

康柏西普治疗糖尿病合并 CRVO-ME 高反射点的临床观察

鲍莹^{1,2}, 刘志高², 姜鹏飞³, 崔文轩¹, 郑晓霞¹, 杨梦瑶¹, 司明威¹, 王玉^{2,4}, 王红¹

1. 山东大学齐鲁医院 眼科, 山东 济南 250012

2. 济南爱尔眼科医院, 山东 济南 250100

3. 烟台毓璜顶医院 眼科, 山东 烟台 264099

4. 济南市第二人民医院, 山东 济南 250001

摘要: **目的** 观察康柏西普治疗糖尿病合并非缺血型视网膜中央静脉阻塞伴黄斑水肿 (central retinal vein occlusion-macular edema, CRVO-ME) 患者视网膜层间高反射点 (hyperreflective dots, HRD) 的变化。 **方法** 选取非缺血型 CRVO-ME 患者 80 例 80 眼, 根据有无糖尿病分为糖尿病组 40 例 (40 眼)、非糖尿病组 40 例 (40 眼), 对比分析两组患者玻璃体腔注射康柏西普 (intravitreal injection of conbercept, IVC) 治疗前及治疗后 1、3、6 个月的最佳矫正视力 (best-corrected visual acuity, BCVA)、黄斑中心凹厚度 (central macular thickness, CMT)、视网膜内外层 HRD 数量。 **结果** IVC 治疗后 3、6 个月时, 非糖尿病组 BCVA 较糖尿病组明显提高 ($F=4.106, P=0.046; F=10.474, P=0.002$); IVC 治疗后 6 个月时, CMT 明显降低 ($F=10.688, P=0.002$)。 两组 IVC 治疗前后视网膜内层 HRD 数量差异无统计学意义 ($F=1.608, P=0.209$), 视网膜外层 HRD 数量差异有统计学意义 ($F=4.290, P=0.042$)。 **结论** IVC 对非缺血型 CRVO-ME 疗效明显。视网膜外层 HRD 可以作为监测炎症反应、评估预后的影像学指标。糖尿病患者发生非缺血型 CRVO-ME 后, 远期治疗效果较非糖尿病组差, 因此, 更要重视糖尿病患者的长期随访观察, 避免严重并发症的发生。

关键词: 糖尿病; 非缺血型视网膜中央静脉阻塞; 玻璃体腔注射; 黄斑水肿; 高反射点

中图分类号: R587.1; R774 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-3770(2024)03-0055-06

引用格式: 鲍莹, 刘志高, 姜鹏飞, 等. 康柏西普治疗糖尿病合并 CRVO-ME 高反射点的临床观察[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2024, 38(3):55-60. BAO Ying, LIU Zhigao, JANG Pengfei, et al. Clinical observation of conbercept in the treatment of diabetes mellitus with CRVO-ME high reflex point[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(3):55-60.

Clinical observation of conbercept in the treatment of diabetes mellitus with CRVO-ME high reflex point

BAO Ying^{1,2}, LIU Zhigao², JANG Pengfei³, CUI Wenxuan¹, ZHENG Xiaoxia¹, YANG Mengyao¹, SI Mingwei¹, WANG Yu^{2,4}, WANG Hong¹

1. Department of Ophthalmology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China

2. Jinan Aier Eye Hospital, Jinan 250100, Shandong, China

3. Department of Ophthalmology, Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai 264099, Shandong, China

4. The Second People's Hospital of Jinan, Jinan 250001, Shandong, China

Abstract: Objective To observe the changes in hyperreflective dots (HRD) in the retina of patients with non-ischemic central retinal vein occlusion-macular edema (CRVO-ME) treated with conbercept. **Methods** Eighty cases and 80 eyes of non-ischemic CRVO-ME patients were selected and divided into 40 cases (40 eyes) in the diabetic group and 40 cases (40 eyes) in the non-diabetic group according to the presence or absence of diabetes mellitus. Best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT) and the number of HRDs in the inner and outer retinal layers were compared and analysed in the two groups before and 1, 3 and 6 months after intravitreal injection of conbercept (IVC) treatment. **Results** At 3 and 6 months after IVC, BCVA in the non-diabetic group was significantly higher than that in the diabetic group ($F=4.106, P=0.046; F=10.474, P=0.002$), and CMT was significantly lower at 6 months after IVC ($F=10.688, P=0.002$). There was no significant difference in the amount of HRD in the inner retina between the two groups before and after IVC ($F=1.608, P=0.209$), but there was a significant difference in the amount of HRD in the outer retina ($F=4.290, P=0.042$). **Conclusion** IVC is effective in the treatment of non-ischemic CRVO-ME. HRD in the outer layer of the retina can be used as an imaging marker to monitor the inflammatory response and assess prognosis.

The long-term therapeutic effect of non-ischemic CRVO-ME in diabetic group is worse than in non-diabetic group. Therefore, more attention should be paid to the long-term follow-up of diabetic patients to avoid serious complications.

Key words: Diabetes; Non-ischemic central retinal vein occlusion; Intravitreal injection; Macular edema; High reflective points

持续的高水平血糖会导致晚期糖基化终末产物的过度积累,引起微血管异常,包括局灶性或全身性动脉硬化和视网膜血管狭窄,最终导致糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、视网膜静脉阻塞(retinal vein obstruction, RVO)等糖尿病(diabetes mellitus, DM)相关眼病^[1-2]。非缺血型视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)引起的黄斑水肿(macular edema, ME)是导致视力丧失的主要原因^[3-4],尽快消除 ME 是治疗该类患者的首要任务。近几年抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物广泛应用到 CRVO 的治疗中,并成为一线治疗方法^[5],但仍有部分患者对抗 VEGF 药物应答不佳。光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)技术的发展为视网膜微结构提供了更详细的信息,其中 OCT 上的高反射点(hyperreflective dots, HRD)表现为直径 20~30 μm 孤立高反射颗粒。有研究^[6]认为 HRD 源于炎症激活的小胶质细胞,并且与 OCT 上光感受器的完整性及视力预后存在相关性。小胶质细胞是位于视网膜内层的一种先天免疫细胞,当视网膜受到损伤时这些细胞被激活,部分小胶质细胞会转移到外层视网膜积累并参与促炎细胞因子的产生。如果活化的小胶质细胞数量能够反映视网膜炎症的程度,那么 CRVO 患者进行抗 VEGF 治疗后 OCT 中 HRD 的数量可能会有所不同^[7-8]。目前,关于 DM 合并非缺血型 CRVO 患者的临床特征及视力预后的相关研究较少,本研究旨在观察 DM 合并非缺血型视网膜中央静脉阻塞伴黄斑水肿(central retinal vein occlusion-macular edema, CRVO-ME)患者在玻璃体腔注射康柏西普(intravitreal injection of conbercept, IVC)后视网膜层间 HRD 的变化特征及疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

分析 2021 年 12 月至 2022 年 12 月就诊于山东大学齐鲁医院眼科的非缺血型 CRVO-ME 患者 80 例(80 眼),其中 DM 组 40 例(40 眼)、非 DM 组 40 例(40 眼)。糖尿病的诊断^[9]:明确的糖尿病病史或实验室检测结果,实验室结果为糖化血红蛋白 $\geq 6.5\%$ 或随机血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ 或空腹血糖

$\geq 7.0 \text{ mmol/L}$ (空腹指至少 8 h 未进食)。CRVO 诊断标准^[10]:①视力不同程度下降,多为单眼发病;②眼底检查:视盘边界清楚或者水肿充血,视网膜四个象限内均可见静脉迂曲扩张,眼底出血斑片状或放射状的出血,黄斑区不同程度水肿;③荧光素眼底血管造影(fluorescein fundus angiography, FFA)可见视网膜循环时间延长,毛细血管代偿性扩张,并有荧光素渗漏,静脉管壁着色,黄斑区可见花瓣样荧光,受累区域可出现无灌注区。非缺血型 CRVO 诊断标准^[11]:视力呈轻中度下降,视网膜出血、ME 程度较轻,无新生血管形成,FFA 中毛细血管无灌注区的面积常 < 10 个视盘面积。

纳入标准:①初次作出诊断并且发病时间为 1 个月以内的 FFA 检查诊断为非缺血型 CRVO 患者;②出现不同程度的 ME(黄斑中心凹厚度 $\geq 250 \mu\text{m}$);③所有患者均为单眼发病;④ 2 型糖尿病病史 < 1 年不伴有 DR;⑤所有患者均未接受过相关的治疗。

排除标准:①既往发生能够引起眼部损伤的疾病,包括黄斑病变、缺血性视神经疾病、青光眼以及眼外伤等;②屈光间质混浊严重影响观察者;③糖尿病伴发其他眼病。本研究遵循《赫尔辛基宣言》原则,通过伦理审查(伦理号为 KYLL-202111-024-1)。所有患者对治疗方案知情同意并且签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 病史采集及眼部常规检查

收集所有入组患者的性别、年龄、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史等基本情况,此外,对患者进行视力、非接触眼压计、裂隙灯显微镜、90D 前置镜、OCT 等相关检查。

1.2.2 检查方法

所有患者治疗前及治疗后 1、3、6 个月均接受 OCT 检查。具体检查流程如下:

中心凹厚度(central macular thickness, CMT)测量:采用 OCT,选择黄斑模式进行成像。使用设备内置的测量工具测量 CMT,即从黄斑中心凹(macular fovea, MF)向外 1 mm 范围内,垂直测量内界膜(inner limiting membrane, ILM)至视网膜色素上皮层(retinal pigment epithelium, RPE)的距离。每次扫描测量 3 次,然后取平均值作为最终结果。

随访时选择 OCT 的“Follow up”功能,自动追踪前一次扫描位置,可精确重复病灶区扫描位置和扫描线。

HRD:HRD 是 OCT 上存在的信号强度与视网膜色素上皮相同或更强的小颗粒,通常直径小于 $30\ \mu\text{m}$,边界清楚且分布比较离散。排除直径大于 $30\ \mu\text{m}$ 或因出血点等高反射信号遮挡而产生的 HRD。对每例患者 HRD 数量最多的 B 扫描层面进行计数,并在随访 OCT 时使用相同的扫描层面^[12]。根据视网膜的分布位置将 HRD 分为两种类型:视网膜内层 HRD(位于视网膜内界膜与外核层之间)和视网膜外层 HRD(位于视网膜外界膜与 RPE 层之间)。HRD 计数采用 ImageJ 软件进行标记,其中视网膜内层 HRD 用白色数字标记,视网膜外层 HRD 用黄色数字标记,计数由 2 位有经验的眼科主治医师完成,当计数结果出现差异时,由上级医师进行最终评定^[13]。

1.2.3 玻璃体腔内抗 VEGF 药物注射

为预防感染,患者在注射前 2 天给予 0.3% 盐酸左氧氟沙星滴眼液点术眼,玻璃体腔注射严格按无菌操作规范进行,使用 1 mL 胰岛素注射器抽取 0.05 mL 康柏西普注射液,于颞上或鼻上方距角膜缘 4.0 mm 处垂直于巩膜面,将药物注射入玻璃体腔。注射完成后,结膜囊涂妥布霉素地塞米松眼膏,并用无菌纱布遮盖。

所有患者均未行视网膜激光光凝术,两次注药时间间隔 4 周以上,随访期间若患者出现以下情况则考虑再次注药:①最佳矫正视力(best-corrected visual acuity, BCVA)下降 2 行或更多(BCVA 采用标准对数视力表,5 分法记录检查结果);②CMT 增加 $\geq 55\ \mu\text{m}$;③出现新的或持续性的黄斑囊样水肿。若出现上述情况及随访过程中出现玻璃体积血影响观察,患者将自动退组。

1.2.4 观察指标

所有患者至少随访 6 个月,收集两组患者治疗前及治疗后 1 个月、3 个月、6 个月 BCVA、CMT、视网膜内层 HRD 数量、视网膜外层 HRD 数量,并进行对比分析。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,治疗综合效应比较 BCVA、CMT、视网膜内外层 HRD 数量采用重复测量方差分析,两两组间比较采用 Bonferroni 方法。采用 Mauchly's 方法进行球对称检验,如不满足球对称性则采用格林豪斯-盖斯勒校正。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

研究纳入的患者 36~76 岁,其中 DM 组平均(55.78 ± 10.22)岁,非 DM 组平均(59.98 ± 9.06)岁($t=1.945, P=0.055$)。基线水平各项观察指标的情况见表 1。

表 1 两组患者基线资料
Table 1 Baseline data between the two groups

因素	DM 组	非 DM 组	χ^2	P
性别			1.257 1	0.262 2
男	24	19		
女	16	21		
吸烟			2.142 9	0.143 2
是	15	9		
否	25	31		
饮酒			3.208 0	0.073 3
是	23	15		
否	17	25		
高血压			0.051 6	0.820 3
是	24	23		
否	16	17		

2.2 两组患者 BCVA 比较

两组患者治疗前后 BCVA 结果见表 2。组别和时间存在交互效应($F=10.090, P<0.001$),需进行组别和时间因素的单独效应分析。治疗前、治疗后 1 个月,两组差异无统计学意义($F=0.005, P=0.944$; $F=1.243, P=0.268$),治疗后 3 个月、治疗后 6 个月两组差异有统计学意义($F=4.106, P=0.046$; $F=10.474, P=0.002$)。与治疗前相比,两组患者治疗后 1、3、6 个月时 BCVA 升高均有统计学意义(P 均 <0.001)。

表 2 两组患眼治疗前后 BCVA
Table 2 BCVA between the two groups before and after treatment

分组	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
DM 组	4.24 \pm 0.36	4.44 \pm 0.33	4.48 \pm 0.34	4.48 \pm 0.35
非 DM 组	4.25 \pm 0.26	4.51 \pm 0.26	4.62 \pm 0.28	4.70 \pm 0.25
组别主效应				
F			2.980	
P			0.088	
时间主效应				
F			110.793	
P			<0.001	
组别 \times 时间主效应				
F			10.090	
P			<0.001	

2.3 两组患者 CMT 比较

两组患者治疗前后 CMT 结果,见表 3。组别和时间存在交互效应 ($F = 0.408, P = 0.005$)。两组治疗前、治疗后 1 个月、治疗后 3 个月简单效应差异无统计学意义 ($F = 0.003, P = 0.960; F = 2.578, P = 0.112; F = 0.856, P = 0.358$), 治疗后 6 个月两组简单效应差异有统计学意义 ($F = 10.688, P = 0.002$)。与治疗前相比, 两组患者治疗后 1、3、6 个月时 CMT 降低均有统计学意义 (P 均 < 0.001)。

表 3 两组患眼治疗前后 CMT

Table 3 CMT between the two groups before and after treatment

单位: μm				
分组	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
DM 组	645.00±282.15	269.00±55.50	270.80±99.75	268.60±77.55
非 DM 组	622.78±225.83	260.70±39.76	254.85±44.01	226.28±26.28
组别主效应				
F		1.256		
P		0.266		
时间主效应				
F		155.901		
P		<0.001		
组别×时间主效应				
F		0.408		
P		0.005		

2.4 两组患者视网膜内层 HRD 数量比较

两组患者治疗前后视网膜内层 HRD 数量结果见表 4。组别和时间不存在交互效应 ($F = 2.053, P = 0.136$)。两组治疗前后视网膜内层 HRD 数量差异无统计学意义 ($F = 1.608, P = 0.209$)。

表 4 治疗前后视网膜内层 HRD 数量比较

Table 4 Comparison of HRD quantity in inner retina before and after treatment

单位: 个				
分组	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
DM 组	23.57±11.34	12.20±7.06	9.00±9.03	8.20±8.00
非 DM 组	18.48±10.56	11.55±6.92	7.90±7.63	4.88±5.41
组别主效应				
F		1.608		
P		0.209		
时间主效应				
F		79.392		
P		<0.001		
组别×时间主效应				
F		2.053		
P		0.136		

2.5 两组患者视网膜外层 HRD 数量比较

两组患者治疗前后视网膜外层 HRD 数量结果

见表 5。组别和时间不存在交互效应 ($F = 0.653, P = 0.560$)。两组治疗前后视网膜外层 HRD 数量差异有统计学意义 ($F = 4.290, P = 0.042$)。

表 5 治疗前后视网膜外层 HRD 数量比较

Table 5 Comparison of the number of HRD in the outer retina before and after treatment

单位: 个				
分组	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
DM 组	5.77±7.00	4.37±5.70	4.15±6.53	2.00±4.10
非 DM 组	2.55±3.28	2.15±3.96	2.38±3.36	0.68±1.40
组别主效应				
F		4.290		
P		0.042		
时间主效应				
F		13.839		
P		<0.001		
组别×时间主效应				
F		0.653		
P		0.560		

3 讨论

根据阻塞的部位 RVO 分为视网膜分支静脉阻塞 (branch retinal vein occlusion, BRVO) 和 CRVO, 尽管 CRVO 的发病率较 BRVO 低, 但患者视力预后较差。CRVO 通常是由筛板附近的血栓形成引起的, 经常引发严重的并发症, 例如视网膜组织在严重缺血后发生新生血管性青光眼等^[14]。全身性疾病如高血压、血脂异常、DM 和心脏病等会增加血管内皮损伤或血流异常的风险, 是 RVO 发生最常见的危险因素^[15]。

2000 年 DM 患病率为 2.8%, 2030 年预计患病率将上升至 4.4%^[16]。O'Mahoney 等^[17] 根据对 20 项研究分析得出结论, DM 是成人 RVO 的一个危险因素。在按 RVO 类型进行的亚组分析中, 结果显示 DM 与 BRVO 的风险之间没有关联, 但 DM 是 CRVO 组的一个危险因素^[18]。目前关于 DM 合并非缺血型 CRVO 患者的临床特征及视力结局的研究较少。本研究旨在观察 DM 合并非缺血型 CRVO-ME 患者玻璃体腔注射康柏西普后 CMT 及视网膜层间 HRD 数量的变化特点。

临床常见的由 DM 导致的眼部疾病包含干眼、白内障、视网膜疾病、脉络膜疾病、视神经疾病等, 其中 DR 最为严重^[19]。随着血糖水平的不断升高, DM 患者视网膜微循环系统的稳态失衡, 引起血管内皮细胞严重受损, 同时血栓素和血小板等成分的增多加重血液淤滞, 导致 RVO 的发生。ME 是 DR 和 RVO 最常见的并发症, 也是视力损害的主要原

因。近年来,有学者^[20-21]认为 VEGF 是 ME 的重要因子,VEGF 因子通过与其受体结合,促进炎症反应及破坏血-视网膜屏障,增加血管通透性,进而引起 ME。康柏西普是一种我国自主研发的全人源化重组融合蛋白类抗 VEGF 药物,具有独特的 D4 结构域,可有效消退视网膜水肿及视网膜新生血管。此外,与雷珠单抗等其他 anti-VEGF 的药物相比较,康柏西普具备良好的分子生物学和药代动力学特性,具有较高的亲和力(kD 为 0.1~0.3 pM)和较长的半衰期,有较多的特异性靶点,能够与 VEGF-A、VEGF-B 和 PIGF 广泛结合^[22],新生血管和炎症共同参与 DR 及 DME 病理生理过程。病理条件下,PIGF 通过 VEGF-R1 招募单核细胞、巨噬细胞引发炎症病变,加速病理性血管生成。抑制 PIGF 可以有效阻止和抑制血管内皮细胞增生和新生血管生成,减少活性物质的释放,从而降低 VEGF 及 PIGF 含量,改善 ME。本研究中,所有入组患者均为非缺血型 CRVO-ME,且无 DR 临床表现,两组患者 IVC 治疗后 1、3、6 个月视力明显提高,CMT 明显降低,说明康柏西普可有效改善视力、减少 ME,与欧克阳等^[23]研究结论一致。本研究发现在接受 IVC 治疗后,非 DM 组在治疗 3 个月时的 BCVA 较 DM 组改善,治疗 6 个月后非 DM 组 BCVA、CMT 均较 DM 组改善,提示我们对于 DM 患者不仅要关注短期的治疗效果,更应着眼于长期疗效的评估和优化。

HRD 的发生机制尚未完全明确。Coscas 等^[24]首次在 OCT 检查中证实,各种原因引起的 ME 在 OCT 上均能显示出分布于视网膜各层、大小不一的强反射信号,这些信号被定义为 HRD。HRD 可能出现在不同的视网膜疾病中,包括老年性黄斑变性、DR、RVO、中央性浆液性脉络膜视网膜病变、葡萄膜炎以及黄斑毛细血管扩张症等^[25-27]。Mizukami 等^[28]通过对 DME 的研究,提出 HRD 是小的蛋白质或脂质沉积,代表硬性渗出的亚临床表现。目前,多数学者支持 HRD 可能为活化的小胶质细胞。正常状态下,小胶质细胞主要分布于视网膜的内层,在视网膜的生长发育、视网膜血管形成等过程中至关重要。然而过多活化的小胶质细胞会释放大量的炎症因子及细胞因子,引起一系列炎症反应,破坏血-视网膜屏障,造成视网膜血管壁水肿、血管管腔的变窄、血流受阻而导致血栓形成,最终导致 RVO 的发生。同时,由于视网膜血管的通透性增加,血液成分外渗以及代谢产物的沉积可能导致 ME 的发生。Ebnetter 等^[29]在研究中发现,RVO 发生后电镜下 HRD 的迁移路径与小胶质细胞基本吻合,更加证实

了 HRD 可能为活化的小胶质细胞这一说法。HRD 可能存在于所有视网膜层,并且在抗 VEGF 或抗炎治疗后迅速消失。因此,HRD 的数量可以作为评价 IVC 治疗 ME 的影像学标志物。本研究中,两组患者治疗前后视网膜内层 HRD 数量差异无统计学意义,而视网膜外层 HRD 数量差异有统计学意义。这一结果在一定程度上支持了 DM 组患者机体的炎症反应较非 DM 组患者更重,小胶质细胞在损伤时被激活,并由内层视网膜转移到外层视网膜,积累并参与促炎细胞因子的产生过程。Do 等^[7]的研究发现也证实,与玻璃体腔内注射雷珠单抗相比较,玻璃体腔内注射地塞米松植入剂(intravitreal injection of dexamethasone, IVD)6 个月时视网膜外层 HRD 降低更显著,且 IVD 治疗后视力结果更好,提示在治疗 ME 时应考虑疾病的炎症方面,当视网膜外层 HRD 增多时应及时加用或更换抗炎药物,以期取得更好的疗效。由此可见,视网膜外层 HRD 可以作为监测炎症反应、评估预后的影像学指标。

本研究为前瞻性研究设计,两组间除患病年龄差异无统计学意义,然而研究并未根据年龄进行明确分组,因此无法观察不同年龄患者 IVC 治疗后 HRD 数量的变化。RVO 的缺血程度影响疾病的转归,研究中所有入组患者均为非缺血型 CRVO,但随着病程的延长,部分患者可能转化为缺血型 CRVO 或出现 DR,进而影响对疾病的观察及治疗效果,而本研究对于转化为缺血型 CRVO 及出现 DR 的患者未进行统计。虽然通过 OCT 观察 HRD 数量变化来分析炎症因素的方法简单、无创,但具有一定的主观性,未来的发展方向在于借助人工智能等先进技术开发自动化的测量软件,以实现更为精确和迅速的检测手段。尽管本研究具有上述不足之处,但研究结果证实 DM 与非 DM 合并非缺血型 CRVO-ME 患者在 IVC 治疗后均取得良好的临床效果,在随访观察至 6 个月时,非 DM 组患者的 BCVA 提高更明显,CMT 降低更显著,考虑与 DM 患者机体的炎症反应增加有关,因此,我们更要重视 DM 合并 CRVO-ME 患者长期的随访观察,预防严重并发症的发生。

参考文献:

- [1] Chang YS, Ho CH, Chu CC, et al. Risk of retinal vein occlusion in patients with diabetes mellitus: a retrospective cohort study [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, 171: 108607. doi:10.1016/j.diabres.2020.108607
- [2] Ehlers JP, Fekrat S. Retinal vein occlusion: beyond the acute event [J]. *Surv Ophthalmol*, 2011, 56(4): 281-

299. doi:10.1016/j.survophthal.2010.11.006
- [3] Lin J, Gibbons A, Smiddy WE. Cost-utility of anti-vascular endothelial growth factor treatment for macular edema secondary to central retinal vein occlusion[J]. *Ophthalmol Retina*, 2021, 5(7): 656-663. doi:10.1016/j.oret.2020.09.017
- [4] Ciulla TA, Kapik B, Hu A, et al. Anatomic biomarkers of macular edema associated with retinal vein occlusion [J]. *Ophthalmol Retina*, 2022, 6(12): 1206-1220. doi:10.1016/j.oret.2022.06.016
- [5] Tang FS, Qin XH, Lu JM, et al. Optical coherence tomography predictors of short-term visual acuity in eyes with macular edema secondary to retinal vein occlusion treated with intravitreal conbercept [J]. *Retina*, 2020, 40(4): 773-785. doi:10.1097/IAE.0000000000002444
- [6] Hwang HS, Chae JB, Kim JY, et al. Association between hyperreflective dots on spectral-domain optical coherence tomography in macular edema and response to treatment [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(13): 5958-5967. doi:10.1167/iovs.17-22725
- [7] Do JR, Park SJ, Shin JP, et al. Assessment of hyperreflective foci after bevacizumab or dexamethasone treatment according to duration of macular edema in patients with branch retinal vein occlusion [J]. *Retina*, 2021, 41(2): 355-365. doi:10.1097/IAE.0000000000002826
- [8] Schreur V, Altay L, van Asten F, et al. Hyperreflective foci on optical coherence tomography associate with treatment outcome for anti-VEGF in patients with diabetic macular edema [J]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0206482. doi:10.1371/journal.pone.0206482
- [9] American diabetes association. Standards of medical care in diabetes - 2010 [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(Suppl 1): S11-S61. doi:10.2337/dc10-S011
- [10] 杨培增, 范先群. 眼科学 [M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 191-193
- [11] 魏文斌, 陈积中. 眼底病鉴别诊断学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 181-186
- [12] Chatziralli IP, Sergentanis TN, Sivaprasad S. Hyperreflective foci as an independent visual outcome predictor in macular edema due to retinal vascular diseases treated with intravitreal dexamethasone or ranibizumab [J]. *Retina*, 2016, 36(12): 2319-2328. doi:10.1097/IAE.0000000000001070
- [13] 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 [J]. *国际眼科杂志*, 2021, 21(6): 1062-1067. doi:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.6.25
- DENG Yumeng, SONG Yanping, HUANG Zhen, et al. Correlation of age and OCT features with efficacy of anti-VEGF agents for macular edema secondary to central retinal vein occlusion [J]. *International Eye Science*, 2021, 21(6): 1062-1067. doi:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.6.25
- [14] Nicholson L, Talks SJ, Amoaku W, et al. Retinal vein occlusion (RVO) guideline: executive summary [J]. *Eye*, 2022, 36(5): 909-912. doi:10.1038/s41433-022-02007-4
- [15] 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 [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2022, 32(5): 2801-2809. doi:10.1177/11206721211064469
- [16] Tomkins M, Lawless S, Martin-Grace J, et al. Diagnosis and management of central diabetes insipidus in adults [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(10): 2701-2715. doi:10.1210/clinem/dgac381
- [17] O' Mahoney PRA, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis [J]. *Arch Ophthalmol*, 2008, 126(5): 692-699. doi:10.1001/archophth.126.5.692
- [18] Wang Y, Wu SJ, Wen F, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for retinal vein occlusion: a meta-analysis [J]. *Medicine*, 2020, 99(9): e19319. doi:10.1097/MD.00000000000019319
- [19] Elman MJ. All patients treated for proliferative diabetic retinopathy need to be monitored carefully over time for further treatment [J]. *Ophthalmology*, 2021, 128(10): 1458-1459. doi:10.1016/j.ophtha.2021.07.019
- [20] Yong H, Qi H, Yan H, et al. The correlation between cytokine levels in the aqueous humor and the prognostic value of anti-vascular endothelial growth factor therapy for treating macular edema resulting from retinal vein occlusion [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2021, 259(11): 3243-3250. doi:10.1007/s00417-021-05211-2
- [21] Zhu C, Pan L, Yi Q, et al. Analysis of the cytokine expression in the aqueous humor of individuals with BRVO-associated macular edema [J]. *J Ophthalmol*, 2022; 1514244. doi:10.1155/2022/1514244
- [22] 赵晶. 玻璃体腔注射康柏西普治疗糖尿病眼底病变合并视网膜静脉阻塞黄斑水肿的临床效果分析 [J]. *现代诊断与治疗*, 2022, 33(4): 511-513
- ZHAO Jing. Clinical effect analysis of intravitreal injection of Compaxip in the treatment of diabetic fundus diseases complicated with retinal vein occlusion and macular edema [J]. *Modern Diagnosis and Treatment*, 2022, 33(4): 511-513