

· 老年人眼部疾病专栏 ·

糖尿病性黄斑水肿的发病机制与治疗进展

孙清磊, 罗媛媛, 宋 颖, 柳 林*

(上海交通大学医学院附属仁济医院眼科, 上海 200127)

【摘要】目前全球糖尿病视网膜病变(DR)患者约9300万,其中增殖性DR(PDR)患者1700万,糖尿病性黄斑水肿(DME)患者2100万,威胁视力的DR患者2800万。随着年龄的增长,DME现已成为糖尿病患者视力损害的主要原因。其发病机制尚未明确,研究显示视网膜内、外屏障的破坏等在DME的发生发展中起到重要作用。目前,DME的治疗方法包括传统的激光光凝、糖皮质激素的应用、抗血管内皮生长因子(VEGF)药物的玻璃体腔注射、蛋白激酶C抑制剂的应用、玻璃体手术等,但每种疗法都有其优点和不足。联合治疗重复次数少、疗效高、安全性强,是未来发展的新趋势。本文对老年性DME治疗的国内外研究现状及发展趋势进行综述。

【关键词】糖尿病黄斑水肿;糖尿病;激光凝固术;玻璃体切除术;药物缓释系统;抗血管内皮生长因子

【中图分类号】 R774.5

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.01.010

Advances in pathogenesis and treatment of diabetic macular edema

SUN Qing-Lei, LUO Yuan-Yuan, SONG Ying, LIU Lin*

(Department of Ophthalmology, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China)

【Abstract】 There are about 93 million patients with diabetic retinopathy (DR) all over the world. Among them, 17 million are proliferative DR, 21 million have diabetic macular edema (DME), and 28 million have a threat of vision loss. With aging, DME has become a main cause of vision loss in the patients suffering from diabetes mellitus. Though its pathogenesis is not clear yet, evidence shows that break-down of the inner and outer blood-retinal barrier might be involved in the incidence and development of DME. At present, the treating methods of DME include retinal laser photocoagulation, application of glucocorticoids, intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF), administration of inhibitor of protein kinase C, vitrectomy, etc. However, each method has its advantages and disadvantages. The combined treatment has a bright future for its fewer repetitions, higher efficacy and great safety. In this paper, we reviewed current research status and future development trends of DME treatment for the elderly.

【Key words】 diabetic macular edema; diabetes mellitus; laser coagulation; vitrectomy; drug delivery system; anti-VEGF

This work was supported by the Scientific Research Project of Shanghai Science and Technology Committee (124119a9500), the Science and Technology Project of Health Bureau of Pudong New Area, Shanghai (PW2013D-1), and Shanghai Shenkang Hospital Development Center Fund (SHDC12013905).

Corresponding author: LIU Lin, E-mail: 18918358758@163.com

糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)现在已经成为全世界劳动年龄人口丧失视力的重要因素之一^[1]。此类疾病的形成是一个慢性的过程,年龄越大,发病率越高。虽然导致视力下降的原因有很多,比如玻璃体积血、视网膜脱离等,但其中糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是导致糖尿病患者视力下降的常见

原因。在对DME的不断研究当中,激光光凝、玻璃体切割手术、玻璃体腔注射药物等单一治疗及联合治疗等多种手段都取得了效果,但是每种方法都有其长处与不足,并且还需要大量的临床试验加以比较。近年来,研究者对各种新兴的治疗方式不断尝试,不断探索,有了新的进展。本文就其发病机制和治疗进展,尤其是老年人群的

收稿日期: 2014-12-16; 修回日期: 2015-01-06

基金项目: 上海市科学技术委员会科研计划项目(124119a9500); 上海市浦东新区卫生局卫生(计生)科技项目(PW2013D-1); 上海申康医院发展中心郊区三级医院临床能力建设项目(SHDC12013905)

通信作者: 柳 林, E-mail: 18918358758@163.com

DME综述如下。

1 发病机制

1.1 血-视网膜屏障破坏

血-视网膜屏障 (blood-retina barrier, BRB) 是维持视网膜正常的生理状态的关键,由视网膜毛细血管内皮细胞紧密连接构成的内屏障和视网膜色素上皮细胞紧密连接构成的外屏障组成,其中内屏障的破坏是DME发生的重要因素。这些在细胞间的紧密连接构成复合体,调控血管的通透性。occludin是一种重要的跨膜蛋白,均匀分布于复合体表面。有研究表明,DME模型动物的视网膜GFAP血管内皮细胞紧密连接处的occludin数量明显减少,而在内层视网膜的动脉血管壁则表现为occludin重新分布,这有可能说明在这些紧密连接部位,内皮细胞会因细胞通透性的改变而做出相应的自我调节。DME状态下,视网膜Müller细胞和星形胶质细胞间蛋白的表达发生重新分布,同时也伴有血管内皮细胞occludin表达的改变,这也可能说明在BRB的破坏中,胶质细胞-内皮细胞间的相互作用对其有一定的影响。

1.1.1 血管内皮细胞生长因子 血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 具有促血管内皮细胞增殖和血管渗漏的作用。它是破坏BRB的主要原因。研究表明,DME患者玻璃体中VEGF水平升高,其作用机制与蛋白激酶C (protein kinase C, PKC) 密不可分。在高糖状态下,高级糖基化终产物 (advanced glycation end products, AGEs) 与反应性活性氧产物合成增加,导致细胞内甘油二酯 (diacylglycerol, DAG) 水平增加,DAG能够激活PKC,活化的PKC会介导VEGF的合成。合成的VEGF在与受体结合后发生磷酸化,又可以激活PKC。同时,在VEGF的介导中还有一氧化氮合酶 (NO synthase, NOS) 参与。

1.1.2 炎症细胞因子作用 DME是多种细胞因子共同参与、相互作用的过程,血管紧张素Ⅱ、VEGF A、前列腺素类、其他细胞因子类、白介素类、血管细胞黏附分子-1和细胞间黏附分子-1、以及巨噬细胞和中性粒细胞等均在DME发生发展过程中起到一定作用。

白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 是多功能的炎症细胞因子,在炎症反应中通常伴有血-眼屏障的破坏。环加氧酶-2 (cyclooxygenase-2, cox-2) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的表

达能激活白细胞表面的整合素黏附分子,以此引发糖尿病性血管病变的加剧。

1.2 血流动力学作用

糖尿病中的高血糖水平对敏感的内皮细胞有较大损伤,视网膜组织在DME状态下处于低氧,动脉自身调节性扩张,由于动脉压的下降,静脉和毛细血管静水压增加,血液成分渗出。与此同时,在DME状态下,视网膜血管周细胞发生凋亡,血管自身收缩和舒张调节功能受损,毛细血管血压难以稳定,最终视网膜的细胞外液积聚异常导致黄斑水肿,视网膜脉管系统也遭到破坏。

2 治疗方法

2.1 激光光凝治疗

视网膜激光光凝是治疗DME最有效的一种方法,研究认为,它的可能机制:(1)光能被视网膜色素吸收,破坏了感光细胞,视网膜的耗氧量减少、引起视网膜小动脉的自我调节、静脉压减小,从而使细胞的水肿得到缓解;(2)光凝治疗后的视网膜变薄,使脉络膜的氧供增加,从而改善视网膜低氧,促进DME的消退。

激光光凝治疗主要分为全视网膜激光光凝、局部激光光凝、格栅样激光光凝、和改良格栅样激光光凝等多种类型。

2.1.1 全视网膜光凝治疗 对于合并临床性黄斑水肿 (clinical significant macular edema, CSME) 的增生期或增殖性DR (PDR) 患者,一般采用全视网膜光凝 (pan retinal photocoagulation, PRP),不过在PRP之前应提前2~4周进行黄斑局部光凝,防止PRP导致炎症反应的加剧,改变血流状态,严重的将视力缺损。

2.1.2 视网膜局部光凝治疗 局灶性激光光凝对局限性水肿型CSME具有良好作用。激光光凝治疗可使DME引起的中等视力丧失发生率减少50%。局部光凝治疗不仅能够减少持续性黄斑水肿的发生,而且引发的视力缺损也较为轻微。

2.1.3 格栅样光凝治疗 格栅样光凝治疗主要用于弥漫性水肿增厚的视网膜。相比于单用改良格栅法,格栅样光凝治疗的优越性在于更能改善视力和减轻斑点^[2]。

2.1.4 阈下光凝治疗 现在,一种仅限于视网膜色素上皮细胞 (retinal pigment epithelial cells, RPE) 层的阈下光凝法受到了极大的关注,因为它能减少很多激光光凝治疗后的并发症。阈下二极管激光可

以有效提高DME患者的视力、减轻黄斑水肿,并能减少萎缩性瘢痕的产生。微脉冲疗法也在激光曝光方式和时间的调整中应运而生。Takatsuna等^[3]曾报道阈值微脉冲二极管激光疗法对DME有效。传统连续波激光治疗时,在一次曝光过程中,激光的作用时间就是整个曝光时间,RPE细胞吸收热能后造成连续性的组织升温,升高的温度足以使组织在短时间内达到蛋白凝固坏死。但是微脉冲激光治疗时,其所采用的作用方式与传统激光单一脉冲波完全不同,它是由一系列完整可重复的短脉冲组成,降低了高温对视网膜的持续损伤。然而,阈值光凝治疗还缺少大量的循证医学证据。

但是,激光光凝终究还是一种破坏性的治疗,其并发症包括激光引起的视网膜及脉络膜热损伤、旁中心盲点形成等。激光前的一些危险因素,如术前视力、硬性渗出及肾衰竭等也要注意,需谨慎选择合适的治疗方案。此外,激光治疗对于弥散性和顽固性DME没有明显效果,且只能维持原有的视力,不能改善。所以还需要有其他治疗方式的介入,避免这样的问题出现,或者使损失达到最小。

2.2 手术治疗

2.2.1 单纯玻璃体切除术 经睫状体平坦部玻璃体切除术(pars plana vitrectomy, PPV)治疗DME的明确指征:(1)持续黄斑水肿经光凝治疗后不消退;(2)黄斑前玻璃体后皮质紧张收缩,对视网膜有牵拉;(3)黄斑区出现大量硬性渗出者(光凝效果一般不佳)。

其机制可能是切割玻璃体后,氧气在玻璃体腔视网膜中从灌注良好的区域输运到缺血区域的能力增强,也能在玻璃体腔内被视网膜吸收。PPV后光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查证实黄斑厚度明显降低。

有研究采用PPV治疗了87例存在玻璃体黄斑牵引的DME患者,38%患者术后视力提高 ≥ 2 行,黄斑中心凹厚度平均减少了 $160\mu\text{m}$ ^[4]。这说明PPV对治疗存在玻璃体黄斑牵引的DME患者有良好效果。

然而,还有很多学者的看法不尽相同,他们认为PPV治疗黄斑水肿缺乏大量的随机对照研究,即使少数的几篇样本量也很小,不论是其有效性还是安全性,尚需更多研究加以验证。

2.2.2 PPV联合内界膜剥除术 现在PPV是否应联合视网膜内界膜剥除术还没有明确的定论。有研究

认为,内界膜剥除可使玻璃体后皮质完全与视网膜分离,PPV术中残存的玻璃体后皮质能被彻底清除,而且对黄斑水肿有更好的疗效。也有研究认为,作为Müller细胞的足突,黄斑内光感受器细胞会因为内界膜剥除而损伤加剧,吲哚青绿等染料也可能对黄斑区产生毒性作用。综上,我们仍需要更多的试验和研究来明确内界膜剥除的适应证。

2.2.3 PPV联合视网膜光凝治疗 除了联合内界膜剥除术,采用PPV联合视网膜局部光凝或全视网膜光凝治疗伴有大量硬性渗出的DME患者,也能使其视力得到改善。但是,有研究显示,单纯行PPV的患者视力的提高优于联合激光组。所以还需要更多的研究给予证实。

2.3 药物治疗

2.3.1 糖皮质激素 对于传统的激光光凝和PPV治疗无效的病例,采用玻璃体腔内注射激素治疗会取得较好的疗效。糖皮质激素可以通过抑制花生四烯酸途径起到抗炎作用,下调VEGF表达,抑制眼内新生血管,促进BRB功能恢复等多种机制减轻黄斑水肿。目前临床应用较多的主要有曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA)、氟轻松(flucinolone acetonide)、缓释型地塞米松(dexamethasone)等。

(1)玻璃体腔内注射TA。印用TA是一种长效疏水性糖皮质激素悬浮液制剂,其通过多种机制作用于数个细胞间通路减轻黄斑水肿,减少局部炎症介质,稳定细胞膜和增强其紧密连接以增强BRB的功能,自从首次报道玻璃体腔内注入TA可有效治疗葡萄膜炎所致的黄斑水肿以来,其对传统激光治疗无效的DME的疗效也被认为是显著的^[5],玻璃体腔内注射TA虽然在短期内的效果要好于激光,其疗效会随着TA的代谢而完全消失。荟萃分析结果表明,对激光光凝难以治疗的DME患者,行玻璃体腔注射TA可在短期内提高视力,但远期效果还不能肯定^[6,7],并且需要每3~6个月重复注射才能维持疗效^[8]。重复的注射会带来风险,玻璃体腔注射TA可出现眼压升高、白内障等并发症。所以,仅仅肯定TA的治疗效果是不够的,对其的应用和注射后的随访也至关重要。(2)玻璃体腔内激素缓释颗粒植入。鉴于糖皮质激素重复注射等带来的风险,球内激素缓释颗粒植入治疗成为了研究的热点,此方法可以减少重复注射带来的危害,主要有氟轻松缓释颗粒以及地塞米松缓释颗粒。Boyer等^[8]研究小组进行了地塞米松缓释颗粒治疗DME临床试验,结果显示,地塞米松缓释颗粒在提高视力、减少血管渗漏方面有突出表现,安全性也良好。一项前瞻性临床对照试验研究

显示^[9],对顽固性DME予氟轻松缓释系统持续眼部给药,随访4年后视力可得到改善,黄斑水肿减轻,而0.59mg/d氟轻松持续给药组对顽固性及复发性DME治疗非常有效^[10]。

2.3.2 玻璃体腔内注射抗VEGF药物 现在,抗VEGF类成为了治疗DME的新宠。VEGF能增加DME患者视网膜血管的通透性,患者病情越重体内VEGF水平越高。如今,抗VEGF的种类也有很多,目前临床上应用的VEGF抑制剂主要有培加他尼(pegaptanib)钠、贝伐珠单抗(bevacizumab)和雷尼珠单抗(ranibizumab)。(1)培加他尼钠是一种选择性VEGF-165抗体,最早被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于玻璃体腔注射治疗相关老年性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)。一项临床双盲随机对照试验证明,玻璃体腔注射培加他尼钠0.3mg能有效治疗DME^[11]。在培加他尼钠的Ⅱ期临床试验中,260例DME患者经过54周治疗后,有37%的患者最佳矫正视力至少提高 ≥ 2 ^[12]。

(2)贝伐珠单抗是对所有VEGF-A都有抑制作用的重组人单克隆抗体,可以同VEGF的所有异构体高亲和力结合,间接阻断VEGF和其受体的结合。贝伐珠单抗已被FDA批准用于各种癌症的静脉化疗,近几年才开始成为治疗DME的新研究方向。玻璃体腔内注射贝伐珠单抗的优势是短期内非常有效^[13]。其价格便宜,在PPV术前使用,能有效缩短手术时间、减少术中渗血和术后出血、预防再出血、加速玻璃体清洁、减少新生血管形成等,为手术治疗带来了诸多方便。Soheilian等^[13]将150只眼随机分为贝伐珠单抗单用组与曲安奈德伍用组以及单独激光组,结果仅单用组在随访24周时患者视力得到改善,但3组中心视网膜厚度的改变无差别,这也证明了其治疗的优势。还有研究表明,将DME患者随机分为注射贝伐珠单抗组和注射曲安奈德组,随访4个月时发现,两组间的厚度减少没有统计学意义^[14]。有学者通过荟萃分析得出:玻璃体腔内注射贝伐珠单抗目前只有在短期随访中疗效明显优于激光光凝,但其长效作用仍需大量研究^[15]。相对于皮质醇类药物,研究发现贝伐珠单抗能更有效地减少VEGF的表达,但是只有重复注射才能维持这一疗效。而在剂量的使用上,由于缺少大样本量的研究,所以尚待继续比较和试验。(3)雷尼珠单抗是人源化单克隆抗体结合的Fab片段VEGF-A亚型,从而抑制其信号转导通路,于

2006年被FDA批准用于治疗渗出性AMD以及视网膜静脉阻塞相关的黄斑水肿。研究显示,雷尼珠单抗的耐受性也比较好,但脑卒中等原因死亡风险略高于对照组^[16]。现在研究已经证实,相比于激光光凝治疗,玻璃体腔内注射雷尼珠单抗对DME的效果更明显^[17]。为了更好地研究雷尼珠单抗的作用,Nguyen等^[17]通过前瞻性随机对照试验将样本分为雷尼珠单抗组、激光治疗组和两者伍用抗药3组,在随访至6个月时,单用组和伍用组视力提升的平均值分别为7.24和3.80个字母,激光组反而下降了0.43个字母。但作者也指出,据此说明雷尼珠单抗的疗效还为时过早,因为激光治疗的目的本身就是恢复解剖结果,减少视力下降,可以不改善视力,此项研究仍需加长随访时间^[18]。另一项研究显示,雷尼珠单抗联合激光光凝治疗比TA联合激光光凝以及单纯激光治疗视力提升更多,前两者在黄斑厚度的减轻上相比无明显差异,但远远大于单纯激光光凝组^[19]。至于雷尼珠单抗的用量,由于样本量小,缺少更多的数据研究。综上,雷尼珠单抗的剂量、安全性和联合使用的问题尚需大样本长期随访的对照试验验证。

2.3.3 抗血管内皮生长因子重组蛋白 大规模多中心Ⅱ期临床试验已经评估VEGFTrap(一种可溶性VEGF受体融合蛋白标志物,可以结合所有VEGF-A亚型)的有效性与安全性。首次发病的DME患者经过24周治疗后,结果表明,0.5mg剂量组患者中最佳矫正视力提高8个字母,而2mg剂量组可提高11个字母。

虽然VEGF抑制剂已被广泛地应用于临床,有研究表明,短期球内注射贝伐珠单抗并未增加药物相关性眼病和全身不良反应的比率,但长期使用是否会有安全隐患尚有疑问^[20]。需要提醒的是,抗VEGF药物可引起心血管疾病、肾功能异常等全身不良反应,以及眼部不适、前房反应等局部不良反应。此外,重复注射的经济负担也是不容忽视的因素。

2.3.4 蛋白激酶C抑制剂 蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)是细胞因子反应的信息分子,在黄斑水肿的发展过程中发挥重要作用。Zhu等^[21]研究证明,在糖尿病早期即可发生内皮素-1(endothelin-1, ET-1)的过度表达和PKC的激活,而PKC抑制剂能够下调ET-1的表达,同时抑制VEGF的作用,抑制新生血管的形成。目前研究较多的PKC抑制剂有PKC-412和甲磺酸水合物(ruboxistaurin)。

其实在临床上还有许多方法可以缓解甚至改善

DME。生长激素抑制素类似物——奥曲肽(善得定, octreotide)可安全有效地治疗DME。另有一种大环内酯抗生素类免疫抑制剂——西罗莫司(sirrolimus)可以有效抑制VEGF介导的通透性。Gupta等^[22]研究认为阿托伐他汀(atorvastatin)作为临床治疗DME的附加治疗能减少渗出和脂类物质的移动。中药盐酸川芎嗪(ligustrazine)可有效促进黄斑水肿吸收, 缩短疗程, 提高视力。另有研究通过补氧增加视网膜氧供, 减轻黄斑水肿, 当黄斑厚度下降到一定程度时, 激光光凝作用就能更好地体现^[23]。

2.4 联合治疗

在探索临床治疗的道路上, 将多种已有的治疗方式联合使用, 能够取长补短, 往往会有更好的效果, DME的治疗方案也不例外。通过联合治疗, 药物剂量降低、副反应减低、经济负担减轻、安全性和疗效提高等都可能实现。比如将激素、抗VEGF药物和贝伐珠单抗联合使用对于激光治疗无效的患者有良好的效果^[24]。许多临床试验已经正式使用抗VEGF药物和激光联合治疗。玻璃体腔内注射TA也可以和PPV联合使用, TA可以增加玻璃体的可视性, 在手术中便于玻璃体的完全切割, 大幅提高安全性, 也可以保护手术后BRB不受破坏。但是, 具体哪几种治疗方法联合、怎么使用, 尚需临床工作者和研究人员更多地摸索。

3 展望

随着年龄的增长, 眼科疾病的发病率逐年上升, 白内障、黄斑病变、视网膜病变等受到越来越多眼科医师的关注和研究。其中, 老年性DME复杂的发病机制和多样的治疗方式是需要进一步研究的内容。但是, 目前已有的治疗手段还是带有一定破坏性, 受损细胞的结构和功能无法挽回。这对于身体状态普遍较差的老年人更是打击。所以, 在探讨如何联合治疗使疗效更明显的同时, 如何早期诊断和有效地预防DME、甚至糖尿病的发生至关重要。相信随着科学的进步和人类的不断探索与追求, 及早地诊断、安全长期有效的治疗方案会给眼科疾病治疗提供更多的方法, 为受DME困扰的老年人带来光明。

【参考文献】

[1] Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, *et al.* Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(3): 556–564.
[2] Kumar V, Ghosh B, Mehta DK, *et al.* Functional outcome

of subthreshold versus threshold diode laser photocoagulation in diabetic macular edema[J]. *Eye(Lond)*, 2010, 24(9): 1459–1465.
[3] Takatsuna Y, Yamamoto S, Nakamura Y, *et al.* Long-term therapeutic efficacy of the subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for diabetic macular edema[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2011, 55(4): 365–369.
[4] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing Committee, Haller JA, Qin H, *et al.* Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction[J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(6): 1087–1093.
[5] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Gooze J, Brucker AJ, *et al.* Randomized trial evaluating short-term effects of intravitreal ranibizumab or triamcinolone acetonide on macular edema after focal/grid laser for diabetic macular edema in eyes also receiving panretinal photocoagulation[J]. *Retina*, 2011, 31(6): 1009–1027.
[6] Rudnisky CJ, Lavergne V, Katz D. Visual acuity after intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema refractory to laser treatment: a meta-analysis[J]. *Can J Ophthalmol*, 2009, 44: 587–593.
[7] Yilmaz T, Weaver CD, Gallagher MJ, *et al.* Intravitreal triamcinolone acetonide injection for treatment of refractory diabetic macular edema: a systematic review[J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(5): 902–911.
[8] Boyer DS, Faber D, Gupta S, *et al.* Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients[J]. *Retina*, 2011, 31(5): 915–923.
[9] Pearson PA, Comstock TL, Ip M, *et al.* Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: a 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial[J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(8): 1580–1587.
[10] 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[J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(6): 1107–1118.
[11] Ingerman A, Dewey-Mattia D. Emerging treatments for diabetic macular edema[J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(5): e52–e54.
[12] Goyal S, Lavalley M, Subramanian ML. Meta-analysis and review on the effect of bevacizumab in diabetic macular edema[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010, 249(1): 15–27.
[13] Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, *et al.* Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema[J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(6): 1142–1150.
[14] Ghosh S, Dutta J, Mukhopadhyay S, *et al.* Correlation of macular thickness and posterior hyaloid change following

- bevacizumab and triamcinolone in diffuse diabetic macular edema in middle-aged patients[J]. Ophthalmology, 2011, 31(5): 363–368.
- [15] Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, *et al.* Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE[J]. Am Acad Ophthalmol, 2012, 119(4): 789–801.
- [16] Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, *et al.* The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser *versus* laser monotherapy for diabetic macular edema[J]. Ophthalmology, 2011, 118(4): 615–625.
- [17] 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[J]. Ophthalmology, 2009, 116(11): 2175–2181.
- [18] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, *et al.* Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema[J]. Ophthalmology, 2010, 117(6): 1064–1077.
- [19] Zhang YY, Wu JH. Advances in treatment of diabetic retinopathy with VEGF inhibitors[J]. Int J Ophthalmol, 2010, 10(9): 1724–1727. [张友义, 吴晋晖. VEGF抑制剂治疗糖尿病性视网膜病变的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2010, 10(9): 1724–1727.]
- [20] Zechmeister-Koss I, Huic M. Vascular endothelial growth factor inhibitors (anti-VEGF) in the management of diabetic macular edema: a systematic review[J]. Br J Ophthalmol, 2012, 96(2): 167–178.
- [21] Zhu Q, Xu X, Xia X, *et al.* Role of protein kinase C on the alteration of retinal endothelin-1 in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Exp Eye Res, 2005, 81(2): 200–206.
- [22] Gupta A, Gupta V, Thapar S, *et al.* Lipid-lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema[J]. Am J Ophthalmol, 2004, 137(4): 675–682.
- [23] Sun JK. Intravitreal anti-VEGF therapy with prompt or deferred laser compared with steroid with prompt laser and prompt laser alone for treatment of diabetic macular edema[J]. Curt Diab Rep, 2011, 11(4): 227–229.
- [24] Solaiman KA, Diab MM, Abo-Elenin M. Intravitreal bevacizumab and/or macular photocoagulation as a primary treatment for diffuse diabetic macular edema[J]. Retina, 2010, 30(10): 1638–1645.
- (编辑: 李菁竹)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》采用中英文对照形式著录中文参考文献

本刊对录用稿件中的中文参考文献在文末采用中英文对照形式著录, 详见例示。

例: [1] Wang X, Yuan ST, Mu XW, *et al.* De-escalation application of norepinephrine in treatment of patients with septic shock[J]. Chin J Mult Org Dis Elderly, 2013, 12(11): 826–830. [王 翔, 袁受涛, 穆心苇, 等. 去甲肾上腺素在脓毒症休克患者中的降阶梯使用[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2013, 12(11): 826–830.]

地址: 100853 北京市复兴路28号, 《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: <http://www.mode301.cn>

E-mail: zhlnmqg@mode301.cn