

视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿抗 VEGF 预后生物标志物研究进展

王丹¹,郝晓凤¹,谢立科¹,陈向东²,胥静¹,孙梅¹,张孟姣¹,关小多¹

引用:王丹,郝晓凤,谢立科,等. 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿抗 VEGF 预后生物标志物研究进展. 国际眼科杂志, 2025, 25(12):1938–1942.

基金项目:中国中医科学院眼科医院高水平中医医院项目(No. GSP5-83, GSP4-02-3);国家自然科学基金资助项目(No. 81603666);首都临床特色应用研究重点项目(No. Z181100001718183);中国中医科学院中央级公益性科研院所基本科研业务“优势病种-医院制剂-新药”研发专项(No.ZZ15-XY-PT-09);中国中医科学院科技创新工程(No. CI2021A02606)

作者单位:¹(100040)中国北京市,中国中医科学院眼科医院;²(410007)中国湖南省长沙市,湖南中医药大学第一附属医院眼科

作者简介:王丹,在读硕士研究生,研究方向:中西医结合治疗眼底病。

通讯作者:郝晓凤,毕业于中国中医科学院,博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:视网膜血管疾病及神经修复. Fmmuha@163.com

收稿日期:2025-04-01 修回日期:2025-10-21

摘要

视网膜静脉阻塞(RVO)是第二常见的致盲性视网膜血管病,其继发的黄斑水肿(ME)是导致患者视功能损害的重要原因。玻璃体内注射抗血管内皮生长因子(VEGF)药物为一线治疗手段,但存在需反复注射、部分患者无应答等问题。影像学和实验室生物标志物对RVO-ME的早期精准诊断、疾病发展预示及视力预后评估中发挥关键作用。文章系统综述近年来RVO-ME抗VEGF治疗预后相关影像学和实验室生物标志物的研究进展,涵盖中央视网膜厚度、椭圆体带完整性等影像学生物标志物,以及血清APLN、房水IL-6等实验室生物标志物。归纳不同标志物与抗VEGF治疗预后的关联,旨在为RVO-ME患者的早期精准评估、个体化治疗优化提供依据,具有重要临床参考价值。

关键词:视网膜静脉阻塞;黄斑水肿;预后;生物标志物;抗血管内皮生长因子(VEGF)

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.12.07

Research progress on anti - vascular endothelial growth factor prognostic biomarkers for macular edema secondary to retinal vein occlusion

Wang Dan¹, Hao Xiaofeng¹, Xie Like¹, Chen Xiangdong², Xu Jing¹, Sun Mei¹, Zhang Mengjiao¹, Guan Xiaoduo¹

Foundation items: Programs of Central High - Level Traditional Chinese Medicine Hospitals of Eye Hospital China Academy of

Chinese Medical Sciences (No.GSP5-83, GSP4-02-3); National Natural Science Foundation of China (No. 81603666); Key Research and Development Project of Capital Clinical Characteristics Application Research (No.Z181100001718183); Special Project of Basic Research Business of Central Public Welfare Research Institute of China Academy of Chinese Medical Sciences on “Advantageous Diseases-Hospital Preparations-New Drugs” (No. ZZ15-XY-PT-09); Science and Technology Innovation Project of China Academy of Chinese Medical Sciences (No.CI2021A02606)

¹Eye Hospital China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China; ²Department of Ophthalmology, the First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China

Correspondence to:Hao Xiaofeng. Eye Hospital China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China. Fmmuha@163.com

Received:2025-04-01 Accepted:2025-10-21

Abstract

• Retinal vein occlusion (RVO) is the second most common blinding retinal vascular disease, and its secondary macular edema (ME) is an important cause of visual function impairment in patients. Intravitreal injection of anti - vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs serves as the first-line treatment, yet it is confronted with such issues as the need for repeated injections and non-response in some patients. Imaging and laboratory biomarkers play a crucial role in the early accurate diagnosis, prediction of disease progression, and evaluation of visual prognosis of RVO-ME. This study systematically reviews the research progress of imaging and laboratory biomarkers related to the prognosis of RVO-ME after anti - VEGF treatment in recent years, covering imaging biomarkers like central retinal thickness and ellipsoid zone integrity, as well as laboratory biomarkers such as serum APLN and aqueous humor IL-6. It summarizes the associations between different biomarkers and the prognosis of anti - VEGF therapy, aiming to provide a basis for the early accurate assessment and optimization of individualized treatment for RVO - ME patients, which holds significant clinical reference value.

• **KEYWORDS:** retinal vein occlusion; macular edema; prognosis; biomarkers; anti-vascular endothelial growth factor (VEGF)

Citation: Wang D, Hao XF, Xie LK, et al. Research progress on anti - vascular endothelial growth factor prognostic biomarkers for macular edema secondary to retinal vein occlusion. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25(12):1938–1942.

0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是视网膜静脉血流梗阻的眼底病变,也是临床第二常见的视网膜血管病。根据阻塞部位不同主要分为视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)与视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO);根据灌注状态不同分为缺血型及非缺血型。流行病学显示^[1],该病5 a及10 a累积发病率分别达0.86%和1.63%。黄斑水肿(macular edema, ME)为RVO的重要并发症之一,反复发作可导致视网膜结构永久性破坏,严重损害视功能。RVO-ME的产生涉及多重病理环节,主要包括血-视网膜屏障(blood-retina barrier, BRB)破坏、视网膜Müller细胞功能障碍、小胶质细胞激活、炎症因子及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)释放等^[2]。VEGF作为具有高度特异性的内皮分裂原,在生理条件下维持低表达水平。当视网膜缺血缺氧时,VEGF异常高表达,通过增强血管通透性、触发炎症介质级联反应、诱导新生血管形成等多重途径加剧视网膜血管渗漏,在RVO-ME发生发展中的核心调控作用已获广泛证实^[3]。玻璃体腔注射抗VEGF药物是治疗RVO-ME的一线方法,但存在需反复注射、部分患者无应答等问题。探索可靠的生物标志物有助于精准评估病情并判断预后,故本研究系统综述近年来RVO-ME抗VEGF治疗预后相关影像学和实验室生物标志物的研究进展,以期为优化个体化诊疗提供依据。

1 影像学生物标志物

1.1 黄斑区形态结构变化

借助光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)可量化分析中央视网膜厚度(central retinal thickness, CRT)、椭圆体带(ellipsoid zone, EZ)以及外界膜(external limiting membrane, ELM)的连续性和完整性、光感受器外节(phoreceptor outer segment, PROS)长度等形态参数,同时可检测高反射灶(hyper reflective foci, HRF)数量、视网膜下液面积(subretinal fluid, SRF)、中界膜征(prominent middle limiting membrane, p-MLM)、视网膜内层结构紊乱(disorganization of retinal inner layer, DRIL)等特征性改变,这些形态学指标可用于评估RVO-ME患者抗VEGF治疗的预后情况。

多项临床研究证实,基线ELM/EZ破坏较重或CRT较厚提示RVO-ME患者抗VEGF治疗后视功能恢复欠佳^[4-5]。在OCT影像中,ELM作为区分外核层与光感受器内节的关键解剖标志,其下方连续的高反射带即为EZ,二者结构的完整性直接影响光感受器细胞的代谢稳态^[5]。CRT是量化ME严重程度的金标准,基线CRT较厚是RVO-ME复发的重要危险因素^[6]。Shiono等^[7]研究发现,首次抗VEGF治疗后的PROS长度与BRVO-ME患者视力预后呈正相关,该参数反映了光感受器外节的完整性。部分文献指出,基线视网膜外层HRF较多或存在SRF与RVO-ME患者抗VEGF治疗视力预后不良相关^[8-9],但Segal等^[10]在缺血型CRVO-ME相关研究中发现,基线SRF的存在与视力预后无统计学关联。HRF在OCT影像中表现为一些独立的直径<30 μm的高反射灶,而SRF则反映视网膜神经上皮层及色素上皮层间的液体积聚,二者被视为视网膜炎症活动的可视化标记^[11],其与视力预后的相关性尚存在争议,日后有待进一步研究。Rangwani

等^[12]研究发现,RVO-ME患者基线玻璃体视网膜界面巨噬细胞样细胞(macrophone-like cells, MLCs)面积占比和抗VEGF治疗1 a后的最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)呈负相关。MLCs在OCT动态成像中表现为内界膜表面的可移动高反射点,局部炎症明显时可变大、变圆。张钟月^[13]通过一项前瞻性研究发现,DRIL和p-MLM明显改善是RVO抗VEGF后视力预后良好的生物标记物,其中DRIL在OCT上表现为视网膜神经节细胞层-内丛状层复合物、内核层和外核层之间的界限不清,p-MLM是一条位于外丛状层的异常高反射线,二者改善表明视网膜缺血损伤可能正在修复。姚多利等^[14]最新研究发现,DRIL波及黄斑中心凹的距离与BRVO-ME患者抗VEGF治疗后BCVA及CRT变化值呈负相关;其中,DRIL波及黄斑中心凹距离<50 μm的患者视力预后相对较好,提示DRIL可作为BRVO-ME患者抗VEGF治疗中的可靠的生物标志物。

以上多模态OCT影像研究表明,反映黄斑区形态结构变化的指标与RVO-ME患者抗VEGF治疗视力预后有一定关联,临床诊疗时应动态监测这些指标。

1.2 眼底血流灌注状态

光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)技术为量化分析RVO-ME患者眼底微循环状态提供了可视化支持。通过测量脉络膜血管指数(choroidal vascularity index, CVI)、无灌注区(non-perfused area, NPA)、浅层毛细血管丛(superficial capillary plexus, SCP)、深层毛细血管丛(deep capillary plexus, DCP)、深浅血流量比(deep-superficial flow ratio, DSFR)、中心凹无血管区(foveal avascular zone, FAZ)等形态学参数,有利于构建多维度的血流动力学评估体系,这些参数在预测RVO-ME患者抗VEGF治疗视力预后及ME复发风险方面具有重要的临床价值。

Lee等^[15]研究发现,基线OCTA检查下血管迂曲度、平均分支长度、平均欧氏长度等较低是BRVO-ME患者抗VEGF治疗后BCVA较好的生物标志物,以上参数较低提示视网膜微血管弯曲程度较低,眼底缺血相对较轻。李泽^[16]研究发现,基线视盘旁周围血管存在线性出血的RVO-ME患者抗VEGF治疗后视力预后较差,提示RVO发病时的视盘血流灌注量与视功能存在一定联系,这与Nagasato等^[17]的研究结果相一致。包欣等^[18]研究发现,RVO-ME患者抗VEGF治疗后患眼CVI仍高是视力预后不良的危险因素。CVI是一种反映脉络膜血液循环状态的新型血流参数,其异常升高可能与脉络膜缺血缺氧,VEGF、炎症因子上调有关,而抗VEGF治疗可下调VEGF及炎症因子的表达以降低CVI,治疗后CVI仍高则提示患者对抗VEGF药物应答欠佳,视力预后较差^[19]。研究发现,基线黄斑区高NPA、低DCP及SCP血管密度的RVO患者ME易复发,且在DCP的NPA区出现的孤立病理性新生血管与持续性ME呈强相关,提示RVO发病时视网膜缺血、缺氧较重,此类患者可联合视网膜激光光凝术治疗^[20-21]。Yeung等^[22]研究发现,BRVO-ME患者抗VEGF治疗后ME易复发可能与NPA严重区的DSFR较低有关,DSFR是DCP与SCP的血流密度比,该比值较低提示DCP损伤较重,表明DCP损伤可能在RVO-ME的发生发展中起关键作用。FAZ是由DCP和SCP在黄斑中心凹相互连接形成的圆形区,RVO-ME患者FAZ越大,黄斑形态结构

破坏越严重, 血流灌注越低, 缺血越明显, 视力预后较差^[23]。然而, 李真平等^[24]研究发现, BRVO-ME 患者抗 VEGF 药物注射 3 次后的 FAZ 面积、周长及非圆指数与 12 mo 内抗 VEGF 治疗次数呈负相关。Hasegawa 等^[25-26]研究也提示, BRVO-ME 患者抗 VEGF 治疗后第 1、12 mo 时的黄斑血管密度下降程度与 ME 复发次数呈负相关。这两项研究表明, 抗 VEGF 治疗后 FAZ 破坏较重或血流灌注较低的 BRVO 患者 ME 复发次数可能较少, 可能的原因是视网膜缺血、缺氧明显, 视网膜萎缩变薄, 耗氧量减低, 重新达到供氧和需氧平衡, 继而导致 VEGF 减少, 血管渗漏减少, ME 复发次数减少^[24,27]。

以上研究证实, OCTA 技术可定量评估 RVO-ME 患者眼底血流灌注状态, 在预测 ME 复发及视力预后方面具有重要临床价值, 但现有研究存在抗 VEGF 药物不同、样本量有限、观察节点及随访周期不一等差异, 后续需通过多中心、大样本研究优化 OCTA 参数评估体系, 从而提高预测的精准度。

2 实验室生物标志物

2.1 血清生物标志物 RVO-ME 的发生发展与炎症级联反应、凝血功能紊乱、血脂代谢异常和动脉粥样硬化等关系密切, 与之相关的血清生物标志物可用于判断抗 VEGF 治疗后的预后情况。

Yang 等^[28]研究发现, 基线血清中低密度脂蛋白较高的 RVO-ME 患者抗 VEGF 治疗后短期视力较好。低密度脂蛋白可能通过下调人脐静脉内皮细胞血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 的表达, 以抑制 VEGF/VEGFR 信号通路传导发挥作用^[29]。包欣等^[18]研究发现, 血清爱帕琳肽 (apelin, APLN) 较高的 CRVO-ME 患者抗 VEGF 治疗后的视力预后较差。APLN 是视网膜血管内皮细胞 (retinal vascular endothelial cells, RVEC) 中的新型血管生成因子, 通过与血管紧张素受体相关蛋白 (angiotensin receptor-like protein J, APJ) 结合激活 APLN/APJ 信号轴, 在缺氧微环境下诱导视网膜病理性血管产生^[30]。杨璐舟等^[31]研究发现, 血清 miR-33a-5p 较低和血清果蝇母本抗生存因子蛋白 7 (mothers against decapentaplegic homolog 7, SMAD7) 较高是 RVO-ME 患者抗 VEGF 治疗后低视力或盲的危险因素, miR-33a-5p 通过靶向负调控 SMAD7 的表达, 抑制 RVO-ME 相关转化生长因子-β 信号传导发挥作用。钱光霞等^[32]研究发现, CRVO-ME 患者血清中乙酰肝素酶 (heparanase, HPSE)、低氧诱导因子-1α (hypoxia inducible factor-1α, HIF-1α) 和 VEGF 较高提示抗 VEGF 治疗后视力预后较差。HIF-1α 作为具有转录活性的核蛋白, 可激活 HIF-1α/VEGF 信号通路, 导致 RVO 大鼠模型视网膜水肿^[33]。HPSE 作为一种葡萄糖醛酸酯酶, 在缺氧诱导的视网膜内皮细胞中异常高表达, 通过与 VEGF 基因启动子区域结合促进 VEGF 转录以诱导视网膜新生血管生成^[34]。王习哲等^[35]研究表明, 基线血清己糖激酶 1 (hexokinase 1, HK1) 抗体滴度较高的 RVO-ME 患者抗 VEGF 治疗后的视力预后较好。HK1 可能通过糖酵解途径促进 VEGF 分泌, 其特异性抗体通过结合抗原表位调控 HK1 活性, 高滴度 HK1 抗体可有效抑制 VEGF 分泌^[36-37]。李玉红等^[38]研究发现, 基线血清信号肽-CUB-表皮生长因子样结构域蛋白 1 (signal peptide - cub - egf domain - containing protein 1, SCUBE1) 及核心蛋白多糖 (decorin,

DCN) 较高, 是 RVO-ME 患者抗 VEGF 治疗 3 mo 视力预后不良 (BCVA<0.03) 的生物标志物。SCUBE1 是一种在内皮细胞和血小板中表达的分泌型糖蛋白, 可作为 VEGFR2 的辅助受体参与 VEGF 介导的新生血管生成^[39-40]。DCN 是一种富含亮氨酸的小分子蛋白聚糖, 通过调控细胞紧密连接蛋白表达、抑制纤维化相关蛋白产生及双向调节血管生成等机制维持视网膜稳态^[41]。DCN 在视力预后不良的 RVO-ME 患者基线血清中呈高表达, 可能与视网膜炎症反应较重, 导致促血管生成活性增强有关^[42]。林静娜等^[43]研究发现, RVO 患者血清信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 表达水平较高与患者视力预后不良密切相关, STAT3 是视网膜病变过程中的核心转录因子之一, 阻断 STAT3 信号通路可有效保护视网膜。李成茂等^[44]研究发现, RVO-ME 患者抗 VEGF 治疗后 6 mo 时的视力与基线血清内皮素 1 (endothelin-1, ET-1) 和 N 末端 B 型利钠肽原 (N-terminal pro-B-type natri-uretic peptide, NT-pro BNP) 水平呈负相关, 而与补体 1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 9 (complement 1q/tumor necrosis factor related protein 9, CTRP9) 与呈正相关。ET-1 为调节血管稳态的血管收缩肽, 可通过收缩视网膜血管影响局部血流灌注; NT-proBNP 作为血管事件的强预测因子, 在视网膜细胞缺氧状态下分泌增加; CTRP9 则通过促进一氧化氮生成及血管舒张, 调控受损内皮祖细胞的功能, 三者与 BRB 的完整性及功能密切相关。

上述研究证实, 血清生物标志物可作为判断 RVO-ME 患者抗 VEGF 治疗后视力预后的生物标志物, 但相关分子作用机制尚未完全阐明, 仍需通过多维度研究揭示其潜在机制以指导临床实践。

2.2 房水生物标志物 房水作为评估眼内微环境动态变化的重要介质, 可直接反映眼部病理状态, 近年来在眼底疾病研究领域备受关注。RVO-ME 患者血-房水屏障受到破坏, 促炎因子及血管生成相关因子渗漏至前房, 使得房水中白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8) 及可溶性细胞间黏附分子-1 (soluble intercellular cell adhesion molecule-1, sICAM-1) 等细胞因子成为揭示 RVO-ME 发病机制及预测抗 VEGF 治疗转归的重要靶标。

临床研究显示, 房水中 IL-6 与 IL-8 水平升高是导致 CRVO-ME 患者抗 VEGF 治疗应答不佳的预测因子, 此类患者 ME 复发风险增加^[45-46]。CRVO-ME 患者视网膜缺血缺氧及炎症反应较重, 单纯抗 VEGF 治疗可能打破了 VEGF 和炎性细胞因子之间的平衡, 使炎性因子相对过剩导致 ME 复发, 此类患者行抗 VEGF 联合激素治疗获益可能较大^[47]。Noma 等^[48]研究发现, 抗 VEGF 治疗前后房水中 IL-6、IL-12、IL-13 及 sICAM-1 浓度无显著变化的 BRVO 患者 ME 易复发。其中, sICAM-1 是介导白细胞黏附的关键分子, 与白细胞介素家族促炎介质共同诱导视网膜血管通透性增高和新生血管形成^[49]。房水基线单核细胞趋化蛋白-1 水平与 RVO-ME 患者抗 VEGF 治疗后视功能改善呈负相关^[50], 并与黄斑区微循环相关指标 CRT、SCP 和 DCP 血管密度呈正相关, 而与 FAZ 呈负相关, 是 ME 复发的危险因素^[51], 其通过激活单核细胞-巨噬细胞系统加剧血管内皮损伤。基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 是一类锌依赖性内肽酶, 其亚型

MMP-1 与 MMP-7 的的房水基线水平与 RVO-ME 患者抗 VEGF 后视功能改善呈负相关,可能通过破坏视网膜血管结构稳定性参与 RVO-ME 进展^[52]。Luo 等^[53]研究揭示,房水基线脂质运载蛋白 2 和抵抗素的水平与 CRVO-ME 患者抗 VEGF 治疗后的视力改善呈负相关。其中,脂质运载蛋白 2 是一种参与炎症反应、铁代谢调节及血管生成等病理过程的新型脂肪因子,与 RVO、年龄相关性黄斑变性、Stargardt 病、糖尿病等多种疾病密切相关^[54-55]。抵抗素主要由单核细胞和巨噬细胞等免疫细胞产生,炎症状态下显著上调,可诱导血栓形成及血管平滑肌细胞异常增殖,还参与血小板的聚集与黏附^[56]。刘法等^[57]研究发现,基线房水 miR-191、p21mRNA 表达水平与 CRVO-ME 患者抗 VEGF 药物注射次数呈负相关,与视力预后呈正相关,可能与 miR-191 上调细胞周期抑制因子 p21 的表达以抑制视网膜新生血管形成有关^[58]。此外, Yasuda 等^[59]在 CRVO-ME 患者的房水中发现,FMS 相关酪氨酸激酶 3 配体、CXC 趋化因子配体 16 和内皮细胞特异性分子 1 等新型炎症标志物的基线水平与抗 VEGF 治疗后 ME 的改善程度呈负相关,提示此类患者炎症较重,可联合激素治疗。

以上研究证实,房水生物分子谱在 RVO-ME 的机制研究及预后评估中具有重要意义,其动态演变规律亟待进一步研究。

3 总结与展望

RVO-ME 在视网膜血管性疾病中发病率位居第二,严重危害患者视功能,其发病机制尚未完全明确。当前,玻璃体腔注射抗 VEGF 药物被作为治疗 RVO-ME 的一线方法,能迅速改善 ME 并抑制新生血管,但存在部分患者无应答、需多次反复注射等问题。近年来,多模态影像学技术在揭示 RVO-ME 结构和血流改变方面取得了显著进展,探索可靠的实验室分子生物标志物在深化机制研究、评估预后和指导个体化治疗等方面也逐渐成为研究热点。本文不仅整合分析了 RVO-ME 的多模态影像学特征,更进一步系统探讨血清 VEGF、HIF-1α 及房水 sICAM-1、MMP 等关键实验室分子生物标志物的水平及其与 RVO-ME 患者临床预后的关联。除本文探讨的生物标志物外,仍有诸多潜在标志物有待进一步挖掘。期望未来科研团队能进行大样本研究和数据分析,推动“影像-分子-临床”三位一体精准诊疗体系建立,为 RVO-ME 患者个体化诊疗提供科学依据。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:王丹论文选题与修改,初稿撰写;胥静、孙梅、张孟姣、关小多文献检索;谢立科、陈向东选题指导;郝晓凤论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。
参考文献

- [1] Song PG, Xu YH, Zha MM, et al. Global epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors. *J Glob Health*, 2019, 9(1):010427.
- [2] 刘自强, 金明. 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的发病机制研究进展. 中国中医眼科杂志, 2021, 31(12):897-901.
- [3] 杨娜, 温晓英, 张月玲. 雷珠单抗联合地塞米松玻璃体内植入剂治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的效果. 医学研究与教育, 2024, 41(5):19-29.
- [4] Tang FS, Qin XH, Lu JM, et al. Optical coherence tomography predictors of short-term visual acuity in eyes with macular edema secondary to retinal vein occlusion treated with intravitreal conbercept. *Retina*, 2020, 40(4):773-785.
- [5] Etheridge T, Dobson ETA, Wiedemann M, et al. Ellipsoid zone defects in retinal vein occlusion correlates with visual acuity prognosis: SCORE2 report 14. *Transl Vis Sci Technol*, 2021, 10(3):31.
- [6] 梁雁雁, 樊芳, 贾志旸. 玻璃体内注射雷珠单抗后视网膜静脉阻塞性黄斑水肿复发的预测因素分析. 眼科新进展, 2022, 42(10):802-805.
- [7] Shiono A, Kogo J, Sasaki H, et al. Optical coherence tomography findings as a predictor of clinical course in patients with branch retinal vein occlusion treated with ranibizumab. *PLoS One*, 2018, 13(6):e0199552.
- [8] Mo B, Zhou HY, Jiao X, et al. Evaluation of hyperreflective foci as a prognostic factor of visual outcome in retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol*, 2017, 10(4):605-612.
- [9] 孔祥华. 康柏西普治疗 RVO-ME 的临床观察及视力恢复的预测因素分析. 吉林大学, 2020.
- [10] Segal O, Mimouni M, Rabina G, et al. Predicting response of ischemic central retinal vein occlusion to bevacizumab injections: 1 year follow-up. *Int Ophthalmol*, 2021, 41(2):533-540.
- [11] Shi K, Sun XD, Zhang JF. Optical coherence tomography angiography characteristics serve as retinal vein occlusion therapeutic biomarkers for dexamethasone intravitreal implant. *Dis Markers*, 2021, 2021:3510036.
- [12] Rangwani SM, Hawn S, Sklar NC, et al. Macrophage-like cells are increased in retinal vein occlusion and correlate with more intravitreal injections and worse visual acuity outcomes. *J Pers Med*, 2022, 13(1):45.
- [13] 张钟月. 视网膜静脉阻塞患者的 OCT 生物标记物与其缺血程度及视力的关系. 成都中医药大学, 2023.
- [14] 姚多利, 方严. DRIL 与 BRVO-ME 抗 VEGF 治疗预后相关性研究. 临床眼科杂志, 2025, 33(3):237-242.
- [15] Lee H, Kim MA, Kim HC, et al. Characterization of microvascular tortuosity in retinal vein occlusion utilizing optical coherence tomography angiography. *Sci Rep*, 2020, 10(1):17788.
- [16] 李泽. 视网膜静脉阻塞抗 VEGF 治疗后的视力预后敏感指标预测. 内蒙古民族大学, 2023.
- [17] Nagasato D, Mitamura Y, Semba K, et al. Correlation between optic nerve head circulation and visual function before and after anti-VEGF therapy for central retinal vein occlusion: prospective, interventional case series. *BMC Ophthalmol*, 2016, 16:36.
- [18] 包欣, 嵌涵怡, 林菁. 血清 Apelin 水平联合 CVI 对视网膜中央静脉阻塞患者雷珠单抗治疗后视力预后的预测价值. 山东医药, 2023, 63(25):49-52.
- [19] 张娴娜, 吕志刚, 包菁, 等. 视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿患眼脉络膜厚度及血流灌注评估. 现代实用医学, 2023, 35(8):1022-1024.
- [20] Choi KE, Yun C, Cha J, et al. OCT angiography features associated with macular edema recurrence after intravitreal bevacizumab treatment in branch retinal vein occlusion. *Sci Rep*, 2019, 9(1):14153.
- [21] 王子荀, 马翔, 秦秀虹. OCTA 检测视网膜静脉阻塞微血管异常的研究进展. 天津医科大学学报, 2023, 29(6):681-685.
- [22] Yeung L, Wu WC, Chuang LH, et al. Novel optical coherence tomography angiography biomarker in branch retinal vein occlusion macular edema. *Retina*, 2019, 39(10):1906-1916.
- [23] 朱紫怡, 杨叶蓁, 张凤, 等. 视网膜静脉阻塞合并黄斑灌注状态不良与视力的相关性. 中南大学学报(医学版), 2024, 49(6):943-950.
- [24] 李真平, 宋爽, 张鹏, 等. 视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿抗 VEGF 治疗后复发的相关因素分析. 临床眼科杂志, 2022, 30(6):

491-496.

[25] Hasegawa T, Murakawa S, Maruko I, et al. Correlation between reduction in macular vessel density and frequency of intravitreal ranibizumab for macular oedema in eyes with branch retinal vein occlusion. Br J Ophthalmol, 2019, 103(1):72-77.

[26] Hasegawa T, Takahashi Y, Maruko I, et al. Macular vessel reduction as predictor for recurrence of macular oedema requiring repeat intravitreal ranibizumab injection in eyes with branch retinal vein occlusion. Br J Ophthalmol, 2019, 103(10):1367-1372.

[27] Sakimoto S, Kamei M, Suzuki M, et al. Relationship between grades of macular perfusion and foveal thickness in branch retinal vein occlusion. Clin Ophthalmol, 2013, 7:39-45.

[28] Yang TT, Lu YM, Zeng F, et al. Prognosis and factors related to anti-VEGF therapy in patients with retinal vein occlusion and concomitant carotid artery disease. Sci Rep, 2024, 14(1):24634.

[29] Jin FY, Hagemann N, Brockmeier U, et al. LDL attenuates VEGF-induced angiogenesis via mechanisms involving VEGFR2 internalization and degradation following endosome-trans-Golgi network trafficking. Angiogenesis, 2013, 16(3):625-637.

[30] Feng J, Chen L, Jiang Y, et al. The role of apelin/APJ in a mouse model of oxygen-induced retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2020, 61(8):47.

[31] 杨璐舟, 王刚. 血清 miR-33a-5p、SMAD7 水平与视网膜静脉阻塞患者视力预后的关系. 山东医药, 2024, 64(13):82-86.

[32] 钱光霞, 刘圣慧, 杨晓梅, 等. 血清 VEGF、HPSE、HIF-1 α 与视网膜中央静脉阻塞患者雷珠单抗治疗后视力预后的关系. 现代生物医学进展, 2024, 24(9):1702-1706, 1759.

[33] 郝晓凤, 谢立科, 肖静, 等. 祛积通络方对 RVO 大鼠视网膜 HIF-1 α 、VEGF mRNA 表达的影响. 中国中医眼科杂志, 2020, 30(11):767-771.

[34] Hu J, Song X, He YQ, et al. Heparanase and vascular endothelial growth factor expression is increased in hypoxia-induced retinal neovascularization. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(11):6810-6817.

[35] 王习哲, 刘大川, 张璐, 等. 缺血性视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿患者基线血清己糖激酶 1 抗体滴度与抗 VEGF 治疗后视力改善的相关性分析. 中国临床新医学, 2024, 17(4):394-399.

[36] Pi JJ, Liu J, Chang H, et al. Therapeutic efficacy of ECs Foxp1 targeting Hif1 α -Hk2 glycolysis signal to restrict angiogenesis. Redox Biol, 2024, 75:103281.

[37] Li XR, Wang GQ, Li N, et al. Icariin alleviates oxygen-induced retinopathy by targeting microglia hexokinase 2. Immunology, 2024, 173(1):141-151.

[38] 李玉红, 马凌葵, 武桂云. 血清 ICAM-1、SCUBE-1、DCN 水平与视网膜静脉阻塞患者血管内皮功能及预后相关性研究. 陕西医学杂志, 2025, 54(2):258-262.

[39] Kumar S, Prajapati KS, Gupta S. The multifaceted role of signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein (SCUBE) in cancer. Int J Mol Sci, 2022, 23(18):10577.

[40] Tsao KC, Lin YC, Chen YT, et al. Zebrafish Scube1 and Scube2 cooperate in promoting Vegfa signalling during embryonic vascularization. Cardiovasc Res, 2022, 118(4):1074-1087.

[41] Low SWY, Connor TB, Kassem IS, et al. Small leucine-rich proteoglycans (SLRPs) in the retina. Int J Mol Sci, 2021, 22(14):7293.

[42] Nelimarkka L, Salminen H, Kuopio T, et al. Decorin is produced by capillary endothelial cells in inflammation-associated angiogenesis. Am J Pathol, 2001, 158(2):345-353.

[43] 林静娜, 周悦, 牛梦琦. 视网膜静脉阻塞患者血清 STAT3、VEGFA 水平及其对患者短期预后的预测价值. 检验医学与临床, 2025, 22(13):1752-1756.

[44] 李成茂, 李维娜. 视网膜静脉阻塞黄斑水肿患者血清 ET—1、NT—proBNP、CTRP9 表达与病情及预后的关系. 临床眼科杂志, 2025, 33(2):121-126.

[45] 艾华, 杨新光. 视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿时 VEGF 和 IL-6 在前房和玻璃体腔的表达. 细胞与分子免疫学杂志, 2011, 27(10):1124-1126.

[46] 朱琴, 戴虹. 房水中细胞因子与玻璃体腔注射康柏西普治疗视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿预后的相关性分析. 临床眼科杂志, 2023, 31(5):409-413.

[47] Matsushima R, Noma H, Yasuda K, et al. Role of cytokines in ranibizumab therapy for macular edema in patients with central retinal vein occlusion. J Ocul Pharmacol Ther, 2019, 35(7):407-412.

[48] Noma H, Yasuda K, Shimura M. Change of cytokines after intravitreal ranibizumab in patients with recurrent branch retinal vein occlusion and macular edema. Eur J Ophthalmol, 2021, 31(1):204-210.

[49] Bui TM, Wiesolek HL, Sumagin R. ICAM-1: a master regulator of cellular responses in inflammation, injury resolution, and tumorigenesis. J Leukoc Biol, 2020, 108(3):787-799.

[50] Luo Y, Wan JB, Luo C, et al. Higher aqueous levels of matrix metalloproteinases indicated visual impairment in patients with retina vein occlusion after anti-VEGF therapy. Br J Ophthalmol, 2021, 105(7):1029-1034.

[51] 冷炫, 李杰, 区健滨. 房水中 MCP-1 水平与视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿复发及黄斑区微循环的关系. 国际眼科杂志, 2025, 25(5):725-733.

[52] 赵龙, 彭惠. 视网膜中央静脉阻塞伴黄斑水肿患者房水细胞因子研究进展. 现代医药卫生, 2021, 37(15):2604-2608.

[53] Luo Y, Wan JB, Luo C, et al. Higher aqueous levels of resistin and lipocalin-2 indicated worse visual improvement following anti-VEGF therapy in patients with retinal vein occlusion. Curr Eye Res, 2021, 46(6):845-854.

[54] 王志恒. 视网膜静脉阻塞患者房水中脂质运载蛋白 2 和白介素 6 水平的研究. 南昌大学, 2024.

[55] Gupta U, Ghosh S, Wallace CT, et al. Increased LCN2 (lipocalin 2) in the RPE decreases autophagy and activates inflammasome-ferroptosis processes in a mouse model of dry AMD. Autophagy, 2023, 19(1):92-111.

[56] Shi YN, Zhu N, Qiu Y, et al. Resistin-like molecules: a marker, mediator and therapeutic target for multiple diseases. Cell Commun Signal, 2023, 21(1):18.

[57] 刘法, 郝静, 陈志杰. 视网膜中央静脉阻塞伴发黄斑水肿患者房水中 miR-191、p21 表达及意义. 山东医药, 2022, 62(10):80-83.

[58] 刘勃实. miRNA-191 抑制视网膜新生血管及细胞增生的研究. 天津医科大学, 2021.

[59] Yasuda K, Noma H, Mimura T, et al. Role of novel inflammatory factors in central retinal vein occlusion with macular edema. Medicina (Kaunas), 2023, 60(1):4.