

抗 VEGF 药物治疗糖尿病性黄斑水肿的系统评价再评价^Δ

关婧楠^{1*}, 宗庸央措², 令娟^{1,3}, 沈鲜艳¹, 李孟翰¹, 陈绪帆¹, 梁永林^{4#}, 张定华¹(1. 甘肃中医药大学中医临床学院, 兰州 730930; 2. 甘肃中医药大学中西医结合学院, 兰州 730930; 3. 甘肃省人民医院感染管理科, 兰州 730000; 4. 甘肃中医药大学基础医学院, 兰州 730930)

中图分类号 R988.1; R774.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)08-0996-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.08.19



摘要 目的 针对抗血管内皮生长因子(VEGF)药物治疗糖尿病性黄斑水肿(DME)的系统评价/Meta分析进行再评价,以期为该药的临床应用提供循证支持。**方法** 检索中国知网、万方数据、维普网、中国生物医学文献服务系统、PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library,收集抗VEGF药物治疗DME的系统评价/Meta分析,检索时间为建库至2024年3月。通过PRISMA2020声明、AMSTAR2量表和GRADE工具分别进行报告质量、方法学质量和证据质量评价,同时对系统评价/Meta分析的定量结果进行综合质量分析。**结果** 共纳入22篇文献。PRISMA2020声明评价结果显示,13项研究的信息相对完整(≥ 21 分),9项研究存在一定信息缺陷($18 \sim < 21$ 分);AMSTAR2量表评价结果显示,21项研究的方法学质量均为极低级,1项研究为低级;GRADE工具评价结果显示,89个结局指标中,28个(31.46%)为高级,34个(38.20%)为中级,24个(26.97%)为低级,3个(3.37%)为极低级。综合质量分析结果显示,与激光光凝术比较,抗VEGF药物治疗后患者的最佳矫正视力改变,治疗1、6个月及1、2年视网膜厚度改变,以及治疗1、3、6个月后的最佳矫正视力和视网膜厚度均显著改善($P < 0.05$);与安慰剂比较,抗VEGF药物治疗1年后患者的最佳矫正视力显著改善($P < 0.05$);与类固醇药物比较,抗VEGF药物治疗6个月后患者的视网膜厚度显著增加($P < 0.05$)。与类固醇药物比较,抗VEGF药物治疗后患者的眼部、白内障、眼压的不良事件发生率均显著降低($P < 0.05$);与激光光凝术比较,抗VEGF药物治疗后患者的眼部不良事件发生率显著降低,死亡不良事件发生率显著升高($P < 0.05$)。**结论** 抗VEGF药物治疗DME可能具有一定的疗效和安全性优势,但死亡不良事件的发生风险较高;纳入系统评价/Meta分析研究的证据质量大部分较高。

关键词 抗血管内皮生长因子药物;糖尿病性黄斑水肿;疗效;安全性;系统评价再评价

Overview of systematic evaluation of anti-VEGF drugs in the treatment of diabetic macular oedema

GUAN Jingnan¹, Zongyongyangcuo², LING Juan^{1,3}, SHEN Xianyan¹, LI Menghan¹, CHEN Xufan¹, LIANG Yonglin⁴, ZHANG Dinghua¹(1. College of Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730930, China; 2. College of Integrative Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730930, China; 3. Infection Management Section, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730000, China; 4. College of Basic Medical Sciences, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730930, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To re-evaluate the use of systematic evaluation/meta-analysis of anti-VEGF drugs in the treatment of diabetic macular oedema (DME), aiming to provide evidence-based support for the clinical application of this medication. **METHODS** A comprehensive search was conducted across a range of databases, including CNKI, Wanfang data, VIP, CBM, PubMed, Web of Science, Embase, and Cochrane Library. The objective was to identify systematic evaluation/meta-analysis of anti-VEGF drugs for DME, with search time from the inception of the databases to March 2024. The report quality, methodological quality, and evidence quality were assessed by using PRISMA2020 statement, AMSTAR2 scale and GRADE tool. A comprehensive analysis of systematic evaluation/meta-analysis results was also conducted. **RESULTS** A total of 22 articles were included. According to the PRISMA2020 statement evaluation, 13 studies provided relatively complete information (≥ 21 points), while 9 studies had information deficiencies ($18 \sim < 21$ points). The AMSTAR 2 scale evaluation revealed that 21 studies had very low methodological quality, and one study had low methodological quality. The GRADE tool evaluation showed that out of 89 outcome indicators, 28 (31.46%) were classified as high-quality evidence, 34 (38.20%) as moderate-quality evidence, 24 (26.97%) as low-quality evidence, and 3 (3.37%) as very low-quality evidence. The comprehensive quality analysis results demonstrated that, compared with laser photocoagulation, anti-VEGF drugs significantly enhanced the improvement in best-corrected visual acuity (BCVA), as well as significant change in retinal thickness at 1 and 6 months, and 1 and 2 years post-treatment, and also in BCVA and retinal thickness at 1, 3, and 6 months post-treatment ($P < 0.05$). Compared with placebo, patients treated with anti-VEGF drugs showed significant improvement in BCVA after 1 year of treatment ($P < 0.05$). However, when

^Δ 基金项目 国家自然科学基金项目(No.82460897);甘肃中医药大学研究生“创新创业基金”项目(No.甘中医大研发[2024]48号)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:中医药对内分泌疾病的防治。E-mail:2183601469@qq.com

通信作者 教授,博士。研究方向:中医藏象理论及其应用。E-mail:875532437@qq.com

compared with corticosteroid drugs, patients treated with anti-VEGF drugs exhibited a significant increase in retinal thickness after 6 months of treatment ($P<0.05$). Compared with corticosteroid drugs, the incidence of adverse events related to the eyes, cataract formation and intraocular pressure were significantly decreased in patients treated with anti-VEGF drugs ($P<0.05$). Compared with laser photocoagulation, the incidence of ocular adverse events was significantly decreased in patients treated with anti-VEGF drugs, while the incidence of fatal adverse events was significantly increased ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** Anti-VEGF therapy for DME may possess certain advantages in terms of efficacy and safety, but it is associated with a higher risk of fatal adverse events; the evidence included in systematic reviews/meta-analyses is of moderate to high quality.

KEYWORDS anti-vascular endothelial growth factor drugs; diabetic macular oedema; efficacy; safety; overview of systematic evaluation

糖尿病性视网膜疾病(diabetic retinopathy, DR)作为糖尿病最严重的微血管并发症之一,可发生在不同病程阶段。糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular oedema, DME)是DR视力受损最常见的表现,全球患病率约4%,预计截至2045年,DME患者将占DR总患病人数的17.8%^[1]。目前,临床常用治疗DME的手段包括控制血糖水平、抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)治疗、类固醇药物、玻璃体切割术等,已取得了较为满意的疗效^[2]。DME以因血管渗漏的液体积聚而增厚的视网膜黄斑为特征,有研究表明,这与VEGF的眼内水平上调有关^[3]。最新证据表明,抗VEGF药物(如贝伐单抗、阿柏西普、雷珠单抗等)作为治疗主要手段,可降低DR恶化的风险,减少DME的发生^[4-5]。

系统评价再评价是目前医学证据体系中最高水平的证据合成方法之一,可针对某一医学研究主题的系统评价(systematic reviews, SR)和Meta分析进行系统、全面的评估^[6]。目前,有临床试验和SR/Meta分析研究了抗VEGF药物治疗DME的有效性和安全性,但证据质量参差不齐,所得结论对临床实践的指导意义有限。为此,本研究对已经发表的抗VEGF药物治疗DME的SR/Meta分析进行再评价,旨在为临床用药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型

本研究纳入的文献均为SR/Meta分析,原始文献为随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),语种为中文或英文。

1.1.2 研究对象

本研究纳入的患者均明确诊断为DME;患者性别、年龄、种族、病程等均不限。

1.1.3 干预措施

试验组患者给予抗VEGF药物(包括阿柏西普、康柏西普、贝伐单抗、雷珠单抗等);对照组患者给予激光光凝术、安慰剂、类固醇药物。

1.1.4 结局指标

本研究的结局指标包括:(1)最佳矫正视力改变;(2)最佳矫正视力;(3)视网膜厚度改变;(4)视网膜厚度;(5)不良反应发生率。

1.2 排除标准

本研究的排除标准为:(1)重复发表的文献;(2)综述、无全文的摘要、报道等;(3)基于SR/Meta分析的质量评价研究或综述;(4)网状Meta分析。

1.3 文献检索

检索中国知网、万方数据、维普网、中国生物医学文献服务系统、PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library。中文检索词为“anti-VEGF 药物”“雷珠单抗”“贝伐单抗”“阿柏西普”“康柏西普”“糖尿病视网膜病变”“系统评价”“Meta 分析”;英文检索词为“anti VEGF”“vascular endothelial growth factor”“bevacizumab”“ranibizumab”“aflibercept”“conbercept”“KH902 fusion protein”“pegaptanib”“diabetic retinopathy”“systematic review”“meta analysis”。检索时限为建库起2024年3月。同时手工检索及追溯参考文献以补充相关文献。

1.4 文献筛选与资料提取

由两位研究者独立筛选文献,如存在分歧,则由第三位研究者最终决定。提取资料包括:第一作者、发表年份、样本量、干预措施、结局指标等。

1.5 文献质量评价

采用PRISMA2020声明评价纳入SR/Meta分析的报告质量,该声明共包括7个一级条目、27个二级条目;各条目“完整报告”记1分,“部分报告”记0.5分,“未报告”记0分;总分为27分,21~27分为报告信息相对完整,15~<21分为报告信息存在一定缺陷,0~<15分为报告信息存在严重缺陷^[7]。

采用AMSTAR2量表评价纳入SR/Meta分析的方法学质量,该量表共包括16个条目,各条目“完全符合”为“Y”,“部分是”为“PY”,“否”为“N”。≤1个非关键条目不符合为高级;>1个非关键条目不符合为中级;1个关键条目伴或不伴非关键条目不符合为低级;>1个关键条目伴或不伴非关键条目不符合为极低级^[8]。

采用GRADE工具从局限性、不一致性、不精确性、间接性和发表偏倚5个方面对证据质量进行评价。“0”为不降级,“-1”为降1级,根据结果分为“高级”(不降级)、“中级”(降1级)、“低级”(降2级)和“极低级”(降3级)^[9]。

2 结果

2.1 文献筛选结果

初检共获得相关文献310篇,经阅读摘要、题目及全文后,最终纳入22篇文献^[10-31]。文献筛选流程见图1。

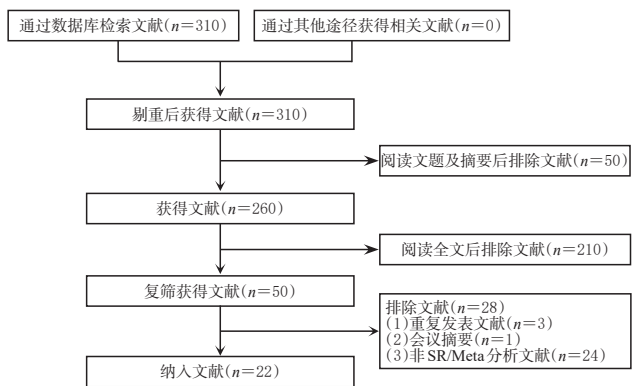


图1 文献筛选流程

2.2 纳入文献的基本特征

纳入的22篇文献均为英文文献^[10-31],发表时间为2011—2023年,基本特征见表1。

2.3 文献的报告质量评价结果

PRISMA2020声明评价结果显示,9篇SR/Meta分析评分为18~<21分^[21,23-24,26-31];13篇SR/Meta分析评分为≥21分^[10-20,22,25]。评分结果见表1(具体评价条目和结果可扫描本文首页二维码进入“增强出版”板块查看)。

2.4 文献的方法学质量评价结果

21篇SR/Meta分析的方法学质量均为极低级^[10-13,15-31],1篇SR/Meta分析的方法学质量为低级^[14]。评分结果见表1(具体评价条目和结果可扫描本文首页

二维码进入“增强出版”板块查看)。

2.5 文献的证据质量评价结果

共有89个结局指标,其中28个(31.46%)为高级,34个(38.20%)为中级,24个(26.97%)为低级,3个(3.37%)为极低级(具体评价条目和结果可扫描本文首页二维码进入“增强出版”板块查看)。

2.6 结局指标评价结果

2.6.1 最佳矫正视力改变

9项研究报道了最佳矫正视力改变^[10-13,16,21,24-25,28],共14项证据,含高级4个、中级8个、低级2个。结果显示,与激光光凝术比较,抗VEGF药物治疗后患者的最佳矫正视力改变显著改善($P<0.05$)^[21,25];与安慰剂比较,抗VEGF药物治疗1年后患者的最佳矫正视力改变显著改善($P<0.05$)^[28]。使用抗VEGF药物与激光光凝术治疗1^[10,24]、2年^[10,24,28]比较,与激光光凝术^[13,25]比较,以及与安慰剂^[12,24]、类固醇药物^[11,16]患者的最佳矫正视力改变比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.6.2 最佳矫正视力

7项研究报道了最佳矫正视力^[11,14,17-19,29,31],共17项证据,含高级6个、中级6个、低级5个。结果显示,与激光光凝术比较,抗VEGF药物治疗1个月^[14,29,31]、3个月^[14,29,31]、6个月^[14,29,31]后患者的最佳矫正视力显著改善($P<0.05$)。使用抗VEGF药物与类固醇药物治疗6个月后患者的最佳矫正视力比较,差异无统计学意义($P>0.05$)^[11,19]。治疗1、3、6个月后,使用抗VEGF药物与激光光凝术的患者最佳矫正视力比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)^[17-18];但与治疗1、6个月后比较,患者使用抗VEGF药物治疗3个月后的最佳矫正视力显著改善($P<0.05$)^[14,29,31]。

表1 纳入文献的基本特征

第一作者及发表年份	原始RCT数	患者例数		干预措施		偏倚风险评价工具	结局指标	PRISMA2020声明/分	AMSTAR2量表
		对照组	试验组	对照组	试验组				
Sydnor 2023 ^[10]	17	未提及	未提及	抗VEGF药物	激光光凝术	Jadad量表	①③	22	极低级
Patil 2023 ^[11]	36	876	920	抗VEGF药物	类固醇药物	Cochrane偏倚风险评估工具	①②④⑤	21	极低级
Chi 2023 ^[12]	40	890	862	抗VEGF药物	安慰剂/类固醇药物	Cochrane偏倚风险评估工具	①⑤	23	极低级
Chen 2023 ^[13]	12	1 096	904	抗VEGF药物	激光光凝术	Cochrane偏倚风险评估工具	①③	24	极低级
Sun 2022 ^[14]	46	6 453	6 201	抗VEGF药物	激光光凝术	Cochrane偏倚风险评估工具	②④⑤	21.5	低级
Abdel-Maboud 2021 ^[15]	17	645	598	抗VEGF药物	类固醇药物	Cochrane偏倚风险评估工具	④	26	极低级
Wei 2019 ^[16]	10	676	701	抗VEGF药物	类固醇药物	Jadad量表	①⑤	21.5	极低级
Cui 2019 ^[17]	29	1 826	1 914	抗VEGF药物	激光光凝术	Cochrane偏倚风险评估工具	②④	21.5	极低级
Xiao 2018 ^[18]	20	1 096	1 321	抗VEGF药物	激光光凝术	Cochrane偏倚风险评估工具	②④	23.5	极低级
He 2018 ^[19]	13	821	775	抗VEGF药物	类固醇药物	Cochrane偏倚风险评估工具	②④⑤	21.5	极低级
Avery 2016 ^[20]	2	243	257	抗VEGF药物	激光光凝术	Cochrane偏倚风险评估工具	⑤	21	极低级
Korobelnik 2015 ^[21]	4	603	455	抗VEGF药物	激光光凝术	Cochrane偏倚风险评估工具	①	18.5	极低级
Jin 2015 ^[22]	4	381	410	抗VEGF药物	类固醇药物	Cochrane偏倚风险评估工具、Jadad量表	④	21.5	极低级
Yanagida 2014 ^[23]	10	1 674	2 157	抗VEGF药物	激光光凝术	Cochrane偏倚风险评估工具	⑤	19	极低级
Liu 2014 ^[24]	24	1 498	1 209	抗VEGF药物	安慰剂/激光光凝术/类固醇药物	Cochrane偏倚风险评估工具	①③⑤	20.5	极低级
Chen 2014 ^[25]	24	2 436	2 300	抗VEGF药物	激光光凝术	Cochrane偏倚风险评估工具	①③⑤	21.5	极低级
Zhang 2013 ^[26]	10	398	432	抗VEGF药物	类固醇药物	Jadad量表	④	19	极低级
Abouammoh 2013 ^[27]	6	1 215	971	抗VEGF药物	激光光凝术	Jadad量表	⑤	17	极低级
Wang 2012 ^[28]	6	598	684	抗VEGF药物	安慰剂/激光光凝术	Cochrane偏倚风险评估工具	①④	18.5	极低级
Fortin 2013 ^[29]	14	634	484	抗VEGF药物	激光光凝术	Cochrane偏倚风险评估工具	②③⑤	20	极低级
Yilmaz 2011 ^[30]	7	301	252	抗VEGF药物	类固醇药物/激光光凝术	Jadad量表	④	18.5	极低级
Goyal 2011 ^[31]	9	526	355	抗VEGF药物	激光光凝术/类固醇药物	德尔菲量表	②④	17	极低级

①:最佳矫正视力改变;②:最佳矫正视力;③:视网膜厚度改变;④:视网膜厚度;⑤:不良反应发生率。

2.6.3 视网膜厚度改变

5项研究报道了视网膜厚度改变^[10,13,24-25,29],共13项证据,含高级4个、中级4个、低级5个。结果显示,与激光光凝术比较,抗VEGF药物治疗1个月^[24,29]、6个月^[24,29]、1年^[10,24]、2年^[10,24]以及治疗后^[13,25]患者的视网膜厚度均显著改善($P<0.05$),但二者治疗3个月后患者的视网膜厚度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)^[24,29]。

2.6.4 视网膜厚度

11项研究报道了视网膜厚度^[11,14-15,17-19,22,26,28,30-31],共29项证据,含高级3个、中级13个、低级11个、极低级2个。结果显示,与激光光凝术比较,抗VEGF药物治疗1个月^[14,30-31]、3个月^[14,28,30-31]、6个月^[14,31]后患者的视网膜厚度均显著减少($P<0.05$);与类固醇药物比较,抗VEGF药物治疗6个月后患者的视网膜厚度显著增加($P<0.05$)^[11,19,26]。使用抗VEGF药物与类固醇药物治疗1个月^[15,30]、3个月^[11,15,22,26,30]、6个月^[15,22,31]患者的视网膜厚度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗1、3、6个月,使用抗VEGF药物与激光光凝术患者的视网膜厚度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)^[17-18]。

2.6.5 不良反应发生率

11项研究报道了不良反应发生情况^[11-12,14,16,19-20,23-25,27,29],共16项证据,含高级11个、中级3个、低级1个、极低级1个。结果显示,与类固醇药物比较,抗VEGF药物治疗后患者的眼部不良事件^[12,24]、白内障不良事件^[11,16,19]、眼压不良事件^[11,16,19]发生率均显著降低($P<0.05$),而全身不良事件^[16]发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。与激光光凝术比较,抗VEGF药物治疗后患者的眼部不良事件发生率显著降低($P<0.05$)^[14,29],死亡不良事件发生率显著升高($P<0.05$)^[20,23],但心脑血管不良事件发生率差异无统计学意义($P>0.05$)^[23,25,27]。

3 讨论

DME的发病机制与血糖代谢障碍、血流动力学异常及缺氧等有关^[32]。研究表明,VEGF在DME新生血管生成及血管炎症病理变化方面具有重要作用,玻璃体内注射抗VEGF药物可直接截断这一病理机制^[33]。本研究结果显示,与激光光凝术、类固醇药物或安慰剂比较,抗VEGF药物在减少视网膜厚度、提高最佳矫正视力、降低不良反应等方面具有明显优势。

PRISMA2020声明结果提示,纳入文献报告信息存在一定的缺失,如检索策略、报告偏倚评价及利益冲突等方面。笔者建议,后续研究者应严格遵守PRISMA声明的撰写要求,报告方案注册情况,详细分析资金支持的来源及其相关程度。

AMSTAR2量表结果提示,纳入SR/Meta分析的方法学质量存在以下问题:(1)研究方法未预先确定;(2)文献检索不全面;(3)未提供排除文献清单及原因,导致本研究纳入的SR/Meta分析存在发表偏倚的风险;(4)偏倚风险评估工具使用不当,未采用合适的工具评估每个纳入研究的偏倚风险,且在异质性分析时仅验证了统计学的异质性,未对异质性产生的原因进行详细描述;(5)

偏倚风险评估缺失,本研究中的大部分SR/Meta分析未对研究结果的真实性进行分析。

GRADE证据质量结果提示,本研究纳入SR/Meta分析的证据质量存在一定缺陷,主要降级的因素包括(1)不精确性:纳入研究样本量小、置信区间较宽且重叠差;(2)随机与分配隐藏;(3)盲法及发表偏倚:漏斗图不对称,在抗VEGF药物治疗DME的临床试验中,需要增强数据随机化、盲法的实施、分配隐藏及精确性等,提高研究的样本量,以进一步优化临床试验的设计及实施细节,提升证据的质量和可靠性。

综上所述,抗VEGF药物治疗DME可能具有一定的疗效和安全性优势,但死亡不良事件的发生风险较高;纳入系统评价/Meta分析研究的证据质量大部分较高。本研究的局限性:(1)本研究只纳入了中文、英文文献,且手动检索部分灰色文献,可能导致部分文献缺失;(2)GRADE证据质量评分标准为作者主观评定,存在一定偏倚;(3)由于抗VEGF药物的剂型、剂量、间隔时间、注射频次存在差异,故本研究未评价不同抗VEGF药物间的疗效及安全性;(4)DME治疗的负担与临床实践存在较大差距,导致本研究结果对于指导临床用药具有一定局限性。

参考文献

- [1] ZENG Y H, MO G M, WANG X, et al. Investigating the relationship between blood metabolites and diabetic retinopathy using two-sample mendelian randomization and *in vivo* validation[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 22947.
- [2] WANG S Y, HUA R, ZHAO Y Q, et al. Laser treatment for diabetic retinopathy: history, mechanism, and novel technologies[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(18): 5439.
- [3] BARTH T, HELBIG H. Diabetisches makulaödem[J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2021, 238(9): 1029-1043.
- [4] BAHR T A, BAKRI S J. Update on the management of diabetic retinopathy: anti-VEGF agents for the prevention of complications and progression of nonproliferative and proliferative retinopathy[J]. *Life (Basel)*, 2023, 13(5): 1098.
- [5] OKADA M. Perfect use versus typical use: translating outcomes in the treatment of diabetic macular oedema[J]. *Eye (Lond)*, 2022, 36(1): 1-2.
- [6] GUREVITCH J, KORICHEVA J, NAKAGAWA S, et al. Meta-analysis and the science of research synthesis[J]. *Nature*, 2018, 555(7695): 175-182.
- [7] PAGE M J, MOHER D, BOSSUYT P M, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews[J]. *BMJ*, 2021, 372: n160.
- [8] SHEA B J, REEVES B C, WELLS G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. *BMJ*, 2017, 358: j4008.
- [9] GUYATT G H, OXMAN A D, KUNZ R, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence: indirectness[J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(12): 1303-1310.

- [10] SYDNOR S, CHATTERJEE S, COONEY P, et al. Efficacy and safety of brolucizumab, aflibercept, and ranibizumab for the treatment of patients with visual impairment due to diabetic macular oedema: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Diabetes Ther*, 2023, 14(7): 1193-1216.
- [11] PATIL N S, MIHALACHE A, HATAMNEJAD A, et al. Intravitreal steroids compared with anti-VEGF treatment for diabetic macular edema: a meta-analysis[J]. *Ophthalmol Retina*, 2023, 7(4): 289-299.
- [12] CHI S C, KANG Y N, HUANG Y M. Efficacy and safety profile of intravitreal dexamethasone implant versus anti-vascular endothelial growth factor treatment in diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2023, 13: 7428.
- [13] CHEN J S, WANG H W, QIU W Q. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor, laser photocoagulation, or combined therapy for diabetic macular edema: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1096105.
- [14] SUN X Y, WEI W. Intravitreal conbercept with grid/focal photocoagulation for the treatment of diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Ophthalmol*, 2022, 2022: 2256779.
- [15] ABDEL-MABOUD M, MENSRAWY E, BAHBAH E I, et al. Intravitreal bevacizumab versus intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema: systematic review, meta-analysis and meta-regression[J]. *PLoS One*, 2021, 16(1): e0245010.
- [16] WEI Q Q, CHEN R, LOU Q Y, et al. Intravitreal corticosteroid implant vs intravitreal ranibizumab for the treatment of macular edema: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 301-307.
- [17] CUI L J, JIAO B T, HAN Q H. Effect of intravitreal anti-vascular growth factor agents with or without macular photocoagulation on diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Ther*, 2019, 10(4): 1283-1296.
- [18] XIAO K, WENG S J, LIANG S Z, et al. Effect of intravitreal bevacizumab with or without macular photocoagulation for diabetic macular edema: a meta-analysis[J]. *Diabetes Ther*, 2018, 9(6): 2369-2381.
- [19] HE Y, REN X J, HU B J, et al. A meta-analysis of the effect of a dexamethasone intravitreal implant versus intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema[J]. *BMC Ophthalmol*, 2018, 18(1): 121.
- [20] AVERY R L, GORDON G M. 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.
- [21] KOROBELENIK J F, KLEIJNEN J, LANG S H, et al. Systematic review and mixed treatment comparison of intravitreal aflibercept with other therapies for diabetic macular edema(DME)[J]. *BMC Ophthalmol*, 2015, 15: 52.
- [22] JIN E Z, LUO L, BAI Y J, et al. Comparative effectiveness of intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone acetonide for treatment of diabetic macular edema[J]. *Ann Pharmacother*, 2015, 49(4): 387-397.
- [23] YANAGIDA Y, UETA T. Systemic safety of ranibizumab for diabetic macular edema: meta-analysis of randomized trials[J]. *Retina*, 2014, 34(4): 629-635.
- [24] LIU X D, ZHOU X D, WANG Z, et al. Comparison of intravitreal bevacizumab with macular photocoagulation for treatment of diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Ophthalmol*, 2014, 7(6): 1048-1055.
- [25] CHEN G H, LI W S, TZEKOV R, et al. Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e115797.
- [26] ZHANG Y, MA J L, MENG N N, et al. Comparison of intravitreal triamcinolone acetonide with intravitreal bevacizumab for treatment of diabetic macular edema: a meta-analysis[J]. *Curr Eye Res*, 2013, 38(5): 578-587.
- [27] ABOUAMMOH M A. Ranibizumab injection for diabetic macular edema: meta-analysis of systemic safety and systematic review[J]. *Can J Ophthalmol*, 2013, 48(4): 317-323.
- [28] WANG H Y, SUN X D, LIU K, et al. Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for the treatment of diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical control trials[J]. *Curr Eye Res*, 2012, 37(8): 661-670.
- [29] FORTIN P, MINTZES B, INNES M. A systematic review of intravitreal bevacizumab for the treatment of diabetic macular edema[J]. *CADTH Technol Overv*, 2013, 3(1): e3203.
- [30] YILMAZ T, CORDERO-COMA M, GALLAGHER M J, et al. Systematic review of intravitreal bevacizumab injection for treatment of primary diabetic macular oedema[J]. *Acta Ophthalmol*, 2011, 89(8): 709-717.
- [31] GOYAL S, LAVALLEY M, SUBRAMANIAN M L. Meta-analysis and review on the effect of bevacizumab in diabetic macular edema[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2011, 249(1): 15-27.
- [32] ZHANG J F, ZHANG J X, ZHANG C Y, et al. Diabetic macular edema: current understanding, molecular mechanisms and therapeutic implications[J]. *Cells*, 2022, 11(21): 3362.
- [33] LIBERSKI S, WICHROWSKA M, KOCIEŃCKI J. Aflibercept versus faricimab in the treatment of neovascular age-related macular degeneration and diabetic macular edema: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 9424.

(收稿日期:2024-11-04 修回日期:2025-03-25)

(编辑:陈 宏)