

地塞米松玻璃体内植入剂治疗顽固性糖尿病性黄斑水肿

蔡萌, 丁相奇

引用: 蔡萌, 丁相奇. 地塞米松玻璃体内植入剂治疗顽固性糖尿病性黄斑水肿. 国际眼科杂志 2021;21(11):1984-1986

作者单位: (450006) 中国河南省郑州市第二人民医院白内障三病区

作者简介: 蔡萌, 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 白内障、玻璃体视网膜疾病。

通讯作者: 蔡萌. 494040188@qq.com

收稿日期: 2021-04-22 修回日期: 2021-09-29

摘要

目的: 观察地塞米松玻璃体内植入剂 (DEX) 治疗顽固性糖尿病性黄斑水肿 (DME) 的疗效。

方法: 回顾性研究。收集 2019-06/2020-01 于郑州市第二人民医院确诊为顽固性 DME 并行玻璃体腔内注射 DEX 患者 30 例 30 眼的临床资料。观察治疗前后最佳矫正视力 (BCVA)、眼压、黄斑中心凹厚度 (CMT) 变化及并发症。

结果: 治疗后 1、2、3、4、6mo BCVA (LogMAR) (0.57 ± 0.53 、 0.42 ± 0.48 、 0.43 ± 0.26 、 0.45 ± 0.66 、 0.51 ± 0.37) 较治疗前 (0.86 ± 0.47) 显著提高 (均 $P < 0.05$); 治疗后 1、2、3、4、6mo CMT (412.57 ± 74.55 、 370.21 ± 23.83 、 371.53 ± 52.66 、 373.28 ± 68.49 、 $389.35 \pm 95.61 \mu\text{m}$) 较治疗前 ($495.64 \pm 107.23 \mu\text{m}$) 有差异 (均 $P < 0.05$)。用药后 2mo BCVA 和 CMT 临床效果达到最佳, 部分患者病情反复, 再次出现视力下降及黄斑水肿加重, 4 眼于术后 3mo、5 眼于术后 4mo 及 2 眼于术后 6mo, 再次注射 DEX。所有患者中 4 眼出现高眼压 ($\geq 22\text{mmHg}$), 应用降眼压药物后, 眼压均控制在正常范围内。1 眼出现白内障加重。随访 6mo 中未发生眼内炎、视网膜脱离等并发症。

结论: 玻璃体腔注射 DEX 可以有效提高顽固性 DME 患者 BCVA, 减轻黄斑水肿。

关键词: 地塞米松玻璃体内植入剂; 顽固性糖尿病性黄斑水肿; 玻璃体腔注射

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.11.30

Efficacy of Dexamethasone implant injection in the treatment of persistent diabetic macular edema

Meng Cai, Xiang-Qi Ding

Cataract Ward Three, the Second People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450006, Henan Province, China

Correspondence to: Meng Cai. Cataract Ward Three, the Second People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450006, Henan Province, China. 494040188@qq.com

Received: 2021-04-22 Accepted: 2021-09-29

Abstract

• **AIM:** To investigate the efficacy of dexamethasone implant injection in the treatment of persistent diabetic macular edema (DME).

• **METHODS:** The clinical data of 30 DME patients (30 eyes) after anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) agents from June 2019 to January 2020 were retrospectively analyzed. All patients had undergone intravitreal injection of DEX. Best corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure (IOP), central macular thickness (CMT) and adverse events were recorded.

• **RESULTS:** BCVA (LogMAR) was significantly improved from (0.86 ± 0.47) to (0.57 ± 0.53 , 0.42 ± 0.48 , 0.43 ± 0.26 , 0.45 ± 0.66 and 0.51 ± 0.37) at 1, 2, 3, 4 and 6mo after treatment. CMT improved significantly from baseline ($495.64 \pm 107.23 \mu\text{m}$) to (412.57 ± 74.55 , 370.21 ± 23.83 , 371.53 ± 52.66 , 373.28 ± 68.49 , $389.35 \pm 95.61 \mu\text{m}$) 1, 2, 3, 4 and 6mo post-injection. The drug reached its peak efficacy 2mo after administration. 4 eyes were given repeated injection at 3mo, 5 eyes were given at 5mo and 2 eyes were given at 6mo following the primary injection. Cataract progression was showed in 1 case. 4 patients demonstrated IOP levels above 22mmHg and were mostly controllable by IOP-lowering medications. None of patients showed any adverse events at 6mo of follow-up.

• **CONCLUSION:** Dexamethasone implant injection showed significant BCVA and CMT improvement. DEX injection may be utilized as an effective DME therapy for patients who are persistent after anti-VEGF treatment.

• **KEYWORDS:** Dexamethasone implant injection; persistent diabetic macular edema; intravitreal injection

Citation: Cai M, Ding XQ. Efficacy of Dexamethasone implant injection in the treatment of persistent diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(11):1984-1986

0 引言

糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 是糖尿病患者视力受损甚至失明的重要原因。在 20~79 岁的糖尿病患者中, DME 的全球患病率为 6.8%^[1]。DME 可发生在糖尿病视网膜病变病程的各个时期。DME 的特征是血-视网膜屏障受损引起毛细血管渗漏, 液体聚积^[2]。血-视网膜屏障破坏过程中表达多种炎症因子, 包括血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、细胞间黏附分子-1、白细胞介素-6 和单核细胞趋化蛋白-1 以及内皮紧密连接蛋白改变。目前许多研究证明抗 VEGF 药物可以有效减轻 DME 病变程度, 尽管抗 VEGF 药物可以作为治疗 DME 的一线用药, 但仍有患者对抗 VEGF 药物不敏感或者 DME 复发需要多次注射药物, 对

表 1 DEX 治疗前后 BCVA 和 CMT 比较

指标	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 2mo	治疗后 3mo	治疗后 4mo	治疗后 6mo
BCVA (LogMAR)	0.86±0.47	0.57±0.53	0.42±0.48	0.43±0.26	0.45±0.66	0.51±0.37
CMT(μm)	495.64±107.23	412.57±74.55	370.21±23.83	371.53±52.66	373.28±68.49	389.35±95.61

表 2 不同类型 DME 治疗前后 BCVA 和 CMT 比较

指标	弥散性 DME		<i>t</i>	<i>P</i>	黄斑囊样水肿		<i>t</i>	<i>P</i>
	治疗前	治疗后 6mo			治疗前	治疗后 6mo		
BCVA (LogMAR)	0.89±0.22	0.53±0.57	3.241	<0.05	0.81±0.53	0.49±0.42	3.885	<0.05
CMT(μm)	504.64±110.21	390.64±76.62	4.672	<0.05	483.35±99.47	381.13±72.38	4.341	<0.05

患者造成严重的负担^[3]。炎症在 DME 病程中起到重要作用。玻璃体腔内注射皮质类固醇可以阻止 VEGF 和其他炎症介质的产生,抑制白细胞聚集,增强血管内皮细胞紧密连接的屏障功能。地塞米松玻璃体内植入剂(dexamethasone intravitreal implant, DEX)是一种可生物降解的缓释植入物,用于治疗静脉阻塞、非感染性葡萄膜炎等各种原因继发的黄斑水肿。2014 年 FDA 和大多数欧洲国家批准 DEX 治疗 DME^[4]。本研究主要探索 DEX 治疗顽固性 DME 的疗效及安全性。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性研究。收集 2019-06/2020-01 于郑州市第二人民医院确诊为顽固性 DME 的患者 30 例 30 眼。纳入标准:(1)2 型糖尿病患者,血糖、血压控制良好,空腹血糖 ≤ 8.0mmol/L,糖化血红蛋白 ≤ 7.0%,血压 ≤ 150/90mmHg。(2)经眼底镜检查、OCT 和眼底血管造影确诊的顽固性 DME 患者:至少连续 3 次接受抗 VEGF 治疗,黄斑水肿未减轻或加重者。(3)DEX 治疗在最后 1 次抗 VEGF 治疗至少 4wk 之后。排除标准:(1)患有全身严重疾病。(2)合并其他眼病史,如青光眼、视网膜脱离、视网膜静脉阻塞、黄斑裂孔等。(3)屈光间质明显混浊影响眼底检查。(4)既往行内眼手术史者。本研究经本院伦理委员会审批通过,家属及患者均获知情并签署知情同意书。

1.2 方法

手术前 3d 局部应用左氧氟沙星滴眼液,每天 4 次。术前复方托吡卡胺滴眼液充分散瞳,盐酸丙美卡因滴眼液表面麻醉,按常规内眼手术操作流程消毒铺巾,5g/L 聚维酮碘溶液和 20mL 生理盐水冲洗结膜囊。于角膜缘后 3.5~4.0mm 进针,注入 0.70mg DEX,无菌棉签按压穿刺口,涂妥布霉素地塞米松眼膏包眼。治疗后随访 6mo,所有患者均接受最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、眼压、裂隙灯、眼底及 OCT 检查。记录所有患者治疗前后 BCVA、眼压、黄斑中心凹厚度(central retinal thickness, CMT)以及既往抗 VEGF 注射次数、晶状体状态、是否需要抗青光眼治疗等情况。BCVA 使用国际标准对数视力表,换算 LogMAR 记录并统计分析。

统计学分析:所有数据采用 SPSS 21.0 进行统计学分析。计量数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,患者治疗前后 BCVA 和 CMT 重复测量数据比较采用重复测量方差分析,进一步比较采用 LSD-*t* 检验,不同类型 DME 治疗前后比较采用配对样本 *t* 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入患者临床资料

纳入患者 30 例 30 眼,其中男 17

眼,女 13 眼。年龄 43~75(平均 54.63±6.34)岁。既往接受抗 VEGF 药物治疗频率为 5~9(平均 6.7±1.5)次。根据黄斑水肿类型分为两组,弥散性 DME 16 眼,其中男 9 眼,女 7 眼,年龄 44~75(平均 54.18±6.19)岁,既往接受抗 VEGF 药物治疗频率为 5~9(平均 6.6±1.5)次;黄斑囊样水肿 14 眼,其中男 8 眼,女 6 眼,年龄 43~70(平均 54.79±8.75)岁,既往接受抗 VEGF 药物治疗频率为 6~9(平均 6.8±0.9)次。

2.2 治疗前后 BCVA 比较

治疗前后 BCVA 比较差异有统计学意义($F=8.385, P<0.01$)。治疗后 1、2、3、4、6mo BCVA 均较治疗前显著提高,差异均有统计学意义($t_{1mo}=2.245, t_{2mo}=4.954, t_{3mo}=4.832, t_{4mo}=5.293, t_{6mo}=3.873$, 均 $P<0.05$),见表 1。治疗 6mo 后,两种类型 DME 患者 BCVA 分别均较治疗前提高,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 治疗前后 CMT 比较

治疗前后 CMT 比较差异有统计学意义($F=9.267, P<0.01$)。治疗后 1、2、3、4、6mo CMT 均较治疗前显著下降,差异均有统计学意义($t_{1mo}=3.594, t_{2mo}=5.439, t_{3mo}=5.027, t_{4mo}=4.352, t_{6mo}=4.546$, 均 $P<0.05$),见表 1。治疗 6mo 后,两种类型 DME 患者 CMT 分别均较治疗前降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.4 治疗后随访情况

用药后 2mo BCVA 和 CMT 临床效果达到最佳,部分患者病情反复,再次出现视力下降及黄斑水肿加重,4 眼于术后 3mo,5 眼于术后 4mo 及 2 眼于术后 6mo 再次注射 DEX。

2.5 治疗后并发症情况

DEX 治疗后 2mo 内 4 眼出现高血压(≥22mmHg),应用降眼压药物后,眼压均控制在正常范围内。DEX 治疗后 6mo,1 眼出现白内障加重(C2N1P1→C3N1P1),患者 BCVA 无明显改变,CMT 明显下降。随访的 6mo 中未发生眼内炎、视网膜脱离等并发症。

3 讨论

DME 是工龄人群(20~65 岁)和老年人视力下降的主要原因之一,据统计约 20% 糖尿病视网膜膜病患者患有 DME^[5]。DME 是一种多因子疾病,多种炎症因子及 VEGF 参与病理过程,造成视网膜内皮损伤、毛细血管基底膜增厚、细胞外基质成分沉积和视网膜微血管损伤。继而引起血-视网膜屏障破坏,细胞外液在黄斑区积聚^[6]。目前对 DME 的治疗仍存在争议,自 1970 年,激光是治疗 DME 的主要方法,尽管这种治疗在保护视力方面有效,但在恢复失去的视力方面效果有限。随着对 DME 疾病的认知发

展,对致病因子的靶向治疗应用于临床,RESOLVE、RISE/RIDE 及 READ-2 等研究证实了雷珠单抗治疗 DME 的有效性。玻璃体腔注射抗 VEGF 药物,包括阿柏西普、雷珠单抗及贝伐单抗等,已成为 DME 的首选治疗方法。但是并非所有患者都对抗 VEGF 药物反应良好,且因反复注射患者依从性不高^[7-10]。

糖皮质激素在 DME 治疗中发挥重要作用:(1)可以通过抑制 VEGF 等促血管生成因子的产生而减少视网膜新生血管;(2)糖皮质激素可以通过增加紧密连接蛋白表达,减少视网膜色素上皮细胞中氧化应激诱导的紧密连接蛋白破坏,维持血视网膜屏障的完整性^[11]。此外,糖皮质激素还通过其对控制视网膜 Müller 细胞上视网膜液体运动的两大主要通道跨细胞水通道-4 (AQP4) 和钾通道的作用促进视网膜液体的清除^[12]。

DEX 由聚乳酸羟基乙酸可生物降解共聚物中的微细地塞米松(0.7mg)组成,该共聚物在大约 6mo 的时间内缓慢释放药物到玻璃体中^[13]。Boyer 等^[4]发现 DEX 显著改善 DME 患者的长期视力和 CMT,并且证实了 DEX 优于其他糖皮质激素的安全性。Mastropasqua 等^[14]研究发现与雷珠单抗相比,DEX 对初始 DME 患者提高 BCVA 更显著。与既往关于 DEX 的研究相一致,本研究中 DEX 对 DME 治疗具有安全性和有效性。本研究发现,注射后 1、2、3、4、6mo 后 BCVA 从基线 0.86 ± 0.47 分别改善到 0.57 ± 0.53 、 0.42 ± 0.48 、 0.43 ± 0.26 、 0.45 ± 0.66 、 0.51 ± 0.37 , CMT 由 $495.64 \pm 107.23 \mu\text{m}$ 分别下降至 412.57 ± 74.55 、 370.21 ± 23.83 、 371.53 ± 52.66 、 373.28 ± 68.49 、 $389.35 \pm 95.61 \mu\text{m}$, 差异均有统计学意义 ($P > 0.05$)。动物实验发现,猴子玻璃体及视网膜中地塞米松含量在注射 DEX 2mo 后维持高浓度稳定水平,在第 3mo 急剧下降^[15]。一些临床研究指出 DEX 注射后 1~3mo 达到峰值,在 4~6mo 开始下降。预计注射后 3mo 可重复注射^[16-18]。本研究中我们也发现 DEX 用药后 2mo 临床效果达到最大值,同样也出现部分患者病情反复,4 眼于术后 3mo、5 眼于术后 4mo 及 2 眼于术后 6mo,再次注射 DEX。

糖皮质激素治疗的常见并发症是眼压升高和白内障的形成及发展。在 Boyer 等^[4]的 III 期临床试验中,DEX 治疗组约 29.7% 患者出现眼压升高 ($\geq 25\text{mmHg}$),大多数患者仅需要降低眼压药物或者观察,仅有 7 例 (1.0%) 需要青光眼手术或激光治疗。本研究中 DEX 治疗后 2mo 内 4 眼出现高眼压 ($\geq 22\text{mmHg}$),应用降眼压药物后,眼压均控制在正常范围内。我们发现白内障患者 DEX 治疗后没有显示与解剖学特征相匹配的功能改善,这与 DEX 加快白内障病程有关。因而对于高血压及晶状体透明的年轻患者,DEX 需谨慎应用。

考虑到 DME 的临床试验结果和病理生理学,DEX 可以作为抗 VEGF 耐药患者、人工晶状体眼以及不能耐受多次注射患者的首选用药。我们的研究仍有局限性:(1)样本量不够大,可能导致结果及其统计学显著性不足;(2)药物临床观察时间较短,可能低估了药物引起的不良反应;(3)既往使用不同抗 VEGF 治疗方案也应该纳入思考范围。随着 DEX 在临床上的广泛应用,今后的工作中我们将加大样本量,延长观察时间,进一步验证 DEX 治疗的安全性和有效性。

参考文献

- 1 Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35(3):556-564
- 2 Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, et al. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2009;54(1):1-32
- 3 Sim DA, Keane PA, Tufail A, et al. Automated retinal image analysis for diabetic retinopathy in telemedicine. *Curr Diabetes Rep* 2015;15(3):1-9
- 4 Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121(10):1904-1914
- 5 Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2004;350(1):48-58
- 6 Chawan-Saad J, Wu M, Wu A, et al. Corticosteroids for diabetic macular edema. *Taiwan J Ophthalmol* 2019;9(4):233-242
- 7 Boyle J, Vukicevic M, Koklanis K, et al. Experiences of patients undergoing repeated intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections for neovascular age-related macular degeneration. *Psychol Heal Med* 2018;23(2):127-140
- 8 Gonzalez VH, Campbell J, Holekamp NM, et al. Early and long-term responses to anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema: analysis of protocol I data. *Am J Ophthalmol* 2016;172:72-79
- 9 Dugel PU, Campbell JH, Kiss S, et al. Association between early anatomic response to anti-vascular endothelial growth factor therapy and long-term outcome in diabetic macular edema: an independent analysis of protocol i study data. *Retina* 2019;39(1):88-97
- 10 Busch C, Zur D, Fraser-Bell S, et al. Shall we stay, or shall we switch? Continued anti-VEGF therapy versus early switch to dexamethasone implant in refractory diabetic macular edema. *Acta Diabetol* 2018;55(8):789-796
- 11 Miura Y, Roeder J. Triamcinolone acetonide prevents oxidative stress-induced tight junction disruption of retinal pigment epithelial cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247(5):641-649
- 12 Reichenbach A, Wurm A, Pannicke T, et al. Müller cells as players in retinal degeneration and edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(5):627-636
- 13 Haghjoui N, Soheilian M, Abdekhodaie MJ. Sustained release intraocular drug delivery devices for treatment of uveitis. *J Ophthalmic Vis Res* 2011;6(4):317-329
- 14 Mastropasqua L, Di Staso S, D'Aloisio R, et al. Anatomical and functional changes after dexamethasone implant and ranibizumab in diabetic macular edema: a retrospective cohort study. *Int J Ophthalmol* 2019;12(10):1589-1597
- 15 Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(1):80-86
- 16 Rosenblatt A, Udaondo P, Cunha-Vaz J, et al. A collaborative retrospective study on the efficacy and safety of intravitreal dexamethasone implant (ozurdex) in patients with diabetic macular edema: the European DME registry study. *Ophthalmology* 2020;127(3):377-393
- 17 Totan Y, Güler E, Gurağaç FB. Dexamethasone intravitreal implant for chronic diabetic macular edema resistant to intravitreal bevacizumab treatment. *Curr Eye Res* 2016;41(1):107-113
- 18 Nağacı S, Akkın C, Afrashi F. Dexamethasone implant in patients with diabetic macular edema resistant to anti-VEGF therapy. *Turk J Ophthalmol* 2019;49(2):73-77