

· 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 对糖尿病黄斑水肿患者玻璃体液 HIF-1 α 和 VEGF 表达影响

陈 梅^{1,2} 曾志成¹ 彭 俊³ 蒋鹏飞⁴ 田 野¹ 李文杰^{1,5} 彭清华⁴

摘要 **目的** 观察益气养阴活血利水复方联合玻璃体腔注射康柏西普对糖尿病视网膜病变黄斑水肿(DME)临床疗效和玻璃体液中低氧诱导因子(HIF-1 α)、血管内皮生长因子(VEGF)表达的影响。**方法** 将 60 例(75 眼)糖尿病黄斑水肿患者随机分为治疗组(30 例,39 眼)和对照组(30 例,36 眼)。两组患者治疗第 1、2、3、5 个月均予以玻璃体腔注射康柏西普 0.5 mg(0.05 mL),每月 1 次。在此基础上,治疗组患者治疗前 3 个月每日予以益气养阴活血利水复方口服。观察两组患者治疗前和治疗后第 3、5 个月视力评分、黄斑中心凹视网膜厚度(CMT)及玻璃体液中 HIF-1 α 、VEGF 的表达变化。**结果** 治疗前两组视力评分、CMT、玻璃体液中 HIF-1 α 、VEGF 表达比较,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 3 个月视力评分增加,CMT 水平、玻璃体液 HIF-1 α 及 VEGF 表达降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),治疗组治疗后第 3、5 个月视力评分增加,CMT 水平、玻璃体液 HIF-1 α 及 VEGF 表达降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。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($P < 0.05$),治疗后第 3、5 个月玻璃体液 HIF-1 α 表达降低($P < 0.05$),第 5 个月玻璃体液 VEGF 表达降低($P < 0.05$)。两组患者均未出现相关并发症。**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 DME 能够更长久地维持患眼视力与减轻黄斑水肿,可能与其能够明显抑制低氧调控因子 HIF-1 α 表达,降低玻璃体液 VEGF 的浓度有关。

关键词 益气养阴活血利水复方; 康柏西普; 低氧诱导因子; 血管内皮生长因子; 糖尿病黄斑水肿

Effects of Yiqi Yangyin Huoxue Lishui Compound Combined with Intravitreal Injection of Conbercept on the Expression of HIF-1 α and VEGF in Vitreous Humor in Patients with Diabetic Macular Edema CHEN Mei^{1,2}, ZENG Zhi-cheng¹, PENG Jun³, JIANG Peng-fei⁴, TIAN Ye¹, LI Wen-jie^{1,5}, and PENG Qing-hua⁴ 1 College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha (410208); 2 Department of Ophthalmology, Dazhou Central Hospital, Sichuan (635000); 3 Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha (410007); 4 College of Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha (410208); 5 Department of Ophthalmology, The Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha (410013)

ABSTRACT **Objective** To observe the clinical effect of Yiqi Yangyin Huoxue Lishui Compound combined with intravitreal injection of conbercept on diabetic retinopathy macular edema (DME) and the expression of hypoxia-inducing factor (HIF-1 α) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in vitreous

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国内一流建设学科(No. 湘教通[2018]469 号); 四川省科技厅面上项目(No. 2018JY0388); 四川省卫健委科研项目(No. 18PJ087)。

作者单位: 1. 湖南中医药大学中西医结合学院(长沙 410208); 2. 四川达州市中心医院眼科(四川 635000); 3. 湖南中医药大学第一附属医院眼科(长沙 410007); 4. 湖南中医药大学中医学院(长沙 410208); 5. 中南大学湘雅三医院眼科(长沙 410013)

通讯作者: 彭清华, Tel: 0731-88458072, E-mail: pqh410007@126.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20191121. 260

humor. Method Totally 60 patients (75 eyes) with DME were randomly assigned to the treatment group (30 cases, 39 eyes) and the control group (30 cases, 36 eyes). Patients in both groups were given intravitreal injection of conbercept 0.5 mg (0.05 mL) at the 1st, 2nd, 3rd and 5th months after treatment, once a month. Patients in the treatment group were given oral administration of Yiqi Yangyin Huoxue Lishui compound at first 3 months treatment. The changes of visual acuity score, central macular thickness (CMT) and HIF-1 α and VEGF expression in vitreous humor were observed and compared between the two groups before and the 3rd and 5th treatment. **Results** Before treatment, there was no significant difference in visual acuity score, CMT, HIF-1 α and VEGF expression in vitreous humor between the two groups ($P > 0.05$). Compared with before treatment, the visual acuity scores of the control group increased at the 3rd month after treatment, and the expressions of HIF-1 α and VEGF in vitreous humor decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$), while the visual acuity scores of the treatment group increased at the 3rd and 5th month after treatment, and the expressions of HIF-1 α and VEGF in vitreous humor decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with the control group, visual acuity score increased and CMT level decreased in the treatment group at the 5th month after treatment ($P < 0.05$), HIF-1 α expression in vitreous humor decreased at the 3rd and 5th months after treatment ($P < 0.05$), and VEGF expression in vitreous humor decreased at the 5th month ($P < 0.05$). There were no complications in the two groups. **Conclusion** The treatment of combination of Yiqi Yangyin Huoxue Lishui compound combined with intravitreal injection of conbercept for DME can maintain the vision of affected eyes for a longer time and reduce macular edema, which may be related to its ability to significantly inhibit the expression of hypoxic regulatory factor HIF-1 α , improve retinal ischemia and hypoxia, and reduce the concentration of VEGF in the vitreous humor.

KEYWORDS Yiqi Yangyin Huoxue Lishui Compound; conbercept; hypoxic inducible factor-1 α ; vascular endothelial growth factor; diabetic macular edema

糖尿病黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 是糖尿病患者主要眼底并发症之一, 其发生与视网膜缺血缺氧、血—视网膜屏障受损及新生血管形成等有关^[1,2]。高血糖与低氧环境可导致低氧诱导因子 (hypoxiainducible factor-1 α , HIF-1 α) 激活, 上调血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 水平, 导致视网膜毛细血管通透性增加、血—视网膜屏障受损, 液体积聚在视网膜外丛状层和内核层之间, 形成黄斑水肿^[3]。玻璃体腔注射抗 VEGF 药物是目前治疗 DME 的主要方法之一^[4], 玻璃体腔注射抗 VEGF 药物康柏西普能够快速降低患眼玻璃体腔 VEGF 表达, 减轻黄斑水肿、提高视力, 但药效难以持久, 容易复发^[5,6], 所以持续降低患眼玻璃体腔 VEGF 浓度, 减少黄斑水肿复发成为临床需要解决的问题。彭清华教授认为 DME 多属气阴两虚、血瘀水停, 可配合益气养阴活血利水复方进行治疗^[7]。前期临床研究也发现, 益气养阴活血利水复方联合玻璃体腔注射康柏西普, 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黄斑中心凹视网膜厚度 (central macular thickness, CMT), 减少玻璃体腔重复注射康柏西普次数^[8]。本

研究通过观察益气养阴活血利水复方联合玻璃体腔注射康柏西普对 DME 患者治疗前后不同时间点玻璃体液中 HIF-1 α 、VEGF 表达的影响, 从而为 DME 优化治疗方案提供一定证据。

资料与方法

1 诊断标准 西医诊断标准: (1) 美国糖尿病性视网膜病变早期治疗研究组 (early treatment diabetic retinopathy study, ETDRS) 推荐的“临床有意义黄斑水肿”的诊断标准^[9]; (2) 有糖尿病病史; (3) 有糖尿病性视网膜病变的眼底改变; (4) 辅助检查: 光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 示黄斑增厚, 中心凹下液体积聚, CMT $> 250 \mu\text{m}$; 眼底荧光素血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 示黄斑区荧光素渗漏。

中医辨证标准参照《中医眼科学》^[10] 消渴内障中气阴两虚证标准: 症见视物昏朦, 眼底见视网膜黄斑水肿, 视网膜出血、渗出; 面色无华, 神疲少气, 咽干, 五心烦热; 舌淡, 脉虚无力或涩。

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 $< 8.0 \text{ mmol/L}$ 、血压 $< 140/90 \text{ mmHg}$ ；(3) 估计能够完成 5 个月治疗与随访。(4) 患者对本研究知情并签署同意书。

排除标准：全身合并有严重心脑血管疾病、肝肾功不全、血液病者；对荧光素钠过敏者；妊娠或哺乳期妇女；精神病患者。眼局部视网膜有牵拉或脱离者；手术后玻璃体腔注气或有硅油充填者；玻璃体视网膜手术史者；屈光间质混浊，影响观察者。

3 一般资料 2017 年 12 月—2018 年 12 月就诊于湖南中医药大学附属第一医院眼科、中南大学湘雅三医院眼科、四川达州市中心医院眼科门诊患者，经眼底检查、FFA 检查及 OCT 检查明确存在“有临床意义的 DME”患者，共 60 例(75 眼)。随机数字表法分为治疗组和对照组。治疗组 30 例(39 眼)中，男性 17 例(22 眼)，女性 13 例(17 眼)，年龄 36~80 岁，平均 (57.45 ± 12.25) 岁，1 型糖尿病 4 例(6 眼)，2 型糖尿病 26 例(33 眼)，糖尿病病程 4.5~21.5 年，平均 (11.50 ± 4.60) 年，DME 分型，局部水肿型 26 眼，弥漫性水肿型 13 眼。对照组 30 例(36 眼)中，男性 19 例(23 眼)，女性 11 例(13 眼)；年龄 30~78 岁，平均 (58.90 ± 10.80) 岁；1 型糖尿病 5 例(7 眼)，2 型糖尿病 25 例(29 眼)，糖尿病病程 5~25 年，平均 (11.71 ± 4.77) 年，DME 分型，局部水肿型 23 眼，弥漫性水肿型 13 眼。两组患者在性别、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。本研究已经通过四川达州市中心医院医学伦理委员会审查[No. 2017(003)]。

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)》^[11] 予以糖尿病饮食，给予降糖、降压及降脂等常规治疗，将血糖、血压控制在合理水平，糖化血红蛋白 $< 6.5\%$ 、空腹血糖 $< 6.5 \text{ mmol/L}$ 、餐后 2 h 血糖 $< 8.0 \text{ mmol/L}$ ，血压 $< 140/90 \text{ mmHg}$ 。

4.2 玻璃体腔注射康柏西普治疗 两组患者治疗第 1、2、3、5 个月患眼分别接受玻璃体腔注射康柏西普 1 次。方法：患者取仰卧位，常规消毒铺巾，贴膜，开睑器开睑，表面麻醉，聚维酮碘(上海利康消毒高科技有限公司，规格：500 mL/瓶，生产批号：2016102721)冲洗结膜囊，1 mL 注射针头在颞下方角膜缘后 3.5~4.0 mm 处睫状体平坦部垂直进针，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，规格：10 mg/mL，0.2 mL/支，生产批

号：KH902)0.5 mg(0.05 mL)，注射完毕后，用棉棒轻压针口 10 s，防止返流和出血，检查有无光感，给予金霉素眼膏涂眼后眼罩覆盖。

4.3 益气养阴活血利水中药治疗 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。水煎服，每日 1 剂，分两次温服，1 个月为 1 疗程，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 3、5 个月采用 ETDRS 视力表进行视力评分，视力评分方法：有屈光不正者需要取矫正后的视力评分，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 $A + 15$ 作为患者视力评分； $A < 20$ ，则继续检查患者在 1 m 处可辨别的字母数 B 个，则将 $A + B$ 作为患者 ETDRS 视力评分^[12]。

5.2 CMT 治疗前及治疗后第 3、5 个月采用 OCT 系统(德国 Zeiss 公司，型号：OCT3000OI-STD)进行线性扫描，以黄斑中心凹为中心，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 玻璃体液 HIF-1 α 、VEGF 表达检测 治疗前和治疗第 3、5 个月收集患眼玻璃体液标本，在患眼接受玻璃体内注射康柏西普治疗前，抽取玻璃体液 0.2 mL，再注入 EP 管中， -80°C 冰箱内保存备用。玻璃体液标本 HIF-1 α 、VEGF 表达检测采用双抗体夹心 ELISA 法，试剂盒由武汉博士德生物工程有限公司提供，批号分别为：EK1318、EK0390，严格按照试剂盒说明书进行操作。

5.4 并发症 每次注射康柏西普后第 1、3、7 日均观察患眼眼压及眼前后段情况。

6 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，符合正态分布以及方差齐性，采用 t 检验(组间比较采用独立样本 t 检验，组内比较采用配对样本 t 检验)，不符合正态分布或者方差齐性，采用秩和检验；计数资料采用 χ^2 检验比较， $P < 0.05$ 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 3、5 个月视力评分及 CMT 比较(表 1) 治疗前两组视力评分及

CMT 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 3 个月视力评分增加,CMT 水平降低($P < 0.01$),治疗组治疗后第 3、5 个月视力评分增加,CMT 水平降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。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 两组患者患眼各时间点视力和 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	36	24.03 $\pm$ 15.45	425.75 $\pm$ 201.24
	治疗后第 3 个月	36	41.12 $\pm$ 17.62**	225.63 $\pm$ 160.37**
	治疗后第 5 个月	36	25.84 $\pm$ 16.67	393.16 $\pm$ 184.41
治疗	治疗前	39	25.03 $\pm$ 15.45	418.79 $\pm$ 195.85
	治疗后第 3 个月	39	42.68 $\pm$ 18.59**	205.76 $\pm$ 158.92**
	治疗后第 5 个月	39	33.87 $\pm$ 16.86* Δ	312.16 $\pm$ 166.22* Δ

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

3 两组患者患眼治疗前与治疗第 3、5 个月玻璃体 HIF-1 α 、VEGF 表达比较(表 2) 治疗前两组患者患眼玻璃体 HIF-1 α 及 VEGF 表达比较,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 3 个月患眼玻璃体 HIF-1 α 及 VEGF 表达降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);治疗组治疗后第 3、5 个月患眼玻璃体 HIF-1 α 及 VEGF 表达明显降低($P < 0.01$, $P < 0.05$)。与对照组比较,治疗组治疗后第 3、5 个月患眼玻璃体 HIF-1 α 表达降低($P < 0.05$),第 5 个月患眼玻璃体 VEGF 表达降低($P < 0.05$)。

表 2 两组患者患眼各时间点玻璃体 HIF-1 α 、VEGF 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	眼数	HIF-1 α (mg/L)	VEGF(ng/L)
对照	治疗前	36	274.56 $\pm$ 124.32	440.57 $\pm$ 204.51
	治疗后第 3 个月	36	204.73 $\pm$ 103.57*	240.89 $\pm$ 154.51**
	治疗后第 5 个月	36	230.23 $\pm$ 107.84	405.75 $\pm$ 171.63
治疗	治疗前	39	263.17 $\pm$ 118.35	430.68 $\pm$ 207.85
	治疗后第 3 个月	39	156.35 $\pm$ 98.62** Δ	185.68 $\pm$ 152.53**
	治疗后第 5 个月	39	181.18 $\pm$ 101.49** Δ	324.18 $\pm$ 168.46* Δ

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

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 4 眼和 6 眼出现暂时性高眼压,局部点噻吗洛尔滴眼液后眼压恢复正常。两组患者患眼均未出现眼内炎、并发性白内障、玻璃体出血等。

讨 论

长期慢性高血糖与缺氧是糖尿病视网膜病变发生

发展的重要因素^[13]。糖尿病高血糖使多元醇代谢途径活跃,红细胞内糖化血红蛋白含量上升增加了其对氧的亲合力,使其氧解离速率降低,红细胞聚集加速,视网膜血流速下降,血栓形成,视网膜组织缺氧,从而诱导了 HIF-1 α 的表达^[14],HIF-1 α 再通过调控下游靶基因,包括 VEGF、胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)、内皮素-1 (endothelin-1, ET-1)、促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 等的表达^[15],从而使视网膜毛细血管通透性升高,血一视网膜屏障破坏,新生血管形成,视网膜及黄斑水肿。所以说 HIF-1 α 的表达水平是衡量糖尿病视网膜缺血、缺氧的重要指标之一。

高血糖与低氧诱导 HIF-1 α 表达,HIF-1 α 进入细胞核内,与 HRE 上的 HIF-1 α 结合位点结合,使 VEGF 转录活性和表达增强^[16]。VEGF 表达上调,又与其特异性受体结合,刺激细胞间黏附分子-1 和血管细胞间黏附分子分泌,促进视网膜毛细管内白细胞黏附,启动炎症反应^[17,18],同时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,进一步改变视网膜毛细血管的通透性^[19];另外 VEGF 还能促有丝分裂素与内皮细胞受体结合而引起内皮细胞增殖并形成新生血管,改变血管渗透性,加快血一视网膜屏障的破坏从而进一步促使 DME 发生发展^[20]。

抗 VEGF 药物(包括康柏西普),目前已经成为临床治疗 DME 的一线用药。但是研究发现,康柏西普注射后第 28 天时血清 VEGF 浓度又将恢复至治疗前基线水平^[21],说明康柏西普对持续降低玻璃体腔 VEGF 浓度、减轻或者消除黄斑水肿的作用不尽人意,容易复发。因此如何持续降低玻璃体腔内 VEGF 浓度,减轻或者消除黄斑水肿、改善视功能成为眼科医师研究的重点。

黄斑色黄属脾,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理产物,故治宜益气养阴、活血利水^[22]。方中黄芪、山药益气养阴,共为君药;党参健脾肺之气,生地黄补益肝肾之阴,麦冬润肺养胃,五味子收敛肺肾之阴,四者共为臣药;丹参、益母草、川芎行气活血,车前子、猪苓、泽泻利水渗湿,共为佐助。诸药合

用以益气养阴、活血利水。

本研究对比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联合玻璃体腔注射康柏西普两种方法治疗 DME 第 3 个月和第 5 个月临床疗效(视力评分、CMT)和玻璃体液 HIF-1 α 、VEGF 表达的差异。研究结果证明了两种方法在第 3 个月均可以有效治疗 DME,显著提高患眼视力,减轻黄斑水肿,降低玻璃体液中 VEGF 表达,而益气养阴活血利水复方联合玻璃体腔注射康柏西普更能显著降低玻璃体液中 HIF-1 α 表达;在第 5 个月时,益气养阴活血利水复方联合玻璃体腔注射康柏西普对临床疗效及玻璃体液 VEGF 浓度仍然具有一定作用,在抑制 HIF-1 α 表达方面作用仍然显著。

综上所述,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 能够更长时间的维持患眼视力与减轻黄斑水肿。其临床疗效的维持可能与益气养阴活血利水复方联合玻璃体腔注射康柏西普能够明显抑制低氧调控因子 HIF-1 α 表达,改善视网膜缺血缺氧状态,进而能够降低玻璃体液 VEGF 浓度有关。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Moisseiev E, Loewenstein A. Management of diabetic macular edema[J]. Ophthalmic Res, 2017, 58(1): 15-17.
- [2] 李琳娜, 张晓峰. 糖尿病黄斑水肿的发病机制及治疗研究进展[J]. 临床眼科杂志, 2014, 22(1): 86-90.
- [3] Maugeri G, D'Amico AG, Saccone S, et al. PACAP and VIP inhibit HIF-1 α -mediated vegf expression in a model of diabetic macular edema[J]. J Cell Physiol, 2017, 232(5): 1209-1215.
- [4] Tomić M, Vrabec R, Poljić anin T, et al. Diabetic macular edema: traditional and novel treatment[J]. Acta Clin Croat, 2017, 56(1): 124-132.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 曾志成, 彭俊, 蒋鹏飞, 等. 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[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(3): 270-274.
- [9] 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.
- [10] 彭清华主编. 中医眼科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 187.
- [11] 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.
- [12] Takagi H. Molecular mechanisms of retinal neovascularization in diabetic retinopathy[J]. Int Med, 2003, 42(3): 299-301.
- [13] Hammes HP. Diabetic retinopathy: hyperglycaemia, oxidative stress and beyond[J]. Diabetologia, 2018, 61(1): 29-38.
- [14] 吴宏禧, 游志鹏. HIF-1 调节机制在糖尿病视网膜血管及神经病变中的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2009, 9(10): 1937-1940.
- [15] 韩梅, 陈松. 低氧诱导因子-1 与缺血性视网膜病变[J]. 中华实验眼科杂志, 2009, 27(1): 76-80.
- [16] Liu X, Du J, Xi Q. HIF-1 α ODD polypeptides increased the expression of HIF1 and VEGF in hypoxic rat cortical neuron[J]. Neurol Sci, 2011, 32(6): 1029-1033.
- [17] 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.
- [18] Funatsu H, Noma H, Mimura T, et al. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema[J]. Ophthalmology, 2009, 116(1): 73-79.
- [19] 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.
- [20] 张皇, 全婵娟, 杨新怀, 等. 康柏西普联合玻璃体切割术对糖尿病性黄斑水肿患者房水 VEGF、SDF-1 的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, 24(2): 218-222.
- [21] 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.
- [22] 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: 2019-07-01 在线: 2019-12-24)

责任编辑: 汤 静