

视网膜静脉阻塞机制及危险因素研究进展

李水, 杨华静, 代家乐, 陈建斌

引用: 李水, 杨华静, 代家乐, 等. 视网膜静脉阻塞机制及危险因素研究进展. 国际眼科杂志, 2024, 24(1): 72-76.

作者单位: (430030) 中国湖北省武汉市, 华中科技大学同济医学院附属同济医院眼科

作者简介: 李水, 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 陈建斌, 男, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病. chenjb@tjh.tjmu.edu.cn

收稿日期: 2023-09-18 修回日期: 2023-11-24

摘要

视网膜静脉阻塞(RVO)是第二大视网膜血管疾病,其病理生理机制复杂,除血管机械压迫外,炎症和内皮素也都被证实参与RVO的发病,但具体机制尚不明确。既往文献证明高血压、糖尿病和血脂异常是老年人群中最常见的危险因素,而近期研究发现凝血异常和血液流变学异常在50岁以下人群中更为常见。眼部危险因素也越来越受到重视,包括青光眼、高矫正眼压及眼底血管异常。不同危险因素间存在协同关系,早期识别并且干预能有效降低RVO的发病率。本文旨在对近期相关研究进行综述,对现有机制理论进行总结,为发掘潜在药物靶点提供研究思路,同时为疾病危险因素识别和管理提供参考。

关键词: 视网膜静脉阻塞; 黄斑水肿; 机制; 危险因素; 综述
DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.1.14

Research progress of mechanism and risk factors of retinal vein occlusion

Li Shui, Yang Huajing, Dai Jiale, Chen Jianbin

Department of Ophthalmology, Tongji Hospital, Tongji Medical Collage, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Correspondence to: Chen Jianbin. Department of Ophthalmology, Tongji Hospital, Tongji Medical Collage, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China. chenjb@tjh.tjmu.edu.cn

Received: 2023-09-18 Accepted: 2023-11-24

Abstract

• Retinal vein occlusion (RVO), the second most prevalent retinal vascular disease, has complex pathophysiological mechanism. Except for mechanical pressure on blood vessel, inflammation and endothelin have been confirmed to be involved in the pathogenesis of RVO. However, its specific mechanism remains unclear. Hypertension, diabetes and dyslipidemia have been previously shown to be the most common risk factors in elder population, while recent studies found

that coagulation and hemorheological abnormalities are more common in people under 50 years old. Ocular risk factors including glaucoma, high corrected intraocular pressure and retinal vessels abnormality, have gained more and more attention. These factors probably exert a synergistic effect when present simultaneously in the same patient. Therefore, early identification and intervention of those factors could lower the incidence of RVO. This article aims to review recent research and summarize existing mechanism and theories, giving some new research ideas for potential therapy targets and providing references for identification and management of risk factors.

• **KEYWORDS:** retinal vein occlusion; macular edema; mechanism; risk factors; review

Citation: Li S, Yang HJ, Dai JL, et al. Research progress of mechanism and risk factors of retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2024, 24(1): 72-76.

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,仅次于糖尿病视网膜病变,其在中国人群中的发病率为1.9%^[1]。根据阻塞发生的位置,可分为视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO),视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO),视网膜半中央静脉阻塞(hemi-central retinal vein occlusion, HRVO)三种类型,根据是否合并视网膜缺血区可进一步分为缺血性和非缺血性,每种类型的人口学特征、临床表现和预后各不相同^[2],继发于RVO的黄斑水肿(macular edema, ME)、玻璃体积血和新生血管性青光眼是引起视力下降的主要原因。视网膜静脉阻塞机制复杂,近年来多种理论被提出,如血管理论和炎症理论,但仍有部分病例的机制不能被上述理论阐明。目前眼底相干光层析血管成像术(optical coherence tomography angiography, OCTA)的应用以及眼内分子检测手段的进步使我们得以对RVO的机制进行更深入了解,产生的新发现也对原有的机制假说进行了补充和修正。下文将对近年来RVO机制、危险因素相关研究进行综述,扩充对疾病机制及危险因素的现有观点,为新的研究方向提供思路。

1 发病机制

1.1 血管学说 Zhao等^[3]通过病理切片发现,在BRVO患者视网膜动静脉交叉点处,动脉位于交叉点上方,对下方的静脉发生挤压造成后者管腔狭窄和局灶性外膜增厚及基底膜分层。基于上述发现提出了血管学说,即RVO的发生是由于管壁硬化的视网膜动脉挤压在同一血管鞘中伴行的静脉,引起静脉管径狭窄。局部管腔直径变窄致使血流轴向速度降低并形成湍流,对血管内壁造成更大的剪切应力导致内皮损伤,激活血小板黏附聚集反应,由于血

细胞与损伤内皮黏附增加,逐渐形成局部栓塞,导致静脉回流障碍。Gouliopoulos等^[4]通过测定RVO患者及健康人群的血流介导的肱动脉扩张程度、颈动脉-股动脉脉搏波速度和桡动脉增强指数等指标评估动脉硬化及内皮功能,发现RVO患者动脉硬化增加,出现内皮功能受损表现,证明系统性内皮功能障碍和动脉硬化在RVO的发病中起重要作用,印证了血管学说。

随着新成像技术及多模态影像的临床应用,研究者对于视网膜血管层次的了解更加深入,新的发现对血管理论提供了更多理论支持,也提出了新的挑战。Kogo等^[5]利用OCTA发现在BRVO患者眼内阻塞的动静脉交叉处,静脉走行于动脉上方更为常见,并且发生新生血管的风险更高。在另一项研究中,Iida等^[6]利用OCTA和荧光素钠血管造影图像,同样发现上述现象,并且发现在静脉走行于上方的眼底无灌注区范围更大,提出动静脉交叉方式与无灌注区存在关联。Muraoka等^[7]则进一步发现在BRVO患者视网膜静脉走行于上方的动静脉交叉处,静脉被内界膜以及动脉压迫引起阻塞,而动脉走行于上方时,静脉管腔同样受压但程度较轻。上述发现表明动静脉交叉处的结构决定了BRVO的机制,静脉走行于动脉下方时,周围神经纤维可能发挥一定的支撑作用,而非非挤压作用,走行于动脉上方的静脉缺乏支持,更容易受压出现完全塌陷而阻塞。

但是,在部分患者视网膜静脉内并未发现血栓存在,在接受溶栓治疗后视网膜血流速度并未改善^[8],黄斑水肿并未完全消退,而正常人眼内同样存在动静脉交叉结构,表明血管学说并非RVO发病的决定因素,还存在其他病理生理机制参与RVO发病过程。

1.2 炎症学说 多项研究均发现RVO患者房水和玻璃体液中多种生长因子和炎症因子表达上调,其中包括血管内皮生长因子(vascular epithelium growth factor, VEGF)家族、白细胞介素(interleukin, IL)家族、单核细胞趋化因子(monocyte chemoattractant protein, MCP)、细胞黏附因子(intercellular adhesion molecule, ICAM)等,在CRVO中更为显著,这表明炎症因素在RVO发病中同样发挥作用^[9-11]。VEGF是一种在血管内皮细胞及神经细胞缺氧时受缺氧诱导因子激活的细胞因子,可促进血管生成,以及通过促进内皮细胞间紧密连接蛋白磷酸化,增加血管通透性。在RVO眼内VEGF通过核因子(nucleus factor, NF)- κ B通路^[12]、Ras通路、Jak-STAT通路^[10]等多个通路,上调下游IL-6、IL-8、MCP-1等多种炎症趋化因子表达,募集炎症细胞浸润^[13],上述炎症因子还进一步刺激VEGF表达,形成正反馈,加重血-视网膜屏障损伤程度。趋化聚集的炎症细胞与血管内皮黏附,引起血流变缓,进一步加重缺血缺氧状态。长期高血压及动脉硬化可引起全身炎症反应水平升高,伴有上述疾病患者眼内也可能存在高炎症因子水平基础,通过对血管内皮细胞造成慢性损伤促进了RVO的发展。玻璃体内注射类固醇激素治疗对RVO-ME有效^[14]也侧面证实了炎症因素的参与。

有研究者发现,耗竭BRVO小鼠模型视网膜内小胶质细胞和巨噬细胞后,神经节细胞损失减少,同时眼内炎症因子水平降低,证明上述两种细胞通过释放炎症因子参与了RVO神经细胞损伤的病理生理过程^[15]。还有研究者发现在RVO发病早期,因缺氧引起内皮细胞含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteiny aspartate specific

proteinase, caspase)的表达增加,继而激活星形胶质细胞内NF- κ B通路表达促炎细胞因子^[16],内皮细胞中caspase-9及其下游效应物caspase-7的激活加剧毛细血管缺血损伤和视网膜神经退行性变^[17]。上述发现表明小胶质细胞、巨噬细胞等视网膜内炎症细胞的激活和caspase-9及其下游产物表达增加在RVO神经损伤中可能处于同一通路,并且发挥了重要作用,抑制胶质细胞活性及阻断caspase可作为RVO患者神经保护药物的研发方向。

目前在RVO患者房水中还发现有基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)^[18-19]、人类信号素^[20]和抵抗素^[21]多种因子表达增加,这些细胞因子也可能成为新的治疗靶点。MMPs在房水中浓度与RVO受累面积以及浅表毛细血管丛血管密度相关^[19]。在CRVO患者眼内检测出多种miRNA表达下调,并且通过生物信息学发现这些下调的miRNA与MMP-2、MMP-9、肿瘤坏死因子、IL-6、IL-1 β 等多种因子表达增加有关^[18],MMP-2和MMP-9是迁移和侵袭相关蛋白,通过刺激细胞外基质的降解和细胞迁移在细胞侵袭中发挥关键作用。MMPs在RVO发病中参与的具体通路有待进一步研究,目前可以作为评价疾病状态和预后的标志物。

1.3 内皮素学说 Kang等^[22]在RVO患者房水中还检测出内皮素-1(endothelin-1, ET-1)浓度显著升高,并且发现在接受了抗VEGF治疗后ET-1浓度下降,这一发现表明ET-1和VEGF之间可能存在互相促进关系。ET-1是一种强效的血管收缩剂,它调节血液-视网膜屏障,刺激细胞的生长和迁移,并调节轴浆运输,对维持心血管稳态至关重要^[23]。之后Kida等^[24]利用自发性高血压鼠模型,发现ET-1可收缩视网膜静脉,增加静脉压,证实ET-1参与RVO发病过程。继发于高血压和动脉硬化等疾病的血管病变引起的全身各组织的缺血再灌注事件会导致血清中ET-1浓度升高^[25],基于上述发现,Fraenkl等^[26]提出ET-1参与RVO发病的假说:在动静脉走行于同一血管鞘处,伴有血管粥样硬化或原发性血管失调的人群局部血管壁会分泌更多ET-1,通过不完整的血-视网膜屏障渗漏到组织间隙,造成剂量依赖性的血管收缩,引起血流紊乱,造成后续管壁损伤及阻塞。

1.4 不同类型RVO机制

1.4.1 CRVO的发病机制 CRVO常见于合并高血压、糖尿病及高脂血症等代谢性疾病的人群^[27],上述疾病会引起血管内膜增厚伴细胞外基质增多,表现为管壁变异性下降。在筛板处,视网膜中央动静脉穿行于同一血管鞘内,并且穿过筛板处血管变细以通过孔隙。当动脉发生硬化压迫伴行的静脉,则引起受压处静脉管腔狭窄,血流轴向流动速度下降,并形成湍流。在机械压迫和湍流剪切力共同作用下内皮细胞受损,中膜增生增厚,管腔进一步变窄。动脉硬化等疾病引起血清中ET-1浓度升高,经过筛板处受损的血-视网膜屏障渗漏到组织间隙,收缩视网膜中央静脉^[22],导致视网膜血液回流进一步受阻。内皮细胞和神经细胞缺氧激活VEGF及其他炎症因子^[28],进一步增加血管通透性,介导内皮细胞凋亡,加重血-视网膜屏障损伤。静脉内血液淤积静水压上升一方面加重缺氧,另一方面促进血管内物质外流,产生大量沿静脉走行的出血、渗出,以及形成ME。

1.4.2 BRVO的发病机制 BRVO眼内视网膜分支动静脉

交叉处,静脉受压,引起上文中所述的內皮机械损伤,同时局部內皮细胞因受压缺血生成更多 ET-1^[29],静脉进一步收缩,造成局部阻塞,所属引流区视网膜循环受阻。局部血管內皮和视网膜细胞在缺氧状态下 VEGF 和下游炎症因子表达上调,从而引起血管通透性增加,形成 ME 和出血。

2 危险因素

2.1 全身因素 RVO 的影响因素复杂,多项针对不同地区人群的研究^[1, 27, 30-31]中均发现高龄、高血压、动脉粥样硬化及糖尿病、高脂血症等疾病是 RVO 发病的常见危险因素。其中,高龄是最常见的因素,并且与 CRVO 关系更为密切。高龄人群血管顺应性下降,且常伴有糖尿病、血脂异常等代谢性疾病以及动脉硬化等心脑血管疾病^[30]。据报道,随年龄增长,CRVO 发病风险约增加 10%^[32]。年轻 RVO 患者中合并系统性疾病及血管硬化的比例低于老年患者,但合并凝血异常及遗传性血栓形成倾向的风险更高^[33]。

高血压是 RVO 患者中最常见的系统性疾病,血压水平和 RVO 发病风险存在线性关系,在舒张压上表现的更为明显^[32]。Cho 等^[27]在一项针对 RVO 患者的多中心研究中发现,CRVO 和 BRVO 患者中高血压患病率相似,BRVO 患者舒张压更高,提示舒张压升高这一因素可能对视网膜动静脉交叉处影响更大。高血压及其引起的动脉內皮受损和管壁硬化是机械压迫学说中重要的参与因素。有研究表明,高血压患者黄斑中心凹毛细血管循环流速出现明显下降,并且合并 RVO 者流速下降更为明显^[34],表明高血压对微循环状态同样有影响。未来关于眼部动脉压与血流动力学相关研究可能将进一步揭示高血压与不同类型 RVO 发病之间的具体关联。

糖尿病是 RVO 发病的独立危险因素^[35],高糖状态可影响周细胞和內皮细胞间相互作用^[36],造成內皮功能障碍,引起视网膜微血管血流异常^[37]。这也可以解释为何糖尿病患者缺血性 RVO 发病率更高^[38]。长期高血糖引起的晚期糖基终末化产物堆积以及氧化电位失衡可引起內皮细胞局部炎症反应,进而释放更多炎症因子及趋化因子如 IL-6、MCP-1 等^[39]。RVO 的发病同样有这些炎症因子参与^[13],提示炎症可能是糖尿病和 RVO 之间的潜在联系^[38]。

动脉粥样硬化与高血压、血脂异常、高同型半胱氨酸血症等多种疾病密切相关。Lyu 等^[40]发现亚临床动脉粥样硬化的标志物和 RVO 的发展有关,提出其是 RVO 发病的重要参与因素,另外,低密度脂蛋白胆固醇水平和颈动脉斑块的存在与 BRVO 的发展显著相关,而吸烟与 CRVO 的发生显著相关,说明 BRVO 和 CRVO 病理生理机制存在的差异与不同危险因素对不同部位血管的影响有关。BRVO 是由于视网膜动静脉交叉处动脉挤压静脉引起管腔狭窄,与血管硬化相关,而 CRVO 发生于筛板处,此处血管变窄以便穿过筛板,因此与该处血管內皮障碍而导致血栓形成的危险因素,如吸烟等相关。

2.2 凝血因素 根据血栓形成的 Virchow 三要素,异常的凝血状态可能也参与了 RVO 的发病,相比于发病年龄更大的患者,年轻发病人群获得性血管风险更低,相对的凝血异常相关风险的作用更显著。血栓形成倾向性因素,如凝血酶原缺乏、蛋白 C 和 S 缺乏、高同型半胱氨酸血症、V 因子和 II 因子突变以及抗心磷脂抗体,都被发现静脉血

栓栓塞症有关。高同型半胱氨酸血症、抗心磷脂抗体、蛋白 C 或 S 缺乏、凝血酶原基因突变和 V 因子 Leiden 突变都被确定为 RVO 发病的独立危险因素^[41],但上述因素与 RVO 的相关性仍存在争议,一项荟萃分析中对 RVO 重要的血栓危险因素进行了全面评估,结果表明,高同型半胱氨酸血症和抗心磷脂抗体与 RVO 有关,而蛋白 C、S 抗凝血酶和 RVO 之间的相关性尚未得到证实^[42]。Kuhli-Hattenbach 等^[43]认为与 RVO 相关的遗传性血栓形成倾向更可能是多基因的,而不是由任何单一的风险因素引起的。总的来说,对于年轻或双侧发病的 RVO 患者进行凝血指标以及相关基因型的检查可以为病因诊断提供线索,指导后续的治疗。

RVO 患者凝血异常风险与血细胞异常存在关联。RVO 患者红细胞氧化应激反应增加^[44],氧化应激引起红细胞膜流动性下降和循环微粒释放,导致纤维蛋白形成和凝血时间减少,红细胞表面磷脂酰丝氨酸暴露则会介导红细胞和內皮细胞黏附增加^[45],增加全血黏度,影响微血管局部血流速度。此外,Borella 等^[46]发现非 O 血型是 RVO 的潜在危险因素,并且非 O 型血型和遗传性血栓倾向性同时存在会进一步增加 RVO 及深静脉血栓形成的风险,提出单纯的血栓形成倾向可能不是 RVO 的充分危险因素,但当遗传性血栓形成倾向与其他一种或多种血栓形成前危险因素相结合时,这种关联可能会变得具有临床相关性和统计学意义。RVO 患者中还发现血小板平均体积、血小板数量等指标上升,CRVO 患者中上升更为明显^[47],提示血小板活性增加,活化的血小板聚集增加并分泌更多血管活性介质,引起血管收缩、內皮功能障碍,引起血流动力学异常^[48]。血小板活性指标如平均血小板体积、血小板分布宽度可作为预测 RVO 发病的标志物^[47]。

2.3 眼部因素 RVO 的眼部危险因素包括高血压、高眼灌注压、青光眼和视网膜动脉改变^[49]。

RVO 与青光眼关系密切,一方面同筛板结构异常有关,在 CRVO 患者眼内观察到筛板厚度变薄^[50],推测高血压使视盘神经纤维层变薄以及筛板结构异常,血管缺乏支撑结构,更易受压出现闭塞。CRVO 患者相比于 BRVO 患者和健康对照中央角膜厚度更薄,校正后眼压更高,这点和正常眼压青光眼患者类似^[51],猜想薄角膜患者的视神经水平存在挤压血管的神经纤维和神经胶质的病理改变,导致管径狭窄,损害 CRVO 患眼的静脉回流。另一方面,青光眼患者血管管径比正常人狭窄^[52],存在血流动力学异常,是眼压升高压迫静脉引起血管內膜增生,毛细血管塌陷的结果^[53]。青光眼引起眼内压升高,眼内灌注压降低^[54],同时影响球后血管,导致血流速度下降,从而导致眼内灌注受损,引起 RVO。

屈光状态、眼轴与 RVO 发病的关系仍不明确,有研究^[30]报道了远视患者患 RVO 的风险高于近视患者,但在另一项^[51]针对 RVO 患者眼部测量指标的研究中发现 RVO 组眼轴与对侧眼及对照均无显著差异。短眼轴在 CRVO 患者中更加常见,可能与短眼轴合并闭角型青光眼风险更高有关,需要开展更大范围多中心研究加以验证。

多项研究指出,RVO 不同危险因素之间存在协同关系,需要对患者及易感人群存在的危险因素,通过上文中多种生物标志物的检测加以识别,控制风险降低易感人群患病率,实现一级预防,针对 RVO 患者,通过随访监测危险因素,早期干预以改善患者预后^[32, 55-56]。

3 总结

在过去 30 a 间,RVO 的诊断和治疗发生了巨大的变化。近年来,新的成像技术和检测手段丰富了 RVO 的血管学说,发现了 ET-1 在 RVO 发病中的参与,提供了新的研究方向。胶质细胞活性抑制剂、caspase 以及 MMPs 等多种蛋白的拮抗剂可作为新的药物靶点。危险因素方面,老年人群中,高血压、糖尿病、血脂异常等代谢性疾病发生率更高,而在年轻人群中凝血相关风险更为多见,同时,血细胞相关风险同样值得重视,对于不伴有高血压等疾病的年轻人群进行凝血相关因素的筛查能够辅助病因诊断。眼部危险因素包括青光眼、高校正眼压及眼底血管异常,对高危人群进行定期眼部检查可以早期发现潜在疾病,改善预后。纳入了更多人群的研究揭示了 RVO 的更多潜在因素,提供了新的监测指标,RVO 的管理在未来将继续优化,进一步减轻社会经济负担。

参考文献

[1] Zhou JQ, Xu L, Wang S, et al. The 10-year incidence and risk factors of retinal vein occlusion: the Beijing eye study. *Ophthalmology*, 2013,120(4):803-808.

[2] Hayreh SS. Photocoagulation for retinal vein occlusion. *Prog Retin Eye Res*, 2021,85:100964.

[3] Zhao J, Sastry SM, Sperduto RD, et al. Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Ophthalmology*, 1993,100(3):423-428.

[4] Gouliopoulos N, Siasos G, Moschos MM, et al. Endothelial dysfunction and impaired arterial wall properties in patients with retinal vein occlusion. *Vasc Med*, 2020,25(4):302-308.

[5] Kogo T, Muraoka Y, Iida Y, et al. Angiographic risk features of branch retinal vein occlusion onset as determined by optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020,61(2):8.

[6] Iida Y, Muraoka Y, Ooto S, et al. Morphologic and functional retinal vessel changes in branch retinal vein occlusion: an optical coherence tomography angiography study. *Am J Ophthalmol*, 2017,182:168-179.

[7] Muraoka Y, Tsujikawa A, Murakami T, et al. Morphologic and functional changes in retinal vessels associated with branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 2013,120(1):91-99.

[8] Crama N, Gualino V, Restori M, et al. Central retinal vessel blood flow after surgical treatment for central retinal vein occlusion. *Retina*, 2010,30(10):1692-1697.

[9] Zhu CY, Pan LL, Yi Q, et al. Analysis of the cytokine expression in the aqueous humor of individuals with BRVO-associated macular edema. *J Ophthalmol*, 2022,2022:1514244.

[10] Zhou YF, Qi JY, Liu HW, et al. Increased intraocular inflammation in retinal vein occlusion is independent of circulating immune mediators and is involved in retinal oedema. *Front Neurosci*, 2023,17:1186025.

[11] Minaker SA, Mason RH, Bamakrid M, et al. Changes in aqueous and vitreous inflammatory cytokine levels in retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis. *J Vitreoretin Dis*, 2020,4(1):36-64.

[12] Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development. *Cell*, 2019,176(6):1248-1264.

[13] Noma H, Yasuda K, Shimura M. Cytokines and pathogenesis of central retinal vein occlusion. *J Clin Med*, 2020,9(11):3457.

[14] Yap TE, Husein S, Miralles de Imperial-Ollero JA, et al. The efficacy of dexamethasone implants following anti-VEGF failure for macular oedema in retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*, 2021,31(6):3214-3222.

[15] Jovanovic J, Liu X, Kokona D, et al. Inhibition of inflammatory cells delays retinal degeneration in experimental retinal vein occlusion in

mice. *Glia*, 2020,68(3):574-588.

[16] Colón Ortiz C, Neal AM, Avrutsky MI, et al. Neurovascular injury associated non-apoptotic endothelial caspase-9 and astroglial caspase-9 mediate inflammation and contrast sensitivity decline. *Cell Death Dis*, 2022,13(11):937.

[17] Avrutsky MI, Ortiz CC, Johnson KV, et al. Endothelial activation of caspase-9 promotes neurovascular injury in retinal vein occlusion. *Nat Commun*, 2020,11(1):3173.

[18] Hong EH, Hwang M, Yu H, et al. Differential expression of aqueous humormicroRNAs in central retinal vein occlusion and its association with matrix metalloproteinases: a pilot study. *Sci Rep*, 2022,12(1):16429.

[19] Luo Y, Wan JB, Luo C, et al. Higher aqueous levels of matrix metalloproteinases indicated visual impairment in patients with retina vein occlusion after anti-VEGF therapy. *Br J Ophthalmol*, 2021,105(7):1029-1034.

[20] 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.

[21] 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.

[22] Kang HM, Hasanuzzaman M, Kim SW, et al. Significant elevation of aqueous endothelin-1 in central retinal vein occlusion. *PLoS One*, 2021,16(6):e0252530.

[23] Kida T. Mystery of retinal vein occlusion; vasoactivity of the vein and possible involvement of endothelin-1. *Biomed Res Int*, 2017,2017:4816527.

[24] Kida T, Flammer J, Oku H, et al. Vasoactivity of retinal veins; a potential involvement of endothelin-1 (ET-1) in the pathogenesis of retinal vein occlusion (RVO). *Exp Eye Res*, 2018,176:207-209.

[25] Kurata H, Takaoka M, Kubo Y, et al. Protective effect of nitric oxide on ischemia/reperfusion-induced renal injury and endothelin-1 overproduction. *Eur J Pharmacol*, 2005,517(3):232-239.

[26] Fraenkl SA, Mozaffarieh M, Flammer J. Retinal vein occlusions: the potential impact of a dysregulation of the retinal veins. *EPMA J*, 2010,1(2):253-261.

[27] 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.

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

[29] 冯燕兵,翁文庆. 内皮素系统与视网膜静脉阻塞的相关性研究现状. *中华眼底病杂志*, 2020,36(5):409-412.

[30] Thapa R, Bajimaya S, Paudyal G, et al. Prevalence, pattern and risk factors of retinal vein occlusion in an elderly population in Nepal: the Bhaktapur retina study. *BMC Ophthalmol*, 2017,17(1):162.

[31] Ponto KA, Elbaz H, Peto T, et al. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion: the Gutenberg Health Study. *J Thromb Haemost*, 2015,13(7):1254-1263.

[32] Trovato Battagliola E, Pacella F, Malvasi M, et al. Risk factors in central retinal vein occlusion: a multi-center case-control study conducted on the Italian population; demographic, environmental, systemic, and ocular factors that increase the risk for major thrombotic events in the retinal venous system. *Eur J Ophthalmol*, 2022,32(5):2801-2809.

[33] Sanlés González I, Napal Lecumberri JJ, Pérez-Montes R, et al. Retinal vein occlusion in patients under 50 years. Analysis of vascular risk factors, thrombophilia, carotid ultrasound findings and uncommon aetiologies. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2022,97(8):443-449.

- [34] Noma H, Funatsu H, Sakata K, et al. Macular microcirculation in hypertensive patients with and without branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol*, 2009, 87(6):638-642.
- [35] Huang J. Mendelian randomization indicates a causal contribution of type 2 diabetes to retinal vein occlusion. *Front Endocrinol*, 2023, 14:1146185.
- [36] Huang H. Pericyte - endothelial interactions in the retinal microvasculature. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19):7413.
- [37] Mrugacz M, Bryl A, Zorena K. Retinal vascular endothelial cell dysfunction and neuroretinal degeneration in diabetic patients. *J Clin Med*, 2021, 10(3):458
- [38] 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.
- [39] Hillier RJ, Ojaimi E, Wong DT, et al. Aqueous humor cytokine levels and anatomic response to intravitreal ranibizumab in diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*, 2018, 136(4):382-388.
- [40] Lyu M, Lee YG, Kim BS, et al. Clinical significance of subclinical atherosclerosis in retinal vein occlusion. *Sci Rep*, 2021, 11(1):11905.
- [41] Chen TY, Uppuluri A, Zarbin MA, et al. Risk factors for central retinal vein occlusion in young adults. *Eur J Ophthalmol*, 2021, 31(5):2546-2555.
- [42] Janssen MCH, denHeijer M, Cruysberg JRM, et al. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta - analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost*, 2005, 93(6):1021-1026.
- [43] Kuhl-Hattenbach C, Hellstern P, Nagler DK, et al. Prothrombin polymorphism A19911G, factor V HR2 haplotype A4070G, and plasminogen activator-inhibitor-1 polymorphism 4G/5G and the risk of retinal vein occlusion. *Ophthalmic Genet*, 2017, 38(5):413-417.
- [44] Becatti M, Marcucci R, Gori AM, et al. Erythrocyte oxidative stress is associated with cell deformability in patients with retinal vein occlusion. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(11):2287-2297.
- [45] Wautier MP, Heron E, Picot J, et al. Red blood cell phosphatidylserine exposure is responsible for increased erythrocyte adhesion to endothelium in central retinal vein occlusion. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(5):1049-1055.
- [46] Borella E, Spiezia L, Turatti G, et al. ABO blood groups and the risk of retinal vein occlusion. *Intern Emerg Med*, 2021, 16(5):1387-1390.
- [47] Liu ZY, Perry LA, Edwards TL. Association between platelet indices and retinal vein occlusion: a systematic review and meta - analysis. *Retina*, 2021, 41(2):238-248.
- [48] Beyazyıldız E, ıtırk M, Şimşek M, et al. Branch retinal vein occlusion associated with platelet activation. *Turk J Med Sci*, 2019, 49(1):283-287.
- [49] Kolar P. Risk factors for central and branch retinal vein occlusion: a meta - analysis of published clinical data. *J Ophthalmol*, 2014, 2014:724780.
- [50] Altunel O, Atas M, Demircan S. Evaluation of Lamina cribrosa thickness in patients diagnosed with central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2019, 257(10):2087-2093.
- [51] Vural GS, Karahan E. Central corneal thickness, axial length, anterior chamber and optic disc structure in patients with central and branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*, 2022 [Epub ahead of print].
- [52] Gao JL, Liang YB, Wang FH, et al. Retinal vessels change in primary angle-closure glaucoma: the Handan Eye Study. *Sci Rep*, 2015, 5:9585.
- [53] Yin X, Li JQ, Zhang BY, et al. Association of glaucoma with risk of retinal vein occlusion: a meta - analysis. *Acta Ophthalmol*, 2019, 97(7):652-659.
- [54] 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. *Int Ophthalmol*, 2023, 43(3):817-824.
- [55] Kim J, Lim DH, Han K, et al. Retinal vein occlusion is associated with low blood high-density lipoprotein cholesterol: a nationwide cohort study. *Am J Ophthalmol*, 2019, 205:35-42.
- [56] Hashimoto Y, Kaneko H, Okada A, et al. Association between retinal vein occlusion and life's simple 7 cardiovascular health metrics: a large claims database study. *Ophthalmol Retina*, 2022, 6(8):684-692.