

影响康柏西普治疗糖尿病性黄斑水肿的因素并构建列线图预测模型

高燕华¹, 李 啸¹, 王习哲², 陈博雅¹

引用:高燕华,李啸,王习哲,等. 影响康柏西普治疗糖尿病性黄斑水肿的因素并构建列线图预测模型. 国际眼科杂志, 2026, 26(9):1609-1615.

作者单位:¹(070001) 中国河北省保定市, 雄安宣武医院眼科;
²(100053) 中国北京市, 首都医科大学宣武医院眼科
作者简介:高燕华, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 眼底病。
通讯作者:王习哲, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 眼底病。
wongxizhe@163.com
收稿日期: 2026-04-18 修回日期: 2026-07-22

摘要

目的:探讨影响康柏西普治疗糖尿病性黄斑水肿(DME)的因素,并构建列线图预测模型。
方法:回顾性分析。纳入2021年1月至2025年10月收治的DME患者,所有患者均进行每月1次康柏西普治疗,连续治疗3 mo,根据完成3次治疗后1 mo黄斑中心凹厚度(CMT)降低幅度将其分为应答良好组(CMT降幅 $\geq 25\%$)和应答不佳组(CMT降幅 $< 25\%$)。收集两组患者临床资料,分析影响康柏西普治疗DME患者应答不佳的因素,构建预测康柏西普治疗DME患者应答不佳的列线图预测模型。
结果:本研究共纳入DME患者400例400眼,应答良好组312例312眼中男200例,女112例,平均年龄 64.85 ± 5.13 岁,应答不佳组88例88眼中男54例,女34例,平均年龄 65.14 ± 4.93 岁。两组患者性别、年龄、是否饮酒、是否吸烟、糖尿病病程、水肿分型、疾病分型、低密度脂蛋白、HRF、ELM和/或EZ连续性中断、SRF比较均无差异(均 $P > 0.05$),而DR病程、治疗前BCVA、高密度脂蛋白、糖化血红蛋白、DRIL、VMIA比较均有差异(均 $P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析,分析结果显示,DR病程 ≥ 1 a($OR = 2.351, 95\% CI: 1.360 - 4.065$)、治疗前BCVA差($OR = 3.432, 95\% CI: 1.581 - 6.988$)、高糖化血红蛋白($OR = 1.656, 95\% CI: 1.346 - 2.038$)、存在DRIL($OR = 3.115, 95\% CI: 1.532 - 6.333$)、存在VMIA($OR = 2.526, 95\% CI: 1.445 - 4.415$)均是影响康柏西普治疗DME患者应答不佳的危险因素,而高密度脂蛋白升高($OR = 0.025, 95\% CI: 0.004 - 0.163$)是康柏西普治疗DME患者应答不佳的保护因素($P < 0.05$)。ROC分析显示,列线图模型预测康柏西普治疗DME患者应答不佳的AUC值为0.817($95\% CI: 0.776 - 0.854$),灵敏度为73.86%,特异度为78.21%,当阈值概率 $> 3\%$ 时,列线图模型预测康柏西普治疗DME患者应答不佳风险比对所有患者实施方案更有利。
结论:本研究构建的列线图预测模型有助于临床早期识别康柏西普治疗DME患者应答不佳高风险患者,可为康柏西普治疗应答不佳的早期预防提供参考。

关键词:糖尿病性黄斑水肿;光学相干光断层扫描;抗血管内皮生长因子;康柏西普;影响因素;列线图;预测模型
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.9.18

Factors affecting the efficacy of Conbercept for diabetic macular edema and construction of a nomogram prediction model

Gao Yanhua¹, Li Xiao¹, Wang Xizhe², Chen Boya¹

¹Department of Ophthalmology, Xiongan Xuanwu Hospital, Baoding 070001, Hebei Province, China; ²Department of Ophthalmology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China
Correspondence to: Wang Xizhe. Department of Ophthalmology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China. wongxizhe@163.com
Received: 2026-04-18 Accepted: 2026-07-22

Abstract

• **AIM:** To explore the factors influencing the efficacy of diabetic macular edema (DME) with conbercept and to construct a nomogram prediction model.
• **METHODS:** Retrospective analysis. Patients with DME admitted from January 2021 to October 2025 were selected. All patients received intravitreal conbercept injection once monthly for three consecutive months. Subjects were divided into a good response group and a poor response group according to the reduction in central macular thickness (CMT) at 3 mo after treatment. The clinical data of the patients were collected to analyze factors associated with poor response to conbercept therapy in patients with DME, and to construct a nomogram prediction model for identifying poor responders to conbercept treatment among DME patients.
• **RESULTS:** A total of 400 DME patients (400 eyes) were included in this study. The response group consisted of 312 patients (312 eyes), with 200 males and 112 females, with an average age of 64.85 ± 5.13 y. The non-response group consisted of 88 patients (88 eyes), with 54 males and 34 females, with an average age of 65.14 ± 4.93 y. There were no differences between the two groups in terms of gender, age, alcohol consumption, smoking status, duration of diabetes, edema classification, disease classification, low-density lipoprotein, HRF, ELM and/or EZ continuity interruption, and SRF (all $P > 0.05$). However, there were differences in DR disease duration,

pre-treatment BCVA, high-density lipoprotein, glycated hemoglobin, DRIL, and VMIA (all $P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that DR disease duration ≥ 1 y ($OR = 2.351$, 95% CI : 1.360–4.065), poor pre-treatment BCVA ($OR = 3.432$, 95% CI : 1.581–6.988), high glycated hemoglobin ($OR = 1.656$, 95% CI : 1.346–2.038), presence of DRIL ($OR = 3.115$, 95% CI : 1.532–6.333), and presence of VMIA ($OR = 2.526$, 95% CI : 1.445–4.415) were all risk factors for poor response to conbercept treatment in DME patients, while elevated high-density lipoprotein ($OR = 0.025$, 95% CI : 0.004–0.163) was a protective factor for poor response to conbercept treatment in DME patients ($P < 0.05$). ROC analysis showed that the area under the curve (AUC) of the nomogram model for predicting poor response to conbercept treatment in DME patients was 0.817 (95% CI : 0.776–0.854), with a sensitivity of 73.86% and a specificity of 78.21%. When the threshold probability was $> 3\%$, the nomogram model for predicting poor response to conbercept treatment in DME patients was more favorable for all patient treatment plans.

• CONCLUSION: The nomogram prediction model constructed in this study is helpful for the clinical early identification of patients with DME who have a high risk of poor response to conbercept treatment, and can provide a reference for the early prevention of poor response to conbercept treatment.

• KEYWORDS: diabetic macular edema; optical coherence tomography; anti-vascular endothelial growth factor; conbercept; influencing factors; nomogram; prediction model

Citation: Gao YH, Li X, Wang XZ, et al. Factors affecting the efficacy of Conbercept for diabetic macular edema and construction of a nomogram prediction model. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(9): 1609–1615.

0 引言

流行病学调查显示,全球糖尿病患病率约为 9.3%, 预计至 2030 年将提升至 10.2%; 其中约 7.6% 的糖尿病患者合并糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME), 现已成为成年人致盲的重要原因^[1]。抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 治疗是目前 DME 的一线临床治疗方案, 通过玻璃体腔注射抗 VEGF 药物, 可减轻血管渗漏, 缓解黄斑水肿、改善视功能^[2]。目前临床常用的抗 VEGF 药物包括雷珠单抗、阿柏西普及康柏西普等, 其中康柏西普是我国自主研发的重组人 VEGF 受体-抗体融合蛋白, 可同时阻断 VEGF-A、VEGF-B 及胎盘生长因子, 具有多靶点、高亲和力、长半衰期等特点, 在 DME 治疗中应用广泛^[3]。尽管抗 VEGF 药物可使多数 DME 患者实现黄斑水肿消退与视力提升, 但在临床实践中也存在治疗异质性, 部分患者可获得快速、持续的视功能改善, 而另一部分患者则表现为疗效不佳, 或仅出现短期水肿缓解后再次复发^[4-5]。因此, 早期精准识别抗 VEGF 治疗应答不良的高风险患者, 对优化个体化治疗方案、改善患者远期预后具有重要临床价值。光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 是一种非侵入性、高分辨率的眼底影像学检查手段, 能够清晰显示黄斑区的

微细结构, 在 DME 的诊断与随访中具有重要作用^[6-7]。近年来, 有关 OCT 生物标志物在 DME 疗效预测中的相关报道发现, 高反射灶 (hyperreflective foci, HRF)、视网膜内层结构紊乱 (disorganization of retinal inner layers, DRIL) 等特征与抗 VEGF 治疗反应相关^[8-9]。然而, 现有研究多局限于单一生物标志物的分析, 缺乏将 OCT 多维度指标与临床因素整合的综合预测模型, 难以满足临床对个体化风险分层与精准决策的需求。基于此, 本研究拟回顾性分析影响康柏西普治疗 DME 患者疗效的因素, 并构建列线图预测模型, 现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性分析。纳入 2021 年 1 月至 2025 年 10 月我院收治的 DME 患者。纳入标准: (1) 年龄 ≥ 18 岁, 符合《糖尿病性黄斑水肿诊治规范》^[10] 的诊断标准, 经眼底及 OCT 检查确诊为黄斑水肿; (2) 均于本院首次接受康柏西普治疗; (3) 病历资料完整者; (4) 若双眼均符合入组标准, 优先选择治疗前视力较差眼, 双眼视力相近时则选取 CMT 更重的患眼入组。排除标准: (1) 入院前 3 mo 内曾接受过康柏西普治疗、黄斑区激光光凝等治疗者; (2) 合并其他可能影响黄斑结构与功能的眼部疾病, 如晚期青光眼、病理性近视等; (3) 存在明显的屈光间质混浊, 影响 OCT 图像质量及眼底评估; (4) 伴有玻璃体黄斑牵拉性黄斑脱离或黄斑区广泛纤维化、瘢痕形成; (5) 合并严重心、肝、肾功能不全或血糖控制极不稳定。本研究已通过医院伦理会批准同意 (审批号: 20250606)。所有参与者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 样本量计算方法 依据临床预测模型构建的事件数/变量数 (events per variable, EPV) 原则, 每个预测变量至少对应 10 例阳性结局事件即可满足模型构建的基本要求。本研究最终纳入 6 个预测变量, 共需至少 60 例治疗应答不佳患者。为确保模型估计的稳定性, 本研究实际纳入 400 例 DME 患者, 其中应答不佳组 88 例, EPV 为 14.7 ($88 \div 6$), 满足模型构建的样本量要求。

1.2.2 玻璃体腔内注射康柏西普方法 所有入组患者均接受玻璃体腔内注射康柏西普治疗, 每月 1 次, 连续 3 mo。具体操作如下: 术前以盐酸丙美卡因滴眼液行术眼表面麻醉 3 次, 常规消毒铺巾, 开睑器开睑, 采用 50 g/L 聚维酮碘冲洗结膜囊 30 s。于角膜缘后 4.0 mm 处睫状体平坦部进针, 针尖沿眼球中心方向刺入玻璃体腔, 缓慢推注 0.05 mL 康柏西普注射液。出针后以无菌棉签轻压穿刺口, 结膜囊内涂布氧氟沙星眼用凝胶, 敷料包眼。

1.2.3 临床资料收集 收集性别、年龄、是否饮酒、是否吸烟、糖尿病病程、水肿分型 (单纯型: 仅弥漫性视网膜增厚, 无囊腔或浆液性脱离等混合改变; 复合型: 同时存在两种及以上形态改变, 如囊样黄斑水肿合并浆液性视网膜脱离)、疾病分型 (局限型: 荧光渗漏局限于黄斑中心凹附近 1 个视盘直径范围内; 弥散型: 荧光渗漏范围广泛, 超过 1 个视盘直径, 边界不清)、糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy duration, DR) 病程、治疗前最佳矫正视力 (baseline best corrected visual acuity, BCVA)、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、糖化血红蛋白。

1.2.4 OCT 图像采集与指标评估 所有 OCT 检查均由本院同一位经验丰富的技师操作, 采用线性扫描模式, 获取范围为 6 mm $\times$ 6 mm 的 OCT 图像, 并以图像内置比例尺

统一单位长度。收集患者首次治疗前 1 d 及第 3 次注射治疗后 1 mo 时的 OCT 图像,记录以下指标:(1)黄斑中心凹厚度(central macular thickness,CMT):视网膜内界膜与视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium,RPE)在黄斑中心凹区域的垂直距离。(2)高反射灶(hyperreflective foci,HRF):直径<30 μm、信号强度类似 RPE 层的小而分散的点状高反射病灶。(3)视网膜内层结构紊乱(disorganization of retinal inner layers,DRIL):OCT 图像中神经节细胞层-内丛状层或内核层-外丛状层边界无法分辨的状态。(4)外界膜(external limiting membrane,ELM)和/或椭圆体带(ellipsoid zone,EZ)连续性中断:ELM 或 EZ 条带中高反射信号的局部中断。(5)视网膜下液(subretinal fluid,SRF):血-视网膜屏障破坏后,液体积聚于 RPE 上方形成的微弱反射液腔。(6)玻璃体黄斑界面异常(vitreomacular interface abnormality,VMIA):玻璃体与黄斑交界处出现的病理状态,包括玻璃体黄斑牵拉或黄斑前膜。图像评估由两名研究人员独立完成,对各项指标进行判读。(7)CMT 降幅率=(治疗前 CMT-治疗后 CMT)/治疗前 CMT×100%。

统计学分析:采用 SPSS 26.0 软件分析数据,计量资料选择 Kolmogorov-Smimov 进行正态性检验,符合正态分布

的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料采用 *n*(%)表示,采用卡方检验。采用多因素 Logistic 回归分析影响因素。运用 R 软件构建列线图模型。运用 Bootstrap 法对模型进行内部验证,计算一致性指数(concordance index,C-index)。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线下面积(area under the curve,AUC)判断模型的区分度;决策曲线分析(decision curve analysis,DCA)评估模型的有效性。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前一般资料比较 本研究共纳入 DME 患者 400 例 400 眼,根据完成 3 次治疗后 1 mo CMT 降低幅度^[11]将其分为两组:应答良好组(CMT 降幅≥25%)312 例312 眼,平均年龄 64.85±5.13 岁;应答不佳组(CMT 降幅<25%)88 例 88 眼,平均年龄 65.14±4.93 岁。两组患者性别、年龄、是否饮酒、是否吸烟、糖尿病病程、水肿分型、疾病分型、低密度脂蛋白、HRF、ELM 和/或 EZ 连续性中断、SRF、治疗前 CMT 比较差异均无统计学意义(*P*>0.05),而 DR 病程、治疗前 BCVA、高密度脂蛋白、糖化血红蛋白、DRIL、VMIA 比较差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。

表 1 两组患者治疗前一般资料比较

指标		应答不佳组(<i>n</i> =88)	应答良好组(<i>n</i> =312)	χ^2/t	<i>P</i>
性别(例,%)	男	54(63.4)	200(64.1)	0.222	0.637
	女	34(38.6)	112(35.9)		
年龄(例,%)	≥60 岁	46(52.3)	172(55.1)	0.226	0.635
	<60 岁	42(47.7)	140(44.9)		
是否饮酒(例,%)	是	35(39.8)	116(37.2)	0.196	0.658
	否	53(60.2)	196(62.8)		
是否吸烟(例,%)	是	29(33.0)	106(34.0)	0.032	0.858
	否	59(67.1)	206(66.0)		
糖尿病病程($\bar{x}\pm s,a$)		7.35±2.16	7.28±2.09	0.393	0.694
水肿分型(眼,%)	单纯型	37(42.0)	142(45.5)	0.334	0.563
	复合型	51(58.0)	170(54.5)		
疾病分型(眼,%)	弥散型	31(35.2)	128(41.0)	0.964	0.326
	局限型	57(64.8)	184(59.0)		
DR 病程(眼,%)	≥1 a	53(60.2)	118(37.8)	14.081	<0.001
	<1 a	35(39.8)	194(62.2)		
治疗前 BCVA($\bar{x}\pm s$,LogMAR)		0.77±0.08	0.74±0.06	3.830	<0.001
治疗前 CMT($\bar{x}\pm s,\mu m$)		510.64±80.72	495.34±78.23	1.609	0.108
低密度脂蛋白($\bar{x}\pm s$,mmol/L)		2.94±0.31	2.91±0.29	0.844	0.399
高密度脂蛋白($\bar{x}\pm s$,mmol/L)		1.14±0.11	1.22±0.18	3.964	<0.001
糖化血红蛋白($\bar{x}\pm s$,%)		8.62±1.29	7.55±1.48	6.154	<0.001
HRF(眼,%)	存在	60(68.2)	225(72.1)	0.518	0.471
	不存在	28(31.8)	87(27.9)		
DRIL(眼,%)	存在	75(85.2)	199(63.8)	14.630	<0.001
	不存在	13(14.8)	113(36.2)		
ELM 和/或 EZ 连续性中断(眼,%)	存在	72(81.8)	261(83.7)	0.166	0.684
	不存在	16(18.2)	51(16.4)		
SRF(眼,%)	存在	38(43.2)	146(46.8)	0.361	0.548
	不存在	50(56.8)	166(53.2)		
VMIA(眼,%)	存在	43(48.9)	81(26.0)	16.831	<0.001
	不存在	45(51.1)	231(74.0)		

2.2 多因素 Logistic 回归分析影响康柏西普治疗 DME 患者应答不佳的因素 对 DR 病程、治疗前 BCVA、高密度脂蛋白、糖化血红蛋白、DRIL、VMIA 进行共线性诊断,结果显示 DR 病程、治疗前 BCVA、高密度脂蛋白、糖化血红蛋白、DRIL、VMIA 不存在共线性关系,见表 2。以康柏西普治疗 DME 患者应答情况为因变量,以表 1 分析结果中 $P<0.05$ 的指标 (DR 病程、治疗前 BCVA、高密度脂蛋白、糖化血红蛋白、DRIL、VMIA) 作为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,分析结果显示,DR 病程 ≥ 1 a ($OR = 2.351$, $95\%CI: 1.360 - 4.065$)、治疗前 BCVA 差 ($OR = 3.432$, $95\%CI: 1.581 - 6.988$)、高糖化血红蛋白 ($OR = 1.656$, $95\%CI: 1.346 - 2.038$)、存在 DRIL ($OR = 3.115$, $95\%CI: 1.532 - 6.333$)、存在 VMIA ($OR = 2.526$, $95\%CI: 1.445 - 4.415$) 均是影响康柏西普治疗 DME 患者应答不佳的危险因素,而高密度脂蛋白升高 ($OR = 0.025$, $95\%CI: 0.004 - 0.163$) 是康柏西普治疗 DME 患者应答不佳的保护因素 ($P<0.05$),见表 3。

2.3 构建康柏西普治疗 DME 患者应答不佳的列线图预测模型 以 DR 病程、治疗前 BCVA、高密度脂蛋白、糖化血红蛋白、DRIL、VMIA 作为自变量,以康柏西普治疗 DME 患者应答情况作为因变量,构建列线图预测模型,模型总分对应刻度值为康柏西普治疗 DME 患者应答不佳的风险概率,见图 1;康柏西普治疗 DME 患者应答不佳列线图预

测模型的 $C-index$ 为 $0.821(95\%CI: 0.795 - 0.847)$; DR 病程分值范围为 0-18 分、治疗前 BCVA 分值范围为 0-63 分、高密度脂蛋白分值范围为 0-98 分、糖化血红蛋白分值范围为 0-100 分、DRIL 分值范围为 0-23 分、VMIA 分值范围为 0-18 分。

2.4 康柏西普治疗 DME 患者应答不佳的列线图预测模型验证 通过 ROC 分析显示,列线图预测模型预测康柏西普治疗 DME 患者应答不佳的 AUC 值为 $0.817(95\%CI: 0.776 - 0.854)$,灵敏度为 73.86%,特异度为 78.21%,说明本研究构建的列线图预测模型的区分度良好,见图 2;当校正曲线 3%-100% 时,校正曲线预测值和实际值较为接近,提示模型的校正能力良好,见图 3;通过 DCA 分析可知,当阈值概率 $>3\%$ 时,使用本列线图预测康柏西普治疗

表 2 共线性诊断

因素	<i>t</i>	<i>P</i>	容差	方差膨胀因子
DR 病程	3.385	0.001	0.992	1.009
治疗前 BCVA	3.337	0.001	0.990	1.010
高密度脂蛋白	-3.925	<0.001	0.989	1.011
糖化血红蛋白	5.037	<0.001	0.954	1.048
DRIL	2.932	0.004	0.960	1.042
VMIA	3.293	0.001	0.970	1.031

表 3 多因素 Logistic 回归分析影响康柏西普治疗 DME 患者应答不佳的因素

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	
						下限	上限
DR 病程	0.855	0.279	9.362	0.002	2.351	1.360	4.065
治疗前 BCVA	1.233	0.173	7.127	0.001	3.432	1.581	6.988
高密度脂蛋白	-3.695	0.959	14.857	<0.001	0.025	0.004	0.163
糖化血红蛋白	0.505	0.106	22.757	<0.001	1.656	1.346	2.038
DRIL	1.136	0.362	9.843	0.002	3.115	1.532	6.333
VMIA	0.927	0.285	10.572	0.001	2.526	1.445	4.415
常量	-8.092	2.230	13.174	<0.001	0.000		

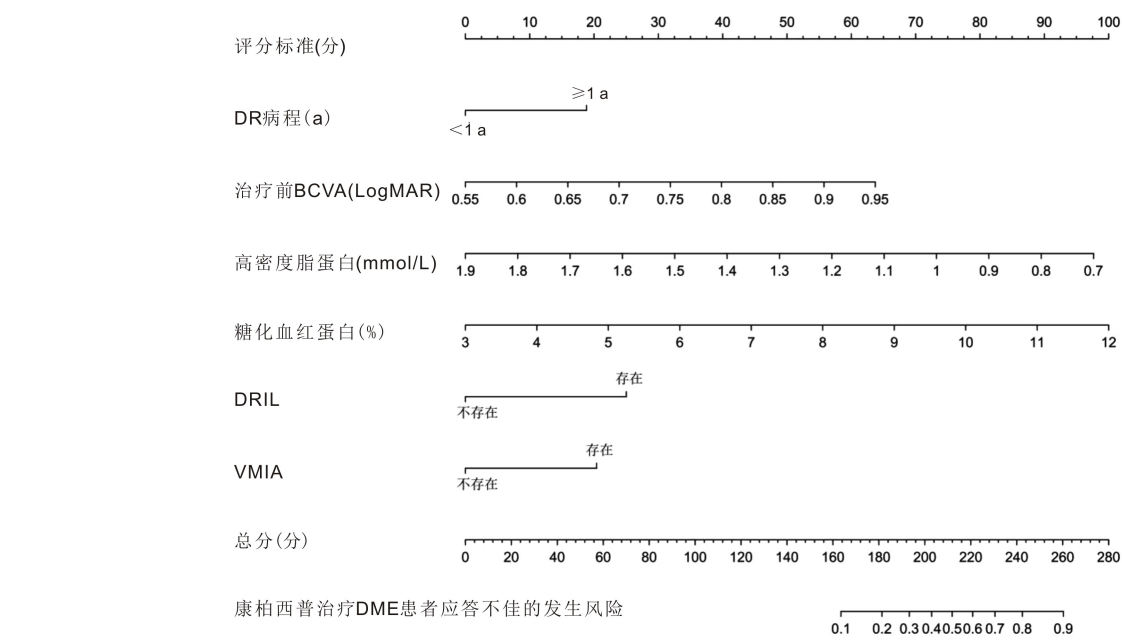


图 1 康柏西普治疗 DME 患者应答不佳的列线图预测模型。

DME 患者应答不佳风险的净获益值高于全干预或无干预,由此说明本列线图模型的临床预测效用较好,见图 4。

3 讨论

VEGF 是一种肝素结合生长因子,在诱导新生血管形成中发挥关键作用。抗 VEGF 药物通过抑制 VEGF 表达,可有效阻断眼部新生血管生成,从而减轻视网膜水肿与渗

出,在 DME 及 DR 的治疗中疗效显著^[12-13]。然而,患者对该治疗的反应也存在个体差异,部分患者临床疗效不佳^[14]。除面临治疗相关并发症风险外,部分患者即使接受多次抗 VEGF 治疗,黄斑水肿仍持续存在或反复发作,甚至出现视力下降。本研究 400 例 DME 患者经完成 3 次康柏西普治疗后 1 mo,应答不佳者共 88 眼,发生率为 22.0%,提示仍有相当比例的患者存在应答不佳风险。因此,临床医师不仅需关注黄斑水肿的消退情况,更应在治疗初期借助影像学手段评估视网膜神经结构的完整性,以早期识别高危人群。OCT 不仅可定量测量 CMT、黄斑容积等传统指标,还能定性评估 HRF、DRIL 等反映视网膜健康状态的关键特征。近年来,OCT 相关结构参数与视功能的相关性日益受到国内外学者关注^[15],但基于多维度 OCT 生物标志物构建康柏西普治疗反应预测模型的报道较少。本研究基于康柏西普治疗 DME 患者的 OCT 图像,筛选与治疗应答相关的 OCT 生物标志物及临床指标,构建列线图预测模型,以期临床早期识别应答不佳高风险患者提供参考。

DR 病程是反映糖尿病视网膜病变进展程度的重要指标。本研究发现,DR 病程 ≥ 1 a 的患者发生康柏西普治疗应答不佳的风险增加 2.351 倍,病程较长是康柏西普治疗应答不佳的影响因素。Gurung 等^[16]前瞻性队列研究同样发现,DR 病程每延长 1 a,DME 患者抗 VEGF 治疗应答不佳的风险增加约 1.8 倍,与本研究结果方向一致。随着 DR 病程延长,视网膜微血管损伤及神经退行性改变逐渐加重,黄斑区组织结构完整性遭到破坏,血-视网膜屏障功能进一步受损,而在此病理基础上,即使给予抗 VEGF 治疗,药物的有效渗透与作用靶点也相应减少,难以充分抑制 VEGF 的生物学效应,最终导致患者抗 VEGF 治疗应答不佳的风险较高。治疗前 BCVA 是临床评估视功能的基础指标。本研究发现,治疗前 BCVA 是应答不佳的影响因素,即视力越差的患者,治疗后应答不佳风险越高。Chen 等^[17]研究也表明治疗前 BCVA 是抗 VEGF 治疗应答的预测因子,但其研究发现治疗前 BCVA 较高与更好的治疗应答相关,与本研究结果相反。考虑可能是作为分组依据不同所致。治疗前 BCVA 较高的患者,其黄斑区感光细胞结构相对完整,CMT 的绝对值较小,即便抗 VEGF 治疗后水肿消退的绝对幅度有限,也难以达到 CMT 降低 $\geq 25\%$ 的分组阈值,因此更易被判定为应答不佳。由此说明,以结构指标与以功能指标作为疗效评判终点,可能会得出不同预测结论。糖化血红蛋白是评估患者近 2-3 mo 血糖控制水平的金标准。本研究发现,糖化血红蛋白水平升高者的应答不佳风险更高,结果与刘晓婷等^[18]报道相符。分析原因为,持续高血糖状态可诱导氧化应激与炎症反应,上调眼 VEGF 表达水平,部分抵消外源性抗 VEGF 药物的抑制作用。此外,高血糖微环境还可损害血-视网膜屏障的完整性,加重黄斑水肿程度,使得同等剂量的抗 VEGF 药物难以达到理想的治疗效果,从而导致抗 VEGF 治疗应答不佳。本研究发现,HDL 是康柏西普治疗应答的保护因素。张聪等^[19]研究同样报道 HDL 是 DME 患者抗 VEGF 治疗的保护因素,但该研究中 HDL 的保护效应相对较弱,可能与其 HDL 检测时点不同有关。HDL 抗炎、抗氧化及抗凋亡作用可通过维持血-视网膜屏障完整性、

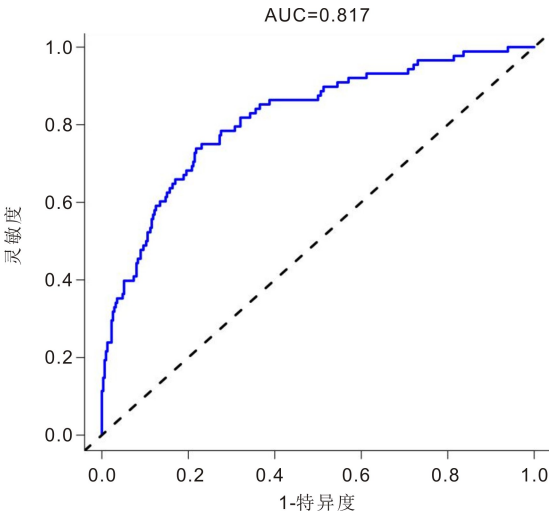


图2 ROC 曲线。

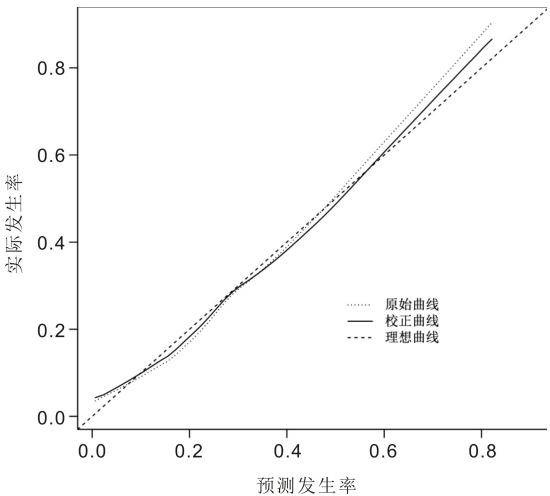


图3 校正曲线。

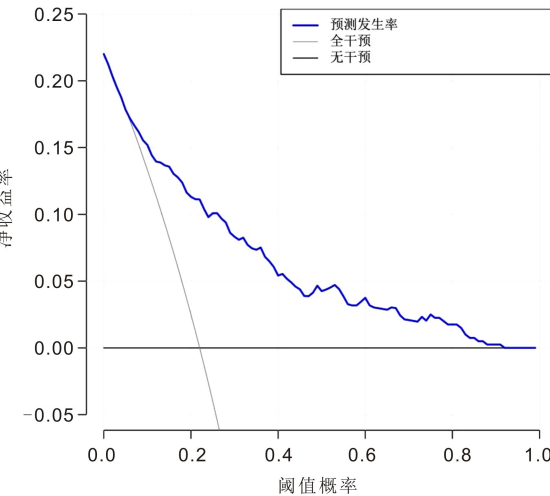


图4 决策曲线。

减轻视网膜神经炎症反应,增强视网膜组织对药物的敏感性。HDL水平较高的患者,其视网膜微环境更趋于稳定,抗 VEGF 药物能够更好地发挥抑制新生血管和减轻水肿的作用,从而降低抗 VEGF 治疗应答不佳的风险。本研究发现,存在 DRIL 的患者康柏西普治疗应答不佳风险增加 3.115 倍。刘晓婷等^[18] 研究指出,DRIL 反映了视网膜内层神经元与胶质细胞的结构紊乱,是视网膜神经退行性变的重要标志,存在 DRIL 提示视网膜内层信号传导通路已发生不可逆性损伤,即使通过抗 VEGF 治疗减轻黄斑水肿,受损的神经结构也难以恢复正常的信号传导功能,且药物难以作用于已发生结构性破坏的区域,最终表现为抗 VEGF 治疗应答不佳。此外,本研究发现存在 VMIA 的患者应答不佳风险相对更高。考虑为 VMIA 可产生持续的机械性牵拉力,不仅加重黄斑水肿,还可能从物理层面阻碍康柏西普等治疗药物在黄斑区的充分渗透与均匀分布,从而削弱药物的生物学效应,导致康柏西普治疗应答不佳。

列线图作为临床风险预测的可视化工具,具有结果直观、解读便捷等优势,现已在临床风险评估中得到广泛应用^[20-21]。研究表明^[22-23],基于列线图的预测模型可有效识别患者的特定临床结局风险,辅助早期干预。本研究通过多因素 Logistic 回归筛选出影响因素为 DR 病程、治疗前 BCVA、糖化血红蛋白、高密度脂蛋白、DRIL、VMIA,并基于上述指标构建列线图预测模型。ROC 分析显示,本模型预测康柏西普治疗 DME 患者应答不佳的 AUC 值为 0.817,灵敏度为 73.86%,特异度为 78.21%,说明模型具有良好的区分能力。校准曲线显示模型预测值与实际观测值基本吻合,提示其准确度较好。决策曲线分析进一步表明,当阈值概率>3%时,使用该模型预测康柏西普治疗 DME 患者应答不佳风险可比对所有患者统一实施方案获得更高的净获益,证明其具备良好的临床适用性与实用性。

本研究具有以下创新点与临床应用价值:(1)区别于既往研究多聚焦于单一 OCT 生物标志物的分析,本研究首次将 DRIL、VMIA 等多项 OCT 结构参数与临床代谢指标整合为多维度预测模型,实现了对视网膜结构完整性、玻璃体界面状态和全身代谢水平的综合评估;(2)本研究构建的列线图模型将复杂的回归方程转化为直观、可操作的风险评分工具,临床医师无需依赖专业统计软件,即可在门诊快速计算出 DME 患者的应答不佳风险概率,从而指导个体化治疗决策。例如,对于高危患者,可考虑初始治疗即采用双抗机制药物或联合激光、糖皮质激素等强化治疗方案,而非等待 3 mo 标准治疗后发现应答不佳再被动调整策略;(3)本研究模型的预测效能尚可,且决策曲线提示其在广泛阈值范围内均具有临床净获益,具有较强的临床转化潜力。但本研究存在以下局限性:(1)本研究为单中心、回顾性设计,所有数据来源于同一医疗机构,可能存在选择偏倚,且模型的内部验证仅通过 Bootstrap 法完成,缺乏外部独立队列的验证;(2)OCT 图像评估虽由两名研究人员独立判读,但 DRIL、HRF 等定性指标的判读仍存在一定的主观性,不同观察者间的一致性可能受到影响;(3)本研究仅纳入康柏西普治疗 3 mo 的短期疗效进行模型构建,缺乏对长期疗效的预测分析;(4)本研究纳入的 OCT 生物标志物限于结构性指标,未纳入 OCTA 血流

参数,后续研究可进一步整合 OCTA 定量参数以优化模型性能。

综上所述,DR 病程、治疗前 BCVA、糖化血红蛋白、高密度脂蛋白、DRIL、VMIA 是影响康柏西普治疗 DME 患者应答不佳的因素。本研究基于上述因素构建的列线图模型具有较好的预测效能与临床实用性,有助于临床早期识别高危患者,为个体化治疗决策提供参考依据

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:高燕华研究选题与设计,论文初稿撰写,数据分析与解释,论文修改;李啸文献检索与整理,数据采集与核对,统计学分析;陈博雅 OCT 图像评估,临床资料收集与整理,参与数据解读;王习哲选题指导,研究方案设计,论文审阅与修改,最终版本审核及定稿。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] 贺梦霞,崔颖,谢洁,等. 抗血管内皮生长因子治疗糖尿病黄斑水肿患者短期疗效影响因素分析. 眼科新进展, 2022, 42(5): 369-374.

[2] Chen KY, Chan HC, Chan CM. Effectiveness and safety of anti-vascular endothelial growth factor therapies for macular edema in retinal vein occlusion: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Surv Ophthalmol*, 2025, 70(6): 1067-1089.

[3] Tan TE, Sivaprasad S, Wong TY. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for complications of diabetic retinopathy-from treatment to prevention? *JAMA Ophthalmol*, 2023, 141(3): 223-225.

[4] 徐强崧,邢茜. 抗血管内皮生长因子治疗糖尿病黄斑水肿的短期疗效及其影响因素分析. 医学理论与实践, 2025,38(5):799-801.

[5] 曹雨露,黄贞霞,侯敏. 复方血栓通胶囊联合抗血管内皮生长因子对糖尿病性黄斑水肿的疗效. 岭南急诊医学杂志, 2024,29(6): 690-692.

[6] 张雅纹,谢平,胡仔仲,等. OCTA 在观察冠心病患者视网膜黄斑区血流变化中的应用. 江苏医药, 2020,46(7):713-715.

[7] 任未娜,王佳华,忻双华,等. 基于 OCTA 黄斑血流检测探讨加味生地黄汤对黄斑前膜玻切术后黄斑水肿的疗效. 中华中医药学刊, 1-10 [2026-07-20]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1546.r.20260709.1250.018>.

[8] 毛蕾,朱静吟,武蓉,等. 光学相干断层扫描 OCT 生物学标记物在糖尿病性黄斑水肿治疗中的临床分析. 老年医学与保健, 2024, 30(6):1709-1715.

[9] Szeto SK, Lai TY, Vujosevic S, et al. Optical coherence tomography in the management of diabetic macular oedema. *Prog Retin Eye Res*, 2024,98:101220.

[10] 伍立志,杨文,贾孝霞,等. 线性模型中自变量相对重要性常见估计方法的模拟比较研究. 中国卫生统计, 2015,32(5):908-911.

[11] Alryalat SA, Al-Antary M, Arafa Y, et al. Deep learning prediction of response to anti-VEGF among diabetic macular edema patients: treatment response analyzer system (TRAS). *Diagnostics (Basel)*, 2022,12(2):312.

[12] Ortiz-Seller A, Martorell P, Barranco H, et al. Comparison of different agents and doses of anti-vascular endothelial growth factors (aflibercept, bevacizumab, conbercept, ranibizumab) versus laser for retinopathy of prematurity: a network meta-analysis. *Surv Ophthalmol*, 2024,69(4):585-605.

[13] Ong AY, Kiire CA, Frise C, et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections in pregnancy and breastfeeding: a case series and systematic review of the literature. *Eye*, 2024,

38(5):951-963.

[14] 俞沈培. 糖尿病性黄斑水肿抗 VEGF 药物疗效与 OCT 生物学标志物的关系. 锦州医科大学, 2025.

[15] 朱明琼, 李征, 刘茹, 等. 基于 OCT/OCTA 的 AI 筛查系统在抗 VEGF 治疗糖尿病性黄斑水肿患者效果评价中的应用. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2026,40(1):68-73.

[16] Gurung RL, FitzGerald LM, Liu E, et al. Predictive factors for treatment outcomes with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections in diabetic macular edema in clinical practice. *Int J Retina Vitreous*, 2023,9(1):23.

[17] Chen YP, Wu AL, Chuang CC, et al. Factors influencing clinical outcomes in patients with diabetic macular edema treated with intravitreal ranibizumab: comparison between responder and non-responder cases. *Sci Rep*, 2019,9(1):10952.

[18] 刘晓婷, 倪连红, 陈燕秋, 等. 抗 VEGF 治疗糖尿病性黄斑水肿短期效果的影响因素分析. 中国现代药物应用, 2024,

18(24):23-27.

[19] 张聪, 徐丽. 糖化血红蛋白水平与糖尿病视网膜病变激光光凝术后黄斑水肿的相关性. 中国医科大学学报, 2020,49(11):980-984.

[20] Liu L, Xiao Y, Wei D, et al. Development and validation of a nomogram for predicting suicide risk and prognostic factors in bladder cancer patients following diagnosis: a population-based retrospective study. *J Affect Disord*, 2024,347:124-133.

[21] 张佳庆, 陈晓平. 慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者内窥镜鼻窦手术后复发风险预测列线图模型的构建. 江苏医药, 2026,52(2):165-170.

[22] 袁培, 单秀娟. 老年 COPD 患者衰弱发生的影响因素分析及列线图模型构建. 江苏医药, 2026,52(2):171-176.

[23] Zhang F, Han Y, Mao YH, et al. Non-invasive prediction nomogram for predicting significant fibrosis in patients with metabolic-associated fatty liver disease: a cross-sectional study. *Ann Med*, 2024,56(1):2337739.