

# 靶向荧光成像探针检测 VEGF 在 RR 大鼠视网膜的空间分布

丁云鹤<sup>1</sup>, 王斌<sup>1</sup>, 刘枫<sup>2</sup>, 章志扬<sup>2</sup>, 董海北<sup>1</sup>, 郭雯雯<sup>1</sup>, 殷海涛<sup>1</sup>

引用: 丁云鹤, 王斌, 刘枫, 等. 靶向荧光成像探针检测 VEGF 在 RR 大鼠视网膜的空间分布. 国际眼科杂志, 2026, 26(4): 567-572.

基金项目: 北京市肿瘤防治研究会基金项目 (No.KY202502041)

作者单位: (221100) 中国江苏省徐州市第一人民医院<sup>1</sup>肿瘤中心;<sup>2</sup>眼科中心

作者简介: 丁云鹤, 男, 硕士, 主管技师, 研究方向: 放射物理技术、放射生物学。

通讯作者: 郭雯雯, 女, 博士, 主治医师, 研究方向: 头颈部恶性肿瘤. guowenw@163.com; 殷海涛, 男, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 院长, 研究方向: 肿瘤放疗. yinhaitao@njmu.edu.cn

收稿日期: 2025-09-01 修回日期: 2026-02-13

## 摘要

目的: 通过荧光靶向成像检测血管内皮生长因子 (VEGF) 在放射性视网膜病变 (RR) 中的分布表达。

方法: 将荧光素 FITC 与 VEGF 抗体 ranibizumab 共价结合, 制备靶向荧光成像探针 ranibizumab-FITC。SD 大鼠按体重均衡原则随机分为 3 组: 正常对照组 (Con 组)、低剂量放射组 (10 Gy 组)、高剂量放射组 (30 Gy 组), 采用医用直线加速器及铅块遮挡对大鼠眼球进行局部照射造模。通过 Western blot 及 qRT-PCR 检测各组 VEGF-A 表达水平, 筛选合适的造模剂量。使用倒置荧光显微镜与共聚焦显微镜观察 VEGF 与成像探针在对照组与 RR 模型组大鼠视网膜上的分布, 验证靶向探针的有效性。

结果: 高剂量放射组 (30 Gy 组) 大鼠视网膜 VEGF-A 表达水平相较正常对照组 (Con 组) 升高, 在早期 RR 中观察到 VEGF 表达与微动脉瘤和视网膜内微血管异常, 毛细血管壁损伤部位存在 VEGF 积累, 当视网膜毛细血管内皮损伤发生时, 靶向探针在血管壁外表面聚集。

结论: RR 模型大鼠视网膜 VEGF 表达水平升高, 荧光靶向分子成像探针能够检测 VEGF 在 RR 大鼠视网膜微血管病变处的空间分布。

关键词: 放射性视网膜病变 (RR); 血管内皮生长因子 (VEGF); 雷珠单抗; 分子荧光成像

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2026.4.03

## Targeted fluorescent imaging probes for detecting the spatial distribution of VEGF in the retinas of rats with radiation retinopathy

Ding Yunhe<sup>1</sup>, Wang Bin<sup>1</sup>, Liu Feng<sup>2</sup>, Zhang Zhiyang<sup>2</sup>, Dong Haibei<sup>1</sup>, Guo Wenwen<sup>1</sup>, Yin Haitao<sup>1</sup>

Foundation item: Beijing Cancer Prevention and Treatment Research Association Fund Project (No.KY202502041)

<sup>1</sup>Cancer Center; <sup>2</sup>Ophthalmology Center, Xuzhou First People's Hospital, Xuzhou 221100, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Guo Wenwen. Cancer Center, Xuzhou First People's Hospital, Xuzhou 221100, Jiangsu Province, China. guowenw@163.com; Yin Haitao. Cancer Center, Xuzhou First People's Hospital, Xuzhou 221100, Jiangsu Province, China. yinhaitao@njmu.edu.cn

Received: 2025-09-01 Accepted: 2026-02-13

## Abstract

• AIM: To detect the distribution and expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in radiation retinopathy (RR) through fluorescence targeted imaging.

• METHODS: Covalent binding of fluorescein FITC with VEGF antibody ranibizumab to prepare targeted fluorescent imaging probe ranibizumab-FITC. SD rats were randomly divided into three groups based on the principle of weight balance: a normal control group (Con group), a low-dose radiation group (10 Gy group), and a high-dose radiation group (30 Gy group). Medical linear accelerators and lead blocks were used to locally irradiate the rat eyeballs for modeling. Western blot and qRT-PCR were used to detect the expression levels of VEGF-A in each group and to screen for appropriate modeling dose. The inverted fluorescence microscope and the confocal microscope were used to observe the distribution of VEGF and imaging probes in the retinas of control and RR model group rats, and to verify the effectiveness of targeted probes.

• RESULTS: The expression level of VEGF-A in the retina of rats in the high-dose radiation group (30 Gy group) was higher than that in the normal control group (Con group). In early RR, VEGF expression was observed to be associated with microaneurysms and abnormal microvessels in the retina. VEGF accumulation was observed at the site of capillary wall damage. When retinal capillary endothelial damage occurred, targeted probes gathered on the outer surface of the vessel wall.

• CONCLUSION: The expression level of VEGF in the retina of RR model rats is elevated, and fluorescent targeted molecular imaging probes can detect the spatial distribution of VEGF at the microvascular lesions in the retina of RR rats.

• KEYWORDS: radiation retinopathy (RR); vascular endothelial growth factor (VEGF); ranibizumab; molecular fluorescence imaging

Citation: Ding YH, Wang B, Liu F, et al. Targeted fluorescent imaging probes for detecting the spatial distribution of VEGF in the retinas of rats with radiation retinopathy. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(4): 567-572.

## 0 引言

放射性视网膜病变(radiation retinopathy, RR)是头颈部恶性肿瘤放射治疗后常见的一种严重并发症,也是致盲的主要原因,严重影响肿瘤患者的生活质量<sup>[1-3]</sup>。其原因是持续的低剂量或超过安全阈值剂量的电离辐射对视网膜血管内皮细胞、神经胶质细胞及视网膜色素上皮的多重损伤效应<sup>[4-5]</sup>。随着放射治疗在头颈部肿瘤中的广泛应用,RR的发病率呈上升趋势,现已成为影响患者长期生存质量的重要临床问题<sup>[6]</sup>。在临床上,RR通常具有较长的潜伏期,多在放疗后6 mo至3 a内出现症状,这给早期诊断和干预带来了极大挑战。患者早期症状较为隐匿,主要表现为轻度视力减退和视物变形,随着病程进展可导致显著的视觉功能障碍<sup>[7]</sup>。常规影像检查可见视网膜微血管结构异常、棉絮斑、视网膜出血和硬性渗出等特征性改变;晚期病例可出现视网膜萎缩、黄斑水肿和新生血管性青光眼等严重并发症<sup>[8-9]</sup>。尽管RR的进展机制是多因素的,但VEGF被认为是病理性血管生成进展中的关键因素,RR的基本病理特征表现为VEGF的产生和释放增多<sup>[10-12]</sup>。因此,VEGF的监测是介入治疗RR的重要靶点。目前在RR诊断与治疗中,眼底彩照、荧光素血管造影、OCT等检查方式主要集中应用于RR中后期,无法做到早期分子水平的检测;玻璃体活体活检虽已取得进展,但无法早期检测到关键致病靶点VEGF的浓度,也无法监测在视网膜上的空间分布表达<sup>[13-15]</sup>。本研究旨在构建一种荧光标记的VEGF靶向探针对视网膜上VEGF表达分布进行检测,并采用病理学及分子生物学指标作为参照标准,以验证该成像技术的临床应用潜力,为临床医生提供诊断和治疗决策的科学依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

**1.1.1 实验动物** 6周龄SPF级健康雄性SD大鼠购自江苏省徐州市徐州医科大学实验动物中心,饲养于徐州市第一人民医院中心实验室动物房,室温 $23\pm 3$  °C,昼夜交替光照,自由饮食。本研究所有实验方案和程序均获徐州市第一人民医院动物实验伦理委员会批准(No. xyyll2025127)。

**1.1.2 主要试剂及仪器** 雷珠单抗(ranibizumab, 人源化单克隆抗体片段 Fab, Lucentis @ 诺华公司), FITC (Fluorescein Isothiocyanate, 异硫氰酸荧光素, 赛默飞公司, Cat#37205), PCR 扩增试剂盒、逆转录试剂盒(TAKARA公司, Cat#AG11607), 蛋白提取试剂盒、RNA 提取试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司, Cat#74104), 放疗直线加速器(Vital Beam4936, 德国西门子公司), 倒置荧光显微镜(LeicaM165FC/205FA, Leica), 共聚焦荧光显微镜(TCS SP5, Leica), ELISA 酶标仪(BioTek Instruments, Winooski, VT, USA), VEGF 一抗(Abcam公司, Cat#PAA143Po01), 山羊抗兔过氧化物酶标记的二抗(Abcam公司, Cat#ab205718), 增强化学发光试剂(Amersham Biosciences, Cat#SQ201), 多光谱成像系统(Biospectrum AC Chemi HR 410, UVP, LLC),  $\beta$ -actin 单克隆抗体(BD Biosciences, San Jose, Cat#66009-1-1g), 抗VEGF-A 一抗(Proteintech, Cat#abs136531), Cy5.5 标记的荧光二抗(Abcam公司, Cat#b1052)。

### 1.2 方法

**1.2.1 荧光探针制备** 将 ranibizumab 与荧光染料 FITC 在

无菌条件下共价结合,合成抗 VEGF 荧光探针(ranibizumab-FITC)。简而言之,将 1 mg FITC 和 2 mg ranibizumab 溶解在 2 mL 二甲基亚砜中。加入 0.1 mL 三乙胺后,在室温下反应。ranibizumab 与 FITC 共价结合,合成 VEGF 荧光探针。利用高效液相色谱仪纯化后,将探针在透析袋中透析并冻干 24 h。随后储存在 4 °C 下,使用时用磷酸盐缓冲液(PBS)溶至 10 mg/mL 的浓度,用于大鼠玻璃体内注射(5  $\mu$ L)。

**1.2.2 动物造模** SD 大鼠按体质量均衡原则随机分为 3 组:正常对照组(Con 组)、低剂量放射组(10 Gy 组)、高剂量放射组(30 Gy 组),每组 12 只大鼠。采用医用直线加速器及铅块遮挡对大鼠眼球进行局部照射,放射完成后将大鼠置于 SPF 级动物房常规饲养 2 mo,期间观察其一般状态及眼部变化。通过检测 VEGF 表达水平,比较不同放射剂量组各项指标的变化,筛选合适的放射剂量,为后续药物干预 RR 的机制研究提供较理想的动物模型基础。

**1.2.3 Western blot** 通过 Western blot 技术检测视网膜中 VEGF-A 的蛋白表达情况,从每组视网膜中提取 50  $\mu$ g 蛋白质( $n=3$ ),将其于 10% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶中电泳,随后转移至聚偏二氟乙烯膜上。对样品进行洗脱处理,采用 5% 脱脂奶粉进行封闭,使用 VEGF-A 一抗孵育过夜。次日,洗去抗体,并将其与山羊抗兔过氧化物酶标记的二抗共同孵育(1:2000 比例稀释),于室温环境下孵育 2 h。采用增强化学发光试剂显现蛋白信号,并利用多光谱成像系统进行成像。随后,再次对样品进行洗脱处理,选用单克隆抗体  $\beta$ -actin(1:2000 比例稀释)作为对照。运用 Image J 软件测量条带的灰度值,通过目标条带灰度值/内参条带灰度值进行归一比较分析。

**1.2.4 qRT-PCR** 分别从对照组和 10 Gy、30 Gy 模型组中随机选取 3 只大鼠,通过对大鼠注射 1% 戊巴比妥钠实施安乐死,随后摘除眼球,每组包含 6 个视网膜样本。采用 Trizol 法提取 RNA,随后进行逆转录获取 cDNA。通过实时荧光定量聚合酶链反应法(qRT-PCR)检测 VEGF 的表达水平。本研究中使用的引物如下: GAPDH (F: 5'-TTCAACGGCAGTCAA -GG-3', R: 5'-CTCAGCACCAGCATCACC -3'); VEGF-A (F: 5'-TATATCTTCAAGCCGTCTGTG-3', R: 5'-TTGTTCTATCTTTCTTTGGTCTGC-3'),测定结果采用  $2^{-\Delta\Delta CT}$  方法处理数据,每个样本三个复孔,结果取平均值。

**1.2.5 免疫荧光** 对视网膜进行免疫荧光染色分析,具体步骤简述如下:对各组大鼠( $n=3$ )以 1% 戊巴比妥钠(40 mg/kg,腹腔注射)实施安乐死处理,随后摘除眼球。分离视网膜后,用磷酸盐缓冲液进行清洗,经 4% 多聚甲醛固定后,进行石蜡包埋。切取 10  $\mu$ m 厚的切片,贴于载玻片上。脱蜡并复水后,进行封闭,然后在 4 °C 下与抗 VEGF-A 一抗孵育过夜,随后在 37 °C 下与 Cy5.5 标记的二抗孵育 2 h,细胞核用 DAPI 染色。为检测 VEGF 抗体与探针的共定位,将视网膜切片与抗 VEGF-A 一抗和探针共同孵育过夜,同样与 Cy5.5 标记的二抗孵育 2 h。使用共聚焦荧光显微镜(TCS SP5, Leica)获取荧光图像。

**1.2.6 视网膜体外成像** 为了进一步可视化 RR 中的荧光探针,制备大鼠视网膜铺片,用于多尺度水平的离体荧光成像观察( $n=3$ )。通过尾静脉注射伊文氏蓝(溶解在生理盐水中,30 g/L)标记微血管网络,每只大鼠 0.2 mL。注

射 10 min 后对大鼠实施安乐死摘除眼球,将视网膜分离并用 PBS 清洗,然后浸入 4%多聚甲醛溶液中制备视网膜铺片。使用滤光片组在 470/40 和 525/50 nm 下激发和发射对 FITC 进行荧光成像,在 550/25 和 605/70 nm 下激发和发射对伊文氏蓝进行荧光成像(FITC:绿色;Evans blue:红色)。随后,使用倒置荧光显微镜(LeicaM165FC/205FA,Leica)和共聚焦荧光显微镜(TCS SP5,Leica)采集视网膜铺片图像,分析 VEGF 荧光探针的空间分布。

统计学分析:使用 Prism 5.0 进行统计分析。多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),事后两两比较采用 LSD-*t* 检验。 $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 Western blot 检测各组视网膜 VEGF-A 蛋白表达

30 Gy 组的 VEGF-A 蛋白表达水平( $1.833\pm 0.141$ )相较于 Con 组( $1\pm 0.011$ )显著升高,差异具有统计学意义( $t=63.132, P<0.01$ ),10 Gy 组的 VEGF-A 表达水平( $1.446\pm 0.113$ )虽相较于 Con 组略有升高,但差异没有统计学意义( $t=45.324, P>0.05$ ),与 10 Gy 组相比,30 Gy 组的 VEGF-A 蛋白表达水平更高,差异有统计学意义( $t=43.641, P<0.05$ ),见图 1。

2.2 qRT-PCR 检测各组视网膜 VEGF-A 表达 相较于 Con 组( $0.978\pm 0.022$ ),10 Gy 组 VEGF-A 表达水平( $1.101\pm 0.062$ )略微升高,但二者差异不具有统计学意义( $t=11.083, P>0.05$ ),30 Gy 组 VEGF-A 的表达水平( $1.454\pm 0.091$ )显著升高,差异有统计学意义( $t=87.621, P<0.01$ ),与 10 Gy 组相比,30 Gy 组 VEGF-A 的表达水平同样显著升高,差异有统计学意义( $t=51.322, P<0.01$ ),见图 2。基于以上检测结果,本研究最终选取 30 Gy 组大鼠作为适宜的 RR 动物模型,进行后续实验。

2.3 免疫荧光结果 免疫荧光结果显示(图 3),在 Con 组视网膜中检测到较低 VEGF 信号,同时在 RR 组视网膜切片中,发现了更强烈的 VEGF 高信号。利用免疫荧光 VEGF 抗体同制备的探针 ranibizumab-FITC 双重着染视网膜切片,免疫荧光结果与靶向探针显示探针 ranibizumab-FITC 与 VEGF 存在良好的共定位,表明探针 ranibizumab-FITC 具有良好的靶向 VEGF 能力。

2.4 倒置荧光显微镜成像 如图 4 所示,使用伊文氏蓝(Evans blue)染色并在倒置荧光显微镜下拍摄血管染色荧光显微图,Evans blue 可着染整个血管网和渗漏的血浆白蛋白,探针具备靶向结合 VEGF 的功能,可见 Con 组的视网膜铺片中,伊文思蓝染色的血管壁光滑,分叉规则,探针几乎没有观察到 VEGF 阳性荧光信号。在 RR 模型的视网膜铺片中,可见血管结构有明显的异常,同时探针主要分布在异常血管周围。

2.5 共聚焦成像 通过更高分辨率的激光共聚焦显微镜进行扫描成像,在对照组中,几乎没有观察到探针信号,伊文氏蓝染色的血管壁光滑,血管规则。在 RR 模型组中,探针主要聚集在血管壁周围,尤其是微血管分叉处聚集明显,如图 5A 所示。对于激光共聚焦层扫的图像进行三维重建,见图 5B,通过局部放大,可见在微血管处有明显的血管损伤与探针聚集。

## 3 讨论

当前临床实践中,RR 尚未形成统一的治疗规范和指南。鉴于其发病机制与糖尿病视网膜病变极为相似,治疗

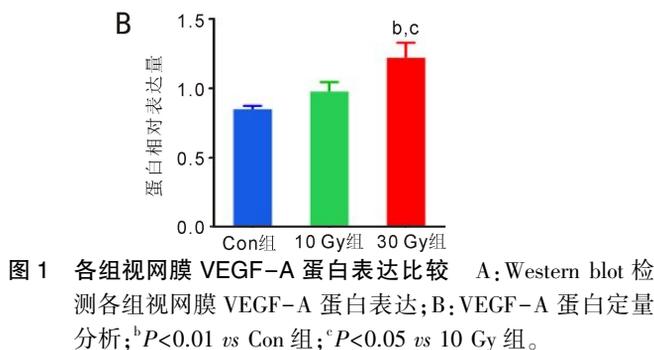


图 1 各组视网膜 VEGF-A 蛋白表达比较 A: Western blot 检测各组视网膜 VEGF-A 蛋白表达;B: VEGF-A 蛋白定量分析;<sup>b</sup> $P<0.01$  vs Con 组;<sup>c</sup> $P<0.05$  vs 10 Gy 组。

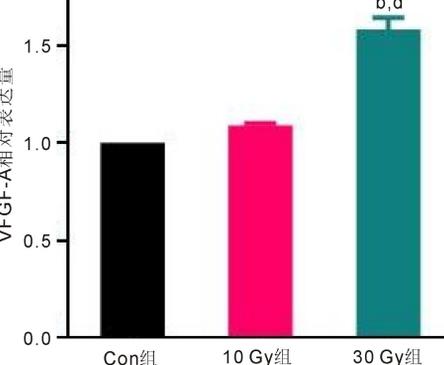


图 2 qRT-PCR 检测各组视网膜 VEGF-A 表达 <sup>b</sup> $P<0.01$  vs Con 组;<sup>d</sup> $P<0.01$  vs 10 Gy 组。

策略也大体相同,抗 VEGF 治疗通常被首选为一线治疗方案;激素治疗、激光光凝等作为补充治疗手段<sup>[16-18]</sup>。然而,抗 VEGF 治疗在不同患者中的疗效存在显著差异,部分患者在接受抗 VEGF 治疗后并未显示出明显的改善,表明 VEGF 在不同患者中的分布表达可能存在显著差异,并非所有患者均适宜接受抗 VEGF 治疗<sup>[19]</sup>。针对抗 VEGF 治疗效果的差异性,有研究者建议对患者的玻璃体液进行 VEGF 检测,以玻璃体液中 VEGF 的表达水平为依据选择适宜的治疗方案<sup>[20]</sup>。然而,该检测方法对患者具有较大的侵入性及组织损伤,难以被大多数患者所接受。目前,尚缺乏精确的成像技术来实现 RR 进展过程中 VEGF 表达的可视化 and 量化。在本项研究中,我们合成了一种荧光靶向分子成像探针,该探针能够实现 VEGF 在视网膜微血管病变处的空间分布成像。

目前关于 RR 大鼠模型中 VEGF 的空间分布表达情况研究相对匮乏。传统的影像检查手段主要依赖于眼底摄影、血管荧光造影和光学相干断层成像,这些成像方法只能识别视网膜血管结构异常的情况,无法实现病理性分子水平成像<sup>[20-23]</sup>。从分子水平监测 VEGF 浓度及空间表达显得尤为必要。本研究采用倒置荧光显微镜及激光共聚焦显微镜,对 RR 模型进行分子水平影像检查,以评估 Ranibizumab-FITC 探针靶向 VEGF 在视网膜的分布表达情况。我们的数据显示,VEGF 在视网膜中的表达与 RR 病变结构共定位,扩张的毛细血管周围或毛细血管闭合区域有更明显的 VEGF 阳性荧光信号,表明 VEGF 在血管结构性改变初期已经高表达,这与放射性视网膜病变的

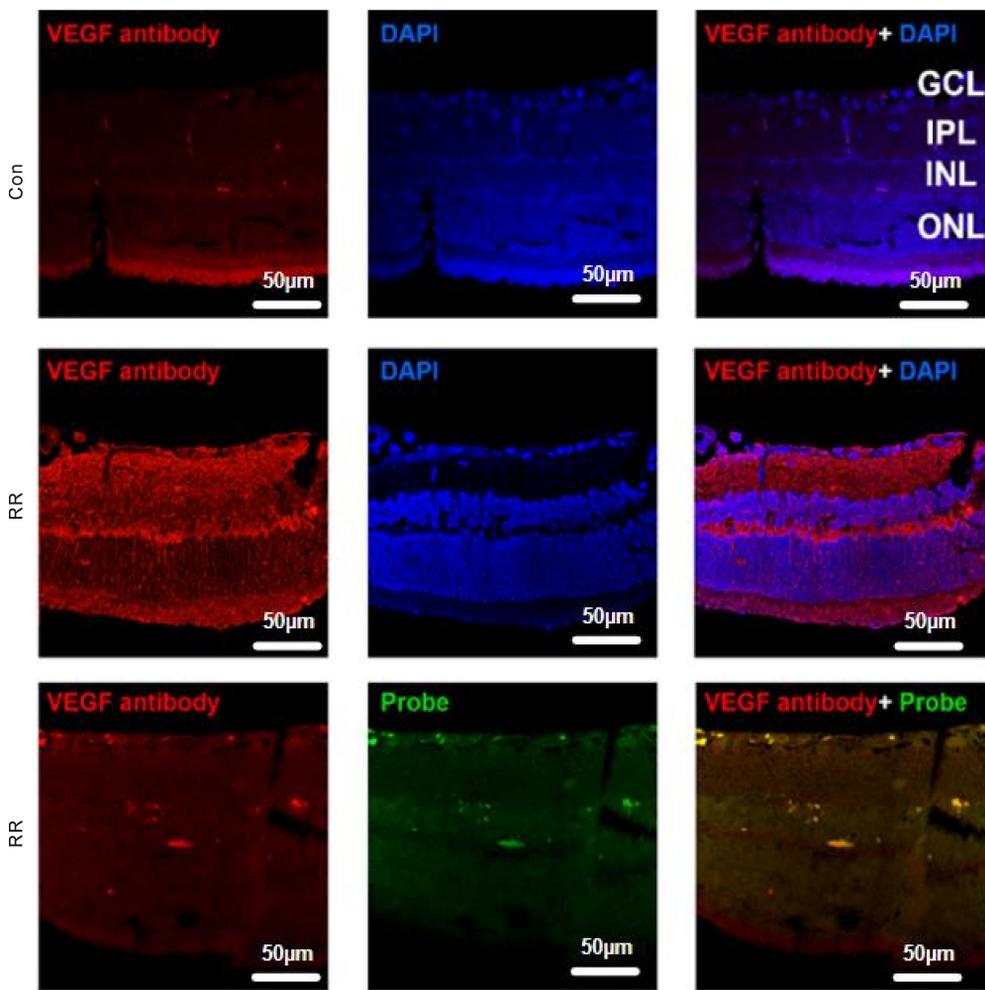


图3 免疫荧光结果 GCL:神经节细胞层;IPL:内层状层;INL:内核层;ONL:外核层;VEGF antibody:抗VEGF免疫荧光抗体;Probe:Ranibizumab-FITC荧光探针;DAPI:细胞核染色。

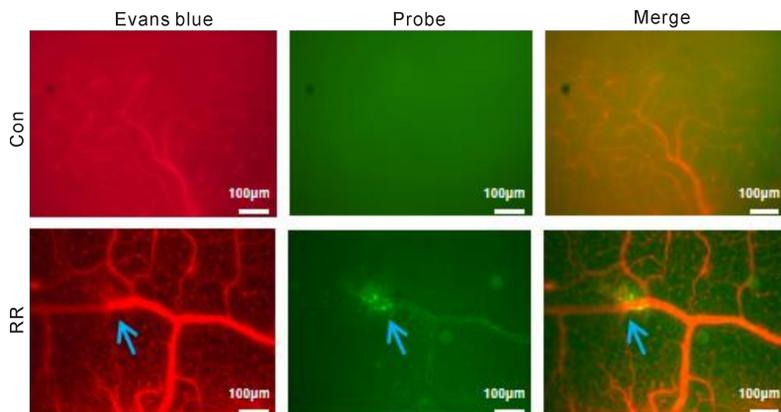


图4 倒置荧光显微镜成像 图中蓝色箭头表示血管异常位置。

缺血缺氧病理基础密切相关,电离辐射可直接损伤视网膜微血管系统,导致毛细血管闭塞和局部缺血<sup>[24]</sup>。我们的实验结果与 Finger 等<sup>[25]</sup>的临床研究一致,他们发现放射性视网膜病变患者玻璃体中 VEGF 浓度显著升高,且与病变严重程度呈正相关。此外,蛋白质印迹法、实时聚合酶链反应和免疫荧光结果也证实了 VEGF 在 RR 中过表达的情况。我们发现用 Evans blue 着染的 RR 模型中视网膜微血管与正常对照组相比,并非完整平滑,这可能是由于过量的电离辐射导致血管壁周细胞凋亡和内皮细胞松动。

值得注意的是,迄今为止大多数研究都集中在 VEGF 表达浓度水平的检测上<sup>[26-27]</sup>。然而在临床中,VEGF 的空

间分布也是一个非常重要的预测标志物,它与抗 VEGF 治疗反应密切相关。王苏涵等<sup>[28]</sup>研究 VEGF 与视网膜血管内皮细胞间的通透性、血管炎性反应、细胞凋亡反应、氧化应激、线粒体损伤以及内质网应激之间的相关机制,为 VEGF 在破坏血-视网膜屏障机制研究提供参考。本研究也清楚地证实,在 RR 的早期阶段,第一个病理标志是大量扩张的毛细血管及 VEGF 异常高表达。当视网膜毛细血管内皮损伤发生时,可以观察到靶向探针聚集在血管壁外表面。结果表明,毛细血管壁损伤部位存在 VEGF 积累。此现象可能揭示了毛细血管中 VEGF 的异常高表达导致了不可逆的病理性血管新生。此外,在一系列针对抗 VEGF 的临床试验中,存在反复的抗 VEGF 治疗未能取得

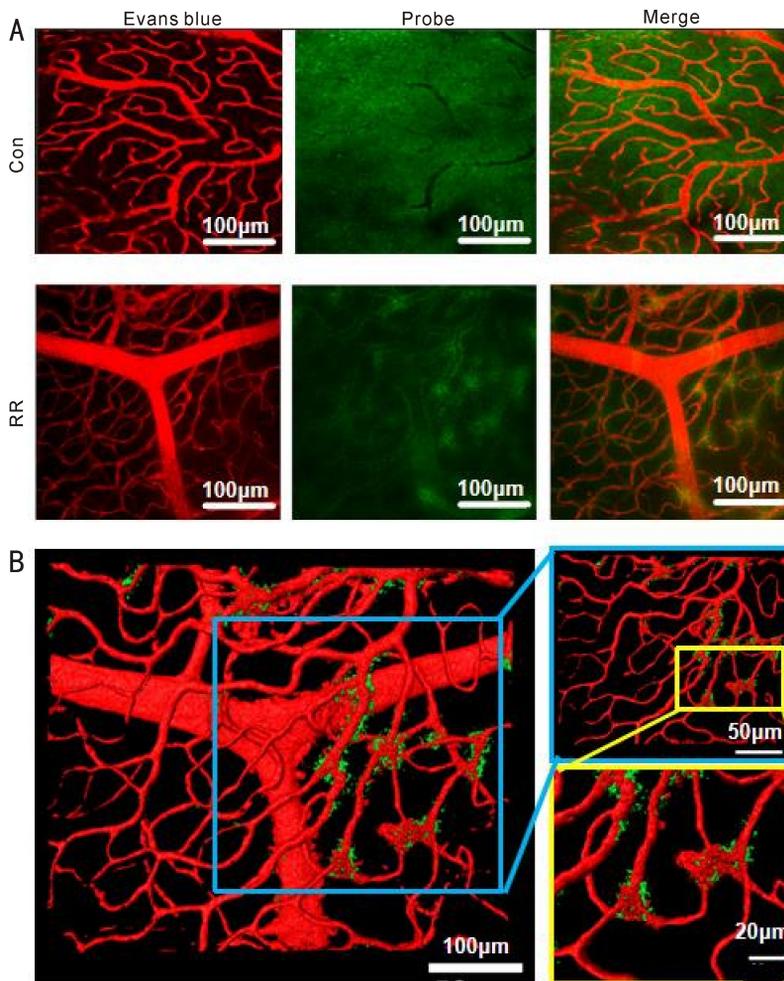


图5 共聚焦成像 A:激光共聚焦二维扫描结果;B:激光共聚焦三维扫描重建结果,对RR模型组病变部位进行重建放大,显示探针聚集部位;图中方框显示对应局部病灶放大。

预期效果,而微脉冲激光治疗却展现出潜在的疗效;这可能是由于放射性损伤诱导的 VEGF 上调是一个持续过程,完全抑制这一过程具有一定难度。辐射损伤可引发长期的分子级联反应,即使停止辐射病变仍会继续发展。如未及时控制,当发展为增殖性视网膜病变时,大量新生血管已经形成,此时再进行抗 VEGF 治疗效果可能已经不明显。本研究存在一定局限,尽管离体成像结果证实了本实验方法的可行性,但在体实时成像仍需进一步研究验证。鉴于此,未来研究可借助球内注射靶向探针,运用临床眼科造影成像设备开展在体实时成像,以观察探针靶向聚集分布情况,为临床治疗提供指导思路。

综上所述,在临床领域中,VEGF 的表达与分布是极为关键的预测标志物,与抗 VEGF 治疗反应存在密切相关。本研究合成的 ranibizumab - FITC 靶向探针,能够在视网膜病变早期阶段检测到异常升高的 VEGF 表达及其空间分布状况。通过离体图像分析,实现从二维向三维的拓展,进一步验证了该探针的有效性,为后续开展活体在体成像研究提供了理论基础,为血管内微血管异常的发病机制研究提供了全新的临床检查思路,有望实现活体 VEGF 荧光成像信息采集。此荧光分子靶向成像方法为鉴别抗 VEGF 治疗的应答与非应答提供了一种具有潜在价值的诊断手段,为开发在体实时分子荧光成像技术奠定了理论基础,且具备较高的临床转化价值,可辅助早期 RR 诊断并实现抗 VEGF 治疗的优化。

**利益冲突声明:** 本文不存在利益冲突。

**作者贡献声明:** 丁云鹤论文选题与修改,初稿撰写;王斌、刘枫文献检索;章志扬、董海北、郭雯雯参与部分实验,数据分析;殷海涛选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

#### 参考文献

- [1] Wong AJ, Scheffler AC, Teh BS. Overview of late complications of radiation therapy in uveal melanoma. *Chin Clin Oncol*, 2023,12(3):29.
- [2] Mularska W, Chicheł A, Rospond-Kubiak I. Radiation retinopathy following episcleral brachytherapy for intraocular tumors; Current treatment options. *J Contemp Brachytherapy*, 2023,15(5):372-382.
- [3] Fallico M, Chronopoulos A, Schutz JS, et al. Treatment of radiation maculopathy and radiation-induced macular edema: a systematic review. *Surv Ophthalmol*, 2021,66(3):441-460.
- [4] Lovett EA Jr, Fan J, Williams BK Jr, et al. Update on diagnosis and management of radiation retinopathy. *Curr Opin Ophthalmol*, 2025, 36(3):167-176.
- [5] Davids AM, Pompös IM, Kociok N, et al. Radiation retinopathy: microangiopathy-inflammation-neurodegeneration. *Cells*, 2025,14(4):298.
- [6] Sahoo NK, Ranjan R, Tyagi M, et al. Radiation retinopathy: detection and management strategies. *Clin Ophthalmol*, 2021, 15:3797-3809.
- [7] 左晶晶,张粒,刘天国.放射性视网膜病变的研究进展. *国际眼科杂志*, 2025,25(8):1280-1284.
- [8] Akagunduz OO, Yilmaz SG, Tavlayan E, et al. Radiation-induced

ocular surface disorders and retinopathy: ocular structures and radiation dose-volume effect. *Cancer Res Treat*, 2022,54(2):417-423.

[9] García-O'Farrill N, Pugazhendhi S, Karth PA, et al. Radiation retinopathy intricacies and advances in management. *Semin Ophthalmol*, 2022,37(4):417-435.

[10] Powell BE, Chin KJ, Finger PT. Early anti-VEGF treatment for radiation maculopathy and optic neuropathy: lessons learned. *Eye*, 2023, 37(5):866-874.

[11] Sheth JU, Stewart MW, Narayanan R, et al. Macular neovascularization. *Surv Ophthalmol*, 2025,70(4):653-675.

[12] Ahmad A, Nawaz MI. Molecular mechanism of VEGF and its role in pathological angiogenesis. *J Cell Biochem*, 2022, 123(12):1938-1965.

[13] Rayess N, Mruthyunjaya P. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Radiation Retinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2020, 51(4):44-49.

[14] Horgan N, Shields CL, Mashayekhi A, et al. Classification and treatment of radiation maculopathy. *Curr Opin Ophthalmol*, 2010, 21(3):233-238.

[15] 李娜, 代艳, 郭丽. 激光联合贝伐珠单抗玻璃体腔注射对放射性视网膜病变患者最佳矫正视力、眼压和黄斑中心凹厚度的影响. *临床和实验医学杂志*, 2018,17(8):874-876.

[16] Palfi Salavat MC, Şeclăman EP, Barac R, et al. The role of Anti-VEGF agents in treatment of neovascular glaucoma. *Rom J Ophthalmol*, 2022,66(3):209-213.

[17] Arrigo A, Aragona E, Bandello F. VEGF-targeting drugs for the treatment of retinal neovascularization in diabetic retinopathy. *Ann Med*, 2022,54(1):1089-1111.

[18] Mettu PS, Allingham MJ, Cousins SW. Incomplete response to Anti-VEGF therapy in neovascular AMD: Exploring disease mechanisms and therapeutic opportunities. *Prog Retin Eye Res*, 2021,82:100906.

[19] Munk MR, Ceklic L, Stillenmunkes R, et al. Integrated

assessment of OCT, multimodal imaging, and cytokine markers for predicting treatment responses in retinal vein occlusion associated macular edema: a comparative review of anti-VEGF and steroid therapies. *Diagnostics (Basel)*, 2024,14(17):1983.

[20] Uemura A, Fruttiger M, D'Amore PA, et al. VEGFR1 signaling in retinal angiogenesis and microinflammation. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 84:100954.

[21] Choura R, Zahaf A, Lajmi H, et al. Intérêt de l'OCT - Angiographie dans la rétinopathie radique. *J Français D'ophtalmologie*, 2022,45(3):e161-e166.

[22] Baddam DO, Ragi SD, Tsang SH, et al. Ophthalmic fluorescein angiography. *Retinitis Pigmentosa*. New York, NY: Springer US, 2022: 153-160.

[23] Castellanos - Canales D, Decker NL, Fukuyama H, et al. Reliability of clinical grading of diabetic retinopathy compared with grading of ultra-widefield images. *Retina*, 2024,44(8):1279-1287.

[24] Kinaci-Tas B, Alderliesten T, Verbraak FD, et al. Radiation-Induced Retinopathy and Optic Neuropathy after Radiation Therapy for Brain, Head, and Neck Tumors: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*, 2023,15(7):1999-2009.

[25] Finger PT, Chin KJ. Antivascular endothelial growth factor bevacizumab for radiation optic neuropathy: secondary to plaque radiotherapy. *Int J Radiat Oncol*, 2012,82(2):789-798.

[26] Liu XB, Zhou XP, Song WQ, et al. The diagnostic value of circulating VEGF in diabetic retinopathy in Asia: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmic Epidemiol*, 2023,30(3):230-238.

[27] Regu VR, Swain RP, Pattnaik L, et al. Topical delivery of anti-VEGF macromolecules for retinopathy: a review. *Int J Biol Macromol*, 2025,312:144151.

[28] 王苏涵, 张乐颖, 秦婷婷, 等. VEGF在糖尿病视网膜病变破坏血-视网膜屏障机制中的研究新进展. *国际眼科杂志*, 2024,24(8): 1260-1265.