

糖尿病性黄斑水肿治疗进展

梁金来

广东省怀集县人民医院

DOI:10.32629/ffcr.v3i10.21258

[摘要] 目的：综述糖尿病黄斑水肿（DME）治疗领域的最新进展，为临床实践提供循证参考。方法：检索 PubMed、Embase、Cochrane Library 及中国知网、万方数据库 2020-2025 年发表的 DME 相关文献，对抗血管内皮生长因子（VEGF）药物、皮质类固醇、激光治疗、玻璃体手术及新兴疗法的研究进展进行系统综述。结果：玻璃体腔注射抗 VEGF 药物仍是累及中心凹 DME 的一线治疗，法瑞西单抗等双特异性抗体及高剂量阿柏西普等长效制剂显著延长了给药间隔。皮质类固醇植入物在抗 VEGF 应答不佳或人工晶体眼患者中具有重要价值。阈下微脉冲激光为特定亚组患者提供了低损伤治疗选择，玻璃体切除术仍是难治性 DME 合并玻璃体黄斑牵拉的重要外科干预手段。基因治疗、口服药物及局部滴眼液等新兴策略代表了以一次性治疗替代终身反复注射的未来方向。结论：DME 治疗正从标准化方案向个体化精准治疗转变，临床医生应根据患者具体情况制定最优治疗策略。

[关键词] 糖尿病视网膜病变；黄斑水肿；血管内皮生长因子 A；糖皮质激素类；激光凝固术；基因治疗

中图分类号：R774.5 **文献标识码：**A

Research Advances in the Treatment of Diabetic Macular Edema

Jinlai Liang

Huaiji County People's Hospital, Guangdong Province

Abstract: Objective: To summarize the latest research progress in the treatment of diabetic macular edema (DME), and provide evidence-based basis for clinical individualized management. Methods: Relevant domestic and foreign literatures published from 2020 to 2025 were retrieved from PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI and Wanfang databases. The therapeutic effects and clinical positioning of anti-VEGF agents, intravitreal corticosteroid implants, laser therapy and vitreoretinal surgery were systematically reviewed, and the prospect of emerging therapies was analyzed. Results: Intravitreal anti-VEGF injection is still the first-line regimen for D involving the macular fovea. Long-acting preparations such as high-dose aflibercept and bispecific antibody faricimab can significantly prolong the injection interval. Corticosteroid implants are suitable for patients with poor response to anti-VEGF or pseudophakic eyes. Subthreshold micropulse laser and pars plana vitrectomy are effective supplementary schemes for specific subgroups. Gene therapy and oral new drugs are expected to realize one-time radical intervention instead of repeated intravitreal injection. Conclusion The treatment mode of DME is transforming from unified standardized scheme to individualized precise therapy, and clinicians should formulate targeted treatment plans according to patients' actual conditions.

Keywords: diabetic retinopathy; diabetic macular edema; anti-VEGF drugs; corticosteroid implants; laser photocoagulation; gene therapy

引言

糖尿病黄斑水肿（diabetic macular edema, DME）是糖尿病视网膜病变（diabetic retinopathy, DR）最常见的视力威胁性并发症，可发生于 DR 的任何阶段。据国际糖尿病联盟 2021 年发布的第 10 版糖尿病地图数据，全球糖尿病患者已达 5.37 亿，预计 2045 年将超过 7.83 亿。流行病学研究显示，约 27%~35% 的糖尿病患者将发展为 DR，其中约 5%~10% 的

DR 患者会合并 DME，DME 已成为工作年龄人群视力损害的首要原因^[1]。

DME 的发病机制极为复杂，涉及慢性高血糖诱导的血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）过度表达、血-视网膜屏障破坏、炎症因子级联反应、氧化应激及血管通透性增加等多条通路^[2]。正是这种多因素的病理生理基础，决定了 DME 治疗需要多维度的干预策略。近年

来，随着对疾病机制认识的深化，DME 的治疗理念正在经历根本性的范式转变——从追求短期积液消退向实现长期功能保护、从标准化方案向个体化精准治疗迈进。现就 DME 治疗领域的最新进展综述如下。

1 抗 VEGF 治疗

1.1 传统抗 VEGF 药物的循证地位

玻璃体内注射抗 VEGF 药物目前仍是累及中心凹 DME 的一线治疗方案。2025 年美国眼科学会发布的《糖尿病视网膜病变临床实践优选模式》再次确认抗 VEGF 注射作为累及中心凹 DME 的一线治疗（A 级推荐）^[3]。雷珠单抗、阿柏西普和贝伐珠单抗是最早确立循证地位的三大药物。Protocol I、Protocol T 等里程碑式临床试验证实，这三种药物均可显著改善 DME 患者的视力和解剖学结局^[4-5]。

1.2 新型长效抗 VEGF 药物

1.2.1 高剂量阿柏西普（8 mg）高剂量阿柏西普是近年来 DME 治疗领域的重要进展。PHOTON 试验是一项随机、双盲、活性对照的 2/3 期临床试验，其 96 周结果显示，阿柏西普 8 mg 在延长给药间隔下维持了与阿柏西普 2 mg 每 8 周给药相当的视力和解剖学改善，且安全性相似，注射次数显著减少^[7]。美国 IRIS 注册研究的真实世界数据同样证实，阿柏西普 8 mg 在初治 DME 患者中实现了视力改善和更长的给药间隔^[8]。2024 年，高剂量阿柏西普在中国获批用于 DME 治疗，为中国患者提供了新的治疗选择。

1.2.2 布西珠单抗布西珠单抗是靶向 VEGF-A 的单链抗体片段，因其分子量小、摩尔浓度高而具有潜在的延长给药间隔优势。KINGFISHER 研究的事后分析显示，无论患者既往是否接受过抗 VEGF 治疗，布西珠单抗 6 mg 均显示出与阿柏西普 2 mg 相当的有效性^[9]。真实世界研究中，布西珠单抗用于持续性 DME 患者可使中央视网膜厚度显著减少，且平均再注射间隔更长^[10]。然而，布西珠单抗的安全性需特别关注：日本一项真实世界研究中，56 眼中 4 眼（7.1%）发生眼内炎症，经及时激素治疗后均得到良好控制。这些数据提示，布西珠单抗尽管疗效显著且给药间隔较长，临床应用时需加强炎症监测。2024 年，布西珠单抗获得国家药品监督管理局批准用于 DME 适应症。

1.3 双特异性抗体：法瑞西单抗的突破

法瑞西单抗（faricimab）是全球首个同时抑制血管生成素-2（angiopoietin-2，Ang-2）和 VEGF-A 的双特异性抗体，代表了 DME 治疗领域最具里程碑意义的进展。通过双重靶向机制，法瑞西单抗增强了血管稳定性、减少了渗漏，并实现了延长的治疗间隔。YOSEMITE 和 RHINE 两项 III 期临床试验的两年结果显示，法瑞西单抗采用治疗-延长方案，可实现每 16 周给药一次，且疗效不劣于阿柏西普每 8 周给药。

在解剖学疗效方面，法瑞西单抗展现出超越传统抗 VEGF 单药的优势：与阿柏西普相比，法瑞西单抗在高反射灶消退和黄斑渗漏消退方面均表现更优。真实世界研究进一步验证了法瑞西单抗的临床价值：基于美国临床实践的研究显示，法瑞西单抗在既往治疗患者中维持了视力，在初治患者中改善了视力，两组均获得了显著的解剖学改善。英国 FARWIDE-DMO 研究同样评估了法瑞西单抗在 DME 患者中的真实世界治疗模式和视力结局。2023 年，法瑞西单抗在中国获批 DME 适应症，为中国患者带来了新的治疗选择。

1.4 抗 VEGF 治疗的现实挑战

尽管抗 VEGF 治疗取得了显著进展，临床实践中仍面临诸多挑战。真实世界研究显示，约 30%~40% 的患者对传统抗 VEGF 单药应答不佳，这部分患者需要其他治疗方案的干预。系统评价显示，抗 VEGF 药物在抑制新生血管方面效果显著，但并非强效抗炎药物，这可能是部分患者疗效欠佳的重要原因。此外，真实世界中患者依从性不足、注射频率低于试验方案等问题也影响治疗效果。因此，临床医生需要识别治疗应答不佳的患者，及时调整治疗策略。

表 1 目前获批用于 DME 治疗的主要抗 VEGF 药物比较

药物	靶点	分子类型	推荐给药间隔	中国获批时间
雷珠单抗	VEGF-A	单克隆抗体片段	每月	2012 年
阿柏西普 2 mg	VEGF-A/B/PlGF	融合蛋白	每 8 周	2018 年
阿柏西普 8 mg	VEGF-A/B/PlGF	融合蛋白	每 12-16 周	2024 年
康柏西普	VEGF-A/B/PlGF	融合蛋白	每月	2019 年
布西珠单抗	VEGF-A	单链抗体片段	每 6-8 周	2024 年
法瑞西单抗	Ang-2/VEGF-A	双特异性抗体	每 8-16 周	2023 年

2 皮质类固醇治疗

2.1 地塞米松玻璃体腔植入物

对于抗 VEGF 反应不佳或治疗负担过重的 DME 患者，皮质类固醇植入物是重要的二线选择。地塞米松玻璃体腔植入物（dexamethasone intravitreal implant，DEX 植入物）通过持续释放强效皮质类固醇，同时作用于 VEGF 非依赖的炎症通路，在难治性 DME 中显示出独特优势。TREAT-DME 研究评估了 DEX 植入物在初治和难治性 DME 患者中的 12 个月疗效与安全性，证实其延长的持久性和可接受的安全性使其成为不同 DME 人群的实用且有价值的治疗选择。

2.2 氟轻松植入物的定位

氟轻松玻璃体腔植入物（fluocinolone acetonide intravitreal implant, FAc 植入物）因作用持续时间更长（可达36个月），被定位为DME的三线治疗选择。一项前瞻性研究显示，对于既往对DEX植入物有反应的假性晶体眼慢性DME患者，在DEX植入物注射后1个月序贯注射FAc植入物可获得解剖学改善和延迟的视力获益。然而，系统综述与Meta分析指出，FAc植入物在DEX预处理患者中虽然带来解剖学改善，但可能伴随有限的视力增益，且眼压变化不显著。这提示FAc植入物更适合以维持解剖学稳定为主要目标的长期管理策略。由于FAc植入物相关眼压升高的风险较高，建议主要用于人工晶体眼患者。

2.3 抗VEGF联合皮质类固醇治疗

鉴于DME发病机制涉及VEGF和炎症多条通路，抗VEGF联合皮质类固醇治疗成为近年来的研究热点。中国学者开展的多项研究显示，康柏西普联合DEX植入物治疗难治性DME可获得更好的解剖学和功能结局。联合治疗策略可能特别适用于以下人群：（1）抗VEGF单药治疗应答不佳者；（2）存在明显炎症反应者（如高反射灶较多）；（3）需要延长治疗间隔者。然而，联合治疗的眼压升高风险增加，需要更密切的随访监测。

3 激光治疗与玻璃体手术

3.1 传统激光与微脉冲激光

尽管抗VEGF已成为DME的一线治疗，激光光凝在特定亚组患者中仍占据重要地位。对于中央视网膜厚度<400 μm且不累及中心凹的DME患者，黄斑激光被认为是高度成本效益的选择。英国NICE指南重申了激光治疗在增殖性糖尿病视网膜病变和DME中的关键作用。

3.2 玻璃体切除术

对于存在玻璃体黄斑牵拉或药物治疗无效的难治性DME，经睫状体平坦部玻璃体切除术（pars plana vitrectomy, PPV）联合内界膜（internal limiting membrane, ILM）剥除是重要的外科干预手段。日本一项多中心研究评估了PPV联合或不联合白内障手术治疗DME的1年疗效，结果显示PPV对DME在解剖和功能上均有效，合并白内障手术对于合并白内障的DME患者更有益。

4 总结与展望

过去十年间，DME治疗领域取得了令人瞩目的进展。抗VEGF治疗从标准化方案向个体化策略演进，法瑞西单抗等双特异性抗体和高剂量阿柏西普等长效制剂显著延长了给药间隔、减轻了治疗负担。多靶点治疗策略的发展有望进一步提高疗效、克服耐药。皮质类固醇植入物在特定患者群体中确立了不可替代的地位，激光和手术技术的优化为特定

亚组提供了更多选择。基因治疗等新兴疗法代表了从终身治疗向一次性治疗的范式转变。

DME的管理正从“以疾病为中心”的标准化治疗向“以患者为中心”的精准医疗迈进。临床医生应紧跟领域进展，根据循证证据和患者具体情况，制定最优的个体化治疗方案，以最大程度地保护患者的视功能、改善生活质量。

[参考文献]

[1]Teo ZL, Tham YC, Yu M, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: systematic review and meta-analysis[J]. Ophthalmology, 2021, 128(11): 1580–1591.

[2]Stewart MW. Treatment of diabetic retinopathy: recent advances and unresolved challenges[J]. World J Diabetes, 2016, 7(16): 333–341.

[3]American Academy of Ophthalmology. Preferred Practice Pattern for Diabetic Retinopathy[S]. Ophthalmology, 2025, 132(2): P1–P56.

[4]Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema[J]. Ophthalmology, 2010, 117(6): 1064–1077.

[5]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.

[6]Sun JK, Glassman AR, Beaulieu WT, et al. Rationale and application of the protocol S anti-vascular endothelial growth factor algorithm for proliferative diabetic retinopathy[J]. Ophthalmology, 2019, 126(1): 87–95.

[7]Do DV, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept 8 mg for diabetic macular edema: ninety-six-week results from the randomized phase 2/3 PHOTON trial[J]. Ophthalmology, 2025, 132(11): 1254–1263.

[8]Brown DM, Korobelnik JF, Do DV, et al. Plain language summary of publication of the 48-week results from the PHOTON study: intravitreal aflibercept 8 mg for diabetic macular edema[J]. Ther Adv Ophthalmol, 2025, 17: 25158414251356388.

作者简介：

梁金来（1983.09—），男，汉族，广东人，本科，主治医师，研究方向为糖尿病视网膜病变。