

康柏西普联合多波长多点扫描激光治疗早期 PDR 的疗效

伍志琴, 聂尚武, 芮明, 陈乔

引用: 伍志琴, 聂尚武, 芮明, 等. 康柏西普联合多波长多点扫描激光治疗早期 PDR 的疗效. 国际眼科杂志 2019; 19(5): 805-808

作者单位: (434020) 中国湖北省荆州市中心医院眼科

作者简介: 伍志琴, 女, 毕业于武汉大学, 博士, 副主任医师, 研究方向: 青光眼、眼表疾病。

通讯作者: 伍志琴. yts121@126.com

收稿日期: 2018-12-26 修回日期: 2019-04-01

摘要

目的: 观察玻璃体腔内注射康柏西普联合多波长多点扫描激光全视网膜光凝 (PRP) 治疗早期 PDR 的临床效果。

方法: 回顾性病例对照研究。选取我院眼科确诊为早期 PDR 的患者 80 例 102 眼, 排除视网膜纤维增殖膜和玻璃体积血。A 组 (单纯 PRP 组) 48 例 60 眼, B 组 (康柏西普联合 PRP 组) 32 例 42 眼, 激光治疗前 3~5d 玻璃体腔内注射康柏西普 0.5mg。两组患者均分两次采用多波长多点扫描激光完成 PRP 治疗, 间隔时间 3~7d。3mo 后根据 FFA 结果必要时补充激光。术后至少随访 3mo, 观察患者治疗效果和相关并发症、PRP 术后 3mo 时 BCVA, 以及两组患者 PRP 术后 1wk, 1、3mo 时黄斑中心视网膜厚度 (CMT) 变化。

结果: A 组患者玻璃体积血、黄斑水肿或原黄斑水肿加重的发生率均高于 B 组 ($P < 0.05$)。术后 3mo 时, A 组治疗总有效率为 73.3%, B 组总有效率为 90.5% ($P < 0.05$)。两组患者治疗后不同时间点 CMT 均有差异 ($P < 0.05$)。

结论: 康柏西普联合多波长多点扫描激光 PRP 治疗早期 PDR 可减少激光术中玻璃体积血的发生率, 减轻黄斑水肿, 改善患者视力, 其作用优于单纯 PRP。

关键词: 糖尿病视网膜病变; 视网膜光凝; 康柏西普

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.5.22

Efficacy of conbercept combined with multi-wavelength multi-point scanning laser in treatment of early PDR

Zhi-Qin Wu, Shang-Wu Nie, Ming Guo, Qiao Chen

Department of Ophthalmology, Jingzhou Central Hospital, Jingzhou 434020, Hubei Province, China

Correspondence to: Zhi-Qin Wu. Department of Ophthalmology, Jingzhou Central Hospital, Jingzhou 434020, Hubei Province, China. yts121@126.com

Received: 2018-12-26 Accepted: 2019-04-01

Abstract

• **AIM:** To investigate the therapeutic effects of panretinal photocoagulation (PRP) with multiple wavelength and multispot pattern scan laser combined with conbercept for proliferative diabetic retinopathy.

• **METHODS:** Retrospective case control study. A total of 102 eyes of 80 cases with proliferative diabetic retinopathy without proliferative fiber membrane from retinal or vitreous hemorrhage were recorded. The eyes were divided into two groups according to the therapeutic methods: group A included 60 eyes of 48 cases received only PRP; group B included 42 eyes of 32 cases received intravitreal injection of 0.5mg conbercept before PRP. All patients were given PRP with multiple wavelength and multispot pattern scan laser (NIDEK MC-500VIXI) and completed in twice with the interval time 3-7d. The patients were received supplementary laser therapy after 3mo according to fundus fluorescein angiography (FFA) results. The therapeutic effect and related complications were observed in two groups, the best corrected visual acuity (BCVA) of 3mo after PRP was recorded and the changes of central macular thickness (CMT) were compared. All patients were followed up for at least 3mo.

• **RESULTS:** Incidence rate of vitreous hemorrhage and macular edema happened or became worse in group A was obviously higher than group B, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The effective rate was 73.33% in group A and 90.48% in group B at 3mo after PRP and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The CMT values at different time points after treatment in the two group showed a significant difference ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** Intravitreal injection of conbercept combined with PRP with multiple wavelength and multispot pattern scan laser as a treatment for early proliferative diabetic retinopathy can reduce vitreous hemorrhage in the process of PRP and macular edema, and is more effective with better visual acuity recovery compared with only PRP.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; retinal photocoagulation; conbercept

Citation: Wu ZQ, Nie SW, Guo M, et al. Efficacy of conbercept combined with multi-wavelength multi-point scanning laser in treatment of early PDR. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019; 19(5): 805-808

0 引言

随着人们生活方式的改变,糖尿病的患病率逐年上升,糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)已经成为全世界范围内主要的致盲性眼病^[1],严重影响患者的生活质量。根据眼底病变的严重程度及是否有新生血管形成,DR分为非增殖性糖尿病视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)和增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)。糖尿病视网膜病变研究组(diabetic retinopathy study, DRS)和早期治疗糖尿病视网膜病变研究组(early treatment diabetic retinopathy study, ETDRS)已经确认全视网膜光凝(panretinal photocoagulation, PRP)为治疗重度NPDR和PDR的金标准^[2-3],可以防止或抑制新生血管形成,促使已形成的新生血管消退,有效降低糖尿病患者视力丧失的可能。多波长多点扫描激光是一种新兴的激光技术,光斑曝光时间短,一次性击发点数多(矩阵形式如5×5、4×4),大大缩短了单次视网膜光凝时间,可以在更短的时间内完成PRP,迅速缓解视网膜缺血缺氧状态。但是,在临床中有相当一部分患者PRP术后视力下降或行PRP治疗发生玻璃体积血、黄斑水肿等并发症。大量研究证实,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在DR的发生发展过程中起了非常重要的作用^[4]。康柏西普(Conbercept)作为新一代的VEGF受体融合蛋白,近几年已被开始应用于PDR的治疗中^[5-6]。本研究旨在回顾性分析玻璃体腔内注射康柏西普联合多波长多点扫描激光PRP治疗早期PDR的临床效果。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性分析2015-01/2016-06于我院眼科确诊为PDR并行PRP治疗的患者资料。病例入选标准:(1)2型糖尿病患者;(2)通过眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)确诊为PDR,并排除严重的视网膜纤维增殖膜、玻璃体积血和视网膜脱离等需要行玻璃体切除手术的患者;(3)OCT提示伴或不伴黄斑区水肿增厚,但排除黄斑区瘢痕、黄斑前膜等;(4)未接受过其他的眼底治疗;(5)无严重屈光间质混浊;(6)排除合并青光眼、葡萄膜炎、视神经病变、视网膜阻塞等可能影响视力或导致黄斑水肿的其他眼部疾病;(7)排除血压/血糖控制不稳定、肾功能不全等严重的全身性疾病患者;(8)资料记录完整,完成PRP治疗。共纳入患者80例102眼,其中男46例60眼,女34例42眼,年龄38~64(平均56.3±8.1)岁。最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)为0.02~0.5,其中患眼视力≥0.1者89眼,<0.1者13眼;黄斑中心视网膜厚度(central macular thickness, CMT)为339.76±69.85μm。根据PRP术前是否行康柏西普玻璃体腔内注射分为A组(单纯PRP组)48例60眼,B组(康柏西普联合PRP组)32例42眼。两组患者治疗前的性别、年龄、视力、CMT等比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有患者均签署知情同意书,此项研究经过医院伦理委员会批准。

1.2 方法

所有患者治疗前经内科医师协助调整血糖、血压等,均行BCVA、眼压、OCT测量CMT、FFA检查等。

1.2.1 玻璃体腔内注射康柏西普

B组患者在激光治疗前3~5d由同一术者行玻璃体腔内注药术。具体方法:术前常规左氧氟沙星滴眼液点眼2~3d,患者取仰卧位,盐酸丙美卡因滴眼液行表面麻醉,常规消毒铺巾,聚维酮碘冲

洗结膜囊,距角膜缘约4mm处进针向玻璃体腔内注入10mg/mL康柏西普眼用注射液0.5mg(0.05mL),退针后棉签压迫进针点,指测眼压正常,以妥布霉素地塞米松眼膏涂眼后包盖。

1.2.2 多波长多点扫描激光PRP

PRP由同一操作者完成。术前签署知情同意书,复方托吡卡胺滴眼液充分散大瞳孔,盐酸丙美卡因滴眼液行表面麻醉。PRP光凝范围:上、下方视网膜位于血管弓外,鼻侧距离视盘1PD以外,颞侧距离黄斑中心凹2PD以外,往周边至赤道,至少越过涡静脉。激光参数:波长主要使用577nm黄光,部分玻璃体混浊、白内障或视网膜前出血的患者使用波长为647nm的红光,能量250~400mW(多点),曝光时间0.02s,光斑大小300μm;扫描模式:使用快速扫描或者自动操作模式;扫描模板:使用矩阵3×3、矩阵5×5、弧形模式、三角形模式;激光斑反应:Ⅲ级光斑。对于黄斑水肿的患者先行黄斑格栅样光凝,选择波长577nm黄激光,光斑直径150μm,曝光时间0.1s,形成Ⅰ~Ⅱ级光斑。所有患者均分2次完成PRP,间隔3~7d,激光斑总量均为2000~2500点。定期复查眼底,必要时3mo后根据FFA结果补充激光。

1.2.3 观察指标

所有患者至少随访3mo,观察术中和术后并发症及治疗效果,并观察两组患者PRP术后1wk,1、3mo时BCVA和CMT变化。

疗效判定标准^[7]:治疗前视力≥0.1者,视力提高≥2行为视力提高;下降≥2行为视力下降;提高或下降<2行为视力稳定;治疗前视力<0.1者,以视力增减0.02为判断标准。视力提高和稳定者为治疗有效,计算总有效率。

统计学分析:应用SPSS17.0统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用两因素重复测量方差分析,两组间比较采用独立样本 t 检验,各组的时间差异比较采取SNK- q 检验。计数资料的比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PRP术后两组患者并发症情况

PRP术后,A组18眼(30.0%)和B组5眼(11.9%)发生玻璃体积血,两组发生率差异有统计学意义($\chi^2=4.632, P=0.031$),典型病例见图1~2;A组25眼(41.7%)和B组9眼(21.4%)发生黄斑水肿或原黄斑水肿加重,差异有统计学意义($\chi^2=4.554, P=0.033$);PRP术后3mo时,A组8眼(13.3%)和B组2眼(4.8%)需补充激光,两组差异无统计学意义($P=0.833$)。激光术中发现视网膜出血时立即用接触镜加压,一般出血可停止,出血量均不多,采取低能量光凝斑封闭出血区,玻璃体积血待其自行吸收,无因积血较多需行玻璃体切除术的患者。所有患者均未发生明显渗出性视网膜脱离、牵拉性视网膜脱离、眼压升高、新生血管性青光眼等并发症。

2.2 两组患者手术前后视力比较

PRP术后3mo时,患眼BCVA为0.04~0.8,A组视力提高14眼,稳定30眼,下降16眼,总有效率为73.3%;B组视力提高28眼,稳定10眼,下降4眼,总有效率为90.5%。两组总有效率比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.606, P=0.032$)。

2.3 两组患者PRP术前后平均CMT比较

两组患者在治疗后1wk,1、3mo时的CMT见表1,经两因素重复测量方差分析,处理效应与时间效应的交互作用有明显统计学

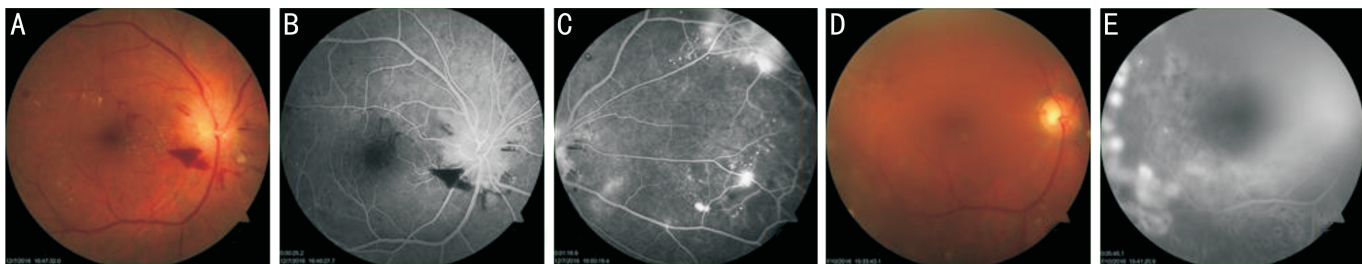


图1 患者,男,62岁,行PRP术中出現玻璃体出血,3mo后补充视网膜激光治疗 A:PRP前眼底彩照示右眼视盘下方片状出血,视网膜大量微血管瘤、硬性和软性渗出;B、C:FFA示视网膜大量微血管瘤,出血处遮蔽荧光,鼻侧和鼻上可见视网膜无灌注区,鼻上方新生血管荧光渗漏;D:PRP 3mo后眼底彩照示玻璃体积血部分吸收;E:PRP 3mo后FFA。

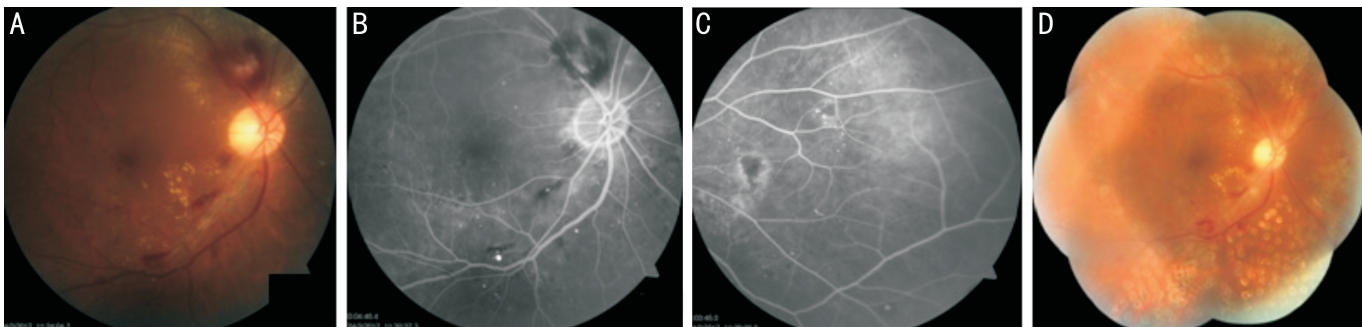


图2 患者,男,64岁,康柏西普联合PRP术后3mo患者眼底病情稳定,无需补充视网膜激光 A:PRP前眼底彩照示视网膜大量微血管瘤及渗出,上方视网膜可见视网膜前出血;B:FFA示大量微血管瘤点状荧光,出血处遮蔽荧光;C:FFA可见多处新生血管荧光渗漏;D:PRP 3mo后眼底彩照示视网膜前出血大量吸收,激光斑明显。

表1 两组患者PRP术前后CMT变化

组别	眼数	治疗前	治疗后1wk	治疗后1mo	治疗后3mo
A组	60	329.85±54.26	375.68±88.67 ^c	326.48±52.19 ^c	295.36±36.64 ^{a,c}
B组	42	342.56±68.46	285.10±15.85 ^a	274.25±14.67 ^a	263.42±16.52 ^a
<i>t</i>		1.044	7.754	6.305	5.280
<i>P</i>		0.299	<0.01	<0.01	<0.01

($\bar{x} \pm s$, μm)

注:A组:单纯PRP组;B组:康柏西普联合PRP组;^a $P < 0.05$ vs 同组治疗前;^c $P < 0.05$ vs B组。

意义($F_{\text{组间} \times \text{时间}} = 36.521, P < 0.01$),处理主效应有统计学差异($F_{\text{组间}} = 15.364, P < 0.01$),说明B组的效果明显优于A组,时间主效应有统计学意义($F_{\text{时间}} = 54.162, P < 0.01$)。A组患者PRP术后3mo时CMT与术前比较,差异有统计学意义($q = 4.381, P < 0.05$),1wk和1mo时CMT与术前比较,差异均无统计学意义($q = -5.822, 0.428$,均 $P > 0.05$)。B组患者PRP术后1wk,1,3mo时CMT与术前比较,差异均有统计学意义($q = 10.111, 12.020, 13.925$,均 $P < 0.05$)。治疗前,两组患者CMT差异无统计学意义($t = 1.044, P = 0.299$);两组患者治疗后1wk,1,3mo时的CMT比较,差异均有统计学意义($t = 7.754, 6.305, 5.280$,均 $P < 0.01$)。

3 讨论

DR是糖尿病患者最为严重和常见的微血管并发症,其中视网膜出现新生血管即可诊断为PDR,是DR十分严重的阶段,可导致不可逆性盲,也是糖尿病患者致盲的首要病因。随着对DR发病机制方面的深入研究,已证实VEGF在眼内新生血管形成过程中起关键作用^[8],随着病情进展,可导致玻璃体积血、牵拉性视网膜脱离等并发症,严重影响患者视力和生存质量,因此在重度非增殖期和增殖早期应积极干预,防止病变进一步恶化。

视网膜激光光凝可以降低视网膜对氧的需求,改善视网膜缺氧状态,减少刺激新生血管生成的相关因子,抑制

新生血管的增生,并且促进出血吸收,减轻视网膜水肿,有效地阻止视网膜疾病的进一步进展,目前仍然是治疗DR的主要方法^[9-10]。然而激光作为一种破坏性的治疗手段,可能对视网膜的结构和功能造成一定的损害。传统的激光光凝只能采用单点发射或单点连续发射模式,操作时间长,对视网膜可造成间接损伤,并可以引起患者术中疼痛不适、术后视力下降、黄斑水肿等,往往需要分3~4次完成PRP^[11],治疗周期较长,患者依从性差,不利于控制病情。因此,优化激光光凝治疗参数、减少其对视网膜的副作用,一直备受众多学者的关注。多波长多点扫描激光具有低“热扩散”光凝模式、多波长光凝和快速扫描等特点,可以较好地控制曝光时间和激光热效应的传导范围,减少对视网膜神经纤维层的损伤^[12],并有效减轻患者术中疼痛反应^[13],使一次性完成PRP成为可能,在达到有效治疗效应的同时,可以降低各种并发症的发生^[14-15]。

我自2014年开始使用多波长多点扫描激光对早期PDR患者进行PRP治疗,为减少激光对视网膜的损伤,常规分2次进行,取得了较好的效果。但在实际操作中,由于光凝时视网膜收缩牵扯新生血管附近的组织,可引起新生血管破裂出血甚至玻璃体积血^[16],且DR患者本身容易出现黄斑水肿(DME),光凝也可导致患者出现DME或原有的DME加重。针对这一问题,有研究者提出,在PRP的基础上联合眼内注射抗VEGF药物治疗PDR和DME

更加有效,可以减少并发症^[17-18]。康柏西普作为我国自主研发的新一代多靶点抗 VEGF 药物,于 2013 年年底被中国国家食品药品监督管理局批准用于治疗湿性年龄相关性黄斑变性(wARMD)^[19-20],可以防止糖尿病大鼠视网膜屏障的破坏,改善视网膜功能^[21],现也被广泛应用于 DR 的治疗^[5-6]。本研究中对部分同意治疗方案的患者采取先行眼内注射康柏西普再行 PRP 治疗,可以稳定甚至消退视网膜新生血管,使光凝术中玻璃体积血的发生率大大减低,并且减轻视网膜水肿,提高了患者的术后视力,使患者的治疗信心和依从性大大增加。

PRP 术后引起 DR 患者 DME 出现或加重,其机制可能与激光破坏了血-视网膜外屏障^[22]、光凝术后的炎症反应和自由基的毒性作用有关^[23]。黄斑激光光凝(MPC)是 DME 首选的治疗方法^[24]。随着抗 VEGF 药物的使用,已显示 VEGF 抑制剂有明确的改善视力和降低黄斑水肿的作用^[25]。本研究证实康柏西普联合 PRP 治疗效果优于单纯激光治疗,分析其原因,可能是康柏西普不仅可以直接促进病变视网膜新生血管消退,减轻视网膜水肿,还可以弥补激光光凝治疗本身对视网膜健康组织所造成的损伤,减轻光凝术后造成的组织血管增生渗漏、水肿和炎症反应。

综上所述,玻璃体腔内注射康柏西普后再联合多波长多点扫描激光治疗早期 PDR,可以减少激光术中玻璃体积血的发生率,并减轻术后黄斑水肿,有效改善患者视力预后。但由于眼内注射康柏西普的费用较高,本研究纳入的病例数量有限,并且随访时间较短,其远期的疗效和安全性还需要更多的前瞻性、大规模、长时间临床研究进一步支持。

参考文献

- 1 Ebnetter A, Wolf S, Zinkernagel MS. Prognostic significance of foveal capillary drop-out and previous panretinal photocoagulation for diabetic macular oedema treated with ranibizumab. *Br J Ophthalmol* 2016; 100(3):365-370
- 2 Palanker D, Blumenkranz MS. Panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2012; 153(4):780-781
- 3 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. *Arch Ophthalmol* 1995; 113(9):1144-1155
- 4 Wirostko B, Wong TY, Simó R. Vascular endothelial growth factor and diabetic complications. *Prog Retin Eye Res* 2008;27(6):608-621
- 5 Su L, Ren X, Wei H, et al. Intravitreal Conbercept (KH902) for Surgical Treatment of Severe Proliferative Diabetic Retinopathy. *Retina* 2016;36(5):938-943
- 6 Yang X, Xu J, Wang R, et al. A Randomized Controlled Trial of Conbercept Pretreatment before Vitrectomy in Proliferative Diabetic Retinopathy. *J Ophthalmol* 2016;2016:2473234
- 7 吴培培,叶海昀,钟晓菁,等.短脉冲模式扫描激光治疗糖尿病视网膜病变疗效观察.中华眼底病杂志 2014;30(2):152-155
- 8 Valiatti FB, Crispim D, Benfca C, et al. The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis and diabetic retinopathy. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011;55(2):106-113
- 9 Chappelov AV, Tan K, Waheed NK, et al. Panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy: pattern scan laser versus argon laser. *Am J Ophthalmol* 2012;153(1):137-142

- 10 Yang CS, Hung KC, Huang YM, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) and panretinal photocoagulation in the treatment of high-risk proliferative diabetic retinopathy. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29(6):550-555
- 11 Maia OO Jr, Takahashi BS, Costa RA, et al. Combined laser and intravitreal triamcinolone for proliferative diabetic retinopathy and macular edema: one-year results of a randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2009;147(2):291-297
- 12 Park YR, Jee D. Changes in peripapillary retinal nerve fiber layer thickness after pattern scanning laser photocoagulation in patients with diabetic retinopathy. *Korean J Ophthalmol* 2014;28(3):220-225
- 13 Muqit MM, Gray JC, Marcellino GR, et al. In vivo laser-tissue interactions and healing responses from 20- vs 100-millisecond pulse Pascal photocoagulation burns. *Arch Ophthalmol* 2010;128(4):448-455
- 14 Nagpal M, Marlecha S, Nagpal K. Comparison of laser photocoagulation for diabetic retinopathy using 532-nm standard laser versus multispot pattern scan laser. *Retina* 2010;30(3):452-458
- 15 Subash M, Comyn O, Samy A, et al. The Effect of Multispot Laser Panretinal Photocoagulation on Retinal Sensitivity and Driving Eligibility in Patients With Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2016;134(6):666-672
- 16 Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized clinical trial evaluating intravitreal ranibizumab or saline for vitreous hemorrhage from proliferative diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(3):283-293
- 17 Ferraz DA, Vasquez LM, Preti RC, et al. A randomized controlled trial of panretinal photocoagulation with and without intravitreal ranibizumab in treatment-naive eyes with non-high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2015;35(2):280-287
- 18 Ebnetter A, Wolf S, Zinkernagel MS. Prognostic significance of foveal capillary drop-out and previous panretinal photocoagulation for diabetic macular oedema treated with ranibizumab. *Br J Ophthalmol* 2016; 100(3):365-370
- 19 Nguyen TT, Guymer R. Conbercept (KH-902) for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015;8(5):541-548
- 20 Li X, Xu G, Wang Y, et al. Safety and efficacy of conbercept in neovascular age-related macular degeneration: results from a 12-month randomized phase 2 study: AURORA study. *Ophthalmology* 2014; 121(9):1740-1747
- 21 Huang J, Li X, Li M, et al. Effects of intravitreal injection of KH902, a vascular endothelial growth factor receptor decoy, on the retinas of streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(7):644-653
- 22 Mitsch C, Pemp B, Kriechbaum K, et al. Retinal Morphometry Changes Measured with Spectral Domain-Optical Coherence Tomography After Pan-Retinal Photocoagulation in Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy. *Retina* 2016;36(6):1162-1169
- 23 Oh JH, Kim SW, Kwon SS, et al. The change of macular thickness following single-session pattern scan laser panretinal photocoagulation for diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; 253(1):57-63
- 24 Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2009;127(3):245-251
- 25 Baker CW, Jiang Y, Stone T. Recent advancements in diabetic retinopathy treatment from the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. *Curr Opin Ophthalmol* 2016;27(3):210-216