

视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿中 OCT 生物标志物的研究进展

李洋,解颖,董志军

引用:李洋,解颖,董志军. 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿中 OCT 生物标志物的研究进展. 国际眼科杂志, 2024, 24(6): 912-916.

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:李洋,女,在读硕士研究生,研究方向:眼底病。

通讯作者:董志军,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:2023-09-24 修回日期:2024-04-16

摘要

视网膜静脉阻塞(RVO)是第二常见的致盲性视网膜血管性疾病,其继发的黄斑水肿(ME)是导致中心视力损害的重要原因。光学相干断层扫描(OCT)可生成高分辨率的组织横截面图像,清楚地显示视网膜和脉络膜的各层结构,OCT生物标志物对RVO-ME的早期精准诊断、疾病发展的预示及视力预后的判断具有重要意义。文章对OCT下RVO-ME的视网膜厚度、视网膜内层结构紊乱、视网膜内层超反射率、外界膜及椭圆体带的完整性、中央凹第三高反射带、高反射点、急性黄斑旁中心中层视网膜病变、中界膜征、浆液性视网膜脱离高度、黄斑体积以及脉络膜厚度等生物标志物进行综述,以期为RVO-ME病情评估、治疗方案的制定以及视功能的预后判断提供客观依据。

关键词: 视网膜静脉阻塞;黄斑水肿;光学相干断层扫描(OCT);生物标志物

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.6.14

Research progress of optical coherence tomography biomarkers in macular edema secondary to retinal vein occlusion

Li Yang, Xie Ying, Dong Zhijun

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

Correspondence to: Dong Zhijun. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde 067000, Hebei Province, China. dongzj1978@126.com

Received:2023-09-24 Accepted:2024-04-16

Abstract

• Retinal vein occlusion (RVO) is the second most common cause of vision loss due to retinal vascular disease. Macular edema (ME) is a common complication of RVO and a major cause of central vision impairment. Optical coherence tomography (OCT) is a high-

resolution imaging technique that can provide detailed cross-sectional images of the retina and choroid. OCT biomarkers play an important role in the early and accurate diagnosis of RVO-ME, prediction of disease progression, and assessment of visual prognosis. This article provides an overview of various OCT biomarkers for RVO-ME, including retinal thickness, disorganization of retinal inner layers, hyper-reflectivity of retinal inner layer, the integrity of external limiting membrane and ellipsoid zone, the third highest reflectance band of the fovea, hyperreflective dots, paracentral acute middle maculopathy, prominent middle limiting membrane sign, serous retinal detachment height, macular volume and choroidal thickness. These biomarkers serve as objective indicators for evaluating the severity of RVO-ME, guiding treatment decisions, and predicting visual outcomes.

• **KEYWORDS:** retinal vein occlusion; macular edema; optical coherence tomography(OCT); biomarker

Citation: Li Y, Xie Y, Dong ZJ. Research progress of optical coherence tomography biomarkers in macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2024, 24(6): 912-916.

0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是仅次于糖尿病视网膜病变致盲的第二大常见视网膜血管性疾病,其继发的黄斑水肿(macular edema, ME)是致盲的主要原因^[1-2]。根据血管阻塞的部位,RVO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)和视网膜静脉半侧总干阻塞(hemi-central retinal vein occlusion, HCRVO)^[3]。流行病学统计显示,RVO 5、10 a 累积发病率分别为0.86%、1.63%,ME是RVO患者视功能损害的主要原因,尤其是CRVO-ME可导致患者严重的视力损害,甚至视力丧失,显著降低患者的生活质量^[4]。因此,早期的正确诊断和精准治疗成为RVO-ME诊疗的关键策略,而探寻合适的检查手段、发掘敏感的生物学标志物,从而有助于疾病的正确诊断、准确评估病情、监测病情进展及判断视力预后成为实现RVO-ME精准诊疗的新方向。光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)是20世纪90年代初期发展起来的一种新型非接触成像技术,可生成高分辨率的活体视网膜和脉络膜的断层影像,具有灵敏度高、无创伤等优势 and 特点,已广泛应用于眼底病的诊断和随访^[5]。近年的研究发现,RVO-ME在OCT上具有视网膜厚度改变、视网膜内层结构紊乱、视网膜内层超反射率、外界膜及椭圆体的完整性破坏、中央凹第三高反射

带、高反射点、急性黄斑旁中心中层视网膜病变和中界膜征、浆液性视网膜脱离高度、黄斑体积增加及脉络膜厚度改变等特征性改变,而这些特定的影像学特征可以作为 RVO-ME 的生物标志物。本文拟就近年来 OCT 上 RVO-ME 的影像学生物标志物的研究进展进行综述,以期为实现 RVO-ME 早期诊断、采取有效干预及促进 RVO 患者的视功能改善提供客观的依据和参考。

1 视网膜改变

1.1 视网膜厚度

RVO 时,视网膜静脉循环障碍,视网膜供血、供氧减少,造成视网膜组织和结构的损伤,视网膜内、外屏障破坏以及视网膜色素上皮层 (retinal pigment epithelium, RPE) 离子泵功能障碍,使液体循环平衡遭到破坏,黄斑区发生液体渗漏及积存,从而导致 ME 形成^[6-7]。黄斑区视网膜厚度发生变化是 ME 的主要表现,ME 引起视网膜肿胀,从而导致中央视网膜厚度 (central retinal thickness, CRT) 增加。Hoeh 等^[8]研究发现,RVO 患眼基线 CRT 与最终视力有显著相关性,而 CRVO 患眼基线 CRT 与最终视力的相关性显著强于 BRVO 患眼。邓玉梦等^[9]发现经过抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物治疗后的 CRVO-ME 患眼的 CRT 明显降低,且视力也相应得到改善,考虑这种视力的改善与 ME 的缓解有关。另外,黄斑敏感性被认为是可实现精准评价视功能的参考指标,而 RVO-ME 患眼中央黄斑厚度 (central macular thickness, CMT) 与黄斑敏感性密切相关^[10]。在 Noma 等^[11]研究中发现,与非缺血性 CRVO-ME 眼比较,缺血性 CRVO-ME 眼的 CMT 明显增厚,其黄斑敏感性显著减低,这一结果表明 CRVO-ME 对光感受器细胞的功能和机械损伤会降低黄斑敏感性,且这种病理生理变化受到缺血性因素的影响,CMT 的改变不仅能够评估黄斑敏感性的损害程度,还预示着视网膜的缺血程度。林鹏耀等^[12]研究发现,经抗 VEGF 治疗后的 RVO-ME 眼,CMT 降低,视功能改善,这也从另外一个角度证实了 CMT 是评估黄斑敏感性的重要指标。因此,通过观察 OCT 下视网膜厚度的生物学指标可对 RVO-ME 眼进行早期识别,从而为进一步采取有效治疗干预以及恢复 RVO 患眼的视功能提供客观依据。

1.2 内层视网膜改变

1.2.1 视网膜内层结构紊乱

视网膜内层结构紊乱 (disorganization of the retinal inner layers, DRIL) 是指在 OCT 图像下神经节细胞-内丛状层复合体、内核层和外丛状层的边界无法识别和划分^[13-14]。DRIL 反映了当 ME 发生时,视网膜厚度超过弹性极限,双极轴突断裂,导致从光感受器到神经节细胞的视觉信息信号丧失,从而促使视觉功能下降^[14]。Mimouni 等^[15]研究发现,随着 RVO-ME 眼 CMT 降低,ME 对视网膜内层的牵引减小,在一定程度上缓解了 DRIL,视力也有所提升,这从另外的角度证实了 RVO-ME 状态下的机械力对 DRIL 的重要影响。除了 ME 的机械力因素外,中央凹无血管区扩大和毛细血管无灌注也是导致 DRIL 的原因,随着 RVO 病程的发展,ME 程度的加重,促使 DRIL 的形成、持续及进展^[16-17]。Sun 等^[18]研究发现,中央凹 DRIL 与最佳矫正视力有很强的相关性,且 DRIL 程度的早期变化也可预测基线 RVO-ME 眼的长期视力。然而,在 Berry 等^[19]研究中,CRVO-ME 眼 6 mo 时的 DRIL 与后期预后视力相关,而不是基线时的 DRIL,认为这可能是由于在 CRVO 发生时所致的缺血性损伤是

急性的,视网膜尚未呈现出 DRIL 的表现,或可能被 ME 掩盖。动物研究表明,视网膜内层结构的破坏会促进血管异常生长和视网膜出血,表明 DRIL 与缺血性并发症和视觉效果差有关,同时也说明 DRIL 可能是 RVO 时毛细血管缺血的相关生物标志物^[20]。另外,毛细血管无灌注与 DRIL 的程度有关,当急性缺血-再灌注发生后,内层视网膜会出现最初的结构和功能破坏,随后是第二波细胞凋亡和内层视网膜重塑,在数周后发生视网膜内层的不可逆性损害^[19,21]。由此可见,基于 RVO-ME 的诊断和病情演化,DRIL 已经成为一种新的、与病情变化呈高度相关的预测性生物标志物。

1.2.2 视网膜内层超反射率

视网膜内层超反射率 (hyper-reflectivity of retinal inner layer, HRIL) 是指以黄斑中心凹为中心的 30° 区域进行评估,随着神经节细胞层厚度和视网膜内层反射率的增加,模糊了视网膜内层边界的划分^[22]。随着 RVO 病程的发展,视网膜缺血、缺氧加重,导致神经节细胞层增厚,内核层反射率增加,因此,HRIL 可被认为是视网膜缺血的迹象^[23]。Au 等^[24]研究发现,CRVO 眼 HRIL 与长期视力结果存在相关性,这说明 HRIL 可能成为预测 RVO 眼最终视力结果的生物标志物。然而,也有学者并没有发现 HRIL 存在对 CRVO-ME 患眼最终视力结果的预测价值,考虑可能是在研究中缺乏 HRIL 定量测量的原因^[22]。因此,需要更大样本量的技术校准,并通过自动化集成到 OCT 平台获取确切的 HRIL 定量分析数据,以确定 HRIL 是否可以作为临床上对 RVO 患眼预后视力进行有效评估的影像学生物标志物。

1.3 外层视网膜改变

1.3.1 外界膜和椭圆体带的完整性

外界膜 (external limiting membrane, ELM) 是 Müller 细胞和光感受器之间黏附连接的复合物,它是视网膜内部和视网膜下区域之间的高分子量聚合物屏障^[25]。椭圆体带 (ellipsoid zone, EZ) 是位于外界膜后方的第二大内束,在 OCT 上的 EZ 对应于光感受器内段椭球体的高密度线粒体,反映了光感受器的完整性^[26]。研究表明,完整的 ELM 和 EZ 是 ME 消退和视力改善的预后因素^[27-28]。Ding 等^[29]研究发现,CMT 与 ELM 和 EZ 之间呈正相关,RVO-ME 的发生,拉伸了 ELM,造成物理损伤,同时,细胞间黏附因子 1 等炎症介质不仅参与 ME 的形成,且对 ELM 和 EZ 产生破坏,而随着 CMT 的减少,ME 对 ELM 和 EZ 的牵引力减轻、炎性作用下降,ELM 和 EZ 的中断将不再加剧,并开始修复过程^[30]。ELM 和 EZ 在 ME 的发病机制中发挥着重要的作用,ELM 是维持视网膜水-液平衡的新型视网膜屏障,EZ 由丰富的线粒体组成,为光感受器提供能量,当 ELM 和 EZ 被破坏时,能量平衡和液体平衡将被打破,导致黄斑结构和功能的损害^[31]。研究发现,当发生 RVO-ME 时,ELM 破坏组的 EZ 中断较 ELM 完整组更严重,这表明“ELM 破坏”与“EZ 中断”形成的协同效应,显著加重了这种新型视网膜屏障的损伤程度,继而造成光感受器供能障碍,从而导致患眼视功能的损害^[32],尤其是当 EZ 破坏长度超过 500 μm 时,预示着较差的视力预后和显著的视觉缺陷^[22]。由此可见,ELM 和 EZ 极可能成为 RVO-ME 病情进展的重要参考指标及视力结果的主要预测指标。

1.3.2 中央凹第三高反射带

在 OCT 成像上,中央凹第三高反射带 (high reflectance band, HRB) 被识别为视网膜色素上皮-绒毛膜复合体高反射率层上方的一个明显的波

段,该波段显示来自光感受器内外段之间的连接处的反射^[33]。有学者认为,中央凹第三 HRB 的“不完全可见”可表明感光细胞的退化或紊乱,因此,中央凹第三 HRB 可能成为体现光感受器层完整性的生物标志物^[33]。Ota 等^[34]研究发现,在伴有中央凹第三 HRB 不完整或缺损状态的 BRVO-ME 眼的视觉结果较差,且在 ME 消退后,这种“不完整和缺损”的状态持续存在,推测是由于中央凹感光细胞缺血、坏死,从而导致中央凹第三 HRB 的缺失。因此,治疗前中央凹第三 HRB 的状态可能成为预测 BRVO-ME 眼视力结果的重要参考指标。然而,部分学者认为,RVO 时,毛细血管的渗漏会导致感光层出现严重的肿胀、视网膜出血和神经纤维层增厚,会造成中央凹第三 HRB 无法作为反射线被检测和识别^[35]。由此可见,中央凹第三 HRB 可被视为一种针对 RVO-ME 病程监测的潜在生物标志物,但其客观性、可靠性仍需进一步的研究来确认。

1.4 其他视网膜病变

1.4.1 高反射点 高反射点(hyperreflective dot,HRD)被定义为不同于渗出物、直径为 20-40 μm 的、离散的、界限清楚、反射率等于或高于 RPE 的点状病变^[36]。研究表明,HRD 是硬性渗出物的前体,在 RVO-ME 早期,血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)受到破坏,蛋白质和脂质等大分子物质渗出沉积在视网膜组织中,尤其主要分布在外丛状层和外核层中,表现为孤立的、小的 HRD,随着病程的发展,形成临床上可见的硬性渗出物^[37-39]。目前认为,HRD 代表了视网膜活动性炎症,RVO-ME 中的 HRD 是炎症下小胶质细胞迁移激活的表现,RVO-ME 早期 HRD 聚集在视网膜内层,随着 ME 持续时间的延长,HRD 向视网膜外层移动,与小胶质细胞的迁移相对应^[40-41];另外有研究发现,HRD 的存在与甘油三酯的高水平密切相关,而血脂异常可增强炎症反应,炎症反应又参与 RVO-ME 的形成过程,这间接表明 HRD 是 RVO-ME 的病理生理过程中炎症的标志^[42]。随着 RVO-ME 的进展,ELM 完整性遭到破坏时,视网膜外层 HRD 的数量明显增多,考虑这是由于被破坏的 ELM 失去了阻止视网膜内层外渗脂蛋白向视网膜外层迁移的功能所致,因此,基线时视网膜外层 HRD 的数量被认为可以预测治疗后的最终视力结果^[43-44]。可见,视网膜外层 HRD 的数量可能是 RVO-ME 眼 BRB 破坏的标志、活动炎症的特征,同时也为其预后判断提供一定参考。

1.4.2 急性黄斑旁中心中层视网膜病变和中界膜征 急性黄斑旁中心中层视网膜病变(paracentral acute middle maculopathy, PAMM)和中界膜征(prominent middle limiting membrane sign, P-MLM sign)可代表轻微的缺血迹象^[45]。PAMM 是一种在普域 OCT 下表现为超反射的带状病变,这种病变累及外丛状层/内核层连接处,导致内核层永久性变薄^[46]。目前 PAMM 被认为是视网膜深部循环局灶性缺血损伤的表现,影响视网膜中间层^[47]。Casalino 等^[48]通过观察具有 PAMM 征象的 RVO 眼发现,OCTA 显示表层视网膜毛细血管丛灌注良好,而中央凹周围深层视网膜毛细血管丛灌注不足。P-MLM 定义为普域 OCT 下外丛状层内部突触部分的高反射肿胀线^[49]。Furashova 等^[50]研究发现,94%的缺血性 RVO 可见 P-MLM,但 66%的非缺血性 RVO 也可见 P-MLM,认为 P-MLM 对不同程度的急性视网膜缺血均具有敏感性,是 RVO-ME 时视网膜缺血的重要标志之一。Duan 等^[51]通过对具有 P-MLM 和

PAMM 征象的 RVO-ME 眼的研究发现,P-MLM 的线都是连续的,而 PAMM 呈多灶跳跃性病变,这是由于当发生轻度视网膜灌注不足时,外丛状层内突触部分和内核层组织的整个水平首先发生缺血性水肿,表现为连续的高反射线,仅为 P-MLM 征,或 P-MLM 征伴 PAMM 病变,随着视网膜缺血的进一步加重,跳跃性 PAMM 病变可发展为弥漫性病变。由此可见,PAMM 和 P-MLM 征象是 RVO-ME 的病理生理过程中视网膜缺血的重要标志,对评估病情及判断预后具有参考价值。

1.4.3 浆液性视网膜脱离高度 RVO 时,缺血因素导致视网膜内屏障损伤,从毛细血管泄漏的脂质和蛋白质积聚在视网膜下积液(subretinal fluid, SRF)中,形成浆液性视网膜脱离(serous retinal detachment, SRD),同时促炎介质因缺血而释放,破坏视网膜外屏障,RPE 发生功能障碍,导致脉络膜血管渗漏,进一步促使 SRD 加重。研究发现,伴 SRD 的 RVO-ME 患眼长期视力明显低于不伴 SRD 的 RVO-ME 患眼,并且炎症通路在 SRD 的形成中起着显著的作用,因此,SRD 可作为从炎症角度针对 RVO-ME 进行诊疗的参考指标^[52-53]。另外有学者研究发现,在 RVO-ME 中,SRF 被认为是 ELM 破坏及液体不受阻碍地迁移到视网膜下间隙的进展的标志^[54]。Sasajima 等^[55]通过观察 RVO 伴 SRF 患眼发现,EZ 破坏组的 SRF 基线厚度明显高于 EZ 完整组,且 EZ 破坏组的最佳矫正视力明显比 EZ 完整组差,考虑 EZ 破坏组的视力恶化可能与较厚的 SRF 引起的基线光感受器结构紊乱和功能障碍有关。Dogan 等^[56]研究发现,在接受抗 VEGF 治疗后,与不伴 SRD 的 BRVO-ME 患眼相比,伴 SRD 组黄斑形态的改善更为显著。可见,在 BRVO-ME 中,不论对于评估病情、预测病程发展,还是评价治疗效果而言,SRD 高度都是一个客观、可靠的 OCT 影像学生物标志物。

1.4.4 黄斑体积 RVO 时,视网膜供血、供氧减少,BRB 破坏以及视网膜色素上皮层离子泵功能障碍,黄斑区发生液体渗漏及积存,形成 ME,进而导致黄斑体积(macular volume, MV)增加。组织学研究表明,严重的 ME 可导致中央凹光感受器功能障碍和光感受器细胞丢失^[57]。基线 MV 可作为 RVO-ME 眼接受抗 VEGF 治疗后视力结果的一个强有力的预测因素。Fujihara-Mino 等^[58]研究发现,RVO-ME 眼在经抗 VEGF 治疗前的 MV 与治疗后视力和视网膜敏感性显著相关。Lloyd Clark 等^[59]研究发现,基线 MV > 9.99 mm^3 可作为雷珠单抗治疗 RVO-ME 眼开始后 3 mo 内早期视力改善的关键预测指标。而当中央凹体积 < 0.3 mm^3 时,降低了早期(3 次抗 VEGF 治疗后)和长期(12 mo 后)最终视力 > 20/40 的可能性,认为 RVO-ME 时,缺血性因素会导致黄斑部视网膜结构性改变,进而造成视觉功能下降^[52]。因此, MV 被认为是评估 RVO-ME 视网膜功能恢复及判断其视力预后的一种辅助性影像学生物参数。

2 脉络膜厚度

增强深层成像 OCT 可以实现脉络膜的清晰成像,这使针对 RVO-ME 的 OCT 影像学特征研究进一步深入和拓展至脉络膜层次^[60]。近年的研究表明,RVO-ME 时,视网膜缺血所产生的 VEGF 会转移到脉络膜,脉络膜血管渗漏增加以及静水压升高均会导致脉络膜增厚,提示黄斑区脉络膜厚度可能成为针对 RVO-ME 准确评估病情和判断预后的影像学生物标志物^[61-62]。Loidice 等^[63]研究发现,

RVO-ME 眼的脉络膜厚度相较于对侧眼明显增厚,且 CRVO 眼黄斑中心凹下脉络膜厚度 (subfoveal choroidal thickness, SFCT) 明显厚于 BRVO 眼,这可能与 CRVO 眼脉络膜较 BRVO 眼有高血压缺血指数和高水平 VEGF 浓度有关,同时说明脉络膜缺血在 CRVO 患眼中可能更严重。但 Du 等^[64]研究未发现 RVO 眼与对侧眼的 SFCT 有明显差异,考虑是因为此研究的对象是 ME 吸收后的 RVO 病程晚期, SFCT 恢复正常厚度。同时,有研究证明在 RVO-ME 眼中,增加的白细胞介素 6、可溶性细胞间黏附分子 1 等炎症细胞因子,会通过诱导脉络膜血管通透性的增高及扩张导致脉络膜增厚^[65]。Loiudice 等^[63]研究中通过分别将 CRVO 非继发 ME 眼和 CRVO 继发 ME 同对侧眼进行分析发现,继发 ME 眼的 SFCT 和 CMT 相比于对侧眼明显增厚,而非继发 ME 眼与对侧眼无明显差异,这可能是因为 RVO-ME 的炎症反应较非继发 ME 眼明显,炎症反应可诱导脉络膜血管通透性增加,因此在非继发 ME 眼中,炎症减少甚至没有,甚至不发生脉络膜增厚。目前,不同学者针对 RVO-ME 患眼的 SFCT 得出的研究结果呈现出不一致性,考虑这可能与 RVO-ME 的分型、分期不同等因素有关,关于 RVO-ME 时 SFCT 究竟呈现出何种状态和趋势,尚无确切定论,还需进一步深入探究。

3 小结

ME 是导致 RVO 患者中心视力损害的重要原因, RVO-ME 的早期发现、准确诊断、病情合理评估及有效治疗手段的实施将有利于患者的视力预后,最大程度地改善患者视力损害。OCT 是 RVO-ME 早期诊断和病情监测的可靠工具,能够敏锐、精准地识别疾病早期特定的影像学特征。在众多的生物标志物中,视网膜厚度、DRIL、ELM 及 EZ 的完整性破坏、SRD 高度及 MV 是与视力预后密切相关的指标,敏感度高,也最为常见,HRD、PAMM、P-MLM 征、HRIL 分别是 RVO-ME 的病理生理过程中炎症和缺血的标志和特征,脉络膜厚度、中央凹第三 HRB 则是具有前景的影像学生物标志物,它们的优势体现在对 RVO-ME 的病程监测,针对其争议之处需进行深入地随访探究,已明确其临床意义。然而,除上述生物标志物之外,仍然有许多潜在的 RVO-ME 生物标志物尚未明确,需要多中心、大样本的临床研究进一步深入探索及发掘。通过一系列有意义的 OCT 生物标志物,从多维度观察 RVO-ME 病情演化进展、全面系统地认识疾病特点,从而实现 RVO-ME 的早期精准诊疗,成为当前的重要策略和未来的新方向。

参考文献

[1] 舒娜,姜波,史春生. 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿患者黄斑中心凹下脉络膜厚度变化研究. 眼科新进展, 2021, 41(2): 154-157.
[2] 沈志军,王红,陈蕊,等. 雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效及其影响因素. 国际眼科杂志, 2022, 22(10): 1693-1697.
[3] Romano F, Lamanna F, Gabrielle PH, et al. Update on Retinal Vein Occlusion. Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2023, 12(2): 196-210.
[4] Song P, Xu Y, Zha M, et al. Global epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors. J Glob Health, 2019, 9(1): 010427.
[5] Bille JF. High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics. Cham (CH): Springer, 2019.
[6] 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.

[7] Ip M, Hendrick A. Retinal vein occlusion review. Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2018, 7(1): 40-45.
[8] Hoeh AE, Ruppenstein M, Ach T, et al. OCT patterns of macular edema and response to bevacizumab therapy in retinal vein occlusion. Graefes Arch Exp Ophthalmol, 2010, 248(11): 1567-1572.
[9] 邓玉梦,宋艳萍,黄珍,等. 年龄和 OCT 特征与抗 VEGF 治疗视网膜中央静脉阻塞性黄斑水肿效果的相关性. 国际眼科杂志, 2021, 21(6): 1062-1067.
[10] Ottawa T, Noma H, Yasuda K, et al. Intravitreal ranibizumab improves macular sensitivity in patients with central retinal vein occlusion and macula edema. BMC Ophthalmol, 2022, 22(1): 247.
[11] Noma H, Mimura T, Shimada K. Retinal function and morphology in central retinal vein occlusion with macular edema. Curr Eye Res, 2013, 38(1): 143-149.
[12] 林鹏耀,施彦,李波,等. 玻璃体腔注射康柏西普治疗不同类型视网膜静脉阻塞伴黄斑水肿的疗效. 国际眼科杂志, 2021, 21(12): 2145-2149.
[13] 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.
[14] Pelosini L, Hull CC, Boyce JF, et al. Optical coherence tomography may be used to predict visual acuity in patients with macular edema. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(5): 2741-2748.
[15] 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.
[16] Goker YS, Atugan 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.
[17] Grewal DS, O'Sullivan ML, Kron M, et al. Association of disorganization of retinal inner layers with visual acuity in eyes with uveitic cystoid macular edema. Am J Ophthalmol, 2017, 177: 116-125.
[18] Sun JK, Radwan SH, Soliman AZ, et al. Neural retinal disorganization as a robust marker of visual acuity in current and resolved diabetic macular edema. Diabetes, 2015, 64(7): 2560-2570.
[19] 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.
[20] An W, Zhao Q, Yu R, et al. The role of optical coherence tomography angiography in distinguishing ischemic versus non-ischemic central retinal vein occlusion. BMC Ophthalmol, 2022, 22(1): 413.
[21] Schmid H, Renner M, Dick HB, et al. Loss of inner retinal neurons after retinal ischemia in rats. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(4): 2777-2787.
[22] Ozer MD, Batur M, Mesen S, et al. Evaluation of the initial optical coherence tomography parameters in anticipating the final visual outcome of central retinal vein occlusion. J Curr Ophthalmol, 2020, 32(1): 46-52.
[23] Chen HY, Xia HH, Qiu ZQ, et al. Correlation of optical intensity on optical coherence tomography and visual outcome in central retinal artery occlusion. Retina, 2016, 36(10): 1964-1970.
[24] Au A, Ip M, Blodi BA, et al. OCT Grading System of Macular Infarction Predicts Vision in Participants With Central Retinal or Hemiretinal Vein Occlusion: A Secondary Analysis of SCORE2. Am J Ophthalmol, 2023, 256: 55-62.
[25] De S, Saxena S, Kaur A, et al. Sequential restoration of external limiting membrane and ellipsoid zone after intravitreal anti-VEGF therapy in diabetic macular oedema. Eye (Lond), 2021, 35(5): 1490-1495.
[26] Saxena S, Akduman L, Meyer CH. External limiting membrane: retinal structural barrier in diabetic macular edema. Int J Retina Vitreous, 2021, 7(1): 16.
[27] 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.

- [28] 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):e35-40.
- [29] Ding X, Hu Y, Yu H, et al. Changes of Optical Coherence Tomography Biomarkers in Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion After Anti-VEGF and Anti-Inflammatory Therapies. *Drug Des Devel Ther*, 2022,16:717-725.
- [30] Jain A, Saxena S, Khanna VK, et al. Status of serum VEGF and ICAM-1 and its association with external limiting membrane and inner segment-outer segment junction disruption in type 2 diabetes mellitus. *Mol Vis*, 2013,19:1760-1768.
- [31] Saxena S, Meyer CH, Akduman L. External limiting membrane and ellipsoid zone structural integrity in diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol*, 2022,32(1):15-16.
- [32] Shin HJ, Lee SH, Chung H, et al. Association between photoreceptor integrity and visual outcome in diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2012,250(1):61-70.
- [33] Murakami T, Tsujikawa A, Ohta M, et al. Photoreceptor status after resolved macular edema in branch retinal vein occlusion treated with tissue plasminogen activator. *Am J Ophthalmol*, 2007,143(1):171-173.
- [34] Ota M, Tsujikawa A, Murakami T, et al. Association between integrity of foveal photoreceptor layer and visual acuity in branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*, 2007,91(12):1644-1649.
- [35] Costa RA, Calucci D, Skaf M, et al. Optical coherence tomography 3: Automatic delineation of the outer neural retinal boundary and its influence on retinal thickness measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004,45(7):2399-2406.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] Niu SJ, Yu CC, Chen Q, et al. Multimodality analysis of Hyperreflective Foci and Hard Exudates in Patients with Diabetic Retinopathy. *Sci Rep*, 2017,7(1):1568.
- [39] Zhu RL, Xiao SY, Zhang WB, et al. Comparison of hyperreflective foci in macular edema secondary to multiple etiologies with spectral-domain optical coherence tomography: an observational study. *BMC Ophthalmol*, 2022,22(1):352.
- [40] Vujosevic S, Bini S, Midena G, et al. Hyperreflective intraretinal spots in diabetics without and with nonproliferative diabetic retinopathy: an *in vivo* study using spectral domain OCT. *J Diabetes Res*, 2013,2013:491835.
- [41] Bayat AH, Akpolat Ç, Livan H, et al. Comparison of the effects of aflibercept and dexamethasone in central retinal vein occlusion with serous retinal detachment. *Clin Exp Optom*, 2022,105(4):404-409.
- [42] Kazantzis D, Sergentanis TN, Machairoudia G, et al. Correlation between imaging morphological findings and laboratory biomarkers in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmol Ther*, 2023,12(2):1239-1249.
- [43] 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.
- [44] Fragiotta S, Abdolrahimzadeh S, Dolz - Marco R, et al. Significance of hyperreflective foci as an optical coherence tomography biomarker in retinal diseases: characterization and clinical implications. *J Ophthalmol*, 2021,2021:6096017.
- [45] 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.
- [46] Maltsev DS, Kulikov AN, Burnasheva MA, et al. Vascular microanatomy of small resolved paracentral acute middle maculopathy lesions. *Ophthalmol Retina*, 2021,5(9):928-934.
- [47] Chen XJ, Rahimy E, Sergott RC, et al. Spectrum of retinal vascular diseases associated with paracentral acute middle maculopathy. *Am J Ophthalmol*, 2015,160(1):26-34.e1.
- [48] Casalino G, Williams M, McAvoy C, et al. Optical coherence tomography angiography in paracentral acute middle maculopathy secondary to central retinal vein occlusion. *Eye*, 2016,30(6):888-893.
- [49] 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.
- [50] Furashova O, Matthè E. Hyperreflectivity of inner retinal layers as a quantitative parameter of ischemic damage in acute retinal vein occlusion (RVO): an optical coherence tomography study. *Clin Ophthalmol*, 2020,14:2453-2462.
- [51] 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.
- [52] Khokhlova DY, Drozdova EA, Kuryshva NI, et al. Optical coherence tomographic patterns in patients with retinal vein occlusion and macular edema treated by ranibizumab: a predictive and personalized approach. *EPMA J*, 2021,12(1):57-66.
- [53] 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.
- [54] Tsujikawa A, Sakamoto A, Ota M, et al. Serous retinal detachment associated with retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 2010,149(2):291-301.e5.
- [55] Sasajima H, Zako M, Murotani K, et al. Visual Prognostic Factors in Eyes with Subretinal Fluid Associated with Branch Retinal Vein Occlusion. *J Clin Med*, 2023,12(8):2909.
- [56] Dogan E, Sever O, Köklü Çakar B, et al. Effect of intravitreal ranibizumab on serous retinal detachment in branch retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol*, 2018,12:1465-1470.
- [57] 潘玉苗, 杨燕宁, 郑红梅, 等. 双通道视觉质量分析系统评价黄斑水肿患者视觉质量. *国际眼科杂志*, 2021,21(2):339-343.
- [58] 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*, 2016,10:1305-1313.
- [59] Lloyd Clark W, Liu MM, Kitchens J, et al. Baseline characteristics associated with early visual acuity gains after ranibizumab treatment for retinal vein occlusion. *BMC Ophthalmol*, 2019,19(1):11.
- [60] Xie R, Qiu B, Chhablani J, et al. Evaluation of choroidal thickness using optical coherent tomography: a review. *Front Med (Lausanne)*, 2021,8:783519.
- [61] Noma H, Yasuda K, Mimura T, et al. Relationship between choroidal findings and growth factors, cytokines, and other inflammatory mediators after intravitreal ranibizumab injection in patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina*, 2022,42(4):744-751.
- [62] Aljundi W, Gradinger F, Langenbucher A, et al. Choroidal thickness as a possible predictor of non-response to intravitreal bevacizumab for macular edema after retinal vein occlusion. *Sci Rep*, 2023,13(1):451.
- [63] Loiudice P, Covello G, Figus M, et al. Choroidal Vascularity Index in Central and Branch Retinal Vein Occlusion. *J Clin Med*, 2022,11(16):4756.
- [64] Du KF, Xu L, Shao L, et al. Subfoveal choroidal thickness in retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 2013,120(12):2749-2750.
- [65] An Y, Park SP, Kim YK. Aqueous humor inflammatory cytokine levels and choroidal thickness in patients with macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol*, 2021,41(7):2433-2444.