

# 疫情期间中断抗 VEGF 治疗导致 DME 患者视力不提高的原因及 OCT 影像学分析

乔茜<sup>1,2\*</sup>, 覃亚周<sup>1\*</sup>, 边悦<sup>1</sup>, 沈兰珂<sup>2</sup>, 寇列玲<sup>2</sup>, 秦莉<sup>1</sup>, 李晶明<sup>1</sup>

引用: 乔茜, 覃亚周, 边悦, 等. 疫情期间中断抗 VEGF 治疗导致 DME 患者视力不提高的原因及 OCT 影像学分析. 国际眼科杂志 2022;22(12):2077-2081

基金项目: 陕西省重点研发计划项目 (No.2021SF-155); 西安交通大学第一附属医院科研发展基金 (No.2019QN-05); 西安交通大学第一附属医院中西医结合项目 (No.2021ZXY-10)

作者单位: <sup>1</sup>(710061) 中国陕西省西安市, 西安交通大学第一附属医院眼科; <sup>2</sup>(725000) 中国陕西省安康市中医医院眼科

\*: 乔茜和覃亚周对本文贡献一致。

作者简介: 乔茜, 女, 在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 眼底病; 覃亚周, 女, 在读博士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 李晶明, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病. jingming\_li@126.com

收稿日期: 2022-03-06 修回日期: 2022-11-15

## 摘要

目的: 分析因新型冠状病毒肺炎疫情中断治疗后糖尿病性黄斑水肿 (DME) 患者再次行抗血管内皮生长因子 (VEGF) 治疗患者视力不提高的原因以及与 OCT 影像学特征的相关性。

方法: 回顾性病例研究。选择 2019-12/2020-07 于西安交通大学第一附属医院眼科行抗 VEGF 药物治疗的 DME 患者 31 例 40 眼, 纳入患者均有因新冠疫情中断治疗的病史, 根据再次治疗后 1mo 最佳矫正视力 (BCVA) 提高 1 行为标准分为视力提高组 14 眼和视力不提高组 26 眼。所有患者均接受全面的眼科检查, 包括 BCVA、眼压、光学相干断层扫描 (OCT)、眼底照相和眼底荧光血管造影 (FFA), 使用 Image J 软件对黄斑 OCT 图像中的中央视网膜厚度 (CRT)、高反射物质 (HRD)、视网膜下液 (SRF)、视网膜内低反射囊腔 (IRF)、视网膜内层结构紊乱 (DRIL) 和椭圆体带破坏 (EZD) 进行量化分析。采用 Sperman 相关分析治疗后 1mo BCVA 与 CRT、HRD 数量、SRF 和 IRF 的直径与高度 DRIL 和 EZD 宽度之间的相关性。

结果: 视力不提高组患者 OCT 中 HRD 出现的比例明显高于视力提高组 ( $\chi^2 = 5.43, P = 0.0072$ ); DME 患者经治疗前后 BCVA (LogMAR) 差值与 CRT 差值呈正相关 ( $r_s = 0.406, P = 0.009$ ), 治疗后 BCVA (LogMAR) 与治疗后 EZD 宽度呈正相关 ( $r_s = 0.358, P = 0.023$ )。治疗后 BCVA (LogMAR) 分别与治疗后 CRT ( $r_s = -0.086, P = 0.600$ )、HRD 数量 ( $r_s = -0.115, P = 0.482$ )、SRF 的直径与高度 ( $r_s = 0.102, P = 0.530$ ;  $r_s = 0.100, P = 0.538$ )、IRF 的直径与高度 ( $r_s = 0.134, P = 0.410$ ;  $r_s = -0.014, P = 0.932$ ) 以及 DRIL 宽度 ( $r_s = 0.089, P = 0.587$ ) 之间无相关性。

结论: 因为新冠疫情中断治疗后再次行抗 VEGF 治疗视力无提高的患者出现视网膜 HRD 的概率明显高于视力提高的患者, EZD 宽度也与预后视力密切相关, 针对此类患者

可综合 OCT 中 HRD 表现, 必要时玻璃体腔注射糖皮质激素抗炎作为辅助策略。

关键词: 糖尿病性黄斑水肿; 中断治疗; 光学相干断层扫描; 高反射点; 新型冠状病毒肺炎疫情

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.12.28

## Reasons for not improving visual acuity of DME patients due to interruption of anti-VEGF therapy during the pandemic and OCT imaging analysis

Xi Qiao<sup>1,2\*</sup>, Ya-Zhou Qin<sup>1\*</sup>, Yue Bian<sup>1</sup>, Lan-Ke Shen<sup>2</sup>, Lie-Ling Kou<sup>2</sup>, Li Qin<sup>1</sup>, Jing-Ming Li<sup>1</sup>

Foundation items: Key R&D Program of Shaanxi Province (No. 2021SF-155); Institutional Foundation of the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University (No.2019QN-05); Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Program of the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University (No.2021ZXY-10)

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China;

<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Ankang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Ankang 725000, Shaanxi Province, China

Co-first authors: Xi Qiao and Ya-Zhou Qin

Correspondence to: Jing-Ming Li. Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China. jingming\_li@126.com

Received: 2022-03-06 Accepted: 2022-11-15

## Abstract

• AIM: To identify the reasons for not improving visual acuity of patients with diabetic macular edema (DME) and its correlation with optical coherent tomography (OCT) imaging characteristics. They were treated with anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) again after an interruption of treatment due to the COVID-19 pandemic.

• METHODS: Retrospective cases study. A total of 31 patients (40 eyes) with DME and treated with anti-VEGF drugs in the Department of Ophthalmology of the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University between December 2019 and July 2020 were selected. All patients had an treatment history of interruption due to COVID-19. Based on the behavioral standard of best corrected visual acuity (BCVA) at 1mo after re-treatment, they were divided into improved visual acuity group (14 eyes) and non-improved visual acuity group (26 eyes). All patients

received comprehensive ophthalmic examinations, including BCVA, intraocular pressure, OCT, fundus photography, and fundus fluorescein angiography (FFA). The central retinal thickness (CRT), hyper-reflective retinal dots (HRD), subretinal fluid (SRF), intraretinal fluid (IRF), disorganization of the inner retinal layers (DRIL) and ellipsoid zone disruption (EZD) were quantified by Image J. The correlation between BCVA and CRT, the number of HRD, the diameter of SRF and IRF, and the height of DRIL and EDZ width at 1mo after treatment were analyzed by Spearman correlation.

• **RESULTS:** The proportion of HRD in OCT was significantly higher in the non-improved visual acuity group than that in the improved visual acuity group ( $\chi^2 = 5.43, P = 0.0072$ ); There was a positive correlation between the difference of BCVA (LogMAR) and CRT change in DME patients after treatment ( $r_s = 0.406, P = 0.009$ ); There was a positive correlation between BCVA (LogMAR) and EZD width after treatment ( $r_s = 0.358, P = 0.023$ ). There was no correlation between BCVA (LogMAR) after treatment and the number of CRT ( $r_s = -0.086, P = 0.600$ ) and HRD ( $r_s = -0.115, P = 0.482$ ), the diameter and height of SRF ( $r_s = 0.102, P = 0.530$ ;  $r_s = 0.100, P = 0.538$ ) and IRF ( $r_s = 0.134, P = 0.410$ ;  $r_s = -0.014, P = 0.932$ ), and the width of DRIL ( $r_s = 0.089, P = 0.587$ ).

• **CONCLUSION:** The probability of retinal HRD was significantly higher in patients with no visual improvement than that in patients with visual improvement after the re-treatment with anti-VEGF due to the treatment interruption during COVID-19. EZD width was also closely correlated to the prognosis of visual acuity. As for these patients, HRD manifestations in OCT should be comprehensively considered, taking intravitreal injection of glucocorticoid as an auxiliary strategy if necessary.

• **KEYWORDS:** diabetic macular edema; treatment interruption; optical coherent tomography; high reflective dots; COVID-19 pandemic

**Citation:** Qiao X, Qin YZ, Bian Y, *et al.* Reasons for not improving visual acuity of DME patients due to interruption of anti-VEGF therapy during the pandemic and OCT imaging analysis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(12):2077-2081

## 0 引言

糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是引起糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)患者视力下降甚至失明的首要原因,目前全球约有4.63亿糖尿病患者,预计到2045年增至7亿左右<sup>[1]</sup>,而糖尿病患者中DR的患病率高达6%<sup>[2]</sup>。DR进展的主要危险因素是糖尿病的患病时间,随着病程的延长患者出现视网膜病变的可能性增大,形成危及视力的DME的机率也大大增加,若不能对DME进行有效地治疗,患者将出现不可逆的视力损伤,严重影响生活质量,增加国民经济卫生负担,因此DME的治疗对于糖尿病患者具有重要意义。目前玻璃体内注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factors, VEGF)药物是DME的一线治疗方案,黄斑水肿的易复发性与抗VEGF药物的药代动力学特性决定了DME

患者能否严密随访治疗已成为其疗效优劣的关键要素。2020年新型冠状病毒肺炎疫情的爆发给患者就诊造成了诸多不便,疫情防控和患者心理负担等因素严重影响了规律随访治疗,疫情形势缓和后,再次抗VEGF治疗效果未能达到预期,因此希望通过分析中断治疗后抗VEGF应答欠佳的原因,为后续提升DME的诊疗能力提供依据。光学相干断层扫描成像(optical coherence tomography, OCT)是评估DME严重程度及治疗效果的重要手段,以视网膜中央黄斑厚度(central retinal macular thickness, CRT)、视网膜下液(subretinal fluid, SRF)、视网膜内低反射囊腔(intraretinal fluid, IRF)为主要评价指标。随着近年眼底影像学技术的发展,影像学研究发现其它生物学指标如高反射物质(hyper-reflective retinal dots, HRD)、椭圆体带损害(ellipsoid zone disruption, EZD)和视网膜内层紊乱(disorganization of the inner retinal layers, DRIL)与眼底病变的严重程度也有一定的相关性。目前HRD及DRIL应用于评估DME的治疗效果的研究较少,本研究以因疫情中断抗VEGF治疗的患者为研究对象,基于OCT分析可能影响治疗效果的影像学特征。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 回顾性病例研究。选择2019-12/2020-07于西安交通大学第一附属医院眼科行抗VEGF药物治疗的DME患者31例40眼。纳入标准:(1)经内分泌科诊断确诊为1型或2型糖尿病;(2)年龄 $\geq 18$ 岁;(3)依据ETDRS(Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)诊断为DME;(4)因疫情中断抗VEGF治疗。排除标准:(1)患有引起黄斑水肿或损害视力的其他眼病,如年龄相关性黄斑变性、视网膜血管阻塞、中央角膜混浊、弱视、晚期青光眼和视神经病变等;(2)既往有眼外伤史;(3)严重的全身基础疾病患者,如心脏衰竭、呼吸衰竭、肾衰竭、高血压失控等。所有患者均知情同意,医院伦理委员会审批通过。

**1.2 方法** 所有患者均接受全面的眼科检查:最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、眼压、OCT、广角眼底照相、荧光素眼底血管造影(fluorescein fundus angiography, FFA)。将国际通用视力表测量的BCVA通过公式“LogMAR 视力= $\lg(1/\text{小数视力})$ ”换算成LogMAR视力进行记录。使用Image J软件量化OCT所示生物学指标(图1),包括:(1)HRD:将直径 $\leq 30\mu\text{m}$ ,反射强度类似于神经纤维层,无投射阴影的信号定义为高反射点<sup>[3]</sup>;(2)SRF:视网膜下液;(3)IRF:视网膜内的低反射腔;(4)EZD:椭圆体带结构损害;(5)DRIL:视网膜内层结构紊乱;(6)CRT。

统计学分析:采用SPSS 23.0软件进行统计学分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验,计数资料用眼数表示,采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法,采用Spearman相关性分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者基本资料比较** 本研究共纳入患者31例40眼,其中男18例22眼,女13例18眼,平均年龄为 $59.55 \pm 10.81$ 岁,平均DME病程为 $25.64 \pm 27.75$ mo,平均中断治疗时间为 $2.88 \pm 1.166$ mo。均以再次治疗后1mo BCVA提高1行作为标准分为视力提高组14眼和视力不提高组26眼。两组患者基本资料比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。

表 1 两组患者基本资料比较

分组	眼数	性别(眼)		眼别(眼)		药物(眼)		年龄 ( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	病程 ( $\bar{x}\pm s$ ,mo)	中断治疗时长 ( $\bar{x}\pm s$ ,mo)
		男	女	右眼	左眼	贝伐珠单抗	阿柏西普			
视力不提高组	26	13	13	11	15	19	7	59.04±7.65	24.19±29.12	3.08±1.35
视力提高组	14	9	5	7	7	13	1	59.50±14.97	26.0±18.43	2.50±0.67
$t/\chi^2$		0.750		0.218		-		0.108	0.210	1.497
$P$		0.386		0.744		0.222		0.915	0.835	0.143

注:-;表示采用 Fisher 确切概率法。

**2.2 两组患者 OCT 影像学特征比较** 视力不提高组的患者黄斑 OCT 图像中 HRD 的比例明显高于视力提高组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),视力不提高组患者 SRF、DRIL 和 EZD 比例高于视力提高组,而 IRF 的比例低于视力提高组,但差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

**2.3 影像学特征和 CRT 与 BCVA 的相关性** DME 患者治疗前后 BCVA(LogMAR)差值与 CRT 差值呈正相关( $r_s = 0.406, P = 0.009$ ),治疗后 BCVA(LogMAR)与治疗后 EZD 宽度呈正相关( $r_s = 0.358, P = 0.023$ ),治疗后 BCVA(LogMAR)分别与治疗后 CRT( $r_s = -0.086, P = 0.600$ )、HRD 数量( $r_s = -0.115, P = 0.482$ )、SRF 的直径与高度( $r_s = 0.102, P = 0.530; r_s = 0.100, P = 0.538$ )和 IRF 的直径与高度( $r_s = 0.134, P = 0.410; r_s = -0.014, P = 0.932$ )、DRIL 宽度( $r_s = 0.089, P = 0.587$ )无相关性,即随着黄斑水肿的减轻,患者视力提高;外层视网膜受损越严重,患者视力越差,见图 2、3。

### 3 讨论

视网膜局部缺血缺氧和血管通透性增加是引起 DME 主要的病理机制,持续的高血糖状态影响了视网膜血管内皮细胞间的紧密连接,液体由血管渗漏至视网膜内,同时缺氧作为一个始动因素,刺激包括 VEGF 在内的多种细胞因子释放形成级联反应,进一步破坏血视网膜屏障。目前,玻璃体腔注射抗 VEGF 药物是治疗 DME 的首选方案<sup>[4]</sup>,可以拮抗视网膜局部高表达的 VEGF,进而抑制新生血管的生成和渗漏,达到促进视网膜解剖结构的恢复和改善患者视力的作用<sup>[5]</sup>。虽然对于抗 VEGF 药物的种类选择、起始剂量以及注射周期频次等虽还有较多争论,但是各类专家共识与临床实践指南均认同,DME 的抗 VEGF 治疗需遵照严格随访的按需治疗方案。2020 年新冠疫情爆发,出于疫情防控需求、患者心理变化等多方面因素影响,这一类需要规律随访治疗的 DME 患者被迫中断治疗计划,而在后续的临床工作中我们发现,一部分原本对抗 VEGF 药物反应良好的患者,在中断治疗后再次治疗效果不佳,为了研究可能的原因,我们收集了此类 DME 患者的病例资料进行分析,发现视力预后差与患者眼底 OCT 图像中所示的 HRD 和 EZD 相关。

本文选择两组患者中断治疗后第一针抗 VEGF 药物注射后 1mo 复查的黄斑 OCT 图像,研究结果表明,视力无提高的患者出现视网膜 HRD 的概率明显高于视力提高的患者。HRD 是 OCT 图像中独立、境界清晰、无伪影的高反射信号点,信号强度不低于视网膜色素上皮层,在糖尿病视网膜病变、视网膜静脉阻塞、年龄相关性黄斑变性等疾病中均可存在,由此可见其在视网膜病变中的研究价值。HRD 是由 Bolz 等<sup>[6]</sup>于 2009 年首次提出,他们发现在 DME 患者视网膜内微动脉瘤的血管壁周围可见 HRD,推测这

些 HRD 可能是视网膜内的血-视网膜屏障破坏后的脂蛋白渗出物。此后,随着 OCT 设备的更新以及眼科学界对 HRD 研究的深入,不少组织学研究<sup>[7]</sup>,向前迁移(至外丛状层以上)的视网膜色素上皮细胞在 OCT 上可显示为 HRD,提示 HRD 与血-视网膜内屏障结构破坏有关。同时也有越来越多的证据表明 HRD 与视网膜小胶质细胞的活化有关<sup>[8]</sup>。在糖尿病大鼠视网膜中可以观察到小胶质细胞的表型变化,随着糖尿病病程的进展,原本静止的小胶质细胞逐渐激活<sup>[9]</sup>。持续的高血糖环境可以引起低度慢性的炎症反应,二者均可激活小胶质细胞,活化状态的小胶质细胞可以分泌多种细胞因子进一步加重视网膜的炎症改变<sup>[9-11]</sup>。在动物实验中,眼底 OCT 图像中的 HRD 与小胶质细胞的激活的一致性也得到了验证<sup>[12-13]</sup>;在 RVO 的关于 HRD 的临床研究亦表明 HRD 的密度与眼内炎症因子水平呈正相关<sup>[14-15]</sup>。所以目前有研究证明 OCT 图像中的 HRD 也可能代表了小胶质细胞的活化,提示视网膜炎症反应活跃<sup>[3, 8]</sup>。因具有 HRD 相关影像指标的 DME 患者经 VEGF 治疗后视力不提高与多种因素相关,仍需进一步研究,以对该指标进行更精细化的分析。

我们还发现了 DME 患者的视力与 EZD 密切相关,椭圆体带的结构破坏越严重,患者的视力越差。椭圆体带直接代表了光感受器外节的完整性,反映了黄斑区光感受器的功能状态,视网膜深毛细血管丛损伤可能是导致 EZD 的首要因素<sup>[16-17]</sup>。有研究表明,黄斑区椭圆体带的完整性与 RVO 患者抗 VEGF 治疗的视力预后密切相关,治疗前完整性越好的患者,可以获得更好的视力提高<sup>[18]</sup>。

基于已有的研究结果,我们认为这类视力不提高的患者视网膜的炎症反应较为活跃,推测治疗中断后,视网膜局部高表达的 VEGF 未能被药物拮抗,刺激了小胶质细胞的活化,引起了炎症级联反应,进一步破坏了血视网膜屏障加速黄斑水肿形成,进一步损伤视网膜解剖结构,长期的解剖结构异常也会造成了光感受器细胞的损伤,再次进行抗 VEGF 治疗时未能有效抗炎和逆转光感受器细胞的丢失,导致患者视力预后较差<sup>[19]</sup>。对于此类患者,我们需要考虑及时给予眼局部抗炎治疗,眼科主要使用的药物是曲安奈德和地塞米松这一类糖皮质激素,它们具有抗炎、抗血管生成和稳定血-视网膜屏障的作用,可以减轻小胶质细胞相关的视网膜炎症改变,对视网膜神经胶质细胞具有保护作用<sup>[20-22]</sup>。一项回顾性研究对雷珠单抗和皮质类固醇对 DME 患者的疗效进行了比较,发现皮质类固醇药物在治疗合并 HRD 的黄斑水肿患者时,治疗效果优于抗 VEGF 药物<sup>[23]</sup>。

在实际临床工作中,除疫情外还有诸多因素影响 DME 患者的严密随访和按需治疗,对于眼科医生而言,一方面要加强健康教育宣讲提高患者对自身疾病的认知,增

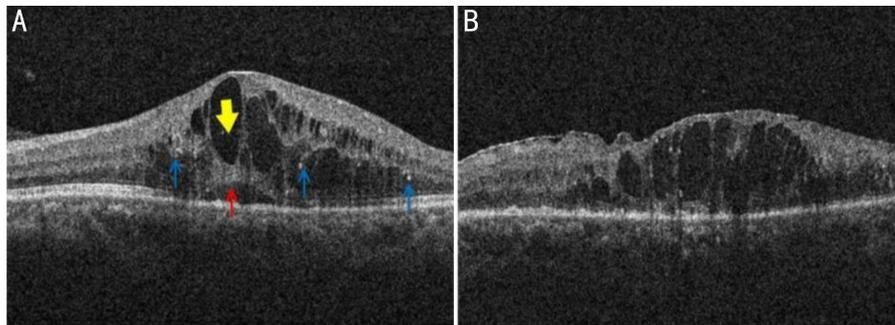


图1 OCT影像学特征示意图 A:蓝色箭头示HRD,黄色箭头示IRF,红色箭头示SRF;B:DRIL、EZD,见内层视网膜层间分界标志消失及外层椭圆体带连续性中断。

表2 两组患者 OCT 影像学特征比较

分组	眼数	HRD	SRF	IRF	IRF+HRD	DRIL	EZD	眼 (%)
视力不提高组	26	20 (80)	7 (27)	21 (81)	14 (54)	13 (50)	14 (54)	
视力提高组	14	5 (36)	2 (14)	12 (86)	4 (29)	3 (21)	5 (36)	
$t/\chi^2$		5.43	0.266	0.000	2.349	3.095	1.200	
$P$		0.0072	0.606	1.000	0.125	0.079	0.273	

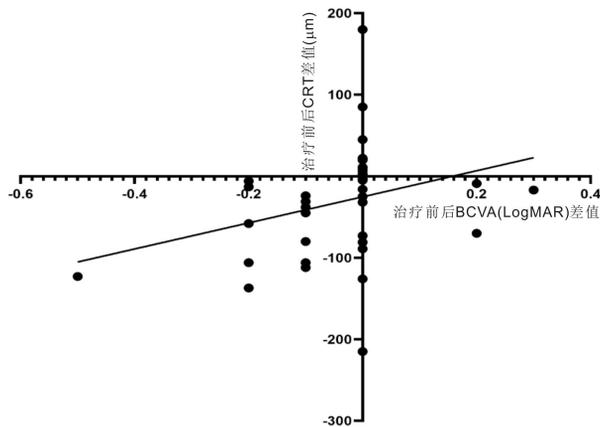


图2 患者BCVA与CRT的相关性。

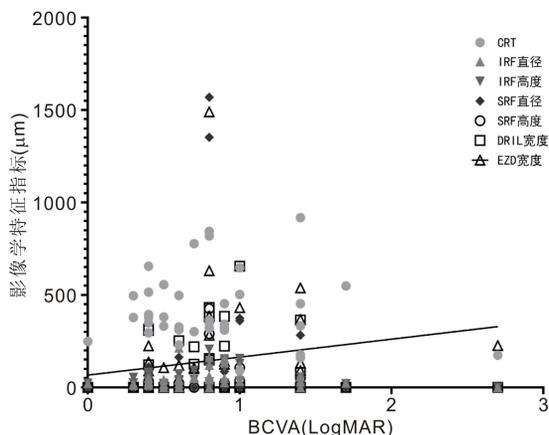


图3 患者BCVA与OCT影像学特征的相关性。

强患者的主观能动性,另一方面仍有必要改进工作方式,医患密切配合,以期最大限度的保存患者生活视力。针对疫情期间就诊难的问题,国外已有学者倡导DME患者居家检查近视力和使用便携式OCT随访黄斑水肿变化情况<sup>[24]</sup>,由于医疗条件和经济状况等多种限制,便携式OCT的普及在国内仍需时日,但眼科医师可以通过指导DME患者学习使用近视力卡片自测近视力来对视功能进行初步评估,借助微信以及线上问诊平台与患者进行沟通,了

解患者病情进展并给出有效的诊疗意见。同时治疗方案上,尽可能选择可以延长患者随访时间的方案,有研究表明,抗VEGF联合视网膜激光光凝相较于单纯抗VEGF或单纯激光治疗,可以减少46%的随诊,有效维持患者视力水平,平均随访时间可延长至2mo以上<sup>[25]</sup>。对于抗VEGF疗效欠佳的DME患者,可以借助眼底影像判断视网膜的炎症活跃程度,OCT中合并较多HRD的患者可以考虑玻璃体腔注射糖皮质激素抗炎。

本研究具有一定的局限性:(1)样本量较小,仅纳入31例40眼;(2)以治疗后1mo的视力改善程度作为分组依据,未随访长期的视力预后;(3)由于回顾性研究难以收集完整的病例资料以及部分OCT图片采集质量较差,对影像学特征的量化分析并不完善;(4)视力不提高患者对于糖皮质激素类药物治疗的应答也未进一步观察。今后研究需要增加样本量,密切随访患者病情变化,使用精度更佳的扫频模式采集眼底影像,对患者视功能进行更全面的评估。

参考文献

- 1 Ajlan RS, Silva PS, Sun JK. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinal disease. *Semin Ophthalmol* 2016;31(1-2):40-48
- 2 Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, et al. Diabetic retinopathy preferred practice pattern®. *Ophthalmology* 2020;127(1):66-145
- 3 Vujosevic S, Bini S, Torresin T, et al. Hyperreflective retinal spots in normal and diabetic eyes: b-scan and en face spectral domain optical coherence tomography evaluation. *Retina* 2017;37(6):1092-1103
- 4 Tan GS, Cheung N, Simó R, et al. Diabetic macular oedema. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(2):143-155
- 5 VEGF Inhibitors for AMD and Diabetic Macular Edema. VEGF inhibitors for AMD and diabetic macular edema. *JAMA* 2015;314(20):2184-2185
- 6 Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, et al. Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009;116(5):914-920
- 7 Zanzottera EC, Messinger JD, Ach T, et al. The project MACULA retinal pigment epithelium grading system for histology and optical coherence tomography in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(5):3253
- 8 Lee H, Jang H, Choi YA, et al. Association between soluble CD14 in

the aqueous humor and hyperreflective foci on optical coherence tomography in patients with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(2):715-721

9 Boia R, Elvas F, Madeira MH, *et al.* Treatment with A2A receptor antagonist KW6002 and caffeine intake regulate microglia reactivity and protect retina against transient ischemic damage. *Cell Death Dis* 2017;8(10):e3065

10 Das A, McGuire PG, Rangasamy S. Diabetic macular edema: pathophysiology and novel therapeutic targets. *Ophthalmology* 2015;122(7):1375-1394

11 Toto L, D'Aloisio R, di Nicola M, *et al.* Qualitative and quantitative assessment of vascular changes in diabetic macular edema after dexamethasone implant using optical coherence tomography angiography. *Int J Mol Sci* 2017;18(6):E1181

12 Vujosevic S, Berton M, Bini S, *et al.* Hyperreflective retinal spots and visual function after anti-vascular endothelial growth factor treatment in center-involving diabetic macular edema. *Retina* 2016;36(7):1298-1308

13 Vujosevic S, Micera A, Bini S, *et al.* Proteome analysis of retinal glia cells-related inflammatory cytokines in the aqueous humour of diabetic patients. *Acta Ophthalmol* 2016;94(1):56-64

14 Ebneter A, Kokona D, Schneider N, *et al.* Microglia activation and recruitment of circulating macrophages during ischemic experimental branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(2):944-953

15 Li ML, Dolz-Marco R, Messinger JD, *et al.* Clinicopathologic correlation of anti-vascular endothelial growth factor-treated type 3 neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2018;125(2):276-287

16 Scarinci F, Jampol LM, Linsenmeier RA, *et al.* Association of diabetic macular nonperfusion with outer retinal disruption on optical

coherence tomography. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(9):1036-1044

17 Scarinci F, Nesper PL, Fawzi AA. Deep retinal capillary nonperfusion is associated with photoreceptor disruption in diabetic macular ischemia. *Am J Ophthalmol* 2016;168:129-138

18 Kang JW, Lee H, Chung H, *et al.* Correlation between optical coherence tomographic hyperreflective foci and visual outcomes after intravitreal bevacizumab for macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252(9):1413-1421

19 Bonfiglio V, Reibaldi M, Pizzo A, *et al.* Dexamethasone for unresponsive diabetic macular oedema: optical coherence tomography biomarkers. *Acta Ophthalmol* 2019;97(4):e540-e544

20 Gallina D, Zelinka CP, Cebulla CM, *et al.* Activation of glucocorticoid receptors in Müller glia is protective to retinal neurons and suppresses microglial reactivity. *Exp Neurol* 2015;273:114-125

21 Hwang HS, Chae JB, Kim JY, *et al.* Association between hyperreflective dots on spectral-domain optical coherence tomography in macular edema and response to treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(13):5958-5967

22 Srivastav K, Baskaran P. Re: Zur, *et al.* OCT biomarkers as functional outcome predictors in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant (Ophthalmology. 2018; 125: 267 - 275). *Ophthalmology* 2018;125(9):e61

23 Ceravolo I, Oliverio GW, Alibrandi A, *et al.* The application of structural retinal biomarkers to evaluate the effect of intravitreal ranibizumab and dexamethasone intravitreal implant on treatment of diabetic macular edema. *Diagnostics (Basel)* 2020;10(6):E413

24 Ahmed I, Liu TYA. The impact of COVID-19 on diabetic retinopathy monitoring and treatment. *Curr Diab Rep* 2021;21(10):40

25 Prünte C, Fajnkuchen F, Mahmood S, *et al.* Ranibizumab 0.5mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol* 2016;100(6):787-795