

引文格式:洪婷婷,刘广峰,高新晓,范颖,汪军. 糖尿病黄斑水肿玻璃体内注射康柏西普的短期疗效和椭圆体带完整性改变的观察[J]. 眼科新进展,2017,37(11):1053-1056. doi:10.13389/j.cnki.rao.2017.0266

【应用研究】

# 糖尿病黄斑水肿玻璃体内注射康柏西普的短期疗效和椭圆体带完整性改变的观察

洪婷婷 刘广峰 高新晓 范颖 汪军

**作者简介:**洪婷婷,女,1981年11月出生,北京人,硕士,主治医师。研究方向:眼底病。E-mail: hongtingting@sina.com; ORCID: 0000-0001-9249-7218

**About HONG Ting-Ting:** Female, born in November, 1981. Master degree. E-mail: hongtingting@sina.com; ORCID: 0000-0001-9249-7218

**收稿日期:**2017-06-10  
**修回日期:**2017-08-29  
**本文编辑:**付中静  
**作者单位:**100029 北京市,首都医科大学附属北京安贞医院(洪婷婷,高新晓,范颖,汪军);102206 北京市,北京大学国际医院眼科(刘广峰)

**通讯作者:**汪军, E-mail: wangjun6670@126.com; ORCID: 0000-0001-8371-7119

**Received date:** Jun 10, 2017  
**Accepted date:** Aug 29, 2017

From the Department of Ophthalmology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University (HONG Ting-Ting, GAO Xin-Xiao, FAN Ying, WANG Jun), Beijing 100029, China; Department of Ophthalmology, Peking University International Hospital (LIU Guang-Feng), Beijing 102206, China

**Responsible author:** WANG Jun, E-mail: wangjun6670@126.com; ORCID: 0000-0001-8371-7119

## Short-term outcomes of intravitreal injection of conbercept for diabetic macular edema and restoration of ellipsoid zone

HONG Ting-Ting, LIU Guang-Feng, GAO Xin-Xiao, Fan Ying, WANG Jun

**【Key words】** diabetic retinopathy; macular edema; angiogenesis inhibitors; antibody

**【Abstract】 Objective** To evaluate the efficacy and safety of intravitreal injection of conbercept for diabetic macular edema (DME) and the changes of ellipsoid zone (EZ). **Methods** A retrospective study was conducted in 14 patients (16 eyes) and the clinical data were reviewed and analyzed. All the patients were administrated with conbercept intravitreally, and rechecked 1 month, 2 months, 3 months after injection including the best corrected visual acuity (BCVA) and optical coherence tomography (OCT). Then a comparison was performed in logMAR BCVA, central foveal thickness (CFT) and macular volume before treatment and 1 month, 2 months and 3 months after conbercept injection, as well as the cross-sectional length of incomplete portion in EZ before treatment and 3 months after injection. **Results** The value of logMAR BCVA before treatment and 1 month, 2 months and 3 months after conbercept injection was  $0.79 \pm 0.08$ ,  $0.65 \pm 0.07$ ,  $0.56 \pm 0.06$  and  $0.52 \pm 0.06$ , respectively; the average CFT before treatment and 1 month, 2 months and 3 months after treatment was  $(536.44 \pm 35.87) \mu\text{m}$ ,  $(385.63 \pm 22.60) \mu\text{m}$ ,  $(336.13 \pm 21.91) \mu\text{m}$  and  $(292.38 \pm 22.54) \mu\text{m}$  accordingly; the macular volume before treatment and 1 month, 2 months and 3 months after treatment was  $(11.27 \pm 0.37) \text{mm}^3$ ,  $(10.21 \pm 0.22) \text{mm}^3$ ,  $(9.69 \pm 0.17) \text{mm}^3$  and  $(9.30 \pm 0.20) \text{mm}^3$ , respectively, with statistically significance in pairwise comparison. Moreover, the cross-sectional length of disrupted EZ before treatment and 3 months after injection was  $(3116.69 \pm 385.55) \mu\text{m}$  and  $(1784.88 \pm 362.39) \mu\text{m}$  respectively, and there was statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Intravitreal injection of conbercept to treat DME can alleviate macular edema and restore the disrupted ellipsoid zone.

**【中图分类号】** R774.1

**【关键词】** 糖尿病视网膜膜病变; 黄斑水肿; 血管形成抑制剂; 抗体

**【摘要】 目的** 评估糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)患者玻璃体内注射康柏西普的短期疗效并观察椭圆体带(ellipsoid zone, EZ)完整性改变情况。**方法** DME患者14例(16眼),所有患眼均行玻璃体内注射康柏西普治疗。在注射后1个月、2个月、3个月时分别复查最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)。比较注射前与注射后1个月、2个月、3个月的logMAR BCVA、黄斑体积和黄斑中心凹视网膜厚度(central foveal thickness, CFT)以及注射前与注射后3个月的中心凹EZ不完整部分的横断面长度。**结果** 患眼注射前logMAR BCVA为 $0.79 \pm 0.08$ , CFT为 $(536.44 \pm 35.87) \mu\text{m}$ , 黄斑体积为 $(11.27 \pm 0.37) \text{mm}^3$ 。注射后1个月患眼logMAR BCVA为 $(0.65 \pm 0.07)$ , CFT为 $(385.63 \pm 22.60) \mu\text{m}$ , 黄斑体积为 $(10.21 \pm 0.22) \text{mm}^3$ 。注射后2个月患眼logMAR BCVA为 $0.56 \pm 0.06$ , CFT为 $(336.13 \pm 21.91) \mu\text{m}$ , 黄斑体积为 $(9.69 \pm 0.17) \text{mm}^3$ 。注射后3个月患眼logMAR BCVA为 $0.52 \pm 0.06$ , CFT为 $(292.38 \pm 22.54) \mu\text{m}$ , 黄斑体积为 $(9.30 \pm 0.20) \text{mm}^3$ 。两两比较差异均有统计学意义(均为 $P < 0.05$ )。所有患者注射前通过黄斑中心凹的EZ不完整部分的横断面长度为 $(3116.69 \pm 385.55) \mu\text{m}$ , 3次注射后为 $(1784.88 \pm 362.39) \mu\text{m}$ , 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 玻璃体内注射康柏西普可以减轻黄斑水肿,提高患者视力,改善黄斑区椭圆体带完整性。

糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是糖尿病视网膜膜病变患者视力下降的主要原因。抗

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)治疗是近年来治疗DME的研究热点。现有

的抗 VEGF 类药物有很多种,如雷珠单抗、贝伐单抗等,既往已有研究表明在 DME 的治疗中取得了一定的成果<sup>[1-3]</sup>。康柏西普作为我国自主研发的抗 VEGF 药物具有多靶点、亲和力强、作用时间长等特点,但目前用于治疗 DME 的临床报道尚少。近年来光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)技术应广泛用于观察视网膜形态学改变,光感受器状态特别是椭圆体带(ellipsoid zone, EZ)的破坏与视力损害的关系<sup>[4]</sup>。已有一些研究发现光感受器状态可以作为一个抗 VEGF 治疗视力预后的指标<sup>[5]</sup>。现将我院眼科玻璃体内注射康柏西普治疗 DME 后患者的视力及黄斑区 EZ 的变化情况报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性病例研究,将 2015 年 1 月至 2017 年 1 月在我院眼科检查确诊的 DME 患者 14 例 16 眼纳入研究。所有患者均获知情同意并签署书面同意书。经作者所在单位伦理委员会同意,遵循自愿原则和赫尔辛基宣言。所有患者均为 2 型糖尿病,其中,男 2 例 2 眼,女 12 例 14 眼;10 例 12 眼为重度 NPDR,4 例 4 眼为 PDR;年龄 37 ~ 78 ( $64.27 \pm 11.18$ )岁;病程 5 ~ 18 a。既往曾行白内障手术者 4 例。纳入标准:所有患眼均符合黄斑水肿的诊断标准<sup>[6]</sup>,黄斑中心凹视网膜厚度(central foveal thickness, CFT)  $\geq 250 \mu\text{m}$ 。排除标准:除外初次注射前半年内有内眼手术史或进行过其他黄斑水肿治疗的患者(如黄斑区格栅光凝等);除外既往眼内注射曲安奈德的患者;除外玻璃体视网膜牵拉、黄斑前膜、既往眼内注射抗 VEGF 药物、严重屈光间质混浊者;除外合并其他眼底疾病,如视网膜静脉阻塞、葡萄膜炎、老年性黄斑变性者;除外合并全身较重大疾病,如较重的冠心病、脑梗塞等。

**1.2 检查方法** 所有患者均行 BCVA、眼压、裂隙灯显微镜联合 90D 前置镜、荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)、OCT 检查。BCVA 检查采用国际标准视力表,统计分析时转换为最小分辨角对数(logMAR)视力;采用日本 Topcon 公司的 3D OCT-1000 仪进行 OCT 检查。对患者后极部水平线性扫描,扫描深度 2 mm,扫描面积 6 mm × 6 mm,轴向分辨率 10  $\mu\text{m}$ ,横向分辨率 18  $\mu\text{m}$ ,扫描模式 512 × 128。OCT 仪自动绘制出黄斑区 OCT 图像和地形图,并进行 ETDRS 黄斑区厚度分析。CFT 的测量为患眼视网膜神经上皮层内界膜至视网膜色素上皮层强反光带内侧的距离。黄斑体积为黄斑中心凹 500  $\mu\text{m}$  区域以内的黄斑体积,由计算机软件测出。所有患者均在注射前及康柏西普眼内注射 3 次后进行一次光感受器外层状态的评价,通过机器自带的测距软件测量 EZ 的横断面破坏长度(图 1),所有测量值均由同两位有经验的技师重复测量 3 次,取平均值。

图 1 采用系统自带的测距软件测量 EZ 的横断面破坏长度

**1.3 玻璃体内注射方法** 所有患眼玻璃体内注射均在无菌层流手术室按常规操作进行。用专用的随包装附带的 29G 1 mL 注射器抽取 10 mg · mL<sup>-1</sup>康柏西普(成都康弘生物科技有限公司)0.05 mL(内含康柏西普 0.05 mg),避开结膜血管于角膜缘后 3.5 mm(无晶状体眼)或 4.0 mm(有晶状体眼)睫状体平坦部穿刺注射。注射完毕后,棉签按压 3 min,涂迪可罗眼膏,包扎术眼。

**1.4 术后复查及随访** 术后第一天复查 BCVA、眼压,嘱患者继续可必妥眼液滴眼,每天 4 次,连用 7 d。所有患者均在注射后第 1 天及第 7 天复诊,复诊时进行 BCVA、眼压、裂隙灯显微镜 + 90 D 前置镜、OCT 检查。对比分析治疗前后 logMAR BCVA、CFT 及黄斑体积的变化。观察并记录并发症的发生情况。在注射后 1 个月、2 个月、3 个月时分别复查 BCVA、OCT 检查,对于 CFT  $\geq 250 \mu\text{m}$  或黄斑区有囊腔样改变的患者继续进行重复治疗。治疗参考文献[7],随访至 6 个月,3 个月后采用 PRN 方案(每个月复查 OCT,当 OCT 结果显示视网膜层间积液或 CFT 较之前增加  $\geq 50 \mu\text{m}$ ,再次给予玻璃体内重复注射)。

**1.5 统计学分析** 采用 SPSS 23.0 统计学软件分析数据,数据均以均数 ± 标准差表示。采用配对样本 *t* 检验分别对注射前与注射后 1 个月、注射后 1 个月与 2 个月、注射后 2 个月与 3 个月患者的 logMAR BCVA、CFT 和黄斑体积进行比较。采用配对样本 *t* 检验对患者注射前后通过黄斑中心凹的 EZ 不完整部分的横断面长度进行比较。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 注射前后 logMAR BCVA、CFT 和黄斑体积的变化** 患眼注射前,注射后 1 个月、2 个月、3 个月 logMAR BCVA 分别为  $0.79 \pm 0.08$ 、 $0.65 \pm 0.07$ 、 $0.56 \pm 0.06$ 、 $0.52 \pm 0.06$ ;患眼注射前,注射后 1 个月、2 个月、3 个月 CFT 分别为  $(536.44 \pm 35.87) \mu\text{m}$ 、 $(385.63 \pm 22.60) \mu\text{m}$ 、 $(336.13 \pm 21.91) \mu\text{m}$ 、 $(292.38 \pm 22.54) \mu\text{m}$ ;患眼注射前,注射后 1 个月、2 个月、3 个月黄斑体积分别为  $(11.27 \pm 0.37) \text{mm}^3$ 、 $(10.21 \pm 0.22) \text{mm}^3$ 、 $(9.69 \pm 0.17) \text{mm}^3$ 、 $(9.30 \pm 0.20) \text{mm}^3$ 。注射后 1 个月与注射前、注射后 2 个月与注射后 1 个月、注射后 3 个月与注射后 2 个月的 logMAR BCVA、CFT 和黄斑体积相比差异均有统计

学意义(均为 $P<0.05$ )。

**2.2 注射前后EZ完整性的变化** 患者注射前后完整性的变化见图2。所有患者注射前通过黄斑中心凹的EZ不完整部分的横断面长度为 $(3116.69 \pm 385.55) \mu\text{m}$ ,3次注射后为 $(1784.88 \pm 362.39) \mu\text{m}$ ,差异有统计学意义( $P=0.001$ )。

**2.3 并发症** 所有患者均未发生与药物和治疗方式相关的心脑血管意外、眼压持续升高、医源性白内障、视网膜脱离、视网膜撕裂、感染性眼内炎及无菌性眼内炎等全身不良反应和眼部并发症的发生。其中曾有3眼发生轻微结膜下出血,且1周之内可以自行吸收。

图2 1例DME患者注射前后EZ完整性的变化。A:该患者注射前OCT观察到EZ的断裂及不完整;B:该患者经过3次注射后水肿较前减轻,EZ的断裂和不完整性也得到一定改善;C:该患者经过3+PRN的治疗观察0.5 a后,可观察到EZ的完整性进一步得到改善

### 3 讨论

VEGF是一种广泛存在于新生血管内皮细胞内的能够诱导幼稚的新生血管内皮细胞分裂、增殖、迁移和增强血管通透作用的一种细胞因子。而对于DME患者来说,抗VEGF药物可以对抗这种作用,从而减轻黄斑水肿<sup>[8]</sup>。本研究中应用的康柏西普是我国首个获得世界卫生组织国际通用名的拥有全自主知识产权的生物I类新药,它是一种抗VEGF的融合蛋白,由人VEGF受体1中的免疫球蛋白样区域2和VEGF受体2中的免疫球蛋白样区域3和4,与人免疫球蛋白Fc片段经过融合而成。和其他抗VEGF药物相比,具有多靶点、亲和力强、作用时间长等特点<sup>[9]</sup>。通过眼内注射康柏西普治疗视网膜静脉阻塞、老年性湿性黄斑变性的文献已有许多,疗效肯定<sup>[10-13]</sup>。

DME的形成是由于血管的通透性增加、血-视网

膜屏障的破坏、视网膜内或视网膜下液体的异常聚集造成的,表现为黄斑区视网膜增厚或硬性渗出。随着抗VEGF药物治疗的发展,越来越多的研究表明了抗VEGF药物对DME及消退视网膜新生血管的作用。雷珠单抗、贝伐单抗等药物都已在美国、欧洲及其他国家用于DME的治疗。并且国外文献中观察的时间都比较长<sup>[7,14-15]</sup>,也有一些关于联合治疗的对比研究<sup>[16-17]</sup>,这些研究中发现抗VEGF药物起到了主要作用,联合应用激光后可以延长患者的注射时间。国外也有文献<sup>[18]</sup>观察了康柏西普单独应用及联合黄斑格栅光凝的研究,发现两组患者预后没有显著性差异,但是联合激光后可以减少患者的注射次数。本研究主要观察了康柏西普3次注射后DME患者logMAR BCVA、CRT和黄斑体积的变化,及注射后对黄斑区光感受器EZ层完整性的影响。

本研究中14例16眼中存在不同程度的黄斑水肿,3次注射后这些患者的logMAR BCVA、CFT和黄斑体积均较注射前有改善。这可能与本研究选取的患者多为囊样黄斑水肿有关。对于注射频率不同,国外一些文献研究的治疗方案不尽相同<sup>[7,19]</sup>。但是即使是按需治疗,也是在3次基础治疗后待视力达到稳定后才进行的<sup>[7]</sup>。因此我们采用的是间隔1个月左右连续注射3次,之后则是按需治疗。由于其中3例患者注射前黄斑水肿较重且光感受器受损严重,注射后即使黄斑水肿消退了,视力视功能也很差,并且本研究中患者样本量偏小,有一定局限。既往已有文献证实<sup>[20-21]</sup>,缺血性DME玻璃体内注射雷珠单抗和贝伐单抗有可能会加重黄斑缺血的情况。然而也有研究证实<sup>[22]</sup>,不同程度缺血性DME患者玻璃体内注射哌加他尼(pegaptanib)后视力改善。且本研究病例数较少,因此并未区分缺血类型。

另外随着OCT技术的发展使得我们对许多脉络膜视网膜疾病中视网膜各层形态的改变和认识增加<sup>[23-24]</sup>。有研究发现DME和视网膜变性类疾病所导致的黄斑水肿中光感受器状态特别是EZ的完整性与视力损害相关<sup>[4,25-26]</sup>。国外一些研究发现光感受器状态可以作为预测抗VEGF治疗后视力预后的指标<sup>[5]</sup>。

既往一直认为OCT图像上看到的IS/OS线是由感光细胞内节顶端、外节基底的交界面以及连接感光细胞内、外节的连接绒毛复合体组成了这条高反射带,可能还有视细胞内节顶端伸出的绒毛性胞浆突围绕着外节基底部共同参与并构成了IS/OS高反射带。随着OCT技术的发展,发现这一高反射位于IS的EZ<sup>[27]</sup>。近年来很多眼底疾病的研究中都有对EZ这一结构的观察<sup>[28-29]</sup>。也有关于注射前后光感受器状态的观察,与本研究结果基本一致,即注射后通过中心凹的EZ不完整部分的横断面长度与注射前差异有统计学意义。然而其中也有3例患者即使视网膜厚度有改善但EZ不完整部分的横断面长度

并没有明显改善,可能与这两例患者黄斑水肿发生时间长、治疗延误有关。

通过玻璃体内注射康柏西普治疗 DME 安全有效,副作用少,在短期内提高视力效果十分显著,可以明显改善黄斑水肿。但由于该药品价格昂贵,长期使用加重患者经济负担,一定程度上限制了普及应用。因此本研究病例数有限,随访时间不长,对于该药品长期应用的安全性、有效性和远期并发症还有待进行更深入的基础研究与大样本、前瞻性的临床观察。

## 参考文献

- [1] MINAMI Y, NAGAOKA T, ISHIBAZAWA A, YOSHIDA A. Short-term effects of intravitreal ranibizumab therapy on diabetic macular edema[J]. *BMC Ophthalmol*, 2017, 17(1): 28.
- [2] HRARAT L, FAJNKUCHEN F, BOUBAYA M, LEVY V, SARDA V, GRENET T, *et al.* Outcomes after a 1-year treatment with ranibizumab for diabetic macular edema in a clinical setting [J]. *Ophthalmologica*, 2016, 236(4): 207-214.
- [3] JOSHI L, BAR A, TOMKINS-NETZER O, YAGANTI S, MORARJI J, VOZOUNIS P, *et al.* Intravitreal bevacizumab injections for diabetic macular edema-predictors of response: A retrospective study[J]. *Clin Ophthalmol*, 2016, 10: 2093-2098.
- [4] SCARINCI F, JAMPOL LM, LINSSENMEIER RA, FAWZI AA. Association of diabetic macular nonperfusion with outer retinal disruption on optical coherence tomography[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2015, 133(9): 1036-1044.
- [5] AL FARAN A, MOUSA A, AL SHAMSI H, AL GAEED A, GHAZI NG. Spectral domain optical coherence tomography predictors of visual outcome in diabetic cystoid macular edema after bevacizumab injection[J]. *Retina*, 2014, 34(6): 1208-1215.
- [6] PIERAMICI DJ, WANG PW, DING B, GUNE S. Visual and anatomic outcomes in patients with diabetic macular edema with limited initial anatomic response to ranibizumab in rise and ride[J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(6): 1345-1350.
- [7] PRUNTE C, FAJNKUCHEN F, MAHMOOD S, RICCI F, HATZ K, STUDNICKA J, *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.
- [8] CAMPOCHIARO PA, WYKOFF CC, SHAPIRO H, RUBIO RG, EHRLICH JS. Neutralization of vascular endothelial growth factor slows progression of retinal nonperfusion in patients with diabetic macular edema[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(9): 1783-1789.
- [9] LI X, XU G, WANG Y, XU X, LIU X, TANG S, *et al.* Safety and efficacy of conbercept in neovascular age-related macular degeneration: Results from a 12-month randomized phase 2 study: Aurora study[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(9): 1740-1747.
- [10] 王琛, 李东豪, 闻毅颐. 玻璃体内注射康柏西普联合周边视网膜选择性光凝治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效及安全性[J]. 眼科新进展, 2016, 36(5): 471-473.  
WANG C, LI DH, WEN YY. Intravitreal injection of conbercept combined with selective peripheral retinal photocoagulation for macular edema secondary to retinal vein occlusion [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2016, 36(5): 471-473.
- [11] 金昱, 石安娜, 刘森. 玻璃体内注射雷珠单抗 (ranibizumab) 治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿[J]. 眼科新进展, 2014, 34(9): 855-857.  
JIN Y, SHI AN, LIU M. Intravitreal injection of ranibizumab for macular edema secondary to retinal vein occlusion[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2014, 34(9): 855-857.
- [12] 李娜, 张杰, 高荣玉, 孙先勇. 单次注射康柏西普治疗渗出型 AMD 患者 RPE 隆起面积与容积变化[J]. 眼科新进展, 2016, 36(2): 172-174.  
LI N, ZHANG J, GAO RY, SUN XY. Changes of retinal pigment epithelium uplift area and volume in exudative age-related macular degeneration after once injection of conber-

- cept[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2016, 36(2): 172-174.
- [13] 吴若欣, 徐洁慧, 温积全, 刘健. 玻璃体内注射康柏西普对渗出性老年性黄斑变性患者脉络膜厚度的影响[J]. 眼科新进展, 2016, 36(12): 1172-1175.  
WU RX, XU JH, WEN JQ, LIU J. Effects of intravitreal conbercept injections on choroidal thickness in exudative age-related macular degeneration[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2016, 36(12): 1172-1175.
- [14] SCHMIDT-ERFURTH U, LANG GE, HOLZ FG, SCHLINGEMANN RO, LANZETTA P, MASSIN P, *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.
- [15] SUGIMOTO M, ICHIO A, NUNOME T, KONDO M. Two year result of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema using treat and extend protocol [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(16): e6406.
- [16] LEE SJ, KIM ET, MOON YS. Intravitreal bevacizumab alone versus combined with macular photocoagulation in diabetic macular edema[J]. *Korean J Ophthalmol*, 2011, 25(5): 299-304.
- [17] JAVANOVIC S, CANADANOVIC V, SABO A, GRGIC Z, MITROVIC M, RAKIC D. Intravitreal bevacizumab injection alone or combined with macular photocoagulation compared to macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema[J]. *Vojnosanit Pregl*, 2015, 72(10): 876-882.
- [18] XU Y, RONG A, BI Y, XU W. Intravitreal conbercept injection with and without grid laser photocoagulation in the treatment of diffuse diabetic macular edema in real-life clinical practice[J]. *J Ophthalmol*, 2016, 2016: 2143082.
- [19] BROWN DM, NGUYEN QD, MARCUS DM, BOYER DS, PATEL S, FEINER L, *et al.* Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: The 36-month results from two phase iii trials: Rise and ride[J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(10): 2013-2022.
- [20] NGUYEN QD, BROWN DM, MARCUS DM, BOYER DS, PATEL S, FEINER L, *et al.* Ranibizumab for diabetic macular edema: Results from 2 phase iii randomized trials: Rise and ride [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(4): 789-801.
- [21] NAKAMURA Y, TAKEDA N, TATSUMI T, OSHITARI T, ARAI M, TAKATSUNA Y, *et al.* Macular ischemia following intravitreal bevacizumab therapy for diabetic macular edema[J]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 2012, 116(2): 108-113.
- [22] KIIRE CA, MORJARIA R, RUDENKO A, FANTATO A, SMITH L, SMITH A, *et al.* Intravitreal pegaptanib for the treatment of ischemic diabetic macular edema[J]. *Clin Ophthalmol*, 2015, 9: 2305-2311.
- [23] MURAKAMI T, YOSHIMURA N. Structural changes in individual retinal layers in diabetic macular edema[J]. *J Diabetes Res*, 2013, 2013: 920713.
- [24] SONODA S, SAKAMOTO T, YAMASHITA T, SHIRASAWA M, OTSUKA H, SONODA Y. Retinal morphologic changes and concentrations of cytokines in eyes with diabetic macular edema[J]. *Retina*, 2014, 34(4): 741-748.
- [25] MURAKAMI T, NISHIJIMA K, AKAGI T, UJI A, HORII T, UEDA-ARAKAWA N, *et al.* Optical coherence tomographic reflectivity of photoreceptors beneath cystoid spaces in diabetic macular edema[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(3): 1506-1511.
- [26] SPAIDE RF, CURCIO CA. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography: Literature review and model[J]. *Retina*, 2011, 31(8): 1609-1619.
- [27] STAURENGHI G, SADDI S, CHAKRAVARTHY U, SPAIDE RF, INTERNATIONAL NOMENCLATURE FOR OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY P. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: The IN \* OCT consensus[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(8): 1572-1578.
- [28] TOPRAK I, YAYLALI V, YILDIRIM C. Early deterioration in ellipsoid zone in eyes with non-neovascular age-related macular degeneration[J]. *Int Ophthalmol*, 2017, 37(4): 801-806.
- [29] HASEBE H, MATSUOKA N, TERASHIMA H, SASAKI R, UEDA E, FUKUCHI T. Restoration of the ellipsoid zone and visual prognosis at 1 year after surgical macular hole closure [J]. *J Ophthalmol*, 2016, 2016: 1769794.