

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2025. 03. 018

论著 · 临床

抗 VEGF 治疗糖尿病性黄斑水肿患者房水内细胞因子、SD - OCT 影像学特征变化及相关性研究

李欢, 王伟, 王运昌, 董萍



基金项目: 河北省科技计划资助项目(20577706D); 邢台市重点研发计划项目(2022ZC232)

作者单位: 054000 河北邢台, 河北省眼科医院/河北省眼科学重点实验室糖尿病眼科

通信作者: 李欢, E-mail: lhjybyp@163.com

【摘要】目的 探讨糖尿病性黄斑水肿(DME) 患者行抗血管内皮生长因子(VEGF) 治疗眼内细胞因子及频域光学相干断层扫描(SD-OCT) 变化情况及对预后的影响。**方法** 选择 2022 年 1 月—2023 年 12 月河北省眼科医院收治的 DME 患者 80 例为观察组, 给予抗 VEGF 治疗, 并根据黄斑中心凹厚度(CMT) 下降率将 DME 患者分为治疗敏感亚组 37 例和治疗不敏感亚组 43 例, 根据椭圆体带及外界膜连续性分为连续亚组 31 例和中断亚组 49 例, 根据房水内 VEGF 水平分为 VEGF 正常亚组 13 例和 VEGF 升高亚组 67 例。另选择同期医院治疗的白内障合并糖尿病患者 50 例为对照组。治疗前均完善房水内细胞因子检测和 SD-OCT 检查, 并分析其与 DME 患者 SD-OCT 影像学特征的相关性。**结果** 观察组房水内 IL-6、IL-8、TNF- α 、VEGF 水平高于对照组($t/P = 18.836 / < 0.001, 25.756 / < 0.001, 7.321 / < 0.001, 16.937 / < 0.001$); 治疗不敏感亚组 DME 患者房水内 IL-6、IL-8、VEGF 水平及高反射灶(HF) 数量、外界膜连续性中断比例低于治疗敏感亚组($t/P = 3.767 / < 0.001, 2.867 / 0.005, 2.193 / 0.031, 3.353 / 0.001, 7.011 / 0.008$); 中断亚组 DME 患者房水内 VEGF 水平及 CMT 厚度高于连续亚组($t/P = 2.732 / 0.008, 2.193 / 0.031$); VEGF 升高亚组 DME 患者抗 VEGF 治疗后 CMT 低于治疗前($t/P = 8.999 / < 0.001$); DME 患者高反射灶(HF) 数量与房水内 VEGF 水平呈低度正相关, 与房水内 IL-6、IL-8 水平呈中度正相关($r/P = 0.301 / 0.007, 0.536 / 0.023, 0.788 / < 0.001$)。**结论** HF 与外界膜的连续性, 可以被视为评价 DME 患者抗 VEGF 治疗效果的观察指标。

【关键词】 糖尿病性黄斑水肿; 抗血管内皮生长因子; 频域光学相干断层扫描; 炎症因子; 相关性**【中图分类号】** R774.5**【文献标识码】** A

A study on the changes of intraocular cytokines in aqueous humor of DME patients undergoing anti - VEGF therapy and their correlation with SD-OCT imaging characteristics Li Huan, Wang Wei, Wang Yunchang, Dong Ping. Department of Diabetes Ophthalmology, Hebei Eye Hospital, Hebei, Xingtai 054000, China

Funding program: S&T Program of Hebei(20577706D); Xingtai Key Research and Development Plan Projects(2022ZC232)

Corresponding author: Li Huan, E-mail: lhjybyp@163.com

【Abstract】Objective To investigate the changes of intraocular cytokines and spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) in patients with diabetes macular edema undergoing anti vascular endothelial growth factor treatment, and the impact on prognosis. **Methods** Eighty patients with DME were selected, and cytokine detection in aqueous humor was completed before receiving anti VEGF treatment. The correlation between these factors and the SD-OCT imaging characteristics of the patients before and after treatment was analyzed. **Results** The levels of IL-6, IL-8, TNF- α , and VEGF in the aqueous humor of the observation group were higher than those in the control group($t/P = 18.836 / < 0.001, 25.756 / < 0.001, 7.321 / < 0.001, 16.937 / < 0.001$); The levels of IL-6, IL-8, VEGF in the aqueous humor of DME patients in the treatment insensitive subgroup, as well as the number of HF and the proportion of interruption of external membrane continuity, were lower than those in the treatment sensitive subgroup($t/P = 3.767 / < 0.001, 2.867 / 0.005, 2.193 / 0.031, 3.353 / 0.001, 7.011 / 0.008$); The VEGF levels and CMT thickness in the aqueous humor of DME patients in the interrupted subgroup were higher than those in the continuous subgroup($t/P = 2.732 / 0.008, 2.193 / 0.031$); The CMT of DME patients with elevated VEGF after anti VEGF treatment was lower than that before treatment ($t/P = 8.999 / < 0.01$); The number of HF in DME patients is weakly positively correlated with VEGF levels in aqueous humor, and moderately positively correlated with IL-6 and

IL-8 levels in aqueous humor ($r/P=0.301/0.007$, $0.536/0.023$, $0.788/<0.001$). **Conclusion** HF and interruption of ELM can be used as an observation indicator to evaluate the therapeutic effect of anti-VEGF. The patient's insensitivity to anti-VEGF treatment may be considered as treated with hormonal drugs.

【Key words】 Diabetes macular edema; Anti VEGF; SD-OCT; Inflammatory factors; Correlation

糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 是糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 引起的最常见并发症之一^[1], 预计 2045 年, 世界范围内 DME 患者将达到 2 861 万。抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物是治疗 DME 的一线药物, 但许多 DME 患者因未知原因导致抗 VEGF 治疗效果不佳^[2]。所以, 研究与抗 VEGF 治疗相关的关键理化指标, 对临床治疗药物筛选及针对性治疗方案的制定均有重要价值。有研究指出, 对血清、房水、玻璃体及眼泪等标本进行细胞因子及炎症因子检测, 一定程度上可以反映出患者预后水平^[3-4], 但其经济成本较高, 没有全面推广到临床实际治疗中, 所以, 进一步确定 DME 患者抗 VEGF 治疗的影像学预后评价指标具有重要意义。尽管有大量关于 DME 患者眼内生物标志物的报道, 但关于其与视网膜成像形态学特征相关性的研究报道很少^[5]。本研究旨在探讨抗 VEGF 治疗 DME 患者房水中细胞因子 [白介素-6 (IL-6)、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、VEGF] 及其与频域光学相干断层扫描 (spectral domain-optical coherence tomography, SD-OCT) 影像学特征的相关性, 以指导临床治疗, 提高患者视力预后, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2022 年 1 月—2023 年 12 月河北省眼科医院收治的 DME 患者 80 例为观察组, 男 44 例, 女 36 例, 年龄 39~73 (63.73 ± 7.60) 岁; 糖尿病病程 4~43 (12.54 ± 6.71) 年; HbA_{1c} 4.69~9.82 (7.24 ± 1.47) %。另选择同期医院治疗的白内障合并糖尿病患者 50 例为对照组, 男 27 例, 女 23 例, 年龄 48~73 (64.92 ± 5.87) 岁; 糖尿病病程 1~26 (10.64 ± 4.90) 年; HbA_{1c} 4.75~9.73 (7.09 ± 1.41) %。2 组性别、年龄、糖尿病病程、 HbA_{1c} 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (2022KY19), 受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①符合 DME 的诊断标准^[6]; ②符合糖尿病的诊断标准^[7]; ③年龄 > 18 岁; ④经 SD-OCT 检查均提示黄斑中心凹厚度 (central macular thickness, CMT) $\geq 250 \mu m$; ⑤查荧光素眼

底血管造影 (fluorescein fundus angiography, FFA) 可见眼内存在黄斑区荧光素渗漏。(2) 排除标准: ①近 3 个月内进行过眼科相关手术治疗者, 包括内眼手术、视网膜激光光凝、玻璃体腔内注药等; ②由 DR 以外的其他眼部疾病引发的黄斑水肿, 如黄斑变性、视网膜静脉阻塞、高度近视等; ③合并除 DME、白内障外其他眼部疾病者; ④屈光间质混浊, SD-OCT 图像显示不清; ⑤存在活动性增殖性 DR 和/或虹膜新生血管; ⑥合并严重基础病, 严重心、肝、肾功能不全, 全身应用免疫抑制剂或皮质类固醇者; ⑦遵医行为较差, 研究期间不能进行随访并完善房水检测及其他相关检查者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 房水内细胞因子水平检测: 观察组患者抗 VEGF 治疗采取 3+PRN 方案注射, 每月 1 次, 连续注射 3 个月, 在第 1 次注药前进行房水采集, 具体方法如下: 对患眼进行麻醉、消毒后, 应用 30 号胰岛素注射器对角膜缘内进行穿刺, 收集约 0.1 ml 房水至无菌 EP 管内, 并第一时间将其放置在 $-80^{\circ}C$ 冰箱中冷冻保存。房水收集完成后即刻于患者距角膜缘 3.5~4.0 mm 处将康柏西普注射液 0.05 ml (成都康弘生物科技股份有限公司, 10 mg/ml, 0.2 ml/支) 缓慢注入玻璃体腔内, 应用无菌敷料对患眼进行包扎。手术操作及房水采集工作均由同一名经验丰富医师进行; 对照组患者于白内障手术前完成房水采集。采用 ELISA 法检测房水标本 IL-6、IL-8、TNF- α 、VEGF 水平, 所用试剂盒及相关配套试剂均购自上海优宁维生物科技股份有限公司, 检验流程均严格按说明书进行。以对照组房水内 VEGF 水平为参照, 将房水内 VEGF 水平在正常范围内的 DME 患者纳入 VEGF 正常亚组 (13 例), 高于参照范围的纳入 VEGF 升高亚组 (67 例)。

1.3.2 SD-OCT 影像学指标检测: 所有患者于治疗前进行 SD-OCT (德国海德堡工程公司) 检查, 观察组患者完成 3 次注射 1 个月后进行第 2 次 SD-OCT 检查。线性扫描获取黄斑中心凹处 SD-OCT 图像, 由 2 名经验丰富的研究者对图像进行测量, 获取观察组患者治疗前、后 CMT 以及黄斑体积 (macular volume, MV)、高反射灶 (hyperreflective foci, HF) 数量、椭圆体带和外界膜连续性。(1) CMT 为视网膜中心凹处内界膜至视网膜

色素上皮层高反射光带内侧的垂直距离, CMT 下降率 = $(\text{CMT}_{\text{治疗前}} - \text{CMT}_{\text{治疗后}}) / (\text{CMT}_{\text{治疗前}} - 250 \mu\text{m})$ [8]。根据 CMT 下降率将 DME 患者分为治疗敏感亚组 37 例 (CMT 下降率 $\geq 50\%$) 和治疗不敏感亚组 43 例 (CMT 下降率 $< 50\%$)。(2) MV 为黄斑中心凹直径 6 mm 范围内视网膜的总体积。(3) HF 为黄斑中心凹直径 1 mm 范围内的直径为 20 ~ 40 μm 的离散和边界良好的粒子, 其反射率与视网膜色素上皮波段相同或更高 [8]。(4) 黄斑中心凹直径 1 mm 范围内, 外层第一和第二强反射带保持完整, 标记为外界膜(+) 或椭圆体带(+), 若连续性中断, 则对应标记为外界膜(-) 或椭圆体带(-)。根据椭圆体带及外界膜连续性将 DME 患者分为连续亚组 31 例和中断亚组 49 例。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计数资料以频数或构成比(%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内比较采用配对样本 t 检验; 均符合正态分布的两样本间相关性应用 Pearson 分析, 不符合正态分布的样本间的相关性应用 Spearman 分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组房水内细胞因子水平比较 观察组房水内 IL-6、IL-8、TNF- α 、VEGF 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 1。

2.2 不同治疗敏感度 DME 患者房水内细胞因子水平及 SD-OCT 影像学指标比较 治疗不敏感亚组 DME 患者房水内 IL-6、IL-8、VEGF 水平及 HF 数量、外界膜连续性中断比例低于治疗敏感亚组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 见表 2。

2.3 不同外界膜/椭圆体带连续性 DME 患者房水内细胞因子水平及 SD-OCT 影像学指标比较 中断亚组 DME 患者房水内 VEGF 水平及 CMT 厚度高于连续亚组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 不同 VEGF 水平 DME 患者治疗前后 CMT 比较 VEGF 正常亚组抗 VEGF 治疗后 CMT 为 $(410.38 \pm 55.67) \mu\text{m}$, 与治疗前的 $(433.46 \pm 61.11) \mu\text{m}$ 比较, 差异无统计学意义 ($t/P = 1.976/0.072$); VEGF 升高亚组 DME 患者抗 VEGF 治疗后 CMT 为 $(373.87 \pm 74.74) \mu\text{m}$, 低于治疗前的 $(440.24 \pm 75.32) \mu\text{m}$ ($t/P = 8.999 / < 0.001$)。

表 2 不同治疗敏感度 DME 患者房水内细胞因子水平及 SD-OCT 影像学指标比较

Tab. 2 Comparison of cytokine levels and SD-OCT imaging indicators in aqueous humor of DME patients with different treatment sensitivities

项 目	治疗敏感亚组 (<i>n</i> = 37)	治疗不敏感亚组 (<i>n</i> = 43)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
IL-6($\bar{x} \pm s$, ng/L)	71.00 $\pm$ 15.29	58.03 $\pm$ 15.42	3.767	<0.001
IL-8($\bar{x} \pm s$, ng/L)	49.79 $\pm$ 10.21	43.51 $\pm$ 9.39	2.867	0.005
TNF- α ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	4.86 $\pm$ 0.49	4.81 $\pm$ 0.56	0.410	0.683
VEGF($\bar{x} \pm s$, ng/L)	240.21 $\pm$ 83.60	200.34 $\pm$ 78.81	2.193	0.031
CMT($\bar{x} \pm s$, μm)	446.89 $\pm$ 65.21	432.47 $\pm$ 79.06	0.881	0.381
MV($\bar{x} \pm s$, mm^3)	12.13 $\pm$ 2.04	11.83 $\pm$ 2.19	0.619	0.538
HF($\bar{x} \pm s$, 个)	14.05 $\pm$ 5.49	9.93 $\pm$ 5.48	3.353	0.001
外界膜(-) 例(%)	23(62.16)	14(32.56)	7.011	0.008
椭圆体带(-) 例(%)	18(48.65)	14(32.56)	2.145	0.143

表 3 不同外界膜/椭圆体带连续性 DME 患者房水内细胞因子水平及 SD-OCT 影像学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of cytokine levels and SD-OCT imaging indicators in aqueous humor of DME patients with different continuous outer membrane/ellipsoid bands

项 目	连续亚组 (<i>n</i> = 31)	中断亚组 (<i>n</i> = 49)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
IL-6(ng/L)	60.02 $\pm$ 14.54	66.56 $\pm$ 17.44	1.813	0.074
IL-8(ng/L)	44.36 $\pm$ 9.23	47.72 $\pm$ 10.67	1.444	0.153
TNF- α (ng/L)	4.71 $\pm$ 0.56	4.91 $\pm$ 0.49	1.719	0.090
VEGF(ng/L)	188.14 $\pm$ 80.65	238.17 $\pm$ 79.24	2.732	0.008
CMT(μm)	417.19 $\pm$ 72.32	453.02 $\pm$ 70.48	2.193	0.031
MV(mm^3)	11.48 $\pm$ 1.97	12.28 $\pm$ 2.16	1.670	0.099
HF(个)	10.35 $\pm$ 5.43	12.78 $\pm$ 5.93	1.836	0.070

2.5 DME 患者房水内细胞因子水平与 SD-OCT 影像学指标的相关性 DME 患者 HF 数量与房水内 VEGF 水平呈低度正相关, 与房水内 IL-6、IL-8 水平呈中度正相关 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 DME 患者房水内细胞因子水平与 SD-OCT 影像学指标的相关性

Tab. 4 Correlation between cytokine levels in aqueous humor and SD-OCT imaging indicators in DME patients

项 目	CMT(μm)		MV(mm^3)		HF(<i>n</i>)	
	<i>r_s</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r_s</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r_s</i> 值	<i>P</i> 值
IL-6	0.172	0.128	0.125	0.267	0.536	0.023
IL-8	0.150	0.186	0.116	0.305	0.788	<0.001
TNF- α	0.007	0.953	0.137	0.227	0.003	0.978
VEGF	0.161	0.154	0.173	0.124	0.301	0.007

表 1 对照组与观察组房水内细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

Tab. 1 Comparison of cytokine levels in aqueous humor between control group and observation group

组别	例数	IL-6	IL-8	TNF- α	VEGF
对照组	50	22.27 $\pm$ 8.58	15.15 $\pm$ 2.91	4.18 $\pm$ 0.44	58.62 $\pm$ 12.92
观察组	80	64.03 $\pm$ 16.60	46.41 $\pm$ 10.21	4.83 $\pm$ 0.52	218.78 $\pm$ 82.99
t 值		18.836	25.756	7.321	16.937
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

随着经济发展, DME 患病人数也在逐渐上升, 因 DME 引发视力受损的情况俨然成为危害社会的一大公共卫生问题。当下, 针对 DME 治疗仍以抗 VEGF 为首选, 但少部分患者对抗 VEGF 治疗不敏感, 视力仍无法得到改善^[10-11]。本研究探讨了 DME 患者房水内细胞因子与 SD-OCT 影像学特征的相关性, 旨在了解影响抗 VEGF 治疗疗效的因素, 从而更好地指导临床治疗。

长期血糖升高会通过诱导晚期糖基化终末产物的过度生成、激活蛋白激酶 C、干扰多元醇途径和过度激活氨基己糖途径等, 引起炎症反应、氧化应激和血管生成缺陷^[12-13], 促进炎症因子和生长因子的产生, 导致多种细胞因子紊乱, 最终破坏血—视网膜屏障, 发生血管渗漏。IL-6 是一种多效性炎症因子, 能够诱导分化淋巴细胞, 参与体内多种炎症反应, 还能够促进血管新生, 诱导肌动蛋白丝的重排, 产生细胞间缝隙连接, 增加血管内皮细胞的通透性^[14]。IL-8 是一种促炎细胞因子, 参与诱导活化中性粒细胞及 T 细胞^[15], 会下调内皮细胞间多种紧密连接蛋白的表达, 增加血管通透性。VEGF 可直接促进血管内皮细胞增殖, 诱导肌动蛋白丝排列的改变, 促进细胞连接蛋白的磷酸化, 增加血管通透性, 同时, VEGF 也可诱导促炎因子的产生, 还可诱导内皮细胞的生长和迁移, 损害血—视网膜屏障, 在 DME 的发生中起关键作用。本研究观察到 VEGF、IL-6、IL-8 与 CMT 治疗敏感性相关, 与以往研究结果一致^[11, 16-18]。但 Yan 等^[19]研究结果显示, 房水中 IL-6、IL-8、VEGF 水平与 CMT 和 MV 无显著相关性。这可能是由样本之间的差异导致, 未来还需更大样本试验的验证。

目前认为 HF 的存在提示视网膜活动性炎症反应, 其形成与小胶质细胞的活化和积聚有关, 由于小胶质细胞可以释放细胞因子 CD14 参与炎症反应, 而 DME 患眼房水中的 CD14 水平与 OCT 上 HF 的数量之间具有高度相关性, 证明 HF 的形成与小胶质细胞有关^[20]。强烈的炎症反应往往伴随着血管通透性的持续变化, 因此 HF 数量的增加可能反映了 VEGF 的持

续高水平。Liu 等^[21]研究认为基线 HF 数量增多是血—视网膜屏障破坏造成的, 可以反映疾病活动。在基线时, 更多的 HF 表明 DME 更活跃, 从而将导致更差的最终视力, 本研究也发现 HF 数量与 VEGF 水平呈低度相关, 与 IL-6、IL-8 水平呈中度相关。研究发现, 经抗 VEGF 治疗后 DME 患者 HF 数量显著降低, 且 MV 明显下降, HF 数量与 CMT 和 MV 显著相关。提示 HF 可以作为视网膜炎性的标志物, 也可预测抗 VEGF 的治疗效果, 可作为注药后 CMT 预测的影像学指标^[19, 22-24]。

外界膜和椭圆体带通过有效降低有害大分子进入细胞, 来维护光感受器的正常运转和工作, 严重的视网膜缺血会损害外界膜和椭圆体带。视网膜的缺血会导致 VEGF 升高, 血管通透性增强, CMT 增加, 而这些因子的升高会进一步加重视网膜的缺血。本研究结果与以往的研究一致^[25-27], 外界膜和椭圆体带的破坏与房水内 VEGF 水平和 CMT 有关。外界膜的连续性也可作为注药后 CMT 预测的影像学指标。

本组中有 16.25% (13/80) 的 DME 患者 VEGF 水平正常, 因此除了 VEGF 可能有其他细胞因子参与黄斑水肿病变的发生, 基线 VEGF 水平不高或许是此类患者经治疗后效果不敏感的主要原因, 这在以往研究中也得到了证实^[2, 17]。对此类患者, 临床可以考虑应用激素类药物治疗。

综上所述, DME 患者 SD-OCT 出现改变时患者眼内细胞因子可能也会对应出现改变。HF 与外界膜的连续性, 可以被视为评价抗 VEGF 治疗效果的观察指标。一些患者经抗 VEGF 治疗不敏感, 可以考虑应用激素类药物治疗。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李欢、王伟: 设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写; 王运昌、董萍: 实施研究过程, 资料搜集整理, 论文修改

参考文献

- [1] Francesco B, Maurizio PB, Paolo L, et al. Diabetic macular edema [J]. Dev Ophthalmol, 2017, 58: 102-138. DOI: 10.1159/000455277.
- [2] Ceravolo I, Oliverio WG, Alibrandi A, et al. The application of struc-

- tural retinal biomarkers to evaluate the effect of intravitreal ranibizumab and dexamethasone intravitreal implant on treatment of diabetic macular edema [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(6): 413. DOI: 10.3390/diagnostics10060413.
- [6] Felfeli T, Juncal RV, Hillier JR, et al. Aqueous humor cytokines and long-term response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema [J]. *Am J Ophthalmol*, 2019, 206: 176-183. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.04.002.
- [7] Figueras-Roca M, Molins B, Sala-Puigdollers A, et al. Peripheral blood metabolic and inflammatory factors as biomarkers to ocular findings in diabetic macular edema [J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0173865. DOI: 10.1371/journal.pone.0173865.
- [8] Yoo-Ri C, Ho YK, Jung SH, et al. Role of inflammation in classification of diabetic macular edema by optical coherence tomography [J]. *Journal of Diabetes Research*, 2019, 2019: 8164250. DOI: 10.1155/2019/8164250.
- [9] Ursula S, Jose G, Francesco B, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) [J]. *Ophthalmologica*, 2017, 237(4): 185-222. DOI: 10.1159/000458539.
- [10] 《中国老年型糖尿病防治临床指南》编写组. 中国老年 2 型糖尿病防治临床指南(2022 年版) [J]. *中国糖尿病杂志*, 2022, 30(1): 2-51. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2022.01.002.
- [11] Jianbo M, Shian Z, Zicheng Z, et al. Prediction of anti-VEGF efficacy in diabetic macular oedema using intraocular cytokines and macular optical coherence tomography [J]. *Acta Ophthalmologica*, 2021, 100(4): e891-e898. DOI: 10.1111/aos.15008.
- [12] Lee H, Jang H, Choi AY, et al. Association between soluble CD14 in the aqueous humor and hyperreflective foci on optical coherence tomography in patients with diabetic macular edema [J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2018, 59(2): 715-721. DOI: 10.1167/iov.17-23042.
- [13] Dominika P, Eva O, Gerhard Z, et al. Aqueous humour cytokine changes during a loading phase of intravitreal ranibizumab or dexamethasone implant in diabetic macular oedema [J]. *Acta Ophthalmologica*, 2020, 98(4): e407-e415. DOI: 10.1111/aos.14297.
- [14] Masahiko S, Kanako Y, Ryosuke M, et al. Aqueous cytokine and growth factor levels indicate response to ranibizumab for diabetic macular oedema [J]. *The British Journal of Ophthalmology*, 2017, 101(11): 1518-1523. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-309953.
- [15] Chauhan MZ, Rather PA, Samarah SM, et al. Current and novel therapeutic approaches for treatment of diabetic macular edema [J]. *Cells*, 2022, 11(12): 1950. DOI: 10.3390/cells11121950.
- [16] Bunch KL, Abdelrahman AA, Caldwell RB, et al. Novel Therapeutics for Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema: A Pathophysiologic Perspective [J]. *Frontiers in Physiology*, 2022, 13: 831616. DOI: 10.3389/fphys.2022.831616.
- [17] Valle M, Dworshak J, Sharma A, et al. Inhibition of interleukin-6 trans-signaling prevents inflammation and endothelial barrier disruption in retinal endothelial cells [J]. *Experimental Eye Research*, 2018, 178: 27-36. DOI: 10.1016/j.exer.2018.09.009.
- [18] Minaker SA, Mason RH, Lahaie Luna G, et al. Changes in aqueous and vitreous inflammatory cytokine levels in diabetic macular oedema: A systematic review and meta-analysis [J]. *Acta Ophthalmologica*, 2021, 100(1): e53-e70. DOI: 10.1111/aos.14891.
- [19] Jianbo M, Shian Z, Zicheng Z, et al. Prediction of anti-VEGF efficacy in diabetic macular oedema using intraocular cytokines and macular optical coherence tomography [J]. *Acta Ophthalmologica*, 2021, 100(4): e891-e898. DOI: 10.1111/aos.15008.
- [20] Udaondo P, Hernández C, Briñasó-Llort L, et al. Usefulness of liquid biopsy biomarkers from aqueous humor in predicting anti-VEGF response in diabetic macular edema: Results of a Pilot Study [J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2019, 8(11): 1841. DOI: 10.3390/jcm8111841.
- [21] Hillier JR, Ojaimi E, Wong TD, et al. Aqueous humor cytokine levels and anatomic response to intravitreal ranibizumab in diabetic macular edema [J]. *JAMA Ophthalmology*, 2018, 136(4): 382-388. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2018.0179.
- [22] Yan C, Bin Z, Haidong L, et al. Association between aqueous humor cytokines and structural characteristics based on optical coherence tomography in patients with diabetic macular edema [J]. *Journal of Ophthalmology*, 2023, 2023: 3987281. DOI: 10.1155/2023/3987281.
- [23] 蒋婧文. 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.
- [24] Liu S, Wang D, Chen F, et al. Hyperreflective foci in OCT image as a biomarker of poor prognosis in diabetic macular edema patients treating with Conbercept in China [J]. *BMC Ophthalmology*, 2019, 19(1): 1-6. DOI: 10.1186/s12886-019-1168-0.
- [25] Vivian S, Lebriz A, Freekje AV, et al. Hyperreflective foci on optical coherence tomography associate with treatment outcome for anti-VEGF in patients with diabetic macular edema [J]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0206482. DOI: 10.1371/journal.pone.0206482.
- [26] 莫宾, 周海英, 焦璇, 等. 糖尿病黄斑水肿 OCT 中高反射灶与视力预后的关系 [J]. *眼科*, 2017, 26(3): 174-178. DOI: 10.13281/j.cnki.issn.1004-4469.2017.03.007.
- [27] Tatsuya Y, Tomoaki M, Kiyoshi S, et al. Hyperreflective foci in the outer retinal layers as a predictor of the functional efficacy of ranibizumab for diabetic macular edema [J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 873. DOI: 10.1038/s41598-020-57646-y.
- [28] Young-Gun P, Donghyun J, Jin-Woo K. Aqueous humor cytokine levels in diabetic macular edema patients with cotton-wool spots [J]. *Journal of Diabetes Research*, 2019, 2019: 8137417. DOI: 10.1155/2019/8137417.
- [29] 郭宓, 边红霞, 边梦婷, 等. 康柏西普治疗不同 OCT 分型糖尿病性黄斑水肿对视网膜椭圆体带影响 [J]. *临床眼科杂志*, 2023, 31(2): 121-125. DOI: 10.3969/j.issn.1006-8422.2023.02.006.
- [30] 张怡, 姚静, 权彦龙, 等. 基于光学相干断层扫描的不同类型糖尿病性黄斑水肿对康柏西普的治疗反应 [J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41(10): 1501-1508. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2021.10.08.

(收稿日期: 2024-10-27)