

明目地黄丸联合玻璃体腔内注射雷珠单抗治疗非增殖期糖尿病视网膜病变伴黄斑水肿临床研究

王志勇, 戚俊凯, 罗顺利

周口市眼科医院, 河南 周口 466000

[摘要] 目的: 观察明目地黄丸联合玻璃体腔内注射雷珠单抗治疗非增殖期糖尿病视网膜病变伴黄斑水肿的临床疗效。方法: 选取 90 例肝肾阴虚型非增殖期糖尿病视网膜病变伴黄斑水肿患者, 随机分为对照组和观察组各 45 例。对照组给予玻璃体腔内注射雷珠单抗治疗。观察组在对照组基础上加用明目地黄丸治疗。2 组均治疗 3 个月。对比 2 组临床疗效, 治疗前后评定中医证候积分, 检测视功能、黄斑中心视网膜厚度、黄斑视网膜体积、眼底检查相关指标、实验室检查指标[中性粒细胞/淋巴细胞比值 (NLR)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、血管内皮生长因子 (VEGF)、晚期糖基化终末产物 (AGEs)]。观察治疗期间患者的不良反应发生情况。结果: 治疗 3 个月后, 临床疗效总有效率观察组 95.24%, 对照组 80.95%, 2 组总有效率比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组中医证候积分均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 观察组中医证候积分低于对照组 ($P < 0.05$)。2 组最佳矫正视力均较治疗前改善, 黄斑视网膜体积、黄斑中心视网膜厚度值均较治疗前下降 ($P < 0.05$), 观察组最佳矫正视力、黄斑视网膜体积、黄斑中心视网膜厚度值均低于对照组 ($P < 0.05$)。2 组微血管瘤数均较治疗前减少, 血管渗漏面积、毛细血管无灌注区面积均较治疗前缩小, 视网膜循环时间均较治疗前缩短, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组微血管瘤数少于对照组, 血管渗漏面积、毛细血管无灌注区面积均小于对照组, 视网膜循环时间较对照组缩短, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组 NLR、MCP-1、AGEs、VEGF 水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 观察组 NLR、MCP-1、AGEs、VEGF 水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。2 组患者均未发生明显不良反应。结论: 明目地黄丸联合玻璃体腔内注射雷珠单抗治疗肝肾阴虚型非增殖期糖尿病视网膜病变伴黄斑水肿患者具有良好的临床疗效, 能改善眼底状况, 提高视功能, 缓解症状和体征, 减轻炎症反应和氧化应激反应, 安全性高。

[关键词] 非增殖期糖尿病视网膜病变; 黄斑水肿; 肝肾阴虚证; 明目地黄丸; 视功能; 眼底检查

[中图分类号] R259; R276.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 14-0082-06

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.14.017

Clinical Study on Mingmu Dihuang Pills Combined with Intravitreal Injection of Ranibizumab for Non-Proliferative Diabetic Retinopathy Complicated with Macular Edema

WANG Zhiyong, QI Junkai, LUO Shunli

Zhoukou city eye hospital, Zhoukou He'nan 466000, China

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Mingmu Dihuang Pills combined with intravitreal injection of Ranibizumab on non-proliferative diabetic retinopathy complicated with macular edema. **Methods:** A total of 90 patients with non-proliferative diabetic retinopathy complicated with macular edema of liver-kidney yin deficiency type were selected and randomly divided into the control group and the observation group, with 45 cases in each group. The control group was given the intravitreal injection of

[收稿日期] 2022-05-14

[修回日期] 2023-03-20

[作者简介] 王志勇 (1975-), 男, 副主任中医师, E-mail: zhiyongyanke@126.com。

Ranibizumab for treatment, and the observation group was additionally treated with Mingmu Dihuang Pills based on the treatment of the control group. The two groups were treated for 3 months. The clinical effects were compared between the two groups; before and after treatment, the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores were evaluated; the visual function, the thickness of macular central retina, volume of macular retina, related indexes of fundus examination, and indexes of laboratory investigation, including neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), vascular endothelial growth factor (VEGF) and advanced glycation end products (AGEs) were detected. The incidence of adverse reactions was observed during treatment. **Results:** After 3 months of treatment, the total effective rate was 80.95% in the control group and 95.24% in the observation group, differences being significant ($P < 0.05$). The TCM syndrome scores in both groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the TCM syndrome score in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The best corrected vision in the two groups were improved when compared with those before treatment, and the thickness of macular central retina and volume of macular retina were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$); the best corrected vision, thickness of macular central retina and volume of macular retina in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The number of microneurysms in the two groups were decreased when compared with those before treatment, the areas of vascular leakage and capillary non-perfusion were reduced when compared with those before treatment, and the retina circulation time were shortened when compared with those before treatment, differences being significant ($P < 0.05$). The number of microneurysms in the observation group was lower than that in the control group, the areas of vascular leakage and capillary non-perfusion were smaller than those in the control group, and the retina circulation time was shorter than that in the control group, differences being significant ($P < 0.05$). The levels of NLR, MCP-1, AGEs and VEGF in both groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the above four levels in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). There were no significant adverse reactions in the two groups during treatment. **Conclusion:** The therapy of Mingmu Dihuang Pills combined with intravitreal injection of Ranibizumab has a good clinical effect on patients with non-proliferative diabetic retinopathy complicated with macular edema of liver-kidney yin deficiency type, which can improve the fundus state and visual function, mitigate the symptoms and signs and reduce the inflammatory responses and oxidative stress with good safety.

Keywords: Non-proliferative diabetic retinopathy; Macular edema; Liver-kidney yin deficiency syndrome; Mingmu Dihuang Pills; Visual function; Fundus examination

糖尿病视网膜病变是临床上常见的糖尿病并发症,是由糖尿病引起的视网膜微血管损害的典型眼底病变^[1]。按照病情发展可分为非增殖期糖尿病视网膜病变、增殖期糖尿病视网膜病变,而黄斑水肿是糖尿病视网膜病变的常见并发症,可发生于任何阶段的糖尿病视网膜病变中,是糖尿病患者视力下降、致盲的常见原因^[2]。玻璃体腔内注射抗血管内皮

生长因子(VEGF)药物已成为伴有黄斑水肿的糖尿病视网膜病变的一线治疗方案^[3],其有效性已得到证实^[4]。雷珠单抗是常用的抗VEGF药物,药理作用主要为抑制VEGF-A受体,抑制新生血管组织的形成,从而延缓糖尿病视网膜病变进展,改善患者视力,减轻黄斑水肿^[5]。但抗VEGF药物目前存在一定的局限性,如药量难以维持长效、部分患者反应不

敏感、反复眼内注射对视网膜的损伤仍有待观察等,且频繁注射也会导致药物进入血液循环,增加心脑血管等多系统不良反应发生的风险^[6-7]。因此,临床上为减少注射次数、提高短期和长期疗效,需联合其他治疗方案。中医药疗法可通过多途径、多层面、多靶点发挥作用^[8]。糖尿病视网膜病变的病机特点为阴虚为本、燥热为标,肝肾阴虚证为临床常见证型。明目地黄丸具有滋肾、养肝、明目的功效,是眼科常用中成药,适用于肝肾阴虚证糖尿病视网膜病变患者,临床报道表明,明目地黄丸治疗糖尿病视网膜病变具有良好疗效^[9-10]。本研究在玻璃体腔内注射雷珠单抗的基础上加用明目地黄丸治疗肝肾阴虚型非增殖期糖尿病视网膜病变伴黄斑水肿患者,取得了良好疗效,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 采用《我国糖尿病性视网膜病变临床诊疗指南(2014年)》^[11]制定的糖尿病视网膜病变诊断标准、非增殖期糖尿病视网膜病变分期标准及黄斑水肿诊断标准。

1.2 辨证标准 参照《糖尿病视网膜病变中医诊疗标准》^[12]和《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[13]拟定肝肾阴虚证辨证标准。主症:视物模糊,目睛干涩。次症:头晕耳鸣,五心烦热,大便干结,腰膝酸软。舌脉:舌暗红、少苔,脉细涩。

1.3 纳入标准 年龄18~70岁,性别不限;符合上述诊断标准,为非增殖期糖尿病视网膜病变Ⅱ~Ⅲ期,单眼病变,伴有黄斑水肿,黄斑中心凹周围范围内视网膜平均厚度 $\geq 250\mu\text{m}$,自觉视力下降;符合肝肾阴虚证辨证标准;屈光间质基本清晰,不影响眼底检查;入组前未接受过玻璃体腔注射手术或玻璃体手术治疗;入组前3个月血糖指标控制稳定;签署知情同意书。

1.4 排除标准 由视网膜静脉阻塞等原因导致的黄斑水肿;接受本次治疗前3个月内接受过激光光凝手术等手术治疗者;合并青光眼、角膜炎、葡萄膜炎等其他眼科疾病;合并其他系统严重原发疾病;过敏体质或对本试验用药的已知成分过敏。

1.5 剔除标准 治疗期间出现严重不良反应或其他严重并发症;需行激光光凝手术或其他手术治疗;自行退出试验。

1.6 一般资料 纳入2020年1月—2021年12月在

周口市眼科医院诊疗的90例肝肾阴虚型非增殖期糖尿病视网膜病变伴黄斑水肿患者作为研究对象行前瞻性研究。按照随机数字表法将患者分为对照组和观察组各45例。对照组及观察组各脱落3例,最终2组分别完成42例。对照组男25例,女17例;平均年龄 (51.12 ± 5.54) 岁;糖尿病病程4~14年,平均 (8.28 ± 3.05) 年;糖化血红蛋白平均 $(6.61\pm 1.25)\%$;患眼:左眼27例,右眼15例;非增殖期糖尿病视网膜病变分期:Ⅱ期5例,Ⅲ期37例。观察组男26例,女16例;平均 (51.49 ± 5.86) 岁;糖尿病病程5~15年,平均 (8.17 ± 3.09) 年;糖化血红蛋白平均 $(6.62\pm 1.28)\%$;患眼:左眼26例,右眼16例;非增殖期糖尿病视网膜病变分期:Ⅱ期4例,Ⅲ期38例。2组一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经周口市眼科医院医学伦理委员会批准(周医审20190426)。

2 治疗方法

2组均给予糖尿病的规范化治疗,包括控制血糖、饮食干预、合理锻炼等。

2.1 对照组 给予雷珠单抗注射液(瑞士Novartis Pharma Stein AG,注册证号S20170003,规格:10 mg/mL),缓慢玻璃体腔内注射,每次0.05 mL(含雷珠单抗0.5 mg),每月1次,给药方法均严格按照说明书操作,所有操作由同一名医生完成。

2.2 观察组 在对照组基础上给予明目地黄丸(北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂,国药准字Z11021247)口服,每次6 g,每天2次。

2组均连续治疗3个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①中医证候积分。主症(视物模糊、目睛干涩)按照病情轻重分别计为0分、2分、4分、6分,次症(头晕耳鸣、五心烦热、大便干结、腰膝酸软)按照病情轻重分别计为0分、1分、2分、3分,总分0~24分,积分越高代表病情越重。于治疗前、治疗3个月后评定。②视功能。应用国际标准视力检查表评估患者的最佳矫正视力(转化为LogMAR进行统计)。于治疗前、治疗3个月后评估。③黄斑中心视网膜厚度、黄斑视网膜体积。使用三维光学相干断层扫描仪检测患者的黄斑中心视网膜厚度、黄斑视网膜体积。于治疗前、治疗3个月后检测。④眼底检查相关指标。使用眼底荧光血

管造影仪检查患者的眼底状况,记录血管渗漏面积、微血管瘤数、毛细血管无灌注区面积、视网膜循环时间。于治疗前、治疗3个月后检查。⑤实验室检查指标。由周口市眼科医院检验科使用血细胞分析仪检测患者的血常规,并计算中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR),采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、VEGF、晚期糖基化终末产物(AGEs)水平,试剂盒采购自北京爱迪博生物科技有限公司,严格按照说明书操作。于治疗前、治疗3个月后检测。⑥不良反应。观察并记录2组患者在治疗过程中出现的不良反应。

3.2 统计学方法 使用SPSS20.0软件对数据进行分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验。计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 依据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[13]中的标准拟定。显效:视力较治疗前进步 ≥ 4 行;眼底检查示视网膜微血管瘤数减少或消失,眼底出血量减少或消失,渗出量减少或消失;眼底荧光血管造影视视网膜平均循环时间明显缩短,黄斑水肿程度明显减轻,视网膜毛细血管无灌注区缩小,血管渗漏明显减轻。有效:视力较治疗前进步 ≥ 2 行;眼底检查示视网膜微血管瘤数减少或消失,眼底出血量减少或消失,渗出量减少或消失,上述有1项指标达到要求;眼底荧光血管造影视视网膜平均循环时间缩短,黄斑水肿程度减轻,视网膜毛细血管无灌注区缩小,血管渗漏明显减轻。无效:未达到上述指标要求。恶化:视力较治疗前退步 ≥ 2 行;出现增殖性改变;视网膜毛细血管无

灌注区扩大,黄斑水肿加重。治疗3个月后评定疗效。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗3个月后,对照组总有效率80.95%,观察组总有效率95.24%,2组比较,差异均有统计学意义($\chi^2=4.086$, $P=0.043$)。

表1 2组临床疗效比较						例
组别	例数	显效	有效	无效	恶化	总有效率(%)
对照组	42	5	29	8	0	80.95
观察组	42	10	30	2	0	95.24 ^①

注:①与对照组比较, $P < 0.05$

4.3 2组治疗前后中医证候积分比较 见表2。治疗前,2组中医证候积分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗3个月后,2组中医证候积分均较治疗前降低($P < 0.05$),观察组中医证候积分低于对照组($P < 0.05$)。

表2 2组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$)				分
组别	例数	治疗前	治疗后	
对照组	42	11.46 ± 2.37	9.73 ± 1.79 ^①	
观察组	42	11.52 ± 2.42	5.76 ± 1.52 ^①	
t 值		0.115	10.956	
P 值		0.454	< 0.001	

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$

4.4 2组治疗前后最佳矫正视力、黄斑视网膜体积、黄斑中心视网膜厚度比较 见表3。治疗前,2组最佳矫正视力、黄斑视网膜体积、黄斑中心视网膜厚度比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗3个月后,2组最佳矫正视力均较治疗前改善,黄斑视网膜体积、黄斑中心视网膜厚度值均较治疗前下降,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组最佳矫正视力、黄斑视网膜体积、黄斑中心视网膜厚度值均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表3 2组治疗前后最佳矫正视力、黄斑视网膜体积、黄斑中心视网膜厚度比较($\bar{x} \pm s$)							
组别	例数	最佳矫正视力(LogMAR)		黄斑视网膜体积(mm ³)		黄斑中心视网膜厚度(μ m)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	42	0.64 ± 0.16	0.38 ± 0.13 ^①	10.47 ± 1.03	9.64 ± 0.96 ^①	368.35 ± 66.47	312.38 ± 37.78 ^①
观察组	42	0.66 ± 0.15	0.28 ± 0.11 ^①	10.72 ± 1.07	8.35 ± 0.94 ^①	364.52 ± 64.52	269.81 ± 46.42 ^①
t 值		0.591	3.806	1.091	6.222	0.268	4.610
P 值		0.278	< 0.001	0.139	< 0.001	0.395	< 0.001

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$

4.5 2组治疗前后眼底检查相关指标比较 见表4。治疗前,2组血管渗漏面积、微血管瘤数、毛细血管无灌注区面积、视网膜循环时间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗3个月后,2组微血管瘤数均较治疗前减少,血管渗漏面积、毛细血管无灌注区面积均较治疗前缩小,视网膜循环时间均较治疗前缩短,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组微血管瘤数少于对照组,血管渗漏面积、毛细血管

无灌注区面积均小于对照组,视网膜循环时间较对照组缩短,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

4.6 2组治疗前后实验室检查指标比较 见表5。治疗前,2组NLR、MCP-1、AGEs、VEGF水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗3个月后,2组NLR、MCP-1、AGEs、VEGF水平均较治疗前降低($P<0.05$),观察组NLR、MCP-1、AGEs、VEGF水平均低于对照组($P<0.05$)。

表4 2组治疗前后眼底检查相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	血管渗漏面积(mm ²)		微血管瘤数(个)		毛细血管无灌注区面积(mm ²)		视网膜循环时间(s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	42	0.73±0.21	0.62±0.16 ^①	15.65±3.34	9.21±1.19 ^①	0.82±0.23	0.57±0.17 ^①	6.72±1.72	5.14±1.45 ^①
观察组	42	0.74±0.24	0.51±0.14 ^①	15.73±3.26	6.93±1.25 ^①	0.85±0.25	0.44±0.14 ^①	6.87±1.69	4.22±1.24 ^①
<i>t</i> 值		0.203	3.353	0.111	8.562	0.572	3.826	0.403	3.125
<i>P</i> 值		0.420	<0.001	0.460	<0.001	0.284	<0.001	0.344	0.001

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$

表5 2组治疗前后实验室检查指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	NLR		MCP-1(μg/L)		AGEs(μg/mL)		VEGF(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	42	2.29±0.46	2.09±0.54 ^①	3.26±0.57	2.59±0.33 ^①	45.25±1.27	39.52±1.14 ^①	137.74±22.16	104.67±17.04 ^①
观察组	42	2.31±0.45	1.89±0.39 ^①	3.24±0.61	1.96±0.32 ^①	45.05±1.33	32.38±0.97 ^①	138.84±23.25	90.72±16.71 ^①
<i>t</i> 值		0.201	1.946	0.155	8.882	0.705	30.914	0.222	3.788
<i>P</i> 值		0.420	0.028	0.439	<0.001	0.241	<0.001	0.412	<0.001

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$

4.7 不良反应 2组患者均无明显不良反应发生。

5 讨论

糖尿病视网膜病变归属于中医学消渴内障范畴,属本虚标实之证。肝肾阴虚证患者因消渴日久,迁延不愈,伤阴耗气,肝肾阴虚,阴不制阳,阴虚内热,煎灼营阴致津液亏虚,气血精液不能上输于目,目失滋养,故视物昏花;血行涩滞,脉道不濡而成瘀,可出现血管瘤、出血、渗出,故视功能异常。治疗上当以滋补肝肾、润燥明目为主。明目地黄丸中的六味地黄丸(熟地黄、酒山茱萸、牡丹皮、山药、茯苓、泽泻)滋补肝肾,补益精血。枸杞子补肝明目、菊花平肝明目,二者清补兼施。白芍为酸敛收聚之品,具有养血柔肝功效;当归养血和血,加强补益精血的作用,合白芍滋养肝血,可使目得血而视。石决明具有平肝潜阳、除热明目功效;蒺藜具有平肝解郁、活血祛风、明目功效,可

疏利厥阴经气,宣启郁滞之玄府,利于精血升运至目系。有动物实验结果表明,明目地黄丸对糖尿病大鼠的视网膜起保护作用^[14]。本研究结果显示,观察组临床疗效总有效率高于对照组,中医证候积分及最佳矫正视力、黄斑中心视网膜厚度、黄斑视网膜体积值均低于对照组,微血管瘤数少于对照组,血管渗漏面积、毛细血管无灌注区面积均小于对照组,视网膜循环时间较对照组缩短,提示明目地黄丸联合玻璃体腔内注射雷珠单抗具有良好的临床疗效,能减少黄斑中心视网膜厚度,改善眼底状况,提高视功能,缓解患者的症状和体征。

有研究表明,糖尿病视网膜病变属于炎症性疾病,糖尿病视网膜病变的发生与病情进展过程受全身慢性炎症的影响^[15]。NLR是一种新的炎症标志物,可反映机体的炎症状态。有研究指出,NLR与糖尿病视网膜病变存在联系,其水平越高,代表糖尿病

视网膜病变程度越严重^[16]。MCP-1 是一种 CC 类趋化因子,参与机体炎症反应。有研究发现,糖尿病视网膜病变患者房水、玻璃体液、视网膜血管壁及相关细胞中 MCP-1 的表达水平均升高^[17]。因此 MCP-1 可作为糖尿病视网膜病变的生物标志物。另外,由于 2 型糖尿病患者存在血糖偏高,糖代谢异常可打破氧化与抗氧化之间的动态平衡状态,导致氧化应激,进而通过多种途径导致线粒体功能障碍、炎症等,使视网膜出现损伤。在高糖环境下,AGEs 作为氧化应激产物不断产生,不仅能阻塞视网膜血管,还可介导 VEGF 相关通路,导致血管渗漏及黄斑水肿^[18]。VEGF 是视网膜新血管生成的诱导剂、血管渗漏的增强剂,其水平异常与糖尿病视网膜病变程度有显著相关性^[19]。本研究结果显示,治疗后,观察组 NLR、MCP-1、AGEs、VEGF 水平均低于对照组,提示明目地黄丸联合玻璃体腔内注射雷珠单抗可减轻炎症反应与氧化应激反应。

综上所述,明目地黄丸联合玻璃体腔内注射雷珠单抗治疗肝肾阴虚型非增殖期糖尿病视网膜病变伴黄斑水肿患者具有良好的临床疗效,能改善眼底状况,提高视功能,缓解症状和体征,减轻炎症反应和氧化应激反应,安全性高。

[参考文献]

- [1] 覃水喷. 糖尿病视网膜病变的临床治疗现状及研究进展[J]. 国际医药卫生导报, 2022, 28(8): 1180-1184.
- [2] 张传鹤, 李志伟, 王玉. 糖尿病性黄斑水肿诊治进展[J]. 山东医药, 2021, 61(31): 112-115.
- [3] 邱煦, 窦宏亮, 陈凤华. 玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物治疗 DME 对黄斑区微循环的短期影响[J]. 国际眼科杂志, 2021, 21(8): 1473-1478.
- [4] 秦学维, 王利民, 姚贤凤, 等. 玻璃体腔注射雷珠单抗与激光光凝治疗糖尿病性黄斑水肿有效性的 Meta 分析[J]. 中医眼耳鼻喉杂志, 2019, 9(4): 190-193.
- [5] 彭立, 谢青, 陈敏华. 抗 VEGF 治疗在眼病的临床意义及研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2020, 20(2): 282-285.
- [6] 陈有信, 汤加. 抗血管内皮生长因子治疗眼部新生血管性疾病问题与挑战[J]. 中华实验眼科杂志, 2019, 37(1): 1-4.
- [7] 杨洋, 祝伟伟, 李康琪, 等. 基于 FAERS 数据库雷珠单抗注射液不良反应信号挖掘[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(12): 1244-1248, 1254.
- [8] 冉德聪, 张忠勇, 王晓蕴, 等. 中医防治糖尿病视网膜病变的研究进展[J]. 河北中医药学报, 2022, 37(1): 57-60, 64.
- [9] 汪洋. 明目地黄丸和三七血伤宁胶囊联合西医治疗非增殖期 2 型糖尿病性视网膜病变的观察[J]. 中国中医急症, 2016, 25(12): 2345-2348.
- [10] 阿依努·努拉厚, 王雁, 卜倩, 等. 羟苯磺酸钙分散片联合明目地黄丸治疗 NPDR 的临床疗效[J]. 国际眼科杂志, 2019, 19(6): 992-996.
- [11] 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)[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(11): 851-865.
- [12] 中华中医药学会糖尿病分会. 糖尿病视网膜病变中医诊疗标准[J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(7): 632-637.
- [13] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 312-315.
- [14] 李斐. 明目地黄丸对糖尿病大鼠视网膜氧化损伤的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(20): 5735-5736.
- [15] 李秀, 刘畅. 炎症在糖尿病视网膜病变中的作用[J]. 国际眼科杂志, 2021, 21(8): 1368-1372.
- [16] 申金付, 张琴, 李茂, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与糖尿病视网膜病变的相关性分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(7): 617-621.
- [17] 瞿朵朵, 陆婧, 毕艳. 单核细胞趋化蛋白-1 与 2 型糖尿病的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(19): 3896-3900.
- [18] 杨光, 徐新, 张宇, 等. 2 型糖尿病患者皮肤晚期糖基化终末产物和血清肌酐酶-1 与糖尿病微血管并发症的关系研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(9): 1082-1087.
- [19] 陈焱, 李志洪. 血清 VEGF、HIF-1 α 及 Hcy 与 2 型糖尿病视网膜病变的相关性[J]. 川北医学院学报, 2022, 37(2): 220-223.

(责任编辑: 吴凌)