

# 影响视网膜中央静脉阻塞预后的相关因素研究现状

彭金英, 赵桂玲

引用: 彭金英, 赵桂玲. 影响视网膜中央静脉阻塞预后的相关因素研究现状. 国际眼科杂志 2022;22(7):1127-1132

作者单位: (524023) 中国广东省湛江市, 广东医科大学附属第一医院眼科

作者简介: 彭金英, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 赵桂玲, 女, 硕士, 主任医师, 研究方向: 眼底病。

zhaoguiling@qq.com

收稿日期: 2021-10-22 修回日期: 2022-05-30

## 摘要

视网膜中央静脉阻塞 (CRVO) 是常见的严重影响视力的视网膜血管病。目前雷珠单抗、阿柏西普和地塞米松植入剂等在治疗 CRVO 相关黄斑水肿 (ME) 方面取得了成功。但仍有 1/3 患者治疗后视力无明显改善, 30.7% 患者治疗后 ME 消退但易复发, 28.1% 患者治疗后始终存在 ME。如何在起病初期通过患者不同的临床表现来判断其预后, 有助于临床医生根据特定的疾病情况更好地为患者选择治疗方案。近年来关于 CRVO 治疗预后的研究主要集中在影像标志物包括视网膜内层结构紊乱、视网膜高反射灶、视网膜下液、缺血指数、渗漏指数等和生物标志物包括 VEGF、白细胞介素 (IL)-6、IL-8 等方面。本文就影响 CRVO 预后的相关因素研究进展进行综述, 旨在更加精准、有效地治疗、管理和监测 CRVO 患者。

**关键词:** 视网膜中央静脉阻塞; 光学相干断层扫描; 荧光素眼底血管造影; 生物标志物; 综述

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.7.12

## Research status of related factors affecting the prognosis of central retinal vein occlusion

Jin-Ying Peng, Gui-Ling Zhao

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, Guangdong Province, China

**Correspondence to:** Gui - Ling Zhao. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, Guangdong Province, China. zhaoguiling@qq.com

Received: 2021-10-22 Accepted: 2022-05-30

## Abstract

• Central retinal vein occlusion (CRVO) is a common retinal vascular disease that severely affects visual acuity. Currently, ranibizumab, aflibercept and dexamethasone implant have been successful in treating macular edema

associated with CRVO. However, there were still 1/3 patients with no significant improvement in vision after treatment, 30.7% patients with macular edema subsiding after treatment but recurring, and 28.1% patients with macular edema persisting after treatment. How to determine the prognosis of patients by their different clinical manifestations at the early stage of disease onset can help clinicians to better select treatment options for patients according to their specific disease conditions. Recent studies on the prognosis of CRVO treatment have focused on imaging markers including disorganization of retinal inner layers, retinal hyperreflective foci, subretinal fluid, ischemic index, leakage index, and biomarkers including VEGF, interleukin (IL)-6, IL-8, etc. This article reviews the progress of research on factors related to the prognosis of CRVO, with the aim of treating, managing and monitoring patients with CRVO more precisely and effectively.

• **KEYWORDS:** central retinal vein occlusion; optical coherence tomography; fundus fluorescein angiography; biomarkers; review

**Citation:** Peng JY, Zhao GL. Research status of related factors affecting the prognosis of central retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(7):1127-1132

## 0 引言

视网膜静脉阻塞 (retinal vein occlusion, RVO) 是仅次于糖尿病视网膜病变的第二常见的视网膜血管疾病, 包括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)。据报道, 全球 RVO 患病人数超过 1600 万, 其中 CRVO 患者约 250 万<sup>[1]</sup>。CRVO 的治疗主要包括曲安奈德<sup>[2]</sup>、地塞米松玻璃体内植入剂<sup>[3]</sup>、抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物<sup>[4]</sup>、视网膜激光光凝治疗<sup>[5]</sup>等。研究显示<sup>[6]</sup>, 在 RVO 患者进行雷珠单抗治疗中, 12mo 时视力提升  $\leq 6$  个字母的约占 30.2%, 视网膜中央厚度降低  $\leq 30\%$  的约占 27.9%, 表明仍有 1/3 的患者对抗 VEGF 治疗应答不佳, 治疗后最佳矫正视力 (BCVA) 无明显改善。此外, 有数据显示<sup>[7]</sup>, CRVO 相关黄斑水肿 (macular edema, ME) 患者在抗 VEGF 治疗随访 2a 的过程中, 41.2% 患者实现了 ME 消退, 且未观察到复发, 30.7% 患者 ME 消退但易复发, 28.1% 患者始终表现出 ME。Busch 等<sup>[8]</sup> 同样发现, 在接受地塞米松植入剂治疗的 CRVO 患者, 67.7% 的患者在 24mo 后视力增加  $< 10$  个字母, 甚至 36.9% 的患者丢失  $\geq 5$  个字母。尽管关于 CRVO 的研究总体结果良好, 但是仍有部分 CRVO 患者治疗反应差甚至无应答, 而频繁的玻璃体腔注

药对患者和社会而言都是沉重的经济负担。因此,早期识别影响 CRVO 解剖及视功能预后的相关因素,对患者进行个体化治疗至关重要。

### 1 与预后相关的全身因素

CRVO 的病因较为复杂,常与高血压、糖尿病、动脉硬化、高血脂等有密切关系<sup>[9-11]</sup>。Pacella 等<sup>[12]</sup>发现高血压不仅与 CRVO 的发生有关,而且与 CRVO 病情严重程度有关,伴有高血压的 CRVO 患者 ME 程度明显更严重。对此,有研究者认为,改善全身性的高血压可降低视网膜静脉压,对改善 CRVO 患者的 ME 具有重要意义<sup>[13]</sup>。但也有学者持不同意见,认为高血压与 CRVO 患者的视力预后无关<sup>[14]</sup>,甚至有学者认为高收缩压对改善 CRVO 抗 VEGF 治疗预后更有益<sup>[15]</sup>。因为高收缩压可以增加视网膜血流灌注,使原来增加的视网膜血管阻力降低、并且提高血流速度,从而改善视网膜缺血状态。

CRVO 是视网膜静脉主干发生循环障碍,与全身及眼部血管情况密切相关。研究发现,合并颈内动脉疾病和糖尿病视网膜病是影响 CRVO 患者预后重要的危险因素,在接受抗 VEGF 治疗的 CRVO 患者中,最终 BCVA < 20/200 与合并颈内动脉疾病和合并糖尿病视网膜病变显著相关<sup>[16]</sup>。可能是因为与动脉硬化相关的颈内动脉疾病和糖尿病微血管病加速了视网膜微循环的恶化。

不同年龄的 CRVO 患者发病原因可能存在差异,年轻患者多考虑与炎症因素相关,老年患者大多是血管血流异常,二者预后可能存在差异。因此有学者关注了年龄与 CRVO 预后的关系。Rothman 等<sup>[17]</sup>发现年轻 CRVO 患者的视力好于老年患者,黄斑囊样水肿发生率较低,在最终随访时,与老年患者相比,年轻患者接受的总玻璃体内注射次数较少,并且具有更好的终末视力。这与另一项回顾性队列研究结果相似<sup>[18]</sup>。大多数学者都认为低龄是 CRVO 患者预后较好的预测因素<sup>[16,19-20]</sup>。

CRVO 是一种与全身情况密切相关的疾病,全身治疗主要针对高血压、糖尿病和其他潜在的危险因素,控制和管理全身情况对视力预后有着至关重要的作用。

### 2 与预后相关的传统评估指标

近数十年的研究一直致力于识别可预测 CRVO 视力结局和继发性并发症的因素。基线视力、视野、相对传入瞳孔缺陷、视网膜电图这四项功能测试已经用作评估 CRVO 患者缺血状态的临床测试<sup>[21]</sup>。而非缺血性 CRVO 相比,缺血性 CRVO 与更差的视力结果有关<sup>[22]</sup>。

CRVO 的视网膜病变范围、程度均比 BRVO 更严重,因此基线视力多显著下降,研究表明,基线视力可预测 CRVO 患者的视力预后。Yiu 等<sup>[23]</sup>发现基线 BCVA 较差的 CRVO 患者在治疗后有更大的视力提高。这与 SCORE2 研究报告的结果相似<sup>[20]</sup>。他们认为这很可能是由于天花板效应,即从较高的基线视力开始治疗对视力改善的空间更小。因此对于基线视力差的患者,应该及时治疗,不应延误。相反地,Nagasato 等<sup>[16]</sup>则认为基线视力差的 CRVO 患者,尽管进行抗 VEGF 治疗,但视觉效果可能仍然极差。基线视力差的 CRVO 患者往往提示视网膜缺血严重,这种情况下治疗效果多数不理想。

电生理是一种客观的功能测试,对于区分缺血性和非缺血性 CRVO 有很大意义。Severns 等<sup>[24]</sup>发现,在 CRVO 患者中 30Hz 闪烁 ERG 的隐含时间的延长与视网膜缺血的程度相关,这种延长对于预测虹膜和房角新血管形成的

发展具有有用的价值。此外,Nishimura 等<sup>[25]</sup>发现 fmERG 的 a 波和 b 波的幅度以及  $\Sigma$  OPs 与 CRVO 患者接受阿柏西普治疗第 12mo 的 BCVA 显著相关,表明 fmERGs 可以预测 CRVO 抗 VEGF 治疗的视力预后。

近年来,评估 CRVO 视力预后的研究大多数集中在光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT)、荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 及光学相干断层扫描血管成像 (optical coherence tomography angiography, OCTA) 上。

### 3 OCT

OCT 是 CRVO 常用的检查方法,能以无创、重复的方式清晰地显示视网膜和脉络膜的各个层次,可用于 CRVO 患者的诊断和随访。既往研究显示,基线中央视网膜厚度 (central retinal thickness, CRT) 是预测视力增益的一个重要因素,较高的基线 CRT 与视力的更好改善有关<sup>[26]</sup>。临床上常用 CRT 作为判断疗效的主要指标,近年来,越来越多的研究集中于 OCT 的形态学参数,以提供定性特征来预测 CRVO 患者的预后。

**3.1 视网膜内层紊乱** 视网膜内层紊乱 (disorganization of retinal inner layers, DRIL) 定义为神经节细胞层-内丛状层 (ganglion cell layer-inner plexiform layer, GCL-IPL) 复合物、内核层、外丛状层 (outer plexiform layer, OPL) 的内层视网膜层次结构紊乱。近年来 DRIL 作为评估 CRVO 预后的 OCT 参数变得流行。一项回顾性队列研究表明<sup>[27]</sup>,基线时更大的 DRIL 范围与较差的基线 BCVA 相关,在随访的每个时间点进行的多变量分析中,DRIL 是唯一与 BCVA 显著相关的参数,基线 DRIL 与基线 BCVA 以及治疗后 8mo 的 BCVA 相关。另外,Wang 等<sup>[28]</sup>证明了 DRIL 的存在与 CRVO 相关 ME 患者的对比敏感度减少显著相关。多数学者认为,DRIL 的存在与较差的视力显著相关<sup>[29-31]</sup>。DRIL 代表视网膜内层细胞的紊乱或破坏,包括双极细胞、无长突细胞或水平细胞,当存在 DRIL 时,说明视觉信息从光感受器传输到神经节细胞的通路被破坏<sup>[32]</sup>。相反地,Segal 等<sup>[33]</sup>研究发现,DRIL 和最终视力之间的没有显著相关性。关于 DRIL 在 CRVO 中的病理机制需在未来的研究中进一步阐明。

**3.2 视网膜高反射灶** 视网膜高反射灶 (hyperreflective foci, HF) 被定义为视网膜上存在小的离散的、界限清楚的点状病变,其反射率等于或大于 OCT 上的视网膜色素上皮带。HF 主要存在于视网膜外层和 RPE 附近,但也散布到所有视网膜层。早前的研究就指出了基线 OCT 视网膜下 HF 的数量可能预测年龄相关性黄斑变性和息肉状脉络膜血管病治疗后的最终视力<sup>[34]</sup>。Chatziralli 等<sup>[35]</sup>也指出,HF 与糖尿病视网膜病变以及视网膜静脉阻塞等引起的 ME 患者较差的视力结局相关,并且地塞米松玻璃体植入剂和抗 VEGF 药物的治疗可以使 HF 消退。近年来,Mo 等<sup>[36]</sup>研究也发现,在 CRVO 相关 ME 患者中,视网膜外层中 HF 的基线数量与抗 VEGF 治疗后最终 BCVA 相关,HF 是最终视力结果不佳的相关因素。与外界膜发生破裂的 CRVO 患者对比,存在完整外界膜的视网膜中 HF 数量远少于前者,这说明 HF 与光感受器的破坏可能有关。也有学者认为在 CRVO 中,HF 反映了由于血-视网膜屏障破坏而引起的液体外渗,最终导致硬性渗出和 ME,可以反映疾病的活动程度<sup>[37]</sup>。而 Framme 等<sup>[38]</sup>则认为 HF 可能是白细胞或 RPE 细胞,提示炎症活动。尽管关于 HF 潜

在的机制尚不明确,但是对 HF 开展的相关临床研究为预测 CRVO 预后提供了新的研究方向。而对于存在 HF 的 CRVO 患者来说,地塞米松植入剂等激素治疗或许是一种更有效的治疗方案。

**3.3 视网膜外层结构紊乱** 视网膜外层结构包括外界膜 (external limiting membrane, ELM) 和椭圆体带 (ellipsoid zone, EZ), 是感光细胞层的高反射带, 被证明是视觉效果的最佳预测指标。而视网膜外层结构紊乱表现为 ELM 和 EZ 的连续性中断。LEAVO 研究表明<sup>[19]</sup>, 基线处完整的 EZ 是良好最终视觉结果的预测指标, 基线 EZ 完整性的丧失是一个较差的预后指标, 绝对完整的中央凹下 EZ 是 100 周时 BCVA 评分 >70 个字母的预测因素。另一项回顾性研究同样表明, ELM 和 EZ 完整性的破坏是 CRVO 患者接受雷珠单抗治疗后最终视觉结果的负面预测因素<sup>[39]</sup>。此外, Ozer 等<sup>[40]</sup> 发现如果中心凹下 1mm<sup>2</sup> 区域 EZ 的破裂长度超过 500μm, 将导致最终随访时视觉效果不佳。同时他们发现视网膜下液与 EZ 和 ELM 的破坏密切相关, 表明视网膜下液的发生机制可能同时造成视网膜外层结构的破坏, 视网膜外屏障的破坏导致光感受器功能障碍。Segal 等<sup>[33]</sup> 则确定了基线 EZ 中断与贝伐单抗治疗后随访 1a 时的 BCVA 的恶化相关, 作为预测 CRVO 治疗反应的重要标志。EZ 和 ELM 层结构紊乱考虑与光感受器细胞、长时间 ME 和黄斑缺血相关, 结合 OCTA 进一步了解 ME、黄斑毛细血管无灌注与光感受器丢失之间的病理生理相互作用至关重要。

**3.4 视网膜下液** 视网膜下液 (subretinal fluid, SRF) 又称为浆液性黄斑脱离, 为视网膜神经上皮外侧和 RPE 间渗出液的积存。可能是由于血-视网膜屏障破坏引起, RPE 细胞紧密连接的损伤或 RPE 泵受损而导致液体积存。基线 SRF 对预测 CRVO 视力结局有着不同的说法。SHORE 4 期研究对 CRVO 患者基线特征进行事后分析, 发现基线 SRF 的存在与雷珠单抗治疗后早期视力改善至 20/40 或更好的视力相关<sup>[41]</sup>。而 Segal 等<sup>[33]</sup> 则表明基线 SRF 和最终视力之间的没有显著相关性。同样, Ozer 等<sup>[40]</sup> 也指出基线 SRF 无法预测最终视力结果, 但他们发现, 初次就诊时 SRF 的存在强烈预测了最终随访时 EZ 和 ELM 的破坏长度, 从而间接导致了不良的视力结果。这种结果可能是视网膜色素上皮细胞分离从而发生的光感受器变性造成的。研究表明, 伴有 SRF 的糖尿病 ME 患者对地塞米松植入剂的反应更好<sup>[42]</sup>。但尚未有研究发现在伴有 SRF 的 CRVO 患者中, 抗 VEGF 药物治疗反应与地塞米松植入剂治疗反应存在差异。

**3.5 脉络膜厚度** 脉络膜参与维持视网膜外层的灌注, 并且是黄斑中央凹代谢交换的来源。Tsuiki 等<sup>[43]</sup> 证明, 与正常眼对比, CRVO 患眼的脉络膜厚度明显更厚, 他们认为这与 VEGF 引起的血管扩张和血管通透性的增加有关。基线脉络膜厚度已被证实可作为糖尿病 ME 及渗出性年龄相关性黄斑变性抗 VEGF 治疗反应的预测指标<sup>[44-45]</sup>。目前评估脉络膜厚度作为 CRVO 患者抗 VEGF 治疗反应的预测指标的研究很少。Rayess 等<sup>[46]</sup> 研究指出, 更高的基线脉络膜厚度是 CRVO 患者抗 VEGF 治疗短期视力改善的正面预测因素, 并发现抗 VEGF 治疗后脉络膜厚度的变化幅度与视觉和解剖结果相关, 表明该参数可作为 CRVO 抗 VEGF 治疗的预测因素。当 CRVO 发生时, 这些患者的脉络膜流量增加和脉络膜扩张更显著, 从而导致脉

络膜厚度增加更显著, 静水压升高, 导致浆液性视网膜脱离, 同时浆液性视网膜脱离也是 CRVO 患者接受抗 VEGF 治疗后视网膜解剖恢复更好的相关因素<sup>[47]</sup>。目前脉络膜厚度与 CRVO 的关系仍存在争议, 需多中心大样本的随访观察进行研究。

#### 4 FFA

传统 FFA 能观察到 30° 或 50° 视网膜范围, 根据 7 个标准视野的分类来显示一些视网膜疾病的严重程度。早在 1996 年, Glacet-Bernard 等<sup>[48]</sup> 就发现 CRVO 患者初次就诊时视网膜循环时间虽未发现具有预后价值, 但随访结束时的视网膜循环时间与视网膜缺血的发展、视力预后不良或持续性 ME 的风险相关。根据 FFA 中的无灌注区域大小, 可将 CRVO 分为缺血性和非缺血性 CRVO, 研究表明, 与非缺血性 CRVO 相比, 缺血性 CRVO 与视力预后不良有关, 并且发生新生血管性青光眼等继发性并发症的风险更高<sup>[49]</sup>。数十年来, FFA 一直是诊断 CRVO 的金标准, 并在治疗 and 随访过程中起到了不可或缺的作用。

如今, 随着超广角荧光素血管造影 (ultra-widefield fluorescence angiography, UWFFA) 技术的进步, 可以将视网膜周边成像到锯齿缘, 单张图像最多可捕获 200° 或 82% 的视网膜, 被广泛应用于全视网膜或周边视网膜疾病<sup>[50]</sup>。一项前瞻性研究发现玻璃体内雷珠单抗注射的总数与周边视网膜无灌注区域的大小之间存在显著相关性, 具有周边视网膜无灌注的 CRVO 患者比没有周边视网膜无灌注的患者接受了更多的玻璃体内注射次数来治疗 ME<sup>[51]</sup>。此外, UWFFA 还出现了一些新的评价指标, 如缺血指数 (ischemic index, ISI)、渗漏指数 (leakage index) 等<sup>[52-53]</sup>。ISI 是指无灌注区面积与有灌注区视网膜面积的比值, 渗漏指数是指渗漏面积与各区域视网膜面积的比值。研究发现, CRVO 患者中 UWFFA 的渗漏指数与 CRT 显著相关, 并且越靠近黄斑中心, 渗漏指数与 CRT 的相关性越强<sup>[54]</sup>。与视网膜缺血相比, 渗漏指数可以更准确地反映炎症和 VEGF 的水平, 可能是评估疾病活动性和治疗反应的优选指标。Akshay 等<sup>[55]</sup> 则指出, ISI ≥ 35% 组的基线和最终视力明显更差。并且在随访的第一年期间发生缺血型 CRVO 的可能性明显高于 ISI ≤ 35% 组, 两组在随访的第 1a 期间注射了类似数量的抗 VEGF 药物。同样地, Berry 等<sup>[31]</sup> 发现基线时较大的 ISI 与基线视力和随访 12mo 时的视力较差相关, 并且基线时 ISI 值可预测最终随访时 DRIL 发展的程度, 这说明 DRIL 的病理机制可能与视网膜缺血状态相关。这些评价指标虽然在 CRVO 发病机制中的作用需要进一步完善, 但其在临床诊疗过程尤其是预后监测中具有重要意义。尽管 FFA 长期以来被认为是评估视网膜血管细节的最佳方法, 但是它是一种侵入性检查, 而且不能区分浅表和深层的视网膜血管网络。

#### 5 OCTA

OCTA 是一种无需造影剂注射的情况下对视网膜血管系统的所有层次进行成像的技术。OCTA 除了能对视网膜浅层和深层毛细血管、外层视网膜和脉络膜毛细血管进行分层外, 还可以对视网膜微血管结构的定量研究。研究表明 CRVO 患眼的浅层和深层黄斑中心凹无血管区 (foveal avascular zone, FAZ) 面积大于正常眼, 浅层和深层旁中心凹血管密度 (vascular density, VD) 低于正常眼, 并且浅层 FAZ 面积与 BCVA 呈负相关, 浅层和深层旁中心凹 VD 与 BCVA 呈正相关<sup>[56]</sup>。然而我国一项研究发现

CRVO 治疗前后的 BCVA 与任何 OCTA 参数之间都没有相关性<sup>[57]</sup>。考虑到 CRVOME 的屏蔽效应,限制了 OCTA 图像的采集,因此也有学者比较 ME 消退后的 OCTA 参数与 CRVO 预后之间的关系。Winegarner 等<sup>[58]</sup>发现在玻璃体内注射阿柏西普后,视网膜浅层毛细血管丛(superficial capillary plexus, SCP)和视网膜深层毛细血管丛(deep capillary plexus, DCP)灌注更好、缺血更少的 CRVO 患者具有更好的视力。此外,SCP 和 DCP 的灌注与治疗前 FFA 测量的 ME 和黄斑缺血呈负相关,与光感受器完整性呈正相关。SCP 和 DCP 影响视力机制可能与以下相关,双极细胞、无长突细胞和神经节细胞在 SCP 深处形成突触,感光轴突末端在 DCP 深处与双极细胞和水平细胞形成带状突触,支持负责从光感受器到神经节细胞的视觉信息传输的突触连接<sup>[59]</sup>。当发生 SCP 或 DCP 灌注不足时,可能发生突触连接处的营养缺乏并导致视力下降。同样,在接受阿柏西普治疗的 CRVO 患者中,表层和深层黄斑无灌注区域(nonperfusion area, NPA)的扩大与视力受损和黄斑敏感性降低显著相关<sup>[60]</sup>。此外,研究显示经过抗 VEGF 治疗后 CRVO 患者的视乳头区 VD、DCP 和 SCP 的灌注区域有所改善<sup>[61]</sup>。尽管 OCTA 仍然存在一些局限性,但它能详细地评估中心凹旁的微血管结构,并提供视觉预后信息。

## 6 生物标志物

关于 CRVO 生物标志物主要为存在于房水、玻璃体的眼内标志物。目前多数研究集中于房水生长因子和炎症因子<sup>[62]</sup>,包括 VEGF、白细胞介素(IL)-6、IL-8、IL-12、房水内皮素-1(endothelin-1, ET-1)、脂质运载蛋白-2(LCN-2)、抵抗素等。

**6.1 VEGF** VEGF 被认为是 CRVO 相关 ME 发病机制的关键参与者。不同患者的 VEGF 水平差异很大,缺血性 CRVO 患者的眼内 VEGF 浓度明显高于非缺血性 CRVO 患者,ME 的严重程度也与 VEGF 的水平相关,房水中 VEGF 水平较高,提示 ME 更严重<sup>[63]</sup>。研究发现<sup>[64]</sup>, CRVO 相关 ME 患者在抗 VEGF 治疗后 VEGF 降低,并且经过抗 VEGF 治疗后房水中 VEGF 水平的变化与 ME 的降低水平及 BCVA 的改善呈显著负相关<sup>[65]</sup>。Yong 等<sup>[66]</sup>首次确定了较高的 VEGF 水平是雷珠单抗治疗后 CRT 恢复较快的指标。房水中 VEGF 水平可能是评估 CRVO 治疗反应的有用标志物。

**6.2 炎症因子** CRVO 相关 ME 患者眼内多种炎性细胞因子水平升高,并且已证明它们与视网膜厚度相关<sup>[67]</sup>。部分 CRVO 患者在抗 VEGF 治疗后视力没有改善,原因可能是 ME 由炎症因子而不是 VEGF 引起的。IL-6 是 RVO-ME 中一个重要的炎症因素,它可以通过上调 VEGF 间接增加 CRVO 患者的血管通透性,从而引起 ME<sup>[65]</sup>。另外,血管内皮细胞暴露于缺氧和氧化应激状态可诱导 IL-8 的产生,作为一种炎性细胞因子,IL-8 能激活中性粒细胞和 T 细胞。有研究显示<sup>[66]</sup>, RVO 相关 ME 患者治疗前 CRT 与房水 VEGF、IL-8 和 IL-6 水平呈正相关,提示血管生成因子和促炎因子的相互作用诱导 RVO 相关 ME,并与其严重程度相关,房水中 IL-8、IL-6 水平较高,提示 ME 更严重。并且较高水平的房水 IL-6、IL-8 是抗 VEGF 治疗后 ME 反弹和复发的预测指标<sup>[62]</sup>。抗 VEGF 治疗后血管生成和炎性细胞因子之间的平衡被破坏,以及伴随着一些患者炎性细胞因子水平的过量,可能导致 ME 反弹,在反弹

性 ME 期间,从抗 VEGF 药物转向地塞米松植入剂治疗可能更有效。

此外,一些学者发现,在 CRVO 中,较高的房水抵抗素和 LCN-2 水平与抗 VEGF 治疗后的视力改善不佳相关<sup>[68]</sup>。抵抗素和 LCN-2 参与机体内多种炎症过程,当房水内抵抗素和 LCN-2 水平升高时,可能导致 CRVO 患者的血管和神经元损伤。因此,对于初始患者进行 VEGF、炎症因子等细胞因子的房水检测,有利于判断 CRVO 的病因是由炎症因素引起或其他生长因子引起的,不仅有助于临床医生为患者选择一种更针对性,更有效的治疗方案,还能为 CRVO 的治疗带来新的方向。

## 7 小结

目前,CRVO 的治疗取得重要进步,很多患者获得了良好的视力,致盲比例大幅下降。但部分患者视力预后差,反复发作,ME 持续存在,预测未来 BCVA 的影像标志物及生物标志物可能会显著改善风险评估和管理决策。临床工作中根据患者不同的临床特征选择不同的药物和手段进行个体化治疗,能够更加有效地治疗和管理 CRVO 患者。未来的研究除了进一步识别影响视功能预后的基线标志物外,还应进一步探讨不同临床特征的 CRVO 患者的最佳治疗策略。

## 参考文献

- 1 Ho M, Liu DTL, Lam DSC, et al. Retinal vein occlusions, from basics to the latest treatment. *Retina* 2016;36(3):432-448
- 2 Gurram MM. Effect of posterior sub-tenon triamcinolone in macular edema due to non-ischemic vein occlusions. *J Clin Diagn Res* 2013;7(12):2821-2824
- 3 Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology* 2011;118(12):2453-2460
- 4 Hykin P, Prevost AT, Vasconcelos JC, et al. Clinical effectiveness of intravitreal therapy with ranibizumab vs aflibercept vs bevacizumab for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2019;137(11):1256-1264
- 5 Li CF, Wang RR, Liu GJ, et al. Efficacy of panretinal laser in ischemic central retinal vein occlusion: a systematic review. *Exp Ther Med* 2019;17(1):901-910
- 6 Menke MN, Ebnetter A, Zinkernagel MS, et al. Differentiation between good and low-responders to intravitreal ranibizumab for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *J Ophthalmol* 2016;2016:9875741
- 7 Hogg HDJ, Talks SJ, Pearce M, et al. Real-world visual and neovascularisation outcomes from anti-VEGF in central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Epidemiol* 2021;28(1):70-76
- 8 Busch C, Rehak M, Sarvariya C, et al. Long-term visual outcome and its predictors in macular oedema secondary to retinal vein occlusion treated with dexamethasone implant. *Br J Ophthalmol* 2019;103(4):463-468
- 9 Tauqeer Z, Bracha P, McGeehan B, et al. Hypercoagulability testing and hypercoagulable disorders in young central retinal vein occlusion patients. *Ophthalmol Retina* 2022;6(1):37-42
- 10 Chang YS, Ho CH, Chu CC, et al. Risk of retinal vein occlusion in patients with diabetes mellitus: a retrospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 2021;171:108607
- 11 Bawankar P, Samant P, Lahane T, et al. Mean platelet volume and central retinal vein occlusion in hypertensive patients. *Can J Ophthalmol* 2019;54(2):275-279
- 12 Pacella F, Bongiovanni G, Malvasi M, et al. Impact of cardiovascular

- risk factors on incidence and severity of Retinal Vein Occlusion. *Clin Ter* 2020;171(6):e534–e538
- 13 Kida T, Flammer J, Konieczka K, et al. Retinal venous pressure is decreased after anti-VEGF therapy in patients with retinal vein occlusion-related macular edema. *Graefes Arch Exp Ophthalmol* 2021; 259(7):1853–1858
- 14 Kida T, Osuka S, Fukumoto M, et al. Long-term follow-up changes of central choroidal thickness thinning after repeated anti-VEGF therapy injections in patients with central retinal vein occlusion-related macular edema with systemic hypertension. *Ophthalmologica* 2020; 243(2):102–109
- 15 Sophie R, Wang PW, Channa R, et al. Different factors associated with 2-year outcomes in patients with branch versus central retinal vein occlusion treated with ranibizumab. *Ophthalmology* 2019; 126(12):1695–1702
- 16 Nagasato D, Muraoka Y, Osaka R, et al. Factors associated with extremely poor visual outcomes in patients with central retinal vein occlusion. *Sci Rep* 2020;10(1):19667
- 17 Rothman AL, Thomas AS, Khan K, et al. Central retinal vein occlusion in young individuals: a comparison of risk factors and clinical outcomes. *Retina* 2019;39(10):1917–1924
- 18 Eah KS, Kim YN, Park YJ, et al. Central retinal vein occlusion in young patients: clinical characteristics and prognostic factors. *Retina* 2021;41(3):630–637
- 19 Sen P, Gurudas S, Ramu J, et al. Predictors of visual acuity outcomes after anti-vascular endothelial growth factor treatment for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Ophthalmol Retina* 2021;5(11):1115–1124
- 20 Scott IU, VanVeldhuisen PC, Ip MS, et al. Baseline factors associated with 6-month visual acuity and retinal thickness outcomes in patients with macular edema secondary to central retinal vein occlusion or hemiretinal vein occlusion: SCORE2 study report 4. *JAMA Ophthalmol* 2017;135(6):639–649
- 21 Hayreh SS, Klugman MR, Beri M, et al. Differentiation of ischemic from non-ischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990;228(3):201–217
- 22 Arrigo A, Crepaldi A, Viganò C, et al. Real-life management of central and branch retinal vein occlusion: a seven-year follow-up study. *Thromb Haemost* 2021;121(10):1361–1366
- 23 Yiu G, Welch RJ, Wang YW, et al. Spectral-domain OCT predictors of visual outcomes after ranibizumab treatment for macular edema resulting from retinal vein occlusion. *Ophthalmol Retina* 2020;4(1):67–76
- 24 Severns ML, Johnson MA. Predicting outcome in central retinal vein occlusion using the flicker electroretinogram. *Arch Ophthalmol* 1993;111(8):1123–1130
- 25 Nishimura T, Machida S, Hara Y. Changes of focal macular and full-field electroretinograms after intravitreal aflibercept in patients with central retinal vein occlusion. *Doc Ophthalmol* 2020;141(2):169–179
- 26 Szurman GB, Meyer CH, Feltgen N, et al. Predictive factors for functional improvement following intravitreal bevacizumab injections after central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; 255(5):1045–1046
- 27 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. *Am J Ophthalmol* 2017;182:160–167
- 28 Wang J, Cui Y, Vingopoulos F, et al. Disorganisation of retinal inner layers is associated with reduced contrast sensitivity in retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2022;106(2):241–245
- 29 Babiuch AS, Han M, Conti FF, et al. Association of disorganization of retinal inner layers with visual acuity response to anti-vascular endothelial growth factor therapy for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *JAMA Ophthalmol* 2019;137(1):38–46
- 30 Chan EW, Eldeeb M, Sun V, et al. Disorganization of retinal inner layers and ellipsoid zone disruption predict visual outcomes in central retinal vein occlusion. *Ophthalmol Retina* 2019;3(1):83–92
- 31 Berry D, Thomas AS, Fekrat S, et al. Association of disorganization of retinal inner layers with ischemic index and visual acuity in central retinal vein occlusion. *Ophthalmol Retina* 2018;2(11):1125–1132
- 32 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. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(11):1309–1316
- 33 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
- 34 Lee H, Ji B, Chung H, et al. Correlation between optical coherence tomographic hyperreflective foci and visual outcomes after anti-vegf treatment in neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2016;36(3):465–475
- 35 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. *Retina* 2016;36(12):2319–2328
- 36 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
- 37 Ogino K, Murakami T, Tsujikawa A, et al. Characteristics of optical coherence tomographic hyperreflective foci in retinal vein occlusion. *Retina* 2012;32(1):77–85
- 38 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. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(11):5965–5969
- 39 Chatziralli I, Theodossiadis G, Chatzirallis A, et al. Ranibizumab for retinal vein occlusion: predictive factors and long-term outcomes in real-life data. *Retina* 2018;38(3):559–568
- 40 Ozer MD, Batur M, Mesen S, et al. Evaluation of the initial optical coherence tomography parameters in anticipating the final visual outcome of central retinal vein occlusion. *J Curr Ophthalmol* 2020;32(1):46–52
- 41 Lloyd Clark W, Liu MM, Kitchens J, et al. Baseline characteristics associated with early visual acuity gains after ranibizumab treatment for retinal vein occlusion. *BMC Ophthalmol* 2019;19(1):11
- 42 Bonfiglio V, Reibaldi M, Pizzo A, et al. Dexamethasone for unresponsive diabetic macular oedema: optical coherence tomography biomarkers. *Acta Ophthalmol* 2019;97(4):e540–e544
- 43 Tsuike E, Suzuma K, Ueki R, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2013;156(3):543–547.e1
- 44 Rayess N, Rahimy E, Ying GS, et al. Baseline choroidal thickness as a predictor for response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2015;159(1):85–91.e1–3
- 45 Kang HM, Kwon HJ, Yi JH, et al. Subfoveal choroidal thickness as a potential predictor of visual outcome and treatment response after intravitreal ranibizumab injections for typical exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2014;157(5):1013–1021
- 46 Rayess N, Rahimy E, Ying GS, et al. Baseline choroidal thickness as a predictor for treatment outcomes in central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2016;171:47–52
- 47 Chen LL, Yuan MZ, Sun L, et al. Choroidal thickening in retinal vein occlusion patients with serous retinal detachment. *Graefes Arch Clin Exp*

*Ophthalmol* 2021;259(4):883-889

48 Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, *et al.* Prognostic factors for retinal vein occlusion: prospective study of 175 cases. *Ophthalmology* 1996;103(4):551-560

49 Tsui I, Kaines A, Havunjian MA, *et al.* Ischemic index and neovascularization in central retinal vein occlusion. *Retina* 2011;31(1):105-110

50 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. *Med Sci Monit* 2021;27:e927782

51 Abri Aghdam K, Reznicek L, Soltan Sanjari M, *et al.* Anti-VEGF treatment and peripheral retinal nonperfusion in patients with central retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 2017;11:331-336

52 Kwon S, Wykoff CC, Brown DM, *et al.* Changes in retinal ischaemic index correlate with recalcitrant macular oedema in retinal vein occlusion: wave study. *Br J Ophthalmol* 2018;102(8):1066-1071

53 Ehlers JP, Jiang AC, Boss JD, *et al.* Quantitative ultra-widefield angiography and diabetic retinopathy severity: an assessment of panretinal leakage index, ischemic index and microaneurysm count. *Ophthalmology* 2019;126(11):1527-1532

54 Wang XL, Sun GP, Yi Z, *et al.* Leakage index on ultra-widefield fluorescence angiography in different regions of retina and its correlation with cystoid macular edema in central retinal vein occlusion eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021;259(8):2149-2156

55 Thomas AS, Thomas MK, Finn AP, *et al.* Use of the ischemic index on widefield fluorescein angiography to characterize a central retinal vein occlusion as ischemic or nonischemic. *Retina* 2019;39(6):1033-1038

56 Kang JW, Yoo R, Jo YH, *et al.* Correlation of microvascular structures on optical coherence tomography angiography with visual acuity in retinal vein occlusion. *Retina* 2017;37(9):1700-1709

57 Deng Y, Zhong QW, Zhang AQ, *et al.* Microvascular changes after conbercept therapy in central retinal vein occlusion analyzed by optical coherence tomography angiography. *Int J Ophthalmol* 2019;12(5):802-808

58 Winegarner A, Wakabayashi T, Hara-Ueno C, *et al.* Retinal microvasculature and visual acuity after intravitreal aflibercept in eyes

with central retinal vein occlusion: an optical coherence tomography angiography study. *Retina* 2018;38(10):2067-2072

59 Yu DY, Cringle SJ, Balaratnasingam C, *et al.* Retinal ganglion cells: energetics, compartmentation, axonal transport, cytoskeletons and vulnerability. *Prog Retin Eye Res* 2013;36:217-246

60 Ghashut R, Muraoka Y, Ooto S, *et al.* Evaluation of macular ischemia in eyes with central retinal vein occlusion: an optical coherence tomography angiography study. *Retina* 2018;38(8):1571-1580

61 Nicolai M, Franceschi A, Turris S, *et al.* Papillary vessel density changes after intravitreal anti-VEGF injections in hypertensive patients with central retinal vein occlusion: an angio-OCT study. *J Clin Med* 2019;8(10):E1636

62 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. *Retina* 2021;41(4):834-843

63 Noma H, Funatsu H, Mimura T, *et al.* Increase of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humour of patients with macular oedema and central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2010;88(6):646-651

64 Cui W, Sun XY, Sun LP, *et al.* Comparison of the effect of intravitreal conbercept and ranibizumab on aqueous humor cytokines in central retinal vein occlusion-related macular edema. *J Ocul Pharmacol Ther* 2021;37(1):52-59

65 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

66 Yong HF, Qi H, Yan HT, *et al.* The correlation between cytokine levels in the aqueous humor and the prognostic value of anti-vascular endothelial growth factor therapy for treating macular edema resulting from retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021;259(11):3243-3250

67 Daruich A, Matet A, Moulin A, *et al.* Mechanisms of macular edema: beyond the surface. *Prog Retin Eye Res* 2018;63:20-68

68 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