

糖尿病黄斑水肿的危险因素和药物治疗现状

蔡 蕾,徐国兴

基金项目:国家自然科学基金(No. 81271026);福建省创新平台基金(No. 2010Y2003)
作者单位:(350001)中国福建省福州市,福建医科大学附属第一医院 福建省眼科研究所
作者简介:蔡蕾,硕士研究生,研究方向:晶状体与视网膜病。
通讯作者:徐国兴,男,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:晶状体与视网膜病。fjmuxgx@163.com
收稿日期:2014-05-25 **修回日期:**2015-01-15

Risk factors and the current pharmacotherapy situation of diabetic macular edema

Lei Cai, Guo-Xing Xu

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81271026); Innovative Platform Foundation of Fujian Province, China (No. 2010Y2003)
Fujian Institute of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Correspondence to: Guo-Xing Xu, Fujian Institute of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China. zjfmuxgx@163.com
Received: 2014-05-25 Accepted: 2015-01-15

Abstract

• Diabetic retinopathy (DR) due to disturbance of carbohydrate metabolism is the most serious ocular complication in patients with diabetic disease, and diabetic macular edema (DME) is one of the main causes of vision loss. It is considered that many factors are involved in DME pathological process. DME is defined as an abnormal thickening of the macular associated with the accumulation of excess fluid in the extracellular space of the neurosensory retina. Nowadays, the main treatment methods of DME include pharmacotherapy, laser photocoagulation and surgery. Inflammatory components within the vascular tissue play an important role in the development of DME, so drug therapy is an important method for DME. In this review, we summarized the risk factors and the current pharmacotherapy situation of DME.

• **KEYWORDS:** risk factors; diabetic macular edema; pharmacotherapy

Citation: Cai L, Xu GX. Risk factors and the current pharmacotherapy situation of diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(2):228-232

摘要

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病患者糖代谢异常造成的不可逆的严重眼部并发症,而黄斑水肿是导致DR患者视力下降的主要原因之一。目前认为是由多种因素参与的一个复杂的病理过程,与视网膜内外屏障破坏有关,导致了黄斑区的异常增厚水肿。目前主要的治疗方法有激光光凝、药物治疗及手术。由于炎症介质是引起糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)的重要因素,因此药物治疗是DME主要的治疗措施之一。本文就DME的相关危险因素和药物治疗的现状进行综述。

关键词:危险因素;糖尿病黄斑水肿;药物治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.2.11

引用:蔡蕾,徐国兴. 糖尿病黄斑水肿的危险因素和药物治疗现状. 国际眼科杂志 2015;15(2):228-232

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病最常见的慢性微血管并发症之一,是糖尿病患者糖代谢异常导致视网膜微血管病变,视网膜毛细血管周细胞坏死,内皮细胞变薄,致内屏障功能受损,血管内的成分由管内渗出到组织中,从而形成视网膜病变和功能障碍^[1],可同时累及周边视网膜和黄斑。而累及后极部黄斑区的长期水肿导致的糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是DR患者视力下降的主要原因之一。由于社会经济条件改善,居民的寿命显著延长,我国糖尿病患病率逐年增加,DME也呈逐年增多的趋势。王宁等^[2]在中国上海一地区进行的一项流行病学调查研究中发现,DR患者的黄斑水肿发病率约37.1%。2002年16国有关学者^[3]拟定了DME的分级标准,分轻、中、重度三级。轻度DME指远离黄斑中心的后极部视网膜增厚和硬性渗出;中度DME指视网膜增厚和硬性渗出接近黄斑但未涉及黄斑中心;重度DME指视网膜增厚和硬性渗出累及黄斑中心。目前认为血糖、病程、血压和血脂等多因素参与了DME的发生与发展。

目前DME的主要治疗方法有:(1)激光光凝:激光光凝是治疗DME的有效方法之一,但其主要作用在于延缓DME的发展,阻止视力进一步减退^[4],甚至可加重黄斑水肿,因此激光治疗不能单独用于DME的治疗^[5]。(2)手术治疗:玻璃体切割术为玻璃体长期积血不吸收、牵拉性视网膜脱离等的有效方法之一,但其操作难度大,存在风险,甚至可能再次损伤黄斑区感光细胞^[6]。近年来,药物

治疗成为治疗 DME 的研究热点,本文就 DME 的相关危险因素和药物治疗的现状综述如下。

1 危险因素

1.1 血糖 多项研究显示,高血糖是 DME 的独立危险因素。长期的高血糖可引起自由基、糖代谢产物和有毒物质的积累,使 VEGF、蛋白激酶 C(PKC)、前列腺素、细胞因子和其他血管活性因子异常表达,导致蛋白质、脂类和核酸联合作用,从而损害血管内皮细胞和血-视网膜屏障的结构和功能,血管通透性增加,血液成分由管内渗出在黄斑区聚集^[7]。根据美国糖尿病控制和并发症临床试验(diabetic control and complications trial, DCCT)的研究显示,稳定的血糖控制减少了糖尿病患者 22.1% 的 DME 患病率^[8]。英国前瞻性糖尿病研究(UKPADS)提供的研究资料说明,糖化血红蛋白(HbA1c)每减低 1%,微血管并发症降低 35% 的危险性^[9]。国外 Jew 等^[10]对 150 例非增殖性 DR 黄斑水肿患者展开的一项调查研究显示,HbA1c 和血清总胆固醇与 DME 的发生发展呈正相关,HbA1c 与总胆固醇是 DME 最重要的两个相关危险因素。

1.2 病程 国内外多项流行病学调查显示,糖尿病病程与 DME 的发生发展呈显著的正相关。Asensio-Sanchez 等^[11]对 1995/2008 年 208 例有临床意义的黄斑水肿(clinically significant macular edema, CSME)患眼进行回顾性分析发现,无论为 1 型或 2 型糖尿病,长病程是最重要的一项引起 DME 的危险因素。国外一项大规模的为期 4a 的调查研究显示,长病程的年轻糖尿病患者 DR 的发病率高于短病程的老年糖尿病患者,且病程越长,黄斑水肿的发病率越高,差异有统计学意义($P=0.004$)。国内一项对 359 例糖尿病患者进行的回顾性研究,通过多因素 Logistic 回归分析也发现,病程 10a 以上患者 DME 患病率是 5a 以下病程者的 1.55 倍^[12]。

1.3 血压 许多研究证实,高血压是 DME 的一项相关系数高的危险因素。高血压可损害血管内皮细胞,导致视网膜组织结构的变化和微血管障碍。高血压可增加视网膜血管的灌注压,引起已受损的视网膜微血管通透性增加,导致视网膜出血和 DME 的发生^[13]。视网膜微血管通透性增加使血液渗出,视网膜组织水肿,水肿的肿胀压力可压迫周围组织血管,引起血管阻塞或闭塞,导致视网膜缺氧缺血,加重 DME 的发展^[14]。Lopes de Faria 等^[15]在 160 例 DR 患者进行的一项弥漫性黄斑水肿相关的系统性和眼部因素的回顾性研究中发现,高血压病例组的 DME 患病风险比对照组高出 3.2 倍。在另一项前瞻性研究中,Aroca 等^[16]对 93 例糖尿病患者进行了 4a 研究发现,无论为弥漫性黄斑水肿、局限性黄斑水肿或无黄斑水肿型 DR,高舒张压是一项有意义的流行病学危险因素。

1.4 血脂 长期的血脂异常能通过多种方式影响全身及视网膜的血管系统。国内外多项流行病学调查显示,血脂是 DME 的独立危险因素。但脂质损伤视网膜血管的确切病理机制在国际上尚无定论。可能的机制为脂质沉积引起的动脉粥样硬化斑块可使视网膜血管阻塞或闭塞,视网膜组织缺血缺氧。血脂异常增加了细胞因子、VEGF 的表

达,引起局部炎症反应,导致视网膜血管内皮功能障碍^[17],血-视网膜屏障受损,最终引发血管通透性的增加和 DME。DME 和 DR 的危险因素有很多相同点,但是血脂异常与 DME 的相关性可能更密切^[18]。国外 Benarous 等^[19]评估了 500 例糖尿病患者血脂与 DR, DME 和黄斑厚度的关系,结果表明血脂与 DR 及黄斑厚度无明显相关性,而与 CSME 呈显著的正相关。

1.5 其他危险因素 国内外一些调查研究^[17,18]显示,尿微白蛋白、尿素氮、血浆同型半胱氨酸、贫血、睡眠呼吸暂停、吸烟也可能是 DME 的相关危险因素。

2 药物治疗

2.1 VEGF 抑制剂 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在 DME 的发病过程中发挥着重要的作用。早期两项动物模型研究显示,对大鼠眼球内注入 VEGF 可破坏血-视网膜屏障^[20],猴子眼球内持续高水平的 VEGF 可引起黄斑水肿的发生^[21]。DME 的严重程度与患者玻璃体内 VEGF 的表达水平呈正相关^[22]。近年来,许多研究^[23,24]显示,VEGF 表达上调可促进多种炎症因子表达,增加视网膜毛细血管通透性,破坏视网膜内外屏障,血管内的成分渗出,导致了视网膜水肿和 DME 的发生发展。许多国内外的临床研究表明,口服非选择性的 VEGF 受体阻滞剂可降低 DME 的发生与发展。抗 VEGF 药物已成为临床治疗 DME 的热点。目前应用于临床的抗 VEGF 药物有三种, Pegaptanib 应用最早, Ranibizumab 和 Bevacizumab 使用最广泛。重组可溶性 VEGF 受体类蛋白(VEGF-Trap)及重组人 VEGF 受体-抗体融合蛋白(KH902)等新型抗 VEGF 药物也进入了临床研究。

2.1.1 Pegaptanib Pegaptanib, 商品名 Macugen, 2004 年美国 FDA 批准其用于治疗年龄相关性黄斑变性,也是第一种用于 DME 治疗的抗 VEGF 药物。Pegaptanib 是一种合成的含 28 个核苷酸的抗-VEGF 适体,可拮抗 VEGF 最主要的同分异构体 VEGF-165。Sultan 等^[25]进行了一项为期 2a 的随机双盲实验研究发现,Pegaptanib 玻璃体腔注射可明显提高 DME 患者的视力,且安全性评估显示患者耐受性良好,实验组与对照组的不良反应、副作用无明显差异。但 Pegaptanib 生产成本低,价格昂贵,在我国尚不能被广泛应用。

2.1.2 Ranibizumab Ranibizumab, 商品名为 Lucentis, 已被 FDA 批准用于治疗湿性 AMD 和 DME。Ranibizumab 是一个重组人源化单克隆抗体片段,与 VEGF 具有高度亲和力,其亲和力约为 Bevacizumab 的 5~10 倍。在血管内皮细胞表面与有活性的 VEGF-A 所有亚型结合部位结合,阻碍 VEGF-A 与其受体(VEGFR-1 和 VEGFR-2)结合,从而抑制血管内皮细胞增殖、血液渗出和新生血管形成^[26]。多项 II 期及 III 期临床试验表明,与单纯激光治疗相比,1~2a 的单纯 Ranibizumab 玻璃体腔注射治疗或 Ranibizumab 联合激光光凝治疗可明显提高 DME 患者的最佳矫正视力和缓解黄斑中心的水肿程度^[27,28]。耐受性临床试验的数据显示,单纯 Ranibizumab 或联合激光治疗并未增加眼部及全身副反应的风险^[29,30]。

2.1.3 Bevacizumab Bevacizumab,商品名为 Avastin,最初被FDA批准用于湿性AMD及结直肠癌、肺癌、乳腺癌等肿瘤的治疗。目前越来越多研究结果证实,Bevacizumab对DME也有显著的疗效。Bevacizumab是小鼠源性的VEGF-A单克隆抗体,可结合并抑制VEGF所有的同分异构体及它们的活性降解产物的生物学活性,从而抑制新生血管生成并降低视网膜血管通透性。Michaelides等^[31]进行了一项为期1a的前瞻性研究,对80例DME患者随机进行玻璃体腔注射(intravitreal bevacizumab,IVB)Bevacizumab或单纯激光治疗,结果显示前者减轻水肿及提高视力的效果更佳。但近年来也有相关报道^[32,33]显示,IVB可能影响黄斑区血流灌注,引起黄斑区缺血,并导致急性视力损害等不良反应。故在广泛临床应用之前,还需大型的临床试验对IVB的安全性进行详细的评估,并与其他治疗方法的疗效进行比较。

2.1.4 VEGF-Trap VEGF-Trap,也称Aflibercept,为Regeneron公司新研制的一种融合蛋白,由人VEGFR1段和VEGFR2与人IgG Fc段相融合而成,亲和力高,与VEGF结合紧密,可结合所有VEGF-A亚型。Do等^[34]进行的一项包含221例明显累及黄斑中心凹的DME患者的多中心随机双盲试验表明,与单纯激光治疗相比,玻璃体腔注射VEGF-Trap的疗效具有统计学意义,对视力的改善有临床意义,眼部副作用与其他抗VEGF药物相比无明显差异,患者耐受性良好。近期Regeneron公司已向欧洲药品管理局提出市场化申请。

2.1.5 新型抗血管生成因子 MP0112是一种锚蛋白重复序列蛋白,与VEGF有高度亲和性,研究显示可一定程度上减少DME患者的黄斑区水肿并提高其视力,已进入II期临床试验^[35]。KH902为一种可结合所有VEGF-A亚型的融合蛋白,是一种潜在的抑制新生血管生成的药物,可能对DR等新生血管性疾病有良好疗效^[36]。JSM6427为德国生物制药公司研发的一种整合素 $\alpha 5\beta 1$ 抑制分子,可应用于缺氧引起的新生血管疾病,已进入I期临床实验^[37]。

2.2 糖皮质激素 曲安奈德(Triamcinolone acetonide,TA)是一种人工合成的糖皮质激素,具有强抗炎作用,减轻视网膜组织细胞的免疫反应,增加血管内皮细胞间紧密连接蛋白的水平^[38],抑制VEGF的作用,从而减少血液渗出、抑制新生血管形成^[39],可迅速起效提高视力及缓解黄斑区水肿,已被美国批准用于治疗DME。2001年Jonas等^[40]第一次报道应用TA治疗难治性DME有效。许多临床研究报道IVTA后3mo疗效最佳,然而6mo后视力有回降倾向。Thein等^[41]对IVTA的弥漫性DME患者进行了1a的随访观察发现,注射后3mo治疗组视力提高了 4.7 ± 11.7 个字母,对照组视力提高了 0.2 ± 11.4 个字母,两组视力提高有统计学差异,然而1a以后无明显差异,但对黄斑区视网膜厚度的降低作用持续1a后仍有统计学意义。多项研究数据显示,IVTA可引起一些眼部不良反应,如眼压升高^[42]、视力回退、水肿复发、继发性开角型青光眼^[43]、眼内炎、玻璃体积血、视网膜脱离等。Kreissig等^[44]的研

究显示,IVTA可升高眼压,但可用药物有效控制。为了减少IVTA操作不良或重复注射引起的不良反应,国内外已开始寻找及研究多种新型的给药方式或新型的玻璃体注射装置。后眼球筋膜下注射曲安奈德(posterior sub-tenon injection of triamcinolone acetonide,PSTA)已被多项研究证实安全有效^[45],Choi等^[46]的前瞻性研究发现,与IVTA相比,后眼球筋膜下注射TA治疗弥漫性DME可降低眼压升高的风险,可能成为TA给药的一种良好方式。TA眼球周注射(peribulbar injection of triamcinolone acetonide,IPTA)经巩膜渗透和血液吸收两条途径在眼内达到有效的浓度,但在国内外的报道^[47,48]有一些争议,尚需更多的临床试验评估IPTA的安全性和有效性。缓释型玻璃体腔内植入物是一种新型的眼内给药途径,如博士伦公司的Envision TD植入物和Oculex公司的地塞米松缓释系统,类型多样化,但目前尚无研究报道其对DME的疗效及安全性。

2.3 蛋白激酶C抑制剂 蛋白激酶C(protein kinase C,PKC)是一种可参与多种生长因子、细胞因子反应的信号转导分子,含十二种亚型,其中主要是PKC β 和 δ 。大量数据表明,PKC β 在DME的发展过程中起重要作用,可在高血糖环境中被激活,调节血管内皮细胞通透性,上调VEGF的表达和促进VEGF的促血管生成作用^[49]。抑制PKC β 及其他PKC亚型可抑制DME的视网膜高渗透率、缺血及新生血管的形成^[50]。

蛋白激酶C抑制剂LY333531(Ruboxistaurin,RBX)是PKC $\beta 1, \beta 2$ 特异性抑制剂,RBX对DME的疗效尚存争议。一项对686例DME患者进行的多中心性的随机双盲临床试验^[51]发现,蛋白激酶C抑制剂LY333531(Ruboxistaurin,RBX)可有效阻止DME患者视力损害的发展,但不能延缓视网膜病变的发展。PKC412是一种非特异性激酶抑制剂。Campochiaro进行的PKC412安全性和有效性分析表明,口服100mg/d或更高剂量可有效缓解DME黄斑水肿,并可显著提高患者的视力,但具有肝毒性等副作用^[52]。可见在临床广泛应用之前,尚需更多的临床试验来确定蛋白激酶C抑制剂的疗效及安全性。

2.4 其他药物

2.4.1 碳酸酐酶抑制剂 在一项动物试验中发现,碳酸酐酶(carbonic anhydrase-1,CA-1)可影响视网膜血管的通透性,并引起液体渗出^[53]。国内外许多报道显示,碳酸酐酶抑制剂可缓解DME的黄斑囊样水肿,提高视力。

2.4.2 肿瘤坏死因子拮抗剂 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)- α 是一种促炎因子,可加重炎症反应,破坏视网膜内外屏障,增加视网膜血管的渗出。Sfikalis等^[54]的研究表明,静脉注射抗TNF- α 的英夫利昔单抗在DME的治疗中有一定的疗效。

2.5 中药 国内许多报道我国的中医中药对DME也有一定的疗效。中药以益气养阴、温阳利水为主,达到缓解黄斑水肿的作用。报道的相关中医中药有加味密蒙花方、参苓白术散合四物汤、桃红四物汤等。但中药疗程长,尚无大样本的临床试验,仍需进一步开展相关研究。

2.6 全身用药 DME 是代谢性疾病 DM 在眼部的表现,在治疗眼部病变的同时也应重视全身疾病的治疗。文中已综述血糖、血压和血脂等是 DME 的发生与发展重要危险因素。且临床实践证实,长期稳定血糖^[55]、血压^[56]及血脂的水平^[57]可以降低 DME 黄斑水肿的发展。因此患者应该努力实现糖化血红蛋白、血压以及血脂的最佳水平。

3 展望

综合近年来的研究,DME 患者应严格控制长病程、高血糖、高血压、高血脂等 DME 独立危险因素,早发现、早治疗有助于预防及延缓 DME 的发展。药物治疗方面,尤其是抗 VEGF 和 IVTA 等治疗已在临床上运用,且有良好的疗效。但新型给药方式及 PKC 抑制剂等的疗效及安全性仍需更多的临床研究观察,且多种方法联合治疗将是未来治疗 DME 的主要趋势。

参考文献

- 葛坚. 眼科学. 北京:人民卫生出版社 2011;305
- 王宁,许迅,邹海东,等. 上海北新泾社区 2 型糖尿病患者黄斑水肿患病情况调查. 中华眼科杂志 2007;43(7):626-630
- 张顺华. 糖尿病视网膜病变和糖尿病性黄斑水肿的严重程度分级. 中华医学信息导报 2004;19(5):10-11
- Blumenkranz MS. Optimal current and future treatments for diabetic macular oedema. *Eye (Lond)* 2010;24(3):428-434
- Strom C, Sander B, Klemp K, et al. Effect of ruboxistaurin on blood-retinal barrier permeability in relation to severity of leakage in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(10):3855-3858
- Ikogawa H, Yoneda M, Iwaki M, et al. Chemical toxicity of indocyanine green damages retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(7):2531-2539
- Romero-Aroca P. Managing diabetic macular edema: the leading cause of diabetes blindness. *World J Diabetes* 2011;2(6):98-104
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology* 1995;102(4):647-661
- Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001;44(2):156-163
- Jew OM, Peyman M, Chen TC, et al. Risk factors for clinically significant macular edema in a multi-ethnics population with type 2 diabetes. *Int J Ophthalmol* 2012;5(4):499-504
- Asensio-Sanchez VM, Gomez-Ramirez V, Morales-Gomez I, et al. Clinically significant diabetic macular edema: systemic risk factors. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2008;83(3):173-176
- 周从容,饶小胖,尹成玉,等. 影响 2 型糖尿病患者黄斑水肿的全身相关危险因素分析. 中华眼底病杂志 2007;23(4):286-287
- Haefliger IO, Meyer P, Flammer J, et al. The vascular endothelium as a regulator of the ocular circulation: a new concept in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 1994;39(2):123-132
- Sakata K, Funatsu H, Harino S, et al. Relationship between macular microcirculation and progression of diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006;113(8):1385-1391
- Lopes de Faria JM, Jalko AE, Trempe CL, et al. Diabetic macular edema: risk factors and concomitants. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77(2):170-175
- Aroca PR, Salvat M, Fernandez J, et al. Risk factors for diffuse and

- focal macular edema. *J Diabetes Complications* 2004;18(4):211-215
- 徐国兴. 眼科学基础. 北京:高等教育出版社 2014:243-254
- Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Diab Rep* 2012;12(4):346-354
- Benarous R, Sasongko MB, Qureshi S, et al. Differential association of serum lipids with diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(10):7464-7469
- Derevjanik NL, Vinore SA, Xiao WH, et al. Quantitative assessment of the integrity of the blood-retinal barrier in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(7):2462-2467
- Ozaki H, Hayashi H, Vinore SA, et al. Intravitreal sustained release of VEGF causes retinal neovascularization in rabbits and breakdown of the blood-retinal barrier in rabbits and primates. *Exp Eye Res* 1997;64(4):505-517
- Funatsu H, Noma H, Mimura T, et al. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009;116(1):73-79
- Antcliff RJ, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin Ophthalmol* 1999;14(4):223-232
- Funatsu H, Yamashita H, Sakata K, et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112(5):806-816
- Sultan MB, Zhou D, Loftus J, et al. A phase 2/3, multicenter, randomized, double-masked, 2-year trial of pegaptanib sodium for the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118(6):1107-1118
- Ferrara N, Damico L, Shams N, et al. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26(8):859-870
- Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, et al. Primary end point (six months) results of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2009;116(11):2175-2181
- Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118(4):615-625
- Evoy KE, Abel SR. Ranibizumab: the first vascular endothelial growth factor inhibitor approved for the treatment of diabetic macular edema. *Ann Pharmacother* 2013;47(6):811-818
- Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010;33(11):2399-2405
- Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology* 2010;117(6):1078-1086
- Nakamura Y, Takeda N, Tatsumi T. Macular ischemia following intravitreal bevacizumab therapy for diabetic macular edema. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 2012;116(2):108-113
- Chen E, Hsu J, Park CH. Acute visual acuity loss following intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2009;40(1):68-70
- Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, et al. The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic

- macular edema. *Ophthalmology* 2011;118(9):1819-1826
- 35 Campochiaro PA, Channa R, Berger BB, et al. Treatment of diabetic macular edema with a designed ankyrin repeat protein that binds vascular endothelial growth factor; a phase I/II study. *Am J Ophthalmol* 2013;155(4):697-704
- 36 Chen X, Li J, Li M, et al. KH902 suppresses high glucose-induced migration and sprouting of human retinal endothelial cells by blocking VEGF and PlGF. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(3):224-233
- 37 Maier AK, Kociok N, Zahn G, et al. Modulation of hypoxia-induced neovascularization by JSM6427, an integrin alpha5beta1 inhibiting molecule. *Curr Eye Res* 2007;32(9):801-812
- 38 Sears JE, Hoppe G. Triamcinolone acetonide destabilizes VEGF mRNA in muller cells under continuous cobalt stimulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(11):4336-4341
- 39 Gardner TW, Antonetti DA, Barber AJ, et al. Diabetic retinopathy; more than meets the eye. *Surv Ophthalmol* 2002;47(2):S253-262
- 40 Jonas JB, Sofker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001;132(3):425-427
- 41 Thein R, Pollack A, Bukelman A, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema - one year follow-up. *Harefuah* 2005;144(11):759-762,824
- 42 Rezende MP, Dias AF, Oshima A, et al. Study of visual acuity and intraocular pressure in the treatment of macular diabetic edema with intravitreal triamcinolone. *Arq Bras Oftalmol* 2010;73(2):129-134
- 43 Chun DW, Heier JS, Topping TM, et al. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006;113(10):1706-1712
- 44 Kreissig I, Degenring RF, Jonas JB. Diffuse diabetic macular edema. Intraocular pressure after intravitreal triamcinolone acetonide. *Ophthalmologie* 2005;102(2):153-157
- 45 Wada M, Ogata N, Minamino K, et al. Trans-Tenon's retrobulbar injection of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Jpn J Ophthalmol* 2005;49(6):509-515
- 46 Choi YJ, Oh IK, Oh JR, et al. Intravitreal versus posterior subtenon injection of triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. *Korean J Ophthalmol* 2006;20(4):205-209
- 47 Chew EY, Glassman AR, Beck RW, et al. Ocular side effects associated with peribulbar injections of triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. *Retina* 2011;31(2):284-289
- 48 刘豫,许雪亮,唐仁泓,等. 曲安奈德不同给药方式联合光凝对糖尿病性黄斑水肿的疗效观察. *眼视光学杂志* 2009;11(3):199-202
- 49 Xu X, Zhu Q, Xia X, et al. Blood-retinal barrier breakdown induced by activation of protein kinase C via vascular endothelial growth factor in streptozotocin-induced diabetic rats. *Curr Eye Res* 2004;28(4):251-256
- 50 Suzuma K, Takahara N, Suzuma I. Characterization of protein kinase C beta isoform's action on retinoblastoma protein phosphorylation, vascular endothelial growth factor-induced endothelial cell proliferation, and retinal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(2):721-726
- 51 PKC-DMES Study Group. Effect of ruboxistaurin in patients with diabetic macular edema; thirty-month results of the randomized PKC-DMES clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2007;125(3):318-324
- 52 Campochiaro PA, C99-PKC412-003 Study Group. Reduction of diabetic macular edema by oral administration of the kinase inhibitor PKC412. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(3):922-931
- 53 Gao BB, Clermont A, Rook S, et al. Extracellular carbonic anhydrase mediates hemorrhagic retinal and cerebral vascular permeability through prekallikrein activation. *Nat Med* 2007;13(2):181-188
- 54 Sfikalis PP, Markomichelakis N, Theodossiadis GP, et al. Regression of sight-threatening macular edema in type 2 diabetes following treatment with the anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody infliximab. *Diabetes Care* 2005;28(2):445-447
- 55 Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy; a systematic review. *JAMA* 2007;298(8):902-916
- 56 Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361(1):40-51
- 57 Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D, et al. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(3):910-918