

玻璃体腔注射雷珠单抗治疗 CRVO 继发黄斑水肿的有效性和安全性

翟改霞, 姜涛, 赵善瑶, 王文莹, 王云霄

作者单位: (266003) 中国山东省青岛市, 青岛大学附属医院眼科
作者简介: 翟改霞, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病、眼外伤。
通讯作者: 姜涛, 博士, 教授, 主任医师, 主任, 硕士研究生导师,
研究方向: 眼底病、眼外伤、角膜病、白内障、眼眶疾病等。
Lanlandetian20000@163.com
收稿日期: 2015-06-29 修回日期: 2015-09-17

Efficacy and safety of intravitreal injection of Ranibizumab in the treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion

Gai-Xia Zhai, Tao Jiang, Shan-Yao Zhao, Wen-Ying Wang, Yun-Xiao Wang

Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China

Correspondence to: Tao Jiang. Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China. Lanlandetian20000@163.com

Received: 2015-06-29 Accepted: 2015-09-17

Abstract

• **AIM:** To observe the efficacy and safety of intravitreal injection of Ranibizumab in the treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion (CRVO).

• **METHODS:** According to the standard, 24 patients with macular edema secondary to CRVO were double-blind randomized to group I and group II. They were aged 30 ~ 70 years old, average (51.58±10.32) years. Patients of group I were treated with intravitreal injection of 0.5mg ranibizumab monthly for the first three months and given compound thrombosis capsule. Compared with group I, patients of group II were only given compound thrombosis capsule. Subjects of two groups use PRN (Pro re nata) therapy with ranibizumab from the third month. No significant difference was found between the two groups in the best-corrected visual acuity (BCVA) and central retinal thickness (CRT) before the treatment ($P>0.05$). BCVA, CRT, laboratory results and ocular and systemic adverse reactions of the two groups during treatment were conducted and statistically analyzed.

• **RESULTS:** BCVA of group I was 52.67±1.78 before treatment, and BCVA were respectively 63.67±1.61, 66.25±1.60, 69.58±1.68, 70.75±5.22, 65.58±4.34, 68.92±3.4, 70.17±3.7 at 1wk, 1, 2, 3, 4, 6, and 12mo after treatment

with significant difference compared with before injections ($P<0.05$). CRT of group I was 539.00±10.94μm before the treatment, and that were respectively 326.67±20.83, 264.58±17.11, 232.00±13.04, 231.25±78.68, 316.00±172.48, 218.00±105.25, 220.58±33.43μm at 1wk, 1, 2, 3, 4, 6, and 12mo after treatment with significant difference compared with before injections ($P<0.05$). BCVA of group II was 52.25±2.83 and CRT was 539.92±12.21μm, BCVA of group II was 57.08±3.12μm 3mo after treatment and significant difference was found compared with group I 3mo after treatment ($P<0.05$). CRT of group II was 497.92±11.91μm 3mo after treatment and significant difference was found compared with group I 3mo after treatment ($P<0.05$). Ocular and systemic obviously adverse reactions were not found during treatment.

• **CONCLUSION:** Intravitreal injection of ranibizumab contributes to relieving macular edema, improving visual acuity and reducing fluorescence leakage of macular area in short-term. But patients need repeated injection. Ranibizumab is effectiveness and safety in the treatment of macular secondary to CRVO.

• **KEYWORDS:** ranibizumab; central retinal vein occlusion; macular edema; vascular endothelial growth factor; efficacy; safety

Citation: Zhai GX, Jiang T, Zhao SY, *et al.* Efficacy and safety of intravitreal injection of Ranibizumab in the treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(10):1778-1781

摘要

目的: 观察雷珠单抗对视网膜中央静脉阻塞 (central retinal vein occlusion, CRVO) 继发黄斑水肿治疗的有效性和安全性。

方法: 根据标准将入组的 24 例视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿患者, 年龄 30 ~ 70 (平均 51.58±10.32) 岁, 双盲随机分配到组 I 和组 II。组 I 前 3mo, 每月 1 次 0.5mg 雷珠单抗玻璃体腔注射并给予复方血栓通胶囊药物, 组 II 前 3mo 仅给予复方血栓通胶囊药物。组 I 和组 II 从第 3mo 起均开始雷珠单抗, PRN (Pro re nata) 治疗。两组治疗前最佳矫正视力 (best-corrected visual acuity, BCVA) 及中心视网膜厚度 (central retinal thickness, CRT) 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。统计分析两组治疗期间的 BCVA、CRT、实验室检查结果、眼部及全身不良反应。

结果: 组 I 治疗前最佳矫正视力 (BCVA) 为 52.67±1.78, 治疗 1wk, 1, 2, 3, 4, 6, 12mo 的 BCVA 分别为 63.67±1.61、66.25±1.60、69.58±1.68、70.75±5.22、65.58±4.34、68.92±3.4、70.17±3.7, 与治疗前比较较有显著统计学差异

($P < 0.05$), 组 I 治疗前 CRT 为 $539.00 \pm 10.94 \mu\text{m}$, 治疗 1wk, 1、2、3、4、6、12mo 的 CRT 分别是 326.67 ± 20.83 、 264.58 ± 17.11 、 232.00 ± 13.04 、 231.25 ± 78.68 、 316.00 ± 172.48 、 218.00 ± 105.25 、 $220.58 \pm 33.43 \mu\text{m}$, 与治疗前比较有显著统计学差异 ($P < 0.05$), 组 II 治疗前 BCVA 为 52.25 ± 2.83 , CRT 为 $539.92 \pm 12.21 \mu\text{m}$, 组 II 治疗 3mo BCVA 为 57.08 ± 3.12 , 与组 I 治疗 3mo BCVA 比较有统计学差异 ($P < 0.05$), 组 II 治疗 3mo CRT 为 $497.92 \pm 11.91 \mu\text{m}$, 与组 I 治疗 3mo CRT 比较有统计学差异 ($P < 0.05$), 治疗访视过程中未发现眼部及全身明显不良反应。

结论: 玻璃体腔注射雷珠单抗能在短期内能减轻黄斑水肿并提高视力, 减少黄斑区荧光渗漏, 但在眼内作用的持续时间短, 需反复注射。雷珠单抗在 CRVO 继发黄斑水肿的治疗中具有很好的有效性和安全性。

关键词: 雷珠单抗; 视网膜中央静脉阻塞; 黄斑水肿; 血管内皮生长因子; 有效性; 安全性

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.10.28

引用: 翟改霞, 姜涛, 赵善瑶, 等. 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗 CRVO 继发黄斑水肿的有效性和安全性. 国际眼科杂志 2015; 15(10):1778-1781

0 引言

视网膜中央静脉阻塞 (central retinal vein occlusion, CRVO) 是临床上常见的视网膜血管性疾病, 也是较易致盲的眼底病, 其导致视力损害的主要原因是持续性黄斑水肿^[1], 多见于年长患者, 与高血压、高血脂、糖尿病、动脉硬化、心血管病、血液黏稠度增高、青光眼、远视眼、视盘血管畸形等危险因素关系密切。根据临床表现和预后, CRVO 分为缺血型和非缺血型, 根据美国 CRVO 研究组诊断标准^[2], 非缺血型 CRVO 标准: FFA 示毛细血管无灌注区 $< 10\text{PD}$, 缺血型标准: 毛细血管无灌注区 $> 10\text{PD}$ 。CRVO 继发黄斑水肿的传统治疗方法主要是玻璃体内注射激素类药物、视网膜光凝治疗、视神经放射状切开术 (radial optic neurotomy, RON) 等^[3-4]。这些传统疗法虽然能减轻黄斑水肿, 但对视力的提高相对局限, 且具有较高的并发症发生率。因此探索新的治疗方法和途径成为 CRVO 继发黄斑水肿的研究的必然趋势。研究报道^[5] CRVO 患者的房水和玻璃体内血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 明显升高, 人们认识到 VEGF 在 CRVO 继发黄斑水肿的发病机制中起着重要的作用。在许多国家, 雷珠单抗已经被批准用于 CRVO、糖尿病性黄斑水肿 (DME) 和湿性年龄相关性黄斑变性, 导致的视力损害。本研究主要观察雷珠单抗治疗 CRVO 继发黄斑水肿的有效性和安全性。研究遵循符合伦理道德的原则, 研究前向患者详细讲明本研究的内容及可能出现的一系列问题, 患者自愿同意参加本研究并签署知情同意书。

1 对象和方法

1.1 对象 搜集 2013-10/2014-04 于青岛大学附属医院眼科确诊的 CRVO 继发黄斑水肿患者 24 例 24 眼, 从发病到我院初诊时间均为 10d ~ 2mo, 年龄 30 ~ 70 (平均 51.58 ± 10.32) 岁。研究对象主要入选标准: (1) 18 岁以上的成年人; (2) 筛选和基线访视时的 BCVA: 研究眼 BCVA ≥ 24 且 ≤ 73 个 ETDRS 字母; 研究对象主要排除标准: (1) 3mo 内发生过卒中; 收缩压 $> 160\text{mmHg}$ 或舒张压 $> 100\text{mmHg}$; (2)

任何 1 眼有炎症; (3) 眼内压 (IOP) $> 30\text{mmHg}$; (4) 研究眼 3mo 内接受过激光手术; (5) 有生育能力的女性, 除非她们在研究治疗期间采用了有效的避孕方法或已绝经; (6) 妊娠或者哺乳妇女; (7) 使用其他试验药物; (8) 目前或既往患有眼部疾病或全身疾病, 这些疾病或其治疗可能影响对患者的临床状态评估, 或给患者带来特定风险; (9) 在筛选访视前 6mo 内眼局部或全身使用了皮质类固醇激素。

1.2 方法

1.2.1 眼科专科检查 所有研究眼均按照访视时间计划: V1 ($> 1 \sim 14\text{d}$)、V2 (第 1d)、V3 (第 8d)、V4 (1mo)、V5 (2mo)、V6 (3mo)、V7 (4mo)、V8 (5mo)、V9 (6mo)、V10 (7mo)、V11 (8mo)、V12 (9mo)、V13 (10mo)、V14 (11mo)、V15 (12mo), 对所有患者随访治疗 12mo, 共 15 次访视, 包括 BCVA、光学相干断层成像术 (optical coherence tomography, OCT) 和眼底检查、全身状况、不良事件以及伴随用药, 并在筛选访视 1、访视 6 (治疗 3mo) 时对患者进行眼底照相、眼底荧光素血管造影 (fluorescein fundus angiography, FFA) 及实验室检查。BCVA 检查: 由经过专业培训的人员使用国际标准 ETDRS。视力表在 4m 处进行标准的验光检查步骤, 获得研究眼的 BCVA, 以字母数记录, 分析 BCVA 的变化。OCT 检查: 卓比胺充分散瞳后, 应用 OCT 检查仪, 进行黄斑快速扫描检查, 测量 CRT 的数值, 记录并加以分析。

1.2.2 研究设计 分组: 将以 1:1 的比例将符合研究入选标准的患者随机分配至下面两个治疗组之一, 组 I 缺血型 3 例, 非缺血型 9 例, 组 II 缺血型 2 例, 非缺血型 10 例, 两组在性别、年龄疾病分型、病程等基本资料比较无统计学意义 ($P > 0.05$)。组 I: 复方血栓通胶囊 (整个随访治疗期间) + 雷珠单抗 0.5mg (第 1, 2, 3mo) + 从第 3mo 起的雷珠单抗 0.5mg, PRN (Pro re nata) 治疗。组 II: 复方血栓通胶囊 (整个随访治疗期间) + 从第 3mo 起的雷珠单抗 0.5mg, PRN 治疗。随访观察: 筛选期: 即 V1 访视前的 14d, 在签署知情同意后, 患者入选本研究, 随后将进行一系列检查来评估 (患者和研究眼的) 参加研究的合格性。治疗期: 第 1d ~ 11mo, 在基线时 (V2 第 1d), 合格的患者均给予相同的口服复方血栓通胶囊药物治疗并随机分配至治疗组 I 和治疗组 II。组 I 患者 V2、V4、V5 给予雷珠单抗 0.5mg 玻璃体内注射。第 3mo 时开始 PRN 治疗, 即根据研究医生的判断, 两组患者所有研究眼如果达到视力稳定, 则可中断治疗 (并每个月进行检测); 如果黄斑水肿复发、视力再次恶化, 则重新给予雷珠单抗治疗, 直到视力再次达到稳定。治疗后随访期: 第 11 ~ 12mo 对于所有患者, 将在第 12mo 时 (研究中最后一次可能的雷珠单抗注射后 1mo) 进行最后一次研究评估。

1.2.3 玻璃体腔注射步骤 试验前与患者或其法定代表签署知情同意书, 向患者交代术后可能出现的不良反应如眼部疼痛、眼睛发红、视力障碍、眼干、眼睛发痒、眼内压增高、眼内炎、视网膜脱离、白内障进展等。告知患者术前、术后 3d 点左氧氟沙星滴眼液每天 4 次, 以预防术后感染, 所有玻璃腔内注药操作均在手术室进行, 术前盐酸奥布卡因滴眼液表面麻醉, 以 5g/L 碘伏溶液冲洗结膜囊, 按常规内眼手术消毒铺无菌巾, 于颞下距角巩膜缘 3.5 ~ 4.0mm 处睫状体平坦部垂直巩膜面进针, 向玻璃体腔内缓慢注射 0.5mg 药物, 术毕用无菌棉签压迫注射点 5min 以防止药物反流, 30min 后测量眼压并记录数值。

表1 两组治疗前及治疗3mo BCVA及CRT比较

组别	例数	治疗前		治疗3mo	
		BCVA	CRT(μm)	BCVA	CRT(μm)
组I	12	52.67 \pm 1.78	539.00 \pm 10.94	70.75 \pm 5.22	231.25 \pm 78.68
组II	12	52.25 \pm 2.83	539.92 \pm 12.21	57.08 \pm 3.12	497.92 \pm 11.91
<i>P</i>		>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

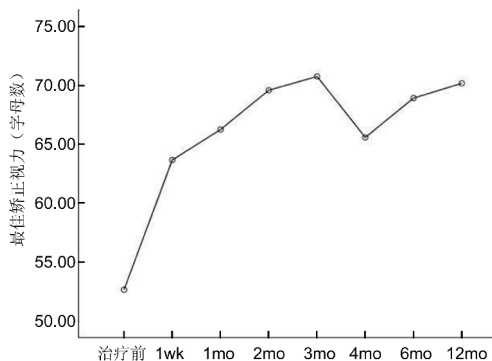


图1 组I各时间点BCVA。

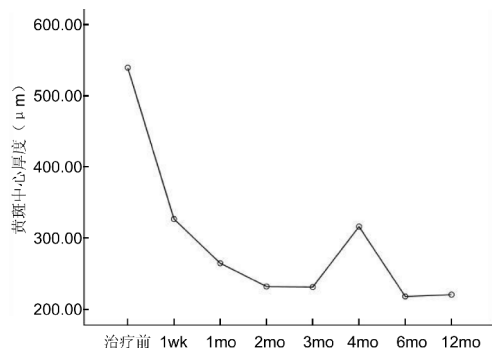


图2 组I各时间点CRT。

1.2.4 观察指标 (1) 疗效指标:1) BCVA;2) CRT。(2) 安全性指标:1) 每次随访中观察有无视网膜脱离、眼内炎、视网膜裂孔等眼部及心血管方面的不良事件等;2) 实验室检查:生化、血常规、血凝常规;3) 生命体征;4) IOP。

统计学分析:统计结果采用SPSS 17.0软件进行统计学分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,对同一因子组内各时间点数据采用单因素重复测量数据的方差分析,若存在时间差异,采用两两比较的SNK检验进行各时间点的差异比较,组I与组II治疗前BCVA及CRT、组I与组II治疗3mo的BCVA及CRT均采用独立样本*t*检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前及治疗3mo BCVA及CRT比较 两组治疗前BCVA及CRT差异无统计学意义($t=0.432, -0.194, P=0.670, 0.848$),治疗3mo时BCVA及CRT比较有显著性差异($t=7.782, -11.608, P=0.000, 0.000$),见表1。

2.2 组I不同时间点BCVA及CRT比较 组I治疗前BCVA为52.67 \pm 1.78,治疗1wk,1,2,3,4,6,12mo的BCVA分别为63.67 \pm 1.61,66.25 \pm 1.60,69.58 \pm 1.68,70.75 \pm 5.22,65.58 \pm 4.34,68.92 \pm 3.42,70.17 \pm 3.76(图1)。组I治疗前CRT为539.00 \pm 10.94 μm ,治疗1wk,1,2,3,4,6,12mo的CRT分别是326.67 \pm 20.83,264.58 \pm 17.11,232.00 \pm 13.04,231.25 \pm 78.68,316.00 \pm 172.48,218.00 \pm

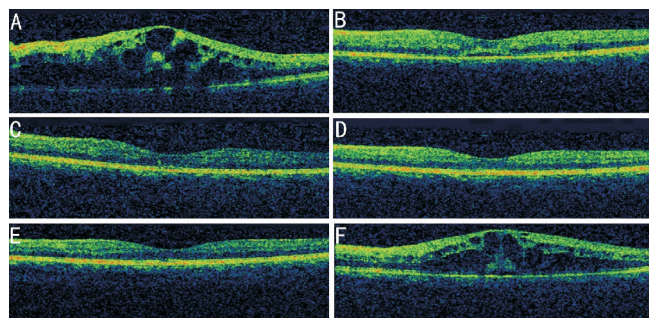


图3 组I中1例典型病例治疗前后OCT图像 A:V2(治疗前);B:V3(治疗1wk,黄斑水肿明显减轻);C:V4(治疗1mo);D:V5(治疗2mo);E:V6(治疗3mo);F:V7(治疗4mo,黄斑水肿复发)。

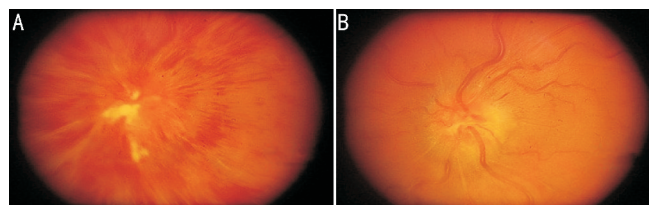


图4 彩色眼底像 A:V1(治疗前);B:V6(治疗3mo)。

105.25,220.58 \pm 33.43 μm (图2)。对不同时间点的BCVA及CRT进行单因素重复测量数据的方差分析($F_{BCVA}=48.86, P=0.000; F_{CRT}=23.45, P=0.000$)。用SNK法对各时间点BCVA及CRT进行两两比较结果表明:与治疗前比较,组I治疗后BCVA较治疗前均有不同程度的提高($P<0.05$),治疗1wk,1,4mo BCVA比较差异无统计学意义($P=0.127$),治疗2,3,6,12mo BCVA比较差异无统计学意义($P=0.507$)。治疗2,3,6,12mo BCVA与治疗1wk,1,4mo比较差异有统计学意义($P<0.05$),上述结果变化与治疗过程中黄斑水肿复发有关。与治疗前比较,组I治疗后CRT均有不同程度的变薄($P<0.05$),且治疗1wk时黄斑水肿即开始减轻,治疗1,2,3,6,12mo CRT比较差异无统计学意义($P=0.594$),治疗1,4mo,1wk CRT比较差异无统计学意义($P=0.134$),治疗2,3,6,12mo CRT与治疗4mo,1wk比较差异有统计学意义($P<0.05$),上述结果变化与治疗过程中黄斑水肿复发有关。组I中1例典型病例治疗前至第一次黄斑水肿复发OCT图像见图3。

2.3 治疗前后眼底照相及FFA检查结果 眼底照相示:视盘边界清,视网膜出血基本吸收,不同程度的血管迂曲,“棉絮斑”减少(图4),FFA示:黄斑水肿消失、血管渗漏明显减轻,无新生血管形成(图5)。

2.4 并发症发生情况 两组患者随访治疗过程中,玻璃体腔注药后结膜下出血1例,1wk内完全吸收,1例患者玻璃体腔注药后一过性眼压升高,达28.3mmHg,未予处理,次

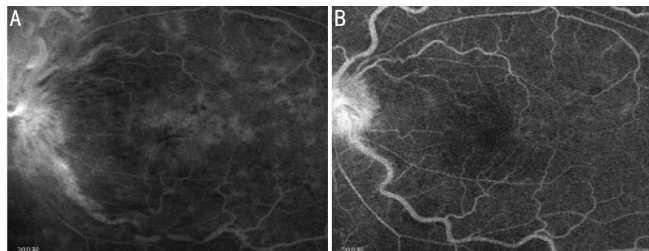


图5 眼底荧光系血管造影图片 A:V1(10分20秒);B:V6(11分10秒)。

日降至18.6mmHg,其他病例均为发生视网膜脱离、眼内炎、青光眼、白内障进展加速、视网膜裂孔、新生血管性青光眼等眼部并发症及全身不良反应。

3 讨论

黄斑水肿是CRVO患者视力丧失的主要原因。CRVO眼底表现为视网膜内火焰状出血,且各象限均可见迂曲扩张的视网膜静脉。静脉阻塞后视网膜静脉回流受阻导致血管内压力升高,另一方面,毛细血管灌注不足和组织缺血引起VEGF的释放增加,VEGF是一种自分泌和旁分泌生长因子,与不同的受体相结合,产生不同的生物学效应:提高血管通透性,加速内皮细胞增殖等^[6],以上构成了CRVO继发黄斑水肿的主要原因^[7]。研究报道,缺氧的环境可以造成VEGF产生的上调^[8]。VEGF属于一类基因家族,其主要组成成员包括:血小板生长因子(PGF)、VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C和VEGF-D等^[9]。降低VEGF的作用成为了CRVO继发黄斑水肿治疗的理论基础。近年来,抗血管生成的治疗方法被应用于降低血管通透性和渗漏从而减轻黄斑水肿和提高视力。研究报道^[10-13]玻璃体腔注射曲安奈德能短期内减轻黄斑水肿,提高患者视力,但存在一定的问题和并发症,如高眼压,加速白内障进展,视网膜激光凝可以将视网膜无灌注区封闭,能在一定程度上减轻黄斑水肿和抑制新生血管的生成,但对视力的改善并不明显。雷珠单抗作为目前作用最强的抗VEGF生物制剂,是重组人源化单克隆抗体,可与VEGF-A结合,抑制血管内皮增生,减少视网膜新生血管的生成和黄斑区渗漏的发生^[14]。然而,VEGF-A即血管通透性因子,在视网膜血管性疾病的发生发展中扮演着重要的角色^[15]。

PRN后组I平均注射 5.08 ± 0.99 次,组II平均注射 5.83 ± 0.94 次。随访治疗结束时组I的BCVA为 70.17 ± 3.76 ,组II的BCVA为 59.42 ± 5.25 。组II 2例缺血型CRVO患者视力提高不明显,但与治疗前比较差异具有统计学意义,组I中2例缺血型CRVO患者获得了良好的视力预后。因此,两组结果比较表明CRVO患者在病程的早期进行玻璃体腔注射雷珠单抗治疗能获得良好的视力预后,并减少玻璃体内注药的次数。组I与组II治疗3mo时的BCVA及CRT统计结果表明了雷珠单抗玻璃体内注射治疗视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿的有效性,两组患者在12mo的随访治疗期间均未发生新生血管性青光眼、眼内炎等并发症及其他明显眼部及全身不良反应,充分表明了雷珠单抗玻璃体内注射治疗视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿的安全性。组I患者玻璃体腔注射雷珠单抗1wk时,最佳矫正视力即开始提高,中心视网膜厚度变薄,黄斑区渗漏减轻,视网膜下积液明显吸收,治疗2、3mo时最佳矫正视力较治疗1wk时有所提高、中心视网膜厚度较治疗1wk时变薄。同时,统计数据结果表明对于CRVO继发黄

斑水肿患者,前3mo,1次/mo玻璃体内注射雷珠单抗0.5mg,最佳矫正视力和中心视网膜厚度基本稳定。随访治疗4mo时组I有3例患者黄斑水肿复发,再次给予玻璃体腔注药治疗,但最佳矫正视力较治疗前仍有所提高,9例患者仍保持稳定的治疗效果,统计结果表明连续3mo的玻璃体腔注药治疗,眼内作用维持时间大约为1~3mo,必要时需重复注射治疗。研究报道^[16]对视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的患者,玻璃体腔注射雷珠单抗,1次/mo,连续3mo,每2mo复查一次,若黄斑水肿复发或视力下降,则再次给予注药治疗,如此维持治疗2a,部分患者1a内黄斑水肿未复发且视力稳定。

抗VEGF抗体可能从玻璃体腔进入全身血液系统,从理论上讲可能引起全身副作用的,但本研究尚未发现与玻璃体腔注射雷珠单抗相关的全身血栓栓塞等并发症。综上所述,雷珠单抗玻璃体腔注射是治疗CRVO继发黄斑水肿安全、有效的方法,能有效预防并发症的发生,值得推广使用,由于本研究例数有限,雷珠单抗治疗CRVO继发黄斑水肿的长期疗效和长期并发症发生情况尚需大样本量的长期随访观察。

参考文献

- McIntosh RL, Roger SL, Lim L, et al. Natural history of central retinal vein occlusion; an evidence - based systematic review. *Ophthalmology* 2010;117(6):1113-1123
- The Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1997;115(4):486-491
- Ryan SJ, Eds. *Retina* 4th edition. Elsevier Mosby, Philadelphia 2006; 1339-1348
- Mohamed Q, McIntosh RL, Saw SM, et al. Interventions for central retinal vein occlusion; an evidence - based systematic review. *Ophthalmology* 2007;114(3):507-519
- Noma H, Minamoto A, Funatsu H, et al. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macula edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(3):309-315
- Kurihara T, Westenskow PD, Friedlander M. Hypoxia-inducible factor (HIF)/vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in the retina. *Adv Exp Med Biol* 2014;801:275-281
- Volpert OV, Zaichuk T, Zhou W, et al. Inducer-stimulated Fas targets activated endothelium for destruction by anti-angiogenic thrombospondin-1 and pigment epithelium-derived factor. *Nat Med* 2002;8(4):349-357
- Vinore SA, Youssri AL, Luna JD, et al. Upregulation of vascular endothelial growth factor in ischemic and non-ischemic human and experimental retinal disease. *Histol Histopathol* 1997;12(1):99-109
- Gupta N, Mansoor S, Sharrna A, et al. Diabetic Retinopathy and VEGF. *Open Ophthalmol J* 2013;7:4-10
- 边云霞,徐海峰,郭媛.不同方法治疗视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿对比观察. *内蒙古医科大学学报* 2014;36(3):222-252
- Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, et al. Intravitreal triamcinolone acetate for macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2002;86(2):247-248
- Park CH, Jaffe GJ, Fekrat S. Intravitreal triamcinolone acetate in eyes with cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2003;136(3):419-425
- Gelston CD, Olson JL, Mandava N. Macular oedema in central retinal vein occlusion treated with intravitreal triamcinolone. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84(3):314-318
- 刘李平,宋徽,肖云,等.玻璃体注射雷珠单抗治疗缺血型视网膜中央静脉阻塞的临床观察. *眼科新进展* 2013;33(11):1056-1058
- Zhang X, Bao S, Hambly BD, et al. Vascular endothelial growth factor-A: a multifunctional molecular player in diabetic retinopathy. *Int Biochem Cell Biol* 2009;41(12):2368-2371
- Channa R, Smith M, Campochiaro PA. Treatment of macular edema due to retinal vein occlusions. *Clin Ophthalmol* 2011;5:705-713