

# 抗 VEGF 时代激光光凝治疗糖尿病视网膜病变的应用进展

胡可可, 惠延年, 杜红俊

引用: 胡可可, 惠延年, 杜红俊. 抗 VEGF 时代激光光凝治疗糖尿病视网膜病变的应用进展. 国际眼科杂志 2023; 23(8): 1285-1289

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No.81470654)

作者单位: (710032) 中国陕西省西安市, 空军军医大学西京医院眼科 全军眼科研究所

作者简介: 胡可可, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 惠延年, 毕业于第四军医大学, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 国家人事部“有突出贡献中青年专家”, 全国高等医药院校统编教材《眼科学》第五、六版主编, 《国际眼科杂志》(IES) 和 *International Journal of Ophthalmology* (IJO) 主编, 研究方向: 眼底病基础与临床. ynlhui@163.com; 杜红俊, 毕业于第四军医大学, 主任医师, 教授, 研究方向: 眼内细胞增生调控. dhj2020@126.com

收稿日期: 2022-09-19 修回日期: 2023-06-27

## 摘要

糖尿病视网膜病变 (DR) 是糖尿病患者最普遍和最严重的眼部并发症, 也是成人失明的主要原因之一。近年来, 以抗血管内皮生长因子 (VEGF) 制剂为代表的药物治疗已成为 DR 的一线疗法, 但不能逆转视网膜无灌注区、微动脉瘤和毛细血管异常扩张, 不能按时接受治疗者有病情进展风险。激光疗法的广泛应用已有 40 多年历史, 可通过消除毛细血管无灌注区, 有效降低致盲率, 其中广泛视网膜光凝治疗 (PRP) 一直是 DR 的主要治疗方法。激光技术不断改进和发展, 在保持疗效的基础上, 实现了视网膜损害与副作用最小化的目标。通过联合抗 VEGF 制剂, 可实现优势互补, 达到更佳疗效。加深对激光及激光联合抗 VEGF 制剂治疗 DR 的临床研究, 有助于建立符合我国国情的个性化治疗方案。本文就抗 VEGF 时代激光在 DR 治疗中的应用进展进行简要综述。

关键词: 激光光凝; 糖尿病视网膜病变; 血管内皮生长因子 (VEGF); 治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.8.09

## Application progress of laser photocoagulation in diabetic retinopathy treatment in the era of anti-vascular endothelial growth factor agents

Ke-Ke Hu, Yan-Nian Hui, Hong-Jun Du

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.81470654)

Eye Institute of PLA; Department of Ophthalmology, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Yan - Nian Hui. Eye Institute of PLA; Department of Ophthalmology, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China. ynlhui@163.com; Hong - Jun Du. Eye Institute of PLA; Department of Ophthalmology, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China. dhj2020@126.com

Received: 2022-09-19 Accepted: 2023-06-27

## Abstract

• Diabetic retinopathy (DR) is the most prevalent and severe ocular complication in people with diabetes, and it is one of the leading causes of blindness in adults. In recent years, drug therapy represented by anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) agents has become the first-line therapy in DR treatment, but it cannot reverse retinal non-perfusion areas, microaneurysms and abnormal teleangiectatic capillaries, those who cannot be treated on time are at risk of disease progression. Laser photocoagulation has been widely applied for more than 40 years, it can effectively reduce the rate of blindness by eliminating the non-perfusion areas of capillaries, and panretinal photocoagulation (PRP) has been the primary treatment for DR. With the continuing innovations in laser technology, on the basis of maintaining the curative effect, the aim of minimizing retinal damage and adverse side effects has been realized. A combination of laser photocoagulation and anti-VEGF agents can achieve complementary advantages and better efficacy. Deepening the clinical research on laser therapy and laser therapy combined with anti-VEGF agents in the treatment of DR may help to establish the personalized treatment corresponds with our national conditions. This article briefly reviews the latest application progress of laser therapy in DR treatment in the era of anti-VEGF agents.

• KEYWORDS: laser photocoagulation; diabetic retinopathy; vascular endothelial growth factor (VEGF); treatment

Citation: Hu KK, Hui YN, Du HJ. Application progress of laser photocoagulation in diabetic retinopathy treatment in the era of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Guoji Yanke Zazhi* (Int Eye Sci) 2023;23(8):1285-1289

## 0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是高血压状态下发生的视网膜神经微血管病变,其中的微血管改变以毛细血管无灌注、微动脉瘤和视网膜缺血为特征,可分为非增生性DR(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)和增生性DR(proliferative diabetic retinopathy, PDR),其中PDR是威胁视力的晚期病变<sup>[1]</sup>。糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)可发生于DR的各个阶段,是DR患者视力下降及生活质量降低的主要原因<sup>[2]</sup>。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在PDR的新生血管(neovascularization, NV)形成中起着重要作用。在高糖条件下,氧化应激、血流动力学变化和炎症介质参与调节VEGF的表达。VEGF通过紧密连接蛋白的磷酸化,增加毛细血管通透性,导致中心凹厚度(central subfield thickness, CSFT)增加,DME和NV形成<sup>[3]</sup>。参与发病的炎症介质可导致微血管异常,扩大中心凹无血管区(foveal avascular zone, FAZ),加重黄斑区缺血<sup>[4]</sup>。

针对DR的治疗,除控制全身因素(如血糖、血压和血脂等)一般性治疗外,最常用的为视网膜激光光凝、玻璃体腔注射药物(抗VEGF制剂、糖皮质激素)及手术治疗等。2017年,欧洲视网膜病专家组、美国眼科学会(American Association of Ophthalmology, AAO)DR治疗建议等一致推荐抗VEGF制剂为DME的一线治疗方案,特别是累及中心凹的DME(center-involved diabetic macular edema, CI-DME)<sup>[5-6]</sup>。尽管抗VEGF制剂已被证实可减轻组织和血管的增殖及渗漏,有效降低CSFT,改善患者视功能,其在临床实践中也已占主导地位,但因半衰期短,需频繁注射以维持疗效。另外,若患者失访或治疗中断,还存在疾病进展、牵拉性视网膜脱离及新生血管性青光眼等发生风险,且治疗效果及安全性仍需更长期的验证<sup>[7]</sup>。因此,眼底激光仍不能被完全取代。激光光凝治疗DR的历史较长,其中广泛视网膜光凝治疗(panretinal photocoagulation, PRP)是PDR的标准治疗方法<sup>[8]</sup>。及时有效的光凝可延缓或阻止疾病进展,降低失明风险,特别是对于随访困难者或依从性差以及白内障手术前、对侧眼病变进展迅速或独眼者<sup>[6]</sup>。因此,PRP的临床应用价值不容忽视。

## 1 激光治疗

自1960年首台激光器发明以来,激光疗法与药物治疗相比具有花费少、侵入性小、随访次数少等优势,很快在许多视网膜疾病的治疗中发挥了关键作用。激光技术和对激光-组织相互作用的分子机制研究已经取得了重大进展,这也最大限度地提高了治疗效果,减轻了副作用<sup>[9]</sup>。目前,激光仍然是PDR、DME、视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)等视网膜血管性疾病的重要治疗方式<sup>[9-10]</sup>。

初期视网膜激光治疗使用的是氩激光和氦激光,其作用原理为利用激光的热效应,即通过使局部组织升温而凝固蛋白,消融缺血区,减少视网膜的耗氧量<sup>[11]</sup>。另外,激光还可增加脉络膜毛细血管对内层视网膜的氧供,有利于

视网膜结构与功能的修复<sup>[12]</sup>。糖尿病视网膜病变研究(diabetic retinopathy study, DRS)表明,氩激光具有与氦激光相同的临床疗效,但不良反应更少,因此氩激光成为PRP最常用的激光源<sup>[13]</sup>。然而,常规激光脉冲持续时间长(100~200ms),治疗后可引起视网膜瘢痕增大、视网膜下纤维化、一定程度视野损害、夜视力下降、脉络膜新生血管形成及黄斑区敏感性下降等副作用<sup>[10]</sup>。此外,有报道称,常规激光可引起小鼠视网膜神经上皮层、视网膜色素上皮层(retinal pigment epithelium, RPE)和脉络膜中VEGF表达的瞬时上调,从而诱导DME,导致视力下降<sup>[9]</sup>。因此,安全性成为激光治疗的主要问题。为了实现保持疗效且视网膜损害与副作用最小化的目标,激光技术在过去的几十年里不断改进和发展,改进的重点是通过调整激光器的参数,以最大限度地减少临近的组织损伤、并发症和患者的不适感<sup>[10]</sup>。

**1.1 阈值下激光和选择性治疗** 阈值下微脉冲激光是一种短促的高频率重复脉冲激光,具有曝光时间短、能量低、密度高、可多个微脉冲叠加等特点<sup>[14]</sup>。阈值下微脉冲激光波长为577nm,通过选择性作用于耗氧量高的RPE细胞,减少视网膜对氧的需求,改善氧代谢,从而减少VEGF的产生。同时,阈值下微脉冲激光对RPE细胞具有生物调节效应,可提高RPE细胞热休克蛋白的表达,触发细胞的调节修复功能,从而发挥抗炎作用<sup>[15-17]</sup>。与传统激光相比,阈值下微脉冲激光治疗后远期视力相当,但治疗后视觉敏感度提高。由于只是轻度损害RPE细胞,且不损伤光感受器细胞和其他临近细胞,因此治疗后瘢痕也明显减少<sup>[18]</sup>。

选择性视网膜疗法(selective retinal therapy, SRT)使用的微脉冲持续时间非常短,作用能量50%由RPE细胞内的黑素体吸收,因此可对RPE细胞选择性治疗,而不损害视网膜光感受器细胞、视网膜神经上皮及脉络膜,大量临床试验已证实SRT在DME中的安全性和有效性<sup>[19]</sup>。一项有关DME患者的前瞻性、双中心、II期临床研究显示,经SRT治疗后6mo,最佳矫正视力(best-corrected visual acuity, BCVA)从基线时的43.7个字母提升至46.1个字母<sup>[20]</sup>。但因视网膜反应不可见,不便确定能量,因此SRT目前尚未实现商业化<sup>[10]</sup>。

**1.2 现代激光扫描模式** 半自动模式扫描视网膜光凝系统(the semi-automated pattern scanning retinal photocoagulation system, PASCAL)的脉冲持续时间约为10~30ms,可根据患者的病情,在设定的模式下快速施行4~56个光斑,从而大大减少治疗时间,增加了患者的舒适度,并提高了治疗的准确性。大量组织学研究表明,与作用时间>100ms的激光相比,半自动模式扫描激光可减少内层视网膜损伤,此外,由于进入脉络膜的热扩散减少及较短的脉冲持续时间,可减轻患者不适症状<sup>[10]</sup>。Nemcansky等<sup>[21]</sup>通过回顾性病例对照研究,比较了PASCAL及常规激光治疗DR的临床疗效,结果显示,两种治疗方式仅行PRP后12mo,患眼疾病进展程度相同,但PASCAL疼痛程度明显低于常规激光(视觉疼痛评分 $3.28 \pm 1.9$  vs  $3.93 \pm 1.88$ )。Nagpal等<sup>[22]</sup>报道,在行相同



200 $\mu\text{m}$  光斑大小的 PRP 后 3mo, 常规激光产生的瘢痕由于热扩散而逐渐扩大, 且瘢痕明显大于模式扫描激光 (430 $\mu\text{m}$  vs 310 $\mu\text{m}$ ), 这与早前 Maeshima 等<sup>[23]</sup> 报道的常规激光瘢痕逐渐增大的结果相一致, 该研究中常规激光瘢痕平均年扩张率为 7%~12.7%。

除上述激光外, 其他一些重要的临床创新, 包括终点管理和图像导航激光传输等很可能成为未来实践的主流, 并进一步增加治疗的安全性和精确性<sup>[10]</sup>。

## 2 激光治疗 DR

**2.1 消除毛细血管无灌注区** 多年前, 基于荧光素眼底血管造影 (fluorescein fundus angiography, FFA) 的局灶性光凝或格栅样光凝一直是 DME 的首选治疗方法<sup>[24]</sup>, 其消除视网膜缺血的显著效果无可替代<sup>[2]</sup>。自引入抗 VEGF 制剂以来, 激光因固有的潜在损害作用, 已逐渐失去其作为 CI-DME 主要治疗方法的地位<sup>[25]</sup>。然而, 对于未累及中心凹的 DME, 局灶性光凝或格栅样光凝仍然适用, 特别对于 CSFT<300 $\mu\text{m}$  者或同时伴有持续存在的玻璃体黄斑黏连者<sup>[5,24]</sup>。抗 VEGF 制剂联合周边部视网膜光凝或象限性视网膜光凝对于控制 DME 具有叠加效果<sup>[26]</sup>。对于抗 VEGF 制剂治疗后 DME 持续的患者, 目前认为可能与周边存在的无灌注相关。因此, 光凝周边无灌注区, 亦可用于治疗顽固性 DME<sup>[26]</sup>。

**2.2 改善 DME 毛细血管扩张** 越来越多的数据显示, 与 FFA 相比, 吲哚菁绿血管造影术 (indocyanine green angiography, ICGA) 在检测导致 DME 形成的特异性微动脉瘤, 即毛细血管扩张 (teleangiectatic capillaries, TCs) 方面具有明显优势<sup>[27]</sup>。Datlinger 等<sup>[25]</sup> 通过回顾性研究, 评估通过光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 单次扫描监测经 ICGA 引导的 TCs 对局灶性光凝的即时及后续反应, 该研究纳入 CI-DME 患者 9 例 12 眼, 其中 6 眼未接受过治疗, 6 眼曾行抗 VEGF 治疗。结果显示, 91.3% 的病灶亮度变暗, 提示动脉瘤已凝固, 并逐渐消退, 仅 1 眼 (8.3%) 仍需额外行抗 VEGF 治疗, 提示局灶性光凝治疗 TCs (ICGA 引导下) 可以大大减少 CI-DME 患者玻璃体内抗 VEGF 注射频次。

**2.3 改善黄斑区血液供应** 在 DR 的自然病程中, 毛细血管无灌注和视网膜缺血可导致疾病从 NPDR 发展为 PDR, 这是糖尿病患者视力下降的主要原因之一。已有研究表明, 视网膜缺血程度和疾病严重程度相平行, PDR 患眼的血流量总体低于正常眼或 NPDR 患眼<sup>[28]</sup>。光学相干断层扫描血管造影 (optical coherence tomography angiography, OCTA) 是一种非侵入性、高分辨率的检查, 其通过快速和高质量的血管测绘, 使不同分层的视网膜和脉络膜血管可视化。借助 OCTA, Fawzi 等<sup>[29]</sup> 前瞻性研究了高危 PDR 患者 PRP 后黄斑区微血管的变化, 结果表明, PRP 后黄斑区各层毛细血管血流指标总体增加, 符合数学模型, 且血流向后极部视网膜整体再分配。同样, Abdelhalim 等<sup>[30]</sup> 通过前瞻性研究发现, PRP 可显著改善 PDR 患者的 OCTA 参数, 浅层视网膜毛细血管 (superficial capillary plexus, SCP)、深层视网膜毛细血管 (deep capillary plexus, DCP) 和脉络膜毛细血管的密度增加, FAZ 面积减

小, 推测原因可能是由于闭塞的毛细血管丛血流的再分配和再灌注。

**2.4 对中心凹下脉络膜厚度的影响** 中心凹下脉络膜厚度 (subfoveal choroidal thickness, SFChT) 是脉络膜形态的重要指标, 在维持视网膜功能方面起重要作用。脉络膜富含血管组织, 是视盘、外层视网膜的主要血供来源。DR 患眼因脉络膜毛细血管损伤, 血管充盈受损, 导致 SFChT 下降<sup>[30]</sup>。SFChT 对视网膜释放的 VEGF 或其他细胞因子反应敏感, PRP 和玻璃体内注射药物可影响 SFChT<sup>[31]</sup>。SFChT 在 PRP 后降低, 有研究推测原因为 RPE 细胞和视网膜外层结构被破坏, 内层视网膜更接近脉络膜血管, 脉络膜循环的直接氧气供应提升了内层视网膜氧张力、缓解缺氧。晚期, 脉络膜血流减少, SFChT 降低<sup>[32]</sup>。Park 等<sup>[33]</sup> 通过回顾性研究比较了经模式扫描激光及常规激光行 PRP 对 SFChT 的影响, 该研究纳入晚期 DR 患者 38 例 64 眼, 其中模式扫描激光组 37 眼, 常规激光组 27 眼; 严重 NPDR 组 27 眼, PDR 组 37 眼。结果发现, 与基线相比, 常规激光组 PRP 后 1、3、6、12mo 的 SFChT 明显下降, 模式扫描激光组 PRP 后 3、6、12mo 的 SFChT 虽显著降低, 但幅度较常规激光组小, 这种差异似乎与激光所致瘢痕扩张的差异有关。此外, 该研究还比较了 PDR 组和严重 NPDR 组 PRP 后 SFChT 的变化, 结果显示, 两组患者 SFChT 下降趋势相似, 在 PRP 后 12mo, PDR 组 SFChT 的降低比严重 NPDR 组更明显, 分析原因可能与激光消融缺血区后, 无灌注区分泌的 VEGF 水平降低有关。

## 3 激光联合抗 VEGF 制剂治疗 DR

**3.1 联合治疗的必要性** 严重 NPDR 或 PDR 患者均可合并 DME, 如果不及时治疗, 可导致暂时性甚至永久性视力丧失。有数据显示, 对于合并 DME 的 PDR 患者特别适合抗 VEGF 制剂<sup>[6]</sup>。若患者不能长期定期随访或对抗 VEGF 制剂治疗接受度低, 可以首选 PRP 辅助抗 VEGF 制剂治疗。虽然激光可以快速治疗病变区域, 但激光在减少视网膜对氧气和代谢的需求、增加血管通透性的同时, 也可能诱发更多的炎症, 增加 DME 的严重程度<sup>[34]</sup>。抗 VEGF 制剂联合 PRP, 不仅可以降低 VEGF 的水平, 减少新的 NV 生成及注射次数, 还可以减少激光引起的组织损伤和血管渗漏, 改善黄斑解剖结构及视网膜内层结构缺氧、缺血, 进而改善视网膜功能, 提高 PRP 治疗的有效性和安全性, 减轻患者治疗负担<sup>[35]</sup>。因此, 抗 VEGF 制剂和 PRP 联合治疗 DME 和 PDR 可能成为 DR 治疗的趋势<sup>[36]</sup>。

**3.2 联合治疗的有效性** 国内外临床研究发现, 微脉冲激光光凝联合抗 VEGF 制剂可以实现优势互补, 优化 DME 患者治疗效果, 减少玻璃体腔注射抗 VEGF 制剂的次数<sup>[35,37]</sup>。黄孔乾等<sup>[37]</sup> 通过前瞻性病例对照研究观察雷珠单抗联合 577nm 微脉冲激光治疗重度 DME 的临床疗效, 该研究纳入患者 52 例 52 眼, 其中雷珠单抗单独治疗组 26 例 26 眼, 联合治疗组 26 例 26 眼, 结果表明, 两组患者治疗后各时间点 CSFT、BCVA 均明显改善, 且组间无差异。但随访期间, 联合治疗组玻璃体腔雷珠单抗注射次数明显少于单独治疗组 (5.88 $\pm$ 1.24 次 vs 7.12 $\pm$ 1.24 次)。此外, 李文清等<sup>[38]</sup> 研究亦发现, 康柏西普联合阈值下微脉冲激

光凝与单纯使用康柏西普相比,可有效降低 DME 患眼 CSFT、黄斑体积(total macular volume, TMV),提高 BCVA,并且可减少注射次数(5.8±1.9次 vs 8.5±2.4次)。

多项大规模的临床试验表明,PRP 联合抗 VEGF 制剂较单纯 PRP 对于 DR 的控制更有优势。一项汇集了 11 项研究( $n=1182$  眼)的 Meta 分析比较了 PRP 与 PRP 联合抗 VEGF 制剂治疗 PDR 的有效性和安全性。结果表明,与 PRP 相比,联合治疗更能延迟与 DR 相关的视力下降,也有助于减少 NV 和 CSFT,且可持续改善所有 PDR 患者的 BCVA,包括 DME 患者。值得一提的是,两种不同治疗方式在发生玻璃体积血、眼压升高、白内障等不良事件方面并无显著性差异。以上结果为临床实践提供了一些可行的循证建议<sup>[1]</sup>。另一项 Meta 分析同样显示,与单纯 PRP 相比,联合治疗可显著提高总体疗效,降低 CSFT 和并发症发生率,改善患者视功能,并缩短症状持续时间<sup>[39]</sup>。

**3.3 联合治疗的时机** 目前,临床实践中对于 PRP 何时联合抗 VEGF 制剂尚无共识。Zhang 等<sup>[36]</sup>通过一项回顾性研究评估了 PDR 及严重 NPDR 合并 DME 患者在玻璃体腔注射康柏西普(intravitreal conbercept, IVC)前、后行 PRP 之间的差异。该研究纳入患者 58 眼,其中 IVC 后 PRP 组 28 眼,IVC 前 PRP 组 30 眼。结果显示,IVC 后 PRP 组平均注射次数分别为 4.8 次(1a)和 6.4 次(2a),明显少于 IVC 前 PRP 组的 6.4 次(1a)和 8.5 次(2a)。术后随访期间,与基线水平相比,BCVA 显著提升、CSFT 显著降低,两组之间差异无统计学意义。推测及时注射抗 VEGF 制剂可快速抑制视网膜和玻璃体的 VEGF 活性,降低血管通透性,促进视网膜内或视网膜下积液的吸收,从而有效减少抗 VEGF 制剂注射次数。此外,毕双双等<sup>[40]</sup>通过前瞻性研究发现,玻璃体腔注射抗 VEGF 制剂后延迟激光光凝治疗 DR 不仅可减少抗 VEGF 制剂注射次数、改善 BCVA、减轻黄斑水肿程度,还可减少激光能量及激光次数,疗效优于单纯激光光凝、单纯玻璃体腔注射抗 VEGF 制剂及激光光凝后延迟玻璃体腔注射抗 VEGF 制剂。

#### 4 总结与展望

任何治疗计划的制定均要依据患者眼部病情、定期随访和经济情况等。尽管抗 VEGF 制剂治疗 DR 和 DME 安全、有效,且被广泛应用,但若患者失访,将造成毁灭性后果。视网膜激光光凝虽然存在潜在的损伤,但仍不失为治疗 DR 的重要、长期有效的临床手段,尤其是周边病变。一些激光技术的创新和对传统激光光凝的改进也会提高其临床疗效和减少副作用。激光和药物联合治疗可以实现优势互补,从而提高治疗效果。但是,联合治疗的最佳方法、时机和治疗模式仍需大量研究来确定,以期 DR 患者提供更合理的个性化治疗方案。

#### 参考文献

- 1 Zhang WY, Geng JS, Sang AM. Effectiveness of panretinal photocoagulation plus intravitreal anti-VEGF treatment against PRP alone for diabetic retinopathy: a systematic review with meta-analysis. *Front Endocrinol* 2022;13:807687
- 2 惠延年. 精确评估和控制糖尿病视网膜病变的进展. *中华眼底病杂志* 2021;37(1):1-4

- 3 Zheng BQ, Li T, Chen HB, et al. Correlation between ficolin-3 and vascular endothelial growth factor-to-pigment epithelium-derived factor ratio in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2011;152(6):1039-1043
- 4 秦时月, 徐国旭, 张敬法. 炎症因素在糖尿病性黄斑水肿中的作用及展望. *国际眼科杂志* 2022;22(8):1281-1287
- 5 Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European society of retina specialists (EURETINA). *Ophthalmologica* 2017;237(4):185-222
- 6 Wong TY, Sun J, Kawasaki R, et al. Guidelines on diabetic eye care: the international council of ophthalmology recommendations for screening, follow-up, referral, and treatment based on resource settings. *Ophthalmology* 2018;125(10):1608-1622
- 7 Chatziralli I, Loewenstein A. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents for the treatment of diabetic retinopathy: a review of the literature. *Pharmaceutics* 2021;13(8):1137
- 8 Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98(5 Suppl):766-785
- 9 Li JA, Mantas Paulus Y. Advances in retinal laser therapy. *Int J Ophthalmic Res* 2018;4(1):259-264
- 10 Everett LA, Paulus YM. Laser therapy in the treatment of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Diab Rep* 2021;21(9):35
- 11 刘晓玲, 孙祖华. 合理使用激光与抗血管内皮生长因子药物,提高糖尿病视网膜病变的治疗水平. *中华眼底病杂志* 2020;36(10):749-753
- 12 刘静, 夏天, 郭艺, 等. 氩激光视网膜光凝术联合羟苯磺酸钙治疗糖尿病性视网膜病变. *国际眼科杂志* 2021;21(1):37-41
- 13 Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1981;88(7):583-600
- 14 Brader HS, Young LHY. Subthreshold diode micropulse laser: a review. *Semin Ophthalmol* 2016;31(1-2):30-39
- 15 李文清, 宋艳萍, 丁琴, 等. 577 nm 阈值下微脉冲激光光凝治疗糖尿病黄斑水肿的有效性与安全性研究. *中华眼底病杂志* 2018;34(5):462-466
- 16 连海燕, 陈晓, 丁琴, 等. 传统激光光凝与阈值下微脉冲激光光凝对增生型糖尿病视网膜病变玻璃体液中血管内皮生长因子、白细胞介素-33 及一氧化氮浓度的影响. *中华眼底病杂志* 2019;35(2):124-128
- 17 连海燕, 陈晓, 闫明, 等. 阈值下微脉冲激光光凝治疗黄斑疾病的研究现状和进展. *中华眼底病杂志* 2019;35(2):206-210
- 18 伍春荣, 闫洪欣, 郭惠玲, 等. 577nm 氩激光全视网膜激光光凝治疗糖尿病视网膜病变后视野缺失的定量分析. *中华眼底病杂志* 2019;35(1):65-69
- 19 Paulus YM, Jain A, Nomoto H, et al. Selective retinal therapy with microsecond exposures using a continuous line scanning laser. *Retina* 2011;31(2):380-388
- 20 Roeder J, Liew SHM, Klatt C, et al. Selective retina therapy (SRT) for clinically significant diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(9):1263-1272
- 21 Nemcansky J, Stepanov A, Nemcanska S, et al. Single session of pattern scanning laser versus multiple Sessions of conventional laser for panretinal photocoagulation in diabetic retinopathy: efficacy, safety and painfulness. *PLoS One* 2019;14(7):e0219282
- 22 Nagpal M, Marlecha S, Nagpal K. Comparison of laser photocoagulation for diabetic retinopathy using 532-nm standard laser versus multispot pattern scan laser. *Retina* 2010;30(3):452-458

- 23 Maeshima K, Utsugi - Sutoh N, Otani T, *et al.* Progressive enlargement of scattered photocoagulation scars in diabetic retinopathy. *Retina* 2004;24(4):507-511
- 24 Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1987;94(7):761-774
- 25 Datlinger F, Datlinger A, Pollreis A, *et al.* Intraprocedural OCT monitoring of the immediate treatment response during indocyanine green angiography-guided laser therapy of telangiectatic capillaries in diabetic macular edema. *Sci Rep* 2022;12(1):2315
- 26 王海燕, 王雨生. 再度审视激光光凝在视网膜血管疾病治疗中的价值. *中华眼底病杂志* 2018;34(5):424-428
- 27 Castro Farias D, Matsui Serrano R, Bianchi Gancharov J, *et al.* Indocyanine green angiography for identifying telangiectatic capillaries in diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2020;104(4):509-513
- 28 Nagaoka T. Alteration of choroidal circulation in the foveal region in patients with type 2 diabetes. *Br J Ophthalmol* 2004;88(8):1060-1063
- 29 Fawzi AA, Fayed AE, Linssenmeier RA, *et al.* Improved macular capillary flow on optical coherence tomography angiography after panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2019;206:217-227
- 30 Abdelhalim AS, Abdelkader MFSO, Mahmoud MSE, *et al.* Macular vessel density before and after panretinal photocoagulation in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Int J Retina Vitreous* 2022;8(1):21
- 31 Okamoto M, Matsuura T, Ogata N. Effects of panretinal photocoagulation on choroidal thickness and choroidal blood flow in patients with severe nonproliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2016;36(4):805-811
- 32 赵立宇, 姜茂华, 杨芳, 等. 糖尿病性视网膜病变患者常规全视网膜光凝后黄斑中心凹下脉络膜厚度变化的荟萃分析. *眼科新进展* 2022;42(2):136-141
- 33 Park N, Lee IG, Kim JT. Changes in choroidal thickness in advanced diabetic retinopathy treated with pan-retinal photocoagulation using a pattern scanning laser versus a conventional laser. *BMC Ophthalmol* 2020;20(1):226
- 34 Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, *et al.* Panretinal photocoagulation induces pro-inflammatory cytokines and macular thickening in high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247(12):1617-1624
- 35 Chauhan MZ, Rather PA, Samarah SM, *et al.* Current and novel therapeutic approaches for treatment of diabetic macular edema. *Cells* 2022;11(12):1950
- 36 Zhang W, Zhao GY, Fan WJ, *et al.* Panretinal photocoagulation after or prior to intravitreal conbercept injection for diabetic macular edema: a retrospective study. *BMC Ophthalmol* 2021;21(1):160
- 37 黄孔乾, 刘路宏, 李敏, 等. 雷珠单抗联合 577nm 微脉冲激光治疗重度糖尿病性黄斑水肿. *国际眼科杂志* 2022;22(8):1377-1380
- 38 李文清, 宋艳萍, 丁琴. 康柏西普联合 577nm 阈值下微脉冲激光光凝治疗糖尿病黄斑水肿的疗效观察. *中华眼底病杂志* 2019;35(2):129-134
- 39 Huang C, Ji HQ, Han XG. The effectiveness of conbercept combined with panretinal photocoagulation *vs.* panretinal photocoagulation in the treatment of diabetic retinopathy: a meta-analysis. *J Ophthalmol* 2021;2021:5591719
- 40 毕双双, 姜涛, 陈颖, 等. 激光光凝联合抗 VEGF 药物不同时机治疗糖尿病视网膜病变的疗效比较. *国际眼科杂志* 2020;20(4):613-618