

## 糖尿病性黄斑缺血的研究进展

常威威,焦万珍,崔艳艳,赵杰,刘兆强,赵博军

山东第一医科大学附属省立医院 眼科,山东 济南 250021

**摘要:**糖尿病可以引起各种眼部并发症,其中糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是最常见的致盲性并发症,糖尿病性黄斑缺血(diabetic macular ischaemia, DMI)是 DR 中引起视力下降的原因之一。目前关于 DMI 的发病原因、机制及治疗尚未明确,研究仍然处于起步阶段,但 DMI 对患者带来的影响不容忽视,充分了解这一疾病对临床医生十分重要。论文综述糖尿病性黄斑缺血的危险因素、发病机制、诊断和治疗的研究进展。

**关键词:**糖尿病性黄斑缺血;糖尿病视网膜病变;糖尿病黄斑水肿;荧光素眼底血管造影;眼底相干光层析血管成像术

**中图分类号:**R774.5 **文献标志码:**A **文章编号:**1673-3770(2024)03-0130-07

**引用格式:**常威威,焦万珍,崔艳艳,等. 糖尿病性黄斑缺血的研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报,2024, 38(3):130-136.

CHANG Weiwei, JIAO Wanzhen, CUI Yanyan, et al. Research progress of diabetic macular ischaemia[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(3):130-136.

### Research progress of diabetic macular ischaemia

CHANG Weiwei, JIAO Wanzhen, CUI Yanyan, ZHAO Jie, LIU Zhaoqiang, ZHAO Bojun

Department of Ophthalmology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, Shandong, China

**Abstract:** Diabetes can cause various eye complications, of which diabetic retinopathy (DR) is the most common cause of blindness, and diabetic macular ischemia (DMI) is one of the causes of vision loss in DR. The pathogenesis, mechanism, and treatment of DMI have not been fully elucidated yet, and research is still in its early stages. However, the impact of DMI on patients cannot be ignored, and clinicians need to understand the disease completely. Therefore, this article reviews the research progress including risk factors, pathogenesis, diagnosis and treatment of diabetes induced by macular ischemia.

**Key words:** Diabetic macular ischemia; Diabetic retinopathy; Diabetic macular edema; Fundus fluorescein angiography; Optical coherence tomography angiography

据统计 2021 年全球糖尿病患者总数为 5.37 亿,糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是临床糖尿病患者常见的微血管并发症,糖尿病患者中 DR 的全球患病率为 22.27%<sup>[1]</sup>,DR 已经成为严重威胁视力的主要杀手。DR 引起视力下降的主要原因为增生性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetes retinopathy, PDR)、糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)、糖尿病性黄斑缺血(diabetic macular ischaemia, DMI),其中,中度至重度 DMI 的存在与视觉功能损害有关<sup>[2]</sup>。目前关于 DMI 的研究较少,其危险因素、发病机制及治疗尚无统一标准,导致临床医师对其认识不足,论文就 DMI 目前已知的危险因素、发病机制、诊断及治疗(见图 1)等进行综述。

### 1 DMI 的危险因素

既往研究对 DMI 的危险因素认识不足,DR 的系统性危险因素有可能也是 DMI 的危险因素,当然还有其他尚未被阐明因素<sup>[3]</sup>。

#### 1.1 血糖、血压、血脂与 DMI

大部分研究表明,血糖控制情况与 DR 的发生有着密切的关系<sup>[4-7]</sup>。高血糖是 DMI 发生的一个重要危险因素,高血糖可引起黄斑无灌注<sup>[8]</sup>,有效控制血糖有助于防止 DMI 的发生及进展。

高血压也是 DMI 发生的一个重要危险因素。高血压视网膜病变和 DR 有许多相似的体征,如视网膜小血管损伤、血-视网膜屏障的破坏<sup>[3,9]</sup>。早期已有研究证明高血压合并糖尿病的患者视网膜末梢

小动脉和毛细血管的透明化导致其管腔变窄和逐渐闭塞,小动脉的完全闭塞最终导致整个毛细血管床

的消失<sup>[10]</sup>,也有研究已证明严格控制血压可以防止糖尿病黄斑病变的发展<sup>[7]</sup>。

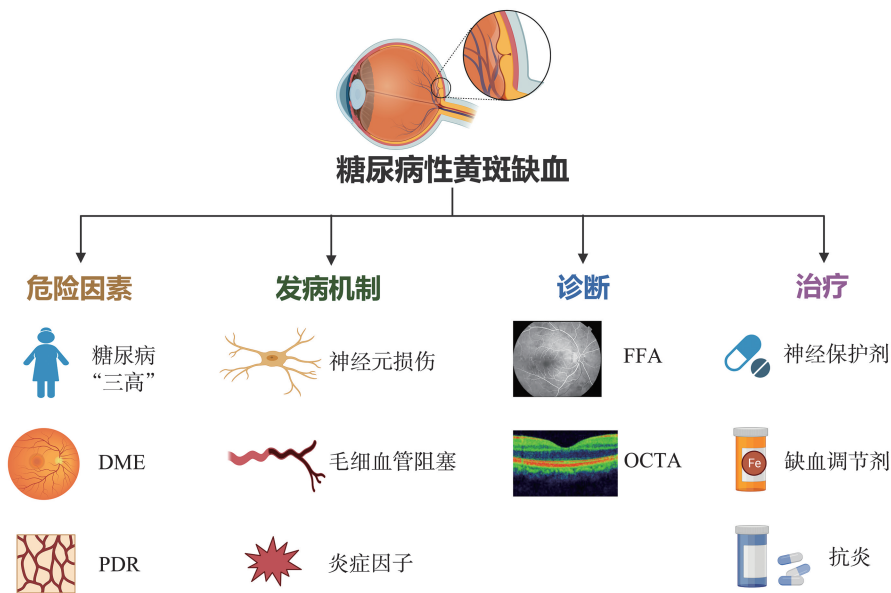


图 1 DMI 的目前已知危险因素、发病机制、诊断及治疗

Figure 1 The currently known risk factors, pathogenesis, diagnosis and treatment of DMI

此外,脂质代谢异常已成为糖尿病并发症(包括 DR)发生和发展的潜在危险因素<sup>[11-14]</sup>,血脂异常和高密度脂蛋白水平是视网膜微血管损伤的重要危险因素<sup>[15-16]</sup>。有研究表明修饰后的低密度脂蛋白可引起周细胞的损伤,周细胞凋亡可引起毛细血管的闭塞<sup>[17-18]</sup>。因此血脂亦是 DMI 的危险因素之一,有效控制血脂亦可以预防 DMI 的发生与发展。

### 1.2 DMI 与 DME

DMI 的特征是毛细血管狭窄或闭塞<sup>[8,19]</sup>,缺血缺氧环境下可引起内皮细胞功能异常,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)释放增加<sup>[20-22]</sup>,VEGF 在 DME 患者视网膜血管闭塞的机制中也起着至关重要的作用,VEGF 升高导致视网膜屏障破坏发生 DME<sup>[23-25]</sup>。DME 中炎症因子的升高、VEGF 升高会导致 DMI 的发生<sup>[26-30]</sup>。目前有关 DME 与 DMI 相关的研究较少,无法佐证其因果关系。

### 1.3 DMI 与 DR 的严重程度

临床研究发现,黄斑局部缺血时会损伤中央凹的毛细血管网结构,表现为黄斑中心凹无血管区(foveal avascular zone, FAZ)的增大和不规则,FAZ 增大与 DR 的严重程度相关<sup>[8,29]</sup>。有研究报道 DR 程度越高,DMI 越严重,且 FAZ 随着黄斑缺血程度的增加而扩大<sup>[30-32]</sup>,因此 PDR 更容易发生缺血。DR 严重程度与 DMI 发生及严重程度虽然相关,但是否为危险因素还需要更多证据。

## 2 DMI 的发病机制

视网膜的发育过程中视网膜内神经元和神经胶质会发生侧向移位,形成中央凹,研究表明在正常发育过程中,中央凹区域一直处于无血管状态<sup>[32]</sup>,由于靠近中心凹处视锥细胞及其相关的双极和神经节细胞数量增加<sup>[19,33]</sup>,此处的耗氧量相对较高,且黄斑中心凹区域血供较少,综上因素可使得此处更容易发生缺血性改变。DMI 病理特征为毛细血管闭塞和毛细血管前小动脉狭窄或闭塞,闭塞后血流量减少,发生缺血<sup>[8]</sup>。视网膜毛细血管壁由基底膜包围的内皮细胞和血管周细胞组成,周细胞的损失、基底膜增厚、白细胞粘连和血小板聚集,这些综合作用可能导致黄斑毛细血管的闭塞<sup>[20]</sup>。

糖尿病引起的视网膜周细胞改变主要影响视网膜血流量<sup>[34]</sup>,糖尿病高血糖诱导的 PDGF-B/PDGFR- $\beta$  信号的减少、内皮细胞分泌的血管生成素-2 的破坏作用、小胶质细胞促炎症介导作用、活性氧(reactive oxygen species, ROS)损伤周细胞线粒体、晚期糖基化终产物的生成、谷氨酸兴奋性毒性等都可引起周细胞的凋亡,周细胞的凋亡可引起毛细血管的闭塞<sup>[18,34]</sup>。基底膜的作用调节血液-视网膜屏障,调节血流量,高血糖症或高血糖状态会上调纤维连接蛋白、胶原蛋白和层粘连蛋白引起基底膜增厚<sup>[34-35]</sup>,也有研究表明 VEGF 表达增加使基底膜增厚,可能是通过诱导细胞外基质相关基因的表达完

成的<sup>[35]</sup>,增厚的基底膜导致视网膜破坏性血管结构改变,血管渗漏、血-视网膜屏障受损、视网膜血管细胞丢失<sup>[35]</sup>,影响血流量的调节也会引起缺血。

大量数据研究表明炎症因子在 DR 的发生中起着重要的作用,DR 患者血糖升高会导致血清炎症标志物水平升高,如 c 反应蛋白、白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等<sup>[35-37]</sup>。有研究表明 TNF- $\alpha$  可诱导糖尿病大鼠视网膜中的白细胞-毛细血管粘连,以及周细胞损失和毛细血管变性,在促炎细胞因子的刺激下,内皮细胞产生的细胞间黏附分子可将白细胞黏附到毛细血管,而这些白细胞会导致毛细血管堵塞<sup>[36,38]</sup>,从而引起血流量的降低,进而导致 DMI 的发生。

神经血管单元是指神经元、胶质细胞和血管系统之间的物理和生化关系,神经血管单元的紧密耦合表现为视网膜血管血流的局部代谢物水平和神经胶质细胞的自动调节,神经胶质、神经和微血管功能障碍是相互依赖的,因此视网膜神经上皮和视网膜血管的损伤是一个相互联系的过程<sup>[36-37]</sup>。也有研究表明细胞因子在视网膜神经元损伤和血管改变之间的关系中发挥的关键作用,高血糖使糖尿病患者视网膜中内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 升高,分别通过激活内皮素受体 ETA 和 ETB 在诱导血管收缩和神经退行性变方面具有重要作用<sup>[38-39]</sup>。在 DR 早期,色素上皮衍生因子、生长抑素、胰高血糖素样肽 1 等神经营养因子的下调导致神经保护因子的失衡从而导致视网膜神经退行性变<sup>[40-42]</sup>;高血糖还可通过 ROS 诱导小胶质细胞激活,通过活化 B 细胞核因子  $\kappa$  轻链增强子和细胞外信号调节激酶,导致各种促炎介质的释放,包括细胞因子、趋化因子、半胱天冬酶和谷氨酸的释放,这些分子介质破坏血-视网膜屏障和损伤神经血管单元,并导致神经元死亡<sup>[42-45]</sup>;此外,由于谷氨酸天门冬氨酸转运体的下调,谷氨酸的细胞外浓度增加,可导致兴奋性毒性和神经元死亡<sup>[42,46]</sup>,高血糖对神经元的损害会导致血管的退化。另外,视网膜神经元本身,包括光感受器,可能是氧化应激的重要来源,有助于驱动 DR 的促炎环境,导致血管退化<sup>[42,47]</sup>。

### 3 DMI 的诊断

DMI 的常见辅助检查包括荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 和眼底相干光层析血管成像术 (optical coherence tomography angiography, OCTA)。

### 3.1 FFA 在 DMI 诊断中的应用进展

FFA 通常用于评估血管性视网膜病变,是既往诊断 DMI 的金标准。FFA 显示视网膜的低荧光区域,在这些区域,血管无灌注,缺血区域周围是典型的微血管扭曲区,包括小动脉和毛细血管扩张<sup>[18]</sup>。当黄斑区域受缺血影响时,会不同程度地表现为黄斑部分拱环毛细血管网消失、FAZ 区域扩大、黄斑周围毛细血管损伤、黄斑区域出现黄斑无灌注区域等<sup>[48]</sup>。据 ETDRS 报告,黄斑缺血定义为 FAZ 扩大 (直径  $\geq 1\ 000\ \mu\text{m}$ ),和/或 FAZ 边界的黄斑周围毛细血管环断裂,且 FFA 图像显示距离中心凹一个视盘直径范围内存在毛细血管无灌注,根据 FFA 图像将黄斑缺血按严重程度分为 3 级,即轻度 (FAZ 的轮廓被破坏不到原来周长的一半)、中度 (FAZ 的轮廓被破坏大于原来周长的一半)、重度 (FAZ 的轮廓被完全破坏)<sup>[48-50]</sup>。但是 FFA 只能显示灌注毛细血管灌注情况和黄斑中心凹的形态,不能量化黄斑区缺血的程度和深度,而且 FFA 是一种有创方法,造影剂存在过敏反应甚至休克的风险。

### 3.2 OCTA 在 DMI 诊断中的应用进展

OCTA 是一种新型成像技术,具有无创、快速、高分辨率成像的优点,现已逐步应用于临床对各种眼底病的诊察与治疗中<sup>[51]</sup>。临床研究发现应用 OCTA 可以监测亚临床 DR 表现,应用 OCTA 可以发现糖尿病眼在视网膜病变发生之前黄斑处有视网膜微循环障碍<sup>[52]</sup>,这表明 OCTA 可以无创监测 DMI 的进展。视网膜毛细血管网络分为:视网膜神经纤维层内的放射状乳头周围毛细血管、位于视网膜神经节细胞层和内丛状层的浅层毛细血管丛 (superficial vascular plexus, SCP)、位于内丛状层内缘和内核层浅层的中间毛细血管丛和位于内核层外缘的深部毛细血管丛 (deep capillary plexus, DCP)<sup>[53]</sup>。与 FFA 相比,OCTA 能定量分析 SCP、DCP、FAZ 的面积及周长、中心凹周围毛细血管密度、视网膜血管面积<sup>[54]</sup>。FAZ 的大小随着 DR 阶段的不同而改变,从 NPDR 到 PDR 阶段,FAZ 的大小逐渐增大,DMI 的患者通过 OCTA 可定量显示 FAZ 的扩大,SCP 和 DCP 也可表现为密度降低<sup>[30,48]</sup>。有研究发现通过 OCTA 获得的 SCP 图像,可以可靠地评估患者的 DMI 程度<sup>[50]</sup>。总之,OCTA 的研究为我们更好理解黄斑灌注铺平了道路。但是利用 OCTA 量化检测 DMI 时,可能会受到屈光介质、伪影的影响而产生误差。

### 4 DMI 的治疗

目前 DMI 还没有明确的治疗方案,及时预防

DMI 的危险因素如血糖、血压、血脂对 DMI 的发展起着重要的作用。对糖尿病患者应注重加强宣传教育和自身的管理。糖尿病患者应长期坚持良好的生活方式干预,进行膳食管理、运动管理、体质量管理、戒烟限酒管理等,通过对生活方式的管理,血糖、血压和血脂的监测,糖尿病教育以及降糖、降压、降脂药的应用等方式控制血糖、血压、血脂<sup>[55]</sup>。

控制基底膜增厚是 DMI 治疗方案中的一个方向,有研究表明内皮素活性抑制剂可以抑制基底膜组分的表达,减少视网膜血管的基底膜增厚<sup>[56]</sup>。目前已有报道称阻断 ET-1 可以预防糖尿病引起的微血管疾病和神经退行性变<sup>[42]</sup>,这也可成为治疗 DMI 的一个方向。已有重要证据证明神经退行性变先于血管退行性变<sup>[19]</sup>,故应更加重视神经保护剂的研究。此外,一项关于缺血调节剂 BI764524 的临床试验(HORNBILL)正在进行中,它是 DMI 的第一个潜在治疗方法的临床试验,也是第一个正式评估 DMI 的研究,旨在观察 BI764524 在 DMI 成人( $\geq 18$  岁)中的安全性、耐受性和早期生物学效应<sup>[57]</sup>。有研究表明 DMI 患者对接受抗 VEGF 玻璃体腔治疗有积极作用,DME 患者按照 3+ PRN 眼内注射康柏西普后,FAZ 面积和浅表血管密度有所改善,对黄斑灌注状态有积极影响,促进黄斑非灌注区再灌注<sup>[48]</sup>,而也有研究表明,玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗可能会导致黄斑缺血患者视力恶化<sup>[36]</sup>,近来也有报道抗 VEGF 玻璃体腔注射对黄斑区血供无影响<sup>[58]</sup>,抗 VEGF 药物对黄斑缺血的影响有待于进一步的观察。

DMI 的发生总是伴随着炎症因子的释放,靶向控制炎症因子治疗成为一个热门选择,抗炎、抗凋亡的多效药物有望成为潜在的临床治疗药物,如非诺贝特、多巴磺酸钙,但这些药物对 DMI 的临床治疗效果尚待进一步证实<sup>[19]</sup>。另外,英夫利昔单抗是抗 TNF- $\alpha$  的单克隆抗体,用于治疗克罗恩病,也有临床研究应用于 DME,它还可缓解视网膜毛细血管变性和周细胞损失<sup>[59]</sup>,但对于英夫利昔单抗是否可以治疗 DMI 还有待于进一步观察。

细胞疗法已展现出应用前景,其目的是恢复或替换因缺氧损伤或退化而受损的视网膜血管系统和视网膜神经元<sup>[60]</sup>,但暂未进行临床试验。

## 5 总结与展望

作为 DR 中影响视力的原因之一,DMI 的发生在 DR 的进展中不容忽视。论文综述 DMI 现有的研究成果,关于其危险因素、发病机制、临床治疗等

还有待于进一步探索。对于 DMI 首先应进一步明确导致 DMI 的危险因素,其次要明确 DMI 与 DME 及 PDR 的关系。在发病机制方面应加大对各种炎性因子、神经血管损伤对 DMI 影响方面的研究。目前已有使用深度学习系统对 OCT 图像的 DMI 进行分析<sup>[61]</sup>,深度学习系统有望将来对 DMI 进行准确评估及分级。临床中对于 PDR 和 DME 的治疗已有明确的治疗措施,下一步我们应更加重视 DMI 对患者视功能的损害,加大对 DMI 的基础和临床研究,探索 DMI 治疗的新方法。

## 参考文献:

- [1] Teo ZL, Tham YC, Yu M, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: systematic review and meta-analysis[J]. *Ophthalmology*, 2021, 128(11): 1580-1591. doi:10.1016/j.ophtha.2021.04.027
- [2] Sim DA, Keane PA, Zarranz-Ventura J, et al. The effects of macular ischemia on visual acuity in diabetic retinopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(3): 2353-2360. doi:10.1167/iovs.12-11103
- [3] Grosso A, Cheung N, Veglio F, et al. Similarities and differences in early retinal phenotypes in hypertension and diabetes[J]. *J Hypertens*, 2011, 29(9): 1667-1675. doi:10.1097/HJH.0b013e3283496655
- [4] Frank RN. Diabetic retinopathy and systemic factors[J]. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2015, 22(2): 151-156. doi:10.4103/0974-9233.154388
- [5] Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Eye Study Group and the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Study Group. Persistent effects of intensive glycemic control on retinopathy in type 2 diabetes in the action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) follow-on study[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(7): 1089-1100. doi:10.2337/dc16-0024
- [6] Yin L, Zhang DL, Ren Q, et al. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in diabetic patients: a community based cross-sectional study[J]. *Medicine*, 2020, 99(9): e19236. doi:10.1097/MD.000000000019236
- [7] Simó-Servat O, Hernández C, Simó R. Diabetic retinopathy in the context of patients with diabetes[J]. *Ophthalmic Res*, 2019, 62(4): 211-217. doi:10.1159/000499541
- [8] Tombolini B, Borrelli E, Sacconi R, et al. Diabetic macular ischemia[J]. *Acta Diabetol*, 2022, 59(6): 751-759. doi:10.1007/s00592-021-01844-1
- [9] Meyer-Rüsenberg B, Pavlidis M, Stupp T, et al. Pathological changes in human retinal ganglion cells associated

- with diabetic and hypertensive retinopathy [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2007, 245(7): 1009-1018. doi:10.1007/s00417-006-0489-x
- [10] Ashton N. Arteriolar involvement in diabetic retinopathy [J]. *Br J Ophthalmol*, 1953, 37(5): 282-292. doi:10.1136/bjo.37.5.282
- [11] Busik JV. Lipid metabolism dysregulation in diabetic retinopathy [J]. *J Lipid Res*, 2021, 62: 100017. doi:10.1194/jlr.TR120000981
- [12] Chew EY, Klein ML, Ferris FL 3rd, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22 [J]. *Arch Ophthalmol*, 1996, 114(9): 1079-1084. doi:10.1001/archoph.1996.01100140281004
- [13] Eckel RH, McLean E, Albers JJ, et al. Plasma lipids and microangiopathy in insulin-dependent diabetes mellitus [J]. *Diabetes Care*, 1981, 4(4): 447-453. doi:10.2337/diacare.4.4.447
- [14] Dornan TL, Carter RD, Bron AJ, et al. Low density lipoprotein cholesterol: an association with the severity of diabetic retinopathy [J]. *Diabetologia*, 1982, 22(3): 167-170. doi:10.1007/BF00283746
- [15] Lee DH, Yi HC, Bae SH, et al. Risk factors for retinal microvascular impairment in type 2 diabetic patients without diabetic retinopathy [J]. *PLoS One*, 2018, 13(8): e0202103. doi:10.1371/journal.pone.0202103
- [16] Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng DY, et al. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(3): 910-918. doi:10.1167/iovs.02-0648
- [17] Fu D, Wu M, Zhang J, et al. Mechanisms of modified LDL-induced pericyte loss and retinal injury in diabetic retinopathy [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(11): 3128-3140. doi:10.1007/s00125-012-2692-0
- [18] Usman M. An overview of our current understanding of diabetic macular ischemia (DMI) [J]. *Cureus*, 2018, 10(7): e3064. doi:10.7759/cureus.3064
- [19] Cheung CMG, Fawzi A, Teo KY, et al. Diabetic macular ischaemia- a new therapeutic target? [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2022, 89: 101033. doi:10.1016/j.preteyeres.2021.101033
- [20] Beltramo E, Porta M. Pericyte loss in diabetic retinopathy: mechanisms and consequences [J]. *Curr Med Chem*, 2013, 20(26): 3218-3225. doi:10.2174/09298673113209990022
- [21] Nyengaard JR, Ido Y, Kilo C, et al. Interactions between hyperglycemia and hypoxia: implications for diabetic retinopathy [J]. *Diabetes*, 2004, 53(11): 2931-2938. doi:10.2337/diabetes.53.11.2931
- [22] Yang Y, Liu Y, Li YP, et al. microRNA-15b targets VEGF and inhibits angiogenesis in proliferative diabetic retinopathy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(11): 3404-3415. doi:10.1210/clinem/dgaa538
- [23] Chauhan MZ, Rather PA, Samarah SM, et al. Current and novel therapeutic approaches for treatment of diabetic macular edema [J]. *Cells*, 2022, 11(12): 1950. doi:10.3390/cells11121950
- [24] Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders [J]. *N Engl J Med*, 1994, 331(22): 1480-1487. doi:10.1056/NEJM199412013312203
- [25] Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, et al. Diabetic macular edema pathophysiology: vasogenic versus inflammatory [J]. *J Diabetes Res*, 2016: 2156273. doi:10.1155/2016/2156273
- [26] Zhang JF, Zhang JX, Zhang CY, et al. Diabetic macular edema: current understanding, molecular mechanisms and therapeutic implications [J]. *Cells*, 2022, 11(21): 3362. doi:10.3390/cells11213362
- [27] Bahrami B, Zhu MD, Hong T, et al. Diabetic macular oedema: pathophysiology, management challenges and treatment resistance [J]. *Diabetologia*, 2016, 59(8): 1594-1608. doi:10.1007/s00125-016-3974-8
- [28] Lally DR, Shah CP, Heier JS. Vascular endothelial growth factor and diabetic macular edema [J]. *Surv Ophthalmol*, 2016, 61(6): 759-768. doi:10.1016/j.survophthal.2016.03.010
- [29] Bhanushali D, Anegondi N, Gadde SGK, et al. Linking retinal microvasculature features with severity of diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(9): OCT519-OCT525. doi:10.1167/iovs.15-18901
- [30] Arend O, Wolf S, Jung F, et al. Retinal microcirculation in patients with diabetes mellitus: dynamic and morphological analysis of perifoveal capillary network [J]. *Br J Ophthalmol*, 1991, 75(9): 514-518. doi:10.1136/bjo.75.9.514
- [31] Conrath J, Giorgi R, Raccach D, et al. Foveal avascular zone in diabetic retinopathy: quantitative vs qualitative assessment [J]. *Eye*, 2005, 19(3): 322-326. doi:10.1038/sj.eye.6701456
- [32] Sim DA, Keane PA, Zarranz-Ventura J, et al. Predictive factors for the progression of diabetic macular ischemia [J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 156(4): 684-692. doi:10.1016/j.ajo.2013.05.033
- [33] Huber G, Heynen S, Imsand C, et al. Novel rodent models for macular research [J]. *PLoS One*, 2010, 5(10): e13403. doi:10.1371/journal.pone.0013403
- [34] Roy S, Kim D. Retinal capillary basement membrane

- thickening: role in the pathogenesis of diabetic retinopathy[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 82: 100903. doi:10.1016/j.preteyeres.2020.100903
- [35] Roy S, Ha J, Trudeau K, et al. Vascular basement membrane thickening in diabetic retinopathy [J]. *Curr Eye Res*, 2010, 35 (12): 1045-1056. doi:10.3109/02713683.2010.514659
- [36] Chung EJ, Roh MI, Kwon OW, et al. Effects of macular ischemia on the outcome of intravitreal bevacizumab therapy for diabetic macular edema [J]. *Retina*, 2008, 28(7): 957-963. doi:10.1097/IAE.0b013e3181754209
- [37] Hammes HP. Diabetic retinopathy: hyperglycaemia, oxidative stress and beyond [J]. *Diabetologia*, 2018, 61 (1): 29-38. doi:10.1007/s00125-017-4435-8
- [38] Rossino MG, Dal Monte M, Casini G. Relationships between neurodegeneration and vascular damage in diabetic retinopathy [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 1172. doi:10.3389/fnins.2019.01172
- [39] De Juan JA, Moya FJ, Ripodas A, et al. Changes in the density and localisation of endothelin receptors in the early stages of rat diabetic retinopathy and the effect of insulin treatment [J]. *Diabetologia*, 2000, 43(6): 773-785. doi:10.1007/s001250051375
- [40] Simó R, Hernández C. Novel approaches for treating diabetic retinopathy based on recent pathogenic evidence [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2015, 48: 160-180. doi:10.1016/j.preteyeres.2015.04.003
- [41] Simó R, Hernández C, European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR). Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25(1): 23-33. doi:10.1016/j.tem.2013.09.005
- [42] Simó R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(9): 1902-1912. doi:10.1007/s00125-018-4692-1
- [43] Du YP, Smith MA, Miller CM, et al. Diabetes-induced oxidative stress in the retina, and correction by aminoguanidine [J]. *J Neurochem*, 2002, 80(5): 771-779. doi:10.1046/j.0022-3042.2001.00737.x
- [44] Dong N, Chang LB, Wang BS, et al. Retinal neuronal MCP-1 induced by AGEs stimulates TNF- $\alpha$  expression in rat microglia via p38, ERK, and NF- $\kappa$ B pathways [J]. *Mol Vis*, 2014, 20: 616-628
- [45] Altmann C, Schmidt MHH. The role of microglia in diabetic retinopathy: inflammation, microvasculature defects and neurodegeneration [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (1): 110. doi:10.3390/ijms19010110
- [46] Fukumoto M, Nakaizumi A, Zhang T, et al. Vulnerability of the retinal microvasculature to oxidative stress: ion channel-dependent mechanisms [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2012, 302(9): C1413-C1420. doi:10.1152/ajpcell.00426.2011
- [47] Du YP, Veenstra A, Palczewski K, et al. Photoreceptor cells are major contributors to diabetes-induced oxidative stress and local inflammation in the retina [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(41): 16586-16591. doi:10.1073/pnas.1314575110
- [48] Zhu ZY, Liang YL, Yan B, et al. Clinical effect of conbercept on improving diabetic macular ischemia by OCT angiography [J]. *BMC Ophthalmol*, 2020, 20(1): 382. doi:10.1186/s12886-020-01648-x
- [49] Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS report number 11. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group [J]. *Ophthalmology*, 1991, 98(5 Suppl): 807-822
- [50] Bradley PD, Sim DA, Keane PA, et al. The evaluation of diabetic macular ischemia using optical coherence tomography angiography [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(2): 626-631. doi:10.1167/iovs.15-18034
- [51] 梁倩倩, 杨庭骅, 赵博军. 光学相干层析血管扫描在视网膜静脉阻塞中的应用 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2019, 33(2): 139-142. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2018.364
- LIANG Qianqian, YANG Tinghua, ZHAO Bojun. Application of optical coherence tomography angiography in retinal vein occlusion [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2019, 33(2): 139-142. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2018.364
- [52] Takase N, Nozaki M, Kato A, et al. Enlargement of foveal avascular zone in diabetic eyes evaluated by en face optical coherence tomography angiography [J]. *Retina*, 2015, 35(11): 2377-2383. doi:10.1097/IAE.0000000000000849
- [53] Hayreh SS. The central artery of the retina. its role in the blood supply of the optic nerve [J]. *Br J Ophthalmol*, 1963, 47(11): 651-663. doi:10.1136/bjo.47.11.651
- [54] Tsai ASH, Gan ATL, Ting DSW, et al. DIABETIC MACULAR ISCHEMIA: correlation of retinal vasculature changes by optical coherence tomography angiography and functional deficit [J]. *Retina*, 2020, 40(11): 2184-2190. doi:10.1097/IAE.0000000000002721
- [55] 中国医师协会心血管内科医师分会, 《2 型糖尿病患者泛血管疾病风险评估与管理中国专家共识版》专家组. 2 型糖尿病患者泛血管疾病风险评估与管理中国专家共识(2022 版) [J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(10): 974-990. doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2022.10.002
- [56] Evans T, Deng DX, Chen S, et al. Endothelin receptor blockade prevents augmented extracellular matrix compo-

- nent mRNA expression and capillary basement membrane thickening in the retina of diabetic and galactose-fed rats [J]. *Diabetes*, 2000, 49(4): 662-666. doi:10.2337/diabetes.49.4.662
- [57] Chong V, Nguyen QD, Sepah Y, et al. HORNBILL: a phase I / II a trial examining the safety, tolerability and early response of BI 764524 in patients with diabetic retinopathy and diabetic macular ischaemia-rationale, study design and protocol[J]. *Trials*, 2022, 23(1): 669. doi: 10.1186/s13063-022-06527-y
- [58] Karst SG, Deak GG, Gerendas BS, et al. Association of changes in macular perfusion with ranibizumab treatment for diabetic macular edema: a subanalysis of the RESTORE (extension) study [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2018, 136(4): 315-321. doi:10.1001/jamaophthalmol.2017.6135
- [59] Tang L, Xu GT, Zhang JF. Inflammation in diabetic retinopathy: possible roles in pathogenesis and potential implications for therapy[J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(5): 976-982. doi:10.4103/1673-5374.355743
- [60] Park SS. Cell therapy applications for retinal vascular diseases: diabetic retinopathy and retinal vein occlusion[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(5): ORSFj1-ORSFj10. doi:10.1167/iops.15-17594
- [61] Yang DW, Sun ZH, Shi J, et al. A multitask deep-learning system for assessment of diabetic macular ischemia on optical coherence tomography angiography images[J]. *Retina*, 2022, 42(1): 184-194. doi:10.1097/IAE.0000000000003287
- (编辑:曾婕)
- 
- (上接第 129 页)
- [44] Büttner R, Gosney JR, Skov BG, et al. Programmed death-ligand 1 immunohistochemistry testing: a review of analytical assays and clinical implementation in non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(34): 3867-3876. doi:10.1200/JCO.2017.74.7642
- [45] Serag A, Ion-Margineanu A, Qureshi H, et al. Translational AI and deep learning in diagnostic pathology[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2019, 6: 185. doi:10.3389/fmed.2019.00185
- [46] 沈晓涵, 杜祥. 人工智能在病理诊断领域中的应用[J]. *肿瘤防治研究*, 2020, 47(7): 487-491. doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.1131
- SHEN Xiaohan, DU Xiang. Application of artificial intelligence in pathological diagnosis[J]. *Cancer Research on Prevention and Treatment*, 2020, 47(7): 487-491. doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.1131
- (编辑:李纬)