

· 临床论著 ·

益气养阴活血利水复方联合玻璃体腔注射康柏西普治疗糖尿病性黄斑水肿疗效观察

曾志成¹ 彭俊¹ 蒋鹏飞¹ 项宇¹ 田野¹ 李文杰^{1,2} 彭清华¹

摘要 目的 观察益气养阴活血利水复方口服联合玻璃体内注射康柏西普治疗糖尿病性黄斑水肿的临床效果。**方法** 将 60 例(70 眼)糖尿病性黄斑水肿患者通过随机数字表法分为治疗组(30 例,36 眼)和对照组(30 例,34 眼)。两组患者于治疗第 1 个月、治疗第 2 个月、治疗第 3 个月玻璃体腔注射康柏西普康 0.5 mg(0.05 mL),第 5 个月根据英国抗血管内皮生长因子(VEGF)药物玻璃体腔注射临床应变方案决定是否重复注射。治疗组同时予以益气养阴活血利水复方汤剂口服,每日 1 剂,连续服药 3 个月。观察两组患者治疗前和治疗后第 4、5 个月患眼视力、黄斑中心凹视网膜厚度(CMT)、需要重复注药眼数及并发症等情况。**结果** 治疗前两组视力评分及 CMT 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。与本组治疗前比较,对照组治疗后第 4 个月视力评分增加,CMT 水平降低($P < 0.01$);治疗组治疗后第 4、5 个月视力评分增加,CMT 水平降低($P < 0.01$)。与对照组比较,治疗组治疗后第 5 个月视力评分增加,CMT 水平降低($P < 0.05$)。治疗组接受再次注射康柏西普的眼数(12 眼)少于对照组(20 眼, $\chi^2 = 4.578, P < 0.05$)。两组患者患眼均未出现并发性白内障、玻璃体积血及眼内炎等并发症。**结论** 益气养阴活血利水复方联合玻璃体腔注射康柏西普治疗糖尿病性黄斑水肿,不仅短期内能明显改善黄斑水肿,提高视力,而且在一定程度上能够稳定视力和 CMT,减少玻璃体腔重复注射康柏西普的次数。

关键词 益气养阴活血利水复方;康柏西普;糖尿病性黄斑水肿

Observation on the Effect of Yangyin Yiqi Huoxue Lishui Compound Combined with Intravitreal Injection of Conbercept in the Treatment of Diabetic Macular Edema ZENG Zhi-cheng¹, PENG Jun¹, JIANG Peng-fei¹, XIANG Yu¹, TIAN Ye¹, LI Wen-Jie^{1,2}, and PENG Qing-hua¹ 1 National Ophthalmology of Traditional Chinese Medical Center, First Affiliated Hospital, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha (410007); 2 Department of Ophthalmology, The Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha (410013)

ABSTRACT Objective To observe the effect of Yangyin Yiqi Huoxue Lishui Compound (YYHLC) combined with intravitreal injection of conbercept in the treatment of diabetic macular edema. **Methods** Sixty patients (70 eyes) with diabetic macular edema were randomly assigned to treatment group (30 cases, 36 eyes) and control group (30 cases, 34 eyes) by random digit table. Patients of two groups were given intravitreal injection of 0.5 mg(0.05 mL) conbercept in the first month, the second month and the third month. In the fifth month, the need for repeated injection was determined according to Prorenata scheme of the British anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drug intravitreal injection. Those in the treatment group additionally took YYHLC, one dose every day, for 3 months. The visual acuity of af-

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81804150, No. 81603664);湖南省教育厅创新平台开放基金项目(No. 16K065);中医药防治五官科疾病湖南省重点实验室建设项目(No. 2017TP1018);中医药防治眼耳鼻喉咽喉疾病与视功能保护湖南省工程技术研究中心建设项目(No. 2018TP2008);长沙市科技计划项目(No. kc1704005);中央财政支持地方高校建设项目(No. 湘财教指[2016]75号);国家中医药管理局中医眼科学重点学科建设项目(No. 国中医药[2009]30号);湖南省中医五官科学重点学科建设项目(No. 湘财教指[2015]229号);湖南中医药大学中医学国内一流建设学科(No. 湘教通[2018]469号)

作者单位:1. 湖南中医药大学第一附属医院国家眼底病中医医疗中心(长沙 410007);2. 中南大学湘雅三医院眼科(长沙 410013)

通讯作者:彭清华, Tel: 13574833598, E-mail: pqh410007@126.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20190213. 069

affected eyes, central macular thickness (CMT) before treatment, 4 and 5 months after treatment were observed, the number of eyes requiring repeated injection and complications were also observed. Results There was no significant difference in visual acuity and CMT between the two groups before treatment ($P > 0.05$). Compared with the same group before treatment, the visual acuity of the control group increased, and the CMT level decreased ($P < 0.01$) at the fourth month after treatment. Visual acuity increased and CMT level decreased in the treatment group at 4 and 5 months after treatment ($P < 0.01$). Compared with the control group, the visual acuity of the treatment group increased and the CMT level decreased at the fifth month after treatment ($P < 0.05$). The number of eyes (12 eyes) in the treatment group receiving the repeated injection of conbercept was less than that in the control group (20 eyes, $\chi^2 = 4.578$, $P < 0.05$). No complications such as complicated cataract, vitreous hemorrhage and endophthalmitis occurred in the eyes of the two groups. Conclusions The treatment of YYHLC combined with intravitreal injection of conbercept for diabetic macular edema can not only improve macular edema and visual acuity significantly in the short term, but also stabilize visual acuity and CMT to a certain extent, and reduce the number of repeated intravitreal injection of conbercept.

KEYWORDS Yangyin Yiqi Huoxue Lishui Compound; conbercept; diabetic macular edema

糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 是糖尿病患者视力下降常见的原因之一^[1]。目前对 DME 的主要治疗方法有激光光凝、玻璃体腔注药 [类固醇或抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物] 及玻璃体切除术等^[2], 其中玻璃体腔注射抗 VEGF 药物康柏西普能够快速减轻黄斑水肿厚度、减少渗出、提高视力, 但容易复发, 注药次数频繁, 并且多次注射也难以治疗本病^[3,4]。所以减少复发与注药频次, 维持药物治疗效果, 成为临床亟待解决的问题。彭清华教授认为糖尿病性黄斑水肿多属气阴两虚, 血瘀水停之证, 临床可以此给予益气养阴活血利水法复方进行治疗。对此, 本文探讨了益气养阴活血利水复方联合玻璃体腔注射康柏西普对视力、黄斑中心凹视网膜厚度 (central macular thickness, CMT)、玻璃体腔重复注射康柏西普眼数及并发症等的影响, 现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 DME 诊断标准参照《眼科学》^[5]

和美国早期治疗糖尿病性视网膜病变研究组 (early treatment diabetic retinopathy study, ETDRS) 推荐的“临床有意义的黄斑水肿”的诊断标准^[6]制定: (1) 明确的糖尿病病史; (2) 裂隙灯眼底检查见视网膜黄斑水肿或合并有微血管瘤、视网膜内出血、硬性渗出、棉絮斑等; (3) 黄斑水肿具备以下任何一项: ①黄斑中心 $\leq 500 \mu\text{m}$ 范围内的视网膜增厚; ②与邻近增厚视网膜有关联的, 黄斑中心 $\leq 500 \mu\text{m}$ 范围内的硬性渗出; ③一个或数个视网膜增厚区域, 范围 1 PD, 且其中任何

部位累及黄斑中心 1DD 的范围。(4) 光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 提示 CMT $> 250 \mu\text{m}$; (5) 荧光素眼底血管造影 (fluorescein fundus angiography, FFA) 显示黄斑区有荧光素渗漏。

中医辨证标准参照《中医眼科学》^[7] 消渴内障中气阴两虚证诊断标准, 症见视物模糊, 眼底可见视网膜黄斑水肿, 视网膜渗出、出血; 面色少华, 神疲乏力, 少气懒言, 咽干, 五心烦热; 舌淡, 脉虚无力。

2 纳入、排除标准 纳入标准: (1) 符合上述诊断标准; (2) 血糖、血压控制良好, 糖化血红蛋白 $< 6.5\%$, 空腹血糖 $< 6.5 \text{ mmol/L}$, 餐后 2 h 血糖 $< 8.0 \text{ mmol/L}$, BP $< 140/90 \text{ mmHg}$; (3) 能够至少完成 5 个月治疗和随访; (4) 患者对本研究知情同意并签订同意书。

排除标准: (1) 合并有严重心脑血管疾病、血液病、肝肾功能不全及血糖控制不理想者; (2) 增殖期病变, 视网膜有牵拉或脱离者; (3) 其他病变如葡萄膜炎、静脉阻塞、老年性黄斑变性等引起的 DME; (4) 对造影剂过敏者; (5) 角膜白斑、严重白内障、严重玻璃体混浊等屈光间质病变, 影响观察者; (6) 精神病患者; (7) 妊娠或哺乳期妇女。

3 一般资料 收集 2016 年 3 月—2017 年 9 月就诊于湖南中医药大学附属第一医院和中南大学湘雅三医院眼科门诊患者, 治疗前经裂隙灯眼底检查、FFA 及 OCT 检查明确存在有临床意义的 DME 患者, 共 60 例 (70 眼)。按随机数字表法分为治疗组和对照组。治疗组 30 例 (36 眼) 中, 男性 19 例 (24 眼), 女性 11 例 (12 眼), 年龄 28 ~ 80 岁, 平均 (59.80 ± 12.68) 岁, 1 型糖尿病 5 例 (7 眼), 2 型糖尿病 25 例 (29 眼), 糖尿病病程 4 ~ 24.5 年, 平均 (13.05 ± 5.18)

年,DME 分型,局部水肿型 24 眼,弥漫性水肿型(包括囊样水肿型)12 眼。对照组 30 例(34 眼)中,男性 17 例(20 眼),女性 13 例(14 眼);年龄 25~79 岁,平均(60.05±10.34)岁;1 型糖尿病 3 例(4 眼),2 型糖尿病 27 例(30 眼),糖尿病病程 5~28.5 年,平均(13.30±5.55)年,DME 分型,局部水肿型 22 眼,弥漫性水肿型(包括囊样水肿型)12 眼。两组患者性别、年龄、糖尿病分型、糖尿病病程、DME 分型等方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

4 治疗方法

4.1 一般治疗 两组患者参照《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)》^[8]予以糖尿病饮食,给予降糖、降压和降脂类药物常规治疗,将血糖、血压控制在合理水平,防治相关并发症。

4.2 玻璃体腔注射康柏西普治疗 两组患者患眼治疗后第 1~3 个月每月接受玻璃体腔注射康柏西普 1 次。方法:常规消毒铺巾,患者取平卧位,开睑器开眼睑,表面麻醉后,1 mL 注射器于患眼颞下方角膜缘后 3.5~4.0 mm 处垂直进针,进入玻璃体腔后注入康柏西普(朗沐,成都康弘生物科技有限公司,生产批号:KH902)0.5 mg (0.05 mL),注射后无菌棉签轻压注射点,防止出血和药物反流,左氧氟沙星滴眼液预防感染。第 5 个月根据复查时患眼视力和 CMT 决定是否需要重复注射,方案参照英国抗 VEGF 药物玻璃体腔注射临机应变(Prorenata,PRN)方案^[9],即发现患眼 CMT 较第 4 个月增加至少 100 μm 、其视力下降至少 5 个字母,就对患眼进行重复注射。

4.3 益气养阴活血利水复方治疗 治疗组给予益气养阴活血利水复方口服,基本方:黄芪 30 g 山药 15 g 党参 15 g 生地黄 15 g 麦冬 10 g 五味子 10 g 丹参 15 g 益母草 12 g 川芎 9 g 猪苓 12 g 车前子 15 g 泽泻 12 g。根据全身兼证和眼底局部变化加减用药,烦渴多饮、口舌干燥者加天花粉 12 g、黄连 5 g;消食善饥、形体消瘦者加石膏 20 g、知母 10 g;尿频量多者加黄柏 10 g、知母 10 g;形寒肢冷、偏阳虚者加菟丝子 15 g、淫羊藿 10 g;眼底有出血斑块者加墨旱莲 10 g、三七粉 3 g (冲服);黄斑部大量黄白色渗出者加山楂 15 g、鸡内金 10 g。水煎服,每日 1 剂,分两次温服,1 个月为 1 个疗程,共服药 3 个疗程。

5 观察指标和方法

5.1 视力评分 治疗前及治疗后第 4、5 个月采用 ETDRS 视力表进行视力评分,视力评分方法:有屈光不正者矫正后再检查,假如患者在距离视力表 2 m 处

可辨别的字母数 A 个, $A\geq 20$,则将 $A+15$ 视为患者视力评分; $A<20$,则继续检查患者在 1 m 处可辨别的字母数 B 个, $A+B$ 即为患者 ETDRS 视力评分^[10]。

5.2 CMT 于治疗前及治疗后第 4、5 个月采用 OCT 系统(德国 Zeiss 公司,型号:OCT3000OI-STD)观察 CMT 情况。患者注视内固视点或正前方,以黄斑中心凹为中心线性扫描,每条线呈 30°夹角,测量黄斑中心凹 1 mm 直径区域内的平均视网膜厚度。

5.3 玻璃体腔重复注射康柏西普眼数 治疗后第 5 个月参照英国抗 VEGF 药物玻璃体腔注射 PRN 方案^[9],发现患眼 CMT 较第 4 个月增加至少 100 μm 、其视力下降至少 5 个字母,就对患眼进行重复注射,并记录两组患者重复注射眼数。

5.4 并发症 患眼每次接受玻璃体腔注射康柏西普后第 1、3、7 天均观察眼压、眼前节和眼后节情况。

6 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用成组 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例脱落情况 治疗过程中两组均无脱落病例。

2 两组患者患眼治疗前与治疗后第 4、5 个月视力及 CMT 比较(表 1) 治疗前两组视力评分及 CMT 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。与本组治疗前比较,对照组治疗后第 4 个月视力评分增加,CMT 水平降低($P<0.01$);治疗组治疗后第 4、5 个月治疗后视力评分增加,CMT 水平降低($P<0.01$)。与对照组比较,治疗组治疗后第 5 个月视力评分增加,CMT 水平降低($P<0.05$)。

表 1 两组患者患眼治疗前后视力评分和 CMT 比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	眼数	视力评分(分)	CMT(μm)
对照	治疗前	34	28.32±14.86	426.84±199.53
	治疗后第 4 个月		39.48±13.64*	220.62±159.27*
	治疗后第 5 个月		31.64±14.18	348.56±178.32
治疗	治疗前	36	28.89±15.60	422.63±203.24
	治疗后第 4 个月		42.33±14.83*	185.68±152.53*
	治疗后第 5 个月		38.57±14.27* Δ	264.18±168.46* Δ

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组同时间点比较, $\Delta P<0.05$

3 两组患者治疗后第 5 个月玻璃体腔重复注射康柏西普眼数比较 治疗后第 5 个月,治疗组有 12 只眼需要再次注射康柏西普,而对照组有 20 只眼需要再

次注射,治疗组接受再次注射康柏西普的眼数少于对照组($\chi^2=4.578, P<0.05$)。

4 两组患者并发症情况比较 在 5 个月内,治疗组、对照组各有 2 只和 3 只眼出现轻度一过性眼压升高,经局部滴用噻吗洛尔滴眼液后眼压均恢复正常,无相关并发症发生。两组患者患眼均未出现并发性白内障、玻璃体积血及眼内炎等并发症。

讨 论

DME 主要影响中心视力,可发生于糖尿病视网膜病变的任何阶段,是糖尿病导致视力丧失的最常见原因^[11]。其病因和发病机制错综复杂,多因素共同参与。持续高血糖状态下,视网膜组织缺血缺氧,毛细血管周细胞丧失、内皮细胞受损,炎症因子和 VEGF 等一些内源性细胞因子大量释放,毛细血管通透性增加、新生血管形成,血—视网膜屏障遭到破坏,液体积聚在视网膜外丛状层和内核层之间,黄斑水肿形成与发展^[12]。血—视网膜屏障破坏是 DME 发生的关键因素,而 VEGF 的大量释放又在血—视网膜屏障破坏中起了至关重要的作用^[13,14]。

VEGF 属于血管生长因子之一,其有多种同源异构体,比如 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E 和胎盘生长因子等^[15]。正常情况下眼部视网膜血管周细胞、内皮细胞及视网膜色素上皮细胞均可产生 VEGF,但浓度相对较低,用于维持眼部血管的完整性,过度表达则会改变血管的通透性,促进内皮细胞增生,新生血管形成。研究发现,DME 患者玻璃体腔 VEGF 明显高于无 DME 的糖尿病患者和非糖尿病患者,并且玻璃体腔 VEGF 浓度明显高于血清浓度^[16,17]。持续高血糖状态下,视网膜缺血缺氧,VEGF 表达上调,与其特异性受体结合后,刺激细胞间黏附分子-1 和血管细胞间黏附分子的分泌,促进视网膜毛细血管内白细胞黏附,炎症反应被启动,从而导致视网膜血管通透性升高^[18,19];同时它能诱导内皮细胞支架蛋白和黏附蛋白磷酸化,刺激视网膜色素上皮细胞之间紧密连接蛋白、闭锁蛋白的磷酸化,改变细胞连接构象,改变视网膜毛细血管的通透性^[20]。VEGF 还可作为视网膜血管内皮细胞特异的促有丝分裂素,与细胞表面相应受体结合后,激活细胞内的一系列信号传导,造成内皮细胞增殖、迁移,促使新生血管形成^[21]。

康柏西普是应用于眼内注射的最新一类抗 VEGF 生物制剂,其作用靶点为 VEGF-A 所有亚型、VEGF-B 和胎盘生长因子,通过阻断 VEGF 家族受体信号通路进而发挥其抑制内皮细胞增殖、血管新生形成和渗漏的作用^[22]。但是研究发现,康柏西普注射后 7、14 天

血清 VEGF 浓度低于治疗前基线水平,28 天时血清 VEGF 浓度又恢复至治疗前基线水平^[23],说明康柏西普注射治疗短期内可使患者血清 VEGF 浓度降低,明显消除糖尿病视网膜病变引起的黄斑水肿、改善黄斑区状态,可是疗效难以持久,需要反复多次注射、费用昂贵。因此如何优化治疗方案,减少重复注射的次数,最大程度保持血药浓度,改善患眼视功能、减轻或者消除黄斑水肿成为眼科医师研究的重点。

“诸湿肿满,皆属于脾”。黄斑位居视衣之中,色黄属脾,脾主湿,主运化。消渴患者,大多阴虚燥热,日久耗气,气阴两虚、气不运精,浊邪上泛清窍,水湿凝聚不散;同时气虚则推动无力,阴亏则血行不畅,日久血瘀脉中,“血不利则为水”,故而眼底脉络瘀滞,水湿凝聚,出现黄斑水肿、渗出。故彭清华教授认为,本病乃本虚标实、虚实夹杂之证,气阴两虚,肝肾亏损,是本病发生的基本病机,血瘀水停、目络阻滞,是本病形成的重要病机,故应采用益气养阴、活血利水之法进行治疗^[24]。方中黄芪益气化津,行滞利湿,山药益气养阴,与黄芪同为君药,气阴两兼,相得益彰。党参补脾肺之气,生地黄补益肝肾,滋阴清热,麦冬清热生津,润肺养胃,五味子收敛肺肾之阴,四者共为臣药,助黄芪、山药益气养阴。丹参、益母草、川芎行气活血化瘀,活而不峻。猪苓、车前子、泽泻利水渗湿消肿,共为佐助。川芎为血中之气药,理气化瘀,引药上行,直抵病所。诸药合用,共奏益气养阴、活血利水之功。

本研究观察了单独康柏西普玻璃体腔注射与益气养阴活血利水复方口服联合玻璃体腔注射康柏西普两种方法治疗 DME 第 4 个月和第 5 个月的临床效果,观察了治疗前后视力、CMT 等指标变化情况。CMT 变化是黄斑疾病的最直观的表现形式,OCT 可以准确的测量视网膜厚度,能为 DME 患者的治疗和预后评估提供参考依据。根据本研究结果证明了两种方法在短期内均可以有效治疗 DME,提高患眼视力,减轻黄斑水肿,但益气养阴活血利水复方联合玻璃体腔注射康柏西普治疗疗效更加持久,能够减少药物注射次数。推测与中药起效时间短,但药效维持周期长有关。

综上所述,与单独玻璃体腔注射康柏西普治疗相比,益气养阴活血利水复方联合玻璃体腔注射康柏西普治疗 DME 在短期内提高视力、减轻黄斑水肿的情况基本一致;但后者在后期维持视力与黄斑厚度,减少玻璃体腔重复注射康柏西普次数上具有一定优势。但是,益气养阴活血利水复方联合玻璃体腔注射康柏西普治疗 DME 后期疗效稳定,是通过进一步持续降低患者血清或玻璃体腔 VEGF 水平,还是通过改善视网

膜微循环及缺血缺氧状态而起作用?这需要在下一步的临床研究中予以证实。同时本研究样本量有限,随访时间较短,后续疗效尚不明确,在后续研究中我们有必要进行更大规模、更长时间的随访观察,以便评估该治疗方法的有效性和安全性。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] 张承芬, 张惠蓉主编. 糖尿病的眼部并发症及治疗[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 59-60.
- [2] Tomić M, Vrabec R, Poljičanin T, et al. Diabetic macular edema: traditional and novel treatment [J]. *Acta Clin Croat*, 2017, 56(1): 124-132.
- [3] Xu Y, Rong A, Xu W, et al. Comparison of 12-month therapeutic effect of conbercept and ranibizumab for diabetic macular edema: a real-life clinical practice study [J]. *BMC Ophthalmol*, 2017, 17(1): 158.
- [4] 李冰, 叶俊杰. 糖尿病黄斑水肿治疗的研究进展[J]. *中华眼科杂志*, 2018, 54(8): 625-630.
- [5] 赵堪兴, 杨培增主编. 眼科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 205-206.
- [6] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1 [J]. *Arch Ophthalmol*, 1985, 103(12): 1796-1806.
- [7] 彭清华主编. 中医眼科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 187.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(8): 2-42.
- [9] Writing Committee for the UK Age-Related Macular Degeneration EMR Users Group. The neovascular age-related macular degeneration database: multicenter study of 92 976 ranibizumab injections: report 1: visual acuity [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(5): 1092-1101.
- [10] Takagi H. Molecular mechanisms of retinal neovascularization in diabetic retinopathy [J]. *Int Med*, 2003, 42(3): 299-301.
- [11] Bressler NM, Varma R, Doan QV, et al. Underuse of the health care system by persons with diabetes mellitus and diabetic macular edema in the United States [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2014, 132: 168-173.
- [12] Miller K, Fortun JA. Diabetic macular edema: current understanding, pharmacologic treatment options, and developing therapies [J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2018, 7(1): 28-35.
- [13] Qaum T, Xu Q, Joussen AM, et al. VEGF initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42(10): 2408-2413.
- [14] Joussen AM, Smyth N, Niessen C. Pathophysiology of diabetic macular edema [J]. *Dev Ophthalmol*, 2007, 39: 1-12.
- [15] Ferrara N, Houck KA, Jakeman LB, et al. The vascular endothelial growth factor family of polypeptides [J]. *J Cell Biochem*, 1991, 47(3): 211-218.
- [16] Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, et al. Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema and other retinal disorders [J]. *Am J Ophthalmol*, 2002, 133(4): 537-543.
- [17] Funatsu H, Yamashita H, Sakata K, et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2005, 112(5): 806-816.
- [18] Kim I, Moon SO, Kim SH, et al. Vascular endothelial growth factor expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), and E-selectin through nuclear factor-kappa B activation in endothelial cells [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(10): 7614-7620.
- [19] Funatsu H, Noma H, Mimura T, et al. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(1): 73-79.
- [20] Muthusamy A, Lin CM, Shanmugam S, et al. Ischemia-reperfusion injury induces occludin phosphorylation/ubiquitination and retinal vascular permeability in a VEGFR-2-dependent manner [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34(3): 522-531.
- [21] 王菁, 张学东. 血管内皮生长因子抑制剂在糖尿病性视网膜病变中的应用 [J]. *眼视光学杂志*, 2009, 11(2): 153-156.
- [22] Ajlan RS, Silva PS, Sun JK. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinal disease [J]. *Semin Ophthalmol*, 2016, 31(1-2): 40-48.
- [23] 闫忠阳, 冬敏, 杨娜, 等. 康柏西普玻璃体腔注射治疗糖尿病视网膜病变伴黄斑水肿的临床效果 [J]. *山东医药*, 2017, 57(37): 57-59.
- [24] 李萍, 彭俊, 周亚莎, 等. 彭清华辨治黄斑囊样水肿经验 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(11): 4581-4583.

(收稿: 2018-10-04 在线: 2019-03-04)

责任编辑: 汤 静