

糖尿病黄斑水肿的治疗进展

寇 豆^{1,2}, 郝晓琳², 张仲臣²

基金项目:中国航天科工集团公司 2014 年医疗卫生科研项目 (No. 2014-LCYL-006)

作者单位:¹(121001)中国辽宁省锦州市,锦州医科大学研究生院;²(100049)中国北京市,航天中心医院眼科

作者简介:寇豆,锦州医科大学在读硕士研究生,研究方向:白内障、青光眼、眼外伤。

通讯作者:张仲臣,硕士研究生,主任医师,硕士研究生导师,主任,研究方向:白内障、青光眼、眼外伤。zyc0710337@sohu.com

收稿日期:2016-01-13 修回日期:2016-04-07

Treatment progress of diabetic macular edema

Dou Kou^{1,2}, Xiao-Lin Hao², Zhong-Chen Zhang²

Foundation item: 2014 Medical and Health Research Project of China Aerospace Science & Industry Corp (No. 2014-LCYL-006)

¹Graduate School of Jinzhou Medical University, Jinzhou 121001, Liaoning Province, China; ²Department of Ophthalmology, the Central Hospital of China Aerospace Corporation, Beijing 100049, China

Correspondence to: Zhong - Chen Zhang. Department of Ophthalmology, the Central Hospital of China Aerospace Corporation, Beijing 100049, China. zyc0710337@sohu.com

Received: 2016-01-13 Accepted: 2016-04-07

Abstract

• Diabetic retinopathy (DR), which can cause blindness, is a serious eye diseases. Diabetic macular edema (DME), often causes irreversible vision loss, can occur in any period of DR. The treatment of DME, including laser photocoagulation, anti-inflammatory therapy, anti-VEGF therapy and surgical treatment have made great progress in recent years as the researches on the pathogenesis deepening. The innovation of minimally invasive technique also proved the surgical treatment more convenience. The joint application of a variety of treatments, also become the main trend of treatment. A review of the present status and progress of the treatment was made in this paper.

• KEYWORDS: diabetic macular edema; laser photocoagulation; anti-VEGF therapy; anti-inflammatory therapy; operative treatment; combined treatment

Citation: Kou D, Hao XL, Zhang ZC. Treatment progress of diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(5):864-868

摘要

糖尿病性视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是一种严重的致盲性眼病,糖尿病黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 可发生在 DR 的任一时期,常常引起不易逆转的视力丧失,随着发病机制研究的不断深入,在运用传统激光治疗的同时,新兴的抗炎、抗 VEGF 药物治疗已取得很大进展,微创技术的革新为手术治疗亦提供更大便利,多种治疗方式的联合应用,也成为治疗的主要趋势。我们对目前 DME 的主要治疗进展进行综述。

关键词:糖尿病黄斑水肿;激光治疗;抗 VEGF 治疗;抗炎治疗;手术治疗;联合治疗

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2016.5.18

引用:寇豆,郝晓琳,张仲臣.糖尿病黄斑水肿的治疗进展.国际眼科杂志 2016;16(5):864-868

0 引言

糖尿病性视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是指高血糖致眼底微血管病变,造成视网膜功能障碍,是糖尿病 (diabetic mellitus, DM) 最常见、最严重的并发症之一,也是大多数发达国家重要的致盲性眼病^[1],传统的经典理论认为在糖尿病过程中,高血糖导致全身各组织器官微血管发生病变,毛细血管 (Cap) 周细胞选择性的丢失,微血管瘤形成, Cap 基底膜增厚,紧密连接的完整性破坏,导致血-视网膜屏障 (BRB) 功能障碍,在这一过程中氧化应激损伤、血管内皮生长因子以及炎症改变参与其中,造成 Cap 闭塞及非灌注区、新生血管形成纤维增殖,继发了糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 和增殖性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 的发生,从而导致患者视力的下降^[2]。

DME 是导致 DR 视力下降的主要原因,表现为视觉最敏感的黄斑区外丛状层的液体异常积聚。视网膜同时存在两种血-视网膜屏障:内屏障 (由视网膜毛细血管内皮细胞间的闭合小带和壁内周细胞形成) 和外屏障 (由视网膜色素上皮层和其间的闭合小带构成),视网膜此内外屏障的排水功能,对阻止血浆等液体成分渗入、积聚在视网膜神经上皮层下,起到了极为重要的作用。Noma 等^[3]通过研究发现多种炎症因子的综合作用,诱导血管通透性的增加,导致血-视网膜屏障破坏,从而发生 DME,这些患者玻璃体中的血管内皮生长因子 (VEGF)、可溶性血管内皮生长因子受体 2 (sVEGFR-2)、可溶性细胞间粘附分子 1 (sICAM-1)、单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 和 PTX3 (pentraxin ptx3) 的水平明显升高。正是对 DME 发病机制研究的不断深入,越来越多针对炎症因子的药物正逐渐应用于临床。我们对目前 DME 的主要治疗进展进行综述。

1 激光光凝治疗

激光光凝是治疗 DME 的传统方法,可能的机制在于:(1)激光的光热效应破坏了部分耗氧量很高的视网膜感光色素上皮复合体,由耗氧较少的胶质细胞代替,使外层视网膜耗氧减少;(2)同时光凝使视网膜和脉络膜产生多数散在粘连,可使由于水肿而脱离的视网膜感觉层更靠近脉络膜毛细血管,使内层视网膜得到丰富的血液供应,缓解缺氧状态,由此导致激光治疗区内视网膜的氧含量比未治疗区高,引起视网膜小动脉自主调节性收缩,小静脉扩张缓解,渗透压促使水分反流回血管,减轻组织水肿^[4]。(3)光凝使深层毛细血管闭塞,从而减少了由毛细血管渗漏所致的视网膜水肿;(4)光凝封闭毛细血管无灌注区,减少因缺血、缺氧而产生的新生血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),以预防新生血管的形成,加重血管渗漏;(5)光凝斑在黄斑中心凹和受累视网膜之间形成一道屏障,以阻止毛细血管渗出的液体和出血进入黄斑中心凹,从而减少和预防 DME 的形成^[5]。早在 1985 年,美国国立眼科研究所资助下成立的 DR 研究组(DRS)和 DR 早期治疗研究组(ETDRS)经过多年研究,已将其确立为治疗的金标准。

激光视网膜光凝术有三种方式:全视网膜光凝、局部光凝和格栅样光凝。其中局部光凝和格栅样光凝主要用于 DME 的治疗。局灶性光凝主要针对局部黄斑水肿,微血管瘤是渗漏的主要来源,采用氩绿和氩红激光,对距离中心凹 500~3 000 μm 范围内的、所有引起视网膜增厚或渗出的微血管瘤或微血管瘤群进行焦点光凝。格栅样光凝主要针对弥漫黄斑水肿,由于视网膜色素上皮屏障受损,导致后极部毛细血管大片弥漫渗漏区,常表现为黄斑囊样水肿,采用氩黄或氩绿激光对黄斑中心凹 500 μm 的区域做 2~4 排环形或“C”形激光光凝。齐慧君等^[6]通过回顾观察 DME 患者 97 例 133 眼,其中局限水肿 92 眼(采用直接光凝),弥漫性水肿 41 眼(采用格栅样光凝)的光凝效果,结果经统计发现:激光光凝术后视力提高 2 行以上者占 16.5%,视力不变者占 67.7%,可见激光只能使大多数患者视力保持稳定,只有少数局部黄斑水肿患者视力得到提高,这与目前的研究结果一致,Mrugacz 等^[7]通过对 90 例 180 眼 DME 患者研究发现,激光治疗并不能给病程超过 10a 的糖尿病患者带来预期的效果。

虽然激光光凝治疗有其无法取代的优势,但毕竟损伤了视网膜结构,可造成视野缺损、视网膜下纤维化和脉络膜新生血管等副作用^[8],由于黄斑区结构特殊,Lundberg 等^[9]发现 DME 患者焦点或网格激光治疗后黄斑区视网膜血管管径降低,黄斑缺血加重,Pearce 等^[10]则报道了激光治疗后患者阅读速度降低,考虑与视网膜对比敏感度下降有关。微脉冲激光是近年来研究的热点,微脉冲二极管激光阈下视网膜光凝治疗 DME 的开展,可明显改善患者预后,减少以上并发症的发生^[11]。

2 抗 VEGF 药物治疗

VEGF 是血管内皮细胞生长因子的英文缩写,又叫血管渗透性因子,是一种高度特异的血管内皮细胞有丝分裂素,VEGF 分子家族有 7 个成员,包括 VEGF-A、B、

C、D、E、F 和胎盘生长因子(PlGF),其中 VEGF-A 最具活性,共存在 4 种亚型:VEGF-121、165、189、206,在人体中 VEGF-165 是表达最多的亚型之一,能直接作用于血管内皮细胞,促进血管内皮细胞的增殖、增加血管通透性^[12]。

抗 VEGF 药物通过阻止 VEGF 与其特异性受体(VEGF receptor, VEGFR)结合的跨膜级联反应从而抑制新生血管生成及血管渗漏,治疗脉络膜视网膜血管疾病即 DME。目前应用的抗 VEGF 药物主要有:哌加他尼钠(pegaptanib)、雷珠单抗(ranibizumab)、贝伐单抗(bevacizumab)、阿柏西普(aflibercept)和我国自主研发的康柏西普。

2.1 哌加他尼钠 哌加他尼钠(pegaptanib)是 Eyetech 公司研发的小分子干扰 RNA 类抗 VEGF 制剂,可特异性结合 VEGF165,2004 年批准在美国上市,是最早获批用于眼科的抗 VEGF 药物。

Ishibashi 等^[13]报道了 pegaptanib 治疗 DME 的日本 III 期临床研究,将 243 例 DME 患者随机分为 pegaptanib 组和假注射组,6wk 接受一次治疗,在前 24wk 的双盲阶段对有效性进行了评估,之后开放标签持续到 54wk 并对安全性进行评估,结果显示 24wk 后经 ETDRS 视力表视敏度较基线提高 10 个以上,pegaptanib 组为 20.3%,假手术组为 5%,不良反应主要是和注射程序相关的轻度或中度眼部不适。Sivaprasad 等^[14]的研究结果与其一致,可见 pegaptanib 治疗 DME 疗效确切,患者有很好的耐受性。但是由于 pegaptanib 为单纯抗 VEGF 165,对 VEGF 的其他异构体无效,近些年已较少使用,有被取代的趋势^[15]。

2.2 雷珠单抗 雷珠单抗(ranibizumab)是 Genentech 公司利用基因工程合成的人源化单克隆抗 VEGF 抗体的 Fab 片段,能广泛结合 VEGF-165 及其他所有 VEGF-A 亚型,自 2006 年在美国上市以来,已成为目前应于最为广泛、循证医学证据都较为完善的药物^[16]。

RISE 和 RIDE 研究是两组平行一致的多中心、随机、双盲、假注射对照临床试验,增大样本量并延长随访时间到 48mo,在 RISE 研究中,假注射组、0.3mg ranibizumab 组和 0.5mg ranibizumab 组 BCVA 提高 ≥15 个字母的比例分别为 18.1%、44.8%、39.2%,在 RIDE 研究中这一比例分别为 12.3%、33.6%、45.7%。结果证实 ranibizumab 能迅速减轻黄斑水肿,提高 DME 患者的视力^[17]。Leicht 等^[18]发现其在减轻黄斑水肿的同时对微血管瘤也有作用,使用 ranibizumab 后微动脉瘤的总体数量减少。但是对于合并黄斑缺血的 DME 患者,使用 ranibizumab 无法改善视功能,Douvali 等^[19]将 49 例 ME 患者,根据荧光素血管造影黄斑缺血情况分为两组:非缺血组($n=32$)及缺血组($n=17$) ranibizumab 治疗后 6mo 发现,非缺血组视力(VA)和黄斑中心凹厚度(CFT)有显著改善,而缺血组在随访的 6mo 里 CFT 有明显降低,而 VA 的改善无统计学意义。

Yanagida 等^[20]则对 ranibizumab 治疗 DME 的全身安全性进行了评估,共纳入患者 2459 例,对脑血管意外,心肌梗死,血管性死亡风险率,和总死亡率进行荟萃分析显示:总死亡率在大量使用 ranibizumab 时增加,并且表现

出明显的剂量依赖性,而处方剂量的 ranibizumab 并没有这种趋势,所以只要患者全身血管条件允许,ranibizumab 治疗 DME 就是安全的,但是高风险或者密集的患者其安全性有待进一步评估;Chan 等^[21]报道了大剂量(2mg)的 ranibizumab 虽能使视网膜下积液(SRF)更快的减少和消退,但有增加 RPE 撕裂的风险,导致视网膜色素上皮脱离;Al-Abdullah 等^[22]亦指出即使处方剂量的使用 ranibizumab,但在较高的注射次数下,仍有增加持续性术后高血压的风险。由此可见,使用 ranibizumab 时要综合考虑,结合患者全身情况,严格掌握使用指征。

2.3 贝伐单抗 贝伐单抗 (bevacizumab) 也是由 Genentech 公司利用基因工程开发的人源化单克隆抗 VEGF 的全长片段,可与所有 VEGF-A 受体结合区域相结合,阻止 VEGF-A 与其受体相互作用,从而使内源性 VEGF 的生物活性失效^[23],由于较 ranibizumab 增加了抗体分子上的 Fc 片段,半衰期更长,允许更长的注射间隔,故而减少了注射量和注射次数^[24]。Yuksel 等^[25]通过对顽固性 DME 患者使用 bevacizumab (IVB) 后视功能和视网膜厚度的观察,证明了 IVB 的安全及有效性。有研究显示:玻璃体腔注射 bevacizumab 后,血清平均 IMA 和 VEGF 水平明显降低,故其对全身的影响仍有待进一步研究^[26]。目前 bevacizumab 还未批准用于眼科临床,只是作为超适应证用药来治疗新生血管性眼病^[27]。

2.4 阿柏西普 阿柏西普 (aflibercept, trap-Eye) 由 Regeneron 公司研发的由人 VEGF 受体胞外区序列与人免疫球蛋白 G(IgG)Fc 片段融合形成的重组蛋白,几乎可广谱结合并中和 VEGF 家族所有成员。该药已于 2011-11-18 被美国 FDA 批准上市,目前正在进行 III 期临床研究^[28]。Stewart 等^[29]研究发现玻璃体腔内注射 aflibercept 后血浆 VEGF 浓度下降,且临床的作用时间一般持续超过 4wk 后,由于 Fc 片段分解后可扩展至全身,因此有证据显示可表现出小的毒性。

2.5 康柏西普 康柏西普 (Conbercept, KH902) 是一种 VEGFR-1 与 VEGFR-2 决定簇与人免疫球蛋白 Fc 片段基因重组的高亲和力融合蛋白。该药物通过结合 VEGF,竞争性抑制 VEGF 与受体结合并阻止 VEGF 家族受体激活,比单克隆抗体和内源性 VEGFR 对 VEGF-A 的亲合力更强,目前已经公布对新生血管性 AMD 的 I 期 (Hope Study) 及 II 期 (Aurora Study) 临床试验数据^[30]。

3 抗炎治疗

目前较为常用的主要有曲安奈德 (TA) 及地塞米松。治疗机制可能是糖皮质激素可抑制花生四烯酸途径起到抗炎作用、下调 VEGF 的表达,抑制眼内新生血管、促进血-视网膜屏障功能恢复等综合作用,减轻黄斑水肿。但由于糖皮质激素全身应用副作用较大,而玻璃体腔注射的剂量仅为全身用药的 1/200,因此目前主要采用局部给药方式。

崔钢峰等^[31]将 52 例 52 眼行 4mg(0.1mL)TA 玻璃体腔注射,黄斑水肿在治疗后 3d 起开始消退,62% (32 眼)在 2~3wk 后吸收、局部变平或完全平复,75% (39 眼)4~6wk 后吸收,65% (34 眼)4~6wk 经 FFA 检查无荧光素渗漏或渗漏明显减轻,13 例患者在治疗 6mo 后水

肿加重,重复 TA 注射后减轻,治疗后眼压增高(20~30mmHg)者占 17% (8 眼),可见玻璃体腔注射 TA 可以在短期内加速视网膜下液的吸收,治疗 DME。由于需要重复给药,Allergan 公司由此开发了 0.7mg 地塞米松玻璃体内植入物—Ozurdex,此制剂植入玻璃体腔后可缓慢释放地塞米松,已被美国 FDA 批准用于 DME 的治疗。Medeiros 等^[32]对 58 例由于 DME 引起视敏度下降的难治性黄斑水肿患者,行玻璃体腔注射地塞米松缓释制剂 Ozurdex 进行了回顾研究,患者的平均黄斑中心凹厚度 (FT) 基线 $543.24 \pm 156.51 \mu\text{m}$,1mo 后降至 $346.82 \pm 123.74 \mu\text{m}$,3mo 后 $341.12 \pm 129.64 \mu\text{m}$,6mo 后这一数据轻度增加到 $420.16 \pm 152.15 \mu\text{m}$,基线最佳矫正视力 BCVA 为 0.66 ± 0.36 ,1mo 后为 0.52 ± 0.32 ,3mo 后为 0.44 ± 0.27 ,6mo 为 0.51 ± 0.31 ,可见玻璃体腔注射地塞米松缓释制剂治疗反复难治性黄斑水肿安全有效且维持时间较长。

由于糖皮质激素可引起高眼压、白内障等副作用,并且对患者眼血流动力学造成影响,可能加重 DME 患者黄斑缺血的发生;Anayol 等^[33]利用彩色超声多普勒观察到 4mg/0.1mL IVTA 增加 DME 患者眼动脉(OA)的收缩期峰值流速 (PSV),降低视网膜中央动脉(CRA)PSV,这与 Shahin 等^[34]研究的结果一致,玻璃体腔内注射 TA 对眼血流动力学有显著影响。Sonoda 等^[35]通过观察 TA 对 DME 患者脉络膜厚度的变化,对可能的原因做了大胆推测,指出由于激素的敏感性发生变化导致脉络膜厚度降低。这些均在一定程度上限制了其临床应用。

4 手术治疗

包括单纯玻璃体切割术以及玻璃体切割联合内界膜剥离术等。其机制可能由于房水替代了切除的玻璃体,清除炎症能力增加,同时液体的流动性及弥散性增加,视网膜聚集的液体进入了玻璃体腔,以及解除黄斑切线方向牵拉等方面减轻黄斑水肿。然而对于手术效果各家则报道不一。

何建忠等^[36]共纳入 DME 患者 16 例 16 眼,行玻璃体手术联合内界膜剥离,手术后视力提高 2 行及以上 11 眼 (68.8%),黄斑水肿明显消退 15 眼 (83.3%)。结果显示应用玻璃体切割联合内界膜剥离能有效治疗 DME。然而 Simunovic 等^[37]系统回顾和分析单纯玻璃体切除术治疗 DME 的有效性和有效性,共纳入 11 项符合标准的研究 (其中 7 项将玻璃体切除术与假治疗、激光治疗、玻璃体腔注射皮质类固醇的治疗效果进行了比较,4 项将玻璃体切除联合内界膜剥离术与单独玻璃体切除术的疗效进行了比较),荟萃分析发现,很少有证据支持玻璃体切除术对 DME 患者的玻璃体黄斑牵引有干预措施,即使玻璃体切除术在 6mo 时的效果明显优于激光治疗,但在 12mo 内没有这样的效果。此外,没有证据表明玻璃体切除术比激光治疗存在明显优越性。可见在使用手术治疗时要结合患者的情况,选择治疗时机及手术方式。

5 联合治疗

近年来,多项研究在探索 DME 治疗新药研发的同时,亦有强调联合治疗的趋势,大量临床研究表明,联合治疗可以减少单药剂量及注药次数、降低光凝能量,减轻

对视网膜的损伤,减少并发症,从而保护视网膜功能。包括抗 VEGF 药物联合抗炎药物或联合激光光凝,抗炎药物联合激光光凝等。

Liu 等^[38]对玻璃体腔单独注射 bevacizumab (IVB)与玻璃体腔注射 bevacizumab 联合曲安奈德 (IVB/IVT) 治疗 DME 的效果进行了 Meta 分析,共纳入 6 个随机对照试验,这项荟萃分析显示 IVB 单独和联合 IVB/IVT 改善视力是同样有效的,在一定程度上,IVB/IVT 结合治疗,在降低 CMT 的同时可减少 bevacizumab 注药次数。陈静等^[39]则探讨了玻璃体腔注射两种抗 VEGF 药物 (bevacizumab、ranibizumab)联合激光光凝治疗 DME 的有效性,共纳入 DME 患者 60 例 96 眼,按治疗方法分为 A 组(单纯光凝)、B 组(1.5mg bevacizumab+激光光凝)、C 组(0.5mg ranibizumab+激光光凝),观察三组治疗前、治疗后 1、3、6mo 的最佳矫正视力 (BCVA)、眼压 (IOP)、黄斑中心凹厚度 (CMT)、视网膜新生血管 (RNV) 渗漏面积和视网膜电图 (ERG) 的变化,结果发现 B、C 组光凝能量明显低于 A 组;各时间点 BCVA、CMT 及 RNV 消退率均优于 A 组,尤其是 C 组;最终 ERG b 波振幅高于 A 组,降低幅度小于 A 组。可见,抗 VEGF 药物联合激光治疗,可降低光凝所需能量,减轻对视网膜的损伤,减少并发症,延迟 RNV 的复发时间。孟晶等^[40]评价了玻璃体腔注射 TA 联合激光治疗的效果,共纳入 DME 患者 31 例 31 眼,分为对照组(单纯光凝)16 例 16 眼、联合组(TA 联合光凝)15 例 15 眼,结果发现联合组最佳矫正视力 (BCVA) 高于对照组;视网膜新生血管 (RNV) 渗漏面积小于对照组;黄斑中心区视网膜厚度 (CMT) 值低于对照组;并且联合组所需激光能量低于对照组,可见玻璃体腔注射 TA 联合激光光凝治疗也可以降低激光所需能量,减轻黄斑水肿,提高视力。这些研究均提示,DME 的联合治疗可能优于单一治疗,但最佳的联合方案及治疗标准仍需更大样本的临床试验进一步验证。

6 小结

目前有关 DME 的治疗方法很多并且各有利弊,虽然激光是治疗的金标准,但毕竟损伤了视网膜结构,有降低患者阅读速度等副作用;抗 VEGF 药物的研发在一定程度上为 DME 导致的视力丧失带来了光明前景,但目前为止我们对该药的治疗疗程并没有明确的答案,仍需考虑长期用药带来的治疗负担,况且人体需要生理剂量的 VEGF 药物,将其完全抑制也并不可取;抗炎药物可影响视网膜血流并使患者眼压升高也是我们不能忽视的;像 DME 的发病机制一样,DME 的治疗也是一个多途径、多系统的工程,故而越来越多的学者倾向于联合治疗,所以综上所述:DME 的优化合理治疗是针对各个发病环节的综合治疗,这也将成为未来 DME 治疗的趋势。

参考文献

- 1 Jain A, Collen J, Kaines A, et al. Short-duration focal pattern grid macular photocoagulation for diabetic macular edema: four-month outcomes. *Retina* 2010;30(10):1622-1626
- 2 Zhang C, Wang H, Nie J, et al. Protective factors in diabetic retinopathy: focus on blood-retinal barrier. *Discov Med* 2014;18(98):105-112
- 3 Noma H, Mimura T, Yasuda K, et al. Role of inflammation in diabetic

- macular edema. *Ophthalmologica* 2014;232(3):127-135
- 4 Stefansson E. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy: a theory based on oxygen and vascular physiology. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79(5):435-440
- 5 崔浩,王宁利. 眼科学. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社 2014;118-122
- 6 齐慧君,黎晓新. 糖尿病性黄斑水肿的激光治疗. *眼科* 2005;14(4):234-236
- 7 Mrugacz M, Krajewska M, Bryl A, et al. Evaluate the effectiveness of laser therapy in the treatment of diabetic maculopathy. *Pol Merkur Lekarski* 2013;34(204):351-354
- 8 Lovestam Adrian M, Agardh E. Photocoagulation of diabetic macular oedema complications and visual outcome. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78(6):667-671
- 9 Lundberg K, Kawasaki R, Sjolie AK, et al. Localized changes in retinal vessel caliber after focal/grid laser treatment in patients with diabetic macular edema: a measure of treatment response? *Retina* 2013;33(10):2089-2095
- 10 Pearce E, Sivaprasad S, Chong NV. Factors affecting reading speed in patients with diabetic macular edema treated with laser photocoagulation. *PLoS One* 2014;9(9):e105696
- 11 Luttrull JK, Dorin G. Subthreshold diode micropulse laser photocoagulation (SDM) as invisible retinal phototherapy for diabetic macular edema: a review. *Curr Diabetes Rev* 2012;8(4):274-284
- 12 Reis - Filho JS, Tutt AN. Triple negative tumours critical review. *Histopathology* 2008;52(1):108-118
- 13 Ishibashi T, Yuzawa M, Yoshimura N, et al. Japan phase 3 study of pegaptanib sodium in patients with diabetic macular edema. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2014;118(9):773-782
- 14 Sivaprasad S, Browning RC, Starita C. An open-label, one-year, noncomparative study to evaluate the safety and tolerability of intravitreal pegaptanib sodium in patients with diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 2014;21(8):1565-1571
- 15 Gragouds ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351(27):2805-2816
- 16 Schmidt - Erfurth U. Clinical safety of ranibizumab in age-related acular degeneration. *Expert Opinion On Drug Safety* 2010;9(11):149-165
- 17 Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 Phase III randomize trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119(4):789-801
- 18 Leicht SF, Kernt M, Neubauer A, et al. Microaneurysm turnover in diabetic retinopathy assessed by automated retmarker DR image analysis-potential role as biomarker of response to ranibizumab treatment. *Ophthalmologica* 2014;231(4):198-203
- 19 Douvali M, Chatziralli IP, Theodosiadis PG, et al. Effect of macular ischemia on intravitreal ranibizumab treatment for diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2014;232(3):136-143
- 20 Yanagida Y, Ueta T. Systemic safety of ranibizumab for diabetic macular edema: meta-analysis of randomized trials. *Retina* 2014;34(4):629-635
- 21 Chan CK, Abraham P, Sarraf D, et al. Earlier therapeutic effects associated with high dose (2.0 mg) Ranibizumab for treatment of vascularized pigment epithelial detachments in age-related macular degeneration. *Eye* 2015;29(1):80-87
- 22 Al-Abdullah AA, Nowilaty SR, Asghar N, et al. Intraocular pressure trends after intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents for diabetic macular edema. *Retina* 2015;35(3):

440-448

23 Martin DF, Maguire MG, Ying GS, *et al*. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364(20):1897-1908

24 Kiss S, Liu Y, Brown J, *et al*. Clinical utilization of anti-vascular endothelial growth-factor agents and patient monitoring in retinal vein occlusion and diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 2014;26(8):1611-1621

25 Yuksel E, Ozdek S, Yuksel, *et al*. Intravitreal bevacizumab treatment for refractory diabetic macular edema. *Int Ophthalmol* 2013;33(6):659-663

26 Soiberman U, Levy R, Schwartz S, *et al*. Serum ischemia modified albumin and vascular endothelial growth factor levels following intravitreal bevacizumab injections. *Eur J Ophthalmol* 2013;24(4):570-575

27 Stewart MW. The expanding role of vascular endothelial growth factor inhibitors in ophthalmology. *Mayo Clinic Proceedings* 2012;87(1):77-88

28 Nguyen QD, Shah SM, Hafiz G, *et al*. A phase I trial of an IV-administered vascular endothelial growth factor trap for treatment in patients with choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113(9):1522

29 Stewart MW. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pre-clinical characteristics of ophthalmic drugs that bind VEGF. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014;7(2):167-180

30 Chen X, Li J, Li M, *et al*. KH902 suppresses high glucose-induced migration and sprouting of human retinal endothelial cells by blocking VEGF and PlGF. *Diabetes Obesity Metabolism* 2012;15(3):224-233

31 崔钢峰, 牟月红, 林咸平. 玻璃体腔注射曲安奈德治疗糖尿病性

黄斑水肿的疗效观察. *中国药物与临床* 2010;10(12):1380-1382

32 Medeiros MD, Postorino M, Navarro R, *et al*. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of patients with persistent diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2014;231(3):141-146

33 Anayol MA, Toklu Y, Kamberoglu EA, *et al*. Short-term effects of intravitreal triamcinolone acetonide injection on ocular blood flow evaluated with color Doppler ultrasonography. *Int J Ophthalmol* 2014;7(5):811-815

34 Shahin M, Gad MA, Hamza W. Impact of intravitreal triamcinolone acetonide versus intravitreal bevacizumab on retrobulbar hemodynamic in patients with diabetic macular edema. *Cutan Ocul Toxicol* 2014;33(1):49-53

35 Sonoda S, Sakamoto T, Yamashita T, *et al*. Effect of intravitreal triamcinolone acetonide or bevacizumab on choroidal thickness in eyes with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(6):3979-3985

36 何建忠, 吴国基, 方旭林. 糖尿病黄斑弥漫性水肿的手术治疗. *中国实用眼科杂志* 2008;26(10):1090-1093

37 Simunovic MP, Hunyor AP, Ho IV. Vitrectomy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Can J Ophthalmol* 2014;49(2):188-195

38 Liu X, Zhou X, Wang Z, *et al*. Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone acetonide for diabetic macular edema: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med J(Engl)* 2014;127(19):3471-3476

39 陈静, 赖铭莹, 罗恒, 等. 抗 VEGF 药物联合激光光凝治疗糖尿病性黄斑水肿观察研究. *中国实用眼科杂志* 2014;32(6):693-697

40 孟晶, 张旭, 张日佳, 等. TA 联合全视网膜光凝治疗糖尿病性黄斑水肿的效果评价. *中国实用眼科杂志* 2012;30(8):966-969