

糖尿病视网膜病变的研究现状

白旭旭¹, 王理论²

¹延安大学, 陕西 延安

²延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2022年6月19日; 录用日期: 2022年7月11日; 发布日期: 2022年7月22日

摘要

全世界糖尿病患者人数居高不下, 我国糖尿病的患病率位于第一位。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)一种常见的糖尿病微血管并发症, 可引起不同程度的视功能损害。DR的发生因素多种多样, 其发生机制尚不完全清楚。目前临床上也出现了DR的各种治疗方式, 疗效各不相同。随着DR发病机制研究的不断进展, 治疗该病的方法也不断被更新。本文就近年的研究报道对DR目前的流行病学、危险因素、机制和治疗方法的现状进行以下综述, 希望对DR的临床治疗提供参考意见。

关键词

糖尿病视网膜病变, 机制, 治疗

Research Status of Diabetic Retinopathy

Xuxu Bai¹, Lilun Wang²

¹Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jun. 19th, 2022; accepted: Jul. 11th, 2022; published: Jul. 22nd, 2022

Abstract

The number of diabetic patients in the world remains high, and the prevalence of diabetes in my country ranks first. Diabetic retinopathy (DR) is a common microvascular complication of diabetes, which can cause different degrees of visual impairment. The occurrence factors of DR are varied, and its mechanism is not fully understood. At present, various treatment methods for DR have also appeared in clinical practice, and the curative effects are different. With the continuous progress of the research on the pathogenesis of DR, the methods for the treatment of the disease are also constantly updated. In this paper, the current status of epidemiology, risk factors, mechanisms and treatment methods of DR is reviewed based on the research reports in recent years,

hoping to provide reference for the clinical treatment of DR.

Keywords

Diabetic Retinopathy, Mechanism, Treatment

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

DR 是糖尿病严重的微血管并发症之一, 是糖尿病患者终末器官损害的眼部表现。DR 常见的早期临床表现包括微动脉瘤形成和视网膜内出血, 微血管损伤可以导致血管的通透性增加(视网膜水肿与渗出), 在增生阶段会导致视盘、视网膜、虹膜以及房角内的新血管增生, 最终导致牵拉性视网膜脱离和新生血管性青光眼, 使患者丧失视功能。

2. 流行病学

近年来, 糖尿病的流行在世界范围内不断升级, 并正在成为全球公共卫生负担[1]。目前, 据国家统计局第七次全国人口普查数据显示, 2020 年我国老年人口(≥ 60 岁)占总人口数的 18.7% (2.604 亿), 其中约 30% 的老年人患糖尿病且 2 型占 95% 以上[2]。

3. 危险因素

DR 的危险因素包括: 糖尿病的病程、糖化血红蛋白(HbA1c)水平、血糖水平、血压、血清总胆固醇和低密度脂蛋白等。通常认为, 糖尿病的病程和血糖水平是 DR 进展的主要独立危险因素, 对于血糖的控制可能比病程更为重要[3]。目前, 研究中关于其他因素, 如年龄、糖尿病类型、细胞因子、炎症生物标志物、高血压、高血脂、肾脏疾病、存在神经病变、明显的甲状腺功能减退、亚临床甲状腺功能减退均与 DR 的发展有显著的联系[3] [4]。因此, 眼科医生应鼓励糖尿病患者尽可能地对疾病各个方面进行全面治疗。

4. 机制

4.1. 炎症

在正常生理状态下, 视网膜中的神经营养因子与炎症介质维持在一个动态平衡的状态, 而糖尿病的发生则打破了该平衡, 引起视网膜内皮细胞以及神经细胞发生慢性炎症反应[5]。血清中前炎症细胞因子、黏附分子以及免疫细胞的激活对于增强免疫应答起到了重要的作用[6]。高糖状态时, 异常的白细胞通过黏附分子黏附、堆积且与内皮细胞发生相互作用: 黏附因子引起白细胞浸润, 致使毛细血管变窄, 视网膜内局部液体积聚, 导致血管内皮的通透性增加, 同时白细胞破坏内皮细胞的紧密连接, 导致内屏障破坏, 进而引发视网膜血管损伤[5] [7]。此时, 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和炎症介质大量生成, 使得血管通透性增加、并出现大面积无灌注的情况, 同时有新生血管形成[8]。Deng 等研究发现, DR 患者房水中的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8)、白细胞介素-17A (IL-17A)水平显著增高, 可能对该疾病的发病机制产生一定的协同效应; 并且这些炎症反应因子在增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)患者中的

含量显著高于非增殖性糖尿病视网膜病变(Non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)患者; 由此表明这些细胞因子不仅可以帮助我们确定增殖的严重程度, 也可以反映 DR 的严重程度[9]。

4.2. 氧化应激

机体的氧化和抗氧化之间维持在一个动态平衡状态, 机体在受到高血糖的刺激时, 自由基的产生和抗氧化防御之间严重失衡从而导致组织损伤。高血糖可经由多种途径促进自由基的产生, 导致氧化应激; 氧化应激也促进了胰岛 β 细胞功能下降和胰岛素抵抗的发生, 从而形成恶性循环; 可见, 氧化应激贯穿了糖尿病及其并发症的发生、发展。生理条件下, 活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)的形成是氧代谢的正常产物, 在细胞信号传导和维持机体平衡中起到重要作用。目前的研究已经证实, 长期处于高糖环境能够导致氧化应激的发生, 有多条途径参与其中, 包括多元醇途径、晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)、蛋白激酶途径的形成等[10]。

4.2.1. 多元醇途径

机体正常环境下, 葡萄糖经过三羧酸循环, 为细胞代谢提供能量, 也可经糖酵解或戊糖旁路代谢, 然而在糖尿病人中, 多余的葡萄糖通过多元醇/醛糖还原酶途径代谢, 从而导致山梨醇的蓄积。山梨醇代谢缓慢且极难透出细胞膜, 大量山梨醇在视网膜组织内积聚使细胞渗透压升高, 引起内皮细胞渗透性肿胀和代谢失衡, 最终损害细胞的代谢功能[11]。多元醇代谢需要消耗还原型辅酶 II, 还原型辅酶 II 的消耗大大降低了组织的抗氧化能力, 而且还还原型辅酶 II 的降低在一定程度上降低一氧化氮(NO)的合成, 从而影响血管舒张功能, 最终导致缺血缺氧的发生[12]。

4.2.2. 非酶糖基化

糖尿病患者由于长期体内高糖环境的刺激, 葡萄糖通过许多复杂的途径与蛋白质或脂质结合, 形成了不可逆性的 AGEs [13]。AGEs 在糖尿病视网膜中积聚, 它们可能对体外和体内视网膜血管细胞功能产生重要影响。蓄积的 AGEs 与细胞表面的 AGE 受体结合介导胞内信号传导、氧化应激, 使视网膜毛细血管周细胞的表面 RAGE 表达上调, 细胞的氧化应激性损伤增加, 激活了核转录因子 NF- κ B, 引起周细胞的选择性丧失, 促使糖尿病视网膜病变发生和进一步发展[6]。

4.2.3. 蛋白激酶 C (PKC)

PKC 是一种酶家族, 包含多种同工酶, 在调节蛋白质功能方面扮演着重要角色。有研究表明, 在高糖环境下, 血管组织最先激活蛋白激酶 C 的 β 亚型, 是 VEGF 的一种重要的信号成分, 激活蛋白激酶 C 的 β 亚型可以导致视网膜和肾脏血流异常, 引起细胞改变、基底膜增厚、视网膜血管通透性增强、血流动力学改变以及新生血管形成[14] [15]。

4.3. 细胞因子及其在 DR 中的作用

4.3.1. 血管内皮生长因子(VEGF)

血管内皮生长因子是一种高度特异性的促血管内皮细胞生长的因子。通常, 人类视网膜多种组织细胞均可合成及分泌 VEGF, 比如视网膜色素上皮细胞、Muller 细胞、周细胞及内皮细胞等, 这些细胞分泌的 VEGF 用来维持视网膜血管的正常生物学活性。[17]高糖状态下, 氧化应激、低氧和炎症反应等诱导 VEGF 表达增加[16], 过度表达的 VEGF 将激活一系列信号 传导途径, 破坏血视网膜屏障、诱导细胞增殖、增加血管通透性、促进新生血管形成[17]。

4.3.2. 肿瘤坏死因子(TNF)

TNF 是由多核巨细胞产生的一类单核细胞因子, 其存在于增生性糖尿病视网膜病变(proliferative di-

abetic retinopathy, PDR)患者玻璃体、纤维血管组织血管壁、视网膜血管内皮细胞及细胞外基质中。TNF在DR中的可能作用有: 1) 介导单核巨噬细胞和成纤维细胞的趋化。2) 诱导视网膜间充质细胞分泌细胞外基质蛋白, 支撑移行的内皮细胞。3) 加强内皮细胞黏附分子的表达。4) 与血小板表面肿瘤坏死因子受体结合, 诱导血管活性物质表达, 引起白细胞聚集, 导致毛细血管闭塞及一系列微血管并发症[18]。

4.3.3. 白细胞介素

白细胞介素(IL)是由多种细胞产生并作用于多种细胞的一类细胞因子, 是免疫细胞间相互作用的重要细胞因子, 它在传递信息、激活、调节免疫细胞, 介导T细胞和B细胞活化、增生与分化及在炎症反应中起重要作用。Demircan N等发现PDR患者血清及玻璃体液中IL-1 β 表达增加, 提示IL-1 β 可能与PDR的发病有关[19]。IL-6是由眼部组织产生的, 主要是由角膜上皮细胞、虹膜、睫状体、视网膜色素上皮细胞产生后存储在玻璃体液体中[20]。IL-6不仅能够促进VEGF表达增强, 还与眼内VEGF浓度呈正相关, 二者共同导致血管渗透性增加以及视网膜新生血管的形成[21]。

4.3.4. 细胞黏附分子(Cell Adhesion Molecules, CAM)

CAM是介导细胞间或细胞与细胞外基质间相互接触和结合分子的统称。黏附分子位于白细胞和血管内皮细胞上, 是可以评估血管内皮功能的重要分子。黏附分子参与白细胞的边缘化、缓慢滚动、迁移。高血糖及低度炎症环境容易影响血管内皮细胞的功能, 并通过增加各种细胞因子的表达来促进氧化应激, 使白细胞增多, 增强了白细胞-内皮细胞相互作用, 即增加使视网膜毛细血管内皮细胞与白细胞黏附力, 使白细胞在毛细血管内积聚, 导致不可逆的毛细血管闭塞[20][22]。毛细血管闭塞后不能进行正常的血液循环使血管内形成栓子, 阻塞毛细血管并释放多种活性物质, 诱发的DR病理改变, 视网膜无灌注及缺血环境均可刺激黏附分子的表达, 进一步加重DR的病理改变[23]。

5. 治疗

糖尿病患者确诊后需要每年进行一次筛查和至少每年随访。观察DR的进展情况, 以便于积极干预, 如果DR得不到及早、有效的治疗可引起网膜缺血, 病情加剧后可进展为增殖性病变, 最终会引起牵拉性视网膜脱离, 导致视力丧失。所以采取及时有效的DR治疗措施, 是控制病情发展的关键。

5.1. 病因治疗

控制血糖是治疗糖尿病的根本。与糖尿病视网膜病变的进展及视力预后有很大的关系。有研究[24]表明, 早餐前血糖7.9 mmol/L是预防DR发生的可建议的血糖水平, 7.15 mmol/L则是较为严格控制DR发生的血糖水平。HbA1c可以反映患者近2~3个月血糖控制情况的。HbA1c水平的升高常常意味着糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)发生风险的增加[25]。有研究评估了血糖控制与糖尿病视网膜病变之间的关系, 强化血糖控制可将任何视网膜病变的风险降低约27%, 在糖尿病病程早期开始强化治疗时最有效, 在视网膜病变的病程和进展过程中显示出有利效果[26]。所以, 积极控制血糖是延缓DR进展的关键所在。高血压也是DR的危险因素之一。有研究发现高血压是DME患者预后不良的危险因素之一, 应用降压药可以改善DME的预后, 而且使用的降压药种类越多, 其黄斑区视网膜厚度下降程度越明显。这表明降压治疗可能在一定程度上改善DME[27]。

5.2. 激光光凝治疗

视网膜激光治疗在视网膜组织中产生治疗效果的原理是基于眼色素对光的吸收, 主要存在于视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)、脉络膜黑色素和血红蛋白中[28]。在视网膜灌注不良的区域, 激光光凝对视网膜细胞的热效应损伤降低了视网膜总需氧量和视网膜缺氧水平, 使得视网膜收缩下调血

管生成因子和 VEGF 的产生, 从而缓解了局部组织缺氧的情况, 改善了视网膜的氧灌注[29], 最终达到延缓疾病进展的目的, 该治疗方法主要适用于糖尿病视网膜增生病变的患者。一直以来, 全视网膜光凝(pan-retinal laser photocoagulation, PRP)是治疗 PDR 的金标准, 可有效降低糖尿病患者严重视力丧失的可能。但是, PRP 并不能消除视力下降的可能, 而且在很大一部分患者中造成中心视力损害。视力损害的可能原因包括: 激光光凝能量对视网膜神经节细胞轴突造成损伤, 引起视网膜外层损伤, 导致视盘周围神经纤维持续减少[30] [31]。随着现代医疗技术的不断发展和完善, 新治疗技术的出现能够弥补传统激光光凝治疗的不足, 目前已有多种技术被用于 DR 的临床治疗, 包括视网膜再生疗法、微脉冲二极管激光等, 这些技术的应用给 DR 患者带来了福音[5]。尽管如此, 近年来随着疫情的肆虐, 许多患者不能定期随访为我们的治疗带来新的困难, 随着 5G 技术进行实时远距视网膜激光光凝治疗的逐步应用, 为我们提供了及时治疗途径; 5G 高速网络和导航视网膜激光光凝术的结合可以实现一种新的远程眼科范式, 可以为糖尿病视网膜病态患者提供必要的远程医疗保健[32]。

5.3. 药物治疗

5.3.1. 抗 VEGF 药物

DR 的发生和发展与 VEGF 的异常表达密切相关, 因此可从该 VEGF 出发开展治疗。目前眼科临床使用的各种抗 VEGF 药物均是通过作用于 VEGF 或 VEGF 信号通路中的不同环节, 抑制 VEGF 产生或 VEGF 与受体结合发生级联反应, 从而抑制新生血管生长及血管渗漏, 达到改善患者视力的目的[33]。目前抗 VEGF 的药物主要有阿柏西普、贝伐单抗、雷珠单抗、康柏西普等, 玻璃体腔注射抗 VEGF 药物的治疗目的是提高患者视力, 为控制病进展创造条件, 这些药物在黄斑水肿和眼底新生血管性疾病的治疗方面有良好的疗效[5] [34]。对于 DME 患者, 抗 VEGF 药物的治疗已成为其一线方案, 因为抗 VEGF 治疗在改善 DME 患者视力方面比激光光凝术更有效[35]。但是, 注射抗 VEGF 药物治疗会引发严重的并发症-眼内炎; 而且长期的疗效与安全性并未完全得到验证。希望今后能有更多关于抗 VEGF 药物治疗 DR 的疗效及安全性研究, 以指导临床用药。

5.3.2. 糖皮质激素类药物

玻璃体内注射皮质类固醇首先由 Machermer 等人提倡用于治疗增殖性玻璃体视网膜病变[36]。

在 DME 中, 血视网膜屏障会受损, 前列腺素和 VEGF 可能在这一过程中发挥重要作用; 而皮质类固醇能下调 VEGF; 研究表明曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA)治疗 DME 可以有效提高视力和降低黄斑厚度, 这为皮质类固醇治疗 DME 提供了一定的理论依据[37]。曲安奈德的使用方式主要为球后注射及玻璃体腔注射, 但玻璃体腔注射非但有引发眼内炎的风险, 而且也有白内障、高血压并发症的发生, 常需要用降压药物治疗, 所以该种药物在临床上应用有限[34]。另外, 还有一种类固醇药物是地塞米松缓释植入剂(Ozurdex), 它是应用于眼科实践的所有皮质类固醇中相对疗效最高的, 并且通过其对多种信号转导途径的影响发挥其多重作用[38]。与抗 VEGF 药物相比, 地塞米松缓释植入剂能够持续低剂量释放药物, 并且减少了注射频率、降低了患者的经济负担, 但增加了高血压和白内障的风险[39]。

5.4. 玻璃体切割术

玻璃体切割术(pars plana vitrectomy, PPV)的手术指征是 PDR 患者发生严重的玻璃体积血, 不能吸收; 牵拉性视网膜脱离; 纤维增殖, 增殖膜形成; 新生血管恶化或虹膜红变[40]。此种手术方式能够清除积血、恢复玻璃体的透明度; 切除纤维血管膜, 解除其对视网膜(黄斑)的牵拉; 复位脱离的视网膜; 提高或保留视功能[41]; 优点是手术创伤小、炎症反应轻、术后恢复较快[42]。除此之外, 玻璃体切割术可以清除玻璃体腔内的一些病理性因子, 延缓病情进展; 可以剥除视网膜前膜, 解除对视网膜尤其是黄斑的牵拉力;

玻璃体切割术对术者的操作技术要求较高, 否则将会引起玻璃体出血和视网膜脱离等并发症[34]。此外, PDR 患者行玻璃体切割术前在玻璃体内注射抗 VEGF 药物可使新生血管减退、减少术中出血、缩短手术时间、提高手术预后[43]; 由此可见, 抗 VEGF 药物治疗可作为 PPV 治疗的有效辅助手段。

6. 展望

DR 是糖尿病微血管并发症, 随着糖尿病患者的逐年增加, DR 的发生率也越发增高。DR 是导致糖尿病患者失明的主要原因, 但其发病机制较为复杂, 目前尚未完全探明。临床上对于 DR 主要的治疗手段有: 病因及危险因素治疗、激光光凝治疗、抗 VEGF 药物治疗、糖皮质激素类药物治疗、玻璃体切割术治疗等, 但以上治疗方式均有自身的优缺点。药物治疗与手术治疗结合能够显著提高临床疗效, 还能在一定程度上降低并发症的发生, 但此种方式也有一定的局限性。因此对 DR 发生机制及更优治疗方式的进一步探索将是我们未来积极奋斗的目标。

参考文献

- [1] Chen, H.J., Wang, C.G., Dou, H.L., *et al.* (2020) Effect of Intravitreal Ranibizumab Pretreatment on Vitrectomy in Young Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy. *Annals of Palliative Medicine*, **9**, 82-89. <https://doi.org/10.21037/apm.2020.01.10>
- [2] 中国老年 2 型糖尿病防治临床指南(2022 年版) [J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(1): 2-51.
- [3] 李筱荣, 杨千惠. 美国眼科学会《糖尿病视网膜病变临床指南》解读[J]. 中华实验眼科杂志, 2020, 38(9): 795-798.
- [4] 刘旭, 王霞, 何媛. 糖尿病视网膜病变危险因素与预防研究进展[J]. 眼科新进展, 2018, 38(7): 687-691.
- [5] 覃水喷. 糖尿病视网膜病变的临床治疗现状及研究进展[J]. 国际医药卫生导报, 2022, 28(8): 1180-1184.
- [6] 祝伟, 苏冠方, 王晨光, 等. 糖尿病视网膜病变的病理机制和新型药物研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(5): 1207-1210.
- [7] 贺鹏程, 刘昌汶, 尹卫东, 等. 糖尿病性视网膜病中血-视网膜屏障损伤的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(5): 1090-1094.
- [8] Bai, Y., Ma, J.X., Guo, J., *et al.* (2009) Muller Cell-Derived VEGF Is a Significant Contributor to Retinal Neovascularization. *The Journal of Pathology*, **219**, 446-454. <https://doi.org/10.1002/path.2611>
- [9] Feng, S., Yu, H., Yu, Y., *et al.* (2018) Levels of Inflammatory Cytokines IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-17A, and TNF-Alpha in Aqueous Humour of Patients with Diabetic Retinopathy. *Journal of Diabetes Research*, **2018**, Article ID: 8546423. <https://doi.org/10.1155/2018/8546423>
- [10] Hammes, H.P. (2018) Diabetic Retinopathy: Hyperglycaemia, Oxidative Stress and beyond. *Diabetologia*, **61**, 29-38. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4435-8>
- [11] 刘钰, 李乐乐, 桑爱民. 氧化应激在糖尿病视网膜病变发病机制中的作用[J]. 国际眼科纵览, 2022, 46(1): 5-10.
- [12] Chang, K.C., Snow, A., LaBarbera, D.V., *et al.* (2015) Aldose Reductase Inhibition Alleviates Hyperglycemic Effects on Human Retinal Pigment Epithelial Cells. *Chemico-Biological Interactions*, **234**, 254-260. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.10.007>
- [13] Stitt, A.W. (2003) The Role of Advanced Glycation in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *Experimental and Molecular Pathology*, **75**, 95-108. [https://doi.org/10.1016/S0014-4800\(03\)00035-2](https://doi.org/10.1016/S0014-4800(03)00035-2)
- [14] 邢薇, 董志军, 张铁民. 糖尿病视网膜病变发病机制的研究进展[J]. 中国实用眼科杂志, 2014, 32(6): 675-678.
- [15] 崔彦, 许迅. 糖尿病性视网膜病变分子机制的研究进展[J]. 眼视光学杂志, 2007, 9(2): 135-138.
- [16] 张凤俊, 李晶明, 刘秋平. 糖尿病视网膜病变发病机制及潜在治疗研究进展[J]. 眼科新进展, 2020, 40(7): 677-685.
- [17] 陈小红, 王云鹏, 陈梅珠. VEGF 在糖尿病性视网膜病变发病机制中的作用及抗 VEGF 治疗新进展[J]. 眼科新进展, 2015, 35(7): 692-696.
- [18] 任洪芹, 朱鸿, 施彩虹. 糖尿病视网膜病变相关炎性细胞因子研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2010, 10(4): 697-699.
- [19] Demircan, N., Safran, B.G., Soylu, M., *et al.* (2006) Determination of Vitreous Interleukin-1 (IL-1) and Tumour Necrosis Factor (TNF) Levels in Proliferative Diabetic Retinopathy. *Eye*, **20**, 1366-1369. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6702138>

- [20] 于宏飞, 董志军, 张铁民. 糖尿病视网膜病变相关炎症因子的研究进展[J]. 中国实用眼科杂志, 2015, 33(7): 713-716.
- [21] 周林, 康建芳, 冯军, 等. 糖尿病视网膜病患者房水 VEGF 和 IL-6 水平的测定及其临床意义[J]. 中国实用眼科杂志, 2011, 29(1): 21-24.
- [22] Joy, S.S. and Siddiqui, K. (2019) Molecular and Pathophysiological Mechanisms of Diabetic Retinopathy in Relation to Adhesion Molecules. *Current Diabetes Reviews*, **15**, 363-371. <https://doi.org/10.2174/1573399814666181017103844>
- [23] Zietz, B., Buechler, C., Kobuch, K., et al. (2008) Serum Levels of Adiponectin Are Associated with Diabetic Retinopathy and with Adiponectin Gene Mutations in Caucasian Patients with Diabetes Mellitus Type 2. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, **116**, 532-536. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1058086>
- [24] 刘艳, 隋虹, 罗志忠, 等. 糖尿病性视网膜病变与糖尿病控制状态研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2002, 10(1): 37-39.
- [25] Ting, D.S., Cheung, G.C. and Wong, T.Y. (2016) Diabetic Retinopathy: Global Prevalence, Major Risk Factors, Screening Practices and Public Health Challenges: A Review. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, **44**, 260-277. <https://doi.org/10.1111/ceo.12696>
- [26] Rodriguez-Fontal, M., Kerrison, J.B., Alfaro, D.V. and Jablon, E.P. (2009) Metabolic Control and Diabetic Retinopathy. *Current Diabetes Reviews*, **5**, 3-7. <https://doi.org/10.2174/157339909787314176>
- [27] Yoon, Y.H., Boyer, D.S., Maturi, R.K., et al. (2019) Natural History of Diabetic Macular Edema and Factors Predicting Outcomes in Sham-Treated Patients (MEAD Study). *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **257**, 2639-2653. <https://doi.org/10.1007/s00417-019-04464-2>
- [28] Lock, J.H. and Fong, K.C.S. (2010) Retinal Laser Photocoagulation. *Medical Journal of Malaysia*, **65**, 88-94.
- [29] 高晔, 孙桂波, 罗云, 等. 糖尿病视网膜病的发病机制及药物干预研究进展[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(4): 491-495.
- [30] 周爱意, 陈凌, 周陈静, 等. 全视网膜激光光凝治疗高危增生型糖尿病视网膜病变的效果分析[J]. 眼科新进展, 2016, 36(4): 352-355.
- [31] 陈家欣, 吴瑜瑜. 全视网膜光凝术对糖尿病视网膜病变视网膜神经纤维层及黄斑区视网膜的影响[J]. 眼科新进展, 2015, 35(4): 380-383.
- [32] Chen, H., Pan, X.F., Yang, J.Y., et al. (2021) Application of 5G Technology to Conduct Real-Time Teleretinal Laser Photocoagulation for the Treatment of Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmology*, **139**, 975-982. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2021.2312>
- [33] 陈娟, 吕红彬. 抗 VEGF 药物在糖尿病性视网膜病变治疗中的应用[J]. 眼科新进展, 2014, 34(4): 397-400.
- [34] 邓玲, 潘颖喆, 王慧. 糖尿病性视网膜病变的治疗进展[J]. 2020, 20(3): 489-491.
- [35] Googe, J., Brucker, A.J., Bressler, N.M., et al. (2011) Randomized Trial Evaluating Short-Term Effects of Intravitreal Ranibizumab or Triamcinolone Acetonide on Macular Edema after Focal/Grid Laser for Diabetic Macular Edema in Eyes Also Receiving Panretinal Photocoagulation. *Retina*, **31**, 1009-1027. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e318217d739>
- [36] Machermer, R., Sugita, G. and Tano, Y. (1979) Treatment of Intraocular Proliferations with Intravitreal Steroids. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, **77**, 171-180.
- [37] Ciardella, A.P., Klanchnik, J., Schiff, W., et al. (2004) Intravitreal Triamcinolone for the Treatment of Refractory Diabetic Macular Oedema with Hard Exudates: An Optical Coherence Tomography Study. *British Journal of Ophthalmology*, **88**, 1131-1136. <https://doi.org/10.1136/bjo.2004.041707>
- [38] He, Y., Ren, X.J., Hu, B.J., et al. (2018) A Meta-Analysis of the Effect of a Dexamethasone Intravitreal Implant versus Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment for Diabetic Macular Edema. *BMC Ophthalmology*, **18**, Article No. 121. <https://doi.org/10.1186/s12886-018-0779-1>
- [39] Ciulla, T.A., Harris, A., McIntyre, N., et al. (2014) Treatment of Diabetic Macular Edema with Sustained-Release Glucocorticoids: Intravitreal Triamcinolone Acetonide, Dexamethasone Implant, and Fluocinolone Acetonide Implant. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **15**, 953-959. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.896899>
- [40] Lin, J., Chang, J.S., Yannuzzi, N.A., et al. (2018) Cost Evaluation of Early Vitrectomy versus Panretinal Photocoagulation and Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*, **125**, 1393-1400. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.02.038>
- [41] 杨艳风, 程萍, 魏婷. 玻璃体切除联合白内障手术治疗增生性糖尿病视网膜病变的疗效[J]. 国际眼科杂志, 2018, 18(3): 544-546.
- [42] Al-Khersan, H., Venincasa, M.J., Kloosterboer, A., et al. (2020) Pars Plana Vitrectomy Reoperations for Complica-

tions of Proliferative Diabetic Retinopathy. *Clinical Ophthalmology*, **14**, 1559-1563.
<https://doi.org/10.2147/OPTH.S252285>

- [43] Zhang, Z.H., Liu, H.Y., Hernandez-Da, M.S., *et al.* (2013) Vitrectomy with or without Preoperative Intravitreal Bevacizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *American Journal of Ophthalmology*, **156**, 106-115. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.02.008>