

糖尿病视网膜病变患者抗 VEGF 治疗反应不佳的影响因素及预测模型构建

张 习, 崔兵杰, 田笑雨, 刘英月, 冀向宁, 侯四清

引用: 张习, 崔兵杰, 田笑雨, 等. 糖尿病视网膜病变患者抗 VEGF 治疗反应不佳的影响因素及预测模型构建. 国际眼科杂志, 2026, 26(6): 1055-1063.

基金项目: 2023-2024 沧州市重点研发计划自筹项目 (No. 23244102092)

作者单位: (061000) 中国河北省沧州市中心医院 沧州市眼科医院

作者简介: 张习, 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 张习. czszxyyzx12345@163.com

收稿日期: 2026-02-07 修回日期: 2026-04-28

摘要

目的: 探究糖尿病视网膜病变 (DR) 患者抗血管内皮生长因子 (VEGF) 治疗反应不佳的影响因素, 并基于影响因素构建预测模型, 为临床个体化治疗提供参考依据。

方法: 回顾性分析 2022 年 7 月至 2025 年 8 月于医院接受抗 VEGF 治疗的 DR 患者临床资料, 按照 7:3 的比例随机划分成训练集和验证集。训练集患者根据 3 次抗 VEGF 治疗后 1 mo 的治疗反应分为反应不佳组与反应良好组。收集患者基本资料, 通过单因素和多因素 Logistic 回归分析 DR 患者抗 VEGF 治疗反应不佳的影响因素, 基于影响因素构建列线图预测模型, 绘制校正曲线、受试者工作特征 (ROC) 曲线对模型进行验证评估, 并采用决策曲线评估列线图模型的临床实际获益情况。

结果: 本研究共纳入 DR 患者 1 250 例 1 250 眼, 训练集 875 例 875 眼 (年龄 60.82 ± 10.54 岁, 男 262 例, 女 613 例) 和验证集 375 例 375 眼 (年龄 59.70 ± 10.61 岁, 男 100 例, 女 275 例)。训练集患者中反应不佳组 266 例 266 眼 (年龄 61.33 ± 9.92 岁, 男 82 例, 女 184 例) 与反应良好组 609 例 609 眼 (年龄 60.59 ± 10.80 岁, 男 180 例, 女 429 例)。训练集与验证集患者一般资料、治疗反应不佳率比较无差异 (均 $P > 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 糖尿病黄斑水肿 (DME) 分型-浆液性视网膜脱离、治疗前黄斑中心凹视网膜厚度 (CMT)、治疗前最佳矫正视力 (BCVA)、椭圆体带 (EZ) 破坏、治疗前糖化血红蛋白 (HbA1c)、治疗前中性粒细胞计数均为 DR 患者抗 VEGF 治疗反应不佳的危险因素 (均 $OR > 1, P < 0.05$)。基于危险因素绘制列线图风险模型, 训练集预测抗 VEGF 治疗反应不佳的 C-index 为 0.880 (95% CI: 0.855-0.904), 验证集 C-index 为 0.867 (95% CI: 0.828-0.906); 绘制 ROC 曲线, 训练集、验证集预测模型曲线下面积 (AUC) 分别为 0.884 (95% CI: 0.859-0.908)、0.880 (95% CI: 0.841-0.919), 提示模型区分度良好; 决策曲线显示, 训练集、验证集阈值在 0.06-0.99 范围内的净受益率大于 0, 在该阈值概率范围内, 使用本模型指导临床决策可获得正向净获益。

结论: DME 分型-浆液性视网膜脱离、治疗前 CMT、治疗前 BCVA、EZ 破坏、治疗前 HbA1c、治疗前中性粒细胞计数水平均为 DR 患者抗 VEGF 治疗反应不佳的危险因素, 基于此构建的列线图风险预测模型, 具有较高的预测效能, 能够为临床早期制定针对性干预对策提供参考依据。

关键词: 糖尿病视网膜病变; 抗血管内皮生长因子 (VEGF) 治疗; 影响因素; 预测

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2026.6.21

Influencing factors and predictive model construction of poor response to anti-VEGF therapy in patients with diabetic retinopathy

Zhang Xi, Cui Bingjie, Tian Xiaoyu, Liu Yingyue, Ji Xiangning, Hou Siqing

Foundation item: Key Research and Development Plan Self-Funded Project of Cangzhou City from 2023 to 2024 (No. 23244102092)

Cangzhou Central Hospital; Cangzhou Eye Hospital, Cangzhou 061000, Hebei Province, China

Correspondence to: Zhang Xi. Cangzhou Central Hospital; Cangzhou Eye Hospital, Cangzhou 061000, Hebei Province, China. czszxyyzx12345@163.com

Received: 2026-02-07 Accepted: 2026-04-28

Abstract

• AIM: To explore the influencing factors of poor response to anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) treatment in patients with diabetic retinopathy (DR), and to build a predictive model based on the influencing factors, so as to provide reference for clinical individualized treatment.

• METHODS: A retrospective analysis was conducted on the clinical data of DR patients who received anti-VEGF treatment in the hospital from July 2022 to August 2025. The patients were randomly divided into a training set and a validation set in a 7:3 ratio. Patients in the training set were divided into a poor response group ($n = 266$) and a good response group ($n = 609$) based on their treatment response 1 mo after 3 sessions of anti-VEGF therapy. The basic information of patients was collected. The influencing factors of poor response to anti-VEGF treatment in DR patients were analyzed through univariate and multivariate Logistic regression. A nomogram

prediction model was constructed based on the influencing factors. Based on the identified influencing factors, a nomogram prediction model was constructed. The model was validated and evaluated by calibration curves and receiver operating characteristic (ROC) curves. Decision curve analysis was adopted to assess the clinical net benefit of the nomogram model.

• **RESULTS:** This study included 1 250 DR patients (1 250 eyes), 875 training subjects (age 60.82 ± 10.54 y, 262 males and 613 females), and 375 validation subjects (age 59.70 ± 10.61 y, 100 males and 275 females). Among the patients in the training set, there were 266 cases (266 eyes, age 61.33 ± 9.92 y, 82 males, 184 females) with poor response and 609 cases (609 eyes, age 60.59 ± 10.80 y, 180 males, 429 females) with good response. No statistically significant differences were observed in baseline patient characteristics or treatment response rate between the training set and validation set ($P > 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the classification of diabetic macular edema (DME) - serous retinal detachment, central macular thickness (CMT) before treatment, best corrected visual acuity (BCVA) before treatment, disruption of ellipsoidal zone (EZ), glycosylated hemoglobin (HbA1c) before treatment, and neutrophil count before treatment were all risk factors for poor response to anti-VEGF treatment in DR patients (all $OR > 1$, $P < 0.05$). A nomogram risk model was plotted based on risk factors. The C-index of the training set for predicting poor response to anti-VEGF treatment was 0.880 (95%CI: 0.855-0.904), and that of the validation set was 0.867 (95%CI: 0.828-0.906). The ROC curves were plotted. The area under the curve (AUC) of the prediction model in the training set and validation set was 0.884 (95%CI: 0.859-0.908) and 0.880 (95%CI: 0.841-0.919), respectively, suggesting that the model had good discrimination. The decision curve showed that the net benefit rate of the training set and the verification set threshold in the range of 0.06-0.99 was greater than 0. Within the threshold probability range, this model for clinical decision-making can obtain positive net benefits.

• **CONCLUSION:** DME serous retinal detachment subtype, pre-treatment CMT, pre-treatment BCVA, EZ disruption, pre-treatment HbA1c, and pre-treatment neutrophil count levels are all risk factors for poor anti-VEGF treatment response in DR patients. The nomogram risk prediction model constructed based on it has high predictive power and can provide a reference for the early development of targeted intervention strategies in clinical practice.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy; influencing factors; predict

Citation: Zhang X, Cui BJ, Tian XY, et al. Influencing factors and predictive model construction of poor response to anti-VEGF therapy in patients with diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2026,26(6):1055-1063.

0 引言

目前,糖尿病在发达和发展中国家已成为严重威胁人体健康的常见慢性病之一^[1]。而糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)作为糖尿病主要微血管并发症之一,患病数量也激增,据调查,中国DR患病率为20%-30%,该病已成为我国工作年龄人群视力损害乃至失明的主要原因^[2]。现阶段,DR的治疗强调全身管理与局部干预相结合,其中抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物已成为重要的一线治疗手段^[3]。尤其对于合并糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)的轻至中度非增生型DR(non-proliferative DR, NPDR)患者,当视力有明显下降时,首选抗VEGF治疗以减轻血管渗漏,稳定或改善视力^[4]。然而,临床实践表明23%-66%患者对抗VEGF治疗反应欠佳,黄斑水肿可持续存在,可能进展为不可逆的视力损害^[5-6]。因此,构建基于DR患者抗VEGF治疗反应的预测模型,精准识别治疗反应不佳的高危人群,对指导个体化治疗策略制定具有重要临床意义。目前,DR患者VEGF治疗反应影响因素的研究仍处于初步探索阶段。临床实践中,尚缺乏针对DR患者抗VEGF治疗反应不佳的预测模型,尤其是整合了光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)生物标志物与炎症指标的综合简易列线图预测模型,极大限制了临床对治疗效果的预判及干预策略优化。基于此,本研究旨在填补这一空白,通过分析DR患者抗VEGF治疗反应的影响因素,并构建列线图预测模型,以期为临床提供直观、量化的预测工具,识别可能治疗反应不佳的高危患者,提升治疗决策的精准性,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性分析2022年7月至2025年8月于医院接受抗VEGF治疗的DR患者临床资料,采用计算机随机数生成器按7:3比例随机分为训练集和验证集。纳入标准:(1)符合《糖尿病视网膜病变防治专家共识》^[7]中的轻中度NPDR以及DME的诊断标准,经眼底彩色照相或OCT等检查确诊;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)至少接受3次玻璃体内注射抗VEGF药物治疗;(4)资料保存完整。排除标准:(1)患有影响视力的其他眼部疾病如青光眼、黄斑变性等;(2)伴有恶性肿瘤或严重感染等全身性疾病;(3)近期接受过其他眼内手术或治疗者;(4)合并糖尿病酮症酸中毒或高渗性昏迷者;(5)临床资料不全或随访依从性差者。本研究已通过伦理学委员会审查(审批号:2025-086-02),经伦理委员会批准免除签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 样本量计算 样本量计算公式为 $N = Z^2 \times [P(1-P)]/E^2$,其中 N 表示总样本量, Z 为统计量 Z 值,置信水平为95%(对应 Z 值1.96),允许误差(E)为5%, P 为概率值(DR患者抗VEGF治疗后反应不佳的发生率;由于既往研究报道反应不佳率差异较大,为获得最大样本量以保证研究效能,本研究参照柴建廷等^[8]研究,取41.58%进行估算),经公式计算得理论最小样本量 $n = 374$ 。最终本研究共纳入1 250例样本,符合需求。

1.2.2 抗VEGF治疗反应判定及分组标准 所有入组患者均在玻璃体内一次性注射抗VEGF药物(如雷珠单抗、

阿柏西普或康柏西普),每月1次,连续注射3次,以末次抗 VEGF 治疗后 1 mo 疗效评估结果作为判定治疗反应的依据。具体如下:采用国际标准视力表检查患者视力,最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)转换为 LogMAR 视力,其视力进步 ≥ 2 行及黄斑中心凹视网膜厚度(central macular thickness, CMT)下降率 $\geq 20\%$ 为治疗反应良好;而视力进步 < 2 行, CMT 下降率 $< 20\%$,评估为治疗反应不佳^[9]。训练集根据治疗反应分为反应良好组和反应不佳组。

1.2.3 收集资料 通过查阅病历方式提取患者的一般资料[包括年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)、吸烟史(平均每日吸烟 ≥ 1 支且持续 ≥ 6 mo,或既往有明确吸烟史但戒烟不足 6 mo,即可诊断有吸烟史)、饮酒史(平均每周饮酒 ≥ 1 次且持续 ≥ 6 mo(白酒 ≥ 50 毫升/次、啤酒 ≥ 500 毫升/次或红酒 ≥ 150 毫升/次,即可诊断有饮酒史)]、疾病基线特征{基础合并症[高血压(收缩压 ≥ 140 mmHg和/或舒张压 ≥ 90 mmHg,或既往确诊高血压并规律服药,即可诊断有高血压病史)、合并高脂血症(总胆固醇 ≥ 6.2 mmol/L、甘油三酯 ≥ 2.3 mmol/L、低密度脂蛋白胆固醇 ≥ 4.1 mmol/L或高密度脂蛋白胆固醇 < 1.0 mmol/L,或正在接受调脂药物治疗,即可诊断有高脂血症病史)、冠心病(存在心电图改变及冠状动脉造影阳性结果,或根据患者既往明确诊断及用药记录,即可诊断有冠心病病史)、脑卒中病史(经计算机断层扫描/磁共振证实存在脑卒中,或根据患者既往明确诊断及用药记录,即可诊断有脑卒中病史)、糖尿病类型、糖尿病病程、DME 分型、DR 病情程度(轻度:仅有微动脉瘤;中度:不仅存在微动脉瘤,还存在轻于重度 NPDR 的表现^[7])}、治疗方式(糖尿病治疗方式、VEGF 药物类型)、眼部特征[首次抗 VEGF 药物治疗前 CMT、BCVA、眼压、椭圆体带(ellipsoid zone, EZ)破坏、外界膜(external limiting membrane, ELM)完整性]、实验室指标[(首次抗 VEGF 药物治疗前糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)、红细胞压积、空腹血糖、血肌酐、血尿素氮、白细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数]等。

统计学分析:采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据处理,用 K-S 正态分布检验计量资料正态性,符合正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料用 *n*(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用单因素分析筛选影响变量,将筛选出的影响变量进行多因素 Logistic 回归分析筛选纳入模型的变量,然后基于多因素分析结果构建列线图预测模型,结合建模组和验证组对预测模型进行内部和外部验证,并绘制校准曲线评价预测值与实际值的一致性。采用多因素 Logistic 回归分析检验 DR 患者抗 VEGF 治疗反应不佳的影响因素(多因素分析中, DME 分型以“视网膜弥漫性增厚”为参照,作为哑变量纳入回归模型);采用共线性诊断,以 $VIF < 10$ 或容差 > 0.1 作为无严重共线性的标准;采用 R 软件和 rms 程序包制作列线图将预测模型可视化,绘制校准曲线在训练集、验证集中进行模型内外部验证,计算一致性指数(C-index)判断列线图预测模型区分度,受试者工作特征(receiver

operating characteristic, ROC)曲线,检验预测模型对 DR 患者抗 VEGF 治疗反应不佳的预测价值,以曲线下面积(area under the curve, AUC)评价:AUC ≤ 0.50 :无预测价值;0.50 $< AUC \leq 0.70$:预测价值较低;0.70 $< AUC \leq 0.90$:预测价值中等;AUC > 0.90 :预测价值较高;并绘制决策曲线对模型的临床收益情况进行评估, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 训练集与验证集患者一般资料 本研究共纳入 DR 患者 1 250 例 1 250 眼,训练集 875 例 875 眼,验证集 375 例 375 眼。训练集与验证集患者一般资料比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。训练集与验证集治疗反应不佳率分别为 30.40%(266/875)和 30.13%(113/375),差异无统计学意义($\chi^2 = 0.009, P = 0.925$)。

2.2 训练集中抗 VEGF 治疗反应不佳的单因素分析 训练集中反应不佳组 266 例 266 眼,反应良好组 609 例 609 眼。单因素分析表明,反应不佳组与反应良好组 DME 分型、治疗前 CMT、治疗前 BCVA、EZ 破坏、治疗前 HbA1c、治疗前中性粒细胞计数水平比较,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);其它指标组间比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 2。

2.3 抗 VEGF 治疗反应不佳的多因素 Logistic 回归分析 将抗 VEGF 治疗反应情况作为因变量(1=反应不佳,0=反应良好),将表 2 中差异有统计学意义的变量作为自变量(赋值说明见表 3),经多因素 Logistic 回归分析发现, DME 分型-浆液性视网膜脱离、治疗前 CMT、治疗前 BCVA、EZ 破坏、治疗前 HbA1c、治疗前中性粒细胞计数为 DR 患者抗 VEGF 治疗反应不佳的危险因素(均 $OR > 1, P < 0.05$);且变量经过共线性分析,均低于共线性风险阈值(均容差 $> 0.1, VIF < 10$),各变量之间不存在显著的共线性,见表 4。

2.4 DR 患者抗 VEGF 治疗反应不佳的列线图模型 将 DME 分型-浆液性视网膜脱离、治疗前 CMT、治疗前 BCVA、EZ 破坏、治疗前 HbA1c、治疗前中性粒细胞计数用 R 软件和 rms 程序包绘制列线图(图 1)构建列线图预测模型。绘制校准曲线(图 2)对模型预测效能进行内外部验证,结果显示,校准曲线趋近于理想曲线,预测模型预测 DR 患者抗 VEGF 治疗反应不佳的训练集 C-index 为 0.880(95%CI:0.855-0.904),可能性绝对误差为 0.012;验证集 C-index 为 0.867(95%CI:0.828-0.906),可能性绝对误差为 0.020,提示模型预测概率与实际发生概率一致性好;绘制 ROC 曲线(图 3),结果显示,训练集为 0.884(95%CI:0.859-0.908),验证集 AUC 为 0.880(95%CI:0.841-0.919),预测效能高。

2.5 预测模型的决策曲线 绘制决策曲线(图 4)发现,该预测模型在 0.06-0.99 阈值概率范围内的净受益率大于 0,训练集、验证集最大净受益率分别为 0.285、0.250,提示列线图预测模型预测 DR 患者抗 VEGF 治疗反应不佳风险具有良好的精准度及临床获益。

3 讨论

糖尿病患者机体长期处于高血糖状态,导致视网膜微血管损伤,进而引发 DME,是视力下降的主要原因^[10]。而

表1 训练集与验证集患者一般资料分析

指标	训练集 (n=875)	验证集 (n=375)	t/ χ^2	P
年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	60.82±10.54	59.70±10.61	1.707	0.088
性别(例,%)			1.370	0.242
男	262(29.94)	100(26.67)		
女	613(70.06)	275(73.33)		
BMI ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	23.60±1.88	23.62±2.13	0.177	0.859
吸烟史(例,%)	334(38.17)	132(35.20)	0.991	0.319
饮酒史(例,%)	306(34.97)	113(30.13)	2.757	0.097
高血压病史(例,%)	359(41.03)	136(36.27)	2.489	0.115
高脂血症病史(例,%)	303(34.63)	150(40.00)	3.278	0.070
冠心病病史(例,%)	291(33.26)	107(28.53)	2.699	0.100
脑卒中病史(例,%)	226(25.83)	85(22.67)	1.404	0.236
糖尿病类型(例,%)			0.087	0.768
2型	803(91.77)	346(92.27)		
1型	72(8.23)	29(7.73)		
糖尿病病程 ($\bar{x}\pm s$,a)	9.00±3.44	8.63±3.74	1.665	0.096
DME分型(眼,%)			2.972	0.226
浆液性视网膜脱离	331(37.83)	124(33.07)		
黄斑囊样水肿	284(32.46)	137(36.53)		
视网膜弥漫性增厚	260(29.71)	114(30.40)		
DR病情程度(眼,%)			0.429	0.513
中度	426(48.69)	175(46.67)		
轻度	449(51.31)	200(53.33)		
糖尿病治疗方式(例,%)			5.107	0.078
口服药物	236(26.97)	124(33.07)		
胰岛素	302(34.51)	113(30.13)		
胰岛素+口服药物	337(38.51)	138(36.80)		
VEGF药物类型(眼,%)			2.347	0.309
雷珠单抗	292(33.37)	133(35.47)		
康柏西普	307(35.09)	140(37.33)		
阿柏西普	276(31.54)	102(27.20)		
治疗前CMT ($\bar{x}\pm s$, μ m)	412.20±80.71	405.65±67.92	1.475	0.141
治疗前BCVA ($\bar{x}\pm s$,LogMAR)	0.53±0.20	0.53±0.16	0.718	0.473
治疗前眼压 ($\bar{x}\pm s$,mmHg)	15.66±2.28	15.52±2.85	0.826	0.409
EZ破坏(眼,%)			0.026	0.872
是	390(44.57)	169(45.07)		
否	485(55.43)	206(54.93)		
ELM完整性(眼,%)			2.171	0.141
中断	339(38.74)	162(43.20)		
连续	536(61.26)	213(56.80)		
治疗前HbA1c ($\bar{x}\pm s$,%)	7.94±1.58	8.05±1.62	1.093	0.275
治疗前红细胞压积 ($\bar{x}\pm s$)	0.43±0.04	0.43±0.04	0.530	0.596
治疗前空腹血糖 ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	8.08±1.57	8.09±1.53	0.092	0.927
治疗前血肌酐 ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	76.63±14.95	79.19±15.26	0.600	0.549
治疗前血尿素氮 ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.98±1.31	4.99±1.33	0.092	0.927
治疗前白细胞计数 ($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9$ 个/升)	6.23±1.51	6.21±1.45	0.250	0.803
治疗前中性粒细胞计数 ($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9$ 个/升)	5.63±1.72	5.56±1.71	0.630	0.529
治疗前血小板计数 ($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9$ 个/升)	229.81±48.97	230.41±49.31	0.199	0.842

VEGF在DR中常高度表达,可促进炎症、氧化应激、血管生成和血管渗漏,导致黄斑水肿和新生血管形成。目前,临床广泛采用玻璃体内注射抗VEGF药物治疗DR合并DME,通过中和VEGF,阻断其信号通路,从而减轻黄斑水肿、改善

视力^[11]。但杨凯转等^[6]研究显示,DME患者经抗VEGF治疗后,疗效未达标率为28%–29%。本研究发现,DR患者抗VEGF治疗反应不佳发生率为30.40%(266/875),与既往研究结果基本一致,证实抗VEGF治疗反应存在

表 2 训练集中抗 VEGF 治疗反应不佳的单因素分析

指标	反应不佳组 (n=266)	反应良好组 (n=609)	t/χ^2	P
年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	61.33±9.92	60.59±10.80	0.956	0.339
性别 (例, %)			0.142	0.706
男	82 (30.83)	180 (29.56)		
女	184 (69.17)	429 (70.44)		
BMI ($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	23.69±1.81	23.56±1.91	0.921	0.357
吸烟史 (例, %)	96 (36.09)	238 (39.08)	0.701	0.402
饮酒史 (例, %)	103 (38.72)	203 (33.33)	2.364	0.124
高血压病史 (例, %)	118 (44.36)	241 (39.57)	1.754	0.185
高脂血症病史 (例, %)	86 (32.33)	217 (35.63)	0.891	0.345
冠心病病史 (例, %)	77 (28.95)	214 (35.14)	3.198	0.074
脑卒中病史 (例, %)	73 (27.44)	153 (25.12)	0.520	0.471
糖尿病类型 (例, %)			0.255	0.614
2 型	246 (92.48)	557 (91.46)		
1 型	20 (7.52)	52 (8.54)		
糖尿病病程 ($\bar{x}\pm s$, a)	9.23±4.00	8.90±3.17	1.197	0.232
DME 分型 (眼, %)			13.793	0.001
视网膜弥漫性增厚	86 (32.33)	245 (40.23)		
黄斑囊样水肿	78 (29.32)	206 (33.83)		
浆液性视网膜脱离	102 (38.35)	158 (25.94)		
DR 病情程度 (眼, %)			2.857	0.091
中度	141 (53.01)	285 (46.80)		
轻度	125 (46.99)	324 (53.20)		
糖尿病治疗方式 (例, %)			4.362	0.113
口服药物	68 (25.56)	168 (27.59)		
胰岛素	82 (30.83)	220 (36.12)		
胰岛素+口服药物	116 (43.61)	221 (36.29)		
VEGF 药物类型 (眼, %)			3.631	0.163
雷珠单抗	96 (36.09)	196 (32.18)		
康柏西普	81 (30.45)	226 (37.11)		
阿柏西普	89 (33.46)	187 (30.71)		
治疗前 CMT ($\bar{x}\pm s$, μ m)	450.21±79.76	395.60±75.39	9.681	<0.001
治疗前 BCVA ($\bar{x}\pm s$, LogMAR)	0.65±0.22	0.48±0.18	11.125	<0.001
治疗前眼压 ($\bar{x}\pm s$, mmHg)	15.81±2.28	15.59±2.28	1.285	0.199
EZ 破坏 (眼, %)			10.050	0.002
是	140 (52.63)	250 (41.05)		
否	126 (47.37)	359 (58.95)		
ELM 完整性 (眼, %)			3.247	0.072
中断	115 (43.23)	224 (36.78)		
连续	151 (56.77)	385 (63.22)		
治疗前 HbA1c ($\bar{x}\pm s$, %)	8.96±1.73	7.50±1.27	12.370	<0.001
治疗前红细胞压积 ($\bar{x}\pm s$)	0.43±0.05	0.43±0.03	0.822	0.412
治疗前空腹血糖 ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	8.18±1.81	8.03±1.45	1.172	0.242
治疗前血肌酐 ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	78.52±15.23	75.24±14.83	1.169	0.243
治疗前血尿素氮 ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	5.03±1.35	4.95±1.29	0.814	0.416
治疗前白细胞计数 ($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9$ 个/升)	6.37±1.69	6.17±1.42	1.659	0.098
治疗前中性粒细胞计数 ($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9$ 个/升)	6.52±1.85	5.24±1.50	9.967	<0.001
治疗前血小板计数 ($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9$ 个/升)	234.10±49.90	227.94±48.49	1.715	0.087

显著异质性,提示临床亟需有效工具识别潜在治疗反应不佳的高风险患者。根据 OCT 特征,可将 DME 分为浆液性视网膜脱离、黄斑囊样水肿、视网膜弥漫性增厚,其中浆液性视网膜脱离主要位于视网膜神经上皮层与色素上皮层

之间,黄斑囊样水肿表现为黄斑区视网膜层间多发微小囊腔,而视网膜弥漫性增厚主要见于外丛状层。卢毅等^[12]研究发现,视网膜弥漫性增厚型、黄斑囊样水肿型患者使用抗 VEGF 药物后黄斑水肿消退更显著,视力改善更为

表3 变量赋值说明表

变量	变量说明	赋值说明
因变量	抗 VEGF 治疗反应情况	分类变量 反应不佳=1,反应良好=0
自变量	DME 分型	分类变量 以视网膜弥漫性增厚为参考设置哑变量: 哑变量 1:黄斑囊样水肿=1,视网膜弥漫性增厚、浆液性视网膜脱离=0 哑变量 2:浆液性视网膜脱离=1,视网膜弥漫性增厚、黄斑囊样水肿=0
	治疗前 CMT	连续变量 实测值
	治疗前 BCVA	连续变量 实测值
	EZ 破坏	分类变量 是=1,否=0
	治疗前 HbA1c	连续变量 实测值
	治疗前中性粒细胞计数	连续变量 实测值

表4 DR 患者抗 VEGF 治疗反应不佳的多因素 Logistic 回归分析

指标	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI		共线性统计		
						下限	上限	容差	VIF	
DME 分型	黄斑囊样水肿	0.286	0.245	1.353	0.245	1.330	0.822	2.152	0.795	1.258
	浆液性视网膜脱离	0.906	0.239	14.389	<0.001	2.474	1.549	3.950	0.792	1.263
治疗前 CMT	0.010	0.001	51.794	<0.001	1.010	1.007	1.012	0.957	1.045	
治疗前 BCVA	0.045	0.005	67.730	<0.001	1.046	1.035	1.057	0.938	1.066	
EZ 破坏	0.475	0.197	5.789	0.016	1.608	1.092	2.369	0.990	1.010	
治疗前 HbA1c	0.712	0.077	86.452	<0.001	2.037	1.753	2.367	0.922	1.085	
治疗前中性粒细胞计数	0.435	0.063	47.431	<0.001	1.546	1.365	1.749	0.938	1.067	

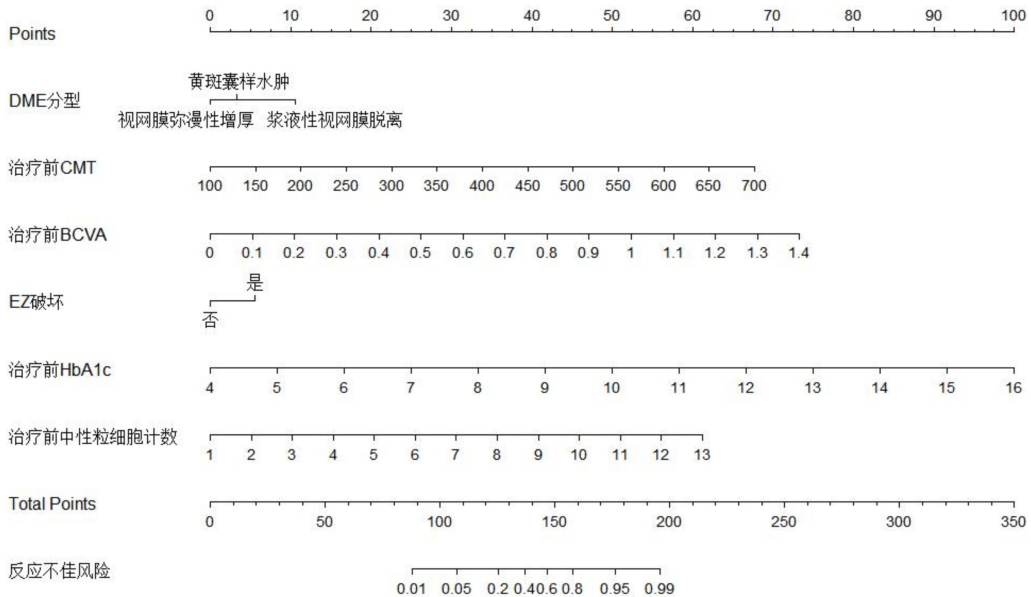


图1 DR 患者抗 VEGF 治疗反应不佳的风险预测模型列线图。

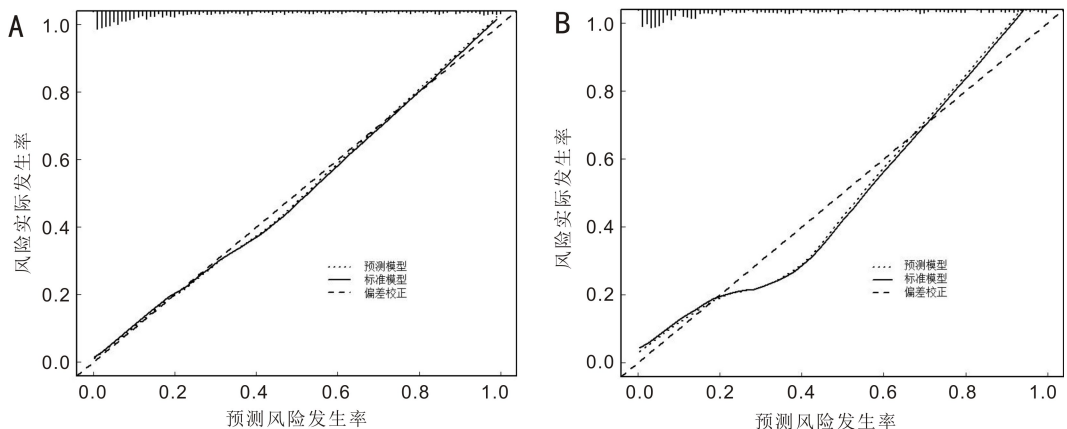


图2 列线图预测模型的校正曲线 A:训练集;B:验证集。

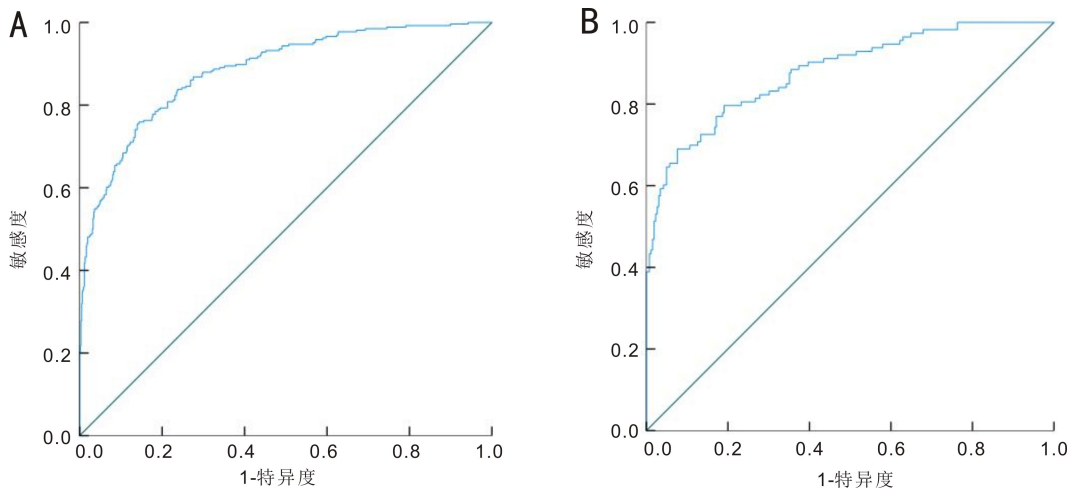


图3 列线图预测模型的ROC曲线 A:训练集;B验证集。

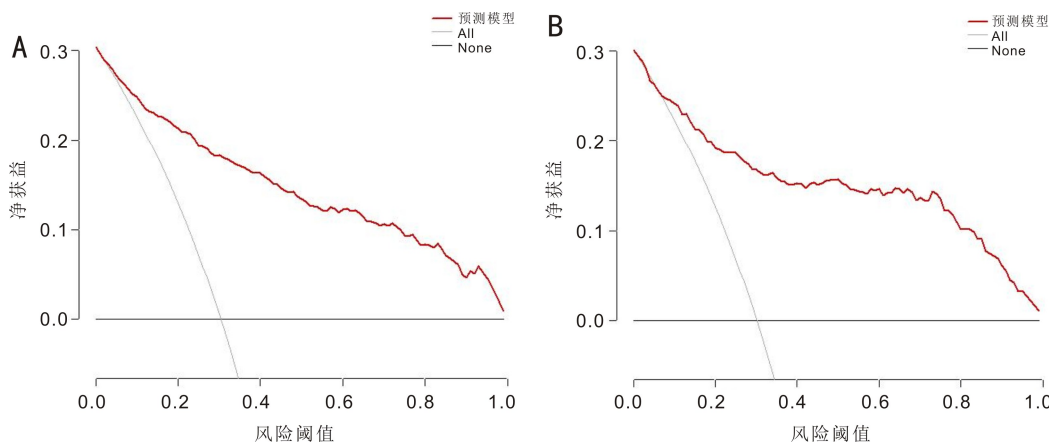


图4 列线图模型预测DR患者抗VEGF治疗反应不佳的决策曲线 A:训练集;B验证集。

明显,而浆液性视网膜脱离型患者治疗后中心视网膜厚度减少幅度较小,视力提升有限。此外,一项针对72只初治DME眼的真实世界研究发现,在评估的多个OCT生物标志物中,浆液性视网膜脱离的存在与抗VEGF治疗后的视力改善无显著相关性,而其他因素如内节-外节连接层部分连续才是治疗反应良好的预测因素^[13]。这间接提示,浆液性视网膜脱离型患者可能不属于对单纯抗VEGF治疗反应良好群体。本研究通过多因素Logistic回归进一步验证,发现DME分型-浆液性视网膜脱离为DR患者抗VEGF治疗反应不佳的危险因素。黄斑囊样水肿型、视网膜弥漫性增厚型主要源于血-视网膜屏障被破坏,继而引发Müller细胞坏死、水肿,其发生机制与VEGF关系密切。而浆液性视网膜脱离发生机制,则与各类炎症因子以及视网膜外屏障功能障碍导致的视网膜下液体蓄积有关。而抗VEGF药物与VEGF结合后可阻断信号传导,使血管渗漏减轻。因此,VEGF在浆液性视网膜脱离型患者发病机制中作用较小,可能导致患者经抗VEGF治疗后症状改善有限,治疗反应不佳的风险较高。

治疗前CMT作为最直接的解剖指标与BCVA(LogMAR)与功能基线指标,可直接反映黄斑水肿严重程度的解剖指标,其数值越高,提示视网膜神经上皮层内渗出液积聚越多^[14]。一项针对玻璃体切割术后DME患者的研究发现,治疗前CMT更厚的患者,在治疗后达到水肿完全消退的比例较低^[15]。且Sardana等^[16]研究指出,治

疗前患者CMT越厚,其治疗后CMT消退和视力改善更差。本研究结果与之相符,治疗反应不佳组患者治疗前CMT显著高于治疗反应良好组,提示基线黄斑水肿程度越重,抗VEGF治疗后结构改善越不理想。本研究进一步通过多因素Logistic回归分析证实,治疗前CMT是影响抗VEGF治疗反应的危险因素。原因是,高基线CMT可能反映更严重的血-视网膜屏障破坏和血管通透性增加,导致VEGF非依赖性炎症因子过度激活,削弱抗VEGF的单一靶点作用^[17-18]。且Condelipes等^[19]研究指出,长期CMT增厚可能引发神经视网膜层(如神经节细胞复合体)变薄和脉络膜血管异常,神经退行性病变参与治疗抵抗,可致患者治疗反应不佳。

而系统性综述与大型真实世界队列研究一致表明,基线BCVA<20/50(或等效LogMAR>0.7)的DME患者在接受抗VEGF治疗后,视力获益显著低于基线视力较好者^[20-21]。本研究中,治疗反应不佳组患者治疗前BCVA(LogMAR)水平显著高于治疗反应良好组,与既往研究一致,提示基线视力受损越严重,治疗后视力恢复空间越有限。多因素分析进一步证实,治疗前BCVA水平是DR患者抗VEGF治疗反应的危险因素。较高的BCVA(LogMAR)代表视力损害更严重,提示黄斑中心凹感光细胞功能越差,常伴随视网膜功能结构的不可逆损伤,而这类结构破坏多由长期黄斑水肿压迫、微血管渗漏导致的感光细胞凋亡或功能紊乱所致。抗VEGF药物的作用靶点

是抑制 VEGF 介导的血管渗漏,仅能减轻黄斑水肿、改善视网膜解剖结构,却无法逆转已发生的感光细胞凋亡和功能结构破坏。因此,对于基线 BCVA(LogMAR)水平高的患者,即便抗 VEGF 治疗后视网膜水肿消退,亦难以逆转结构性损害,导致功能恢复受限,最终表现为治疗反应不佳。且基线视力差往往源于已有感光细胞损伤或黄斑区结构性破坏(如 EZ 中断),这类损伤难以通过抗 VEGF 治疗逆转,从而限制了视力恢复。故基线 BCVA(LogMAR)值越高,感光细胞损伤越严重,治疗后视力提升幅度越有限,治疗反应不佳的风险也随之升高。

而 EZ 作为感光细胞外节与视网膜色素上皮之间的关键功能结构,其完整性直接影响视功能恢复潜力。一项针对双侧 DME 但对抗 VEGF 治疗反应不对称患者的研究明确指出,在黄斑中心凹 1 000 μm 区域内出现的 EZ 破坏,是预测治疗抵抗的重要 OCT 生物标志物^[22]。另一项专门针对初治 DME 患者的前瞻性研究提供了更强有力的证据,该研究通过单变量和多变量分析发现,基线时完整的 EZ 能够预测良好的治疗反应^[23]。本研究多因素分析结果亦显示,治疗前 EZ 破坏是抗 VEGF 治疗反应不佳的危险因素,与既往研究结论一致。EZ 作为光感受器外节盘膜排列的解剖标志,其连续性反映了感光细胞与视网膜色素上皮之间功能连接的完整性。当 EZ 结构受损,意味着光传导通路受阻,抗 VEGF 治疗仅能减轻水肿,无法逆转 EZ 破坏导致的感光细胞凋亡。因此,EZ 破坏者即使水肿消退,视功能也难以显著改善,因而其抗 VEGF 治疗后治疗反应不佳的风险显著增加。

HbA1c 反映了患者近 2-3 mo 的平均血糖水平,是糖尿病长期控制的核心指标。本研究结果显示,治疗前 HbA1c 水平是影响 DR 患者抗 VEGF 治疗反应的危险因素。在 DR 发生、发展病理过程中,持续的高血糖状态会引发炎症、氧化应激并促进 VEGF 的过度表达,从而加剧视网膜血管损伤和渗漏^[24]。因此,即使通过眼内注射抗 VEGF 药物局部抑制了 VEGF 活性,若 HbA1c 水平升高,意味着患者机体将长期处于高糖代谢状态,而高糖环境可通过多元醇通路激活、晚期糖基化终产物大量蓄积等途径,持续刺激视网膜微血管内皮细胞分泌 VEGF,形成恶性循环,使抗 VEGF 治疗难以持久有效,致使 DR 患者抗 VEGF 治疗反应不佳的风险显著增加。同时,高血糖环境仍会持续驱动疾病的病理基础,加重视网膜微血管基底膜增厚、管腔狭窄,阻碍抗 VEGF 药物向病变部位渗透,导致药物无法充分发挥作用,削弱 VEGF 治疗效果。

此外,全身代谢状态的调控在 DR 治疗中具有重要意义。中性粒细胞计数作为反映全身慢性低度炎症状态的重要指标,高血糖环境会使中性粒细胞处于“启动”状态,产生活性氧生成增加,进一步加剧氧化应激反应,损伤血管内皮细胞功能,促使血管炎症反应加重^[25-26]。这种系统性炎症环境可通过上调替代性血管生成途径,对抗 VEGF 治疗产生抵抗。此外,中性粒细胞释放的弹性蛋白酶和纤溶酶等蛋白酶可降解 VEGF,产生具有中性粒细胞趋化活性的 VEGF 降解片段,形成正反馈循环^[27-28]。因此,中性粒细胞计数升高与抗 VEGF 治疗反应不佳密切相关。本研究结果证实,治疗前中性粒细胞计数升高是 DR

患者抗 VEGF 治疗反应不佳的危险因素。本研究受回顾性数据所限,仅基于可用数据选择中性粒细胞计数,未能校正其他炎症指标如 C 反应蛋白、白介素-6,后续前瞻性研究应综合评估多种炎症因子。

基于上述影响因素构建的列线图预测模型,在训练集与验证集中均表现出优异的区分度与校准度(C-index 分别为 0.880 和 0.867,均 $\text{AUC}>0.85$),决策曲线分析也显示该预测模型在 0.06-0.99 阈值概率范围内的净受益率 >0 ,该宽阈值范围表明模型在很宽的风险概率区间内均可提供净获益,提示模型稳健性强。而模型的训练集、验证集的最大净受益率分别为 0.285、0.250,提示该模型具备良好的临床适用性,在上述区间内指导临床干预可获得明确的正向临床获益;如最大净受益率 0.285(训练集)表示在最佳阈值下,每 100 例患者使用模型指导决策可比“全部治疗”策略多正确干预约 28.5 例患者,避免无效治疗。与 Niu 等^[27]近期发表的类似研究相比,该研究同样关注抗 VEGF 治疗反应的预测因素,但其主要聚焦于年轻视网膜静脉阻塞患者人群,且纳入变量以血清学参数为主,缺乏 OCT 结构标志物与全身炎症指标的整合分析。而本研究构建的列线图整合了 DME 分型、EZ 破坏、全身炎症指标等多维度信息,具有较高的预测价值,且通过列线图实现个体化风险可视化,便于临床操作。临床医生可通过简单累加各因素得分,快速估算个体患者治疗反应不佳的风险概率,为制定个体化治疗方案提供有力依据。在实际临床应用中,医生可根据列线图对患者进行风险分层:例如,当列线图总分 <100 分时,患者治疗反应不佳风险较低($<20\%$),可常规行抗 VEGF 治疗并按计划随访;当总分在 100-150 分时,风险为中度(20%-50%),建议加强血糖管理,并缩短随访间隔至每月 1 次;当总分 >150 分时,风险超过 70%,属于高危人群,需在中度风险基础上积极干预全身炎症状态,进一步控制中性粒细胞计数,并加强血糖控制。此外,结合患者 HbA1c 水平与中性粒细胞计数等关键指标的检测,可早期识别高风险人群,及时干预血糖及炎症状态,优化抗 VEGF 治疗时机与频次,提升疗效。然而,本研究为单中心回顾性研究,难以全面代表所有人群,且研究人群特征以轻中度 DR 为主,这可能会对研究结论在所有 DR 人群,尤其是增生期 DR 患者中的普适性产生影响。对此,后续仍需进行多中心、前瞻性研究进一步验证该预测模型的泛化能力,并纳入更广泛的患者群体,尤其是增生期 DR 患者,以评估其不同疾病阶段的适用性。此外,本研究仅依据单因素 P 值筛选变量,可能遗漏如糖尿病病程等临床重要因素,后续研究应考虑将此类变量预先纳入多因素模型以控制混杂。且本研究未区分不同抗 VEGF 药物(雷珠单抗、康柏西普、阿柏西普),尽管单因素分析无显著差异,但不同药物的分子特性可能在不同 DME 分型中影响疗效,后续研究应进一步探讨药物类型与治疗反应的交互作用。

综上所述,DME 分型-浆液性视网膜脱离、治疗前 CMT、治疗前 BCVA、EZ 破坏、治疗前高 HbA1c 及中性粒细胞计数是 DR 患者抗 VEGF 治疗反应不佳的危险因素,基于此构建的列线图模型展现出良好的预测效能与临床应用潜力,有助于在治疗前识别高风险患者,推动精准医疗在 DR 管理中的实践。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 张习论文选题, 初稿撰写, 论文修改及审阅; 崔兵杰、田笑雨、刘英月、冀向宁、侯四清文献检索, 数据分析。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] 张杰, 丁祥龙, 龙妍, 等. 1990–2019 年中国 2 型糖尿病发病趋势及 2020 ~ 2030 年预测. 华中科技大学学报(医学版), 2024, 53(3):315–320.
- [2] 中国微循环学会糖尿病与微循环专业委员会, 中华医学会内分泌学分会基层内分泌代谢病学组. 基层糖尿病微血管疾病筛查与防治专家共识(2024). 中国全科医学, 2024, 27(32):3969–3986.
- [3] 朱琳, 许永崧, 冯晓彤, 等. 糖尿病视网膜病变的药物治疗进展. 首都医科大学学报, 2024, 45(3):438–445.
- [4] 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). 中华眼底病杂志, 2023, 39(2):99–124.
- [5] Usui-Ouchi A, Tamaki A, Sakanishi Y, et al. Factors affecting a short-term response to anti-VEGF therapy in diabetic macular edema. *Life (Basel)*, 2021, 11(2):83.
- [6] 杨凯转, 乔玉好, 闫淑. 玻璃体内注射抗 VEGF 药物对糖尿病黄斑水肿患者疗效的影响因素分析. 眼科新进展, 2023, 43(4):298–302, 307.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会视网膜病变学组. 糖尿病视网膜病变防治专家共识. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(4):241–247.
- [8] 柴建廷, 郑艳珍, 杨雅婷. 房水 MCP-1 水平联合脉络膜血管指数对糖尿病性黄斑水肿与抗 VEGF 治疗转归的预测价值. 中国医药导报, 2025, 22(34):43–48.
- [9] Ahn J, Park SJ, Joo K, et al. Efficacy of bevacizumab for vitreous haemorrhage in proliferative diabetic retinopathy with prior complete panretinal photocoagulation. *Eye (Lond)*, 2021, 35(11):3056–3063.
- [10] 李萍, 武静, 李婕, 等. 糖尿病性黄斑水肿患者血清中 ANGPTL4 和 SDF-1 表达水平与病情严重程度相关性. 国际眼科杂志, 2025, 25(3):461–464.
- [11] 何润田, 冯洁, 丁天娇. 抗血管内皮生长因子药物对糖尿病性视网膜病变疗效评价及不良反应的研究. 实用药物与临床, 2023, 26(8):744–748.
- [12] 卢毅, 陈凡, 叶慧玲, 等. 玻璃体腔抗 VEGF 治疗对糖尿病性黄斑水肿在 OCT 不同分型下的疗效研究. 临床眼科杂志, 2021, 29(4):308–311.
- [13] Hsieh TC, Deng GH, Chang YC, et al. A real-world study for timely assessing the diabetic macular edema refractory to intravitreal anti-VEGF treatment. *Front Endocrinol*, 2023, 14:1108097.
- [14] 孙建标, 王艳军, 李咏梅. 血清 VEGF、sVEGFR-1、HIF-1 α 的表达在 RVO 合并不同程度黄斑水肿患者的表达及患者预后观察. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(1):87–91.
- [15] Alsaedi N, Alselaimy RM, Alshamrani AA, et al. Aflibercept

versus ranibizumab as a second line therapy after bevacizumab for diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*, 2021, 15:2975–2980.

- [16] Sardana A, Singh K, Singh A, et al. Optical coherence tomography biomarkers DROL, PROS, SND, hyperreflective walls of foveal cystoid spaces as predictors of central macular thickness and visual acuity in diabetic macular edema treated with intravitreal ranibizumab. *Indian J Ophthalmol*, 2024, 72(5):722–727.
- [17] Sorour OA, Levine ES, Bauml CR, et al. Persistent diabetic macular edema: Definition, incidence, biomarkers, and treatment methods. *Surv Ophthalmol*, 2023, 68(2):147–174.
- [18] Zhang J, Zhang J, Zhang C, et al. Diabetic Macular Edema: Current Understanding, Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells*, 2022, 11(21):3362.
- [19] Condelipes A, Correia D, Fernandes I, et al. Thickness profile of the ganglion cell complex and choroid in patients with persistent diabetic macular edema. *Comput Biol Med*, 2025, 198(1):111192.
- [20] Guo QQ, Zhao LX, Zhu W. Acute corneal epithelial detachment during lid speculum placement prior to intravitreal injection in a diabetic patient: a case report. *Clin Optim*, 2025, 17:133–138.
- [21] Wojciechowski P, Wdowiak M, Panek M, et al. Efficacy, safety, and injection frequency with novel aflibercept 8 Mg in neovascular age-related macular degeneration: a comparison with existing anti-VEGF regimens using a Bayesian network meta-analysis. *Ophthalmol Ther*, 2025, 14(4):733–753.
- [22] Koc F, Güven YZ, Egrilmez D, et al. Optical coherence tomography biomarkers in bilateral diabetic macular edema patients with asymmetric anti-VEGF response. *Semin Ophthalmol*, 2021, 36(5–6):444–451.
- [23] Chatziralli I, Dimitriou E, Lambadiari V, et al. The impact of laboratory findings and optical coherence tomography biomarkers on response to intravitreal anti-VEGF treatment in patients with diabetic macular edema. *Semin Ophthalmol*, 2022, 37(5):668–675.
- [24] Dagher C, Akiki M, Saliby R, et al. The Impact of Glycemic Control on Ranibizumab Efficacy in Diabetic Retinopathy: A Retrospective Analysis. *Cureus*, 2025, 17(1):e77124.
- [25] 李欢, 王伟, 王浩, 等. 血液炎症指标与糖尿病黄斑水肿患者抗血管内皮生长因子治疗敏感性的相关性研究. 中国医药导报, 2025, 22(16):26–29.
- [26] Johnson J, Jagers RM, Gopalkrishna S, et al. Oxidative stress in neutrophils: implications for diabetic cardiovascular complications. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 36(10–12):652–666.
- [27] Niu TT, Lyu WJ, Zhou H. Serologic parameters in young patients with retinal vein occlusion treated with anti-vascular endothelial growth factor. *Int J Ophthalmol*, 2025, 18(3):424–434.
- [28] Deliyanti D, Suphapimol V, Ang P, et al. Early depletion of neutrophils reduces retinal inflammation and neovascularization in mice with oxygen-induced retinopathy. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21):15680.