

黄斑水肿的发病机制及治疗方式研究进展

唐树泽¹, 杨宇^{2*}

¹成都中医药大学眼科学院, 四川 成都

²南充市中心医院眼科, 四川 南充

收稿日期: 2023年11月25日; 录用日期: 2023年12月19日; 发布日期: 2023年12月26日

摘要

黄斑水肿(Macular Edema, ME)是眼科常见的疾病之一, 常与其他疾病相伴发生, 对视力的危害极其严重, 其发病机制复杂多样, 涉及炎症反应、氧化应激、细胞凋亡等机制。药物治疗和激光治疗是目前常用的治疗方式之一, 但仍有部分患者无法实现临床视力改善, 其治疗充满挑战性。本研究旨在对黄斑水肿的发病机制及治疗方法的最新进展进行综述, 以期为黄斑水肿的临床诊疗提供理论依据。

关键词

黄斑水肿, 发病机制, 药物治疗, 激光治疗

Research Progress on the Pathogenesis and Treatment Methods of Macular Edema

Shuze Tang¹, Yu Yang^{2*}

¹College of Ophthalmology, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Ophthalmology Department of Nanchong Central Hospital, Chengdu Sichuan

Received: Nov. 25th, 2023; accepted: Dec. 19th, 2023; published: Dec. 26th, 2023

Abstract

Macular edema (ME) is one of the common diseases in ophthalmology, often occurring in conjunction with other diseases and posing extremely serious harm to vision. Its pathogenesis is complex and diverse, involving mechanisms such as inflammation, oxidative stress, and cell apoptosis. Drug therapy and laser therapy are currently one of the commonly used treatment methods, but there are still some patients who cannot achieve clinical vision improvement, and their treatment is full of challenges. This study aims to review the latest progress in the pathogenesis and treatment

*通讯作者。

文章引用: 唐树泽, 杨宇. 黄斑水肿的发病机制及治疗方式研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 19769-19777.

DOI: 10.12677/acm.2023.13122783

methods of macular edema, in order to provide a theoretical basis for the clinical diagnosis and treatment of macular edema.

Keywords

Macular Edema, Pathogenesis, Drug Therapy, Laser Therapy

Copyright © 2023 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

黄斑水肿, 作为眼科疾病中的一种常见病症, 其严重程度和对视力的影响不容忽视。黄斑是人眼的视觉中心, 负责人眼的中央视觉和细节识别[1], 一旦发生水肿, 将直接影响到人眼的视力。黄斑水肿的发病机制复杂多样, 近年来, 随着科学技术的不断发展, 国内外学者在黄斑水肿的研究方面取得了一系列重要进展, 但仍存在许多未解之谜。新药的相继问世, 分泌粒蛋白 III、周蛋白等新的治疗靶点不断被发现, 也为黄斑水肿的治疗提供了更多的选择性[2]。然而, 由于黄斑水肿的病因和病理机制尚未完全明确, 因此, 对其治疗仍存在一定的挑战。本文将对黄斑水肿的发病机制及治疗方式进行综述, 希望能为眼科医生更好地指导未来的研究方向和提供更有效的治疗策略。

2. 黄斑水肿的发病机制研究进展

2.1. 血流动力学说的进展

2.1.1. 新生血管的形成与渗漏

黄斑水肿的发病机制中, 新生血管的形成与渗漏是两个重要的环节, 而新生血管的形成起着关键作用。研究表明, 黄斑区的新生血管的形成受到炎症反应、氧化应激和细胞因子等因素的影响[3]。这些因素刺激视网膜色素上皮细胞(Retinal Pigment Epithelial Cells, RPEs)和脉络膜毛细血管内皮细胞(Choroidal Endothelial Cells, CECs)的增殖和迁移, 从而促进新生血管的形成[4], 临床研究[5]发现, 新生的血管往往结构的不完整, 极易破裂出血, 从而加重黄斑区水肿的形成。此外, 渗漏作为黄斑水肿的另一个重要环节。研究发现, 黄斑水肿患者的视网膜下液(Subretinal Fluid, SRF)中含有较高浓度的蛋白质和红细胞, 在病理状态下, RPEs 屏障功能减弱, 这些物质渗漏到视网膜下腔, 导致黄斑区的结构的损伤和功能障碍[6]。

2.1.2. 血流调节与抗炎反应

有研究[7]发现, 当视网膜血管的血流减少或中断时, 视网膜细胞得不到充足的氧供和营养物质而受到损伤, 从而导致黄斑水肿的发生。此外, 血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)和炎症因子的表达和释放以及也受到血流的调节, 当炎症因子如肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)和白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)的过度表达, 可导致视网膜细胞的损伤和死亡, 从而引发黄斑水肿[8]。

2.1.3. 血流动力学改变与黄斑水肿的关系

黄斑区血流动力学状态受到糖尿病、高血压、血管炎等慢性疾病的长期作用, 以及眼部手术、外伤等的急性损伤, 可能导致视网膜毛细血管壁的通透性增加, 从而使血浆中的蛋白质和水分渗出到视网膜

下腔, 液体积聚在黄斑区[9], 引起水肿。血流动力学改变也可能影响到黄斑区的微循环。正常生理下, 视网膜毛细血管内的血流快速流通, 有助于维持视网膜的正常代谢和功能。然而, 当血流动力学发生改变时, 视网膜毛细血管内的血流速度减慢, 视网膜上的细胞不能及时的与血液进行物质交换, 导致黄斑区的视锥细胞、视杆细胞等细胞因等缺氧和代谢紊乱而损伤, 进一步加重黄斑区的水肿[10]。

2.2. 氧化应激学说的进展

2.2.1. 氧化应激与细胞损伤

氧化应激是指细胞内外环境发生变化时, 生物体内氧化与抗氧化作用失衡[11], 氧化物质和自由基产生过多, 进而损伤细胞结构和功能的病理过程。这些氧化物质和自由基具有高度的化学活性, 能够破坏细胞内的脂质、蛋白质和核酸, 从而引发细胞损伤。研究表明, 活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)和自由基能够直接作用于视网膜色素上皮细胞(RPECs)和视网膜神经节细胞(Retinal Ganglion Cells, RGCs), 导致细胞膜的过氧化、蛋白质的交联和核酸的断裂, 进而影响视网膜的光感受器细胞—视锥细胞和视杆细胞, 最终导致视力下降[12] [13]。氧化应激还可能通过诱导炎症反应来加重细胞损伤。研究[14]发现, ROS 和自由基能够激活核因子 κ B (Nuclear Factor-Kappa B, NF- κ B)信号通路, 促使炎性细胞因子如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等的释放, 这些因子能够进一步损伤视网膜细胞, 加重黄斑水肿的病程。还有研究发现, ROS 和自由基能够提高 VEGF 的表达, 促进新生血管的形成和渗漏, 促使黄斑水肿的形成[15]。

2.2.2. 抗氧化防御系统在黄斑水肿中的作用

抗氧化防御系统能够调节机体的氧化应激, 减缓了黄斑水肿的发展进程。抗氧化防御系统是通过清除氧化物质和自由基, 调节炎症因子的产生和释放, 以及抑制 VEGF 的表达和信号通路, 从而发挥作用。然而, 抗氧化防御系统的调节作用并非完全正向。研究发现, 过度的抗氧化防御可能导致氧化还原平衡失调, 反而加重氧化应激和炎症反应[16]。因此, 需要充分考虑其复杂性和双重性。

2.2.3. 氧化应激调控因子的作用

氧化应激调控因子如超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione Peroxidase, GSH-Px)等在机体的氧化还原平衡中发挥着重要作用。研究[17]发现, 过量的氧化应激调控因子, 可以导致 ROS 和自由基过多产生, 从而促进黄斑水肿的形成, 而适度的氧化应激调控因子可能通过激活信号通路, 促使细胞分泌抗炎因子和趋化因子, 从而减轻炎症反应和水肿的程度。

2.3. 细胞学说的进展

2.3.1. 细胞损伤与修复机制

在黄斑水肿的发生过程中, 细胞损伤是其中最重要的一个诱因。RPECs 和感光细胞的损伤常导致 VEGF 的过度表达。炎症反应中, 炎性因子的释放会进一步加重细胞损伤, 进而引发血管渗漏和黄斑水肿的形成。细胞的损伤常伴随细胞的修复, 在黄斑水肿的早期阶段, 受损细胞会通过自噬、凋亡等方式进行自我修复。然而, 当损伤程度超过细胞自身的修复能力时, 黄斑水肿将进入不可逆阶段。目前, 细胞损伤与修复机制尚未完全阐明, 研究主要集中在以下几个方面: 一是研究细胞损伤的信号通路, 如丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、丝氨酸/苏氨酸激酶(phosphoinositide kinase-3/serine-threonine-protein kinase, PI3K/AKT 等信号通路在细胞损伤中的作用及其调控机制[18] [19]。二是研究细胞自噬、凋亡等自我修复机制的调控因素及其在黄斑水肿发生发展中的作用[20]。

2.3.2. 细胞代谢与能量平衡

细胞的正常生理功能的维持均靠氧化代谢供能。研究[21]发现, 黄斑水肿患者的视网膜细胞因氧供不

足, 细胞的有氧氧化受到抑制, 三羧酸循环产生的能量减少, 而视网膜细胞糖酵解过程加速, 乳酸生成增加, 细胞内 ATP 生成减少, 细胞能量的供应不足, 进而引发细胞凋亡和炎症反应, 最终导致黄斑水肿的形成。

2.3.3. 细胞凋亡与增殖调控

细胞凋亡是指细胞在一定条件下主动死亡的过程, 而细胞增殖则是指细胞数量的增加。黄斑水肿患者的 RPECs 和 CECs 的凋亡率明显增加, 而增殖能力降低, 其结果导致黄斑区的结构损伤和功能障碍, 从而引发黄斑水肿, 因此, 抑制细胞的凋亡, 促进其增殖有利于缓解黄斑水肿[22] [23]。

3. 黄斑水肿的治疗方式研究进展

3.1. 药物治疗的进展

3.1.1. 抗血管内皮生长因子类药物

VEGF 能够促进血管内皮生长, 促进新生血管的形成并增加血管的渗漏, 参与炎性黄斑水肿的形成过程, 而抗血管内皮生长因子(Anti-VEGF)类药物是目前治疗黄斑水肿的一线药物, 能够抑制 VEGF 的活性, 从而减少异常新生血管的形成, 降低黄斑水肿的严重程度[24]。抗 VEGF 药物主要分为单抗类和融合蛋白类。单抗类药物如雷珠单抗和贝伐单抗, 通过与 VEGF-A 结合, 阻止其与受体结合, 从而抑制血管生成[25]。融合蛋白类药物如康伯西普、阿伯西普, 能够同时抑制 VEGF-A、VEGF-B 和 PIGF 三种亚型, 具有较强的抗血管生成作用[26]。抗 VEGF 药物通过玻璃体腔药物注射给药来治疗黄斑水肿, 这种给药方式能够维持眼内较高药物浓度, 有效的抑制异常新生血管的生长, 减轻黄斑水肿。然而, 也可能导致眼部感染、眼压升高等并发症, 因此在使用过程中需要密切监测患者的病情变化。

3.1.2. 糖皮质激素类药物

糖皮质激素具有抗炎、抗过敏和免疫抑制作用。在黄斑水肿的治疗中, 糖皮质激素类药物能够降低视网膜组织中的炎性细胞因子水平, 抑制炎症细胞的迁移和浸润, 从而减轻视网膜组织的炎症损伤。此外, 糖皮质激素还可以通过增加视网膜色素上皮细胞间的紧密连接和抑制新生血管的生成等途径, 改善视网膜屏障功能[27]。这类药物主要包括曲安奈德(Triamcinolone acetonide, TA)和地塞米松缓释植入剂(Ozurdex)等。糖皮质激素类药物常导致眼压升高和白内障的形成等, 当使用这类药物治疗黄斑水肿时, 必须仔细监测这些可能发生的副作用。

3.1.3. 非甾体类抗炎药

非甾体类抗炎药(Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs, NSAIDs)通过抑制前列腺素合成酶的活性, 减少前列腺素 E2 的生成, 从而减轻炎症反应, NSAIDs 还可以通过抑制血小板聚集和纤维蛋白溶解, 降低血液黏稠度, 从而改善眼部微循环, 减轻黄斑水肿[28]。尽管 NSAIDs 在黄斑水肿治疗中具有一定的优势, 但长期使用可能导致胃肠道不良反应、肾功能损害和心血管事件等副作用[29]。因此, 在使用 NSAIDs 治疗黄斑水肿时, 需要根据患者的具体情况选择合适的药物和剂量。

3.1.4. 免疫抑制剂

研究[30]发现, 环孢素 A (Cyclosporine A)可以通过抑制 T 细胞的活化和增殖, 降低炎性因子的产生, 从而减轻黄斑区水肿。然而, 免疫抑制剂的使用可能导致免疫系统抑制过度, 增加感染风险, 因此在使用过程中需要密切监测患者的病情。

3.1.5. 烟酸

烟酸是一种 B 族维生素, 具有多种生物活性, 包括抗氧化、抗炎和抗凋亡等作用。研究发现, 烟酸

可以通过调节视网膜血管内皮细胞的增殖和迁移, 改善视网膜血流, 从而减轻黄斑水肿。一项针对糖尿病性黄斑水肿患者的研究显示, 烟酸治疗组的视力改善程度明显高于对照组[31]。然而烟酸的治疗可能引起皮肤潮红、瘙痒、胃肠不适等, 导致患者依从性低。且烟酸在体内的代谢过程复杂, 可能与其他药物发生相互作用, 其用于治疗黄斑水肿的安全性有待于进一步研究。

3.1.6. 血管转化酶抑制剂

血管转化酶(Angiotensin-Converting Enzyme, ACE)是一种关键的蛋白水解酶, 参与调节血压、血流和炎症反应等生理过程。研究表明, ACE 抑制剂通过抑制血管紧张素 II 的生成, 降低视网膜血管通透性, 从而减轻黄斑水肿[32]。尽管目前, 已有多项临床试验证实了 ACE 抑制剂在黄斑水肿治疗中的有效性和安全性, 但其应用仍面临一系列困难[33]。首先, 针对不同类型的黄斑水肿患者, 如何选择合适的 ACE 抑制剂剂量和疗程仍需进一步研究。其次, ACE 抑制剂与其他治疗方法(如抗 VEGF 药物、激素类药物等)的联合应用效果及其安全性尚需进一步探讨。

3.1.7. 碳酸酐酶抑制剂

碳酸酐酶抑制剂的作用机制主要是通过抑制碳酸酐酶的活性, 减少水分子的生成和重吸收, 进而降低视网膜内液体的产生, 从而减轻黄斑水肿。研究发现, 乙酰唑胺(Acetazolamide), 乙酰唑胺能够显著降低黄斑水肿患者的眼压, 减轻视网膜水肿, 提高视力[34]。且乙酰唑胺具有较好的安全性和耐受性, 为黄斑水肿的治疗提供了一种新的选择。

3.1.8. 细胞因子的研究与应用

细胞因子 TNF- α 、IL-6 等是一类具有广泛生物学功能的蛋白质分子, 它们在炎症反应过程中发挥着重要作用, 因此降低它们的产生水平, 能够减轻黄斑水肿的程度。托珠单抗(Tocilizumab)已被证明能够降低 IL-6 产生[35]。英夫利昔单抗(Infliximab)通过抑制 RNA 聚合酶 II 的表达, 降低 TNF- α 的产生, 从而减轻黄斑水肿, 能够抑制的产生, 提高患者的视力[36]。TNF- α 受体拮抗剂如依通立普(Etanercept)也被证实对黄斑水肿具有一定的治疗效果。细胞因子的干预策略有望为黄斑水肿的治疗提供新的途径。

3.2. 激光光凝治疗的进展

视网膜激光光凝术一直是黄斑水肿的标准治疗方法, 激光光凝治疗常选择具有较高穿透力和较低损伤性的激光光源, 通过调整激光的能量输出, 对病变区域进行精确照射, 破坏周围缺血的视网膜, 使异常血管收缩并减少渗漏, 提高附近视网膜的氧合, 从而减轻黄斑水肿的症状[37]。然而激光治疗也存在一定的后遗症, 会造成中心视力下降、旁中心暗点等[38]。因此, 在进行激光治疗时, 需要严格控制治疗参数, 确保治疗的安全性。随着科技的进步, 新型激光治疗设备的研发为黄斑水肿的治疗带来了新的突破。例如, 二极管激光(Diode laser)和半导体激光(Semiconductor laser)等新型激光设备在黄斑水肿治疗中显示出良好的疗效。这些设备具有能量稳定、波长可调、操作简便等优点, 能够实现精确的光凝治疗, 减少对周围正常组织的损伤。

3.3. 手术治疗的进展

玻璃体切割术是治疗黄斑水肿的传统手术方式, 能够解除黄斑牵拉, 清除玻璃体内 VEGF 等因子, 增加玻璃体腔氧浓度, 从而减轻黄斑水肿[39]。随着医学技术的发展, 微创玻璃体手术不断在进步, 与传统的玻璃体切割术相比, 微创玻璃体手术能够减少对眼内结构的损伤, 具有创伤小、恢复快、并发症少等优点。研究表明[40], 联合内界膜剥离术的玻璃体切割术, 能够有效切除视网膜色素上皮层与神经纤维层之间的内界膜来治疗黄斑水肿。然而, 内界膜剥离术可能会导致视网膜脱离等并发症, 因此需要严密

监测患者的病情。

3.4. 中医药治疗

中医药治疗黄斑水肿的方法主要包括中药内服、中药外敷、针灸等。根据中医理论,黄斑水肿的发生与肝肾阴虚、气血不足等因素密切相关。中药内服治疗主要是通过补益肝肾、益气养血等方法来改善患者的病情。常用的中药有杞菊地黄丸、明目地黄丸、六味地黄丸等[41]。而中药外敷治疗主要是将具有清热解毒、活血化瘀、利水消肿等作用的中药如丹参、红花、川芎、桃仁等,制成药膏或药膜,直接敷于眼部,以达到治疗黄斑水肿的目的[42]。中医认为睛明、球后、风池等穴位具有清热明目、活血化瘀、利水消肿等作用,针灸刺激这些特定的穴位能够调整机体的气血运行,改善黄斑水肿患者的视力和眼底病变[43]。

3.5. 基因治疗和干细胞治疗

基因治疗是一种利用基因工程技术将特定基因导入体细胞,以修复或替换异常基因,从而治疗疾病的方法。在黄斑水肿的治疗中,通过将抗炎因子基因或抗 VEGF 基因导入到视网膜细胞内,从而抑制炎症反应、改善视网膜屏障功能,减轻视网膜水肿[44]。然而,基因治疗传递效率低、安全性和长期效果尚需进一步研究。

干细胞治疗是一种利用干细胞的多向分化潜能和自我更新能力,通过移植或诱导分化为特定类型的细胞,以修复和再生受损组织和器官的治疗方法。在黄斑水肿的治疗中,干细胞治疗主要通过诱导分化为视网膜神经细胞、血管内皮细胞和星形胶质细胞等功能性细胞,以恢复视网膜的正常结构和功能。干细胞治疗虽已被多项临床试验验证在黄斑水肿治疗中的有效性和安全性,但是由于干细胞来源的限制、移植后的免疫排斥反应以及治疗效果的个体差异等原因,其应用于临床尚仍处于初级阶段[45]。

3.6. 联合治疗

在黄斑水肿的治疗过程中,单独治疗有时很难取得满意的效果,联合其他治疗方法可以明显提高治疗效果和减少副作用[46]。例如药物治疗联合激光光凝治疗,药物可以增强激光光凝治疗的效果,减少复发率,提高患者的视力预后。大量研究表明[47],通过使用抗 VEGF 药物联合激光光凝治疗,比单独治疗具有更好的疗效,可以在减轻黄斑水肿的同时,降低药物剂量和减少并发症的发生。也有研究表明[48],对于某些难治性黄斑水肿患者,药物治疗可能无法取得满意的效果,此时,将药物治疗与玻璃体切割术治疗相结合,手术解除玻璃体牵拉、清除玻璃体腔中的细胞因子、增加玻璃体腔氧合,能更有效的治疗黄斑水肿。此外,将药物治疗与生活方式干预相结合,通过戒烟、控制血压、控制血糖等干预,可以进一步提高治疗效果。

4. 结论与展望

尽管目前已有多种关于黄斑水肿发病机制的理论,大部分的研究主要集中在炎症反应、新生血管的形成和氧化应激等方面,但其发病机制以及相互之间的作用仍不完全清楚。现有的治疗方式中,抗 VEGF 药物治疗、视网膜激光光凝治疗、手术治疗等虽在一定程度上可以缓解黄斑水肿的症状,但其疗效并不完全令人满意[49]。而且由于黄斑水肿的早期症状不明显,往往容易被忽视或误诊。因此,我们需要进一步研究开发更加敏感和特异的生物标志物,以便更早期发现和干预黄斑水肿的发生。总之,黄斑水肿的研究仍充满机遇与挑战,未来应当加强跨学科合作,继续深入探讨黄斑水肿的发病机制,寻找并开发新型、高效、安全的治疗方法,关注新技术在黄斑水肿治疗中的应用前景,以为黄斑水肿患者带来更好的疗效和生活质量。

参考文献

- [1] Dysli, M., Rückert, R. and Munk, M.R. (2019) Differentiation of Underlying Pathologies of Macular Edema Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT). *Ocular Immunology and Inflammation*, **27**, 474-483. <https://doi.org/10.1080/09273948.2019.1603313>
- [2] Andrzej, G., Agne, M. and Reda, Z. (2021) Treatment of Macular Edema in Vascular Retinal Diseases: A 2021 Update. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article No. 5300. <https://doi.org/10.3390/jcm10225300>
- [3] 傅博. IL-8 在湿性年龄相关性黄斑变性发病过程中作用的研究[D]: [博士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2016.
- [4] Chirco, K.R., Sohn, E.H., Stone, E.M., et al. (2017) Structural and Molecular Changes in the Aging Choroid: Implications for Age-Related Macular Degeneration. *Eye (London, England)*, **31**, 10-25. <https://doi.org/10.1038/eye.2016.216>
- [5] Sakata, K., Funatsu, H., Harino, S., et al. (2006) Relationship between Macular Microcirculation and Progression of Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, **113**, 1385-1391. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.04.023>
- [6] 刘路宏, 吴学今, 李敏, 等. 氩激光联合中药治疗黄斑水肿的临床观察[J]. 中国中医眼科杂志, 2007, 17(3): 157-158. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-4379.2007.03.011>
- [7] 于欢, 李敏, 马晓昀. 视网膜神经节细胞氧化应激损伤的药物治疗研究进展[J]. 临床眼科杂志, 2023, 31(4): 378-383.
- [8] Yamakawa, N., Komatsu, H., Usui, Y., et al. (2023) Immune Mediators Profiles in the Aqueous Humor of Patients with Simple Diabetic Retinopathy. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, 6931. <https://doi.org/10.3390/jcm12216931>
- [9] 金梅, 李晓凤. 糖尿病视网膜病患者血清中细胞因子及视网膜中央动脉血流动力学的变化[J]. 眼科新进展, 2019, 39(5): 453-455+460. <https://doi.org/10.13389/j.cnki.rao.2019.0104>
- [10] 曾运考, 杨大卫, 曹丹, 等. 早期不同分期糖尿病视网膜病变黄斑区血流密度及血管结构改变[J]. 中华实验眼科杂志, 2020, 38(9): 783-787
- [11] 朱若岑, 蒋维维, 谭柱良, 等. 动物体内活性氧、氧化应激与细胞凋亡以及抗氧化剂研究进展[J]. 中兽医医药杂志, 2015, 34(3): 21-25.
- [12] Shin, C.S., Veettil, R.A., Sakthivel, T.S., et al. (2022) Noninvasive Delivery of Self-Regenerating Cerium Oxide Nanoparticles to Modulate Oxidative Stress in the Retina. *ACS Applied Bio Materials*, **5**, 5816-5825. <https://doi.org/10.1021/acsbm.2c00809>
- [13] Abdou, D.M., Mohammed, N.S., et al. (2021) The Association of Manganese Superoxide Dismutase Gene Polymorphism (Rs4880) with Diabetic Macular Edema in a Cohort of Type 2 Diabetic Egyptian Patients. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, **22**, Article No. 25. <https://doi.org/10.1186/s43042-021-00139-y>
- [14] Shi, C., Zhang, Y., Wu, G.F., et al. (2023) Hyaluronic Acid-Based Reactive Oxygen Species-Responsive Multifunctional Injectable Hydrogel Platform Accelerating Diabetic Wound Healing. *Advanced Healthcare Materials*, Article ID: 2302626.
- [15] Li, W., Xie, H., Gou, L.P., et al. (2023) DNA-Based Hydrogels with Multidrug Sequential Release for Promoting Diabetic Wound Regeneration. *JACS*, **3**, 2597-2608. <https://doi.org/10.1021/jacsau.3c00408>
- [16] 罗娟. 2 型糖尿病患者血糖波动对氧化应激的影响[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 中南大学, 2008.
- [17] 杜洋. ING4 在糖尿病视网膜病变中的表达及其作用机制的探讨[D]: [博士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2019.
- [18] Kovacs, K., Vaczy, A., Fekete, K., et al. (2019) PARP Inhibitor Protects against Chronic Hypoxia/Reoxygenation-Induced Retinal Injury by Regulation of MAPKs, HIF1 α , Nrf2, and NF κ B. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **60**, 1478-1490. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-25936>
- [19] Hao, Y.M., Liu, J., Wang, Z.Y., et al. (2019) Piceatannol Protects Human Retinal Pigment Epithelial Cells against Hydrogen Peroxide Induced Oxidative Stress and Apoptosis through Modulating PI3K/Akt Signaling Pathway. *Nutrients*, **11**, Article No. 1515. <https://doi.org/10.3390/nu11071515>
- [20] Miller, P.W., Toro, A., Sunilkumar, S., et al. (2021) 433-P: Hyperglycemia-Induced Oxidative Stress Prevents REDD1 Degradation by Chaperone-Mediated Autophagy. *Diabetes*, **70**, 433-P. <https://doi.org/10.2337/db21-433-P>
- [21] 于海英. 雷珠单抗治疗视网膜分支静脉阻塞性黄斑水肿的真实世界研究[D]: [硕士学位论文]. 通辽: 内蒙古民族大学, 2022.
- [22] Zhang, J., Zhang, J., Zhang, C., et al. (2022) Diabetic Macular Edema: Current Understanding, Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells*, **11**, Article No. 3362. <https://doi.org/10.3390/cells11213362>
- [23] Ivanova, E., Alam, N.M., Prusky, G.T., et al. (2019) Blood-Retina Barrier Failure and Vision Loss in Neuron-Specific Degeneration. *JCI Insight*, **5**, e126747. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.126747>
- [24] 施毓琳, 徐国兴. 白内障术后人工晶状体眼黄斑囊样水肿的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2020, 20(9): 1539-1542.

- [25] Deissler, H.L., Rehak, M., Busch, C., *et al.* (2022) Blocking of VEGF-A Is Not Sufficient to Completely Revert Its Long-Term Effects on the Barrier Formed by Retinal Endothelial Cells. *Experimental Eye Research*, **216**, Article ID: 108945.
- [26] 杨鸿昌, 余杰克, 江伟雄. 玻璃体切除手术联合白内障手术治疗增生性糖尿病视网膜病变的效果观察[J]. 智慧健康, 2021, 7(33): 69-71.
- [27] 蔡萌, 丁相奇. 地塞米松玻璃体内植入剂治疗顽固性糖尿病性黄斑水肿[J]. 国际眼科杂志, 2021, 21(11): 1984-1986.
- [28] Mohan, S., *et al.* (2021) Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor with and without Topical Non-Steroidal Anti-Inflammatory in Centre-Involving Diabetic Macular Edema. *Indian Journal of Ophthalmology*, **69**, 3279-3282. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1465_21
- [29] 翟建伟. 非甾体类抗炎药预防白内障术后黄斑囊样水肿的临床研究[Z]. 河池市人民医院, 2020-07-15.
- [30] Alafaleq, M., Freund, R., *et al.* (2021) Cyclosporin A in Bilateral Auto-Immune Chronic Posterior Uveitis Associated with Macular Oedema: A Long-Term Observational Safety and Efficacy Study. *Eye (London, England)*, **36**, 2144-2150. <https://doi.org/10.1038/s41433-021-01829-y>
- [31] Domanico, D., Verboschi, F., Altimari, S., *et al.* (2015) Ocular Effects of Niacin: A Review of the Literature. *Medical Hypothesis, Discovery Innovation Ophthalmology Journal*, **4**, 64-71.
- [32] 池华博文, 李青松, 贾琳琳, 等. 前列腺素对眼部淋巴管与眼部疾病的研究进展[J]. 吉林医学, 2022, 43(8): 2247-2251, 2258.
- [33] 吴霜. 不同类型糖尿病性黄斑水肿的抗 VEGF 疗效及房水中蛋白组学研究[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2022.
- [34] Jorge, R., Villela, I.F., Fernandes, C., *et al.* (2023) Intravitreal Acetazolamide Implant for Pseudophakic Cystoid Macular Edema. *Documenta Ophthalmologica*, **147**, 71-75. <https://doi.org/10.1007/s10633-023-09939-6>
- [35] Leclercq, M., Andrillon, A., Maalouf, G., *et al.* (2022) Anti-Tumor Necrosis Factor α versus Tocilizumab in the Treatment of Refractory Uveitic Macular Edema: A Multicenter Study from the French Uveitis Network. *Ophthalmology*, **129**, 520-529. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.11.013>
- [36] Martín-Varillas, J.L., *et al.* (2021) Long-Term Follow-Up and Optimization of Infliximab in Refractory Uveitis due to Behçet Disease: National Study of 103 White Patients. *The Journal of Rheumatology*, **48**, 741-750. <https://doi.org/10.3899/jrheum.200300>
- [37] Roh, H.C., *et al.* (2021) Infrared Reflectance Image-Guided Laser Photocoagulation of Telangiectatic Capillaries in Persistent Diabetic Macular Edema. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 21769. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01183-9>
- [38] Kuroiwa, D.A.K., Malerbi, F.K. and Regatieri, C.V.S. (2021) New Insights in Resistant Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica*, **244**, 485-494. <https://doi.org/10.1159/000516614>
- [39] 肖玥言, 郗平, 高博, 等. 玻璃体切割手术对青年糖尿病患者黄斑水肿的治疗作用[J]. 中国医药指南, 2023, 21(15): 5-8.
- [40] Vikas, S., Agarwal, D., Seth, S., *et al.* (2021) Comparison of Anatomical and Functional Outcomes of Vitrectomy with Internal Limiting Membrane Peeling in Recalcitrant Diabetic Macular Edema with and without Traction in Indian Patients. *Indian Journal of Ophthalmology*, **69**, 3297-3301. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1271_21
- [41] 丁玎, 张殷建, 董志国, 等. 中医药防治糖尿病性黄斑水肿的研究进展[J]. 中国中医眼科杂志, 2022, 32(1): 62-65. <https://doi.org/10.13444/j.cnki.zgzyykzz.2022.01.015>
- [42] 顾冉冉, 赵博军. 视网膜静脉阻塞中西医结合治疗进展[J]. 中西医结合研究, 2021, 13(3): 196-199, 202.
- [43] 杨伟杰, 刘文婷, 崔若林, 等. 异病同治法针刺综合治疗黄斑水肿临床观察[J]. 中国针灸, 2018, 38(8): 841-846.
- [44] Mellen, P.L. and Heier, J.S. (2021) Gene Therapy for Neovascular Macular Degeneration, Diabetic Retinopathy, and Diabetic Macular Edema. *International Ophthalmology Clinics*, **61**, 229-239. <https://doi.org/10.1097/HIO.0000000000000382>
- [45] Li, B. and Ye, J.J. (2018) Pathophysiology and Therapeutic Progress of Diabetic Macular Edema. *Chinese Journal of Ophthalmology*, **54**, 625-630.
- [46] 何霓, 李俊. 糖尿病黄斑水肿的病理生理机制及治疗方法研究进展[J]. 中国现代医生, 2023, 61(17): 124-128.
- [47] Li, X.J., Li, C.Y., Huang, H., *et al.* (2024) Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Drugs Combined with Laser Photocoagulation Maintain Retinal Ganglion Cell Integrity in Patients with Diabetic Macular Edema: Study Protocol for a Prospective, Non-Randomized, Controlled Clinical Trial. *Neural Regeneration Research*, **19**, 923-928. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.382104>

-
- [48] 尚彦霞, 解世朋, 冯琳, 等. 25G 玻璃体切割术联合不同抗 VEGF 药物治疗 PDR 的疗效比较[J]. 国际眼科杂志, 2022, 22(11): 1881-1885.
- [49] 尹婷婷. 早产儿视网膜病变多次抗 VEGF 治疗的影响因素分析[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2023.
<https://doi.org/10.27162/d.cnki.gjlin.2023.006658>