

糖尿病视网膜病变的药物治疗选择

张璐妃^{1,2}, 霍记平², 赵志刚^{2*}

1. 首都医科大学 药学院临床药理学系, 北京 100069; 2. 首都医科大学附属北京天坛医院 药学部, 北京 100070

【摘要】糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病的眼部并发症,晚期可严重影响中心视力。药物、激光光凝和手术是DR的三大治疗方式,一般在前两者治疗无效情况下采取手术治疗。与激光治疗相比,药物治疗能对DR病情发展的多个环节进行干预,同时更好地保留视网膜解剖结构、减少激光相关并发症。本文将从控制危险因素的药物、血管保护剂、抗氧化剂、中药、血管内皮生长因子抑制剂和皮质类固醇等多个方面对DR的药物治疗进行循证评价,重点评价临床关注热点药物血管内皮生长因子抑制剂治疗DR的有效性、安全性和经济性,为临床DR的药物治疗选择提供参考。

【关键词】糖尿病视网膜病变; 药物治疗; 抗血管内皮生长因子; 全视网膜光凝术

【中图分类号】 R988.1; R774

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)09-0011-07

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.09.003

Drug selection in the treatment of diabetic retinopathy

ZHANG Luo-fei^{1,2}, HUO Ji-ping², ZHAO Zhi-gang^{2*}

1. Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2. Department of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

【Abstract】 Diabetic retinopathy (DR) is an ocular complication of diabetes, which can seriously affect the central vision in the late stage. Drug therapy, laser photocoagulation and surgery are the three major therapy methods for DR. Generally, surgery is used when the former two therapy are ineffective. Compared with laser therapy, drugs can intervene DR development in multiple stages, preserve retinal anatomy better and reduce laser-related complications. This paper will develop evidence-based evaluation from the aspects of drug control risk factors, vascular protective agent, antioxidant, traditional Chinese medicine (TCM), vascular endothelial growth factor inhibitor and corticosteroids, and focusing on the evaluation of the effectiveness, safety and economy of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors, so as to provide reference for the selection of drug therapy for clinical DR.

【Key words】 diabetic retinopathy; drug therapy; anti-vascular endothelial growth factor; panretinal photocoagulation

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是一种严重的糖尿病并发症,是糖尿病终末器官损害的眼部表现,分为非增生型DR(nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR)和增生型DR(proliferative diabetic retinopathy, PDR),伴或不伴糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)^[1-2]。DR已成为工作人群(20~69岁)致盲的主要原因^[3]。美国眼科年会

(American academy of ophthalmology, AAO)最新指南显示,全球糖尿病患者中DR患病率约34.6%,其中视力威胁性DR(visual threatening diabetic retinopathy, STDR)占10.2%^[4]。流行病学调查结果显示,中国糖尿病人群中DR、NPDR和PDR患病率分别为22.4%、20.2%和2.3%^[5],其中STDR占13.13%,农村高于城市,北方高于南方^[6]。DR影响患者生存

基金项目:国家重点研发计划(2020YFC2008305)

*通信作者:赵志刚,博士,主任药师,研究方向:临床药学。E-mail:1022zzg@sina.com

质量的同时增加社会公共负担,有效防治DR至关重要。本文基于循证证据对DR的药物治疗进行评价,以期指导临床DR药物的合理选用。

1 糖尿病视网膜病变的治疗原则与方案

多国最新指南/专家共识^[2, 4, 7-12]表明,DR治疗原则是在控制相关危险因素的基础上,对不同类型/时期DR采取相应治疗措施:病变早期,在规避危险因素和定期监测基础上可使用血管保护剂等药物延缓DR进展;病变晚期,应视具体病情选择治疗方案,药物[血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)抑制剂为主]、激光或手术治疗,最终实现患者治疗效益最大化。具体而言,轻中度NPDR:①进展到增殖期风险很低,一般无需全视网膜光凝术(panretinal photocoagulation, PRP)治疗^[8, 10];②可不行干预,但应每年监测并控制好血糖,可在医师建议下使用维生素C等延缓DR进展药物,中药也具一定疗效^[8, 10-11]。重度NPDR:①应谨慎评估PRP的使用,当出现提示PDR发生体征(静脉串珠、视网膜内微血管异常以及微动脉瘤和出血的数量增加)时,应考虑使用PRP进行治疗^[10];②进展风险较高的患者(长期糖尿病和代谢控制不良、高血压或肾病晚期、不遵守计划就诊、对侧眼PDR等),应考虑早期PRP治疗^[10];③每隔4~6个月监测1次^[8];④1年内发展为高危PDR风险达48.5%,建议即使在可能的随访情况下,也应考虑进行PRP^[8, 13]。PDR:①PRP仍是治疗PDR的标准疗法^[4, 8, 12];②非高危PDR,推荐PRP治疗,若合并中心性DME,首次治疗时应考虑抗VEGF和PRP联合治疗^[4, 12];③高危PDR应采用PRP治疗^[8, 14];④在进行PRP时应考虑眼内注射VEGF抑制剂,以改善近期视力结果^[7, 8];⑤单用抗VEGF或联合PRP的治疗方案均被证明对治疗PDR有效^[8, 15];⑥对伴有持续性玻璃体出血高危PDR,建议行玻璃体切割术^[4, 8]。DME:①治疗延迟:视力良好的DME患者的治疗可合理延迟至视力受损时,但应每隔2~4个月监测1次^[4];②眼内注射抗VEGF药物是DME一线治疗方案:在改善中心性DME患者视力方面,抗VEGF治疗比单用PRP更有效^[4, 7, 10, 12];③PRP可减少患者视力下降,增加DME恢复率^[4, 12];④眼内注射皮质类固醇可能是有效

的二线治疗,通常不作为一线治疗^[10],地塞米松植入物是抗VEGF治疗的有效一线替代药物^[12];⑤对于PRP、抗VEGF治疗无明显效果的玻璃体视网膜膜牵拉者,建议行玻璃体切除术。

2 不同类别治疗药物的疗效与选用

当前DR主流治疗药物分为以下6类:控制危险因素的药物、血管保护剂、抗氧化剂、中药、血管内皮生长因子抑制剂和皮质类固醇^[16]。药物治疗对减少和延缓DR的发生发展具有重要作用,如何选择更有益于DR患者的药物是目前临床面临的问题与挑战。

2.1 控制危险因素的药物

研究表明,糖尿病持续时间、高血糖、高血压和高血脂是DR快速进展的主要危险因素^[4, 17-18],控制危险因素可减少或延缓DR的发生发展^[8]。临床试验发现,维持正常血糖水平和糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)<6.5%的强化治疗分别与DR发生、发展风险降低76%和54%相关^[19],HbA1c每降低1%,与糖尿病相关的任何终点事件均降低21%^[10, 20]。此外,严格控制血压能降低DR恶化患者比例达34%^[10],调脂药也显示出对DR进展的保护作用^[21]。降糖、降脂和降压药是临床主要使用的3类控制全身危险因素的药物。

目前对DR患者有明显益处的该类药物包括:降糖药如二甲双胍和新型降糖药钠-葡萄糖共转运蛋白2(sodium-glucose co-transporter 2, SGLT-2)抑制剂(恩格列净)、降脂药如他汀类和非诺贝特、降压药如卡托普利和厄贝沙坦^[2, 4, 7-10, 12, 17-21]。降脂药中非诺贝特降低DR进展风险效果可能优于辛伐他汀和氯贝特,非诺贝特联合他汀疗效优于单用他汀类药物^[2, 4, 7-8, 10]。二甲双胍和SGLT-2抑制剂降低DR进展风险效果显著优于传统降糖药,DME应避免使用吡格列酮^[4, 8, 16, 22-23]。血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)在治疗DR方面优于血管紧张素受体拮抗剂和其他抗高血压药物,推荐为首选降压药,但妊娠期不可使用^[2, 8, 24]。

2.2 血管保护剂

羟苯磺酸钙是一种血管保护剂,临床主要应用于肾脏和视网膜病变,是国内糖尿病微循环障碍用药专

家共识中推荐治疗DR的有效药物,可通过多种途径预防血管损伤^[25]。Bogdanov等^[26]进行临床试验发现,羟苯磺酸钙通过抑制糖尿病诱导的TNF- α 、NF- κ B、IL-6等细胞因子的增加,进而减少炎症引起的微血管异常,在DR早期阶段发挥疗效。羟苯磺酸钙联合骨化三醇治疗NPDR较单用羟苯磺酸钙疗效更为显著^[27]。

2.3 抗氧化剂

抗氧化剂作为氧化应激抑制物在DR预防与保护方面起一定作用^[28]。多种天然抗氧化剂对DR患者有益,天然抗氧化剂存在于植物或食物中,如白藜芦醇、藏红花素和茶多酚,具有易获取、患者易接受、不良反应小以及部分可通过饮食获取便可预防DR进展等好处,已成为目前预防及延缓DR的首选抗氧化剂^[16, 28-29]。此外,药物维生素C、叶酸片和谷胱甘肽等也对DR治疗有一定疗效。

2.4 中药

中国医师协会中西医结合医师分会内分泌和代谢病学专业委员会在2021年发布的DR病证结合诊疗指南中对治疗DR常用的对药、角药和专病专方等进行了归纳整理,川芎嗪、刺五加和银杏叶均对DR治疗有效^[11]。虽然目前多数研究表明,中药对DR有一定疗效,尤其在视网膜保护方面,但其作用机制以及复方制剂中的具体起效成分仍有待进一步探讨^[11, 30]。

2.5 血管内皮生长因子抑制剂

抗VEGF药物能改善DR的严重程度,是目前治疗DR的一线药物,是DME的标准治疗药物^[31]。研究表明,抗VEGF和PRP均为治疗PDR的可行方案;若PDR合并DME,首选抗VEGF;对于高危PDR,抗VEGF联合PRP治疗效果优于单独PRP或抗VEGF治疗,联合治疗推荐为高危PDR的一线治疗方案^[4, 8, 31]。陈昕晟等^[32]对17项临床试验进行系统评价发现,与皮质类固醇相比,VEGF抑制剂治疗DR的有效率更高而不良反应发生率更低。在DR治疗中,临床常用抗VEGF药物包括雷珠单抗、阿柏西普和贝伐珠单抗^[33],三者有效性、安全性和经济性上的差异将在下文进一步探讨与分析。

2.6 皮质类固醇

研究表明,对于难治性DME和抗VEGF治疗无反应的患者,采用玻璃体内注射皮质类固醇进行治疗能

取得一定效果^[33-34]。3种皮质类固醇(地塞米松、曲安奈德和氟轻松)均被报道与白内障进展和眼压升高风险相关^[34-35]。多数研究表明,与其他皮质类固醇相比,地塞米松植入物导致白内障和青光眼的风险最低,推荐为皮质类固醇使用的首选药物^[12, 35-36]。眼内注射抗VEGF药物对胎儿会产生潜在影响,不建议妊娠期使用,此时若需治疗,建议使用玻璃体内注射皮质类固醇,特别是地塞米松植入物^[12-13]。与抗VEGF相比,皮质类固醇具有更显著的抗炎作用,对具有高炎症成分的DME患者有用;皮质类固醇的持续释放与较低注射频率、更低成本和高依从性相关;鉴于不良反应发生率较高,皮质类固醇通常被认为是对其治疗反应无效患者的二线选择;此外,由于皮质类固醇治疗PDR的疗效尚未确定,如患者表现出进展为PDR的高风险,应将抗VEGF药物用作一线治疗^[33, 37]。

3 血管内皮生长因子抑制剂治疗糖尿病视网膜病变的综合评价

在DR的药物治疗中,必须明确抗VEGF药物的一线用药地位,而其他类药物则多用于DR病变早期或承担病变晚期的辅助治疗。抗VEGF药物治疗DR的有效性、安全性与经济性一直是临床关注的重点,下文将对其进行阐述,以供临床用药参考。

3.1 有效性

抗VEGF治疗DR的疗效已在多项临床试验中,得到充分证实,美国食品药品监督管理局批准雷珠单抗和阿柏西普适用于DR任何阶段,认为抗VEGF治疗是DR的可行治疗方案,无论是否伴有DME^[4, 33, 38-42]。抗VEGF药物被推荐为DME治疗的一线用药,其与PRP的疗效对比一直是临床研究热点^[4, 10, 13, 16]。研究表明传统激光治疗只能稳定视力,但抗VEGF治疗可改善视力,同时减少眼部不良反应^[33]。Nicholson等^[39]临床试验表明,与PRP相比,抗VEGF治疗在PDR中实现了早期新生血管的完全消退,但抗VEGF治疗本身并不能逆转DR患者视网膜非灌注区的病理过程。

临床常用治疗DR的抗VEGF药物有雷珠单抗、阿柏西普和贝伐珠单抗,雷珠单抗是临床试验中评价最全面的药物^[33]。一项临床试验发现,雷珠单抗联合地塞米松对持续性DME治疗效果优于单用雷珠单

抗^[40]。一项回顾性研究表明,雷珠单抗可改善对PRP、曲安奈德和贝伐珠单抗治疗无效的DME^[43]。Wells等^[41-42]临床试验发现,玻璃体内注射雷珠单抗、阿柏西普和贝伐珠单抗可改善中心性DME视力;患者初始视力水平较差时,1年内阿柏西普改善视力效果优于其他2种药物;2年时阿柏西普改善视力效果仅优于贝伐珠单抗,与雷珠单抗无差异;贝伐珠单抗在减少视网膜厚度方面比其他2种药物更有效。

3.2 安全性

由于抗VEGF药物半衰期短,需每隔1~2个月注射一次以确保疗效,眼内炎的发病率可因频繁注射而增加,临床试验中眼内炎发生率在0.019%~0.090%之间^[33-44]。玻璃体内注射抗VEGF药物可能会增加患者心血管事件发生风险,仍存争议^[45]。系统性不良事件,尤其是血栓栓塞,被认为是抗VEGF治疗的潜在不良反应,一项荟萃分析表明,在接受为期2年的每月治疗患者中,死亡和脑血管事件风险可能会适度增加^[4, 46-47]。

2018年循证医学系统评价报告称,抗VEGF药物注射的安全性存在“中等确定性证据”,截至2019年,没有任何研究显示明确的风险增加^[47]。研究表明,大多不良反应与玻璃体内注射程序有关,最常见的眼部不良反应是轻微的,如眼部疼痛、充血及异物感等,严重不良反应发生率低,抗VEGF药物总体安全性良好^[31, 48]。

目前可用于治疗DME的3种抗VEGF药物(雷珠单抗、阿柏西普、贝伐珠单抗)之间总体安全性无差异^[47]。以上证据显示,抗VEGF药物总体安全性良好,当受益大于风险时可在DR患者中使用。

3.3 经济性

抗VEGF治疗DR的主要障碍之一是与之相关的高经济成本^[49]。当出现视觉并发症时,抗VEGF治疗

可保持视觉功能,与因视力丧失而致残的个人直接成本相比,被认为可节省大量成本^[4]。雷珠单抗、贝伐珠单抗、阿柏西普和地塞米松植入物均纳入我国医保报销范畴,报销类别为医保乙类,初始疗程(1年),治疗费用比较见表1(每次注射费用按390元计)。有专家共识指出,与抗VEGF治疗相比,玻璃体内注射皮质类固醇可减轻治疗负担^[37],但陈昕晟等^[32]药物经济性评价结果显示,相较皮质类固醇,抗VEGF药物在提高疗效(95.65%:77.21%)的同时降低了不良反应(8.26%:33.29%)发生率,增量成本-效用比为29390.18元,因此推荐抗VEGF药物作为临床治疗DR的首选用药。有研究表明,雷珠单抗与阿柏西普治疗成本无差异,但高于贝伐珠单抗^[50-51]。

当前循证证据表明,常用3种抗VEGF药物(雷珠单抗、贝伐珠单抗、阿柏西普)对DR治疗有效,是DME患者治疗首选方案^[4, 33, 38-42]。据报道^[32, 41-42, 46-47, 50-53],三者疗效上存在些许差异(阿柏西普>或=雷珠单抗>贝伐珠单抗,存在争议),总体安全性良好且无差异,经济性上贝伐珠单抗治疗成本低于雷珠单抗和阿柏西普,相关循证证据见表2。

综上所述,与传统降糖药相比,二甲双胍^[22]和SGLT-2抑制剂^[23]对DR患者益处更大,首选推荐;ACEI^[24]、天然抗氧化剂^[16, 28-29]和地塞米松植入物^[12, 35-36]也被推荐为降脂药、抗氧化剂和皮质类固醇使用时的首选用药。抗VEGF药物中雷珠单抗、阿柏西普和贝伐珠单抗疗效接近,安全性无差异,推荐作为临床治疗DR的首选用药。

玻璃体内注射抗VEGF药物的疗效已被充分证实,但玻璃体内药物频繁注射与安全风险增加和经济性降低显著相关,因此如何优化玻璃体内药物注射次数^[38-41],是有待临床解决的重要课题。药物联合治疗往往能取得更佳疗效,但尚存争议,仍需更多循证证

表1 血管内皮生长因子抑制剂与地塞米松初始疗程(1年)治疗费用比较

药物	商品名	单支价格(元)	第1年注射次数	1年初始疗程费用(元)	贝伐珠单抗/地塞米松1年疗程费用
雷珠单抗	诺适得	3950	9	39 060	3.13/4.45~8.90
贝伐珠单抗	安维汀	1500	8	15 120	1.21/1.72~3.44
	安可达	1168	8	12 464	1.00/1.42~2.84
阿柏西普	艾力雅	4100	9	40 410	3.24/4.60~9.20
地塞米松	傲迪适	4000	1~2	4390~8780	0.35~0.70/1

表2 血管内皮生长因子抑制剂治疗糖尿病视网膜病变有效性、安全性和经济性的循证医学证据

文献	研究类型	研究数量	药物	指标	研究结果
Wu 2008 等 ^[48]	回顾性研究	1173 例患者的 1310 只眼睛	贝伐珠单抗	安全性	1 年内仅 18 例患者报告全身不良反应,贝伐珠单抗治疗 DR 安全性良好
Li 2014 等 ^[53]	临床试验	122 例 DR 患者	康柏西普	有效性 安 全性	总体疗效与安全性良好
Wells 2015 等 ^[42]	临床试验	660 例中心性 DME 患者	雷珠单抗、贝伐 珠单抗、阿柏 西普	有效性 安 全性	患者初始视力水平较差时,阿柏西普改善视力效果优于雷珠/贝伐珠单抗,三者不良反应发生率无差异
Ciulla 2016 等 ^[43]	回顾性研究	22 例 DME 患者 的 33 只眼睛	雷珠单抗	有效性	雷珠单抗可改善对 PRP、曲安奈德和贝伐珠单抗治疗无效的 DME
Avery 2016 等 ^[46]	荟萃分析	4 项研究	雷珠单抗、阿柏 西普	安全性	未发现心肌梗死和动脉血栓形成风险增加
Thulliez 2018 等 ^[52]	荟萃分析	21 项系统评价	抗 VEGF 药物	安全性	抗 VEGF 治疗未增加全身性不良事件风险,与贝伐珠单抗相比,雷珠单抗具有更高出血事件风险
Maturi 2018 等 ^[40]	临床试验	116 例持续性 DME 患者的 129 只眼睛	雷珠单抗、地塞 米松	有效性	在持续性 DME 患者中,雷珠单抗联合地塞米松疗效优于单用雷珠单抗
Virgili 2018 等 ^[47]	荟萃分析	24 项临床试验	雷珠单抗、阿柏 西普、贝伐珠 单抗	有效性 安 全性	抗 VEGF 药物可有效改善 DR 患者视力;阿柏西普 1 年内治疗 DR 效果可能优于雷珠和贝伐珠单抗;未发现三者之间总体安全性差异
Maniadakis 2019 等 ^[50]	系统评价	17 项研究	抗 VEGF 药物	经济性	非 DME 患者使用抗 VEGF 治疗不具成本效益, DME 患者具成本效益,其中贝伐珠单抗比雷珠单抗更具经济性
陈昕晨 2021 等 ^[32]	系统评价	17 项临床试验	康柏西普、曲安 奈德	有效性 安 全性 经 济性	康柏西普在疗效和安全性方面优于曲安奈德,且增加的成本完全值得
Gascon 2021 等 ^[51]	医学经济分析	1 项临床试验	雷珠单抗、阿柏 西普、地塞米 松植入物	经济性	雷珠单抗(5536 欧元)与阿柏西普(5782 欧元)治疗成本无差异,高于地塞米松植入物(2779 欧元)

注:DR 表示糖尿病视网膜病变;DME 表示糖尿病性黄斑水肿;PRP 表示全视网膜光凝术;VEGF 表示血管内皮生长因子

据证明^[40, 54]。对于联合治疗药物的选择目前尚未达成共识,如何设计联合治疗策略是临床面临的又一大难题。不同 DR 患者在病情、药物敏感和耐受性方面均存在差异,个体化用药值得临床关注。期待未来开发更安全有效经济的药物,以更大程度改善 DR 患者生活质量。

【参考文献】

- [1] Shah AR, Gardner TW. Diabetic retinopathy: research to clinical practice[J]. Clin Diabetes Endocrinol, 2017, 3: 9.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会视网膜病变学组. 糖尿病视网膜病变防治专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2018(4): 241-247.
- [3] Mendonca HR, Carpi-Santos R, Da CCK, et al. Neuroinflammation and oxidative stress act in concert to promote neurodegeneration in the diabetic retina and optic nerve: galectin-3

- participation[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(4): 625-635.
- [4] Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, et al. Diabetic retinopathy preferred practice pattern[J]. *Ophthalmology*, 2020, 127(1): 66-145.
- [5] 邓宇轩, 叶雯青, 孙艳婷, 等. 中国糖尿病视网膜病变患病率的荟萃分析[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(48): 3846-3852.
- [6] 刘嫣, 宋一帆, 陶立元, 等. 糖尿病视网膜病变患病率的流行病学调查: 在中国6省13,473名糖尿病患者中的横断面研究[J]. *英国医学杂志中文版*, 2017(11): 643-649.
- [7] Hooper P, Boucher MC, Cruess A, et al. Canadian Ophthalmological Society Evidence-based Clinical Practice Guidelines for the management of diabetic retinopathy [J]. *Can J Ophthalmol*, 2012, 47(Suppl 2): S1-30, S31-54.
- [8] Faruque G, Bradeford, Clare B. Diabetic Retinopathy Guidelines [M]. London: The Royal College of Ophthalmologists, 2012: 1-147.
- [9] Ministry of Health, 2016. Diabetic Retinal Screening, Grading, Monitoring and Referral Guidance [M]. Wellington: Ministry of Health, 2016: 1-29.
- [10] Corcóstegui B, Duran S, Gonzale-Albarran MO, et al. Update on Diagnosis and Treatment of Diabetic Retinopathy: a Consensus Guideline of the Working Group of Ocular Health (Spanish society of diabetes and Spanish vitreous and retina society) [J]. *J Ophthalmol*, 2017, 2017: 1-10.
- [11] 中国医师协会中西医结合医师分会内分泌和代谢病学专业委员会. 糖尿病视网膜病变中西医结合诊疗指南 [J]. *世界中医药*, 2021, 16(22): 3270-3277.
- [12] AlQahtani AS, Hazzazi MA, Waheeb SA, et al. Saudi Arabia Guidelines for Diabetic Macular Edema: a Consensus of the Saudi Retina Group [J]. *Saudi Med J*, 2021, 42(2): 131-145.
- [13] Amoaku WM, Ghanchi F, Bailey C, et al. Diabetic retinopathy and diabetic macular oedema pathways and management: UK consensus working group [J]. *Eye (Lond)*, 2020, 34(1): 1-51.
- [14] The diabetic retinopathy study research group. Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: diabetic retinopathy study report no. 14 [J]. *Int Ophthalmol Clin*, 1987, 27(4): 239-253.
- [15] Amoaku WM, Ghanchi F, Bailey C, et al. Diabetic retinopathy and diabetic macular oedema pathways and management: UK consensus working group [J]. *Eye (Lond)*, 2020, 34(1): 1-51.
- [16] 陈若瑜, 曹丹, 张良. 糖尿病视网膜病变药物治疗研究进展 [J]. *眼科新进展*, 2022, 42(3): 244-248.
- [17] 崔晶, 任继平, 陈东宁, 等. 中国北京糖尿病视网膜病变的患病率及危险因素横断面调查 [J]. *英国医学杂志中文版*, 2020(2): 80-84.
- [18] 谭慧玲, 王馨, 林见敏, 等. 上海市郊白鹤镇糖尿病病人视网膜病变患病率及危险因素分析 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2020, 45(1): 89-93.
- [19] Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus [J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(14): 977-986.
- [20] Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study [J]. *BMJ*, 2000, 321(7258): 405-412.
- [21] Shi R, Zhao L, Wang F, et al. Effects of lipid-lowering agents on diabetic retinopathy: a meta-analysis and systematic review [J]. *Int J Ophthalmol*, 2018, 11(2): 287-295.
- [22] 陈源, 邢茜, 黄正如. 二甲双胍对糖尿病视网膜病变治疗作用的网络药理学分析 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2020(12): 1011-1015.
- [23] Cho EH, Park SJ, Han S, et al. Potent oral hypoglycemic agents for microvascular complication: sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for diabetic retinopathy [J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 6807219.
- [24] Wang B, Wang F, Zhang Y, et al. Effects of RAS inhibitors on diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(4): 263-274.
- [25] 都丽萍, 唐彦, 张化冰, 等. 全国135家医院糖尿病视网膜病变临床用药分析 [J]. *中国药理学杂志*, 2020, 55(1): 72-76.
- [26] Bogdanov P, Solà-Adell C, Hernández C, et al. Calcium dobesilate prevents the oxidative stress and inflammation induced by diabetes in the retina of db/db mice [J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(10): 1481-1490.
- [27] 关红, 白爱琳, 孙亚东. 羟苯磺酸钙联合骨化三醇治疗糖尿病非增殖期视网膜病变的临床研究 [J]. *中国继续医学教育*, 2022, 14(5): 194-198.
- [28] 孙苗苗, 何娜, 吕志刚. 天然抗氧化剂对糖尿病视网膜病变的预防和保护作用 [J]. *国际眼科纵览*, 2019, 43(6): 377-384.
- [29] Sepahi S, Mohajeri SA, Hosseini SM, et al. Effects of crocin on diabetic maculopathy: a placebo-controlled randomized clinical trial [J]. *Am J Ophthalmol*, 2018, 190: 89-98.
- [30] 秦巍, 郭蒙, 李欣雨, 等. 中药单体治疗糖尿病视网膜病变的研究进展 [J]. *国际眼科杂志*, 2021, 21(8): 1373-1377.
- [31] Chatziralli I. Ranibizumab for the treatment of diabetic retinopathy [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2021, 21(8): 991-997.
- [32] 陈昕晟, 王娜, 于绍帅, 等. 康柏西普治疗糖尿病视网膜病变的疗效和经济性评价 [J]. *镇江高专学报*, 2021, 34(1): 75-79.
- [33] Wang W, Lo A. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): 1816.
- [34] Lattanzio R, Cicinelli MV, Bandello F. Intravitreal steroids in diabetic macular edema [J]. *Dev Ophthalmol*, 2017, 60: 78-90.
- [35] Guigou S, Pommier S, Meyer F, et al. Efficacy and safety of intravitreal dexamethasone implant in patients with diabetic macular edema [J]. *Ophthalmologica*, 2015, 233(3/4): 169-175.
- [36] Chatziralli I, Theodossiadis P, Parikakis E, et al. Dexamethasone intravitreal implant in diabetic macular edema: real-life data from a prospective study and predictive factors for visual outcome [J]. *Diabetes Ther*, 2017, 8(6): 1393-1404.
- [37] Chhablani J, Wong K, Tan GS, et al. Diabetic Macular edema Management in Asian Population: Expert Panel Consensus Guidelines [J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2020, 9(5): 426-434.
- [38] Singh RP, Elman MJ, Singh SK, et al. Advances in the treatment of diabetic retinopathy [J]. *J Diabetes Complications*, 2019, 33(12): 107417.
- [39] Nicholson L, Crosby-Nwaobi R, Vasconcelos JC, et al. Mechanistic evaluation of panretinal photocoagulation versus aflibercept in proliferative diabetic retinopathy: CLARITY substudy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(10): 4277-4284.
- [40] Maturi RK, Glassman AR, Liu D, et al. Effect of adding dexa-

- methasone 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.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] Ciulla TA, Hussain RM, Ciulla LM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema refractory to multiple prior treatments [J]. *Retina*, 2016, 36(7): 1292-1297.
- [44] Lau PE, Jenkins KS, Layton CJ. Current evidence for the prevention of endophthalmitis in anti-VEGF intravitreal injections [J]. *J Ophthalmol*, 2018, 2018: 8567912.
- [45] Porta M, Striglia E. Intravitreal anti-VEGF agents and cardiovascular risk[J]. *Intern Emerg Med*, 2020, 15(2): 199-210.
- [46] Avery RL, Gordon GM. Systemic safety of prolonged monthly anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2016, 134(1): 21-29.
- [47] Virgili G, Parravano M, Evans JR, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 10(10): CD007419.
- [48] 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.
- [49] Lai TC, Cheung, Mieler WF. Ophthalmic application of anti-VEGF therapy [J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2017, 6(6): 479-480.
- [50] Maniadakis N, Konstantakopoulou E. Cost effectiveness of treatments for diabetic retinopathy: a systematic literature review[J]. *Pharmacoeconomics*, 2019, 37(8): 995-1010.
- [51] Gascon P, Borget I, Comet A, et al. Costs comparison of treating diabetic macular edema with aflibercept, ranibizumab or dexamethasone at 1 year in France (INVICOST study) [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2021: 11206721211033480.
- [52] Thulliez M, Angoulvant D, Pisella PJ, et al. Overview of systematic reviews and meta-analyses on systemic adverse events associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor medication use [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2018, 136(5): 557-566.
- [53] Li X, Xu G, Wang Y, et al. Safety and efficacy of conbercept in neovascular age-related macular degeneration: results from a 12-month randomized phase 2 study: AURORA study [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(9): 1740-1747.
- [54] 王鑫, 孙长文. 糖尿病性黄斑水肿的治疗进展[J]. *临床眼科杂志*, 2019, 27(6): 560-564.

收稿日期: 2022-06-21 本文编辑: 杨昕