

联合治疗视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的研究进展

石雅文, 李秀云

引用: 石雅文, 李秀云. 联合治疗视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的研究进展. 国际眼科杂志, 2025, 25(4): 594-599.

基金项目: 山东省自然科学基金面上项目 (No.ZR2023MH069); 潍坊市科技局课题项目 (No.2021YX029)

作者单位: (261041) 中国山东省潍坊市, 山东第二医科大学附属医院眼科

作者简介: 石雅文, 在读硕士研究生, 研究方向: 玻璃体视网膜膜病。

通讯作者: 李秀云, 博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 玻璃体视网膜膜病. xiuyun129@163.com

收稿日期: 2024-06-26 修回日期: 2025-02-20

摘要

视网膜静脉阻塞性黄斑水肿 (RVO-ME) 作为视网膜静脉阻塞最威胁视功能的并发症之一, 具有难治性、顽固性和反复性的特点。近年来研究发现, 联合治疗优于单一治疗, 既能有效减轻黄斑水肿, 又能在一定程度上改善视功能, 同时减少治疗次数, 降低总体费用, 减轻患者负担等, 弥补了单一治疗模式的不足, 被临床寄予厚望。文章旨在对视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的联合治疗现状及展望作一综述。

关键词: 视网膜静脉阻塞; 黄斑水肿; 联合治疗; 血管内皮生长因子; 激光光凝

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2025.4.13

Research progress in combined treatment of retinal vein occlusion-induced macular edema

Shi Yawen, Li Xiuyun

Foundation items: Natural Science Foundation of Shandong Province (No.ZR2023MH069); Project of Weifang Science and Technology Bureau (No.2021YX029)

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University, Weifang 261041, Shandong Province, China

Correspondence to: Li Xiuyun. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University, Weifang 261041, Shandong Province, China. xiuyun129@163.com

Received: 2024-06-26 Accepted: 2025-02-20

Abstract

• Retinal vein occlusion-induced macular edema (RVO-ME) is a severe complication of retinal vein occlusion, known for its challenging treatment, persistence, and tendency to recur. Recent studies have demonstrated that combined therapy offers advantages over single therapy,

effectively reducing macular edema, enhancing visual function, decreasing the frequency of treatments, lowering overall costs, and easing the patient's burden. This approach addresses the limitations of single treatment methods and has garnered significant clinical interest. This article reviews the current status and future prospects of combined treatments for RVO-ME.

• **KEYWORDS:** retinal vein occlusion; macular edema; combined therapy; vascular endothelial growth factor; laser photocoagulation

Citation: Shi YW, Li XY. Research progress in combined treatment of retinal vein occlusion-induced macular edema. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25(4): 594-599.

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的第二常见视网膜血管性疾病^[1], 我国 RVO 的患病率呈逐年上升趋势, 从 2019 年的 0.73% 上升至 2021 年的 1.88%^[2]。根据受影响静脉的位置和程度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 的患病率是 CRVO 的 4 倍^[3-4]。主要发病原因为视网膜静脉血流受阻, 导致视网膜静脉压力升高、血液滞留和血管壁通透性增加, 进而引起视网膜水肿、出血和黄斑水肿 (macular edema, ME), 其中 ME 是导致视力下降的主要原因, 研究发现 5%-15% 的 RVO 患者在 1 a 内会出现 ME^[5]。ME 的形成与多种因素有关, 包括血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 过度表达、炎症反应加剧以及视网膜内外屏障破坏等^[6]。目前针对视网膜静脉阻塞性黄斑水肿 (RVO-ME) 的治疗方式主要包括玻璃体腔注射抗 VEGF 药物、皮质类固醇药物、激光光凝术、玻璃体切除术 (pars plana vitrectomy, PPV)、中医辅助疗法以及联合治疗。抗 VEGF 药物如雷珠单抗、阿柏西普、康柏西普、法瑞西单抗等, 能够有效抑制 VEGF 的活性, 减少血管渗漏和 ME, 从而改善视力。皮质类固醇药物如曲安奈德 (triamcinolone acetonide, TA)、地塞米松玻璃体内植入剂 (ozurdex, DEX) 等, 可以抑制 VEGF 的表达, 下调炎症刺激, 抑制白细胞迁移, 减轻黄斑区的炎症反应和水肿, 并增强血-视网膜屏障的功能^[7-8], DEX 的作用时间更长, 可达 4-6 mo^[9]。激光光凝治疗则通过减少无灌注区, 降低 VEGF 的产生, 进一步控制 ME。虽然单一疗法对于部分患者有一定疗效, 但难治性 RVO-ME 仍是临床上的一大难题。联合治疗的优势在于能够综合多种治疗机制, 提高治疗效果, 减少注射次数及复发率, 并降低长期治疗的经济负担。尽管联合治疗在治疗难治性 RVO-ME 中显示出良好的疗效, 但目前的治疗方案仍根据医师的个人经验, 尚没有明确的临床

指南,缺乏各联合治疗方案之间的比较。本文就目前 RVO-ME 临床联合治疗的研究进展作一综述。

1 抗 VEGF 联合激素治疗

VEGF 被认为在 RVO-ME 的发病机制中发挥着重要作用^[10-11]。近年来,抗 VEGF 治疗被公认为是 RVO-ME 的一线治疗方法^[12]。大多数临床试验已经证明,玻璃体腔内注射抗 VEGF 在改善视力和减少 ME 方面有效,且并发症较少^[13]。但一部分患者对抗 VEGF 治疗反应不敏感,尽管坚持每月注射,仍可出现顽固性 ME^[14-15]。近年来有研究提倡通过抗 VEGF 联合玻璃体腔或筋膜下注射皮质类固醇药物治疗 RVO-ME,并取得了良好的效果。

1.1 抗 VEGF 联合玻璃体腔注射激素治疗 2022 年的一项 Meta 分析首次全面评估了单剂量 DEX 治疗抗 VEGF 治疗后,继发于 RVO 的难治性 ME 的疗效,研究发现,患有 RVO-ME 的患者转换为 DEX 治疗后获益匪浅,在一次玻璃体腔内注射 DEX 后 2、3、6 mo,患者最佳矫正视力 (best-corrected visual acuity, BCVA) 和中央黄斑厚度 (central macular thickness, CMT) 显著改善,BCVA 和 CMT 在 2 mo 时改善最佳,且未观察到严重不良事件^[16]。2022 年的另外 2 篇研究表明在 RVO-ME 早期,与单独抗 VEGF 治疗相比,抗 VEGF 联合玻璃体腔注射激素治疗可以更好地改善患者 BCVA、CMT,降低眼压升高的风险,延长抗 VEGF 再注射的平均时间,并减少随访期间的注射量^[17-18]。联合治疗除了以上优势,对视网膜血管密度也有一定影响,2023 年的一项回顾性研究发现,由 RVO 引起的 ME 患者在抗 VEGF 联合玻璃体腔注射 DEX 治疗后,患者的 BCVA、中央视网膜厚度 (central retinal thickness, CRT)、视网膜血管密度均有显著改善,与 CRVO-ME 患者相比,BRVO-ME 患者的改善更大,但联合治疗后,患者可能出现眼压轻度升高,可以通过局部降眼压药物控制^[9]。对于联合激素注射并发症的出现也是我们关注的焦点,且不同激素对眼压的影响也不同,2023 年 Darabus 等^[19]的一项前瞻性随机对照研究评估了玻璃体腔注射 DEX 与抗 VEGF 联合玻璃体腔注射 TA 在初诊 BRVO-ME 病例中的效果及并发症情况,结果发现 DEX 组眼压高于联合注射组。

1.2 抗 VEGF 联合筋膜囊下注射激素治疗 早在 2015 年就有研究发现玻璃体腔注射雷珠单抗联合筋膜囊下注射 TA 可以在短期内减轻 RVO-ME 患者的 ME、提高 BCVA,但随访周期较短,长期效果有待进一步观察^[20]。2020 年,赵通等^[21]对 CRVO 继发顽固性 ME 的患者,采取玻璃体腔注射康柏西普,同时后筋膜囊注射 TA,经过 1 a 的随访观察,发现联合治疗可显著缓解 ME,减少注药次数,延长注药间隔时间,且无明显的并发症。然而,2020 年的一项涉及 186 眼的回顾性病例研究却得出相反的结论,认为抗 VEGF 联合筋膜囊下注射 TA 与抗 VEGF 单药治疗 BRVO-ME 患者无明显差异,注射次数也未减少,可能与类固醇给药标准、剂量或注射深浅的差异有关^[22]。2024 年的一项 Meta 分析表明,与单一疗法相比,玻璃体腔内注射抗 VEGF 和皮质类固醇联合治疗(如玻璃体腔内或眼球筋膜囊下注射 TA 或 DEX),在提高 BCVA 和降低 CMT 方面表现更好,且效果持续时间更长,该联合治疗对 BRVO 或 CRVO 患者均有改善,但 BRVO 患者改善效果稍好^[23]。

以上结果提示,对于初诊或玻璃体腔多次注射抗 VEGF 药物治疗后效果不佳的 RVO-ME 患者,抗 VEGF 联

合激素治疗可以减轻 ME,提升 BCVA,改善黄斑区解剖形态,除此之外有研究发现,抗 VEGF 联合玻璃体腔注射激素,还可改善黄斑区视网膜微循环和眼部血流动力学,使视网膜深层血流密度恢复得更快,获得更持久的临床疗效^[24-25]。但抗 VEGF 联合筋膜囊下注射激素是否可以减少抗 VEGF 注射次数仍有争议,且不良反应及并发症的发生率高于单一用药,主要为眼压升高及白内障,因此治疗过程要严密随访患者眼压及晶状体情况^[26]。

2 抗 VEGF 联合激光光凝治疗

传统的视网膜激光光凝治疗曾被认为是 RVO-ME 的金标准。然而,激光治疗后的视力改善有限且缓慢,长期来看,可能会出现多种并发症,例如激光瘢痕扩大、视网膜下纤维化、脉络膜新生血管形成,以及视觉敏感性下降,这些都会严重影响视功能^[27]。随着抗 VEGF 药物和眼内植入式糖皮质激素缓释剂的出现,激光光凝虽然不再是 RVO-ME 的一线治疗手段,但是对于部分患眼,该技术仍可用于治疗部分顽固性 ME 患者。

2.1 抗 VEGF 联合格栅样激光治疗 2019 年的一项研究对 60 例患者进行前瞻性的比较,患者按 1:1:1 ($n=20$ 例/组) 随机分为格栅样激光组、玻璃体腔内注射雷珠单抗 (intravitreal ranibizumab, IVR) 组和联合组,随访 12 mo,格栅样激光组的 BCVA 与基线相比无显著变化,IVR 组治疗后 1 wk、1、3 mo 的 BCVA 较基线均显著改善,但在 6、12 mo 时,BCVA 恢复到基线值,联合组每次随访的 BCVA 均较基线显著改善,患者获得更好视力以及更低的 CMT^[28]。但也有不同的意见,2021 年的一项 Meta 分析与单纯玻璃体腔注射抗 VEGF 药物相比,联合视网膜激光光凝治疗不能更好改善 RVO-ME 患者的 BCVA 和 CMT,但联合治疗能有效减少抗 VEGF 药物注射次数^[29]。对于激光治疗的时机,浦利军等^[30]研究了不同激光光凝治疗时机联合玻璃体腔注射康柏西普治疗 CRVO-ME 的效果,结果表明对缺血型 CRVO 患者,每次玻璃体腔注射康柏西普后 3 d 行激光光凝治疗,可明显促进患者视力恢复,改善 ME,并降低玻璃体腔相关免疫因子(如 VEGF、IL-6、IL-8)水平。

2.2 抗 VEGF 联合阈值下微脉冲激光治疗 阈值下激光光凝是 ME 主要的无创性激光治疗方式之一,采用低功率低能量模式,调整激光参数至视网膜损伤“阈值下”,从而达到非破坏性的激光治疗效果,可有效克服传统激光的缺陷,目前已用于治疗多种视网膜疾病^[31]。2019 年,Trashima 等^[32]对 46 例未经治疗的 BRVO-ME 患者进行研究,其中 22 例患者采用 IVR 与 577 nm 阈值下微脉冲激光光凝术联合治疗,其余 24 例患者进行 IVR 治疗,结果发现联合组治疗更安全有效,在保持良好视力的同时明显降低了 IVR 的注射频率。2023 年的一项纳入了 62 眼的回顾性研究,对比了阿柏西普联合阈值下激光治疗组与单纯阈值下激光治疗组的结果发现,阿柏西普联合阈值下激光治疗 BRVO-ME,可快速降低 CMT,改善视力预后^[33]。2023 年的另一项研究也得出上述类似结论,表明阈值下微脉冲激光治疗会改善继发 BRVO 的难治性 ME 患者黄斑区的结构和功能,减少抗 VEGF 药物的注射次数,对于难治性 ME 患者,如果在初次注射 3 次或以上抗 VEGF 后反应不佳,尤其是 CMT ≤ 400 μm 的患者,应尽早转向阈值下微脉冲激光治疗^[34]。张茂菊^[35]的临床观察认为,治疗非缺血型 BRVO-ME,577 nm 阈值下微脉冲激光联合抗 VEGF 治

疗与传统格栅光凝联合抗 VEGF 治疗具有同样的良好疗效。

2.3 抗 VEGF 联合激光诱导的脉络膜视网膜吻合术 激光治疗除了减少眼内免疫因子浓度,减轻 ME,还可以诱导脉络膜视网膜的吻合。McAllister 等^[36-37]比较了单纯接受 IVR 治疗和 IVR 联合激光诱导的脉络膜视网膜吻合术 (laser-induced chorioretinal anastomosis, L-CRA) 治疗的 CRVO 患者,发现 L-CRA 通过将视网膜静脉连接到脉络膜静脉循环中,为静脉流出障碍建立了有效的旁路,随访 2 a 结果显示,与 IVR 治疗相比,联合治疗组可以解决免疫因子失调和中心静脉压升高的问题,显著减少注射次数并改善了 BCVA。

随着抗 VEGF 药物的大量应用,激光单一疗法作为一线治疗已经过时^[38],但对于抗 VEGF 单一疗法反应不足的患者,激光治疗仍可以提供渐进且稳定的效果,抗 VEGF 联合激光治疗可减少患者注药频次,提高 BCVA,降低 CRT,同时降低玻璃体腔相关免疫因子(如 VEGF、IL-6、IL-8、SDF-1、PDGF 等)^[39-41],此外还有研究发现该联合治疗方案有助于提高患者睡眠质量^[42]。

3 激素联合激光光凝治疗

2008 年,Parodi 等^[43]首次提出玻璃体腔注射 TA (4 mg)联合阈值下格栅样激光(subthreshold grid laser treatment, SGLT)治疗 RVO-ME 较单独 SGLT 治疗患者视力明显改善,ME 消退更快,且结果更稳定。2014 年,Pichi 等^[44]的一项多中心前瞻性随机对照研究也得出类似结论,该研究首次评估了 DEX 联合黄斑格栅样激光治疗 BRVO-ME 的疗效,发现单药治疗组在随访 4 mo 时出现 ME 复发并进行了治疗,且有 12% 患者在第 6 mo 时出现持续性 ME,而联合治疗组中所有患者在第 6 mo 后均无需额外植入 DEX,认为激素联合激光治疗效果优于单独使用 DEX,可协同改善 BCVA 并延长注射间隔时间。然而 2019 年的一项临床研究则表明 DEX 联合激光光凝相对于 DEX 单一疗法没有优势,且 IVR 治疗组的 BCVA 效果优于 DEX 联合激光光凝组,但考虑到大多数患者无力承担 PRN 方案,因此选择补救激光疗法作为复发病例的替代方案,能减轻患者的经济负担^[45]。

关于激素联合激光光凝治疗和单独激光治疗或单独激素治疗 RVO-ME,目前的研究仍有所争议,需要进一步扩大样本量,延长随访时间,控制激素剂量、注射次数以及激光的种类和频率进行进一步的研究,但两种方式均可提升患者视力,减轻 ME,于患者而言激素联合激光光凝治疗仍是一种更为经济的方式。

4 PPV 联合治疗

自 1994 年起就开始对 RVO-ME 患者进行 PPV。PPV 主要针对 RVO 相关并发症进行治疗,如玻璃体积血、黄斑前膜、牵拉性或孔源性视网膜脱离等。PPV 可以联合内界膜剥离术、动静脉鞘切开术、放射状视神经切断术、手术完成时玻璃体腔内注射激素等技术。PPV 联合内界膜剥离术可直接去除导致视网膜牵拉的玻璃体和内界膜的异常附着,减少黄斑区的牵拉力,改善视网膜微循环,减轻 ME 并改善视力。Shirakata 等^[46]对 24 例由 BRVO 导致的复发性 ME 患者进行 PPV 联合内界膜剥离治疗,术后患者 ME 消退,视力显著提升,认为黄斑前膜的存在与视力恢复显著相关,对于伴有黄斑前膜的 RVO-ME 患者,PPV 联合内界膜剥离可能是一种可靠的选择。一项 Meta

分析也表明采用 PPV 联合内界膜剥除术治疗 RVO-ME,术后患者视力明显改善,ME 减轻^[47]。动静脉鞘膜切开术通过切断视网膜动静脉交叉处的血管鞘,达到静脉减压的目的,使近端的大血管再通,恢复视网膜大血管血液灌注,减轻视网膜内出血、ME 的同时改善毛细血管的灌注。李林等^[48]对 3 例 BRVO 患者施行 PPV 联合动静脉交叉鞘膜切开术,术后患者视力提高,眼底出血减少,ME 明显减轻。视神经切开术是指在 PPV 后沿视盘鼻侧放射状切开巩膜环、筛板及邻近巩膜,从而降低视网膜中央静脉压力,促进静脉血液回流。史伟^[49]对 34 例 43 眼 CRVO 患者行 PPV 联合放射状视神经切开术,结果显示,术后 1 mo,患者 ME 减轻或消退,术后 3 mo,患者眼底出血吸收,术后 6 mo,患者眼底荧光血管造影显示视网膜静脉通畅且术后均无严重并发症发生。但由于这两种术式难度较大,因此未在临床广泛开展,其安全性及远期治疗效果仍需进一步观察。

2020 年,Pang 等^[50]研究了 PPV 联合玻璃体腔注射 DEX 治疗 RVO-ME 的安全性和有效性,发现在术后 3 mo 内患者视力改善,手术和术后第一次注射之间的时间长度为 8.50 ± 8.76 mo,其注射次数与术前相比显著减少,认为 PPV 联合注射 DEX 在治疗 RVO 方面显示出良好的效果,但由于该研究没有与单独接受 PPV 而不联合使用 DEX 的患者进行比较,故具有一定的局限性。2019 年的一项涉及 854 眼的大样本研究,评估了 PPV 联合内界膜剥离、动静脉鞘切开术、放射状视神经切断术、视网膜下液引流以及手术结束时玻璃体腔注射 10 mg TA 治疗 RVO-ME 的长期效果,研究表明,RVO-ME 患者行 PPV 联合治疗可改善患者 BCVA,减少重复治疗次数,但联合治疗与患者最终 BCVA 之间无显著关系,RVO 类型是影响视力预后更为关键的因素^[51]。另外一项为期 5 a 的随访研究发现 PPV 可有效治疗 BRVO-ME,并在长期随访期间通过少量额外治疗即可提高视力^[52]。

总的来说,虽然 PPV 联合治疗为治疗 RVO-ME 提供了一种有效的长期视力改善方法,可减少玻璃体内的炎症因子和 VEGF,减轻玻璃体对视网膜的压迫,改善视网膜缺血、缺氧状态,从而减轻 ME,但 PPV 可出现眼底出血、视网膜脱离、视野缺损等并发症,且 PPV 会导致玻璃体腔药物的清除率增加,缩短药物作用时间,导致药物的疗效降低,因此,治疗前应仔细评估患者的具体病情,并考虑可能的风险和益处,目前仍然需要更大规模和更系统的研究来进一步验证这种治疗方法的效果和安全性。

5 中医联合治疗

中医学认为 RVO-ME 的病因病机为血瘀水停、经络受阻、津液不行、痰瘀互结,且与肝、脾、肾三脏功能失调密切相关。治疗上须依具体病症不同,辨证施用,采用中药内服、外敷、针灸等方法来调节机体的整体平衡,改善眼部微循环,促进视网膜的代谢和修复。实证治疗上以攻邪利水湿为主,虚证应补虚调气化湿,虚实夹杂者宜攻补兼施,除湿同时注意补益顾护正气^[53]。近年来中西医结合治疗 RVO-ME 取得了公认的效果,可减轻患者负担,减少复发率。

苏晶等^[54]将 103 例 RVO-ME 患者分为两组,对照组给予 IVR(1+PRN)+安慰剂,治疗组给予 IVR(1+PRN)+和营利水方,3 mo 的随访结果表明和营利水方联合抗 VEGF 治疗,在协同降水肿的同时,能拮抗 VEGF 药物对

眼动脉、视网膜动脉的收缩作用,改善视网膜血流供应,并且改善视网膜中央静脉的血液回流状况,协同并延长抗 VEGF 药物的抗水肿疗效。2023 年,辛瑞等^[55]的一项研究表明,自拟活血利水散联合康柏西普玻璃体腔注射治疗 RVO-ME 的疗效优于单独使用康柏西普玻璃体腔内注射治疗,可以提高患者的 BCVA,减轻 ME 的程度等,且 BRVO 型患者治疗效果较 CRVO 型患者好。近年来多项关于中医联合激光光凝治疗的研究报道,中药联合激光光凝治疗较单纯激光光凝治疗在视力提升、ME 消退及血液流变学上有显著优势^[56-58]。此外也有文献报道 2 mg TA 玻璃体腔注射联合行气活血健脾利水方治疗 RVO-ME,研究结果显示,联合用药可以减轻渗出水肿,提高视力,减少玻璃体腔注射次数同时增加眼部血流,给眼部提供更多氧供^[59]。

尽管中医联合治疗在 RVO-ME 的治疗中显示出潜在的疗效。但目前相关的临床研究仍然较少,相关研究随访时间较短,对于长期临床预后以及复发情况仍需进一步观察,且中医药汤剂配方缺乏广泛的临床试验,其疗效和机制尚需进一步的科学验证。未来的研究应加强中医治疗 RVO-ME 的临床研究,探索其有效成分和作用机制,为患者提供更多的治疗选择和更好的治疗效果。

6 其他

近年来的研究揭示了除常规抗 VEGF 联合治疗之外的多种辅助治疗策略对 RVO-ME 的影响。例如:复方樟柳碱与抗 VEGF 药物联合治疗 RVO-ME,患者每日接受一次复方樟柳碱注射,每 14 d 休息 2 d,连续治疗 30 d,共 28 支,此联合疗法显著提高了患者的视力并降低了 CRT^[60]。2021 年,Obeid 等^[61]的研究发现,RVO-ME 患者在研究期间每日 2 次外用多佐胺-噻吗洛尔,并接受统一的抗 VEGF 治疗,结果显示,患者 CRT、中央黄斑亚区厚度及黄斑最厚切面均显著降低,最小分辨角的平均对数视力也有所改善,表明多佐胺-噻吗洛尔的局部应用对难治性 RVO-ME 具有潜在的解剖学和功能性益处。此外 2021 年的一篇文献报道了 1 例经历了 6 次 0.5 mg 康柏西普玻璃体腔内注射未见显著视力提升的患者,在接受了 8 mo 电针治疗(每周 3 次,共 93 次)后,视力从 0.6 提升至 0.9, CRT 保持在 350-414 μm ,在随后的 24 mo 随访期间保持稳定,且在整体 32 mo 的治疗和随访期间,患者未再接受任何康柏西普注射,未发生任何相关不良事件,认为电针治疗可能为治疗 RVO-ME 提供了一种有效且持久的治疗策略,有助于降低抗 VEGF 治疗的频率和复发可能性,同时带来经济效益^[62]。

2022 年,Fekri 等^[63]的研究表明,玻璃体腔内注射 ROCK 抑制剂可能通过影响 VEGF 非依赖性通路,来克服抗 VEGF 治疗的耐药性,改善由 RVO 引发的 ME,经过连续 3 次贝伐单抗与 ROCK 抑制剂联合玻璃体腔内注射后,患者 BCVA 显著提高,CMT 亦显著降低,随访 12 mo,解剖和功能改善保持稳定,未观察到任何不良反应。然而,尽管这些研究取得了一定成效,但由于样本量较小,其有效性仍需通过进一步的研究来验证。

7 未来与展望

ME 作为 RVO 最具威胁视功能的并发症,具有顽固性和反复性的特点。当前联合治疗 RVO-ME,通过针对病理过程的多个环节,结合不同机制的药物和治疗方法,显示出了较好的优势和疗效。2024-04,《中国视网膜静脉

阻塞临床诊疗路径专家共识》^[64]进一步指导 RVO-ME 的治疗,但目前仍需要更多系统的临床试验来确定最佳的治疗组合和方案,这些试验不仅需要评估短期内的视力改善,更重要的是要监测长期的视网膜结构变化和潜在的不良反应。此外,随着生物技术的快速发展和新型治疗药物、技术的不断涌现,未来的治疗策略有望进一步优化。例如,新型抗 VEGF 药物 Ziv-aflibercept、ksi-301 等^[65]的出现,Wnt 信号通路^[66]、Semaphorin3A 治疗靶点的发现,都有可能在增强疗效、减少副作用方面提供新的解决方案,最终实现 RVO-ME 患者的个体化治疗。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:石雅文论文选题与修改,初稿撰写,文献检索,数据分析;李秀云选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] Romano F, Lamanna F, Gabrielle PH, et al. Update on retinal vein occlusion. *Asia Pac J Ophthalmol*, 2023,12(2):196-210.
- [2] Zhang RH, Dong L, Fu XF, et al. Trends in the prevalence of common retinal and optic nerve diseases in China: an artificial intelligence based national screening. *Transl Vis Sci Technol*, 2024,13(4):28.
- [3] Aref AA, Scott IU, VanVeldhuisen PC, et al. Intraocular pressure-related events after anti-vascular endothelial growth factor therapy for macular edema due to central retinal vein occlusion or hemiretinal vein occlusion: SCORE2 report 16 on a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*, 2021,139(12):1285-1291.
- [4] Hunt AR, Nguyen V, Arnold JJ, et al. Hemiretinal vein occlusion 12-month outcomes are unique with vascular endothelial growth factor inhibitors: data from the Fight Retinal Blindness! Registry. *Br J Ophthalmol*, 2023,107(6):842-848.
- [5] Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: implication of VEGF as a critical stimulator. *Mol Ther*, 2008,16(4):791-799.
- [6] Noma H, Yasuda K, Shimura M. Cytokines and the pathogenesis of macular edema in branch retinal vein occlusion. *J Ophthalmol*, 2019,2019:5185128.
- [7] Patil NS, Mihalache A, Dhoot AS, et al. The impact of residual retinal fluid following intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema and macular edema secondary to retinal vein occlusion: a systematic review. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2023,54(1):50-58.
- [8] Ayaz Y, Erkan Pota Ç, Başol i, et al. Anterior segment complications after dexamethasone implantations: real world data. *Int Ophthalmol*, 2023,43(11):4279-4287.
- [9] Ren FM, Gong H, Zhang H, et al. Evaluating the one-year efficacy of combined anti-VEGF and dexamethasone implant treatment for macular edema in retinal vein occlusions. *Med Sci Monit*, 2023,29:e939277.
- [10] Hang A, Feldman S, Amin AP, et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapies for retinal disorders. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023,16(8):1140.
- [11] Qin HF, Shi FJ, Zhang CY, et al. Anti-VEGF reduces inflammatory features in macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol*, 2022,15(8):1296-1304.
- [12] Drozdova EA. Long-term outcomes of anti-VEGF therapy for macular edema in retinal vein occlusion. *Vestn Oftalmol*, 2022,138(3):

140-148.

[13] Wang H, Wang CJ, Zhang SC, et al. Impact of anti-VEGF therapy on distinctive retina layers in patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *BMC Ophthalmol*, 2023,23(1):235.

[14] Hashimoto Y, Okada A, Matsui H, et al. Recent trends in anti-vascular endothelial growth factor intravitreal injections: a large claims database study in Japan. *Jpn J Ophthalmol*, 2023,67(1):109-118.

[15] Haller JA, Tomaiuolo M, Lucas MM, et al. Disparities in retinal vein occlusion presentation and initiation of anti-VEGF therapy: an academy IRIS® registry analysis. *Ophthalmol Retina*, 2024,8(7):657-665.

[16] Yuan QZ, Gao YX, Liu YL, et al. Efficacy of single-dose intravitreal dexamethasone implantation for retinal vein occlusion patients with refractory macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*, 2022,13:951666.

[17] Limon U, Sezgin Akçay BL. Add-on effect of simultaneous intravitreal dexamethasone to intravitreal bevacizumab in patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2022,38(2):183-188.

[18] Zhang WY, Liu Y, Sang AM. Efficacy and effectiveness of anti-VEGF or steroids monotherapy versus combination treatment for macular edema secondary to retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*, 2022,22(1):472.

[19] Darabaş DM, Munteanu M, Preda MA, et al. The impact of intraocular treatment on visual acuity of patients diagnosed with branch retinal vein occlusions. *Healthcare (Basel)*, 2023,11(10):1414.

[20] 李婷婷, 牛彤彤. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合筋膜囊注射曲安奈德治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿. *中国现代药物应用*, 2015,9(2):3-5.

[21] 赵通, 张利, 尹玥, 等. 玻璃体内注射康柏西普联合后筋膜囊注射曲安奈德对视网膜中央静脉阻塞继发顽固性黄斑水肿患者的治疗效果. *眼科新进展*, 2020,40(4):369-372.

[22] Osaka R, Muraoka Y, Nakano Y, et al. One-year results of anti-vascular endothelial growth factor therapy combined with triamcinolone acetate for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol*, 2020,64(6):605-612.

[23] Namvar E, Yasemi M, Nowroozadeh MH, et al. Intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factors combined with corticosteroids for the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis. *Semin Ophthalmol*, 2024,39(1):109-119.

[24] 谢佩玲, 张俐娜, 何佳玲, 等. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合曲安奈德治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿对黄斑区视网膜微循环的影响. *中国药物与临床*, 2024,24(19):1247-1251.

[25] 阮慧蒙, 姚东伟, 施彦. 雷珠单抗联合地塞米松玻璃体内植入剂治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的临床研究. *中国临床药理学杂志*, 2023,39(23):3397-3400.

[26] 郝壮, 王珏, 冀帅飞, 等. 抗 VEGF 药物联合皮质类固醇激素治疗视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的 Meta 分析. *国际眼科杂志*, 2021,21(1):99-105.

[27] Shalchi Z, Mahroo O, Bunce C, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020,7(7):CD009510.

[28] Cao W, Cui HP, Biskup E. Combination of grid laser photocoagulation and a single intravitreal ranibizumab as an efficient and cost-effective treatment option for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Rejuvenation Res*, 2019,22(4):335-341.

[29] 黄江, 邹维杰, 季晓燕, 等. 抗血管内皮生长因子药物联合与不联合视网膜激光凝治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿疗效比较的系统评价. *中华眼底病杂志*, 2021,37(9):715-722.

[30] 浦利军, 承伟, 顾晖晖, 等. 不同激光光凝治疗时机联合玻璃体注射康柏西普治疗视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿的有效性及其安全性. *中国老年学杂志*, 2020,40(10):2124-2127.

[31] 龙河, 刘茂雄, 胡庆华, 等. 577nm 阈下微脉冲激光治疗视网膜疾病的研究进展. *国际眼科杂志*, 2024,24(5):753-757.

[32] Terashima H, Hasebe H, Okamoto F, et al. Combination therapy of intravitreal ranibizumab and subthreshold micropulse photocoagulation for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: 6-month result. *Retina*, 2019,39(7):1377-1384.

[33] 陈海燕, 史雪辉, 沈冰, 等. 阿柏西普联合阈下激光治疗缺血型视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的临床观察. *中国激光医学杂志*, 2023,32(1):13-18,57.

[34] Feng XX, Li YQ, Wu M, et al. Efficacy of subthreshold micropulse laser photocoagulation therapy versus anti-vascular endothelial growth factor therapy for refractory macular edema secondary to non-ischemic branch retinal vein occlusion. *J Int Med Res*, 2023,51(8):3000605231194462.

[35] 张茂菊. 雷珠单抗联合 577nm 阈下微脉冲治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的临床观察. *中国激光医学杂志*, 2021,30(1):56.

[36] McAllister IL, Smithies LA, Chen FK, et al. Two-year efficacy of ranibizumab plus laser-induced chorioretinal anastomosis vs ranibizumab monotherapy for central retinal vein occlusion: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*, 2018,136(12):1391-1397.

[37] McAllister IL, Smithies LA, Chen FK, et al. Benefits of a laser chorioretinal anastomosis plus ranibizumab vs ranibizumab alone for central retinal vein occlusion: 4-year results. *Am J Ophthalmol*, 2023,252:101-110.

[38] Stenner AM, Frederiksen KH, Grauslund J. Is there still a role of macular laser treatment in branch retinal vein occlusion in the era of intravitreal injections? *Acta Ophthalmol*, 2020,98(1):9-21.

[39] 杨水平, 陈振文, 郑春荣. 阿柏西普联合全视网膜激光凝治疗缺血型视网膜中央静脉阻塞伴黄斑水肿的临床价值. *安徽医学*, 2023,44(3):252-257.

[40] 陈丽丽, 朱成宝. 眼底激光联合 IVR 治疗 RVO-ME 患者的疗效观察. *国际医药卫生导报*, 2023,29(12):1703-1707.

[41] 董阳杰, 潘振楠. 玻璃体腔内注射康柏西普联合黄斑区格栅样激光凝治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的效果. *河南医学研究*, 2021,30(30):5603-5606.

[42] 李安兴. 康柏西普联合视网膜激光治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效及其对睡眠的影响. *世界睡眠医学杂志*, 2024,11(1):30-32.

[43] Parodi MB, Iacono P, Ravalico G. Intravitreal triamcinolone acetate combined with subthreshold grid laser treatment for macular oedema in branch retinal vein occlusion: a pilot study. *Br J Ophthalmol*, 2008,92(8):1046-1050.

[44] Pichi F, Specchia C, Vitale L, et al. Combination therapy with dexamethasone intravitreal implant and macular grid laser in patients with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 2014,157(3):607-615.e1.

[45] Kumar P, Sharma YR, Chandra P, et al. Comparison of the safety and efficacy of intravitreal ranibizumab with or without laser photocoagulation versus dexamethasone intravitreal implant with or without laser photocoagulation for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Folia Med (Plovdiv)*, 2019,61(2):240-248.

- [46] Shirakata Y, Fukuda K, Fujita T, et al. Pars Plana vitrectomy combined with internal limiting membrane peeling for recurrent macular edema due to branch retinal vein occlusion after antivascular endothelial growth factor treatments. *Clin Ophthalmol*, 2016,10:277-283.
- [47] 刘熠赫. 玻璃体切除联合内界膜剥除术治疗继发于视网膜静脉阻塞的黄斑水肿:系统评价与单臂荟萃分析. 东南大学, 2021.
- [48] 李林, 郭疆, 司马晶, 等. 动静脉鞘膜切开治疗视网膜分支静脉阻塞. *临床眼科杂志*, 2012,20(5):426-427.
- [49] 史伟. 放射状视神经切开术治疗视网膜中央静脉阻塞的可行性及临床价值. *医学综述*, 2014,20(20):3795-3796.
- [50] Pang JP, Son G, Yoon YH, et al. Combined vitrectomy with intravitreal dexamethasone implant for refractory macular edema secondary to diabetic retinopathy, retinal vein occlusion, and noninfectious posterior uveitis. *Retina*, 2020,40(1):56-65.
- [51] Kumagai K, Ogino N, Fukami M, et al. Vitrectomy for macular edema due to retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol*, 2019, 13:969-984.
- [52] Nishida A, Kojima H, Kameda T, et al. Five-year outcomes of pars Plana vitrectomy for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol*, 2017,11:369-375.
- [53] 邓湖广, 蒋鹏飞, 胡艺, 等. 黄斑水肿的病因病机及证治分析. *中医药信息*, 2021,38(7):65-68.
- [54] 苏晶, 刘新泉. 和营利水方联合抗血管内皮生长因子治疗视网膜静脉阻塞性黄斑水肿患者对其眼血流动力学的影响. *世界中西医结合杂志*, 2023,18(12):2450-2455.
- [55] 辛瑞, 黄江丽, 陈晓刚, 等. 自拟活血利水散治疗视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的疗效观察. *中医临床研究*, 2023,15(10):72-76.
- [56] 钱小佳, 戚建锋, 叶玉玲, 等. 补肝肾行气化痰方联合 532nm 绿激光治疗视网膜分支静脉阻塞黄斑水肿 39 例. *浙江中医杂志*, 2023,58(4):287-288.
- [57] 南炳辉. 剔络化痰方联合激光治疗缺血型视网膜分支静脉阻塞黄斑水肿临床观察. *实用中医药杂志*, 2019,35(3):334-336.
- [58] 刘艳琳. 自拟黄斑水肿消解汤联合雷珠单抗及激光治疗视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的临床观察. *现代中西医结合杂志*, 2021,30(6):639-642.
- [59] 刘向芹. 行气活血健脾利水方联合小剂量曲安奈德玻璃体腔注射治疗视网膜静脉阻塞性黄斑水肿临床研究. *现代中西医结合杂志*, 2021,30(3):282-286.
- [60] 高辉, 李焕丽, 庞荣. 复方樟柳碱联合抗 VEGF 药物治疗视网膜分支静脉阻塞黄斑水肿. *国际眼科杂志*, 2019,19(2):323-325.
- [61] Obeid A, Hsu J, Ehmann D, et al. Topical dorzolamide-timolol with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor for retinal vein occlusion: a pilot study. *Retin Cases Brief Rep*, 2021,15(2):120-126.
- [62] Yan Y, Chen Y, Liu ZS. Significant vision improvement and successful prevention of recurrence by electroacupuncture in hemiretinal vein occlusion combined with macular edema: a case report. *Medicine (Baltimore)*, 2021,100(50):e28202.
- [63] Fekri S, Nourinia R, Rahimi-Ardabili B, et al. Combined intravitreal injection of bevacizumab and a ROCK inhibitor (fasudil) for refractory macular edema secondary to retinal vein occlusion: a pilot study. *Int J Retina Vitreous*, 2022,8(1):37.
- [64] 中华医学会眼科学分会眼底病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼底病专业委员会. 中国视网膜静脉阻塞临床诊疗路径专家共识. *中华眼底病杂志*, 2024,40(3):175-185.
- [65] Stern HD, Hussain RM. KSI-301: an investigational anti-VEGF biopolymer conjugate for retinal diseases. *Expert Opin Investig Drugs*, 2022,31(5):443-449.
- [66] Nguyen H, Lee SJ, Li Y. Selective activation of the wnt-signaling pathway as a novel therapy for the treatment of diabetic retinopathy and other retinal vascular diseases. *Pharmaceutics*, 2022,14(11):2476.