

引文格式:陈素芳,李亨辉,邵毅,曾莉,黎明明,高桂平.非诺贝特在糖尿病性黄斑水肿中的临床研究[J].

眼科新进展,2016,36(2):136-138,142. doi:10.13389/j.cnki.rao.2016.0037

【应用研究】

## 非诺贝特在糖尿病性黄斑水肿中的临床研究<sup>△</sup>

陈素芳 李亨辉 邵毅 曾莉 黎明明 高桂平

作者简介:陈素芳,女,1988年12月出生,江西新余人,硕士,住院医师。研究方向:眼底病。联系电话:0791-88692520;E-mail:1039926238@qq.com

作者简介:李亨辉,男,1987年12月出生,江西吉安人,硕士,住院医师。研究方向:眼底病。联系电话:0791-88692520;E-mail:459265194@qq.com

注:陈素芳和李亨辉为共同第一作者。

**About CHEN Su-Fang:** Female, born in December, 1988. Master degree. Tel: + 86-791-88692520; E-mail: 1039926238@qq.com

**About LI Heng-Hui:** Male, born in December, 1987. Master degree. Tel: + 86-791-88692520; E-mail: 459265194@qq.com

收稿日期:2015-09-02

修回日期:2015-11-05

本文编辑:盛丽娜

△基金项目:国家自然科学基金资助(编号:81160118,81400372);全国临床医药研究专项基金(编号:L2012052);江西省远航工程(编号:2014022);江西省学位与研究生教育教学改革研究项目(编号:2015);江西省科技平台建设项目(编号:2013116);江西省青年科学基金(编号:20151BAB215016);江西省科技支撑计划项目(编号:20151BBG70223);江西省教育厅科技计划项目(编号:GJJ14170);江西省卫计委科技计划项目(编号:20155154);赣江学者计划(2015)

作者单位:330006 江西省南昌市,南昌大学第一附属医院眼科(陈素芳,邵毅,曾莉,黎明明,高桂平);330000 江西省吉安市,吉安市中心人民医院眼科(李亨辉)

通讯作者:邵毅,E-mail:freebee99@163.com

Received date: Sep 2, 2015

Accepted date: Nov 5, 2015

**Foundation item:** National Natural Science Foundation of China (No: 81160118, 81400372); Clinical Medicine Research Special-purpose Foundation of China (No: L2012052); Jiangxi Province Voyage Project (No: 2014022); Jiangxi Province Degree and Postgraduate Education Reform Project (No: 2015); Science and Technology Platform Construction Project of Jiangxi Province (No: 2013116); Youth Science Foundation of Jiangxi Province (No: 20151BAB215016); Technology and Science Foundation of Jiangxi Province (No: 20151BBG70223); Education Department Scientific Research Foundation (No: GJJ14170); Health Development Planning Commission Science Foundation of Jiangxi Province (No: 20155154); Scholar Project of Ganjiang River (2015)

From the Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University (CHEN Su-Fang, SHAO Yi, ZENG Li, LI Ming-Ming, GAO Gui-Ping), Nanchang 330006, Jiangxi Province, China; Department of Ophthalmology, Ji'an Central People's Hospital (LI Heng-Hui), Ji'an 330000, Jiangxi Province, China

**Responsible author:** SHAO Yi, E-mail: freebee99@163.com

## Clinical study of fenofibrate in diabetic macular edema

CHEN Su-Fang, LI Heng-Hui, SHAO Yi, ZENG Li, LI Ming-Ming, GAO Gui-Ping

**[Key words]** fenofibrate; diabetic macular edema; optical coherence tomography

**[Abstract] Objective** To investigate the efficacy of fenofibrate in diabetic macular edema (DME) after retinal photocoagulation. **Methods** The randomized controlled study included 38 DME patients (67 eyes) who completed retinal photocoagulation, including 15 patients (23 eyes) of proliferative diabetic retinopathy (PDR) and 23 patients (44 eyes) of non-proliferation diabetic retinopathy (NPDR). Patients were randomized into two groups: fenofibrate and Xueshuangtong capsule administered to group A (20 cases, 35 eyes) and only Xueshuangtong capsule administered to group B (18 cases, 32 eyes) for 28 days. After 28 days, the average foveal retinal thickness (AFRT), average macular volume (AMV), average macular thickness (AMT) were observed by optical coherence tomography, and the corrected visual acuity was also observed. **Results** After 28d treatment, group A achieved better visual acuity than group B, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ); In the group A, AFRT, AMV, AMT were less than before treatment, the difference was statistically significant (all  $P < 0.05$ ); In the group B, AFRT, AMV, AMT were more than before treatment, the difference was statistically significant (all  $P < 0.05$ ). After 28d treatment, there were significantly difference in AFRT, AMV, AMT between two groups (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Fenofibrate can improve visual acuity and effectively promote the absorption of DME after retinal photocoagulation.

**[关键词]** 非诺贝特;糖尿病性黄斑水肿;光学相干断层扫描

**[摘要] 目的** 观察非诺贝特在视网膜光凝后糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)中的疗效。**方法** 观察38例(67眼)已完成视网膜光凝的DME患者,其中15例(23眼)为增生型糖尿病性视网膜病变,23例(44眼)为非增生型糖尿病性视网膜病变;随机分为两组,其中A组20例(35眼)口服非诺贝特+复方血栓通胶囊,B组18例(32眼)单独口服复方血栓通胶囊,两组均连续服药28d,28d后采用光学相干断层扫描随诊观察两组黄斑中心凹视网膜平均厚度(average foveal retinal thickness, AFRT)、平均黄斑容积(average macular volume, AMV)、黄斑区视网膜平均厚度(average macular thickness, AMT),并观察两组视力情况。**结果** 用药28d后,在视力改善方面A组优于B组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );A组AFRT、AMV、AMT均较用药前明显减少,差异均有统计学意义(均为 $P < 0.05$ );B组AFRT、AMV、AMT均较用药前稍有增加,差异均有统计学意义(均为 $P < 0.05$ );A组患者用药后黄斑水肿消退各指标(AFRT、AMV、AMT)较B组明显减少,差异均有统计学意义(均为 $P < 0.05$ )。**结论** 非诺贝特能改善DME患者视力,有效促进视网膜光凝后黄斑水肿的吸收。

糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是指由于糖尿病引起的,黄斑中心凹一个视盘直径范围内的视网膜增厚或硬性渗出,是糖尿病视力丧失的主要原因之一<sup>[1]</sup>。根据光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)图像特征性改变分类,DME可分为

三类:黄斑囊样水肿、海绵样视网膜水肿及浆液性神经上皮脱离<sup>[2]</sup>。非诺贝特是一种过氧化物酶体激活型增殖体受体 $\alpha$ 激动剂(peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$ ,PPAR $\alpha$ ),具有抑制新生血管形成和改善血管内皮功能<sup>[3-4]</sup>。本实验采用前瞻性随机对照研究的方法,观察DME患者口服非诺贝特后黄斑水肿消退及矫正视力情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用前瞻性随机对照研究方法,以2012年12月至2013年12月期间就诊于我院眼科门诊的38例(67眼)已完成视网膜光凝的DME患者为研究对象,其中15例(23眼)为增生型糖尿病性视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy,PDR),23例(44眼)为非增生型糖尿病性视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy,NPDR);其中男18例(32眼),女20例(35眼);发病年龄24~70(55.6 $\pm$ 15.3)岁;病程(10.3 $\pm$ 7.8)a。试验者随机分为A组和B组,其中A组为治疗组,共20例(35眼),B组为对照组,共18例(32眼)。本研究中所有方法均遵循《赫尔辛基宣言》及医学伦理学原则,并由医院医学伦理委员会批准。全部受试患者均知情且签署知情同意书。

1.1.1 纳入标准 (1)符合糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy,DR)诊断标准并经眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography,FFA)检查确诊;(2)DR完成视网膜光凝后2周的患者;(3)OCT确诊有DME;(4)眼前段检查未见明显异常;(5)既往未予相关疾病药物治疗;(6)无严重的全身性疾病,如肾衰、肝功能异常、严重心脏病、近期脑梗发作等;(7)治疗前未使用其他调脂类药。

1.1.2 排除标准 (1)排除其他疾病引起的黄斑水肿,如视网膜静脉阻塞、中心性浆液性视网膜脉络膜病变、黄斑区视网膜前膜、视网膜血管炎、葡萄膜炎、视网膜毛细血管扩张症、视网膜色素变性、黄斑区脉络膜的新生血管、白内障或其他内眼手术后以及少见的特发性黄斑囊样水肿、烟酸中毒、青年性视网膜劈裂、Goldmann-Favre综合征等多种疾病;(2)屈光间质明显混浊干扰FFA及OCT检查者;(3)全身正使用糖皮质激素者;(4)既往有非诺贝特药物过敏史或副反应发生者。

1.2 方法 A组每日口服非诺贝特(力平之,法国利博福尼制药公司,200mg/粒)及复方血栓通胶囊(广东众生药业股份有限公司,0.5g/粒),非诺贝特睡前口服一片,每片200mg;复方血栓通胶囊:每天3次,每次3粒,饭后20min口服。B组单独口服复方血栓通胶囊,方法同A组;两组药物均连续服用28d。

1.3 观察指标 于治疗前和治疗28d后全部患者均经系统的眼部、直接或间接眼底镜观察玻璃体及眼底情况,采用FFA进行DR诊断及分期,OCT进行

DME的诊断及分类并观察黄斑中心凹视网膜平均厚度(average foveal retinal thickness,AFRT)、平均黄斑容积(average macular volume,AMV)、黄斑区视网膜平均厚度(average macular thickness,AMT)情况。同时行血压、血脂[甘油三酯(triglycerides,TG)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein,LDL)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein,HDL)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、糖化血红蛋白]等的检测。

1.4 评价指标 (1)视力:有效:视力提高 $\geq$ 2行;无效:视力无变化,甚至视力下降者(视力0.1以下者以视力变化0.02为1行记)。(2)OCT检查:有效:黄斑水肿较前有所消退;无效:黄斑水肿较前无明显变化甚至加重。

1.5 排除指标 (1)患者中途停药或不能耐受药物;(2)患者病情加重需更换治疗方案;(3)患者出现药物副作用,如药物过敏、肝功能损害等;(4)患者未能按时就诊或失访;(5)出现了其他眼部疾病或其他系统疾病需要暂时停药的患者。

1.6 统计方法 对研究数据进行归纳总结,采用SPSS 19.0统计软件行统计学分析,两组间比较采用两样本 $t$ 检验,疗效评定采用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况比较 治疗前两组患者年龄、病程、性别、血压、血脂等相比差异均无统计学意义(均为 $P>0.05$ ,见表1),说明两组具有可比性。

表1 治疗前两组患者一般情况比较

一般情况	A组	B组	$t/\chi^2$	$P$
年龄/岁	55.6 $\pm$ 15.2	53.7 $\pm$ 16.7	0.502	$>0.05$
糖尿病病程( $t/a$ )	10.2 $\pm$ 7.8	10.5 $\pm$ 7.5	-0.328	$>0.05$
男:女	9:11	10:8	0.653	$>0.05$
收缩压( $P/mmHg$ )	136.0 $\pm$ 15.2	132.0 $\pm$ 16.7	0.452	$>0.05$
舒张压( $P/mmHg$ )	82.0 $\pm$ 7.8	80.0 $\pm$ 7.5	0.302	$>0.05$
TG( $c/mmol/L$ )	1.96 $\pm$ 0.25	2.12 $\pm$ 0.19	-0.512	$>0.05$
TC( $c/mmol/L$ )	6.59 $\pm$ 2.12	6.71 $\pm$ 2.87	-0.202	$>0.05$
LDL( $c/mmol/L$ )	4.02 $\pm$ 1.20	3.87 $\pm$ 1.56	0.282	$>0.05$
HDL( $c/mmol/L$ )	1.19 $\pm$ 0.56	1.25 $\pm$ 0.47	-0.182	$>0.05$
糖化血红蛋白/%	9.22 $\pm$ 3.35	8.74 $\pm$ 3.87	0.812	$>0.05$

注:1 kPa=7.5 mmHg

2.2 两组患者治疗后的视力和OCT检测情况比较 A组患者用药后视力提高数明显优于B组,经 $\chi^2$ 检验,差异有显著统计学意义( $\chi^2=4.38,P<0.05$ ,见表2)。A组患者用药后OCT检测显示有效率明显优于B组,经 $\chi^2$ 检验,差异亦有显著统计学意义( $\chi^2=6.12,P<0.05$ ,见表3)。

2.3 两组患者用药前后黄斑水肿情况比较 治疗前A、B两组患者AFRT、AMV、AMT相比差异均无统计学意义( $t_{AFRT}=1.042,t_{AMV}=0.602,t_{AMT}=0.782$ ,均为 $P>0.05$ )。治疗28d后,A组AFRT、AMV、AMT较用药前均明显减少,差异均有统计学意义( $t_{AFRT}=2.756,t_{AMV}=2.310,t_{AMT}=2.115$ ,均为 $P<$

0.05);B组 AFRT、AMV、AMT 较用药前稍有增加,差异均有统计学意义( $t_{AFRT}=1.042, t_{AMV}=1.538, t_{AMT}=1.019$ ,均为 $P<0.05$ );A组患者用药后黄斑水肿消退各指标(AFRT、AMV、AMT)较B组均明显减少,差异均有统计学意义( $t_{AFRT}=2.876, t_{AMV}=2.076, t_{AMT}=2.136$ ,均为 $P<0.05$ ;见表4)。

表2 两组患者治疗后视力情况比较

组别	眼数	有效	无效	有效率/%
A组	35	28	7	80.0
B组	32	18	14	56.2
合计	67	46	21	68.7

表3 两组患者治疗后 OCT 检测有效率情况比较

组别	眼数	有效	无效	有效率/%
A组	35	33	2	94.3
B组	32	23	9	71.9
合计	67	56	11	83.6

表4 两组患者治疗前后 OCT 检测数据情况

	AFRT(L/μm)	AMV(V/mm <sup>3</sup> )	AMT(L/mm)
A组			
治疗前	738.75±142.91	17.04±2.26	473.63±167.62
治疗后28d	582.25±154.38 <sup>#</sup>	16.28±1.95 <sup>#</sup>	452.00±152.67 <sup>#</sup>
B组			
治疗前	705.56±161.81	17.64±2.02	490.22±145.63
治疗后28d	757.33±121.35 <sup>*#</sup>	17.72±1.98 <sup>*#</sup>	508.44±158.21 <sup>*#</sup>

注:与A组相比,\* $P<0.05$ ;与治疗前相比,<sup>#</sup> $P<0.05$

3 讨论

国际糖尿病联盟预测:在全球范围内糖尿病的发病人数将从2001年的3.66亿增至2030年的5.30亿,这些糖尿病患者中大约有1/3并发DR,1/10有视力障碍(主要由DME和PDR引起)<sup>[5]</sup>,因此找出一种合适的治疗DME的方法尤为重要。

有研究发现DR患者血清中TG、TC、脂蛋白及LDL均较单纯糖尿病增高,而HDL较单纯糖尿病降低<sup>[6]</sup>,ApoA-I在DR的进展中作为唯一的保护因素,可防止视网膜免受氧化应激的损伤<sup>[7]</sup>。血脂水平与血管内皮功能障碍有关,血脂异常可加速DR的进展,尤其涉及到血-视网膜屏障的破坏,进而引起DME<sup>[8-9]</sup>;且有分析指出视网膜病变的严重程度与TG、LDL及ApoB水平呈正相关,与HDL呈负相关<sup>[10]</sup>。这与本试验结果基本一致。因此降脂可能是减缓DR进展的一种方法,特别对于合并黄斑水肿和视网膜渗出者。非诺贝特主要降低血浆高TC、TG、LDL水平,提高HDL水平,并能降低LDL中颗粒和载脂蛋白的浓度,能有效地调整DME患者血脂异常,能上调肝脏<sup>[11]</sup>、巨噬细胞及纤维细胞ApoA-I的表达水平<sup>[12]</sup>,从而减缓黄斑水肿的进展及缩短黄斑水肿消退的时间<sup>[13]</sup>。研究发现非诺贝特可通过降低血脂,改善内皮细胞功能,抑制炎症因子的过度表达,减少视网膜细胞的凋亡等从而起到保护血-视网膜屏障的作用<sup>[14-15]</sup>。而这些非调脂作用在DR中的疗效可能与其靶体PPARα的特殊性相关,因为

PPAR在内皮细胞中广泛存在<sup>[16]</sup>。YANG等<sup>[17]</sup>研究结果显示PPARα存在于视网膜色素上皮层、外核层、内核层和神经节细胞层,且DR患者及小鼠的视网膜组织PPARα表达较正常人呈有意义的下调;非诺贝特是PPARα激动剂,CHEN等<sup>[18]</sup>研究结果均显示非诺贝特可通过PPARα直接作用于视网膜组织,玻璃体内注射非诺贝特后能减弱血管内皮生长因子的高表达和低氧诱导因子-1α的活性,减少视网膜新生血管的形成及抑制视网膜血管内皮细胞迁徙,并能有效地降低视网膜毛细血管通透性,本研究结果显示治疗组患者DME较治疗前明显吸收,差异具有统计学意义;治疗后两组比较,OCT显示的各项指标均表明服用治疗组患者DME较未服用组明显吸收;两组患者治疗后矫正视力结果也显示治疗组较对照组高,差异具有统计学意义,说明非诺贝特可改善患者视力,这可能与非诺贝特能明显促进DME吸收有关,且本试验各项检测指标中,黄斑中心凹视网膜厚度下降最为明显。上述结果均说明治疗组方案明显优于对照组,即非诺贝特能有效地促进DME的吸收及改善其视力。综上所述,本试验治疗组DME患者治疗前后黄斑水肿明显吸收可能是非诺贝特的调脂及非调脂双重机制发挥的效果。

目前DME的治疗主要有激光治疗、药物治疗及手术治疗。这些方法或多或少的存在缺陷,且一般都是单个因素干预DR的进展或者单纯治疗DME,非诺贝特可全方位地干扰DR的发生发展,如调节异常血脂水平、抗炎、下调血管内皮生长因子的表达水平、抑制纤维增生及减少毛细血管通透性、稳定血-视网膜屏障等多效性,且用药简单。有研究发现非诺贝特可使糖尿病患者的肾病进展减少14%<sup>[19]</sup>,使糖尿病患者晚期的微血管截肢率减少37%<sup>[20]</sup>。因此非诺贝特在DME的应用可能是一个起点,一个平台甚至是一个进步。

参考文献

[1] 苏孟宁,崔秀荣,赵桂芝.糖尿病视网膜病变中黄斑水肿的临床研究[J].中华现代眼耳鼻喉科杂志,2006,3(6):540-541.  
[2] 周丹,魏文斌.糖尿病黄斑水肿的相干光断层扫描图像分类及临床诊断意义[J].中华眼科杂志,2008,44(1):86-88.  
[3] VILLARROEL M,GARCIA-RAMIREZ M,CORRALIZA L,HERNANDEZ C,SIMO R. Fenofibric acid prevents retinal pigment epithelium disruption induced by interleukin-1β by suppressing AMP activated protein kinase (AMPK) activation[J]. Diabetologia,2011,54(6):1543-1553.  
[4] VARET J,VINCENT L,MIRSHAHI P,PILLE JV,LEGRAND E,OPOLON P,et al. Fenofibrate inhibits angiogenesis in vitro and in vivo[J]. Cell Mol Life Sci,2003,60(4):810-819.  
[5] CHEUNG N,MITCHELL P,WONG TY. Diabetic retinopathy[J]. Lancet,2010,376(9735):124-136.  
[6] 李青.血脂变化与糖尿病性视网膜病变的关系[J].湖南医学高等专科学校学报,2001,3(2):6-8.  
[7] EL-ASRAR AM,AL-RUBEAN KA,AL-AMRO SA,KANGAVE D,MOHARRAM OA. Risk factors for diabetic retinopathy among Saudi diabetics[J]. Int Ophthalmol,1998-1999,22(3):155-161.

的易感性可能不足以致病或只产生微弱的作用,因此有必要进一步研究基因-基因、基因-环境间的交互作用在XFS发病中的作用。

综上所述,LOXL1 基因编码区多态性与新疆维吾尔族XFS的发生有相关性,而LOXL1 基因是通过何种机制导致了XFS的发生还有待进一步研究。

参考文献

[1] RITCH R, SCHLÖTZER-SCHREHARDT U, KONSTAS AG. Why is glaucoma associated with exfoliation syndrome[J]? *Prog Retin Eye Res*, 2003, 22(3): 253-275.

[2] 谢婷玉, 陈雪艺, 穆塔里甫·吾布力哈斯木. 新疆库车县老年维吾尔族农民剥脱综合征患病率流行病学调查[J]. *中华老年医学杂志*, 2008, 27(3): 229-230.

[3] RITCH R, SCHLÖTZER-SCHREHARDT U. Exfoliation syndrome[J]. *Surv Ophthalmol*, 2001, 45(4): 265-315.

[4] AUNG T, OZAKI M, MIZOGUCHI T, ALLINGHAM RR, LI Z, HARIPRIYA A, et al. A common variant mapping to CACNA1A is associated with susceptibility to exfoliation syndrome[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(4): 387-392.

[5] WHIGHAM BT, ALLINGHAM RR. Review: The role of LOXL1 in exfoliation syndrome/glaucoma[J]. *Saudi J Ophthalmol*, 2011, 25(4): 347-352.

[6] THORLEIFSSON G, MAGNUSSON KP, SULEM P, WALTERS GB, GUDBJARTSSON DF, STEFANSSON H, et al. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma[J]. *Science*, 2007, 317(5843): 1397-1400.

[7] CHEN L, JIA L, WANG N, TANG G, ZHANG C, FAN S, et al. Evaluation of LOXL1 polymorphisms in exfoliation syndrome in a Chinese population[J]. *Mol Vis*, 2009, 15: 2349-2357.

[8] TANG JZ, WANG XQ, MA HF, WANG B, WANG PF, PENG ZX. Association between polymorphisms in lysyl oxidase-like

1 and susceptibility to pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e90331.

[9] LEE KY, HO SL, THALAMUTHU A, VENKATRAMAN A, VENKATARAMAN D, PEK DC, et al. Association of LOXL1 polymorphisms with pseudoexfoliation in the Chinese[J]. *Mol Vis*, 2009, 15: 1120-1126.

[10] PARK DO Y, WON HH, CHO HK, KEE C. Evaluation of lysyl oxidase-like 1 gene polymorphisms in pseudoexfoliation syndrome in a Korean population[J]. *Mol Vis*, 2013, 19: 448-453.

[11] FUSE N, MIYAZAWA A, NAKAZAWA T, MENGKEGALE M, OTOMO T, NISHIDA K. Evaluation of LOXL1 polymorphisms in eyes with exfoliation glaucoma in Japanese[J]. *Mol Vis*, 2008, 14: 1338-1343.

[12] YOUNG AL, TANG WW, LAM DS. The prevalence of pseudoexfoliation syndrome in Chinese people[J]. *Br J Ophthalmol*, 2004, 88(2): 193-195.

[13] CHIRAS D, TZIKA K, KOKOTAS H, OLIVEIRA SC, GRIGORIADOU M, KASTANIA A, et al. Development of novel LOXL1 genotyping method and evaluation of LOXL1, APOE and MTHFR polymorphisms in exfoliation syndrome/glaucoma in a Greek population[J]. *Mol Vis*, 2013, 19: 1006-1016.

[14] MAYINU, CHEN XY. Evaluation of LOXL1 polymorphisms in exfoliation syndrome in the Uyghur population[J]. *Mol Vis*, 2011, 17: 1734-1744.

[15] CHALLA P. Genetics of pseudoexfoliation syndrome[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2009, 20(2): 88-91.

[16] SCHLÖTZER-SCHREHARDT U, VON DER MARK K, SAKAI LY, NAUMANN GO. Increased extracellular deposition of fibrillin-containing fibrils in pseudoexfoliation syndrome[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1997, 38(5): 970-984.

[17] 陈玲, 王宁利. 囊膜剥脱综合征的研究进展[J]. *中华眼科杂志*, 2010, 46(6): 572-576.

[18] 唐聰, 季青山. 剥脱综合征与 LOXL1 基因多态性相关性的 meta 分析[J]. *中国病理生理杂志*, 2014, 30(5): 914-922.

(上接第 138 页)

[8] JOUSSEN AM, MURATA T, TSUJIKAWA A, KIRCHOF B, BUESELL SE, ADAMIS AP, et al. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina[J]. *Am J Pathol*, 2001, 158(1): 147-152.

[9] JOUSSEN AM, POULAKI V, MITSIADES N, KIRCHHOF B, KOIZUMI K, DOHMEN S, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs prevent early diabetic retinopathy via TNF-alpha suppression[J]. *FASEB J*, 2002, 16(3): 438-440.

[10] 芬欧布瑞特, 庄稼英(编译). 调脂药在糖尿病视网膜病变防治中扮演的角色[J]. *糖尿病天地(临床刊)*, 2011, 5(10): 458-461.

[11] STAELS B, DALLONGEVILLE J, AUWERX J, SCHOONJANS K, LEITERSDORF E, FRUVHART JC, et al. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism[J]. *Circulation*, 1998, 98(19): 2088-2093.

[12] ARAKAWA R, TAMEHIRO N, NISHIMAKIMOGAMI T, UEDA K, YOKOYAMA S. Fenofibric acid, an active form of fenofibrate, increases apolipoprotein A-I-mediated high-density lipoprotein biogenesis by enhancing transcription of ATP-binding cassette transporter A1 gene in a liver X receptor-dependent manner[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(6): 1193-1197.

[13] 黄丽华, 陈素芳, 邵毅, 王华, 曾莉, 周芹, 裴重刚, 等. 非诺贝特治疗中心性浆液性脉络膜视网膜病变的临床研究[J]. *眼科新进展*, 2014, 34(4): 333-336.

[14] 陈素芳, 曾莉, 邵毅. 非诺贝特在糖尿病视网膜病变中的应用进展[J]. *眼科新进展*, 2014, 34(3): 283-285.

[15] 杨继玲, 邵毅, 裴重刚. 调脂药治疗糖尿病视网膜病变的研究进展[J]. *中华眼底病杂志*, 2014, 30(2): 216-219.

[16] INNOUE I, SHINO K, NOJI S, AWATA T, KATAYAMA S. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) in primary cultures of human vascular endothelial cells[J]. *Biochem Bioph Res Commun*, 1998, 246(2): 370-374.

[17] HU Y, CHEN Y, DING L, HE X, TAKAHASHI Y, GAO Y, et al. Pathogenic role of diabetes-induced PPAR- $\alpha$  down-regulation in microvascular dysfunction[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(38): 15401-15406.

[18] CHEN Y, HU Y, LIN M, JENKINS AJ, KEENCH AC, MOTT R, et al. Therapeutic effects of PPAR $\alpha$  agonists on diabetic retinopathy in type 1 diabetes models[J]. *Diabetes*, 2013, 62(1): 261-272.

[19] DAVIS TM, TING R, BEST JD, DONOGHOE MW, DRURY PL, SULLIVAN DR, et al. Fenofibrate intervention and event lowering in diabetes study investigators effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate intervention and event lowering in diabetes (FIELD) study[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(2): 280-290.

[20] RAJAMANI K, COLMAN PG, LIL P, BEST JD, VOYSEY M, DEMDEN MC, et al. FIELD study investigators effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2009, 373(9677): 1780-1788.