

糖尿病性黄斑水肿长效抗VEGF与激光治疗进展

赵泽宇^{1,2}, 龙芮怡^{1,2}, 洪晓文^{1,2}, 孟 晶^{1,2*}

¹暨南大学第一临床医学院, 广东 广州

²暨南大学附属第一医院眼科, 广东 广州

收稿日期: 2026年8月11日; 录用日期: 2026年9月5日; 发布日期: 2026年9月14日

摘 要

糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是糖尿病性视网膜病变患者视力损害的重要原因, 其发生发展涉及血-视网膜屏障破坏、血管通透性增加、缺血缺氧及炎症反应等多重机制, 其中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是重要治疗靶点。当前DME治疗关注点已由单纯改善视力逐步转向兼顾解剖学控制、给药间隔和长期治疗负担。本文在概述DME发病机制及经典抗VEGF证据的基础上, 重点比较阿柏西普8 mg与法瑞西单抗等长效治疗策略, 并重新审视传统黄斑激光、阈下微脉冲激光及其与抗VEGF联合应用的临床定位。现有证据表明, 黄斑中心受累并伴视力下降者仍应以抗VEGF治疗为基础; 长效方案有望减少部分患者的注射与就诊频率, 而激光更适合作为非中心受累、持续局灶渗漏或特定联合治疗情境下的补充选择。未来需结合OCT表型、既往治疗反应和患者治疗负担, 进一步明确不同方案的获益人群与转换时机。

关键词

糖尿病性黄斑水肿, 抗血管内皮生长因子, 阿柏西普8 mg, 法瑞西单抗, 视网膜激光光凝

Advances in Durable Anti-VEGF and Laser Therapy for Diabetic Macular Edema

Zeyu Zhao^{1,2}, Ruiyi Long^{1,2}, Xiaowen Hong^{1,2}, Jing Meng^{1,2*}

¹First Clinical Medical School, Jinan University, Guangzhou Guangdong

²Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: August 11, 2026; accepted: September 5, 2026; published: September 14, 2026

*通讯作者。

文章引用: 赵泽宇, 龙芮怡, 洪晓文, 孟晶. 糖尿病性黄斑水肿长效抗VEGF与激光治疗进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 1550-1559. DOI: 10.12677/acm.2026.1693195

Abstract

Diabetic macular edema (DME) is a major cause of visual impairment in patients with diabetic retinopathy. Its development involves disruption of the blood-retinal barrier, increased vascular permeability, retinal ischemia and hypoxia, and inflammation, with vascular endothelial growth factor (VEGF) representing a major therapeutic target. The focus of DME management has gradually shifted from short-term visual improvement alone toward durable anatomical control, longer treatment intervals, and reduction of long-term treatment burden. This review summarizes the pathogenesis of DME and established anti-VEGF evidence, with particular emphasis on durable strategies such as aflibercept 8 mg and faricimab, and reappraises the current roles of conventional macular laser, sub-threshold micropulse laser, and combination therapy. Current evidence supports anti-VEGF therapy as the foundation for center-involved DME with visual impairment, while durable regimens may reduce injection and visit frequency in selected patients. Laser treatment is better positioned as an adjunct for non-center-involved disease, persistent focal leakage, or selected combination strategies. Future management should integrate OCT phenotype, previous treatment response, and individual treatment burden to refine patient selection and switching strategies.

Keywords

Diabetic Macular Edema, Anti-Vascular Endothelial Growth Factor, Aflibercept 8 mg, Faricimab, Retinal Laser Photocoagulation

Copyright © 2026 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

糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)导致视力下降的重要原因。其管理既包括血糖、血压、血脂等全身危险因素控制,也包括抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物、糖皮质激素、玻璃体切割及视网膜激光等眼部治疗。现行指南将抗 VEGF 作为黄斑中心受累并伴视力下降 DME 的重要一线治疗,而激光的角色已更多转向选择性辅助治疗[1]。近年来,阿柏西普 8 mg 和法瑞西单抗等长效方案使治疗目标进一步从短期消退水肿转向长期疾病控制。基于这一变化,本文将从视力获益、解剖学控制、治疗持久性及激光补充价值四个维度梳理现有证据,以期更清晰地呈现不同策略在 DME 长期管理中的临床定位。

2. DME 的流行病学与发病机制

2.1. 流行病学及相关因素

DME 患病率受诊断标准、人群构成和地区差异影响。基于 OCT 诊断标准的系统评价显示,糖尿病患者 DME 合并患病率约为 5.47% [2]; 全球个体水平 Meta 分析报道约为 6.81% [3]。糖尿病病程延长、糖化血红蛋白升高及血压控制不佳均与 DR 和 DME 风险增加相关[3]。这些证据提示, DME 并非单纯的眼局部疾病,抗 VEGF 或激光治疗需要与血糖、血压、血脂及其他全身危险因素管理同步进行[1]。

2.2. 发病机制及 VEGF 作用

DME 的形成涉及血-视网膜屏障破坏、神经血管单元功能障碍、缺血缺氧、氧化应激及炎症反应等

相互关联的病理过程[4] [5]。长期高血糖可通过晚期糖基化终末产物形成、蛋白激酶 C 激活等通路损伤微血管；周细胞丢失、内皮细胞连接受损、Müller 细胞功能异常及视网膜色素上皮液体转运障碍则进一步促进液体积聚。除 VEGF 外，PlGF、Ang-2、IL-6、IL-8、MCP-1 及 ICAM-1 等也参与血管通透性升高和炎症反应[5] [6]。

VEGF-A 是调控视网膜血管通透性的关键成员。缺血缺氧和炎症可上调 VEGF 表达，VEGF 经 VEGFR-2 相关信号影响内皮紧密连接及跨细胞转运，使液体和大分子渗漏至视网膜组织，并促进黏附分子和炎症介质表达[4]-[6]。因此，VEGF 虽是当前治疗的核心靶点，但不能完整解释所有 DME 患者的持续水肿和治疗反应差异；这一点也构成多靶点治疗、影像学分层及个体化给药策略发展的病理基础。

3. 抗 VEGF 治疗 DME 的研究进展

3.1. 雷珠单抗

雷珠单抗(ranibizumab)是特异性结合 VEGF-A 的重组人源化单克隆抗体片段。RISE/RIDE 两项 III 期试验确立了其在 DME 中的基础疗效：24 个月时 0.3 mg 组视力提高 ≥ 15 个 ETDRS 字母的比例分别为 44.8% 和 33.6%，同时中央视网膜厚度下降[7]。RESTORE 进一步显示，雷珠单抗单药和联合激光的视力改善相近，且均优于单纯激光[8]。这组证据的重要意义并非仅在于证明雷珠单抗有效，更在于确立了抗 VEGF 相对于传统激光的治疗优势。真实世界研究则提示，临床实践中的注射频率通常低于随机试验，视力获益也随之减弱[9]。因此，如何在维持疗效的同时降低长期注射和随访负担，成为后续长效抗 VEGF 策略发展的直接临床需求。

3.2. 阿柏西普及 8 mg 长效方案

阿柏西普(aflibercept)由 VEGFR-1 结构域 2、VEGFR-2 结构域 3 与人 IgG1 Fc 片段融合而成，可结合 VEGF-A、VEGF-B 及 PlGF。VISTA-DME/VIVID-DME 显示，阿柏西普 2 mg 每 4 周或经负荷后每 8 周给药，在 52 周视力和解剖学改善方面均明显优于黄斑激光[10]。Protocol T 进一步揭示了药物选择与基线视力之间的关系：基线视力较好时三种常用抗 VEGF 药物差异较小，而在 20/50 或更差者中，阿柏西普 1 年平均视力获益更大[11]。因此，阿柏西普 2 mg 的证据不仅支持其有效性，也提示基线视功能应参与抗 VEGF 药物的个体化选择。

阿柏西普 8 mg 的研究重点并非追求比 2 mg 方案更高的平均 BCVA，而是在维持视力和黄斑结构控制的前提下延长给药间隔。PHOTON 随机非劣效性 II/III 期试验比较 8 mg 每 12 周(8q12)、每 16 周(8q16)与 2 mg 每 8 周(2q8)方案。48 周时三组 BCVA 平均分别提高 8.8、7.9 和 9.2 个 ETDRS 字母，8 mg 两组均达到非劣效性标准，中央视网膜厚度改善和安全性总体相近[12]。96 周时三组 BCVA 平均提高 8.8、7.5 和 8.4 个字母，而平均有效注射次数分别为 9.5、7.8 和 13.8 次[13]。由此可见，PHOTON 最具临床意义的信息是治疗耐久性的提高，而不是短期视力曲线的进一步抬升。

PHOTON 中 8 mg 组接受 3 次初始每月注射后进入 12 周或 16 周延长间隔，并可依据疾病活动调整治疗；2 mg 组则在 5 次每月负荷后进入 8 周方案[12]。96 周时，较高比例的 8 mg 患者仍可维持原有长间隔，部分患者具备进一步延长至 20~24 周的条件[13]。这为需要长期抗 VEGF 治疗、但频繁注射和就诊负担较重的患者提供了新的选择。需要强调的是，固定研究间隔不能直接等同于所有患者在真实世界中的最适间隔，实际应用仍应依据 BCVA、OCT 液体状态、中央视网膜厚度和既往复发节律动态调整。

PHOTON 日本亚组结果与总体人群方向一致[14]，2026 年 SPECTRUM 研究也开始提供阿柏西普 8 mg 的早期真实世界经验[15]。但与成熟的 2 mg 方案相比，8 mg 真实世界随访时间仍短，转换治疗效果、罕见不良事件及卫生经济学价值仍需积累。我国阿柏西普 DME 专家共识强调依据基线视力、解剖学表

现、治疗反应和依从性进行个体化管理[16]，这一原则在 8 mg 时代仍然适用。因此，阿柏西普 8 mg 更适合被理解为“提高耐久性的治疗工具”，而不是对既有 2 mg 方案的简单剂量升级。

3.3. 康柏西普

康柏西普(conbercept)为我国自主研发的 VEGF 受体融合蛋白，可结合 VEGF-A、VEGF-B 和 PlGF。SAILING 随机对照研究显示，12 个月时康柏西普组 BCVA 平均提高 8.2 个字母，而激光组仅提高 0.3 个字母；原激光组进入延长期后转换康柏西普治疗，视力亦获得改善[17]。国内研究比较 3 + PRN 与 5 + PRN 方案，两者均可改善视力并降低中央视网膜厚度，5+PRN 在后续维持阶段所需 PRN 治疗更少[18]。现有证据支持康柏西普作为 DME 抗 VEGF 治疗的重要国内选择，但其长期给药间隔、不同负荷方案的成本效益以及与其他长效方案的直接比较仍有待进一步明确。

3.4. 法瑞西单抗

法瑞西单抗(faricimab, 罗视佳)同时靶向 VEGF-A 和血管生成素-2 (Ang-2)。VEGF-A 主要参与血管通透性升高，Ang-2/Tie2 失衡则与血管不稳定、炎症及血-视网膜屏障破坏相关。YOSEMITE/RHINE 两项 III 期研究共纳入 1891 例黄斑中心受累且伴视力下降的 DME 患者，1 年时法瑞西单抗固定每 8 周和个体化 4~16 周方案在 BCVA 改善方面均达到相对于阿柏西普 2 mg 每 8 周方案的非劣效性[19]。因此，法瑞西单抗的核心问题同样不是“能否比阿柏西普获得更多平均视力字母”，而是双通路抑制能否带来更稳定的解剖学控制和更长的治疗间隔。

YOSEMITE/RHINE 个体化方案根据 CST、BCVA 及既往疾病活动动态调整给药间隔，其意义在于验证 DME 可由固定频率逐步转向反应驱动的长期管理[19]。2 年时，法瑞西单抗个体化 T&E 方案的视力获益与阿柏西普总体相当，但治疗频率更低：至 96 周，超过 60% 的患者达到 16 周间隔，约 80% 达到 12 周或更长间隔[20]。这些结果说明，法瑞西单抗的主要优势体现在部分患者能够在较低治疗频率下维持疾病控制，而非所有患者均可固定延长至 16 周。

在基线 BCVA 为 20/50 或更差的亚组中，两药视力改善总体相近，但法瑞西单抗在 CST 下降、达到较薄 CST 以及视网膜内液消失速度等解剖学指标上表现更优，且平均注射次数较少[21]。这一差异具有临床解释价值，但不应被简单转化为“视力疗效更强”：DME 最终视功能还受到黄斑缺血、光感受器完整性、病程及既往损伤等多因素影响。因而，解剖学干燥程度更适合作为治疗反应的一部分，而不能替代 BCVA 和长期功能结局。

RHONE-X 将随访延长至 4 年。各原治疗组自核心试验基线起 BCVA 改善约 9.5~11.4 个字母，CST 下降约 198~205 μm ，超过 90% 的患者达到“无 DME”状态，约 80% 维持至少 12 周给药间隔；延伸阶段中位注射次数约 7~8 次[22]。长期随访补充了 III 期研究最重要的证据缺口，即早期获得的长间隔能否持续。现有结果支持部分患者在充分控制疾病后以较低治疗频率维持疗效，但开放标签延伸研究仍存在选择偏倚，其结果应与真实世界资料结合解读。

英国 FARWIDE-DMO 和日本 J-CREST 真实世界研究进一步显示，法瑞西单抗在初治及既往治疗患者中能够维持或改善视力和解剖学结局，并具有延长治疗间隔的可行性[23] [24]。与严格 RCT 相比，真实世界患者既往治疗史、随访强度和依从性差异更大，因此这些研究更有助于判断长效方案能否真正转化为临床减负。综合阿柏西普 8 mg 与法瑞西单抗现有证据，两者都把 DME 治疗从“更频繁地控制水肿”推向“更持久地维持控制”，但实现路径不同：前者以高剂量阿柏西普延长药效，后者通过 VEGF-A/Ang-2 双通路抑制提高耐久性。目前缺乏两者大型直接头对头随机试验，因此药物选择仍应依据既往治疗反应、OCT 表型、可接受的随访频率及成本等因素，而不宜作简单优劣排序。

4. 视网膜激光光凝术治疗 DME 的研究进展

DME 黄斑局灶/格栅激光与增殖性 DR 治疗中的全视网膜光凝目的不同：前者主要针对黄斑区微血管瘤、局灶渗漏及弥漫性增厚，后者主要处理周边缺血视网膜。ETDRS 研究证实，局灶/格栅光凝可使临床显著性黄斑水肿患者中度视力丧失风险降低约 50%，由此确立了传统激光的历史地位[25]。但在抗 VEGF 时代，激光的价值已不再是与抗 VEGF 竞争一线地位，而是根据水肿是否累及中心、残余渗漏位置及患者治疗负担寻找补充场景[1]。

Protocol V 提示，对黄斑中心受累但 BCVA 仍为 20/25 或更好的患者，即时阿柏西普、激光或观察并在视力下降后补救治疗，2 年发生 ≥ 5 个 ETDRS 字母视力下降的比例分别为 16%、17% 和 19%，差异无统计学意义[26]。这一结果改变了“发现中心水肿后立即注射”的简单思路，也说明 DME 治疗应综合 BCVA、中心受累程度和 OCT 形态，而非仅依据水肿是否存在。传统激光因此更适用于非中心受累、中心外明确微血管瘤或持续局灶渗漏等情形；影像生物标志物可为疗效和预后评估提供辅助信息[27]。

传统连续波激光存在不可逆热损伤和瘢痕扩大的局限。阈下微脉冲激光(subthreshold micropulse laser, SML)将连续能量分割为短脉冲并设置冷却间隔，意在刺激 RPE 生物学反应的同时尽量避免产生肉眼可见光凝斑，从而减少光感受器及神经视网膜热损伤[28]。与传统激光相比，SML 的临床吸引力主要来自可重复治疗和较低的结构损伤风险，而不是已被证实具有更强的视力改善作用。

DIAMONDS 随机双盲非劣效性试验纳入 266 例中央视网膜厚度 $< 400 \mu\text{m}$ 的 DME 患者，24 个月时 577 nm SML 在 BCVA 方面不劣于传统阈值激光，中央视网膜厚度、救援治疗及不良反应亦无明显差异[29]。该研究为 SML 提供了较高质量的比较证据，但其结果主要适用于中央厚度相对较低的患者。与此同时，不同研究在波长、占空比、功率滴定和治疗密度方面仍存在明显差异，因此 SML 目前更适合作为特定表型下的选择性技术，而非所有 DME 患者的标准替代方案。

5. 抗 VEGF 联合视网膜激光光凝术的应用进展

抗 VEGF 联合激光的理论基础在于两者作用层面不同：前者快速降低血管通透性，后者处理持续性局灶渗漏。但早期随机研究并未证明“联合即更优”。READ-2 中 6 个月时雷珠单抗单药 BCVA 平均提高 7.24 个字母，联合组提高 3.80 个字母，激光组下降 0.43 个字母[30]；RESTORE 同样显示雷珠单抗单药和联合激光的视力改善相近[8]。因此，联合治疗的评价重点应从是否增加短期 BCVA 获益，转向能否控制残余局灶渗漏并降低长期治疗负担。

DRCR.net Protocol I 的 5 年结果进一步说明联合治疗的关键在“时机”而非“是否联合”。雷珠单抗联合即时激光与延迟激光均可获得长期视力改善，即时激光未带来额外视力获益；延迟组约 56% 的患眼整个随访期未接受激光，而即时激光组注射次数相对较少[31]。因此，不宜把“抗 VEGF + 即时传统黄斑激光”设为固定方案。更合理的路径是先以抗 VEGF 控制中心水肿，再根据中心外残余微血管瘤、局灶渗漏和患者长期注射负担决定是否补充激光。

SML 联合抗 VEGF 的研究进一步把联合治疗目标指向“减负”。国内外研究显示，SML 联合贝伐珠单抗或康柏西普可在维持视力和黄斑厚度改善的同时减少部分重复治疗[32][33]；ReCaLL 随机研究亦观察到雷珠单抗负荷后追加微脉冲激光可减少后续注射，但样本量有限[34]。从机制和现有证据看，SML 更适合在水肿经负荷治疗得到一定控制后，对持续活动区域进行补充，而不是在首次抗 VEGF 注射时常规同步实施。

我国相关述评及 2025 年系统评价/Meta 分析总体支持 SML 联合抗 VEGF 可能减少年度注射次数，但同时指出研究在人群、激光参数和联合时机方面异质性较大[35][36]。国内康柏西普联合 SML 及黄色微脉冲激光研究提供了本土临床资料[37][38]。据此，现阶段联合激光更适用于非中心受累、中心外明确

局灶渗漏、抗 VEGF 后残留水肿或频繁注射依从性较差者;对黄斑中心受累并伴视力下降的患者,抗 VEGF 仍应作为治疗基础。

6. 真实世界证据: RCT 与临床实践的差距

真实世界证据(real-world evidence, RWE)是评价 DME 长期治疗“有效性”而非单纯试验“疗效”的关键补充。既往雷珠单抗真实世界资料已提示,日常临床中的注射频率通常低于随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),视力获益亦相应减弱[9]。美国一项纳入 15,608 眼 DME 的大型电子病历研究显示,接受阿柏西普、贝伐珠单抗或雷珠单抗治疗者 12 个月平均注射约 7.5~7.9 次,平均视力提高约 4.0~5.5 个 ETDRS 字母,整体低于多数注册性 RCT 所报告的视力增益[39]。对超过 40,000 眼的系统评价和 Meta 分析同样显示,真实世界抗 VEGF 治疗 12 个月平均视力提高约 4.6 个字母,且注射次数普遍少于注册性 RCT [40]。近年来 FARWIDE-DMO、J-CREST 以及 SPECTRUM 等研究进一步开始回答法瑞西单抗和阿柏西普 8 mg 的长效优势能否在常规临床中转化为实际减负[15] [23] [24]。

RCT 与 RWE 之间的差异首先来自患者人群和治疗模式。RCT 通常设定明确的基线 BCVA、CST、既往治疗史及全身状况标准,并通过固定访视、规范负荷治疗和预设的再治疗或 T&E 规则提高方案执行度;真实世界患者则更为异质,常包括既往多次治疗、双眼病变、黄斑缺血、白内障或其他眼病,以及肾病、心血管疾病等多种糖尿病相关共病。与此同时,真实世界治疗更容易出现延迟复诊、负荷期不足、PRN 治疗不充分、药物转换及联合激光或糖皮质激素等情况。因此,RWE 结局较 RCT 逊色并不能简单归因于药物本身疗效下降,而是药物生物学效应、疾病复杂度和医疗实施条件共同作用的结果[39] [40]。

造成上述“疗效-效果差距”的重要原因还包括长期依从性、就诊交通与时间成本、治疗费用和医保可及性、工作与照护安排,以及高龄、全身共病和反复玻璃体腔注射带来的心理负担。对临床实践而言,这意味着治疗目标应同时管理疾病活动和治疗负担:对预计随访困难或既往依从性较差者,可优先考虑具备较长给药间隔潜力的方案;在负荷期即评估失访风险和经济承受能力,并根据 BCVA、OCT 液体状态及既往复发节律制定可执行的个体化 T&E 方案。对于长效药物,还应向患者说明 RCT 中的最长给药间隔并不等于每一位患者均可实现的真实世界间隔,并结合持续积累的 RWE 动态调整疗效预期、转换时机和随访强度[15] [23] [24] [40]。

7. 总结与展望

DME 治疗格局的核心变化,是从以激光减少视力丧失风险,转向以抗 VEGF 获得视功能改善并进行长期疾病控制。雷珠单抗、阿柏西普、康柏西普和法瑞西单抗均具有明确临床证据,而阿柏西普 8 mg 与法瑞西单抗进一步把“治疗耐久性”推到决策前台[12] [13] [19] [20]。目前更值得关注的不是哪一种长效方案在平均 BCVA 上高出几个字母,而是患者能否在维持视力和解剖学稳定的同时减少注射、延长随访间隔,并保持长期依从性。由于阿柏西普 8 mg 与法瑞西单抗尚缺乏大型直接比较,临床选择应结合基线视力、OCT 液体状态、既往治疗反应、复发节律和经济负担。

激光在现代 DME 管理中的角色则更加依赖病变表型和治疗阶段。传统局灶/格栅光凝主要适用于非中心受累或明确局灶渗漏,SML 因热损伤较小和可重复治疗而具有联合应用潜力,但现有证据不足以支持所有患者常规联合激光[35]-[38]。因此,激光的价值不在于取代抗 VEGF,而在于为特定残余病变和高治疗负担患者提供补充手段。

7.1. 近期展望: 现有长效治疗的精准化与个体化

近期 DME 管理的重点应从“选择哪一种药”进一步转向“如何把现有药物用得更精准”。阿柏西

普 8 mg 和法瑞西单抗已证明部分患者可以在维持视力和解剖学稳定的同时延长给药间隔,但个体耐久性差异明显[12][13][19][20]。因此, T&E 策略可进一步整合基线 BCVA、CST、视网膜内液(intraretinal fluid, IRF)、视网膜下液(subretinal fluid, SRF)、高反射点(hyperreflective foci, HRF)、以及椭圆体带/外界膜完整性等 OCT 表型, 以及负荷期干燥速度、既往复发间隔和患者治疗负担[27][41][42]。对快速达到稳定且延长后无复发者, 可谨慎逐级延长间隔; 对持续视网膜内液、CST 反复波动或每次延长后规律复发者, 则应考虑缩短间隔、转换靶点或选择性联合治疗。未来数年的关键并非建立单一“最优 T&E 模板”, 而是通过前瞻性研究和 RWE 验证可重复的影像生物标志物及转换阈值, 并把依从性、全身代谢控制和经济负担纳入同一决策框架, 从而使治疗耐久性真正转化为可持续的长期疾病控制[39][40][43]。

7.2. 远期展望: 持续给药、基因治疗、口服治疗与 AI 辅助决策

远期治疗方向将从延长单次玻璃体腔注射药效, 进一步走向持续给药和“内源性药物工厂”。雷珠单抗 Port Delivery System (PDS)在 Pagoda III 期试验中采用约每 24 周补充药物的持续给药模式, 64 周视力结局不劣于每月雷珠单抗, 但植入相关特殊关注不良事件更多, 提示缓释/持续给药系统在显著减负的同时仍需权衡手术相关安全性、成本和患者选择[44]。基因治疗则试图通过 AAV 载体在眼内持续表达抗 VEGF 蛋白, ABBV-RGX-314、4D-150 等项目正在糖尿病视网膜病变或 DME 相关临床研究中探索; 既往部分项目出现眼内炎症和低眼压等安全性问题, 也说明此类“一次治疗、长期表达”的策略在进入常规临床前必须解决剂量可控性、免疫反应、长期安全性及再治疗可行性[45]。

除眼内给药外, 系统性小分子或口服药物也可能拓展 DME 的治疗路径。2025 年一项小样本随机双盲试验显示, 口服拉米夫定通过抑制炎症小体可能改善中心受累 DME 的视力, 并与贝伐珠单抗呈现潜在叠加获益, 但研究仅纳入 24 例受试者、随访时间较短, 因此目前仍属于早期概念验证, 尚不能替代成熟的眼内抗 VEGF 治疗[46]。未来口服治疗若要形成临床价值, 需要在更大样本中确认疗效持续性、全身安全性、与现有抗 VEGF 或激光方案的联合方式以及适宜人群。

人工智能(artificial intelligence, AI)有望成为连接上述药物、影像和真实世界信息的决策层工具。基于 OCT、眼底影像和临床变量的机器学习模型已被用于预测抗 VEGF 反应、识别潜在非应答者及估计可耐受的给药间隔; 2025 年系统评价和 Meta 分析显示, 现有 AI 模型预测抗 VEGF 治疗反应的汇总 AUC 约为 0.89, 但不同研究的数据来源、反应定义和算法差异较大[47]。因此, AI 近期更适合作为医生决策的辅助而非替代, 其真正进入临床仍需多中心外部验证、前瞻性干预试验、算法可解释性和数据偏倚控制。长期来看, 若能将自动 OCT 定量、全身代谢指标、既往注射轨迹和 RWE 持续整合, DME 管理可能从经验驱动的 T&E 进一步发展为可动态预测复发和个体最适治疗间隔的精准管理模式。

参考文献

- [1] 中华医学会眼科学分会眼底病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2022 年): 基于循证医学修订[J]. 中华眼底病杂志, 2023, 39(2): 99-124.
- [2] Im, J.H.B., Jin, Y.P., Chow, R. and Yan, P. (2022) Prevalence of Diabetic Macular Edema Based on Optical Coherence Tomography in People with Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Survey of Ophthalmology*, **67**, 1244-1251. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2022.01.009>
- [3] Yau, J.W.Y., Rogers, S.L., Kawasaki, R., Lamoureux, E.L., Kowalski, J.W., Bek, T., et al. (2012) Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*, **35**, 556-564. <https://doi.org/10.2337/dc11-1909>
- [4] Das, A., McGuire, P.G. and Rangasamy, S. (2015) Diabetic Macular Edema: Pathophysiology and Novel Therapeutic Targets. *Ophthalmology*, **122**, 1375-1394. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.03.024>
- [5] Zhang, J., Zhang, J., Zhang, C., Zhang, J., Gu, L., Luo, D., et al. (2022) Diabetic Macular Edema: Current Understanding, Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells*, **11**, Article 3362. <https://doi.org/10.3390/cells11213362>
- [6] Noma, H., Yasuda, K. and Shimura, M. (2021) Involvement of Cytokines in the Pathogenesis of Diabetic Macular Edema:

- Results from 2 Phase III Randomized Trials: RISE and RIDE. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 3427. <https://doi.org/10.3390/ijms22073427>
- [7] Nguyen, Q.D., Brown, D.M., Marcus, D.M., Boyer, D.S., Patel, S., Feiner, L., *et al.* (2012) Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, **119**, 789-801. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.12.039>
 - [8] Mitchell, P., Bandello, F., Schmidt-Erfurth, U., Lang, G.E., Massin, P., Schlingemann, R.O., *et al.* (2011) The RESTORE Study: Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, **118**, 615-625. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.01.031>
 - [9] Naujokaitis, T. and Balciuniene, V.J. (2021) Real-World Treatment Patterns and Vision Outcomes with Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Journal of Ophthalmology*, **2021**, Article 8825082. <https://doi.org/10.1155/2021/8825082>
 - [10] Korobelnik, J.F., Do, D.V., Schmidt-Erfurth, U., Boyer, D.S., Holz, F.G., Heier, J.S., *et al.* (2014) Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, **121**, 2247-2254. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.006>
 - [11] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (2015) Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *New England Journal of Medicine*, **372**, 1193-1203. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1414264>
 - [12] Brown, D.M., Boyer, D.S., Do, D.V., *et al.* (2024) Intravitreal Aflibercept 8 mg in Diabetic Macular Oedema (PHOTON): 48-Week Results from a Randomised, Double-Masked, Non-Inferiority, Phase 2/3 Trial. *The Lancet*, **403**, 1153-1163. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02577-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02577-1).
 - [13] Do, D.V., Wyckoff, C.C., Sivaprasad, S., Brown, D.M., Boyer, D.S., Sakamoto, T., *et al.* (2026) Intravitreal Aflibercept 8 mg for Diabetic Macular Edema: Ninety-Six-Week Results from the Randomized Phase 2/3 PHOTON Trial. *Ophthalmology*, **133**, 577-588. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2025.10.028>
 - [14] Suzuma, K., Murata, T., Shimura, M., Yoshida, S., Kishino, G., Berliner, A.J., *et al.* (2026) Intravitreal Aflibercept 8 Mg in Patients from Japan with Diabetic Macular Edema: 48-Week Subgroup Analysis of the PHOTON Trial. *Japanese Journal of Ophthalmology*, **70**, 123-138. <https://doi.org/10.1007/s10384-025-01271-7>
 - [15] Bailey, C., Lange, C., Chaudhary, V., Lanzetta, P., Oubraham, H., Kirchner, M., *et al.* (2026) SPECTRUM: Early Clinical Experience from the First Global Real-World Study of Aflibercept 8 mg in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Eye*, **40**, 735-738. <https://doi.org/10.1038/s41433-026-04260-3>
 - [16] 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.
 - [17] Liu, K., Wang, H., He, W., Ye, J., Song, Y., Wang, Y., *et al.* (2022) Intravitreal Conbercept for Diabetic Macular Oedema: 2-Year Results from a Randomised Controlled Trial and Open-Label Extension Study. *British Journal of Ophthalmology*, **106**, 1436-1443. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-318690>
 - [18] 吴乔伟, 黄珍, 闫明, 等. 康柏西普不同给药方案治疗糖尿病黄斑水肿的疗效对比[J]. 中华眼底病杂志, 2022, 38(1): 40-48.
 - [19] Wyckoff, C.C., Abreu, F., Adamis, A.P., Basu, K., Eichenbaum, D.A., Haskova, Z., *et al.* (2022) 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. *The Lancet*, **399**, 741-755. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)00018-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00018-6)
 - [20] Wong, T.Y., Haskova, Z., Asik, K., Bauman, C.R., Csaky, K.G., Eter, N., *et al.* (2024) Faricimab Treat-and-Extend for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from the Randomized Phase 3 YOSEMITE and RHINE Trials. *Ophthalmology*, **131**, 708-723. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2023.12.026>
 - [21] Zarbin, M., Tabano, D., Ahmed, A., Amador, M., Ding, A., Holekamp, N., *et al.* (2024) Efficacy of Faricimab versus Aflibercept in Diabetic Macular Edema in the 20/50 or Worse Vision Subgroup in Phase III YOSEMITE and RHINE Trials. *Ophthalmology*, **131**, 1258-1270. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2024.05.025>
 - [22] Sheth, V.S., Schlottmann, P., Lai, T.Y.Y., *et al.* (2026) Four-Year Outcomes of Faricimab in Diabetic Macular Edema: Results from the RHONE-X Extension Trial. *Ophthalmology*, **133**, 599-612. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2026.01.001>
 - [23] Peto, T., Pearce, I., Talks, J., de Salvo, G., Patel, P.J., de Silva, S.R., *et al.* (2025) Real-World Treatment Patterns and Visual Outcomes of Faricimab in Patients with Diabetic Macular Oedema in the UK at 12 Months: The FARWIDE-DMO Study. *Eye*, **39**, 3350-3358. <https://doi.org/10.1038/s41433-025-04059-8>
 - [24] Murao, F., Yanai, R., Kusuhara, S., Abe, Y., Shimura, M., Ohara, H., *et al.* (2025) Visual Outcomes and Anatomical Biomarkers of Faricimab for Diabetic Macular Edema in the J-CREST Real-World Comparison of Naïve and Treated Eyes. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 36628. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-20300-6>
 - [25] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (1985) Photocoagulation for Diabetic Macular Edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1. *Archives of Ophthalmology*, **103**, 1796-1806.
 - [26] Baker, C.W., Glassman, A.R., Beaulieu, W.T., Antoszyk, A.N., Browning, D.J., Chalam, K.V., *et al.* (2019) 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. *Journal of the American Medical Association*, **321**, 1880-1894. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.5790>
- [27] 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.
- [28] 汪婷丽, 周怀蔚, 殷心轩, 等. 阈下微脉冲激光在糖尿病黄斑水肿中作用机制的研究进展[J]. 中华眼底病杂志, 2021, 37(1): 73-77.
- [29] Lois, N., Campbell, C., Waugh, N., Azuara-Blanco, A., Maredza, M., Mistry, H., *et al.* (2023) Diabetic Macular Edema and Diode Subthreshold Micropulse Laser: A Randomized Double-Masked Noninferiority Clinical Trial. *Ophthalmology*, **130**, 14-27. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2022.08.012>
- [30] Nguyen, Q.D., Shah, S.M., Heier, J.S., Do, D.V., Lim, J., Boyer, D., *et al.* (2009) Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the mAcula in Diabetes (READ-2) Study. *Ophthalmology*, **116**, 2175-2181.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.04.023>
- [31] Elman, M.J., Ayala, A., Bressler, N.M., Browning, D., Flaxel, C.J., Glassman, A.R., *et al.* (2015) Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt versus Deferred Laser Treatment: 5-Year Randomized Trial Results. *Ophthalmology*, **122**, 375-381. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.08.047>
- [32] 李文清, 宋艳萍, 丁琴. 康柏西普联合 577 nm 阈下微脉冲激光光凝治疗糖尿病黄斑水肿的疗效观察[J]. 中华眼底病杂志, 2019, 35(2): 129-134.
- [33] Altinel, M.G., Acikalin, B., Alis, M.G., Demir, G., Mutibayraktaroglu, K.M., Totuk, O.M.G., *et al.* (2021) Comparison of the Efficacy and Safety of Anti-VEGF Monotherapy versus Anti-VEGF Therapy Combined with Subthreshold Micropulse Laser Therapy for Diabetic Macular Edema. *Lasers in Medical Science*, **36**, 1545-1553. <https://doi.org/10.1007/s10103-021-03306-0>
- [34] Furashova, O., Strassburger, P., Becker, K.A. and Engelmann, K. (2020) Efficacy of Combining Intravitreal Injections of Ranibizumab with Micropulse Diode Laser versus Intravitreal Injections of Ranibizumab Alone in Diabetic Macular Edema (Recall): A Single Center, Randomised, Controlled, Non-Inferiority Clinical Trial. *BMC Ophthalmology*, **20**, Article No. 308. <https://doi.org/10.1186/s12886-020-01576-w>
- [35] 戴虹, 卢颖毅. 糖尿病黄斑水肿治疗策略的变化与面临的问题[J]. 中华眼底病杂志, 2022, 38(1): 6-9.
- [36] Jiang, Y., He, W. and Qi, S. (2025) Evaluating the Efficacy of Subthreshold Micropulse Laser Combined with Anti-VEGF Drugs in the Treatment of Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, **16**, Article 1553311. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1553311>
- [37] 方立建, 魏文斌. 康柏西普玻璃体腔内注射联合阈下微脉冲激光治疗糖尿病黄斑水肿的临床研究[J]. 中华眼科医学杂志(电子版), 2020, 10(2): 90-96.
- [38] 徐斌, 戴奕娟, 梁丽, 等. 黄色微脉冲激光与传统格栅样激光光凝治疗糖尿病黄斑水肿疗效比较[J]. 中华眼底病杂志, 2013, 29(1): 18-20.
- [39] Ciulla, T.A., Bracha, P., Pollack, J. and Williams, D.F. (2018) Real-World Outcomes of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema in the United States. *Ophthalmology Retina*, **2**, 1179-1187. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2018.06.004>
- [40] Mehta, H., Nguyen, V., Barthelmes, D., Pershing, S., Chi, G.C., Dopart, P., *et al.* (2022) Outcomes of over 40,000 Eyes Treated for Diabetic Macula Edema in Routine Clinical Practice: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in Therapy*, **39**, 5376-5390. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02326-8>
- [41] 张帆, 王海波, 袁琳慧, 等. 糖尿病性黄斑水肿发病机制与治疗研究的新进展[J]. 中华眼科医学杂志(电子版), 2025, 15(3): 188-192.
- [42] 张娟娟, 霍昭. 影像生物标志物在糖尿病黄斑水肿中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 4538-4544.
- [43] 中华医学会糖尿病学分会视网膜病变学组. 糖尿病相关眼病防治多学科中国专家共识(2021 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(11): 1026-1042.
- [44] Khanani, A.M., Campochiaro, P.A., Graff, J.M., Marcus, D.M., Miller, D., Mittra, R.A., *et al.* (2025) Continuous Ranibizumab via Port Delivery System vs Monthly Ranibizumab for Treatment of Diabetic Macular Edema: The Pagoda Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmology*, **143**, 326-335. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2025.0006>
- [45] Odio-Herrera, M., Orozco-Loaiza, G. and Wu, L. (2025) Gene Therapy in Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema: An Update. *Journal of Clinical Medicine*, **14**, Article 3205. <https://doi.org/10.3390/jcm14093205>
- [46] Pereira, F., Magagnoli, J., Ambati, M., Fernandes de Oliveira, T., Estevão de Oliveira, J.A., Pesquero, V.O., *et al.* (2025) Oral Lamivudine in Diabetic Macular Edema: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Med*, **6**, Article 100747. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2025.100747>

-
- [47] Al-Harbi, F.A., Alkuwaiti, M.A., Alharbi, M.A., Alessa, A.A., Alhassan, A.A., Aleidan, E.A., *et al.* (2025) Diagnostic Accuracy of Artificial Intelligence in Predicting Anti-VEGF Treatment Response in Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, **14**, Article 8177. <https://doi.org/10.3390/jcm14228177>