

地塞米松玻璃体内植入剂治疗 RVO 继发不同 OCT 类型黄斑水肿

陈悦^{1,2}, 李胜², 刘丁熙²

引用:陈悦,李胜,刘丁熙. 地塞米松玻璃体内植入剂治疗 RVO 继发不同 OCT 类型黄斑水肿. 国际眼科杂志 2023; 23(6): 1040-1043

作者单位:¹(116023) 中国辽宁省大连市, 大连医科大学; ²(116091) 中国辽宁省大连市, 大连医科大学附属大连市第三人民医院眼科

作者简介:陈悦,在读硕士研究生,研究方向:眼底病。

通讯作者:李胜,毕业于中国医科大学,博士,主任医师,硕士生导师,研究方向:眼底病. leonnet@163.com

收稿日期:2022-06-09 修回日期:2023-05-11

摘要

目的:评估地塞米松玻璃体内植入剂(DEX-I)治疗视网膜静脉阻塞(RVO)继发不同类型黄斑水肿的疗效。

方法:回顾性研究。收集2019-07/2020-06在大连市第三人民医院诊断为RVO-ME并接受DEX-I(0.7mg)为初始治疗的患者46例46眼,根据光学相干断层扫描成像(OCT)形态特征分为弥漫性视网膜增厚型(DRT型,13例13眼)、黄斑囊样水肿型(CME型,22例22眼)、浆液性视网膜脱离型(SRD型,11例11眼)。分别于治疗前、治疗后1、2、3mo观察并比较3种黄斑水肿分型患者最佳矫正视力(BCVA)和中心凹视网膜厚度(CRT)情况。

结果:与治疗前比较,DRT型、CME型、SRD型患者BCVA治疗后1、2、3mo均显著改善,CRT均显著降低(均 $P < 0.017$)。治疗后3mo,DRT型和SRD型患者BCVA(0.21 ± 0.12 、 0.22 ± 0.10 LogMAR)均显著优于CME型(0.45 ± 0.14 LogMAR,均 $P < 0.017$),CRT(254.08 ± 49.07 、 $248.92 \pm 44.19 \mu\text{m}$)均显著低于CME型($314.70 \pm 92.66 \mu\text{m}$,均 $P < 0.017$)。

结论:DEX-I治疗RVO继发各种OCT类型黄斑水肿均有效,CME型治疗反应相较DRT型和SRD型差。

关键词:地塞米松玻璃体内植入剂;视网膜静脉阻塞(RVO);黄斑水肿;光学相干断层扫描成像(OCT);中心凹视网膜厚度

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.6.31

Intravitreal Dexamethasone implant in the treatment of distinct optical coherence tomography types of macular edema secondary to retinal vein occlusion

Yue Chen^{1,2}, Sheng Li², Ding-Xi Liu²

¹Dalian Medical University, Dalian 116023, Liaoning Province, China; ²Department of Ophthalmology, Dalian No. 3 People's

Hospital Affiliated to Dalian Medical University, Dalian 116091, Liaoning Province, China

Correspondence to: Sheng Li. Department of Ophthalmology, Dalian No. 3 People's Hospital Affiliated to Dalian Medical University, Dalian 116091, Liaoning Province, China. leonnet@163.com

Received:2022-06-09 Accepted:2023-05-11

Abstract

• AIM: To evaluate the efficacy of intravitreal dexamethasone implant (DEX-I) in the treatment of different types of macular edema secondary to retinal vein occlusion (RVO).

• METHODS: A retrospective observational case study was conducted. A total of 46 patients (46 eyes) who were diagnosed with RVO-macular edema (ME) and received DEX-I of 0.7 mg as the initial treatment in Dalian No.3 People's Hospital from July 2019 to June 2020 were collected. According to the morphological characteristics of optical coherence tomography (OCT), they were divided into diffuse retinal thickening type (DRT type, 13 patients, 13 eyes), cystoid macular edema type (CME type, 22 patients, 22 eyes) and serous retinal detachment type (SRD type, 11 patients, 11 eyes). The best corrected visual acuity (BCVA) and central retinal thickness (CRT) of patients with three types of macular edema were observed and compared before treatment and 1, 2 and 3mo after treatment.

• RESULTS: Compared with before treatment, BCVA of patients with DRT, CME and SRD were significantly improved at 1, 2 and 3mo after treatment, and CRT was significantly decreased (all $P < 0.017$). At 3mo after treatment, BCVA (0.21 ± 0.12 , 0.22 ± 0.10 LogMAR) of DRT and SRD patients was significantly better than that of CME (0.45 ± 0.14 LogMAR, both $P < 0.017$), and CRT (254.08 ± 49.07 , $248.92 \pm 44.19 \mu\text{m}$) was significantly lower than that of CME ($314.70 \pm 92.66 \mu\text{m}$, both $P < 0.017$).

• CONCLUSIONS: DEX-I is effective in the treatment of various OCT types of macular edema secondary to RVO, and the treatment response of CME type is worse than that of DRT and SRD types.

• KEYWORDS: intravitreal dexamethasone implant; retinal vein occlusion (RVO); macular edema; optical coherence tomography (OCT); central retinal thickness

Citation: Chen Y, Li S, Liu DX. Intravitreal Dexamethasone implant in the treatment of distinct optical coherence tomography types of macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(6):1040-1043

0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是仅次于糖尿病视网膜病变导致视力丧失的第二大常见视网膜血管疾病,其继发的黄斑水肿(macular edema, ME)是引起视功能障碍的主要原因^[1-2]。黄斑水肿的发生和发展过程中,炎症因子和多种细胞因子起到关键作用,因此,抗炎是黄斑水肿治疗中的重要环节。2017年,国家食品药品监督管理局(SFDA)批准地塞米松玻璃体内植入剂(intravitreal dexamethasone implant, DEX-I)(0.7mg)用于治疗RVO引起的黄斑水肿。多项研究证实,DEX-I在早期提高患眼视力、缓解黄斑水肿方面效果明显^[3-6]。光学相干断层扫描成像(optical coherence tomography, OCT)是近年快速发展的眼科新型医学影像学检查,可清晰显示各层视网膜结构,同时可以精密观察视网膜结构,可用于记录视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿(RVO-ME)的严重程度和类型并监测治疗情况。探究OCT不同类型RVO-ME对DEX-I治疗的反应差异将有助于根据不同RVO-ME类型选择针对性的治疗方案,提高RVO-ME的治疗效果。本研究旨在评估DEX-I治疗RVO-ME不同OCT分型的疗效差异,为制定更有效、个性化的治疗方案提供理论依据。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性研究。收集2019-07/2020-06在大连市第三人民医院诊断为RVO-ME并接受DEX-I(0.7mg)为初始治疗的患者46例46眼,其中男20例,女26例,平均年龄 63.6 ± 9.30 岁;视网膜中央静脉阻塞(CRVO)14眼,视网膜分支静脉阻塞(BRVO)32眼。纳入标准:(1)年龄 >18 岁;(2)结合眼底照相、眼底荧光素血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)与OCT检查,明确诊断为RVO-ME,接受DEX-I为初始治疗后至少随访3mo;(3)中心凹视网膜厚度(central retinal thickness, CRT) $>250\mu\text{m}$ 。排除标准:(1)伴随其他导致黄斑水肿的眼底病(如年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变或其他原因引起的脉络膜新生血管、葡萄膜炎和近期可能导致术后黄斑水肿的眼内手术);(2)其他导致视力损害的眼部疾病(如青光眼、视神经炎、孔源性视网膜脱离、屈光介质明显混浊等影响视力的眼部疾病);(3)近6mo内接受全身或眼内皮质类固醇治疗;(4)既往行玻璃体视网膜手术。本研究经医院伦理委员会批准(No.2022-011-001)并取得患者的知情同意。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者均行玻璃体腔注射DEX-I治疗。治疗前及治疗后3d使用0.5%左氧氟沙星滴眼液点眼,治疗前使用盐酸奥布卡因滴眼液表面麻醉,常规消毒铺巾,采用22G专用注射器在距角膜缘3.5mm处向玻璃体腔注入DEX-I(0.7mg)。

1.2.2 观察指标 所有患者治疗前、治疗后1、2、3mo均接受详细的眼科检查,包括最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、眼压(intraocular pressure, IOP)、裂隙灯显微镜联合前置镜、FFA、OCT、眼底彩色照相检查等。采用国际标准对数视力表检查BCVA,结果转换为最小分辨角对数(Logarithm of minimum angle of resolution, LogMAR)视力进行统计学分析。采用SPECTRALIS OCT设备行SS-OCT检查,以中心凹为中心进行6mm放射状OCT扫描(包括12次间隔 15° 的扫描),记录OCT图像和

CRT,所有图像均由经验丰富的技术人员完成,图像质量分数 $>16\text{dB}$ 。根据OCT检查结果将黄斑水肿形态特征分为3型:I型:弥漫性视网膜增厚型(diffuse retinal thickening, DRT),表现为黄斑区视网膜海绵样肿胀,视网膜内反射均匀降低(图1A);II型:黄斑囊样水肿型(cystoid macular edema, CME),表现为黄斑区视网膜可见低反射囊腔(图1B),根据囊腔大小分为IIa,即视网膜增厚伴2~4个中心小囊肿(水平直径 $150\sim 200\mu\text{m}$,垂直直径 $\leq 400\mu\text{m}$);IIb,即视网膜增厚伴瓣状囊肿或中央较大囊肿(水平直径 $\leq 300\mu\text{m}$,垂直直径 $\leq 600\mu\text{m}$);IIc,即视网膜增厚伴视网膜分裂样囊肿(水平直径 $>300\mu\text{m}$,垂直直径 $>600\mu\text{m}$);III型:浆液性视网膜脱离型(serous retinal detachment, SRD),定义为在视网膜色素上皮和神经感觉层之间观察到低反射空间(图1C)。如DRT与CME或SRD同时存在,则视情况诊断为CME或SRD,如DRT、CME和SRD同时存在,则诊断为SRD。

统计学分析:采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析;重复测量资料的比较采用两因素重复测量方差分析,组间和组内进一步两两比较采用Bonferroni检验(校正后检验水准 $\alpha=0.017$)。计数资料采用频数表示,多组间比较采用卡方检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入患者基线情况 纳入患者46例46眼,治疗前BCVA为 $0.65 \pm 0.35\text{LogMAR}$,CRT为 $551.05 \pm 149.65\mu\text{m}$ 。根据OCT检查所示黄斑水肿形态将纳入患者分为DRT型(13例13眼)、CME型(22例22眼)、SRD型(11例11眼),3种分型患者性别、年龄、基线BCVA、CRT、RVO分型等资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.2 不同黄斑水肿分型患者治疗前后BCVA比较 治疗前后,3种黄斑水肿分型患者BCVA比较存在时间差异性($F=19.540, P<0.001$)和组别差异性($F=1.939, P=0.046$),但组别和时间交互效应不显著($F=0.833, P=0.546$),见表2。与治疗前比较,3种黄斑水肿分型患者治疗后1、2、3mo BCVA均改善($P<0.017$)。治疗前、治疗后1、2mo,3种黄斑水肿分型患者BCVA比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后3mo, DRT和SRD型患者BCVA均优于CME型(均 $P<0.017$),提示CME型患者注射DEX-I的作用时间相比DRT型和SRD型较短。

2.3 不同黄斑水肿分型患者治疗前后CRT比较 治疗前后,3种黄斑水肿分型患者CRT比较存在时间差异性($F=93.070, P<0.001$)和组别差异性($F=3.118, P=0.047$),但组别和时间的交互效应不显著($F=0.430, P=0.858$),见表3。与治疗前比较,3种黄斑水肿分型患者治疗后1、2、3mo CRT均降低($P<0.001$)。治疗前、治疗后1、2mo,3种黄斑水肿分型患者CRT比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后3mo, DRT和SRD型患者CRT均低于CME型($P<0.017$)。

3 讨论

目前,RVO发生机制尚未完全清楚,其主要危险因素包括青光眼、高眼压、高血压、糖尿病、高脂血症、动脉粥样硬化性血管疾病、高黏滞综合征、凝血功能异常等^[7]。近年研究认为RVO是由于各种原因导致血管壁内皮受损,如筛板狭窄或视网膜动静脉交叉处的改变,静脉壁可能被

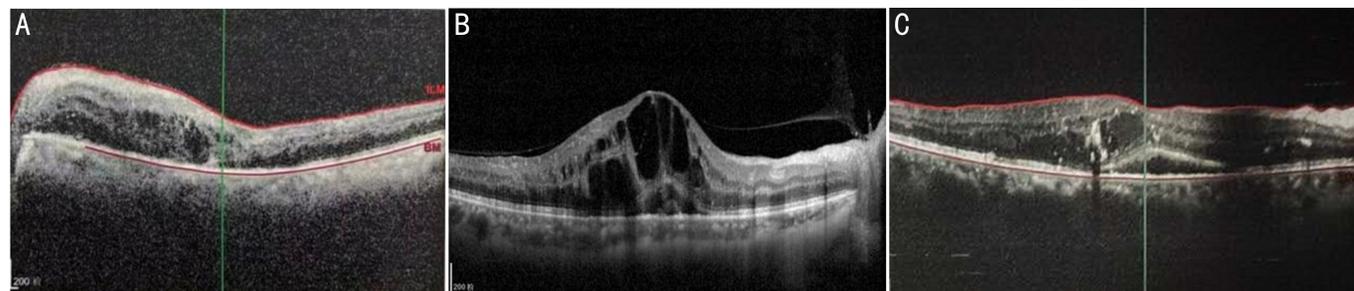


图1 黄斑水肿 OCT 分型 A: DRT; B: CME; C: SRD。

表1 不同黄斑水肿分型患者基线资料比较

分型	例数/眼数	男/女 (例)	年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	BCVA ($\bar{x}\pm s$, LogMAR)	CRT ($\bar{x}\pm s$, μm)	RVO 分型(眼)	
						BRVO	CRVO
DRT 型	13/13	5/8	63.9 \pm 7.48	0.73 \pm 0.15	494.54 \pm 67.59	7	6
CME 型	22/22	9/13	64.1 \pm 9.52	0.74 \pm 0.45	588.20 \pm 208.24	18	4
SRD 型	11/11	6/5	62.8 \pm 10.9	0.75 \pm 0.34	570.41 \pm 173.12	7	4
χ^2/F		0.736	0.074	0.009	1.259	3.307	
P		0.692	0.613	0.130	0.150	0.191	

表2 不同黄斑水肿分型患者治疗前后 BCVA 比较

分型	眼数	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 2mo	治疗后 3mo	($\bar{x}\pm s$, LogMAR)		
						P_d	P_e	P_f
DRT 型	13	0.73 \pm 0.15	0.45 \pm 0.12	0.39 \pm 0.20	0.21 \pm 0.12	0.016	0.006	<0.001
CME 型	22	0.74 \pm 0.45	0.47 \pm 0.35	0.41 \pm 0.34	0.45 \pm 0.14	0.004	<0.001	0.002
SRD 型	11	0.75 \pm 0.34	0.39 \pm 0.31	0.34 \pm 0.32	0.22 \pm 0.10	0.007	0.002	<0.001
P_a		0.090	1.000	1.000	0.011			
P_b		1.000	1.000	1.000	1.000			
P_c		1.000	1.000	1.000	0.016			

注: P_a : DRT 型 vs CME 型; P_b : DRT 型 vs SRD 型; P_c : CME 型 vs SRD 型; P_d : 治疗前 vs 治疗后 1mo; P_e : 治疗前 vs 治疗后 2mo; P_f : 治疗前 vs 治疗后 3mo。

表3 不同黄斑水肿分型患者治疗前后 CRT 比较

分型	眼数	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 2mo	治疗后 3mo	($\bar{x}\pm s$, μm)		
						P_d	P_e	P_f
DRT 型	13	494.54 \pm 67.59	297.46 \pm 68.16	232.92 \pm 41.52	254.08 \pm 49.07	<0.001	<0.001	<0.001
CME 型	22	588.20 \pm 208.24	342.90 \pm 123.90	248.80 \pm 44.40	314.70 \pm 92.66	<0.001	<0.001	<0.001
SRD 型	11	570.41 \pm 173.12	267.25 \pm 74.25	218.33 \pm 25.78	248.92 \pm 44.19	<0.001	<0.001	<0.001
P_a		1.000	0.230	1.000	0.013			
P_b		1.000	1.000	1.000	1.000			
P_c		1.000	0.059	1.000	0.008			

注: P_a : DRT 型 vs CME 型; P_b : DRT 型 vs SRD 型; P_c : CME 型 vs SRD 型; P_d : 治疗前 vs 治疗后 1mo; P_e : 治疗前 vs 治疗后 2mo; P_f : 治疗前 vs 治疗后 3mo。

动脉粥样硬化压迫使静脉管腔狭窄, 干扰层流和剪切应力导致内皮损伤, 血栓形成导致 RVO^[8]。视网膜微循环障碍, 组织局部或弥漫缺血、缺氧, 导致低氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 表达增加, 促进释放大细胞因子、炎症因子、趋化因子、生长因子等, 造成血-视网膜屏障 (blood-retinal barrier, BRB) 破坏, 视网膜血管通透性增加, 黄斑区细胞内外液体平衡破坏, 形成黄斑水肿^[9-10]。炎症介质在 RVO-ME 中发挥作用, 因此抑制炎症反应在治疗黄斑水肿中具有重要意义。已有大量研究及临床实践证明玻璃体腔内注射皮质类固醇抗炎药物能够有效减轻黄斑水肿。

抗血管内皮生长因子 (VEGF) 和 DEX-I, 关于不同治疗方案选择的研究表明并非所有患者均同样受益于治疗。尽管部分患者恢复了良好的视力, 但也存在不同比例的患者经治疗后短期内黄斑水肿消退, 但仍会定期复发或视力改善欠佳。研究显示, 不同 OCT 类型黄斑水肿的发病机制不同, 导致经不同治疗方式的预后不同。观察不同类型黄斑水肿的治疗反应特征, 可为临床治疗提供指导和评估患者治疗预后情况。本研究对比分析不同 OCT 分型 RVO-ME 患者经 DEX-I 治疗前后的效果, 结果显示, 治疗后 3mo, 3 种黄斑水肿分型患者 BCVA 均明显改善, CRT 均明显降低, 其疗效获益在治疗后 2mo 最显著, 这与既往研究^[3-4]结果一致。对不同 OCT 分型 RVO-ME 患者间的比

较结果提示,3种黄斑水肿分型患者 BCVA、CRT 在治疗后 1、2mo 均无统计学差异;治疗后 3mo, DRT 型和 SRD 型患者 BCVA 优于 CME 型,相对应 CRT 均低于 CME 型,提示 DEX-I 在 CME 型患者中持续作用时间较短。此外,进一步对 CME 型不同囊腔大小的患者治疗情况进行分析发现,囊腔垂直直径 $>600\mu\text{m}$ 的患者在治疗后 3mo 时出现黄斑水肿复发,提示这部分患者注射 DEX-I 作用持续时间可能较短。关于 DEX-I 治疗 RVO-ME 的真实世界研究显示,DEX-I 治疗 RVO-ME 患者重复注射的间隔时间为 3~6mo,但是目前尚无研究显示哪些患者特征提示 DEX-I 持续作用时间较短。

DRT 发病机制可能是由于视网膜缺血缺氧导致视网膜毛细血管损伤、血-视网膜屏障破坏,血管通透性增加, Müller 细胞胞浆内肿胀,弥漫性增厚,使外丛状层视网膜海绵样水肿。如果视网膜持续水肿, Müller 细胞的肿胀和邻近神经细胞液化坏死导致内核层与外丛状层视网膜囊样水肿,这就形成了 CME^[11-12]。黄斑水肿患者内层视网膜组织紊乱程度与视力预后相关, DRT 型患者视网膜各层结构相对完整,无囊样水肿及视网膜下液形成,多数研究结果认为 DRT 型患者预后较好^[13-14],与本研究结果一致。CME 发病机制与 VEGF、前列腺素及炎症细胞因子等相关^[15]。DEX-I 具有减轻黄斑水肿的疗效,其可对血管产生作用,使血管通透性达到稳定状态,抑制炎症介质及 VEGF 生成,相较抗 VEGF 治疗效果更好^[16-17]。然而对此存在争论,丁雪菲等^[18]研究显示 CME 型抗 VEGF 治疗效果优于抗炎治疗,抗炎药物干扰视网膜修复反应。本研究结果显示, CME 型治疗反应相较 DRT 型和 SRD 型较差。较大的视网膜内囊样变可能代表了视网膜损害的晚期和不可逆阶段,伴有细胞结构的丧失,这也解释了治疗后期视力预后较差及囊腔垂直直径 $>600\mu\text{m}$ 的患者在治疗后 3mo 时出现黄斑水肿复发的现象。本研究中,治疗后 3mo SRD 型患者 BCVA 和 CRT 获益均优于 CME 型和 DRT 型患者,有较好的治疗效果。SRD 的发生可能与外界膜损伤、视网膜色素上皮功能紊乱、液体转运能力下降,导致大量液体蛋白质渗漏到视网膜下层^[19]。SRD 型发病机制可能与炎症因子相关,患者房水中检测出较高浓度白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等炎症因子与 CRT 密切相关^[20]。研究显示, SRD 型抗炎治疗应答较抗 VEGF 治疗效果好^[18,20],糖皮质激素能够同时抑制炎症因子及 VEGF。与抗 VEGF 治疗相比, DEX-I 注射次数更少,可提高患者舒适度,可能降低手术感染几率,但 DEX-I 有眼压升高的风险,治疗过程中需注意眼压的监测。

综上所述,本研究结果显示, DEX-I 可有效改善不同 OCT 分型 RVO-ME 患者的视力和视网膜黄斑区解剖形态,但不同类型的 RVO-ME 对 DEX-I 的治疗反应不同。针对不同 OCT 分型 RVO-ME 形态学制定个体化治疗方案,以更好地发挥其疗效。本研究为回顾性研究,样本量较小,未来期待前瞻性、多中心、大样本的临床研究进一步证实上述结论,为临床诊治提供建议。

参考文献

1 Laouri M, Chen E, Looman M, *et al.* The burden of disease of retinal

vein occlusion; review of the literature. *Eye* 2011;25(8):981-988
2 刘伟伟,徐亮,谢焯玮,等.北京城乡人群视网膜静脉阻塞患病情况调查. *眼科* 2007;16(4):233-236
3 Haller JA, Bandello F, Belfort R, *et al.* Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117(6):1134-1146.e3
4 Li XX, Wang NL, Liang XL, *et al.* Safety and efficacy of dexamethasone intravitreal implant for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion in Chinese patients: randomized, sham-controlled, multicenter study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018;256(1):59-69
5 Capone A, Singer MA, Dodwell DG, *et al.* Efficacy and safety of two or more dexamethasone intravitreal implant injections for treatment of macular edema related to retinal vein occlusion (shasta study). *Retina* 2014;34(2):342-351
6 Busch C, Rehak M, Sarvariya C, *et al.* Long-term visual outcome and its predictors in macular oedema secondary to retinal vein occlusion treated with dexamethasone implant. *Br J Ophthalmol* 2019;103(4):463-468
7 Tang Y, Cheng Y, Wang S, *et al.* Review: the development of risk factors and cytokines in retinal vein occlusion. *Front Med* 2022;9:910600
8 Noma H, Yasuda K, Shimura M. Cytokines and the pathogenesis of macular edema in branch retinal vein occlusion. *J Ophthalmol* 2019;2019:5185128
9 秦海峰,徐国旭,张敬法.缺氧和炎症在视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿中的作用. *国际眼科纵览* 2022;2:173-178
10 栗怡然,朱瑞琳,杨柳.炎症在视网膜静脉阻塞性黄斑水肿中的作用. *眼科新进展* 2020;40(1):90-94
11 Daruich A, Matet A, Moulin A, *et al.* Mechanisms of macular edema: beyond the surface. *Prog Retin Eye Res* 2018;63:20-68
12 Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P, *et al.* Diabetic macular edema. *Dev Ophthalmol* 2017;58:102-138
13 Sheu SJ, Lee YY, Horng YH, *et al.* Characteristics of diabetic macular edema on optical coherence tomography may change over time or after treatment. *Clin Ophthalmol* 2018;12:1887-1893
14 徐心雨,夏颖,胡天明,等.不同 OCT 分型糖尿病黄斑水肿临床治疗效果比较. *中华实验眼科杂志* 2021;39(11):975-981
15 Figueras-Roca M, Molins B, Sala-Puigdollers A, *et al.* Peripheral blood metabolic and inflammatory factors as biomarkers to ocular findings in diabetic macular edema. *PLoS One* 2017;12(3):e0173865
16 Moisseiev E, Abbassi S, Thinda S, *et al.* Subthreshold micropulse laser reduces anti-VEGF injection burden in patients with diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2018;28(1):68-73
17 Shimura M, Nakazawa T, Yasuda K, *et al.* Comparative therapy evaluation of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide on persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2008;145(5):854-861
18 丁雪菲,李秋明,赵秋朴,等.抗 VEGF 或抗炎治疗对视网膜静脉阻塞继发不同类型黄斑水肿的短期疗效比较. *国际眼科杂志* 2022;22(3):500-504
19 Kaya M, Kaya D, Idiman E, *et al.* A novel biomarker in diabetic macular edema with serous retinal detachment; serum chitinase-3-like protein 1. *Ophthalmologica* 2019;241(2):90-97
20 Ozsaygılı C, Duru N. Comparison of intravitreal dexamethasone implant and aflibercept in patients with treatment-naive diabetic macular edema with serous retinal detachment. *Retina* 2020;40(6):1044-1052