·综述·

老年视网膜静脉阻塞的研究进展

朱晓楠,王亚楠,魏菁*
(河南科技大学第一附属医院眼科,河南 洛阳 471000)

【摘 要】 视网膜静脉阻塞(RVO)是临床常见视网膜血管性疾病,尤以老年人群多发。且在人口老龄化背景下,老年RVO病例日益增加。但截止目前,关于RVO发病机制尚未完全揭示,且临床治疗主要采取病因治疗和对症治疗,尚缺乏特异性标准化治疗方案。基于此,本文检索既往文献证据,旨在系统性整理老年RVO相关知识,以期为RVO早期预防及治疗管理提供重要指导。现从RVO诊断标准、发病机制及危险因素、临床治疗方法作一综述。

【关键词】 视网膜静脉阻塞;老年人;发病机制
【中图分类号】 R774; R592 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.10.174

Research progress of retinal vein occlusion in the elderly

Zhu Xiaonan, Wang Yanan, Wei Jing*
(Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, Henan Province, China)

【Abstract】 Retinal vein occlusion (RVO) is a common clinical retinal vascular disease, especially in the elderly population. In the context of population aging, there are more and more elderly suffering from RVO. However, up to now, the pathogenesis of RVO has not been fully revealed, and its clinical treatment mainly adopts etiological treatment and symptomatic treatment. A standardized treatment regimen has not been developed yet. Based on this, we conducted a systematic literature review on RVO in the elderly in order to provide important guidance for the early prevention and treatment management of RVO. In this article, we reviewed the diagnostic criteria, pathogenesis and risk factors, clinical treatment of RVO in the elderly.

【Key words】 retinal vein occlusion; aged; pathogenesis
This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81670856) and the Tackling Project of Medical Science and Technology Plan of Henan Province (LHGJ20210016).
Corresponding author: Wei Jing, E-mail: wj18567635881@163.com

视网膜静脉阻塞(retinal vascular occlusions, RVO)是由多种原因致使视网膜中央静脉或分支静脉形成血栓,进而表现为视网膜静脉扩张、出血及黄斑水肿为核心特征的视网膜血管性疾病[1]。因RVO患病率随年龄增长而增加,在人口老龄化大背景下,老年RVO病例逐年增加,据全球流行病学报道显示[2]:2015年30~89岁人群中RVO患病率为0.77%(约2 806万),仅次于糖尿病性视网膜病变,其中视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusions,CRVO)、分支视网膜静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)患病率依次为0.64%、0.13%,BRVO病例最多年龄组为60~69岁、CRVO为70~79岁。不同国家及地区RVO患病率有一定差异,由美国一项横截面调查研究显示≥40岁成人RVO患病率为0.5%[3]。基于澳洲一项全国眼健康调查研究表明RVO患病率为0.96%[4];韩国一项全国性回顾性研究指出RVO是一种老年病,在75~79岁年龄组患病率最高,为193.56/10万,且女性发病率较男性更高[5]。国内尚缺乏RVO全国流行病学报道,仅见地区性研究,北京市RVO患病率1.3%[6]、青海省0.84%[7]、河北省1.7%[8]。由于RVO较易诱发黄斑水肿、玻璃体积血、新生血管性青光眼等并发症,是导致视力障碍及失明的主要原因。基于一项注册全国性研究发现RVO患者中出现视力障碍比例为3.4%、失明比例为1.9%,尤以老年RVO患者视力障碍及失明风险系数最高[9]。但由于RVO发病初期症状隐匿,常易被临床医师所忽视,通常在出现视觉症状就诊时方被诊断,亟待加

收稿日期:2023-12-18;接受日期:2024-01-16
基金项目:国家自然科学基金(81670856);河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20210016)
通信作者:魏菁,E-mail:wj18567635881@163.com

强老年人群 RVO 早期筛查诊断工作。兹本文检索既往文献证据,旨在从 RVO 诊断标准、发病机制及危险因素、临床治疗方法作一综述,有望进一步为 RVO 早期预防及治疗管理提供系统性指导。

1 RVO 诊断标准

RVO 主要依靠临床症状及病史、实验室检查及影像学方法进行综合诊断,现逐一阐述。

1.1 临床症状及病史

通常来说,RVO 起病突然,临床症状表现为视力骤降或缓慢下降,可通过验光检查进行评估。若表现为视网膜静脉扩张、出血及水肿等症状时,可通过房角镜检查、彩色眼底照相等眼科检查进行判别。房角镜检查可判断虹膜是否出现新生血管,对于缺血型 RVO 有指导意义,RVO 眼底表现相对典型,主要为视盘边界欠清,视网膜静脉迂曲、扩张,受累静脉区视网膜表层出血、水肿。此外,需详细询问患者病史,一般 RVO 多为老年患者,且这些患者经常合并有高血压、糖尿病、动脉硬化及心脑血管病等[10]。

1.2 实验室检查

因凝血和炎症途径可能为 RVO 病因,糖尿病、高血压、前部缺血性神经炎等为 RVO 发生危险因素,通过实验室检查获取血糖、血压、全血细胞计数、C 反应蛋白及红细胞沉降率,便于判断 RVO 病因及危险因素[11]。且 Üçer 等[12]和 Napal Lecumberri 等[13]发现外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio,NLR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet/lymphocyte ratio,PLR)、单核细胞与淋巴细胞比值(monocyte/lympholyte ratio,MLR)及同型半胱氨酸(hpmocsteine,Hcy)可作为 RVO 早期发生预测因子。Şahin 等[14]则明确了 NLR、PLR 预测 RVO 发生的最佳截断点,依次为 1.63 及 98.50。

1.3 影像学方法

欧洲视网膜专家协会(European Society of Retina Specialists,EURETINA)颁布的《视网膜静脉阻塞诊疗指南》强调 RVO 诊断时应重视评估视网膜缺血程度以及是否存在黄斑水肿[15]。目前,以荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography,FFA)/超广角荧光素眼底血管造影(ultra-widefield fluorescein angiography,UWF-FA)、光学相关断层扫描(optical coherence tomography,OCT)/光学相关断层血管成像(optical coherence tomography Angiography,OCTA)为首选影像学检查方法。

1.3.1 FFA/UWF-FA FFA 在评估血管阻塞范围、缺血程度,定位血管渗漏、毛细血管无灌注区及鉴别侧支循环方面具有显著优势,经 FFA 检查 RVO 一般特征表现为视网膜循环时间延长、毛细血管渗漏以及可见视网膜无灌注区[16]。依据视网膜无灌注区域还可判定 RVO 是否为缺血型(中央静脉阻塞无灌注区≥10PD 或分支静脉阻塞≥5PD)或非缺血型(中央静脉阻塞无灌注区<10PD 或分支静脉阻塞<5PD)。但由于 RVO 尤其是 CRVO 发病时可伴有大量视网膜出血,可一定程度干扰评估准确性,需结合临床表现及功能评价综合评估,随着 UWF-FA 技术发展,可显示更大的视网膜情况,便于观察,有助于准确评估缺血程度。此外,对视网膜中无灌注区域百分比(即缺血指数)进行定量,对于 RVO 病情及预后评估具有潜在价值,但由于缺血指数定义未考虑非灌注区域位置,且图像失真程度亦可对评估产生影响,故确切价值尚待更大规模研究进行验证[17]。除此之外,一项前瞻性观察性 WAVE 研究(NCT01710839)表明,UWF-FA 检查计算视网膜血管床面积(retinal vascular bed area, RVBA)发现,RVO 组眼睛整个视网膜的整体 RVBA 降低[(50.5±20.4)和(62.6±12.2)mm^2,$P=0.023$],这与正常对照眼相比有所减少。表明视网膜血管床区域似乎是视网膜缺血的生物标志物[18]。

1.3.2 OCT/OCTA OCT 具有非接触、无创、客观定量及高分辨率等优势,可清晰显示视网膜各层结构异常,诸如视网膜厚度、视网膜下出血、积液以及视网膜内囊腔形态等,且通过实时跟踪观察,可更为直观显示受累黄斑厚度,有助于准确评估黄斑水肿方位及严重程度[19]。基于 OCT 技术衍生的 OCTA 属一类非侵入性、快速可重复技术,可清晰显示视网膜各层血管密度改变及中心凹无血管区(foveal avascular zone,FAZ)区域变化,并显示侧支循环的形成及缺血区面积[20]。通常来说,RVO 经 OCTA 检查可表现视网膜各层血流密度降低,且中央凹视网膜厚度增加,与最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)相关[21]。根据指南意见,针对 RVO 伴发黄斑水肿的诊断首选 OCT,推荐定期进行 OCT 检查,在条件允许情况下,还可补充 OCTA 检查辅助诊断,以便为后续治疗决策制定指导。但 OCT 检查亦存在一定缺陷,一是检查时必须对准黄斑中心部位,若未对准可能遗漏小的囊样水肿,且易受混浊屈光介质以及扫描线聚集不准确等因素干扰。

2 RVO 发病机制及危险因素

2.1 RVO 发病机制

RVO 发病机制尚未完全阐明,目前主流观点将

其分为全身系统性机制及局部发病机制,现作简要阐述如下。

2.1.1 全身系统性机制 (1)血栓形成学说[22]。促进血栓形成三大因素为血管壁、血流动力学及血液流变学改变。血管壁改变原因可归咎于患者在RVO发生之前便患有高血压、视网膜动脉硬化等基础病,可使动脉发生玻璃样变及管壁增厚表现,进而对临近视网膜静脉造成压迫导致血管栓塞,这也是老年RVO发生的主要原因;此外,若出现视网膜静脉血管炎症,亦可导致血管壁水肿、内壁粗糙,进而阻碍血流正常运行形成血栓。有证据显示颈内动脉狭窄存在时,视网膜中央动脉的收缩峰值速度(peak systolic velocity,PSV)、睫状后动脉的PSV及舒张末期速度(end-diastolic volume,EDV)会显著改变[23]。提示颈内动脉狭窄会引起代偿性眼动脉血液逆流,进而导致眼部末端血管血供减少,可加剧视网膜缺氧缺血形成静脉血栓。部分RVO患者发生之前可合并糖尿病、高脂血症及高同型半胱氨酸血症,上述疾病可使视网膜血液流变学改变,如糖尿病患者因机体血糖处于较高水平,可破坏视网膜微循环系统的自身稳态,进而损害血管内皮细胞致使血小板、血栓素成分增加,导致血液淤滞形成血栓[24]。(2)细胞因子学说。一般来说,正常机体内血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)处于较低浓度用以维持正常的血管活性。现有证据表明RVO患者VEGF及VEGF受体(vascular endothelial growth factor receptor,VEGF-R)呈异常高表达[25]。究其原因在于视网膜处于缺血缺氧状态下可使VEGF过度释放,进而促使血管内皮细胞迁移,使得促有丝分裂、血管生成等信号通路激活,进而破坏血-视网膜屏障,进一步加剧血管壁渗漏,最终形成视网膜血流淤滞诱发RVO。

2.1.2 局部发病机制[26] 主要有动静脉交叉压迫、筛板结构生理特性、眼轴长度及屈光不正3种,但前两种尚缺乏病理组织学证据,末者尚未证实两者之间存在密切联系,故在此不再赘述。

2.2 RVO危险因素

因RVO具有年龄性特征,高龄(即老年人群)本身就是RVO危险因素,此外,RVO发生危险因素良多,可大体分为社会人口学(人种、性别、剧烈运动等)、医疗干预(孕激素及索拉非尼等药物使用)、眼部疾病(高眼压、青光眼等)、全身性疾病(高血压、糖尿病、高脂血症、动脉粥样硬化、高Hcy、低维生素B_{12}等)4大类因素[27,28]。基于韩国横断面观察性研究证实RVO发生独立性风险因素为老年(*OR*=1.72,95%*CI* 1.27~2.34)、高血压(*OR*=2.56,95%*CI* 1.31~5.08)、卒中史(*OR*=2.08,95%*CI* 1.01~4.45)及高胆固醇血症(*OR*=3.46,95%*CI* 1.72~6.94)[29]。由一项荟萃研究显示青光眼(*OR*=4.01,95%*CI* 3.28~4.91)为RVO发生独立性风险因素[30]。基于丹麦一项全国性病例对照研究指出白内障和青光眼可增加RVO发生风险,效应测量值分别为0.80(95%*CI* 0.73~0.87)、0.65(95%*CI* 0.56~0.76)[31]。Minniti等[32]学者研究发现RVO发生独立性影响因素分别为高血压(*OR*=2.63,95%*CI* 1.30~5.30)、较高空腹Hcy值(*OR*=1.16,95%*CI* 1.01~1.33)以及低浓度维生素B_{12}(*OR*=0.99,95%*CI* 0.995~0.999)。且研究还指出BRVO发生主要决定因素为高血压,CRVO主要决定因素为高血压、较高空腹Hcy值及低浓度维生素B_{12}。由智能视界研究(IRIS®)登记处一项回顾性研究表明RVO发病与性别、年龄以及RVO阻塞的不同亚型(短暂性视网膜动脉阻塞、部分视网膜动脉阻塞、视网膜分支动脉阻塞和视网膜中央动脉阻塞)具有密切关联[33]。基于美国一项回顾性病例对照研究则证实RVO发生与2型糖尿病(OR=2.41;*P*<0.001)、脑血管意外史(*OR*=2.14;*P*=0.011)、高血压(*OR*=1.83;*P*=0.004)、青光眼(*OR*=6.91;*P*<0.001)、黑色人种(*OR*=3.72;*P*<0.001)及男性(*OR*=2.56;*P*=0.038)相关[34]。由国内基于列线图模型及系统性发病危险因素预测视网膜静脉阻塞发生风险的研究显示高密度脂蛋白、中性粒细胞计数及高血压为RVO发生独立影像因素[35]。一项meta研究(共荟萃31篇文献)表明,高血压(*OR*=3.08,95%*CI* 2.22~4.28)、糖尿病(*OR*=1.61,95%*CI* 1.11~2.32)、高脂血症(*OR*=1.73,95%*CI* 1.27~2.36)、高水平脂蛋白A(*OR*=2.72,95%*CI* 1.06~6.97)、高同型半胱氨酸血症(*OR*=1.86,95%*CI* 1.47~2.35)、凝血因子Lelden基因突变(*OR*=1.89,95%*CI* 1.17~3.06)与RVO的发生具有相关性[36]。

3 RVO临床治疗

国外《加拿大视网膜静脉阻塞最佳治疗专家共识》[37]、美国心脏学会(American Heart Association,AHA)发布的《视网膜中央动脉闭塞管理的科学申明》[38]以及国内《视网膜静脉阻塞国际中医临床实践指南》[39]推荐非手术及手术治疗RVO,以抗VEGF药物玻璃体腔内注射为一线治疗方案,以激素玻璃体腔内注射为二线治疗方案,同时以激光治疗、中医药治疗及玻璃体切割术等手术治疗加以辅助,且对不同方式适应人群、药物治疗剂量及频次、

治疗时机进行了规范。现按两大类进行详细阐明。

3.1 RVO 非手术治疗

非手术方式主要分激光治疗、抗 VEGF 治疗、激素治疗以及中医药治疗。(1)激光治疗。RVO 伴发新生血管形成时(包括继发于 BRVO 或 CRVO 的视网膜或虹膜新生血管形成),仍以激光治疗为首选,可有效降低 RVO 伴新生血管生成黄斑水肿及玻璃体出血风险,具体作用机制为激光治疗可破坏已形成的缺血性视网膜,进而改善剩余视网膜的血液供应并减少 VEGF 的产生。且在抗 VEGF 治疗广泛应用之前,局部激光治疗还可用于 BRVO 伴黄斑水肿治疗,可有效改善视力,现普遍作为二线治疗方案[40]。且随技术发展,基于计算机化辅助系统(Navilas 系统)为指导的导航视网膜激光治疗得到发展,可为激光治疗标准化提供助力[41]。但基于一项为期 12 个月随机对照试验研究表明初治 BRVO 患者在阿柏西普基础治疗中联合视网膜激光治疗并未减轻治疗负担,并对功能及解剖学结局产生影响[42]。故 RVO 患者仅在形成新生血管情况下方可考虑激光治疗,以平衡治疗在预防玻璃体出血方面的有益效果和对视野的有害影响。(2)抗 VEGF 治疗。抗 VEGF 药物主要有雷珠单抗(0.5 mg 个体化给药可改善 RVO 尤其是 BRVO 解剖学及功能,针对长病程 RVO 患者,推荐玻璃体腔内注射治疗,需进行长期随访)、贝伐珠单抗(标准剂量为 1.25 mg,0.05 ml,可有效减少 RVO 伴发黄斑水肿黄斑厚度,需根据患者治疗反应个体化应用)、阿柏西普(推荐 2 mg 玻璃体腔内注射治疗 RVO 伴发黄斑水肿,且需长期密切监测以便治疗方案调整)等,基于 BRIGHTER 的一项为期 24 个月前瞻性多中心随机对照Ⅲb 期研究证实个体化按需治疗方案(0.5 mg 雷尼珠单抗)中加或不加激光与单独激光治疗,在改善 BCVA 具有显著优势,且不产生新的安全事件[43]。另基于真实数据的回顾性长期随访研究表明雷尼珠单抗治疗 RVO 伴黄斑水肿是安全有效的,但在治疗过程中,需高度注意影响视觉结局的预测因素,包括老年、黄斑厚度增加、视网膜内积液存在、RVO 持续时间>3 个月、缺血性 RVO、囊样水肿以及外层椭圆体带破坏[44]。而在一项多中心观察性研究指出贝伐珠单抗治疗 RVO 伴黄斑水肿患者安全有效,且治疗 BRVO 解剖及功能学改善效果优于 CRVO[45]。SCORE2 研究还表明低龄 RVO 患者中应用贝伐珠单抗可获有更好视觉结局[46]。由于贝伐珠单抗还是癌症常见用药,这提示老年 RVO 患者应用贝伐珠单抗治疗时需十分谨慎。Shimura 等[47]研究发现阿柏西普虽可用于 RVO 治疗,但患者治疗反应差异较大,应根据患者实际情况个体化应用。由一项荟萃 11 项随机对照试验的研究表明不同抗 VEGF 药物治疗 RVO 均可获有良好临床疗效,且具有较高安全性[48]。应根据患者实际情况分析经济负担能力及药物可用性,以便为患者个体化选择抗 VEGF 药物。(3)激素治疗。主要包括地塞米松及曲安奈德(属超说明书用药),针对 5 661 例 RVO 继发黄斑水肿患者的一项研究证据表明基线视力好的患者应用地塞米松或抗 VEGF 玻璃体腔内治疗可维持高水平视力,但后者视力改善效果更好,且更持久[49]。尽管地塞米松具有持续释放药物,无需重复注射其他药物等优势,但相比于应用广泛且效果确切的抗 VEGF 药物来说,激素药物可作为抗 VEGF 注射反应不佳的二线治疗方案。(4)中医药治疗:目前,国内已颁布《视网膜静脉阻塞国际中医临床实践指南》进一步规范 RVO 病因病机、辨证分型及对症用药,有望使中药在 RVO 中获有良好临床转化应用。如 RVO 病因关键是血瘀,与气滞、气虚、痰饮、水湿等密切相关,经辨证可分血热伤络证、气滞血瘀证、痰瘀阻络证、气血亏虚证及肝肾阴虚证 4 种类型,可分别采用宁血汤、血府逐瘀汤、桃红四物汤、八珍汤及杞菊地黄汤对症治疗,此外,针灸以及复方血栓通、丹红口服液等中成药亦具有一定效用。但截止目前,尚缺乏高质量、大样本循证研究进一步支持,这也是未来研究热点方向。

3.2 RVO 手术治疗

手术方式主要为玻璃体切割术及放射状视神经管切开术。(1)玻璃体切割术。可对形成血栓静脉实施重新灌注,进而实现视网膜循环的脉络膜引流或增加玻璃体与视网膜间的液体交换,有研究表明玻璃体切割术可改善 BRVO 合并黄斑水肿患者的中央凹周围微循环和视觉结局[50]。但研究多为病例报告和小型病例临床研究,尚缺乏大型临床试验给予可靠循证支持。(2)放射状视神经切开术。通过结合玻璃体切割术,于视盘鼻侧作视神经纤维平行的放射状切开,有助于视网膜中央静脉的压力从巩膜出口水平释放。由一项荟萃 5 项研究的 meta 研究表明放射状视神经切开术可在治疗 12 个月时提供良好视觉结局,且可在不改变视网膜脱离及玻璃体出血情况下降低新生血管性青光眼发生率[51]。但考虑到研究存在一定局限,尚待进一步研究进行验证。

4 小 结

综上,RVO 尤其是老年 RVO 问题日益突出,

通过系统性阐述RVO诊断标准、发病机制及危险因素及临床治疗,不仅可为RVO早期筛查诊断及制定预防对策提供参考,且可为RVO发生后治疗方案选择提供指导。此外,基于我国中医“未病先防,既病防变”理念指导下,合理运用中医药预防或治疗RVO具有广阔前景。

【参考文献】

[1] Nicholson L, Talks SJ, Amoaku W, *et al*. Retinal vein occlusion (RVO) guideline: executive summary[J]. Eye (Lond), 2022, 36(5): 909-912. DOI: 10.1038/s41433-022-02007-4.

[2] Song P, Xu Y, Zha M, *et al*. Global epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors[J]. J Glob Health, 2019, 9(1): 010427. DOI: 10.7189/jogh.09.010427.

[3] Kalva P, Akram R, Zuberi HZ, *et al*. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion in the United States: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2005 to 2008[J]. Proc (Bayl Univ Med Cent), 2023, 36(3): 335-340. DOI: 10.1080/08998280.2023.2173938.

[4] Keel S, Xie J, Foreman J, *et al*. Prevalence of retinal vein occlusion in the Australian National Eye Health Survey[J]. Clin Exp Ophthalmol, 2018, 46(3): 260-265. DOI: 10.1111/ceo.13031.

[5] Park JY, Park SJ, Byun SJ, *et al*. Twelve-year incidence of retinal vein occlusion and its trend in Korea[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2020, 258(10): 2095-2104. DOI: 10.1007/s00417-020-04811-8.

[6] 刘伟伟,徐亮,谢熹玮,等. 北京城乡人群视网膜静脉阻塞患病情况调查[J]. 眼科,2007,16(4): 233-236. DOI: 10.3969/j.issn.1004-4469.2007.04.006.

[7] 吴鹏程,张文芳,律鹏,等. 青海省玛沁县40岁以上世居藏族人群视网膜血管性疾病相关因素的流行病学调查[J]. 国际眼科杂志,2014(7): 1288-1291. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2014.07.32.

[8] 赵克鹏,刘海中,邵文强,等. 河北省邢台市农村地区50岁以上人群视网膜静脉阻塞患病及相关因素分析[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志,2023,25(10): 726-732. DOI: 10.3760/cma.j.cn115909-20230506-00143.

[9] Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Gerendas BS, *et al*. Guidelines for the management of retinal vein occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA)[J]. Ophthalmologica, 2019, 242(3): 123-162. DOI: 10.1159/000502041.

[10] Ma JP, Robbins CB, Thomas GN, *et al*. Characteristics of branch retinal vein occlusion in African American patients[J]. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina, 2021, 52(9): 492-497. DOI: 10.3928/23258160-20210821-01.

[11] Şahin M, Elbey B, Şahin A, *et al*. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in retinal vein occlusion[J]. Clin Exp Optom, 2020, 103(4): 490-494. DOI: 10.1111/cxo.13008.

[12] Üçer MB, Cevher S. Assessment of systemic inflammatory response index and other inflammatory indicators in retinal vein occlusion[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(49): e36512. DOI: 10.1097/MD.0000000000036512.

[13] Napal Lecumberri JJ, González Bores P, Cuesta Marín A, *et al*. Lipid profile and serum folate, vitamin B12 and homocysteine levels in patients with retinal vein occlusion[J]. Clin Investig Arterioscler, 2021, 33(4): 169-174. DOI: 10.1016/j.arteri.2020.07.001.

[14] Şahin M, Elbey B, Şahin A, *et al*. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in retinal vein occlusion[J]. Clin Exp Optom, 2020, 103(4): 490-494. DOI: 10.1111/cxo.13008.

[15] Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Gerendas BS, *et al*. Guidelines for the management of retinal vein occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA)[J]. Ophthalmologica, 2019, 242(3): 123-162. DOI: 10.1159/000502041.

[16] Wilderson LR, Moore DE. Fluorescein angiography detection of combined branch retinal vein and artery occlusion[J]. Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2022, 11(3): 295. DOI: 10.1097/APO.0000000000000440.

[17] An W, Han J. Research progress of UWFFA and OCTA in retinal vein occlusion: a review[J]. Eur J Ophthalmol, 2021, 31(6): 2850-2855. DOI: 10.1177/11206721211027411.

[18] Fan W, Fleming A, Hemert JV, *et al*. Retinal vascular bed area in eyes with retinal vein occlusion on ultra-widefield fluorescein angiography: wave study[J]. Retina, 2022, 42(10): 1883-1888. DOI: 10.1097/IAE.0000000000003549.

[19] Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, *et al*. Optical coherence tomography angiography[J]. Prog Retin Eye Res, 2018, 64: 1-55. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.11.003.

[20] Kashani AH, Chen CL, Gahm JK, *et al*. Optical coherence tomography angiography: a comprehensive review of current methods and clinical applications[J]. Prog Retin Eye Res, 2017, 60: 66-100. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.07.002.

[21] Li X, Hao X, Luo J, *et al*. Optical coherence tomography angiography characteristics and correlated factors with visual acuity in retinal arterial occlusion[J]. Int Ophthalmol, 2022, 42(2): 469-477. DOI: 10.1007/s10792-021-02063-x.

[22] Garcia-Horton A, Al-Ani F, Lazo-Langner A. Retinal vein thrombosis: the Internist´s role in the etiologic and therapeutic management[J]. Thromb Res, 2016, 148: 118-124. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.11.004.

[23] 李红阳, 王惠, 张晓洁, 等. 视网膜血管形态及眼血流状态与颈内动脉狭窄的相关性研究[J]. 中华眼科杂志, 2016, 52(12): 905-910. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2016.12.007.

[24] Camm AJ, Sabbour H, Schnell O, *et al*. Managing thrombotic risk in patients with diabetes[J]. Cardiovasc Diabetol, 2022, 21(1): 160. DOI: 10.1186/s12933-022-01581-x.

[25] Uemura A, Fruttiger M, D´Amore PA, *et al*. VEGFR1 signaling in retinal angiogenesis and microinflammation[J]. Prog Retin Eye Res, 2021, 84: 100954. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2021.100954.

[26] Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities[J]. Curr Eye Res, 2008, 33(2): 111-131. DOI: 10.1080/02713680701851902.

[27] Ørskov M, Vorum H, Bjerregaard Larsen T, *et al*. A review of risk factors for retinal vein occlusions[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2022, 20(9): 761-772. DOI: 10.1080/14779072.2022.2112667.

[28] Jaulim A, Ahmed B, Khanam T, *et al*. Branch retinal vein occlusion: epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical features, diagnosis, and complications. An update of the literature[J]. Retina, 2013, 33(5): 901-910. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3182870c15.

[29] Shin YU, Cho H, Kim JM, *et al*. Prevalence and associated factors of retinal vein occlusion in the Korean National Health and Nutritional Examination Survey, 2008-2012: a cross-sectional observational study[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(44): e5185. DOI: 10.1097/MD.0000000000005185.

[30] Yin X, Li J, Zhang B, *et al*. Association of glaucoma with risk of retinal vein occlusion: a meta-analysis[J]. Acta Ophthalmol, 2019, 97(7): 652-659. DOI: 10.1111/aos.14141.

[31] Ørskov M, Vorum H, Larsen TB, *et al*. Similarities and differences in systemic risk factors for retinal artery occlusion and retinal vein occlusion: a nationwide case-control study[J]. Int Ophthalmol, 2023, 43(3): 817-824. DOI: 10.1007/s10792-022-02483-3.

[32] Minniti G, Calevo MG, Giannattasio A, *et al*. Plasma homocysteine in patients with retinal vein occlusion[J]. Eur J Ophthalmol, 2014, 24(5): 735-43. DOI: 10.5301/ejo.5000426.

[33] Li Y, Hall NE, Pershing S, *et al*. Age, gender, and laterality of retinal vascular occlusion: a retrospective study from the IRIS © registry[J]. Ophthalmol Retina, 2022, 6(2): 161-171. DOI: 10.1016/j.oret.2021.05.004.

[34] Schwaber EJ, Fogelman N, Sobol EK, *et al*. Associations with retinal vascular occlusions in a diverse, urban population[J]. Ophthalmic Epidemiol, 2018, 25(3): 220-226. DOI: 10.1080/09286586.2017.1406530.

[35] 邵美琳, 任梅梅, 张文怡, 等. 基于列线图模型及系统性发病危险因素预测视网膜静脉阻塞发生风险的研究[J]. 中华眼底病杂志, 2023, 39(5): 381-386. DOI: 10.3760/cma.j.cn511434-20230110-00017.

[36] 李泽锋, 周希瑗, 刘丹宁. 视网膜静脉阻塞危险因素的 meta 分析[J]. 中华实验眼科杂志, 2020, 38(3): 192-199. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.03.007.

[37] Berger AR, Cruess AF, Altomare F, *et al*. Optimal treatment of retinal vein occlusion: Canadian expert consensus[J]. Ophthalmologica, 2015, 234(1): 6-25. DOI: 10.1159/000381357.

[38] Mac Grory B, Schrag M, Biousse V, *et al*. Management of central retinal artery occlusion: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Stroke, 2021, 52(6): e282-e294. DOI: 10.1161/STR.0000000000000366.

[39] 世界中医药学会联合会. 国际中医临床实践指南视网膜静脉阻塞(2021-12-14)[J]. 世界中医药, 2022, 17(16): 2240-2244. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2022.16.003.

[40] Enders P, Schaub F, Fauser S. Wann wird heute noch gelasert? Indications for retinal laser therapy revisited[J]. Klin Monbl Augenheilkd, 2018, 235(12): 1383-1392. DOI: 10.1055/s-0042-123831.

[41] Kernt M, Ulbig M, Kampik A, *et al*. Navigated retinal laser therapy[J]. Ophthalmologe, 2013, 110(8): 776-782. DOI: 10.1007/s00347-013-2868-0.

[42] Frederiksen KH, Vestergaard JP, Pedersen FN, *et al*. Navigated laser and aflibercept *versus* aflibercept monotherapy in treatment-naïve branch retinal vein occlusion: a 12-month randomized trial[J]. Acta Ophthalmol, 2022, 100(7): e1503-e1509. DOI: 10.1111/aos.15182.

[43] Tadayoni R, Waldstein SM, Boscia F, *et al*. Individualized stabilization criteria-driven ranibizumab *versus* laser in branch retinal vein occlusion: six-month results of BRIGHTER[J]. Ophthalmology, 2016, 123(6): 1332-1344. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.02.030.

[44] Chatziralli I, Theodossiadis G, Chatzirallis A, *et al*. Ranibizumab for retinal vein occlusion: predictive factors and long-term outcomes in real-life data[J]. Retina, 2018, 38(3): 559-568. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001579.

[45] Wang N, Hunt A, Nguyen V, *et al*. One-year real-world outcomes of bevacizumab for the treatment of macular oedema secondary to retinal vein occlusion[J]. Clin Exp Ophthalmol, 2022, 50(9): 1038-1046. DOI: 10.1111/ceo.14139.

[46] 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[J]. JAMA Ophthalmol, 2017, 135(6): 639-649. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2017.1141.

[47] Shimura M, Utsumi T, Imazeki M, *et al*. Efficacy-based aflibercept treatment regimen for central retinal vein occlusion[J]. Ophthalmol Retina, 2021, 5(11): 1177-1179. DOI: 10.1016/j.oret.2021.06.008.

[48] Sangroongruangsri S, Ratanapakorn T, Wu O, *et al*. Comparative efficacy of bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion: a systematic review and network meta-analysis[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2018, 11(9): 903-916. DOI: 10.1080/17512433.2018.1507735.

[49] Gale R, Pikoula M, Lee AY, *et al*. Real world evidence on 5661 patients treated for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor, intravitreal dexamethasone or macular laser[J]. Br J Ophthalmol, 2021, 105(4): 549-554. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-315836.

[50] Noma H, Funatsu H, Sakata K, *et al*. Macular microcirculation before and after vitrectomy for macular edema with branch retinal vein occlusion[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2010, 248(3): 443-445. DOI: 10.1007/s00417-009-1250-z.

[51] Chen ZN, Shao Y, Li XR. Radial optic neurotomy in treating central retinal vein occlusion: a Meta-analysis[J]. Int J Ophthalmol, 2016, 9(6): 898-903. DOI: 10.18240/ijo.2016.06.19.

(编辑: 温玲玲)