

糖尿病视网膜病变玻璃体腔注射康柏西普后视网膜内层结构紊乱变化的相关性分析

穆晓颖^{1,2}, 姜涛^{1*}, 路博³, 张颖⁴

¹青岛大学附属医院眼科, 山东 青岛

²菏泽医学专科学校眼视光技术实训中心, 山东 菏泽

³菏泽医学专科学校附属医院眼科, 山东 菏泽

⁴濮阳医学高等专科学校解剖教研室, 河南 濮阳

收稿日期: 2023年2月21日; 录用日期: 2023年3月15日; 发布日期: 2023年3月22日

摘要

目的: 观察糖尿病视网膜病变(DR)患者规律接受抗血管内皮生长因子(VEGF)药物后视网膜内层结构紊乱(DRIL)的变化, 分析DRIL与视功能的相关性, 以及抗VEGF药物对DRIL的影响。方法: 前瞻性研究。将2021-10/2022-10我院收治的DR患者23例30只眼作为研究对象。患眼均行3 + PRN玻璃体腔注射康柏西普治疗, 以6个月为随访时间。治疗前根据黄斑区直径1 mm内DRIL长度将患眼分为DRIL \leq 500 μ m组和DRIL > 500 μ m组。对比分析2组患者治疗前资料的差异, 以及最佳矫正视力(BCVA)、DRIL长度、中心凹视网膜厚度(CMT)、椭圆体带(EZ)断裂长度等参数在治疗前后的差异, 分析治疗后1、3、6个月DRIL与BCVA、CMT、ZE断裂长度的相关性。结果: DRIL长度、CMT和EZ断裂长度在治疗前两组患者中存在差异($P < 0.05$), 治疗后1、3、6个月BCVA、DRIL长度、CMT和EZ断裂长度在治疗后与治疗前相比($P < 0.05$)均有改善。且DRIL \leq 500 μ m组的指标改善程度优于DRIL > 500 μ m组($P < 0.05$)。Spearman秩相关检验方法显示, 治疗1、3、6个月的随访中DRIL与logMAR BCVA呈相关性($r = 0.556, 0.576, 0.461, P < 0.05$), 并且相较于CMT和EZ断裂长度而言, 相关性更强, 且均为正相关。结论: 玻璃体腔内注射抗VEGF药物康柏西普可以改善DR患者DRIL。DRIL相较CMT及EZ与视功能的关联性更强, 可能是BCVA改善的预测因素。

关键词

糖尿病视网膜病变, 视网膜内层结构紊乱, 康柏西普

Correlation Analysis of Disorganization of Retinal Inner Layers after Intravitreal Injection of Conbercept in Diabetic Retinopathy

*通讯作者 Email: lanlandetian20000@163.com

文章引用: 穆晓颖, 姜涛, 路博, 张颖. 糖尿病视网膜病变玻璃体腔注射康柏西普后视网膜内层结构紊乱变化的相关性分析[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 4198-4207. DOI: 10.12677/acm.2023.133602

Xiaoying Mu^{1,2}, Tao Jiang^{1*}, Bo Lu³, Ying Zhang⁴

¹Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Optometry Technology Training Center, Heze Medical College, Heze Shandong

³Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Heze Medical College, Heze Shandong

⁴Anatomy Teaching and Research Office, Puyang Medical College, Puyang Henan

Received: Feb. 21st, 2023; accepted: Mar. 15th, 2023; published: Mar. 22nd, 2023

Abstract

AIM: The changes of disorganization of retinal inner layers (DRIL) in patients with diabetic retinopathy (DR) after regular reception of anti-vascular endothelial growth-factor (VEGF) drugs were observed, and the correlation between DRIL and visual function and the effect of anti-VEGF drugs on DRIL were analyzed. **Methods:** A prospective study was conducted. 23 cases of 30 eyes of DR patients admitted to our hospital in 2021-10/2022-10 were used as research subjects. The affected eye was treated with 3 + PRN intravitreal injection Conbercept, and the follow-up time was 6 months. Before treatment, the affected eye was divided into DRIL ≤ 500 μm group and DRIL > 500 μm group according to the length of DRIL within 1 mm diameter of the macular area. The differences in pre-injection data and the differences in best-corrected visual acuity (BCVA), DRIL length, foveal retinal thickness (CMT) and ellipsoid zone (EZ) fracture length before and after injection were compared and analyzed, and the correlation between DRIL at 1, 3 and 6 months with BCVA and CMT and ZE fracture length was analyzed. **Results:** DRIL length, CMT and EZ break length were different between the two groups before treatment ($P < 0.05$), and 1, 3, 6 month BCVA, DRIL length, CMT and EZ break length were improved after treatment ($P < 0.05$), and the improvement of DRIL ≤ 500 μm group was better than that of DRIL > 500 μm group ($P < 0.05$). The Spearman rank correlation test showed that DRIL was correlated with logMAR BCVA at 1, 3 and 6 months of follow-up ($r = 0.556, 0.576, 0.461, P < 0.05$), and the correlation was stronger and positively correlated than CMT and EZ break length. **Conclusion:** Intravitreal injection of anti-VEGF drug Conbercept can improve DRIL in DR patients. DRIL is more correlated with visual function than CMT and EZ, and may be a predictor of BCVA improvement.

Keywords

Diabetic Retinopathy, Disorganization of Retinal Inner Layers, Conbercept

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

糖尿病视网膜病变(Diabetic Retinopathy, DR)是糖尿病患者眼部最严重的微血管并发症[1], 是全球工作年龄人群视力下降的主要原因。研究表明, 血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)参与了 DR 的发病机制, 它是一种与肝素相结合的同源二聚体糖蛋白[2], 是目前发现导致 DR 发生的最强刺激因子[3]。抗 VEGF 药物通过与 VEGF 结合, 阻断 VEGF 及其受体的信号传递, 阻止血管内皮细胞的增生、抑制新生血管的生成[4], 同时对伴有糖尿病黄斑水肿的患者有减轻水肿、改善视力的作用。常

见的抗 VEGF 药物有康柏西普、阿柏西普、雷珠单抗等。光学相干断层扫描(Optical Coherence Tomography, OCT)是眼底疾病最重要的检查工具之一,它提高了大家对视网膜各层形态学变化及其与分子机制关系的认识[5],可视化的视网膜结构变化为诊断和治疗眼底疾病带来了新的维度。视网膜内层结构紊乱(Disorganization of Retinal Inner Layers, DRIL),即神经节细胞层-内丛状层复合体与内核层交界和/或内核层与外丛状层存在无法识别的区域[6]。Yilmaz [7]等发现,DRIL 可为视网膜中央动脉阻塞患者提供视觉功能预后和治疗反应的可靠信息。Nguyen 等[8]发现,视网膜中央静脉阻塞患眼的 DRIL 范围和基线时的视力之间有相关性。刘等[9]发现,葡萄膜炎继发黄斑水肿视力的改善与 DRIL 相关。当前国内有关 DR 视网膜内层变化的研究以及抗 VEGF 药物对其影响的研究极少。本研究通过对规律接受抗 VEGF 药物康柏西普治疗的 DR 患者视网膜内层结构紊乱 OCT 的变化进行随访观察,分析 DRIL 与视功能的相关性以及抗 VEGF 药物对 DRIL 的影响,确定 DRIL 在 DR 患者中的临床应用价值,旨在对 DR 的临床诊治提供新的方向。

2. 对象和方法

2.1. 对象

前瞻性临床研究。研究对象选取为 2021-10/2022-10 我院收治的 DR23 例患者 30 只眼。其中,男性 12 例 18 只眼,女性 11 例 12 只眼;右眼 15 只,左眼 15 只。年龄 38~81 (60.43 ± 13.00)岁,糖尿病病程 5~26 (11.50 ± 6.46)年。本研究经我院伦理委员会审批通过,患者均知情并签署知情同意书。

2.1.1. 纳入标准

1) 符合《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014 年)》中 DR 诊断标准[10]; 2) 同意 3 + PRN 的玻璃体腔内注射康柏西普治疗方案; 3) 既往未有抗 VEGF 药物治疗; 4) 通过 OCT 检查,显示视网膜黄斑区直径 1 mm 内存在 DRIL; 5) 无合并视网膜静脉阻塞、病理性近视、视神经疾病等其他眼底疾病; 6) 无青光眼、角膜病、葡萄膜病等眼部疾病; 7) 可随访 6 个月。

2.1.2. 排除标准

1) 既往有眼底激光治疗或视网膜手术者; 2) 因白内障、视网膜脱离等疾病导致屈光间质混浊,影响眼底观察者; 3) 观察期间因病情发展,需要行眼底手术者; 4) 玻璃体腔注药术禁忌者; 5) 不能按要求治疗及随访者。

2.2. 方法

2.2.1. 一般检查

所有患眼均行最佳矫正视力(Best Corrected Visual Acuity, BCVA)、眼压、裂隙灯显微镜、眼底镜、OCT、眼底荧光血管造影(Fundus Fluorescein Angiography, FFA)等检查。

2.2.2. 治疗方法

患眼表麻,消毒,铺巾,开睑,0.1%聚维酮碘、生理盐水冲洗结膜囊,距角膜缘 4 mm 处行玻璃体腔穿刺,注入康柏西普 0.05 ml,拔出针头,消毒棉签按压针眼,术后注意观察患眼有无出血、感染等情况。手术由同一术者完成。

2.2.3. 记录观察

患眼均行 3 + PRN 玻璃体腔注射抗 VEGF 药物康柏西普治疗,与治疗前采用同一医师、方法和设备,随访观察治疗后 1、3、6 个月各参数变化。对比观察患眼治疗前及治疗后不同时间段 BCVA、视网膜黄

斑区 1 mm 直径内 DRIL 长度、中心凹视网膜厚度(Central Macular Thickness, CMT)和椭圆体带(Ellipsoid Zone, EZ)断裂长度等变化。1) 采用国际标准对数视力表进行 BCVA 检查, 记录时换算成最小分辨角对数(LogMAR)视力记录。2) 采用德国 Heidelberg 公司 OCT 仪进行视网膜黄斑区直径 1 mm 内的 DRIL 长度、CMT 以及 EZ 断裂长度(若多处断裂, 将断裂长度叠加)的测量。所有参数均由同一位医师进行测量, 测量 3 次并取平均数进行记录。在治疗前, 根据视网膜黄斑区直径 1 mm 内的 DRIL 长度, 将其分为 DRIL $\leq 500\ \mu\text{m}$ 组和 DRIL $> 500\ \mu\text{m}$ 组。对比分析 2 组患者治疗前资料的差异以及注药前后不同时间段 BCVA、DRIL 长度、CMT 及 EZ 断裂长度等参数差异。

2.2.4. 统计分析

本次实验数据使用 SPSS26.0 (IBM, Armonk, New York, USA)进行数据分析, 对数据进行正态性检验: 对服从或者近似服从正态分布的计量资料, 使用平均值 \pm 标准差的形式进行描述, 独立样本 t 检验进行差异分析; 对不服从正态分布的数据, 使用中位数(上下四分位数)进行描述, 使用非参数检验(组间使用 U 检验, 组内使用符号秩检验)进行差异分析; 对计数资料, 使用卡方检验法(Fisher 确切概率法)进行差异性分析; 对各变量之间的相关性分析, 使用 Spearman 秩相关检验方法, 用相关系数 r 表示两者的相关关系; 本研究认为 $P < 0.05$ 为具有统计学意义, 本次研究均为双侧检验。

3. 结果

3.1. 两组患者一般资料比较

23 例 30 只眼中, DRIL $\leq 500\ \mu\text{m}$ 组和 DRIL $> 500\ \mu\text{m}$ 组分别为 11 例 12 只眼, 12 例 18 只眼。2 组患者性别、年龄、DM 病程相比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗前, 2 组患者 DRIL 长度($Z = -4.432$, $P = 0.001$), CMT ($Z = -2.075$, $P = 0.038$), EZ 断裂长度($Z = -3.264$, $P = 0.001$)相比较, 差异均有统计学意义(表 1)。2 组患者治疗及随访过程中均未出现球结膜下出血、医源性白内障、高眼压、眼内炎等并发症。

Table 1. Comparison of data before treatment between two groups of patients
表 1. 2 组患者治疗前资料比较

组别	DRIL 长度	CMT	EZ 断裂长度
DRIL $\leq 500\ \mu\text{m}$ 组(n = 12)	390.00 (222.50, 460.00)	306.00 (262.00, 407.50)	225.00 (162.50, 487.50)
DRIL $> 500\ \mu\text{m}$ 组(n = 18)	850.00 (659.50, 1000.00)	514.50 (308.50, 739.25)	585.00 (400.00, 880.00)
Z	-4.432	-2.075	-3.264
P	0.001	0.038	0.001

3.2. 两组患者治疗前后 BCVA 比较

治疗后 1、3、6 个月两组患者 BCVA 均较治疗前改善, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后 1、3、6 个月, DRIL $\leq 500\ \mu\text{m}$ 组 BCVA 均优于 DRIL $> 500\ \mu\text{m}$ 组, 差异有统计学意义(表 2, 图 1)。

Table 2. BCVA comparison between two groups of patients before and after treatment
表 2. 2 组患者治疗前后 BCVA 比较

组别	治疗前	1 个月	3 个月	6 个月
DRIL $\leq 500\ \mu\text{m}$ 组(n = 12)	0.70 (0.54, 1.30)	0.42 (0.33, 0.60)*	0.30 (0.22, 0.32)*	0.20 (0.13, 0.30)*

Continued

DRIL > 500 μm 组(n = 18)	0.92 (0.60, 1.13)	0.76 (0.37, 0.94)*	0.46 (0.28, 0.70)*	0.40 (0.22, 0.73)*
Z	-0.213	-2.165	-2.131	-2.793
P	0.832	0.030	0.033	0.005

注: *代表于治疗前相比, $P < 0.05$, 差异具有统计学意义。

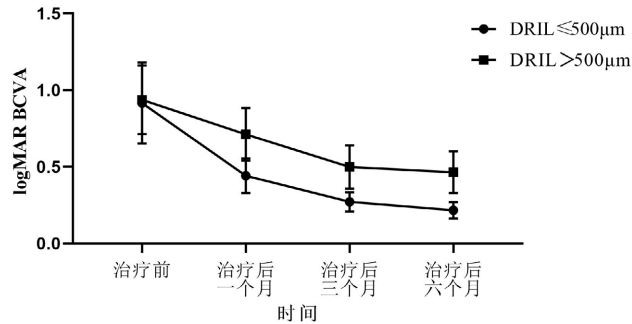


Figure 1. Comparison of logMAR BCVA between the two groups before treatment and 1, 3 and 6 months after treatment
图 1. 治疗前、治疗后 1、3、6 个月两组患眼 logMAR BCVA 比较

3.3. 两组患者治疗前后 DRIL 长度比较

治疗后 1、3、6 个月两组患者 DRIL 长度均较治疗前减短, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后 1、3、6 个月, DRIL $\leq 500 \mu\text{m}$ 组 DRIL 长度均短于 DRIL $> 500 \mu\text{m}$ 组, 差异有统计学意义(表 3, 图 2)。

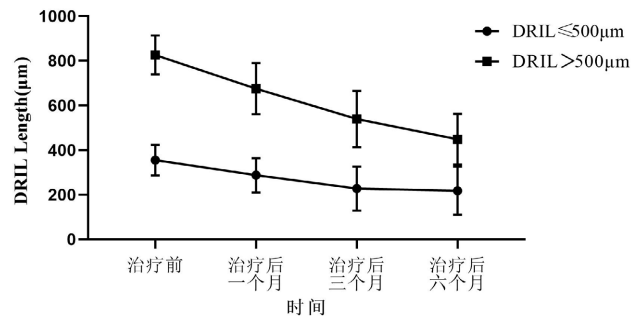


Figure 2. Comparison of DRIL length between the two groups before treatment and 1, 3 and 6 months after treatment
图 2. 治疗前、治疗后 1、3、6 个月两组患眼 DRIL 长度比较

Table 3. Comparison of DRIL length between two groups of patients before and after treatment

表 3. 2 组患者治疗前后 DRIL 长度比较

组别	治疗前	1 个月	3 个月	6 个月
DRIL $\leq 500 \mu\text{m}$ 组(n = 12)	390.00 (222.50, 460.00)	240.00 (200.00, 357.50)*	200.00 (160.00, 245.00)*	190.00 (107.50, 235.00)*
DRIL $> 500 \mu\text{m}$ 组(n = 18)	850.00 (659.50, 1000.00)	650.00 (502.50, 899.50)*	590.00 (287.50, 761.50)*	425.00 (237.50, 675.00)*
Z	-4.432	-3.923	-3.392	-2.902
P	0.001	0.001	0.001	0.004

注: *代表于治疗前相比, $P < 0.05$, 差异具有统计学意义。

3.4. 两组患者治疗前后 CMT 比较

治疗后 1、3、6 个月两组患者 CMT 均较治疗前降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后 1、3、6 个月, DRIL $\leq 500 \mu\text{m}$ 组 CMT 均低于 DRIL $> 500 \mu\text{m}$ 组, 差异有统计学意义(表 4, 图 3)。

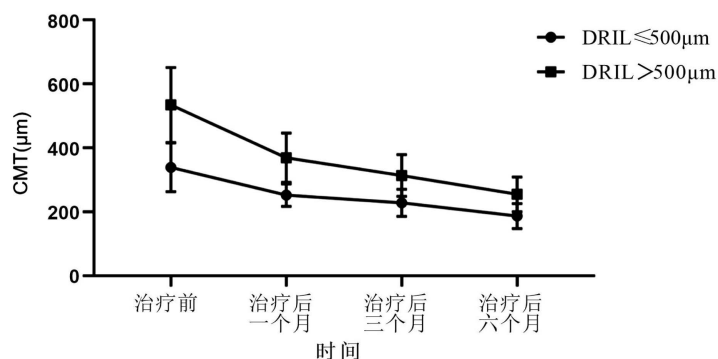


Figure 3. Comparison of CMT between the two groups before and 1, 3 and 6 months after treatment
图 3. 治疗前、治疗后 1、3、6 个月两组患眼 CMT 度比较

Table 4. Comparison of CMT between two groups of patients before and after treatment
表 4. 2 组患者治疗前后 CMT 比较

组别	治疗前	1 个月	3 个月	6 个月
DRIL $\leq 500 \mu\text{m}$ 组(n = 12)	306.00 (262.00, 407.50)	247.00 (223.00, 266.50)	210.00 (171.25, 267.50)	180.00 (135.00, 227.50)
DRIL $> 500 \mu\text{m}$ 组(n = 18)	514.50 (308.50, 739.25)	337.50 (249.75, 438.75)	267.50 (215.00, 400.50)	227.50 (187.50, 272.50)
Z	-2.075	-2.372	-2.078	-2.207
P	0.038	0.018	0.038	0.027

3.5. 两组患者治疗前后 EZ 断裂长度比较

治疗后 1、3、6 个月两组患者 EZ 断裂长度均较治疗前减短, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后 1、3、6 个月, DRIL $\leq 500 \mu\text{m}$ 组 EZ 断裂长度均短于 DRIL $> 500 \mu\text{m}$ 组, 差异有统计学意义(表 5, 图 4)。

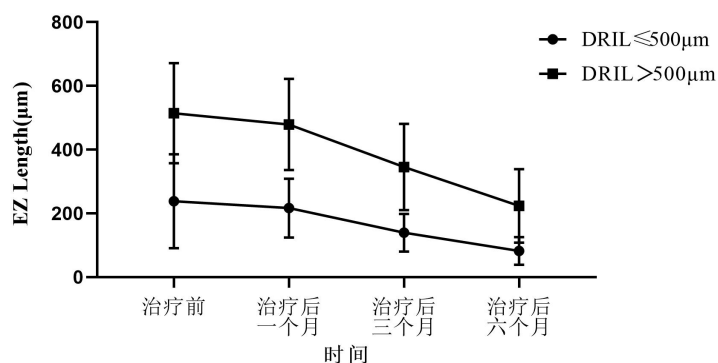


Figure 4. Comparison of EZ fracture length between the two groups before and 1, 3 and 6 months after treatment
图 4. 治疗前、治疗后 1、3、6 个月两组患眼 EZ 断裂长度比较

Table 5. Comparison of EZ fracture length between two groups of patients before and after treatment
表 5. 2 组患者治疗前后 EZ 断裂长度比较

组别	治疗前	1 个月	3 个月	6 个月
DRIL ≤ 500 μm 组(n = 12)	225.00 (162.50, 487.50)	200.00 (152.50, 307.50)	115.00 (100.00, 182.50)	95.00 (0.00, 137.50)
DRIL > 500 μm 组(n = 18)	585.00 (400.00, 880.00)	370.00 (337.50, 670.00)	270.00 (197.50, 362.50)	200.00 (0.00, 257.50)
Z	-3.264	-3.668	-3.022	-2.241
P	0.001	0.001	0.003	0.025

3.6. DRIL 相关性分析

在前面的差异分析中, 我们已经证明, 随着时间的延长, BCVA、DRIL 长度、CMT、EZ 断裂长度均呈现下降的趋势, 在相关性分析中, 治疗 1、3、6 个月的随访中 DRIL 与 logMAR BCVA 呈相关性($r = 0.556$ 、 0.576 、 0.461 , $P < 0.05$), 并且相较于 CMT 和 EZ 断裂长度而言, 相关性更强, 且均为正相关, 因此我们可以得出 DRIL 与 BCVA 的关联具有统计学意义, DRIL 可能是 BCVA 改善的预测因素(表 6, 表 7, 图 5)。

Table 6. Correlation analysis of logMAR BCVA and OCT related parameters
表 6. logMAR BCVA 与 OCT 相关参数相关性分析

		DRIL 长度	CMT 厚度	EZ 断裂长度
1 个月	r	0.556**	0.332	0.380**
	P	0.001	0.073	0.038
3 个月	r	0.576**	0.569**	0.206
	P	0.001	0.001	0.275
6 个月	r	0.461*	0.388*	0.239
	P	0.010	0.034	0.203

注: *代表 P 小于 0.05; **代表 P 小于 0.01。

Table 7. Correlation analysis between DRIL length and other relevant parameters of OCT
表 7. DRIL 长度与 OCT 其他相关参数相关性分析

		EZ 断裂长度	CMT 厚度
1 个月	r	0.819**	0.496**
	P	0.001	0.005
3 个月	r	0.512**	0.726**
	P	0.004	0.001
6 个月	r	0.650**	0.698**
	P	0.001	0.001

注: *代表 P 小于 0.05; **代表 P 小于 0.01。

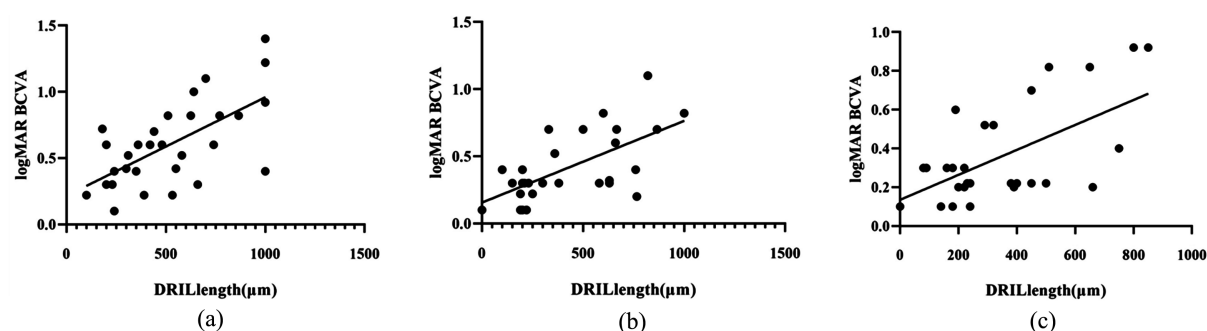


Figure 5. Scatter chart of correlation analysis between logMAR BCVA and DRIL in the affected eye 1, 3 and 6 months after surgery

图 5. 手术后 1、3、6 个月患眼 logMAR BCVA 与 DRIL 相关性分析散点图

4. 讨论

康柏西普是中国自主研发的抗 VEGF 药物, 分子量为 143 kD 的多靶点受体融合蛋白, 具有较高的 VEGF 结合亲和力[11]。本研究结果显示, 患眼经治疗后, logMAR BCVA、DRIL 长度、CMT 和 EZ 断裂长度均下降, 康柏西普对 DR 治疗有效。

黄斑区微结构的变化对患者视功能有很大的影响[12], 本研究特选取患眼黄斑区 1 mm 内 OCT 各项参数变化并进行了定量分析, 评估各参数对患眼的影响。研究发现, 在评估患者视力预后中, 视网膜内层结构的变化是非常重要的指标[13]。在本次研究中, 首次观察了规律注射抗 VEGF 药物后眼底黄斑区 DRIL 的变化, 分析 DRIL 的变化趋势以及与视功能的相关性。Das 等[14]发现, 患眼糖尿病性黄斑水肿 (Diabetic Macular Edema, DME) 中, DRIL 与外视网膜的破坏和 DR 严重程度的增加之间存在关联。本研究结果显示, 在治疗 1、3、6 个月随访中, DRIL 与 logMAR BCVA、CMT、EZ 断裂长度呈相关性, 并且, DRIL 相较 CMT、EZ 断裂长度而言, 与 logMAR BCVA 的相关性更强。DRIL 对视力影响的机制, 分析为随着 DR 的发展, DRIL 导致水平细胞、双极细胞以及无长突细胞的破坏和拉伸, 视觉信息从光感受器到神经节细胞的传递受到了影响, 从而导致了视力下降。本研究结果显示, 在治疗后的随访中, 患眼 DRIL 长度呈下降趋势, 表明视网膜内层的解剖结构得到了修复。VEGF 表达的增加可致血视网膜内外屏障的破坏[15] [16]。Gauhar [17]等认为, 血视网膜内外屏障破坏导致血浆蛋白的积累, 从而产生较高的渗透压, 导致间质水肿, 视网膜下和视网膜内液体在内外丛状层积累, 最终发展为 DRIL。DRIL 的发生与黄斑缺血有关, 其长度与眼底黄斑中心凹无血管区 (Foveal Avascular Zone, FAZ) 面积有显著的正相关关系[18]。康柏西普可使浅层毛细血管密度逐渐增加, FAZ 面积减小, 改善视网膜黄斑区的缺血的情况[19] [20]。本研究结果显示, 注药后的每次随访中, DRIL $\leq 500 \mu\text{m}$ 组患眼的 BCVA 均优于 DRIL $> 500 \mu\text{m}$ 组患眼的 BCVA。分析认为, 可能与神经感觉视网膜具有一定的弹性有关, 推测 DRIL 长度在 $500 \mu\text{m}$ 弹性范围内, 双极细胞的连续性保持不变, 突触保持存活, 但超过弹性极限, 双极轴突断裂, 损害传递视觉信息, 即使视网膜内层解剖结构上得到了修复, BCVA 也不能完全恢复。

本研究结果显示, 治疗后的随访中, DRIL 与 EZ 断裂的长度相关。EZ 为视网膜外层结构, 它的连续性代表了光感受器的完整性, 对正常视功能的维持至关重要。Das [14]等推测, DRIL 产生的致病环境同样也可破坏视网膜外结构。

本研究存在样本量、随访时间的限制, 更全面的前瞻性研究、理想的临床试验的形式以及远期的随访时间, 将有助于更全面的评估 DR 患者应用抗 VEGF 药物后 DRIL 和 BCVA、CMT 以及 ZE 之间的关系, 以及进一步衡量抗 VEGF 药物对 DR 患者 DRIL 的长期影响。

5. 结论

综上所述, 玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物康柏西普可以改善 DR 患者 DRIL, 修复视网膜内层结构。DRIL 相较 CMT 及 EZ 而言, 与视功能的关联性更强, 其可能是 BCVA 改善的预测因素。但是本研究存在样本量较小、随访时间较短, 没有远期观察等一定的局限性, 后续需进一步更大样本量、随访时间延长等来佐证。

参考文献

- [1] 黄慧, 施凌, 李思瑜, 吴娜, 饶杰, 吴雅俊, 吴晓蓉. 玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子药物对糖尿病视网膜病变患者眼部血管及血流的影响[J]. 中国医学科学院学报, 2021, 43(5): 796-800.
- [2] Joon, S. and Joseph, M. (2018) VEGF Signaling in Neurological Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, 275. <https://doi.org/10.3390/ijms19010275>
- [3] 李东豪, 胡利, 何文智, 丘红红, 闻毅颐, 杨倩. 中国人 VEGF 基因多态性与 DR 的关系[J]. 国际眼科杂志, 2013(6): 1106-1107.
- [4] 殷英霞, 吴香丽, 陈冬军, 赵慧英, 刘彦, 陈建华. 玻璃体腔内注射康柏西普治疗糖尿病视网膜病变合并视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的效果观察[J]. 河北医药, 2019, 41(11): 1655-1658.
- [5] Mori, Y., Suzuma, K., Uji, A., et al. (2016) Restoration of Foveal Photoreceptors after Intravitreal Ranibizumab Injections for Diabetic Macular Edema. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 3916. <https://doi.org/10.1038/srep39161>
- [6] Sun, J.K., Lin, M.M., Lammer, J., et al. (2014) Disorganization of the Retinal Inner Layers as a Predictor of Visual Acuity in Eyes with Center-Involved Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmology*, **132**, 1309-1316. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.2350>
- [7] Yilmaz, H. and Durukan, A.H. (2019) Disorganization of the Retinal Inner Layers as a Prognostic Factor in Eyes with Central Retinal Artery Occlusion. *International Journal of Ophthalmology*, **12**, 990-995. <https://doi.org/10.18240/ijo.2019.06.18>
- [8] Nguyen, M.T., Martins, A., Heiligenstein, M.A., et al. (2019) Disorganization of Retinal Inner Layers in Retinal Vein Occlusions: New Insights from Anti-VEGF Treatment. *Journal of VitreoRetinal Diseases*, **3**, 309-316. <https://doi.org/10.1177/2474126418819697>
- [9] Liu, Z., Tao, Q.Q., Li, X.R., et al. (2021) Disorganization of the Retinal Inner Layers as a Predictor of Visual Acuity in Eyes with Macular Edema Secondary to Uveitis. *International Journal of Ophthalmology*, **14**, 725-731.
- [10] 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014 年) [J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(11): 851-865.
- [11] Li, H., Lei, N., Zhang, M., et al. (2011) Pharmacokinetics of a Long-Lasting Anti-VEGF Fusion Protein in Rabbit. *Experimental Eye Research*, **97**, 154-159. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2011.09.002>
- [12] 徐玥, 方严, 谢驰. 视网膜内层结构紊乱与增生型糖尿病视网膜病患者玻璃体切割手术后视力预后的相关性分析[J]. 中华眼底病杂志, 2020, 36(11): 867-873.
- [13] Ursula Schmidt-Erfurth, U. and Michl, M. (2019) Disorganization of Retinal Inner Layers and the Importance of Setting Boundaries. *JAMA Ophthalmology*, **137**, 46-47. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.4516>
- [14] Das, R., Spence, G., Hogg, R.E., et al. (2018) Disorganization of Inner Retina and Outer Retinal Morphology in Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmology*, **136**, 202-208. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.6256>
- [15] Bhagat, N., Grigorian, R.A., Tutela, A. and Zarbin, M.A. (2009) Diabetic Macular Edema: Pathogenesis and Treatment. *Survey of Ophthalmology*, **54**, 1-32. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2008.10.001>
- [16] Zhang, X., Bao, S., Lai, D., et al. (2008) Intravitreal Triamcinolone Acetonide Inhibits Breakdown of the Blood-Retinal Barrier through Differential Regulation of VEGFA and Its Receptors in Early Diabetic Rat Retinas. *Diabetes*, **57**, 1026-1033. <https://doi.org/10.2337/db07-0982>
- [17] Nadri, G., et al. (2019) Disorganization of Retinal Inner Layers Correlates with Ellipsoid Zone Disruption and Retinal Nerve Fiber Layer Thinning in Diabetic Retinopathy. *Journal of Diabetes & Its Complications*, **33**, 550-553. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2019.05.006>
- [18] Balaratnasingam, C., Inoue, M., Ahn, S., et al. (2016) Visual Acuity Is Correlated with the Area of the Foveal Avascular Zone in Diabetic Retinopathy and Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*, **123**, 2352-2367. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.07.008>

-
- [19] 符树宇, 黄雄高, 胡卫文, 唐吉森, 陈又珍, 刘亮. 康柏西普对 DME 患者黄斑部微循环的影响[J]. 国际眼科杂志, 2022, 22(3): 474-479.
- [20] Gill, A., Cole, E.D., Novais, E.A., *et al.* (2017) Visualization of Changes in the Foveal Avascular Zone in both Observed and Treated Diabetic Macular Edema Using Optical Coherence Tomography Angiography. *International Journal of Retina and Vitreous*, **3**, 19. <https://doi.org/10.1186/s40942-017-0074-y>