

· 临床研究 ·

抗血管内皮生长因子治疗在老年糖尿病视网膜病变中的应用及对促炎因子的影响

张新桥^{1*}, 李幸¹, 刘明远², 张慧芹¹, 陈海婷¹

(沧州市中心医院:¹ 眼科,² 麻醉科,河北 沧州 061000)

【摘要】 目的 研究抗血管内皮生长因子(VEGF)治疗在改善老年糖尿病性视网膜病变(DR)患者预后中的价值及对促炎症因子的影响。**方法** 将 2022 年 1 月至 2023 年 1 月沧州市中心医院收治的 93 例(126 只眼)老年增殖性视网膜病变(PDR)患者纳为研究对象,其均拟行玻璃体切除术(PPV),按照患者 PPV 术前是否进行玻璃体腔注射抗 VEGF 药物分为观察组(33 例,45 只眼;注射抗 VEGF 药物)及对照组(60 例,81 只眼;未注射抗 VEGF 药物),在 23G 玻璃体切除术开始前,采集患者患眼房水,检测房水内血管内皮生长-A(VEGF-A)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子- β (TGF- β)水平,并观察两组 PPV 手术相关指标及术后视力。采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。根据数据类型,组间比较分别采用 t 检验、 χ^2 检验及 Fisher 确切概率检验。采用 Pearson 线性相关分析法分析患者房水内 VEGF-A 与其他细胞因子间的相关性。**结果** 观察组患眼房水内 VEGF-A、IL-6 以及 TNF- α 水平均低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。Pearson 相关分析提示,观察组房水内 VEGF-A 水平与 IL-6 及 TNF- α 水平之间均呈弱正相关($r=0.261, 0.273; P=0.037, 0.031$)。观察组患者手术时间短于对照组,术中新生血管出血次数、电凝止血使用次数、术中医源性裂孔眼低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);术后 2 周,观察组视力提高率高于对照组;术后 6 个月,观察组最佳矫正视力高于对照组,且观察组术后玻璃体再积血及术后再出血眼数低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。**结论** 抗 VEGF 药物能有效减少老年 PDR 患者 PPV 术中出血,提高手术安全性;此外,抗 VEGF 药物还可能通过降低患眼 VEGF-A 及炎症因子水平,帮助控制 PDR 病情。

【关键词】 老年人;糖尿病视网膜病变;玻璃体切除术;细胞因子;手术效果

【中图分类号】 R774.1;R592 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.03.042

Application of anti-vascular endothelial growth factor for elderly diabetic retinopathy and its impact on pro-inflammatory factors

Zhang Xinqiao^{1*}, Li Xing¹, Liu Mingyuan², Zhang Huiqin¹, Chen Haiting¹

(¹Department of Ophthalmology, ²Department of Anesthesiology, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061000, Hebei Province, China)

【Abstract】 Objective To assess the value of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy in improving the prognosis of elderly patients with diabetic retinopathy (DR) and its impact on pro-inflammatory factors. **Methods** A total of 93 elderly patients (126 eyes) with proliferative DR (PDR) admitted to our hospital from January 2022 to January 2023 were included in the study. All of them were scheduled to undergo pars plana vitrectomy (PPV). According to whether receiving intravitreal injection of anti-VEGF drug before PPV, they were divided into observation group (33 cases, 45 eyes, injection of anti-VEGF drug) and control group (60 cases, 81 eyes, no such injection). Before 23 G vitrectomy, the aqueous humor was collected to detect the levels of vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and transforming growth factor β (TGF- β). The PPV-related indicators and postoperative visual acuity were observed and compared between two groups. SPSS statistics 22.0 was used for statistical analysis. Data comparison between two groups was performed using t test, χ^2 test or Fisher's exact probability test depending on data type. Pearson linear correlation analysis was employed to analyze the correlation between VEGF-A and other cytokines in the aqueous humor. **Results** The levels of VEGF-A, IL-6 and TNF- α in aqueous humor were significantly lower in observation group than the control group (all $P<0.05$). Pearson correlation analysis suggested that the VEGF-A level in aqueous humor in observation group was weakly positively correlated with IL-6 and TNF- α levels ($r=0.261, 0.273; P=0.037, 0.031$). The observation group had obviously shorter operation time, less intraoperative neovascularization bleeding, less electrocoagulation hemostasis, and

收稿日期: 2024-01-31; 接受日期: 2024-05-09

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目(20232109);沧州市重点研发计划指导项目(222106098)

通信作者: 张新桥, E-mail: zhangxq1569@163.com

lower incidence of iatrogenic hiatus eyes breaks than the control group (all $P < 0.05$). When compared with the control group, the visual acuity improvement rate at two weeks after surgery was better in the observation group, and at six months after surgery, the ratio of best corrected visual acuity was higher, and the incidence of postoperative vitreous re-hemorrhage and number of postoperative rebleeding eyes were lower in the observation group (all $P < 0.05$). **Conclusion** For the elderly PDR patients, anti-VEGF drug can not only effectively reduce the bleeding during PPV and improve the surgical safety, but also help control PDR by reducing the VEGF-A and inflammatory factor levels in the affected eyes.

【Key words】 aged; diabetic retinopathy; vitrectomy; cytokines; surgical efficacy

This work was supported by the Project of Medical Science Research Plan of Hebei Province (20232109) and the Guidance Project of Key Research and Development Plan of Cangzhou City (222106098).

Corresponding author: Zhang Xinqiao, E-mail: zhangxq1569@163.com

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 所致的盲与视力低下已成为备受社会关注的公共卫生问题。由于 DR 初期症状不明显,不少患者初次就诊时已发展至眼底增殖性病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR), PDR 主要表现为眼底出现新生血管,是致盲的主要病因^[1]。玻璃体切除术 (pars plana vitrectomy, PPV) 能解除增殖膜,抑制玻璃体视网膜增殖发展,进而减轻黄斑水肿,维持甚至提高患者视功能,是治疗 PDR 的主要方法^[2]。但 PPV 术中牵拉新生血管所造成的出血将影响手术视野,增加手术难度,如何减少术中出血是临床关注的问题。随着研究的不断进展,有学者发现,应用抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物能有效抑制眼内新生血管生成,提高 PPV 手术安全性^[3]。此外,抗 VEGF 药物还能降低眼内 VEGF 浓度,但其是否在降低其他促炎症因子水平中也发挥功效及其是否也对视网膜纤维化造成影响,均尚处于研究阶段^[4]。本研究旨在进一步探究 PPV 术前应用抗 VEGF 药物的功效及其作用机制,报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

将 2022 年 1 月至 2023 年 1 月沧州市中心医院收治的 93 例 (126 只眼) 老年 PDR 患者纳为研究对象。按照患者 PPV 术前是否进行玻璃体腔注射抗 VEGF 药物分为观察组 (33 例,45 只眼) 及对照组 (60 例,81 只眼)。(1) 纳入标准:患者年龄 ≥ 60 岁;符合《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南 (2022 年)》中^[5] PDR 相关诊断标准;眼底检查可见玻璃体或视网膜前出血,或伴纤维增殖或牵拉性视网膜脱落,符合 PPV 手术适应证,拟行 PPV 手术;术前完善相关检查;手术及玻璃体腔内注射药物等操作均由资历相当的主治医师完成;纳入患者均知情同意。(2) 排除标准:合并黄斑变性、青光眼、

视网膜血管疾病等眼底病变;既往进行过抗 VEGF 治疗;术前术眼曾进行眼底激光、PPV、白内障等内眼手术治疗;术中联合晶状体摘除或超声乳化人工晶体植入术;合并心肝肾等重要器官严重功能障碍。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 观察组 (33 例,45 只眼) 患者在 PPV 术前 3 d 进行玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物康柏西普 (0.5 mg/0.05 ml, 成都康弘生物科技有限公司, 国药准字 S20130012); 对照组 (60 例,81 只眼) 仅行 PPV 治疗, 玻璃腔内注射药物参照文献^[6], PPV 手术参照文献^[7]。对存在混浊晶状体影响眼底观察的患者,术中同时联合白内障超声乳化与人工晶体 (intraocular lens, IOL) 植入治疗。

1.2.2 房水样本收集 在 23G 玻璃体切除术开始前,应用胰岛素注射器由角膜缘 2 点钟方向避开角膜缘血管,穿刺入前房,不触及晶状体、虹膜、角膜内皮,抽取 0.1 ml 房水,4℃,12 000 g,离心 10 min,留取上清液进行相关检查。

1.2.3 房水中细胞因子水平检测 采用 Luminex 液相芯片技术检测房水细胞因子血管内皮生长因子-A (vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、转化生长因子- β (transforming growth factor β , TGF- β) 水平。试剂盒购自广州欣励和生物科技有限公司,严格按照试剂盒相关规定进行操作。

1.3 观察指标

(1) 比较两组房水中细胞因子水平;(2) 比较两组 PPV 手术时间 (单纯玻璃体切割手术时间,不包括白内障摘除时间、灌注玻璃体填充时间等)、新生血管出血次数 (每组单眼术中切割牵引视网膜新生血管增生膜时或剥离增生纤维血管膜时发生出血次数)、术中电凝止血使用次数 (每组单眼电凝平均使用次数)、术中医源性裂孔眼以及术中眼内填充物情况 [填充物包括膨胀气体 (全氟丙烷, per fluoro

propane, C3F8)、硅油、平衡盐液(balanced salt solution, BSS)];(3)术后2周及术后6个月复查视力,采用国际标准视力表进行,最小分辨角对数(logMAR)视力值表示。其中术后视力提高1行以上,视为有所提高,并统计术后玻璃体再积血及再出血眼数。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料用例数(百分率)表示,采用 χ^2 检验或Fisher确切概率检验。采用Pearson线性相关分析法分析患者房水内VEGF-A与其他细胞因子(包括IL-6、TNF- α 、TGF- β)间的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

两组患者基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$;表1)。

2.2 两组患眼房水细胞因子水平比较

观察组患眼房水内VEGF-A、IL-6以及TNF- α 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组TGF- β 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$;表2)。

2.3 观察组房水内VEGF-A与其他细胞因子间的相关性

Pearson相关分析提示,观察组房水内VEGF-A水平与IL-6及TNF- α 水平间均呈弱正相关($r=0.261$ 、 0.273 ; $P=0.037$ 、 0.031)。

2.4 两组患者围术期相关指标比较

观察组手术时间短于对照组,术中新血管出血次数、电凝止血使用次数、术中医源性裂孔眼均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$;表3)。

2.5 两组患眼术中填充物比较

两组患眼术中填充物类型比较,差异无统计学意义($P>0.05$;表4)。其中硅油填充者均于术后2个月左右行硅油取出术。

表 1 两组基线资料比较
Table 1 Comparison of baseline data between two groups

Item	Observation group($n=33$)	Control group($n=66$)	t/χ^2	P value
Male/female(n)	20/13	36/24	0.003	0.954
Affected eyes[$n(\%)$]			1.830	0.401
Left	9(27.27)	21(35.00)		
Right	6(18.18)	15(25.00)		
Binocular	18(54.55)	24(40.00)		
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	64.08 $\pm$ 3.18	64.46 $\pm$ 3.44	0.523	0.602
Glycosylated hemoglobin($\%$, $\bar{x}\pm s$)	8.31 $\pm$ 2.07	8.46 $\pm$ 2.21	0.320	0.750
Duration of diabetes mellitus(years, $\bar{x}\pm s$)	10.43 $\pm$ 2.65	10.61 $\pm$ 2.69	0.310	0.757
Best corrected visual acuity($\bar{x}\pm s$)	1.69 $\pm$ 0.38	1.73 $\pm$ 0.34	0.521	0.604
DR course(years, $\bar{x}\pm s$)	7.63 $\pm$ 1.21	7.71 $\pm$ 1.23	0.302	0.764
Preoperative fundus status[$n(\%)$]			0.642	0.725
I	23(51.11)	38(46.91)		
II	18(40.00)	32(39.51)		
III	4(8.89)	11(13.58)		
Lens status[$n(\%)$]			0.264	0.608
Lens	32(71.11)	61(75.31)		
Intraocular lens	13(28.89)	20(24.69)		

Preoperative fundus status was divided into category I, II and III, of which category I was simple vitreous hemorrhage without retinal detachment; category II was fibrovascular proliferation with localized retinal detachment, without cumulative macula; categor III was retinal detachment involving the macula. DR: diabetic retinopathy.

表 2 两组患眼房水细胞因子水平比较
Table 2 Comparison of cytokines levels in aqueous humor of affected eyes between two groups (pg/ml, $\bar{x}\pm s$)

Group	n	VEGF-A	TGF- β	IL-6	TNF- α
Observation	45	64.63 $\pm$ 12.36	3 368.97 $\pm$ 416.98	60.74 $\pm$ 12.67	14.46 $\pm$ 4.71
Control	81	125.46 $\pm$ 27.09	3 403.43 $\pm$ 435.66	103.73 $\pm$ 15.73	26.37 $\pm$ 5.63
t		14.243	1.363	15.711	12.037
P value		<0.001	0.176	<0.001	<0.001

VEGF-A: vascular endothelial growth factor-A; TGF- β : transforming growth factor β ; IL-6: interleukin-6; TNF- α : tumor necrosis factor- α .

表 3 两组患者围术期相关指标比较

Table 3 Comparison of perioperative indicators between two groups

Group	<i>n</i>	Surgical time (min, $\bar{x}\pm s$)	Frequency of intraoperative neovascularization bleeding($\bar{x}\pm s$)	Frequency of intraoperative electrocoagulation hemostasis($\bar{x}\pm s$)	Number of intraoperative iatrogenic hiatus eyes[<i>n</i> (%)]
Observation	33	84.43±12.64	0.96±0.32	1.11±0.26	1(2.22)
Control	66	98.65±14.46	2.73±0.61	1.72±0.37	14(17.28)
t/χ^2		5.526	18.108	9.790	—
<i>P</i> value		<0.001	<0.001	<0.001	0.012

—: Fisher's exact probability test.

表 4 两组患眼术中填充物比较

Table 4 Comparison of intraoperative eye filling materials
between two groups [*n* (%)]

Group	<i>n</i>	Silicone oil	C3F8	BBS
Observation	45	9(20.00)	3(6.67)	33(73.33)
Control	81	14(17.28)	10(12.35)	57(70.37)
χ^2		0.143	0.488	0.124
<i>P</i> value		0.705	0.485	0.724

C3F8: per fluoro propane; BBS: balanced salt solution.

2.6 观察组及对照组术后最佳矫正视力及术后并发症比较

术后随访 2 周,观察组视力提高共 33 只眼(73.33%),术后 2 周时所测得的平均最佳矫正视力为(0.86±0.17)logMAR,对照组术后视力提高共 33 只眼(40.74%),术后 2 周所测得的最佳矫正视力(1.03±0.18)logMAR,两组视力提高率及最佳矫正视力比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.001$)。术后 6 个月,观察组平均最佳矫正视力为(0.45±0.11)logMAR,对照组平均最佳矫正视力为(0.54±0.12)logMAR,差异有统计学意义($P<0.001$)。

术后 6 个月统计发现,观察组术后玻璃体再积血眼数共 4 只(8.89%),对照组共 26 只(32.10%);观察组术后再出血眼数共 1 只(2.22%),对照组共 14 只(17.28%),差异均有统计学意义(均 $P<0.001$)。

3 讨论

DR 病理损伤源自氧化应激损伤及炎症反应等所导致的血管内皮损伤,VEGF 是新生血管标志物,其可通过多种途径,促进新生血管形成,参与 DR 发生与发展^[8,9]。基于 VEGF 在 DR 中的作用,抗 VEGF 药物被应用于 DR 治疗。本研究发现,PDR 患者在 PPV 术前 3 d 进行玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物康柏西普后,其患眼房水内 VEGF-A 水平较未应用抗 VEGF 药物的对照组患者明显下降。VEGF-A 是病理性血管生成的主要促进因子,也是 DR 的重要生物标志物。VEGF-A 具有促进细胞生长与迁移,

促进血管生成,增加血管通透性的功效^[10]。分析手术相关指标发现,PPV 术前接受抗 VEGF 药物治疗的观察组患者手术时间更短,术中新生血管出血次数以及电凝止血使用次数更少,这都与抗 VEGF 药物能有效抑制 VEGF 活性,促进视网膜新生血管回退,进而减少术中出血风险与相关^[11]。本研究还发现,观察组 PPV 术中医源性裂孔眼、术后玻璃体再积血及术后再出血眼数均低于对照组,术后视力提高率高于对照组。这与抗 VEGF 药物还可减轻视网膜水肿,增强其自身的抗牵拉力,降低增殖膜厚度,促进膜组织之间产生间隙,降低剥离增殖膜难度,提高手术安全性相关。

除此之外,探讨抗 VEGF 药物在治疗 PDR 中的其他相关机制,可为药物的应用提供更多理论支持。本研究还对抗 VEGF 药物是否能从视网膜纤维化及炎症反应两个途径发挥作用进行探讨。其中视网膜纤维化是 PDR 发病机制中重要因素,而 TGF- β 水平升高可促进细胞外基质生成与视网膜纤维化,还有研究表明,TGF- β 能促进血管生成^[12]。关于抗 VEGF 药物对 TGF- β 的影响一直存在争议,有研究表示,抗 VEGF 治疗会导致眼内液中 TGF- β 水平增加,进而促进视网膜纤维化^[13,14]。但也有研究表示,应用抗 VEGF 药物后,非增殖期 DR 患者眼液中 TGF- β 水平下降,这可能是由于抗 VEGF 药物所产生的抗新生血管形成作用抵抗了 TGF- β 所产生的促血管生成及促视网膜纤维化作用,随疗效的提升进而降低 TGF- β 浓度^[15]。本研究发现,经抗 VEGF 药物治疗后,老年 PDR 患者患眼房水内 TGF- β 水平与对照组相当。说明 PPV 术前进行玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物对 TGF- β 无明显影响,与既往研究有所不同。这可能是由于本研究所用的抗 VEGF 药物用量少,作用时间短,以及本研究所纳入的病例均为 PDR,尽管接受抗 VEGF 药物治疗,但其视网膜纤维化依旧存在。

此外,视网膜毛细血管炎症反应是造成血管内皮损伤的另一重要原因,本研究发现,抗 VEGF 治疗

后,观察组患眼房水内炎症因子 IL-6 及 TNF- α 水平明显下降,提示抗 VEGF 治疗还能在一定程度上降低炎症因子水平。行相关性分析发现,观察组房水内 VEGF-A 水平与 IL-6 及 TNF- α 水平之间均呈弱正相关。这可能与抗 VEGF 药物降低眼内液中 VEGF 水平,进而减轻白细胞黏附与炎症反应相关^[16]。徐一帆等^[17]研究发现,抗 VEGF 药物康柏西普能有效降低及发育视网膜分支动脉阻塞黄斑水肿患者患眼房水内炎症因子水平,与本研究结论相似。但也有学者研究发现,抗 VEGF 药物对 PDR 患者眼内炎症因子水平无明显影响^[18],这可能与不同研究所选取的炎症因子不同、所使用的检测方法不同等因素相关。关于抗 VEGF 药物是否能通过减轻炎症反应提高 PDR 患者 PPV 治疗效果,依旧需要大量研究进行论证。

综上,本研究发现抗 VEGF 药物能有效减少老年 PDR 患者 PPV 术中出血,提高手术安全性;此外,抗 VEGF 药物还可能通过降低患眼 VEGF-A 及炎症因子水平,控制 PDR 病情。但本研究为单中心研究,且样本量不大,所得结论可能存在偏倚,为增强研究结论的可靠性,后续可开展多中心大样本量研究。

【参考文献】

[1] Tan TE, Wong TY. Diabetic retinopathy: looking forward to 2030[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 13: 1077669. DOI: 10.3389/fendo.2022.1077669.

[2] 李蕊, 门英英, 余洁, 等. 老年糖尿病患者微血管并发症的患病率及危险因素[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2024, 23(3): 161-165. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.03.034.

[3] Martinez-Zapata MJ, Salvador I, Martí-Carvajal AJ, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for proliferative diabetic retinopathy[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2023, 3(3): CD008721. DOI: 10.1002/14651858.CD008721.pub3.

[4] Andrés-Blasco I, Gallego-Martínez A, Machado X, et al. Oxidative stress, inflammatory, angiogenic, and apoptotic molecules in proliferative diabetic retinopathy and diabetic macular edema patients[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(9): 8227. DOI: 10.3390/ijms24098227.

[5] 中华医学会眼科学分会眼底病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2022年)[J]. 中华眼底病杂志, 2023, 39(2): 99-124. DOI: 10.3760/cma.j.cn511434-20230110-00018.

[6] 黎昌江, 李小芳, 陈方安. 对比康柏西普和雷珠单抗治疗新生血管性老年性黄斑变性的效果及 VEGF、PDGF-AA 因子水平[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(9): 2124-2126. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2023.09.023.

[7] Al-Kharsan H, Venincasa MJ, Kloosterboer A, et al. Pars plana vitrectomy reoperations for complications of proliferative diabetic retinopathy[J]. Clin Ophthalmol, 2020, 14: 1559-1563. DOI: 10.2147/OPTH.S252285.

[8] Bahr TA, Bakri SJ. Update on the management of diabetic retinopathy: anti-VEGF agents for the prevention of complications and progression of nonproliferative and proliferative retinopathy[J]. Life (Basel), 2023, 13(5): 1098. DOI: 10.3390/life13051098.

[9] Uludag G, Hassan M, Matsumiya W, et al. Efficacy and safety of intravitreal anti-VEGF therapy in diabetic retinopathy: what we have learned and what should we learn further? [J]. Expert Opin Biol Ther, 2022, 22(10): 1275-1291. DOI: 10.1080/14712598.2022.2100694.

[10] Tan Y, Fukutomi A, Sun MT, et al. Anti-VEGF crunch syndrome in proliferative diabetic retinopathy: a review[J]. Surv Ophthalmol, 2021, 66(6): 926-932. DOI: 10.1016/j.survophthal.2021.03.001.

[11] Azhan A, Zunaina E, Mahaneem M, et al. Comparison of VEGF level in tears post phacoemulsification between non-proliferative diabetic retinopathy and non-diabetic patients [J]. J Diabetes Metab Disord, 2021, 20(2): 2073-2079. DOI: 10.1007/s40200-021-00875-3.

[12] Bonfiglio V, Platania CBM, Lazzara F, et al. TGF- β serum levels in diabetic retinopathy patients and the role of anti-VEGF therapy[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(24): 9558. DOI: 10.3390/ijms21249558.

[13] Zhang Q, Qi Y, Chen L, et al. The relationship between anti-vascular endothelial growth factor and fibrosis in proliferative retinopathy: clinical and laboratory evidence[J]. Br J Ophthalmol, 2016, 100(10): 1443-50. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-308199.

[14] Van Geest RJ, Lesnik-Oberstein SY, Tan HS, et al. A shift in the balance of vascular endothelial growth factor and connective tissue growth factor by bevacizumab causes the angiofibrotic switch in proliferative diabetic retinopathy[J]. Br J Ophthalmol, 2012, 96(4): 587-90. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-301005.

[15] 杨洁, 朱晓敏, 胡子毅, 等. 糖尿病视网膜病变患者血清转化生长因子- β 水平变化及其在监测抗 VEGF 药物治疗效果中的作用[J]. 眼科新进展, 2021, 41(12): 1158-1163.

[16] Koleva-Georgieva DN, Sivkova NP, Terzieva D. Serum inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, TNF- α and VEGF have influence on the development of diabetic retinopathy[J]. Folia Med (Plovdiv), 2011, 53(2): 44-50. DOI: 10.2478/v10153-010-0036-8.

[17] 徐一帆, 王瑞峰, 付政, 等. 融合蛋白类抗 VEGF 药物治疗 BRVO-ME 的疗效及人房水细胞因子分析[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2023, 25(7): 486-491. DOI: 10.3760/cma.j.cn115909-20230205-00026.

[18] 罗金秀, 胡仲仲, 刘庆淮, 等. 抗 VEGF 辅助治疗增殖性糖尿病视网膜病变对眼内炎症因子水平的影响[J]. 国际眼科杂志, 2023, 23(5): 827-832. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2023.5.22.