

雷珠单抗联合激光光凝治疗 PDR 及对房水中 PAI、t-PA、VEGF 水平的影响

陆妍,戴丽丽,张景晖,景丽梅

引用:陆妍,戴丽丽,张景晖,等.雷珠单抗联合激光光凝治疗 PDR 及对房水中 PAI、t-PA、VEGF 水平的影响.国际眼科杂志 2020;20(1):45-48

作者单位:(733000)中国甘肃省武威市人民医院眼科
作者简介:陆妍,本科,主治医师,研究方向:眼科的激光治疗与研究。

通讯作者:陆妍.brpnn9@163.com

收稿日期:2019-07-10 修回日期:2019-12-03

摘要

目的:研究雷珠单抗联合激光治疗增殖性糖尿病视网膜病变(PDR)疗效及对患者房水纤溶酶原激活物抑制剂(PAI)、组织溶酶原激活物(t-PA)、血管内皮生长因子(VEGF)水平的影响。

方法:选取2015-03/2017-03我院PDR患者76例76眼,根据治疗方法不同分为全视网膜光凝(PRP)治疗前行玻璃体腔注射雷珠单抗治疗组(观察组)和单纯PRP治疗组(对照组),比较两组患者治疗时所用激光能量和密度以及治疗后患者最佳矫正视力(BCVA)、黄斑中心凹厚度(CMT)、房水中PAI、t-PA、VEGF水平、术后并发症及预后情况。

结果:观察组光斑数量、激光能量和能量密度均低于对照组($P < 0.05$);治疗后,两组BCVA逐渐升高,CMT逐渐降低,组内不同时间差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组同一时间BCVA高于对照组,CMT低于对照组($P < 0.05$);治疗后,两组患者房水中VEGF、t-PA和PAI水平逐渐升高,但均明显低于术前水平($P < 0.05$),组内不同时间差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组同一时间房水中VEGF、t-PA和PAI水平低于对照组($P < 0.05$);两组术后黄斑水肿发生率分别为17%和37%($P < 0.05$)。两组患者术后1a PDR复发率分别为6%和16%($P > 0.05$)。

结论:雷珠单抗联合激光治疗PDR能明显降低房水中VEGF、t-PA和PAI表达水平,降低患者CMT,改善患者BCVA,同时联合治疗有利于减少激光治疗时光斑数量、激光能量和能量密度,降低激光对视网膜损害。

关键词:增殖性糖尿病视网膜病变;纤溶酶原激活物抑制剂;组织溶酶原激活物;血管内皮生长因子;激光;雷珠单抗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.1.10

Effects of laser combined with Ranibizumab on levels of PAI, t-PA and VEGF in aqueous humor in patients with proliferative diabetic retinopathy

Yan Lu, Li-Li Dai, Jing-Hui Zhang, Li-Mei Jing

Department of Ophthalmology, People's Hospital of Wuwei, Wuwei 733000, Gansu Province, China

Correspondence to: Yan Lu. Department of Ophthalmology, People's Hospital of Wuwei, Wuwei 733000, Gansu Province, China. brpnn9@163.com

Received:2019-07-10 Accepted:2019-12-03

Abstract

• **AIM:** To study the efficacy of laser combined with ranibizumab in the treatment of proliferative diabetic retinopathy (PDR) and its effects on levels of plasminogen activator inhibitor (PAI), tissue plasminogen activator (t-PA) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in aqueous humor.

• **METHODS:** Totally 76 cases of patients (76 eyes) with PDR were divided into observation group ($n = 41$) and control group ($n = 35$) according to the use of ranibizumab or not. Control group was given routine laser surgery, and observation group was added with ranibizumab for adjuvant treatment. The laser energy and density used in treatment, and the best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT) and levels of PAI, t-PA and VEGF in aqueous humor after treatment, postoperative complications and prognosis were compared between the two groups.

• **RESULTS:** The sunfleck quantity, laser energy and energy density in observation group were lower than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, the BCVA in the two groups was gradually increased while the CMT was gradually decreased, and the difference within-groups at different times was statistically significant ($P < 0.05$), and the BCVA in observation group was higher than that in control group at the same time while the CMT was lower than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of VEGF, t-PA and PAI in aqueous humor were gradually increased, and were significantly lower than preoperative levels ($P < 0.05$), and there was a statistically significant difference at different time points within-groups ($P < 0.05$), and the levels of VEGF, t-PA and PAI in aqueous humor in observation group were lower than those in control group at the same time ($P < 0.05$). The incidence rates of postoperative macular edema in the two groups were 17% and 37% respectively ($P < 0.05$). The PDR recurrence rates at 1a after operation were 6% and 16% respectively ($P > 0.05$).

• **CONCLUSION:** Laser combined with ranibizumab for PDR can significantly reduce the expression levels of serum VEGF, t-PA and PAI in aqueous humor, decrease the CMT, and improve the BCVA. And combined therapy

is beneficial to reduce the sunfleck quantity, laser energy and energy density during treatment, and lower the laser damage towards the retina.

• **KEYWORDS:** proliferative diabetic retinopathy; plasminogen activator inhibitor; tissue plasminogen activator; vascular endothelial growth factor; laser; ranibizumab

Citation: Lu Y, Dai LL, Zhang JH, et al. Effects of laser combined with ranibizumab on levels of PAI, t-PA and VEGF in aqueous humor in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(1):45-48

0 引言

增殖性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 可因血管和纤维组织增生, 导致玻璃体反复出血或视网膜牵拉脱离, 是引起糖尿病患者失明的常见原因, 严重损害患者身心健康和生活质量^[1]。PDR 目前尚无针对性治疗药物, 手术治疗可有效改善患者视力, 常用术式包括光凝以及玻璃体切割术等, 其中激光治疗起步较早, 经过多年发展, 现已成为临床常规治疗方法, 全视网膜光凝 (panretinal photocoagulation, PRP) 对眼底出现新生血管患者疗效肯定, 但多次应用也容易造成视网膜损害, 导致严重并发症^[2]。大量研究表明, 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等细胞因子在 PDR 发生发展过程中发挥重要作用, 因此采用抗 VEGF 药物辅助治疗可能对减少治疗后复发, 改善预后具有一定效果^[3]。本文主要研究 PRP 联合雷珠单抗治疗 PDR 疗效以及对患者房水 VEGF 等表达水平的影响, 旨在为寻找更合理的治疗方案, 提高 PDR 治疗水平提供参考。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2015-03/2017-03 我院 PDR 患者 76 例 76 眼, 根据治疗方法不同分为 PRP 治疗前行玻璃体腔注射雷珠单抗治疗组 (观察组) 和单纯 PRP 治疗组 (对照组), 其中观察组 41 例 41 眼, 男 18 例、女 23 例, 年龄 34~67 (平均 57.36±8.42) 岁, 糖尿病病程 4~13 (平均 6.47±1.28) a; 对照组 35 例 35 眼, 男 16 例、女 19 例, 年龄 36~68 (平均 56.73±8.09) 岁, 糖尿病病程 4~12 (平均 6.71±1.32) a; 两组患者年龄、性别、病程等临床资料差异无统计学意义 ($P>0.05$)。纳入标准: (1) 符合糖尿病临床诊断标准^[4]; (2) 符合 PDR 诊断标准^[5]; (3) 年龄 ≥ 18 岁; (4) 屈光间质清晰; (5) 患者及家属知晓治疗方案并签署同意书。排除标准: (1) 伴其它眼部疾病; (2) 此前曾行 PDR 相关治疗; (3) 视网膜光凝治疗史或玻璃体腔注射史; (4) 玻璃体腔严重积血或视网膜脱离; (5) 伴严重系统性疾病; (6) 伴眼部外伤手术史。本研究经医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法 所有患者入院后完善相关检查, 明确诊断, 观察组患者光凝治疗前 7d 开始给予雷珠单抗 (10mg/mL) 0.05mL 玻璃体内注射, 方法如下: 先常规应用左氧氟沙星滴眼液 3d, 然后以 4g/L 布比卡因行表面麻醉, 消毒铺巾、开睑, 穿刺放出房水 0.05mL 后于颞下角巩膜缘后 3.5mm 处垂直进针到玻璃体腔, 缓慢注入雷珠单抗, 完成后用棉签压迫进针点 2~3min, 涂抹地塞米松眼膏, 包扎并予左

氧氟沙星滴眼 3d, 监测眼压并关注有无眼部不适发生, 注射 7d 后行造影检查并根据结果开展 PRP 治疗, 具体方法为常规麻醉、散瞳后, 放置广角眼底接触镜, 采用 532nm 氩绿激光治疗仪于距黄斑中心凹 750 μ m 外作 15°左右缺口的环形保护标志, 在标志以外做“C”形激光, 光斑强度 1 级, 间距 1~1.5 个光斑, 待黄斑水肿消退后自视盘边缘 1~1.5 个视盘直径开始向外行 PRP, 光斑直径 200~500 μ m, 能量 100~300mW, 曝光时间 200~300ms, 间距 100~150 μ m, 曝光强度为 II~III 级光斑, 具体根据患者病情而定, PRP 按颞下、鼻下、颞上和鼻上分 3~4 次完成治疗, 每次间隔 3~7d, 每次光凝点数 500~600 个, 共计 2 000~2 400 个, 术后给予普拉洛芬滴眼液, 4 次/d, 连用 4d。对照组单纯进行 PRP 治疗, 方法同观察组。

观察指标: (1) 光斑数量、激光能量和能量密度: 记录两组患者治疗时所用激光能量和光斑数量, 并计算能量密度 = (能量 × 曝光时间) / 覆盖面积, 其中覆盖面积 = 光斑面积 × 光斑数量^[6]。(2) 最佳矫正视力 (BCVA): 采用 ETDRS 视力表检查两组患者治疗前及治疗后 1、3、6mo 时 BCVA 水平。(3) 黄斑中心凹厚度 (CMT): 采用光学相干断层成像 (OCT) 检查两组患者治疗前及治疗后 1、3、6mo 时 CMT 变化。(4) 分别于治疗前和治疗后 1、3、6mo 时采集两组患者房水 0.2mL, 采用 ELISA 法 (试剂盒购自南昌赛尔生物公司) 检测房水中 VEGF、t-PA 和 PAI 水平, 严格按照试剂盒说明书进行操作。(5) 并发症: 采用眼底荧光造影 (FFA) 检查两组患者治疗后黄斑水肿、视网膜渗出、玻璃体出血等并发症发生情况。(6) 随访情况: 随访两组患者 1a 时间, 记录患者血糖控制效果及 PDR 复发率。

统计学分析: 采用 SPSS 19.0 软件, 计数资料以率 (%) 表示, 组间对比进行 χ^2 检验或 Fisher 精确检验, 计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组比较采用两因素重复测量方差分析, 有统计学意义者进一步行 LSD- t 检验, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗时光斑数量、激光能量和能量密度比较

观察组治疗时光斑数量、激光能量和能量密度均低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者治疗前后 BCVA 比较 两组患者治疗前后 BCVA 比较, 差异均有统计学意义 ($F_{\text{组间}} = 6.729, P_{\text{组间}} < 0.001, F_{\text{时间}} = 42.536, P_{\text{时间}} < 0.001, F_{\text{交互}} = 207.145, P_{\text{交互}} < 0.001$)。治疗后, 两组 BCVA 逐渐升高, 组内不同时间差异有统计学意义 ($P<0.05$), 且观察组同一时间 BCVA 高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者治疗前后 CMT 比较 两组患者治疗前后 CMT 比较, 差异均有统计学意义 ($F_{\text{组间}} = 8.463, P_{\text{组间}} < 0.001, F_{\text{时间}} = 71.254, P_{\text{时间}} < 0.001, F_{\text{交互}} = 492.038, P_{\text{交互}} < 0.001$)。治疗后, 两组 CMT 逐渐降低, 组内不同时间差异有统计学意义 ($P<0.05$), 且观察组同一时间 CMT 低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者治疗前后房水中 VEGF、t-PA 和 PAI 水平比较 两组患者治疗前后房水 VEGF、t-PA 和 PAI 水平比较, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$)。治疗后, 两组房水 VEGF、t-PA 和 PAI 水平逐渐升高, 但均低于术前, 组内

表 1 两组患者治疗时光斑数量、激光能量和能量密度比较

分组	眼数	光斑数量(个)	激光能量(mW)	能量密度[(mW·ms)/μm ²]	$\bar{x} \pm s$
观察组	41	2046.58±132.74	216.34±32.96	0.95±0.23	
对照组	35	2361.25±136.87	245.63±37.82	1.42±0.29	
<i>t</i>		10.154	3.608	7.876	
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	

注:观察组:玻璃体腔注射雷珠单抗联合 PRP 治疗;对照组:单纯 PRP 治疗。

表 2 两组患者治疗前后 BCVA 变化

分组	眼数	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo	$\bar{x} \pm s$
观察组	41	38.01±7.12	50.42±9.08 ^a	58.35±10.47 ^{a,c}	64.12±12.06 ^{a,c,e}	
对照组	35	37.53±6.94	46.07±7.29 ^a	52.39±9.58 ^{a,c}	57.32±10.46 ^{a,c,e}	
<i>t</i>		0.752	2.564	2.325	3.170	
<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	

注:观察组:玻璃体腔注射雷珠单抗联合 PRP 治疗;对照组:单纯 PRP 治疗。^a*P*<0.05 vs 同组治疗前;^c*P*<0.05 vs 同组治疗后 1mo;^e*P*<0.05 vs 同组治疗后 3mo。

表 3 两组治疗前后 CMT 变化

分组	眼数	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo	($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)
观察组	41	502.36±49.78	391.47±40.13 ^a	312.56±34.27 ^{a,c}	236.91±28.43 ^{a,c,e}	
对照组	35	497.35±51.29	427.61±43.82 ^a	347.64±38.06 ^{a,c}	278.45±31.24 ^{a,c,e}	
<i>t</i>		0.431	3.751	4.227	6.067	
<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	

注:观察组:玻璃体腔注射雷珠单抗联合 PRP 治疗;对照组:单纯 PRP 治疗。^a*P*<0.05 vs 同组治疗前;^c*P*<0.05 vs 同组治疗后 1mo;^e*P*<0.05 vs 同组治疗后 3mo。

表 4 两组患者治疗前后房水 VEGF、t-PA 和 PAI 水平比较

分组	时间	VEGF(pg/mL)	t-PA(ng/mL)	PAI(ng/mL)	$\bar{x} \pm s$
观察组	治疗前	317.64±48.53	25.16±4.93	8.45±1.59	
	治疗后 1mo	69.25±12.07 ^a	4.27±0.85 ^a	2.36±0.43 ^a	
	治疗后 3mo	104.62±18.56 ^{a,c}	9.01±1.62 ^{a,c}	3.61±0.72 ^{a,c}	
	治疗后 6mo	152.38±26.74 ^{a,c,e}	12.54±2.38 ^{a,c,e}	4.15±0.78 ^{a,c,e}	
对照组	治疗前	324.58±47.39	24.73±4.86	8.73±1.64	
	治疗后 1mo	124.72±20.41 ^a	7.35±1.42 ^a	3.92±0.76 ^a	
	治疗后 3mo	173.65±31.26 ^{a,c}	12.08±2.19 ^{a,c}	4.28±0.81 ^{a,c}	
	治疗后 6mo	213.47±38.04 ^{a,c,e}	15.94±2.85 ^{a,c,e}	5.34±1.07 ^{a,c,e}	
<i>F</i> _{组间} / <i>P</i> _{组间}		7.935/<0.001	3.647/<0.001	4.298/<0.001	
<i>F</i> _{时间} / <i>P</i> _{时间}		82.461/<0.001	64.283/<0.001	36.723/<0.001	
<i>F</i> _{交互} / <i>P</i> _{交互}		514.372/<0.001	156.294/<0.001	104.261/<0.001	

注:观察组:玻璃体腔注射雷珠单抗联合 PRP 治疗;对照组:单纯 PRP 治疗。^a*P*<0.05 vs 同组治疗前;^c*P*<0.05 vs 同组治疗后 1mo;^e*P*<0.05 vs 同组治疗后 3mo。

不同时间差异有统计学意义(*P*<0.05),且观察组同一时间房水 VEGF、t-PA 和 PAI 水平低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 4。

2.5 两组患者治疗后 6mo 并发症情况 经 FFA 检查发现,观察组治疗后 6mo 内出现黄斑水肿 7 眼(17%),视网膜炎症性渗出 2 眼(5%);对照组发生黄斑水肿 13 眼(37%),玻璃体腔出血 1 眼(3%),两组并发症发生率差异有统计学意义($\chi^2 = 2.914, P < 0.05$),两组患者并发症给予对症治疗后均获得缓解。

2.6 两组患者随访 1a 结果比较 观察组失访 2 例,随机血糖>11.1mmol/L 者 4 例,其余 35 例患者中 PDR 复发 2

例(6%);对照组失访 1 例,随机血糖>11.1mmol/L 者 3 例,其余 31 例患者中复发 5 例(16%),两组术后 1a 复发率差异无统计学意义(*P*=0.240)。

3 讨论

DR 是糖尿病患者主要并发症,主要表现为眼底微血管病变和视功能损害,根据病情进展可分为非增殖性和增殖性两种类型,其中 PDR 由于新血管和纤维增生,容易引起玻璃体脱离、出血或视网膜剥离而损害患者视功能,随着糖尿病患者人数逐年增加,其发病率近年来呈明显上升趋势,现已成为目前世界范围内最常见的致盲性眼病之一,因此积极探寻 PDR 有效治疗方法对提高其临床疗效,

改善患者视力,促进患者身心健康具有重要意义^[7-8]。

PDR 发生机制为糖尿病患者代谢紊乱诱导机体发生的一系列病理生理改变,包括凝血机制紊乱、激素分泌异常和视网膜新生血管形成等,许多新生血管因子和凝血因子参与了其发病和进展过程,其中 VEGF 是目前所知与 PDR 关系最密切的细胞因子之一,在诱导血管内皮细胞增殖,促进新生血管增生过程中发挥关键作用^[9]。光凝是治疗 PDR 传统方法,其原理为利用光能破坏视网膜色素上皮(RPE),形成瘢痕组织,减少视网膜外层耗氧量,从而改善内层缺血缺氧情况,并反馈性抑制 VEGF 产生,达到促进新生血管消退,改善患者视力的效果,但反复应用容易引起 RPE 层断裂,Bruch 膜破裂等并发症,破坏视网膜结构和功能,造成患者视野缺损或光敏感度降低,因此现阶段临床治疗 PDR 常同时应用 VEGF 抑制剂雷珠单抗等药物进行辅助治疗,以减少术后复发,改善患者预后^[10-11]。本研究采用激光联合雷珠单抗治疗 PDR,结果显示联合治疗患者行光凝治疗时所需光斑数量、激光能量和能量密度均明显低于单纯 PRP 治疗患者,分析其原因为玻璃体腔注射雷珠单抗可促进新生血管消退,减轻视网膜水肿和渗出,为光凝治疗创造条件,应用相对较少的激光能量即可达到治疗效果,表明雷珠单抗辅助治疗有利于减轻激光对视网膜的损害,减少手术副作用和并发症。

改善患者视功能是 PDR 治疗最终目标,本研究中观察组患者治疗后不同时间 BCVA 改善均优于对照组,且 CMT 低于对照组,表明光凝联合雷珠单抗治疗能稳定减轻患者黄斑水肿,改善患者视力,提升治疗效果。研究显示,VEGF 除直接诱导血管内皮细胞增殖,促进新生血管生成外,还能调节 t-PA 和 PAI 表达水平,促进血管通透性增加和细胞外基质降解,为新生血管生成创造条件,同时 t-PA 和 PAI 动态平衡破坏可导致视网膜微循环凝血状态异常,增加微血管血栓形成风险,加重视网膜缺血缺氧程度,从而反馈性上调 VEGF 表达水平,促进 PDR 病情进展^[12]。本研究中两组患者治疗前房水 VEGF、t-PA 和 PAI 水平表达较国内外研究报道的正常参考值范围均显著升高^[13-14],提示 VEGF、t-PA 和 PAI 异常表达和平衡紊乱是 PDR 发生发展的重要机制,而两组患者治疗后房水中 VEGF、t-PA 和 PAI 均呈先降低后升高的趋势,是因为光凝和雷珠单抗均能抑制 VEGF 表达,且在治疗后 1mo 左右效果最强,但随着时间推移,抑制作用逐渐减弱,房水 VEGF、t-PA 和 PAI 表达水平又呈回升趋势,而观察组治疗后同一时间房水中 VEGF、t-PA 和 PAI 表达水平均明显低于对照组,表明抑制 VEGF 表达是雷珠单抗和激光治疗 PDR 的作用机制之一,且联合治疗效果更为明显,这也是观察组治疗后 BCVA 和 CMT 改善效果更好的原因。本研究比较两组患者治疗并发症显示观察组治疗后黄斑水肿

发生率为 17%,较对照组 37% 明显降低,表明雷珠单抗治疗 PDR 可通过抑制 VEGF 阻止新生血管生成并减轻血管渗漏,故而能减轻黄斑水肿和 CMT,提升手术安全性,另外随访结果显示两组患者术后 1a PDR 复发情况无明显差异,其原因可能是雷珠单抗对 PDR 远期预后无明显影响,也可能为本研究样本量较小,不足以体现差异,因此尚需后续更大样本量的研究加以证实。

综上所述,激光联合雷珠单抗治疗 PDR 能明显降低房水中 VEGF、t-PA 和 PAI 表达水平,降低患者 CMT,改善患者 BCVA,同时联合治疗有利于减少激光治疗时光斑数量、激光能量和能量密度,降低激光对视网膜损害。

参考文献

- 1 刘玉华,高玲.糖尿病视网膜病变治疗研究现状、问题与展望.中华眼底病杂志 2016;32(2):206-210
- 2 周爱意,陈凌,周陈静,等.全视网膜激光光凝治疗高危增生型糖尿病视网膜病变的效果分析.眼科新进展 2016;36(4):352-355
- 3 李冰.抗血管内皮生长因子在辅助增生性糖尿病视网膜病变手术中的应用.中华实验眼科杂志 2017;35(1):87-92
- 4 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版).中华内分泌代谢杂志 2014;30(10):893-942
- 5 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).中华眼科杂志 2014;50(11):851-865
- 6 王志玉,史爱云.雷珠单抗联合全视网膜激光光凝治疗重度非增生型糖尿病视网膜病变的疗效观察.眼科新进展 2017;37(8):776-779
- 7 Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology* 2015;122(10):2044-2052
- 8 张小娟,曹楠珏,强薇,等.水通道蛋白 1 和 4 在糖尿病视网膜病变中的研究进展.国际眼科杂志 2017;17(6):1077-1081
- 9 He J, Wang H, Liu Y, et al. Blockade of vascular endothelial growth factor receptor 1 prevents inflammation and vascular leakage in diabetic retinopathy. *J Ophthalmol* 2015;2015:605946
- 10 Sadiq MA, Soliman MK, Sarwar S, et al. Effect of Vitreomacular Adhesion on Treatment Outcomes in the Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes (READ-3) Study. *Ophthalmology* 2016;123(2):324-329
- 11 Pearce I, Banerjee S, Burton BJ, et al. Ranibizumab 0.5 mg for Diabetic Macular Edema with Bimonthly Monitoring after a Phase of Initial Treatment: 18-Month, Multicenter, Phase IIIB RELIGHT Study. *Ophthalmology* 2015;122(9):1811-1819
- 12 武淑玲,何香莲. PDR 患者血浆及眼内组织 VEGF 的表达与 t-PA 及 PAI 表达的相关性研究.中华眼科杂志 2014;50(6):448-453
- 13 Chernykh VV, Varvarinsky EV, Smirnov EV, et al. Proliferative and inflammatory factors in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol* 2015;63(1):33-36
- 14 刘朝辉,高晓虹,栗改云,等.雷珠单抗对增生性糖尿病视网膜病变眼部 VEGF-A、VEGF-B、PIGF 及玻璃体切除术的影响.眼科 2018;27(4):258-263