

# 视网膜静脉阻塞的研究进展

李玲娜, 董志军

引用: 李玲娜, 董志军. 视网膜静脉阻塞的研究进展. 国际眼科杂志 2020;20(8):1371-1374

作者单位: (067000) 中国河北省承德市, 承德医学院附属医院眼科

作者简介: 李玲娜, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 董志军, 男, 硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病. dongzj1978@126.com

收稿日期: 2019-10-28 修回日期: 2020-06-28

## 摘要

视网膜静脉阻塞(RVO)是一种常见的视网膜血管病变性疾病,其致盲率仅次于糖尿病视网膜病变,由此造成的黄斑水肿、新生血管性青光眼等严重损害了患者的视功能,甚至造成永久的、不可逆的视力下降。近年来,随着大量学者对RVO的进一步研究探讨,对其发生发展又有了更加深入的认识。本文对RVO的发病机制、视力预后的影响因素和治疗的研究进展进行综述。

关键词: 视网膜静脉阻塞; 发病机制; 治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.8.16

## Research progress in retinal vein occlusion

Ling-Na Li, Zhi-Jun Dong

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

Correspondence to: Zhi-Jun Dong. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China. dongzj1978@126.com

Received: 2019-10-28 Accepted: 2020-06-28

## Abstract

• Retinal vein occlusion (RVO) is a common disease of retinopathy disorder, which is second only to diabetic retinopathy in the blinding rate. It can result in macular edema, neovascular glaucoma and other serious damage which all impair the visual function, even causing permanent, irreversible vision loss. In recent years, there is a deeper understanding of its occurrence and development with a large number of scholars have further study of RVO. This article reviews the pathogenesis, influencing factors of vision and treatment of RVO.

• KEYWORDS: retinal vein occlusion; pathogenesis; treatment

Citation: Li LN, Dong ZJ. Research progress in retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(8):1371-1374

## 0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是一种常见的视网膜血管紊乱性疾病,发病率高达0.86%~1.63%,且发病率随着年龄的增长而增高,偶见儿童患者<sup>[1-2]</sup>。RVO以视网膜静脉充盈、近端血管闭塞、远端血管扩张为特征,视网膜因缺血缺氧而发生出血和水肿。根据阻塞血管的部位,RVO分为视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)和视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO),其中BRVO比较常见。根据视网膜血管的供血情况,又可将其分为缺血型和非缺血型,二者之间没有明确界限,长时间的视网膜血液循环障碍导致无灌注区增大(CRVO $\geq$ 10PD或BRVO $\geq$ 5PD),非缺血型RVO就可转变成缺血型RVO<sup>[1]</sup>。近年来,随着大量学者对RVO的进一步研究探讨,对其发生发展又有了更加深入的认识。本文就RVO的发病机制、视力预后影响因素和治疗的研究进展进行综述。

## 1 RVO的发病机制

RVO的发生发展是全身和局部的多重致病因素,以不同方式共同作用导致的。

### 1.1 全身系统性机制

1.1.1 血栓形成学说 目前研究表明,视网膜静脉内血栓形成是RVO的主要原因。促使血栓形成主要有三个因素:(1)血管壁改变:首先,高血压和视网膜动脉硬化对视网膜静脉的压迫是最主要的危险因素,在这种情况下,视网膜细小动脉发生玻璃样变,动脉管壁增厚,导致邻近的视网膜静脉管腔变窄、血液淤滞,最终造成血管栓塞,多见于50岁以上患者<sup>[3-4]</sup>。其次,视网膜静脉血管炎症时,血管壁水肿、内壁粗糙、内皮细胞增殖使管腔变窄、血流受阻,进而形成血栓。(2)血液流变学改变:糖尿病、高脂血症及高同型半胱氨酸血症可导致视网膜血液流变学改变,与RVO的发生密切相关。高血糖时视网膜微循环系统的自身稳态被破坏,血管内皮细胞受损,血小板、血栓素等成分增多,导致血液淤滞,血管内微血栓形成<sup>[5]</sup>。Kim等<sup>[6]</sup>和Satirtav等<sup>[7]</sup>研究发现,RVO患者体内的载脂类蛋白浓度存在异常改变,是视网膜血液流变学改变的重要因素。亦有研究表明,高同型半胱氨酸血症可通过氧自由基导致视网膜静脉内皮细胞功能障碍,促进凝血、加速血栓形成<sup>[5]</sup>。(3)血流动力学改变:彩色多普勒超声检查显示,颈动脉狭窄患者颈动脉的血流动力学发生改变者RVO发生的概率增加了1.8倍,颈内动脉狭窄可使视网膜灌注压过低,视网膜呈缺血缺氧状态,导致视网膜静脉代偿性扩张,发生血流湍流,增加静脉内血栓形成的风险;另外,颈内动脉狭窄会引起代偿性眼动脉血液逆流,眼部末端血管血供减少,又进一步加剧了视网膜缺血缺氧,促进了静脉血栓形成<sup>[8]</sup>。

1.1.2 细胞因子学说 目前研究表明,细胞因子参与了RVO的发生发展。Noma等<sup>[9]</sup>研究证实RVO患者房水中

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和 VEGF 受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGF-R)的浓度增加,缺血型 RVO 组较非缺血型 RVO 组增高更显著,并且与黄斑水肿(macular edema, ME)的程度呈正相关。正常人体内含有低浓度的 VEGF,以保持正常的血管活性,当视网膜处于缺血缺氧状态时,VEGF 过度释放,进而诱导血管内皮细胞迁移,激活促有丝分裂、血管生成等一系列信号通路,破坏血-视网膜屏障,加重血管壁渗漏,造成视网膜血流淤滞,导致 RVO<sup>[10]</sup>。因此,VEGF 的过多释放是促进 RVO 进展的重要因素。在白介素(interleukin, IL)家族中,与 RVO 最为密切的因子是 IL-6 和 IL-8,它们诱导的炎症反应破坏血-视网膜屏障,造成血管壁水肿、内壁粗糙、管腔变窄、血流受阻,进而形成血栓,导致 RVO 发生;同时,视网膜血管通透性增加,血液外渗及代谢产物沉积,导致 ME 发生。多项研究表明,RVO 继发 ME 的患者房水中 IL-6、IL-8 水平明显升高,与 ME 的程度有一定的相关性,并且认为 IL-6、IL-8 和 VEGF 表达之间存在关联;IL-6 可上调 VEGF 表达,VEGF 又可促进内皮细胞产生 IL-8,共同促进 RVO 发生发展<sup>[11]</sup>。

**1.1.3 其他致病因素** 抗磷脂抗体综合征、偏头痛、血沉加快、高体质量指数、A2 球蛋白偏高等均与 RVO 的发生有一定关系<sup>[12]</sup>。

## 1.2 局部发病机制

**1.2.1 视网膜动静脉的交叉压迫** 视网膜动脉和静脉在动静脉交叉处通常由一共同鞘膜包裹,且静脉位于动脉之下。当视网膜动脉血管发生硬化时,动脉压迫邻近或交叉、管壁较薄弱的静脉,内皮细胞受压水肿、增生,使得静脉管腔变窄,发生阻塞。另外,静脉血管受压可使血管腔内压力增大,血管壁变薄,局部液体和蛋白渗漏,导致 RVO 合并视网膜水肿<sup>[13]</sup>。

**1.2.2 筛板结构的生理特点** 视神经、视网膜中央静脉(central retinal vein, CRV)、视网膜中央动脉(central retinal artery, CRA)三者伴行进出眼球,视神经在到达筛板巩膜环后,表现出明显生理性狭窄,直径减半至 1.5mm。当存在先天性眼部解剖异常时,生理狭窄处压力增高,静脉血管受压,内皮细胞受损,造成血-视网膜屏障破坏,视网膜静脉血栓形成,导致 RVO;当存在动脉血管压迫、炎症等因素时,筛板后的 CRV 主干更易发生阻塞,进一步增加 RVO 的发生几率<sup>[14]</sup>。但筛板结构理论目前仍存在争议,需要进一步的病理组织学研究证实。

**1.2.3 眼轴长度及屈光状态** 远视眼和短眼轴与 RVO 存在相关性。Majji 等<sup>[15]</sup>研究发现在 354 例 BRVO 中 70.7% 的患者有远视,与具有相似纳入和排除标准的同等数量的匹配对照组相比,远视的 OR 为 3.42(95%置信区间为 1.62~7.2,  $P=0.001$ )。Tsai 等<sup>[16]</sup>研究发现与正常对照组相比,RVO 患者的眼轴明显变短,认为眼轴短也可能是 RVO 发病因素之一。远视眼患者眼轴相对短,随着眼球直径的变化,视网膜血管的位置和走行会发生相应改变,尤其是在动静脉交叉处,静脉血流会进一步变慢,红细胞在此聚集,进而形成血栓导致 RVO。

**1.2.4 青光眼及高眼压** Nenciu 等<sup>[17]</sup>研究发现原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)、高眼压症者均较容易发生 RVO,且阻塞的位置多局限在视盘处;Calugaru 等<sup>[18]</sup>的研究发现对 POAG 采取降眼压的措施可

明显阻止 RVO 的进展,从另一角度表明 POAG 是 RVO 发生的重要危险因素。随后, Klein 等<sup>[19]</sup>研究发现 RVO 的发生随着杯盘比的增加而增加,分析原因可能为视网膜血管在视盘中走行的弯曲度因杯盘比的增大而增加,血管发生阻塞的机会增多。另外,高眼压状态下,筛板退行性肿胀,在此处经过的视网膜血管因挤压而变得管腔狭窄,甚至移位,继之引发血管内皮细胞功能受损,血管内膜增生,进而促进血栓形成。

## 2 并发症及其视力预后因素

RVO 患者视力预后与多种因素有关:(1)阻塞部位:视网膜静脉血管阻塞部位发生在主干血管的 CRVO 比阻塞部位发生在分支血管的 BRVO 视力预后差。(2)缺血缺氧程度:缺血型 RVO 比非缺血型 RVO 视功能损害程度严重。(3)视网膜缺血区域:黄斑区视网膜缺血较周边视网膜缺血视力下降更严重,一旦出现黄斑区缺血,黄斑区神经节细胞会发生不可逆损害,即使 ME 消退,视功能也较难恢复<sup>[20]</sup>。(4)基线视力:Gerding 等<sup>[21]</sup>研究显示 CRVO 合并 ME 患者经抗 VEGF 治疗,基线视力好者的视力预后明显优于基线视力差者,且呈正相关关系。(5)干预时间的早晚:Pickel 等<sup>[22]</sup>研究发现,发病 1mo 治疗的 CRVO 患者较 3mo 后治疗者,视力预后明显提高,且注药次数明显减少。因此,RVO 合并 ME 提倡早期干预治疗。(6)RVO 合并 ME 的特征:依据光学相干断层扫描可将 RVO 黄斑水肿分为黄斑囊样型、浆液性神经上皮层脱离型和二者的混合型,其中黄斑囊样型对视功能的损害最重,囊样水肿病程越长视力预后越差,黄斑的囊样改变可作为 ME 近期复发的早期指标<sup>[23]</sup>。另外,RVO 合并 ME 患者预后视力与椭圆体带(ellipsoid zone, EZ)、外界膜(external limiting membrane, ELM)、交叉体带的完整性,以及中心凹视网膜厚度(central retinal thickness, CRT)有关。其中,黄斑中心凹处 EZ 是否连续、完整,与视力预后最为密切<sup>[24]</sup>。CRT 可反映 RVO 合并 ME 的程度,CRT 越厚表示 ME 程度越重,RVO 患者经治疗 CRT 降低后视力也会相应得到改善<sup>[25]</sup>,原因可能是 CRT 增厚对光感受器细胞及 ELM 完整性的破坏在一定范围和程度内可逆。亦有部分学者认为 CRT 可判断 RVO 的治疗效果,但与视力预后无明显相关<sup>[26]</sup>。

## 3 RVO 的治疗

**3.1 抗 VEGF 药物治疗** 欧洲视网膜专家协会指出,玻璃体腔注射抗 VEGF 药物是现阶段治疗 RVO 合并 ME 的首要方案。无论是 CRVO 还是 BRVO,一旦发现 ME,均应及时进行玻璃体腔注药,并连续注射至少 3mo,每月 1 次,直到视力稳定,但应用 3+PRN 还是 6+PRN 尚存在争议<sup>[27]</sup>。抗 VEGF 药物主要通过结合 VEGF-R,抑制新生血管生成,减轻 ME 程度,有效改善视力<sup>[28]</sup>。各类抗 VEGF 药物作用靶点不同,各有优势,因此基于个体化治疗,应有不同选择。贝伐单抗可与体内 VEGF 肽链的所有亚型直接结合,减少 VEGF 的有效浓度,促进 ME 的吸收,明显提高 RVO 患者视力<sup>[29]</sup>。雷珠单抗是第二代重组的单克隆抗体,通过结合 VEGF-A 的所有亚型发挥作用,能显著降低黄斑中心凹视网膜厚度和改善黄斑中心凹的结构,显著提高视力<sup>[30-31]</sup>。阿柏西普是首个 100% 人源化融合类蛋白,能结合 VEGF 家族的全部成员。Cohen 等<sup>[32]</sup>研究发现阿柏西普注射后可以明显提高 CRVO 合并 ME 患者的最佳矫正视力,对于持续性 ME 患者,从应用贝伐单抗或雷珠

单抗转换为阿柏西普治疗后,一定程度上仍能促进 ME 的吸收<sup>[33]</sup>。康柏西普是我国自主研发的新一代抗 VEGF 重组融合蛋白,具有强大的抑制血管内皮细胞增殖和新生血管生长作用,治疗 RVO 合并 ME 安全可靠且效果显著<sup>[34]</sup>。

**3.2 糖皮质激素** 糖皮质激素可抑制炎症反应,稳定视网膜血管的通透性,是治疗 RVO 合并 ME 的重要方案。研究表明,RVO 合并 ME 患者经玻璃体腔注射曲安奈德 (triamcinolone acetonide, TA) 治疗后随访 1a,视力均有所提高,且发现 4mg TA 治疗组早期 ME 消退明显快于 1mg TA 治疗组<sup>[35]</sup>。与 TA 比较,地塞米松缓释植入物 (Ozurdex) 的作用更强、更持久,可以较稳定地维持眼内药物浓度<sup>[31]</sup>。单次或多次重复注射 Ozurdex 可显著提高 RVO 患眼视力,尤其在复发性 RVO 黄斑水肿的治疗上更具优势<sup>[36]</sup>;另外,对伴有严重的心血管疾病的 RVO 合并 ME 患者 Ozurdex 具有显著的安全性,是抗 VEGF 药物的确切替代疗法<sup>[27]</sup>,但可能会出现眼压升高、白内障等糖皮质激素药物的常见副作用,值得关注和警惕<sup>[37]</sup>。

**3.3 激光光凝治疗** 激光光凝在 RVO 合并 ME 的治疗方面具有不可替代的积极作用;格栅样光凝可改善 BRVO 合并的非缺血型 ME;全视网膜激光光凝是治疗缺血型 CRVO 的重要方法,可改善无灌注区视网膜的缺血缺氧状态,能降低缺血型 RVO 继发新生血管性青光眼的风险<sup>[38]</sup>。

**3.4 联合治疗** RVO 合并顽固性、复发性 ME 时,可采用联合治疗方案。抗 VEGF 联合激光光凝治疗,可以改善视网膜的缺血状态,对治疗复发性 ME 的疗效更显著<sup>[39]</sup>。抗 VEGF 联合糖皮质激素、抗 VEGF 同时联合糖皮质激素和激光光凝,均可以显著降低 CRT,并且联合治疗能在一定程度上减少单一用药的剂量及注射次数,降低出现并发症的风险,较单一疗法能获得更好的视力预后<sup>[40-41]</sup>。

#### 4 小结

RVO 是一种常见的视网膜血管性疾病,其发病机制复杂,可导致不同程度的视力损害,在准确评估病情的基础上,结合患者的自身特点进行个体化治疗是 RVO 诊疗的关键。

#### 参考文献

- Song P, Xu YH, Zha MM, et al. Global epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors. *J Global Health* 2019;9(1): 010427
- Giancotta C, Sanseviero M, Talarico V, et al. Retinal vein occlusion in child with rare mutations in genes for thrombophilia. *Clin Ter* 2019;170(3): e163-e167
- Lisa GM, Vieitez SM, Salim GZ, et al. Hypertension and Framingham general vascular risk score in retinal vein occlusion. *Hipertension Riesgo Vasc* 2019;36(4):193-198
- Erdogan H. Risk Factors in Patients with Retinal Vein Branch Occlusion. *Mku Tip Dergisi* 2019;10(36):10-13
- Ponto KA, Scharrer I, Binder H, et al. Hypertension and multiple cardiovascular risk factors increase the risk for retinal vein occlusions: results from the Gutenberg Retinal Vein Occlusion Study. *J Hypertens* 2019;37(7):1372-1383
- 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(9): 35-42
- Satirtav G, Mirza E, Oltulu R, et al. Assessment of Monocyte/HDL Ratio in Branch Retinal Vein Occlusion. *Ocul Immunol Inflamm* 2020;28(3):463-467

- Lyons - Wait VA, Anderson SF, Townsend JC, et al. Ocular and systemic findings and their correlation with hemodynamically significant carotid artery stenosis: a retrospective study. *Optom Vis Sci* 2002;79(6): 353-362

- Noma H, Mimura T, Yasuda K, et al. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptor signaling and other factors or cytokines in central retinal vein occlusion with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(2): 1122-1128

- Tarallo V, De Falco S. The vascular endothelial growth factors and receptors family: Up to now the only target for anti-angiogenesis therapy. *Int J Biochem Cell Biol* 2015;64(7): 185-189

- Noma H, Yasuda K, Shimura M. Cytokines and the Pathogenesis of Macular Edema in Branch Retinal Vein Occlusion. *J Ophthalmol* 2019;2019: 5185128

- Zhu W, Wu Y, Xu M, et al. Antiphospholipid antibody and risk of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(4): e0122814

- Muraoka Y, Tsujikawa A. Arteriovenous crossing associated with branch retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol* 2019;63(5): 353-364

- Opremcak EM, Bruce RA, Lomeo MD, et al. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: a retrospective pilot study of 11 consecutive cases. *Retina* 2001;21(5):408-415

- Majji AB, Janarthanan M, Naduvilath TJ. Significance of refractive status in branch retinal vein occlusion: A case-control study. *Retina* 1997;17(3): 200-204

- Tsai SC, Chen HY, Chen CY. Relationship between retinal vein occlusion and axial length. *Kaohsiung J Med Sci* 2003;19(9): 453-457

- Nenciu A, Stefan C, Tebeanu E, et al. Retinal venous occlusion and intraocular pressure. *Oftalmologia* 2005;49(3): 66-70

- Calugaru D, Caugaru M. Management of the open angle glaucoma in patients with central/hemicentral retinal vein occlusions. *Int J Ophthalmol* 2019;12(3):436-441

- Klein BE, Meuer SM, Knudtson MD, et al. The Relationship of Optic Disk Cupping to Retinal Vein Occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2006;141(5): 859-862

- Chatziralli I, Theodosiadis G, Parikakis E, et al. Long - Term Anatomical and Functional Outcomes in Patients with Ischemic Central Retinal Vein Occlusion Treated with Anti - Vascular Endothelial Growth Factor Agents. *Ophthalmic Res* 2017; 58(4): 203-208

- Gerding H, Mones J, Tadayoni R, et al. Ranibizumab in retinal vein occlusion: treatment recommendations by an expert panel. *Br J Ophthalmol* 2015;99(3): 297-304

- Pikkel J, Chassid O, Busool Y, et al. Bevacizumab for CRVO Associated CME: Effect of Timing and Frequency of Injections on Final Visual Outcome. *J Ophthalmol* 2013; 2013: 974670

- Tilgner E, Dalcegio Favretto M, Tuisl M, et al. Macular cystic changes as predictive factor for the recurrence of macular oedema in branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2017; 95 ( 7 ): e592-e596

- Fujihara-Mino A, Mitamura Y, Inomoto N, et al. Optical coherence tomography parameters predictive of visual outcome after anti - VEGF therapy for retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 2016; 10 ( 7 ): 1305-1313

- Osaka R, Nakano Y, Takasago Y, et al. Retinal oximetry in branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2019;97(6): 896-901

- Moon CH, Ahn SI, Ohn YH, et al. Visual prognostic value of photopic negative response and optical coherence tomography in central retinal vein occlusion after anti-VEGF treatment. *Doc Ophthalmol* 2013;

126(3): 211-219

27 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

28 Spooner K, Hong T, Fraser-Bell S, *et al.* Current Outcomes of Anti-VEGF Therapy in the Treatment of Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Asia Pac J Ophthalmol* 2019;8(3): 236-246

29 Callizo J, Atili A, Striebe NA, *et al.* Bevacizumab versus bevacizumab and macular grid photocoagulation for macular edema in eyes with non-ischemic branch retinal vein occlusion: results from a prospective randomized study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019; 257(5): 913-920

30 Sharma S, Khan MA, Chaturvedi A, *et al.* Real-Life Clinical Effectiveness of Razumab (R) (the World's First Biosimilar of Ranibizumab) in Retinal Vein Occlusion: A Subgroup Analysis of the Pooled Retrospective RE-ENACT Study. *Ophthalmologica* 2019; 241(1): 24-31

31 Muraoka Y, Tsujikawa A, Takahashi A, *et al.* Foveal Damage Due to Subfoveal Hemorrhage Associated with Branch Retinal Vein Occlusion. *PLoS One* 2015;10(12): e0144894

32 Cohen MN, Houston SK, Juhn A, *et al.* Effect of aflibercept on refractory macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Can J Ophthalmol* 2016;51(5): 342-347

33 Spooner K, Hong T, Bahrami B, *et al.* A meta-analysis of patients with treatment resistant macular oedema secondary to retinal vein occlusions following switching to aflibercept. *Acta Ophthalmol* 2019; 97

(1): 15-23

34 Tao Y, Huang C, Liu M, *et al.* Short-term effect of intravitreal conbercept injection on major and macular branch retinal vein occlusion. *J Int Med Res* 2019;47(3): 1202-1209

35 Yeh S, Kim SJ, Ho AC, *et al.* Therapies for macular edema associated with central retinal vein occlusion: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2015; 122(4):769-778

36 Budzinskaya MV, Shelankova AV, Plukhova AA, *et al.* The Role of Steroids in the Management of Macular Edema from Retinal Vein Occlusion. *Oftalmologia* 2019;16(1):95-101

37 Hoerauf H, Feltgen N, Weiss C, *et al.* Clinical Efficacy and Safety of Ranibizumab Versus Dexamethasone for Central Retinal Vein Occlusion (COMRADE C): A European Label Study. *Am J Ophthalmol* 2016; 169(9): 258-267

38 Li CF, Wang RR, Liu GJ, *et al.* Efficacy of panretinal laser in ischemic central retinal vein occlusion: A systematic review. *Exp Ther Med* 2019;17(1): 901-910

39 Wang DD, Wang XY, Wu KF, *et al.* Clinical efficacy evaluation of treatment of different degrees of retinal vein occlusion with ranibizumab combined with an argon ion laser. *Exp Ther Med* 2019; 17(3): 1563-1568

40 Valaskova J, Popov I, Krasnik V. Combination of Intravitreal Corticosteroid with Anti-vegf in Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion. *Cesk Slov Oftalmol* 2018;73(5-6): 183-188

41 Feng XX, Li C, Shao WW, *et al.* Intravitreal anti-VEGF agents, oral glucocorticoids and laser photocoagulation combination therapy for macular edema secondary to retinal vein occlusion: preliminary report. *Int J Ophthalmol* 2018;11(3): 429-437