

我国糖尿病视网膜膜病变临床诊疗指南（2022年）

—— 基于循证医学修订



中华医学会眼科学分会眼底病学组 中国医师协会眼科医师分会眼底病学组

通信作者：许迅，上海交通大学医学院附属第一人民医院眼科 国家眼部疾病临床医学研究中心，上海 200080，Email: drxuxun@sjtu.edu.cn；黎晓新，厦门大学附属厦门眼科中心，厦门 361003/北京大学人民医院眼科，北京 100044，Email: dr_lixiaoxin@163.com

【摘要】 糖尿病视网膜膜病变（DR）是工作年龄人群首位的致盲眼病。作为糖尿病的主要微血管并发症，DR所导致的盲和低视力已成为重大公共卫生问题。DR是糖尿病导致的视网膜微血管损害所引起的一系列病变；糖尿病黄斑水肿（DME）则是由于黄斑区毛细血管渗漏所致的视网膜增厚，主要影响中心视力。随着超广角眼底成像和光相干断层扫描血管成像等眼底检查诊疗技术的长足发展，DR和DME的诊断评估手段得以不断完善和便捷，同时也发现了一些基于影像学的生物学标志物可以帮助指导治疗决策和判断预后。近年来，DR和DME的治疗手段变得更为丰富，除经典的激光光凝治疗以外，抗血管内皮生长因子药物现已成为累及黄斑中心DME治疗的一线方案；此外，眼内缓释糖皮质激素类药物、微脉冲激光等，也被证明对DME有效。不同的药物、不同的治疗方案、药物与手术的联合治疗、药物和激光光凝的联合治疗等为患者提供了多样化的选择，也为临床医生制定合适的诊疗方案提出了新的挑战。基于此，为了更好地指导我国眼科医师的临床实践，中华医学会眼科学分会眼底病学组、中国医师协会眼科医师分会眼底病学组与国家眼部疾病临床医学研究中心基于最新的循证医学证据，制订了《我国糖尿病视网膜膜病变临床诊疗指南（2022年）——基于循证医学修订》。本指南将有助于规范我国DR的预防、筛查、转诊、干预、全身管理和患者教育等。

【关键词】 糖尿病视网膜膜病变； 诊疗准则； 循证医学

DOI: 10.3760/cma.j.cn511434-20230110-00018

Evidence-based guidelines for diagnosis and treatment of diabetic retinopathy in China (2022)

Fundus Disease Group of Ophthalmological Society of Chinese Medical Association, Fundus Disease Group of Ophthalmologist Branch of Chinese Medical Doctor Association

Corresponding author: Xu Xun, Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, National Clinical Research Center for Eye Diseases, Shanghai 200080, China, Email: drxuxun@sjtu.edu.cn; Li Xiaoxin, Xiamen Eye Center of Xiamen University, Xiamen 361003, China, Email: dr_lixiaoxin@163.com

【Abstract】 Diabetic retinopathy (DR), a microvascular complication from diabetes, is the leading cause of blindness among working-age population. The blindness and low vision caused by DR has become a major public health issue. DR is a condition that occurs when diabetes affects the microvasculature and nerve tissue in the retina. Diabetic macular edema (DME), featured by thickened retina from capillary leakage in the macular area, mainly impacts central vision. The diagnostic assessment and treatment options of DR have improved dramatically in recent years. Recent advances in diagnostic assessment include the introduction of wide-field imaging and optical coherence tomography angiography, which have helped clinicians in the detection of certain biomarkers that can identify disease at an early stage and predict response to treatment in DME. Recently, treatment of DR and DME has been diversified: apart from the classic laser photocoagulation therapy, anti-vascular endothelial growth factor has become the first-line therapy for central-involved DME. In addition, steroids and micropulse laser have maintained a role in the management of DME in specific situations. Different combinations of medicine, surgery and laser treatments offered various options for patients, while making it more challenging for clinical doctors to propose the most appropriate solution. In such circumstances, Fundus Disease Group of Ophthalmological Society of Chinese Medical Association, Fundus Disease Group of Ophthalmologist Branch of Chinese Medical Doctor Association, and National Clinical Research Center for Eye Diseases incorporated the best updated knowledge and evidence and developed *Evidence-based guidelines for diagnosis and treatment of diabetic retinopathy in China (2022)*. The guideline aims to standardize and offer a comprehensive guide for DR prevention, screening, referral and follow-up schedule, and appropriate

management of DR in different stage, including DME, as well as systemic management and patient education.

【Key words】 Diabetic retinopathy; Diagnosis and treatment criteria; Evidence-based medicine

DOI: 10.3760/cma.j.cn511434-20230110-00018

糖尿病视网膜病变 (DR) 是工作年龄人群首位的致盲眼病。根据2021年国际糖尿病联盟 (IDF) 统计, 我国糖尿病人群数量居世界第一, 患者数量超过1.4亿, 是全球糖尿病患者人数最多的国家^[1]。研究表明, 大约每3名糖尿病患者中就有1名DR患者^[2]。作为糖尿病的主要微血管并发症, DR所导致的盲和低视力已成为重大公共卫生问题。

DR是糖尿病导致的视网膜微血管损害所引起的一系列病变, 主要分为非增生型DR (NPDR) 和增生型DR (PDR), 两期都可发生糖尿病黄斑水肿 (DME)。DME则是由于黄斑区毛细血管渗漏所致的视网膜增厚, 是血视网膜屏障 (BRB) 破坏的结果, 主要影响中心视力。随着光相干断层扫描 (OCT) 检查设备的应用和对DME研究的深入, 2017年国际分类更新了DME的分类方法, 其根据是否累及黄斑中心凹简易地分为未累及黄斑中心凹的DME (NCI-DME) 和累及黄斑中心凹的DME (CI-DME)^[3]。随着超广角眼底成像和OCT血管成像 (OCTA) 等眼底检查诊疗技术的长足发展, DR和DME的诊断评估手段得以不断完善和便捷, 同时也发现一些基于影像学的生物学标志物可以帮助指导治疗决策和判断预后。近年来, DR和DME的治疗手段变得更为丰富, 除了经典的激光光凝治疗以外, 抗血管内皮生长因子 (VEGF) 药物现已成为CI-DME治疗的一线方案; 此外, 眼内缓释糖皮质激素 (以下简称为激素) 类药物、微脉冲激光等, 也被证明对DME有效。不同的药物、不同的治疗方案、药物与手术的联合治疗、药物和激光光凝的联合治疗等为患者提供了多样化的选择, 也为临床医生制定合适的诊疗方案提出了新的挑战。

基于上述原因, 有必要在我国第一版DR临床诊疗指南基础上根据近期的循证医学数据进行指南更新, 以更好地指导全科医师、眼科专科医师和眼底病专业医师。因此, 中华医学会眼科学分会眼底病学组、中国医师协会眼科医师分会眼底病学组与国家眼部疾病临床医学研究中心基于最新的循证医学证据, 根据我国社会经济发展现状, 参考《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南 (2014年)》^[4]、美国眼科学会 (AAO)^[5]、欧洲视网膜专家学会^[6]等国内外DR指南, 制订《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南 (2022年)——基于循证医学修订》。本指南将有助于规范我国DR的预防、筛查、转诊、干预、全身管理和患者教育, 是一

部基于我国国情和医疗卫生环境制定的DR筛查、诊断和干预指南。

1 指南编写方法

1.1 指南制定的理论依据和方法学

本指南由中华医学会眼科学分会眼底病学组和中国医师协会眼科医师分会眼底病学组发起和负责制定, 证据质量和推荐意见强度的评价方法采用证据评价与推荐意见分级、制定和评价 (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation, GRADE) 系统进行分级 (表1), 由宁波诺丁汉GRADE中心提供方法学支持。指南设计与制订步骤依据世界卫生组织 (WHO) 发布的2015年《WHO指南制订手册》, 参考美国医学科学院提出的临床实践指南定义^[6]以及2016年中华医学会发布的《制订/修订<临床诊疗指南>的基本方法及程序》^[7]。本指南已在国际实践指南注册平台 (<http://www.guidelines-registry.cn>) 注册 (注册号: IPGRP-2021CN114)。

GRADE系统是目前使用最广泛的证据评价和推荐意见分级系统。GRADE系统包括两部分: (1) 证据评价: 根据证据中的偏倚风险、不一致性、间接性、不精确性和发表偏倚, GRADE系统将证据质量分为高、中、低和极低四个水平。(2) 推荐意见分级: GRADE系统考虑医学干预的利弊平衡、证据质量、价值观念与偏好以及成本与资源耗费等因素来制定推荐意见, 并且将推荐意见分为强推荐和弱推荐 (有条件推荐) 两种。医学干预的利弊差别越大、证据质量越高、价值观念与偏好越清晰越趋同、成本与资源耗费的越小, 则越应该考虑强推荐。反之, 则应考虑弱推荐 (有条件推荐)^[8]。强推荐意见代表了绝大多数甚至全部目标群体的医学决策均应该遵循指南; 弱推荐意见代表了推荐意见应该有条件地适用于目标群体, 应该考虑医患共同决策 (表1)。

1.2 指南使用者和目标人群

本指南供中国从事眼科专业的临床医生及与DR健康管理相关的专业人员使用。指南推荐意见的主要应用目标人群是我国DR患者。

1.3 指南工作组

指南制作组 (包括指南学术秘书组和证据评价组) 及指南专家组, 均由指南的临床主席推荐; 专家组成员由全国各地的眼科专家组成。

表 1 GRADE系统证据质量和推荐强度分级^[8]

分级	具体描述
证据质量分级	
高	对观察值非常有把握：观察值接近真实值
中	对观察值有中等把握：观察值有可能接近真实值，但也有可能差别很大
低	对观察值的把握有限：观察值可能与真实值有很大差别
极低	对观察值几乎无把握：观察值与真实值可能有极大差别
推荐强度分级	
强	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱	干预措施利弊不确定或无论证据质量高低，均显示利弊相当

注：GRADE：证据评价与推荐意见分级、制定和评价

1.4 临床问题遴选和确定

临床专家团队与方法学团队对DR诊疗相关的临床问题进行了探讨。以最初提出来可能相关的临床问题为蓝本，使用在线调查形式对所有临床推荐专家组成员进行调查。随后指南工作组召开专家共识会议，经过对最初临床问题的多轮修改和讨论，最终确定了在本指南中要解决的14个临床问题。其中1个临床问题聚焦于DR预防，2个临床问题聚焦于DR诊断评估手段，其余11个临床问题均聚焦于DR和DME的治疗。

指南专家组的临床专家通过讨论，针对每个临床问题，选取了对做出推荐意见至关重要（*号表示）及重要的临床结局（观测时间点均为1年及以上），包括：（1）针对预防问题：DR发生率*、DME发生率*、DR或DME疾病进展患者占比*（如视功能变化、疾病状态或分级）、不良事件发生率*（如低血糖事件）；不良事件发生率（心血管、脑或肾相关疾病）、生活质量及经济学指标。（2）针对诊断问题：DR检出率*、诊断方法的灵敏度及特异性*、不良事件发生率*（如过敏反应）及经济学指标。（3）针对治疗问题：最佳矫正视力（BCVA）字母数较基线平均变化值*、至少改善10个BCVA字母数患者占比*、至少改善15个BCVA字母数患者占比*、至少丢失10个BCVA字母数患者占比*、至少丢失15个BCVA字母数患者占比*、中央视网膜厚度（CRT）较基线变化值、疾病进展患者占比*、不良事件发生率*（如眼内感染、眼内出血、视力下降）、至少改善5个BCVA字母数患者占比*、至少丢失5个BCVA字母数患者占比*、治疗次数、生活质量、不良事件发生率（如白内障、视野缺损、眼压升高、抗血小板研究协作组相关事件、其他全身不良事件）及经济学指标。

1.5 证据的检索

1、文献检索

指南的系统评价团队针对最终纳入的临床问题

与结局指标，按照“人群（population）、干预（intervention）、对照（comparator）、结局（outcome）”（PICO）进行解构，对相关研究证据进行了系统且全面的检索，包括我国的相关研究证据。检索数据库包括：中国知网、万方、维普和中国生物医学文献等中文数据库，以及PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library等英文数据库。检索时间跨度是自建库至2022年6月1日。除数据库检索外，同时检索国内外相关指南、系统评价中的纳入研究、指南专家组成员讨论、补充相关关键研究，以最终确认符合纳入标准的研究。

2、文献筛查提取与质量评估

事先制定每一个临床问题的纳入和排除标准，并设计数据提取表格。在每个临床问题上，优先纳入随机对照试验（RCT）；当RCT证据缺乏时，根据证据强度补充纳入非RCT或非对照研究证据。由两名系统评价员独立进行文献的筛查（根据题目摘要及全文）以及数据提取，若遇分歧，则由第三名系统评价员协助解决。采用Cochrane偏倚风险评估工具^[9]对纳入的RCT实施风险偏倚评估；采用Newcastle-Ottawa量表对纳入的非随机对照研究（如队列研究、病例对照研究、自身前后对照研究）进行风险偏倚评估^[10]。

1.6 证据的评价与推荐意见的形成

在针对每个临床问题进行证据汇总时，使用GRADEpro指南开发工具（www.gradepro.org）构建GRADE证据概要和“证据到决策”（Evidence to Decision, EtD）的框架，总结系统评价的结果^[8, 11-12]。每个临床问题对应的EtD表格均包括：与干预和对照措施相关的有效性和安全性、资源使用（医疗费用等）、成本效益、患者价值和偏好、对卫生公平性的影响、可接受度和可行性。

指南专家组通过多轮视频线上讨论会和线下专家

共识会, 审阅和讨论了方法学团队提供的关于DR诊断、治疗等方面的国内外循证医学证据概况、证据的质量/可信度以及EtD表格。最终使用GRADE系统进行临床推荐意见强度的评级。临床推荐专家组成员以讨论和投票相结合的方式, 就推荐意见的方向和强度以及相关使用注意事项达成了共识。

1.7 外部评审

指南工作组根据专家共识确定的推荐意见形成指南初稿后, 交由指南外审专家组进行评审。外审专家组由临床眼底病学专家和指南制定方法学专家组成。

1.8 指南的传播和实施

本指南发布后, 指南工作组将主要通过以下方式传播、实施和评价: (1) 在中华医学会《中华眼底病杂志》学术期刊发表本指南全文, 包括指南制定的具体方法、步骤以及指南制定项目组的成员和分工。(2) 在全国性学术会议中宣讲, 为从事DR诊疗工作的眼科医师进行指南解读和培训。(3) 在国内部分省(市)有计划地组织推广会议, 推动临床眼科、眼底病医师全面准确掌握和应用指南。(4) 通过线上多媒体形式推广指南内容。(5) 在未来2年定期开展研究, 对国内DR诊断和治疗现状进行评价, 进一步了解本指南实施后的传播应用价值和临床决策影响。

2 DR背景介绍

2.1 流行病学

1、糖尿病流行病学

糖尿病是由于胰岛素分泌和(或)胰岛素作用绝对或相对不足引起的以高血糖为主要特征的综合征, 主要包括1型糖尿病、2型糖尿病、特殊类型糖尿病和妊娠期糖尿病。我国目前采用WHO 1999年的糖尿病诊断标准和糖代谢状态分类标准^[13], 诊断依据为: 糖尿病症状和静脉血浆葡萄糖浓度 ≥ 11.1 mmol/L或空腹血浆葡萄糖浓度 ≥ 7.0 mmol/L或口服葡萄糖耐量试验2 h的血糖浓度 ≥ 11.1 mmol/L。

在过去几十年中, 随着社会经济的发展和人们生活方式的改变, 全球糖尿病患病率逐年上升^[14-16]。根据2021年IDF统计, 目前全球20~79岁人群中患有糖尿病患者5.37亿, 预计2045年这一数字将增长至7.83亿^[1], 这将带来沉重的社会和经济负担^[17]。在我国, 糖尿病患病率从20世纪80年代的不到1%上升到2013年的近11%^[18-22]。2018年, 中国内地糖尿病患病率已达12.4%, 糖尿病前期患者占总人群的38.1%^[23]。目前, 我国糖尿病患者数量超过1.4亿, 是全球糖尿病患者人数最多的国家^[1]。糖尿病及相关并发症的防治刻不容缓。

2、DR流行病学

糖尿病的高发促使DR患者数量激增, 目前DR已成为工作年龄人群视力损伤和失明的主要原因^[2]。一项综合了1980年至2008年全球35项DR患病相关研究的荟萃分析表明, 大约每3名糖尿病患者中就有1名患有DR^[24]。全球范围内, 糖尿病患者中DR患病率为34.6%, 严重威胁视力的PDR患病率为6.96%, 影响中心视力的DME患病率为6.81%^[24]。另一项纳入全球59项研究的荟萃分析结果表明, 2020年全世界成年DR患者人数估计为1.031亿; 2045年, 这一数字预计将增加至1.605亿^[25]。在我国, DR也已成为一个严重的公共卫生问题。在糖尿病患者中DR的患病率为22.4%, 华北(27.7%)和东北(23.7%)地区患病率较高, 农村(34.0%)患病率高于城市(18.7%), DR患病率在50~59岁年龄段的糖尿病患者中最高(22.1%)^[26]。

(1) DR定义、分期及DME分型

DR定义: DR是糖尿病的视网膜并发症, 是因长期高血糖导致的视网膜微血管损害, 其同时合并视网膜神经胶质网络病变; 是一种慢性进行性的致盲性眼病^[27-28]。

DR分期: DR的分期方法延用了2014年中华医学会眼科学分会眼底病学组提出的DR分期方法^[4]。该分期方法在1985年我国DR分期的基础上, 与2003年国际分类衔接, 将DR分成NPDR和PDR。NPDR细分为三期: 1) I期(轻度非增生期): 仅有毛细血管瘤样膨出改变; 2) II期(中度非增生期): 介于轻度到重度之间的视网膜病变, 可合并视网膜出血、硬性渗出和(或)棉绒斑; 3) III期(重度非增生期): 每一象限视网膜内出血 ≥ 20 个出血点, 或者至少2个象限已有明确的静脉“串珠样”改变, 或者至少1个象限存在视网膜内微血管异常(IRMA)。当患眼同时具备重度NPDR“4.2.1”原则中2条及以上特征时, 被定义为“极重度NPDR”。PDR分为: 1) IV期(增生早期): 出现视网膜新生血管(NVE)或视盘新生血管(NVD), 当NVD $> 1/4 \sim 1/3$ 视盘面积(DA)或NVE $> 1/2$ DA, 或伴视网膜前积血或玻璃体积血时称为“高危PDR”; 2) V期(纤维增生期): 出现纤维血管膜, 可伴视网膜前出血或玻璃体积血; 3) VI期(增生晚期): 出现牵拉性视网膜脱离, 可合并纤维血管膜、视网膜前积血或玻璃体积血^[29](表2)。

早期治疗DR研究组(ETDRS) DR严重程度评分(DRSS)可用于临床研究判断DR的严重程度^[30-31]。DRSS通过对30°视野的立体眼底照片进行半定量读片, 将DR病程整体划分为无DR(10、12级)、NPDR(20~53E级)、PDR(60~85级)^[30](表3)。

表 2 中国DR和DME分期

疾病	分期	眼底病变
DR ^[4]	I 期（轻度非增生期）	仅有毛细血管瘤样膨出改变
	II 期（中度非增生期）	介于轻度到重度之间的视网膜病变，可合并视网膜出血、硬性渗出和（或）棉绒斑
	III 期（重度非增生期）	每一象限视网膜内出血≥20个出血点，或者至少2个象限已有明确的静脉“串珠样”改变，或者至少1个象限IRMA
	IV 期（增生早期）	出现NVE或NVD
	V 期（纤维增生期）	出现纤维膜，可伴视网膜前出血或玻璃体积血
	VI 期（增生晚期）	出现牵拉性视网膜脱离，合并纤维血管膜
DME ^[3]	NCI-DME	黄斑视网膜增厚未累及中心凹直径1 mm范围内
	CI-DME	黄斑视网膜增厚累及中心凹直径1 mm范围内

注：DR：糖尿病视网膜病变；DME：糖尿病黄斑水肿；PDR：增生型DR；IRMA：视网膜内微血管异常；NVE：视网膜新生血管；NVD：视盘新生血管；NCI-DME：未累及黄斑中心凹的DME；CI-DME：累及黄斑中心凹的DME

(2) DME定义及分类

DME定义为黄斑区毛细血管渗漏致黄斑中心视网膜增厚，是BRB破坏的结果。1985年，EDTRS将有临床意义的黄斑水肿（CSME）^[32]定义为：距离黄斑中心500 μm范围内视网膜增厚，或黄斑中心500 μm内有硬性渗出伴邻近视网膜增厚，或视网膜增厚至少1个视盘范围其任意部分在黄斑中心1个视盘范围内。为了更好地和全科医生及内科医生交流，2003年国际分类将DME分为三类：1) 轻度DME：后极部存在部分视网膜增厚或硬性渗出，但远离黄斑中心；2) 中度DME：视网膜增厚或硬性渗出接近黄斑中心但未累及中心；3) 重度DME：视网膜增厚和硬性渗出累及黄斑中心^[29]。2014年中华医学会眼科学分会眼底病学组根据治疗效果将DME分为局灶性黄斑水肿和弥漫性黄斑水肿，而黄斑缺血可存在于这两种类型之中^[4]。2017年，国际分类更新DME的分类方法，根据是否累及黄斑中心将DME分为两类：1) NCI-DME：黄斑视网膜增厚未累及中心凹直径1 mm范围内；2) CI-DME：黄斑视网膜增厚累及中心凹直径1 mm范围内^[3]（表2）。这种分类简单易普及，更有利于指导抗VEGF药物治疗。CSME至今都是黄斑水肿激光光凝治疗的适应证。

3、DR的危险因素及预防

糖尿病病程是DR最重要的危险因素^[33-38]。威斯康星DR流行病学研究随访了病程超过25年的955例1型糖尿病患者，约有83%的患者并发DR，42%的患者发展为PDR，29%的患者并发DME，且17%的患者发生严重影响中心视力的CSME^[38]。一项纳入了4 513例2型糖尿病患者并随访了28年的观察性研究发现，病程0~5年的2型糖尿病患者DR患病率为6.6%；病程10~15年者DR患病率上升到24.0%；病程20~25年者DR患病率进一步攀升至52.7%；病程超过30年者DR患病率达到

63.0%^[39]。

血糖是影响DR发生和进展的关键因素，也是可干预、可改变的危险因素。糖尿病患者的血糖水平、糖化血红蛋白（HbA1C）浓度与包括DR在内的糖尿病并发症的发生有直接关系。研究表明，血糖控制不良可使DR发生的风险增加4倍^[40-43]。HbA1C升高也可导致DME患病风险的增加^[44]。此外，胰岛素抵抗也是DR进展的独立危险因素^[45]。

高血压、血脂异常也是DR发生的重要危险因素^[46-47]。血压导致的血管变化与糖尿病导致的血管异常相互影响，强化血压控制可以显著降低DR发生和进展的风险^[48]。研究表明，三酰甘油、总胆固醇水平增高会促进DR发生和发展^[49]；合理控制血脂水平，特别是降低三酰甘油、总胆固醇水平，可以减缓DR的发生发展^[47, 50-53]，降脂药物的应用对减缓DR进展具有积极作用^[54-55]。

DR的发生和发展与吸烟、饮酒等不良生活习惯有关^[56-60]；还与肾病、妊娠、肥胖、遗传因素等多种其他风险因素有关^[61-71]。

推荐意见1：对于患有1型或2型糖尿病的成年人，推荐科学血糖控制从而控制DR的进展（强推荐，中等质量证据）。

推荐意见1说明：合理的血糖控制，可以帮助阻止视网膜病变发生，减缓增生期病变发生进程，特别是早期血糖控制，对于DR预后至关重要。研究表明，强化血糖控制对视网膜病变有益，可以减缓DR病变进展（中等质量证据）^[72-80]。在多项大样本的关于强化血糖控制与糖尿病相关并发症的研究中，不同研究所采用的强化血糖控制标准不同^[81]。糖尿病心血管风险控制行动（ACCORD）研究、退伍军人事务部糖尿病试验、英国前瞻性糖尿病研究的强化血糖控制标准分别为HbA1C 6.4%、6.9%、7.0%^[82]。应注意的是，ACCORD

表 3 DRSS评分

级别	病期	眼底病变
10	无视网膜病变	无眼底病变
12	非DR	无DR相关的眼底病变
14	可疑DR	14A: 硬性渗出, 无微动脉瘤 14B: 软性渗出, 无微动脉瘤 14C: IRMA, 无微动脉瘤 14Z: 静脉襻形成>D/1, 无微动脉瘤
15	可疑DR	出血, 无微动脉瘤
20	毛细血管瘤	毛细血管瘤, 无其他的病变
35	轻度NPDR	35A: 静脉襻形成≥D/1 35B: 软性渗出/IRMA/静脉“珠状”扩张=Q 35C: 视网膜出血 35D: 硬性渗出≥D/1 35E: 硬性渗出≥M/1 35F: 软性渗出≥D/1
43	中度NPDR	43A: 出血/毛细血管瘤=M/4~5 43B: IRMA=D/1~3
47	中重度NPDR	47A: 43A和B同时存在 47B: IRMA=D/4~5 47C: 出血/毛细血管瘤=S/2~3 47D: 静脉“数珠状”扩张=D/1
53	重度NPDR	53A: 47级的病变出现≥2个 53B: 出血/毛细血管瘤≥S4~5 53C: IRMA≥M/1 53D: 静脉“数珠状”扩张≥D/2~3或S1
53E	极重度NPDR	53B~D的病变出现≥2个
60	非活动性PDR	全视网膜激光光凝或局灶性视网膜激光光凝
61	轻度PDR	61A: 仅有FPD和(或)FPE 61B: 在≥1个部位出现NVE<1/2 DA
65	中度PDR	65A: NVE≥M/1 65B: NVD=D, 玻璃体积血或视网膜前出血=A或Q 65C: 玻璃体积血或视网膜前出血=D, NVE<M/1, 无NVD
71/75	高危PDR	71A: 玻璃体积血或视网膜前出血≥M/1 71B: NVE≥M/1, 玻璃体积血或视网膜前出血≥D/1 71C: NVD=D, 玻璃体积血或视网膜前出血≥D/1 71D: NVD≥M 75: NVD≥M, 玻璃体积血或视网膜前出血≥D/1
81	增生晚期DR, 无黄斑脱离	NVD无法分级或NVD<D; 在≥1个部位中NVE无法分级且在其他部位中无NVE; 黄斑中心凹视网膜脱离<D
85	增生晚期DR, 后极部窥视不能或有黄斑脱离	85A: 玻璃体积血=1或2 85B: 黄斑中心凹视网膜脱离=D
90	无法分级	

注: DR: 糖尿病视网膜病变; NPDR: 非增生型DR; PDR: 增生型DR; DRSS: 早期治疗DR研究组DR严重程度评分; IRMA: 视网膜内微血管异常; NVE: 视网膜新生血管; NVD: 视盘新生血管; FPD: 视盘纤维增生膜; FPE: 纤维增生膜; DA: 视盘面积; A: 无眼底病变; Q: 疑有眼底病变; D: 明确有病变存在; M: 中度存在; S: 重度; 1~5: 各眼底病变分布的部位

研究指出了强化血糖控制有引起低血糖、导致心血管事件发生的风险,因此其对防治大血管并发症的效应需要综合考虑^[74]。因此,相较于强化血糖控制,我们更推荐科学血糖控制,强调在控制血糖时应密切观察以预防低血糖以及心血管事件风险,重视低血糖事件的发生和致死的风险^[74, 83-84];对于有心血管疾病的老年患者,血糖控制的标准可以放宽。

建议在内分泌科医生指导下科学、平稳地控制血糖,重视低血糖事件的发生和致死的风险,是否采取强化血糖控制需要结合内分泌科医生的专业判断。此外,高血压、高血脂的控制也可以减缓DR的进展。建议在内科医师管理下合理控制血压、血脂。

4、筛查(图1)

(1) 糖尿病患者视网膜病变筛查起始时间

除了优化控制上述DR危险因素,定期对糖尿病患者进行眼底筛查,早期发现无明显视觉症状的视网膜病变,并及时治疗威胁视力的DR,从而降低致盲和视

力损伤尤为重要^[85]。对于不同类型的糖尿病,开始筛查DR的时间节点有所不同。1型糖尿病:12岁之前发病者,自12岁起每年筛查;12岁之后发病者,起病5年内筛查,之后应每年随诊1次^[86]。2型糖尿病:应在确诊时开始筛查眼底病变,每年随诊1次。由于妊娠期间的代谢改变会加重糖尿病患者DR发展^[87],对于在怀孕前诊断的糖尿病患者(糖尿病合并妊娠),应在妊娠或第1次产检时筛查,妊娠后每3个月筛查,产后1年时筛查^[86]。对于妊娠期糖尿病患者高质量的研究较少,目前尚无统一认识^[85]。AAO指南提到妊娠期糖尿病患者在怀孕期间不需要进行眼底检查。

(2) 糖尿病患者视网膜病变筛查频率

根据DR的严重程度不同,应选择合适的筛查频率,进行规范化的慢性病管理。一般而言,无DR者至少每1~2年复查1次。有DR者则应增加检查频率:轻度NPDR患者每6~12个月复查1次;中度NPDR患者每3~6个月复查1次;重度NPDR患者随访频率应<3个

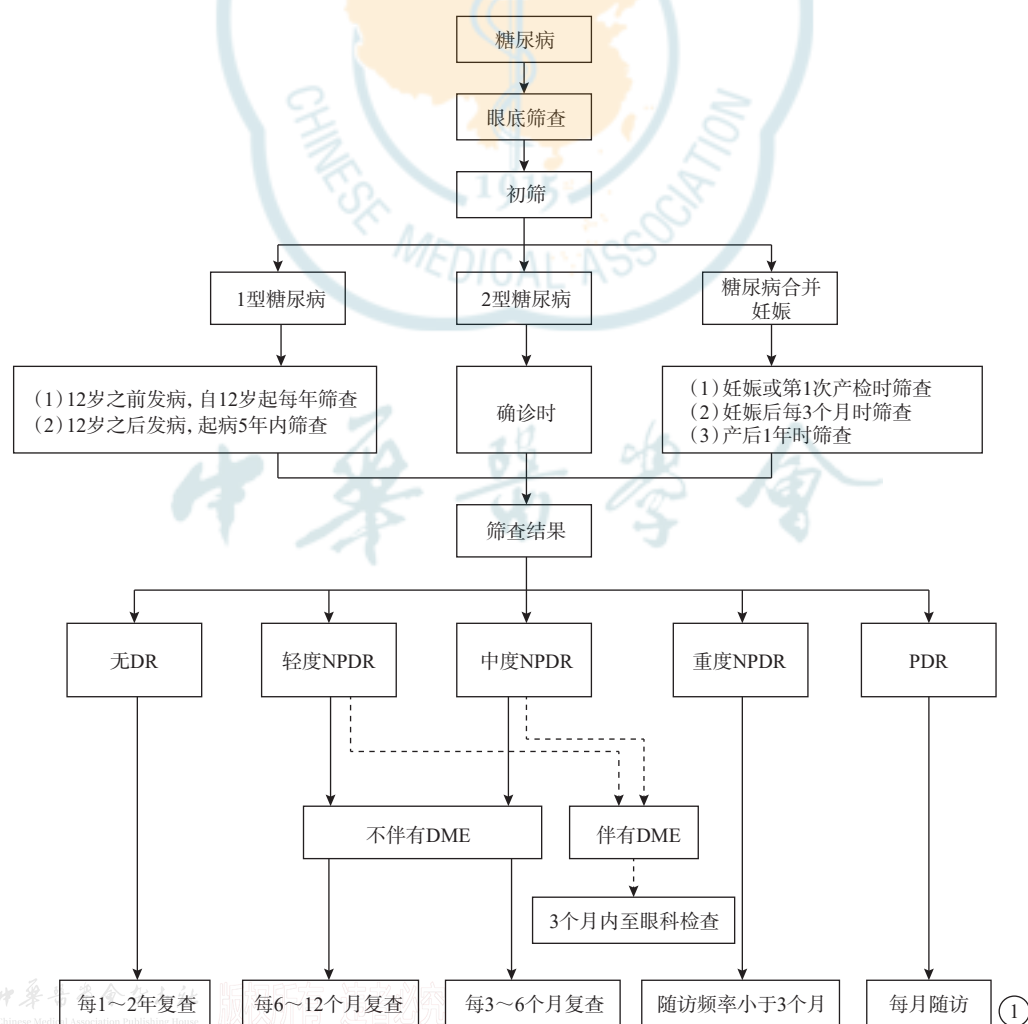


图1 DR的筛查流程图。DR: 糖尿病视网膜病变; NPDR: 非增生型DR; PDR: 增生型DR; DME: 糖尿病黄斑水肿

月; PDR 患者随访频率可考虑 1 个月。合并有黄斑水肿的患者随访频率应增加: CI-DME 患者每月随访 1 次; NCI-DME 患者每 3 个月随访 1 次^[3, 86]。筛查可在一般的医院或者社区医院进行, 为减少大医院就诊的困难, 根据《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014 年)》^[4]的建议, 一旦视力 ≤ 0.7 (20/30 或 4.8) 或者患者出现突发的视力下降以及视物模糊应及时到有眼底病医疗资源的医院就诊。

3 诊断和评估

3.1 糖尿病患者首诊及随访评估

糖尿病患者眼科首诊时应通过病史问诊、体检和辅助检查进行全面详细的眼科评估, 确认双眼视功能情况, 是否存在 DR 及其严重程度, 是否伴随 DME 及其分型。此外, 针对全身情况, 需要了解患者糖尿病病史及治疗情况, 以及是否伴随高血压、高血脂等危险因素。病史要点: (1) 视觉症状; (2) 糖尿病病程、血糖控制水平(HbA1C)及控制方法(胰岛素、口服降糖药); (3) 全身病史及治疗情况(如系统性高血压、高血脂、肾脏疾病、妊娠); (4) 眼病史、眼和全身手术史。体检要点: (1) 视力; (2) 眼压; (3) 眼表及眼前节检查, 包含裂隙灯生物显微镜和前房角镜检查(如发现虹膜新生血管或眼压升高); (4) 眼底检查, 包括散瞳后眼底检查、眼底照相、荧光素眼底血管造影(FFA)、OCT、OCTA、B 型超声等。

DR 患者眼科随访时应重点关注视觉症状及视力改变, 并详细记录眼部治疗和眼底检查结果以追踪疾病进展。此外, 患者教育在 DR 致盲的预防方面起着关键作用。患者教育: (1) 对于无 DR 的糖尿病患者, 建议其每年接受一次 DR 筛查。充分告知及时干预对于有效治疗 DR 的重要性。(2) 对于 DR 患者, 告知患者维持接近正常的血糖和血压水平以及控制血脂的重要性, 可与其内分泌科医师或其他内科医师沟通检查结果以确保有效的患者教育。(3) 对于低视力患者, 提供低视力功能康复治疗和社会服务。

3.2 DR 眼底辅助检查

在经典的 ETDRS 标准 7 视野眼底照相、OCT、FFA 等辅助检查的基础上, 近年推出的超广角眼底成像和 OCTA 等多种新型眼底影像检查技术在 DR 的早期诊断、指导治疗和随访监测中显示出了独特优势^[88]。

1、眼底照相

眼底照相方法包括单视野、双视野、3 视野、7 视野照相等。单视野照相虽不适合用于全面的眼科检

查, 但可作为 DR 筛查的一种手段^[85]。与单视野照相相比, 双视野图像覆盖的视网膜区域大, 能较好地显示黄斑和视盘的病变情况, 还能帮助区分伪影等^[89]。散瞳后 ETDRS 标准 7 视野眼底照相是 DR 诊断和分期的经典方法和“金标准”, 其技术要求相对较高。其通过记录标准的 7 个视野内视网膜微动脉瘤、视网膜出血、IRMA 及静脉“串珠样”改变等眼底病变特征并进行量化, 衡量 DR 的严重程度。而近年来发展的超广角眼底照相可对高达 200° 范围内的视网膜进行成像, 具有免散瞳、快速、无创、成像范围广等特点。在 7 视野范围内, 超广角眼底照相相对 DR 病变程度的判断与 ETDRS 标准 7 视野眼底照相比较, 具有中等至较高的一致性^[90-91]。

推荐意见 2: 针对 DR 患者, ETDRS 标准 7 视野眼底照相可用于 DR 筛查与严重程度评价; 在配备有超广角眼底照相的医疗机构, 可采用超广角眼底照相进行 DR 筛查与严重程度评价(专家讨论意见)。

推荐意见 2 说明: 6 项研究($n=1\ 725$) 分析了超广角眼底照相和 ETDRS 标准 7 视野眼底照相相对 DR 患者严重程度评价的一致性^[90-95]。3 项研究比较了在非散瞳情况下超广角眼底照相与 ETDRS 标准 7 视野眼底照相的一致性, Kappa 值为 0.61~0.79, 加权 Kappa 值为 0.71^[92-94]。超广角眼底照相可在非散瞳情况下拍照且仅需获取一张图片, 使得检查时间缩短一半以上^[92]; 但也可能因睫毛遮挡和图像扭曲而遗漏一些病变, 针对存在此类情况的个别患者进行散瞳检查可以一定程度上解决问题^[93]。4 项研究比较了散瞳情况下超广角眼底照相与 ETDRS 标准 7 视野眼底照相的一致性, Kappa 值为 0.42~0.84, 加权 Kappa 值为 0.71~0.80^[90, 91, 93, 95]。与 ETDRS 标准 7 视野眼底照相相比, 超广角眼底照相可多显示约 20%~30% 的病灶^[91, 95]。因此, 对于在远周边部视网膜存在病变的 DR 患者, 超广角眼底照相具有一定的必要性, 但此部分外周病变对 DR 分期的确切临床意义仍需要在大型前瞻性队列研究中进一步评估和验证。

因此, 超广角眼底照相与 ETDRS 标准 7 视野眼底照相在 7 视野范围内对 DR 病变程度的判断可以达到中等至较高的一致性。但因两种检查手段拍摄角度不同, 其灵敏度、特异性尚待进一步研究和比较。超广角眼底照相作为一种新的检查手段, 其检查范围更广, 可更好地评估视网膜周边部可能存在的病灶, 检查更便捷, 图像质量更高, 具有一定的优势。

2、OCT

OCT 是检测和评估 DME 的常用方法。通过实现冠状面各层次的高质量成像, OCT 有助于定位视网膜的异常增厚区域, 并进一步详细了解特定的 DME 形态学

改变,在DME的诊断和长期随访中发挥着关键的作用。

OCT可指示多种与DME严重程度、对治疗的反应和预后相关的特征性改变,进而作为DME的影像学生物学标志物^[96-97]。囊状视网膜内积液(IRC)是Müller细胞等神经胶质细胞肿胀、功能障碍及液化坏死所形成的液体积聚的囊腔,是DME的重要征象^[98]。研究显示,IRC高度与DME患者视力转归相关^[99];其位置也与DME治疗效果相关,同外核层相比,位于内核层的IRC对抗VEGF药物或激素类药物治疗反应更为敏感^[100-101]。视网膜下积液(SRF)是BRB、血视网膜外屏障破坏后出现的视网膜层间积液所形成的视网膜色素上皮(RPE)上方的液性弱反射液腔。SRF的存在会导致患者视力下降^[102];而伴有SRF的DME患者经抗VEGF药物治疗后可能会有更好的视力以及解剖学获益^[99, 103-104]。因此,SRF可以作为DME患者视力评估和抗VEGF药物治疗效的生物标志物之一。强反射点(HRF)是DME非常重要的预测性生物标志物。2017年,Vujosevic等^[105]通过对比正常人群、无眼底病变的糖尿病患者以及DME患者视网膜HRF的特征(如位置、大小、反射强度、是否有伪影等),并结合前人研究结果,对视网膜HRF总结为以下3种形态特征并推断其对应的本质。类型1:HRF分布于视网膜内层和外层,大小 $\leq 30\ \mu\text{m}$,中等反射(与视网膜神经纤维层相似),无伪影,对应部位彩色眼底像上无可见病灶。这类视网膜HRF本质推断是活化迁移的小胶质细胞聚集^[105-106]。类型2:HRF分布于视网膜外层,大小 $> 30\ \mu\text{m}$,强反射(与RPE-Bruch膜复合体相似),存在伪影,在OCTA横断面扫描像和彩色眼底像上可见。这类视网膜HRF可能代表的是硬性渗出。类型3:HRF分布于视网膜内层,大小 $> 30\ \mu\text{m}$,中等反射(与神经纤维层相似),存在伪影。这类视网膜HRF可能代表微动脉瘤。因此,HRF可作为DR/DME临床前期和炎症的生物标志物。HRF的出现及数量的增加预示着DME对抗VEGF药物治疗的应答较差^[107-110]。视网膜内层结构紊乱(DRIL)是指视网膜内丛状层、内核层和外丛状层不规则的结构紊乱,其形成与黄斑缺血密切相关^[111-112];而黄斑缺血是DR患者视力下降的重要原因。DRIL检测黄斑缺血的灵敏度和特异性分别可达84.4%和100.0%^[113]。研究显示,DRIL的出现与DME患者视力预后差相关,持续性DRIL提示抗VEGF药物治疗后视力获益有限,而DRIL消退则是DME患者视力改善的良好指标^[114-117]。因此,DRIL是DME黄斑缺血状态评估及判断视力预后的关键标志物。

上述DME影像学生物学标志物的深入研究将有助

于更好地认识疾病病理过程,帮助评判治疗反应。

3、FFA

尽管NPDR、PDR及DME能通过眼底照相和OCT等眼底检查进行确诊,但FFA可进一步指导DR和DME的治疗或在必要时辅助诊断不明原因的视力下降。FFA可显示视网膜微血管异常(包括微动脉瘤、视网膜无灌注区及NVE等)及上述病变随时间的动态变化(比如渗漏等)。但需要注意的是,FFA为有创检查,存在恶心呕吐等不良反应,也有喉头痉挛等严重不良反应发生,肝肾功能严重损害患者和妊娠患者可能不适合FFA检查。

4、OCTA

OCTA是一项新的无创眼底血管成像技术,其技术原理是通过在同一横断面进行相干光层析成像并获取血流信号,再以冠状面的形式逐层呈现三维重建后的眼底血管影像。OCTA可详细显示出视网膜血管的空间分布特征,甚至发现临床前期的视网膜血管异常^[118-119]。广角OCTA对DR评估(如微动脉瘤、无灌注区、IRMA、NVE)的灵敏度和特异性并不劣于FFA,且其视野更广并可以更好地显示视网膜层间异常,而其无创性也带来了更好的患者体验,使其更适合用于随访观察^[120-123]。然而,OCTA也存在着一定的投射伪影和分层误差,且在检测小的微动脉瘤方面灵敏度和特异性不及FFA^[124]。另外,OCTA不能探测到血管渗漏的动态改变,但因此也可以清晰显示NVE的形态和范围,从而获得更高的图像质量。

推荐意见3:针对DR患者,FFA可用于DR和DME的评估;在配备有广角OCTA的情况下,可采用广角OCTA和OCT进行DR和DME评估和随访(弱推荐,低证据质量)。

推荐意见3说明:有5项研究比较了广角OCTA和FFA对DR评估的灵敏度和特异性^[120-124]。在对于DR患者NVE的诊断方面,广角OCTA相较于金标准FFA,灵敏度可达73%~100%,特异性可达96%~97%^[120, 122-123];在识别与PDR密切相关的无灌注区方面,广角OCTA的灵敏度约为96%~98%,特异性约为82%~100%^[122-123];OCTA还可进一步辅助鉴别重度NPDR的IRMA和PDR的新生血管,灵敏度达92%,特异性达99%^[121]。在检测微动脉瘤方面,OCTA存在一定的投射伪影和分层误差,灵敏度约为85%,特异性约为75%^[124]。

因此,广角OCTA对DR评级的灵敏度和特异性并非劣于FFA,且OCTA为无创检查,相较于FFA更适合用于随访观察;从局限性上来说,OCTA在检测小的微动脉瘤方面灵敏度和特异性不及FFA,而FFA可能存在

造影剂过敏反应。

4 治疗

4.1 DR

DR的治疗方法包括全身系统的慢性病管理和眼部的局部治疗。全身系统的慢性病管理对于DR患者来说至关重要，具体的管理措施包括科学控制血糖、血压和血脂^[125]。眼部的局部治疗包括激光光凝、抗VEGF药物和手术，应根据DR疾病阶段以及是否合并DME进行治疗决策选择。

轻至中度NPDR患者以观察为主，随访时间6~12个月；但对于合并DME的轻至中度NPDR患者，当视力有明显下降时，可进行抗VEGF药物治疗，此时需密切随访。

1、激光光凝治疗

全视网膜激光光凝（PRP）被认为是有效降低重度NPDR和PDR患者严重视力损伤的主要治疗方法。ETDRS研究表明，患有重度NPDR和PDR的2型糖尿病患者早期PRP和延迟PRP（直至发展至高危PDR）比较，5年内严重视力下降或玻璃体切割手术（PPV）率降低了50%以上^[126]；尤其对于极重度NPDR和非高危PDR患者，由于这类患者在一年内进展到高危PDR的风险接近50%，更需要及时进行PRP治疗^[127]。

合并DME的重度NPDR和早期PDR患者，可以在PRP治疗前先进行抗VEGF药物治疗；但对于高危PDR患者，PRP不宜延迟，应在能看清眼底时尽快进行PRP，可以和抗VEGF药物治疗同时进行。当患者因合并严重的玻璃体积血或视网膜前出血而无法进行激光光凝治疗时，可以考虑PPV。

PRP具体方法：（1）光斑大小（视网膜上）

200~500 μm。光斑的直径取决于所使用的接触镜的放大率，165°的全视网膜镜200~300 μm；使用三面镜时则为500 μm。（2）曝光时间0.1~0.3 s。（3）曝光强度轻度灰白色（即2+~3+反应）。（4）激光分布为间隔1~2个光斑直径。（5）激光次数2~4次，点阵激光可一次完成。（6）鼻侧距离视盘≥500 μm。（7）颞侧距离黄斑中心≥3 000 μm。（8）上/下界不超过颞侧血管弓外1~3个光斑直径。（9）延伸程度为血管弓开始（黄斑中心3 000 μm以外），至少到赤道。（10）激光斑总数一般为1 200~1 600。有可能少于1 200，如玻璃体积血或无法完成预先计划的PRP。同样，也可能超过1 600，如屈光间质混浊导致激光吸收所致的初始治疗困难。（11）波长为绿色或黄色或红色（表4）。

2、抗VEGF药物治疗

美国DR临床研究网络（DRCR.net）Protocol T研究比较了不同抗VEGF药物（1.25 mg贝伐单抗、0.3 mg雷珠单抗和2 mg阿柏西普）治疗DME的有效性，423例NPDR患者在接受1年抗VEGF药物治疗后，DR病变严重程度减轻的比例在阿柏西普治疗组、贝伐单抗治疗组和雷珠单抗治疗组分别为31.2%、22.1%和37.7%，且阿柏西普和雷珠单抗的治疗效果明显优于贝伐单抗（ $P=0.004$ 、 0.010 ）；即使在第二年治疗次数有所减少的情况下，三组中仍然分别有25%、22%和21%的患者DR病变严重程度有所减轻^[128]。DRCR.net Protocol S研究比较了单纯抗VEGF药物与PRP治疗对PDR患者视力获益的区别，结果显示，单纯抗VEGF药物治疗2年后患者视力并不劣于PRP治疗^[129]。

采用雷珠单抗治疗DME的两项Ⅲ期临床研究（RISE和RIDE）发现，在2年的研究期内，雷珠单抗治疗组有11.2%~11.5%的患者DR病变进展，而这一比

表 4 全视网膜激光光凝各参数的指标^[4]

参数	指标
光斑大小（视网膜上）	光斑直径取决于所使用的接触镜的放大率，165°的全视网膜镜200~300 μm，使用三面镜时则为500 μm
曝光时间	0.1~0.3 s
曝光强度	轻度灰白色（即2+~3+反应）
分布	间隔1~2个光斑直径
激光次数	2~4次
鼻侧距离视盘	≥500 μm
颞侧距离黄斑中心	≥3 000 μm
上/下界	不超过颞侧血管弓外1~3个光斑直径
延伸程度	血管弓开始（黄斑中心3 000 μm以外），至少到赤道
激光斑总数	一般1 200≥1 600。有可能少于1 200，如玻璃体积血或无法完成预先计划的全视网膜激光光凝；同样，也可能超过1 600，如屈光间质混浊导致激光吸收所致的初始治疗困难
波长	绿色或黄色或红色

例在对照组中为 33.8%^[130]；经雷珠单抗治疗后，DR 严重程度改善 ≥ 2 级的患者比例显著增加^[131]。采用阿柏西普治疗 DME 的两项 III 期临床研究（VIVID 和 VISTA）发现，经阿柏西普治疗（2 mg 每 4 周注射 1 次和 2 mg 每 8 周注射 1 次）的 DME 患者与激光治疗组比较，DR 严重程度改善 ≥ 2 级的患者比例显著增加（VISTA 研究：37.0% 和 37.1% vs. 15.6%， $P < 0.0001$ ；VIVID 研究：29.3% 和 32.6% vs. 8.2%， $P \leq 0.0004$ ）^[132]。事实上，激光治疗组因光斑遮蔽，DR 病变程度的评估较困难。Recovery Study 使用阿柏西普 24 个月的观察发现，DR 患者病变严重程度获得改善，但是无灌注区的范围仍然在进展，提示对 DR 患者的观察除视网膜出血、渗出等指标外，还应关注无灌注区的发展^[133]。

推荐意见 4：针对重度 NPDR 及不合并玻璃体积血和牵拉性视网膜脱离的 PDR 患者，且有视力下降者，相较于 PRP 治疗，有条件推荐单纯抗 VEGF 药物治疗（弱推荐，低证据质量）^[129, 134-140]；针对重度 NPDR 及不合并玻璃体积血和牵拉性视网膜脱离的 PDR 患者，且有视力下降者，相较于单纯 PRP 治疗^[135, 140-143]或单纯抗 VEGF 药物治疗^[135, 140, 144]，有条件推荐抗 VEGF 药物治疗联合 PRP 治疗（弱推荐，低证据质量）。

需要注意的是，玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗需要长期随访，对患者的依从性有较高的要求，且治疗费用相对较高。此外，虽然抗 VEGF 药物治疗可在一定程度上改善 DRSS 评分（减轻出血点、微动脉瘤、渗出等病变），但在 2 年的随访中发现，抗 VEGF 药物治疗能一定程度上延缓无灌注区的进展，但无法逆转无灌注区扩大的自然病程^[133]。因此，在我国目前的国情下，PRP 在控制 DR、减少致盲上具有非常重要的作用，仍应作为重度 NPDR 和 PDR 患者，尤其是疾病进行性进展的患者临床治疗中的首要方法和“金标准”。

推荐意见 4 说明：相较于 PRP 治疗，抗 VEGF 药物治疗后出现周边视野缺损、因 PDR 继发并发症而接受 PPV 以及出现 DME 的比例明显更低，可能是治疗重度 NPDR 和 PDR 的一个可行的替代或辅助手段。然而，在将这些发现应用于临床实践时，除了安全性和有效性结果外，还必须考虑随访频率、患者的依从性和医保支付能力等因素。PRP 可以在 3~4 次就诊中完成，且 PRP 的费用比抗 VEGF 药物治疗的费用低。而玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗可能需要长期随访，因此需要患者有良好的依从性，一旦患者无法定期随访接受治疗时，可能会面临眼底病变加速发展的危险^[145]，且治疗存在一定的眼内炎风险。此外，虽然 PRP 治疗与抗 VEGF 药物治疗在周边视野损失的比较中，2 年时 PRP 治

疗周边视野缺损更明显，但在 2~5 年内，两组周边视野的损失都在进展，到 5 年末没有差别^[138]。这意味着抗 VEGF 药物治疗无法逆转视野丢失和无灌注区扩大的自然病程。因此，对于存在心脑血管意外风险、依从性不佳、主观/客观因素导致无法定期随访的患者以及出于药物经济学考量，并且基于我国现状，PRP 在控制 DR 上仍具有非常重要的作用。

多项研究表明，与单独抗 VEGF 药物治疗或单独 PRP 治疗比较，抗 VEGF 药物联合 PRP 治疗在视力改善上有一定的获益^[135, 140-143]。多项研究结果表明，与单纯 PRP 治疗比较，经抗 VEGF 药物联合 PRP 治疗的患者，其 1 年后 BCVA 较基线 BCVA 平均多增加 2.42 个字母 [95% 可信区间 (CI) -2.09~6.93，证据质量低]^[135, 140-143]。抗 VEGF 药物联合 PRP 治疗可在一定程度上提高 PRP 治疗效果，降低 PRP 激光能量和数量^[146-147]，减少 PRP 引起的周边视野损害，也可一定程度减少玻璃体积血，降低注射次数带来的医疗费用。对于 IV 期 PDR，早期使用抗 VEGF 药物可在一定程度上减缓病变向着 V 期或 VI 期进展；对于因屈光间质混浊或其他原因暂时不能行 PRP 治疗时，可以先进行抗 VEGF 药物治疗。

糖尿病患者常常合并全身病变和视网膜静脉阻塞等眼部病变，需对每位患者进行仔细的眼部和全身评估，在此基础上个性化地确定治疗方案。

3、手术治疗

增生期进展性 DR 的 PPV 适应证包括不吸收的玻璃体积血、PDR 的纤维增生膜、视网膜前出血、视网膜被牵拉以及牵拉性视网膜脱离、牵拉性孔源性视网膜脱离、玻璃体积血合并白内障、玻璃体积血合并虹膜新生血管等。PPV 可以去除混浊的玻璃体、积血和纤维增生膜，使脱离的视网膜重新复位。

两项荟萃分析提示，手术前抗 VEGF 药物治疗将有效减少手术时间及手术中出血量，降低医源性视网膜裂孔和手术后玻璃体再积血的发生率^[148-149]。一项 Cochrane 系统评价研究表明，手术前或手术中抗 VEGF 药物治疗可降低手术后玻璃体积血风险^[150]。两项研究表明，PPV 联合抗 VEGF 药物治疗相对于单纯 PPV 治疗，其 1 年后 BCVA 较基线 BCVA 平均增加 5.15 个字母 (95% CI -0.19~10.48，证据质量中等)^[151-152]。8 项研究分析发现，PPV 联合抗 VEGF 药物治疗相对于单纯 PPV 治疗，手术时长平均缩短了 21.11 min (95% CI -25.99~-16.23，证据质量高)^[152-159]。

推荐意见 5：针对达到手术指征的 PDR 患者，相较于单纯 PPV 治疗，有条件推荐 PPV 联合抗 VEGF 药物治疗（弱推荐，低证据质量）。

推荐意见5说明：对于达到手术指征的PDR患者，PPV联合抗VEGF药物可带来手术后视力改善的中等收益^[148-159]。但在实施中需注意联合抗VEGF药物的用药人群与时机，抗VEGF药物的适应证人群为手术中、手术后存在出血风险的高危PDR患者，并注意手术前抗VEGF药物治疗有增加组织纤维化加重牵拉性视网膜脱离发展的可能。从经济学角度考虑，联合治疗会带来一定程度的花费增加，有条件推荐PPV联合抗VEGF药物治疗。

4.2 DME

DME作为DR的严重并发症，对视力威胁极大。DME常用治疗方法包括玻璃体腔注射抗VEGF药物、激光光凝以及激素治疗等。系列经典研究证明，抗VEGF药物在改善CI-DME患者视力方面优于单纯激光光凝治疗，成为一线治疗方案^[132, 160-164]。

1、抗VEGF药物治疗

VEGF在DME的病理发展过程中参与了BRB破坏，引起血管渗漏、血管增生，是DME发病机制中的重要因素。而抗VEGF药物能有效抑制NVE形成，减轻血管渗漏，改善患者视力，因而已成为DME的一线治疗方法。目前我国眼内应用抗VEGF药物主要为单克隆抗体类雷珠单抗以及融合蛋白类的康柏西普和阿柏西普。

(1) 雷珠单抗

雷珠单抗是一种重组人源化的单克隆抗体Fab片段，可靶向VEGF-A的所有亚型。雷珠单抗是国家药品监督管理局（NMPA）批准的第一种眼内注射液，并于2018年11月在我国被批准用于DME治疗。

一项为期12个月的随机、双盲、多中心Ⅲ期临床研究（RESTORE）结果显示，单纯雷珠单抗连续3次（每一个月1次）+按需给药（PRN）（雷珠单抗组）、雷珠单抗联合激光治疗（联合组）与单纯激光治疗（激光组）DME，患者视力提高超过15个字母者各占22.6%、22.9%和8.2%；各组平均视力分别提高6.1、5.9、0.8个字母^[165]。这表明，雷珠单抗的单药治疗或联合激光治疗优于单独使用激光治疗，并且联合组注射次数更少。在后续的RESTORE扩展研究中，所有患者均接受0.5 mg雷珠单抗PRN治疗到36个月，结果显示各组视力分别提高8.0、6.7、6.0个字母；激光组在后续2~3年改用雷珠单抗PRN治疗后，视力提高与雷珠单抗组相似但提高速度较为缓慢稳定，提示早期应用雷珠单抗可避免视力严重丧失的风险，即便治疗较晚，视力长期预后仍将受益^[160]。雷珠单抗治疗CSME的为期2年的随机、双盲、多中心Ⅲ期临床研究（RISE和RIDE）对比了雷珠单抗的两种注射给药剂量（0.3 mg

和0.5 mg）与假注射组治疗DME的效果，雷珠单抗治疗比假注射组能更好地促进视力恢复，在两组单用雷珠单抗组中平均视力提高10.9~12.5个字母，两种给药剂量无明显差异；而对应的假注射组则提高2.6、2.3个字母；单用雷珠单抗组有33.6%~45.7%的患者视力提高超过15个字母，而假注射组的比例则为12.3%和18.1%^[5, 166]。另一项有我国国人参与的雷珠单抗治疗DME的多中心、随机、双盲对照研究（REVEAL），根据3年治疗结果报告显示，12个月坚持治疗可获得5.9个字母的视力改善，其中18.8%的患者视力改善可达15个字母以上，优于激光治疗组^[161]。

(2) 康柏西普

康柏西普是我国自主研发的融合蛋白类抗VEGF药物，由VEGF受体（VEGFR）1中的第2个免疫球蛋白（Ig）样结构域和VEGFR2中的第3、4个Ig样结构域，与人IgG Fc片段经过融合而成，于2019年5月被批准用于治疗DME，其解离率更低，半衰期长，延长其在眼内的作用时间，能通过拮抗VEGFR信号传导，抑制新生血管生长，有作用时间长、亲和力高及多靶点等优点^[167-168]。

在已开展的各项临床研究中，为期12个月的多中心、随机、双盲、平行对照Ⅲ期临床试验（SAILING）以及12个月的延展研究，为康柏西普治疗DME的长期有效性和安全性提供了证据^[164]。SAILING研究结果显示，康柏西普组第12个月BCVA较基线提高（8.2±9.5）个字母，有显著改善（ $P<0.001$ ）；而在激光组中没有观察到改善（ $P=0.810$ ）。康柏西普组第12个月BCVA较基线提高≥15个字母者占比25%，激光组为14.9%^[164]。该结果确切肯定了康柏西普治疗DME优于激光治疗的疗效。此后为期12个月的延展研究中，激光组患者改为康柏西普PRN治疗方案后，第二年的所有时间点视力均有显著改善，并且在24个月时BCVA水平与康柏西普组患者相似^[164]。而关于康柏西普最新真实世界研究数据显示，对于弥漫性DME患者，康柏西普3+PRN治疗2年研究结果显示，患者BCVA平均提升（11.0±2.9）个字母，44.1%的患者视力提高至少15个字母，CRT下降（245.0±225.7）μm，24个月注射次数仅为10.6次^[169]。多项临床研究和真实世界数据结果显示，康柏西普治疗DME可显著改善患者CRT和BCVA^[170-172]。

(3) 阿柏西普

阿柏西普是一种重组型VEGF和胎盘生长因子的抑制剂，包含人VEGFR的第2个Ig结构域、人VEGFR2的第3个Ig结构域和人IgG1的Fc区，是我国首个获

NMPA批准用于治疗DME的抗VEGF药物(2018年2月)。

两项设计相似的随机、双盲、对照Ⅲ期临床研究(VIVID和VISTA)证实了阿柏西普治疗CI-DME的有效性和安全性^[132]。研究在5个月初始负荷剂量后,接受每4周或每8周给予阿柏西普2 mg(2q4和2q8)治疗。在VIVID研究中,阿柏西普组随访52周平均视力获益10.5~10.7个字母,而单纯激光组仅提高1.2个字母;在VISTA研究中,阿柏西普组平均视力获益10.7~12.5个字母,单纯激光组仅提高0.2个字母。在VIVID研究中,阿柏西普组(2q4和2q8)和单纯激光组视力提高15个字母及以上的患者比例分别为32.4%、33.3%和9.1%;在VISTA研究中,阿柏西普组(2q4和2q8)和单纯激光组视力提高15个字母及以上的患者比例分别为41.6%、31.1%和7.8%。随访100周后的结果也显示,阿柏西普比单纯激光治疗可更有效提高视力。联合研究显示,每4周注射方案在52周后平均视力获益11.6个字母,100周后保持稳定在10.7个字母;每8周注射方案在52周后视力同样增加了10.7个字母,在100周后保持稳定在10.3个字母^[5, 132, 162]。这表明,使用间隔8周给药方案可以在实现相似的视力改善效果的同时,减少注射次数。一项来自英国Moorfield中心的回顾性真实世界研究验证了阿柏西普治疗CI-DME的有效性。受试眼在接受5个月初始负荷剂量治疗后,改用PRN方案,治疗12个月后视力平均提升9.9个字母,33%的患者视力提升至少15个字母,CRT下降128 μm,黄斑体积减小1.08 mm³;12个月内,平均注射次数为6.92次,30%的受试眼在负荷剂量治疗后无需再接受注射治疗^[173]。这表明,阿柏西普治疗DME在真实世界中可以获得良好的疗效。

推荐意见6:抗VEGF药物是中心视力下降CI-DME患者的一线治疗方法,单抗类或融合蛋白类抗VEGF药物均可有效治疗CI-DME。对于非中心凹的血管瘤(血管囊)引起的DME可以考虑局部激光光凝,严重者可考虑激光光凝和抗VEGF药物的组合治疗。

推荐意见6说明:DRCR.Net Protocol T研究对比不同抗VEGF药物治疗(1.25 mg贝伐单抗、0.3 mg雷珠单抗和2 mg阿柏西普)基线BCVA较差(20/50~20/320)和基线BCVA较好(20/32~20/40)的CI-DME患者的疗效。研究结果显示,对于基线视力较好的DME患者,无论是1年还是2年的结果,三种抗VEGF药物的疗效无明显差异;对于基线视力较差的DME患者,第1年阿柏西普组、雷珠单抗组和贝伐单抗组患者视力分别提升了18.9、14.2和11.8个字母;第2年三组患者分别提升了18.1、16.1和13.3个字母,阿柏西普组的视力获益在第

1年内优于雷珠单抗组($P=0.003$)及贝伐单抗组($P<0.001$),第2年阿柏西普组及雷珠单抗组疗效无差别($P=0.18$),但均优于贝伐单抗组($P=0.02$)^[128, 174]。DRCR.net Protocol V研究首次针对视力较好的CI-DME患者(基线BCVA为20/25及以上)进行最佳治疗方案的探索,共有702例CI-DME患者随机进入每月注射阿柏西普2.0 mg组(阿柏西普组, $n=226$),局灶/格栅激光光凝组(激光组, $n=240$)和观察组($n=236$)。如果在随访中,激光组或观察组的患眼视力较基线下降10个字母以上,或连续2次随访中视力均较基线下降5~9个字母,则补充注射阿柏西普。第2年,阿柏西普组、激光组和观察组中视力下降5个字母以上的患者比例分别为16%、17%和19%,差异无统计学意义;三组中视力在20/20以上的患者比例分别为77%、71%和66%,仅观察组和阿柏西普组差异存在统计学意义($P=0.03$)^[175]。因此,对于视力较好(视力为20/25及以上)的CI-DME患者,较为合理的策略是随访观察,仅当视力出现下降时才进行治疗。

(4) 药物选择

目前证据中并未发现融合蛋白类与单抗类抗VEGF药物在收益、风险上存在明显差异^[128, 174-177]。因此,药物的选择需要考虑患者个体情况进行临床治疗选择。对于视力较好的CI-DME患者,治疗的合理策略是选择随访观察,但是在实际临床工作中,还需要结合患者的全身情况,如糖尿病病程、血糖控制情况、年龄、对视功能的需求、经济情况等等,选择个性化的治疗方案。

推荐意见7:针对抗VEGF药物治疗应答不良或无应答的DME患者,继续维持原抗VEGF药物治疗还是转换其他抗VEGF药物,暂不形成推荐意见。

推荐意见7说明:尽管大多数DME患者在接受抗VEGF药物治疗后情况有所改善,但仍有一部分患者治疗后仍可能存在持续性黄斑水肿。DRCR.net定义持续性黄斑水肿为:在24周内至少接受4次治疗,且随访中OCT测得中央区厚度持续超过250 μm^[178]。一项对DRCR.net Protocol I研究的事后分析报告显示,在每月进行雷珠单抗治疗3年后,难治性DME的患病率约为40%^[178]。来自RIDE/RISE试验的综合数据发现,23%接受雷珠单抗治疗者在研究期结束时有持续性黄斑水肿^[179]。一项纳入了24项研究的荟萃分析发现,对于抗VEGF药物治疗应答不良或无应答的DME患者,在更换抗VEGF药物后可能会对解剖结构有所改善,但是对视力改善不明显^[180]。并且,目前大部分是回顾性研究,或者缺乏维持原抗VEGF药物治疗的对照组,在没有随机

对照的情况下,无法确定因果关系^[180-182]。因此,针对抗VEGF药物治疗应答不良或无应答的DME患者(难治性DME),是继续维持原抗VEGF药物治疗还是推荐转换其他抗VEGF药物,暂不形成推荐意见,未来仍需要更高质量的RCT阐明转换抗VEGF药物对于难治性DME的潜在作用。

(5) 治疗方案的选择

规范的抗VEGF药物治疗对患者的预后十分重要。目前临床上所采用的抗VEGF药物治疗方案并不一致,针对DME的抗VEGF药物治疗方案主要包括:起始负荷治疗后定期给药,包括每4周给药1次(Q4W)和每8周给药1次(Q8W);PRN和治疗并延长给药(T&E)。PRN方案:在疾病再次出现活动性时给予抗VEGF药物治疗;而疾病无活动性时,则采取每月随访观察方案。T&E方案:每次随访时均给予抗VEGF药物治疗,根据疾病活动性决定抗VEGF药物治疗的间隔;如果疾病无活动性,则延长注射间隔(2周或4周);如果疾病出现活动性,则缩短注射间隔。

RESTORE和REVEAL研究提出雷珠单抗3+PRN方案^[161, 183];VIVID研究和VISTA研究则采用阿柏西普5+Q8W方案;DRCR.net Protocol I^[163]和Protocol T^[184]研究采用的方案为4~5+PRN,推荐对DME患者采取4~5个月加载剂量的强化治疗,一旦患者视力恢复到85个字母及以上和CRT降低至250 μm以下,则进入PRN的随诊期;如果病情没有进一步改善,则继续维持治疗。病情改善、恶化和稳定根据以下标准来判断:改善:视力提高≥5个字母和(或)CRT降低≥10%;恶化:视力下降≥5个字母和(或)CRT上升≥10%;在连续2次接受注射之后,视力和CRT都没有改善或者恶化属于病情稳定,一旦达到稳定状态,时间间隔就会延长。Bressler等^[179]研究发现,每月注射抗VEGF药物1次,连续注射6次后58.5%~68.4%的DME患者水肿消除,并且在残存水肿的患者中,水肿处于相对稳定的状态,或随着时间的延长,水肿减轻,视力仍有改善。因此认为,对DME患者采取起始4~5针的强化负荷治疗对控制、稳定病情非常重要。

RETAIN研究是第1个比较3+T&E与3+PRN方案的研究,2年结果显示,雷珠单抗T&E方案的视力结果不劣于PRN方案,接受T&E方案治疗的患者视力提升6.5个字母,而接受PRN方案治疗的患者视力提升8.1个字母;并且,T&E方案可减少46%的随访次数,但注射次数(12.8次)略多于PRN方案(10.7次)^[185]。

康柏西普治疗DME的方案考虑先行每月1次、连续3~5个月的初始治疗,5+PRN与3+PRN方案治疗

DME均具有较好的疗效,两种方案全年注射次数相当;5+PRN、3+PRN方案在PRN阶段,患者视力稳定的比例分别为88.2%、73.8%^[186]。

VIVID和VISTA研究表明,与阿柏西普2q4方案比较,阿柏西普2q8方案可以在获得相似视力获益的同时,减少注射次数^[132]。在Protocol T研究中,使用2 mg阿柏西普 PRN方案可在1年时获得13.3个字母的增益^[128];而在VIVID和VISTA研究中,采取5个月负荷治疗后每2个月使用2 mg阿柏西普,获得了10.7个字母的增益^[132]。这为阿柏西普治疗DME方案留下了一个开放的选择。

推荐意见8:针对中心视力下降的CI-DME患者,抗VEGF药物的早期、强化负荷治疗非常重要;而维持期采用定期给药、PRN还是T&E方案,尚未统一,暂不形成推荐意见。

推荐意见8说明:一项荟萃分析系统地将T&E、定期给药和PRN方案进行了比较,发现在12个月和24个月时,T&E与定期给药或PRN方案无论在视力改善程度和解剖学结构维持上都表现相似;关于注射次数,在12个月时,T&E与定期给药方案之间没有显著差异,但PRN方案在12个月时的注射次数更少(平均减少2.33次)^[187]。

多项DME重要的Ⅲ期RCT发现,定期给药方案在视力和解剖结构改善方面都显示了明显的效果^[132, 166]。然而定期给药方案(尤其是每月给药)对患者、医生和医疗保健系统来说都存在一定负担^[188]。为了优化临床结果,T&E、PRN方案在一定程度上减轻了DME管理的负担和成本。PRN方案可减少注射次数,但需要基于疾病活动性决定是否治疗,需要频繁的监测随访。而T&E方案是一种个体化的治疗方法,患者在每次计划就诊时接受治疗,并根据每次疾病活动性调整治疗之间的间隔。

在临床实际工作中,针对中心视力下降的CI-DME患者,抗VEGF药物建议做到早期、强化负荷治疗,采取5~6次的初始治疗方案;而维持期的治疗方案,需注重对患者病情的评估并考虑患者个体情况来进行临床治疗方案的选择,从而保证患者获得更大治疗获益。在治疗过程中也应注意关注患者心理关怀,使患者有合理的心理预期。

2、激素治疗

多种炎症因子参与DME的发生发展,病理过程包括白细胞在视网膜毛细血管表面产生活性氧以及炎症因子,增加血管通透性以及BRB的分解^[189-190]。皮质类固醇可通过多种机制产生抗炎作用,帮助修复视网膜屏障并减少渗出^[191-192]。目前用于玻璃体腔内注射的激

素类药物包括：地塞米松玻璃体内植入剂（Ozurdex）以及曲安奈德（TA），后者为超适应证使用。

Ozurdex 是一种生物可降解的眼科新药，通过长期缓慢释放地塞米松来抑制炎症，于 2021 年 8 月在我国被批准用于治疗成年 DME 患者。植入剂在 ≤ 6 个月的时间内将皮质类固醇释放到玻璃体中^[193]，与传统玻璃体腔注射 TA 比较，拥有更长效、更稳定的抗炎效果，同时减少了眼内频繁注药的不良反应。一项评估 Ozurdex 治疗 DME 疗效的 III 期多中心随机对照研究共纳入来自 22 个国家的 1 048 例 DME 患者，参与者随机接受 Ozurdex 0.70、0.35 mg 治疗或假注射治疗。结果显示，3 年末，Ozurdex 0.70、0.35 mg 组及假注射组视力提高 15 个字母以上的患者比例分别为 22.2%、18.4%、12.0%，眼压增加 ≥ 10 mm Hg（1 mm Hg=0.133 kPa）的患者比例分别为 27.7%、24.8%、3.7%，且 3 年平均注药 4.1、4.4、3.3 次^[194]。另一项在亚太地区开展的 III 期多中心随机对照研究共纳入 284 例 DME 患者，参与者随机接受 Ozurdex 0.70 mg 每 5 个月注射 1 次治疗（Ozurdex 组）和激光每 3 个月按需治疗（激光组）；结果显示，12 个月时，Ozurdex 组 BCVA 较基线提高值（4.3 个字母）显著高于激光组（1.4 个字母）（ $P=0.001$ ），两组 CRT 较基线分别降低 209.5、120.3 μm （ $P<0.001$ ）^[195]。一项为期 12 个月的随机、多中心、双盲的 III 期临床试验显示，在 9 个月的随访期内，Ozurdex 联合激光组治疗后视力改善 ≥ 10 个字母的患者占比始终高于单纯激光组；Ozurdex 联合激光组眼压升高的患者比例较单纯激光组更高，分别有 15.9% 和 1.6% 的患者需要使用降眼压药物治疗，但均无需手术介入。并且 Ozurdex 联合激光组（22.2%）与单纯激光组（9.5%）相比，白内障相关不良事件在有晶状体患者中更为常见^[196]。

2008 年 DRCR.net 发表了一项多中心随机临床试验，该研究将 693 例 DME 患者 840 只眼随机分为 3 个治疗组：局部/格栅光凝治疗组、玻璃体腔注射 TA 1 mg 组、玻璃体腔注射 TA 4 mg 组，每 4 个月重复治疗 1 次^[197-198]。激光组、TA 1 mg 组、TA 4 mg 组视力 ≥ 15 个字母的患者占比，4 个月时分别为 7%、5%、12%，1 年时分别为 14%、10%、12%，2 年时分别为 20%、15%、16%。4 个月时，TA 4 mg 组的平均 BCVA 优于激光组或 TA 1 mg 组；1 年时，3 组视力改善无差异；2 年时，激光组的平均 BCVA 优于 2 个 TA 组。此时，TA 组中的大多数患者已经发展为白内障，但差异不能仅仅归因于白内障；第 2 年年底，TA 1 mg 组 23% 的患眼进行了白内障手术，而激光组只有 13% 的患眼进行了白内障手术。与 TA 1 mg 组（20%）或激光组（10%）相比，TA 4 mg 组（40%）

有更多患眼出现与高眼压相关的不良事件，最终确定局部/格栅光凝治疗比 TA 对控制 DME 更有效^[197-198]。2010 年 DRCR.net 发布了一项为期 5 年的独立、多中心、随机、对照临床试验，在 1 年时，TA 联合激光组 BCVA 较基线提升 4 个字母，而单纯激光组 BCVA 较基线增加 3 个字母，雷珠单抗联合激光组 BCVA 较基线增加 9 个字母^[163]。对于接受玻璃体腔注射 TA 联合激光治疗的人工晶状体（IOL）眼 DME 患者，BCVA 增益与接受雷珠单抗治疗的 IOL 眼相当，并且优于仅接受激光治疗的 IOL 眼。激光光凝对视力的改善程度与玻璃体腔注射雷珠单抗相当。雷珠单抗联合激光组有 3 只眼（0.8%）出现注射相关眼内炎，而 TA 联合激光组眼内压升高和白内障手术更为常见^[163]。

推荐意见 9：针对抗 VEGF 药物治疗应答不良或无应答的 DME 患者，相较于继续抗 VEGF 药物治疗，有条件推荐更换眼内注射激素治疗（弱推荐，低证据质量）。对于 IOL 眼或具有全身心血管病高危因素的 DME 患者，可考虑一线使用眼内注射激素治疗。

推荐意见 9 说明：激素治疗在 DME 患者的治疗中占据重要地位，但主要作为第二选择。IOL 眼或计划接受白内障手术眼、PPV 眼，以及近期有重大心脑血管事件的患者，激素可以考虑作为一线治疗方法。目前证据显示更换眼内激素在视力获益、水肿改善和注射次数上有一定获益^[199-201]。对于抗 VEGF 药物治疗应答不良或无应答的 DME 患者，或定期给药治疗期间患者依从性不高，相较于继续抗 VEGF 药物治疗，有条件推荐更换眼内注射激素治疗（弱推荐，低证据质量）^[202-204]。但激素药物本身也存在一定的风险，主要副作用包括眼压升高和白内障。玻璃体腔应用激素治疗应注意监测眼压，发现眼压升高给予降眼压药物，一次注药后一般 8 个月时大部分患者眼压可恢复，对于眼压升高药物不能控制者可进行选择性小梁激光成型手术或其他青光眼手术。

3、激光治疗

在抗 VEGF 药物治疗出现之前，激光光凝一直是治疗 DME 的标准方法。激光治疗能封闭无灌注区，减少 VEGF 表达，从而改善黄斑区微循环，抑制毛细血管的渗漏，减少水肿和渗出，最终达到治疗 DME 的目的^[5]。激光光凝可以稳定患者视力，并将中度视力损失的几率由 24% 降低到 12%，但是改善视力的效果不理想。

DME 的激光治疗可分为：（1）局灶光凝：主要用于治疗合并硬性渗出的毛细血管囊（毛细血管瘤）。

（2）传统格栅样光凝：主要用于治疗视网膜无灌注区、IRMA 和弥漫渗漏的毛细血管床，但晚期可能出现

激光斑融合、增生导致视野缩小、视力下降等并发症。(3) 改良格栅样光凝: 在传统格栅样光凝的基础上降低了激光强度, 使光斑更弱、直径更小 ($50\ \mu\text{m}$), 且治疗范围仅为水肿区内的无灌注区域以及渗漏的微血管囊, 减少了传统格栅样光凝的并发症。早在 1985 年, ETDRS 即明确了局灶激光治疗可以降低 CSME 所造成的中度视力下降。2007 年, DRCR.net 对局部光凝进行改良, 采用 $50\ \mu\text{m}$ 直径的光斑替代原 ETDRS 研究的 $50\sim 200\ \mu\text{m}$ 光斑, 同时降低能量, 对视网膜增厚区内的微血管囊样扩张进行直接光凝 (改良 EDTRS 组); 另一组行全黄斑区弥漫格栅样光凝 (轻微黄斑格栅组)。12 个月结果显示, 改良 EDTRS 组 23% 的患者黄斑厚度恢复正常, 轻微黄斑格栅组 17% 的患者黄斑厚度恢复正常; 改良 EDTRS 组有 7% 的患者视力改善在 15 个字母以上, 轻微黄斑格栅组为 5%。改良 ETDRS 组显示了更好的消除黄斑水肿和改善视力的趋势^[205]。(4) 阈值下微脉冲激光: 直接作用于 RPE, 通过激活 RPE 细胞或者仅对视网膜造成亚临床损害而发挥光化学效应达到治疗效果。阈值下微脉冲激光的单脉冲脉宽仅有普通连续波激光的 1%, 因而负载时间短、热效率低, 采用 5% 占空比, 曝光时间 200 ms 后眼底无可见激光斑反应, 安全性好, 可对黄斑中心凹进行治疗。与可形成激光斑、会对视网膜造成损伤的传统局灶激光和格栅样激光不同, 阈值下微脉冲激光在使微血管栓塞、收缩、硬化的同时可以改变视网膜内外屏障的通透性, 从而在不造成激光瘢痕损伤的前提下, 达到治疗黄斑水肿的目的^[206-207]。然而, 阈值下微脉冲激光的局限性在于仅适用于 $\text{CRT} < 400\ \mu\text{m}$ 的 DME。2 项研究报道了阈值下微脉冲激光相较于抗 VEGF 药物治疗 DME 的疗效^[208-209]。结果显示, 两组患者 1 年内 BCVA 较基线变化值无差异 (平均 0.51 个字母, $95\%CI -2.53\sim 3.55$, 证据质量极低); 两组患者 2 年内 CRT 较基线变化值也无差异 (平均降低 $32\ \mu\text{m}$, $95\%CI -67.99\sim 3.99$, 证据质量极低)。3 项研究报道了阈值下微脉冲激光联合抗 VEGF 药物治疗相较于单纯抗 VEGF 药物治疗 DME 的疗效^[210-212]。结果显示, 阈值下微脉冲激光联合抗 VEGF 药物治疗的患者 1 年内 BCVA 较基线提高字母数比单纯抗 VEGF 药物治疗能多提升 3.19 个字母 ($95\%CI 0.54\sim 5.84$, 证据质量中等); 而 1 年半内治疗次数能多减少 3.2 次 ($95\%CI -3.79\sim -2.61$, 证据质量中等)。

推荐意见 10: 针对 DME 患者, 相较于抗 VEGF 药物治疗, 有条件推荐阈值下微脉冲激光联合抗 VEGF 药物治疗 (弱推荐, 低证据质量)。

推荐意见 10 说明: 以上研究结果显示, 阈值下微

脉冲激光对 DME 的治疗效果并不优于抗 VEGF 药物治疗, 因此抗 VEGF 药物治疗仍然是 DME 的一线治疗方案。且阈值下微脉冲激光对不同严重程度 DME 患者治疗效果不同, 在 $\text{CRT} < 400\ \mu\text{m}$ 的 DME 患者中效果更为显著; 在 $\text{CRT} > 400\ \mu\text{m}$ 的患者中, 微脉冲需要更长的起效时间, 因此建议阈值下微脉冲激光可用于 $\text{CRT} < 400\ \mu\text{m}$ 的轻度 DME 患者。而对于 DME 较为严重的患者, 出于药物经济学考量, 在技术条件允许的情况下, 抗 VEGF 药物治疗联合阈值下微脉冲激光可以减少注射次数, 降低花费, 可能带来一定的获益 (弱推荐, 极低证据质量)。

在抗 VEGF 药物治疗的关键临床研究中不包含 NCI-DME, 因此目前缺乏抗 VEGF 药物治疗对 NCI-DME 的研究证据支持, 而局灶/格栅样光凝治疗对 NCI-DME 能持续在预防中度视力损伤上发挥重要作用, 因此 2019 年美国 DR 指南仍然建议使用改良 ETDRS 格栅样光凝治疗 NCI-DME。经济困难偏远地区的 CI-DME 患者仍可以选择激光为一线治疗, 但是效果劣于抗 VEGF 药物治疗。

在抗 VEGF 药物时代, 抗 VEGF 药物已然成为治疗 DME 的一线治疗选择, 大量临床研究证实抗 VEGF 药物治疗对 CI-DME 的疗效均优于单纯激光治疗, 激素可作为二线治疗和联合治疗。激光 (改良激光或者阈值下微脉冲激光) 可用于 CSME 治疗。

4、PPV 治疗

对于因玻璃体视网膜交界面异常引起的 DME, 通过 PPV 解除玻璃体界面的牵拉, 是有效缓解黄斑水肿的一种手术方法。对于非手术治疗效果不佳的持续 DME 患者, PPV 联合内界膜剥除能有效改善黄斑水肿^[178]。DRCR.net Portocol D 研究对 87 例伴有玻璃体视网膜牵引的 DME 患者进行 PPV, 手术中 61% 的患者剥除前膜, 54% 的患者剥除内界膜, 40% 的患者进行了 PRP, 64% 的患者手术完毕给予玻璃体腔注射激素治疗。手术后 6 个月, 43% 的患者黄斑厚度下降到 $250\ \mu\text{m}$ 以下, 38% 的患者经 PPV 治疗后视力提升 ≥ 10 个字母, 但是也有 22% 的患者手术后视力下降 ≥ 10 个字母^[213]。目前针对 PPV 治疗 DME 的研究, 因纳入 DME 患者的异质性及不同 DR 分期、手术前是否抗 VEGF 药物治疗、是否联合内界膜剥除均可能对结果产生影响, 因此 DME 是否行早期 PPV 治疗仍存在一定的争议^[179-180]。对于初次 PPV 治疗的 DR 患者, 是否常规行内界膜剥除也尚不明确。

由于手术具有一定的风险, PPV 一般不作为 DME 的首选治疗方法, 只有经标准抗 VEGF 药物治疗或激素治疗后仍有水肿者方可考虑行 PPV, 无牵拉的持续

不吸收的黄斑水肿也可以考虑PPV，只是要考虑存在视力下降的风险。

5、合并白内障的DME患者的处置

糖尿病患者的主要眼部合并症之一为白内障。年龄相关性白内障在糖尿病患者中发病年龄会提前，患有DR是白内障发生的危险因素^[214-215]。因此在白内障手术前应该做好手术前评估，建议首先以控制眼底病变为前提，如果手术前眼底稳定的情况下可以考虑白内障手术。手术前已存在的黄斑水肿、DR严重程度和血糖水平都可影响手术后黄斑水肿的进展，且白内障手术可能造成房水内促炎因子和促血管生成因子过度表达，增加DR患者DME发病风险，促进DME发展。因此，白内障手术前存在DME应尽可能先控制DME，也可以考虑在白内障手术同时治疗黄斑水肿。一项纳入了42例伴有DME的白内障患者的研究，其中一组纳入21例白内障手术完毕时行玻璃体腔注射抗VEGF药物治疗的患者，另一组纳入21例单纯行白内障手术的患者，观察3个月内BCVA较基线的变化，结果显示两组患者手术后视力均有明显提升，但是白内障手术联合抗VEGF药物治疗相对于单纯接受白内障手术治疗组，3个月内视力提升更显著($P=0.034$)，联合治疗组有71.4%的患者手术后视力提高 >3 行，而单纯白内障手术组为38.1%^[216]。另一项研究纳入白内障合并DME患者44例52只眼，随机分为白内障超声乳化联合IOL植入手术(对照组)和白内障联合玻璃体腔注射TA组(TA组)，结果显示手术后1、3个月TA组CRT明显低于对照组($P=0.001$ 、 0.042)，手术后6个月时无明显差别^[217]。

推荐意见11：针对白内障合并DME的患者，相较于常规白内障手术，有条件推荐联合进行抗VEGF药物治疗或注射激素治疗(弱推荐，低证据质量)。

推荐意见11说明：目前证据显示了白内障联合抗VEGF药物治疗或注射激素治疗可带来中等收益^[216-219]。对于能窥见眼底的中度晶状体混浊，且眼底出现重度NPDR及以上的患者，应先对眼底病变进行评估，若同时伴有DME，可先行抗VEGF药物治疗，待眼底情况稳定后再考虑白内障手术，也可以考虑在白内障手术同时治疗DME；对于晶状体严重混浊无法观察眼底且眼底成像检查质量较差的患者，可先行白内障手术，手术后再对眼底进行评估治疗，若存在DME，可在手术前或手术中行抗VEGF药物治疗^[220]。激素对有晶状体眼有导致白内障的副作用，可考虑在白内障手术同时行玻璃体腔注射激素治疗黄斑水肿，如长效激素植入装置，但要注意眼压，手术后进行积极的随诊，对并发

症及时处理。在糖尿病患者眼底病变和白内障的治疗过程中，科学控制血糖贯穿其全过程，全身综合治疗是眼部疾病治疗的基础，需提醒患者在内科密切随访，合理控制血糖等全身情况。

形成指南意见的专家组成员

临床主席

许迅 上海交通大学医学院附属第一人民医院

黎晓新 厦门大学附属厦门眼科中心/北京大学人民医院眼科中心

核心专家(按照姓氏拼音排序)

陈有信 北京协和医院

戴虹 北京医院

刘堃 上海交通大学医学院附属第一人民医院

吕林 中山大学中山眼科中心

苏冠方 吉林大学第二医院眼科医院

孙晓东 上海交通大学医学院附属第一人民医院

唐罗生 中南大学湘雅二医院

王雨生 空军军医大学西京医院眼科/全军眼科研究所

魏文斌 北京同仁医院

徐格致 复旦大学附属耳鼻喉科医院

杨培增 重庆医科大学附属第一医院

赵明威 北京大学人民医院

赵培泉 上海交通大学医学院附属新华医院

讨论专家(按照姓氏拼音排序)

常青 复旦大学附属耳鼻喉科医院

陈蕾 中国医科大学附属第一医院

陈松 天津市眼科医院

陈伟奇 汕头大学·香港中文大学联合汕头国际眼科中心

陈晓隆 中国医科大学盛京医院

崔彦 山东大学齐鲁医院

方肖云 浙江大学附属第二医院

贺涛 武汉大学人民医院

姜春晖 复旦大学附属耳鼻喉科医院

蒋沁 南京医科大学眼科医院

柯根杰 安徽省立医院

李秋明 郑州大学第一附属医院

李甦雁 徐州市第一人民医院

李筱荣 天津医科大学眼科医院

李燕 昆明医科大学第一附属医院

梁建宏 北京大学人民医院

梁小玲 中山大学中山眼科中心

刘 静 中国中医科学院望京医院
刘庆淮 南京医科大学第一附属医院
刘铁城 中国人民解放军总医院
刘 武 北京同仁医院
刘晓玲 温州医科大学附属眼视光医院
刘 勇 陆军军医大学第一附属医院
刘早霞 吉林大学第二医院
柳 林 上海交通大学医学院附属仁济医院
陆 方 四川大学华西医院
马 翔 大连医科大学附属第一医院
曲进锋 北京大学人民医院
余海澄 北京同仁医院
沈丽君 浙江省人民医院
沈 玺 上海交通大学医学院附属瑞金医院
宋艳萍 中国人民解放军中部战区总医院
宋宗明 河南省立眼科医院
孙大卫 哈尔滨医科大学附属第二医院
孙旭芳 华中科技大学同济医学院附属同济医院
万光明 郑州大学第一附属医院
王 方 同济大学附属第十人民医院
王 鲜 贵州医科大学附属医院
王兴荣 山东中医药大学附属眼科医院
王艳玲 首都医科大学附属北京友谊医院
魏 勇 温州医科大学附属眼视光医院
文 峰 中山大学中山眼科中心
肖 云 中国人民解放军第四七四医院
徐国兴 福建医科大学第一临床医学院
徐海峰 山东省眼科研究所
俞素勤 上海交通大学医学院附属第一人民医院
喻晓兵 北京医院
于旭辉 哈尔滨医科大学附属第一医院
袁容娣 陆军军医大学第二附属医院
张 风 北京同仁医院
张国明 深圳市眼科医院
张红兵 西北大学第一附属医院（西安市第一医院）
张美霞 四川大学华西医院
张 明 四川大学华西医院
张少冲 深圳市眼科医院
张喜梅 山西省眼科医院
张新媛 北京同仁医院
张学东 重庆医科大学附属第一医院
赵博军 山东省立医院
周 琼 南昌大学第一附属医院
朱 丹 内蒙古医学院附属医院

方法学专家

夏 君 宁波诺丁汉GRADE中心 方法学联席主席

学术秘书组

刘 堃 上海交通大学医学院附属第一人民医院（组长，执笔人）

杨晓璐 上海交通大学医学院附属第一人民医院（执笔人）

沈胤忱 上海交通大学医学院附属第一人民医院（执笔人）

苏 莉 上海交通大学医学院附属第一人民医院（执笔人）

陈 翀 上海交通大学医学院附属第一人民医院（执笔人）

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 本指南制定严格按照世界卫生组织、中华医学会的指南制定规范，并参考指南研究与评价工具和国际实践指南报告标准，旨在为我国糖尿病视网膜病变的预防、筛查、转诊、干预、全身管理、患者教育等提供指导，不是在各种情况下都必须遵循的医疗标准，也不是为特殊个体提供的保健措施；本指南所包括的信息或资料的准确性、完整性、合法性、可靠性、可操作性不承担任何法律责任；本指南制定过程中严格遵循世界卫生组织指南制定利益冲突条例和指南伦理道德标准，全体参与成员均填写利益冲突声明表，经过评价与指南制定不存在直接利益冲突

5 参考文献

- [1] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J/OL]. Diabetes Res Clin Pract, 2022, 183: 109119[2021-12-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34879977/>. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
- [2] Tan GS, Cheung N, Simó R, et al. Diabetic macular oedema[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(2): 143-155. DOI: 10.1016/s2213-8587(16)30052-3.
- [3] Wong TY, Sun J, Kawasaki R, et al. Guidelines on diabetic eye care: The International Council of Ophthalmology recommendations for screening, follow-up, referral, and treatment based on resource settings[J]. Ophthalmology, 2018, 125(10): 1608-1622. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.04.007.
- [4] 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年)[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(11): 851-865. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2014.11.014. Fundus Disease Group, Ophthalmology Society of Chinese Medical Association. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of diabetic retinopathy (2014)[J]. Chin J Ophthalmol, 2014, 50(11): 851-865. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2014.11.014.
- [5] Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA)[J]. Ophthalmologica, 2017, 237(4): 185-222. DOI: 10.1159/000458539.
- [6] Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. Clinical practice guidelines we can trust[M]. Washington DC: The National Academies Press, 2011: 18.
- [7] 蒋朱明, 詹思延, 贾晓巍, 等. 制订/修订《临床诊疗指南》的基本方法及程序[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(4): 250-253. DOI: 10.

- 3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.04.004.
- Jiang ZM, Zhan SY, Jia XW, et al. Develop/revise the basic methods and procedures of the clinical treatment guidelines[J]. Natl Med J China, 2016, 96(4): 250-253. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.04.004](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.04.004).
- [8] Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: clinical practice guidelines[J/OL]. BMJ, 2016, 353: i2089[2016-06-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27365494/>. DOI: [10.1136/bmj.i2089](https://doi.org/10.1136/bmj.i2089).
 - [9] Higgins JPT, Savović J, Page MJ, et al. Assessing risk of bias in a randomized trial[M/OL]//Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. 6th ed. Cochrane, 2019. <http://www.training.cochrane.org/handbook>.
 - [10] Stang A. Critical evaluation of the newcastle-ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9): 603-605. DOI: [10.1007/s10654-010-9491-z](https://doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z).
 - [11] Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: introduction[J/OL]. BMJ, 2016, 353: i2016[2016-06-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27353417/>. DOI: [10.1136/bmj.i2016](https://doi.org/10.1136/bmj.i2016).
 - [12] Schünemann HJ, Mustafa R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health[J]. J Clin Epidemiol, 2016, 76: 89-98. DOI: [10.1016/j.jclinepi.2016.01.032](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.032).
 - [13] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2010年版)[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2012, 20(1): 81-117. DOI: [10.3969/j.issn.1672-7185.2012.04.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-7185.2012.04.001).
Diabetics Branch of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for the prevention and treatment of type 2 diabetes (2010 edition)[J]. Chinese Practical Journal of Rural Doctor, 2012, 20(1): 81-117. DOI: [10.3969/j.issn.1672-7185.2012.04.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-7185.2012.04.001).
 - [14] Sattar N, Gill JM. Type 2 diabetes in migrant south asians: mechanisms, mitigation, and management[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2015, 3(12): 1004-1016. DOI: [10.1016/s2213-8587\(15\)00326-5](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(15)00326-5).
 - [15] Leasher JL, Bourne RR, Flaxman SR, et al. Global estimates on the number of people blind or visually impaired by diabetic retinopathy: a meta-analysis from 1990 to 2010[J]. Diabetes Care, 2016, 39(9): 1643-1649. DOI: [10.2337/dc15-2171](https://doi.org/10.2337/dc15-2171).
 - [16] Werfalli M, Engel ME, Musekiwa A, et al. The prevalence of type 2 diabetes among older people in africa: a systematic review[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016, 4(1): 72-84. DOI: [10.1016/s2213-8587\(15\)00363-0](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(15)00363-0).
 - [17] Foundation ID. Diabetes: facts and figures[EB/OL](2017-12-01)[2023-01-10]. <http://www.Idf.Org/about-diabetes/facts-figures>.
 - [18] Pan XR, Yang WY, Li GW, et al. Prevalence of diabetes and its risk factors in china, 1994. National diabetes prevention and control cooperative group[J]. Diabetes Care, 1997, 20(11): 1664-1669. DOI: [10.2337/diacare.20.11.1664](https://doi.org/10.2337/diacare.20.11.1664).
 - [19] 李立明, 饶克勤, 孔灵芝, 等. 中国居民2002年营养与健康状况调查[J]. 中华流行病学杂志, 2005, 26(7): 478-484. DOI: [10.3760/j.issn.0254-6450.2005.07.004](https://doi.org/10.3760/j.issn.0254-6450.2005.07.004).
Li LM, Yao KQ, Kong LZ, et al. A description on the Chinese national nutrition and health survey in 2002[J]. Chin J Epidemiol, 2005, 26(7): 478-484. DOI: [10.3760/j.issn.0254-6450.2005.07.004](https://doi.org/10.3760/j.issn.0254-6450.2005.07.004).
 - [20] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090-1101. DOI: [10.1056/NEJMoa0908292](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908292).
 - [21] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-959. DOI: [10.1001/jama.2013.168118](https://doi.org/10.1001/jama.2013.168118).
 - [22] Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013[J]. JAMA, 2017, 317(24): 2515-2523. DOI: [10.1001/jama.2017.7596](https://doi.org/10.1001/jama.2017.7596).
 - [23] Wang L, Peng W, Zhao Z, et al. Prevalence and treatment of diabetes in China, 2013-2018[J]. JAMA, 2021, 326(24): 2498-2506. DOI: [10.1001/jama.2021.22208](https://doi.org/10.1001/jama.2021.22208).
 - [24] Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy[J]. Diabetes Care, 2012, 35(3): 556-564. DOI: [10.2337/dc11-1909](https://doi.org/10.2337/dc11-1909).
 - [25] Teo ZL, Tham YC, Yu M, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: systematic review and meta-analysis[J]. Ophthalmology, 2021, 128(11): 1580-1591. DOI: [10.1016/j.ophtha.2021.04.027](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.04.027).
 - [26] 邓宇轩, 叶雯青, 孙艳婷, 等. 中国糖尿病视网膜病变患病率的荟萃分析[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(48): 3846-3852. DOI: [10.3760/cma.j.cn112137-20200925-02720](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20200925-02720).
Deng YX, Ye WQ, Sun YT, et al. A meta-analysis of prevalence of diabetic retinopathy in China[J]. Natl Med J China, 2020, 100(48): 3846-3852. DOI: [10.3760/cma.j.cn112137-20200925-02720](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20200925-02720).
 - [27] Sachdeva MM. Retinal neurodegeneration in diabetes: an emerging concept in diabetic retinopathy[J]. Curr Diab Rep, 2021, 21(12): 65. DOI: [10.1007/s11892-021-01428-x](https://doi.org/10.1007/s11892-021-01428-x).
 - [28] Tonade D, Kern TS. Photoreceptor cells and RPE contribute to the development of diabetic retinopathy[J/OL]. Prog Retin Eye Res, 2021, 83: 100919[2020-11-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33188897/>. DOI: [10.1016/j.preteyeres.2020.100919](https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2020.100919).
 - [29] Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales[J]. Ophthalmology, 2003, 110(9): 1677-1682. DOI: [10.1016/s0161-6420\(03\)00475-5](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(03)00475-5).
 - [30] Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified airle house classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group[J]. Ophthalmology, 1991, 98(5 Suppl): S786-806.
 - [31] Singh RP, Elman MJ, Singh SK, et al. Advances in the treatment of diabetic retinopathy[J/OL]. J Diabetes Complications, 2019, 33(12): 107417[2019-08-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31669065/>. DOI: [10.1016/j.jdiacomp.2019.107417](https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2019.107417).
 - [32] Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group[J]. Arch Ophthalmol, 1985, 103(12): 1796-1806. DOI: [10.1001/archophth.1985.01050120030015](https://doi.org/10.1001/archophth.1985.01050120030015).
 - [33] Mitchell P. Development and progression of diabetic eye disease in newcastle (1977-1984): rates and risk factors[J]. Aust N Z J Ophthalmol, 1985, 13(1): 39-44. DOI: [10.1111/j.1442-9071.1985.tb00397.x](https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.1985.tb00397.x).
 - [34] Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy[J]. Arch Ophthalmol, 1994, 112(9): 1217-1228. DOI: [10.1001/archophth.1994.01090210105023](https://doi.org/10.1001/archophth.1994.01090210105023).
 - [35] UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group[J]. BMJ, 1998, 317(7160): 703-713. DOI: [10.1136/bmj.317.7160.703](https://doi.org/10.1136/bmj.317.7160.703).

- [36] Cohen O, Norymberg K, Neumann E, et al. Complication-free duration and the risk of development of retinopathy in elderly diabetic patients[J]. *Arch Intern Med*, 1998, 158(6): 641-644. DOI: [10.1001/archinte.158.6.641](#).
- [37] Wan Nazaimoon WM, Letchuman R, Noraini N, et al. Systolic hypertension and duration of diabetes mellitus are important determinants of retinopathy and microalbuminuria in young diabetics[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 1999, 46(3): 213-221. DOI: [10.1016/s0168-8227\(99\)00095-9](#).
- [38] Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes[J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(11): 1859-1868. DOI: [10.1016/j.ophtha.2008.08.023](#).
- [39] Voigt M, Schmidt S, Lehmann T, et al. Prevalence and progression rate of diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients in correlation with the duration of diabetes[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2018, 126(9): 570-576. DOI: [10.1055/s-0043-120570](#).
- [40] Xu J, Xu L, Wang YX, et al. Ten-year cumulative incidence of diabetic retinopathy. The Beijing Eye Study 2001/2011[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e111320[2014-10-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25347072/>. DOI: [10.1371/journal.pone.0111320](#).
- [41] The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial[J]. *Diabetes*, 1995, 44(8): 968-983.
- [42] Kumari N, Bhargava M, Nguyen DQ, et al. Six-year incidence and progression of diabetic retinopathy in indian adults: The Singapore Indian Eye Study[J]. *Br J Ophthalmol*, 2019, 103(12): 1732-1739. DOI: [10.1136/bjophthalmol-2018-313282](#).
- [43] Tam VH, Lam EP, Chu BC, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy in Hong Kong Chinese with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Complications*, 2009, 23(3): 185-193. DOI: [10.1016/j.jdiacomp.2008.03.001](#).
- [44] Varma R, Bressler NM, Doan QV, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic macular edema in the united states[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2014, 132(11): 1334-1340. DOI: [10.1001/jamaophthalmol.2014.2854](#).
- [45] Park CY, Park SE, Bae JC, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic retinopathy in Koreans with type II diabetes: baseline characteristics of seoul metropolitan city-diabetes prevention program (SMC-DPP) participants[J]. *Br J Ophthalmol*, 2012, 96(2): 151-155. DOI: [10.1136/bjo.2010.198275](#).
- [46] Klein R, Sharrett AR, Klein BE, et al. The association of atherosclerosis, vascular risk factors, and retinopathy in adults with diabetes: the atherosclerosis risk in communities study[J]. *Ophthalmology*, 2002, 109(7): 1225-1234. DOI: [10.1016/s0161-6420\(02\)01074-6](#).
- [47] van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, et al. Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: the hoorn study[J]. *Diabetes Care*, 2002, 25(8): 1320-1325. DOI: [10.2337/diacare.25.8.1320](#).
- [48] Lee JH, Kim YA, Lee Y, et al. Association between interarm blood pressure differences and diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes[J/OL]. *Diab Vasc Dis Res*, 2020, 17(7): 1479164120945910[2020-07-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32746630/>. DOI: [10.1177/1479164120945910](#).
- [49] Zhong Y, Yue S, Wu J, et al. Association of the serum total cholesterol to triglyceride ratio with diabetic retinopathy in chinese patients with type 2 diabetes: a community-based study[J]. *Diabetes Ther*, 2019, 10(2): 597-604. DOI: [10.1007/s13300-019-0579-5](#).
- [50] Idiculla J, Nithyanandam S, Joseph M, et al. Serum lipids and diabetic retinopathy: a cross-sectional study[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2012, 16(Suppl 2): S492-494. DOI: [10.4103/2230-8210.104142](#).
- [51] Azad N, Bahn GD, Emanuele NV, et al. Association of blood glucose control and lipids with diabetic retinopathy in the veterans affairs diabetes trial (VADT)[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(5): 816-822. DOI: [10.2337/dc15-1897](#).
- [52] Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D, et al. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the dcct/edic cohort[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(3): 910-918. DOI: [10.1167/iovs.02-0648](#).
- [53] Lopes-Virella MF, Baker NL, Hunt KJ, et al. High concentrations of age-LDL and oxidized LDL in circulating immune complexes are associated with progression of retinopathy in type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(6): 1333-1340. DOI: [10.2337/dc11-2040](#).
- [54] Shi R, Zhao L, Wang F, et al. Effects of lipid-lowering agents on diabetic retinopathy: a meta-analysis and systematic review[J]. *Int J Ophthalmol*, 2018, 11(2): 287-295. DOI: [10.18240/ijo.2018.02.18](#).
- [55] Kang EY, Chen TH, Garg SJ, et al. Association of statin therapy with prevention of vision-threatening diabetic retinopathy[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2019, 137(4): 363-371. DOI: [10.1001/jamaophthalmol.2018.6399](#).
- [56] Eliasson B. Cigarette smoking and diabetes[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2003, 45(5): 405-413. DOI: [10.1053/pcad.2003.00103](#).
- [57] Mühlhauser I, Bender R, Bott U, et al. Cigarette smoking and progression of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes[J]. *Diabet Med*, 1996, 13(6): 536-543. DOI: [10.1002/\(sici\)1096-9136\(199606\)13:6<536::Aid-dial110>3.0.Co;2-j](#).
- [58] Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ. Smoking as a modifiable risk factor for type 2 diabetes in middle-aged men[J]. *Diabetes Care*, 2001, 24(9): 1590-1595. DOI: [10.2337/diacare.24.9.1590](#).
- [59] Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis[J]. *Diabetologia*, 2001, 44(2): 156-163. DOI: [10.1007/s001250051594](#).
- [60] Li R, Zhang P, Barker LE, et al. Cost-effectiveness of interventions to prevent and control diabetes mellitus: a systematic review[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(8): 1872-1894. DOI: [10.2337/dc10-0843](#).
- [61] 李立新, 黎晓新, 胡雨桐, 等. 糖尿病视网膜病变与全身因素的相关分析[J]. *中华眼科杂志*, 1992, 28(4): 228-230.
Li LX, Li XX, Hu YT, et al. Correlation analysis between diabetic retinopathy and systemic factors[J]. *Chin J Ophthalmol*, 1992, 28(4): 228-230.
- [62] Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Navarro-Gil R, et al. Glomerular filtration rate and/or ratio of urine albumin to creatinine as markers for diabetic retinopathy: a ten-year follow-up study[J/OL]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 5637130[2018-02-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29682579/>. DOI: [10.1155/2018/5637130](#).
- [63] Klein BE, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy[J]. *Diabetes Care*, 1990, 13(1): 34-40. DOI: [10.2337/diacare.13.1.34](#).
- [64] Rosenbloom AL, Silverstein JH, Amemiya S, et al. Type 2 diabetes in children and adolescents[J]. *Pediatr Diabetes*, 2009, 10 Suppl 12: S17-32. DOI: [10.1111/j.1399-5448.2009.00584.x](#).
- [65] Imperatore G, Hanson RL, Pettitt DJ, et al. Sib-pair linkage analysis for susceptibility genes for microvascular complications among Pima Indians with type 2 diabetes. Pima Diabetes Genes Group[J]. *Diabetes*, 1998, 47(5): 821-830. DOI: [10.2337/diabetes.47.5.821](#).

- [66] Looker HC, Nelson RG, Chew E, et al. Genome-wide linkage analyses to identify loci for diabetic retinopathy[J]. *Diabetes*, 2007, 56(4): 1160-1166. DOI: [10.2337/db06-1299](#).
- [67] Hu C, Zhang R, Yu W, et al. CPVL/CHN2 genetic variant is associated with diabetic retinopathy in chinese type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes*, 2011, 60(11): 3085-3089. DOI: [10.2337/db11-0028](#).
- [68] Jin L, Wang T, Jiang S, et al. The association of a genetic variant in SCAF8-CNKR3 with diabetic kidney disease and diabetic retinopathy in a chinese population[J/OL]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 6542689[2017-03-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28401168/>. DOI: [10.1155/2017/6542689](#).
- [69] Peng D, Wang J, Zhang R, et al. Common variants in or near ZNRF1, COLEC12, SCYL1BP1 and API5 are associated with diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2015, 58(6): 1231-1238. DOI: [10.1007/s00125-015-3569-9](#).
- [70] Zhang J, Zhang M, Zhao H, et al. Identification of proliferative diabetic retinopathy-associated genes on the protein-protein interaction network by using heat diffusion algorithm[J/OL]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(10): 165794[2020-10-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32278010/>. DOI: [10.1016/j.bbdis.2020.165794](#).
- [71] Wang H, Li S, Wang C, et al. Plasma and vitreous metabolomics profiling of proliferative diabetic retinopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022, 63(2): 17. DOI: [10.1167/iov.63.2.17](#).
- [72] Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group[J]. *Ophthalmology*, 1995, 102(4): 647-661. DOI: [10.1016/s0161-6420\(95\)30973-6](#).
- [73] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group[J]. *Lancet*, 1998, 352(9131): 837-853. DOI: [10.1016/S0140-6736\(98\)07019-6](#).
- [74] ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group, Chew EY, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(3): 233-244. DOI: [10.1056/NEJMoa1001288](#).
- [75] Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Eye Study Group and the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Study Group. Persistent effects of intensive glycemic control on retinopathy in type 2 diabetes in the action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) follow-on study[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(7): 1089-1100. DOI: [10.2337/dc16-0024](#).
- [76] Aiello LP, DCCT/EDIC Research Group. Diabetic retinopathy and other ocular findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(1): 17-23. DOI: [10.2337/dc13-2251](#).
- [77] Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group, Lachin JM, White NH, et al. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC[J]. *Diabetes*, 2015, 64(2): 631-642. DOI: [10.2337/db14-0930](#).
- [78] Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(14): 977-986. DOI: [10.1056/nejm199309303291401](#).
- [79] Beulens JW, Patel A, Vingerling JR, et al. Effects of blood pressure lowering and intensive glucose control on the incidence and progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled trial[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(10): 2027-2036. DOI: [10.1007/s00125-009-1457-x](#).
- [80] Chew EY, Davis MD, Danis RP, et al. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(12): 2443-2451. DOI: [10.1016/j.ophtha.2014.07.019](#).
- [81] Giorgino F, Home PD, Tuomilehto J. Glucose control and vascular outcomes in type 2 diabetes: is the picture clear?[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(Suppl 2): S187-195. DOI: [10.2337/dcS15-3023](#).
- [82] Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24): 2545-2559. DOI: [10.1056/NEJMoa0802743](#).
- [83] ADVANCE Collaborative Group. ADVANCE-Action in Diabetes and Vascular Disease: patient recruitment and characteristics of the study population at baseline[J]. *Diabet Med*, 2005, 22(7): 882-888. DOI: [10.1111/j.1464-5491.2005.01596.x](#).
- [84] Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(2): 129-139. DOI: [10.1056/NEJMoa0808431](#).
- [85] 李淑婷, 王相宁, 吴强. 糖尿病视网膜病变筛查意义及操作指南[J]. *中华眼底病杂志*, 2019, 35(2): 200-206. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2019.02.019](#).
- Li ST, Wang XN, Wu Q. A review of guidelines for diabetic retinopathy screening[J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2019, 35(2): 200-206. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2019.02.019](#).
- [86] 中华医学会糖尿病学分会视网膜病变学组. 糖尿病相关眼病防治多学科中国专家共识(2021年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(11): 1026-1042. DOI: [10.3760/cma.j.cn115791-20211006-00534](#).
- Diabetic Retinopathy Group of Chinese Diabetes Society. Chinese multidisciplinary expert consensus on the prevention and treatment of diabetic eye disease (2021 edition)[J]. *Chin J Diabetes Mellitus*, 2021, 13(11): 1026-1042. DOI: [10.3760/cma.j.cn115791-20211006-00534](#).
- [87] Heath V. Diabetes: progression of diabetic retinopathy found to be a potential risk during pregnancy[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2010, 6(7): 354. DOI: [10.1038/nrendo.2010.73](#).
- [88] Shen HQ, Wang J, Niu T, et al. Dynamic versus static ultra-widefield fluorescein angiography in eyes with diabetic retinopathy: a pilot prospective cross-sectional study[J]. *Int J Ophthalmol*, 2021, 14(3): 409-415. DOI: [10.18240/ijo.2021.03.13](#).
- [89] 中华医学会眼科学分会眼底病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼底病专业委员会. 我国糖尿病视网膜病变筛查的图像采集及阅片指南(2017年)[J]. *中华眼科杂志*, 2017, 53(12): 890-896. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.12.003](#).
- Fundus Diseases Group of Ophthalmology Branch of Chinese Medical Association, fundus diseases Professional Committee of Ophthalmology Branch of Chinese Medical Doctor Association. Guidelines for image collection and screening for diabetic retinopathy in China (2017)[J]. *Chin J Ophthalmol*, 2017, 53(12): 890-896. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.12.003](#).
- [90] Aiello LP, Odia I, Glassman AR, et al. Comparison of early treatment diabetic retinopathy study standard 7-field imaging with ultrawide-field imaging for determining severity of diabetic

- retinopathy[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2019, 137(1): 65-73. DOI: [10.1001/jamaophthalmol.2018.4982](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.4982).
- [91] Silva PS, Cavallerano JD, Sun JK, et al. Peripheral lesions identified by mydriatic ultrawide field imaging: distribution and potential impact on diabetic retinopathy severity[J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(12): 2587-2595. DOI: [10.1016/j.ophtha.2013.05.004](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.05.004).
- [92] Silva PS, Cavallerano JD, Sun JK, et al. Nonmydriatic ultrawide field retinal imaging compared with dilated standard 7-field 35-mm photography and retinal specialist examination for evaluation of diabetic retinopathy[J]. *Am J Ophthalmol*, 2012, 154(3): 549-559. DOI: [10.1016/j.ajo.2012.03.019](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2012.03.019).
- [93] Rasmussen ML, Broe R, Frydkjaer-Olsen U, et al. Comparison between early treatment diabetic retinopathy study 7-field retinal photos and non-mydriatic, mydriatic and mydriatic steered widefield scanning laser ophthalmoscopy for assessment of diabetic retinopathy[J]. *J Diabetes Complications*, 2015, 29(1): 99-104. DOI: [10.1016/j.jdiacomp.2014.08.009](https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.08.009).
- [94] Kernt M, Hadi I, Pinter F, et al. Assessment of diabetic retinopathy using nonmydriatic ultra-widefield scanning laser ophthalmoscopy (Optomap) compared with ETDRS 7-field stereo photography[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(12): 2459-2463. DOI: [10.2337/dc12-0346](https://doi.org/10.2337/dc12-0346).
- [95] Price LD, Au S, Chong NV. Optomap ultrawide field imaging identifies additional retinal abnormalities in patients with diabetic retinopathy[J]. *Clin Ophthalmol*, 2015, 9: 527-531. DOI: [10.2147/oph.S79448](https://doi.org/10.2147/oph.S79448).
- [96] 史雪辉, 张丛, 魏文斌. 关注糖尿病黄斑水肿的光学相干断层扫描分型及相关影像特征[J]. *中华眼科医学杂志(电子版)*, 2021, 11(1): 1-7. DOI: [10.3877/cma.j.issn.2095-2007.2021.01.001](https://doi.org/10.3877/cma.j.issn.2095-2007.2021.01.001).
- Shi XH, Zhang C, Wei WB. Pay attention to OCT-based classification and features of diabetic macular edema[J]. *Chin J Ophthal Med (Electronic Edition)*, 2021, 11(1): 1-7. DOI: [10.3877/cma.j.issn.2095-2007.2021.01.001](https://doi.org/10.3877/cma.j.issn.2095-2007.2021.01.001).
- [97] Shen Y, Liu K, Xu X. Correlation between visual function and photoreceptor integrity in diabetic macular edema: spectral-domain optical coherence tomography[J]. *Curr Eye Res*, 2016, 41(3): 391-399. DOI: [10.3109/02713683.2015.1019003](https://doi.org/10.3109/02713683.2015.1019003).
- [98] Coughlin BA, Feenstra DJ, Mohr S. Müller cells and diabetic retinopathy[J]. *Vision Res*, 2017, 139: 93-100. DOI: [10.1016/j.visres.2017.03.013](https://doi.org/10.1016/j.visres.2017.03.013).
- [99] Gerendas BS, Prager S, Deak G, et al. Predictive imaging biomarkers relevant for functional and anatomical outcomes during ranibizumab therapy of diabetic macular oedema[J]. *Br J Ophthalmol*, 2018, 102(2): 195-203. DOI: [10.1136/bjophthalmol-2017-310483](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-310483).
- [100] Reznicek L, Cserhati S, Seidensticker F, et al. Functional and morphological changes in diabetic macular edema over the course of anti-vascular endothelial growth factor treatment[J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2013, 91(7): e529-536[2013-05-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23647578/>. DOI: [10.1111/aos.12153](https://doi.org/10.1111/aos.12153).
- [101] Karst SG, Lammer J, Mitsch C, et al. Detailed analysis of retinal morphology in patients with diabetic macular edema (DME) randomized to ranibizumab or triamcinolone treatment[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018, 256(1): 49-58. DOI: [10.1007/s00417-017-3828-1](https://doi.org/10.1007/s00417-017-3828-1).
- [102] Vujosevic S, Torresin T, Berton M, et al. Diabetic macular edema with and without subfoveal neuroretinal detachment: two different morphologic and functional entities[J]. *Am J Ophthalmol*, 2017, 181: 149-155. DOI: [10.1016/j.ajo.2017.06.026](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.06.026).
- [103] Sophie R, Lu N, Campochiaro PA. Predictors of functional and anatomic outcomes in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(7): 1395-1401. DOI: [10.1016/j.ophtha.2015.02.036](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.02.036).
- [104] Lammer J, Bolz M, Baumann B, et al. Detection and analysis of hard exudates by polarization-sensitive optical coherence tomography in patients with diabetic maculopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(3): 1564-1571. DOI: [10.1167/iov.13-13539](https://doi.org/10.1167/iov.13-13539).
- [105] 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[J]. *Retina*, 2017, 37(6): 1092-1103. DOI: [10.1097/iae.0000000000001304](https://doi.org/10.1097/iae.0000000000001304).
- [106] DDe Benedetto U, Sacconi R, Pierro L, et al. Optical coherence tomographic hyperreflective foci in early stages of diabetic retinopathy[J]. *Retina*, 2015, 35(3): 449-453. DOI: [10.1097/iae.0000000000000336](https://doi.org/10.1097/iae.0000000000000336).
- [107] Murakami T, Suzuma K, Uji A, et al. Association between characteristics of foveal cystoid spaces and short-term responsiveness to ranibizumab for diabetic macular edema[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2018, 62(3): 292-301. DOI: [10.1007/s10384-018-0575-8](https://doi.org/10.1007/s10384-018-0575-8).
- [108] 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[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(13): 5958-5967. DOI: [10.1167/iov.17-22725](https://doi.org/10.1167/iov.17-22725).
- [109] Kang JW, Chung H, Chan Kim H. Correlation of optical coherence tomographic hyperreflective foci with visual outcomes in different patterns of diabetic macular edema[J]. *Retina*, 2016, 36(9): 1630-1639. DOI: [10.1097/iae.0000000000000995](https://doi.org/10.1097/iae.0000000000000995).
- [110] Ashraf M, Souka A, Adelman R. Predicting outcomes to anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy in diabetic macular oedema: a review of the literature[J]. *Br J Ophthalmol*, 2016, 100(12): 1596-1604. DOI: [10.1136/bjophthalmol-2016-308388](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-308388).
- [111] Yeung L, Lima VC, Garcia P, et al. Correlation between spectral domain optical coherence tomography findings and fluorescein angiography patterns in diabetic macular edema[J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(6): 1158-1167. DOI: [10.1016/j.ophtha.2008.12.063](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.12.063).
- [112] Moein HR, Novais EA, Rebhun CB, et al. Optical coherence tomography angiography to detect macular capillary ischemia in patients with inner retinal changes after resolved diabetic macular edema[J]. *Retina*, 2018, 38(12): 2277-2284. DOI: [10.1097/iae.0000000000001902](https://doi.org/10.1097/iae.0000000000001902).
- [113] Nicholson L, Ramu J, Triantafylloulou I, et al. Diagnostic accuracy of disorganization of the retinal inner layers in detecting macular capillary non-perfusion in diabetic retinopathy[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2015, 43(8): 735-741. DOI: [10.1111/ceo.12557](https://doi.org/10.1111/ceo.12557).
- [114] Sun JK, Lin MM, Lammer J, et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2014, 132(11): 1309-1316. DOI: [10.1001/jamaophthalmol.2014.2350](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.2350).
- [115] Grewal DS, Hariprasad SM, Jaffe GJ. Role of disorganization of retinal inner layers as an optical coherence tomography biomarker in diabetic and uveitic macular edema[J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2017, 48(4): 282-288. DOI: [10.3928/23258160-20170329-02](https://doi.org/10.3928/23258160-20170329-02).
- [116] Santos AR, Costa M, Schwartz C, et al. Optical coherence tomography baseline predictors for initial best-corrected visual acuity response to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment in eyes with diabetic macular edema: The

- CHARTRES Study[J]. *Retina*, 2018, 38(6): 1110-1119. DOI: [10.1097/iae.0000000000001687](https://doi.org/10.1097/iae.0000000000001687).
- [117] Radwan SH, Soliman AZ, Tokarev J, et al. Association of disorganization of retinal inner layers with vision after resolution of center-involved diabetic macular edema[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2015, 133(7): 820-825. DOI: [10.1001/jamaophthalmol.2015.0972](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.0972).
- [118] de Carlo TE, Chin AT, Bonini Filho MA, et al. Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography[J]. *Retina*, 2015, 35(11): 2364-2370. DOI: [10.1097/iae.0000000000000882](https://doi.org/10.1097/iae.0000000000000882).
- [119] Carnevali A, Sacconi R, Corbelli E, et al. Optical coherence tomography angiography analysis of retinal vascular plexuses and choriocapillaris in patients with type 1 diabetes without diabetic retinopathy[J]. *Acta Diabetol*, 2017, 54(7): 695-702. DOI: [10.1007/s00592-017-0996-8](https://doi.org/10.1007/s00592-017-0996-8).
- [120] Hirano T, Hoshiyama K, Hirabayashi K, et al. Vitreoretinal interface slab in OCT angiography for detecting diabetic retinal neovascularization[J]. *Ophthalmol Retina*, 2020, 4(6): 588-594. DOI: [10.1016/j.oret.2020.01.004](https://doi.org/10.1016/j.oret.2020.01.004).
- [121] Arya M, Sorour O, Chaudhri J, et al. Distinguishing intraretinal microvascular abnormalities from retinal neovascularization using optical coherence tomography angiography[J]. *Retina*, 2020, 40(9): 1686-1695. DOI: [10.1097/iae.0000000000002671](https://doi.org/10.1097/iae.0000000000002671).
- [122] Sawada O, Ichiyama Y, Obata S, et al. Comparison between wide-angle oct angiography and ultra-wide field fluorescein angiography for detecting non-perfusion areas and retinal neovascularization in eyes with diabetic retinopathy[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018, 256(7): 1275-1280. DOI: [10.1007/s00417-018-3992-y](https://doi.org/10.1007/s00417-018-3992-y).
- [123] Hirano T, Kakiyama S, Toriyama Y, et al. Wide-field en face swept-source optical coherence tomography angiography using extended field imaging in diabetic retinopathy[J]. *Br J Ophthalmol*, 2018, 102(9): 1199-1203. DOI: [10.1136/bjophthalmol-2017-311358](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-311358).
- [124] Salz DA, de Carlo TE, Adhi M, et al. Select features of diabetic retinopathy on swept-source optical coherence tomographic angiography compared with fluorescein angiography and normal eyes[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2016, 134(6): 644-650. DOI: [10.1001/jamaophthalmol.2016.0600](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.0600).
- [125] Solomon SD, Chew E, Duh EJ, et al. Diabetic retinopathy: a position statement by the American Diabetes Association[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(3): 412-418. DOI: [10.2337/dc16-2641](https://doi.org/10.2337/dc16-2641).
- [126] Ferris F. Early photocoagulation in patients with either type I or type II diabetes[J]. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1996, 94: 505-537.
- [127] Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group[J]. *Ophthalmology*, 1981, 88(7): 583-600. DOI: [10.1016/S0161-6420\(81\)34978-1](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(81)34978-1).
- [128] Cai S, Bressler NM. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema: recent clinically relevant findings from DRCR. net Protocol T[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2017, 28(6): 636-643. DOI: [10.1097/ico.0000000000000424](https://doi.org/10.1097/ico.0000000000000424).
- [129] Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Gross JG, Glassman AR, et al. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2015, 314(20): 2137-2146. DOI: [10.1001/jama.2015.15217](https://doi.org/10.1001/jama.2015.15217).
- [130] Ip MS, Domalpally A, Hopkins JJ, et al. Long-term effects of ranibizumab on diabetic retinopathy severity and progression[J]. *Arch Ophthalmol*, 2012, 130(9): 1145-1152. DOI: [10.1001/archophth.2012.1043](https://doi.org/10.1001/archophth.2012.1043).
- [131] Wykoff CC, Eichenbaum DA, Roth DB, et al. Ranibizumab induces regression of diabetic retinopathy in most patients at high risk of progression to proliferative diabetic retinopathy[J]. *Ophthalmol Retina*, 2018, 2(10): 997-1009. DOI: [10.1016/j.oret.2018.06.005](https://doi.org/10.1016/j.oret.2018.06.005).
- [132] Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(10): 2044-2052. DOI: [10.1016/j.ophtha.2015.06.017](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.06.017).
- [133] Wykoff CC, Nittala MG, Villanueva Boone C, et al. Final outcomes from the randomized recovery trial of aflibercept for retinal nonperfusion in proliferative diabetic retinopathy[J]. *Ophthalmol Retina*, 2022, 6(7): 557-566. DOI: [10.1016/j.oret.2022.02.013](https://doi.org/10.1016/j.oret.2022.02.013).
- [134] Ernst BJ, García-Aguirre G, Oliver SC, et al. Intravitreal bevacizumab versus panretinal photocoagulation for treatment-naïve proliferative and severe nonproliferative diabetic retinopathy[J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2012, 90(7): e573-574[2012-03-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22405048/>. DOI: [10.1111/j.1755-3768.2011.02364.x](https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2011.02364.x).
- [135] Lang GE, Stahl A, Voegeler J, et al. Efficacy and safety of ranibizumab with or without panretinal laser photocoagulation versus laser photocoagulation alone in proliferative diabetic retinopathy-the pride study[J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2020, 98(5): e530-539[2019-12-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31808278/>. DOI: [10.1111/aos.14312](https://doi.org/10.1111/aos.14312).
- [136] Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC, et al. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (clarity): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10085): 2193-2203. DOI: [10.1016/s0140-6736\(17\)31193-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31193-5).
- [137] Gross JG, Glassman AR, Liu D, et al. Five-year outcomes of panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2018, 136(10): 1138-1148. DOI: [10.1001/jamaophthalmol.2018.3255](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.3255).
- [138] Maguire MG, Liu D, Glassman AR, et al. Visual field changes over 5 years in patients treated with panretinal photocoagulation or ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2020, 138(3): 285-293. DOI: [10.1001/jamaophthalmol.2019.5939](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2019.5939).
- [139] Sameen M, Khan MS, Mukhtar A, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab combined with pan retinal photocoagulation versus panretinal photocoagulation alone in treatment of proliferative diabetic retinopathy[J]. *Pak J Med Sci*, 2017, 33(1): 142-145. DOI: [10.12669/pjms.331.11497](https://doi.org/10.12669/pjms.331.11497).
- [140] Figueira J, Silva R, Henriques J, et al. Ranibizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy: an exploratory randomized controlled trial[J]. *Ophthalmologica*, 2016, 235(1): 34-41. DOI: [10.1159/000442026](https://doi.org/10.1159/000442026).
- [141] Figueira J, Fletcher E, Massin P, et al. Ranibizumab plus panretinal photocoagulation versus panretinal photocoagulation alone for high-risk proliferative diabetic retinopathy (PROTEUS study)[J]. *Ophthalmology*, 2018, 125(5): 691-700. DOI: [10.1016/j.ophtha.2017.12.008](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.12.008).
- [142] Messias A, Ramos Filho JA, Messias K, et al. Electroretinographic findings associated with panretinal photocoagulation (PRP) versus PRP plus intravitreal ranibizumab treatment for high-risk

- proliferative diabetic retinopathy[J]. *Doc Ophthalmol*, 2012, 124(3): 225-236. DOI: [10.1007/s10633-012-9322-5](https://doi.org/10.1007/s10633-012-9322-5).
- [143] Filho JA, Messias A, Almeida FP, et al. Panretinal photocoagulation (PRP) versus PRP plus intravitreal ranibizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy[J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2011, 89(7): e567-572[2011-07-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21726427/>. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2011.02184.x.
- [144] Chatziralli I, Dimitriou E, Theodossiadis G, et al. Intravitreal ranibizumab alone or in combination with panretinal photocoagulation for the treatment of proliferative diabetic retinopathy with coexistent macular edema: long-term outcomes of a prospective study[J]. *Acta Diabetol*, 2020, 57(10): 1219-1225. DOI: [10.1007/s00592-020-01548-y](https://doi.org/10.1007/s00592-020-01548-y).
- [145] Obeid A, Gao X, Ali FS, et al. Loss to follow-up in patients with proliferative diabetic retinopathy after panretinal photocoagulation or intravitreal anti-VEGF injections[J]. *Ophthalmology*, 2018, 125(9): 1386-1392. DOI: [10.1016/j.ophtha.2018.02.034](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.02.034).
- [146] Zhang Q, Zhang T, Zhuang H, et al. Single-dose intravitreal conbercept before panretinal photocoagulation as an effective adjunctive treatment in Chinese proliferative diabetic retinopathy[J]. *Ophthalmologica*, 2019, 242(2): 59-68. DOI: [10.1159/000495423](https://doi.org/10.1159/000495423).
- [147] He F, Yu W. Longitudinal neovascular changes on optical coherence tomography angiography in proliferative diabetic retinopathy treated with panretinal photocoagulation alone versus with intravitreal conbercept plus panretinal photocoagulation: a pilot study[J]. *Eye (Lond)*, 2020, 34(8): 1413-1418. DOI: [10.1038/s41433-019-0628-3](https://doi.org/10.1038/s41433-019-0628-3).
- [148] Qu JF, Chen XJ, Liu QH, et al. Prophylactic intravitreal injection of aflibercept for preventing postvitrectomy hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy: a randomized controlled trial[J/OL]. *Frontiers Public Health*, 2023, 10:1067670[2023-01-11]. <https://europepmc.org/article/MED/36711366>. DOI: 10.3389/fpubh.2022.1067670.
- [149] Zhao XY, Xia S, Chen YX. Antivascular endothelial growth factor agents pretreatment before vitrectomy for complicated proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Br J Ophthalmol*, 2018, 102(8): 1077-1085. DOI: [10.1136/bjophthalmol-2017-311344](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-311344).
- [150] Smith JM, Steel DH. Anti-vascular endothelial growth factor for prevention of postoperative vitreous cavity haemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy[J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015(8): CD008214[2015-08-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26250103/>. DOI: 10.1002/14651858.CD008214.pub3.
- [151] Arevalo JF, Lasave AF, Kozak I, et al. Preoperative bevacizumab for tractional retinal detachment in proliferative diabetic retinopathy: a prospective randomized clinical trial[J]. *Am J Ophthalmol*, 2019, 207: 279-287. DOI: [10.1016/j.ajo.2019.05.007](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.05.007).
- [152] El-Batarny AM. Intravitreal bevacizumab as an adjunctive therapy before diabetic vitrectomy[J]. *Clin Ophthalmol*, 2008, 2(4): 709-716.
- [153] Hernández-Da Mota SE, Nuñez-Solorio SM. Experience with intravitreal bevacizumab as a preoperative adjunct in 23-G vitrectomy for advanced proliferative diabetic retinopathy[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2010, 20(6): 1047-1052. DOI: [10.1177/112067211002000604](https://doi.org/10.1177/112067211002000604).
- [154] di Lauro R, De Ruggiero P, di Lauro R, et al. Intravitreal bevacizumab for surgical treatment of severe proliferative diabetic retinopathy[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010, 248(6): 785-791. DOI: [10.1007/s00417-010-1303-3](https://doi.org/10.1007/s00417-010-1303-3).
- [155] 董晓. 雷珠单抗对PDR患者玻璃体切割术后疗效的影响[J]. *国际眼科杂志*, 2019, 19(5): 809-812. DOI: [10.3980/j.issn.1672-5123.2019.5.23](https://doi.org/10.3980/j.issn.1672-5123.2019.5.23).
- Dong X. Effect of ranibizumab on the efficacy of vitrectomy in patients with PDR[J]. *Int Eye Sci*, 2019, 19(5): 809-812. DOI: [10.3980/j.issn.1672-5123.2019.5.23](https://doi.org/10.3980/j.issn.1672-5123.2019.5.23).
- [156] Rizzo S, Genovesi-Ebert F, Di Bartolo E, et al. Injection of intravitreal bevacizumab (Avastin) as a preoperative adjunct before vitrectomy surgery in the treatment of severe proliferative diabetic retinopathy (PDR)[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008, 246(6): 837-842. DOI: [10.1007/s00417-008-0774-y](https://doi.org/10.1007/s00417-008-0774-y).
- [157] Faisal SM, Tahir MA, Cheema AM, et al. Pars plana vitrectomy in vitreous hemorrhage with or without intravitreal bevacizumab a comparative overview[J]. *Pak J Med Sci*, 2018, 34(1): 221-225. DOI: [10.12669/pjms.341.12683](https://doi.org/10.12669/pjms.341.12683).
- [158] Modarres M, Nazari H, Falavarjani KG, et al. Intravitreal injection of bevacizumab before vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2009, 19(5): 848-852. DOI: [10.1177/112067210901900526](https://doi.org/10.1177/112067210901900526).
- [159] Su L, Ren X, Wei H, et al. Intravitreal conbercept (KH902) for surgical treatment of severe proliferative diabetic retinopathy[J]. *Retina*, 2016, 36(5): 938-943. DOI: [10.1097/iae.0000000000000900](https://doi.org/10.1097/iae.0000000000000900).
- [160] Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: The RESTORE extension study[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(5): 1045-1053. DOI: [10.1016/j.ophtha.2013.11.041](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.11.041).
- [161] Ishibashi T, Li X, Koh A, et al. The reveal study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy in Asian patients with diabetic macular edema[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(7): 1402-1415. DOI: [10.1016/j.ophtha.2015.02.006](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.02.006).
- [162] Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(11): 2247-2254. DOI: [10.1016/j.ophtha.2014.05.006](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.006).
- [163] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema[J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(6): 1064-1077. DOI: [10.1016/j.ophtha.2010.02.031](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.02.031).
- [164] Liu K, Wang H, He W, et al. Intravitreal conbercept for diabetic macular oedema: 2-year results from a randomised controlled trial and open-label extension study[J]. *Br J Ophthalmol*, 2022, 106(10): 1436-1443. DOI: [10.1136/bjophthalmol-2020-318690](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-318690).
- [165] Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The restore study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema[J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(4): 615-625. DOI: [10.1016/j.ophtha.2011.01.031](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.01.031).
- [166] Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE[J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(4): 789-801. DOI: [10.1016/j.ophtha.2011.12.039](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.12.039).
- [167] Wang Q, Li T, Wu Z, et al. Novel vegf decoy receptor fusion protein conbercept targeting multiple VEGF isoforms provide remarkable anti-angiogenesis effect in vivo[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e70544[2013-08-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23950958/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0070544.
- [168] Liu K, Song Y, Xu G, et al. Conbercept for treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of the randomized phase 3 PHOENIX study[J]. *Am J Ophthalmol*, 2019,

- 197: 156-167. DOI: [10.1016/j.ajo.2018.08.026](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.08.026).
- [169] Cheng Y, Yuan L, Zhao MW, et al. Real-world outcomes of two-year conbercept therapy for diabetic macular edema[J]. *Int J Ophthalmol*, 2021, 14(3): 416-422. DOI: [10.18240/ijo.2021.03.14](https://doi.org/10.18240/ijo.2021.03.14).
- [170] Sun X, Zhang J, Tian J, et al. Comparison of the efficacy and safety of intravitreal conbercept with intravitreal ranibizumab for treatment of diabetic macular edema: a meta-analysis[J/OL]. *J Ophthalmol*, 2020, 2020: 5809081[2020-03-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32280526/>. DOI: [10.1155/2020/5809081](https://doi.org/10.1155/2020/5809081).
- [171] Wang H, Guo J, Tao S, et al. One-year effectiveness study of intravitreally administered conbercept® monotherapy in diabetic macular degeneration: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Ther*, 2020, 11(5): 1103-1117. DOI: [10.1007/s13300-020-00806-0](https://doi.org/10.1007/s13300-020-00806-0).
- [172] 张陶然, 王薇, 李明铭, 等. 康柏西普单次玻璃体内注射对糖尿病黄斑水肿患者黄斑形态与功能的影响[J]. *眼科新进展*, 2020, 40(8): 761-764. DOI: [10.13389/j.cnki.rao.2020.0173](https://doi.org/10.13389/j.cnki.rao.2020.0173).
Zhang TR, Wang W, Li MM, et al. Changes in macular morphology and function of diabetic macular edema after intravitreal injection of conbercept[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2020, 40(8): 761-764. DOI: [10.13389/j.cnki.rao.2020.0173](https://doi.org/10.13389/j.cnki.rao.2020.0173).
- [173] Lukic M, Williams G, Shalchi Z, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular oedema: moorfields' real-world 12-month visual acuity and anatomical outcomes[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2020, 30(3): 557-562. DOI: [10.1177/1120672119833270](https://doi.org/10.1177/1120672119833270).
- [174] Mukkamala L, Bhagat N, Zarbin M. Practical lessons from protocol T for the management of diabetic macular edema[J]. *Dev Ophthalmol*, 2017, 60: 109-124. DOI: [10.1159/000459694](https://doi.org/10.1159/000459694).
- [175] Baker CW, Glassman AR, Beaulieu WT, et al. Effect of initial management with aflibercept vs laser photocoagulation vs observation on vision loss among patients with diabetic macular edema involving the center of the macula and good visual acuity: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 321(19): 1880-1894. DOI: [10.1001/jama.2019.5790](https://doi.org/10.1001/jama.2019.5790).
- [176] Fouda SM, Bahgat AM. Intravitreal aflibercept versus intravitreal ranibizumab for the treatment of diabetic macular edema[J]. *Clin Ophthalmol*, 2017, 11: 567-571. DOI: [10.2147/oph.S131381](https://doi.org/10.2147/oph.S131381).
- [177] Gao LR, Wang X, Han W, et al. A multicenter prospective phase III clinical randomized study of simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy with or without concurrent chemotherapy in patients with esophageal cancer: 3JECROG P-02 study protocol[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 901. DOI: [10.1186/s12885-020-07387-y](https://doi.org/10.1186/s12885-020-07387-y).
- [178] Bressler SB, Ayala AR, Bressler NM, et al. Persistent macular thickening after ranibizumab treatment for diabetic macular edema with vision impairment[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2016, 134(3): 278-285. DOI: [10.1001/jamaophthalmol.2015.5346](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.5346).
- [179] Bressler NM, Beaulieu WT, Glassman AR, et al. Persistent macular thickening following intravitreal aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for central-involved diabetic macular edema with vision impairment: a secondary analysis of a randomized clinical trial[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2018, 136(3): 257-269. DOI: [10.1001/jamaophthalmol.2017.6565](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.6565).
- [180] Madjedi K, Pereira A, Ballios BG, et al. Switching between anti-VEGF agents in the management of refractory diabetic macular edema: a systematic review[J]. *Surv Ophthalmol*, 2022, 67(5): 1364-1372. DOI: [10.1016/j.survophthal.2022.04.001](https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2022.04.001).
- [181] Ehrlich R, Pokroy R, Segal O, et al. Diabetic macular edema treated with ranibizumab following bevacizumab failure in israel (DERBI study)[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2019, 29(2): 229-233. DOI: [10.1177/1120672118782102](https://doi.org/10.1177/1120672118782102).
- [182] Demircan A, Alkin Z, Yesilkaya C, et al. Comparison of intravitreal aflibercept and ranibizumab following initial treatment with ranibizumab in persistent diabetic macular edema[J/OL]. *J Ophthalmol*, 2018, 2018: 4171628[2018-04-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29850202/>. DOI: [10.1155/2018/4171628](https://doi.org/10.1155/2018/4171628).
- [183] Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(11): 2399-2405. DOI: [10.2337/dc10-0493](https://doi.org/10.2337/dc10-0493).
- [184] Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(13): 1193-1203. DOI: [10.1056/NEJMoa1414264](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414264).
- [185] Prunte C, Fajnkuchen F, Mahmood S, et al. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the retain study[J]. *Br J Ophthalmol*, 2016, 100(6): 787-795. DOI: [10.1136/bjophthalmol-2015-307249](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307249).
- [186] 吴乔伟, 黄珍, 闫明, 等. 康柏西普不同给药方案治疗糖尿病黄斑水肿的疗效对比[J]. *中华眼底病杂志*, 2022, 38(1): 40-48. DOI: [10.3760/cma.j.cn511434-20211123-00653](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn511434-20211123-00653).
- [187] Wu QW, Huang Z, Yan M, et al. Comparison of different loading doses followed by pro re nata regimens of intravitreal conbercept for diabetic macular edema[J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2022, 38(1): 40-48. DOI: [10.3760/cma.j.cn511434-20211123-00653](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn511434-20211123-00653).
- [188] Sarohia GS, Nanji K, Khan M, et al. Treat-and-extend versus alternate dosing strategies with anti-vascular endothelial growth factor agents to treat center involving diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis of 2 346 eyes[J]. *Surv Ophthalmol*, 2022, 67(5): 1346-1363. DOI: [10.1016/j.survophthal.2022.04.003](https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2022.04.003).
- [189] Ross EL, Hutton DW, Stein JD, et al. Cost-effectiveness of aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for diabetic macular edema treatment: analysis from the diabetic retinopathy clinical research network comparative effectiveness trial[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2016, 134(8): 888-896. DOI: [10.1001/jamaophthalmol.2016.1669](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.1669).
- [190] Leal EC, Manivannan A, Hosoya K, et al. Inducible nitric oxide synthase isoform is a key mediator of leukostasis and blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(11): 5257-5265. DOI: [10.1167/iov.07-0112](https://doi.org/10.1167/iov.07-0112).
- [191] Zhang X, Zeng H, Bao S, et al. Diabetic macular edema: new concepts in patho-physiology and treatment[J]. *Cell Biosci*, 2014, 4: 27. DOI: [10.1186/2045-3701-4-27](https://doi.org/10.1186/2045-3701-4-27).
- [192] Stewart MW. Corticosteroid use for diabetic macular edema: old fad or new trend?[J]. *Curr Diab Rep*, 2012, 12(4): 364-375. DOI: [10.1007/s11892-012-0281-8](https://doi.org/10.1007/s11892-012-0281-8).
- [193] Cunningham MA, Edelman JL, Kaushal S. Intravitreal steroids for macular edema: the past, the present, and the future[J]. *Surv Ophthalmol*, 2008, 53(2): 139-149. DOI: [10.1016/j.survophthal.2007.12.005](https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2007.12.005).
- [194] Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(1): 80-86. DOI: [10.1167/iov.10-5285](https://doi.org/10.1167/iov.10-5285).
- [195] Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(10): 1904-1914. DOI: [10.1016/j.ophtha.2014.04.024](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.04.024).
- [196] Wei W, Chen Y, Hu B, et al. Multicenter, prospective, randomized study of dexamethasone intravitreal implant in patients with center-

- involved diabetic macular edema in the asia-pacific region[J]. Clin Ophthalmol, 2021, 15: 4097-4108. DOI: [10.2147/ophth.S325618](#).
- [196] Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, et al. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema[J]. Ophthalmology, 2013, 120(9): 1843-1851. DOI: [10.1016/j.ophtha.2013.02.018](#).
- [197] Ip MS, Bressler SB, Antoszyk AN, et al. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema: baseline features[J]. Retina, 2008, 28(7): 919-930. DOI: [10.1097/IAE.0b013e31818144a7](#).
- [198] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetate and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema[J]. Ophthalmology, 2008, 115(9): 1447-1449. DOI: [10.1016/j.ophtha.2008.06.015](#).
- [199] Meyer J, Fry C, Turner A, et al. Intravitreal dexamethasone versus bevacizumab in aboriginal and torres strait islander patients with diabetic macular oedema: The OASIS study (a randomised control trial)[J]. Clin Exp Ophthalmol, 2022, 50(5): 522-533. DOI: [10.1111/ceo.14079](#).
- [200] Bandello F, Preziosa C, Querques G, et al. Update of intravitreal steroids for the treatment of diabetic macular edema[J]. Ophthalmic Res, 2014, 52(2): 89-96. DOI: [10.1159/000362764](#).
- [201] Fallico M, Maugeri A, Lotery A, et al. Fluocinolone acetate vitreous insert for chronic diabetic macular oedema: a systematic review with meta-analysis of real-world experience[J/OL]. Sci Rep, 2021, 11(1): 4800[2021-02-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33637841/>. DOI: [10.1038/s41598-021-84362-y](#).
- [202] Zucchiatti I, Lattanzio R, Querques G, et al. Intravitreal dexamethasone implant in patients with persistent diabetic macular edema[J]. Ophthalmologica, 2012, 228(2): 117-122. DOI: [10.1159/000336225](#).
- [203] Campochiaro PA, Hafiz G, Mir TA, et al. Pro-permeability factors in diabetic macular edema; the diabetic macular edema treated with ozurdex trial[J]. Am J Ophthalmol, 2016, 168: 13-23. DOI: [10.1016/j.ajo.2016.04.017](#).
- [204] Bandello F, Battaglia Parodi M, Tremolada G, et al. Steroids as part of combination treatment: the future for the management of macular edema[J]. Ophthalmologica, 2010, 224(Suppl 1): S41-45. DOI: [10.1159/000315161](#).
- [205] Fong DS, Strauber SF, Aiello LP, et al. Comparison of the modified early treatment diabetic retinopathy study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema[J]. Arch Ophthalmol, 2007, 125(4): 469-480. DOI: [10.1001/archophth.125.4.469](#).
- [206] Lavinsky D, Cardillo JA, Melo LA Jr, et al. Randomized clinical trial evaluating mETDRS versus normal or high-density micropulse photocoagulation for diabetic macular edema[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(7): 4314-4323. DOI: [10.1167/iov.10-6828](#).
- [207] Figueira J, Khan J, Nunes S, et al. Prospective randomised controlled trial comparing sub-threshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular oedema[J]. Br J Ophthalmol, 2009, 93(10): 1341-1344. DOI: [10.1136/bjo.2008.146712](#).
- [208] Lai FHP, Chan RPS, Lai ACH, et al. Comparison of two-year treatment outcomes between subthreshold micropulse (577 nm) laser and aflibercept for diabetic macular edema[J]. Jpn J Ophthalmol, 2021, 65(5): 680-688. DOI: [10.1007/s10384-021-00846-4](#).
- [209] Moisseiev E, Abbassi S, Thinda S, et al. Subthreshold micropulse laser reduces anti-VEGF injection burden in patients with diabetic macular edema[J]. Eur J Ophthalmol, 2018, 28(1): 68-73. DOI: [10.5301/ejo.5001000](#).
- [210] Abouhusein MA, Gomaa AR. Aflibercept plus micropulse laser versus aflibercept monotherapy for diabetic macular edema: 1-year results of a randomized clinical trial[J]. Int Ophthalmol, 2020, 40(5): 1147-1154. DOI: [10.1007/s10792-019-01280-9](#).
- [211] Furashova O, Strassburger P, Becker KA, et al. Efficacy of combining intravitreal injections of ranibizumab with micropulse diode laser versus intravitreal injections of ranibizumab alone in diabetic macular edema (ReCaLL): a single center, randomised, controlled, non-inferiority clinical trial[J]. BMC Ophthalmol, 2020, 20(1): 308. DOI: [10.1186/s12886-020-01576-w](#).
- [212] Khattab AM, Hagraas SM, Abdelhamid A, et al. Aflibercept with adjuvant micropulsed yellow laser versus aflibercept monotherapy in diabetic macular edema[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2019, 257(7): 1373-1380. DOI: [10.1007/s00417-019-04355-6](#).
- [213] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing Committee, Haller JA, Qin H, et al. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction[J]. Ophthalmology, 2010, 117(6): 1087-1093. DOI: [10.1016/j.ophtha.2009.10.040](#).
- [214] Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, et al. The framingham eye study monograph: an ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975[J]. Surv Ophthalmol, 1980, 24(Suppl): S335-610.
- [215] Klein BE, Klein R, Moss SE. Incidence of cataract surgery in the wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy[J]. Am J Ophthalmol, 1995, 119(3): 295-300. DOI: [10.1016/s0002-9394\(14\)71170-5](#).
- [216] Takamura Y, Kubo E, Akagi Y. Analysis of the effect of intravitreal bevacizumab injection on diabetic macular edema after cataract surgery[J]. Ophthalmology, 2009, 116(6): 1151-1157. DOI: [10.1016/j.ophtha.2009.01.014](#).
- [217] Yang B, Song Y. Therapeutic effects of phacoemulsification combined with intravitreal injection of triamcinolone in treating cataract with diabetic macular edema[J]. Int Eye Sci, 2015, 15: 1532-1535. DOI: [10.3980/j.issn.1672-5123.2015.9.10](#).
- [218] Lanzagorta-Aresti A, Palacios-Pozo E, Menezo Rozalen JL, et al. Prevention of vision loss after cataract surgery in diabetic macular edema with intravitreal bevacizumab: a pilot study[J]. Retina, 2009, 29(4): 530-535. DOI: [10.1097/IAE.0b013e31819c6302](#).
- [219] Wang J, Liu Y, Hu Y, et al. Clinical observation of phacoemulsification combined with intravitreal injection of conbercept in cataract patients with diabetic macular edema[J/OL]. J Ophthalmol, 2021, 2021: 8849730[2021-02-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33628483/>. DOI: [10.1155/2021/8849730](#).
- [220] 中华医学会眼科学分会白内障及人工晶状体学组. 中国糖尿病患者白内障围手术期管理策略专家共识(2020年)[J]. 中华眼科杂志, 2020, 56(5): 337-342. DOI: [10.3760/cma.j.cn112142-20191106-00559](#).
- Cataract and Intraocular Lens Group, Ophthalmology Society of Chinese Medical Association. Expert consensus on perioperative cataract management strategies for diabetic patients in China (2020)[J]. Chin J Ophthalmol, 2020, 56(5): 337-342. DOI: [10.3760/cma.j.cn112142-20191106-00559](#).