗后其最终预后视力较无 SRD 者差, 推测 SRD 形成可能系外层血-视网膜屏障破坏, 脉络膜血管结构受损导致管腔内液体外渗进入视网膜下腔隙, 超过相应引流血管的最大引流限度所致。Chatziralli 等^[21] 研究发现, SRD 是视网膜血管性疾病继发 ME 抗 VEGF 治疗不良视力预后的危险因素。

6 视网膜内囊腔形成与视力预后的关系

视网膜内囊腔 (intraretinal cystoid spaces, ICS) 是指在 OCT 上表现为视网膜神经感觉层内边界清楚的圆形或类圆形低反射囊样腔隙。研究表明, ICS 由 Müller 细胞肿胀和液化性坏死引起, 最终导致液性囊腔样改变形成和不断扩大^[26-28]。Chatziralli 等^[21] 发现 ICS 与视网膜血管性疾病继发 ME 抗-VEGF 治疗后较差的预后视力显著相关。Groneberg 等^[29] 进一步指出治疗前 ICS 高度 $\leq 250 \mu\text{m}$ 的 RVO-ME 患者, 接受玻璃体腔注射抗-VEGF 药物或地塞米松治疗后, 视力改善显著高于融合形成大 ICS 的 RVO 患者。

7 黄斑区视网膜下出血与视力预后的关系

视网膜出血是 RVO 常见的主要临床特征, 但黄斑区的视网膜下出血 (subretinal hemorrhage, SRH) 相对少见。Zhao 等^[30] 对急性 BRVO-ME 患者并发 SRH 者进行玻璃体腔注射贝伐单抗治疗, 随访时间大于 6 个月, 结果发现黄斑中心凹存在 SRH 组患者视力无显著变化, 而无 SRH 组视力显著提高, 提示黄斑区存在 SRH 预示着视力预后不良。Muraoka 等^[31] 对 81 例急性 BRVO-ME 患者 (其中 63 例 SRH) 进行观察, 按是否接受玻璃体腔注射雷珠单抗 (intravitreal ranibizumab, IVR) 治疗分为 IVR (+) 组 (43 例) 和 IVR (-) 组 (38 例), 平均随访 13.7 个月, 结果发现与无 SRH 者相比, 存在 SRH 的患者最终视力更差, 并且 ELM 和 EZ 的缺失更严重; IVR 治疗可加快 SRH 吸收和改善视力预后。分析可能与凝血块回缩、铁离子的毒性作用、诱导纤维化和阻断脉络膜循环营养支持等导致的 SRH 上方光感受器细胞受损有关^[31]。

8 其他 OCT 预测指标

其他可预测 RVO-ME 抗-VEGF 治疗视力预后的指标包括玻璃体黄斑黏连 (vitreomacular adhesion, VMA) 和 RPE 完整性等。VMA 的 OCT 表现为内界膜上方薄的、连续性玻璃样线与黄斑部视网膜内界面黏连^[32]。研究表明, VMA (+) 的 RVO-ME

患者进行抗 VEGF 治疗后其中长期视力改善优于 VMA (-) 的患者。推测 VMA 反映了相对正常的玻璃体状态, 这将影响抗 VEGF 药物在玻璃体内的药代动力学。相对于液化的玻璃体, 正常玻璃体药物半衰期更长, 即疗效作用时间更长^[32]。此外, Farinha 等^[34] 纳入 16 眼 BRVO 和 16 眼 CRVO, 均按 1+PRN 方案进行 IVR 治疗, 随访时间 ≥ 3 年, 多因素回归分析证实 RPE 完整性与最终视力预后密切相关, RPE 完整性破坏提示预后视力较差。

9 结论

ME 是引起 RVO 患者视力损害的主要因素。目前, 玻璃体腔注射抗 VEGF 药物已成为一线治疗方法, 可促进 RVO 患者视网膜解剖结构和视功能的恢复。近年来, OCT 已广泛应用于眼底检查, 其成像速度快、分辨率高, 可获取视网膜的精细结构, 为指导 RVO 临床治疗提供了可靠依据。通过 OCT 观察 RVO 黄斑区形态学改变, 包括黄斑区视网膜厚度、外界膜和 EZ 破坏、高反射病灶、视网膜内层结构紊乱、浆液性视网膜脱离或视网膜内囊腔、视网膜下出血、VMA 以及 RPE 完整性破坏等 (黄斑区可以发生其中的 1 种或多种改变)。这些 OCT 参数与 RVO-ME 抗 VEGF 治疗视力预后有关, 除 VMA 外, 其他病变均与视力预后呈负相关。此外, 除既往已知的位于外层视网膜的光感受器状态 (如 ELM、EZ 破坏) 与视力预后密切相关, 视网膜内层结构病变 (如 DRIL、VMA) 也是影响视力预后的重要因素。

随着大样本、多中心临床试验对视网膜结构定量、定性分析研究的深入和人工智能技术的快速发展, 黄斑部视网膜细微结构的认知进一步加深, 为 RVO 患者提供更精准的临床咨询和治疗决策。

利益冲突 所有作者均声明不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Buehl W, Sacu S, Schmidt-Erfurth U. Retinal vein occlusions [J]. Dev Ophthalmol, 2010, 46: 54-72. DOI: 10.1159/000320009.
- [2] Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia [J]. Ophthalmology, 2010, 117 (2): 313-319. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.07.017.
- [3] Jonas JB, Monés J, Glacet-Bernard A, et al. Retinal vein occlusions [J]. Dev Ophthalmol, 2017, 58: 139-167. DOI: 10.1159/000455278.
- [4] Twa MD, Schulle KL, Chiu SJ, et al. Validation of macular choroidal thickness measurements from automated SD-OCT image segmentation [J]. Optom Vis Sci, 2016, 93(11): 1387-1398. DOI: 10.1097/OPX.0000000000000985.
- [5] Hoeh AE, Ruppenstein M, Ach T, et al. OCT patterns of macular edema and response to bevacizumab therapy in retinal vein occlusion [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2010, 248(11): 1567-1572. DOI: 10.1007/s00417-010-1419-5.
- [6] Januschowski K, Feltgen N, Pielon A, et al. Predictive factors for functional improvement following intravitreal bevacizumab injections after central retinal vein occlusion [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2017, 255(3): 457-462. DOI: 10.1007/s00417-016-3471-2.
- [7] Bell KJ, Hayen A, Glasziou P, et al. Early CRT monitoring using time-domain optical coherence tomography does not add to visual acuity for predicting visual loss in patients with central retinal vein occlusion

- treated with intravitreal ranibizumab: A secondary analysis of trial data [J]. *Retina*, 2017, 37 (3) : 509 - 514. DOI: 10. 1097/IAE. 0000000000001207.
- [8] Yoo JH, Ahn J, Oh J, et al. Risk factors of recurrence of macular oedema associated with branch retinal vein occlusion after intravitreal bevacizumab injection [J]. *Br J Ophthalmol*, 2017, 101 (10) : 1334-1339. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2016-309749.
- [9] 韩月圣, 魏文斌. 糖尿病性黄斑水肿视网膜微结构 SD-OCT 改变研究进展 [J]. *国际眼科杂志*, 2015, 15 (4) : 625-629. DOI: 10. 3980/j. issn. 1672-5123. 2015. 4. 14.
Han YS, Wei WB. Research progress in applying spectral-domain OCT to explore retinal microstructure changes of diabetic macular edema [J]. *Int Eye Sci*, 2015, 15 (4) : 625-629. DOI: 10. 3980/j. issn. 1672-5123. 2015. 4. 14.
- [10] Spaide RF, Curcio CA. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography: literature review and model [J]. *Retina*, 2011, 31 (8) : 1609 - 1619. DOI: 10. 1097/IAE. 0b013e3182247535.
- [11] Wakabayashi T, Fujiwara M, Sakaguchi H, et al. Foveal microstructure and visual acuity in surgically closed macular holes: spectral-domain optical coherence tomographic analysis [J]. *Ophthalmology*, 2010, 117 (9) : 1815-1824. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2010. 01. 017.
- [12] Kang JW, Lee H, Chung H, et al. Correlation between optical coherence tomographic hyperreflective foci and visual outcomes after intravitreal bevacizumab for macular edema in branch retinal vein occlusion [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014, 252 (9) : 1413 - 1421. DOI: 10. 1007/s00417-014-2595-5.
- [13] Wolf-Schnurrbusch UE, Ghanem R, Rothenbuehler SP, et al. Predictors of short-term visual outcome after anti-VEGF therapy of macular edema due to central retinal vein occlusion [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52 (6) : 3334-3337. DOI: 10. 1167/iovs. 10-6097.
- [14] Kang HM, Chung EJ, Kim YM, et al. Spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) patterns and response to intravitreal bevacizumab therapy in macular edema associated with branch retinal vein occlusion [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013, 251 (2) : 501-508. DOI: 10. 1007/s00417-012-2067-8.
- [15] Park B, Kim J, Chung H, et al. Correlation of fundus autofluorescence with foveal microstructures and vision in branch retinal vein occlusion [J]. *Retina*, 2014, 34 (3) : 531 - 538. DOI: 10. 1097/IAE. 0b013e3182a4871c.
- [16] Achiron A, Kydyrbaeva A, Man V, et al. Photoreceptor integrity predicts response to anti-VEGF treatment [J]. *Ophthalmic Res*, 2017, 57 (1) : 37-41. DOI: 10. 1159/000448522.
- [17] Framme C, Wolf S, Wolf-Schnurrbusch U. Small dense particles in the retina observable by spectral-domain optical coherence tomography in age-related macular degeneration [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51 (11) : 5965-5969. DOI: 10. 1167/iovs. 10-5779.
- [18] Coscas G, de Benedetto U, Coscas F, et al. Hyperreflective dots: a new spectral-domain optical coherence tomography entity for follow-up and prognosis in exudative age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmologica*, 2013, 229 (1) : 32-37. DOI: 10. 1159/000342159.
- [19] Nishijima K, Murakami T, Hirashima T, et al. Hyperreflective foci in outer retina predictive of photoreceptor damage and poor vision after vitrectomy for diabetic macular edema [J]. *Retina*, 2014, 34 (4) : 732-740. DOI: 10. 1097/iae. 0000000000000005.
- [20] Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, et al. Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2009, 116 (5) : 914-920. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2008. 12. 039.
- [21] Chatziralli IP, Sergentanis TN, Sivaprasad S. Hyperreflective foci as an independent visual outcome predictor in macular edema due to retinal vascular diseases treated with intravitreal dexamethasone or ranibizumab [J]. *Retina*, 2016, 36 (12) : 2319 - 2328. DOI: 10. 1097/iae. 0000000000001070.
- [22] Kang JW, Lee H, Chung H, et al. Correlation between optical coherence tomographic hyperreflective foci and visual outcomes after intravitreal bevacizumab for macular edema in branch retinal vein occlusion [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014, 252 (9) : 1413 - 1421. DOI: 10. 1007/s00417-014-2595-5.
- [23] Sun JK, Lin MM, Lammer J, et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2014, 132 (11) : 1309-1316. DOI: 10. 1001/jamaophthalmol. 2014. 2350.
- [24] Mimouni M, Segev O, Dori D, et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with macular edema secondary to vein occlusion [J]. *Am J Ophthalmol*, 2017, 182 : 160-167. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2017. 08. 005.
- [25] Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, Pardo-Lopez D, et al. Ranibizumab for serous macular detachment in branch retinal vein occlusions [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013, 251 (1) : 9 - 14. DOI: 10. 1007/s00417-012-2023-7.
- [26] Yanoff M, Fine BS, Brucker AJ, et al. Pathology of human cystoid macular edema [J]. *Surv Ophthalmol*, 1984, 28 : 505 - 511. DOI: 10. 1016/0039-6257 (84) 90233-9.
- [27] Fine BS, Brucker AJ. Macular edema and cystoid macular edema [J]. *Am J Ophthalmol*, 1981, 92 (4) : 466-481.
- [28] Tso MO. Pathology of cystoid macular edema [J]. *Ophthalmology*, 1982, 89 (8) : 902-915. DOI: 10. 1016/s0161-6420 (82) 34698-9.
- [29] Groneberg T, Trattig JS, Feucht N, et al. Morphologic patterns on spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) as a prognostic indicator in treatment of macular edema due to retinal vein occlusion [J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2016, 233 (9) : 1056 - 1062. DOI: 10. 1055/s-0041-108680.
- [30] Zhao L, Li B, Feng K, et al. Bevacizumab treatment for acute branch retinal vein occlusion accompanied by subretinal hemorrhage [J]. *Curr Eye Res*, 2015, 40 (7) : 752 - 756. DOI: 10. 3109/02713683. 2014. 952827.
- [31] Muraoka Y, Tsujikawa A, Takahashi A, et al. Foveal damage due to subfoveal hemorrhage associated with branch retinal vein occlusion [J/OL]. *PLoS One*. 2015, 10 (12) : e0144894 [2020 - 01 - 18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4677927/>. DOI: 10. 1371/journal.pone.0144894.
- [32] Terao R, Yuda K, Kure K, et al. Effect of vitreomacular adhesion on antivascular endothelial growth factor therapy for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2014, 58 (2) : 139-145. DOI: 10. 1007/s10384-013-0302-4.
- [33] Waldstein SM, Montuoro A, Podkowinski D, et al. Evaluating the impact of vitreomacular adhesion on anti-VEGF therapy for retinal vein occlusion using machine learning [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1) : 2928-2935. DOI: 10. 1038/s41598-017-02971-y.
- [34] Farinha C, Marques JP, Almeida E, et al. Treatment of retinal vein occlusion with ranibizumab in clinical practice: Longer-term results and predictive factors of functional outcome [J]. *Ophthalmic Res*, 2015, 55 (1) : 10-18. DOI: 10. 1159/000440848.

(收稿日期: 2020-01-25 修回日期: 2020-05-28)

(本文编辑: 杜娟)