

引文格式:邵毅,李乐妍,魏红. 糖尿病黄斑水肿的诊断和治疗进展[J]. 眼科新进展,2022,42(11):841-846.
doi:10.13389/j.cnki.rao.2022.0174

【述评】

糖尿病黄斑水肿的诊断和治疗进展[△]

邵毅 李乐妍 魏红



作者简介:邵毅 (ORCID: 0000-0003-1571-2433),男,1982年10月出生,江西上饶人,主任医师,博士研究生导师,博士后指导老师,井冈山学者,赣江学者。研究方向:角膜病及眼表疾病。E-mail: freebee99 @ 163. com



作者简介:李乐妍 (ORCID: 0000-0002-1036-273X),女,2001年12月出生,江西吉安人。研究方向:角膜病及眼影像技术。E-mail: 2046957798@ qq. com
注:邵毅和李乐妍同为第一作者。

收稿日期:2022-08-16
修回日期:2022-09-20
本文编辑:刘雪立,申蓝
[△]基金项目:中央引导地方科技发展基金(编号:20211ZDG02003);江西省重点研发项目(编号:20181BBG70004,20203BBG73059)
作者单位:330006 江西省南昌市,南昌大学第一附属医院眼科

【摘要】 糖尿病黄斑水肿(DME)的发病率正逐渐上升,其作为导致糖尿病患者视力不可逆丧失的主要原因,一直受到医学研究者的关注。目前,在应用诸如光学相干断层扫描和抗血管内皮生长因子等针对DME的诊疗方法的同时,多种新兴的解决方案正在被研发。因此,本文将对现有DME的诊断和治疗方案进行总结讨论,以期未来DME诊疗标准的统一奠定基础。

【关键词】 糖尿病黄斑水肿;糖尿病视网膜病变;光学相干断层扫描;荧光素眼底血管造影

【中图分类号】 R777.34

根据世界卫生组织的统计数据,全球大约有2.85亿人视力受损,其中4.8%的患者视力障碍是由糖尿病视网膜病变(DR)引起^[1]。糖尿病黄斑水肿(DME)作为DR的晚期症状,是糖尿病患者视力不可逆丧失的主要原因^[2]。周细胞的丧失及内皮细胞连接的破坏导致黄斑内视网膜血管的液体渗漏,引起DME。现阶段,随着DME患者数量的不断增多,新技术正不断涌现,DME的早期诊断及有效治疗可避免患者视力的丧失^[3]。本文将对DME现有的临床管理方法进行综述,从诊断和治疗方面进行讨论,旨在为未来DME诊疗标准的统一奠定基础。

1 DME 的诊断

1.1 眼底彩色照相 眼底彩色照相被广泛应用于各种眼科疾病的诊断及其临床特征的可视化^[4],如进行DME的初步筛查。眼底彩色照相机利用光传感器捕获不同强度的红、绿、蓝反射光谱,将三维立体的眼部结构拍摄为彩色的二维眼底图像。相机顶部的低倍显微镜头可显示眼内表面的垂直放大视图。黄斑中心凹中的细胞负责视觉的清晰度。黄斑是中心凹周围负责中央视觉的椭圆形无血管区域。黄斑和中心凹解剖特征有助于对DME进行定位。硬性渗出引起的视网膜增厚是DME的重要特征之一。由于血浆从毛细血管渗漏,边界清晰的黄色蜡状结构就可能出现,该结构的自动识别对DME检测十分重要。Tariq等^[5]提出了一种黄斑病变自动分级方法,首先通过自动增强对比度和形态图像处理技术来消除血管,再通过运用多种算法对渗出物进行分割,最后计算黄斑和渗出液之间的距离,从而对DME进行自动分级,此方法最高分类准确率可达97.89%。

1.2 荧光素眼底血管造影 荧光素眼底血管造影(FFA)作为DME的另一种诊断方式,在荧光素注入循环系统后,使用眼底照相机捕获图像,通过观察图像强度的变化,即荧光素发出光子量的变化,来识别渗漏区域。此方法彻底改变了DR的诊断方式^[6]。在检测DME患眼时,由于血-视网膜屏障的破坏,FFA会表现出几种具有代表性的强荧光模式。对于适合激光治疗的显著黄斑水肿,FFA能够用来识别无灌注区、渗漏的微动脉瘤和弥漫性渗漏区域,使其作为黄斑激光治疗的指南。Sun等^[7]应用超广角FFA检测了108例(108眼)DR患者,结果发现,随着DR严重程度的增加,全视网膜和所有亚区的渗漏指数和缺血指数同时增加。DME患眼的渗漏指数显著增高。此外,FFA还可以用来评估黄斑灌注状态。然而,FFA无法以定量方式测量渗漏^[8]。并且,FFA无法区分浅层和深层毛细血管丛间的病理改变。过敏性休克等危及生命的并发症也可能在应用FFA时发生。

1.3 光学相干断层扫描 光学相干断层扫描(OCT)作为一种对视网膜厚度变化高度敏感的非侵入性成像方式,能够通过捕获来自眼部结构的反射光以构建视网膜的横截面图像。OCT能够高度准确地测量黄斑厚度,被用于诊断黄斑水肿^[9]。

光谱域 OCT(SDOCT)是一种更加有效的 OCT形式,可描绘神经视网膜结构,并提供视网膜解剖结构的高分辨率图像。通过 SDOCT 测量的视网膜中央厚度是 DME 评估和管理的金标准。欧洲眼科高级研究院创建了一个纯粹基于 SDOCT 的糖尿病黄斑病变分类方法,它基于穿过中心凹的 OCT 结构图像的七个不同特征进行,包括中心凹厚度或黄斑体积、视网膜囊肿、椭圆体带或外界膜状态、视网膜内层紊乱的存在、高反射灶的数量、视网膜下积液和玻璃体视网膜变化,每个特征都有单独的数字评级标准,这有助于临床实践,包括初步评估和后续随访^[10]。

OCT 血管成像术(OCTA)能够通过对同一部位重复进行 OCT,检测其运动对比度,追踪视网膜血流,将眼底血管的结构可视化^[11],更重要的是,OCTA 能够实现视网膜血管丛可视化,而 FFA 却无法做到这一点。Mirshahi 等^[12]应用 OCTA 对 92 例(138 眼)糖尿病患者进行检查,结果发现,其中 49 眼患有 DME,多变量分析发现,深层和浅层毛细血管网的缺损和无灌注区对 DME 均具有诊断价值。然而,这种新颖的成像方式却依然有一定的视野限制。OCTA 可能形成伪影,且不能证明血管的渗漏。在对 DME 进行诊断时,与 FFA 相比,OCTA 能更好地描绘中心凹无血管区及血流障碍区域,而 FFA 则更擅长识别微动脉瘤^[13]。

1.4 基于人工智能的诊断方法 目前,DME 的 FFA 自动识别系统已被研发。Jin 等^[14]通过研究 221 例 DME 患者的 3014 张 FFA 图像,提出了一种基于 FFA 的 DME 无灌注区自动检测技术。与临床工作者进行的人工分析相比,自动检测不仅能快速得到标准统一的结果,还能够降低医疗成本。同时,DME 的 OCT 自动分割系统已被研发^[15]。DME 疾病主要分为 3 种病理类型:浆液性视网膜脱离型(SRD)、黄斑囊样水肿型(CME)和海绵状弥漫性视网膜增厚型(DRT)。该系统通过对 262 张 OCT 图像进行识别,可对 3 种不同类型的 DME 进行自动分割,有助于临床实践中调整诊断和治疗方案,从而提高患者的生活质量。此外,现有的 DR 筛查通常基于眼底彩色图像,DME 检测的假阳性率很高。有研究表明,目前能够通过应用人工智能算法,评估由智能手机视网膜摄像头拍摄得到的眼底彩色图像,以确定需要进行进一步 OCT 检测的患者^[16]。

2 DME 的治疗

2.1 控制血糖 控制血糖是 DME 的理想治疗方式。无论是胰岛素依赖型(1 型)糖尿病还是非胰岛

素依赖型(2 型)糖尿病,其病程与视网膜病变患病率之间存在直接关联^[17]。近 99% 的 1 型糖尿病患者和 60% 的 2 型糖尿病患者病程 20 年后均进展为 DR。严格控制患者的血糖和血压可降低其视网膜病变的进展率及发生其他血管并发症的风险。鉴于 DME 与 DR 的预防密切相关,应严格控制患者血糖和心血管危险因素,并建议吸烟患者戒烟^[18]。

2.2 激光光凝治疗 激光光凝治疗于 25 年前被引入眼科领域。在应用玻璃体内抗血管内皮生长因子(VEGF)药物之前,由于较低成本,激光光凝治疗曾是 DME 的一线疗法^[19],激光能够通过破坏缺血的视网膜,抑制 VEGF 的产生及 Müller 细胞与视网膜色素上皮细胞中细胞因子的释放,改善周围视网膜的氧合^[20]。传统激光光凝治疗可分为局部直接激光光凝和格栅样激光光凝。与格栅样激光光凝治疗相比,局部激光光凝治疗使用的激光强度较弱,间距较大,主要应用于局部病变,如渗漏的微动脉瘤或 FFA 显示的缺血区域,但无论使用哪种传统激光治疗方法均有可能造成激光瘢痕,导致并发症的发生,如治疗后的黄斑水肿、旁中心暗点、视网膜下纤维增生及脉络膜新生血管膜^[21]。

与传统激光光凝治疗相比,新型亚阈值微脉冲激光治疗的应用能够传递更少的热能,因此,对神经感觉和视网膜内部造成的光热损伤更小,不会产生激光瘢痕^[22]。并且,有研究显示,亚阈值微脉冲激光的应用会对患者的最佳矫正视力(BCVA)有更好的改善效果^[23]。NAVILAS 光凝系统是一种视网膜激光治疗的最新技术,能够记录发送到视网膜的激光点和图案,从而进行更精确的能量控制,避免过度治疗。此外,与传统激光光凝治疗相比,NAVILAS 治疗 DME 具有更高的准确性,治疗微动脉瘤准确率超过 90%,而传统激光光凝治疗准确率为 72%^[24]。

2.3 抗 VEGF 治疗 VEGF 涉及 DME 的多个病理过程,包括血管生成、蛋白酶产生、内皮细胞的增殖、迁移以及新血管的形成。在 DR 中,上调 VEGF 表达会造成血-视网膜屏障分解与血管通透性增加,导致 DME 发生^[25]。目前,基于抗 VEGF 药物疗法是治疗 DME 的主要方法,包括以下多种化合物的应用:核酸适配体(如哌加他尼)、VEGF 抗体(如贝伐单抗)、抗 VEGF 抗体片段(如雷珠单抗)和融合蛋白(如阿柏西普)^[26]。

哌加他尼是首批治疗 DME 的抗 VEGF 制剂之一,其有效性和安全性在一项 II 期临床试验中得到检验^[27]。与对照组相比,3 种不同剂量的哌加他尼均显示出对视觉或眼部解剖结构的改善作用。然而,由于哌加他尼仅能选择性地抑制 VEGF165 的作用,临床疗效较其他抗 VEGF 药物低,因此,较少在临床实践中使用,很大程度上已被贝伐单抗、雷珠单抗和阿柏西普所取代。在基础视力较好的患者中,三种抗 VEGF 药物的治疗效果相似,但对基础视力

较差的患者,阿柏西普的疗效优于贝伐单抗^[28]。

目前,贝伐单抗仅取得美国食品和药物管理局(FDA)治疗转移性结肠癌的许可,未被准许在眼部使用,因此,需要大量研究以确定其对DME的疗效^[29]。有研究显示,与激光光凝治疗相比,玻璃体内注射贝伐单抗能够更有效地治疗DME^[30]。Sedziak-Marcinek等^[31]通过对存在视网膜无灌注区的DME患眼(49眼)和不存在视网膜无灌注区的DME患眼(49眼)进行12个月内共9次贝伐单抗注射发现,贝伐单抗对DME的治疗效果与视网膜无灌注区是否存在无关,但对两个研究组的DME和BCVA均有积极影响。然而,贝伐单抗存在安全性隐患。在治疗某些恶性肿瘤时,静脉注射贝伐单抗与多种全身性不良反应有关,包括心血管和胃肠道问题^[32]。治疗DME时,眼部不良事件的发生风险同样增加,包括眼内炎和高眼压的发生^[33]。

雷珠单抗作为一种被批准用于治疗DME的重组人源化单克隆抗体片段,能够结合并抑制所有VEGF-A亚型。研究显示,进行长期玻璃体内注射雷珠单抗治疗DME患者,其视网膜功能有所好转^[34]。雷珠单抗的治疗效果与DME的类型有关。Chatziralli等^[35]对58例不同类型的DME患者进行雷珠单抗治疗并随访至少12个月发现,与治疗前相比,CME类型的DME患者椭圆体区和交叉区的恢复效果最明显。

阿柏西普作为一种可溶性诱骗受体,抑制VEGF表达,与VEGF-A的结合力不仅远高于抗体片段药物,甚至还高于VEGFR1和VEGFR2。研究表明,经玻璃体内注射阿柏西普治疗后,DME患者的视网膜神经生理学功能有显著改善,视网膜的解剖和超微结构完整性也得到恢复^[36]。Ozcaliskan等^[37]评估了1年内阿柏西普对不同类型DME的疗效,该研究根据OCT特征将115例(115眼)患者分为SRD($n=38$)、CME($n=40$)和DRT($n=37$),并记录治疗前和治疗后3个月、6个月、12个月患者BCVA和黄斑中心凹视网膜厚度(CST),与治疗前相比,治疗后3个月所有患者的平均BCVA均有所改善;而治疗后12个月,患者的平均CST均显著下降,BCVA均有所改善;为了达到理想的治疗效果,DRT组需要注射的次数最少,SRD组需要的注射次数最多,这可能会对患者的就诊方面造成经济负担。

2.4 皮质类固醇治疗 在动物模型中,糖尿病导致的视力丧失已被证明与白细胞诱导的炎症相关^[38]。皮质类固醇可通过稳定血-视网膜屏障,并降低毛细血管通透性来抵抗炎症^[39]。目前,可用于治疗DME的皮质类固醇包括曲安奈德和地塞米松玻璃体内植入物。曲安奈德的给药方式包括玻璃体内注射、结膜下注射、眼周注射和玻璃体内缓释植入,剂量范围为4~25 mg。效果可在注射后1周达到峰值并只能维持3个月^[40],因此需要重复注射。此外,1/3患者

会出现继发性青光眼,继发性白内障也常出现,基于这些原因,皮质类固醇常被用作替代治疗方法^[41]。地塞米松玻璃体内植入物是FDA批准的用于治疗DME的缓释植入物制剂,可提供长达4个月的治疗效果,在治疗后2个月时达到活性峰值^[42]。Toto等^[43]发现,地塞米松植入后视网膜毛细血管非灌注区域减少,且与药物相关的视网膜毛细血管再灌注在早期尤为明显。研究表明,对于多次注射抗VEGF药物后持续存在DME的患者,雷珠单抗和地塞米松联合治疗比雷珠单抗单药治疗效果更好;然而,在持续治疗后6个月,2种治疗方法之间患者的视力改变没有显著差异^[44]。目前,玻璃体内类固醇植入通常被作为抗VEGF后的二线治疗或用于慢性DME患者和妊娠期DME患者。

2.5 手术治疗 DME患者玻璃体后脱离的发生率较未发生DME的DR患者低,表明玻璃体可能与DME发病机制相关^[45]。目前,玻璃体切割术可被用于治疗DME,保持患者最基本的视力^[46]。玻璃体切割术的目的是去除混浊的玻璃体,使视网膜回到正常位置,为达到激光光凝治疗的最佳疗效奠定基础^[47]。有研究证实了手术治疗的益处并确定了最佳手术时机,接受早期玻璃体切割术的患者视力明显优于1年后接受玻璃体切割术的患者^[48]。近年来,由于现代显微外科技术的发展,玻璃体切割术的手术时间缩短且无需缝合,这已成为常规手术。一项前瞻性研究发现,玻璃体切割能够降低大多数DME患眼的视网膜厚度,其中,68%患眼视网膜厚度降低幅度大于50%^[49]。对于抗VEGF药物和皮质类固醇治疗无效的顽固性DME,玻璃体切割术可以稳定视网膜形态,并且可能在伴有玻璃体黄斑牵引综合征的DME患者中发挥更佳的效果^[50]。

2.6 联合治疗 联合治疗可充分利用现有方法应对DME长期治疗过程中的具体表现。研究表明^[51],联合治疗方案的应用能够降低激光能量和用药次数,从而避免对视网膜的损伤,提高有效率和安全性。医生可将激光光凝与皮质类固醇联合使用。此外,激光光凝还可与抗VEGF药物联合使用,达到协同作用。Zhang等^[52]通过对8篇文献的meta分析调查了玻璃体内注射曲安奈德和激光光凝这两种治疗方式相结合的疗效,结果发现,联合治疗对DME患者早期效果优于单独使用激光治疗,而对于DME的长期治疗,如果在激光治疗前先给予患者玻璃体内注射曲安奈德治疗,治疗效果优于使用曲安奈德或激光光凝单独治疗。

2.7 新兴治疗

2.7.1 细胞因子抑制剂 目前,有研究发现,DME患者玻璃体内血管生成素-2(Ang2)显著增加。Ang/Tie信号通路由血管特异性酪氨酸激酶受体构成,该通路能够参与血管发育,并且与视网膜微血管疾病有关。有研究显示,Ang2和VEGF-A的共表达加速

了缺血性视网膜模型中的新生血管形成^[53]。2022年1月,法瑞西单抗被FDA批准用于治疗DME。法瑞西单抗由两组不同的重链和轻链组成,一组重链和轻链与Ang2结合,另一组与VEGF-A结合,通过同时作用于Ang2和VEGF,法瑞西单抗能够减少病变血管和丢失神经元的数量、降低血管通透性、缓解视网膜水肿^[54]。Sahni等^[55]比较了法瑞西单抗与雷珠单抗对DME治疗的安全性和有效性,每个月给药1次,持续20周,观察至第36周,在未接受过治疗的患者中,与雷珠单抗治疗组相比,法瑞西单抗治疗组在第24周显示出3.6个字母的平均视力增益。

2.7.2 黏附分子抑制剂 在视网膜中,整合素在内皮细胞上与各种生长因子相互作用并帮助调节它们的功能。Risuteganib是一种整合素拮抗剂,目前正对其进行DME治疗的临床试验,Risuteganib能够拮抗4种与视网膜血管病理生成相关的整合素异二聚体,包括 $\alpha V\beta 3$ 、 $\alpha V\beta 5$ 、 $\alpha 5\beta 1$ 和 $\alpha M\beta 2$ 。药物的II期临床试验显示,注射贝伐单抗3个月后改用Risuteganib的治疗效果同样优秀^[56]。然而,迄今为止,Risuteganib的长期影响尚未在DME患者中得到证实。

2.7.3 激肽释放酶-激肽系统抑制剂 血浆前激肽释放酶(PPK)是一种丝氨酸蛋白酶原,可被XIIa因子催化为血浆激肽释放酶(PK)。PK有助于炎症反应,可切割激肽原,产生缓激肽(BK)。BK是一种9肽,可刺激在血管、神经胶质和神经元细胞中大量表达的BK受体。BK受体激活诱导血管舒张并增加血管通透性。对DME患者玻璃体样本的蛋白质组学分析表明,与黄斑裂孔患者的玻璃体相比,DME患者玻璃体中PPK和PK升高了11倍^[57]。在糖尿病小鼠中全身性、连续性地使用PK抑制剂可降低视网膜血管通透性和视网膜血流异常^[58]。KVD001是一种PK抑制剂,目前主要针对DME进行玻璃体内注射治疗。KVD001的I期临床试验结果显示,在完成为期12周试验的12例患者中,与基线视力相比,在治疗后7 d、14 d、28 d、56 d和84 d,单剂量KVD001的平均BCVA改善分别为0.7个字母、1.0个字母、1.9个字母、2.8个字母和4.1个字母。然而,71%的患者(11例)报告了至少1次不良反应^[59]。

3 总结

随着医疗技术的发展,DME有了全新的诊断和治疗方案。诊断方面,多种成像方式交替使用,相互补充。治疗方面,抗VEGF治疗已取代过去的激光光凝治疗,成为目前的一线治疗方案,并通过与皮质类固醇或手术的联合使用以提升治疗效果。未来的研究旨在进一步探究更加准确便捷的诊断方法以及更好疗效的治疗方案以减轻治疗负担与社会经济成本。

参考文献

- [1] LEE R, WONG T Y, SABANAYAGAM C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss[J]. *Eye Vis (Lond)*, 2015, 2(1): 17.
- [2] DUH E J, SUN J K, STITT A W. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(14): e93751.
- [3] 邵毅, 周召, 葛倩敏. 糖尿病视网膜病变及黄斑水肿诊疗规范: 英国皇家眼科医师学会指南解读[J]. 眼科新进展, 2021, 41(7): 601-607.
- [4] SHAO Y, ZHOU Z, GE Q M. Diagnostic and therapeutic norms for diabetes retinopathy and macular edema: interpretation of the guidelines of the royal society of ophthalmologists[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2021, 41(7): 601-607.
- [5] MOOKIAH M R K, ACHARYA U R, CHUA C K, LIM C M, NG E Y, LAUDE A. Computer-aided diagnosis of diabetic retinopathy: a review[J]. *Comput Biol Med*, 2013, 43(12): 2136-2155.
- [6] TARIQ A, AKRAM M U, SHAUKAT A, KHAN S A. Automated detection and grading of diabetic maculopathy in digital retinal images[J]. *J Digit Imaging*, 2013, 26(4): 803-812.
- [7] MUSTAFI D, SARAF S S, SHANG Q, OLMOS DE KOO L C. New developments in angiography for the diagnosis and management of diabetic retinopathy[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 167: 108361.
- [8] SUN G, WANG X, JIANG J, YI Z, FU M, YANG X, et al. Association of subregional quantitative ultra-widefield fluorescence angiography characteristics with the occurrence of diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 720564.
- [9] ACON D, WU L. Multimodal imaging in diabetic macular edema[J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2018, 7(1): 22-27.
- [10] VAZ-PEREIRA S, MORAIS-SARMENTO T, ENGELBERT M. Update on optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography imaging in proliferative diabetic retinopathy[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(10): 1869.
- [11] JAMPOL L M. Classifications of diabetic macular edema[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2020, 30(1): 6-7.
- [12] 邵毅. 光学相干断层扫描血管造影(OCTA)在眼科临床的应用[J]. 眼科新进展, 2017, 37(9): 801-805.
- [13] SHAO Y. Clinical application of optical coherence tomography angiography (OCTA) in ophthalmology[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2017, 37(9): 801-805.
- [14] MIRSHAHI R, RIAZI-ESFAHANI H, KHALILI POUR E, FADAKAR K, YARMOHAMADI P, ALEMZADEH S A, et al. Differentiating features of OCT angiography in diabetic macular edema[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 23398.
- [15] MOOKIAH M R K, ACHARYA U R, FUJITA H, TAN J H, CHUA C K, BHANDARY S V, et al. Application of different imaging modalities for diagnosis of diabetic macular edema: a review[J]. *Comput Biol Med*, 2015, 66: 295-315.
- [16] JIN K, PAN X, YOU K, WU J, LIU Z, CAO J, et al. Automatic detection of non-perfusion areas in diabetic macular edema from fundus fluorescein angiography for decision making using deep learning[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 15138.
- [17] DE MOURA J, SAMAGIAO G, NOVO J, ALMUINA P, FERNANDEZ M I, ORTEGA M. Joint diabetic macular edema segmentation and characterization in OCT images[J]. *J Digit Imaging*, 2020, 33(5): 1335-1351.
- [18] MALERBI F K, MENDES G, BARBOZA N, MORALES P H, MONTARGIL R, ANDRADE R E. Diabetic macular edema screened by handheld smartphone-based retinal camera and artificial intelligence[J]. *J Med Syst*, 2021, 46(1): 8.
- [19] YIN L, ZHANG D, REN Q, SU X, SUN Z. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in diabetic patients: a community based cross-sectional study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(9): e19236.
- [20] DIEP T M, TSUI I. Risk factors associated with diabetic macular edema[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 100(3): 298-305.
- [21] ELEIWA K T, BAYOUMY A, ELHUSSEINY M A, GAMIL K, SHARAWY A. Longitudinal analysis of subfoveal choroidal thickness after panretinal laser photocoagulation in diabetic retinopathy using swept-source optical coherence tomography[J]. *Rom J Ophthalmol*, 2020, 64(3): 285-291.

- [20] MIDENA E, MICERA A, FRIZZIERO L, PILOTTO E, ESPOSITO G, BINI S. Sub-threshold micropulse laser treatment reduces inflammatory biomarkers in aqueous humour of diabetic patients with macular edema [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 10034.
- [21] RELHAN N, FLYNN H W. The early treatment diabetic retinopathy study historical review and relevance to today's management of diabetic macular edema [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2017, 28(3): 205-212.
- [22] FRIZZIERO L, CALCATI A, MIDENA G, TORRESIN T, PARROZZANI R, PILOTTO E, *et al*. Subthreshold micropulse laser modulates retinal neuroinflammatory biomarkers in diabetic macular edema [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(14): 3134.
- [23] FAZEL F, BAGHERI M, GOLABCHI K, JAHANBANI ARDAKANI H. Comparison of subthreshold diode laser micropulse therapy versus conventional photocoagulation laser therapy as primary treatment of diabetic macular edema [J]. *J Curr Ophthalmol*, 2016, 28(4): 206-211.
- [24] KOZAK I, OSTER S F, CORTES M A, DOWELL D, HARTMANN K, KIM J S, *et al*. Clinical evaluation and treatment accuracy in diabetic macular edema using navigated laser photocoagulator NAVILAS [J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(6): 1119-1124.
- [25] CHAUHAN M Z, RATHER P A, SAMARAH S M, ELHUSEINY A M, SALLAM A B. Current and novel therapeutic approaches for treatment of diabetic macular edema [J]. *Cells*, 2022, 11(12): 1950.
- [26] FURINO C, BOSCIA F, REIBALDI M, ALESSIO G. Intravitreal therapy for diabetic macular edema; an update [J]. *J Ophthalmol*, 2021, 2021: 6654168.
- [27] CUNNINGHAM E T, ADAMIS A P, ALTAWHEEL M, AIELLO L P, BRESSLER N M, DAMICO D J, *et al*. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2005, 112(10): 1747-1757.
- [28] BAKER C W, GLASSMAN A R, BEAULIEU W T, ANTOSZYK A N, BROWNING D J, CHALAM K V, *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.
- [29] WANG X, HE X, QI F, LIU J, WU J. Different anti-vascular endothelial growth factor for patients with diabetic macular edema; a network meta-analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 876386.
- [30] FAGHIHI H, ROOHIPOOR R, MOHAMMADI S F, HOJAT-JALLALI K, MIRSHAHI A, LASHAY A, *et al*. Intravitreal bevacizumab versus combined bevacizumab-triamcinolone versus macular laser photocoagulation in diabetic macular edema [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2008, 18(6): 941-948.
- [31] SEDZIAK-MARCINEK B, TEPER S, CHEŁMECKA E, WYLEGAŁA A, MARCINEK M, BAS M, *et al*. Diabetic macular edema treatment with bevacizumab does not depend on the retinal nonperfusion presence [J]. *J Diabetes Res*, 2021, 2021: 6620122.
- [32] RANPURA V, HAPANI S, CHUANG J, WU S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Acta Oncol*, 2010, 49(3): 287-297.
- [33] BAKRI S J, LARSON T A, EDWARDS A O. Intracocular inflammation following intravitreal injection of bevacizumab [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008, 246(5): 779-781.
- [34] YIGIT K, INAN Ü Ü, INAN S, DOĞAN M, YAVAS G F, CETINKAYA E. Long-term full-field and multifocal electroretinographic changes after treatment with ranibizumab in patients with diabetic macular edema [J]. *Int Ophthalmol*, 2021, 41(4): 1487-1501.
- [35] CHATZIRALLI I, THEODOSSIADIS G, DIMITRIOU E, KAZANTZIS D, THEODOSSIADIS P. Association between the patterns of diabetic macular edema and photoreceptors' response after intravitreal ranibizumab treatment; a spectral-domain optical coherence tomography study [J]. *Int Ophthalmol*, 2020, 40(10): 2441-2448.
- [36] YOZGAT Z, DOĞAN M, SABANER M C, GOBEKA H H, YAZGAN AKPOLAT S. Impacts of intravitreal anti-VEGF therapy on retinal anatomy and neurophysiology in diabetic macular edema [J]. *Int Ophthalmol*, 2021, 41(5): 1783-1798.
- [37] OZCALISKAN S, BALCI S, KARASU B, ARTUNAY O. Effect of optical coherence tomography patterns on one-year outcomes of aflibercept therapy for diabetic macular edema [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2020, 30(2): 149-153.
- [38] JOUSSEN A M, POULAKI V, LE M L, KOIZUMI K, ESSER C, JANICKI H, *et al*. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy [J]. *FASEB J*, 2004, 18(12): 1450-1452.
- [39] 邵毅, 王怡欣, 漆怡晨. 糖尿病性黄斑水肿患者行玻璃体内皮质类固醇植入后眼压的监测和管理——2022年欧洲专家共识解读 [J]. *眼科新进展*, 2022, 42(5): 337-341.
- [40] SHAO Y, WANG Y X, QI Y C. Monitoring and management of intraocular pressure in patients with diabetes macular edema after intravitreal corticosteroid implantation - interpretation of the european expert consensus in 2022 [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2022, 42(5): 337-341.
- [41] ROSE M A, VUKICEVIC M, KOKLANIS K, REES G, SANDHU S, ITSIOPOULOS C. Experiences and perceptions of patients undergoing treatment and quality of life impact of diabetic macular edema: a systematic review [J]. *Psychol Health Med*, 2019, 24(4): 383-401.
- [42] KOLLIAS A N, ULBIG M W. Diabetic retinopathy [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2010, 107(5): 75-84.
- [43] YUAN Q, LIU Y, XU H, GAO Y, QIN L, GOU Y, *et al*. Efficacy and safety of single-dose dexamethasone implantation for patients with persistent diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2022, 260(2): 405-413.
- [44] TOTO L, D'ALOISIO R, CHIARELLI A M, DI ANTONIO L, EVANGELISTA F, DONOFRIO G, *et al*. A custom-made semi-automatic analysis of retinal nonperfusion areas after dexamethasone for diabetic macular edema [J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2020, 9(7): 13.
- [45] MATURI R K, GLASSMAN A R, LIU D, BECK R W, BHAVSAR A R, BRESSLER N M, *et al*. Effect of adding dexamethasone to continued ranibizumab treatment in patients with persistent diabetic macular edema; a DRCR network phase 2 randomized clinical trial [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2018, 136(1): 29-38.
- [46] NASRALLAH F P, JALKH A E, VAN COPPENOLLE F, KADO M, TREMPER C L, MCMEEL J W. The role of the vitreous in diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 1988, 95(10): 1335-1339.
- [47] KIM E J, LIN W V, RODRIGUEZ S M, CHEN A, LOYA A, WENG C Y. Treatment of diabetic macular edema [J]. *Curr Diab Rep*, 2019, 19(9): 68.
- [48] BEHERA U C, DAS T, SIVAPRASAD S, RANI P K, RAMAN R, AGARWAL M, *et al*. Is immediate treatment necessary for diabetic macular edema after pars plana vitrectomy for tractional complications of proliferative diabetic retinopathy? [J]. *Int Ophthalmol*, 2021, 41(11): 3607-3614.
- [49] BERROCAL M H, ACABA-BERROCAL L. Early pars plana vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy: update and review of current literature [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2021, 32(3): 203-208.
- [50] DIABETIC RETINOPATHY CLINICAL RESEARCH NETWORK WRITING COMMITTEE, HALLER J A, QIN H, APTE R S, BECK R R, BRESSLER N M, *et al*. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction [J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(6): 1087-1093.
- [51] MUKAI R, MATSUMOTO H, AKIYAMA H. Surgical outcomes of vitrectomy for intractable diabetic macular edema [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2021, 259(2): 363-368.
- [52] DISTEFANO L N, GARCIA-ARUMI J, MARTINEZ-CASTILLO V, BOIXADERA A. Combination of anti-VEGF and laser photocoagulation for diabetic macular edema: a review [J]. *J Ophthalmol*, 2017, 2017: 2407037.
- [53] ZHANG L, CHEN X. Efficacy and safety of triamcinolone acetonide injection combined with laser photocoagulation in the treatment of diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(12): 12467-12477.

- [53] KHAN M, AZIZ A A, SHAFI N A, ABBAS T, KHANANI A M. Targeting angiopoietin in retinal vascular diseases: a literature review and summary of clinical trials involving faricimab [J]. *Cells*, 2020, 9(8): E1869.
- [54] SHARMA A, KUMAR N, KUPPERMANN B D, BANDELLO F, LOEWENSTEIN A. Understanding biosimilars and its regulatory aspects across the globe: an ophthalmology perspective [J]. *Br J Ophthalmol*, 2020, 104(1): 2-7.
- [55] SAHNI J, PATEL S S, DUGEL P U, KHANANI A M, JHAVERI C D, WYKOFF C C, *et al*. Simultaneous inhibition of angiopoietin-2 and vascular endothelial growth factor- α with faricimab in diabetic macular edema: BOULEVARD phase 2 randomized trial [J]. *Ophthalmology*, 2019, 126(8): 1155-1170.
- [56] SHAW L T, MACKIN A, SHAH R, JAIN S, JAIN P, NAYAK R, *et al*. Risuteganib-a novel integrin inhibitor for the treatment of non-exudative (dry) age-related macular degeneration and diabetic macular edema [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020, 29(6): 547-554.
- [57] KITA T, CLERMONT A C, MURUGESAN N, ZHOU Q, FUJISAWA K, ISHIBASHI T, *et al*. Plasma kallikrein-kinin system as a VEGF-independent mediator of diabetic macular edema [J]. *Diabetes*, 2015, 64(10): 3588-3599.
- [58] CLERMONT A, CHILCOTE T J, KITA T, LIU J, RIVA P, SINHA S, *et al*. Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats [J]. *Diabetes*, 2011, 60(5): 1590-1598.
- [59] SUN J K, MATURI R K, BOYER D S, WELLS J A, GONZALEZ V H, TANSLEY R, *et al*. One-time intravitreal injection of KVD001, a plasma kallikrein inhibitor, in patients with central-involved diabetic macular edema and reduced vision: an open-label phase 1b study [J]. *Ophthalmol Retina*, 2019, 3(12): 1107-1109.

Research progress in diagnosis and treatment of diabetic macular edema

SHAO Yi, LI Leyan, WEI Hong

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

[Abstract] The incidence rate of diabetic macular edema (DME) is rising. As the main cause for irreversible loss of vision in diabetic patients, DME has been getting more attention of medical researchers. In addition to existing optical coherence tomography and anti-vascular endothelial growth factor therapies for DME, a variety of new solutions are being developed. This article summarizes and discusses current diagnostic and therapeutic methods for DME, laying a foundation for its unified diagnosis and treatment in the future.

[Key words] diabetic macular edema; diabetic retinopathy; optical coherence tomography; fundus fluorescein angiography