

# 视网膜静脉阻塞药物治疗方法和进展

龙 盘<sup>1</sup>, 吴一冰<sup>1</sup>, 赵 健<sup>1</sup>, 张作明<sup>1</sup>, 安 晶<sup>2</sup>

**基金项目:**国家自然科学基金课题(No. 81500724); 陕西省社会发展科技攻关项目(No. 2016SF-063)

**作者单位:**<sup>1</sup>(710032)中国陕西省西安市,第四军医大学航空航天临床医学教研室;<sup>2</sup>(710049)中国陕西省西安市,西安交通大学神经生物研究所

**作者简介:**龙盘,在读硕士研究生,研究方向:新生血管性疾病。

**通讯作者:**安晶,毕业于第四军医大学,博士,西安交通大学神经生物研究所博士后,伦敦大学访问学者,研究方向:眼科遗传性疾病基因治疗。anjing@mail.xjtu.edu.cn

**收稿日期:**2017-07-05 **修回日期:**2017-09-22

## Advances in drug treatment of retinal vein occlusion

Pan Long<sup>1</sup>, Yi-Bing Wu<sup>1</sup>, Jian Zhao<sup>1</sup>, Zuo-Ming Zhang<sup>1</sup>, Jing An<sup>2</sup>

**Foundation items:** National Natural Science Foundation of China (No. 81500724); The Social Development of Science and Technology Research Project of Shaanxi (No. 2016SF-063)

<sup>1</sup>Department of Aerospace Clinical Medicine, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China;

<sup>2</sup>Institute of Neurobiology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, Shaanxi Province, China

**Correspondence to:** Jing An. Institute of Neurobiology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, Shaanxi Province, China. anjing@mail.xjtu.edu.cn

Received:2017-07-05 Accepted:2017-09-22

## Abstract

• Retinal vein occlusion (RVO) is the most common retinal vascular disease. The main causes of visual impairment and blindness are macular edema and retinal neovascularization. Drug therapies are the effective and safe method in the treatment of RVO currently. The main drugs conclude corticosteroid drugs, anti-vascular endothelial growth factor drugs, thrombolytic drugs and traditional drugs. This article reviews the recent progress in RVO in order to provide some valuable references for clinical treatment.

• **KEYWORDS:** retinal vein occlusion; drug therapy; progress

**Citation:** Long P, Wu YB, Zhao J, et al. Advances in drug treatment of retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2017;17(11):2055-2059

## 摘要

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是最常见的视网膜血管病变,临床上视力损害甚至失明的主要原因是黄斑水肿和视网膜新生血管。药物治疗是目前治疗RVO公认的有效安全的方法,其中最主要的药物治疗包括皮质类固醇激素类药物、抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)类药物、溶栓类药物和中药。本文将近年来有关RVO治疗药物的研究进展进行综述,希望对RVO的临床治疗提供参考。

**关键词:**视网膜静脉阻塞;药物治疗;治疗进展

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.11.15

**引用:**龙盘,吴一冰,赵健,等. 视网膜静脉阻塞药物治疗方法和进展. 国际眼科杂志 2017;17(11):2055-2059

## 0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是最常见的视网膜血管疾病。最早于1877年首先由Leber描述。RVO按照血栓解剖学位置的不同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)。我国调查研究显示,CRVO的发病率为0.1%,BRVO的发病率为1.3%,其中BRVO的发病率远大于CRVO<sup>[1]</sup>。RVO患者常因黄斑水肿(macular edema, ME)和新生血管等并发症导致视力下降甚至丧失,这严重影响了患者的生活质量。关于RVO的治疗,研究者尝试用药物、激光、手术、血液稀释疗法和高压氧等手段进行治疗<sup>[2]</sup>。其中药物治疗主要包括皮质类固醇激素类药物、抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)类药物、溶栓类药物和中药。我们通过分析每种药物治疗的优缺点,将近年来的RVO药物治疗研究新进展作一综述,希望对RVO的临床治疗提供参考。

### 1 皮质类固醇激素类

糖皮质激素可通过直接的抗炎作用和间接的抑制血管生成作用减轻ME<sup>[3]</sup>。已有大量的研究表明,糖皮质激素可以改变房水中炎性介质单核细胞趋化蛋白-1和白介素-17,对于治疗RVO和ME有显著效果<sup>[4-5]</sup>。

**1.1 曲安奈德** 曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA)是一种长效糖皮质激素,近年来被广泛用于治疗眼底疾病。在临床治疗中,TA经玻璃体腔注射作用于眼部组织,通过降低炎性血管通透性,抑制视网膜血管内皮细胞包裹炎症因子的颗粒性囊泡释放,减轻免疫炎症反应,为视网膜提供稳定的血管屏障。另外,TA还具有抗血管再生的作用,可以减轻VEGF介导的血管通透性的增加,因此对各种病变所致的ME都有显著的临床疗效<sup>[6]</sup>。RVO患者进行网格状激光光凝后给予玻璃体腔注射TA,有效减

轻了ME,且效果与患者年龄、治疗开始时间、水肿持续时间、有无浆液性视网膜脱离和基础疾病有关<sup>[7]</sup>。

TA 眼内注射剂量为1~40mg,注射剂量越高临床疗效越显著,但随之带来的激素相关的眼科并发症增加<sup>[8]</sup>,如高血压、白内障和非感染性眼内炎等。Jonas等<sup>[9-11]</sup>报道25mg TA球后注射26眼中,高眼压发生率为35%(9/26),而在另一组报道的75眼中高眼压发生率为51%(38/75)。关于TA注射后白内障发生情况调查结果不一,有随访12mo后未见明显变化者,但绝大多数研究认为白内障会有发生或不同程度的加重,发生比例为2.6%~50%<sup>[10-11]</sup>。TA注射后有时会出现前房细胞,严重时可出现假性前房积脓(假性眼内炎),这些均为非感染性炎症反应,可能是眼球对TA药物本身或赋形剂所产生的自身免疫反应<sup>[12]</sup>。因此对于TA治疗RVO所致的ME远期疗效和安全性还有待于进一步观察研究。

**1.2 地塞米松** 美国Wills眼科研究所进行地塞米松眼内植入物(Ozurdex)的研究<sup>[13]</sup>,观察单次或重复玻璃体腔注射Ozurdex对RVO导致ME的治疗效果,发现对继发ME有效初次治疗时ME持续时间越长,恢复越差,提示了早期治疗的重要意义。同时有研究发现,玻璃体腔注射Ozurdex可以减少中心凹下脉络膜厚度,对ME起到很好的治疗效果<sup>[14]</sup>。

**1.3 醋酸氟轻松** Jain等<sup>[15]</sup>关于玻璃体腔注射醋酸氟轻松(flucinolone acetonide,FA)治疗BRVO所致ME长达3a的研究发现:FA可以有效提高BRVO所致ME患者的视力,且患者每年都会受益;同时可以有效改善黄斑中心凹厚度;但是会有白内障和高眼压等不良事件发生,因此临床用药时应慎重选择。

## 2 抗VEGF类药物

RVO会使视网膜相应区域出现缺血,导致新生大量血管,而这些血管由于结构不完整容易形成侧漏造成水肿,对视力造成严重损害,所以调控新生血管对RVO的治疗有着重要意义。VEGF是新生血管生成的重要调控因子,已被证明在视网膜新生血管、ME形成中起到了重要作用<sup>[16-17]</sup>。而且抗VEGF类药物可以收缩动静脉血管,减少渗出,改善微循环,从而达到减轻ME、保护视力的作用<sup>[18]</sup>。现主要的抗VEGF药物有贝伐单抗(bevacizumab)、雷珠单抗(ranibizumab)、阿柏西普(aflibercept)和康柏西普(conbecept)。

**2.1 贝伐单抗** 贝伐单抗是全长的人源化单克隆抗体,能在血管内皮细胞表面拮抗所有VEGF- $\alpha$ 亚型与其受体的结合,从而阻止由VEGF- $\alpha$ 介导的增殖信号通路<sup>[19]</sup>。Lip等<sup>[20]</sup>研究结果显示,156例伴ME的BRVO患者玻璃体腔注射贝伐单抗后1a,ME均有很大程度缓解,视力也得到控制,且不良反应也较少。Jaissle等<sup>[21]</sup>研究发现,对于伴ME的BRVO患者,玻璃体腔注射贝伐单抗后,预后与年龄、初始最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、黄斑中央凹厚度和初始治疗BRVO持续时间有关。年龄越小,初始BCVA越好,中央凹水肿越轻和初始治疗BRVO持续时间越短,贝伐单抗治疗效果越好,副作用越少。

和雷珠单抗( $t_{1/2}=2.88d$ )相比,贝伐单抗半衰期更长( $t_{1/2}=4.32d$ )<sup>[22]</sup>,所以其注射间隔长于雷珠单抗。临

床试验也发现<sup>[23]</sup>,BRVO时行贝伐单抗玻璃体腔注射治疗,治疗开始时前3mo只注射1次和前3mo每月1次,之后在达到再次注射标准时继续注射,1a后对最终疗效并没有影响。短期(6wk)来看,对于ME的治疗,雷珠单抗效果较好,但对视力的恢复程度上并没有太大区别<sup>[24]</sup>;而从长期(1a以上)疗效来看,贝伐单抗和雷珠单抗在功能上与生理上的提高都没有太大差别<sup>[25]</sup>。而且贝伐单抗的价格相对便宜且注射频率低,能减轻患者痛苦和经济负担,性价比较高。

**2.2 雷珠单抗** 雷珠单抗在2010年被美国允许应用于伴ME的RVO治疗,并在2011年被欧盟专家团推荐用于RVO的治疗<sup>[26]</sup>。它是从贝伐单抗中衍出的Fab片段,没有Fc片段,为更小的分子,对所有VEGF- $\alpha$ 亚型都有紧密的结合力。小分子的特性使它更容易从玻璃体进入视网膜与脉络膜<sup>[22,27]</sup>。同时由于VEGF- $\alpha$ 的所有亚型的活性形式都是以二聚体的形式存在,相比于贝伐单抗(每分子有2个VEGF结合位点),每分子雷珠单抗只有1个VEGF- $\alpha$ 结合位点,所以每个有活性的VEGF二聚体都能结合2分子雷珠单抗<sup>[28]</sup>,所以理论上认为,雷珠单抗相比贝伐单抗具有更高结合力。

雷珠单抗的Ⅲ期临床试验<sup>[23,29-30]</sup>将CRVO和BRVO患者随机分为三组(注射雷珠单抗0.5mg,注射雷珠单抗0.3mg,假注射组),前6mo每月注射1次,6mo后注射雷珠单抗组视力提高超过15个字母的患者显著多于假注射组,且视网膜中央凹厚度平均减少值也大于假注射组,呈剂量依赖型。特别是在第1次注射后7d,注射雷珠单抗组与假注射组就出现显著差异。从治疗6mo的效果来看,雷珠单抗疗效显著,相较CRVO患者,BRVO患者疗效更好。而且在注射6mo里,试验组相比于对照组,出现新生血管性青光眼、视网膜裂孔等不良反应较少。在试验之后,患者按需注射雷珠单抗,由于注射频率的个体化,CRVO患者原本恢复的视觉功能又会降低;而BRVO患者则较稳定<sup>[31]</sup>。

综上,玻璃体内注射雷珠单抗对伴ME的RVO患者短期有着迅速且安全的疗效,长期来看患者视力也有较稳定提高。

**2.3 阿柏西普** 阿柏西普在2012年被美国批准用于伴ME的RVO治疗,它是一种新型诱骗受体,在它的Fab片段中包含VEGFR-1的第二结构域和VEGFR-2的第三结构域,通过与人源性的IgG Fc段结合而成,对VEGF分子有更高亲和力。它能拮抗VEGF- $\alpha$ 的各种亚型,还能拮抗VEGF- $\beta$ 和胎盘生长因子(placental growth factor, PIGF)<sup>[28]</sup>。

在对阿柏西普长达18mo的三期临床试验中<sup>[32-33]</sup>,观察177例伴ME的RVO患者,并随机分为两组,每月玻璃体腔注射阿柏西普2mg(2Q4)组和假注射组。前24wk内2Q4组每月注射1次,24wk后2Q4组BCVA提高超过15个字母的患者显著多于假注射组;且视网膜中央厚度平均减少值也大于假注射组;第24~52wk内2Q4组每月按需注射,如果未达到注射标准,就假注射,以维持试验的双盲,假注射组仍每月假注射,到第52wk,BCVA提高超过15个字母者60.2%(2Q4)和32.4%(假注射),视网膜中央厚度平均减少423.5 $\mu m$ (2Q4)和219.3 $\mu m$ (假

注射),第52~76wk内2Q4组与假注射组改成每2mo按需注射或假注射,在第76wk,BCVA提高超过15个字母者57.3%(2Q4)和29.7%(假注射),视网膜中央厚度平均减少389.4 $\mu\text{m}$ (2Q4)和306.4 $\mu\text{m}$ (假注射)。

虽然阿柏西普对VEGF- $\alpha$ 有更强的结合力,但在临床中<sup>[34]</sup>,BRVO患者在矫正视力上与应用雷珠单抗的患者差别并不大,可能是RVO处VEGF的高浓度使得眼内注射抗VEGF药物的效果不能出现差别。在正常的临床应用中,阿柏西普与雷珠单抗在对患者治疗的第1a中,注射次数、检查间隔与经济负担也是基本相近<sup>[35]</sup>。所以在两者的选择上,并没有差别性。

**2.4 康柏西普** 康柏西普是一种重组融合的嵌合VEGF受体,由VEGFR-1的第二结构域和VEGFR-2的第三、四结构域与人源性的IgG Fc片段组成,较阿柏西普多了VEGFR-2的第四结构域,因此能更好拮抗VEGF- $\alpha$ 的各种亚型、VEGF- $\beta$ 与PlGF分子<sup>[36]</sup>。康柏西普是中国具有全自主知识产权的生物新药,原被用于治疗湿性年龄相关性黄斑变性,现在应用在RVO导致的ME治疗上也有显著效果<sup>[37]</sup>,还可联合激光治疗RVO<sup>[38]</sup>。近期研究发现,把BRVO继发ME的患者随机分为康柏西普治疗组和雷珠单抗治疗组给予玻璃体腔注射,随访6mo,和治疗前相比较,两组患者视力显著提高,且ME减轻,但是两组间差异无统计学意义<sup>[39]</sup>。同样二期临床试验也证实,康柏西普对BRVO和CRVO均有效,且无严重不良事件发生<sup>[40]</sup>。但因推广使用时间短,仍需要大量病例证明其有效性与安全性。

总的来说,抗VEGF类药物对RVO患者的视力恢复、ME的消散都有着快速且显著的效果,长期的治疗效果稳定,而且安全性好,出现严重不良反应的案例少。相同的抗VEGF类药物对于不同患者使用,其预后程度是有差异的。有相关试验表明,在注射贝伐单抗6mo后,伴ME的CRVO患者的视敏度最终提高程度与患者的起始视力程度、水肿产生的位置、是否有高血压、是否有注射前的治疗相关程度不大,但与发病到治疗的时间间隔长短和第一次注射后的视力恢复情况的好坏显著相关<sup>[32]</sup>。

### 3 溶栓类药物

溶栓类药物最常见的为尿激酶,尿激酶是从人尿中分离,或从人肾组织培养中获得的一种酶蛋白,其能直接激活纤维蛋白酶原变成纤维蛋白酶,提高纤溶活性,使纤维蛋白溶解,达到溶栓再通的目的。尿激酶可以直接作用于内源性纤维蛋白溶解系统发挥溶栓作用,使血管血流得到恢复,从而恢复视网膜功能,而且可快速促进视网膜水肿的消退、促进渗出液及出血血凝块松解吸收,缩短病程,减少和阻止并发症和后遗症的发生,从根本上达到RVO的治疗目的<sup>[41]</sup>。应用尿激酶溶栓治疗BRVO,作用迅速,临床疗效确切,但其对视网膜缺氧状态的缓解作用相对较差,临床上的疗效不佳。

### 4 中药

近年来,中药因具有改善微循环的功效而成为治疗RVO的新方法。RVO在中医中多属暴盲视瞻昏渺范畴,其主要病机是气滞血瘀,脉络瘀阻,血行不畅,泛溢络外。临床上应以活血化瘀为主要治则。目前我国中药市场,主要有益脉康片、复方血栓通胶囊、云南红药胶囊、

散血明目片、和血明目片等药剂。

**4.1 益脉康片** 益脉康片主要成分为灯盏细辛,具有较强的抑制凝血、促进纤维蛋白活性、有效改善微循环及RVO的血液黏滞状态、增加局部组织血流量、扩张外周血管的作用,从而起到降低血管的通透性、消除血栓、加速黄斑区侧支引流的建立、改善视网膜的微循环等作用。郑惠娟<sup>[42]</sup>研究发现,用药后患者视力提高明显且见效快,眼底出血可吸收,眼底荧光造影可见静脉充盈时间缩短,血管渗漏减轻或消失,黄斑囊样水肿有所减轻或消退,视野缺损缩小,其疗效明显优于对照组。该药对缩短病程、提高治愈率、改善患者的视功能具有极大的临床意义。

**4.2 复方血栓通胶囊** 复方血栓通胶囊主要成分为三七、丹参、黄芪等纯中药。复方血栓通胶囊在治疗RVO的过程中能起到促进血块溶解、促进出血和渗出物吸收、降低血液黏度、改善视网膜微循环和视网膜缺血缺氧状况等作用<sup>[43]</sup>。张兴璐<sup>[44]</sup>在复方血栓通胶囊治疗BRVO的临床研究中,试验组患者中视网膜出血完全吸收6眼(23.1%);部分吸收18眼(69.2%);无变化2眼(7.7%);在对照组患者中,视网膜出血完全吸收2眼(8.3%);部分吸收13眼(54.2%);无变化9眼(37.5%),可见两组患者视网膜出血吸收效果差异显著。

**4.3 和血明目片** 和血明目片是由蒲黄、地黄、丹参、墨旱莲、女贞子、黄芩、赤芍、牡丹皮、茺蔚子、菊花、决明子等中药组方。生地黄甘寒,长于清热凉血,养阴生津;丹参味苦,性微寒,通血脉散瘀结;赤芍微寒,能清血分实热,散瘀血留滞;佐以黄芩、菊花等药从而达到凉血止血、滋阴化瘀、养肝明目的疗效。通过改善微循环促进视网膜渗出、水肿的吸收,提高视力<sup>[45]</sup>。研究发现,和血明目片能消除或减轻视网膜毛细血管渗漏和视网膜水肿,促进视网膜出血渗出的吸收,从而改善视网膜功能达到提高视力的疗效<sup>[46-47]</sup>。有研究比较和血明目片与复方血栓通的疗效,发现复方血栓通对于血栓的溶解效果好,对于眼底出血的吸收目的性不强;而和血明目是眼科专用药物,对于眼底出血的吸收有特殊功效<sup>[48]</sup>。

**4.4 云南红药胶囊** 云南红药胶囊精选了云南特有的优质药材,经过多年的临床验证,具有止血镇痛、活血散瘀、祛风除湿等功效,被广泛应用于出血性疾病。其以凉血止血、活血化瘀为主要功能,尽快使眼底瘀血吸收,尽早恢复视功能,但较少见到其在眼底出血疾病中的应用。试验组(云南红药胶囊)61例中,无效10例,有效33例,显效17例,痊愈1例;对照组(复方血栓通)26例中,无效3例,有效20例,显效3例,云南红药组与复方血栓通组疗效差异无统计学意义<sup>[49]</sup>。

### 5 激光

激光治疗作为RVO治疗的重要手段,具有廉价、起效快、并发症少等特点,且常和药物联合使用。视网膜激光光凝治疗可提高视网膜出血的吸收,消除ME,缩短病程,保护视力,且能有效控制并发症的发生。其作用机制是通过激光的热效应降低病变区域视网膜耗氧量,改善阻塞区域缺血缺氧的状况,并阻断和抑制视网膜细胞因缺氧变性坏死不断释放出VEGF而导致的新生血管的形成,改善黄斑区血液循环;另一方面可直接破坏新生血管

的生长,使新生血管的通透性降低。有研究证实,黄斑区格栅样光凝可减轻约50%由ME引起的视力丧失,但对弥漫性ME效果不理想<sup>[13]</sup>。在临床上多与抗VEGF类药物和曲安耐德等联合使用治疗RVO合并ME,取得较好的疗效。但是RVO患者进行光凝治疗的时机现在并没有得到公认<sup>[50]</sup>,而且光凝对视网膜视细胞以及视觉功能造成不可逆损伤,如周边视野损伤、暗适应下降等<sup>[16]</sup>。

## 6 讨论和展望

现在对于RVO的治疗主要原则有:血栓的溶解、控制眼底血管炎症的控制、降低VEGF、改善微循环。临床对于RVO患者的主要用药:皮质类固醇激素类和抗VEGF类药物,两者都可以显著促进水肿的消散和提高患者视力。抗VEGF类药物具有效果显著、安全等特点,但价格昂贵、复发率高、需反复长期注射。相比之下,激素类药物廉价,复发率相对较低,但是应用激素类药物的患者易产生高眼压、白内障等并发症,对其应用具有很大限制,可根据患者情况选择药物。

抗VEGF类药物与激光的联合应用也是一个不错的选择,与具有长期疗效的激光治疗联合使用可以减少抗VEGF类药物的注射次数和患者的经济负担。这种方法对于BRVO患者的视力恢复程度与视网膜中央凹厚度的减少效果要比单纯使用激光治疗效果更好<sup>[23]</sup>,但是如何联合才能取得对于BRVO患者的最大疗效仍有待探讨。VEGF的升高引起的新生血管是由于机体眼底对于缺氧的代偿,但是阻断各亚型VEGF对于眼底侧枝循环的建立也是相对不利,因此如何能在拮抗过度VEGF的同时,又能使必要的侧枝循环建立是具有重要意义的。另外如何降低皮质激素类合并症的发生率也是值得探索的。

作为一种治疗RVO的手段,目前中药治疗尚缺少详尽的药理机制和足量临床试验研究对其疗效和安全性给予评价。中药对于RVO的治疗具有很大潜力,它并不像西医一样,仅仅阻断新生血管的生成生长,它从支持营养的方面促进病变部位的修复、缓解临床症状方面发挥我国传统医药的优势,是值得进一步探索的。

## 参考文献

- 1 Xu L, Liu WW, Wang YX, et al. Retinal vein occlusions and mortality: the Beijing Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2007;144(6):972-973
- 2 杨文芝,吴强. 视网膜静脉阻塞治疗新进展. *眼科新进展* 2010;30(7):694-697
- 3 Shang F, Liu M, Li B, et al. The anti-angiogenic effect of dexamethasone in a murine hepatocellular carcinoma model by augmentation of gluconeogenesis pathway in malignant cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016;77(5):1087-1096
- 4 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. *Retina* 2012;32(9):1844-1852
- 5 Rezar-Dreindl S, Eibenberger K, Pollreisz A, et al. Effect of intravitreal dexamethasone implant on intraocular cytokines and chemokines in eyes with retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2017;95(2):e119-e127
- 6 苏钰,陈长征,李璐,等. 玻璃体腔注射Bevacizumab与曲安奈德治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿比较研究. *武汉大学学报(医学版)* 2011;32(3):338-342

- 7 Zhang S, An N, Ha W, et al. Factors correlated with the resolution of macular oedema after one dose injection of intravitreal triamcinolone acetonide treatment in branch retinal vein occlusion. *J Int Med Res* 2016;44(3):685-697
- 8 Isaac DL, Abud MB, Frantz KA, et al. Comparing intravitreal triamcinolone acetonide and bevacizumab injections for the treatment of diabetic macular oedema: a randomized double-blind study. *Acta Ophthalmol* 2012;90(1):56-60
- 9 Jonas JB, Kreissig I, Sofker A, et al. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2003;121(1):57-61
- 10 Vertes D, Snyers B, De Potter P. Cytomegalovirus retinitis after low-dose intravitreal triamcinolone acetonide in an immunocompetent patient: a warning for the widespread use of intravitreal corticosteroids. *Int Ophthalmol* 2010;30(5):595-597
- 11 Gokce G, Sobaci G, Durukan AH, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide compared with bevacizumab for the treatment of patients with macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Postgrad Med* 2013;125(5):51-58
- 12 王丁丁,周慧兰,宋青山,等. 曲安奈德玻璃体注射治疗黄斑水肿的安全性长期随访分析. *现代生物医学进展* 2015;15(16):3112-3114
- 13 Huang ZL, Lin KH, Lee YC, et al. Acute vision loss after intravitreal injection of bevacizumab (avastin) associated with ocular ischemic syndrome. *Ophthalmologica* 2010;224(2):86-89
- 14 Arifoglu HB, Duru N, Altunel O, et al. Short-term effects of intravitreal dexamethasone implant (OZURDEX (R)) on choroidal thickness in patients with naive branch retinal vein occlusion. *Arq Bras Oftalmol* 2016;79(4):243-246
- 15 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. *Ophthalmology* 2012;119(1):132-137
- 16 Ozaki H, Hayashi H, Vinos SA, et al. Intravitreal sustained release of VEGF causes retinal neovascularization in rabbits and breakdown of the blood-retinal barrier in rabbits and primates. *Exp Eye Res* 1997;64(4):505-517
- 17 Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, et al. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2003;22(1):1-29
- 18 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. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(2):1246-1255
- 19 Kaiser PK. Antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular diseases. *Am J Ophthalmol* 2006;142(4):660-668
- 20 Lip PL, Malick H, Damer K, et al. One-year outcome of bevacizumab therapy for chronic macular edema in central and branch retinal vein occlusions in real-world clinical practice in the UK. *Clin Ophthalmol* 2015;9:1779-1784
- 21 Jaissle GB, Szurman P, Feltgen N, et al. Predictive factors for functional improvement after intravitreal bevacizumab therapy for macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249(2):183-192
- 22 Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology* 2007;114(12):2179-2182
- 23 Ito Y, Saishin Y, Sawada O, et al. Comparison of single injection and three monthly injections of intravitreal bevacizumab for macular

- edema associated with branch retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 2015;9: 175-180
- 24 Singer MA, Cohen SR, Groth SL, *et al.* Comparing bevacizumab and ranibizumab for initial reduction of central macular thickness in patients with retinal vein occlusions. *Clin Ophthalmol* 2013; 7: 1377-1383
- 25 Yuan A, Ahmad BU, Xu D, *et al.* Comparison of intravitreal ranibizumab and bevacizumab for the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol* 2014;7(1): 86-91
- 26 Calugaru D, Calugaru M. Intravitreal aflibercept for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 18-month results of the phase 3 GALILEO study. *Am J Ophthalmol* 2015;159(3):607-608
- 27 Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, *et al.* Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology* 2012;119(4):802-809
- 28 Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, *et al.* Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis* 2012;15(2):171-185
- 29 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. *Ophthalmology* 2010;117(6):1102-1112
- 30 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. *Ophthalmology* 2010;117(6):1124-1133
- 31 Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J, *et al.* Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab; the RETAIN study. *Ophthalmology* 2014;121(1):209-219
- 32 Hirose M, Matsumiya W, Honda S, *et al.* Efficacy and visual prognostic factors of intravitreal bevacizumab as needed for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 2014;8:2301-2305
- 33 Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, *et al.* Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: the 24-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology* 2015;122(3):538-544
- 34 Regnier SA, Larsen M, Bezlyak V, *et al.* Comparative efficacy and safety of approved treatments for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion: a network meta-analysis. *BMJ Open* 2015;5(6):e7527
- 35 Lotery AJ, Regnier S. Patterns of ranibizumab and aflibercept treatment of central retinal vein occlusion in routine clinical practice in the USA. *Eye (Lond)* 2015;29(3):380-387
- 36 Zhang M, Zhang J, Yan M, *et al.* A phase I study of KH902, a vascular endothelial growth factor receptor decoy, for exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2011; 118(4): 672-678
- 37 毕燃,贾彩华,于越,等. 康柏西普治疗视网膜静脉阻塞黄斑水肿的临床观察. *赤峰学院学报(自然科学版)* 2014;30(12): 71-73
- 38 李鸿. 康柏西普联合激光治疗黄斑水肿 80 例. *陕西医学杂志* 2015;44(10):1428-1441
- 39 Li F, Sun M, Guo J, *et al.* Comparison of Conbercept with Ranibizumab for the Treatment of Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. *Curr Eye Res* 2017;42(8):1174-1178
- 40 Sun Z, Zhou H, Lin B, *et al.* Efficacy and safety of intravitreal conbercept injections in macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Retina* 2017;37(9):1723-1730
- 41 王爽,宋子宣. 尿激酶联合雷珠单抗及氩激光治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿患者的观察. *中国民康医学* 2015;27(3): 20-21
- 42 郑惠娟. 羟苯磺酸钙胶囊联合益脉康片治疗视网膜静脉阻塞. *国际眼科杂志* 2015;15(2):346-348
- 43 孟丽红,王丽娟,武宏理. 复方血栓通胶囊治疗视网膜静脉阻塞的效果观察. *国际眼科杂志* 2012;12(3):552-553
- 44 张兴璐. 复方血栓通胶囊治疗视网膜静脉阻塞的临床观察. *内蒙古中医药* 2014;33(26):23
- 45 廖良,韦企平. 和血明目片参与治疗眼底出血性疾病的系统评价. *湖南中医药大学学报* 2010;30(12):65-67
- 46 秦常军,吴怡,于桂梅. 和血明目片治疗视网膜静脉阻塞所致眼底出血的疗效观察. *国际眼科杂志* 2010;10(12):2391-2392
- 47 喻青,李志敏,王鲜,等. 和血明目片联合氩激光治疗视网膜静脉阻塞的临床疗效. *国际眼科杂志* 2011;11(1):138-139
- 48 魏凌君,郑海涛. 和血明目片治疗视网膜静脉阻塞性眼底出血疗效分析. *海峡药学* 2017;29(1):148-150
- 49 杨金润,彭华,李娜. 云南红药胶囊治疗视网膜静脉阻塞 61 例. *中国中医药现代远程教育* 2015;13(2): 46-48
- 50 Zhao J, Sastry SM, Sperduto RD, *et al.* Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Ophthalmology* 1993;100(3):423-428