

视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿发病机制及黄斑水肿影响视功能的研究进展

雍红芳, 戚卉, 吴瑛洁, 吴倩倩, 左玲

引用: 雍红芳, 戚卉, 吴瑛洁, 等. 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿发病机制及黄斑水肿影响视功能的研究进展. 国际眼科杂志 2019;19(11):1888-1891

作者单位: (130000) 中国吉林省长春市, 吉林大学第二医院眼底病科

作者简介: 雍红芳, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 左玲, 博士, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病. Lingzuo@sina.com

收稿日期: 2019-03-12 修回日期: 2019-10-09

摘要

视网膜静脉阻塞(RVO)是一种常见的视网膜血管疾病,其继发的黄斑水肿(ME)是引起患者视力下降的主要原因。RVO继发ME的发病机制复杂,目前尚未充分阐明,有许多细胞和细胞因子参与其中,使进入和转出视网膜液体之间的平衡被打乱,进而形成ME。本文就RVO继发ME的发病机制以及ME影响视功能的机制展开综述。

关键词: 视网膜静脉阻塞; 黄斑水肿; 视功能; 细胞因子; 发病机制

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.11.17

Research progress on the pathogenesis of macular edema secondary to retinal vein occlusion and the effect of macular edema on visual function

Hong-Fang Yong, Hui Qi, Ying-Jie Wu, Qian-Qian Wu, Ling Zuo

The Second Hospital of Jilin University, Changchun 130000, Jilin Province, China

Correspondence to: Ling Zuo. The Second Hospital of Jilin University, Changchun 130000, Jilin Province, China. Lingzuo@sina.com

Received: 2019-03-12 Accepted: 2019-10-09

Abstract

• Retinal vein occlusion (RVO) is a common retinal vascular disease. Macular edema (ME) secondary to RVO is the main cause of visual impairment in patients. The mechanisms of ME secondary to RVO are intricate and have not yet been fully elucidated. Many cells and cytokines are involved in it, which disrupt the balance between fluid entry and exit in the retina. This review discusses the complex pathogenesis of ME associated

with RVO and the mechanisms by which ME affects visual function.

• **KEYWORDS:** retinal vein occlusion; macular edema; visual function; cytokines; mechanisms

Citation: Yong HF, Qi H, Wu YJ, et al. Research progress on the pathogenesis of macular edema secondary to retinal vein occlusion and the effect of macular edema on visual function. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(11):1888-1891

0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是仅次于糖尿病性视网膜病变(DR)导致视力丧失的第二大常见的视网膜血管疾病,总体患病率约为0.52%^[1]。RVO按阻塞发生的部位可分为视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)、半侧视网膜静脉阻塞(hemi-retinal vein occlusion, HRVO)和视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)。黄斑水肿(macular edema, ME)是导致RVO患者视力受损的重要原因,长期存在的ME可导致视网膜结构永久性的损伤,造成中心视力的不断下降,最终导致失明^[2]。但是RVO继发ME的发病机制目前仍未充分阐明,近年来,随着基础医学的发展,对RVO继发ME发病机制有了更进一步的认识。本文就RVO继发ME的发病机制以及ME影响视功能的机制进行综述。

1 RVO继发ME的发病机制

ME为黄斑区液体体积的异常增加。在生理条件下,液体进入和流出视网膜受到严格调节,使视网膜保持透明和相对脱水的状态。RVO是由于视网膜循环障碍,静脉迂曲扩张,沿静脉分布区域缺血、缺氧,造成视网膜组织和结构的损伤,使液体进入和流出之间的平衡被打乱,进而引起ME,其过程伴随多种复杂的细胞和细胞因子参与。

1.1 进入视网膜的液体增加

1.1.1 血-视网膜屏障的破坏 血-视网膜屏障(blood-retina barrier, BRB)包括内屏障(inner blood-retina barrier, iBRB)和外屏障(outer blood-retina barrier, oBRB),在控制液体和分子进入视网膜、维持视网膜内环境稳定方面起着非常重要的作用^[3]。iBRB主要由视网膜毛细血管内皮细胞和细胞间的紧密连接构成,星形胶质细胞、Müller细胞和周细胞也参与iBRB的构成,iBRB动态调节液体进入视网膜,在控制液体进入视网膜中起主要作用^[4-6]。oBRB由视网膜色素上皮细胞(retina pigment epithelium, RPE)及其细胞间的紧密连接构成,调节视网膜神经感觉层和脉络膜毛细血管网之间营养物质和离子的转运,而紧密连接作为oBRB的一个重要结构,选择性地阻滞物质在细胞间隙的转运,防止脉络膜血管丛中的大分子物质进入到视网

膜^[7-9]。RVO的发生是由于各种因素造成视网膜静脉血管发生阻塞,使得毛细血管静水压升高以及毛细血管无灌注和组织缺血,引起毛细血管内皮细胞受损,内皮细胞之间紧密连接的功能和结构完整性的丧失,破坏了iBRB,导致毛细血管的通透性增加,使液体渗漏到血管外积聚在黄斑区,而造成ME形成^[4,6,10]。RVO导致视网膜循环障碍,视网膜缺血、缺氧使RPE细胞结构和功能损害以及RPE细胞连接复合物的改变,造成oBRB损伤,引起视网膜内和视网膜下液体积聚,从而形成ME^[10-11]。

1.1.2 小胶质细胞的激活 小胶质细胞是视网膜固有的巨噬细胞,静息状态下的小胶质细胞呈分支状,分布于视网膜的内层,起免疫监控的作用,监视视网膜微环境的变化,RVO导致视网膜组织损伤、缺血缺氧,造成局部微环境改变,激活小胶质细胞,活化后的小胶质细胞转变为阿米巴状,移行至病灶区,增殖、释放炎性介质,引发炎症级联反应,导致血管通透性增加,BRB破坏,引起ME^[12-14]。

1.1.3 视网膜新生血管的生成 视网膜新生血管(retinal neovascularization, RNV)是RVO的病理改变之一,是机体对缺血缺氧做出的一种适应性代偿反应^[15]。RVO导致视网膜组织的缺血、缺氧以及血流对血管壁切应力的改变,引发炎症细胞在血管壁周围聚集,基底膜降解,内皮细胞激活、增殖、迁移,导致血管出芽并最终形成新生血管网。该过程受多种因子相互作用和调控,主要是促血管生成因子与抗血管生成因子之间的平衡被打破,而血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)被认为是起关键作用的促血管生成因子,可以特异性地作用于血管内皮细胞,破坏原有内皮细胞之间的连接,并且激活血管内皮细胞,促使血管内皮细胞的有丝分裂、移行和重建,诱导RNV生成^[16-17]。RNV的生成会导致BRB破坏,并且RNV本身结构和功能异常,血管壁通透性高,极易有渗出、出血等一系列病变,进而引起ME^[2,18]。

1.1.4 细胞因子的释放 在RVO发生时,视网膜静脉血液回流受阻,血管内压力升高,静脉受阻使毛细血管无灌注和组织缺血、缺氧,致使一些细胞因子释放,这些细胞因子参与ME的形成。RVO继发ME患者玻璃体腔内、房水中的VEGF浓度较正常人高,且VEGF已被证实与RVO继发ME的发生、发展有密切关系^[19]。VEGF参与RVO继发ME形成的机制主要包括以下几个方面:(1)由于视网膜灌注不足,视网膜氧分压降低,可激活缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1),诱导VEGF的过度表达,从而激活血管内皮细胞,使血管扩张,导致血管通透性的增加以及iBRB的破坏^[17,20-21]。(2)VEGF可以促进新生血管的形成,不仅引起iBRB破坏,而且新生血管本身可以使液体的渗漏增加。(3)当机体处于缺氧状态时,RPE细胞大量分泌VEGF,VEGF通过减少occludin紧密连接蛋白的表达,从而造成了oBRB的破坏^[22]。(4)VEGF还可以诱导一系列炎症因子表达,这可能进一步加重RVO-ME患者的炎症反应,使血管的渗漏增加^[21]。血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)是储存于血小板 α 颗粒中的一种碱性蛋白质,当血液凝固时由崩解的血小板释放出来并激活,并且受损的内皮细胞也可释放PDGF,它能促进新生血管的形成,有研究发现RVO患者房水中的PDGF-AA水平高于对照组,并且CRVO患者房水中PDGF-AA水平显著增加,认为PDGF-AA的水平与RVO患者视网膜缺血和ME的严重程度是

相关的^[23]。碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, b-FGF)是强有力的促血管生成剂,除了参与新生血管的生成外,也有研究发现它是白细胞募集的正调节因子,可增加血管通透性,在RVO继发ME患者的房水中,b-FGF的浓度升高^[24-25]。转化生长因子- β (transforming growth factor, TGF- β)参与新生血管的形成,其也可增加RPE的通透性,降低纤维连接蛋白的水平,造成BRB的破坏,促进ME形成^[25-26]。

在RVO继发ME中炎症过程是至关重要的,有研究者认为炎症过程可能是因为阻塞静脉的内皮细胞诱发视网膜微血管系统的慢性炎症,增加炎性介质的释放^[27],还有研究者认为炎症反应与动脉粥样硬化和凝血过程有关^[28],并且有许多研究结果显示RVO继发ME患者房水和玻璃体中的一些炎症因子水平升高^[20,23,25,29]。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)能够增加视网膜血管的通透性,促进VEGF的表达,导致眼内新生血管的形成,可以诱导内皮细胞死亡,破坏iBRB,还可以增加RPE通透性,有研究发现TNF- α 与RVO中视网膜缺血发展相关,但是否与ME的复发有关仍有争议^[23,30]。白介素-6(interleukin-6, IL-6)是一种重要的促炎症细胞因子,能够使内皮细胞的形态发生改变,提高血管的通透性,其可以直接或间接诱导各种其他炎症细胞因子的产生,通过诱导VEGF的表达来增加血管通透性和促进新生血管的生成,以利于形成ME^[1,31]。白介素-8(interleukin-8, IL-8)通过使内皮细胞间的紧密连接发生变化而损伤iBRB,增加血管通透性,促进ME^[27,32]。单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)可诱导活化单核细胞,趋化各种炎症因子和免疫反应相关因子,参与ME形成的过程,有研究发现内皮细胞的紧密连接受MCP-1的调节,缺血缺氧损伤内皮细胞紧密连接蛋白,造成iBRB的破坏,进而产生ME^[33]。

1.2 转出视网膜的液体减少

1.2.1 Müller细胞功能障碍 Müller细胞是贯穿于全层视网膜的大神经胶质细胞,是视网膜的结构骨架,其突起包绕在视网膜毛细血管周围,构成神经元和毛细血管之间的功能性联系,将血液中的营养物质传递到神经元,并将代谢废物排出,维持细胞外微环境的稳定^[34]。Müller细胞是介导视网膜水转运的主要细胞,其对水的跨膜转运主要依赖于细胞膜内的水通道蛋白(aquaporins, AQPs),在Müller细胞中主要表达AQP4^[35]。Müller细胞中的水转运多与钾离子转运密切相关,其细胞膜表达多种钾离子通道蛋白,其中与水转运有关的主要是钾通道中的Kir2.1和Kir4.1^[36]。在正常条件下,视网膜下空间及视网膜组织间积聚的液体主要通过Müller细胞表达的AQP4和RPE细胞表达的AQP1共同进行转运,水通道蛋白对水的跨膜转运与钾通道偶联,在Müller细胞中,Kir4.1钾通道与AQP4共定位,神经元兴奋后将代谢产生的水和钾离子释放至组织间隙,导致组织间隙的渗透压升高,在渗透压的驱动下Kir4.1钾通道将钾离子释放至视网膜毛细血管和玻璃体,并且通过AQP4同时将水也转运至视网膜毛细血管,保证视网膜组织间液体的排出,Kir2.1为仅向内介导钾电流通道,随着钾离子向细胞内摄入的同时水也向细胞内流动^[35-37]。视网膜缺血、缺氧会造成Müller细胞的功能障碍,导致视网膜对水的清除受损,引起细胞肿胀和组织间液体积聚,发生ME。

1.2.2 RPE 细胞的损害 RPE 是位于视网膜神经上皮层和脉络膜之间的单层上皮组织,RPE 细胞除了参与 oBRB 的构成外,在调节视网膜下间隙的液体量和感光细胞之间的离子环境中起着重要的作用,其表达的 AQP1 将视网膜的代谢产物及多余水分等从视网膜下腔中运送到脉络膜血管,对调节视网膜水、电解质的转运平衡以及正常视觉功能的维持中起着非常重要的作用^[38-39]。视网膜缺血缺氧会导致 RPE 功能障碍,使 AQP1 对水的转运障碍,进而引起视网膜组织间和视网膜下液体的积聚,造成 ME 形成^[40]。

2 RVO 继发 ME 影响视功能的机制

2.1 信号的接受障碍 光感受器主要的作用就是将光信号转换为电信号,即光刺激感光细胞使膜电位超极化,经化学突触将信号传递到双极细胞,双极细胞进而将信号处理后经化学突触传递到神经节细胞,神经节细胞将视觉信息编码为神经冲动传输到视觉中枢,光感受器细胞作为视觉中枢的始发站,如果出现损伤,将会影响整个视觉信息的传导。RVO 患者常伴有视网膜浅层火焰状出血,其伴发的 ME 可导致视网膜多层结构损害,以及 BRB 的破坏,可使血液成分、脂蛋白等物质渗出,随着渗出的进展,液体积聚在视网膜下,引起浆液性的视网膜脱离,造成外界膜(ELM)和光感受器内外节段的损伤,从而影响视力^[41-42]。由于血凝块的收缩牵拉,血细胞释放的铁离子的毒性作用以及含有高浓度脂蛋白的视网膜下液,多方面的原因可能造成光感受器的损伤、感光细胞的凋亡,导致视力不可逆的损伤^[43-44]。运用光学相干断层扫描(OCT)发现 RVO 继发 ME 的患者黄斑区视网膜光感受器的形态发生了改变,主要表现为外核层(ONL)、ELM、椭圆体带(EZ)、嵌合体带(IZ)的结构完整性破坏,其与 ME 消退后视力的预后密切相关^[45]。有研究发现 RVO 合并 ME 患者初诊时的视力和 ELM、EZ 的完整性是影响预后视力的关键因素,初诊时视力受损的程度与光感受器破坏的严重程度是相关的,初诊时视力越差,光感受器的损害越重,抗 VEGF 治疗后,预后视力越不好,而 OCT 图像中 ELM 或 EZ 的完整性决定了黄斑中心凹保存的光感受器层可以预测最终的最佳矫正视力(BCVA)^[46-47]。

2.2 信号的传导受损

2.2.1 视网膜内层神经元的损伤 视网膜由多层神经元细胞组成,属于高耗氧组织,对缺血缺氧非常敏感,RVO 由于视网膜血液循环障碍,可造成神经元不同程度的结构和功能损害。除了缺血引起视网膜内层神经元的损伤外,长期存在的 ME 也可导致视网膜内层神经元不可逆损伤,即使在 ME 消退后仍然存在^[48-49]。长期严重的 ME 可造成黄斑区组织的缺血缺氧,并且有许多炎性介质释放,引起 Müller 细胞的水肿坏死,而 Müller 细胞对视网膜起支持和营养作用,其损伤使其周围的神经节细胞、双极细胞和外层的光感受器细胞也受累变性,中心凹区域的光感受器细胞变性更为明显^[2]。ME 可引起视网膜神经元细胞外环境的变化,由于神经视网膜中各级神经元的轴突不具有髓鞘,因此受损的细胞外环境可能容易通过光感受器和双极细胞的无髓鞘轴突干扰神经转导,这种可能性尚未得到充分研究^[50]。

2.2.2 ME 本身导致光信号的传导障碍 ME 可以扰乱光信号的正常传导路径,因为 ME 引起视网膜肿胀,可导致中心凹视网膜厚度(central retinal thickness,CRT)增加,从

而造成传递到光感受器的光强度降低以及从光感受器到双极细胞的视觉信号转导受损,ME 也会导致视网膜透明度降低,引起视网膜的折射率发生变化以及光散射增加^[50]。有临床研究显示,CRT 越厚则视力越差,用抗 VEGF 药物治疗后 CRT 降低,视力也相应得到改善,这种视力的改善与 ME 的缓解有关^[51-52]。

3 总结

RVO 继发 ME 的发病机制复杂,有许多的细胞和细胞因子共同参与其中,其中最重要的是 BRB 的破坏,导致进入视网膜的液体增加,以及 Müller 细胞和 RPE 细胞的损伤,使得视网膜下空间和视网膜组织间液体的转运障碍,导致 ME 形成。VEGF、PDGF-AA、b-FGF、TGF-β、TNF-α、IL-6、IL-8、MCP-1 等细胞因子在 RVO 继发 ME 患者房水和玻璃体液中含量增加,它们通过对 BRB 和视网膜液体转运机制破坏,参与 ME 的形成。RVO 继发 ME 对视功能的影响主要是由于光感受器的损伤,视网膜内层神经元的损伤以及 ME 本身导致光信号的传导障碍三个方面的原因,ME 本身导致光信号的传导障碍通过抗 VEGF 治疗后视力可以改善,当造成光感受器和神经元的损伤时,预后视力就会很差。

参考文献

- 1 Li J, Paulus YM, Shuai Y, et al. New Developments in the Classification, Pathogenesis, Risk Factors, Natural History, and Treatment of Branch Retinal Vein Occlusion. *J Ophthalmol* 2017; 2017:4936924
- 2 Daruich A, Matet A, Moulin A, et al. Mechanisms of macular edema: Beyond the surface. *Prog Retin Eye Res* 2018;63:20-68
- 3 Cunha-Vaz JG. The blood-retinal barriers system. Basic concepts and clinical evaluation. *Exp Eye Res* 2004;78(3):715-721
- 4 Yao H, Wang T, Deng J, et al. The development of blood-retinal barrier during the interaction of astrocytes with vascular wall cells. *Neural Regen Res* 2014;9(10):1047-1054
- 5 Díaz-Coránguez M, Ramos C, Antonetti DA. The inner blood-retinal barrier: Cellular basis and development. *Vision Res* 2017;139:123-137
- 6 Klaassen I, Van Noorden CJF, Schlingemann RO. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. *Prog Retin Eye Res* 2013;34:19-48
- 7 Peng S, Gan G, Qiu C, et al. Engineering a blood-retinal barrier with human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium: transcriptome and functional analysis. *Stem Cells Transl Med* 2013;2(7):534-544
- 8 Obert E, Strauss R, Brandon C, et al. Targeting the tight junction protein, zonula occludens-1, with the connexin43 mimetic peptide, αCT1, reduces VEGF-dependent RPE pathophysiology. *J Mol Med (Berl)* 2017;95(5):535-552
- 9 Wortzel I, Seger R. The ERK Cascade: Distinct Functions within Various Subcellular Organelles. *Genes Cancer* 2011;2(3):195-209
- 10 Cunha-Vaz J. The Blood-Retinal Barrier in the Management of Retinal Disease: EURETINA Award Lecture. *Ophthalmologica* 2017;237(1):1-10
- 11 Andreadi C, Noble C, Patel B, et al. Regulation of MEK/ERK pathway output by subcellular localization of B-Raf. *Biochem Soc Trans* 2012;40(1):67-72
- 12 Gallina D, Zelinka CP, Cebulla CM, et al. Activation of glucocorticoid receptors in Müller glia is protective to retinal neurons and suppresses microglial reactivity. *Exp Neurol* 2015;273:114-125

- 13 Qi Y, Zhao M, Bai Y, *et al.* Retinal ischemia/reperfusion injury is mediated by Toll like receptor 4 activation of NLRP3 inflammasomes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(9):5466–5475
- 14 Kirkley KS, Popichak KA, Afzali MF, *et al.* Microglia amplify inflammatory activation of astrocytes in manganese neurotoxicity. *J Neuroinflammation* 2017;14(1):99
- 15 Fernández-Robredo P, Selvam S, Powner MB, *et al.* Neuropilin 1 Involvement in Choroidal and Retinal Neovascularisation. *PLoS One* 2017;12(1):e0169865
- 16 Ellenberg D, Azar DT, Hallak JA, *et al.* Novel aspects of corneal angiogenic and lymphangiogenic privilege. *Prog Retin Eye Res* 2010;29(3):208–248
- 17 Wang S, Ji LY, Li L, *et al.* Oxidative stress, autophagy and pyroptosis in the neovascularization of oxygen induced retinopathy in mice. *Mol Med Rep* 2018;19(2):927–934
- 18 Thorell MR, Goldhardt R. Update in the Management of Macular Edema Following Retinal Vein Occlusions. *Curr Ophthalmol Rep* 2016;4(1):38–47
- 19 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 edema and central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2009;88(6):646–651
- 20 Campochiaro PA. Molecular pathogenesis of retinal and choroidal vascular diseases. *Prog Retin Eye Res* 2015;49:67–81
- 21 Xia JP, Wang S, Zhang JS. The anti-inflammatory and anti-oxidative effects of conbercept in treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Biochem Biophys Res Commun* 2019;508(4):1264–1270
- 22 Cachafeiro M, Bemelmans AP, Samardzija M, *et al.* Hyperactivation of retina by light in mice leads to photoreceptor cell death mediated by VEGF and retinal pigment epithelium permeability. *Cell Death Dis* 2013;4(8):e781
- 23 Jung SH, Kim KA, Sohn SW, *et al.* Association of aqueous humor cytokines with the development of retinal ischemia and recurrent macular edema in retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(4):2290–2296
- 24 Zittermann SI, Issekutz AC. Basic fibroblast growth factor (bFGF, FGF-2) potentiates leukocyte recruitment to inflammation by enhancing endothelial adhesion molecule expression. *Am J Pathol* 2006;168:835–846
- 25 Feng J, Zhao T, Zhang Y, *et al.* Differences in aqueous concentrations of cytokines in macular edema secondary to branch and central retinal vein occlusion. *PLoS One* 2013;8(7):e68149
- 26 Tuuminen R, Loukovaara S. High intravitreal TGF- β 1 and MMP-9 levels in eyes with retinal vein occlusion. *Eye (Lond)* 2014;28(9):1095–1099
- 27 Funk M, Kriechbaum K, Prager F, *et al.* Intraocular concentrations of growth factors and cytokines in retinal vein occlusion and the effect of therapy with bevacizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(3):1025–1032
- 28 Deobhakta A, Chang LK. Inflammation in retinal vein occlusion. *Int J Inflam* 2013;2013(1):438412
- 29 Ascaso FJ, Huerva V, Grzybowski A. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Macular Edema Secondary to Retinal Vascular Diseases. *Mediators Inflamm* 2014;2014:1–6
- 30 Peng J, He F, Zhang C, *et al.* Protein kinase C- α signals P115RhoGEF phosphorylation and RhoA activation in TNF- α -induced mouse brain microvascular endothelial cell barrier dysfunction. *J Neuroinflammation* 2011;8(1):1–10
- 31 Noma H, Funatsu H, Mimura T. Changes of inflammatory factors after intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema with central retinal vein occlusion. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29(3):363–365
- 32 Yoshimura T, Sonoda KH, Sugahara M, *et al.* Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases. *PLoS One* 2009;4(12):e8158
- 33 Fonollosa A, Garciaarumi J, Santos E, *et al.* Vitreous levels of interleukine-8 and monocyte chemoattractant protein-1 in macular edema with branch retinal vein occlusion. *Eye* 2010;24(7):1284–1290
- 34 Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, *et al.* Müller cells in the healthy and diseased retina. *Prog Retin Eye Res* 2006;25:397–424
- 35 Pannicke T, Ivo Chao T, Reisenhofer M, *et al.* Comparative electrophysiology of retinal Müller glial cells – A survey on vertebrate species. *Glia* 2017;65(4):533–568
- 36 Reichenbach A, Wurm A, Pannicke T. Müller cells as players in retinal degeneration and edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(5):627–636
- 37 Baetz NW, Stamer WD, Yool AJ. Stimulation of aquaporin-mediated fluid transport by cyclic GMP in human retinal pigment epithelium *in vitro*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(4):2127–2132
- 38 Yu J, Chen C, Wang J, *et al.* *In vitro* effect of adenosine on the mRNA expression of Kir 2.1 and Kir 4.1 channels in rat retinal Müller cells at elevated hydrostatic pressure. *Exp Ther Med* 2012;3(4):617–620
- 39 Rizzolo LJ, Chen X, Weitzman M, *et al.* Analysis of the RPE transcriptome reveals dynamic changes during the development of the outer blood-retinal barrier. *Mol Vis* 2007;13:1259–1273
- 40 Baetz NW, Stamer WD, Yool AJ. Stimulation of aquaporin-mediated fluid transport by cyclic GMP in human retinal pigment epithelium *in vitro*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(4):2127–2132
- 41 Ota T, Tsujikawa A, Murakami T, *et al.* Subfoveal serous retinal detachment associated with extramacular branch retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 2013;7:237–241
- 42 Celik E, Doğan E, Turkoglu EB, *et al.* Serous retinal detachment in patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Arq Bras Oftalmol* 2016;79(1):9–11
- 43 Muraoka Y, Tsujikawa A, Murakami T, *et al.* Branch retinal vein occlusion-associated subretinal hemorrhage. *Jpn J Ophthalmol* 2013;57:275–282
- 44 Muraoka Y, Tsujikawa A, Takahashi A, *et al.* Foveal damage due to subfoveal hemorrhage associated with branch retinal vein occlusion. *PLoS One* 2015;10:e0144894
- 45 Chatziralli I, Theodosiadis 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
- 46 Liu H, Li S, Zhang Z, *et al.* Predicting the visual acuity for retinal vein occlusion after ranibizumab therapy with an original ranking for macular microstructure. *Exp Ther Med* 2018;15(1):890–896
- 47 Kang HM, Chung EJ, Kim YM, *et al.* Spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) patterns and response to intravitreal bevacizumab therapy in macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251(2):501–508
- 48 Ota M, Tsujikawa A, Kita M, *et al.* Integrity of foveal photoreceptor layer in central retinal vein occlusion. *Retina* 2008;28(10):1502–1508
- 49 Khayat M, Williams M, Lois N. Ischemic Retinal Vein Occlusion; characterizing the more severe spectrum of retinal vein occlusion. *Surv Ophthalmol* 2018;63(6):816–850
- 50 Iijima H. Mechanisms of vision loss in eyes with macular edema associated with retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol* 2018;62(3):265–273
- 51 Jumper JM, Dugel PU, Chen S, *et al.* Anti-VEGF treatment of macular edema associated with retinal vein occlusion: patterns of use and effectiveness in clinical practice (ECHO study report 2). *Clin Ophthalmol* 2018;12:621–629
- 52 Bhisitkul RB, Campochiaro PA, Shapiro H, *et al.* Predictive value in retinal vein occlusions of early versus late or incomplete ranibizumab response defined by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2013;120(5):1057–1063