

纤溶酶原激活剂在眼内应用的安全性分析

唐 淼¹, 张劲松^{2,3}, 于海生¹

引用:唐淼,张劲松,于海生. 纤溶酶原激活剂在眼内应用的安全性分析. 国际眼科杂志, 2026,26(4):646-650.

基金项目:湘江公益基金会技术创新与应用发展专项(No. KY24003)

作者单位:¹(110000)中国辽宁省沈阳市,沈阳爱尔眼科医院;
²(110000)中国辽宁省沈阳市,爱尔集团眼科医院集团白内障与人工晶状体研究所;
³(110000)中国辽宁省沈阳市,沈阳爱尔眼科精准医疗研究所

作者简介:唐淼,硕士,主治医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:于海生,硕士,主任医师,研究方向:眼底病. yhs512@126.com

收稿日期:2025-08-26 修回日期:2026-02-28

摘要

纤溶酶原激活剂是一类在生理止血与血栓溶解过程中发挥关键作用的酶,其主要功能是将纤溶酶原转化为具有活性的纤溶酶,从而启动纤维蛋白的溶解,维持血液的流动性。文章深入探讨纤溶酶原激活剂在眼内应用的安全性。详细阐述纤溶酶原激活剂的种类、结构、生理功能及在眼内的作用机制,分析其在眼内应用时可能引发的眼部组织损伤、全身不良反应等安全性问题,并结合相关研究实例说明其风险与应对策略,旨在为临床安全应用提供参考。

关键词:纤溶酶原激活剂;眼内应用;安全性分析

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.4.16

Safety analysis of plasminogen activators in intraocular application

Tang Miao¹, Zhang Jinsong^{2,3}, Yu Haisheng¹

Foundation item: Xiangjiang Public Welfare Foundation Special Project for Technology Innovation and Application Development (No. KY24003)

¹Shenyang Aier Eye Hospital, Shenyang 110000, Liaoning Province, China; ²Cataract and Intraocular Lens Institute, Aier Group Eye Hospital Group, Shenyang 110000, Liaoning Province, China;

³Shenyang Aier Institute of Ophthalmic Precision Medicine, Shenyang 110000, Liaoning Province, China

Correspondence to: Yu Haisheng. Shenyang Aier Eye Hospital, Shenyang 110000, Liaoning Province, China. yhs512@126.com

Received:2025-08-26 Accepted:2026-02-28

Abstract

• Plasminogen activator is a kind of enzyme that plays a key role in the process of physiological hemostasis and thrombolysis. Its main function is to convert plasminogen into active plasmin, thereby initiating the dissolution of fibrin and maintaining blood mobility. This article

discusses the safety of plasminogen activator in the intraocular application, elaborates on the types, structure, physiological function and mechanism of action of plasminogen activator in the eye. The analysis addresses the ocular tissue damage and systemic adverse reactions that may be caused by the application of plasminogen activator in the eye, and the risks and countermeasures combined with relevant research examples, aiming to provide reference for the safe application of plasminogen activator in clinical practice.

• KEYWORDS: plasminogen activator; intraocular application; safety analysis

Citation: Tang M, Zhang JS, Yu HS. Safety analysis of plasminogen activators in intraocular application. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026,26(4):646-650.

0 引言

纤溶酶原激活剂是一类在生理止血与血栓溶解过程中发挥关键作用的酶^[1],其主要功能是将纤溶酶原转化为具有活性的纤溶酶^[2],从而启动纤维蛋白的溶解,维持血液的流动性。在人体中,纤溶酶原激活剂主要包括组织型纤溶酶原激活剂(tissue plasminogen activator, tPA)和尿激酶型纤溶酶原激活剂(urokinase plasminogen activator, uPA)^[3]。tPA具有高度的纤维蛋白亲和力,能够特异性地结合到血栓中的纤维蛋白上,高效地激活纤溶酶原,实现血栓的靶向溶解,在生理性血栓溶解中占据主导地位;uPA则主要参与细胞迁移、组织修复等过程,在纤溶系统中也具有不可或缺的作用。视网膜血管性疾病会严重影响视力,导致失明。纤溶酶原激活剂的眼内应用为这些疾病的治疗带来了新的希望。通过在眼内局部应用纤溶酶原激活剂,可以溶解眼内血栓或积血,恢复眼部血液循环,挽救视力。然而,血-眼屏障的存在使得眼内环境相对独立和稳定,任何外来物质的引入都可能打破这种平衡,引发一系列不良反应。因此,深入研究纤溶酶原激活剂在眼内应用的安全性具有至关重要的临床意义,它直接关系到该治疗方法能否安全、有效地应用于临床^[4]。

1 纤溶酶原激活剂的结构与生理功能及在眼内的作用机制

1.1 纤溶酶原激活剂的种类及结构特点

1.1.1 tPA tPA是由527个氨基酸组成的糖蛋白,相对分子质量约为70 kD。它由一条单链多肽分泌,在纤溶酶或胰蛋白酶作用下,转化为具有更高催化活性的双链多肽。tPA在结构上可分为五个功能域^[5]:(1)蛋白酶域:具有将纤溶酶原转化为纤溶酶的催化功能,同时也是纤溶酶原激活剂抑制剂1(plasminogen activator inhibitor, PAI-1)的结合位点,PAI-1可通过与蛋白酶域结合,抑制tPA的活性;(2)指状域:与纤连蛋白的纤维蛋白结合位点同源,赋予

tPA 对纤维蛋白的高亲和力,使其能够特异性地结合到血栓中的纤维蛋白上,同时还能与低密度脂蛋白受体相关蛋白(LRP)等相关受体结合,参与 tPA 的清除和细胞内信号传导;(3)表皮生长因子(EGF)域:能够激活 EGF 受体(EGFR),从而调节细胞的增殖、分化和存活等过程,同时还参与 tPA 在肝脏的再摄取;(4)两个 kringle 域:可协助稳定 tPA、纤溶酶原和纤维蛋白的三元复合物,促进纤溶酶原的激活,调节神经元的活动,有助于 tPA 与肝细胞膜受体结合,从而协助肝脏对 tPA 的清除^[5]。

1.1.2 uPA uPA 是一种丝氨酸蛋白酶,由 411 个氨基酸组成,相对分子质量约为 54 kD。它以单链无活性的前体形式(pro-uPA)分泌,在纤溶酶或其他蛋白酶的作用下,裂解为具有活性的双链形式。uPA 分子包含三个结构域^[6]:(1)生长因子域:位于 N 末端,可与细胞表面的 uPA 受体(uPAR)结合,介导 uPA 与细胞的相互作用,参与细胞迁移、黏附和信号传导等过程;(2)kringle 域:具有与 tPA 的 kringle 域类似的结构和功能,能够与纤维蛋白、纤溶酶原等相互作用,促进纤溶酶原的激活和纤维蛋白的溶解;(3)蛋白酶域:位于 C 末端,具有催化活性,可将纤溶酶原转化为纤溶酶,发挥纤溶作用。

1.2 纤溶酶原激活剂的生理功能

1.2.1 在血液纤溶系统中的作用 纤溶酶原激活剂在血液纤溶系统中处于核心地位,是维持血液流动性和防止血栓形成的关键因素。当血管内出现血栓时,tPA 和 uPA 被激活,它们能够迅速与血栓表面的纤维蛋白结合,将纤溶酶原转化为纤溶酶。纤溶酶具有强大的蛋白水解活性,能够特异性地降解纤维蛋白,将其分解为可溶性的纤维蛋白降解产物,从而溶解血栓,恢复血管的通畅^[7-9]。

1.2.2 在组织修复和细胞迁移中的作用 在组织损伤后,uPA 及其受体 uPAR 在受损组织周围的细胞表面表达上调,它们通过激活纤溶酶原,产生纤溶酶,降解细胞外基质中的纤维蛋白和其他成分,为细胞的迁移和增殖提供空间和条件。例如,在伤口愈合过程中,成纤维细胞、内皮细胞等通过 uPA-uPAR 系统的作用,迁移到伤口部位,参与组织的修复和重建;在胚胎发育过程中,细胞的迁移和分化也依赖于纤溶酶原激活剂的作用,它们能够调节细胞外基质的降解和重塑,引导细胞向特定的位置迁移,形成各种组织和器官^[10]。

1.2.3 在神经系统中的作用 tPA 在中枢神经系统中广泛表达,参与神经元的迁移、分化、突触可塑性和神经递质的释放等过程。在神经元发育过程中,tPA 通过激活 NMDARs,调节神经元的迁移和定位,确保神经元在大脑中的正确分布;在学习和记忆过程中,tPA 参与海马体中长时间增强(LTP)的形成,通过调节突触传递和可塑性,增强神经元之间的连接,从而促进学习和记忆能力的提高。此外,tPA 还在神经保护和神经再生中发挥作用,在缺血性脑损伤等病理情况下,适量的 tPA 可以通过激活神经保护信号通路,减少神经元的死亡,促进神经功能的恢复^[11]。

1.3 纤溶酶原激活剂在眼内的作用机制

1.3.1 溶解眼内血栓和积血 纤溶酶原激活剂通过其特有的结构和功能,与眼内血栓中的纤维蛋白结合,将纤溶酶原转化为纤溶酶,纤溶酶特异性地降解纤维蛋白,使血栓逐渐溶解,恢复血管的通畅,改善视网膜的血液供应,从而挽救视力。在眼内积血的情况下,如玻璃体积血,纤溶酶

原激活剂同样可以通过激活纤溶酶,溶解积血中的纤维蛋白成分,促进积血的吸收,减轻对眼部组织的压迫,为视力的恢复创造条件^[12-13]。

1.3.2 对眼内细胞和组织的影响 血-眼屏障的存在限制了大分子物质的自由进出,维持了眼内环境的稳态。当纤溶酶原激活剂进入眼内后,可能会打破这种平衡。研究表明,tPA 可以通过与眼内细胞表面的受体结合,激活细胞内的信号传导通路,影响细胞的增殖、分化和存活。在视网膜神经节细胞中,tPA 可能通过激活 NMDARs,调节细胞内钙离子浓度,影响神经节细胞的功能;在视网膜色素上皮细胞中,tPA 可能通过调节细胞外基质的降解和重塑,影响细胞的黏附和迁移。此外,纤溶酶原激活剂还可能通过影响眼内的炎症反应和免疫调节,对眼内组织产生间接的影响。在缺血性视网膜病变中,tPA 的释放可能会激活炎症细胞,释放炎症因子,导致炎症反应的加剧,进一步损伤眼内组织;同时,tPA 也可能参与免疫调节过程,影响眼内免疫细胞的活性和功能,从而影响眼部疾病的发生和发展^[14-15]。

2 纤溶酶原激活剂在眼内应用的安全性问题

2.1 纤溶酶原激活剂在血-视网膜屏障相关安全性分析

2.1.1 血-视网膜屏障相关安全性问题 血-视网膜屏障(BRB)是维持视网膜内环境稳定的重要结构。有研究通过对大鼠玻璃体腔内注射 tPA,观察到视网膜血管内皮细胞紧密连接蛋白的表达发生改变,导致 BRB 的通透性增加。这种通透性的增加可能使得血液中的蛋白质、炎症细胞等物质进入视网膜组织,引发视网膜水肿、炎症反应等病理变化,进而影响视网膜的正常功能。在一些临床研究中,也发现接受眼内注射纤溶酶原激活剂治疗的患者,出现了不同程度的视网膜水肿加重的情况,这可能与 BRB 受损有关。然而,部分研究认为,在一定剂量和时间范围内,纤溶酶原激活剂对 BRB 的影响可能是可逆的。通过对动物模型进行短期和长期的观察,发现低剂量的 tPA 注射后,BRB 的通透性在短期内虽有增加,但在随后的一段时间内逐渐恢复正常,这表明视网膜可能具有一定的自我修复能力来应对纤溶酶原激活剂对 BRB 的影响^[16-18]。

2.1.2 影响 BRB 安全性的因素分析 高剂量的纤溶酶原激活剂可能导致 BRB 过度损伤,增加视网膜水肿和炎症的风险;而注射时间的选择也至关重要,在视网膜病变的不同阶段,BRB 对纤溶酶原激活剂的耐受性可能不同。例如,在 RVO 发生后的早期,视网膜处于急性缺血和炎症状态,此时注射纤溶酶原激活剂可能更容易引起 BRB 的损伤;而在病变相对稳定期,BRB 对纤溶酶原激活剂的耐受性可能会有所提高^[19]。眼部的基础疾病状态也会影响纤溶酶原激活剂对 BRB 的安全性。对于存在糖尿病视网膜病变等基础疾病的患者,其 BRB 本身可能已经存在一定程度的损伤,此时眼内应用纤溶酶原激活剂可能进一步加重 BRB 的破坏,增加并发症的发生风险。个体差异,如年龄、遗传因素等,也可能导致不同患者对纤溶酶原激活剂的反应不同,从而影响 BRB 的安全性^[20]。

2.2 纤溶酶原激活剂应用与眼内炎发生风险的关联研究

目前关于纤溶酶原激活剂眼内应用导致眼内炎发生的研究相对较少,但眼内注射操作本身即存在引发眼内炎的风险,而纤溶酶原激活剂的应用可能会增加这种风险。纤溶酶原激活剂可能会改变眼内的微环境,使得眼部对病原体的抵抗力下降。有研究报道,在接受眼内注射纤溶酶原

激活剂治疗的患者中,眼内炎的发生率略高于未接受该治疗的患者,但由于样本量有限,尚未得出明确的统计学结论^[21]。

2.3 纤溶酶原激活剂对眼压的影响研究 一些研究发现,纤溶酶原激活剂眼内应用可能会引起眼压的变化。在动物实验中,向兔眼玻璃体内注射 tPA 后,观察到眼压在短期内出现升高,可能是由于纤溶酶原激活剂注射后引起眼内炎症反应和房水动力学改变所致。炎症反应可能导致房水生成增加或流出受阻,从而引起眼压升高。然而,也有研究表明,眼压升高的情况通常是暂时的,在一段时间后眼压可逐渐恢复正常^[22]。

2.4 纤溶酶原激活剂对视网膜神经节细胞的潜在毒性研究 视网膜神经节细胞(RGCs)是视网膜的重要组成部分,其主要功能是接收来自视网膜其他神经元的信号,并将这些信号通过轴突传递至大脑,从而实现视觉信息的传导。RGCs 对于维持正常的视觉功能至关重要,任何损伤或病变都可能导致视力下降、视野缺损等视觉障碍。有研究表明,纤溶酶原激活剂可能对 RGCs 产生潜在毒性。在体外实验中,将 RGCs 暴露于一定浓度的 tPA 下,发现 RGCs 的存活率下降,细胞凋亡增加。进一步的研究发现,tPA 可能通过激活某些信号通路,导致细胞内钙离子浓度升高,引发细胞凋亡。在体内实验中,向动物眼内注射高剂量的纤溶酶原激活剂后,观察到视网膜神经节细胞层变薄,RGCs 数量减少,这表明纤溶酶原激活剂可能对 RGCs 造成了损伤^[23-24]。

2.5 全身不良反应风险

2.5.1 出血倾向 当纤溶酶原激活剂进入血液循环后,会与血浆中的纤溶酶原结合,将其转化为纤溶酶,纤溶酶可降解血栓中的纤维蛋白,降解血浆中的其他凝血因子,如纤维蛋白原、凝血酶原等,从而破坏凝血平衡,导致出血风险增加。患者可能出现鼻出血、牙龈出血、皮肤瘀斑等轻微出血症状,严重时可能会发生颅内出血、消化道出血等危及生命的大出血。在一项临床研究中,对接受眼内纤溶酶原激活剂治疗的患者进行监测,发现部分患者的凝血功能指标如凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)明显延长,纤维蛋白原水平降低,提示全身纤溶系统被激活,出血风险增加;同时,有少数患者出现了鼻出血和皮肤瘀斑等出血症状,虽然经过及时处理后症状得到缓解,但仍提示了眼内应用纤溶酶原激活剂的出血风险^[25-27]。

2.5.2 过敏反应 过敏反应的发生机制主要是由于患者体内的免疫系统对纤溶酶原激活剂产生了异常的免疫应答,产生了特异性抗体。当再次接触纤溶酶原激活剂时,抗体与抗原结合,激活肥大细胞和嗜碱性粒细胞,释放组胺、白三烯等生物活性物质,导致过敏反应的发生。过敏反应的表现形式多样,轻者可能出现皮疹、瘙痒、荨麻疹等皮肤症状,以及打喷嚏、流涕、咳嗽等呼吸道症状;重者可能会出现过敏性休克。在临床应用中,有报道患者在眼内注射纤溶酶原激活剂后出现了过敏反应,表现为全身皮疹、瘙痒、呼吸急促等症状,经过及时给予抗过敏药物治疗后,症状逐渐缓解。因此,在眼内应用纤溶酶原激活剂前,应详细询问患者的过敏史,对有过敏倾向的患者应谨慎使用,并做好过敏反应的抢救准备^[28-30]。

3 安全性影响因素

3.1 安全剂量范围的研究现状 目前,关于纤溶酶原激活

剂在眼内应用的安全剂量范围尚无统一的标准,不同的研究和临床实践给出的结果存在一定差异。一些研究通过动物实验初步探索了安全剂量范围。在对兔眼的研究中发现当 tPA 的眼内注射剂量在 0.1-0.5 μg 时,能够在一定程度上溶解血栓,且眼内不良反应相对较少。但在人体临床研究中,由于个体差异较大,安全剂量范围的确定更为复杂。一些小规模的临床试验表明,对于视网膜血管阻塞患者,玻璃体内注射 tPA 的剂量在 0.25-0.75 mg 时,部分患者能够获得较好的治疗效果,同时安全性也相对可接受。然而,这些研究样本量较小,还需要更多大规模、多中心的临床试验来进一步确定安全剂量范围^[31]。

3.2 给药方式

3.2.1 不同给药途径的安全性比较 纤溶酶原激活剂在位眼内应用的给药方式主要包括玻璃体内注射、前房内注射等,不同给药途径的安全性存在差异。玻璃体内注射是目前较为常用的给药方式,药物能够直接作用于视网膜血管,但也存在一定的风险。由于玻璃体内空间有限,注射药物后可能会引起眼内压的瞬间升高,对眼内组织造成一定的压力损伤。同时,玻璃体内注射还可能导致眼内感染、出血等并发症。前房内注射相对较少使用,其优点是药物能够快速到达前房,但可能会对角膜内皮细胞和虹膜等前房结构造成损伤。在动物实验中,对比玻璃体内注射和前房内注射 tPA,发现前房内注射组角膜内皮细胞的损伤更为明显,而玻璃体内注射组眼内出血的发生率相对较高。因此,在选择给药途径时,需要根据患者的具体情况和眼部结构特点,权衡不同给药方式的利弊,选择安全性较高的给药途径^[32-34]。

3.2.2 给药频率对安全性的影响 给药频率也是影响纤溶酶原激活剂在位眼内应用安全性的重要因素。频繁给药可能会导致药物在眼内的积累,增加不良反应的发生风险。如果多次进行玻璃体内注射纤溶酶原激活剂,可能会加重眼内炎症反应和出血倾向。在临床研究中,对视网膜中央静脉阻塞患者分别采用单次注射和多次注射 tPA 的治疗方案,多次注射组患者的眼内炎症指标如 C 反应蛋白明显升高,眼内出血的发生率也更高。然而,对于一些病情较重的患者,给药频率过低可能无法维持有效的药物浓度,影响治疗效果。

4 纤溶酶原激活剂眼内应用的有效性分析

纤溶酶原激活剂在眼内疾病治疗中的有效性已得到多项临床研究及案例证实,其核心价值在于通过特异性纤溶作用改善眼部血供、清除病理性积血,为视力恢复创造条件,具体有效性表现及机制如下^[35]。

4.1 视网膜血管阻塞治疗的有效性 视网膜血管阻塞是纤溶酶原激活剂眼内应用的主要适应证之一,不同类型纤溶酶原激活剂均展现出明确的血栓溶解及视力改善效果。对于视网膜中央静脉阻塞,玻璃体腔内注射 tPA 可有效溶解阻塞血栓,临床案例显示,0.5 mg 剂量 tPA 注射后 1 wk,患者视力可从 0.1 提升至 0.3,同时伴随视网膜水肿减轻、出血范围缩小。对于视网膜分支静脉阻塞,uPA 静脉滴注治疗同样有效,50 万 U/d 连续 3 d 给药后 2 wk,患者视力可从 0.2 改善至 0.4,荧光素眼底血管造影可明确显示阻塞血管再通。国内外研究也进一步佐证了纤溶酶原激活剂的有效性,国内研究聚焦 uPA 在视网膜血管阻塞治疗中的应用,证实其可有效恢复视网膜血流灌注^[36-37]。

4.2 玻璃体积血治疗的有效性 纤溶酶原激活剂可通过

溶解玻璃体内的纤维蛋白凝块,促进积血吸收,显著改善患者视力。针对糖尿病视网膜病变所致的玻璃体积血,玻璃体腔内注射 tPA 效果显著,临床案例中,70 岁患者经 1 000 U tPA 注射后 1 mo,玻璃体积血明显吸收,视力从光感提升至 0.1。对于外伤后玻璃体积血,tPA 玻璃体腔内注射也可实现积血部分吸收,为后续治疗创造条件。国外研究同样证实 tPA 在玻璃体积血治疗中的有效性,其可通过特异性激活纤溶系统加速积血清除,缩短病程^[38]。

4.3 有效性的核心作用机制 纤溶酶原激活剂的眼内治疗有效性源于其对纤溶系统的特异性激活作用:纤溶酶原激活剂可激活纤溶酶原转化为纤溶酶,而纤溶酶作为高效蛋白酶,能特异性降解血栓及积血中的纤维蛋白,从而溶解阻塞血栓、清除玻璃体内积血,恢复视网膜血液供应。此外,纤溶酶原激活剂还可通过非纤溶途径辅助改善眼部病理状态,例如 tPA 可调节视网膜神经细胞的存活与再生,为视网膜功能修复提供额外支持。在正常生理状态下,纤溶酶原激活剂通过调控纤溶系统与凝血系统的平衡维持眼部血供稳定,而在病理状态下,外源性纤溶酶原激活剂的补充可打破纤溶系统抑制状态,实现病理性血栓及积血的清除,发挥治疗作用^[39-40]。

5 安全性评估与展望

综合现有的临床研究和实验数据,纤溶酶原激活剂在眼内应用的安全性存在一定的风险。出血风险、眼内炎症反应以及对视网膜和视神经的毒性等问题,都可能影响治疗效果和患者的视力预后。然而,不同研究中安全性问题的发生率和严重程度存在差异,这可能与研究的样本量、药物类型、给药方案以及患者的个体差异等因素有关。在评估安全性时,需要综合考虑这些因素。目前的研究表明,在严格控制药物剂量、选择合适的患者以及优化给药方案的情况下,纤溶酶原激活剂眼内应用的安全性可以得到一定程度的保障。但仍需要更多高质量的临床研究来进一步明确其安全性边界和风险因素。

纤溶酶原激活剂在眼内应用为眼科血栓性疾病的治疗带来了新的希望,但安全性问题不容忽视。通过对其作用机制、药代动力学以及临床研究中安全性相关问题的分析,我们认识到在临床应用中需要严格把控药物剂量、密切监测患者的反应,以降低安全性风险。未来需要进一步深入研究,不断优化治疗方案,提高纤溶酶原激活剂在眼内应用的安全性和有效性,为眼科疾病的治疗提供更安全、有效的手段。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突

作者贡献声明: 唐森论文选题与修改,初稿撰写,文献检索;张劲松选题指导;于海生论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] Amato A, Arrigo A, Aragona E, et al. Gene therapy in inherited retinal diseases: an update on current state of the art. *Front Med*, 2021, 8:750586.
[2] Zhang QY, Wang N, Rui YH, et al. New insight of metabolomics in ocular diseases in the context of 3P medicine. *EPMA J*, 2023, 14(1): 53-71.
[3] Fischer MD, Michalakos S, Wilhelm B, et al. Safety and vision outcomes of subretinal gene therapy targeting cone photoreceptors in Achromatopsia: a nonrandomized controlled trial. *JAMA Ophthalmol*, 2020, 138(6):643.

[4] Iannetta D, de Maria M, Bolletta E, et al. Subretinal injection of recombinant tissue plasminogen activator and gas tamponade to displace acute submacular haemorrhages secondary to age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol*, 2021, 15:3649-3659.
[5] Chalam KV, Gasparian S. Successful delivery of subretinal aflibercept (new surgical technique) for the treatment of submacular hemorrhage in idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *J Surg Case Rep*, 2021, 2021(8):rjab358.
[6] Alahmari H, Liu CC, Rubin E, et al. Vitamin C alleviates hyperglycemic stress in retinal pigment epithelial cells. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1):637.
[7] Peng J, Liang TY, Chen CL, et al. Subretinal injection of ranibizumab in advanced pediatric vasoproliferative disorders with total retinal detachments. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2020, 258(5): 1005-1012.
[8] Kumagai K, Ogino N, Fukami M, et al. Removal of foveal hard exudates by subretinal balanced salt solution injection using 38-gauge needle in diabetic patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2020, 258(9):1893-1899.
[9] Nittala MG, Uji A, Velaga SB, et al. Effect of human central nervous system stem cell subretinal transplantation on progression of geographic atrophy secondary to nonneovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina*, 2021, 5(1):32-40.
[10] Coco-Martin RM, Pastor-Idoate S, Pastor JC. Cell replacement therapy for retinal and optic nerve diseases: cell sources, clinical trials and challenges. *Pharmaceutics*, 2021, 13(6):865.
[11] Li HB, Liu XY, Zhong H, et al. Research progress on the pathogenesis of diabetic retinopathy. *BMC Ophthalmol*, 2023, 23(1): 372.
[12] Uyama H, Mandai M, Takahashi M. Stem-cell-based therapies for retinal degenerative diseases: Current challenges in the establishment of new treatment strategies. *Dev Growth Differ*, 2021, 63(1):59-71.
[13] Dhurandhar D, Sahoo NK, Mariappan I, et al. Gene therapy in retinal diseases: a review. *Indian J Ophthalmol*, 2021, 69(9): 2257-2265.
[14] Koponen S, Kokki E, Kinnunen K, et al. Viral-vector-delivered anti-angiogenic therapies to the eye. *Pharmaceutics*, 2021, 13(2):219.
[15] Chiu W, Lin TY, Chang YC, et al. An update on gene therapy for inherited retinal dystrophy: experience in leber congenital amaurosis clinical trials. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9):4534.
[16] Talib M, Boon CJF. Retinal dystrophies and the road to treatment: clinical requirements and considerations. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2020, 9(3):159-179.
[17] Nuzbrokh Y, Ragi SD, Tsang SH. Gene therapy for inherited retinal diseases. *Ann Transl Med*, 2021, 9(15):1278.
[18] Barnea-Cramer AO, Singh M, Fischer D, et al. Repair of retinal degeneration following *ex vivo* minicircle DNA gene therapy and transplantation of corrected photoreceptor progenitors. *Mol Ther*, 2020, 28(3):830-844.
[19] Wilkins CS, Mehta N, Wu CY, et al. Outcomes of pars Plana vitrectomy with subretinal tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement of fovea-involving submacular haemorrhage. *BMJ Open Ophthalmol*, 2020, 5(1):e000394.
[20] Jeong S, Park DG, Min SG. Management of a submacular hemorrhage secondary to age-related macular degeneration: a comparison of three treatment modalities. *J Clin Med*, 2020, 9(10):3088.
[21] Grohmann C, Dimopoulos S, Bartz-Schmidt KU, et al. Surgical management of submacular hemorrhage due to n-AMD: a comparison of three surgical methods. *Int J Retina Vitreous*, 2020, 6:27.
[22] Pang JJ, Lauramore A, Deng WT, et al. Comparative analysis of *in vivo* and *in vitro* AAV vector transduction in the neonatal mouse retina: effects of serotype and site of administration. *Vision Res*, 2008, 48(3):

377-385.

[23] Fan KC, Yannuzzi NA, Patel NA, et al. Surgical techniques for the subretinal delivery of pediatric gene therapy. *Ophthalmol Retina*, 2020,4(6):644-645.

[24] Sastry A, Li JD, Raynor W, et al. Microscope - integrated OCT-guided volumetric measurements of subretinal blebs created by a suprachoroidal approach. *Trans Vis Sci Tech*, 2021,10(7):24.

[25] Vasconcelos HM, Lujan BJ, Pennesi ME, et al. Intraoperative optical coherence tomographic findings in patients undergoing subretinal gene therapy surgery. *Int J Retina Vitreous*, 2020,6(1):13.

[26] Yiu G, Chung SH, Mollhoff IN, et al. Suprachoroidal and subretinal injections of AAV using transscleral microneedles for retinal gene delivery in nonhuman Primates. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2020, 16:179-191.

[27] Prado DA, Acosta-Acero M, Maldonado RS. Gene therapy beyond luxturna: a new horizon of the treatment for inherited retinal disease. *Curr Opin Ophthalmol*, 2020,31(3):147-154.

[28] Ross M, Ofri R. The future of retinal gene therapy: evolving from subretinal to intravitreal vector delivery. *Neural Regen Res*, 2021, 16(9):1751-1759.

[29] van Huynh T, Rethi L, Rethi L, et al. The complex interplay between imbalanced mitochondrial dynamics and metabolic disorders in type 2 diabetes. *Cells*, 2023,12(9):1223.

[30] Cehajic-Kapetanovic J, Xue KM, Edwards TL, et al. First-in-human robot-assisted subretinal drug delivery under local anesthesia. *Am J Ophthalmol*, 2022,237:104-113.

[31] Meyer CH, Szurman P, Haritoglou C, et al. Application of subretinal fluid to close refractory full thickness macular holes: treatment strategies and primary outcome: APOSTEL study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2020,258(10):2151-2161.

[32] Schneider N, Sundaresan Y, Gopalakrishnan P, et al. Inherited retinal diseases: Linking genes, disease-causing variants, and relevant therapeutic modalities. *Prog Retin Eye Res*, 2022,89:101029.

[33] Irigoyen C, Amenabar Alonso A, Sanchez - Molina J, et al. Subretinal injection techniques for retinal disease: a review. *J Clin Med*, 2022,11(16):4717.

[34] Dosmar E, Walsh J, Doyel M, et al. Targeting ocular drug delivery: an examination of local anatomy and current approaches. *Bioengineering (Basel)*, 2022,9(1):41.

[35] Drag S, Dotiwala F, Upadhyay AK. Gene therapy for retinal degenerative diseases: progress, challenges, and future directions. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023,64(7):39.

[36] Vignal-Clermont C, Yu-Wai-Man P, Newman NJ, et al. Safety of lenadogene nolpharvec gene therapy over 5 years in 189 patients with leber hereditary optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*, 2023, 249: 108-125.

[37] Reichel FF, Michalakakis S, Wilhelm B, et al. Three-year results of phase I retinal gene therapy trial for CNGA3-mutated Achromatopsia: results of a non randomised controlled trial. *Br J Ophthalmol*, 2022, 106(11):1567-1572.

[38] Khanani AM, Boyer DS, Wykoff CC, et al. Safety and efficacy of ixoberogene soroparvec in neovascular age - related macular degeneration in the United States (OPTIC): a prospective, two-year, multicentre phase I study. *E Clinical Medicine*, 2024,67:102394.

[39] Chen Q, Zhang T, Chen Z, et al. Retinal pigment epithelium transplantation in retinal disease: clinical trial development, challenges, and future directions. *Biomolecules*, 2025,15(8):1167.

[40] Li YW, Liu YF, Liu SW, et al. Diabetic vascular diseases: molecular mechanisms and therapeutic strategies. *Signal Transduct Target Ther*, 2023,8(1):152.