# 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的治疗范式转换

## ——从抗 VEGF 治疗走向联合干预

王重重[1,2]，张 琼[2]，李新章[2*]

[1]青海大学临床医学院 青海西宁
[2]青海红十字医院 青海西宁

【摘要】视网膜静脉阻塞继发的黄斑水肿（RVO-ME）是临床上导致视力严重受损的主要病因之一。以往治疗多围绕抗血管内皮生长因子（VEGF）单靶点药物展开，但近半数患者需要频繁眼内注射才能稳住病情，同时该疗法仅针对单一通路，无法干预多重病理损伤。随着相关发病机制研究不断完善，临床治疗思路不再局限于单纯抗 VEGF，而是采用多靶点联合方案。当前策略以上游抗氧化、中游抗炎、下游抗 VEGF 的分层协同为核心，辅以阈值下微脉冲激光光凝（sMLP）激光及中药活血化瘀疗法。临床证据表明联合方案可改善视力、减少注射频次，但需警惕眼压升高、白内障进展等不良反应。未来更趋向个体化治疗，建立贯穿疾病全程的治疗模式。

【关键词】视网膜静脉阻塞；黄斑水肿；联合治疗
【收稿日期】2026 年 8 月 5 日 【出刊日期】2026 年 9 月 3 日 【DOI】10.12208/j.ijcr.20260437

## A paradigm shift in the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion: From single-target anti-VEGF therapy to multi-target combination therapy

*Chongchong Wang[1,2], Qiong Zhang[2], Xinzhang Li[2*]*

*[1] School of Clinical Medicine, Qinghai University, Xining, Qinghai*
*[2]Qinghai Red Cross Hospital, Xining, Qinghai*

【**Abstract**】Macular edema secondary to retinal vein occlusion (RVO-ME) is one of the leading causes of severe vision loss in clinical practice. Previous treatments have primarily focused on single-target anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) agents; however, nearly half of patients require frequent intravitreal injections to stabilize their condition. Furthermore, this therapy targets only a single pathway and cannot address multiple pathological lesions. As research into the underlying mechanisms continues to advance, clinical treatment strategies are no longer limited to anti-VEGF therapy alone but now incorporate multi-target combination regimens. The current strategy centers on a tiered, synergistic approach-upstream antioxidant therapy, midstream anti-inflammatory therapy, and downstream anti-VEGF therapy-supplemented by Subthreshold Micropulse Laser Photocoagulation (sMLP) laser treatment and traditional Chinese medicine therapies to promote blood circulation and dispel blood stasis. Clinical evidence indicates that this combination regimen can improve visual acuity and reduce the frequency of injections; however, caution is warranted regarding adverse reactions such as elevated intraocular pressure and cataract progression. Future treatment will increasingly trend toward personalized care, establishing a treatment model that spans the entire course of the disease.

【**Keywords**】Retinal vein occlusion; Macular edema; Combination therapy

### 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大常见视网膜血管疾病，其继发的黄斑水肿（Macular Edema, ME）是导致患者视力严重下降甚至失明的主要原因[1,2]，且具有难治性、顽固性和反复性的特点。长期以来，血管内皮生长因子（VEGF）被认为是 RVO-ME 发病机制中的核心驱动因素，因此以抗 VEGF 药物（如雷珠单抗、康

*通讯作者：李新章

柏西普、贝伐珠单抗等）为中心的治疗策略成为临床一线方案[3,4]。然而，随着临床病例积累与长期随访数据不断完善，抗 VEGF 单药治疗的不足逐渐显露。临床观察发现，约 40%～50%的患者需反复注射才能维持疗效[5]，这不仅加重了患者的经济负担和随访压力，也说明单纯阻断 VEGF 这一通路，难以应对 RVO 背后复杂的病理生理过程。

近年多项研究证实，视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿并非由单一通路诱发，如氧化应激、炎症反应及血-视网膜屏障损伤之间相互影响、彼此推进[6]。当出现视网膜静脉阻塞后，患处血液流通不畅，眼底组织随之缺血缺氧，进而生成大量活性氧。这类活性氧会通过稳定缺氧诱导因子-1α（HIF-1α），促使 VEGF 大量表达；同时还能激活视网膜中的小胶质细胞，释放 TNF-α、IL-6 等各类炎症因子，持续损伤血-视网膜屏障（BRB），让血管渗漏进一步加重[7]。相关研究发现，RVO 患者房水中 C1q、C2、C4、C3b/iC3b、C5a 等补体蛋白浓度明显上升，但经抗 VEGF 治疗后这些蛋白水平回落，表明补体通路可能与 VEGF 通路相互关联[8]。如 ET-1 作为一种强效血管收缩肽，在 CRVO 患者房水中的浓度远高于 BRVO 患者和健康对照者，提示 ET-1 介导的血管调节异常同样是 RVO 病理变化的重要一环[9]。另外有相关研究进一步证实 RVO-ME 患者房水中含有 28 种与氧化应激和炎症通路相关的潜在生物标志物[10]。综合以上研究能够看出，视网膜静脉阻塞继发的黄斑水肿涉及氧化应激、炎症反应、补体异常激活、血管调节紊乱以及神经损伤等多条相互关联的通路，因此仅单纯抑制 VEGF，无法完整阻断整个病理变化。

抗 VEGF 药物虽可短期消退黄斑水肿、改善视力，但近半数患者疗效有限，需多次反复注射维持病情。7 年真实世界研究显示，CRVO、BRVO 患者平均注射次数分别为 10.70 次、9.80 次，缺血型患者视力预后更差[11]。此外，多数 RVO 患者合并高血压、动脉粥样硬化等全身血管病变，会持续加重眼底损伤，临床急需多靶点联合治疗方案[12]。上游通过维生素 D 等抗氧化手段清除 ROS、阻断 HIF-1α 活化，从源头抑制致病因子释放；中游通过地塞米松植入剂等糖皮质激素广谱抗炎、稳定血-视网膜屏障；下游采用抗 VEGF 药物精准抑制血管渗漏。同时，中医活血化瘀疗法可改善眼底微循环，兼具抗炎抗氧化功效。这种上、中、下游全程联合治疗模式，弥补了单药治疗的局限性，疗效更全面持久，可有效优化 RVO-ME 患者的长期视觉预后。

## 1 RVO-ME 多靶点联合治疗的理论基础

既往研究将 RVO-ME 的发病机制简化为单一 VEGF 通路，而目前研究证实，该病由氧化应激、炎症反应、补体激活等多条交联通路共同驱动，各通路通过正反馈持续加重眼底损伤[13]。基于该理论，有研究者明确了眼底上游氧化损伤的关键作用，推动临床治疗从单一靶向转向联合干预。上游抗氧化、中游抗炎、下游抗 VEGF 的协同方案，可涵盖疾病全程病理环节[14]。近年临床研究证实，通过检测房水中的炎症因子谱，能够帮助判断哪些患者更可能从联合治疗中获益。以抗 VEGF 联合糖皮质激素治疗慢性 RVO 为例，总体有效率约为 62%，其中基线 IL-1α 水平较高、而 IL-6 和 galectin-1 水平较低的患者，往往治疗应答更为理想[15]。此外，关键促炎因子 IL-1α 可破坏视网膜细胞外基质、诱发血管渗漏，是抗炎治疗的重要节点[16]。以及房水 IL-6、MCP-1 水平与病情严重程度及抗 VEGF 治疗抵抗密切相关[17]。通过以上联合方案规避无效治疗、节约医疗成本，为 RVO-ME 个体化治疗提供了可靠依据。

## 2 联合治疗的临床证据

抗 VEGF 联合糖皮质激素是当前 RVO-ME 临床中证据最充分的联合方案，兼具抗血管渗漏与抗炎双重作用。2025 年一项为期 12 个月、包含 93 例患者的前瞻性研究证实，该方案较单药治疗更能改善患者视力，可减少注射与随访次数、延长再治疗间隔[18]。国内研究也证实，地塞米松植入剂联合康柏西普可减少抗 VEGF 注射频次，但需警惕眼压升高、白内障进展等激素相关并发症[19]。阈值下微脉冲激光（sMLP）安全性高、可重复应用，适合 RVO-ME 长期维持治疗，其主要作用于视网膜色素上皮细胞，治疗过程中不会对视网膜造成明显损伤[20]。相关研究表明，532nm、577nm sMLP 联合抗 VEGF 可有效改善黄斑水肿、提升视力，能减少 30%~40%注药次数，疗效不亚于传统激光且避免了视网膜损伤风险[21]。抗 VEGF 联合抗氧化治疗是近年新兴干预方向，可针对氧化应激通路修复血-视网膜屏障损伤，各类抗氧化制剂及中药方剂的辅助治疗价值已得到基础研究验证。但目前抗氧化治疗仍以基础研究和小样本试验为主，临床疗效及长期安全性仍缺乏大样本临床证据支持，是未来联合治疗的重点研究方向。

## 3 现有挑战与未来方向

RVO-ME 联合治疗虽可协同增效，但存在一定的安全隐患，以糖皮质激素相关并发症最为高发。玻璃体腔注射地塞米松植入物、曲安奈德易引发眼压升高，临床数据显示 Ozurdex 治疗后继发性眼压升高发生率为

18.62%，眼压峰值多出现在术后 2 个月，基线高眼压、反复注射等是该不良反应的主要危险因素，临床需密切随访眼压与晶状体状态，根据病人情况使用降眼压药物或短效激素制剂[22]。目前抗氧化治疗缺乏统一给药标准，高剂量存在促氧化风险，纳米递送系统的长期安全性尚未明确，且临床尚无统一的联合治疗时机与方案。RVO-ME 患者炎症因子谱存在明显病程异质性，急性期 CRVO 患者炎症因子高表达，适配激素联合治疗；慢性复发性患者炎症反应减弱，更适合 sMLP、抗氧化等靶向治疗[23]。通过整合上游抗氧化、中下游抗炎联合抗 VEGF、后期手术或 sMLP 形成干预的全病程治疗模式，可有效完善 RVO-ME 诊疗体系。

## 4 结论

随着研究的不断深入，RVO-ME 治疗已突破单一抗 VEGF 模式，联合干预成为临床主流。目前临床已形成成熟的差异化联合治疗体系，其中抗 VEGF 联合地塞米松植入剂等糖皮质激素方案循证证据最充分，可有效提升视力、减少注射次数，适用于 BRVO 及重度难治性黄斑水肿患者。针对激素所致眼压升高、白内障进展等风险，临床多通过长效缓释剂型或短期脉冲给药平衡疗效与安全性[24]。抗 VEGF 联合 sMLP 激光治疗安全性高、可反复开展，可改善眼底微循环、减少用药频次，适合患者长期维持治疗。以辅酶 Q10、维生素 C 为核心的抗氧化治疗可从源头抑制氧化损伤，协同干预病情，虽目前多为小样本研究佐证，但应用前景良好[25]。

未来 RVO-ME 治疗将趋向精准化与个体化，可针对不同发病机制决定治疗方案，减少无效用药、降低治疗成本。双特异性抗体、纳米递送等新型长效载体可简化治疗流程，中医药联合方案则仍需高质量临床试验验证疗效。现阶段 RVO-ME 诊疗已迈入个体化干预阶段，结合临床证据平衡疗效、安全性与患者依从性，构建规范化全病程管理体系，能够持续优化患者长期视觉预后。

## 参考文献


[1] Romano F, Lamanna F, Gabrielle PH, et al. Update on retinal vein occlusion. *Asia-Pac J Ophthalmol*. [J] 2023;12(2):196-210.

[2] Rosenblatt TR, Vail D, Saroj N, Boucher N, Moshfeghi DM, Moshfeghi AA. Increasing incidence and prevalence of common retinal diseases in retina practices across the united states. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. [J] 2021;52(1):29-36.

[3] Chakraborty S, Sheth JU. Efficacy and safety of an Indian bevacizumab BIOSimilar (BEVATAS) for retinal vein occlusion (BIOS-RVO study). *Clin Ophthalmol*. [J] 2024;18: 2865-2871.

[4] Ding X, Wang Y, Zou B, Zang D, Hao Y. Effect of conbercept treatment on macular edema and microvascular structure in eyes with retinal vein occlusions. *Int J Gen Med*. [J] 2022;15:7311-7318.

[5] Panakanti TK, Chhablani J. Clinical trials in branch retinal vein occlusion. *Middle East Afr J Ophthalmol*. [J] 2016;23(1): 38-43.

[6] 栗怡然,朱瑞琳,杨柳.炎症在视网膜静脉阻塞性黄斑水肿中的作用[J].眼科新进展,2020,40(2):101-105.

[7] 王继芳,梁凤鸣.外周血炎症标志物对视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的预测价值[J].检验医学与临床,2024, 21(14): 1991-1995.

[8] Guo T, Zhao Y, Liang S, et al. Dynamic complement protein changes in aqueous humor and plasma of patients with retinal vein occlusion during ranibizumab treatment. *J Inflamm Res*. [J] 2025;18:1435-1445.

[9] Kang HM, Hasanuzzaman M, Kim SW, Koh HJ, Lee SC. Significant elevation of aqueous endothelin-1 in central retinal vein occlusion. *PloS One*. [J] 2021;16(6):e0252530.

[10] Wei Q, Luo L, Min Y, Gong Y, Wang L. Untargeted Metabolomic Study of Patients with Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion in Aqueous Humor. Clin Ophthalmol. 2025; 19:59-72.

[11] Shah PN, Shanmugam MP, Vora UB, et al. Long-term real-world outcomes in retinal vein occlusions: How close are we to the trials? *Indian J Ophthalmol*.[J]2022;70(12):4370-4375.

[12] Pagán Escribano J, Castilla Guerra L, Guitierrez-Sánchez E, et al. Position paper on retinal vein occlusion. SEMI-SERV. *Rev Clin Esp*. [J] 2025;225(6):502307.

[13] Zhang J, Xie X, Mo Y. Exploring the role of oxidative stress in retinal vein occlusion: An updated and comprehensive review on the pathophysiology and treatment perspectives. *Int Ophthalmol*. [J] 2025;45(1):358.

[14] Shahsuvaryan M. Retinal venous occlusive disease requiring multifunctional drug therapy. *Arq Bras Oftalmol*. [J] 2019;82(3):253.

[15] Inoda S, Takahashi H, Mayama C, et al. Aqueous humour cytokine profiles in retinal vein occlusion: A comparative study of acute, chronic recurrent, and control eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2026;264(6):1833-1842.

[16] Darabuş DM, Dărăbuş RG, Munteanu M. The diagnosis and treatment of branch retinal vein occlusions: An update. *Biomedicines*. [J] 2025;13(1):105.

[17] Munk MR, Ceklic L, Stillenmunkes R, et al. Integrated assessment of OCT, multimodal imaging, and cytokine markers for predicting treatment responses in retinal vein occlusion associated macular edema: A comparative review of anti-VEGF and steroid therapies. *Diagnostics*. [J] 2024;14(17):1983.

[18] Cai X, Wang J, Zhao J, Dang Y. Safety and efficacy of ranibizumab combined with dexamethasone intravitreal implant versus ranibizumab monotherapy for macular edema secondary to retinal vein occlusion: A 12-month prospective, randomized study. *Int Ophthalmol*. [J] 2025; 45(1):436.

[19] 王晓波, 吴国基, 刘丛. 地塞米松玻璃体内植入剂联合抗 vegf 药物治疗视网膜静脉阻塞. 国际眼科杂志. 2022;22(10):1717-1721. Accessed July 28, 2026. https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?dbcode=CJFQ&dbname=&filename=

[20] 赵炆秋, 燕鹏, 谷愉, 孙佳, 李园平, 杨冬妮. 阈值下微脉冲激光治疗视网膜中央静脉及分支静脉阻塞所致黄斑水肿的研究现状及展望. 临床眼科杂志. 2025;33(6): 561-565. Accessed July 28, 2026. https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?dbcode=CJFQ&dbname=&filename=

[21] 覃蓓, 刘晓辉, 秦程. 雷珠单抗联合 577 nm 微脉冲激光治疗非缺血型 CRVO 继发 ME 的效果观察. 华夏医学. 2024;37(3):204-208.

[22] Sweta VD, Shibi Dev BN, Sandhya R. Secondary glaucoma after intravitreal dexamethasone implant (ozurdex) injection in patients with retinal disorder: A retrospective study. *Indian J Ophthalmol*. [J] 2022;70(2):585-589.

[23] 高晓蓉, 陈洁, 但玉娇, 田刚, 何跃. 玻璃体注射地塞米松缓释制剂治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的安全性和有效性:Meta 分析. 眼科. 2021;30(1):66-68.

[24] 高晓蓉, 陈洁, 但玉娇, 田刚, 何跃. 玻璃体注射地塞米松缓释制剂治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的安全性和有效性:Meta 分析. 眼科. 2021;30(1):66-68.

[25] Fernández-Vega B, Nicieza J, Álvarez-Barrios A, et al. The use of vitamins and coenzyme Q10 for the treatment of vascular occlusion diseases affecting the retina. *Nutrients*. [J] 2020;12(3):723.

**版权声明：**©2026 作者与开放获取期刊研究中心（OAJRC）所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

OPEN ACCESS