

· 临床研究 ·

机器学习引导的糖尿病黄斑水肿抗 VEGF 治疗效果预测模型的构建

崔豪强¹ 肖昆鸿¹ 鹿文瑞² 黄焱¹ 李笠²¹福建医科大学医学技术与工程学院眼视光学系,福州 350004;²福建医科大学省立临床医学院
福州大学附属省立医院,福州 350001

通信作者:李笠,Email:lili_js@fjssl.com.cn

【摘要】 目的 建立预测糖尿病黄斑水肿(DME)患者抗血管内皮生长因子(VEGF)治疗后视力恢复和解剖学反应的机器学习模型。**方法** 采用回顾性临床数据的多算法机器学习预测建模研究,纳入2023年1月至2025年4月在福州大学附属省立医院首次接受玻璃体腔抗VEGF药物注射的225例DME患者,根据数据完整性情况,最终视力恢复预测模型和解剖学反应预测模型分别纳入204例和201例。基线数据包括光学相干断层扫描(OCT)特征和血液生物标志物。主要结局定义为抗VEGF治疗后视力提高 ≥ 1 行和中央视网膜厚度(CRT)减少 $\geq 20\%$ 。特征选择采用单变量逻辑回归和Lasso回归进行。训练并验证了4种机器学习算法——逻辑回归(LR)、决策树、多层感知器和随机森林。模型性能通过准确性、灵敏度、特异度、受试者工作特征曲线下面积(AUC)和决策曲线分析进行评估。对表现最佳的模型进一步使用SHAP分析进行解释,并构建了用于临床应用的列线图。**结果** 在37个基线变量中,以治疗后CRT减少 $\geq 20\%$ 为结局时,确定了5个关键预测因子,包括基线CRT、基线CRT $\geq 400\ \mu\text{m}$ 、视网膜下积液(SRF)的存在、内层视网膜结构紊乱(DRIL)以及椭圆区(EZ)的完整性。在4个模型中,LR模型表现最佳,准确率为0.88,灵敏度为0.94,特异度为0.70,AUC为0.94[95%置信区间(CI):0.87~1.00]。SHAP分析显示,基线CRT $\geq 400\ \mu\text{m}$ 、DRIL、SRF和基线CRT对结局有正向贡献,而EZ的完整性则是CRT减少的负向预测因素。在以治疗后视力提高 ≥ 1 行为结局时,确定了2个关键预测因子:基线最佳矫正视力(BCVA)和EZ的完整性,基线BCVA和EZ完整性是治疗后视力提高 ≥ 1 行的负向预测因素;LR模型在内部验证队列中表现最佳,其准确率为0.71,灵敏度为0.67,特异度为0.75,AUC为0.76(95%CI:0.61~0.91)。最后根据筛选出的预测因子和最佳模型开发了可视化的列线图,通过将患者的临床特征转化为分数,临床医师可以计算总分并估计抗VEGF治疗后CRT减少 $\geq 20\%$ 和视力提高 ≥ 1 行的概率。**结论** 基于机器学习的建模方法可有效预测DME患者接受抗VEGF治疗后的视力和解剖学反应。LR回归模型在双重结局中均表现出良好的预测性能。关键预测因子的识别,尤其是EZ完整性、SRF及DRIL等OCT特征,有助于指导治疗预期评估与个性化干预策略的制定。所构建的列线图工具具备良好的临床实用性,或可作为辅助决策工具,提升DME管理的精准性。

【关键词】 糖尿病黄斑水肿; 血管内皮生长因子; 预测模型; 列线图; 糖尿病视网膜病变**基金项目:** 福建省自然科学基金(2024J011019); 福建医科大学科研发展基金(启航基金)(2020QH1181)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20250608-00186

Construction of a machine learning-guided prediction model for the efficacy of anti-VEGF treatment in diabetic macular edemaCui Haoqiang¹, Xiao Kunhong¹, Lu Wenrui², Huang Yan¹, Li Li²¹Department of Ophthalmology and Optometry, Fujian Medical University, Fuzhou 350004, China; ²Shengli Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou University Affiliated Provincial Hospital, Fuzhou 350001, China

Corresponding author: Li Li, Email: lili_js@fjssl.com.cn

[Abstract] Objective To establish machine learning models to predict visual improvement and anatomical response after anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) treatment in patients with diabetic macular edema

(DME). **Methods** A multi-algorithm machine learning predictive modeling study based on retrospective clinical data was conducted. A total of 225 patients with DME who received their first intravitreal anti-VEGF injection at Fuzhou University Affiliated Provincial Hospital were enrolled between January 2023 and April 2025. According to data completeness, 204 cases were included in the visual recovery prediction model and 201 cases were included in the anatomical response prediction model. Baseline data included optical coherence tomography (OCT) features and blood biomarkers. The primary outcomes were defined as an improvement of ≥ 1 line in visual acuity and a reduction of $\geq 20\%$ in central retinal thickness (CRT) after anti-VEGF treatment. Feature selection was performed using univariate logistic regression and Lasso regression. Four machine learning algorithms, logistic regression (LR), decision tree, multilayer perceptron, and random forest, were trained and validated. Model performance was evaluated using accuracy, sensitivity, specificity, area under the receiver operating characteristic curve (AUC), and decision curve analysis. The best-performing model was further interpreted using SHAP analysis, and a nomogram was constructed for clinical application. This study adhered to the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Fuzhou University Affiliated Provincial Hospital (No. K2025-03-064). Written informed consent was obtained from each subject. **Results** Among the 37 baseline variables, five key predictors were identified for the outcome of $\geq 20\%$ CRT reduction: baseline CRT, baseline CRT $\geq 400 \mu\text{m}$, presence of subretinal fluid (SRF), disorganization of the retinal inner layers (DRIL), and integrity of the ellipsoid zone (EZ). Among the four models, the LR model had the best performance, with an accuracy of 0.88, sensitivity of 0.94, specificity of 0.70, and an AUC of 0.94 (95% confidence interval [CI]: 0.87–1.00). SHAP analysis showed that baseline CRT $\geq 400 \mu\text{m}$, DRIL, SRF, and baseline CRT contributed positively to the outcome, while EZ integrity was a negative predictor for CRT reduction. For the outcome of ≥ 1 -line visual improvement, two key predictors were identified: baseline best corrected visual acuity (BCVA) and EZ integrity. Both baseline BCVA and EZ integrity were negative predictors for ≥ 1 -line visual improvement. The LR model also had the best performance in the internal validation cohort, with an accuracy of 0.71, sensitivity of 0.67, specificity of 0.75, and an AUC of 0.76 (95% confidence interval [CI]: 0.61–0.91). A visual nomogram was developed based on the selected predictors and the best-performing model. By converting patient-specific clinical characteristics into scores, clinicians can calculate a total score and estimate the probability of achieving a reduction of $\geq 20\%$ in CRT and a ≥ 1 -line improvement in visual acuity after anti-VEGF therapy. **Conclusions** Machine learning-based model building can effectively predict visual and anatomical response following anti-VEGF treatment in DME patients. Logistic regression shows robust predictive performance for both outcomes. Identification of key predictors, especially OCT features such as EZ integrity, SRF, and DRIL, may aid in guiding treatment expectation assessment and personalized intervention strategies. Nomogram constructed in this study shows good clinical applicability and may serve as a decision-support tool to improve the precision of DME management.

[Key words] Diabetic macular edema; Vascular endothelial growth factor; Predictive model; Nomogram; Diabetic retinopathy

Fund program: Fujian Provincial Natural Science Foundation (2024J011019); Scientific Research Development Fund of Fujian Medical University (Qihang Fund) (2020QH1181)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20250608-00186

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病的常见并发症,是导致中老年人群视力丧失的主要原因之一,约 1/3 的糖尿病患者合并有 DR。糖尿病黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 是 DR 常见的威胁视力的并发症^[1],也是导致工作年龄人群盲的主要原因之一,全球约有 5.5% 的糖尿病患者受到 DME 的影响。因抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物具有强大的抗渗漏和抗血管生成作用,玻璃体腔注射抗 VEGF 药物已成为治疗

DME 的一线疗法^[2-3]。临床实践显示, DME 患者之间存在较大的异质性, 30%~40% 的患者即使接受定期治疗, 仍持续出现水肿或视力改善不佳^[4]。这些患者通常需要额外的治疗干预, 如激光光凝、皮质类固醇注射, 甚至手术治疗^[5-6]。因此, 早期识别可能对治疗反应不佳的高风险个体, 并制定个性化的干预策略, 已成为当前 DME 管理中的关键挑战。

近年来在眼科领域, 人工智能 (artificial intelligence, AI) 已被应用于彩色眼底照相、光学相干

断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 和视野检查,在 DR、早产儿视网膜病变、青光眼、黄斑水肿和年龄相关性黄斑变性的检测中展现出了强大的分类性能^[7-8],在干眼、近视和年龄相关性黄斑变性等慢性眼病管理方面具有巨大潜力^[9-11]。在 DR 领域, AI 主要应用于早期筛查和诊断^[12]。AI 系统在 DR 筛查中表现出高效率和高准确性,能够自动分析眼底图像,无需人工干预即可检测出需转诊的 DR 和 DME。这些系统在某些情况下,其敏感性和特异性与人类评估者相当,甚至超过后者。尽管 AI 在 DME 的筛查与诊断中已取得显著进展,但其在预测 DME 患者抗 VEGF 治疗后反应方面的应用仍处于起步阶段。内层视网膜结构紊乱 (disorganization of the retinal inner layers, DRIL) 等 OCT 特征与 DME 的预后相关,可作为 DME 的生物学标志物^[13],现有的预测模型主要基于 OCT 等眼部参数^[14],且多数研究仅聚焦于黄斑水肿的消退或视力改善中的单一结局指标^[15-16]。例如,本研究团队早期开发的模型可有效预测 DME 患者接受抗 VEGF 治疗后的水肿缓解情况,在初步验证中表现出良好的预测性能^[17]。然而,在实际临床中,部分患者即使黄斑水肿显著缓解,视力仍未获得相应改善,提示单一指标预测难以全面反映治疗效果,因此,构建可同时预测黄斑结构改善和视功能恢复的多维度智能预测模型,具有更高临床价值。基于上述临床需求,本研究拟整合治疗前的眼部参数与血液生物标志物,作为候选预测因子,分别以抗 VEGF 治疗后黄斑水肿缓解程度和视力恢复情况为 2 个独立结局指标,构建联合预测模型以更好地辅助术前决策与患者预期管理。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用回顾性临床数据的多算法机器学习预测建模研究,纳入 2023 年 1 月至 2025 年 4 月在福州大学附属省立医院首次接受玻璃体腔抗 VEGF 药物注射的 225 例 DME 患者的信息与临床资料。纳入标准:具备完整的基线 OCT 数据和血液学检查指标,且其黄斑中心区受累,中央视网膜厚度 (central retinal thickness, CRT) $\geq 250 \mu\text{m}$ 。排除标准:既往接受过抗 VEGF 治疗、存在严重眼部疾病可能干扰视网膜厚度评估准确性、基线前 6 个月内行白内障手术、有显著干扰研究变量的全身疾病,或临床资料缺失者。所有抗 VEGF 药物注射操作均按统一标准实施,以确保治疗方案一致性。根据临床资料数据完整性最终视力恢复预测模型和解剖学反应预测模型分别纳入 204 例和 201 例。本

研究遵循《赫尔辛基宣言》,研究方案获福州大学附属省立医院伦理委员会批准 (批文号:K2025-03-064),所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床与影像学变量采集 (1) 收集的人口学与临床变量包括性别、年龄、基线最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、高血压史、糖尿病病程 (是否超过 10 年) 及是否使用胰岛素。OCT 图像分析基于以黄斑中央凹为中心直径 1 mm 区域的标准 B-scan 模板。影像学指标包括基线 CRT 是否 $\geq 400 \mu\text{m}$ 、基线 CRT、是否存在视网膜下积液 (subretinal fluid, SRF)、外界膜 (external limiting membrane, ELM) 完整性、椭圆体带 (ellipsoid zone, EZ) 完整性、视网膜色素上皮层完整性、是否存在外层视网膜结构紊乱,以及是否存在 DRIL。(2) 血液生化指标包括总胆红素、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、载脂蛋白 A、空腹血糖、血尿素氮、血肌酐、尿酸、血清钙和血清镁。血液学参数包括白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、红细胞计数、血红蛋白、血小板计数、平均血小板体积和血小板分布宽度。糖尿病相关指标包括糖化血红蛋白及其百分比。(3) 主要结局变量为治疗后 CRT 减少是否 $\geq 20\%$ 以及视力提升是否 ≥ 1 行,以评估抗 VEGF 治疗的短期解剖学及视力改善情况。

1.2.2 特征筛选方法 为构建高效的预测模型,首先进行单变量逻辑回归分析,初步筛选与 CRT 变化和视力改善显著相关的因素。随后采用最小绝对收缩与选择算子 (least absolute shrinkage and selection operator, LASSO) 回归方法,结合 L1 正则化对变量进行进一步筛选,以剔除冗余变量并保留最具预测价值的特征。使用 10 折交叉验证 (通过 cv.glmnet 函数) 来确定最优惩罚参数 λ , 最终选择基于“1-SE 规则”的 λ 值,并纳入系数不为零的变量作为候选因子。最终用于建模的变量结合了单因素分析与 LASSO 分析的筛选结果。

1.2.3 模型构建与性能评估 分别采用决策树 (decision tree, DT)、逻辑回归 (logistic regression, LR)、多层感知机 (multilayer perceptron, MLP) 和随机森林 (random forest, RF) 等多种机器学习算法构建预测模型。数据集按 80% 训练集和 20% 测试集进行随机划分,并在模型训练过程中通过 10 折交叉验证和网格搜索对超参数进行优化。为全面评估模型在预测抗 VEGF 药物治疗后黄斑水肿缓解与视力恢复方面的能力,分别在测试集中计算各模型的准确率、灵敏度、特异度、受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线下面积 (area under the curve,

AUC)及决策曲线分析(decision curve analysis,DCA)等指标。最终,选取性能最优的模型进行进一步解读,并基于该模型开发预测工具,结合特征重要性分析与SHAP 值分析以提升模型的透明度和可解释性。

1.3 统计学方法

采用 R 4.5.0 软件进行统计分析。连续变量经 Shapiro-Wilk 检验证实不符合正态分布,以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,采用 Mann-Whitney U 检验进行组间比较;分类变量以频数和百分比表示,采用 χ^2 检验进行组间比较。建模过程基于 tidymodels 框架完成,采用 shapviz 包计算 SHAP 值,量化各变量对预测结果的贡献程度,并绘制 SHAP 汇总图与依赖图以突出关键影响因子。此外,通过 rms 包中 nomogram 函数构建列线图,模型拟合使用 lrm 完成,最终实现对关键变量的可视化并生成个体化风险评分。

2 结果

2.1 建模人群特征

以 CRT 减少 $\geq 20\%$ 为结局时,观察到术后 CRT 减少的患者与未减少的患者之间部分基线特征存在显著差异。在 CRT 减少的患者中,基线 CRT $\geq 400\ \mu\text{m}$ 以及存在 SRF 患者占比更高;视网膜结构中外层视网膜结构紊乱、DRIL 和 EZ 中断患者占比更高;生化指标中低密度脂蛋白水平、血尿素氮水平、血肌酐水平更高,红细胞计数、血红蛋白水平、平均血小板体积和血小板分布宽度较低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)(表 1)。

以视力提高 ≥ 1 行为结局时,视力提高 ≥ 1 行组存在 SRF 患者占比更高,EZ 完整占比更低,基线 BCVA 更低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)(表 1)。

表 1 有无 CRT 减少以及有无视力提高 ≥ 1 行的患者基线特征比较
Table 1 Comparison of baseline characteristics of patients with or without CRT decrease and 1-line visual improvement

变量	非 CRT 减少 ($N=130$)	CRT 减少 ($N=71$)	χ^2/Z 值	P 值	视力提高 <1 行 ($N=104$)	视力提高 ≥ 1 行 ($N=100$)	χ^2/Z 值	P 值
性别[$n(\%)$] ^a			0.194	0.60			0.003	0.80
男	75(58)	44(62)			61(59)	60(60)		
女	55(42)	27(38)			43(41)	40(40)		
高血压[$n(\%)$] ^a			0.001	0.90			0.004	0.80
否	77(59)	43(61)			62(60)	61(61)		
是	53(41)	28(39)			42(40)	39(39)		
糖尿病[$n(\%)$] ^a			2.477	0.08			3.106	0.05
10 年以内	98(75)	61(86)			77(74)	85(85)		
10 年以上	32(25)	10(14)			27(26)	15(15)		
胰岛素使用[$n(\%)$] ^a			0.545	0.40			<0.001	0.90
否	95(73)	56(79)			78(75)	76(76)		
是	35(27)	15(21)			26(25)	24(24)		
基线 CRT $\geq 400\ \mu\text{m}$ [$n(\%)$] ^a			92.967	<0.001			1.522	0.20
否	106(82)	7(10)			64(62)	52(52)		
是	24(18)	64(90)			40(38)	48(48)		
SRF[$n(\%)$] ^a			58.298	<0.001			3.357	0.05
否	111(85)	22(31)			76(73)	60(60)		
是	19(15)	49(69)			28(27)	40(40)		
ELM 完整[$n(\%)$] ^a			13.321	<0.001			2.693	0.07
否	20(15)	28(39)			19(18)	29(29)		
是	110(85)	43(61)			85(82)	71(71)		
EZ 完整[$n(\%)$] ^a			53.483	<0.001			3.880	0.04
否	42(32)	62(87)			46(44)	59(59)		
是	88(68)	9(13)			58(56)	41(41)		

续表 1

变量	非 CRT 减少 (N=130)	CRT 减少 (N=71)	χ^2/Z 值	P 值	视力提高<1 行 (N=104)	视力提高 $\geq$ 1 行 (N=100)	χ^2/Z 值	P 值
视网膜色素上皮层完整[n(%)] ^a			1.221	0.20			1.581	0.20
否	23(18)	18(25)			25(24)	16(16)		
是	107(82)	53(75)			79(76)	84(84)		
外层视网膜结构紊乱[n(%)] ^a			46.562	<0.001			0.648	0.30
否	120(92)	29(41)			80(77)	71(71)		
是	10(7.7)	42(59)			24(23)	29(29)		
DRIL[n(%)] ^a			60.760	<0.001			1.720	0.15
否	79(61)	7(10)			50(48)	38(38)		
是	51(39)	64(90)			54(52)	62(62)		
年龄[M(Q ₁ ,Q ₃),岁] ^b	62(55,69)	63(57,69)	4 539.000	0.80	62(56,70)	63(57,69)	5 131.000	0.90
基线 BCVA[M(Q ₁ ,Q ₃)] ^b	0.25(0.15,0.40)	0.25(0.12,0.30)	5 466.000	0.03	0.28(0.15,0.40)	0.20(0.15,0.30)	6 147.500	0.02
基线 CRT[M(Q ₁ ,Q ₃), μ m] ^b	328(288,387)	492(444,577)	935.000	<0.001	354(300,472)	401(319,483)	4 621.000	0.20
总胆红素[M(Q ₁ ,Q ₃), μ mol/L] ^b	8.0(5.3,10.5)	7.0(4.6,9.0)	5 268.000	0.10	7.8(5.3,10.5)	7.3(5.1,9.8)	5 549.500	0.40
甘油三酯[M(Q ₁ ,Q ₃),mmol/L] ^b	1.27(0.94,2.29)	1.55(1.13,2.34)	4 194.000	0.30	1.46(1.08,2.45)	1.29(0.96,2.16)	5 833.500	0.13
总胆固醇[M(Q ₁ ,Q ₃),mmol/L] ^b	4.62(3.62,5.62)	4.66(4.23,5.67)	4 150.500	0.20	4.48(3.60,6.05)	4.74(3.77,5.59)	5 065.000	0.70
高密度脂蛋白[M(Q ₁ ,Q ₃),mmol/L] ^b	1.09(0.95,1.34)	1.15(0.90,1.38)	4 588.000	>0.90	1.09(0.90,1.32)	1.17(0.97,1.47)	4 766.000	0.30
低密度脂蛋白[M(Q ₁ ,Q ₃),mmol/L] ^b	2.68(1.85,3.41)	3.03(2.39,4.00)	3 795.000	0.04	2.75(2.04,3.85)	2.83(2.23,3.83)	5 036.500	0.70
载脂蛋白 A[M(Q ₁ ,Q ₃),g/L] ^b	1.36(1.19,1.49)	1.33(1.13,1.58)	4 584.000	>0.90	1.34(1.14,1.48)	1.37(1.16,1.57)	4 795.500	0.30
空腹血糖[M(Q ₁ ,Q ₃),mmol/L] ^b	7.01(5.87,10.00)	6.59(5.06,9.04)	5 307.000	0.08	7.00(5.71,9.20)	6.72(5.61,9.92)	5 149.500	>0.05
血尿素氮[M(Q ₁ ,Q ₃),mmol/L] ^b	6.50(5.36,7.99)	7.20(5.51,8.63)	3 726.500	0.02	6.51(5.41,8.15)	6.88(5.24,8.19)	5 042.000	0.70
血肌酐[M(Q ₁ ,Q ₃), μ mol/L] ^b	76(61,91)	84(67,125)	3 652.000	0.02	78(64,92)	78(62,106)	4 975.000	0.60
尿酸[M(Q ₁ ,Q ₃), μ mol/L] ^b	349(283,421)	359(313,437)	4 193.500	0.30	346(283,430)	359(307,427)	4 919.500	0.50
血清钙[M(Q ₁ ,Q ₃),mmol/L] ^b	2.38(2.32,2.43)	2.33(2.20,2.43)	5 664.500	0.01	2.38(2.31,2.43)	2.37(2.26,2.43)	5 399.500	0.60
血清镁[M(Q ₁ ,Q ₃),mmol/L] ^b	0.88(0.84,0.93)	0.90(0.81,0.95)	4 437.500	0.70	0.89(0.82,0.94)	0.89(0.84,0.94)	4 948.500	0.60
白细胞计数[M(Q ₁ ,Q ₃), $\times 10^9/L$] ^b	6.70(5.60,7.60)	6.80(5.80,8.30)	4 181.000	0.30	7.05(5.65,8.10)	6.50(5.50,7.40)	5 916.500	0.09
中性粒细胞计数[M(Q ₁ ,Q ₃), $\times 10^9/L$] ^b	3.90(2.80,4.90)	4.20(3.30,5.30)	3 984.000	0.11	4.20(3.20,5.30)	3.80(2.90,4.60)	5 819.500	0.14
淋巴细胞计数[M(Q ₁ ,Q ₃), $\times 10^9/L$] ^b	2.10(1.60,2.40)	2.00(1.60,2.40)	4 696.000	0.80	2.10(1.55,2.70)	1.90(1.60,2.30)	5 894.000	0.10
红细胞计数[M(Q ₁ ,Q ₃), $\times 10^{12}/L$] ^b	4.45(3.97,4.83)	4.28(3.64,4.71)	5 528.000	0.02	4.35(3.85,4.82)	4.34(3.76,4.82)	5 194.000	>0.05
血红蛋白[M(Q ₁ ,Q ₃),g/L] ^b	131(119,146)	120(106,142)	5 508.000	0.02	129(117,140)	128(110,146)	5 199.000	>0.05
血小板计数[M(Q ₁ ,Q ₃), $\times 10^9/L$] ^b	223(197,272)	248(203,302)	4 017.000	0.13	246(200,294)	223(198,277)	5 573.000	0.40
平均血小板体积[M(Q ₁ ,Q ₃),fL] ^b	10.20(9.50,10.80)	9.90(9.40,10.40)	5 439.000	0.04	10.20(9.50,10.70)	9.90(9.40,10.75)	5 433.000	0.60
血小板分布宽度[M(Q ₁ ,Q ₃)] ^b	11.30(10.00,12.80)	10.90(9.90,11.70)	5 431.500	0.04	11.10(9.95,12.25)	11.0(9.90,12.65)	5 177.000	>0.05
糖化血红蛋白[M(Q ₁ ,Q ₃),mmol/mol] ^b	66(55,83)	64(51,76)	5 159.000	0.20	66(54,80)	65(55,82)	4 935.000	0.50
糖化血红蛋白百分比[M(Q ₁ ,Q ₃),%] ^b	8.20(7.20,9.70)	8.00(6.60,9.10)	5 254.000	0.10	8.20(7.05,9.50)	8.10(7.10,9.60)	4 931.000	0.70
血红蛋白 F[M(Q ₁ ,Q ₃)] ^b	0.40(0.30,0.60)	0.40(0.40,0.50)	4 806.500	0.60	0.40(0.30,0.50)	0.40(0.30,0.50)	5 019.000	0.70

注:(a: χ^2 检验;b: Wilcoxon 秩和检验) BCVA:最佳矫正视力;CRT:中央视网膜厚度;SRF:视网膜下积液;ELM:外界膜;EZ:椭圆体带;DRIL:内层视网膜结构紊乱

Note:(a: χ^2 test;b: Wilcoxon rank sum test) BCVA: best corrected visual acuity; CRT: central retinal thickness; SRF: subretinal fluid; ELM: external limiting membrane; EZ: ellipsoid zone; DRIL: disorganization of the retinal inner layers



2.2 LASSO 回归和单变量 Logistic 回归分析

以 CRT 减少 $\geq 20\%$ 为结局时,在收集的 37 个变量中,对每个变量进行单变量逻辑回归,共有 16 个预测因子被确定为与抗 VEGF 治疗后 CRT 减少相关的独立因素。其中基线 BCVA、ELM 完整性、EZ 完整性、总胆红素、尿酸、红细胞计数、血红蛋白、平均血小板体积和血小板分布宽度为 CRT 减少 $\geq 20\%$ 的负向预测因素(即保护因素)。基线 CRT $\geq 400\ \mu\text{m}$ 、基线 CRT、SRF、DRIL、外层视网膜结构紊乱、血尿素氮和血肌酐为 CRT 减少 $\geq 20\%$ 的正预测因子(表 2)。

以视力提高 ≥ 1 行为结局时,共有 3 个预测因子被确定为与抗 VEGF 药物治疗后视力提高 ≥ 1 行相关的独立因素,分别是基线 BCVA、SRF 和 EZ 完整性。其中,SRF 是视力提高 ≥ 1 行的正预测因子,基线 BCVA 和 EZ 完整性是视力提高 ≥ 1 行的负预测因子(表 2)。

为进一步控制预测 CRT 减少潜在的混杂因素,应用 Lasso 回归进行精细特征选择。通过取 Lasso 回归和 logistic 回归的变量交集,在最初的 37 个候选变量中,选择了 5 个预测因子,分别是基线 CRT、基线 CRT $\geq 400\ \mu\text{m}$ 、SRF、EZ 完整性以及 DRIL。同样也确定了基线 BCVA、SRF、EZ 完整性这 3 个变量为视力提高的预测因子(表 3,图 1)。

以 CRT 减少 $\geq 20\%$ 和视力提高 ≥ 1 行为结局变量的多重共线性分析显示,所有方差膨胀因子(variance inflation factor, VIF)值均低于 2.5,表明所选特征之间不存在显著多重共线性(表 3,图 1)。

表 2 单变量逻辑回归筛选的以 CRT 减少 20%和视力提高 ≥ 1 行为结局的显著变量

Table 2 Significant variables identified by univariable logistic regression with outcomes of $\geq 20\%$ CRT reduction and ≥ 1 -line visual improvement

变量	CRT 减少 $\geq 20\%$			视力提高 ≥ 1 行		
	OR 值	置信区间 下限	置信区间 上限	OR 值	置信区间 下限	置信区间 上限
性别	0.837	0.463	1.513	0.946	0.541	1.654
年龄	1.007	0.982	1.033	1.007	0.983	1.031
基线 BCVA	0.075	0.010	0.592	0.067	0.010	0.453
高血压	0.946	0.524	1.708	0.944	0.538	1.654
糖尿病	0.502	0.230	1.094	0.503	0.249	1.016
胰岛素	0.727	0.365	1.448	0.947	0.500	1.794
基线 CRT	1.015	1.010	1.019	1.001	0.999	1.003
基线 CRT $\geq 400\ \mu\text{m}$	40.381	16.462	99.052	1.477	0.846	2.577
SRF	13.012	6.462	26.199	1.810	1.003	3.264
ELM 完整性	0.279	0.142	0.548	0.547	0.283	1.058
EZ 完整性	0.069	0.031	0.153	0.551	0.316	0.961
RPE 层完整性	0.633	0.315	1.273	1.661	0.826	3.341
DRIL	17.379	7.808	38.681	1.362	0.726	2.552
外层视网膜结构紊乱	14.162	6.017	33.335	1.511	0.865	2.639
总胆红素	0.924	0.854	1.000	0.971	0.917	1.029
甘油三酯	0.903	0.753	1.082	0.862	0.724	1.027
总胆固醇	1.100	0.918	1.319	1.003	0.843	1.193
高密度脂蛋白	0.906	0.426	1.925	1.230	0.664	2.275
低密度脂蛋白	1.247	0.999	1.557	0.980	0.921	1.043
载脂蛋白 A	0.979	0.862	1.112	1.382	0.574	3.330
空腹血糖	0.913	0.824	1.011	1.011	0.927	1.104
血尿素氮	1.118	1.018	1.228	0.987	0.903	1.079
血肌酐	1.005	1.000	1.009	1.001	0.998	1.004
尿酸	1.001	0.999	1.004	1.001	0.998	1.003
血清钙	0.034	0.003	0.414	0.407	0.039	4.227
血清镁	3.465	0.319	37.587	1.851	0.275	12.456
白细胞计数	1.103	0.940	1.293	0.909	0.781	1.057
中性粒细胞计数	1.156	0.970	1.377	0.912	0.768	1.082
淋巴细胞计数	0.902	0.718	1.134	0.760	0.530	1.090
红细胞计数	0.606	0.407	0.903	1.016	0.712	1.452
血红蛋白	0.985	0.972	0.998	1.001	0.990	1.012
血小板计数	1.004	1.000	1.008	0.998	0.994	1.002
平均血小板体积	0.642	0.449	0.919	0.959	0.704	1.306
血小板分布宽度	0.835	0.719	0.970	1.024	0.900	1.164
糖化血红蛋白	0.989	0.974	1.004	1.007	0.994	1.021
糖化血红蛋白百分比	0.871	0.739	1.026	0.985	0.915	1.061
血红蛋白 F	1.129	0.384	3.321	1.886	0.626	5.687

注: CRT: 中央视网膜厚度; BCVA: 最佳矫正视力; SRF: 视网膜下积液; ELM: 外界膜; EZ: 椭圆体带; RPE: 视网膜色素上皮; DRIL: 内层视网膜结构紊乱; OR: 比值比

Note: CRT: central retinal thickness; BCVA: best corrected visual acuity; SRF: subretinal fluid; ELM: external limiting membrane; EZ: ellipsoid zone; RPE: retinal pigment epithelium; DRIL: disorganization of the retinal inner layers; OR: odds ratio

表 3 自变量的多重共线性分析

Table 3 Multicollinearity analysis of independent variables

结局指标	变量	VIF 值	逻辑回归模型 OR 值
以 CRT 减少 ≥20% 为结局	基线 CRT	2.18	1.02 (1.01, 1.02)
	基线 CRT ≥ 400 μm	2.45	40.38 (16.46, 99.05)
	SRF	2.08	13.01 (6.46, 26.20)
	EZ 完整	1.95	0.07 (0.03, 0.15)
	DRIL	1.48	17.38 (7.81, 38.68)
以视力提高 ≥1 行为结局	基线 BCVA	1.28	0.07 (0.01, 0.45)
	SRF	1.71	1.81 (1.00, 3.26)
	EZ 完整性	2.13	0.55 (0.32, 0.96)

注: CRT: 中央视网膜厚度; SRF: 视网膜下积液; EZ: 椭圆体带; DRIL: 内层视网膜结构紊乱; BCVA: 最佳矫正视力; VIF: 方差膨胀因子; OR: 比值比

Note: CRT: central retinal thickness; SRF: subretinal fluid; EZ: ellipsoid zone; DRIL: disorganization of the retinal inner layers; BCVA: best corrected visual acuity; VIF: variance inflation factor; OR: odds ratio

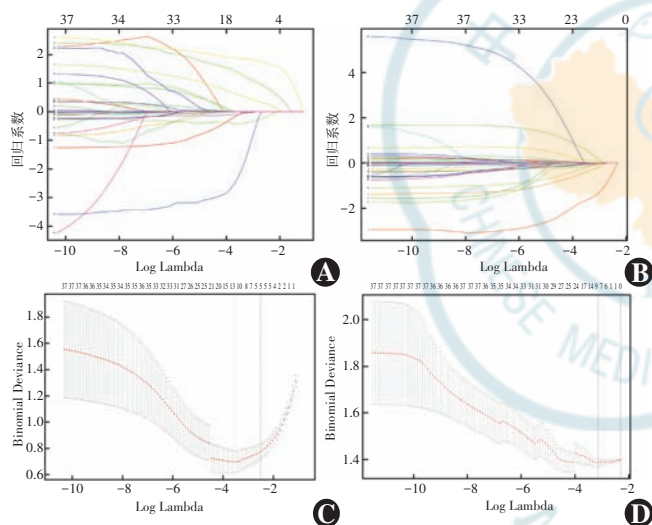


图 1 使用 Lasso 回归法进行特征选择 A: 解剖结构反应改善结局 37 个候选预测因子的 Lasso 回归系数路径图 B: 视力功能改善结局 37 个候选预测因子的 Lasso 回归系数路径图 C: 解剖结构反应改善结局 10 折交叉验证用于选择 Lasso 回归中的最佳 lambda 值 D: 视力功能改善结局 10 折交叉验证用于选择 Lasso 回归中的最佳 lambda 值

Figure 1 Feature selection using Lasso regression A: Lasso coefficient path plot of 37 candidate predictors for anatomical response improvement outcomes B: Lasso coefficient path plot of 37 candidate predictors for visual function improvement outcomes C: Ten-fold cross-validation for selecting the optimal lambda value in Lasso regression for anatomical response improvement outcomes D: Ten-fold cross-validation for selecting the optimal lambda value in Lasso regression for visual function improvement outcomes

2.3 模型筛选和评估

基于所选预测变量, 构建了 DT、LR、MLP 和 RF 共 4 种机器学习模型。以 CRT 减少 ≥ 20% 作为结局指标时, LR 模型在内部验证队列中表现最优, 准确率为 0.88, 灵敏度为 0.94, 特异度为 0.70, F1 分数为 0.92,

AUC 为 0.94 (95% CI: 0.87 ~ 1.00), Youden 指数为 0.64。DCA 显示, 在阈值范围为 0 ~ 0.78 时, LR 模型相比“全员治疗”或“全员不治”策略, 提供了更高的净临床获益。各模型具体性能指标详见表 4 及图 2A, C。

以视力提高 ≥ 1 行作为结局指标时, LR 模型同样表现最佳, 准确率为 0.71, 灵敏度为 0.67, 特异度为 0.75, F1 分数为 0.70, AUC 为 0.76 (95% CI: 0.61 ~ 0.91), Youden 指数为 0.42。DCA 显示, 在 0.25 ~ 0.70 的阈值内, LR 模型可获得较其他策略更大的临床净获益。各模型具体性能指标详见表 4 及图 2B, D。

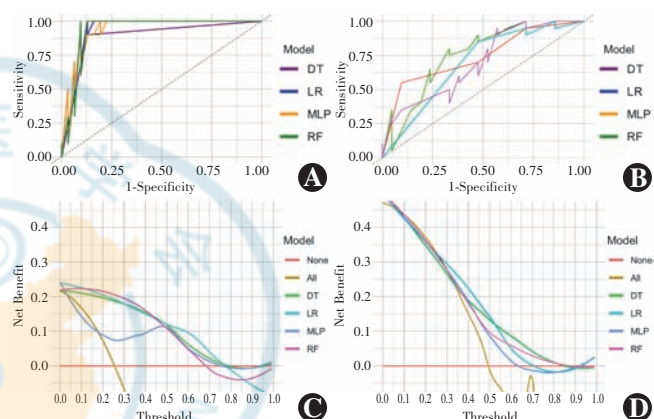


图 2 4 种机器学习模型在预测抗 VEGF 治疗解剖反应和视力恢复方面的性能比较 A: 4 种模型预测解剖结构反应结局的 ROC 曲线 B: 4 种模型预测视力功能改善结局的 ROC 曲线 C: 4 种模型预测解剖结构反应结局的决策曲线分析曲线 D: 4 种模型预测视力功能改善结局的决策曲线分析曲线 DT: 决策树; LR: 逻辑回归; MLP: 多层感知机; RF: 随机森林

Figure 2 Comparison of the performance of four machine learning models in predicting anatomical response and visual recovery after anti-VEGF therapy A: ROC curves of the four models for predicting anatomical response outcomes B: ROC curves of the four models for predicting visual function improvement outcomes C: Decision Curve analysis curves of the four models for predicting anatomical response outcomes D: Decision Curve analysis curves of the four models for predicting visual function improvement outcomes DT: decision tree; LR: logistic regression; MLP: multilayer perceptron; RF: random forest

2.4 SHAP 分析和列线图构建

SHAP 汇总图结果显示, 在预测 CRT 减少 ≥ 20% 的模型中, 基线 CRT ≥ 400 μm、基线 CRT、DRIL 及 SRF 对预测结果具有显著的正向贡献, 而 EZ 完整性则呈负向贡献。在预测抗 VEGF 治疗后视力改善 (≥ 1 行) 时, 基线 BCVA 和 EZ 完整性同样表现出明显的负向贡献 (图 3)。

根据 SHAP 值的特征重要性排序, 在 CRT 减少结局中, 最具影响力的变量为基线 CRT ≥ 400 μm, 其次依次为 EZ 完整性、DRIL、SRF 和基线 CRT。而在视力改善结局中, 基线 BCVA 为最关键预测因子, 其次为 EZ 完整性 (图 3)。

表 4 不同模型指标对 CRT 下降和视力恢复预测的评价

Table 4 Evaluation of different model metrics for predicting CRT reduction and visual improvement

结局指标	模型	准确率	AUC(95% CI)	灵敏度	特异度	Youden 指数	F1 分数
以 CRT 减少≥20%为结局	DT	0.88	0.89(0.77-1.00)	0.87	0.90	0.77	0.92
	LR	0.88	0.94(0.87-1.00)	0.94	0.70	0.64	0.92
	MLP	0.88	0.93(0.86-1.00)	0.94	0.70	0.64	0.92
	RF	0.88	0.93(0.86-1.00)	0.90	0.80	0.70	0.92
以视力提高≥1行为结局	DT	0.61	0.74(0.59-0.89)	0.52	0.70	0.22	0.58
	LR	0.71	0.76(0.61-0.91)	0.67	0.75	0.42	0.70
	MLP	0.61	0.69(0.55-0.83)	0.29	0.95	0.24	0.43
	RF	0.56	0.69(0.53-0.85)	0.52	0.60	0.12	0.55

注: CRT: 中央视网膜厚度; DT: 决策树; LR: 逻辑回归; MLP: 多层感知机; RF: 随机森林; AUC: 曲线下面积; CI: 置信区间

Note: CRT: central retinal thickness; DT: decision tree; LR: logistic regression; MLP: multilayer perceptron; RF: random forest; AUC: area under the curve; CI: confidence interval

为进一步解释模型的预测机制,本研究选取了个体样本,并通过 SHAP 力图展示模型的决策过程(图 3)。在 CRT 减少预测中,该个体基线 CRT 为 516 μm ,对预测贡献为 +0.029 7;EZ 连续性中断贡献

+0.021 1;基线 CRT $\geq 400\ \mu\text{m}$ 贡献+0.066 7;DRIL 贡献+0.087 4;而不存在 SRF 则对 CRT 减少概率产生负向影响。在视力改善预测中,该个体 EZ 连续性中断贡献+0.015 7,基线 BCVA 为 0.2,其贡献为+0.015 8。

基于逻辑回归模型开发了列线图,通过将患者的临床特征转化为分数,临床医生可以计算总分并估计抗 VEGF 治疗后 CRT 减少 $\geq 20\%$ 和视力提高 ≥ 1 行的概率(图 4)。

3 讨论

DME 是导致糖尿病患者视力下降的主要原因之一,抗 VEGF 治疗已被广泛应用于 DME 的管理,但治疗反应存在个体差异。开发准确的预测模型能够提前预测抗 VEGF 治疗后 CRT 的减少和视力恢复情况,对于优化治疗方案和改善患者预后具有重要意义。本研究开发并验证了一个机器学习模型,根据基线 OCT 参数和全身代谢指标预测抗 VEGF 治疗的解剖学反应和视力恢复情况。在测试的各种算法中,逻辑回归模型表现出最佳的预测性和可解释性。在以 CRT 减少 $\geq 20\%$ 为结局时,发现并确定了几个关键的术后 CRT 减少预测因子,包括基线 CRT $\geq 400\ \mu\text{m}$ 、基线 CRT、SRF、EZ 完整性和 DRIL。

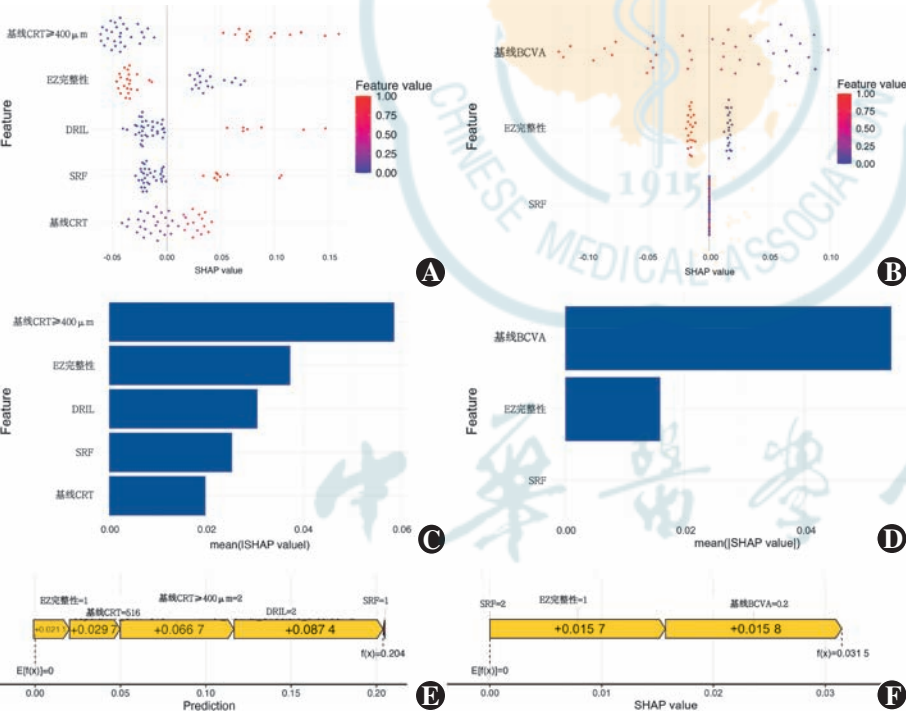


图 3 使用 SHAP 分析解释预测结局最优预测模型的可解释性和可说明性 A、B:解剖结构反应和视力功能改善结局的 SHAP 总结图 C、D:解剖结构反应和视力功能改善结局的 SHAP 条形图,按每个特征的平均绝对影响排序 E、F:解剖结构反应和视力功能改善结局的 SHAP 力图,展示代表性案例的个性化预测解释 CRT:中央视网膜厚度;EZ:椭圆体带;DRIL:内层视网膜结构紊乱;SRF:视网膜下积液

Figure 3 Interpretability and explainability of the optimal predictive model for outcome prediction using SHAP analysis A, B: SHAP summary plots for anatomical response and visual function improvement outcomes, respectively C, D: SHAP bar plots for anatomical response and visual function improvement outcomes, respectively, ranked by the mean absolute impact of each feature E, F: SHAP force plots for anatomical response and visual function improvement outcomes, respectively, illustrating individualized predictive explanations for representative cases CRT: central retinal thickness; EZ: ellipsoid zone; DRIL: disorganization of the retinal inner layers; SRF: subretinal fluid

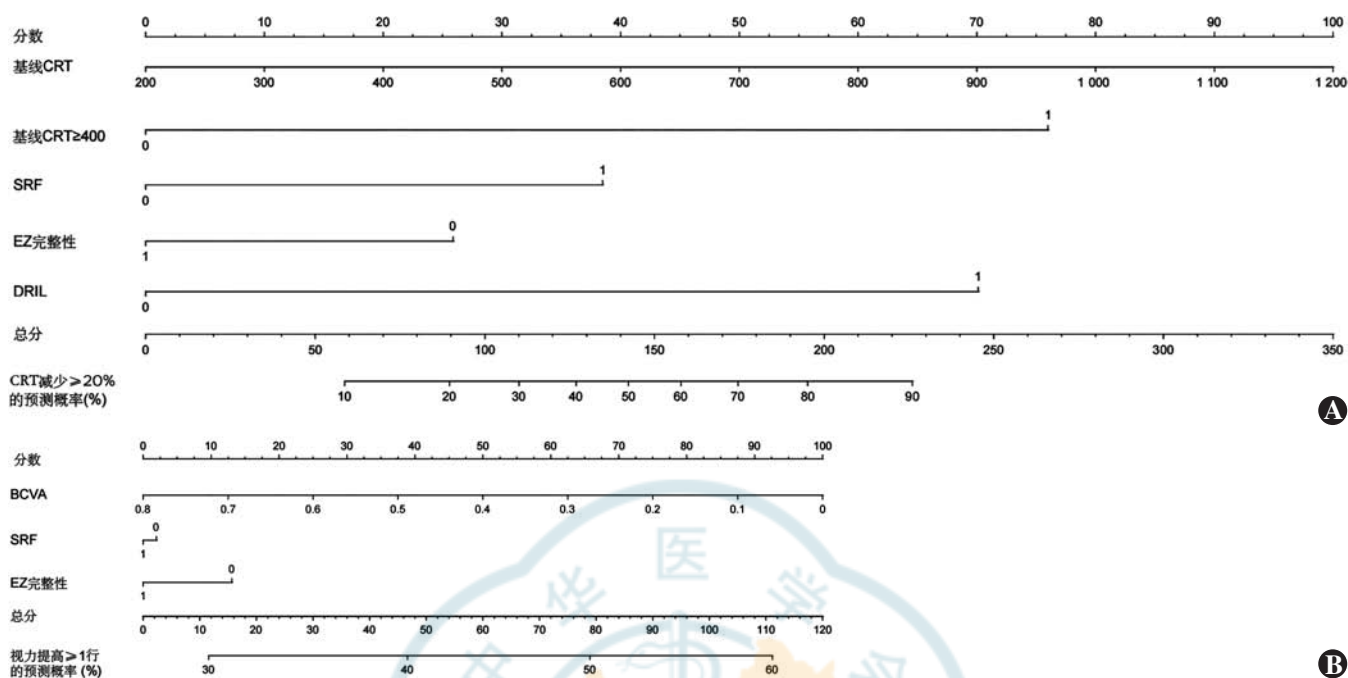


图 4 用于预测 DME 患者对抗 VEGF 治疗的解剖学反应和视力恢复的列线图 A:解剖结构反应 B:视力功能改善 BCVA:最佳矫正视力; CRT:中央视网膜厚度;EZ:椭圆体带;DRIL:内层视网膜结构紊乱;SRF:视网膜下积液

Figure 4 Nomograms for predicting anatomical response and visual recovery after anti-VEGF therapy in patients with DME A: Anatomical response B: Visual function improvement BCVA: best corrected visual acuity; CRT: central retinal thickness; EZ: ellipsoid zone; DRIL: disorganization of the retinal inner layers; SRF: subretinal fluid

在以视力提高 ≥ 1 行为结局时,发现基线 BCVA 和 EZ 完整性为其预测因子。其中,EZ 完整性为以上 2 个结局的共同预测因子。

在水肿消退预测模型中,SHAP 分析显示,基线 CRT $\geq 400 \mu\text{m}$ 、基线 CRT、DRIL 和 SRF 等特征对 CRT 减少具有显著的正向贡献,而 EZ 完整性则为负向贡献。其中,基线 CRT 与抗 VEGF 治疗后的解剖学反应呈正相关,这一关系已在临床研究中得到系统验证^[18]。同时,CRT $\geq 400 \mu\text{m}$ 组在解剖学方面的改善更为显著^[19]。DRIL 被认为是 Müller 细胞及双极细胞轴突的慢性水肿或缺血性损伤的影像学表现,其存在可能会延缓治疗后的液体吸收及水肿缓解^[20]。然而,本研究模型显示基线 DRIL 与 CRT 减少呈正相关,可能源于研究样本与既往研究在 DRIL 严重程度、糖尿病病程、基线 CRT 水平或样本量等方面具有差异。DRIL 亦常与严重黄斑水肿共存,因此在这类患者中抗 VEGF 治疗后 CRT 下降幅度可能更明显。多项研究也提示 SRF 的存在与抗 VEGF 治疗后的良好解剖反应相关^[21-22],与本研究结果一致。SRF 的出现可能反映了更高水平的 VEGF 表达,其导致血-视网膜外屏障的严重破坏,使液体聚集于视网膜下间隙。在此情境下,VEGF 抑制剂可迅速减少渗漏并有效缓解 SRF^[23]。EZ 完整性受损通常意味着慢性、由 VEGF 驱动的损

伤,水肿更严重,基线解剖结构更差,这可能在 CRT 减少方面对抗 VEGF 治疗有更显著的反应。这一反向关系得到了几项真实世界研究的支持,这些研究显示,基线 CRT 较厚且结构破坏,通常包括 EZ 丢失眼的 CRT 降低更明显,而结构完整眼在治疗后表现出最小的变化^[24-25]。值得一提的是,本研究在此前水肿消退预测模型的基础上采用新的样本进行建模,重复识别出相同的关键预测因子,并在预测性能上表现出一致的良好结果。此前研究亦已对各预测变量的临床意义进行了系统阐释^[17]。

在视力恢复预测模型中,SHAP 值分析结果表明,基线 BCVA 和 EZ 完整性对视力改善具有显著的负向影响,而 SRF 对视力恢复的预测贡献则不明显。已有多项研究证实,基线视力较差的患者在接受抗 VEGF 治疗后,其视力提升幅度往往更显著^[26]。例如,一项对 9 项临床试验数据的综合分析发现,初始视力越低,治疗带来的视力改善幅度越大,提示基线 BCVA 在预测治疗反应中具有关键价值^[27]。在亚洲人群的真实世界研究中亦发现类似趋势,基线视力水平与治疗后视力变化呈负相关,即基线视力越差者改善越明显^[28]。这种现象可能源于视力存在“改善空间”的差异。尽管低视力患者改善的行数更多,其最终视力仍可能不及初始视力较好的患者^[27]。此外,有研究指

出,在部分初始视力不佳的患者中,若黄斑结构尚未发生不可逆性破坏(如 ELM 或 EZ 仍具连续性),则抗 VEGF 治疗可迅速清除渗出液,缓解黄斑水肿,从而有效提升视功能。若视力下降主要由可逆性的结构异常(如水肿)所致,而非永久性视网膜组织损伤,则治疗后更可能获得良好恢复^[29]。

本研究中,尽管部分患者治疗后 CRT 迅速下降,但 CRT 并未被发现是视力恢复的预测因素,这与一些研究者所观察到的情况一致,即 CRT 与 DME 患者的视力并无显著相关性^[30]。相比之下,EZ 完整性具有很强的预测价值,并似乎是一个良好的视力恢复的独立预测因素^[31-32]。但在本研究模型中,EZ 完整性是作为 DME 患者抗 VEGF 治疗后视力恢复的负向预测因子,即患者基线 EZ 完整性更好,而视力恢复较差。EZ 对应视锥细胞和视杆细胞的内节段椭圆体区域,富含线粒体,与视觉功能密切相关^[33-34]。EZ 的破坏程度与视力下降相关,EZ 的恢复程度与视力改善程度相关^[25]。抗 VEGF 治疗可以恢复 EZ 完整性,并改善视力。对于 EZ 完整性较差的患者,其基线视力较差,在抗 VEGF 治疗后,EZ 恢复程度更大,其视力提高 ≥ 1 行的可能性就会更大。而 EZ 完整的患者其基线视力较好,所以其视力提高 ≥ 1 行的可能性会更低。但这并不代表 EZ 完整性差患者治疗后 BCVA 会优于 EZ 完整患者。

在本研究构建的逻辑回归模型中,尽管 SRF 通过前期的特征选择过程被保留在模型中,但 SHAP 分析结果显示其对预测结果的贡献值为零。这提示,SRF 虽被纳入模型变量,但实际并未参与模型决策过程,其系数可能接近于零,或者在数据中变化有限,导致预测权重不显著。因此,SRF 虽然形式上作为特征之一保留,但对模型输出几乎没有实际影响。有研究指出,随着 SRF 的缓解,患者的 BCVA 可显著改善^[35]。然而,SRF 的存在通常伴随着更严重的视网膜外层结构损伤,特别是 ELM 和 EZ 的中断,这类结构性破坏会限制视功能的恢复。即便在抗 VEGF 治疗后液体被清除,如果 ELM 或 EZ 未能重建,视力提升仍较有限^[23]。多项研究显示,最终视力恢复与 ELM 和 EZ 的结构恢复程度密切相关^[29]。换言之,SRF 本身并非决定视力改善的关键因素,而其背后的结构损伤程度才是决定预后优劣的核心。因此,SRF 并不适合作为视力恢复预测模型中的预测因子,其在模型中的解释力较弱,甚至可以忽略。

本研究仍存在一定局限性。如本研究为单中心研究且样本量有限,可能引入选择偏差,需要在更大规模

的多中心队列中进行外部验证,以提高普遍适用性;随访时间仅为 1 个月,模型预测长期结果的能力尚未得到验证;最后,虽然纳入了系统代谢变量,但重要的生物标志物,如 VEGF 和炎症细胞因子未被检测,未来的研究应纳入这些因素,以提高模型性能。

本研究构建了双独立机器学习的预测模型,分别用于评估 DME 患者接受抗 VEGF 治疗后的视功能改善(视力提升 ≥ 1 行)与解剖结构反应(CRT 减少 $\geq 20\%$)。在视功能结局模型中,基线 BCVA 和 EZ 完整性被确定为关键预测因子,且基线 BCVA 与 EZ 完整性为负向预测因素。解剖学结局模型则识别出基线 CRT、基线 CRT $\geq 400 \mu\text{m}$ 、DRIL、SRF 以及 EZ 完整性为主要影响因素。模型结果提示,OCT 影像特征在预测治疗响应中具有重要价值。该模型有助于在患者管理的早期阶段辅助临床医师识别潜在的黄斑水肿消退和视力恢复低反应者,从而有助于优化治疗策略,实现更精准、个体化的干预决策。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 崔豪强:方法学设计、数据整理、统计分析、文章撰写与修改;肖昆鸿:研究构思、数据整理与收集、统计分析;鹿文瑞:调查研究、数据收集;黄焱:研究的监督与结果验证;李笠:方法学指导、项目管理、研究监督与结果验证、文章定稿

参考文献

- [1] Im J, Jin YP, Chow R, et al. Prevalence of diabetic macular edema based on optical coherence tomography in people with diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Surv Ophthalmol*, 2022, 67(4): 1244-1251. DOI: 10.1016/j.survophthal.2022.01.009.
- [2] Szeto SK, Lai TY, Vujosevic S, et al. Optical coherence tomography in the management of diabetic macular oedema[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2024, 98: 101220. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2023.101220.
- [3] 赵清, 陈有信. 抗 VEGF 药物治疗糖尿病黄斑水肿研究进展[J]. *中华实验眼科杂志*, 2025, 43(8): 766-776. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20220211-00051.
- [4] Zhao Q, Chen YX. Update on anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2025, 43(8): 766-776. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20220211-00051.
- [5] Li L, Zhang W, Tu X, et al. Application of artificial intelligence in precision medicine for diabetic macular edema[J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2023, 12(5): 486-494. DOI: 10.1097/APO.0000000000000583.
- [6] Tai F, Nanji K, Garg A, et al. Subthreshold compared with threshold macular photocoagulation for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ophthalmol Retina*, 2024, 8(3): 223-233. DOI: 10.1016/j.oret.2023.09.022.
- [7] Zeimer R. Diabetic macular edema[J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(3): 602-603; author reply 603. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.11.009.
- [8] Zhang L, Tang L, Xia M, et al. The application of artificial intelligence in glaucoma diagnosis and prediction[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1173094. DOI: 10.3389/fcell.2023.1173094.
- [9] Ting D, Pasquale LR, Peng L, et al. Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology[J]. *Br J Ophthalmol*, 2019, 103(2): 167-175. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2018-313173.
- [10] Li L, Xiao K, Shang X, et al. Advances in artificial intelligence for meibomian gland evaluation: a comprehensive review[J]. *Surv*

- Ophthalmol, 2024, 69 (6) : 945 – 956. DOI: 10. 1016/j. survophthal. 2024. 07. 005.
- [10] Reiter GS, Lachinov D, Bühl W, et al. A novel management challenge in age-related macular degeneration: artificial intelligence and expert prediction of geographic atrophy [J]. Ophthalmol Retina, 2025, 9 (5) : 421 – 430. DOI: 10. 1016/j. oret. 2024. 10. 029.
- [11] Li L, Xiao K, Lai T, et al. Development and multicenter validation of an AI driven model for quantitative meibomian gland evaluation [J]. NPJ Digit Med, 2025, 8 (1) : 403. DOI: 10. 1038/s41746-025-01753-5.
- [12] Xiao K, Li L, Chen Y, et al. Diagnostic application in streptozotocin-induced diabetic retinopathy rats; a study based on Raman spectroscopy and machine learning [J/OL]. J Biophotonics, 2024, 17 (8) : e202400115 [2025 – 06 – 02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39155125/>. DOI: 10. 1002/jbio. 202400115.
- [13] 蒋婧文, 陈长征. 糖尿病黄斑水肿中光相干断层扫描生物学标志物研究进展 [J]. 中华实验眼科杂志, 2021, 39 (1) : 89 – 92. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20190617-00264.
- Jiang JW, Chen CZ. Research progress in biomarkers of diabetic macular edema on optical coherence tomography [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2021, 39 (1) : 89 – 92. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20190617-00264.
- [14] Shi R, Leng X, Wu Y, et al. Machine learning regression algorithms to predict short-term efficacy after anti-VEGF treatment in diabetic macular edema based on real-world data [J]. Sci Rep, 2023, 13 (1) : 18746. DOI: 10. 1038/s41598-023-46021-2.
- [15] Cao J, You K, Jin K, et al. Prediction of response to anti-vascular endothelial growth factor treatment in diabetic macular oedema using an optical coherence tomography-based machine learning method [J/OL]. Acta Ophthalmol, 2021, 99 (1) : e19 – e27 [2025 – 06 – 02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32573116/>. DOI: 10. 1111/aos. 14514.
- [16] Zhang Y, Xu F, Lin Z, et al. Prediction of visual acuity after anti-VEGF therapy in diabetic macular edema by machine learning [J]. J Diabetes Res, 2022, 2022 : 5779210. DOI: 10. 1155/2022/5779210.
- [17] Lu W, Xiao K, Zhang X, et al. A machine learning model for predicting anatomical response to anti-VEGF therapy in diabetic macular edema [J]. Front Cell Dev Biol, 2025, 13 : 1603958. DOI: 10. 3389/fcell. 2025. 1603958.
- [18] Soheilian M, Ramezani A, Yaseri M, et al. Initial macular thickness and response to treatment in diabetic macular edema [J]. Retina, 2011, 31 (8) : 1564 – 1573. DOI: 10. 1097/IAE. 0b013e31820bde7d.
- [19] Mushtaq B, Crosby NJ, Dimopoulos AT, et al. Effect of initial retinal thickness on outcome of intravitreal bevacizumab therapy for diabetic macular edema [J]. Clin Ophthalmol, 2014, 8 : 807 – 812. DOI: 10. 2147/OPTH. S56624.
- [20] Midena E, Torresin T, Schiavon S, et al. The disorganization of retinal inner layers is correlated to müller cells impairment in diabetic macular edema: an imaging and omics study [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24 (11) : 9607. DOI: 10. 3390/ijms24119607.
- [21] Kalur A, Iyer AI, Muste JC, et al. Impact of retinal fluid in patients with diabetic macular edema treated with anti-VEGF in routine clinical practice [J]. Can J Ophthalmol, 2023, 58 (4) : 271 – 277. DOI: 10. 1016/j. jco. 2022. 03. 003.
- [22] Bressler SB, Odia I, Maguire MG, et al. Factors associated with visual acuity and central subfield thickness changes when treating diabetic macular edema with anti-vascular endothelial growth factor therapy: an exploratory analysis of the protocol T randomized clinical trial [J]. JAMA Ophthalmol, 2019, 137 (4) : 382 – 389. DOI: 10. 1001/jamaophthalmol. 2018. 6786.
- [23] Kwon JW, Kim B, Jee D, et al. Aqueous humor analyses of diabetic macular edema patients with subretinal fluid [J]. Sci Rep, 2021, 11 (1) : 20985. DOI: 10. 1038/s41598-021-00442-z.
- [24] Saxena S, Meyer CH, Akduman L. External limiting membrane and ellipsoid zone structural integrity in diabetic macular edema [J]. Eur J Ophthalmol, 2022, 32 (1) : 15 – 16. DOI: 10. 1177/11206721211026106.
- [25] Chaturvedi S, Paul A, Singh S, et al. The ellipsoid zone is a structural biomarker for visual outcomes in diabetic macular edema and macular hole management [J]. Vision (Basel), 2025, 9 (1) : 4. DOI: 10. 3390/vision9010004.
- [26] Wells JA, Glassman AR, Jampol LM, et al. Association of baseline visual acuity and retinal thickness with 1-year efficacy of aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for diabetic macular edema [J]. JAMA Ophthalmol, 2016, 134 (2) : 127 – 134. DOI: 10. 1001/jamaophthalmol. 2015. 4599.
- [27] Dugel PU, Hillenkamp J, Sivaprasad S, et al. Baseline visual acuity strongly predicts visual acuity gain in patients with diabetic macular edema following anti-vascular endothelial growth factor treatment across trials [J]. Clin Ophthalmol, 2016, 10 : 1103 – 1110. DOI: 10. 2147/OPTH. S100764.
- [28] Yuen YS, Tan G, Gan NY, et al. Real-world evidence in the management of diabetic macular edema with intravitreal anti-VEGFs in Asia: a systematic literature review [J]. Clin Ophthalmol, 2022, 16 : 3503 – 3526. DOI: 10. 2147/OPTH. S378392.
- [29] Tang L, Luo D, Qiu Q, et al. Hyperreflective foci in diabetic macular edema with subretinal fluid: association with visual outcomes after anti-VEGF treatment [J]. Ophthalmic Res, 2023, 66 (1) : 39 – 47. DOI: 10. 1159/000525412.
- [30] Network DRCR, Browning DJ, Glassman AR, et al. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema [J]. Ophthalmology, 2007, 114 (3) : 525 – 536. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2006. 06. 052.
- [31] Kessler LJ, Auffarth GU, Bagautdinov D, et al. Ellipsoid zone integrity and visual acuity changes during diabetic macular edema therapy: a longitudinal study [J]. J Diabetes Res, 2021, 2021 : 8117650. DOI: 10. 1155/2021/8117650.
- [32] Campos A, Campos EJ, do Carmo A, et al. Evaluation of markers of outcome in real-world treatment of diabetic macular edema [J]. Eye Vis (Lond), 2018, 5 : 27. DOI: 10. 1186/s40662-018-0119-9.
- [33] Tao LW, Wu Z, Guymer RH, et al. Ellipsoid zone on optical coherence tomography: a review [J]. Clin Exp Ophthalmol, 2016, 44 (5) : 422 – 430. DOI: 10. 1111/ceo. 12685.
- [34] Litts KM, Zhang Y, Freund KB, et al. Optical coherence tomography and histology of age-related macular degeneration support mitochondria as reflectivity sources [J]. Retina, 2018, 38 (3) : 445 – 461. DOI: 10. 1097/IAE. 0000000000001946.
- [35] Qin S, Zhang C, Qin H, et al. Hyperreflective foci and subretinal fluid are potential imaging biomarkers to evaluate anti-VEGF effect in diabetic macular edema [J]. Front Physiol, 2021, 12 : 791442. DOI: 10. 3389/fphys. 2021. 791442.

(收稿日期: 2025-08-13 修回日期: 2025-10-15)

(本文编辑: 张宇 骆世平)

广告目次

瑞秀复(眼科用生物羊膜) 广州瑞泰生物科技有限公司……封二

沃丽汀(卵磷脂络合碘片) 广东泰恩康医药股份有限公司……封三

中华医学期刊全文数据库《中华医学杂志》社有限责任公司……封底

中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究