

【述评】

邵毅 周琼

AAO 在最新的 DR PPP 中将 DR 定义为:DR 是成年人视力损害的主要原因。虽然糖尿病患者血管病变发生之前神经感觉功能已有缺陷,但最常见的早期临床可见表现包括微动脉瘤形成和视网膜内出血。微血管损伤导致视网膜毛细血管无灌注、棉絮斑、出血增多、静脉异常以及视网膜内微血管异常。在此阶段,血管通透性增加可导致视网膜水肿增厚和(或)渗出,从而导致中心视力丧失。增殖期是由于小动脉和小静脉闭合,视盘、视网膜、虹膜和滤过角新生血管的继发性增生所致。这些新血管分别导致牵拉性视网膜脱离和新生血管性青光眼。在这一阶段,由于黄斑毛细血管无灌注或水肿、玻璃体出血、变形或牵拉性视网膜脱离,视力可

能丧失。

根据世界卫生组织的一份报告,2014年,18岁以上成年人的糖尿病患病率已达8.5%,而这一数字在20世纪80年代为4.7%。糖尿病及其相关并发症是世界范围内死亡的主要原因之一^[1]。在美国进行的一项研究中,40岁及以上的糖尿病成年人视网膜病变的患病率各州有28.5%(420万人);在世界范围内,患病率估计为34.6%(9300万人)。威胁视力的DR(vision threatening diabetic retinopathy, VT-DR)在美国的患病率是4.4%(70万人)。在世界范围内,该患病率估计为10.2%(2800万人)^[2]。假设DR患病率等同于糖尿病发病率,到2020年,预计DR患病人数将达600万,VTDR的患病人数将达134万。

2 DR的危险因素

AAO在最新的DR PPP中在原有认知的基础上通过汇总近些年的文献,对DR的危险因素进行了较为详细的整理。糖尿病的持续时间和高血糖的严重程度是视网膜病变发生的主要危险因素。高血压的强化治疗对减缓视网膜病变的进展还有待进一步研究^[3-4]。血脂的管理可能减少视网膜病变的进展^[5]。糖尿病病程是DR发生的主要危险因素^[6]。在威斯康星DR流行病学研究中,年龄 ≤ 30 岁的患者中,持续时间超过20a的糖尿病患者中50%患有增殖型DR(proliferative diabetic retinopathy, PDR),PDR是威胁视力最严重的一种疾病^[7]。一项针对拉美裔和墨西哥裔美国人的研究显示,持续时间超过15a的糖尿病患者中18%患有PDR,1型糖尿病和2型糖尿病患者患PDR的比例无显著性差异^[8-9]。血糖控制是DR发展的关键可改变的危险因素。注射胰岛素的2型糖尿病患者患DR概率要比不注射胰岛素低^[10]。一般认为,糖尿病的持续时间和高血糖的严重程度是视网膜病变发生的主要危险因素,但是如果一旦出现DR,糖尿病持续时间在预测视网膜病变从早期到晚期进展方面似乎不像血糖控制那么重要^[11-12]。在大多数患者中,建议将糖化血红蛋白降至7%或者更低,而在某些高危的患者中这一数值应低于6.5%^[12]。

3 DR的随访

DR的随访过程包括病史、定期眼科检查以及对未曾接受过DR或其他眼病治疗的患者的高质量视网膜照片进行筛查,以及定期随访。即使患者没有视力下降等眼部症状,其也有可能患有需要治疗的眼科疾病,也应被鼓励每年进行散瞳眼底检查。1型糖尿病患者应在被确诊5a后进行眼底评估,并且应每年随访^[6]。2型糖尿病患者在被确诊后即进行眼底评估,每年随访^[12]。妊娠糖尿病患者在妊娠早期进行眼底评估,没有严重视网膜病变和轻度或中度

非增殖型DR应每3~12个月随诊,严重非增殖型DR甚至更糟糕应在1~3个月随诊^[13]。

4 DR的诊断

对一名糖尿病患者的初步检查包括成人医学眼综合评估的所有检查^[14],包括既往史、体格检查、辅助检查等,特别注意与DR相关的方面。检眼镜、眼底照相、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)、荧光素眼底血管造影(fluorescence fundus angiography, FFA)仍是目前DR诊断的主要检查技术。除此之外,视网膜电图(electroretinogram, ERG)、光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)、超广角荧光素眼底血管造影(ultra-widefield fluorescein angiography, UWFA)也逐渐在临床应用。

4.1 既往史 初诊应考虑以下情况:血糖控制情况^[15-16]、糖尿病持续时间^[17]、是否用药,是否有肥胖、高血压^[6]、高血脂^[18],是否有神经疾病^[13]及妊娠病史^[6],是否有眼部病史(如创伤、其他眼疾,眼部注射、手术等,包括视网膜激光治疗及屈光手术)。

4.2 体格检查 包括视力、裂隙灯检查、眼压、房角镜检查,周边视网膜及玻璃体等检查。

4.3 辅助检查

4.3.1 眼底照相 眼底照相是一种可重复使用的检测DR的技术,眼底照相也可用于记录糖尿病的严重程度。

4.3.2 OCT检查 OCT为玻璃体视网膜界面、神经感觉视网膜和视网膜下间隙提供高分辨率成像。OCT可用于量化糖尿病黄斑水肿患者的视网膜厚度,监测黄斑水肿,识别玻璃体黄斑牵引力,以及检测其他形式的黄斑疾病^[19-20]。

4.3.3 FFA检查 FFA可以确定黄斑毛细血管无灌注,在中心凹甚至在整个黄斑区,作为对治疗无效的视力丧失的解释。FFA也可以发现未经治疗的视网膜毛细血管无灌注区域,这可以解释先前的散光激光手术后视网膜或视盘新生血管持续存在的原因。FFA仍然是一个有价值的工具,为诊断和治疗DR患者的医师提供了依据,但是眼科医师必须了解FFA过程的风险,因为严重的并发症可能会发生,包括死亡(20万人可能有1人发生)^[21],每个血管造影设备都应有一个紧急护理制定计划和明确的方案,将风险降到最低,并管理并发症。荧光素染料可以穿过胎盘进入胎儿循环^[22],但荧光素的有害影响染色对胎儿的影响还没有文献记载。

4.3.4 超声检查 超声检查是一种非常有价值的诊断工具,可以评估视网膜在玻璃体出血或其他介质混浊时的状态。B超检查可能有助于明确玻璃体视网膜牵拉的程度和严重程度,尤其是对糖尿病眼黄斑的牵拉。目前,在屈光介质透明的情况下,超声是OCT检测的辅助手段。

5 DR 的分类随访及相关治疗

目前,DR 治疗主要以视网膜激光光凝治疗、抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物治疗、激素治疗和手术治疗为主。但这些治疗方案均会产生一定的不良反应,单独或联合的治疗方法效果有限,因此迫切需要寻找潜在的治疗靶点,为 DR 治疗开发新的治疗策略。

5.1 抗 VEGF 治疗 在 PDR 中,视网膜或视神经新生血管的生长被认为是由于缺血时 VEGF 释放到玻璃体内所致。此外,VEGF 增加血管通透性,导致蛋白质沉积在间质中,从而促进血管生成和黄斑水肿^[23]。近年来,VEGF 在 DME 发病机制中的作用得到了广泛的认识,玻璃体内注射抗 VEGF 药物在提高视力、减轻黄斑水肿方面取得了很好的疗效,已成为 DME 的一线治疗方法^[24]。最近的研究表明,在保持治疗的同时,抗 VEGF 治疗 PDR 的效果可能优于全视网膜光凝(pan-retinal photocoagulation, PRP),但停用抗 VEGF 后的复发率尚不清楚。在不能进行 PRP 的玻璃体出血中,使用抗 VEGF 药物可以延迟或减少玻璃体切割术的需要^[25]。DR 临床研究网络第一共识也表明,无论是激光光凝还是延迟光凝,抗 VEGF 的效果都优于单独激光或激光联合曲安奈德^[26]。抗 VEGF 治疗是一种以贝伐单抗、雷尼珠单抗或阿柏西普治疗中心性黄斑水肿的有效疗法^[27]。一项为期 2 a 的研究显示,3 种药物在严重不良事件和视力改善方面无统计学差异,但在基础视力为 20/50 或更差的眼中,阿柏西普在第 1 年的视力改善优于贝伐单抗,在第 2 年,所有患者平均注射次数下降至第 1 年的一半左右^[28]。治疗医师应注意,在玻璃体内注射时,建议使用倍他定滴眼液和开睑器,不建议在玻璃体内注射之前或之后使用常规抗生素滴眼液^[29]。

5.2 激光光凝治疗 40 a 来,PRP 一直是 PDR 患者的标准治疗方案^[30]。PRP 是治疗早期 PDR 的有效方法之一^[31],DR 应用视网膜激光光凝,可延缓病情发展,但少部分局部激光光凝可导致视网膜下纤维化伴脉络膜新生血管形成,这种并发症可能与永久性中央视力丧失有关,包括黄斑水肿导致的中心视力丧失和广泛的视网膜内瘢痕引起的周边视野丧失^[25]。除脉络膜新生血管外,与视网膜下纤维化相关的最重要因素包括视网膜下硬渗出物的严重程度和激光光凝前血脂的升高^[32]。近年来引入了新的光凝方法——多点激光光凝。与常规激光相比,多点激光光凝导致的视网膜组织损伤和疼痛较少,患者舒适度更高^[33]。

5.3 玻璃体切割术 玻璃体切割术(pars plana vitrectomy, PPV)目的是切除混浊或血性玻璃体,解除纤维增殖膜对视网膜牵拉,从而使视网膜恢复解剖复位,同时也抑制玻璃体视网膜增殖的发生和发

展^[23]。另外有研究表明,玻璃体切割手术是治疗抗激光和(或)Tenon's 囊下类固醇注射治疗难治的糖尿病黄斑水肿的有效方法^[34]。

5.4 糖皮质激素治疗 糖皮质激素是一个很好的治疗选择,因为其具有抗炎、抗血管生成和稳定血-视网膜屏障的作用。虽然大多数疾病对糖皮质激素治疗有反应,但一些不良反应如白内障和眼压升高以及一些患者对激素抵抗等会限制其使用^[35]。一些研究评估了短期和长期玻璃体内给予糖皮质激素治疗糖尿病黄斑水肿及抗 VEGF 在 PDR 的治疗。玻璃体内注射曲安奈德在早期 4 个月内可降低视网膜的厚度,但在 24 个月后,那些接受聚焦/栅格激光治疗的患者将有更好的视力,并且更少发生白内障及高血压^[36]。抗 VEGF 联合糖皮质激素植入剂治疗难治性 DME 有一定的临床前景^[37]。

5.5 DR 治疗新靶点

5.5.1 SDF-1/CXCR4 通路 趋化因子即基质细胞衍生因子(stromal cell derived factor, SDF)-1 及其受体 CXCR4 的信号转导参与了多种细胞类型的增殖、存活和迁移^[38]。CXCR4 抑制后,炎症相关基因表达水平以及巨噬细胞浸润程度显著降低,周细胞缺乏诱导的内皮来源的 SDF-1 α 以自分泌或旁分泌的方式通过 CXCR4 加重炎症,从而导致巨噬细胞浸润和 BRB 的破坏。这些结果提示,SDF-1 α /CXCR4 信号通路可能是 DR 的潜在治疗靶点^[39]。SDF-1/CXCR4 通路可能通过提高细胞存活率来改善 DR^[40]。

5.5.2 分泌粒蛋白 III 分泌粒蛋白 III(secretogranin III, Scg3)是颗粒蛋白家族的成员,最近发现其是一种血管生成因子。在数以千计的定量内皮配体中,Scg3 与糖尿病小鼠视网膜的结合活性比最高,而与正常血管的背景结合活性最低^[41]。Scg3 中和单克隆抗体不仅可防止氧诱导视网膜病变小鼠的病理性视网膜新生血管生成,而且可减轻糖尿病小鼠的视网膜血管渗漏,具有较高的疗效和疾病选择性^[42]。Scg3 作为一种高度选择性血管生成因子的新作用,有望成为 DR 新的抗血管生成治疗的靶点^[43]。

5.5.3 周蛋白 视网膜缺血引起的视网膜新生血管仍然是引起视网膜缺血性疾病患者视力损害的主要原因之一,研究显示,周蛋白(Perostin)在人视网膜纤维(血管)膜(fiber vascular membrane, FVM)的基因表达谱中增加,在体外,阻断 Perostin 可以抑制玻璃体和转化生长因子- β 2 诱导的细胞迁移和黏附。Perostin 在血管内皮细胞、周细胞和 M2 巨噬细胞表达增加,通过整合素 α v β 3 促进 AKT 磷酸化,进而促进缺血诱导的视网膜新生血管。在体内,一种新的针对 Perostin 的单链 RNAi 试剂 NK0144 在不影响视网膜细胞活性的情况下对视网膜和脉络膜 FVM 的形成具有抑制作用。这一结果提示玻璃体内注射 Perostin 对于视网膜新生血管病变具有潜在的治疗作用^[44-45]。

5.5.4 视杆细胞 视杆细胞氧化应激是DR的主要因素^[46],缺氧可能与DR的发生和发展有关,再引起其他视网膜细胞的活动。光感受器是视网膜中代谢最活跃的细胞,视紫红质在亮处分解,在暗处又可重新合成。人在暗处视物时,实际上既有视紫红质的分解,又有它的合成。光线越暗,合成则越超过分解,视杆细胞对弱光敏感,与黄昏暗视觉有关,视杆感受器消耗最多的氧气用于暗适应。因此,短期小样本量研究表明,夜间戴上发光500~505 nm的遮光罩可以防止与视杆有关的暗适应,从而减少视网膜耗氧量,改善或防止DMO和DR的进展^[47]。

5.5.5 重组融合蛋白康柏西普 重组融合蛋白康柏西普是一种主要针对血管内皮生长因子的融合蛋白,属于VEGF的重组诱饵受体。其通过VEGF的同源受体阻断VEGF介导的信号转导,从而以类似的方式阻断VEGF的促炎、高渗透性和促血管生成作用,对VEGF-A的所有异构体、VEGF-B、VEGF-C以及胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)具有高亲和力。康柏西普促进了受体的二聚,二聚化受体与VEGF的结合是单体对应物的100倍,术前玻璃体内注射康柏西普可减少术中出血的机会,减少内凝血的使用,缩短手术时间,术后玻璃体内注射康柏西普对视力有所改善,有利于PDR的治疗^[48-50]。

5.5.6 PIGF PIGF是VEGF家族的一员,在病理性血管生成和炎症反应中起重要作用。PIGF与VEGF受体结合后,调节一系列不同于VEGF-A的血管细胞反应。在DR中的房水、玻璃体和(或)视网膜中发现了高水平的PIGF, Van Bergen等^[51]研究表明,PIGF的缺失或抑制可以减少新生血管、视网膜渗漏、炎症和胶质增生,而不影响血管的发育或引起神经元的变性。Saddala等^[52]研究表明,在敲除Akita糖尿病小鼠PIGF时,胰岛素抵抗所必需的蛋白质下调,抗氧化和神经保护蛋白上调,这说明了抗PIGF治疗DR的重要潜在机制,抗PIGF可能成为代替抗VEGF治疗新靶点。当然,这还需要大量的临床及实验研究证实。

6 非增殖型糖尿病视网膜病变

6.1 正常或轻微严重非增殖型DR 视网膜检查正常或罕见的微动脉瘤应每年复查1次^[42],因为在1a内,5%~10%的无视网膜病变患者会发展成DR。现有的视网膜病变也会以相似的比例恶化^[20]。

6.2 不伴黄斑水肿的轻中度NPDR 视网膜微动脉瘤患者,偶有斑点出血或硬渗出物应在6~12个月内复查,因为疾病进展很常见^[15]约有16%轻度视网膜病变(仅硬渗出物和微动脉瘤)的1型糖尿病患者者在4a内进展为增殖阶段^[31]。对于轻度非增殖型DR(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR),4a里发展为有临床意义黄斑水肿(clinically significant

macular edema, CSME)或无临床意义的黄斑水肿的概率约为12%,对于中度NDPR,有1型或2型糖尿病的患者概率将增加至23%,无临床意义的黄斑水肿的患者应3~4个月复查,因为其有可能发展为CSME^[9]。

6.3 伴CSME的轻中度NPDR 包含以下特点的被AAO研究小组定义为CSME。(1)视网膜增厚在黄斑中心500 μm;(2)在黄斑中心500 μm范围内或在黄斑中心500 μm范围内的视网膜增厚,与邻近的视网膜增厚有关(此标准不适用于成功治疗先前视网膜增厚后残留的硬渗出物);(3)一个或多个视网膜增厚区域一个或更大的视盘区域,增厚的任何部分都在离黄斑中心不到一个视盘直径的范围内。当邻近视网膜增厚,有硬性渗出的黄斑中心凹厚度在500 μm以内(这种标准不适用于成功治疗增厚的视网膜前膜后遗留的硬性渗出)。

当黄斑中心受累时,视力丧失的风险将增大。在激光治疗之前,FFA有助于协助诊断,FFA可以用于检测毛细血管水肿和病理扩大的黄斑中心凹,这一特征在治疗时可能有用^[53]。OCT既能检测微小的水肿,又能跟踪治疗后水肿过程。彩色眼底照相有助于记录视网膜形态。传统的CSME治疗方式为激光治疗。目前研究表明,在手术及时情况下玻璃体内注射抗VEGF治疗联合激光治疗效果要优于单一激光治疗,经随访,患者视力增加、黄斑中心凹厚度减少将优于单一激光治疗^[54]。

6.4 高危NPDR和非高危PDR 严重NPDR进展为PDR的风险很高,半数患有严重NPDR的患者将在1a内出现NDR,且15%的患者患有高危PDR。对于非常严重的NPDR患者,75%在1a内出现NDR,且45%的患者有高危PDR。因此,这些患者应在2~4个月复查。如果患者不能随访,或者需要进行白内障手术以及妊娠患者,早期可能需要视网膜激光光凝^[55]。对于高危NPDR和非高危PDR患者在发展为高危NDR之前,建议提前行PRP,特别是2型糖尿病患者,因为与直到发展为高危NDR才治疗的患者相比,早期治疗的患者其视力丧失或需要玻璃体切除的数量降低50%^[55]。对于严重的NPDR或非高危PDR,在对黄斑水肿的眼睛进行PRP治疗时,许多专家认为,在PRP前进行局灶性光凝或抗VEGF治疗更为可取。对于伴有黄斑水肿的高危NPDR或非高危PDR,应进行局灶性光凝或抗VEGF治疗,因为PRP可能会加重黄斑水肿,增加视力丧失概率。然而,当患者存在视网膜或玻璃体出血时,抗VEGF和PRP可以同时进行。

6.5 高危PDR 大多数高危PDR患者应尽快行PRP手术^[56],PRP可引起新生血管退化^[57]。目前最新研究证明抗VEGF治疗可以代替PRP^[58]。然而,很多人认为PRP仍然是PDR治疗的首选,对于能够定期随访的患者,可以考虑抗VEGF,还需进一步研

究来确定单独使用抗 VEGF 药物的长期影响,对于高危 PDR 伴 CSME,在早期治疗阶段应进行 PRP 联合抗 VEGF,然而荧光造影可指导局灶视网膜光凝,部分有玻璃体混浊伴新生血管或者纤维血管增生未经特殊治疗的患者应进行睫状体扁平部的玻璃体切除^[59]。

6.6 不适合激光光凝的高危 PDR 在一些严重玻璃体出血或视网膜前出血,可能不适合激光光凝术,在这种情况下可能需要玻璃体切除,玻璃体手术常用于黄斑威胁性牵拉性视网膜脱离(尤其是近期发病)、牵拉-裂孔性视网膜脱离联合、玻璃体出血妨碍 PRP 的患者。

DR PPP 中提出的上述分级管理和分类治疗以及最新治疗靶点有助于临床医师对 DR 患者进行更加合理地治疗和管理,探索出 DR 治疗最佳方案。

7 总结

DR 是糖尿病严重的并发症之一,作为眼科常见的致盲性眼病之一,对于目前临床医学仍是一个治疗难题。AAO 最新的 DR PPP 指南详细阐述了 DR 的治疗、预防及随访,同时突出了对患者的教育以及对基础疾病治疗的重要性。因此,早发现、早诊断、早治疗、早预防对于延缓疾病进展是必要的。目前,DR 治疗主要以 PRP 治疗、抗 VEGF 药物治疗、激素治疗和手术治疗为主。但这些治疗方案均会产生一定的不良反应,单独或联合的治疗方法效果有限。因此,迫切需要寻找潜在的治疗靶点,为 DR 治疗开发新的治疗策略。Scg3、SDF-1/CXCR4 通路、周蛋白、重组融合蛋白、胎盘生长因子等相关研究取得了较大的进展,但仍需更多基础研究和临床试验。相信随着科学技术和医学事业的发展,在不久的将来将会有新的方法和途径治疗 DR。

参考文献

- [1] LADDHA A P, KULKARNI Y A. Tannins and vascular complications of diabetes: an update [J]. *Phytomedicine*, 2018, 56: 229-245.
- [2] KLEIN B E. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy [J]. *Ophthalmic Epidemiol*, 2007, 14 (4): 179-183.
- [3] UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes; UKPDS 38 [J]. *BMJ*, 1998, 317 (7160): 703-713.
- [4] SNOW V, WEISS K B, MOTTUR-PILSON C. The evidence base for tight blood pressure control in the management of type 2 diabetes mellitus [J]. *Ann Intern Med*, 2003, 138 (7): 587-592.
- [5] LOPES-VIRELLA M F, BAKER N L, HUNT K J, LYONS T J, JENKINS A J, VIRELLA G. High concentrations of AGE-LDL and oxidized LDL incirculating immune complexes are associated with progression of retinopathy in type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35 (6): 1333-1340.
- [6] AMERICAN D A. Standards of medical care in diabetes--2013 [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36 Suppl 1: S11-66.
- [7] KLEIN R, KLEIN B E, MOSS S E, DAVIS M D, DEMETS D L. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years [J]. *Arch Ophthalmol*, 1984, 102 (4): 527-532.
- [8] VARMA R, TORRES M, PENA F, KLEIN R, AZEN S P. Prevalence of diabetic retinopathy in adult Latinos; the Los Angeles Latino eye study [J]. *Ophthalmology*, 2004, 111 (7): 1298-1306.
- [9] HIRAI F E, KNUDTSON M D, KLEIN B E, KLEIN R. Clinically significant macular edema and survival in type 1 and type 2 diabetes [J]. *Am J Ophthalmol*, 2008, 145 (4): 700-706.
- [10] Diabetes Prevention Program Research Group. The prevalence of retinopathy in impaired glucosetolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program [J]. *Diabet Med*, 2007, 24 (2): 137-144.
- [11] KILPATRICK E S, RIGBY A S, ATKIN S L, FRIER B M. Does severe hypoglycaemia influence microvascular complications in Type 1 diabetes? An analysis of the diabetes control and complications trial database [J]. *Diabet Med*, 2012, 29 (9): 1195-1198.
- [12] DAVIS M D, FISHER M R, GANGNON R E, BARTON F, AIELLO L M, CHEW E Y, et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss; early treatment diabetic retinopathy study report number 18 [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998, 39 (2): 233-252.
- [13] Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial [J]. *Diabetes Care*, 2000, 23 (8): 1084-1091.
- [14] American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Patterns Committee. Preferred practice pattern? Guidelines. Comprehensive adult medical eye evaluation [EB/OL]. San Francisco, CA: American academy of ophthalmology; 2010 [2019-01-20]. <http://www.aao.org/ppp>.
- [15] Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus; the Diabetes Control and Complications Trial [J]. *Arch Ophthalmol*, 1995, 113 (1): 36-51.
- [16] KLEIN R, KLEIN B E, MOSS S E, DAVIS M D, DEMETS D L. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy [J]. *JAMA*, 1988, 260 (19): 2864-2871.
- [17] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2008, 115 (9): 1447-1459.
- [18] CHEW E Y, KLEIN M L, FERRIS F L, REMALEY N A, MURPHY R P, CHANTRY K, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) report 22 [J]. *Arch Ophthalmol*, 1996, 114 (9): 1079-1084.
- [19] KAISER P K, RIEMANN C D, SEARS J E, LEWIS H. Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction [J]. *Am J Ophthalmol*, 2001, 131 (1): 44-49.
- [20] LIU H T, TANG J, DU Y P, SAADANE A, TONADE D, SAMUELS I, et al. Photoreceptor cells influence retinal vascular degeneration in mouse models of retinal degeneration and diabetes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57: 4272-4281.
- [21] YANNUZZI L A, ROHRER K T, TINDEL L J, SOBEL R S, COSTANZA M A, SHIELDS W, et al. Fluorescein angiography complication survey [J]. *Ophthalmology*, 1986, 93 (5): 611-617.
- [22] SUNNESS J S. The pregnant woman's eye [J]. *Surv Ophthalmol*, 1988, 32 (4): 219-238.
- [23] AREVALO J F. Intravitreal bevacizumab in diabetic retinopathy. Recommendations from the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES): The 2016 Knobloch Lecture [J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2018, 7 (1): 36-39.
- [24] CAI S, YANG Q, LI X, ZHANG Y. The efficacy and safety of aflibercept and conbercept in diabetic macular edema [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 3471-3483.
- [25] ZHAO Y, SINGH R P. The role of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) in the management of proliferative diabetic retinopathy [J]. *Drugs Context*, 2018, 7: 212532.
- [26] ELMAN M J, QIN H, AIELLO L P, BECK R W, BRESSLER N

- M, FERRIS F L, *et al.* Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment; three-year randomized trial results [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119 (11): 2312-2318.
- [27] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (13): 1193-1203.
- [28] WELLS J A, GLASSMAN A R, AYALA A R, JAMPOL L M, BRESSLER N M, BRESSLER S B, *et al.* Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema; two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123 (6): 1351-1359.
- [29] PARKE D W, COLEMAN A L, RICH W L, LUM F. Choosing Wisely: five ideas that physicians and patients can discuss [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120 (3): 443-444.
- [30] BANDELLO F, BRANCATO R, MENCHINI U, VIRGILI G, LANZETTA P, FERRARI E, *et al.* Light panretinal photocoagulation (LPRP) versus classic panretinal photocoagulation (CPRP) in proliferative diabetic retinopathy [J]. *Sem Ophthalmol*, 2001, 16 (1): 12-18.
- [31] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of diagnosed diabetes among American Indians/Alaskan Natives--United States 1996 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1998, 47 (42): 901-904.
- [32] LEWIS H, SCHACHAT A P, HAIMANN M H, HALLER J A, QUINLAN P, VON FRICKEN M A, *et al.* Choroidal neovascularization after laser photocoagulation for diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 1990, 97 (4): 503-510.
- [33] ÇELIKER H, ERDAĞI BULUT A, ŞAHİN Ö. Comparison of efficacy and side effects of multispot lasers and conventional lasers for diabetic retinopathy treatment [J]. *Turk J Ophthalmol*, 2017, 47: 34-41.
- [34] LU Z, WEN W, YAN G, LAN J, XIE L. The efficacy and safety of current treatments in diabetic macular edema: A Systematic Review and Network Meta-Analysis [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (7): e0159553.
- [35] WHITCUP S M, CIDLOWSKI J A, CSAKY K G, AMBATI J. Pharmacology of corticosteroids for diabetic macular edema [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59 (1): 1-12.
- [36] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema [J]. *Arch Ophthalmol*, 2009, 127 (3): 245-251.
- [37] DO D V, NGUYEN Q D, KHWAJA A A, CHANNA R, SEPAH Y J, SOPHIE R, *et al.* READ-2 Study Group. Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study: 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2013, 131 (2): 139-145.
- [38] DENG L, JIA J, YAO J, XU Z. Stromal cell-derived factor 1 (SDF-1) and its receptor CXCR4 improves diabetic retinopathy [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2019, [Epub ahead of print].
- [39] OMORI K, NAGATA N, KURATA K, FUKUSHIMA Y, SEKI-HACHI E, FUJII N, *et al.* Inhibition of stromal cell-derived factor-1 α /CXCR4 signaling restores the blood-retina barrier in pericyte-deficient mouse retinas [J]. *JCI Insight*, 2018, 3 (23): e120706.
- [40] PARK H J, LEE W Y, KIM J H, PARK C, SONG H. Expression patterns and role of SDF-1/CXCR4 axis in boar spermatogonial stem cells [J]. *Theriogenology*, 2018, 113: 221-228.
- [41] LI W, WEBSTER K A, LEBLANC M E, TIAN H. Secretogranin III: a diabetic retinopathy-selective angiogenic factor [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75: 635-647.
- [42] LEBLANC M E, WANG W W, JI Y L, TIAN H, LIU D, ZHANG X, *et al.* Secretogranin III as a novel target for the therapy of choroidal neovascularization [J]. *Exp Eye Res*, 2019, 181: 120-126.
- [43] LEBLANC M E, WANG W W, CHEN X P, CABEROY N B, GUO F, SHEN C, *et al.* Secretogranin III as a disease-associated ligand for antiangiogenic therapy of diabetic retinopathy [J]. *J Exp Med*, 2017, 214: 1029-1047.
- [44] YOSHIDA S, NAKAMA T, ISHIKAWA K, NAKAO S, SONODA K H, ISHIBASHI T. Periostin in vitreoretinal diseases [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74: 4329-4337.
- [45] NAKAMA T, YOSHIDA S, ISHIKAWA K, KUBO Y, KOBAYASHI Y, ZHOU Y, *et al.* Therapeutic effect of novel single-stranded RNAi agent targeting periostin in eyes with retinal neovascularization [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, 6: 279-289.
- [46] BERKOWITZ BA, BISSIG D, ROBERTS R. MRI of rod cell compartment-specific function in disease and treatment *in vivo* [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2016, 51: 90-106.
- [47] ARDEN G B, JYOTHI S, HOGG C H, LEE YF, SIVAPRASAD S. Regression of early diabetic macular oedema is associated with prevention of dark adaptation [J]. *Eye*, 2011, 25 (12): 1546.
- [48] REN X J, BU S C, ZHANG X M, JIANG Y, TAN L, ZHANG H, *et al.* Safety and efficacy of intravitreal conbercept injection after vitrectomy for the treatment of proliferative diabetic retinopathy [J]. *Eye (Lond)*, 2019, [Epub ahead of print].
- [49] ZHANG X, WU C, ZHOU LJ, DAI RP. Observation of optic disc neovascularization using OCT angiography in proliferative diabetic retinopathy after intravitreal conbercept injections [J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 3972.
- [50] MAO J B, WU H F, CHEN Y Q, ZHAO S X, TAO J W, ZHANG Y, *et al.* Effect of intravitreal conbercept treatment before vitrectomy in proliferative diabetic retinopathy [J]. *Int J Ophthalmol*, 2018, 11: 1217-1221.
- [51] VAN BERGEN T, JONCKX B, HOLLANDERS K, SJNAVE D, VAN DE VELDE S, VANDEWALLE E, *et al.* Inhibition of placental growth factor improves surgical outcome of glaucoma surgery [J]. *J Cell Mol Med*, 2013, 17 (12): 1632-1643.
- [52] SADDALA M S, LENNIKOV A, GRAB D J, LIU GS, TANG S, HUANG H. Proteomics reveals ablation of PIGF increases antioxidant and neuroprotective proteins in the diabetic mouse retina [J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 16728.
- [53] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline; ETDRS report number 19 [J]. *Arch Ophthalmol*, 1995, 113 (9): 1144-1155.
- [54] ELMAN M J, BRESSLER N M, QIN H, BECK R W, FERRIS F L, FRIEDMAN S M, *et al.* Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2011, 118 (4): 609-614.
- [55] FERRIS F. Early photocoagulation in patients with either type I or type II diabetes [J]. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1996, 94: 505-537.
- [56] Diabetic Retinopathy Study Research Group. Four risk factors for severe visual loss in diabetic retinopathy: the third report from the Diabetic Retinopathy Study [J]. *Arch Ophthalmol*, 1979, 97 (4): 654-655.
- [57] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Techniques for scatter and local photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 3 [J]. *Int Ophthalmol Clin*, 1987, 27 (4): 254-264.
- [58] OLSEN T W. Anti-VEGF pharmacotherapy as an alternative to panretinal laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy [J]. *JAMA*, 2015, 314 (20): 2135-2136.
- [59] Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision; results of a randomized trial--Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 3 [J]. *Ophthalmology*, 1988, 95 (10): 1307-1320.