

# 影像生物标志物在糖尿病黄斑水肿中的研究进展

张娟娟\*, 霍 昭#

延安大学附属医院眼科学, 陕西 延安

收稿日期: 2023年2月21日; 录用日期: 2023年3月17日; 发布日期: 2023年3月24日

## 摘 要

糖尿病视网膜病变(DR)是一种常见的眼底疾病,而糖尿病黄斑水肿(DME)是导致DR患者视力障碍的主要原因。目前,玻璃体注射抗血管内皮生长因子(VEGF)是糖尿病黄斑水肿的一线治疗方法,然而不同患者术后视功能差异很大。随着眼科检测技术的进步,人们对DME术后视力的预测因素有了更全面的认识。本文就DME患者术后影像相关生物标志物进行综述,以期更有效地监测、管理DME患者,为临床预后提供理论依据。

## 关键词

糖尿病黄斑水肿, 糖尿病视网膜病变, 生物标志物

# Research Progress of Imaging Biomarkers in Diabetic Macular Edema

Juanjuan Zhang\*, Zhao Huo#

Ophthalmology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Feb. 21<sup>st</sup>, 2023; accepted: Mar. 17<sup>th</sup>, 2023; published: Mar. 24<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Diabetes retinopathy (DR) is a common fundus disease, and diabetic macular edema (DME) is the main cause of visual impairment in DR Patients. At present, vitreous injection of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) is the first-line treatment for diabetic macular edema. However,

\*第一作者。

#通讯作者。

postoperative visual function varies greatly among different patients. With advances in ophthalmic testing technology, the predictors of postoperative vision after DME have become more fully understood. This paper reviews the biomarkers related to postoperative imaging in patients with DME, in order to more effectively monitor and manage patients with DME and provide theoretical basis for clinical prognosis.

## Keywords

Diabetic Macular Edema, Diabetic Retinopathy, Biomarker

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

糖尿病黄斑水肿是指黄斑区内毛细血管渗漏导致黄斑中心 2 个视盘直径的视网膜增厚。其临床类型按治疗效果可分为弥漫性黄斑水肿、局灶性黄斑水肿和黄斑缺血[1],按 OCT 特征可分为囊样黄斑水肿型、弥漫性黄斑水肿型及浆液性神经上皮脱离型[2]。一项 meta 分析与系统回顾显示,全球 DR 的患病率为 22.27%,而威胁视力的 DR 和临床意义上的糖尿病黄斑水肿的患病率分别为 6.17%、4.07% [3]。我国 DR 患病率在一般人群和糖尿病人群中分别为 1.7%、22.4%,且存在区域差异,农村 30.4%高于城镇高(18.7%),华北(27.7%)和东北(23.7%)最高[4]。

DME 的发病机制复杂,目前研究认为长期的高血糖可导致血视网膜屏障破坏,进而使血管内皮生长因子(Antie Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)和炎症因子上调,而二者的增加进一步破坏了血视网膜屏障,加重血管通透性和血管渗漏,导致 DEM 形成[5] [6]。抗 VEGF 药物的诞生,使 DME 的治疗进入一个新时代。然而,有一部分患者治疗后效果并不理想。所以有必要了解影响视力预后的因素,以便灵活调整治疗方案,实现个体化治疗。目前研究发现光相干断层扫描(OCT)、光相干断层扫描血管成像(OCTA)和超广角眼底荧光素血管造影(FFA)等成像检查的相关参数与 DME 患者视力改善相关,可作为糖尿病黄斑水肿术后视力预测因素。本文就其临床研究新进展进行综述。

## 2. 光相干断层扫描(OCT)

光相干断层扫描(Optical Coherence Tomography, OCT)是视网膜形态学检查的重要方法,具有快速、简便、无创可重复性及高分辨率等成像特点。随着 OCT 成像技术的不断发展,相干断层扫描检查可清晰观察视网膜和脉络膜各层细微解剖结构,并对黄斑区各组织结构进行定性和定量分析。是对 DME 诊断、监测和治疗效果评价的主要检查手段。近年来有研究发现 OCT 参数与 DME 患者预后视力相关。

### 2.1. 玻璃体视网膜界面异常

玻璃体后皮质和视网膜内界膜同构成了玻璃体视网膜界面(VMI),其完整的解剖结构对维持正常视功能具有重要的作用。玻璃体视网膜界面异常(VMIA)主要包括玻璃体黄斑牵拉综合征、玻璃体黄斑黏连和特发性视网膜前膜[7]。既往研究认为 VMI 异常与视力障碍相关[8] [9]。Alexei [10]等发现玻璃体视网膜界面异常可明显降低 DME 患者抗 VEGF 治疗效果,其中黄斑前膜、玻璃体牵拉和黏连与更差的视力相关。韩方媛[11]等研究结果表明,相比玻璃体视网膜界面正常者相比,VMIA 的患者抗 VEGF 治疗后视力改善

不理想, 且重复多次抗 VEGF 药物玻璃体注射可能会影响 VMI 结构的改变。

## 2.2. 浆液性神经上皮脱离

浆液性神经上皮脱离(SRD)表现为黄斑区视网膜下积液, 伴神经上皮层脱离。OCT 表现为圆顶样隆起的高反射脱离视网膜和其下低反射积液。SRD 的形成的机制尚未阐明, 但血管的高渗透性在其发展和持续中有着至关重要的作用。徐心雨[12]等观察了不同 OCT 分型 DME 患者治疗效果比较, 研究结果发现抗 VEGF 对 3 种类型 DME 均有效, 且 SRD 型 DME 患者治疗效果较差, 研究者在随访一年中发现 SRD 型 DME 有向其他类型 DME 转化的趋势。Stela [13]等研究发现, 与无 SRD 型 DME 相比, SRD 型 DME 的患者预后视力欠佳。目前临床研究提示 SRD 的持续存在可能损害视功能, 可以作为糖尿病黄斑水肿术后视力预测因素。

## 2.3. 高反射灶

高反射灶是指在 OCT 上表现为大小不等, 边界清楚的散在高反射病灶, 可分布于视网膜各层[14]。有研究者提出高反射灶与小胶质细胞活迁移和化活有关。Hyungwoo 等[15]发现在弥漫性 DME 患者中高反射灶的数量与 CD14 高度相关, 提示高反射点与炎症反应相关。Yoo-Ri Chung [16]发现高反射灶的存在, 与血脂异常有关, 尤其是高甘油三酯。而 Masafumi 和 Deak 等[17] [18]认为高反射灶是脂质和或蛋白沉积物, 有可能是硬性渗出物的早期表现。因此, 对于高反射灶是形成机制有待进一步研究。

Dinah [19]等认为高反射灶是 DME 患者预后评估的重要预测因素, 没有高反射灶的患眼预后视力更好。Edward [20]等发现在 DME 患者高反射灶评分显著升高, 是健康人群和非糖尿病视网膜膜患者的 2.95 和 6.38 倍, 研究进一步发现玻璃体后脱离和年龄可能是高反射点评分增加的危险因素。目前研究显示抗 VEGF 和地塞米松玻璃体植入均对 DME 患者有效, 而糖皮质激素在减少高反射灶数量方面更有优势[21]。

## 2.4. 视网膜内层结构紊乱

视网膜内层结构紊乱(DRIL)是指正常内层视网膜解剖结构在 OCT 上难以分清。DRIL 可能表明双极细胞、水平细胞、无长突细胞结构的紊乱和破坏, 且可能暗示视觉信息传导通路的中断。Jennifer [22]等在一项前瞻性研究中分析了 120 眼 DME 患者中央凹 1 mm 视网膜区域的 OCT 参数, 研究发基线时 DRIL 范围越大, 患眼基线视力越差, 前 4 个月内 DRIL 增加与随访 8 个月时视力下降显著相关。Radha 等[23]发现 DRIL 每增加 100  $\mu\text{m}$ , 视力下降 4.7 个字母, 在增殖性糖尿病视网膜病和外界膜连续性破坏的 DME 患眼 DRIL 的发生几率增加, OR 值分别为 7.31 和 6.12。研究结果提示 DRIL 的存在与 DR 的严重程度显著相关, 且导致 DRIL 发病的机制也可能是外界膜破坏的因素。在一项多中心回顾性研究中, Dinah [24]等发现, 地塞米松玻璃体植入可改善 DRIL, 对难治性 DME 同样有效, 并且基线时无 DRIL 的患者随访 12 时视力改善更显著。

## 2.5. IS-OS 完整性破坏

视锥细胞和视杆细胞在外界膜以外由内节和外节组成, 内节主要包括肌样体带和椭圆体带, 外节则为排列整体的盘膜组成。Anjali 和李思颖等[25] [26]认为 IS-OS 完整性破坏与 DME 患者视力呈负相关。Jithin [27]等发现 DME 患者视网膜敏感性下降与 IS-OS 的连续性破坏相关。戎芳等[28]在一项前瞻性研究中发现类似结果, 研究者对 56 眼 DME 患者按是否伴有浆液性神经上皮脱离分组, 观察中心凹 500  $\mu\text{m}$  光感受器的完整性, 结果发现 IS-OS 形态与视力有显著的联系。目前临床研究表明 IS-OS 的缺失是导致光感受器功能障碍的表现, 是 DME 患者视力预后的重要影响因素。

## 2.6. 外界膜完整性破坏

外界膜由 Müller 细胞和光感受器以及二者之间连接结构的黏连小带组成, 在 OCT 上表现为一条非常纤细的高反射带, 其主要作用是阻止大分子物质进入。临床研究发现更大外节膜的缺失与较差的视力相关[29]。刁莉莉等[30]发现外界膜完整性是决定 DME 患者视力的重要因素, 相比外界膜完整者, 外界膜中断者预后视力更差。Somnath 等[31]发现抗 VEGF 治疗后, DME 患眼的外界膜缺损从治疗前的 81.8% 下降到 9.1%, 与视力改善相关, 而且研究结果进一步发现外界膜恢复优先与椭圆体带。薛鹏程等[32]发现类似结果, 雷珠单抗治疗后的 DME 患者, ELM 完全缺失率由术前 78.6% 降至术后 6 个月的 10.7%。目前临床研究表明外界膜的连续性破坏被视为预测 DME 患者视力预后差的重要生物学标志物。

## 2.7. 视网膜内囊样积液

视网膜内囊样积液可见于视网膜内层和视网膜外层。一些研究者发现 DME 患者雷珠单抗治疗后, 基线时视网膜内囊样间隙的数量和大的面积比预示着远期视力更差, 并且是导致外界膜和椭圆体带缺失的主要因素[33]。而另一些研究者发现外层视网膜内囊样积液的 DME 患者预后视力不佳, 而视网膜内层内囊样积液对视力的影响不大[26]。这可能是前者导致光感器损失有关。Bianca 等[34]发现囊腔高度大于 380  $\mu\text{m}$  的 DME 患眼, 具有较差的基线视力, 虽然囊腔较小者比囊腔较大者视力获益明显, 但随着时间的延长并未得到补偿。因此, 在临床工作中对 DME 患者的早诊断、早治疗显得尤为重要。

## 3. 光相干断层扫描血管成像(OCTA)

OCTA 是一种新型、无创的眼底血管检查方法, 可逐层分析网膜和脉络膜血管, 并且可量化不同视网膜层面的血管密度。不同于眼底血管造影, 它不需要造影剂, 可快速获取视网膜各层血管高分辨率图像。其不足主要是 OCTA 提供的是静态血管分布状态, 无法动态观察血管渗漏情况。因此在临床检查是可能会出现一些干扰疾病判断的伪影。

Junyeop [35]等在一项回顾性研究中对 83 例 DME 患者按抗 VEGF 治疗反应效果, 分为应答组和不应答组, 以及非 DME 组。研究者发现 DME 患者深层毛细血管(DCP)的损失更严重, 主要表现为大量的微动脉瘤、较大中央凹无血管区(FAZ)和下降的血流密度(DV); 与应答组相比较, 不应答组深层毛细血管缺失更严重, 而浅层毛细血管(SCP)缺失不明显。在一项横断面研究中, 研究者比较了不同临床阶段的 DEM 患者 OCTA 参数和视力的关系。研究结果表明 DME 的严重程度可导致更多 DCP 和 SCP 减少, 但 DCP 减少更明显, 较大面积的 FAZ 是影响视力预后的危险因素[36]。Eugenia 等[37]发现基线时较大的 FAZ 面积、DV 下降是 DR 进展的主要影响因素。Chia-Chieh 等[38]发现 DME 患者 DCP 的缺失与视力显著相关, 在调整光感受器破坏和黄斑中心凹视网膜厚度后, 这种关系依然存在。有研究者对 DEM 水肿消除后的视网膜血管进行分析。研究发现 DME 患者 SCP 和 DCP 的 VD 下降, FAZ 面积增大, 且与视力呈负关[39]。尽管 OCTA 在可精准、详细评估视网膜各层血管状态, 但伪影的存在依然给临床医师带来许多困扰。因此, 有研究者对 563 眼糖尿病患者 OCTA 深层毛细血管进行分析, 严格排除有伪影, 图像质量不好的患者, 最终纳入 397 眼。结果发现更大的 FAZ 面积、VD 下降和分形尺寸(FD)与更严重的 DR 显著相关, 并且研究结果发现无伪影 DCP 指标与眼轴、脉络膜厚度、年龄和 BMI 有关。所以作者强调必须考虑全身和眼部因素, 以便对 DR 患者的 DCP 参数做出准确且有意义的解释[40]。现有临床研究表明 DCP 相关指标, 如微动脉瘤的数量、FAZ 和 DV 可作为 DME 患者预后的评价指标。

## 4. 超广角眼底荧光素血管造影(FFA)

眼底血管造影是 DME 诊断的金标准, 对视网膜血管疾病、视网膜静脉周围炎、脉络膜肿瘤等疾病的

诊断、鉴别诊断及治疗效果评价具有重要意义。传统眼底血管造影一次探查视网膜的范围为  $30^{\circ}\sim 50^{\circ}$ , 而超宽场成像(UWFF)成像允许视网膜的可视化角度高达  $200^{\circ}$  [41], 这对于检查视网膜早期病变和周边视网膜病变尤其重要。同时, 眼底血管造影还可以检测出用 OCT 无法诊断的毛细血管无灌注和黄斑缺血区域。蒋婧文等[42]在一项横断面研究中发现, 与无 DEM 眼相比, DME 眼全视网膜、后极部及中周部缺血指数均明显升高。Bogumia 等[43]发现无灌注区面积与 DR 严重程度有关, 经贝伐珠单抗治疗 DME 患者, 全视网膜无灌注区均有减少。Fang 等[44]在一项前瞻性研究中, 比较 40 眼难治性 DME 患者无灌注区是否渗漏的情况。研究结果发现, 无灌注区伴渗漏与 DME 的严重程度显著相关, 并且无灌注区状态在眼底分布并不均一, 无灌注区伴渗漏多见于中周部, 而无灌注区伴渗漏多见于后部。与此相同的是范文英等[45]发现, DME 患者视网膜血管床面积增加, 无灌注区和血管指数在眼底分布不均匀, 视网膜血管床面积增加与 DME 患者严重程度相关, 但无灌注区和血管指数与 DME 患者严重程度无关。导致这些差异的原因可能与设计、样本量和统计方法不同等有关。因此需要前瞻性、多中心、长期研究来验证这些结果。

## 5. 总结

随着 DR 患病率的增加, DME 的患病率也呈上升趋势, DME 不仅影响患者视力、降低生活质量, 而且反复发作给患者带来心理和经济的双重压力。目前研究表明 DME 预后视力与相关影像生物标志物相关, 因此我们应重视影像学检查指标在 DME 随访、治疗效果评价中的价值, 以便更好观察眼底形态特征与视力的关系, 灵活调整治疗方案, 实现更有效的监测和个体化治疗。

## 参考文献

- [1] 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014 年) [J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(11): 851-865.
- [2] Otani, T., Kishi, S. and Maruyama, Y. (1999) Patterns of Diabetic Macular Edema with Optical Coherence Tomography. *American Journal of Ophthalmology*, **127**, 688-693. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(99\)00033-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(99)00033-1)
- [3] Teo, Z.L., Tham, Y., Yu, M., et al. (2021) Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045. *Ophthalmology*, **128**, 1580-1591. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.04.027>
- [4] 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.
- [5] Tan, G.S., Cheung, N., Simó, R., Cheung, G. and Wong, T.Y. (2017) Diabetic Macular Oedema. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **5**, 143-155. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30052-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30052-3)
- [6] Zhang, J., Zhang, J., Zhang, C., et al. (2022) Diabetic Macular Edema: Current Understanding, Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells*, **11**, Article No. 3362. <https://doi.org/10.3390/cells11213362>
- [7] Mirza, R.G., Johnson, M.W. and Jampol, L.M. (2007) Optical Coherence Tomography Use in Evaluation of the Vitreoretinal Interface: A Review. *Survey of Ophthalmology*, **52**, 397-421. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2007.04.007>
- [8] Meuer, S.M., Myers, C.E., Klein, B.E.K., et al. (2015) The Epidemiology of Vitreoretinal Interface Abnormalities as Detected by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*, **122**, 787-795. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.10.014>
- [9] 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.
- [10] Kulikov, A.N., Sosnovskii, S.V., Berezin, R.D., et al. (2017) Vitreoretinal Interface Abnormalities in Diabetic Macular Edema and Effectiveness of Anti-VEGF Therapy: An Optical Coherence Tomography Study. *Clinical Ophthalmology*, **11**, 1995-2002. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S146019>
- [11] 韩方媛, 赵儒意, 金昕, 等. 重复抗 VEGF 治疗对 DME 患者玻璃体黄斑界面的影响及其危险因素[J]. 国际眼科杂志, 2023, 23(1): 142-146.
- [12] 徐心雨, 夏颖, 胡天明, 魏伟. 不同 OCT 分型糖尿病黄斑水肿临床治疗效果比较[J]. 中华实验眼科杂志, 2021,

- 39(11): 975-981.
- [13] Vujosevic, S., Torresin, T., Bini, S., *et al.* (2017) Imaging Retinal Inflammatory Biomarkers after Intravitreal Steroid and Anti-VEGF Treatment in Diabetic Macular Oedema. *Acta Ophthalmologica*, **95**, 464-471. <https://doi.org/10.1111/aos.13294>
- [14] Bolz, M., Schmidt-Erfurth, U., Deak, G., *et al.* (2009) Optical Coherence Tomographic Hyperreflective Foci. *Ophthalmology*, **116**, 914-920. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.12.039>
- [15] Lee, H., Jang, H., Choi, Y.A., Kim, H.C. and Chung, H. (2018) Association between Soluble CD14 in the Aqueous Humor and Hyperreflective Foci on Optical Coherence Tomography in Patients with Diabetic Macular Edema. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **59**, 715-721. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-23042>
- [16] Chung, Y.-R., Lee, S.Y., Kim, Y.H., *et al.* (2020) Hyperreflective Foci in Diabetic Macular Edema with Serous Retinal Detachment: Association with Dyslipidemia. *Acta Diabetologica*, **57**, 861-866. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01495-8>
- [17] Ota, M., Nishijima, K., Sakamoto, A., *et al.* (2010) Optical Coherence Tomographic Evaluation of Foveal Hard Exudates in Patients with Diabetic Maculopathy Accompanying Macular Detachment. *Ophthalmology*, **117**, 1996-2002. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.06.019>
- [18] Deák, G.G., Bolz, M., Kriechbaum, K., *et al.* (2010) Effect of Retinal Photocoagulation on Intraretinal Lipid Exudates in Diabetic Macular Edema Documented by Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*, **117**, 773-779. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.09.027>
- [19] Zur, D., Iglicki, M., Busch, C., *et al.* (2018) OCT Biomarkers as Functional Outcome Predictors in Diabetic Macular Edema Treated with Dexamethasone Implant. *Ophthalmology*, **125**, 267-275. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.08.031>
- [20] Korot, E., Comer, G., Steffens, T. and Antonetti, D.A. (2016) Algorithm for the Measure of Vitreous Hyperreflective Foci in Optical Coherence Tomographic Scans of Patients with Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmology*, **134**, 15-20. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.3949>
- [21] Vujosevic, S., Toma, C., Villani, E., *et al.* (2020) Diabetic Macular Edema with Neuroretinal Detachment: OCT and OCT-Angiography Biomarkers of Treatment Response to Anti-VEGF and Steroids. *Acta Diabetologica*, **57**, 287-296. <https://doi.org/10.1007/s00592-019-01424-4>
- [22] Sun, J.K., Lin, M.M., Lammer, J., *et al.* (2014) Disorganization of the Retinal Inner Layers as a Predictor of Visual Acuity in Eyes with Center-Involving Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmology*, **132**, 1309-1316. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.2350>
- [23] Das, R., Spence, G., Hogg, R.E., Stevenson, M. and Chakravarthy, U. (2018) Disorganization of Inner Retina and Outer Retinal Morphology in Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmology*, **136**, 202-208. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.6256>
- [24] Zur, D., Iglicki, M., Sala-Puigdollers, A., *et al.* (2020) Disorganization of Retinal Inner Layers as a Biomarker in Patients with Diabetic Macular Oedema Treated with Dexamethasone Implant. *Acta Ophthalmologica*, **98**, e217-e223. <https://doi.org/10.1111/aos.14230>
- [25] Maheshwary, A.S., Oster, S.F., Yuson, R.M.S., *et al.* (2010) The Association between Percent Disruption of the Photoreceptor Inner Segment-Outer Segment Junction and Visual Acuity in Diabetic Macular Edema. *American Journal of Ophthalmology*, **150**, 63-67. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2010.01.039>
- [26] Li, S., Hua, R., Jing, Z., Huang, L. and Chen, L. (2022) Correlation between Retinal Microstructure Detected by Optical Coherence Tomography and Best Corrected Visual Acuity in Diabetic Retinopathy Macular Edema. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 831909. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.831909>
- [27] Yohannan, J., Bittencourt, M., Sepah, Y.J., *et al.* (2013) Association of Retinal Sensitivity to Integrity of Photoreceptor Inner/Outer Segment Junction in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, **120**, 1254-1261. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.12.003>
- [28] 戎芳, 莫宾, 刘武. 神经上皮层脱离与否 DME 眼光感受器层完整性与视力的关系[J]. 国际眼科杂志, 2012, 12(12): 2361-2364.
- [29] 吴大霞, 裴明杭, 万光明. 糖尿病性黄斑水肿 OCT 参数与视力预后的相关性分析[J]. 中华眼外伤职业眼病杂志, 2022, 44(6): 406-411.
- [30] 刁莉莉, 史雪辉, 张丛, 姚宁. 糖尿病性黄斑水肿患者黄斑中心凹无血管区形态与视网膜光感受器层完整性的关系[J]. 眼科新进展, 2020, 40(1): 38-41.
- [31] De, S., Saxena, S., Kaur, A., *et al.* (2021) Sequential Restoration of External Limiting Membrane and Ellipsoid Zone after Intravitreal Anti-VEGF Therapy in Diabetic Macular Oedema. *Eye*, **35**, 1490-1495. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-1100-0>

- [32] 薛鹏程, 刘增业, 武劲圆, 马诚. 抗血管内皮生长因子治疗糖尿病性黄斑水肿对视网膜外层结构恢复的效果[J]. 临床荟萃, 2022, 37(9): 817-821.
- [33] Nagai, N., Suzuki, M., Uchida, A., *et al.* (2020) The Area and Number of Intraretinal Cystoid Spaces Predict the Visual Outcome after Ranibizumab Monotherapy in Diabetic Macular Edema. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article No. 1391. <https://doi.org/10.3390/jcm9051391>
- [34] Gerendas, B.S., Prager, S., Deak, G., *et al.* (2018) Predictive Imaging Biomarkers Relevant for Functional and Anatomical Outcomes during Ranibizumab Therapy of Diabetic Macular Oedema. *British Journal of Ophthalmology*, **102**, 195-203. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-310483>
- [35] Lee, J., Moon, B.G., Cho, A.R. and Yoon, Y.H. (2016) Optical Coherence Tomography Angiography of DME and Its Association with Anti-VEGF Treatment Response. *Ophthalmology*, **123**, 2368-2375. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.07.010>
- [36] Han, R., Gong, R., Liu, W. and Xu, G. (2021) Optical Coherence Tomography Angiography Metrics in Different Stages of Diabetic Macular Edema. *Eye and Vision*, **9**, Article No. 14. <https://doi.org/10.1186/s40662-022-00286-2>
- [37] Custo Greig, E., Brigell, M., Cao, F., *et al.* (2020) Macular and Peripapillary Optical Coherence Tomography Angiography Metrics Predict Progression in Diabetic Retinopathy: A Sub-Analysis of TIME-2b Study Data. *American Journal of Ophthalmology*, **219**, 66-76. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.06.009>
- [38] Hsiao, C.-C., Yang, C.-M., Yang, C.-H., *et al.* (2020) Correlations between Visual Acuity and Macular Microvasculature Quantified with Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Macular Oedema. *Eye*, **34**, 544-552. <https://doi.org/10.1038/s41433-019-0549-1>
- [39] Cennamo, G., Montorio, D., Fossataro, F., Fossataro, C. and Tranfa, F. (2021) Evaluation of Vessel Density in Disorganization of Retinal Inner Layers after Resolved Diabetic Macular Edema Using Optical Coherence Tomography Angiography. *PLOS ONE*, **16**, e244789. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244789>
- [40] Tang, F.Y., Chan, E.O., Sun, Z., *et al.* (2020) Clinically Relevant Factors Associated with Quantitative Optical Coherence Tomography Angiography Metrics in Deep Capillary Plexus in Patients with Diabetes. *Eye and Vision*, **7**, Article No. 7. <https://doi.org/10.1186/s40662-019-0173-y>
- [41] 郝琳娜, 任秀瑜, 陈冬阳, 等. 超广角荧光素眼底血管造影检查在糖尿病黄斑水肿与视网膜缺血相关性研究中的应用[J]. 中华眼底病杂志, 2020, 36(12): 954-958.
- [42] 蒋婧文, 陈长征, 孙功鹏, 等. 糖尿病视网膜病变视网膜缺血的定量分析及其与糖尿病黄斑水肿的相关性[J]. 中华实验眼科杂志, 2023, 41(1): 29-34.
- [43] Sędziak-Marcinek, B., Teper, S., Chelmecka, E., *et al.* (2021) Diabetic Macular Edema Treatment with Bevacizumab Does Not Depend on the Retinal Nonperfusion Presence. *Journal of Diabetes Research*, **2021**, Article ID: 6620122. <https://doi.org/10.1155/2021/6620122>
- [44] Fang, M., Fan, W., Shi, Y., *et al.* (2019) Classification of Regions of Nonperfusion on Ultra-Widefield Fluorescein Angiography in Patients with Diabetic Macular Edema. *American Journal of Ophthalmology*, **206**, 74-81. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.03.030>
- [45] Fan, W., Uji, A., Wang, K., *et al.* (2020) Severity of Diabetic Macular Edema Correlates with Retinal Vascular Bed Area on Ultra-Wide Field Fluorescein Angiography: Dave Study. *Retina*, **40**, 1029-1037. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002579>