

· 综 述 ·

抗 VEGF 药物治疗糖尿病黄斑水肿研究进展

赵清 综述 陈有信 审校

北京协和医院眼科, 北京 100730

通信作者: 陈有信, Email: chenyx@pumch.cn

【摘要】 糖尿病黄斑水肿(DME)是一种严重威胁视力,甚至致盲的眼病,主要表现为糖尿病引起的黄斑中心凹处视盘直径范围内细胞外液积聚引起的视网膜增厚和硬性渗出。DME 的发生和发展是多因素参与的复杂病理生理过程,其中血管内皮生长因子(VEGF)生成增加是影响 DME 发展的重要原因之一。基于大量临床研究中多种抗 VEGF 药物(哌加他尼钠、贝伐单抗、雷珠单抗、阿柏西普、康柏西普和布洛赛珠单抗)在 DME 治疗中显现出的良好疗效及安全性,抗 VEGF 药物已成为 DME 的一线治疗方案。对于难治性 DME,及时更换药效更强的抗 VEGF 药物或糖皮质激素在研究中显示出临床获益。抗 VEGF 药物对治疗依从性和长期治疗费用的高要求可能是困扰 DME 患者的问题,按需治疗策略及治疗-延长策略不失为减轻 DME 患者治疗负担的一种选择。随着医药研发产业的飞速发展,更多新型抗 VEGF 药物(如法瑞西单抗、IBI-302 等)的诞生将为 DME 患者治疗带来新的选择。本文就抗 VEGF 药物治疗 DME 的研究进展进行综述。

【关键词】 糖尿病黄斑水肿; 抗血管内皮生长因子; 疗效; 安全性; 按需治疗; 治疗-延长

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220211-00051

Update on anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema

Zhao Qing, Chen Youxin

Department of Ophthalmology, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

Corresponding author: Chen Youxin, Email: chenyx@pumch.cn

【Abstract】 Diabetic macular edema (DME) is a severe, sight-threatening condition. It mainly presents as retinal thickening and hard exudates caused by the accumulation of extracellular fluid within the diameter of the optic disc in the macula fovea caused by chronic hyperglycemia. The pathogenesis of DME is a complex process involving various contributing factors, with the elevated release of vascular endothelial growth factor (VEGF) being one of the important reasons. Anti-VEGF drugs, including pegaptanib sodium, bevacizumab, ranibizumab, aflibercept, conbercept, and brolucizumab, are the first-line therapy for treating DME due to the satisfying efficacy and safety demonstrated in numerous clinical studies. For refractory DME, timely switching to different anti-VEGF drugs or adopting corticosteroid-based treatments appears promising. Although the compliance and cost-effectiveness of anti-VEGF drugs may be a heavy burden for DME patients, pro re nata and treat & extend strategy might help. With the rapid development of the pharmaceutical industry, new anti-VEGF drugs (such as faricilumab and IBI-302) may offer broader therapeutic prospects for treating DME. This article reviews updates on anti-VEGF treatment for DME.

【Key words】 Diabetic macular edema; Anti-vascular endothelial growth factor; Efficacy; Safety; Pro re nata; Treat-and-extend

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220211-00051

糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)主要指因糖尿病引起的黄斑中心凹处视盘直径范围内大量细胞外液积聚引起的视网膜增厚和硬性渗出,临床主要表现为不同程度的视力模糊、视神经肿胀,严重者伴发斑点状出血,是一种严重威胁视力,甚至致盲的糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)慢性并发症。研究表明,随着糖尿病病程延长或糖化血红蛋白水平的升高, DME 发生率也逐渐上升^[1]。DME 是多因素参与的复杂病理生理过程,长期慢性高血糖刺激下视网膜血管结构进行性破坏是其中的重要因素,而低氧、血流灌注下降、视网膜缺血和炎症反应等也是 DME 发生中不可忽略的因素^[2-3]。

维持健康的生活方式或通过药物严格控制血糖、血压、血

脂等是 DME 系统治疗的重要内容^[4]。DME 的眼部治疗方法主要包括激光光凝治疗、糖皮质激素抗炎治疗、抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物治疗以及玻璃体切割术。20 世纪 70 年代,美国 DR 早期治疗研究小组(Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study, ETDRS)报道局部/格栅样激光光凝可以降低 DME 患者视力下降的风险^[5],激光光凝成为 DME 治疗的金标准。而随着抗 VEGF 药物的研发上市,局部/格栅样激光光凝目前主要用于除累及中心凹 DME(center-involved DME, CI-DME)外 DME 的治疗^[6]。

低氧状态下 VEGF 的病理性释放增加是影响 DR 和 DME 发展的重要原因之一。研究表明,将 VEGF 注入灵长类动物眼



内会出现类似 DR 的病理表现^[7], DME 和 DR 患者玻璃体内 VEGF 水平也较正常眼内显著升高^[8]。VEGF 能够与血管内皮细胞上相应的 VEGF 受体 (VEGF receptor, VEGFR) 结合, 促进内皮细胞的分裂、增生和迁移, 启动炎症反应, 增加视网膜血管内皮细胞通透性, 从而引起 DR; 另一方面, VEGF 能够导致血管内皮细胞增殖, 促进病理性新生血管形成, 而新生血管由于存在结构缺陷, 会导致血管内液体渗漏^[9]。抗 VEGF 药物经玻璃体腔内注射后能够穿透脉络膜, 特异性地抑制脉络膜血管和毛细血管上 VEGF 的表达, 进而抑制视网膜新生血管的生成和进展, 改善视网膜、脉络膜微血管的通透性^[10], 有效治疗 DME。目前, 部分抗 VEGF 药物已取代激光光凝成为 CI-DME 的一线治疗方案。国内外常应用的抗 VEGF 药物有哌加他尼钠、雷珠单抗、阿柏西普、贝伐单抗、康柏西普、布洛赛珠单抗等。本文就抗 VEGF 药物治疗 DME 的研究进展进行综述。

1 不同抗 VEGF 药物治疗 DME 的疗效

1.1 哌加他尼钠

哌加他尼钠是一段选择性结合 VEGF₁₆₅ 的 RNA 核酸适配体, 也是第 1 个可用于治疗 DME 的市售抗 VEGF 药物^[11]。在一项 II 期双盲随机对照试验中, Cunningham 等^[11]在 172 例最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 为 20/50 ~ 20/300 的 CI-DME 患者中比较了玻璃体腔内注射哌加他尼钠 (intravitreal pegaptanib sodium, IVP) 和空白注射的有效性和安全性, 结果发现 0.3 mg IVP 治疗组患者 BCVA 较空白注射组明显改善, 黄斑中心凹厚度 (central macular thickness, CMT) 明显变薄, 而且需要额外激光光凝者的比例也明显降低。Sultan 等^[12]针对 260 例 DME 患者进行的多中心随机对照临床试验以及 Ishibashi 等^[13]开展的纳入 243 例 DME 患者的 III 期随机对照试验同样发现, 0.3 mg IVP 组 DME 患者的视力改善显著优于空白注射组。此外, 临床回顾性研究同样发现 IVP 能够明显改善 DME 患者的 BCVA、黄斑光敏感度及辨色能力, 并降低其 CMT^[14]。美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 仅批准将 IVP 用于治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性 (neovascular age-related macular degeneration, nAMD), 而并非 DME 的一线治疗方案。

1.2 贝伐单抗

贝伐单抗为特异性靶向 VEGF-A 的 93% 人源化重组单克隆抗体, 研发之初是作为转移性结直肠癌治疗的合并用药, 目前被用作治疗 DME 的超适应证用药。Haritoglou 等^[15]针对 51 例持续性 DME 患者开展了评估玻璃体腔注射贝伐单抗 (intravitreal bevacizumab, IVB) 治疗持续性 DME 疗效的前瞻性病例系列研究, 结果表明 IVB 能够显著改善 DME 患者的视力并降低其 CMT。2007 年, 糖尿病视网膜病变临床研究网络 (the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, DRCR.net) 针对视力为 20/32 ~ 20/320 的 DME 患者开展了 IVB 治疗 DME 疗效及安全性的临床研究, 结果显示相较于局灶激光光凝, IVB 在 3 周内可明显降低 CMT, 但这一差异并未维持到 3 周后^[16]。BOLT 研究是一项比较反复 IVB 与黄斑区激光光凝治疗持续性

CI-DME 患者疗效的单中心临床研究, 80 例患者随机分别接受 IVB 治疗或黄斑区激光光凝^[17], 结果显示随访 12 个月时 IVB 治疗视力提升 ≥ 10 ETDRS 字母的患者比例显著高于激光光凝治疗, 并且该差异可保持至 24 个月^[18]。其他评估 IVB 有效性的临床研究同样显示, IVB 对 DME 患者有良好的疗效^[19-21]。Protocol T 研究是一项前瞻性、多中心随机对照临床试验, 比较了 IVB、玻璃体腔内注射雷珠单抗 (intravitreal ranibizumab, IVR) 和玻璃体腔内注射阿柏西普 (intravitreal aflibercept, IVA) 治疗 DME 的有效性和安全性, 患者分别接受 1.25 mg IVB、0.3 mg IVR 或 2.0 mg IVA 治疗, 结果显示尽管随访 1 年时 IVA 组患者的平均视力改善及 CMT 降低显著优于 IVB 组及 IVR 组, 但该显著性差异被解释为基线视力差异导致, 因而不具有临床意义^[22]。一项纳入 80 例 DME 患者的回顾性研究发现, 在 IVB 治疗基础上联合激光光凝治疗虽然不能进一步改善 DME 患者的 BCVA, 但能够减少患者所需 IVB 治疗次数, 从而减轻 DME 患者的随访负担^[23]。

1.3 雷珠单抗

雷珠单抗为特异性靶向 VEGF-A 的 95% 人源化重组单克隆抗体片段 (Fab), 最初被批准用于治疗 nAMD。欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 在 2011 年批准将雷珠单抗应用于治疗 DME^[6]。2021 年, FDA 及中国国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 也陆续批准雷珠单抗用于治疗 DR。

RESOLVE 研究是一项双盲多中心随机对照临床试验, 100 例 DME 患者 (BCVA 为 73 ~ 89 视力字母数, CMT ≥ 300 μm) 被随机分为 3 个组, 分别接受 0.3 mg IVR、0.5 mg IVR 或空白注射治疗, 结果显示随访 12 个月时 IVR 组 BCVA 改善和 CMT 变薄均显著优于空白注射组^[24]。在 2 项双盲随机对照临床研究 RISE 和 RIDE 中, 分别有 377 例和 382 例 DME 患者被随机分配每月接受空白注射或 0.3 mg/0.5 mg IVR 治疗, 结果显示随访 2 年时 IVR 组中达到 BCVA 改善 ≥ 15 ETDRS 字母的患者比例及 CMT 降低程度均显著高于空白注射组, 并且这种显著性差异可持续至随访 3 年时^[25-26]。上述 3 项临床研究表明, IVR 在改善 DME 患者的 BCVA 及黄斑水肿方面具有良好的应用前景。

进一步地, 更多研究开始关注 IVR 与激光光凝治疗 DME 的疗效比较。READ-2 (the Ranibizumab for Edema of the mAcula in diabetes) 是一项比较 IVR、局灶/格栅激光光凝及两者联合治疗疗效的临床研究, 该研究中 DME 患者以 1:1:1 的比例分别接受 0.5 mg IVR、激光光凝或联合治疗, 结果发现随访 6 个月时, IVR 单独治疗组 BCVA 显著优于其他 2 个组^[27]; 进一步随访发现, 接受 IVR 治疗的患者 BCVA 及 CMT 在延长随访至 24 个月及 36 个月期间仍在持续改善^[28-29]。由此推测, 在长期规律的注射下, IVR 或许能够长期有效改善 DME 患者视网膜的结构和功能。REVEAL 研究是针对亚洲 DME 患者开展的一项多中心 III 期随机双盲临床试验, 结果表明 IVR+空白激光组/激光光凝组患者的功能学及解剖学结局均显著优于空白注射+激光光凝组^[30]。针对中国 DME 患者开展的多中心 III 期随机双盲临床试验 REFINE 同样发现, 随访 12 个月时, IVR 治疗组

的平均 BCVA 改善显著优于激光治疗组^[31];但由于 REFINE 研究并未设计联合治疗组,因而难以回答在 IVR 治疗基础上联合激光光凝治疗能否带来额外的视力和解剖改善这一问题。与此同时,在规律 IVR 治疗基础上何时引入激光光凝治疗也是临床医师们需要考虑的问题。DRCR.net 研究为回答这一问题提供了证据,其 3 年及 5 年随访结果均表明,相较于在 IVR 治疗无法带来进一步视力提升时引入激光光凝(即延期激光光凝,≥24 周),在 IVR 治疗之初开始激光光凝治疗能够有效减少 IVR 次数,但并未带来更好的视力改善^[32-33]。

尽管 IVR 在改善 DME 患者 BCVA 及黄斑水肿方面显现出良好的应用前景,但既往临床研究中多采用每月规律 IVR 注射,频繁随访和长期治疗可能为 DME 患者带来一定负担。能否将定期规律治疗方案调整为延长治疗间隔方案以及 2 种不同的治疗方案下患者能否实现相似的临床获益是目前眼科医师密切关注的问题。在 RELIGHT 研究中,DME 患者首先在基线、随访 1 个月和 2 个月时共接受 3 次 IVR 负荷剂量的治疗;后续根据患者的 BCVA 和 CMT,按照随访 3~5 个月间每个月 1 次、随访 6~18 个月间每 2 个月 1 次的频率进行 IVR 治疗,结果表明随访 6~18 个月间每 2 个月 1 次 IVR 治疗能够维持最初每个月 IVR 治疗所实现的视力改善^[34]。RISE 和 RIDE 研究后期进行的临床扩大试验同样发现,早期每个月 IVR 治疗所实现的视力改善在降低治疗频率后仍能得到维持^[35]。尽管 RELIGHT 研究及 RISE 和 RIDE 扩大研究均表明延长 IVR 治疗间隔能够维持前期所获得的视力改善,但这 2 项研究并未与每月规律 IVR 治疗相对比,因而难以回答 2 种方案是否能够带来相似的视力提升。TREX-DME 多中心随机对照临床研究表明,与每月规律 IVR 治疗相比,DME 患者在延长治疗间隔下临床获益相当,但可减少 IVR 治疗次数,从而有效减轻患者的随访负担^[36-37]。

1.4 阿柏西普

阿柏西普为全人源化重组融合蛋白,作用靶点为 VEGF-A、VEGF-B、胎盘生长因子(placenta growth factor, PGF)以及半乳糖凝集素 1。PGF 也是视网膜在局部缺血缺氧刺激下产生的多种细胞因子之一,与促血管生成作用密切相关。PGF 与 VEGF 之间存在协同作用,PGF 缺乏会减弱 VEGF 作用,而上调 PGF 表达则可通过激活 VEGFR-1 特异性增强血管皮内细胞对 VEGF 的反应^[38]。因此,与仅对 VEGF 起抑制作用的抗 VEGF 药物相比,能够同时抑制 VEGF 和 PGF 表达和活性的阿柏西普理论上具有更强的药理学作用。目前,阿柏西普已被 FDA 批准用于治疗 DME 及并发 DME 的 DR。

VIVID 和 VISTA 是最早研究 IVA 治疗 DME 的多中心Ⅲ期临床研究,对 2 种长期给药方式和激光光凝的疗效进行比较^[39]。IVR 组首先均连续 5 个月接受每个月 1 次、每次 2 mg 的 IVR 治疗,随后每 4 周 1 次(IA4W)或每 8 周 1 次(IA8W) IVR 治疗,并以激光光凝疗法作为对照组,结果显示与激光光凝疗法相比,IVR 能够明显改善 DME 患者的 BCVA,且患者视力改善可保持至 148 周,IA4W 和 IA8W 疗效类似^[40-41]。基于 VIVID 和 VISTA 研究的结果,EMA 及 FDA 分别在 2014 和 2015

年批准将阿柏西普用于治疗 DME。其中,FDA 批准的应用剂量为首先连续 5 个月接受每月 1 次的 IVR 负荷治疗,之后延长为每 2 个月 1 次;而 EMA 在此基础上增加了按照上述方案在治疗后 1 年可以逐渐延长治疗间隔的治疗选择。针对 VIVID 和 VISTA 研究开展了大量事后研究以进一步探讨各种基线因素对 IVR 疗效的影响,结果表明不同基线因素下(包括年龄、性别、糖化血红蛋白水平、体质量指数、肾损伤、高血压等),IVA 改善视力的效果始终优于激光光凝^[42];既往是否曾有抗 VEGF 药物治疗史均不会影响 IVA 对功能结局(以 BCVA 表示)和解剖结局(以 CMT 变薄表示)的改善始终优于激光光凝,IA4W 与 IA8W 疗效类似^[43]。相似地,APOLLON 研究纳入 147 例 DME 患者(77 例无既往 DME 治疗史及 70 例有治疗史)并随访至少 12 个月,同样表明既往 DME 治疗史并不会影响 DME 患者的 BCVA 改善、CMT 下降以及后续治疗所需的 IVA 数量^[44]。Protocol V 前瞻性临床研究纳入 702 例基线视力较好(优于 20/25)的 CI-DME 患者并将其随机分配接受 IVA、激光光凝或期待观察(在视力恶化时给予 IVA 治疗),结果发现对于这部分患者而言,IVA 或激光光凝并未显著优于期待观察^[45],这提示对于此类患者期待观察也是一个可考虑的选择。

大量研究对 Wells 等^[22]进行的 Protocol T 研究进行了进一步探索:(1)连续接受 24 周治疗后,IVA 组 DME 无缓解患者比例显著低于 IVR 组和 IVB 组^[46]。但需要注意的是,即使在疗效最好的 IVA 组仍有 31.6% 的患者治疗并未完全起效。(2)就随访 2 年内 DME 患者 DR 严重程度的改善而言,对于不伴增殖性 DR(proliferative diabetic retinopathy, PDR)的 DME 患者,随访 1 年时 IVA 与 IVR 组间 DR 严重程度改善的患者比例无差异且均高于 IVB 组,但这种差异在随访 2 年时消失;对于伴有 PDR 的 DME 患者,随访 1 年及 2 年时 IVR 与 IVB 组间 DR 严重程度改善的患者比例均无差异,且均低于 IVA 组^[47]。(3)就基线视力是否会影响 DME 疗效这一问题,为期 2 年的随访结果表明,对于基线视力字母数低于 69 的 DME 患者,IVA 治疗带来的 BCVA 改善及 CMT 降低均优于 IVB;而对于基线视力字母数为 78~69 的 DME 患者,尽管 IVB、IVR 和 IVA 治疗所实现的 BCVA 无显著性差异,但 IVR 和 IVA 治疗相较于 IVB 治疗能够更显著地降低 CMT^[48]。

ENDURANCE 研究是针对完成 VIVID 和 VISTA 临床试验的 60 例患者开展的一项开放标签Ⅳ期临床试验^[49],在该研究中 DME 患者的随访间隔和 IVA 次数均根据患者病情需要进行个体化设计,结果发现这种个体化设计的 IVA 治疗能够在 1 年随访期内维持 VISTA 研究中所实现的 BCVA 改善及 CMT 降低,且在 1~2 年随访期内患者所需 IVA 治疗次数明显减少^[50]。

总结而言,IVA 可快速改善 DME 患者的 BCVA 及黄斑水肿(尤其是对于基线视力字母数低于 69 的患者)且该疗效可维持长达 2 年;并且大多数采用 IVA 治疗的患者并不需要额外的黄斑区激光光凝治疗。基于上述结果,IVA 治疗 DME 中国共识专家组于 2021 年提出 IVA 可作为 DME 的一线治疗方案^[51]。

1.5 康柏西普

与阿柏西普相似,康柏西普也是一种全人源化重组融合蛋

白,主要作用靶点为 VEGF-A、VEGF-B 及 PGF。2013 年,NMPA 批准将康柏西普用于治疗 nAMD、DME 以及继发于病理性近视的脉络膜新生血管形成。

一项评估玻璃体腔内注射康柏西普(intravitreal conbercept,IVC)治疗 DME 有效性和安全性的回顾性研究表明,与基线相比,随访 1 和 3 个月时 DME 患者的 BCVA 及 CMT 均明显改善,但 BCVA 改善程度从随访 6 个月时开始下降,32.6% 的 DME 患眼在接受 IVC 治疗半年内仍未表现出明显改善^[52]。就基线视力是否会影响 IVC 疗效这一问题,研究表明 IVC 能够改善 DME 患者的 BCVA,并且基线视力较差(20/50 或更差)的 DME 患者 BCVA 改善更明显^[53]。比较 IVC 单独治疗及 IVC+激光光凝联合治疗有效性的回顾性研究表明,IVC 单独治疗或联合治疗均能有效改善患者 BCVA 并降低 CMT,但联合治疗能显著降低 IVC 治疗次数^[54]。

在一项比较 IVC 和 IVR 治疗 DME 疗效的回顾性真实世界研究中,DME 患者连续 3 个月接受每个月 1 次的 IVC 或 IVR 后根据患者需求进行治疗,随访 12 个月,不管是 IVC 组还是 IVR 组相较于基线都能产生良好的 BCVA 改善和 CMT 下降,但 2 个组间差异无统计学意义^[55]。一项比较 IVC 和 IVR 治疗 DME 效果的 meta 分析表明,IVC 降低 CMT 的效果优于 IVR,但视力改善方面 2 个组间差异无统计学意义^[56];另一项纳入 588 例 DME 患者的 meta 分析结果表明,IVC 在改善 BCVA 和降低 CMT 方面的表现均优于 IVR^[57]。IVC 与 IVR 对 DME 患者的疗效孰优孰劣,仍需更多的临床研究进一步验证。

1.6 布洛赛珠单抗

布洛赛珠单抗是一种低相对分子质量抗 VEGF 单链抗体片段,主要用于治疗 nAMD、DME 以及视网膜静脉阻塞所致黄斑水肿。由于其相对分子质量较低,6 mg 布洛赛珠单抗的摩尔剂量约为 2 mg 阿柏西普的 11 倍,为 0.5 mg 雷珠单抗的 22 倍。

前瞻性随机对照Ⅲ期临床试验 KESTREL 和 KITE 旨在比较玻璃体腔内注射布洛赛珠单抗(intravitreal brolucizumab,IVBro)和 IVA 在改善 DME 患者功能学结局、形态学结局以及 2 年持续性疗效的效果^[58]。KESTREL 研究中 DME 患者以 1:1:1 的比例分别接受 3 mg IVBro、6 mg IVBro 或 2 mg IVA 治疗,KITE 研究中则以 1:1 的比例分别接受 6 mg IVBro 或 2 mg IVA 治疗,随访 52 周的结果表明,在改善 DME 患者的 BCVA 方面 IVBro 非劣于 IVA,且 IVBro 组 CMT<280 μm 的患者比例更高,存在持续性视网膜下液/视网膜间液患者比例更少^[59]。该研究随访 2 年的结果尚未发表。除 KESTREL 和 KITE 研究外,一项单中心病例系列研究报告了 3 例接受 IVBro 治疗的难治性 DME 患者,随访 12 周时均获得了显著的 BCVA 改善和视网膜间液减少,同时该治疗效果在随访 16 周时依然得到了维持。但是 3 例患者早期均出现了视网膜间液反复并进行了第 2 针 IVBro^[60]。相较于其他抗 VEGF 药物,有关 IVBro 治疗 DME 的研究较欠缺,需要进一步的研究加以明确。

1.7 其他治疗 DME 的新型抗 VEGF 药物

目前,VEGF 靶点是药物研发的热点,除上述抗 VEGF 药物外,全球范围内在研或新上市的针对 DME 患者的抗 VEGF 药

物层出不穷。法瑞西单抗是同时靶向 VEGF-A 和血管生成素 2 的双特异性抗体,除了能够通过阻断 VEGF/VEGFR 信号有效控制新生血管形成,也能抑制血管生成素 2 信号来改善血管稳定性和减轻视网膜炎症。YOSEMITE 和 RHINE 研究是在全球范围内 353 家医疗机构开展的 2 项Ⅲ期非劣效性随机双盲临床研究,主要评估法瑞西单抗在 DME 患者中的疗效^[61]。该研究中,共有 1 891 例 DME 患者被随机分为接受每 2 个月 6 mg 玻璃体腔内注射法瑞西单抗(intravitreal faricimab,IVF)、个性化治疗间隔的 6 mg IVF 治疗或每 2 个月 2.0 mg IVA 治疗。随访 12 个月结果显示,IVF 在 DME 患者视力提高方面与 IVA 相比一直显示出非劣效性。IVF 已于 2022 年获得美国 FDA 批准用于治疗 DME,该创新疗法将为 DME 患者治疗带来新的选择。IBI-302 为国际首创抗 VEGF/补体的双靶点特异性重组全人源融合蛋白,除了能够抑制 VEGF 介导的新生血管生成外,也能通过抑制补体活化通路减轻补体活化介导的炎症反应。目前,IBI-302 针对 nAMD 已完成Ⅱ期临床研究的首例患者给药,并已经在治疗 DME 方面获得 NMPA 默示许可。其他在研新型抗 VEGF 药物还包括同时靶向 VEGF 和整合素的 AG-73305、同时靶向 VEGF 和 PGF 的 4D-150 等。新型抗 VEGF 药物往往在 VEGF 靶点外,同时具有另一在 DME 发生和发展中发挥重要作用的分子靶点。作为双靶点抗 VEGF 药物代表,阿柏西普已成为 DME 患者的一线治疗方案,新型双靶点抗 VEGF 药物在 DME 治疗中广阔的治疗前景值得期待。

2 抗 VEGF 药物不同方案在 DME 治疗中的应用

目前针对抗 VEGF 药物在 DME 治疗中应用的临床研究多采用长期每月规律治疗方案。尽管这种方案能够带来良好的解剖及功能预后,但长期随访和用药给患者带来沉重负担,因此采取个性化给药方案是目前眼科医师们研究的方向。

按需治疗(pro re nata,PRN)策略是指患者每月复诊观察并根据患者的疾病活动度指征进行药物治疗。RESTORE 研究是一项比较 0.5 mg IVR、激光治疗或联合治疗对 DME 患者疗效的Ⅲ期多中心随机双盲临床研究,该研究 IVR 给药遵从 3+PRN 方案,激光治疗遵从基线+PRN 策略,结果显示随访 1 年时,3+PRN 方案 IVR 治疗下 BCVA 改善和 CMT 降低与联合治疗无明显差异,但两者均显著优于激光治疗^[62];同时,3+PRN 方案 IVR 治疗下 DME 患者所获得的 BCVA 改善和 CMT 降低可保持至 3 年,并且激光光凝组 DME 患者在转为 IVR 治疗后也能获得进一步的 BCVA 改善和 CMT 降低^[63]。在比较 IVB、IVR 和 IVA 治疗 DME 疗效的 DRICR.net Protocol T 临床研究中,也采用严格随访的 PRN 方案,即发现视力下降至少 5 个字母或 CMT 增加超过 10% 时进行再次抗 VEGF 药物注射治疗,而对于药物应答较好者可根据视力/解剖结果逐渐延长治疗间隔^[22]。对于 PRN 给药策略下出现病情反复的 DME 患者,早期尽快启动抗 VEGF 治疗、尽可能缩短等待时间,才有可能获得更好的视力改善。同时应注意,目前并无足够数据以确定给药间隔时长的具体操作规程,对于 PRN 策略下视力/解剖学结果出现恶化的 DME 患者,应参照药物说明书缩短治疗间

隔时间^[51]。

尽管 PRN 策略已完善确立,但仍需频繁的临床随访以确定是否需要再次治疗。治疗-延长(treat-and-extend, T&E)策略即在治疗中逐渐延长治疗和随访时间,从而找到对于个体患者治疗和随访的最长间隔。T&E 治疗方案最初来源于 nAMD 治疗研究^[64],2016 年 RETAIN 研究通过 24 个月的临床观察确立了 DME 的 T&E 治疗策略。RETAIN 研究是一项Ⅲb 期单盲、3 个组平行对照临床研究,纳入该研究的 372 例 DME 患者按 1:1:1 的比例随机分配于 T&E+激光光凝组、单纯 T&E 组和 PRN 组^[65]。纳入患者均接受 IVR 每月治疗直至 BCVA 稳定,如患者纳入 T&E 组,则后续随访间隔延长至 2 个月,若 2 个月后视力稳定则延长至 3 个月,结果表明随访 12 个月时 T&E+激光光凝组或单纯 T&E 组的 BCVA 改善均不劣于 PRN 组,随访 24 个月时 BCVA 改变 3 个组基本相同;T&E 治疗策略减少了 46%的门诊量,但 IVR 治疗次数比 PRN 组略多。RETAIN 研究表明,T&E 治疗策略可以减轻 DME 患者的治疗负担,不失为 DME 治疗的一种选择。

有关贝伐单抗、雷珠单抗、阿柏西普治疗 DME 疗效的临床研究总结见表 1~3。

3 抗 VEGF 药物在难治性 DME 治疗中的应用

不管基线视力如何,部分 DME 患者在连续接受 3 次抗 VEGF 药物治疗后,光学相干断层扫描成像仍可见持续的视网膜内或视网膜下液。这部分对抗 VEGF 药物治疗无应答、持续性、复发性 DME 被认为是难治性 DME。目前并无大型前瞻性随机对照临床研究对难治性 DME 的抗 VEGF 药物疗效进行比较,但部分非对照临床研究可提供一定参考。在一项随访 12 个月的前瞻性非对照临床试验 REEF 研究中发现,平均接受 4.7 次 IVB 治疗后无应答(CMT>300 μm)的 43 例难治性 DME 患者,在接受 3 次 0.5 mg IVR 治疗后能够获得视力改善和 CMT 降低;而部分接受 0.5 mg IVR 治疗后仍无明显改善的难治性 DME 患者在接受 3 次 2 mg IVR 治疗后可出现 CMT 变薄^[66]。Lim 等^[67]发现,平均接受 6 次 IVB 或 IVR 治疗后无应答的难治性 DME 患者,在转为 IVA 治疗后可出现显著视力提升和解剖学改善,末次随访时 CMT 与换药前相比降低 129 μm,视力改善。Wood 等^[68]同样发现,对于接受至少 3 次 IVB 或 IVR 治疗后无应答的难治性 DME 患者,转为 IVA 治疗后 79% (11/14) 患者出现解剖学改善。

表 1 贝伐单抗治疗 DME 临床试验的功能学和解剖学结局

研究	研究缩写	随访(周)	干预	眼数	女性人数(占比)	年龄(岁)*	BCVA (ETDRS 字母)*		CMT (μm)*	
							基线	末次随访时改变	基线	末次随访时改变
Scott 等 ^[16]	DRCR. net	12	激光光凝	19	9 (47%)	64 (57, 72)	64 (50, 70)	-1 (-6, 5)	441 (354, 512)	-40 (-146, 85)
			0 周+6 周 1.25 mg 贝伐单抗	22	6 (27%)	63 (54, 73)	65 (60, 70)	5 (1, 12)	397 (320, 358)	-56 (-120, -6)
			0 周+6 周 2.5 mg 贝伐单抗	24	9 (38%)	68 (59, 75)	63 (57, 71)	7 (4, 11)	446 (342, 543)	-47 (-125, -16)
			0 周 1.25 mg 贝伐单抗+6 周假注射	22	9 (41%)	60 (54, 75)	64 (52, 68)	4 (-3, 7)	406 (353, 520)	-5 (-41, 53)
			0 周 1.25 mg 贝伐单抗+3 周激光光凝	22	10 (45%)	67 (60, 71)	66 (57, 72)	0 (-5, 8)	389 (308, 452)	-40 (-103, 33)
Michaelides 等 ^[17]	BOLT	52	1.25 mg 贝伐单抗	42	12 (29%)	64.9±9.4	55.7±9.7	8 (1, 10)	507±145	-130±122
Rajendram 等 ^[18]	BOLT	104	激光光凝	38	13 (34%)	63.5±8.1	54.6±8.6	-0.5 (-15, 5)	481±121	-68±171
			1.25 mg 贝伐单抗	42	12 (29%)	64.9±9.4	55.7±9.7	8.6	507±145	-146
Nepomuceno 等 ^{[19]a}	无	48	激光光凝	38	13 (34%)	63.5±8.1	55.7±9.7	0.5	481±121	-118
			1.5 mg 贝伐单抗	32	19 (59%)	63.8±8.8	0.60±0.05	0.36±0.05	451.7±22.3	-122.0±20.9
Kriechbaum 等 ^{[20]a}	无	52	0.5 mg 雷珠单抗	28	14 (50%)	63.7±9.0	0.63±0.06	0.34±0.04	421.9±23.1	-141.0±18.6
			2.5 mg 贝伐单抗	15	18 (60%)	59±11	0.30 (0.19, 0.42)	0.18 (0.06, 0.3)	505 (438, 572)	351 (258, 445)
Sonoda 等 ^{[21]a}	无	12	8 mg 曲安奈德	15			0.32 (0.20, 0.43)	0.36 (0.19, 0.52)	490 (433, 547)	294 (224, 368)
			1.25 mg 贝伐单抗	26	9 (35%)	62.9±11.4	0.48±0.32	0.40±0.25	495.7±195.3	449.6±212.2
Wells 等 ^[22]	Protocol T	52	4 mg 曲安奈德	25	8 (23%)	59.2±12.5	0.40±0.25	0.31±0.23	503.9±171.4	389.4±209.4
			2.0 mg 阿柏西普	224	110 (49%)	61 (54, 66)	56.2±11.1 ^b	18.9±11.5 ^b	452±145 ^b	-210±151 ^b
			1.25 mg 贝伐单抗	218	103 (47%)	63 (56, 68)	73.5±2.6 ^c	8.0±7.6 ^c	373±108 ^c	-129±110 ^c
			0.3 mg 雷珠单抗	218	94 (43%)	59 (53, 67)	56.6±10.6 ^b	11.8±12.0 ^b	467±155 ^b	-135±152 ^b
							72.8±2.9 ^c	7.5±7.4 ^c	363±88 ^c	-67±65 ^c
Wells 等 ^[48]	Protocol T	104	0.3 mg 雷珠单抗				56.5±9.9 ^b	14.2±10.6 ^b	431±138 ^b	-176±151 ^b
			2.0 mg 阿柏西普	201	93 (46%)	61 (54, 66)	73.4±2.7 ^c	8.3±6.8 ^c	384±99 ^c	-119±109 ^c
							55.8±11.1 ^b	18.1±13.8 ^b	450±142 ^b	-211±155 ^b
			1.25 mg 贝伐单抗	185	91 (49%)	62 (56, 68)	73.5±2.6 ^c	7.8±8.4 ^c	373±108 ^c	-133±115 ^c
							56.9±10.5 ^b	13.3±13.4 ^b	471±153 ^b	-185±158 ^b
							73.0±2.9 ^c	6.8±8.8 ^c	360±82 ^c	-68±98 ^c
			0.3 mg 雷珠单抗	192	85 (44%)	59 (53, 67)	56.1±10.1 ^b	16.1±12.1 ^b	430±135 ^b	-174±159 ^b
							73.4±2.7 ^c	8.6±7.0 ^c	377±97 ^c	-125±118 ^c

注:a:视力以 LogMAR 方式表示;b:数据来自基线视力 ETDRS 字母数小于 69 (即 Snellen 视力为 20/50 或更差)的患者;c:数据来自基线视力 ETDRS 字母数介于 78 至 69 间 (即 Snellen 视力为 20/32~20/40)的患者;* :数据类型为 $M(Q_1, Q_3)$ 或 $\bar{x} \pm s$ 或 $\bar{x}$ DME:糖尿病黄斑水肿;BCVA:最佳矫正视力;ETDRS:糖尿病视网膜病变早期治疗研究小组;CMT:黄斑中心凹视网膜厚度



表 2 雷珠单抗治疗 DME 临床试验的功能学和解剖学结局

研究	研究缩写	随访(周)	干预	眼数	女性人数(占比)	年龄(岁)*	BCVA (ETDRS 字母)*		CMT (μm)*	
							基线	末次随访时改变	基线	末次随访时改变
Wells 等 ^[22]	Protocol T	52	2.0 mg 阿柏西普	224	110(49%)	61(54,66)	56.2±11.1 ^a	18.9±11.5 ^a	452±145 ^a	-210±151 ^a
			1.25 mg 贝伐单抗	218	103(47%)	63(56,68)	73.5±2.6 ^b	8.0±7.6 ^b	373±108 ^b	-129±110 ^b
			0.3 mg 雷珠单抗	218	94(43%)	59(53,67)	56.6±10.6 ^a	11.8±12.0 ^a	467±155 ^a	-135±152 ^a
Massin 等 ^[24]	RESOLVE	52	雷珠单抗	102	46(45%)	63(32,85)	72.8±2.9 ^b	7.5±7.4 ^b	363±88 ^b	-67±65 ^b
			空白注射	49	24(49%)	65(41,82)	73.4±2.7 ^b	8.3±6.8 ^b	384±99 ^b	-119±109 ^b
Nguyen 等 ^[25]	RISE	104	0.3 mg 雷珠单抗	125	52(42%)	61.7±8.9	60.2±9.9	7.8±7.7	455.4±114.2	-194.2±135.1
			0.5 mg 雷珠单抗	125	60(48%)	62.8±10.0	61.1±9.0	-0.1±9.8	448.9±102.8	-48.4±153.4
			空白注射	127	53(42%)	61.8±9.8	54.7±12.6	12.5	474.5±174.8	-250.6
Nguyen 等 ^[25]	RIDE	104	0.3 mg 雷珠单抗	125	52(42%)	62.7±11.1	56.9±11.6	11.9	463.8±144.0	-253.1
			0.5 mg 雷珠单抗	127	47(37%)	61.8±10.1	57.2±11.1	2.6	467.3±152.0	-133.4
			空白注射	130	64(49%)	63.5±10.8	57.5±11.6	10.9	482.6±149.3	-259.8
Brown 等 ^[26]	RISE	156	0.3 mg 雷珠单抗	125	52(42%)	61.7±8.9	56.9±11.8	12	463.8±175.5	-270.7
			0.5 mg 雷珠单抗	125	60(48%)	62.8±10.0	57.3±11.2	2.3	447.4±154.4	-125.8
			空白注射	127	53(42%)	61.8±9.8	54.7±12.6	14.2±12.8	474.5±174.8	-261.2±196.5
Brown 等 ^[26]	RIDE	156	0.3 mg 雷珠单抗	125	52(42%)	62.7±11.1	56.9±11.6	11.0±12.9	463.8±144.0	-269.1±178.9
			0.5 mg 雷珠单抗	127	47(37%)	61.8±10.1	57.2±11.1	4.3±14.9	467.3±152.0	-200.1±215.6
			空白注射	130	64(49%)	63.5±10.8	57.5±11.6	10.6±12.9	482.6±149.3	-261.8±180.8
Nguyen 等 ^[27]	READ-2	24	雷珠单抗	42	29(69%)	62	56.9±11.8	11.4±16.3	463.8±175.5	-266.7±207.8
			雷珠单抗+激光光凝	42	22(52%)	62	57.3±11.2	4.7±13.3	447.4±154.4	-213.2±193.5
			激光光凝	42	23(55%)	62	24.9	7.2	422	-106.3
Nguyen 等 ^[28]	READ-2	104	雷珠单抗	32	NA	NA	24.9	3.8	474.5	-117.2
			雷珠单抗+激光光凝	32	NA	NA	28.4	-0.4	439.6	-82.8
			激光光凝	34	NA	NA	NA	7.7	NA	NA
Do 等 ^[29]	READ-2	156	雷珠单抗	28	NA	NA	NA	6.8	NA	NA
			雷珠单抗+激光光凝	24	NA	NA	NA	5.1	NA	NA
			激光光凝	22	NA	NA	NA	10.3	414	-132
Ishibashi 等 ^[30]	REVEAL	52	0.5 mg 雷珠单抗+空白激光	133	52(39%)	60.7±9.4	8.9	469	458	-193
			0.5 mg 雷珠单抗+激光光凝	132	65(49%)	61.2±10.5	58.8±10.9	6.6±7.7	419.2±152.4	-132.5
			空白注射+激光光凝	131	56(43%)	61.5±9.7	58.5±10.5	6.4±10.7	429.9±158.3	-164.5
Li 等 ^[31]	REFINE	52	0.5 mg 雷珠单抗	307	168(55%)	58.6±8.7	58.4±10.6	1.8±8.3	394.7±122.3	-58.6
			激光光凝	77	38(49%)	59.00±9.19	59.6±10.5	7.8±0.7	473.4±166.1	-146.5±157.6
Elman 等 ^[32]	DRCR.net	156	雷珠单抗+立即激光光凝	144	66(46%)	64(57,69)	58.2±9.4	2.5±7.8	475.0±161.5	-85.9±166.6
			雷珠单抗+延期(≥24周)激光光凝	147	59(40%)	64(58,70)	65(56,73)	8(2,16)	375(310,477)	-142(-249,-55)
Elman 等 ^[33]	DRCR.net	260	雷珠单抗+立即激光光凝	124	60(48%)	63(57,69)	65(58,72)	11(4,17)	394(321,502)	-155(-248,-66)
			雷珠单抗+延期(≥24周)激光光凝	111	42(38%)	63(58,69)	65(56,73)	9(3,16)	375(304,477)	-152(-256,-65)
Pearce 等 ^[34]	RELIGHT	78	0.5 mg 雷珠单抗	109	32(29%)	63.7±9.7	67(59,73)	12(4,19)	394(321,498)	-160(-245,-54)
Boyer 等 ^[35]	RISE	208	0.3 mg 雷珠单抗	89	37(42%)	61.5±9.0	62.9±11.4	6.5(4.2,8.8) ^c	418.1±159.2	150.2±168.3
			0.5 mg 雷珠单抗	79	40(51%)	62.0±9.6	54.4±12.0	-1.7(-3.6,0.2)	475.9±170.2	23.3(-7.7,54.3)
			空白注射	77	33(43%)	60.9±9.5	56.5±10.9	0.8(-1.1,2.7)	476.7±139.5	4.2(-17.1,25.4)
Boyer 等 ^[35]	RIDE	208	0.3 mg 雷珠单抗	83	32(39%)	61.0±11.4	57.8±10.5	1.3(-0.3,2.9)	462.8±141.4	29.6(3.4,55.7)
			0.5 mg 雷珠单抗	84	31(37%)	61.3±9.4	58.3±11.3	-0.9(-3.6,1.8)	480.3±186.9	46.1(-2.6,94.8)
			空白注射	88	42(48%)	64.2±11.5	56.9±11.8	0.6(-1.2,2.4)	481.1±163.2	44.1(16.1,72.1)
Payne 等 ^[36]	TREX-DME	52	0.3 mg 雷珠单抗每月注射	30	16(53%)	58.7	57.8±11.4	-2.6(-5.6,-0.5)	441.3±146.3	9.6(-18.4,37.6)
			0.3 mg 雷珠单抗延长治疗间隔	60	32(53%)	59.4	65.1	8.6	434	-123
			0.3 mg 雷珠单抗延长治疗间隔+激光光凝	60	24(40%)	59.9	64.1	9.6	475	-146
Payne 等 ^[37]	TREX-DME	104	0.3 mg 雷珠单抗每月注射	30	16(53%)	58.7	65.1	9.5	480	-166
			0.3 mg 雷珠单抗延长治疗间隔	60	32(53%)	59.4	65.1	7.5	434	-139
			0.3 mg 雷珠单抗延长治疗间隔+激光光凝	60	24(40%)	59.9	65.1	9	480	-175
Wells 等 ^[48]	Protocol T	104	2.0 mg 阿柏西普	201	93(46%)	55.8±11.1 ^a	18.1±13.8 ^a	450±142 ^a	-211±155 ^a	55.8±11.1 ^a
							73.5±2.6 ^b	7.8±8.4 ^b	373±108 ^b	-133±115 ^b
										73.5±2.6 ^b



续表 2

研究	研究缩写	随访(周)	干预	眼数	女性人数(占比)	年龄(岁)*	BCVA (ETDRS 字母)*		CMT (μm)*	
							基线	末次随访时改变	基线	末次随访时改变
Wells 等 ^[48]	Protocol T	104	1.25 mg 贝伐单抗	185	91(49%)	56.9±10.5 ^a	13.3±13.4 ^a	471±153 ^a	-185±158 ^a	56.9±10.5 ^a
			0.3 mg 雷珠单抗	192	85(44%)	56.1±10.1 ^a	16.1±12.1 ^a	430±135 ^a	-174±159 ^a	56.1±10.1 ^a
Mitchell 等 ^[62]	RESTORE	52	0.5 mg 雷珠单抗+空白激光	116	43(37%)	62.9±9.3	64.8±10.1	6.1±6.4	426.6±118.0	-118.7±115.1
			0.5 mg 雷珠单抗+激光光凝	118	48(41%)	64.0±8.2	63.4±10.0	5.9±7.9	416.4±119.9	-128.3±114.3
			空白注射+激光光凝	111	53(48%)	63.5±8.8	62.4±11.1	0.8±8.6	412.4±124.0	-61.3±132.3
Schmidt-Erfurth 等 ^[63]	RESTORE EXT.	156	0.5 mg 雷珠单抗+空白激光	116	43(37%)	62.9±9.3	64.8±10.1	8.0±1.1	426.6±118.0	-142.1
			0.5 mg 雷珠单抗+激光光凝	118	48(41%)	64.0±8.2	63.4±10.0	6.7±1.1	416.4±119.9	-145.9
			空白注射+激光光凝	111	53(48%)	63.5±8.8	62.4±11.1	6.0±1.1	412.4±124.0	-142.7
Prünte 等 ^[65]	RETAIN	104	0.5 mg 雷珠单抗延长治疗间隔+激光光凝	121	43(36%)	63.7±9.1	61.7±12.2	8.0(-19.0, 41.0)	480.7±165.0	-34.4(-82.7, 87.8)
			0.5 mg 雷珠单抗延长治疗间隔	128	51(40%)	63.0±9.8	63.9±10.8	7.0(-50.0, 26.0)	452.4±131.2	-27.4(-77.2, 69.5)
			0.5 mg 雷珠单抗按需治疗	123	46(37%)	64.5±9.7	64.7±10.2	8.0(-27.0, 32.0)	432.5±129.9	-26.6(-76.4, 74.0)

注:a:数据来自基线视力 ETDRS 字母数小于 69(即 Snellen 视力为 20/50 或更差)的患者;b:数据来自基线视力 ETDRS 字母数介于 78 至 69 间(即 Snellen 视力为 20/32~20/40)的患者;c:以 95%置信区间方式表示;* :数据类型为 $M(Q_1, Q_3)$ 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $\bar{x}$ DME:糖尿病黄斑水肿;BCVA:最佳矫正视力;ETDRS:糖尿病视网膜病变早期治疗研究小组;CMT:黄斑中心凹视网膜厚度;NA:无数据

表 3 阿柏西普治疗 DME 临床试验的功能学和解剖学结局

研究	研究缩写	随访(周)	干预	眼数	女性人数(占比)	年龄(岁)*	BCVA (ETDRS 字母)*		CMT (μm)*	
							基线	末次随访时改变	基线	末次随访时改变
Wells 等 ^[22]	Protocol T	52	2.0 mg 阿柏西普	224	110(49%)	61(54,66)	56.2±11.1 ^a	18.9±11.5 ^a	452±145 ^a	-210±151 ^a
							73.5±2.6 ^b	8.0±7.6 ^b	373±108 ^b	-129±110 ^b
			1.25 mg 贝伐单抗	218	103(47%)	63(56,68)	56.6±10.6 ^a	11.8±12.0 ^a	467±155 ^a	-135±152 ^a
							72.8±2.9 ^b	7.5±7.4 ^b	363±88 ^b	-67±65 ^b
			0.3 mg 雷珠单抗	218	94(43%)	59(53,67)	56.5±9.9 ^a	14.2±10.6 ^a	431±138 ^a	-176±151 ^a
							73.4±2.7 ^b	8.3±6.8 ^b	384±99 ^b	-119±109 ^b
Korobelnik 等 ^[39]	VISTa	52	每 4 周注射 2 mg 阿柏西普	154	67(44%)	62.0±11.2	58.9±10.8	12.5±9.5	485±157	-185.9±150.7
			每 8 周注射 2 mg 阿柏西普	152	73(48%)	63.1±9.4	59.4±10.9	10.7±8.2	479±154	-183.1±153.5
			激光光凝	154	69(45%)	61.7±8.7	59.7±10.9	0.2±12.5	483±153	-73.3±176.7
Korobelnik 等 ^[39]	VIVID	52	每 4 周注射 2 mg 阿柏西普	136	53(39%)	62.6±8.6	60.8±10.7	10.5±9.5	502±144	-195.0±146.6
			每 8 周注射 2 mg 阿柏西普	135	47(35%)	64.2±7.8	58.8±11.2	10.7±9.3	518±147	-192.4±149.9
			激光光凝	133	54(41%)	63.9±8.6	60.8±10.6	1.2±10.6	540±152	-66.2±139.0
Brown 等 ^[40]	VISTa	100	每 4 周注射 2 mg 阿柏西普	154	67(44%)	62.0±11.2	58.9±10.8	11.5±13.8	485±157	-191.4±180.0
			每 8 周注射 2 mg 阿柏西普	152	73(48%)	63.1±9.4	59.4±10.9	11.1±10.7	479±154	-191.1±160.7
			激光光凝	154	69(45%)	61.7±8.7	59.7±10.9	0.9±13.9	483±153	-83.9±179.3
Brown 等 ^[40]	VIVID	100	每 4 周注射 2 mg 阿柏西普	136	53(39%)	62.6±8.6	60.8±10.7	11.4±11.2	502±144	-211.8±150.9
			每 8 周注射 2 mg 阿柏西普	135	47(35%)	64.2±7.8	58.8±11.2	9.4±10.5	518±147	-195.8±141.7
			激光光凝	133	54(41%)	63.9±8.6	60.8±10.6	0.7±11.8	540±152	-85.7±145.8
Heier 等 ^[41]	VISTa	148	每 4 周注射 2 mg 阿柏西普	154	67(44%)	62.0±11.2	58.9±10.8	10.4±14.2	485±157	-200.4
			每 8 周注射 2 mg 阿柏西普	152	73(48%)	63.1±9.4	59.4±10.9	10.5±12.7	479±154	-190.1
			激光光凝	154	69(45%)	61.7±8.7	59.7±10.9	1.4±14.5	483±153	-109.8
Heier 等 ^[41]	VIVID	148	每 4 周注射 2 mg 阿柏西普	136	53(39%)	62.6±8.6	60.8±10.7	10.3±12.5	502±144	-215.2
			每 8 周注射 2 mg 阿柏西普	135	47(35%)	64.2±7.8	58.8±11.2	11.7±10.1	518±147	-202.8
			激光光凝	133	54(41%)	63.9±8.6	60.8±10.6	1.6±12.7	540±152	-122.6
Baker 等 ^[45]	Protocol V	104	每 4 周注射 2.0 mg 阿柏西普	226	95(42%)	59(52,65)	85.2±3.5	0.9±6.4	306±55	-48±65
			激光光凝	240	82(34%)	60(53,66)	85.2±3.8	0.1±6.3	314±52	-41±75
			观察	236	87(37%)	60(53,67)	85.2±3.8	-0.4±6.4	314±64	-42±75
Wells 等 ^[48]	Protocol T	104	2.0 mg 阿柏西普	201	93(46%)	61(54,66)	55.8±11.1 ^a	18.1±13.8 ^a	450±142 ^a	-211±155 ^a
							73.5±2.6 ^b	7.8±8.4 ^b	373±108 ^b	-133±115 ^b
			1.25 mg 贝伐单抗	185	91(49%)	62(56,68)	56.9±10.5 ^a	13.3±13.4 ^a	471±153 ^a	-185±158 ^a
							73.0±2.9 ^b	6.8±8.8 ^b	360±82 ^b	-68±98 ^b
			0.3 mg 雷珠单抗	192	85(44%)	59(53,67)	56.1±10.1 ^a	16.1±12.1 ^a	430±135 ^a	-174±159 ^a
							73.4±2.7 ^b	8.6±7.0 ^b	377±97 ^b	-125±118 ^b

注:a:数据来自基线视力 ETDRS 字母数小于 69(即 Snellen 视力为 20/50 或更差)的患者;b:数据来自基线视力 ETDRS 字母数介于 78 至 69 间(即 Snellen 视力为 20/32~20/40)的患者;* :数据类型为 $M(Q_1, Q_3)$ 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $\bar{x}$ DME:糖尿病黄斑水肿;BCVA:最佳矫正视力;ETDRS:糖尿病视网膜病变早期治疗研究小组;CMT:黄斑中心凹视网膜厚度



除更换为另一种抗 VEGF 药物治疗外,更换为玻璃体内糖皮质激素植入剂或在抗 VEGF 药物基础上加用糖皮质激素也是难治性 DME 患者的治疗选择之一。一项回顾性病例系列研究表明,玻璃体内糖皮质激素植入剂可以明显改善难治性 DME 患者的视力和 CMT^[69],可用于难治性 DME 患者的治疗。Lazic 等^[70]在一项为期 4 个月的前瞻性临床研究中为 15 例难治性 DME 患者进行玻璃体内糖皮质激素植入剂治疗,结果显示随访 2 个月时患者 BCVA 出现明显改善,而在随访 1、2、3 个月时患者 CMT 均明显变薄。Maturi 等^[71]开展了一项 II 期多中心随机对照临床研究,纳入 116 例基线视力为 20/32~20/320 的难治性 DME 患者并将其随机分配为 2 个组,分别接受 0.3 mg IVR 及 700 μ g 地塞米松治疗或仅维持 0.3 mg IVR 治疗,结果表明随访 24 周,IVR 联合地塞米松治疗相较于单独 IVR 治疗能够更好地降低难治性 DME 患者的 CMT,但 2 个组间视力改善并无明显差异。

总之,对于难治性 DME 患者,目前临床中可以考虑更换为药效更强的另一种抗 VEGF 药物治疗,或更换为糖皮质激素治疗。但同时也应积极寻找是否存在其他导致黄斑水肿的病因(如玻璃体黄斑牵拉等),对于存在其他病因的难治性 DME 患者,采取相应的对因治疗。

4 抗 VEGF 药物治疗 DME 的安全性

抗 VEGF 药物治疗 DME 往往是经玻璃体注药,但研究表明其仍能进入体循环中^[72]。进入体循环的抗 VEGF 药物能够阻断 VEGF,可能产生一系列系统性不良反应,如高血压、血栓性疾病,甚至死亡^[73]。此外,VEGF 是维持肾脏足细胞和内皮细胞功能的重要信号分子,其水平过高或过低均会影响足细胞的结构和功能。目前已有部分抗 VEGF 药物治疗后蛋白尿加重、肾功能下降、肾小球疾病恶化的个案报道^[74]。其他系统性不良反应还包括伤口愈合不良、血管侧支循环形成不良等。而除系统性不良反应外,任何经玻璃体注药都伴有细菌性眼内炎产生的可能,保证无菌操作并在玻璃体注药前在结膜穹窿局部滴注 5% 聚维酮碘消毒可在一定程度上降低细菌性眼内炎的发生率^[75]。此外,玻璃体腔内注药还可能导致晶状体外伤性损伤及视网膜脱离。除玻璃体注药本身可能产生的不良反应外,抗 VEGF 药物所致 VEGF 阻断也可产生一系列不良反应。基础研究表明,阻断所有 VEGF 亚型的抗体能够导致小鼠神经节细胞减少^[76],而选择性阻断 VEGF₁₆₅ 的哌加他尼钠则不会产生该不良反应。IVB 能够显著降低灵长类动物眼内脉络膜血管内皮细胞窗^[77],并干扰视杆、视锥细胞内节线粒体功能,从而促进视细胞凋亡^[78]。由于抗 VEGF 药物治疗 DME 往往需多次重复注射,推测眼内 VEGF 被长期中和可能会导致患者神经视网膜细胞丢失以及脉络膜血液循环受损。

贝伐单抗在治疗肿瘤时可伴发一系列不良反应,包括系统性高血压、蛋白尿、心血管及胃肠道不良反应^[79]。Protocol T 研究的事后分析表明,与 IVR 相比,IVA 和 IVB 在治疗后 4 周降低血清游离 VEGF 的效果更加显著;在 52 和 104 周时,IVB 降低血清游离 VEGF 的效果明显强于 IVR^[80]。但是,研究并未发

现 VEGF 浓度与心脏病发作或卒中之间的关联性^[81]。目前研究已报告的系统性不良反应包括高血压、脑血管意外、心脏病发作以及死亡;眼内不良反应则包括细菌性眼内炎、眼部炎症(如虹膜炎、虹膜睫状体炎、葡萄膜炎等)、牵拉性视网膜脱离、色素上皮脱离、玻璃体积血、高眼压和白内障;但上述严重不良反应的发生率均低于 1/100^[16-17,22,79-81]。欧洲视网膜专家学会指南指出,有关 IVB 治疗的安全性仍需进一步探索^[6]。

IVR 治疗的安全性与 IVB 相似,既往研究中曾报告的与 IVR 治疗系统性 VEGF 抑制相关的不良反应包括卒中、心肌梗死;眼部不良反应包括结膜下出血、眼内炎、高眼压以及视网膜脱离,其中发生率最高的在多项临床研究中均为结膜下出血^[24,26-27,29-35]。高眼压则可能与反复多次的腔内注射相关,DRCR.net 研究发现,与局灶/格栅激光光凝相比,多次 IVR 的 DME 患者发生高眼压的可能性显著增加(风险比为 2.9, $P=0.01$)^[82]。

IVA 治疗所产生的系统性不良反应或眼内不良反应与 IVB 或 IVR 治疗所报告的不良反应相似^[39-47,49-50]。Ziv-阿柏西普是一种与阿柏西普作用机制相似的重塑融合蛋白,与其他具有专利的抗 VEGF 药物相比价格较为低廉。关注 Ziv-阿柏西普治疗 DME 疗效和安全性的研究同样发现其能够有效改善视力,且并未发现严重系统性不良反应或眼内不良反应^[83]。

IVC 治疗及布洛赛珠单抗治疗安全性方面,既往研究中报道最多的眼内不良反应是结膜出血^[52-57,59],其他系统性不良反应和眼内不良反应的发生与其他抗 VEGF 药物相似。

5 抗 VEGF 药物治疗的依从性和治疗成本

除疗效和安全性外,治疗方案的选择还需要考虑患者依从性及随访频率等多方面的因素。在一项纳入 136 例 DME 患者,随访超过 30 个月的研究中,接近一半的患者曾在抗 VEGF 治疗中出现了超过 100 d 的治疗中断^[84]。另一项纳入 2 595 例 DME 患者接受抗 VEGF 治疗研究中约有 25.3% 的患者在第 1 次治疗后就出现了失访超过 1 年的情况^[85]。研究表明,相较于失访前,失访超过 6 个月后再接受随访时 DME 患者的平均视力会出现显著下降^[86]。因此,抗 VEGF 治疗中对患者强调随访和治疗依从性对于保证 DME 疗效非常必要。

此外,抗 VEGF 治疗费用高昂。研究显示,尽管 IVA 显示出明显的治疗效果,但目前的决策分析表明 IVA 治疗 1 年的成本和每质量调整寿命年的成本约为激光光凝治疗的 2.8~5.1 倍,而在长期治疗下该差异将进一步扩大到 10 倍左右^[87]。长期抗 VEGF 治疗的高成本可能是影响 DME 患者依从性的因素之一,这也强调了在保证 DME 患者视力稳定的情况下探索更好给药策略的重要性。

6 小结

DME 治疗目前有多种方案可供选择,尽管激光光凝在过去的数十年内始终是 DME 治疗的金标准,但基于大量临床研究中多种抗 VEGF 药物(哌加他尼钠、贝伐单抗、雷珠单抗、阿柏西普、康柏西普和布洛赛珠单抗)在 DME 治疗中显现出的良好

疗效及安全性,抗 VEGF 药物已成为 DME 的一线治疗方案。而对于难治性 DME,及时更换药效更强的抗 VEGF 药物或糖皮质激素治疗可能会带来临床获益。尽管抗 VEGF 药物对 DME 具有良好的疗效及安全性,其治疗依从性及长期治疗费用的高要求可能是困扰 DME 患者的重要问题,而 PRN 及 T&E 方案不失为减轻 DME 患者治疗负担的一种选择。随着医药研发产业的飞速发展,更多新型抗 VEGF 药物,包括基因工程抗 VEGF 药物的诞生,将为 DME 患者的治疗带来新的选择,其在 DME 治疗中广阔的治疗前景值得期待。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Graue-Hernandez EO, Rivera-De-La-Parra D, Hernandez-Jimenez S, et al. Prevalence and associated risk factors of diabetic retinopathy and macular oedema in patients recently diagnosed with type 2 diabetes [J/OL]. *BMJ Open Ophthalmol*, 2020, 5(1): e000304 [2025-01-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32201732/>. DOI: 10.1136/bmjophth-2019-000304.
- [2] Daruich A, Matet A, Moulin A, et al. Mechanisms of macular edema: beyond the surface[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2018, 63: 20-68. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.10.006.
- [3] Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, et al. Diabetic macular edema pathophysiology: vasogenic versus inflammatory[J/OL]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 2156273 [2025-01-06]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5059543/>. DOI: 10.1155/2016/2156273.
- [4] Shao Y, Wang M, Zhu Y, et al. Association of metformin treatment with enhanced effect of anti-VEGF agents in diabetic macular edema patients [J]. *Acta Diabetol*, 2022, 59(4): 553-559. DOI: 10.1007/s00592-021-01833-4.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Tolentino MJ, McLeod DS, Taomoto M, et al. Pathologic features of vascular endothelial growth factor-induced retinopathy in the nonhuman primate [J]. *Am J Ophthalmol*, 2002, 133(3): 373-385. DOI: 10.1016/S0002-9394(01)01381-2.
- [8] Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders [J]. *N Engl J Med*, 1994, 331(22): 1480-1487. DOI: 10.1056/NEJM199412013312203.
- [9] Behl T, Kotwani A. Exploring the various aspects of the pathological role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in diabetic retinopathy [J]. *Pharmacol Res*, 2015, 99: 137-148. DOI: 10.1016/j.phrs.2015.05.013.
- [10] Cheung N, Wong IY, Wong TY. Ocular anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy: overview of clinical efficacy and evolving applications [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(4): 900-905. DOI: 10.2337/dc13-1990.
- [11] Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, 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. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.06.007.
- [12] Sultan MB, Zhou D, Loftus J, et al. A phase 2/3, multicenter, randomized, double-masked, 2-year trial of pegaptanib sodium for the treatment of diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(6): 1107-1118. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.02.045.
- [13] Ishibashi T, Yuzawa M, Yoshimura N, et al. Japan phase 3 study of pegaptanib sodium in patients with diabetic macular edema [J]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 2014, 118(9): 773-782.
- [14] Sivaprasad S, Browning RC, Starita C. An open-label, one-year, noncomparative study to evaluate the safety and tolerability of intravitreal pegaptanib sodium in patients with diabetic macular edema [J]. *Clin Ophthalmol*, 2014, 8: 1565-1571. DOI: 10.2147/OPTH.S68498.
- [15] Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema [J]. *Retina*, 2006, 26(9): 999-1005. DOI: 10.1097/OI.iae.0000247165.38655.bf.
- [16] Scott IU, Edwards AR, Beck RW, et al. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2007, 114(10): 1860-1867. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.05.062.
- [17] Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2 [J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(6): 1078-1086. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.03.045.
- [18] Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3 [J]. *Arch Ophthalmol*, 2012, 130(8): 972-979. DOI: 10.1001/archophthol.2012.393.
- [19] Nepomuceno AB, Takaki E, Paes de Almeida FP, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for the management of diabetic macular edema [J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 156(3): 502-510. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.04.026.
- [20] Kriechbaum K, Prager S, Mylonas G, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) versus triamcinolone (Volon A) for treatment of diabetic macular edema: one-year results [J]. *Eye (Lond)*, 2014, 28(1): 9-15; quiz 16. DOI: 10.1038/eye.2013.242.
- [21] Sonoda S, Sakamoto T, Yamashita T, et al. Effect of intravitreal triamcinolone acetonide or bevacizumab on choroidal thickness in eyes with diabetic macular edema [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(6): 3979-3985. DOI: 10.1167/iovs.14-14188.
- [22] 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.
- [23] Altunel MG, Acikalin B, Alis MG, et al. Comparison of the efficacy and safety of anti-VEGF monotherapy versus anti-VEGF therapy combined with subthreshold micropulse laser therapy for diabetic macular edema [J]. *Lasers Med Sci*, 2021, 36(7): 1545-1553. DOI: 10.1007/s10103-021-03306-0.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, 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. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.02.034.
- [27] Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, et al. Primary end point (six months) results of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study [J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(11): 2175-2181. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.04.023.
- [28] Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study [J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(11): 2146-2151. DOI: 10.1016/j.ophtha.



2010. 08. 016.
- [29] Do DV, Nguyen QD, Khwaja AA, et al. Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study: 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2013, 131 (2) : 139–145. DOI: 10. 1001/2013. jamaophthalmol. 91.
 - [30] 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.
 - [31] Li X, Dai H, Li X, et al. Efficacy and safety of ranibizumab 0. 5 mg in Chinese patients with visual impairment due to diabetic macular edema: results from the 12-month REFINE study [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2019, 257 (3) : 529–541. DOI: 10. 1007/s00417-018-04213-x.
 - [32] Elman MJ, Qin H, Aiello LP, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119 (11) : 2312–2318. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2012. 08. 022.
 - [33] Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, et al. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122 (2) : 375–381. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2014. 08. 047.
 - [34] Pearce I, Banerjee S, Burton BJ, et al. Ranibizumab 0. 5 mg for diabetic macular edema with bimonthly monitoring after a phase of initial treatment: 18-month, multicenter, phase III B RELIGHT study [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122 (9) : 1811–1819. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2015. 05. 038.
 - [35] Boyer DS, Nguyen QD, Brown DM, et al. Outcomes with as-needed ranibizumab after initial monthly therapy: long-term outcomes of the phase III RIDE and RISE trials [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122 (12) : 2504–2513. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2015. 08. 006.
 - [36] Payne JF, Wyckoff CC, Clark WL, et al. Randomized trial of treat and extend ranibizumab with and without navigated laser for diabetic macular edema: TREX-DME 1 year outcomes [J]. *Ophthalmology*, 2017, 124 (1) : 74–81. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2016. 09. 021.
 - [37] Payne JF, Wyckoff CC, Clark WL, et al. Randomized trial of treat and extend ranibizumab with and without navigated laser versus monthly dosing for diabetic macular edema: TREX-DME 2-year outcomes [J]. *Am J Ophthalmol*, 2019, 202 : 91–99. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2019. 02. 005.
 - [38] Carmeliet P, Moons L, Luttun A, et al. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions [J]. *Nat Med*, 2001, 7 (5) : 575–583. DOI: 10. 1038/87904.
 - [39] 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.
 - [40] 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.
 - [41] Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 148-week results from the VISTA and VIVID studies [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123 (11) : 2376–2385. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2016. 07. 032.
 - [42] Singh RP, Silva FQ, Gibson A, et al. Difference in treatment effect between intravitreal aflibercept injection and laser by baseline factors in diabetic macular edema [J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2019, 50 (3) : 167–173. DOI: 10. 3928/23258160-20190301-06.
 - [43] Do DV, Nguyen QD, Vitti R, et al. Intravitreal aflibercept injection in diabetic macular edema patients with and without prior anti-vascular endothelial growth factor treatment: outcomes from the phase 3 program [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123 (4) : 850–857. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2015. 11. 008.
 - [44] Korobelnik JF, Daien V, Faure C, et al. Real-world outcomes following 12 months of intravitreal aflibercept monotherapy in patients with diabetic macular edema in France: results from the APOLLON study [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2020, 258 (3) : 521–528. DOI: 10. 1007/s00417-019-04592-9.
 - [45] 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.
 - [46] 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.
 - [47] Bressler SB, Liu D, Glassman AR, et al. Change in diabetic retinopathy through 2 years: secondary analysis of a randomized clinical trial comparing aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2017, 135 (6) : 558–568. DOI: 10. 1001/jamaophthalmol. 2017. 0821.
 - [48] Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123 (6) : 1351–1359. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2016. 02. 022.
 - [48] Wyckoff CC, Le RT, Khurana RN, et al. Outcomes with as-needed aflibercept and macular laser following the phase III VISTA DME trial: ENDURANCE 12-month extension study [J]. *Am J Ophthalmol*, 2017, 173 : 56–63. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2016. 09. 029.
 - [50] Wyckoff CC, Ou WC, Khurana RN, et al. Long-term outcomes with as-needed aflibercept in diabetic macular oedema: 2-year outcomes of the ENDURANCE extension study [J]. *Br J Ophthalmol*, 2018, 102 (5) : 631–636. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2017-310941.
 - [51] 阿柏西普玻璃体内注射治疗糖尿病性黄斑水肿中国共识专家组. 阿柏西普玻璃体内注射治疗糖尿病性黄斑水肿中国专家共识 (2021) [J]. *中华实验眼科杂志*, 2021, 39 (5) : 369–375. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20210202-00088.
 - Intravitreal Injection of Aflibercept for Diabetic Macular Edema Experts Consensus Group. Chinese experts consensus for the intravitreal injection of aflibercept treating diabetic macular edema (2021) [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2021, 39 (5) : 369–375. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20210202-00088.
 - [52] Zhou Q, Guo C, You A, et al. One-year outcomes of novel VEGF decoy receptor therapy with intravitreal conbercept in diabetic retinopathy-induced macular edema [J]. *Mol Vis*, 2019, 25 : 636–644.
 - [53] Li F, Zhang L, Wang Y, et al. One-year outcome of conbercept therapy for diabetic macular edema [J]. *Curr Eye Res*, 2018, 43 (2) : 218–223. DOI: 10. 1080/02713683. 2017. 1379542.
 - [54] Xu Y, Rong A, Bi Y, et al. 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. DOI: 10. 1155/2016/2143082.
 - [55] Xu Y, Rong A, Xu W, et al. Comparison of 12-month therapeutic effect of conbercept and ranibizumab for diabetic macular edema: a real-life clinical practice study [J]. *BMC Ophthalmol*, 2017, 17 (1) : 158. DOI: 10. 1186/s12886-017-0554-8.
 - [56] Liu WS, Li YJ. Comparison of conbercept and ranibizumab for the treatment efficacy of diabetic macular edema: a Meta-analysis and systematic review [J]. *Int J Ophthalmol*, 2019, 12 (9) : 1479–1486. DOI: 10. 18240/ijo. 2019. 09. 17.
 - [57] 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 [2025-01-06]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7125465/>. DOI: 10. 1155/2020/5809081.
 - [58] Garweg JG. A randomized, double-masked, multicenter, phase III study assessing the efficacy and safety of brolucizumab versus aflibercept in



- patients with visual impairment due to diabetic macular edema (KITE) [J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2020, 237 (4) : 450–453. DOI: 10. 1055/a-1101-9126.
- [59] Brown DM, Emanuelli A, Bandello F, et al. KESTREL and KITE: 52-week results from two phase III pivotal trials of brolucizumab for diabetic macular edema [J]. *Am J Ophthalmol*, 2022, 238 : 157–172. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2022. 01. 004.
- [60] Chakraborty D, Sheth JU, Boral S, et al. Off-label intravitreal brolucizumab for recalcitrant diabetic macular edema: a real-world case series [J/OL]. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2021, 24 : 101197 [2025–01–06]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8414050/>. DOI: 10. 1016/j. ajoc. 2021. 101197.
- [61] Wykoff CC, Abreu F, Adamis AP, et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials [J]. *Lancet*, 2022, 399 (10326) : 741–755. DOI: 10. 1016/S0140-6736(22)00018-6.
- [62] 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.
- [63] 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.
- [64] Silva R, Berta A, Larsen M, et al. Treat-and-extend versus monthly regimen in neovascular age-related macular degeneration: results with ranibizumab from the TREND study [J]. *Ophthalmology*, 2018, 125 (1) : 57–65. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2017. 07. 014.
- [65] Prünte 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.
- [66] Dhoot DS, Pieramici DJ, Nasir M, et al. Residual edema evaluation with ranibizumab 0.5 mg and 2.0 mg formulations for diabetic macular edema (REEF study) [J]. *Eye (Lond)*, 2015, 29 (4) : 534–541. DOI: 10. 1038/eye. 2014. 338.
- [67] Lim LS, Ng WY, Mathur R, et al. Conversion to aflibercept for diabetic macular edema unresponsive to ranibizumab or bevacizumab [J]. *Clin Ophthalmol*, 2015, 9 : 1715–1718. DOI: 10. 2147/OPTH. S81523.
- [68] Wood EH, Karth PA, Moshfeghi DM, et al. Short-term outcomes of aflibercept therapy for diabetic macular edema in patients with incomplete response to ranibizumab and/or bevacizumab [J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2015, 46 (9) : 950–954. DOI: 10. 3928/23258160-20151008-08.
- [69] Hatz K, Ebnetter A, Tuerksever C, et al. Repeated dexamethasone intravitreal implant for the treatment of diabetic macular oedema unresponsive to anti-VEGF therapy: outcome and predictive SD-OCT features [J]. *Ophthalmologica*, 2018, 239 (4) : 205–214. DOI: 10. 1159/000485852.
- [70] Lazic R, Lukic M, Boras I, et al. Treatment of anti-vascular endothelial growth factor-resistant diabetic macular edema with dexamethasone intravitreal implant [J]. *Retina*, 2014, 34 (4) : 719–724. DOI: 10. 1097/IAE. 0b013e3182a48958.
- [71] Maturi RK, Glassman AR, Liu D, et al. Effect of adding dexamethasone to continued ranibizumab treatment in patients with persistent diabetic macular edema: a DRRCR network phase 2 randomized clinical trial [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2018, 136 (1) : 29–38. DOI: 10. 1001/jamaophthalmol. 2017. 4914.
- [72] Gaudreault J, Fei D, Rusit J, et al. Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46 (2) : 726–733. DOI: 10. 1167/iov. 04-0601.
- [73] Sane DC, Anton L, Brosnihan KB. Angiogenic growth factors and hypertension [J]. *Angiogenesis*, 2004, 7 (3) : 193–201. DOI: 10. 1007/s10456-004-2699-3.
- [74] Shye M, Hanna RM, Patel SS, et al. Worsening proteinuria and renal function after intravitreal vascular endothelial growth factor blockade for diabetic proliferative retinopathy [J]. *Clin Kidney J*, 2020, 13 (6) : 969–980. DOI: 10. 1093/ckj/sfaa049.
- [75] Aiello LP, Brucker AJ, Chang S, et al. Evolving guidelines for intravitreal injections [J]. *Retina*, 2004, 24 (5 Suppl) : S3–19. DOI: 10. 1097/00006982-200410001-00002.
- [76] Nishijima K, Ng YS, Zhong L, et al. Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury [J]. *Am J Pathol*, 2007, 171 (1) : 53–67. DOI: 10. 2353/ajpath. 2007. 061237.
- [77] Peters S, Heiduschka P, Julien S, et al. Ultrastructural findings in the primate eye after intravitreal injection of bevacizumab [J]. *Am J Ophthalmol*, 2007, 143 (6) : 995–1002. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2007. 03. 007.
- [78] Inan UU, Avci B, Kusbeci T, et al. Preclinical safety evaluation of intravitreal injection of full-length humanized vascular endothelial growth factor antibody in rabbit eyes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48 (4) : 1773–1781. DOI: 10. 1167/iov. 06-0828.
- [79] Ranpura V, Hapani S, Chuang J, et al. 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. DOI: 10. 3109/02841860903524396.
- [80] Jampol LM, Glassman AR, Liu D, et al. Plasma vascular endothelial growth factor concentrations after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2018, 125 (7) : 1054–1063. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2018. 01. 019.
- [81] Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, et al. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES) [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008, 246 (1) : 81–87. DOI: 10. 1007/s00417-007-0660-z.
- [82] Bressler SB, Almukhtar T, Bhorade A, et al. Repeated intravitreal ranibizumab injections for diabetic macular edema and the risk of sustained elevation of intraocular pressure or the need for ocular hypotensive treatment [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2015, 133 (5) : 589–597. DOI: 10. 1001/jamaophthalmol. 2015. 186.
- [83] Mansour AM, Dedhia C, Chhablani J. Three-month outcome of intravitreal ziv-aflibercept in eyes with diabetic macular oedema [J]. *Br J Ophthalmol*, 2017, 101 (2) : 166–169. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2016-308679.
- [84] Weiss M, Sim DA, Herold T, et al. Compliance and adherence of patients with diabetic macular edema to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy in daily practice [J]. *Retina*, 2018, 38 (12) : 2293–2300. DOI: 10. 1097/IAE. 0000000000001892.
- [85] Gao X, Obeid A, Aderman CM, et al. Loss to follow-up after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections in patients with diabetic macular edema [J]. *Ophthalmol Retina*, 2019, 3 (3) : 230–236. DOI: 10. 1016/j. oret. 2018. 11. 002.
- [86] Matsunaga DR, Salabati M, Obeid A, et al. Outcomes of eyes with diabetic macular edema that are lost to follow-up after anti-vascular endothelial growth factor therapy [J]. *Am J Ophthalmol*, 2022, 233 : 1–7. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2021. 06. 028.
- [87] Yannuzzi NA, Sridhar J, Chang JS, et al. Cost evaluation of laser versus intravitreal aflibercept for proliferative diabetic retinopathy [J]. *Ophthalmology*, 2018, 125 (7) : 1121–1122. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2018. 02. 019.

(收稿日期:2025-01-20 修回日期:2025-07-08)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

