

雷珠单抗对缺血型与非缺血型 BRVO 继发黄斑水肿患者黄斑区不同区域血流密度的影响

赵君,冯振华,王淑娜,付鸿臣,袁琴,张宇

引用:赵君,冯振华,王淑娜,等.雷珠单抗对缺血型与非缺血型 BRVO 继发黄斑水肿患者黄斑区不同区域血流密度的影响.国际眼科杂志,2026,26(4):579-586.

基金项目:山东省医药卫生科技项目(保健项目)(No.2023BJ000045);潍坊医学院附属医院临床研究项目(No.2022wyfylcyj06)

作者单位:(261200)中国山东省潍坊市,山东第二医科大学附属第一医院眼科中心

作者简介:赵君,硕士研究生,住院医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:王淑娜,博士,主任医师,眼科中心门诊部主任,研究方向:眼底病. wangshuna80@126.com

收稿日期:2025-06-04 修回日期:2026-03-02

摘要

目的:探讨雷珠单抗对缺血型与非缺血型视网膜分支静脉阻塞(BRVO)继发黄斑水肿(ME)患者黄斑区不同区域血流密度的影响。

方法:回顾性研究。纳入2019年9月至2021年3月在我院就诊的BRVO继发ME患者,根据眼底情况分为缺血型和非缺血型组。所有患者均接受每月1次,连续3mo的玻璃体腔注射雷珠单抗治疗。比较治疗前,首次注射后1d,1wk,1,3mo(距第3次注射已间隔1mo)最佳矫正视力(BCVA)、中心凹视网膜厚度(CMT)及黄斑区血流密度。

结果:本研究共纳入BRVO继发ME患者46例46眼,缺血型组21眼中男7例,女14例,平均年龄 55.81 ± 10.36 岁;非缺血型组25眼中男11例,女14例,平均年龄 54.84 ± 9.81 岁。治疗后3mo,非缺血型组BCVA(LogMAR)优于缺血型组(0.19 ± 0.19 vs 0.38 ± 0.27 , $P=0.009$)。对CMT变化量的分析显示,缺血型组在治疗后1,3mo的下降幅度均显著大于非缺血型组(均 $P<0.05$)。缺血型患者治疗后3mo全区域SCP、旁中心凹区SCP、中心凹周围区SCP,以及全区域DCP、中心凹周围区DCP的血流密度显著低于非缺血型组,而黄斑中心凹区DCP血流密度则显著高于缺血型组(均 $P<0.05$)。

结论:雷珠单抗治疗缺血型与非缺血型BRVO继发黄斑水肿ME患者均有效,非缺血型患者远期视力预后更佳,其优势可能与治疗后3mo特定区域更优的血流灌注模式有关。监测这些区域的血流密度变化有助于为患者提供个体化治疗。

关键词:视网膜分支静脉阻塞(BRVO);缺血型;非缺血型;视网膜血流密度;雷珠单抗;黄斑水肿

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.4.05

Ranibizumab on blood flow density in different macular regions in ME patients secondary to ischemic and non-ischemic BRVO

Zhao Jun, Feng Zhenhua, Wang Shuna, Fu Hongchen, Yuan Qin, Zhang Yu

Foundation items: Shandong Provincial Medical and Health Science and Technology Project (Health Project) (No.2023BJ000045); Weifang Medical College Affiliated Hospital Bed Research Project (No.2022wyfylcyj06)

Ophthalmology Center, Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University, Weifang 261200, Shandong Province, China

Correspondence to: Wang Shuna. Ophthalmology Center, Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University, Weifang 261200, Shandong Province, China. wangshuna80@126.com

Received:2025-06-04 Accepted:2026-03-02

Abstract

• **AIM:** To investigate the effect of ranibizumab on blood flow density in different regions of the macula in patients with macular edema (ME) secondary to ischemic and non-ischemic branch retinal vein occlusion (BRVO).

• **METHODS:** This retrospective study enrolled patients with BRVO-ME who were treated at the hospital from September 2019 to March 2021. Patients were divided into ischemic and non-ischemic groups based on fundus findings. All patients received intravitreal injections of ranibizumab once monthly for three consecutive months. Best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT), and macular blood flow density were measured before treatment and at 1 d, 1 wk, 1 and 3 mo after treatment.

• **RESULTS:** A total of 46 patients (46 eyes) with BRVO-ME were included, comprising 21 eyes in the ischemic group (7 males, 14 females; mean age 55.81 ± 10.36 y) and 25 eyes in the non-ischemic group (11 males, 14 females; mean age 54.84 ± 9.81 y). At 3 mo after treatment, BCVA (LogMAR) in the non-ischemic group was superior to that in the ischemic group (0.19 ± 0.19 vs 0.38 ± 0.27 , $P=0.009$). Analysis of CMT changes showed that the reduction amplitude in the ischemic group was significantly greater than that in the non-ischemic group at both 1 and 3 mo after treatment (all $P<0.05$). Blood flow densities in the whole, parafoveal, and perifoveal regions of the superficial capillary plexus (SCP), as well as in the whole and perifoveal regions of the deep

capillary plexus (DCP), were significantly lower in ischemic patients than in non-ischemic patients, while blood flow density in the foveal region of DCP was significantly higher in the ischemic group (all $P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** Ranibizumab is effective for both types of patients. Non-ischemic patients have a better long-term visual prognosis, and the advantage may be related to better blood flow perfusion patterns in specific areas 3 mo after treatment. Monitoring changes in blood flow density in these areas can help provide personalized treatment for patients.

• **KEYWORDS:** branch retinal vein occlusion (BRVO); ischemic type; non-ischemic type; retinal blood flow density; ranibizumab; macular edema

Citation: Zhao J, Feng ZH, Wang SN, et al. Ranibizumab on blood flow density in different macular regions in ME patients secondary to ischemic and non-ischemic BRVO. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2026,26(4):579-586.

0 引言

视网膜静脉阻塞 (retinal vein occlusion, RVO) 是导致全球视力下降的第二大视网膜血管疾病,仅次于糖尿病视网膜病变,其全球患病率约为 0.5%^[1],而在中国的患病率更高,可达到 1.9%^[2]。视网膜分支静脉阻塞 (branch retinal vein occlusion, BRVO) 约占 RVO 的 80%,根据眼底荧光素钠血管造影 (fluorescein fundus angiography, FFA) 结果可进一步分类,若视网膜毛细血管区域的无灌注区面积 ≥ 5 个 PD,诊断为缺血型,反之 < 5 个 PD 则为非缺血型^[3]。BRVO 的发病机制复杂,通常由多种全身及局部致病因素共同导致,常见危险因素包括高血压、糖尿病及高脂血症等^[4],其主要并发症为黄斑水肿 (macular edema, ME)。近年研究发现,血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 浓度增高会导致毛细血管通透性增加,从而加重 ME,影响患者视力^[5]。抗 VEGF 药物是治疗 BRVO 继发 ME 的一线选择,雷珠单抗自 2010 年获得 FDA 批准以来,已成为一种广泛应用于 BRVO 继发 ME 的抗 VEGF 药物^[6-7]。光学相干断层扫描血管成像仪 (optical coherence tomography angiography, OCTA) 在评估黄斑区血管结构变化方面具有显著优势^[8]。本研究旨在评估雷珠单抗对缺血型与非缺血型 BRVO 继发 ME 患者的黄斑区不同区域血流密度变化,通过 OCTA 检查治疗前后患者的相关指标,为不同类型患者的治疗方案选择及预后评估提供新的视角。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性研究。纳入 2019 年 9 月至 2021 年 3 月在我院就诊的 BRVO 继发 ME 患者,根据眼底情况分为缺血型和非缺血型组。纳入标准:(1) 年龄 > 18 岁;(2) 符合 BRVO 的诊断标准,均为单眼发病;(3) OCTA 检查图像清晰 (扫描质量 $> 5/10$),可见视网膜黄斑区增厚;(4) 既往未接受玻璃体内注药或视网膜激光光凝治疗;(5) 同意接受玻璃体内注射雷珠单抗治疗,频率为每月 1 次,连续 3 mo。排除标准:(1) 因屈光介质混浊 (如白内障、玻璃体积血等) 导致眼底无法清晰观察的患者;(2) 合并其他眼底病变 (如糖尿病视网膜病变、年龄相关性黄斑变性等) 的患者;(3) 依从性差,未完成随访的患者;(4) 既往接受视网

膜激光光凝、玻璃体药物注射或其他眼科手术的患者。本研究遵循《赫尔辛基宣言》原则,并已获得山东第二医科大学附属第一医院临床研究伦理委员会的批准,所有参与者均知情同意。

1.2 方法 所有患者均接受玻璃体注射雷珠单抗治疗,每月注射 1 次,每次注射雷珠单抗 0.5 mg,连续治疗 3 mo。分别于治疗前,首次注射后 1 d, 1 wk, 1, 3 mo (距第 3 次注射已间隔 1 mo) 收集患者最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA): 采用国际标准视力表进行检测,结果转换为最小分辨角对数 (LogMAR) 视力统计分析;裂隙灯显微镜联合前置镜检查眼前节及玻璃体情况,评估有无炎症、出血等并发症;使用超广角眼底成像系统 (如 Optos®) 拍摄眼底像,评估视网膜出血、渗出及阻塞范围;采用 OCTA 测量中心凹视网膜厚度 (central macular thickness, CMT) 及黄斑区血流密度。OCTA 系统可自动识别以黄斑中心凹为中心的 $5 \text{ mm} \times 5 \text{ mm}$ 区域,并测量其全区域内 (whole)、黄斑中心凹区 (fovea)、旁中心凹区 (parafovea)、中心凹周围区 (perifovea) 的视网膜浅层毛细血管 (superficial capillary plexus, SCP) 血流密度、视网膜深层毛细血管 (deep capillary plexus, DCP) 血流密度 (图 1), 黄斑中心无血管区面积 (foveal avascular zone, FAZ) 周长、非圆度指数 (acircularity index, AI)、FAZ 范围 $300 \mu\text{m}$ 宽度内 (flow density within a $300 \mu\text{m}$ width around the FAZ, FD-300) 的血流密度 (图 2) 以及中心凹视网膜厚度 (central macular thickness, CMT), 其中 AI 为 FAZ 实际周长与等面积标准圆周长之比,等面积标准圆周长根据 FAZ 面积计算得出,用于评估 FAZ 形状规则程度。所有检查均由一位熟练的检查者完成。

统计学分析:采用 SPSS 26.0 统计学软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,重复测量数据使用重复测量的方差分析,进一步两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料用 n (%) 表示,使用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本研究共纳入 BRVO 继发 ME 患者 46 例 46 眼,其中缺血型组 21 眼,非缺血型组 25 眼。

2.1 缺血型组患者治疗前后各指标比较 缺血型组患者治疗前后 BCVA、CMT、FAZ 面积、FAZ 周长、FD-300 血流密度,全区域 SCP 血流密度、黄斑中心凹区 SCP 血流密度、中心凹周围区 SCP 血流密度,全区域 DCP 血流密度,中心凹周围区 DCP 血流密度比较差异均有统计学意义 ($P < 0.001$), AI、旁中心凹区 SCP 血流密度、黄斑中心凹区 DCP 血流密度、旁中心凹区 DCP 血流密度比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 非缺血型组患者治疗前后各指标比较 非缺血型组患者治疗前后 BCVA、CMT、FAZ 面积、FAZ 周长、黄斑中心凹区 SCP 血流密度,黄斑中心凹区 DCP 血流密度比较差异均有统计学意义 ($P < 0.001$), AI、FD-300 血流密度、全区域 SCP 血流密度、旁中心凹区 SCP 血流密度、中心凹周围区 SCP 血流密度、全区域 DCP 血流密度、旁中心凹区 DCP 血流密度、中心凹周围区 DCP 血流密度比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

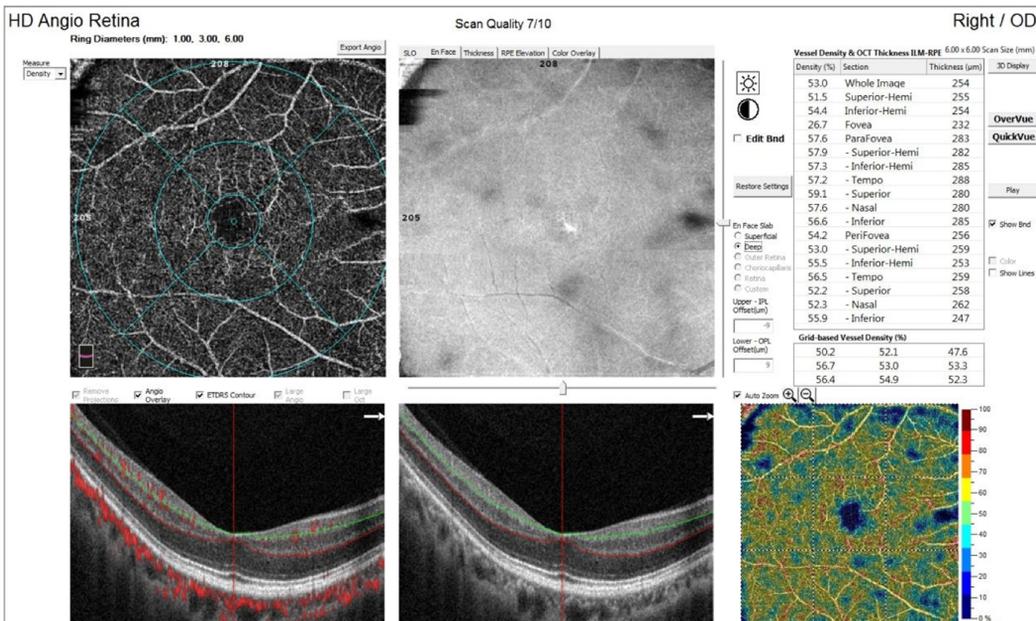


图1 BRVO继发ME患者黄斑区OCTA图像 全区域内为整个5 mm×5 mm区域,黄斑中心凹区为以黄斑中心凹为圆心,直径约为1 mm的圆形区域;旁中心凹区为以黄斑中心凹为圆心,以1 mm和3 mm为直径的两个圆形组成的圆环区域;中心凹周围区为以黄斑中心凹为圆心,以3 mm和5 mm为直径的两个圆形组成的圆环区域。

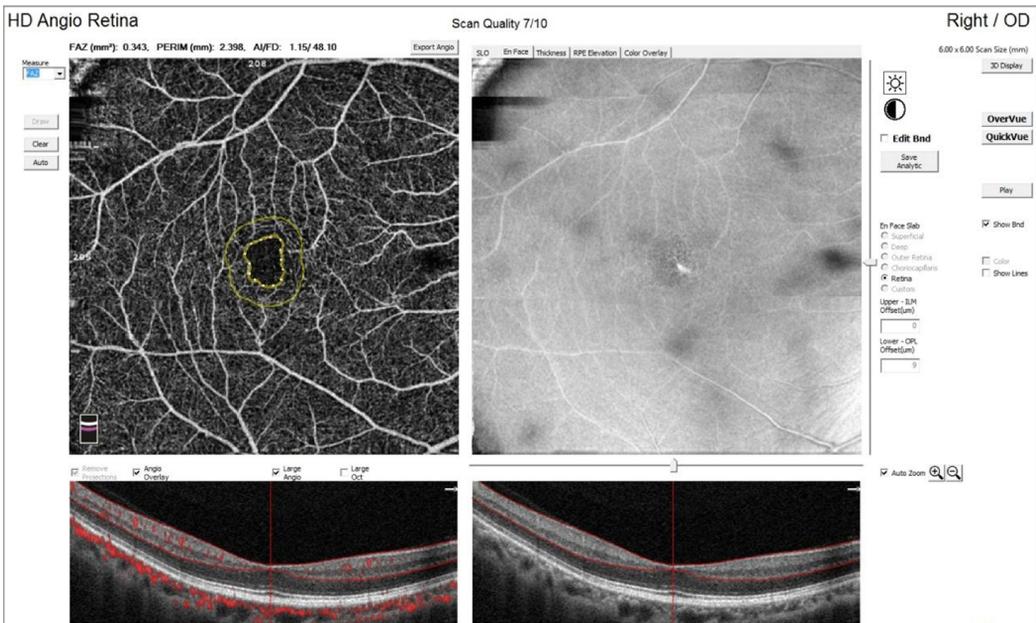


图2 BRVO继发ME患者FAZ面积和FAZ周长及FD-300的测量示意图 FAZ面积为内部不规则的黄线内的面积;FAZ周长为不规则黄线的周长;FD-300为内部黄线与外部黄线间的环形区域。

2.3 两组患者治疗前一般资料比较 两组患者治疗前CMT、FAZ面积、FAZ周长、FD-300血流密度比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),其余指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

2.4 两组患者治疗前后各指标比较

2.4.1 两组患者治疗前后BCVA比较 两组患者治疗前后BCVA比较差异有统计学意义 [$F_{\text{组间}(1,44)} = 2.08, P_{\text{组间}} = 0.008; F_{\text{时间}(4,176)} = 24.89, P_{\text{时间}} < 0.001; F_{\text{交互}(4,176)} = 1.16, P_{\text{交互}} = 0.043$]。治疗前两组患者BCVA比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后3 mo非缺血型组患者BCVA优于缺血型组,差异有统计学意义($t = 2.74, P = 0.009$)。治疗后1 d,1 wk,1,3 mo与治疗前相比,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗后1 wk,1,3 mo与治疗后1 d比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),其余各时间点比较差异均无统

计学意义($P > 0.05$),见表4。

2.4.2 两组患者治疗前后CMT变化量比较 治疗前两组患者CMT比较差异具有统计学意义($t = 1.72, P = 0.016$)。为消除基线差异影响,CMT相对于基线的变化值进行重复测量方差分析。结果显示,两组患者治疗前后CMT变化量比较差异有统计学意义 [$F_{\text{组间}(1,44)} = 2.60, P_{\text{组间}} = 0.014; F_{\text{时间}(3,132)} = 46.36, P_{\text{时间}} < 0.001; F_{\text{交互}(3,132)} = 3.44, P_{\text{交互}} = 0.050$] ,两两比较结果见表5。

2.4.3 两组患者治疗前后FAZ面积变化量比较 治疗前两组患者FAZ面积差异具有统计学意义($t = -2.92, P = 0.005$)。为消除基线差异影响,对FAZ面积变化量的变化值进行重复测量方差分析。两组患者治疗前后FAZ面积变化量时间主效应比较差异有统计学意义 [$F_{\text{时间}(3,132)} =$

表1 缺血型组患者治疗前后各指标比较

(n=21, $\bar{x}\pm s$)

指标	治疗前	治疗后 1 d	治疗后 1 wk	治疗后 1 mo	治疗后 3 mo	F	P
BCVA (LogMAR)	0.73±0.35	0.53±0.34 ^a	0.44±0.33 ^{a,c}	0.38±0.33 ^{a,c}	0.38±0.27 ^{a,c}	20.66	<0.001
CMT(μm)	627.8±280.3	470.8±172.7 ^a	362.8±110.7 ^{a,c}	282.5±57.1 ^{a,c,e}	271.9±79.9 ^{a,c,e}	32.89	<0.001
FAZ 面积(μm ²)	0.186±0.107	0.224±0.099	0.236±0.111	0.286±0.099 ^a	0.281±0.120 ^a	7.68	<0.001
FAZ 周长(μm)	1.76±0.64	1.89±0.42	1.91±0.45	2.16±0.41 ^{a,c}	2.09±0.55	3.83	0.007
AI	1.18±0.08	1.15±0.06	1.15±0.1	1.15±0.07	1.14±0.11	0.52	0.721
FD-300 血流密度(%)	47.18±4.68	46.22±5.47	45.56±5.66	47.78±3.56	43.19±6.61	3.13	0.019
全区域 SCP 血流密度(%)	43.53±3.64	45.41±3.80	42.36±4.13	43.04±3.89	41.28±4.20	5.35	0.001
黄斑中心凹区 SCP 血流密度(%)	17.14±7.58	20.48±7.78	20.69±9.94	26.86±11.26	32.30±15.19	13.43	<0.001
旁中心凹区 SCP 血流密度(%)	42.93±4.63	44.87±3.47	43.07±5.36	43.2±4.62	41.5±4.68	2.24	0.072
中心凹周围区 SCP 血流密度(%)	44.11±3.55	46.59±5.41	43.04±3.76	43.77±4.12	41.84±4.42	5.07	0.01
全区域 DCP 血流密度(%)	44.79±4.72	44.10±3.89	43.05±4.53	43.12±5.77	41.18±4.93	2.96	0.025
黄斑中心凹区 DCP 血流密度(%)	37.49±8.52	36.08±11.96	36.11±10.81	34.91±6.52	31.36±9.34	1.49	0.21
旁中心凹区 DCP 血流密度(%)	47.63±6.42	48.83±4.68	47.3±5.12	47.94±6.01	45.93±4.67	1.15	0.336
中心凹周围区 DCP 血流密度(%)	45.62±5.56	45.22±4.28	43.70±4.40	43.38±5.66	42.13±5.21	3.05	0.022

注:^aP<0.05 vs 治疗前;^cP<0.05 vs 治疗后 1 d;^eP<0.05 vs 治疗后 1 wk。

表2 非缺血型组患者治疗前后各指标比较

(n=25, $\bar{x}\pm s$)

指标	治疗前	治疗后 1 d	治疗后 1 wk	治疗后 1 mo	治疗后 3 mo	F	P
BCVA (LogMAR)	0.57±0.30	0.37±0.24 ^a	0.30±0.22 ^{a,c}	0.29±0.23 ^{a,c}	0.19±0.19 ^{a,c}	31.87	<0.001
CMT(μm)	503.8±206.8	388.2±152.9 ^a	309.8±109.7 ^{a,c}	293.8±107.8 ^{a,c}	249.8±55.5 ^{a,c,e}	31.35	<0.001
FAZ 面积(μm ²)	0.289±0.127	0.332±0.141	0.344±0.116 ^a	0.338±0.131	0.391±0.138 ^a	6.99	<0.001
FAZ 周长(μm)	2.155±0.53	2.34±0.51	2.35±0.52	2.38±0.52	2.46±0.43 ^a	4.29	0.003
AI	1.16±0.08	1.17±0.08	1.14±0.07	1.17±0.12	1.13±0.06	1.69	0.179
FD-300 血流密度(%)	50.04±3.60	48.37±5.18	47.50±3.35 ^a	47.98±5.79	46.44±6.46	2.23	0.071
全区域 SCP 血流密度(%)	44.99±3.77	44.05±5.36	43.57±4.78	44.49±4.87	45.29±4.63	1.57	0.186
黄斑中心凹区 SCP 血流密度(%)	14.25±7.97	16.17±8.59	16.68±8.43	20.92±9.85	26.52±12.48	11.03	<0.001
旁中心凹区 SCP 血流密度(%)	44.65±5.35	43.92±6.58	44.45±4.99	45.41±5.21	45.38±5.48	0.48	0.750
中心凹周围区 SCP 血流密度(%)	45.98±4.07	45.05±5.51	44.16±5.17	45.33±5.01	45.98±4.92	1.78	0.138
全区域 DCP 血流密度(%)	46.02±5.67	43.51±4.59	44.19±4.23	44.08±4.82	44.64±4.98	2.03	0.122
黄斑中心凹区 DCP 血流密度(%)	36.36±11.18	33.76±11.74	31.87±11.49	30.36±9.89	25.17±9.15	8.13	<0.001
旁中心凹区 DCP 血流密度(%)	50.47±7.26	47.22±5.36	48.95±3.83	48.30±4.38	48.65±5.05	2.69	0.057
中心凹周围区 DCP 血流密度(%)	47.56±6.30	45.15±4.99	45.65±4.67	45.26±5.24	45.75±5.72	1.74	0.169

注:^aP<0.05 vs 治疗前;^cP<0.05 vs 治疗后 1 d;^eP<0.05 vs 治疗后 1 wk。

表3 两组患者治疗前一般资料比较

分组	例数(眼数)	性别 (男/女,例)	眼别 (右/左,眼)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	CMT ($\bar{x}\pm s$,μm)	FAZ 面积 ($\bar{x}\pm s$,μm ²)	FAZ 周长 ($\bar{x}\pm s$,μm)
缺血型组	21(21)	7/14	13/8	55.81±10.36	627.8±280.3	0.186±0.107	1.76±0.64
非缺血型组	25(25)	11/14	12/13	54.84±9.81	503.8±206.8	0.289±0.127	2.155±0.53
χ^2/t		0.54	0.88	0.33	1.72	-2.92	29.380
P		0.460	0.346	0.747	0.016	0.005	0.002
分组	例数(眼数)	FD-300 血流密度 ($\bar{x}\pm s$,%)	AI($\bar{x}\pm s$)	黄斑中心凹区 SCP 血流密度($\bar{x}\pm s$,%)	旁中心凹区 DCP 血流 密度($\bar{x}\pm s$,%)	高血压病史 (有/无,例)	
缺血型组	21(21)	47.18±4.68	1.18±0.08	17.14±7.58	47.63±6.42	8/13	
非缺血型组	25(25)	50.04±3.60	1.16±0.08	14.25±7.97	50.47±7.26	4/21	
χ^2/t		-2.34	0.84	1.25	-1.39	2.88	
P		0.024	0.407	0.216	0.171	0.089	

6.78, $P_{\text{时间}} < 0.001$), 组间效应和交互效应比较差异均无统计学意义 [$F_{\text{组间}(1,44)} = 0.11$, $P_{\text{组间}} = 0.742$; $F_{\text{交互}(3,132)} = 2.05$, $P_{\text{交互}} = 0.110$], 两两比较结果见表6。

2.4.4 两组患者治疗前后 FAZ 周长变化量比较 治疗前

两组患者 FAZ 周长比较差异有统计学意义 ($t = 29.380$, $P = 0.024$)。为消除基线差异影响, 对 FAZ 周长变化量的变化值进行重复测量方差分析。两组患者治疗前后 FAZ 周长变化量比较差异均无统计学意义 [$F_{\text{时间}(1,44)} = 0.05$,

$P_{\text{时间}}=0.830; F_{\text{组间}(3,132)}=3.75, P_{\text{组间}}=0.13; F_{\text{交互}(3,132)}=1.35, P_{\text{交互}}=0.260$], 见表 7。

2.4.5 两组患者治疗前后 AI 比较 两组患者治疗前后 AI 比较差异均无统计学意义 [$F_{\text{组间}(4,176)}=1.59, P_{\text{组间}}=0.195; F_{\text{时间}(1,44)}=0.56, P_{\text{时间}}=0.728; F_{\text{交互}(4,176)}=0.70, P_{\text{交互}}=0.597$], 见表 8。

2.4.6 两组患者治疗前后 FD-300 血流密度变化量比较 治疗前两组患者 FD-300 血流密度差异具有统计学意义 ($t=-2.34, P=0.005$)。为消除基线差异影响,对 FD-300 血流密度变化量的变化值进行重复测量方差分析。两组患者治疗前后 FD-300 血流密度变化量时间主效应比较差异有统计学意义 [$F_{\text{时间}(3,132)}=3.78, P_{\text{时间}}=0.019$], 组间效应和交互效应比较差异均无统计学意义 [$F_{\text{组间}(1,44)}=0.50, P_{\text{组间}}=0.482; F_{\text{交互}(3,132)}=0.85, P_{\text{交互}}=0.450$], 两两比较结果见表 9。

2.4.7 两组患者治疗前后视网膜血流密度比较

2.4.7.1 两组患者治疗前后全区域 SCP 血流密度比较 两组患者治疗前后全区域 SCP 血流密度组间效应及交互效应比较差异均有统计学意义 [$F_{\text{组间}(1,44)}=3.01, P_{\text{组间}}=0.021; F_{\text{交互}(4,176)}=3.45, P_{\text{交互}}=0.016$], 时间效应比

较差异无统计学意义 [$F_{\text{时间}(4,176)}=1.65, P_{\text{时间}}=0.180$], 见表 10。

2.4.7.2 两组患者治疗前后黄斑中心凹区 SCP 血流密度比较 两组患者治疗前后黄斑中心凹区 SCP 血流密度时间效应比较差异有统计学意义 [$F_{\text{时间}(1,44)}=11.96, P_{\text{时间}}<0.001$], 组间效应和交互效应比较差异无统计学意义 [$F_{\text{组间}(4,176)}=0.93, P_{\text{组间}}=0.473; F_{\text{交互}(4,176)}=0.31, P_{\text{交互}}=0.871$], 两两比较结果见表 11。

2.4.7.3 两组患者治疗前后旁中心凹区 SCP 血流密度比较 两组患者治疗前后旁中心凹区 SCP 血流密度时间效应比较差异无统计学意义 [$F_{\text{时间}(1,44)}=0.40, P_{\text{时间}}=0.808$], 组间效应和交互效应比较差异均有统计学意义 [$F_{\text{组间}(4,176)}=1.49, P_{\text{组间}}=0.016; F_{\text{交互}(4,176)}=1.44, P_{\text{交互}}=0.038$], 见表 12。

2.4.7.4 两组患者治疗前后中心凹周围区 SCP 血流密度比较 两组患者治疗前后中心凹周围区 SCP 血流密度时间效应比较差异无统计学意义 [$F_{\text{时间}(1,44)}=2.15, P_{\text{时间}}=0.092$], 组间效应和交互效应比较差异均有统计学意义 [$F_{\text{组间}(4,176)}=3.04, P_{\text{组间}}=0.020; F_{\text{交互}(4,176)}=3.44, P_{\text{交互}}=0.016$], 见表 13。

表 4 两组患者治疗前后 BCVA 比较

($\bar{x} \pm s, \text{LogMAR}$)

分组	眼数	治疗前	治疗后 1 d	治疗后 1 wk	治疗后 1 mo	治疗后 3 mo
缺血型组	21	0.73±0.35	0.53±0.34 ^a	0.44±0.33 ^{a,c}	0.38±0.33 ^{a,c}	0.38±0.27 ^{a,c}
非缺血型组	25	0.57±0.30	0.37±0.24 ^a	0.30±0.22 ^{a,c}	0.29±0.23 ^{a,c}	0.19±0.19 ^{a,c}
<i>t</i>		1.63	1.29	1.61	1.16	2.74
<i>P</i>		0.111	0.066	0.115	0.253	0.009

注:^a $P<0.05$ vs 治疗前;^c $P<0.05$ vs 治疗后 1 d。

表 5 两组患者治疗前后 CMT 变化量比较

($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

分组	眼数	治疗后 1 d-治疗前	治疗后 1 wk-治疗前	治疗后 1 mo-治疗前	治疗后 3 mo-治疗前
缺血型组	21	157.05±48.43	265.00±98.70	345.33±71.75 ^a	355.90±61.869 ^a
非缺血型组	25	115.64±17.21	193.96±56.36	210.00±57.81 ^a	254.00±11.676 ^a
<i>t</i>		-1.096	-1.357	-2.015	-1.460
<i>p</i>		0.279	0.182	0.035	0.015

注:^a $P<0.05$ vs 治疗后 1 d-治疗前。

表 6 两组患者治疗前后 FAZ 面积变化量比较

($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}^2$)

分组	眼数	治疗后 1 d-治疗前	治疗后 1 wk-治疗前	治疗后 1 mo-治疗前	治疗后 3 mo-治疗前
缺血型组	21	0.037±0.095	0.049±0.099	0.099±0.106	0.094±0.106
非缺血型组	25	0.043±0.082	0.054±0.081	0.049±0.125	0.101±0.106 ^a

注:^a $P<0.05$ vs 治疗后 1 d-治疗前。

表 7 两组患者治疗前后 FAZ 周长变化量比较

($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

分组	眼数	治疗后 1 d-治疗前	治疗后 1 wk-治疗前	治疗后 1 mo-治疗前	治疗后 3 mo-治疗前
缺血型组	21	0.131±0.623	0.151±0.545	0.407±0.586	0.336±0.648
非缺血型组	25	0.184±0.366	0.197±0.318	0.229±0.453	0.307±0.429

表 8 两组患者治疗前后 AI 比较

$\bar{x} \pm s$

分组	眼数	治疗前	治疗后 1 d	治疗后 1 wk	治疗后 1 mo	治疗后 3 mo
缺血型组	21	1.18±0.08	1.15±0.06	1.15±0.1	1.15±0.07	1.14±0.11
非缺血型组	25	1.16±0.08	1.17±0.08	1.14±0.07	1.17±0.12	1.13±0.06

2.4.7.5 两组患者治疗前后全区域 DCP 血流密度比较
 两组患者治疗前后全区域 DCP 血流密度组间效应和交互效应比较差异均有统计学意义 [$F_{\text{组间}(1,44)} = 1.32, P_{\text{组间}} = 0.027; F_{\text{交互}(4,176)} = 1.42, P_{\text{交互}} = 0.024$], 时间效应比较差异无统计学意义 [$F_{\text{时间}(4,176)} = 2.52, P_{\text{时间}} = 0.055$], 见表 14。

2.4.7.6 两组患者治疗前后黄斑中心凹区 DCP 血流密度比较
 两组患者治疗前后黄斑中心凹区 DCP 血流密度比较差异有统计学意义 [$F_{\text{时间}(1,44)} = 6.01, P_{\text{时间}} = 0.001; F_{\text{组间}(4,176)} = 1.03, P_{\text{组间}} = 0.041; F_{\text{交互}(4,176)} = 0.47, P_{\text{交互}} = 0.005$], 两两比较结果见表 15。

2.4.7.7 两组患者治疗前后旁中心凹区 DCP 血流密度比较
 两组患者治疗前后旁中心凹区 DCP 血流密度比较差异均无统计学意义 [$F_{\text{组间}(4,176)} = 0.77, P_{\text{组间}} = 0.548; F_{\text{时间}(1,44)} = 1.73, P_{\text{时间}} = 0.149; F_{\text{交互}(4,176)} = 2.07, P_{\text{交互}} = 0.102$], 见表 16。

2.4.7.8 两组患者治疗前后中心凹周围区 DCP 血流密度比较
 两组患者治疗前后中心凹周围区 DCP 血流密度时间效应比较差异无统计学意义 [$F_{\text{时间}(1,44)} = 2.54, P_{\text{时间}} = 0.054$]; 组间效应和交互效应比较差异均有统计学意义 [$F_{\text{组间}(4,176)} = 1.13, P_{\text{组间}} = 0.036; F_{\text{交互}(4,176)} = 1.03, P_{\text{交互}} = 0.04$], 见表 17。

表 9 两组患者治疗前后 FD-300 血流密度变化量比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

分组	眼数	治疗后 1 d-治疗前	治疗后 1 wk-治疗前	治疗后 1 mo-治疗前	治疗后 3 mo-治疗前
缺血型组	21	0.957±0.418	1.625±0.746 ^a	0.595±0.247 ^{a,c}	3.989±0.147 ^{a,c}
非缺血型组	25	1.674±0.724	2.541±0.978 ^a	2.056±0.597 ^{a,c}	3.598±0.752 ^{a,c}

注:^a $P < 0.05$ vs 治疗后 1 d-治疗前;^c $P < 0.05$ vs 治疗后 1 wk-治疗前。

表 10 两组患者治疗前后全区域 SCP 血流密度比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

分组	眼数	治疗前	治疗后 1 d	治疗后 1 wk	治疗后 1 mo	治疗后 3 mo
缺血型组	21	43.53±3.64	45.41±3.80	42.36±4.13	43.04±3.89	41.28±4.20
非缺血型组	25	44.99±3.77	44.05±5.36	43.57±4.78	44.49±4.87	45.29±4.63
<i>t</i>		-1.33	0.97	-0.91	-1.09	-3.05
<i>P</i>		0.190	0.335	0.368	0.279	0.004

表 11 两组患者治疗前后黄斑中心凹区 SCP 血流密度比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

分组	眼数	治疗前	治疗后 1 d	治疗后 1 wk	治疗后 1 mo	治疗后 3 mo
缺血型组	21	17.14±7.58	20.48±7.78	20.69±9.94	26.86±11.26 ^{a,c}	32.30±15.19 ^{a,c,e}
非缺血型组	25	14.25±7.97	16.17±8.59	16.68±8.43	20.92±9.85	26.52±12.48 ^{a,c}

注:^a $P < 0.05$ vs 治疗前;^c $P < 0.05$ vs 治疗后 1 d;^e $P < 0.05$ vs 治疗后 1 wk。

表 12 两组患者治疗前后旁中心凹区 SCP 血流密度比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

分组	眼数	治疗前	治疗后 1 d	治疗后 1 wk	治疗后 1 mo	治疗后 3 mo
缺血型组	21	42.93±4.63	44.87±3.47	43.07±5.36	43.2±4.62	41.5±4.68
非缺血型组	25	44.65±5.35	43.92±6.58	44.45±4.99	45.41±5.21	45.38±5.48
<i>t</i>		-1.16	0.59	-0.9	-1.51	-2.55
<i>P</i>		0.254	0.556	0.371	0.137	0.014

表 13 两组患者治疗前后中心凹周围区 SCP 血流密度比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

分组	眼数	治疗前	治疗后 1 d	治疗后 1 wk	治疗后 1 mo	治疗后 3 mo
缺血型组	21	44.11±3.55	46.59±5.41	43.04±3.76	43.77±4.12	41.84±4.42
非缺血型组	25	45.98±4.07	45.05±5.51	44.16±5.17	45.33±5.01	45.98±4.92
<i>t</i>		-1.65	0.95	-0.83	-1.14	-2.97
<i>P</i>		0.107	0.347	0.411	0.261	0.004

表 14 两组患者治疗前后全区域 DCP 血流密度比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

分组	眼数	治疗前	治疗后 1 d	治疗后 1 wk	治疗后 1 mo	治疗后 3 mo
缺血型组	21	44.79±4.72	44.10±3.89	43.05±4.53	43.12±5.77	41.18±4.93
非缺血型组	25	46.02±5.67	43.51±4.59	44.19±4.23	44.08±4.82	44.64±4.98
<i>t</i>		-0.79	0.47	-0.88	-0.61	-2.36
<i>P</i>		0.431	0.643	0.385	0.542	0.022

表 15 两组患者治疗前后黄斑中心凹区 DCP 血流密度比较

($\bar{x} \pm s, \%$)

分组	眼数	治疗前	治疗后 1 d	治疗后 1 wk	治疗后 1 mo	治疗后 3 mo
缺血型组	21	37.49±8.52	36.08±11.96	36.11±10.81	34.91±6.52	31.36±9.34
非缺血型组	25	36.36±11.18	33.76±11.74	31.87±11.49	30.36±9.89	25.17±9.15 ^{a,c}
<i>t</i>		0.38	0.66	1.28	1.80	2.26
<i>P</i>		0.706	0.511	0.206	0.078	0.028

注:^a*P*<0.05 vs 治疗前;^c*P*<0.05 vs 治疗后 1 d。

表 16 两组患者治疗前后旁中心凹区 DCP 血流密度比较

($\bar{x} \pm s, \%$)

分组	眼数	治疗前	治疗后 1 d	治疗后 1 wk	治疗后 1 mo	治疗后 3 mo
缺血型组	21	47.63±6.42	48.83±4.68	47.3±5.12	47.94±6.01	45.93±4.67
非缺血型组	25	50.47±7.26	47.22±5.36	48.95±3.83	48.30±4.38	48.65±5.05

表 17 两组患者治疗前后中心凹周围区 DCP 血流密度比较

($\bar{x} \pm s, \%$)

分组	眼数	治疗前	治疗后 1 d	治疗后 1 wk	治疗后 1 mo	治疗后 3 mo
缺血型组	21	45.62±5.56	45.22±4.28	43.70±4.40	43.38±5.66	42.13±5.21
非缺血型组	25	47.56±6.30	45.15±4.99	45.65±4.67	45.26±5.24	45.75±5.72
<i>t</i>		-1.10	0.05	-1.44	-1.17	-2.23
<i>P</i>		0.279	0.961	0.156	0.248	0.031

3 讨论

本研究利用 OCTA 技术,对接受雷珠单抗治疗缺血型与非缺血型 BRVO 继发 ME 患者的黄斑区微循环进行了回顾性分析。本研究不仅再次证实了抗 VEGF 治疗 BRVO 继发 ME 患者总体有效性,更重要的是,通过精细化的区域血流密度分析,揭示了两种病理类型患者在治疗后的微循环重构模式存在显著的空间异质性。这种差异化的微血管反应,为理解二者在短期视力预后上的不同提供了新的、来自微循环层面的解释视角,也提示了在临床评估中引入精细化区域血流分析的可能价值。

本研究在方法学上的主要创新点在于,采用了超越整体或单一区域的血流评估模式,系统对比了浅层与深层毛细血管丛在黄斑中心凹、旁中心凹、中心凹周围及全区域等不同解剖分区的灌注动态。与既往多数聚焦于整体血流密度或黄斑中心凹无血管区变化的研究相比^[9-10]。本研究创新性地系统对比了浅层与深层毛细血管丛在黄斑中心凹、旁中心凹、中心凹周围及全区域等不同解剖分区的灌注动态,从而更精细地描绘了雷珠单抗干预下,黄斑区微循环重构的复杂时空图谱。治疗后 3 mo,非缺血型组在多个区域表现出更具优势的血流灌注模式,其全区域 SCP、旁中心凹区 SCP、中心凹周围区 SCP,以及全区域 DCP、中心凹周围区 DCP 的血流密度均显著高于缺血型组。这一独特的发现表明,在非缺血型患眼中,抗 VEGF 治疗在有效抑制血管渗漏的同时,可能更有利于黄斑区中周部(旁中心凹及周围区)毛细血管灌注的维持或恢复。这与 Pant 等^[11]关于良好周边灌注与视力预后相关性的观察方向一致,并为“非缺血型患者预后更佳”的现象提供了直接的微血管证据;良好的中周部血流灌注对于维持视网膜外层光感受器细胞的氧供与代谢至关重要^[12]。

然而,治疗后 3 mo,非缺血型组在黄斑中心凹区 DCP 的血流密度反而显著低于缺血型组。这一发现可能反映

了浅层与深层血管丛对 VEGF 抑制存在差异化的生理或病理响应。VEGF 不仅是病理性血管通透性的关键介质,也是维持生理性血管张力及内皮细胞存活的重要因子^[13-14]。深层毛细血管丛,尤其中心凹区域,解剖上更贴近光感受器,代谢需求高,可能对 VEGF 水平的调节更为敏感^[15]。在非缺血型眼中,相对完好的微血管系统可能对雷珠单抗的强效 VEGF 抑制产生更明显的“生理性血管收缩”反应,导致深层中心凹区血流密度降低。而在缺血型眼中,由于基线期已存在广泛的毛细血管闭锁和严重的灌注不足,血管系统可能已处于“失代偿”状态,对 VEGF 抑制的血管收缩反应相对减弱或被掩盖,从而表现出相对较高的(或下降不明显的)深层中心凹血流密度。这一发现创新性地提出了“血流密度变化方向因视网膜层次、区域及基线缺血状态而异”的观点,挑战了“血流密度升高即预后好”的简单线性思维,对个体化疗效评估具有重要启示。

本研究观察到的另一个核心现象是“结构-功能解离”:缺血型组患者的 CMT 下降幅度更为显著,但其最终的 CMT 改善却劣于非缺血型组。提示,对于缺血型 BRVO,单纯的黄斑水肿消退并不足以转化为良好的视功能恢复。缺血型 BRVO 的特征是广泛的视网膜毛细血管无灌注,这可能导致内核层、神经节细胞层等神经视网膜结构的缺血性损伤。抗 VEGF 药物能高效减少血管渗漏、降低 CMT,但可能难以逆转已发生的神经元凋亡或轴突损伤^[13,16]。因此,缺血型患者尽管水肿消退明显,但因神经视网膜的不可逆或部分不可逆损伤,其视力提升存在“天花板”效应。近期关于视网膜疾病中“结构-功能解离”的研究也支持这一观点,强调在评估治疗效果时,需超越形态学厚度指标,结合微循环灌注及可能的功能学检查(如微视野、多焦视网膜电图),以更全面地评估神经视网膜健康状态^[17]。强调了在评估 BRVO 继发 ME 治疗效

果时,必须超越 CMT 这一单一形态学指标,结合微循环灌注评估(如本研究的 OCTA 分区分析)乃至功能学检查(如微视野),才能对神经视网膜的健康状态和患者预后做出更全面的判断。

通过对 FAZ 面积、FAZ 周长及 FD-300 血流密度参数变化量的分析,本研究发现这些指标均存在显著的随时间变化效应,表明治疗过程中视网膜微观结构持续重塑。然而,两组间在这些指标变化量上均无统计学差异,说明雷珠单抗治疗后 FAZ 扩大、FD-300 改变等病理进程的速率,在缺血型与非缺血型患者中可能相似。抗 VEGF 治疗在本研究随访期内,未显示出在延缓这些特定形态参数进展方面具有组间差异化优势。这提示,对于缺血型患者,尤其是存在进行性 FAZ 扩大或周边灌注恶化者,可能需要更早考虑联合治疗策略,如针对无灌注区的视网膜激光凝,以试图改善视网膜缺血状态,减缓微血管结构的进一步恶化。本研究发现,在第 3 次注射后 1 mo(即治疗周期结束时),缺血型患者在多个区域的血流密度显著低于非缺血型患者,这一时间点或可作为评估是否需要启动联合治疗的关键窗口期。

本研究存在以下几方面局限性,在解读结果时需予以审慎考虑:(1)研究采用的回顾性观察设计存在固有方法学限制。尽管本研究通过分析各指标相对于基线的变化值来着重评估治疗效应,以期减少初始差异的影响,但非随机化的分组无法完全避免选择偏倚和混杂因素的干扰。例如本研究两组患者在治疗前 CMT、FAZ 参数(面积及周长),可能影响后续血流动力学反应和视力预后的评估。(2)样本量较小且随访时间较短。小样本量可能降低统计检验效能,致使一些潜在的有意义的组间或时间交互效应未能达到统计学显著性。本研究发现的“非缺血型患者治疗后 3 mo 特定区域血流密度更优”的模式,究竟是提示一种持久的微循环改善,还是仅仅反映了治疗周期内的一个暂时性动态变化,尚不明确。同样,缺血型患者表现出的“CMT 下降更显著但 BCVA 恢复欠佳”这一看似“解离”的现象,其长期演变轨迹,尤其是神经视网膜是否存在延迟修复,无法在本研究框架内得到解答。因此,本研究的结论主要揭示了雷珠单抗治疗早期(3 mo 内)两种类型 BRVO 继发 ME 患者的微循环反应差异及其与短期视力预后的可能关联,这些发现的长期临床意义和稳定性,亟待未来通过大样本、长随访周期的前瞻性研究予以验证。

本研究通过精细化的 OCTA 分区分析,阐明了雷珠单抗治疗缺血型与非缺血型 BRVO 继发 ME 患者黄斑微循环反应的异质性,并将这种差异与视力预后联系起来。这不仅深化了我们对 BRVO 继发 ME 病理生理机制的认识,更重要的是,为临床实现更精准的疗效评估和个体化治疗决策提供了新的、基于影像生物标志物的视角,凸显了本研究在推动 BRVO 继发 ME 管理向精准化、可视化方向发展方面的重要价值。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:赵君论文选题与修改,初稿撰写;冯振华、付鸿臣、袁琴、张宇文献检索,数据分析;王淑娜选题指导,

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] Cho BJ, Bae SH, Park SM, et al. Comparison of systemic conditions at diagnosis between central retinal vein occlusion and branch retinal vein occlusion. *PLoS One*, 2019,14(8):e0220880.
- [2] Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. Branch Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol*, 1986,104(1):34-41.
- [3] 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. *Ophthalmology*, 2010,117(2):313-319.e1.
- [4] Ip M, Hendrick A. Retinal vein occlusion review. *Asia-Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2017,7(1):40-45.
- [5] 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.
- [6] 徐志伟,伍海建,金玲艳. 单次玻璃体腔注射雷珠单抗联合激光治疗视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2019,19(1):31-34.
- [7] Romiti GF, Corica B, Borgi M, et al. Inherited and acquired thrombophilia in adults with retinal vascular occlusion: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*, 2020,18(12):3249-3266.
- [8] Lupidi M, Coscas F, Cagini C, et al. Automated quantitative analysis of retinal microvasculature in normal eyes on optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol*, 2016,169:9-23.
- [9] Wu J, He XN, Qi F, et al. Efficacy, safety, and treatment burden of aflibercept 2mg and ranibizumab in retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmol Ther*, 2024,13(5):1255-1269.
- [10] Hwang BE, Kim M, Park YH. Role of the choroidal vascularity index in branch retinal vein occlusion (BRVO) with macular edema. *PLoS One*, 2021,16(10):e0258728.
- [11] Pant P, Kundu A, Rathinavelu JK, et al. Longitudinal assessment of the choroidal vascularity index in eyes with branch retinal vein occlusion-associated cystoid macular edema. *Ophthalmol Ther*, 2023,12(4):2103-2115.
- [12] Altintas AGK, Ilhan C. Effects of the epiretinal membrane on the outcomes of intravitreal dexamethasone implantation for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Arq Bras Oftalmol*, 2023,86(1):13-19.
- [13] Yasuda K, Noma H, Mimura T, et al. Effects of intravitreal ranibizumab injection on peripheral retinal microcirculation and cytokines in branch retinal vein occlusion with macular edema. *Medicina (Kaunas)*, 2023,59(6):1053.
- [14] Zhang WY, Liu Y, Sang AM. Efficacy and effectiveness of anti-VEGF or steroids monotherapy versus combination treatment for macular edema secondary to retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*, 2022,22(1):472.
- [15] 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. *Sci Rep*, 2021,11:271.
- [16] Zhang YP, Xing Z, Deng AJ. Prediction of treatment outcome for branch retinal vein occlusion using convolutional neural network-based retinal fluorescein angiography. *Sci Rep*, 2024,14(1):20018.
- [17] Jee D, Park S, Kwon JW. Subretinal fluid in macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Sci Rep*, 2024,14(1):13623.