

视网膜静脉阻塞黄斑水肿复发的影响因素

陈瑞红¹ 综述 王宝蕙² 审校

¹济宁市第一人民医院眼科, 济宁 272000; ²济宁医学院临床医学院, 济宁 272000

通信作者: 王宝蕙, Email: Valley1013@126. com

【摘要】 视网膜静脉阻塞(RVO)是常见的视网膜血管性疾病,黄斑水肿(ME)是RVO患者视功能损害较常见的原因。玻璃体腔注射抗血管内皮细胞生长因子(VEGF)药物现已成为一线治疗方法,抗VEGF治疗后短期内患者视功能恢复较好,但其长期疗效欠稳定,ME复发率高。探索预测ME复发的影响因素具有重要的临床价值,这有助于明确哪些高危患者需接受频繁随访,并采取更积极的治疗措施。本文就视网膜静脉阻塞患者黄斑水肿复发的影响因素,包括视网膜内层结构紊乱、黄斑区微血管结构变化、脉络膜厚度改变、视网膜不同区域间的无灌注区、炎症细胞因子、视网膜血流量及血流速度等进行综述,可为患者咨询、临床诊疗以及预后随访提供重要的依据。

【关键词】 视网膜静脉阻塞; 黄斑水肿复发; 预测因素

DOI:10. 3760/cma. j. cn115989-20210331-00222

Influencing factors of recurrence of macular edema secondary to retinal vein occlusion

Chen Ruihong¹, Wang Baohui²

¹Department of Ophthalmology, Jining First People's Hospital, Jining 272000, China; ²Medical College of Jining Medical University, Jining 272000, China

Corresponding author: Wang Baohui, Email: Valley1013@126. com

[Abstract] Retinal vein occlusion (RVO) is a common retinal vascular disease, and macular edema (ME) is the most common cause of visual impairment in eyes with RVO. Intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) has been advocated as a first-line therapy for ME secondary to RVO. After anti-VEGF treatment, the patient's visual function recovers well in the short term, but the long-term efficacy is unstable and the recurrence rate of ME is high. Therefore, it is of great clinical value to predict the factors influencing the recurrence of ME, which would help determine which patients should receive frequent follow-up and more aggressive treatment to achieve better clinical outcomes. In this paper, the influencing factors of recurrence of ME secondary to RVO are summarized, including disorganization of retinal inner layer, change in the macular microvascular structure, change in choroid thickness, the non-perfusion area between different areas of the retina, inflammatory cytokines, retinal blood flow and blood flow velocity, etc., which can provide an important basis for patient counseling, clinical diagnosis and treatment and prognostic follow-up.

[Key words] Retinal vein occlusion; Macular edema recurrence; Predictive factors

DOI:10. 3760/cma. j. cn115989-20210331-00222

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是常见的视网膜血管性疾病,按阻塞部位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)。黄斑水肿(macular edema, ME)是RVO患者视力下降的常见原因。RVO-ME的治疗方法包括糖皮质激素注射治疗、抗血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物注射治疗及激光光凝等。尽管各治疗方式均已被证明能有效减轻ME,改善预后,但经过治疗后,52%~56%的CRVO患者和31%~50%的BRVO患者仍出现ME复发^[1]。反复多次给药及延长治疗时间给患者带来

巨大的经济及心理负担。RVO-ME的发病机制复杂,主要是由各种原因造成RVO后,形成视网膜缺血缺氧状态,刺激VEGF和其他眼内炎症细胞因子的表达,进一步破坏血-视网膜屏障,并增加视网膜血管通透性,从而继发ME^[2]。治疗后ME复发机制是否与RVO-ME初始发病机制相似,目前尚不明确。ME复发可能与抗VEGF治疗后,眼内血管新生相关因子与炎症因子之间的平衡被破坏、炎症因子的过度表达有关^[3];其也可能由于RVO病因未得到根本改善,眼内各种细胞因子因缺血缺氧状态的持续而不断累积,致使血管生成抑制因子相对不足,从而促使ME复发,而ME反复发作又会进一步加剧缺血缺氧

的发展。如果在治疗初期就能识别出 ME 复发的影响因素或生物学标志物,不仅有助于制定更频繁的随访计划及采取更积极的治疗措施,也有利于医师在治疗前与患者做好病情沟通及解释工作。本文就 RVO-ME 患者 ME 复发的影响因素进行综述,以期对临床诊疗及预后随访提供一定的参考与指导。

1 视网膜内层结构紊乱与 ME 复发的相关性

光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)是一种高分辨率、非侵入性的视网膜成像技术,目前广泛应用于 RVO 的病情评估和长期随访。汤富生等^[4]总结了 RVO 患者的黄斑区外界膜和椭圆体带完整性、高反射病灶、浆液性视网膜脱离、视网膜内囊腔形成、视网膜内层结构紊乱等 OCT 参数与视力预后有关,而这些 OCT 参数与 ME 复发之间的具体联系尚不明确。OCT 所显示的视网膜内层结构紊乱(disorganization of retinal inner layer, DRIL)是指神经节细胞-内丛状层复合体、内核层与外丛状层间任何边界无法识别的状态。DRIL 最初被报道为预测糖尿病性黄斑水肿视力预后的一种生物学标志物,其代表视觉信息从光感受器传递至神经节细胞过程中的破坏^[5]。Suzuki 等^[6]对 65 例接受抗 VEGF 治疗的 BRVO-ME 患者进行回顾性分析,结果显示约 61.5% 的患者出现 ME 复发,且基线时存在 DRIL 与抗 VEGF 治疗后 ME 复发显著相关。Costa 等^[7]回顾性分析了 104 例 RVO 患者,经过 3 年的抗 VEGF 治疗后,约 50% 的患者 ME 复发,基线存在 DRIL 是 CRVO 及 BRVO 患者 ME 复发的主要危险因素。DRIL 受损区域与视网膜血流受损区域存在相关性,这些区域持续的缺血缺氧、VEGF 过度表达、大量的炎症因子释放,最终导致 ME 的复发^[8]。因此,利用 OCT 评估 RVO 患者基线 DRIL 对于预测 ME 复发有一定的临床价值。

2 黄斑区微血管结构改变与 ME 复发的相关性

光学相干断层扫描血管成像是一种无创、方便快捷的新型血管成像技术,能够显示视网膜各层毛细血管微结构的变化,可对 RVO-ME 进行定性和定量评估^[9]。有研究认为,RVO 患者浅层毛细血管丛(superficial capillary plexus, SCP)的渗漏超过深层毛细血管丛(deep capillary plexus, DCP)的排泄能力时发生 ME,当 SCP 和 DCP 毛细血管同比例丢失时,ME 不会发生^[10]。Tsuboi 等^[11]研究发现 BRVO 患者 SCP 与 DCP 毛细血管不同比例丢失可诱导 ME 复发。Yeung 等^[12]将 DCP/SCP 血流密度比值作为一种新型的生物学标志物以反映 DCP 相对 SCP 的损失程度,发现 ME 复发的 BRVO 患者的 DCP/SCP 血流密度比值显著降低,推测 DCP 血流密度的损失程度较 SCP 高是 ME 复发的原因之一。多项研究表明,RVO 患眼 SCP 和 DCP 血流密度较对侧眼及健康对照眼均明显降低,且 DCP 血流密度受损更严重,对视力预后的影响更大,保留 DCP 血流密度对维持良好的视觉功能至关重要^[13-14]。此外,黄斑中心凹无血管区(foveal avascular zone, FAZ)对维持良好视力至关重要,其形态和大小的变化被认为是由视网膜缺血使中央凹周围毛细血管拱环破坏所致^[15]。Jang 等^[16]纳入 43 例 BRVO 继发 ME

患者,根据抗 VEGF 治疗后 ME 消退后 6 个月内有无复发将其分为 ME 复发组和 ME 未复发组,分析黄斑区微血管结构改变与 ME 复发之间的相关性,结果发现约 50% 的患者出现 ME 复发,ME 复发组中 SCP 和 DCP 拱环的破坏程度明显重于未复发组,且在复发组中,DCP 拱环的破坏程度比 SCP 更严重,拱环的破坏与 ME 的复发显著相关。此外,该研究还发现 ME 的复发与 FAZ 面积扩大有关。综上,DCP 血流密度严重损失、中央凹周围毛细血管拱环的严重破坏、FAZ 面积显著扩大与 ME 的复发有关。

3 脉络膜厚度改变与 ME 复发的相关性

有研究指出,RVO 患者脉络膜增厚在于眼内 VEGF 表达上调导致脉络膜血管通透性升高和血管扩张^[17]。Okamoto 等^[18]研究发现,BRVO 患眼基线中央凹下脉络膜厚度(subfoveal choroidal thickness, SCT)明显厚于对侧眼,首次抗 VEGF 治疗后,ME 复发组与未复发组 SCT 均降低,但 ME 复发组基线及抗 VEGF 治疗后 SCT 均明显厚于未复发组。Rayess 等^[19]研究认为,与基线脉络膜较薄的 BRVO 患者相比,基线脉络膜较厚的患者在接受抗 VEGF 治疗后可获得更优的视功能,这可能是因为基线脉络膜较厚的患者能够接受到更多的外层视网膜灌注,从而在抗 VEGF 治疗后具有更大的视觉增益潜力。此外,基线脉络膜越厚的患者,其 VEGF 水平越高,ME 主要由 VEGF 驱动产生,因此这类患者对抗 VEGF 治疗的反应更良好,而基线脉络膜较薄的患者可能具有更严重的缺血和较差的外层视网膜灌注,视力恢复的可能性较小。Sakanishi 等^[20]研究表明,与基线中央凹 500 μm 内所有区域脉络膜厚度(choroidal thickness, CT)相比,首次抗 VEGF 治疗 1 个月后 BRVO-ME 患者 CT 均显著降低,ME 复发时中央凹、阻塞区以及非阻塞区的 CT 均显著增加,再次接受抗 VEGF 治疗后这些区域的 CT 又显著降低,但鼻侧与颞侧 CT 在 ME 复发及再治疗后未发生明显变化,表明 ME 复发病例中 CT 的变化具有部位依赖性,可能与治疗初期和复发阶段中 ME 的发病机制不同有关。因此,BRVO-ME 患者基线 SCT 较厚可能是 ME 复发的预测因素,但目前关于基线 SCT 及治疗前后 CT 的变化与 ME 复发之间关系的研究较少,未来需要更大规模的研究来探讨基线 SCT 及治疗前后 CT 的变化与 ME 复发之间的相关性。

4 视网膜无灌注区与 ME 复发的相关性

RVO 所致的视网膜缺血缺氧状态并非处于静止,视网膜缺血程度与 ME 的严重程度显著相关。Singer 等^[21]纳入 32 例 ME 复发的 RVO 患者,发现与再治疗后 ME 消退组相比,ME 未消退组的平均缺血指数更高,周边视网膜无灌注区可诱导 VEGF 表达,VEGF 水平的升高可能导致 ME 复发。Turczyńska 等^[22]观察到周边视网膜无灌注区的存在增加了非缺血型 RVO 向缺血型 RVO 转变的风险。因此,全面评估视网膜无灌注区与 ME 复发之间的相关性至关重要。超广角眼底荧光血管造影单次成像可覆盖视网膜 200° 的范围,约占视网膜总面积的 82.00%,可发现传统 FFA 难以捕捉的周边视网膜无灌注区,能

更加全面地评估视网膜的灌注状态^[23]。Wang 等^[24]采用以中央凹为中心的同心圆将视网膜划分为 4 个区域,包括 perimacular area (PMA, 半径 0.5~3 mm 范围)、near-peripheral area (NPA, 半径 3~10 mm 范围)、mid-peripheral area (MPA, 半径 10~15 mm 范围)、far-peripheral area (FPA, 半径 15 mm~正常灌注边界),发现 PMA 和 FPA 无灌注区的存在是 RVO-ME 患者视力预后的重要预测因素。Tomomatsu 等^[25]认为周边视网膜无灌注区的靶向激光可降低 ME 的复发率。然而, Kwon 等^[26]研究发现,抗 VEGF 联合激光治疗 RVO-ME 后 ME 的改善与全视网膜、PMA、NPA 区域的缺血指数降低有关,ME 的复发与 PMA、NPA 区域的缺血显著相关,而后极部无灌注区的靶向激光可增强抗 VEGF 药物疗效的持久性,降低 ME 的复发率。Ryu 等^[27]研究也表明,RVO 患者视网膜不同区域间的缺血指数存在显著差异,其中后极部而非周边部的缺血与 ME 复发显著相关。The WAVE Trial 与 The RELATE Trial 研究也强调外周激光并不能进一步改善患者的视功能,也不能减少抗 VEGF 药物的注射频率及降低 ME 的复发^[28-29],试验中的激光治疗主要针对周边视网膜无灌注区,而这些区域的视网膜缺血可能与 ME 的发病机制无直接关联。综上,后极部视网膜无灌注区的存在与 ME 复发显著相关,周边部视网膜无灌注区的存在可能也是 ME 复发的影响因素之一,需要进一步探讨视网膜不同区域间的无灌注区与 ME 复发的相关性,从而提供适合的靶向激光治疗方式以降低 ME 复发。

5 细胞因子与 ME 复发的相关性

目前已有研究证明 VEGF 与炎症细胞因子在 RVO-ME 发病机制中起重要作用^[2]。Noma 等^[30]研究结果显示,与 BRVO 患者基线时房水相比,在抗 VEGF 治疗后 ME 复发患者的房水中,可检测到可溶性血管内皮生长因子受体 1 (soluble vascular endothelial growth factor receptor 1, sVEGFR-1)、sVEGFR-2、VEGF、血小板源生长因子 AA、单核细胞化学引诱物蛋白质 1、白细胞介素 (interleukin, IL)-8 水平随着时间的推移逐渐降低,而胎盘生长因子、可溶性细胞间黏附分子 1、IL-6、IL-12、IL-13 没有显著变化,这些发现提示炎症的持续存在可能是引起 ME 复发的危险因素之一,抗 VEGF 联合抗炎治疗可能是预防 ME 复发更有效的策略。Noma 等^[31]研究也发现,炎症因子在 BRVO 患眼 ME 复发中起着重要作用。Ryu 等^[27]研究也认为前房中单核细胞化学引诱物蛋白质 1、IL-8、胎盘生长因子等细胞因子水平与 BRVO 患眼 ME 复发显著相关,进一步强调抗 VEGF 联合抗炎的重要性。Yang 等^[3]研究发现,CRVO 患眼 ME 复发可能与抗 VEGF 治疗后眼内血管新生相关因子与炎症因子之间的平衡被破坏、炎症因子的过度表达有关。因此,在 BRVO 和 CRVO 患者中,炎症细胞因子的存在可能是 ME 复发的影响因素。

6 视网膜微循环改变与 ME 复发的相关性

视网膜血流动力学的异常是 RVO 发病机制的关键,激光散斑血流图 (laser speckle flow graphy, LSFSG) 是一种新型的检测

视网膜血流变化的工具,通过 LSFSG 获得的相对血流量 (relative flow volume, RFV) 被认为是一种准确可靠的视网膜血流量检测指标,LSFSG 用平均模糊率 (mean blur rate, MBR) 作为检测视网膜血流速度的常用指标^[32-33]。Fukami 等^[34]研究发现,BRVO 患者经抗 VEGF 治疗后无论在视网膜静脉阻塞区还是非阻塞区,MBR、RFV 均显著减少。Noma 等^[35]对 43 例 BRVO 患者的研究显示,ME 复发组患者经抗 VEGF 治疗后视网膜静脉阻塞区 RFV 与基线 RFV 相比显著减少,而在 ME 未复发组未观察到上述变化。既往的文献报道,视网膜静脉阻塞区的血流减少可导致血流瘀滞,从而导致 ME 复发^[36]。抗 VEGF 药物能降低视网膜血流的可能机制是抑制了一氧化氮生成,而一氧化氮被认为是强有力的血管舒张剂,在扩张视网膜血管和增加视网膜血流速度中起着重要作用,间接造成了血管收缩,降低阻塞区静脉 RFV 比率,从而减少了视网膜血流^[37]。Matsumoto 等^[38]观察到非缺血型 CRVO 患者在抗 VEGF 治疗后 MBR 明显增加,而缺血型 CRVO 患者在抗 VEGF 治疗后 MBR 降低,抗 VEGF 治疗后若观察到 MBR 值下降时,可能需要额外的治疗和密切的随访。综上,视网膜血流量与血流速度明显降低可能是预测 ME 复发的影响因素之一。目前对 RVO-ME 患者治疗前后视网膜血流量及血流速度变化的研究存在样本量少,随访时间短等问题,未来需开展多样本和长期随访的研究来深入探索 RVO-ME 患者治疗前后视网膜微循环的改变与 ME 复发之间的相关性。

此外,有研究发现,RVO 患者年龄、基线黄斑中心凹视网膜厚度、基线最佳矫正视力、治疗前病程长短等可能也是 ME 复发的影响因素^[39-40]。

7 总结与展望

目前,抗 VEGF 药物治疗 RVO-ME 是安全有效,短期内患者视功能恢复较好,但长期疗效欠稳定,ME 复发率高。临床研究已发现基线视网膜内层结构紊乱程度、DCP 血流密度的损失程度、中央凹周围毛细血管拱环的破坏程度、SCT 变化、视网膜无灌注区、炎症细胞因子、视网膜血流量及血流速度等与 ME 复发相关有关,这些影响因素可为临床诊疗及预后随访提供重要的依据。光学相干断层扫描血管成像、超广角眼底荧光血管造影、LSFSG 等新技术的发展能帮助监测 RVO-ME 病情变化及评估疗效。

然而,部分影响因素仍存在不确定性,需大样本及长期的研究探讨其与 RVO 继发 ME 复发之间的相关性。视网膜血流动力学的改变与 ME 复发存在相关性,未来可进行长期的随访研究以了解其临床意义;眼内相关细胞因子及视网膜无灌注区与 ME 复发之间存在显著相关性,对其进行深入研究可为 ME 复发的临床诊疗提供帮助。

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] Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J, et al. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(1): 209-219. DOI: 10.

- 1016/j.ophtha.2013.08.038.
- [2] Noma H, Yasuda K, Shimura M. Cytokines and pathogenesis of central retinal vein occlusion[J/OL]. *J Clin Med*, 2020, 9(11): 3457 [2024-04-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33121094>. DOI: 10.3390/jcm9113457.
- [3] Yang KB, Sun XY, Sun LP, et al. Aqueous humor cytokine levels and rebound macular edema after conbercept treatment in patients with central retinal vein occlusion [J]. *Retina*, 2021, 41(4): 834-843. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002918.
- [4] 汤富生, 卢建民, 马翔. 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 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2020, 38(7): 625-628. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200519-00358. Tang FS, Lu JM, Ma X. Predictive value of OCT parameters to prognosis of anti-VEGF therapy for macular edema secondary to retinal vein occlusion [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2020, 38(7): 625-628. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200519-00358.
- [5] 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.
- [6] Suzuki M, Nagai N, Minami S, et al. Predicting recurrences of macular edema due to branch retinal vein occlusion during anti-vascular endothelial growth factor therapy [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2020, 258(1): 49-56. DOI: 10.1007/s00417-019-04495-9.
- [7] Costa JV, Moura-Coelho N, Abreu AC, et al. Macular edema secondary to retinal vein occlusion in a real-life setting; a multicenter, nationwide, 3-year follow-up study [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2021, 259(2): 343-350. DOI: 10.1007/s00417-020-04932-0.
- [8] Kanai M, Shiozaki D, Sakimoto S, et al. Association of disorganization of retinal inner layers with optical coherence tomography angiography features in branch retinal vein occlusion [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2021, 259(10): 2897-2903. DOI: 10.1007/s00417-021-05168-2.
- [9] Mastropasqua R, Toto L, Di Antonio L, et al. Optical coherence tomography angiography microvascular findings in macular edema due to central and branch retinal vein occlusions [J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40763 [2024-04-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28098203>. DOI: 10.1038/srep40763.
- [10] Spaide RF. Volume-rendered optical coherence tomography of retinal vein occlusion pilot study [J]. *Am J Ophthalmol*, 2016, 165: 133-144. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.02.037.
- [11] Tsuboi K, Ishida Y, Kamei M. Gap in capillary perfusion on optical coherence tomography angiography associated with persistent macular edema in branch retinal vein occlusion [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(4): 2038-2043. DOI: 10.1167/iovs.17-21447.
- [12] Yeung L, Wu WC, Chuang LH, et al. Novel optical coherence tomography angiography biomarker in branch retinal vein occlusion macular edema [J]. *Retina*, 2019, 39(10): 1906-1916. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002264.
- [13] Seknazi D, Coscas F, Sellam A, et al. Optical coherence tomography angiography in retinal vein occlusion: correlations between macular vascular density, visual acuity, and peripheral nonperfusion area on fluorescein angiography [J]. *Retina*, 2018, 38(8): 1562-1570. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001737.
- [14] Wakabayashi T, Sato T, Hara-Ueno C, et al. Retinal microvasculature and visual acuity in eyes with branch retinal vein occlusion: imaging analysis by optical coherence tomography angiography [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(4): 2087-2094. DOI: 10.1167/iovs.16-21208.
- [15] Mihailovic N, Eter N, Alnawaiseh M. Foveale avaskuläre Zone und OCT-Angiographie. Eine Übersicht aktueller Erkenntnisse [J]. *Ophthalmologie*, 2019, 116(7): 610-616. DOI: 10.1007/s00347-018-0838-2.
- [16] Jang JH, Kim YC, Shin JP. Correlation between macular edema recurrence and macular capillary network destruction in branch retinal vein occlusion [J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2020, 20(1): 341 [2024-04-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32831053>. DOI: 10.1186/s12886-020-01611-w.
- [17] Mitamura Y, Enkhmaa T, Sano H, et al. Changes in choroidal structure following intravitreal aflibercept therapy for retinal vein occlusion [J]. *Br J Ophthalmol*, 2021, 105(5): 704-710. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-316214.
- [18] Okamoto M, Yamashita M, Sakamoto T, et al. Choroidal blood flow and thickness as predictors for response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in macular edema secondary to branch retinal vein occlusion [J]. *Retina*, 2018, 38(3): 550-558. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001566.
- [19] Rayess N, Rahimy E, Ying GS, et al. Baseline choroidal thickness as a short-term predictor of visual acuity improvement following anti-vascular endothelial growth factor therapy in branch retinal vein occlusion [J]. *Br J Ophthalmol*, 2019, 103(1): 55-59. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2018-311898.
- [20] Sakanishi Y, Tamaki K, Mashimo K, et al. Relationship between recurrence of macular edema due to branch retinal vein occlusion and changes in choroidal thickness [J]. *Ophthalmic Res*, 2021, 64(3): 363-368. DOI: 10.1159/000512357.
- [21] Singer M, Tan CS, Bell D, et al. Area of peripheral retinal nonperfusion and treatment response in branch and central retinal vein occlusion [J]. *Retina*, 2014, 34(9): 1736-1742. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000148.
- [22] Turczyńska MJ, Krajewski P, Brydak-Godowska JE. Wide-field fluorescein angiography in the diagnosis and management of retinal vein occlusion: a retrospective single-center study [J/OL]. *Med Sci Monit*, 2021, 27: e927782 [2024-04-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33449920>. DOI: 10.12659/MSM.927782.
- [23] 戴虹, 卢颖毅, 许晶晶. 从 EURETINA 最新指南看视网膜静脉阻塞诊疗策略的变化 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2020, 38(1): 1-3. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.01.001. Dai H, Lu YY, Xu JJ. Changes of diagnosis and treatment strategies of retinal vein occlusion according to EURETINA updated guidelines [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2020, 38(1): 1-3. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.01.001.
- [24] Wang K, Ghasemi Falavarjani K, Nittala MG, et al. Ultra-wide-field fluorescein angiography-guided normalization of ischemic index calculation in eyes with retinal vein occlusion [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(8): 3278-3285. DOI: 10.1167/iovs.18-23796.
- [25] Tomomatsu Y, Tomomatsu T, Takamura Y, et al. Comparative study of combined bevacizumab/targeted photocoagulation vs bevacizumab alone for macular oedema in ischaemic branch retinal vein occlusions [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2016, 94(3): e225-e230 [2024-04-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25989706>. DOI: 10.1111/aos.12721.
- [26] Kwon S, Wykoff CC, Brown DM, et al. Changes in retinal ischaemic index correlate with recalcitrant macular oedema in retinal vein occlusion: WAVE study [J]. *Br J Ophthalmol*, 2018, 102(8): 1066-1071. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2017-311475.
- [27] Ryu G, Noh D, van Hemert J, et al. Relationship between distribution and severity of non-perfusion and cytokine levels and macular thickness in branch retinal vein occlusion [J/OL]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 271 [2024-04-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33432033>. DOI: 10.1038/s41598-020-79522-5.
- [28] Wykoff CC, Ou WC, Wang R, et al. Peripheral laser for recalcitrant macular edema owing to retinal vein occlusion: The WAVE Trial [J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(6): 919-921. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.01.049.
- [29] Campochiaro PA, Hafiz G, Mir TA, et al. Scatter photocoagulation does not reduce macular edema or treatment burden in patients with retinal vein occlusion: The RELATE Trial [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(7): 1426-1437. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.04.006.
- [30] Noma H, Yasuda K, Shimura M. Change of cytokines after intravitreal

- ranibizumab in patients with recurrent branch retinal vein occlusion and macular edema[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2021, 31(1): 204-210. DOI: 10.1177/1120672119885054.
- [31] Noma H, Mimura T, Yasuda K, et al. Cytokines and recurrence of macular edema after intravitreal ranibizumab in patients with branch retinal vein occlusion[J]. *Ophthalmologica*, 2016, 236(4): 228-234. DOI: 10.1159/000451062.
- [32] Luft N, Wozniak PA, Aschinger GC, et al. Measurements of retinal perfusion using laser speckle flowgraphy and doppler optical coherence tomography [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(13): 5417-5425. DOI: 10.1167/iavs.16-19896.
- [33] Shiga Y, Asano T, Kunikata H, et al. Relative flow volume, a novel blood flow index in the human retina derived from laser speckle flowgraphy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(6): 3899-3904. DOI: 10.1167/iavs.14-14116.
- [34] Fukami M, Iwase T, Yamamoto K, et al. Changes in retinal microcirculation after intravitreal ranibizumab injection in eyes with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(2): 1246-1255. DOI: 10.1167/iavs.16-21115.
- [35] Noma H, Yasuda K, Mimura T, et al. Retinal microcirculation and cytokines as predictors for recurrence of macular edema after intravitreal ranibizumab injection in branch retinal vein occlusion[J/OL]. *J Clin Med*, 2020, 10(1): 58[2024-04-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33375281>. DOI: 10.3390/jcm10010058.
- [36] Spaide RF. Retinal vascular cystoid macular edema: review and new theory[J]. *Retina*, 2016, 36(10): 1823-1842. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001158.
- [37] Fukumura D, Gohongi T, Kadambi A, et al. Predominant role of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis and vascular permeability[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(5): 2604-2609. DOI: 10.1073/pnas.041359198.
- [38] Matsumoto M, Suzuma K, Yamada Y, et al. Retinal blood flow after intravitreal bevacizumab is a predictive factor for outcomes of macular edema associated with central retinal vein occlusion[J]. *Retina*, 2018, 38(2): 283-291. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001531.
- [39] 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.
- [40] Moon BG, Cho AR, Kim YN, et al. Predictors of refractory macular edema after branch retinal vein occlusion following intravitreal bevacizumab[J]. *Retina*, 2018, 38(6): 1166-1174. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001674.

(收稿日期:2024-05-15 修回日期:2024-12-17)

(本文编辑:张宇 骆世平)

读者·作者·编者

眼科常用英文缩略语名词解释

- AMD:年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration)
- ANOVA:方差分析(analysis of variance)
- BUT:泪膜破裂时间(breakup time of tear film)
- DR:糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy)
- EAU:实验性自身免疫性葡萄膜炎(experimental autoimmune uveitis)
- EGF:表皮生长因子(epidermal growth factor)
- ELISA:酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay)
- ERG:视网膜电图(electroretinogram)
- FFA:荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography)
- FGF:成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor)
- GFP:绿色荧光蛋白(green fluorescent protein)
- IFN- γ : γ 干扰素(interferon- γ)
- IL:白细胞介素(interleukin)
- IOL:人工晶状体(intraocular lens)
- IRBP:光间受体视黄类物质结合蛋白(interphotoreceptor retinoid binding protein)
- LASIK:准分子激光角膜原位磨镶术(laser in situ keratomileusis)
- ICGA:吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography)
- LECs:晶状体上皮细胞(lens epithelial cells)
- miRNA:微小RNA(microRNA)
- MMP:基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase)
- mTOR:哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin)
- MTT:四甲基偶氮唑盐(methyl thiazolyl tetrazolium)
- NF:核转录因子(nuclear factor)
- OCT:光学相干断层扫描(optical coherence tomography)
- OR:优势比(odds ratio)
- PACG:原发性闭角型青光眼(primary angle-closure glaucoma)
- PCR:聚合酶链式反应(polymerase chain reaction)
- RGCs:视网膜节细胞(retinal ganglion cells)
- POAG:原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma)
- RB:视网膜母细胞瘤(retinoblastoma)
- RPE:视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium)
- RNV:视网膜新生血管(retinal neovascularization)
- RP:视网膜色素变性(retinitis pigmentosa)
- S I t:基础泪液分泌试验(Schirmer I test)
- shRNA:短发夹RNA(short hairpin RNA)
- siRNA:小干扰RNA(small interfering RNA)
- α -SMA: α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin)
- TAO:甲状腺相关眼病(thyroid-associated ophthalmopathy)
- TGF:转化生长因子(transforming growth factor)
- TNF:肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor)
- UBM:超声生物显微镜(ultrasound biomicroscope)
- VEGF:血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor)
- VEP:视觉诱发电位(visual evoked potential)

(本刊编辑部)