

放射性视网膜病变的研究进展

左晶晶¹, 张粒², 刘太国³

引用:左晶晶,张粒,刘太国.放射性视网膜病变的研究进展.国际眼科杂志,2025,25(8):1280-1284.

作者单位:(610213)中国四川省成都市第七人民医院(成都医学院附属肿瘤医院)¹放疗科;³肿瘤科;²(610041)中国四川省成都市,四川大学华西医院眼科

作者简介:左晶晶,本科,放疗科技师,研究方向:放射治疗的并发症。

通讯作者:刘太国,博士,主任医师,肿瘤科主任,研究方向:肿瘤放化疗. 502402227@qq.com

收稿日期:2025-02-06 修回日期:2025-06-24

摘要

放射性视网膜病变(RR)是肿瘤患者在接受放射性治疗过程中发生的一种慢性进展性视网膜血管病变,多见于头颈部尤其是眼部肿瘤放射治疗后,其发生的概率以及严重程度受放射治疗的部位,放射剂量,以及眼部及全身因素的影响。RR的基本病理改变是血管内皮细胞的损伤,其可导致黄斑病变并严重影响患者视力。RR的干预方法主要包括预防和治疗,前者能有效减少RR的发生。玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子(VEGF)药物是RR的一线治疗方法,激素治疗、激光光凝治疗等可作为补充。文章就RR的危险因素,发病机制,临床表现以及诊疗方法进行综述,旨在加强对RR的认识并总结近年来RR相关的研究进展。

关键词:放射性视网膜病变;放射性黄斑病变;发病机制;抗VEGF治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.8.12

Advances in the radiation retinopathy

Zuo Jingjing¹, Zhang Li², Liu Taiguo³

¹Department of Radiotherapy; ³Department of Oncology, Chengdu Seventh People's Hospital (Affiliated Cancer Hospital of Chengdu Medical College), Chengdu 610213, Sichuan Province, China;

²Department of Ophthalmology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Correspondence to: Liu Taiguo. Department of oncology, Chengdu Seventh People's Hospital; Affiliated Cancer Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610213, Sichuan Province, China. 502402227@qq.com

Received:2025-02-06 Accepted:2025-06-24

Abstract

• Radiation retinopathy (RR) is a chronic and progressive retinal vascular disease that occurs during radiotherapy for tumors. It is commonly seen after radiotherapy for

head and neck tumors, especially those close to the eye. The incidence and severity of RR are influenced by risk factors such as radiation location, radiation type, and radiation dose. The basic pathological change of RR is the damage to vascular endothelial cells which could lead to maculopathy and subsequent vision loss. The interventions for RR include prophylaxis and treatment. Prophylaxis has been proved effective for reducing the occurrence of RR. Intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) agents was the first-line therapy for treating RR, and corticosteroids and laser photocoagulation could serve as supplements. This article reviewed the risk factors, pathogenesis, clinical manifestations, and diagnostic and treatment methods of RR, aiming to enhance the understanding of RR and summarize the recent advances in RR.

• **KEYWORDS:** radiation retinopathy; radiation maculopathy; pathogenesis; anti-vascular endothelial growth factor therapy

Citation: Zuo JJ, Zhang L, Liu TG. Advances in the radiation retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2025, 25(8): 1280-1284.

0 引言

随着放射治疗在头颈部尤其是眼部肿瘤治疗中的应用越来越广泛,放射相关的眼部副反应也受到越来越多的关注,其中放射性视网膜病变(radiation retinopathy, RR)虽然不如放射性白内障的发生率高,但可导致不可逆性的视力丧失,需要积极地进行预防和治疗。

1 RR的定义

1930年,Moore^[1]发表了利用眼内植入放射性粒子治疗脉络膜肉瘤的治疗经验,至今放射性治疗应用于眼部肿瘤治疗的历史已达90a以上。著名的眼部黑色素瘤协同研究(collaborative ocular melanoma study, COMS)在2001年发表多中心随机对照研究结果,表明在脉络膜黑色素瘤的治疗中放射治疗与眼球摘除有相似的患者生存率^[2],此后放射性治疗在眼部的应用开始受到世界范围内的认可。而自其应用之始,相关的眼部并发症就迅速受到众多学者的关注。1933年,学者Stallard^[3]报道了视网膜母细胞瘤患者在接受放射治疗后迟发的进展性的退行性、增殖性视网膜血管病变,并首次提出了放射性能量对于眼部的病理作用。此后,越来越多的医生开始意识到放射性治疗对于视网膜微血管的影响,且相关的视网膜病变不仅仅只出现在眼部肿瘤的治疗中,并将RR定义为继发于视网膜受到电离辐射后的慢性进展性的视网膜血管病变^[4]。

2 RR的流行病学特征及危险因素

目前暂无RR的发生率在性别及人种之间存在差异

的循证医学证据,有研究提出更小的年龄可能是 RR 发生的危险因素^[5]。RR 可发生在接受放射治疗后的 1 mo-15 a,最常发生在放射治疗后 6 mo-3 a^[4]。

已报道的 RR 的危险因素包括放射治疗的剂量、部位、放射治疗的种类,以及患者的全身基础疾病情况和眼部疾病情况等,其中最重要和可调控的是放射剂量。总的放射治疗剂量以及单次放射治疗剂量越高,RR 的发生率增高。Parsons 等^[6]报道当总放射剂量大于 45 Gy,单次放射剂量大于 1.9 Gy 时,RR 的发生率逐渐升高,且伴有糖尿病以及同时接受化疗会增加损伤的概率;临床儿科正常组织效应(the pediatric normal tissue effects in the clinic, PENTEC)研究发现 42 Gy 以及 62 Gy 的放射剂量在治疗儿童肿瘤时 RR 的发病率分别为 5%和 50%^[7];Akagunduz 等^[8]的一项前瞻性队列研究发现 8 例接受超阈值放射剂量治疗的头颈部肿瘤患者中有 3 例发生了 RR;但低剂量的放射治疗同样可以导致 RR 的发生^[9]。

此外,RR 的发生与放射治疗的部位相关。近年来,尽管放射治疗在精确定位和剂量计算方面取得长足的进展,但仍无法完全避免 RR 的发生。RR 最常发生在靠近眼部的放射治疗之后,如颅脑部放疗、头颈部外照射治疗以及眼内肿瘤的局部放射治疗^[10]。辐射接触部位与眼部越近,RR 的发生率越高,Amoaku 等^[11]的研究发现眼部或眶部病变的 RR 发生率最高,达 85%,鼻窦为 45.4%,鼻咽部为 36.4%;Midea 等^[12]则报道鼻窦癌和鼻咽癌放疗后 RR 的发病率分别为 63.6%及 36.3%;Kinaci-Tas 等^[10]的一项纳入 29 项研究共 2 458 例颅脑及头颈部肿瘤患者的 Meta 分析结果显示,RR 的总发病率约为 6%,平均诊断时间为放疗后 39 mo,RR 只出现在肿瘤放疗剂量大于 50 Gy 时。除此之外还报道过的危险因素包括合并基础疾病如糖尿病、高血压及心脏疾病、伴有眼部血管性疾病以及同时接受化疗等^[13]。

3 RR 的发病机制

RR 发病的病理生理学及细胞机制暂未被完全阐明。病理组织学以及超微结构研究证实,RR 的基本病理改变是接触放射能量后引发的视网膜微血管病变,其主要变化是血管内皮细胞的损伤,血-视网膜屏障破坏,随后是血管闭塞和毛细血管脱落,导致血管功能不全和视网膜缺血,近期有学者对 RR 造模的小鼠进行观察,还发现了视网膜神经元及血管密度的降低及神经元凋亡的增加^[14-15]。然而其与糖尿病视网膜病变的病理改变的不同之处在于,周细胞在 RR 中未受到显著影响,而后者同时伴有周细胞数量及功能的减退。电离辐射可以破坏分子键,损伤 DNA 碱基对,导致细胞膜破裂、溶酶体破坏并通过 p53 通路诱发细胞凋亡,此过程在受到辐射后 12 h 达到高峰,随后在辐照组织中产生的活性氧(ROS)可介导氧化损伤的发生并引发第二波延迟细胞死亡及诱导不同类型的细胞死亡,此过程可持续到辐射后的 1 a^[16-17];同时,电离辐射导致血管内皮细胞暴露于高浓度的自由基中,引发细胞膜的损伤,进而导致毛细血管床的闭塞以及微动脉瘤的形成。毛细血管无灌注的形成可以进而引发视网膜缺血反应,血管内皮生成因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平升高,并导致玻璃体视网膜的增殖和血管新生反应。此外,由于受辐射影响的内皮细胞细胞周期较长,转换较慢,导致了 RR 发病的延迟。

也有学者认为接受电离辐射后白细胞流速的下降,ICAM-1 依赖性的白细胞对内皮细胞的黏附增加以及在毛细血管内的滞留是 RR 发生血管病变及闭塞表现的重要原因,而奎宁酸衍生物 KZ-41 可以通过调控 p38MAPK 通路来抑制细胞黏附^[18];小胶质细胞也可能在 RR 的发生中起到关键作用,研究发现接受电离辐射后,视网膜小胶质细胞首先被耗尽,并最终在完成放射治疗几周后被骨髓来源的细胞所取代,而激素可以显著抑制此过程^[19];还有研究发现氨磷汀可以通过降低细胞凋亡率来减轻 RR 的病变^[20];Lebon 等^[21]发现 RR 小鼠的视网膜中神经胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)过表达和 Iba1 细胞密度增加,RPE 细胞之间紧密连接形成的血-视网膜外屏障破坏,提示持久和进展性的炎症反应在 RR 的发生发展中起到重要作用。此外,有学者在临床研究中观察到 RR 患者的脉络膜微血管异常,提示 RR 的病变可能同时涉及对脉络膜的损伤^[22-23]。RR 的发病可能涉及多种病理机制,需要更多更深入的研究来对其进行探索和阐述,而相应的药物也可能在未来展示出治疗 RR 的潜力。

4 RR 的临床表现及诊断

Stallard^[3]在他的报告中描述相关的放射治疗后视网膜病变包括硬性渗出、出血、视网膜色素上皮层改变、视神经水肿以及视神经萎缩;Brown 等^[24]分析了 32 例 36 眼 RR 患者的眼部表现,总结 RR 可导致不同程度视力下降;眼底表现包括硬性渗出、微动脉瘤、视网膜内出血、棉绒斑和毛细血管扩张及视网膜动静脉鞘;荧光素眼底血管造影表现包括视网膜毛细血管脱落,血管渗漏所致黄斑水肿,肿瘤基底部视网膜色素上皮萎缩以及新生血管。还有学者报道过神经纤维层梗死、玻璃体积血、玻璃体视网膜牵拉、渗出性视网膜脱离以及视网膜脉络膜新生血管等^[25]。总的来说,RR 的临床表现与糖尿病视网膜病变中的缺血性血管病变以及纤维血管增殖表现有相似之处,且后极部更易受累,由于血管内皮的破坏和新生血管的渗漏,患者的主诉往往是黄斑水肿引发的视力下降。文献报道,RR 的严重程度及进展速度与放射剂量^[8]、肿瘤位置相关^[26]。有学者根据影像学表现对 RR 的严重程度进行了分级,总结见表 1。

RR 的诊断需结合病史、眼部症状体征及影像学检查,尤其在有头颈部肿瘤放疗病史的患者中应重点关注^[8]。其眼底表现较难与糖尿病视网膜病变、高血压性视网膜等视网膜血管疾病进行区分,尤其在伴有糖尿病、高血压等基础疾病的患者中的诊断更为棘手,需要详细的病史询问、眼底检查以及随访才能进行确诊。同时,RR 需要与毒性肿瘤综合征(toxic tumor syndrome)相鉴别,后者表现为放疗后渗出性视网膜脱离,虹膜红变及新生血管性青光眼,是由于放疗导致的肿瘤内部血管病变引发的损伤和渗出,RR 则是电离辐射对健康视网膜的直接损伤所致^[31]。

5 RR 的治疗与预防性治疗

目前针对 RR 并没有建立起公认的治疗标准或指南。由于其与糖尿病视网膜病变的发病机制存在相似之处,治疗手段也基本一致;值得一提的是,由于 RR 的高发生率及其不断进展的疾病特征,目前部分学者主张进行预防性治疗,即在临床可见的放射相关的视网膜血管改变发生之前就进行治疗以预防影响视力的黄斑水肿的发生。研

表 1 RR 的分级方法

作者	发表时间	分级依据	具体分级
Finger 等 ^[27]	2005	临床表现	1 期:包括黄斑外缺血性改变 2 期:黄斑缺血性改变 3 期:包括黄斑水肿和黄斑外视网膜新生血管 4 期:包括玻璃体出血和至少 5 个视盘面积区域缺血
Horgan 等 ^[28]	2008	OCT	1 级:中心凹外,非囊样水肿 2 级:中心凹外,囊样水肿 3 级:中心凹,非囊样水肿 4 级:轻到中度中心凹囊样水肿 5 级:重度中心凹区域囊样水肿
Veverka 等 ^[29]	2015	OCTA	1a:视网膜血管形态异常;中心凹无血流区增大,黄斑厚度较基线增加<7%;深层视网膜微动脉瘤 1b:在 1a 的基础上存在深层及浅层视网膜微动脉瘤 2a:中心凹外黄斑厚度较基线增加>7% 2b:中心凹黄斑厚度较基线增加>7% 3a:中心凹外囊样水肿 3b:中心凹囊样水肿 4:OCTA 显示显著的毛细血管脱落和中等程度的中心凹无血管区增大 5:由于严重的黄斑水肿导致 OCTA 图像不可读;黄斑厚度显著增加;严重的囊样水肿
McCannel 等 ^[30]	2018	FFA	1 级:FFA 晚期显示有不同程度的中央凹渗漏 2 级:FFA 后期显示外周血管渗漏和中央凹渗漏。 3 级:无灌注,定义为中期视网膜血管充盈缺失大于一个视盘面积,以及晚期中央凹和外周渗漏。 4 级:视网膜新生血管,伴有中期无灌注和晚期中央凹和周围渗漏

注:光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT);荧光素眼底血管造影(fluorescein fundus angiography, FFA)。

究发现放射性敷贴治疗脉络膜黑色素瘤后 7% 的患眼在 10 a 内发展为增殖性 RR,增殖性 RR 的治疗通常需要玻璃体切除手术及激光治疗,预后较差^[32],而 RR 的非手术治疗手段主要包括抗 VEGF 治疗、视网膜激光和激素治疗。

5.1 视网膜激光光凝术 在抗 VEGF 时代来临之前,视网膜激光光凝术是 RR 的主流治疗手段,并取得了不错的效果。其原理是视网膜组织将激光能量转化为热能并导致局部的蛋白质变性凝固,从而减少视网膜血管的渗漏和缺氧导致的新生血管倾向,减轻黄斑水肿并恢复视力,不仅可用于 RR 发生后的治疗,也可以在 RR 发生之前预防性的阻止病变的进展^[33]。Finger 等^[27]的研究结果显示,在 45 例发生 RR 的患者中,黄斑区外激光光凝治疗使 29 例(64.4%)RR 病变消退,且在 RR 发生之前进行预防性激光光凝可有效减少 RR 的发生。但由于激光光凝本身是损伤性的治疗手段,不可应用于黄斑区,不可重复治疗,且会带来视野的缺损及加重视神经病变的副作用,其远期疗效也受到一些研究的质疑。

5.2 抗 VEGF 药物 由于视网膜慢性缺氧导致 VEGF 表达增高,从而诱导血管新生,对眼部造成不可逆的视力损害是各类视网膜血管性疾病的共同病理改变。抗 VEGF 治疗可以有效的减少黄斑水肿,抑制新生血管的生成,保护视力。相比与视网膜激光光凝,抗 VEGF 治疗可以直达黄斑,且可重复治疗,不对视野造成损坏,目前已成为 RR 的一线治疗手段^[34-35]。Seibel 等^[36]研究的结果显示,玻璃体腔注射雷珠单抗与激光光凝治疗 RR 相比前 26 wk 在提升视力方面展现出明显的优势。Finger 等^[37]报告了 10 年间对 120 例 RR 进行抗 VEGF 治疗的疗效,发现抗

VEGF 治疗能显著减轻黄斑水肿、出血、渗出、棉絮斑和微血管病变,抗 VEGF 治疗 5 a 后和 8 a 后,视力维持在初始视力 2 行范围内的概率分别为 69% 和 38%,且观察到的急性和慢性的药物副作用较少。国内学者赵晓静等^[38]探究了激光单独或联合抗 VEGF 治疗 RR 的疗效,发现在 6 mo 内激光联合抗 VEGF 治疗较单独激光治疗有明显优势。近年来一些研究针对抗 VEGF 药物对于 RR 的疗效进行了探究,Murray 等^[39]的一项前瞻性随机对照研究结果显示:玻璃体腔注射阿柏西普能有效治疗放射性黄斑病变,并维持视力,固定每 6 wk 进行一次注射和根据治疗情况调整注射间隔的治疗方案的疗效无显著差异;Trejo Corona 等^[40]的一项多中心前瞻性随机对照研究结果显示:治疗-再延长的玻璃体腔注射阿柏西普方案能有效降低 RR 患者的中央视网膜厚度并提升视力,且是否进行 3 针负荷治疗不影响视力获益情况;Darwich 等^[41]将发生 RR 的患者分为标准治疗组(每 2 mo 行 1 次玻璃体腔贝伐单抗或雷珠单抗注射)、不规则治疗组(治疗间隔>2 mo)和无治疗组,并发现随访 6 mo 时三个组均发生了视力下降和中心凹无血流区扩大,但标准治疗组的严重程度明显低于另外两组,Eandi 等^[42]回顾性分析了严格遵从抗 VEGF 治疗方案(第 1 a 每 2 mo 1 次,第 2 a 每 3 mo 1 次)对 RR 患者的疗效,并随访 18 mo,发现此方案可以有效延缓视网膜结构及功能的恶化。还有学者对难治性 RR 的诊疗方案进行了探索,Finger 等^[43]报告了对难治性 RR 进行玻璃体腔 2.0 mg 雷珠单抗注射治疗,并发现能显著减少黄斑水肿和维持视力,且无明显副作用;Srivastava 等^[44]还尝试对玻璃体腔注射贝伐单抗应答差的患者进行药物转换为阿柏西普,并观察到了明显的视力提升及中央视网膜厚度的降低。

另一方面,预防性抗 VEGF 治疗可有效延缓放射性黄斑病变以及放射性视神经病变并避免高风险的患者发生视力预后的恶化,研究表明,预防性玻璃体腔注射抗 VEGF 药物可将 24 mo 内放射性黄斑病变的发生率从 50%–68% 降低到 33%–40%^[45]。Shah 等^[46] 回顾性分析了 292 例接受玻璃体腔注射贝伐单抗预防性治疗和 126 例未接受治疗的敷贴放疗患者的研究发现,在脉络膜黑色素瘤放射敷贴治疗后每 4 mo 进行抗 VEGF 治疗的患者发生黄斑水肿以及视力下降的风险较对照组明显降低;Kim 等^[47] 则发现在脉络膜黑色素瘤放射敷贴治疗后每 2 mo 进行玻璃体腔注射雷珠单抗的患者的视力预后及发生放射性黄斑病变的风险较对照组明显降低;Scheffler 等^[48] 的一项前瞻性随机对照研究发现每月进行玻璃体腔注射雷珠单抗较按需注射对于 RR 患者能更有效的提升视力,而在此基础上增加视网膜激光光凝并没有任何额外的治疗效果;Shields 等^[49] 回顾性分析了 1 131 眼放疗后接受玻璃体腔注射贝伐单抗进行预防性治疗的研究眼和 117 眼放疗后未接受治疗的对照眼,发现接受预防性治疗的眼发生 RR 的概率更低,时间更晚,且有更好的视力预后。

5.3 激素治疗 激素由于其抗炎以及增加视网膜内屏障完整性并减少 Muller 细胞水肿的作用机制,被应用于放射治疗引起的黄斑水肿的治疗。研究^[50] 发现,其短期内能显著减少黄斑水肿并稳定视力,并展示出不逊于抗 VEGF 治疗的疗效;同时,有学者在抗 VEGF 效果不佳的 RR 患者中进行激素治疗的尝试并取得了不错的疗效^[51–52]。但其维持时间短,需要连续、长程的治疗,通过玻璃体腔内植入地塞米松或联合抗 VEGF 治疗以获得长程疗效的治疗方法较好的解决办法^[53],但患者需要进行密切监测以避免其可能引起的眼压升高的问题^[54]。

有前瞻性研究分析了激素治疗对于预防放射性黄斑病变的疗效,发现激素预防治疗组在 12、24 mo 时发生黄斑水肿的概率分别为 12% 和 50%,而在对照组则分别为 42% 和 61%^[34]。另一项前瞻性随机对照研究纳入了 108 例放疗后行眶周曲安奈德注射预防性治疗和 55 例无治疗的对照组,发现激素治疗组在 18 mo 时黄斑水肿的发生率为 36%,显著低于对照组 58%,中重度视力下降的发生率分别为 31% 和 5%,显著低于对照组的 48% 和 15%^[55]。

5.4 其他治疗 文献中报道过的 RR 治疗方式还包括光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)、高压氧以及口服己酮可可碱等,但相关循证证据较少,且均为病例报道,其长期的疗效未知,受个体异质性影响较大,需要更多可靠的研究结果来证实。

综上所述,目前抗 VEGF 治疗从安全性及有效性上来说无疑是治疗 RR 的首选治疗手段,对于行眼部近距离放疗如放射性敷贴治疗的患者应考虑进行预防性治疗,在放疗后每 2 mo 或 4 mo 进行抗 VEGF 治疗可有效减少 RR 的发生,未来多靶点以及长效抗 VEGF 制剂的应用将有望进一步提升 RR 的治疗效果,也是重要的发展趋势所在;而激光、激素或其他治疗手段的应用则应根据实际情况进行个性化的选择。

6 总结

在放射治疗尤其是眼部肿瘤敷贴治疗的临床应用越来越广泛的背景下,RR 的发生率越来越高。及时的识别诊断和规范的治疗对患者的视力预后而言意义重大,应同时受到放疗科、肿瘤科以及眼科医师的重视。通过提升放

射治疗精确度,同时加强对眼部的监测和随访,规范地进行治疗以及预防性治疗,有助于减少和延缓 RR 的发生并减轻 RR 的严重程度,显著提升患者的视力预后。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 左晶晶论文选题与修改,初稿撰写;张粒文献检索,英文润色,图表制作;刘太国选题指导,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] Moore RF. Choroidal sarcoma treated by the intraocular insertion of radon seeds. *Br J Ophthalmol*, 1930,14(4):145–152.
- [2] Diener–West M, Earle JD, Fine SL, et al. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18. *Arch Ophthalmol*, 2001,119(7):969–982.
- [3] Stallard H B. Radiant energy as (a) a pathogenic (b) a therapeutic agent in ophthalmic disorders. London: Pulman, 1933.
- [4] Sahoo NK, Ranjan R, Tyagi M, et al. Radiation retinopathy: detection and management strategies. *Clin Ophthalmol*, 2021,15:3797–3809.
- [5] Krema H, Xu W, Payne D, et al. Factors predictive of radiation retinopathy post 125Iodine brachytherapy for uveal melanoma. *Can J Ophthalmol*, 2011,46(2):158–163.
- [6] Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, et al. Radiation retinopathy after external–beam irradiation: analysis of time–dose factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994,30(4):765–773.
- [7] Shen CJ, Kry SF, Buchsbaum JC, et al. Retinopathy, optic neuropathy, and cataract in childhood cancer survivors treated with radiation therapy: a PENTEC comprehensive review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2024,119(2):431–445.
- [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] Sonoda KH, Yamamoto M, Ishibashi T. Radiation retinopathy caused by low dose irradiation and antithyroid drug–induced systemic vasculitis. *Jpn J Ophthalmol*, 2005,49(3):261–263.
- [10] 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.
- [11] Amoaku WM, Archer DB. Cephalic radiation and retinal vasculopathy. *Eye (Lond)*, 1990,4(Pt1):195–203.
- [12] Midea E, Segato T, Piermarocchi S, et al. Retinopathy following radiation therapy of paranasal sinus and nasopharyngeal carcinoma. *Retina*, 1987,7(3):142–147.
- [13] García–O’Farrill N, Pugazhendhi S, Karth PA, et al. Radiation retinopathy intricacies and advances in management. *Semin Ophthalmol*, 2022,37(4):417–435.
- [14] Ramos MS, Echeagaray JJ, Kuhn–Asif S, et al. Animal models of radiation retinopathy – From teletherapy to brachytherapy. *Exp Eye Res*, 2019,181:240–251.
- [15] Liu E, Tamplin MR, Rosius J, et al. Mouse model of radiation retinopathy reveals vascular and neuronal injury. *Exp Eye Res*, 2024,238:109729.
- [16] Böhm EW, Buonfiglio F, Voigt AM, et al. Oxidative stress in the eye and its role in the pathophysiology of ocular diseases. *Redox Biol*, 2023,68:102967.
- [17] Groenewald C, Konstantinidis L, Damato B. Effects of radiotherapy on uveal melanomas and adjacent tissues. *Eye (Lond)*, 2013,27(2):163–171.

- [18] Toutounchian JJ, Steinle JJ, Makena PS, et al. Modulation of radiation injury response in retinal endothelial cells by quinic acid derivative KZ-41 involves p38 MAPK. *PLoS One*, 2014,9(6):e100210.
- [19] Alt C, Runnels JM, Mortensen LJ, et al. *In vivo* imaging of microglia turnover in the mouse retina after ionizing radiation and dexamethasone treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014,55(8):5314-5319.
- [20] Akkus Yildirim B, Çetin E, Topkan E, et al. Prevention of radiation-induced retinopathy with amifostine in wistar albino rats. *Retina*, 2015,35(7):1458-1464.
- [21] Lebon C, Malaise D, Rimbart N, et al. Role of inflammation in a rat model of radiation retinopathy. *J Neuroinflammation*, 2024,21(1):162.
- [22] Binkley EM, Tamplin MR, Vitale AH, et al. Longitudinal optical coherence tomography angiography (OCT-A) in a patient with radiation retinopathy following plaque brachytherapy for uveal melanoma. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2022,26:101508.
- [23] Gilli C, Kodjikian L, Loria O, et al. Quantitative Analysis Of Choriocapillaris Alterations In Swept - Source Optical Coherence Tomography-Angiography During Radiation Retinopathy. *Retina*, 2022,42(10):1995-2003.
- [24] Brown GC, Shields JA, Sanborn G, et al. Radiation retinopathy. *Ophthalmology*, 1982,89(12):1494-1501.
- [25] Gilli C, Thariat J, Chacun S, et al. Radiation-induced retinopathy: actual knowledge and new concepts. *Cancer Radiother*, 2022,26(8):1090-1099.
- [26] Finger PT. Tumour location affects the incidence of cataract and retinopathy after ophthalmic plaque radiation therapy. *Br J Ophthalmol*, 2000,84(9):1068-1070.
- [27] Finger PT, Kurli M. Laser photocoagulation for radiation retinopathy after ophthalmic plaque radiation therapy. *Br J Ophthalmol*, 2005,89(6):730-738.
- [28] Horgan N, Shields CL, Mashayekhi A, et al. Early macular morphological changes following plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Retina*, 2008,28(2):263-273.
- [29] Veverka KK, AbouChehade JE, Iezzi R Jr, et al. NONINVASIVE GRADING OF RADIATION RETINOPATHY: the use of optical coherence tomography angiography. *Retina*, 2015,35(11):2400-2410.
- [30] McCannel TA, Kim E, Kamrava M, et al. New ultra-wide-field angiographic grading scheme for radiation retinopathy after iodine-125 brachytherapy for uveal melanoma. *Retina*, 2018,38(12):2415-2421.
- [31] Konstantinidis L, Groenewald C, Coupland SE, et al. Trans-scleral local resection of toxic choroidal melanoma after proton beam radiotherapy. *Br J Ophthalmol*, 2014,98(6):775-779.
- [32] Bianciotto C, Shields CL, Pirondini C, et al. Proliferative radiation retinopathy after plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Ophthalmology*, 2010,117(5):1005-1012.
- [33] Kinyoun JL, Lawrence BS, Barlow WE. Proliferative radiation retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1996,114(9):1097-1100.
- [34] 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.
- [35] Kase S, Hasegawa A, Hirooka K, et al. Laser speckle flowgraphy findings in a patient with radiation retinopathy. *Int J Ophthalmol*, 2022,15(1):172-174.
- [36] Seibel I, Vollhardt D, Riechardt AI, et al. Influence of Ranibizumab versus laser photocoagulation on radiation retinopathy (RadiRet) - a prospective randomized controlled trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2020,258(4):869-878.
- [37] Finger PT, Chin KJ, Semenova EA. Intravitreal anti-VEGF therapy for macular radiation retinopathy: a 10-year study. *Eur J Ophthalmol*, 2016,26(1):60-66.
- [38] 赵晓静, 杨程成, 郑晖, 等. 激光单独或联合 Bevacizumab 治疗放射性视网膜病变. *国际眼科杂志*, 2016,16(8):1457-1461.
- [39] Murray TG, Latiff A, Villegas VM, et al. Aflibercept for radiation maculopathy study: a prospective, randomized clinical study. *Ophthalmol Retina*, 2019,3(7):561-566.
- [40] Trejo Corona S, Villanueva Boone C, Ali AM, et al. Randomized trial of treat-and-extend intravitreal aflibercept for radiation retinopathy: 1-year outcomes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023,64(7):35.
- [41] Daruich A, Matet A, Schalenbourg A, et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment at 2-month intervals reduces foveal avascular zone enlargement and vision loss in radiation maculopathy: a Pilot Study. *Retina*, 2019,39(8):1519-1526.
- [42] Eandi CM, Polito MS, Schalenbourg A, et al. Eighteen-month results of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor on vision and microcirculation in radiation maculopathy. *Retina*, 2021,41(9):1883-1891.
- [43] Finger PT, Chin KJ. High-dose (2.0 mg) intravitreal ranibizumab for recalcitrant radiation retinopathy. *Eur J Ophthalmol*, 2013,23(6):850-856.
- [44] Srivastava O, Weis E. Outcomes of second-line intravitreal anti-VEGF switch therapy in radiation retinopathy secondary to uveal melanoma: moving from bevacizumab to aflibercept. *Ocul Oncol Pathol*, 2023,8(4-6):230-235.
- [45] Victor AA, Andayani G, Djatikusumo A, et al. Efficacy of prophylactic anti-VEGF in preventing radiation retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ophthalmol*, 2023,17:2997-3009.
- [46] Shah SU, Shields CL, Bianciotto CG, et al. Intravitreal bevacizumab at 4-month intervals for prevention of macular edema after plaque radiotherapy of uveal melanoma. *Ophthalmology*, 2014,121(1):269-275.
- [47] Kim IK, Lane AM, Jain P, et al. Ranibizumab for the prevention of radiation complications in patients treated with proton beam irradiation for choroidal melanoma. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 2016,114:T2.
- [48] Scheffler AC, Fuller D, Anand R, et al. Randomized trial of monthly versus as-needed intravitreal ranibizumab for radiation retinopathy-related macular edema: 1-year outcomes. *Am J Ophthalmol*, 2020,216:165-173.
- [49] Shields CL, Dalvin LA, Chang M, et al. Visual outcome at 4 years following plaque radiotherapy and prophylactic intravitreal bevacizumab (every 4 months for 2 years) for uveal melanoma: comparison with nonrandomized historical control individuals. *JAMA Ophthalmol*, 2020,138(2):136-146.
- [50] Russo A, Reibaldi M, Avitabile T, et al. Dexamethasone intravitreal implant vs ranibizumab in the treatment of macular edema secondary to brachytherapy for choroidal melanoma. *Retina*, 2018,38(4):788-794.
- [51] Sabaner MC, Dogan M. Treatment of intravitreal ranibizumab resistant radiation retinopathy with intravitreal dexamethasone implant: a case report. *Beyoglu Eye J*, 2022,7(4):324-328.
- [52] Gulati SK, Pillai GS, Radhakrishnan N. Effect of intravitreal dexamethasone implant on the contralateral eye in recalcitrant radiation maculopathy. *Oman J Ophthalmol*, 2019,12(2):129-132.
- [53] Filev FS, Mirshahi A. Intravitreal therapy combining dexamethasone and bevacizumab in treating radiation retinopathy and opticopathy. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2020,237(3):319-322.
- [54] Choi W, Park SE, Kang HG, et al. Intraocular pressure change after injection of intravitreal dexamethasone (Ozurdex) implant in Korean patients. *Br J Ophthalmol*, 2019,103(10):1380-1387.
- [55] Horgan N, Shields CL, Mashayekhi A, et al. Periocular triamcinolone for prevention of macular edema after plaque radiotherapy of uveal melanoma: a randomized controlled trial. *Ophthalmology*, 2009,116(7):1383-1390.