

视网膜静脉阻塞发生发展的眼部生物标记物研究进展

张钟月¹, 刘小虎², 王丽萍², 肖建强², 王国平^{1,2}

引用: 张钟月, 刘小虎, 王丽萍, 等. 视网膜静脉阻塞发生发展的眼部生物标记物研究进展. 国际眼科杂志 2022; 22(12): 2005-2009

作者单位:¹(610075) 中国四川省成都市, 成都中医药大学;
²(610084) 中国四川省成都市, 成都中医大银海眼科医院

作者简介: 张钟月, 在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 玻璃体、视网膜疾病。

通讯作者: 王国平, 毕业于第四军医大学, 硕士, 副主任医师, 副教授, 研究方向: 玻璃体、视网膜疾病. 13618188823@qq.com

收稿日期: 2022-01-26 修回日期: 2022-11-10

摘要

视网膜静脉阻塞(RVO)是仅次于糖尿病视网膜病变(DR)的第二大常见的视网膜血管性疾病。近年研究陆续发现,一些眼部辅助检查得到的指标或征象可预示疾病的发生发展及视力结局,我们称之为眼部生物标记物(biomarker),如视网膜内层结构紊乱(DRIL)、急性黄斑旁中心中层视网膜病变(PAMM)、突出的中界膜征(p-MLM)、视网膜内高反射灶(HRF)、视网膜下液(SRF)、椭圆体带(EZ)、外界膜(ELM)及浅表毛细血管丛(SCP)与深层毛细血管丛(DCP)等。本文就RVO的眼部生物标记物进行综述,希望通过这些指标从多维度观察RVO的发生及发展,对RVO预后判断提供指导,更全面地认识该疾病,并避免严重的视力结局。

关键词: 视网膜静脉阻塞; 眼部生物标记物; 光学相干断层成像; 缺血; 视力

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.12.14

Research progress on ocular biomarkers for the occurrence and progression of retinal vein occlusion

Zhong-Yue Zhang¹, Xiao-Hu Liu², Li-Ping Wang², Jian-Qiang Xiao², Guo-Ping Wang^{1,2}

¹Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China; ²Ineye Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610084, Sichuan Province, China

Correspondence to: Guo - Ping Wang. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China; Ineye Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610084, Sichuan Province, China. 13618188823@qq.com

Received: 2022-01-26 Accepted: 2022-11-10

Abstract

• The second most prevalent retinal vascular disease after diabetic retinopathy (DR) is retinal vein occlusion (RVO).

Ocular biomarkers, including disorganization of retinal inner layers (DRIL), paracentral acute middle maculopathy (PAMM), prominent middle limiting membrane (p-MLM), hyperreflective foci (HRF), subretinal fluid (SRF), ellipsoid zone (EZ), external limiting membrane (ELM), superficial capillary plexus (SCP), and deep capillary plexus (DCP), etc., are indicators or signs derived from auxiliary examinations that can anticipate the onset and progression of diseases as well as the final visual outcome, according to research published in recent years. In our study, we evaluated the ocular biomarkers of RVO in the hopes that these markers would offer a multifaceted picture of the onset and development of RVO, assist in determining the prognosis of RVO, provide a more thorough understanding of the disease and avoid the severe vision impairment of RVO.

• **KEYWORDS:** retinal vein occlusion; ocular biomarkers; optical coherence tomography; ischemia; visual acuity

Citation: Zhang ZY, Liu XH, Wang LP, et al. Research progress on ocular biomarkers for the occurrence and progression of retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022; 22(12): 2005-2009

0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是第二大视网膜血管疾病,可引起黄斑水肿、视网膜新生血管、虹膜新生血管和玻璃体积血等并发症,导致不良的视力结局^[1]。根据静脉阻塞发生部位的不同,可分为视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)、半侧中央静脉阻塞(hemicentral retinal vein occlusion, HCRVO)、分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)。既往对RVO发病的相关危险因素,如高血压症、青光眼、心血管疾病等^[2-3]已经做了较详尽的研究。近年RVO及其危险因素的生物标志物成为新的研究热点。除了既往研究较多的全身生物标志物外,眼部及眼部辅助检查得到的指标或征象也逐渐引起重视。这些眼部生物标志物可以一定程度地预测RVO的发生及发展。因此,本文从RVO的眼部生物标志物入手,进行简要概括整理,以期能为RVO的临床防治工作拓宽思路。

1 眼部辅助检查

目前,除了眼底荧光素血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA),不断革新的光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)及光学相干断层血流成像(optical coherence tomographic angiography, OCTA)技术也可以准确、便捷地评估视网膜缺血并识别后期并发症的发生风险^[4]。OCT及OCTA作为一种非侵入、不接触、无损伤的新技术,现已在临床广为开展,其优势在于可细致观察视网膜各层结构,且随访观察及监测方便。OCT还可以

显示外界膜和光感受器的存在和完整性,这可以作为评估RVO治疗中视力预后的指标^[5]。OCTA可实现无创性分层、可视化视网膜和脉络膜微血管系统^[6]。近年来,已有许多研究关注于OCT及OCTA形态学特征与视力之间的关联性,并强调这些形态学特征作为潜在生物标志物的重要性^[4]。

2 眼部及辅助检查相关生物标志物

2.1 视网膜内层结构紊乱

视网膜内层结构紊乱(disorganization of retinal inner layers, DRIL)指不能识别神经节细胞-内丛状层复合体及内核层和外丛状层之间的分界^[7]。DRIL代表视网膜内层细胞的紊乱或破坏,其被认为与视网膜无长突细胞、双极细胞和水平细胞的突触连接被破坏的区域有关^[8]。Goker等^[9]研究表明,DRIL范围越大,中心凹无血管区(foveal avascular zone, FAZ)面积越大,浅表毛细血管丛(superficial capillary plexus, SCP)与深层毛细血管丛(deep capillary plexus, DCP)的血管密度降低,认为DRIL可能与毛细血管缺血有关。目前,DRIL已被证实是糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)重要的生物标志物,可预测视力结局^[10]。Babiuch等^[7]对147眼未经治疗的视网膜静脉阻塞性黄斑水肿(retinal vein occlusion macular edema, RVO-ME)患者进行治疗干预及回顾性分析,研究结果显示DRIL可作为预测RVO-ME患者基线视力和治疗期间视力变化的生物标记物。Berry等^[11]对25例初次诊断为CRVO且随访时间 $\geq 1a$ 的患者进行回顾性分析,发现DRIL的严重程度与视力结局相关,且在随访中预测了严重的视力结局,表明DRIL可作为生物标志物预测CRVO的视力结局。另有研究发现,基线时超广角眼底荧光素血管造影(ultra-wide-angle fundus fluorescein angiography, UWFFA)的缺血特征可预测最终随访时DRIL发展的程度^[11,11]。Mimouni等^[8]对136眼RVO-ME患者进行回顾性分析,发现DRIL的程度与治疗前后最佳矫正视力相关,认为DRIL可作为RVO-ME的生物标志物,且根据DRIL的变化为患者提供更个性化的治疗方案。Yu等^[12]回顾性评估了30眼BRVO患者发现,DRIL可作为生物标志物预测急性、初次治疗BRVO的视力变化。Goker等^[9]研究表明,DRIL程度与毛细血管无灌注区域密切相关,可作为RVO缺血的相关生物标志物。Wang等^[13]对31例RVO患者进行前瞻性研究发现,DRIL与RVO患者的对比敏感度及视力下降有关,是关于视觉功能的一个重要影像学特征。

DRIL作为OCT上显著的异常征象,常与毛细血管无灌注和缺血及黄斑水肿的发生具有相关性,DRIL的程度和范围可作为视网膜毛细血管缺血的标志物^[9]。对于RVO,DRIL是一个可靠的生物标志物,评估治疗效果,预示视力结局,以便为患者提供更个性化的治疗方案及指导。

2.2 急性黄斑旁中心中层视网膜病变和突出的中界膜征

急性黄斑旁中心中层视网膜病变(paracentral acute middle maculopathy, PAMM)是突发的视网膜黄斑区片状灰白病变,是多种血管性疾病在眼底的一种临床表现,由Sarraf等于2013年首次报道。PAMM在OCT上表现为多发内丛状层和内核层的高反射条带,随后内核层变薄^[14-15]。因为内核层的供氧来自中层毛细血管丛(middle capillary plexus, MCP)和DCP, PAMM的病理生理学被认为是深层毛细血管网低灌注或缺血^[15]。Duan等^[15]和

Chu等^[16]研究也表明, PAMM与MCP和DCP血流信号减少有关。Rahimy等^[17]回顾性分析表明, PAMM与局灶性的视力损伤有关。

因MCP及DCP缺血导致内核层萎缩,可出现突出的中界膜征(prominent middle limiting membrane, p-MLM)。p-MLM在OCT中表现为位于外丛状层的高反射线,是急性视网膜缺血性损伤的一个新征象^[18]。研究发现, p-MLM的超反射线通常是连续的^[15,19]。Ko等^[20]对50例CRVO患者进行回顾性分析,发现出现p-MLM征象的患者缺血性CRVO的发生率较高,表明p-MLM可作为视网膜缺血损伤的一个生物标志物。Browning等^[21]对39例急性CRVO患者进行随访和研究,认为p-MLM可由PAMM转变而来,两者均是CRVO视网膜缺血的轻度体征。Zhang等^[19]对555例RVO患者和252例视网膜中央动脉阻塞(retinal artery occlusion, RAO)患者进行回顾性观察研究发现, PAMM和p-MLM是视网膜缺血的生物标志物,且RAO患者PAMM和p-MLM的发生率相对高于RVO患者。

PAMM目前已经作为一种标志物用来预测RVO视网膜缺血区域的发展。p-MLM在临床和科研方面的运用也越来越多,间接反映视网膜MCP及DCP的缺血,可预测视网膜缺血性疾病的发生发展。PAMM和p-MLM可能代表较轻的缺血,并促使完善全面细致的检查,以防止疾病的进一步发展。同时,利用PAMM和p-MLM在RVO早期识别急性视网膜内层缺血区域,有助于预测这些患者的最终视力结果。

2.3 视网膜内高反射灶和视网膜下液

视网膜内高反射灶(hyper reflective foci, HRF)是指在OCT图像中可以见到的一些独立、局灶性点状病灶,其反射率等同或高于视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)层。HRF起源尚不明确,既往研究提示其可能是脂蛋白溢出、炎性环境下的小胶质细胞或迁移的RPE细胞^[22-23]。视网膜下液(subretinal fluid, SRF)是指位于视网膜神经上皮及色素上皮之间的液体。SRF的存在与视网膜感光度有关^[24]。HRF和SRF在糖尿病视网膜病变(DR)中已被证实是间接炎症生物标志物^[25]。2009年, Bolz等^[26]首次在RVO的OCT上发现高反射灶, Hasegawa等在2015年发现高反射线^[27]。既往多项研究结果表明,不同位置和基线时的高反射灶和高反射线最终最佳矫正视力具有相关性, Mo等^[28]研究发现视网膜外层HRF的基线数与缺血型CRVO、非缺血型CRVO和BRVO的不良视力结局相关,表明视网膜外层HRF是最终视力结局较差的生物标志物。Shi等^[29]研究表明, HRF和SRF可作为RVO影像中视网膜炎症相关的生物标志物。

视网膜神经上皮层和RPE平行位置对视力极其重要。SRF的存在可能是RPE的功能障碍或损伤,提示血-视网膜屏障(blood retinal barrier, BRB)的破坏。长期存在的SRF使视网膜神经上皮和色素上皮分开,光感受器细胞受损,导致视力损伤。OCT上SRF的面积可以直观地呈现疾病的变化,为治疗及预后提供指导。

2.4 椭圆体带和外界膜

椭圆体带(ellipsoid zone, EZ)、外界膜(external limiting membrane, ELM)的连续性与完整性,与光感受器细胞的完整性及Müller细胞胞体的形态学改变有关。EZ是光感受器细胞线粒体富集位置,具有能量代谢的作用,因为此处富含线粒体组织,所以在OCT上

呈现高反射信号。ELM 是光感受器细胞和 Müller 细胞连接点构成的平面,可能与细胞间信号传导和屏障限制有关。在一些眼底外科手术中,光感受器细胞层完整性与光感受器外节长度可作为预测术后最终最佳矫正视力的有效因素^[30-31]。OCT 中 ELM 到 EZ 的距离及 EZ 到 RPE 层的距离分别被定义为光感受器内节(inner segment, IS)及外节(outer segment, OS)厚度。针对 RVO, Hasegawa 等^[32]对 59 眼 BRVO 患者进行的回顾性分析表明, OCT 中存在高反射性垂直线与 ELM 的完整性有关。Shin 等^[33]和 Ota 等^[34]研究认为, EZ 与 RVO-ME 最终视力密切相关。结合目前已有的研究, OCT 图像上 ELM 及 EZ 的完整性与 IS/OS 的完整性密切相关,与视力预后显著相关^[35-37]。所以可以认为, ELM 及 EZ 的完整性均可被评估为 OCT 衍生的视力标志物。

2.5 视网膜神经血管单元和神经节细胞复合体 视网膜神经血管单元为视网膜神经元、神经胶质细胞和血管内皮细胞、Müller 细胞之间的功能单位,在维持视网膜代谢活动平衡中起到关键作用。神经节细胞复合体由神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)、神经节细胞层(ganglion cell layer, GCL)和内丛状层(inner plexiform layer, IPL)构成,其厚度变化与视网膜 GCL 的状况具有相关性。目前神经节细胞复合体这一概念在 DR 中研究与应用较多。van de Kreeke 等^[38]研究发现,神经节细胞复合体的变薄与 DR 疾病进程有关。针对 RVO,目前相关研究还较少。Inagaki 等^[39]进行的动物实验发现,抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)治疗后神经节细胞复合体变厚,视网膜病理情况好转。

视网膜神经血管单元通过缺氧诱导因子的表达受到缺氧反应的严格调节^[40]。针对 RVO,缺氧导致 VEGF 过度表达,可导致玻璃体出血和新生血管性青光眼。Inagaki 等^[39]进行的动物实验也反映出抗 VEGF 治疗前后神经节细胞复合体厚度的变化。国内已有研究表明,神经节细胞对视网膜缺血更为敏感。推测神经节细胞复合体的厚度与视网膜缺血相关,可作为视网膜缺血的生物标志,预示疾病的转归。在治疗方面,保护神经对预防和管理视网膜缺血性疾病也至关重要。

2.6 中央黄斑厚度 中央黄斑厚度(central macular thickness, CMT)常被用于 RVO 患者在玻璃体内注射抗 VEGF 药物治疗后的疗效评估。Lashay 等^[41]进行的一项系统评价和荟萃分析中,以视力和黄斑厚度作为注药后疗效评估标准,与安慰剂或激光治疗相比,发现抗 VEGF 治疗可提供显著的视网膜结构和功能改善, CMT 和视力有所改善。Chen 等^[42]回顾性分析了 134 眼 RVO 患者发现,针对抗 VEGF 治疗的 RVO 患者,较大的黄斑厚度波动与较差的视力有关,表明黄斑厚度波动(除绝对黄斑厚度)可能是视力预后的生物标志物。同时,研究发现, CMT 增加和视网膜外层结构破坏与 DCP 缺血严重程度增加相关,并最终导致黄斑水肿^[43]。视网膜血流信号减少、黄斑水肿均与视力下降密切相关。所以 CMT 不仅可以作为 RVO 治疗后疗效的评估指标,还预示着视网膜的缺血程度与视力结局。

2.7 SCP 和 DCP 及深-浅层血流比 视网膜内部是由排列在不同轴位的浅、中、深毛细血管丛组成的复杂血管网络所滋养的。SCP 与 DCP 血流信号的变化均可直接显示视网膜缺血的变化。此外,与 SCP 相比, DCP 的血管结构

与主静脉直接相连,且缺乏血管平滑肌,使得 DCP 更容易受到 RVO 和随后低灌注的血流动力学干扰。DCP 给位于内核层(inner nuclear layer, INL)和外丛状层(outer plexiform layer, OPL)之间的包含传递光感受器视觉信号的神经元突触提供营养,故低灌注的 DCP 可以损害视觉功能^[43]。深-浅层血流比(deep-superficial flow ratio, DSFR)代表 DCP 对 SCP 的相对损伤,在 BRVO 伴难治性黄斑水肿该值降低。Yeung 等^[44]研究表明, DSFR 与视网膜分支静脉阻塞黄斑水肿(branch retinal vein occlusion macular edema, BRVO-ME)治疗效果相关,可能是 BRVO 疗效的一个生物标志物。

目前认为 RVO-ME 的发生机制是因为缺血或炎症导致的 BRB 破坏^[45]。在 RVO 中,当 SCP 渗漏增加超过 DCP 的排液能力时,可能会出现黄斑水肿^[44]。黄斑水肿与视网膜缺血及视力预后显著相关。此外,若 SCP 和 DCP 发生缺血,其在 OCT 上也会产生相应的异常征象,如 PAMM 或 p-MLM 等,这些缺血的异常征象也与视力相关。DSFR 可以作为一个疗效相关指标,反映缺血改善的情况。SCP、DCP、DSFR 作为生物标记物,可提供许多优势与研究方向。

2.8 房水生物因子 房水中检测出的某些成分可作为 RVO 的生物标志物。Kim 等^[46]分析的 50 眼 BRVO 患者中,血管生成素样 4(angiotensin-like 4, ANGPTL4)水溶液水平与 BRVO-ME 高度相关,提示 ANGPTL4 可作为视网膜缺血病变的候选生物标志物和治疗靶点。ANGPTL4 与 VEGF 类似,其表达由缺血缺氧诱导,在促进血管生成方面起着重要作用。Guo 等^[47]前瞻性研究分析了 41 例 RVO 患者,发现患者房水中脑信号蛋白 3A(semaphorin 3A, SEMA3A)增加。SEMA3A 在视网膜缺血时分泌,并参与破坏视网膜屏障功能,且 SEMA3A 的增加与视网膜中央厚度(central retinal thickness, CRT)呈正相关,与神经节细胞-内丛状层(ganglion cell-inner plexiform layer, GC-IPL)厚度呈负相关,可作为 RVO-ME 及视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)损伤严重程度的生物标志物。Koban 等^[48]研究表明, CRVO 患者房水中脂质卡林-2(lipocalin-2, LCN2)的浓度增加。LCN2 又称中性粒细胞膜脂酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL),参与炎症和代谢稳态的调节。LCN2 可能参与 CRVO 的并发症的发生。上述研究结果提示, RVO 的临床诊断和治疗中可以提取适当房水进行细胞学分析,验证其与 RVO 的相关性,作为评估 RVO 严重程度、视力发展的一个有效生物标志物。

2.9 玻璃体蛋白质 近年关于 RVO 玻璃体的蛋白质组学分析发现,某些蛋白质可作为 RVO 潜在的生物标志物。Reich 等^[49]分析了 68 个玻璃体样本(44 个来自 RVO 患者, 24 个来自蚊子症患者),发现丛生蛋白(clusterin)、补体 C3、Igλ 样多肽 5(Ig lambda-like polypeptide 5, IGLL5)、旋光蛋白(opticin)和玻连蛋白(vitronectin)均升高,这些蛋白均与缺血缺氧诱导细胞死亡引起的炎症过程有关,研究表明这些蛋白质可作为 RVO 诱导的发病机制的潜在生物标志物。Dacheva 等^[50]分析了 15 例 BRVO 患者,发现丛生蛋白、补体 C3、前列腺素-H2 D-异构酶(prostaglandin-H2 D-isomerase)和玻连蛋白的表达均显著上调,旋光蛋白下调。Bertelmann 等^[51]研究也表明玻璃体内纤溶酶原的活性可作为 BRB 破坏严重程度的生物标志物。

针对 RVO 玻璃体蛋白质组学分析,其意义同房水中的相关标志物类似。作为 RVO 病理生理学相关的潜在生物标志物,其对 RVO 的发生发展及转归有重要意义。房水和玻璃体的蛋白质组学分析是在结合 RVO 的病理生理的基础上,为 RVO 的诊断和疾病监测提供了新的思路与思考,可能对 RVO 未来的诊断或治疗方法有所帮助。

2.10 视网膜血氧饱和度 一些眼病患者的氧代谢与正常人存在差异。RVO 导致视网膜缺血、缺氧,并刺激 VEGF 的形成,引起黄斑水肿和新生血管。视网膜血氧饱和度的测定可以作为一个有效的工具,有助于评估和测量静脉闭塞的严重程度和视网膜缺血的程度,预测视力转归。Jeppesen 等^[52]对 91 例 CRVO 患者进行视网膜血氧饱和度测定,研究其与视力的相关性,结果显示 CRVO 患者的最佳矫正视力与动脉血氧饱和度呈负相关,与静脉血氧饱和度呈正相关。Stefánsson 等^[53-54]回顾分析了几种眼部和脑部疾病的生物标志物,发现视网膜血氧饱和度可以作为缺血性视网膜疾病存在及其严重程度的生物标志物。目前已有的研究结果提示,视网膜血氧饱和度在 RVO 中(尤其是 CRVO 中),血氧测定的缺氧与毛细血管无灌注及疾病严重程度有显著相关性。

3 小结与展望

RVO 发病机制复杂,且尚未完全明确。目前认为多种眼部或全身因素共同致病,短眼轴、高眼压、青光眼和高血压病、糖尿病、动脉粥样硬化等均与本病的发病相关^[55-56]。RVO 作为第二大视网膜血管病变,近年发病率逐渐上升。眼部生物标志物,如 DRIL、p-MLM、PAMM、HRF/SRF、ELM/EZ、黄斑厚度等,均可在辅助检查中得到,预示视力结局;房水、玻璃体蛋白质、DSFR、视网膜血氧饱和度等可以一定程度反映 RVO 的疗效和并发症;以上征象均可在一定程度上提示和预示疾病的发生发展。

除了本文提及的生物标志物,RVO 潜在的生物标志物还有许多尚未明确,需要科研团队及临床医师进行大样本研究和大数据分析,以期关于 RVO 的潜在生物标志物研究方面有所进展,从而提前发现 RVO 的发生发展,降低 RVO 的发生率,延缓疾病进展,避免严重的视力结局,达到临床防治的最佳效果。

参考文献

- 1 Tan CS, Li KZ, Sadda SR. Wide-field angiography in retinal vein occlusions. *Int J Retin Vitreol* 2019; 5(1): 18
- 2 Ip M, Hendrick A. Retinal vein occlusion review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2018; 7(1): 40-45
- 3 Kolar P. Risk factors for central and branch retinal vein occlusion: a meta-analysis of published clinical data. *J Ophthalmol* 2014; 2014: 724780
- 4 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). *Ophthalmologica* 2019; 242(3): 123-162
- 5 Jonas JB, Monés J, Glacet-Bernard A, et al. Retinal vein occlusions. *Dev Ophthalmol* 2017; 58: 139-167
- 6 Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, et al. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res* 2018; 64: 1-55
- 7 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

- 8 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
- 9 Goker YS, Atlgan CU, Tekin K, et al. Association between disorganization of the retinal inner layers and capillary nonperfusion area in patients with retinal vein occlusion. *Arq Bras Oftalmol* 2020; 83(6): 497-504
- 10 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
- 11 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
- 12 Yu JJ, Thomas AS, Berry D, et al. Association of retinal inner layer disorganization with ultra-widefield fluorescein angiographic features and visual acuity in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2019; 50(6): 354-364
- 13 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
- 14 Sarraf D, Rahimy E, Fawzi AA, et al. Paracentral acute middle maculopathy: a new variant of acute macular neuroretinopathy associated with retinal capillary ischemia. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131(10): 1275-1287
- 15 Duan JL, Li MH, Wu ZF, et al. Total venous nature of retinal deep capillary plexus inferred by continuity of prominent middle limiting membrane sign in optical coherence tomography. *PLoS One* 2021; 16(9): e0257698
- 16 Chu S, Nesper PL, Soetikno BT, et al. Projection-resolved OCT angiography of microvascular changes in paracentral acute middle maculopathy and acute macular neuroretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59(7): 2913-2922
- 17 Rahimy E, Sarraf D, Dollin ML, et al. Paracentral acute middle maculopathy in nonischemic central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2014; 158(2): 372-380. e1
- 18 Chu YK, Hong YT, Byeon SH, et al. In vivo detection of acute ischemic damages in retinal arterial occlusion with optical coherence tomography: a "prominent middle limiting membrane sign". *Retina* 2013; 33(10): 2110-2117
- 19 Zhang ZW, Jiang YJ, Huang XL, et al. Clinical characteristics of paracentral acute middle maculopathy in eyes with retinal vascular occlusion diseases in Chinese patients. *J Ophthalmol* 2021; 2021: 8867570
- 20 Ko J, Kwon OW, Byeon SH. Optical coherence tomography predicts visual outcome in acute central retinal vein occlusion. *Retina* 2014; 34(6): 1132-1141
- 21 Browning DJ, Punjabi OS, Lee C. Assessment of ischemia in acute central retinal vein occlusion from inner retinal reflectivity on spectral domain optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol* 2017; 11: 71-79
- 22 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
- 23 Coscas G, De Benedetto U, Coscas F, et al. Hyperreflective dots: a new spectral-domain optical coherence tomography entity for follow-up and prognosis in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2013; 229(1): 32-37
- 24 Vujosevic S, Torresin T, Berton M, et al. Diabetic macular edema with and without subfoveal neuroretinal detachment: two different morphologic and functional entities. *Am J Ophthalmol* 2017; 181: 149-155
- 25 Panozzo G, Cicinelli MV, Augustin AJ, et al. An optical coherence tomography-based grading of diabetic maculopathy proposed by an

- international expert panel; the European School for Advanced Studies in Ophthalmology classification. *Eur J Ophthalmol* 2020; 30(1): 8–18
- 26 Bolz M, Schmidt – Erfurth U, Deak G, *et al.* Optical coherence tomographic hyperreflective foci; a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009; 116(5): 914–920
- 27 Lee H, Lee J, Chung H, *et al.* Baseline spectral domain optical coherence tomographic hyperreflective foci as a predictor of visual outcome and recurrence for central serous chorioretinopathy. *Retina* 2016; 36(7): 1372–1380
- 28 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
- 29 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
- 30 Maurizio M, Emilia M, Francesca R, *et al.* Microstructural macular changes after pars Plana vitrectomy for primary rhegmatogenous retinal detachment. *Ophthalmologica* 2021; 244(6): 551–559
- 31 Joe SG, Kim YJ, Chae JB, *et al.* Structural recovery of the detached macula after retinal detachment repair as assessed by optical coherence tomography. *Korean J Ophthalmol* 2013; 27(3): 178–185
- 32 Hasegawa T, Masuda N, Ogata N. Highly reflective line in optical coherence tomography images of eyes with macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2015; 159(5): 925–933. e1
- 33 Shin HJ, Chung H, Kim HC. Association between integrity of foveal photoreceptor layer and visual outcome in retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2011; 89(1): e35–e40
- 34 Ota M, Tsujikawa A, Murakami T, *et al.* Foveal photoreceptor layer in eyes with persistent cystoid macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2008; 145(2): 273–280
- 35 Yamaike N, Tsujikawa A, Ota M, *et al.* Three-dimensional imaging of cystoid macular edema in retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2008; 115(2): 355–362. e2
- 36 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
- 37 Hasegawa T, Ueda T, Okamoto M, *et al.* Presence of foveal bulge in optical coherence tomographic images in eyes with macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2014; 157(2): 390–396. e1
- 38 van de Kreeke JA, Darma S, Chan Pin Yin JMPL, *et al.* The spatial relation of diabetic retinal neurodegeneration with diabetic retinopathy. *PLoS One* 2020; 15(4): e0231552
- 39 Inagaki S, Shimazawa M, Otsu W, *et al.* Creation of retinal vein occlusion model in Cynomolgus monkeys and determination of its pathological features. *Curr Neurovasc Res* 2021; 18(1): 123–133
- 40 Kurihara T. Development and pathological changes of neurovascular unit regulated by hypoxia response in the retina. *Prog Brain Res* 2016; 225: 201–211
- 41 Lashay A, Riazi – Esfahani H, Mirghorbani M, *et al.* Intravitreal medications for retinal vein occlusion: systematic review and meta – analysis. *J Ophthalmic Vis Res* 2019; 14(3): 336–366
- 42 Chen AX, Greenlee TE, Conti TF, *et al.* Fluctuations in macular thickness in patients with retinal vein occlusion treated with anti – vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmol Retina* 2020; 4(12): 1158–1169
- 43 Moussa M, Leila M, Bessa AS, *et al.* Grading of macular perfusion in retinal vein occlusion using en – face swept – source optical coherence tomography angiography: a retrospective observational case series. *BMC Ophthalmol* 2019; 19(1): 127
- 44 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
- 45 Noma H, Yasuda K, Shimura M. Cytokines and the pathogenesis of macular edema in branch retinal vein occlusion. *J Ophthalmol* 2019; 2019: 5185128
- 46 Kim JH, Shin JP, Kim IT, *et al.* Aqueous angiopoietin – like 4 levels correlate with nonperfusion area and macular edema in branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57(1): 6–11
- 47 Guo SX, Ren JW, Li ZL, *et al.* Aqueous semaphorin 3A level correlates with retinal macular oedema and ganglion cell degeneration in patients with retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2019; 97(3): 273–278
- 48 Koban Y, Sahin S, Boy F, *et al.* Elevated lipocalin – 2 level in aqueous humor of patients with central retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol* 2019; 39(5): 981–986
- 49 Reich M, Dacheva I, Nobl M, *et al.* Proteomic analysis of vitreous humor in retinal vein occlusion. *PLoS One* 2016; 11(6): e0158001
- 50 Dacheva I, Reich M, Nobl M, *et al.* Proteome analysis of undiluted vitreous humor in patients with branch retinal vein occlusion. *Ophthalmologie* 2018; 115(3): 203–215
- 51 Bertelmann T, Stief T, Sekundo W, *et al.* Intravitreal fibrinolysis and retinal vein occlusion. *Ophthalmologie* 2015; 112(2): 155–161
- 52 Jeppesen SK, Bek T. Retinal oxygen saturation correlates with visual acuity but does not predict outcome after anti – VEGF treatment in central retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(5): 2498–2502
- 53 Stefánsson E, Olafsdóttir OB, Einarsdóttir AB, *et al.* Retinal oximetry discovers novel biomarkers in retinal and brain diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(6): BIO227–BIO233
- 54 Stefánsson E, Olafsdóttir OB, Eliasdóttir TS, *et al.* Retinal oximetry: metabolic imaging for diseases of the retina and brain. *Prog Retin Eye Res* 2019; 70: 1–22
- 55 Yilmaz T, Yilmaz A. Altered platelet morphological parameters in patients with retinal vein occlusion. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20(10): 1934–1939
- 56 Napal JJ, Neila S, Pérez – Montes R, *et al.* The role of coagulation disorders in patients with retinal vein occlusion. *QJM* 2016; 109(2): 97–102