

地塞米松玻璃体内植入剂治疗糖尿病性黄斑水肿的研究进展

胡可可, 惠延年, 杜红俊

引用: 胡可可, 惠延年, 杜红俊. 地塞米松玻璃体内植入剂治疗糖尿病性黄斑水肿的研究进展. 国际眼科杂志 2022; 22(12): 1992-1996

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: 眼底病基础与临床研究. 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: 2022-07-05 修回日期: 2022-11-01

摘要

糖尿病性黄斑水肿 (DME) 是糖尿病患者视力丧失的主要原因。高血糖通过引发促炎和促血管生成级联反应致血-视网膜屏障破坏, 导致黄斑区视网膜内或视网膜下液体积聚。玻璃体内注射类固醇是 DME 的替代治疗方法, 而注射相关的并发症包括眼内炎、玻璃体出血和视网膜脱离。为了减少风险和并发症, 地塞米松玻璃体内植入剂 (DEX 植入剂; Ozurdex®) 应运而生。DEX 植入剂是一种新型、可人工降解的缓释植入剂, 具有合理释放曲线、强力抗炎、快速改善黄斑水肿、良好的生物利用度及安全性等优势。DEX 植入剂为 DME 患者的治疗提供了新的选择, 已被多个指南推荐使用。本文就其在 DME 临床治疗中的研究进展进行简要综述。

关键词: 地塞米松玻璃体内植入剂; 糖尿病性黄斑水肿; 炎症; 有效性; 安全性

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.12.11

Dexamethasone intravitreal implant in the treatment of diabetic macular edema

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

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

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

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

Received: 2022-07-05 Accepted: 2022-11-01

Abstract

• Diabetic macular edema (DME) is the main cause of vision loss in patients with diabetes. Hyperglycemia leads to disruption of the blood-retinal barrier by triggering a pro-inflammatory and pro-angiogenic cascade, leading to intraretinal or subretinal fluid accumulation in the macula. Intravitreal administration of steroids represents an alternative for DME, while injection-related complications include endophthalmitis, vitreous hemorrhage, and retinal detachment. In order to reduce the risks and complications, dexamethasone intravitreal implant (DEX implant; Ozurdex®) were developed. DEX implant is a novel, artificially degradable sustained-release implant, with the advantages of reasonable release profile, strong anti-inflammatory, rapid improvement of macular edema, good bioavailability and safety. DEX implant provides a new choice for the treatment of patients with DME and has been recommended by several guidelines. This article reviews the latest research progress of DEX implant in the clinical treatment of DME.

• KEYWORDS: Dexamethasone intravitreal implant; diabetic macular edema; inflammatory; efficacy; safety

Citation: Hu KK, Hui YN, Du HJ. Dexamethasone intravitreal implant in the treatment of diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022; 22(12): 1992-1996

0 引言

糖尿病已成为全球致残致盲的主要疾病,也是全球重大公共卫生问题之一。预计到 2045 年全球和我国糖尿病患者将分别增至 7.83 亿和 1.47 亿人^[1]。糖尿病会导致多种全身并发症,其中眼部并发症包括糖尿病性白内障、糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR)、糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 和糖尿病性视神经病变等^[2]。据统计,高达 34.6% 及 6.81% 的糖尿病患者会罹患 DR 和 DME^[3]。DME 为 DR 患眼的一种高度特异性的

微血管并发症,也是 DR 患者视力下降及生活质量降低的主要原因^[4]。

1 DME 的发病机制和治疗简述

1.1 DME 发病机制 DME 发病机制复杂且尚未完全明确。生理条件下,视网膜内液体的进出应达到平衡状态,来自玻璃体、视网膜血管、脉络膜的液体和各类分子可进入视网膜的神经层,这个过程依赖内部及外部血-视网膜屏障的严格调控得以实现^[5]。目前认为,DME 发病的主要机制是高血糖通过引发炎症和促血管生成因子释放,导致微血管异常和血-视网膜屏障破坏,并最终造成视网膜内或视网膜下液体积聚。参与 DME 发病的炎症介质包括细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等。白细胞在炎症因子的作用下在视网膜血管内皮细胞的募集和黏附,并进一步导致内皮细胞的损害和细胞间紧密连接蛋白的丢失等^[6-8]。此外,视网膜神经胶质细胞钾离子和水通道蛋白的紊乱,造成水排出障碍,也是液体转运失衡的原因。

1.2 DME 的治疗 DME 患者如果没有得到及时和有效地治疗,将会导致神经变性萎缩继而永久性的视力丧失。在过去的十年中,随着对 DME 病理生理学方面的深入研究使得 DME 的治疗水平大大提高。严格控制系统性可变危险因素(高血糖、高血压和高血脂)是治疗的基本目标。针对 DME 的常用临床治疗手段包括:对缺血区的广泛视网膜激光光凝术、玻璃体内注射抗 VEGF 药物、糖皮质激素及手术治疗等,其中玻璃体内注射抗 VEGF 药物已成为 DME 患者一线治疗方案^[9]。抗 VEGF 药物通过特异性的中和或抑制局部组织中的 VEGF,改善视网膜及脉络膜微血管的通透性并抑制新生血管的形成和进展。虽然抗 VEGF 药物玻璃体腔注射可明显减轻 DME 和改善患者视功能,但其有效浓度维持时间短,因此需通过频繁眼内注射来维持治疗结果。真实世界中患者依从性差,频繁眼内注射引起不良事件及眼内感染的可能性增加,也使得抗 VEGF 治疗难以达到最佳疗效^[10-11]。临床上,对抗 VEGF 药物无应答、复发或长期疗效不佳的患者在不同的病例组中可能达到 1/3 左右。

已证实炎症在 DR 发展中发挥重要作用^[12]。糖皮质激素可通过全面下调多种炎症因子及以 VEGF 为代表的生长因子的表达,抑制毛细血管渗漏、炎性细胞迁移和黏附等,发挥抗炎和抗新生血管生成的作用来治疗 DME。地塞米松 (Dexamethasone, DEX) 是合成的糖皮质激素,其抗炎效果显著,但在玻璃体内半衰期很短。单纯将 DEX 注入玻璃体腔后,药物很快代谢完毕^[13]。DEX 玻璃体内植入剂 (DEX 植入剂, Ozurdex[®]; 中文商品名, 傲迪适[®]) 是一种新型、可人工降解的缓释植入剂,其注射后可明显延长 DEX 在玻璃体内的存留时间。DEX 植入剂于 2009 年被美国食品与药品管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于治疗与视网膜静脉阻塞

(retinal vein occlusion, RVO)、DR、非感染性眼部炎症或葡萄膜炎相关的黄斑水肿^[12]。我国在 2018-03 批准傲迪适[®] 用于治疗视网膜静脉阻塞继发的黄斑水肿。自 2014 年, FDA 和大多数欧洲国家批准 DEX 植入剂用于治疗 DME 以来,大量临床试验及真实世界研究已证实其治疗 DME 的有效性及安全性。

2 DEX 植入剂的结构及作用机制

2.1 DEX 植入剂的结构特点和药代动力学 DEX 植入剂中的药物被包裹在特有的缓释系统,即聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (polylactic-co-glycolic acid, PLGA) 内。PLGA 为存储型可生物降解缓释基质,与载体结合率高。被 PLGA 包裹的 DEX 可缓慢释放,作用时间持久,生物利用度高。同时,植入剂具有良好的安全性,可在玻璃体内通过酯键水解,产生乳酸和乙醇酸,最终以 CO₂ 和水的形式排出体外,无需取出更换^[4]。研究表明,DEX 植入剂在玻璃体腔内呈双相持续释放,前 2mo 以初始高浓度释放,药物剂量迅速达到高峰,此时大部分聚合物基质已经碎片化,随后剩余的聚合物基质继续降解,DEX 呈缓慢持续低浓度释放,直至注射后 6mo^[14-15]。

DEX 植入剂眼内持续给药可使药物高浓度到达视网膜,同时少量进入体循环,从而最大限度地减少糖皮质激素相关的全身不良影响。另外,与其他糖皮质激素相比,DEX 植入剂具有与受体亲和力高 (DEX > 曲安奈德 > 氟轻松)、亲脂性低 (DEX < 氟轻松 < 曲安奈德)、抗炎作用强 (DEX = 氟轻松,其活性为曲安奈德的 5 倍) 和作用时间持久的优势。以上特性减少了玻璃体腔注射的频次,减轻了医院和患者的负担,也减少了与眼内注射相关的并发症^[6]。

在猴模型中的研究显示,DEX 植入剂玻璃体注射后,DEX 在玻璃体液及视网膜中的浓度无显著差别,视网膜中 CYP3A8 (DEX 敏感基因细胞色素 P450A38) 的表达与视网膜中 DEX 的浓度相平行,为对照组 (未注射 DEX 植入剂) 的 3 倍^[16]。此外,兔模型研究发现,DEX 植入剂在玻璃体切除眼与非玻璃体切除眼中 31d 的任何时间点药代动力学均无差异。临床研究也表明玻璃体切除对 DEX 植入剂的药代动力学和药效无明显影响^[17]。

2.2 DEX 植入剂的作用机制 DEX 植入剂中所包含的 DEX 主要通过抑制磷脂酶 A2 阻断花生四烯酸途径,进而抑制血栓烷、白三烯和前列腺素等炎症介质的合成,并防止血管舒张和减轻毛细血管通透性。另外,DEX 植入剂还能稳定溶菌酶,减少炎症介质和 VEGF 的生成,抑制炎症反应和纤维血管增生,增强视网膜毛细血管内皮细胞紧密连接的密度和活性,改善视网膜氧合,恢复血-视网膜屏障的完整性,从而发挥其抗炎和抗水肿的作用^[8,16]。

3 DEX 植入剂的有效性

MEAD 研究是两项为期 3a 的随机、双盲、多中心、对照的大样本 III 期临床试验研究 (NCT00168337 & NCT00168389),涉及 22 个国家的 131 个地点,共招募了 1048 例患者,其中约 60% 的患者完成了研究。患者以 1:1:1 的比例随机分配在 DEX 植入剂 0.7mg

组、0.35mg组及模拟给药组。末次随访时视力提高 ≥ 15 个字母患者所占的比例,DEX植入剂0.7mg组(22.2%)和0.35mg组(18.4%)均高于模拟给药组(12.0%; $P \leq 0.018$)。黄斑中心区厚度(central subfield thickness, CSFT)降低程度上,DEX植入剂0.7mg组($-111.6\mu\text{m}$)和0.35mg组($-107.9\mu\text{m}$)显著优于模拟给药组($-41.9\mu\text{m}$; $P < 0.001$)^[18]。

UDBASA研究是一项前瞻性、多中心、随机对照研究,纳入意大利三个大学中心(乌迪内、巴里、萨萨里)的患者38例42眼,根据随访时BCVA及CSFT情况,分为单针治疗组(22眼,仅注射1次DEX植入剂)及PRN组(20眼,根据病情,当视力较最好状态增加0.1 LogMAR和/或CSFT较最薄状态增加 $50\mu\text{m}$ 时再次注射,平均注射1.6次)。单针治疗组及PRN组既往分别接受 5 ± 1.7 、 4.4 ± 1.2 次抗VEGF药物治疗。两组患者治疗后视力明显提升,1~3mo基本维持,随后单针治疗组视力开始下降,而PRN组患者表现出稳定的视力改善。第6mo,PRN组较单针治疗组LogMAR降低0.11。前2mo两组CSFT均明显下降,在第4mo($P = 0.001$)及第5mo($P = 0.012$)PRN组CSFT降低程度优于单针治疗组^[19]。由此可见,每月监测病情变化,予以个性化的治疗方案,可以更有效地维持DEX植入剂的疗效。

多项研究表明,DEX植入剂与抗VEGF治疗相比,可明显提高视力,改善黄斑中心凹解剖学结构,且治疗间隔更长,注射次数更少,为DME的治疗提供了替代方案。Callanan等^[20]通过一项为期12mo的多中心、随机、平行对照临床试验(NCT01492400)研究DEX植入剂和雷珠单抗对初治DME的疗效。患者按1:1的比例随机分配至DEX植入剂组($n = 181$)及雷珠单抗组($n = 182$)。第12mo,两组CSFT均明显降低(-173.9 vs $-163.5\mu\text{m}$),最佳矫正视力(best-corrected visual acuity, BCVA)均明显改善($P < 0.001$)。DEX植入剂组在改善视力方面非劣效于雷珠单抗组(4.34 vs 7.60 个字母,95% CI: $-4.74 \sim -1.88$),荧光素渗漏面积减少程度优于雷珠单抗组($P < 0.001$),且平均注射次数更少(2.85 vs 8.70)。一项关于DME患者的Meta分析显示,DEX植入剂较抗VEGF治疗可更有效改善黄斑中心凹解剖学结构($P = 0.02$),在提升视力方面,二者无明显差异($P = 0.35$)^[21]。

视网膜血管管径与DR的严重程度以及全身炎症反应标志物表达有关^[22],虽然潜在机制尚不清楚,但有研究指出可能与VEGF的过度表达有关^[23]。DEX植入剂除抗炎外,还可抑制VEGF诱导的血管壁通透性改变,从而导致血管管径缩小,降低视网膜血管壁的压力梯度^[24]。Wickremasinghe等^[23]通过一项前瞻性、多中心、随机临床试验对比了贝伐单抗与DEX植入剂治疗对视网膜血管管径的影响。该研究纳入患者61例88眼,其中34例44眼(贝伐单抗组22眼,DEX植入剂组22眼)完成了研究。研究结果表明,两组患者术后视力均较注射前显著提升(贝伐单抗组: $+8.1$ 个字母, $P < 0.001$;DEX植入剂组: $+3.7$ 个字母, $P = 0.001$)、CSFT明显降低(贝伐单抗组:

$-157.8\mu\text{m}$, $P < 0.001$;DEX植入剂组: $-192.5\mu\text{m}$, $P < 0.001$)。与贝伐单抗组相比,DEX植入剂组有更强的收缩血管作用(视网膜中央动脉管径: -6.1 vs $+1.7\mu\text{m}$, $P = 0.08$;视网膜中央静脉管径: -31.8 vs $+4.3\mu\text{m}$, $P < 0.001$)。

4 DEX植入剂的安全性

研究显示,DEX植入剂的安全性优于其他糖皮质激素^[25],其最需要关注的不良事件为眼内压(IOP)升高与白内障发生或进展。这些不良事件的发生率较低,且多为轻、中度,一般不需要中断治疗。

DEX植入剂植入后IOP短时升高的确切机制尚不清楚,有研究分析可能为:(1)手术操作刺激眼内组织结构,使其位置变化影响房水回流或刺激房水分泌;(2)聚合物基质在Schlemm管内壁内皮下异常聚集,阻碍房水流出,从而导致IOP升高等。研究指出,DEX植入剂药栓体积远小于玻璃体腔常见药物注射剂量0.05mL容积,因此进入玻璃体内不会引起眼内容积增大导致的眼压变化^[26]。同时,DEX的脂溶性低,在小梁网中蓄积少,引起IOP升高的风险较低。MEAD临床试验研究中,DEX植入剂治疗组(7mg)约36.0%(125/347)的患者出现IOP升高($>25\text{mmHg}$),平均IOP峰值时间出现在DEX植入剂注射后第1.5~3mo,且在第6mo时降回基线水平,重复注射后IOP升高无累积效应。大多数患者应用降眼压药物即可恢复至正常,仅有5例患者药物无法控制后行抗青光眼手术或激光治疗^[18]。

白内障发生或进展是DEX植入剂治疗最主要的长期不良反应。MEAD研究显示,玻璃体腔注射DEX植入剂后白内障发生率为67.9%,为模拟注药组的4倍(95% CI: $2.75 \sim 5.50$)^[18]。同时,白内障也是第15mo后DEX植入剂组BCVA下降的原因。第36mo,59.2%的患者进行了手术干预,约2/3在术后第18~30mo进行。同样,BEVDORDEX研究及Callanan研究指出,玻璃体腔注射DEX植入剂白内障发生率为抗VEGF药物治疗的4倍(95% CI: $2.36 \sim 7.59$)^[27]。

因此,DEX植入剂注射后应密切随访,及时发现IOP异常和白内障等并发症,并给予局部降眼压药物和白内障摘除手术等干预,将有利于患者的最终预后^[28]。

5 DEX植入剂治疗DME的适用或首选对象

玻璃体腔内植入DEX植入剂,可通过多种途径下调DME的相关炎症因子,减轻DME。DEX植入剂尤其适用于有心血管风险、人工晶状体眼、拟行白内障摘除手术、玻璃体切除术后及抗VEGF治疗效果不佳的DME患者^[28-29]。

5.1 抗VEGF治疗效果不佳 DEX植入剂可作为慢性DME(病程 $\geq 6\text{mo}$,CSFT $>275\mu\text{m}$)、对抗VEGF治疗无应答患者的一线治疗方案^[30]。Güler等^[30]通过一项回顾性研究分析了35例35眼慢性DME患者接受DEX植入剂治疗的案例。研究中35眼均接受3次贝伐单抗,给药间隔为6wk。在第18wk,15眼(42.8%)治疗无应答转为DEX植入剂治疗。术后第4wk和12wk BCVA显著提升,第4、12和24wk CSFT显著下降。此外,与12wk相比,BCVA和

CSFT 在 24wk 时显著恶化 ($P < 0.001$ 和 $P = 0.01$), 提示 DEX 植入剂可持续释放至第 6mo。

5.2 玻璃体切除术后 近年来的研究发现, DME 患者玻璃体切除术后抗 VEGF 治疗效果不佳, 可能是由于玻璃体屏障作用消失及玻璃体内细胞因子表达水平改变等^[31]。然而, 即使是在玻璃体切除患眼中, DEX 植入剂仍可有效改善 DME^[32-33]。Hwang 等^[34] 回顾性分析了 39 例 43 眼 DME 患者玻璃体切除联合 DEX 植入剂治疗的效果。结果显示, DEX 植入剂可显著提升 LogMAR BCVA (术前 0.294 ± 0.374 vs 术后 0.526 ± 0.417 , $P < 0.001$), 降低 CSFT (术前 $314 \pm 90 \mu\text{m}$ vs 术后 $478 \pm 122 \mu\text{m}$, $P < 0.001$), 且疗效可维持至术后 3a。虽有 17 眼 (40%) 术后出现一过性高眼压, 但经降眼压药物治疗即恢复正常。由此可见, 玻璃体切除联合 DEX 植入剂为 DME 提供了满意的长期临床效果。

5.3 人工晶状体眼或计划接受白内障手术的患眼 对于人工晶状体眼患者, 接受 DEX 植入剂治疗无需担心糖皮质激素应用导致的白内障。Furino 等^[35] 在一项双中心、非随机、回顾性研究中分析了超声乳化联合 DEX 植入剂治疗在白内障合并 DME 患者中的有效性。研究纳入 16 例患者, 基线时平均 LogMAR BCVA 为 0.72 ± 0.34 , 平均 CSFT 为 $486 \pm 152.4 \mu\text{m}$ 。结果表明, 在术后所有时间点, CSFT 均显著下降 (30d: 365.5 ± 91 vs $486 \pm 152.4 \mu\text{m}$, $P = 0.005$; 60d: 326 ± 80 vs $486 \pm 152.4 \mu\text{m}$, $P = 0.0004$; 90d: 362 ± 134 vs $486 \pm 152.4 \mu\text{m}$, $P = 0.001$), LogMAR BCVA 显著提升 (30d: 0.48 ± 0.28 vs 0.72 ± 0.34 , $P = 0.007$; 60d: 0.42 ± 0.30 vs 0.72 ± 0.34 , $P = 0.0008$; 90d: 0.46 ± 0.39 vs 0.72 ± 0.34 , $P = 0.004$)。同样, Panozzo 等^[36] 发表的一项前瞻性研究表明, 在超声乳化和人工晶状体植入结束时进行玻璃体内 DEX 植入剂植入, 对于单纯性和难治性 DME 均安全、有效。

此外, 通过临床特征、眼内液检测或 OCT 形态学指标评估, 炎症证据明显的 DME, 例如存在视网膜感觉层下积液、视网膜内强反射点, 选择 DEX 植入剂治疗具有优势, 可能在炎症标志物消退方面优于抗 VEGF 药物。一项纳入 156 例的回顾性研究显示, 与雷珠单抗相比, DEX 植入剂在减少强反射点和视网膜下积液上效果更显著^[37]。

6 总结与展望

炎症在 DME 的发病过程中扮演着重要角色, DEX 主要通过其强大的抗炎作用发挥对 DME 的治疗作用。重要的是, DEX 植入剂独特的给药系统延长了药物在眼内的作用时间, 减少了注射频次, 从而大大提高患者 BCVA, 降低 CSFT。尽管优势明显, 未来仍需大量研究探索如何减少 DEX 植入剂不良反应的发生率以及针对并发症的最佳治疗方案, 以期提高患者耐受性及药物使用的安全性。另外, DEX 植入剂与抗 VEGF 和视网膜激光光凝等联合治疗的效果也有待进一步研究, 为广大的 DME 患者提供更合理有效的治疗。

参考文献

- 1 International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas, 10th edition. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>
- 2 中华医学会糖尿病学分会视网膜病变学组, 匡洪宇. 糖尿病相关眼病防治多学科中国专家共识 (2021 年版). 中华糖尿病杂志 2021;

- 13(11):1026-1042
- 3 Tomić M, Vrabec R, Poljičanin T, et al. Diabetic macular edema: traditional and novel treatment. *Acta Clin Croat* 2017;56(1):124-132
- 4 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
- 5 马凌云, 荣翱. 难治性黄斑水肿的治疗进展. 中华眼外伤职业眼病杂志 2019;41(10):796-800
- 6 Lattanzio R, Cicinelli MV, Bandello F. Intravitreal steroids in diabetic macular edema. *Dev Ophthalmol* 2017;60:78-90
- 7 Ferrara N, Adamis AP. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15(6):385-403
- 8 Nurözler Tabakçı B, Ünlü N. Corticosteroid treatment in diabetic macular edema. *Turk J Ophthalmol* 2017;47(3):156-160
- 9 阿柏西普玻璃体内注射治疗糖尿病性黄斑水肿中国共识专家组, 陈有信. 阿柏西普玻璃体内注射治疗糖尿病性黄斑水肿中国专家共识 (2021). 中华实验眼科杂志 2021;39(5):369-375
- 10 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
- 11 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
- 12 谭丛, 秦梅. Ozurdex 治疗眼后段疾病引起的黄斑水肿. 国际眼科纵览 2020; 44(5):346-350
- 13 Nauck M, Roth M, Tamm M, et al. Induction of vascular endothelial growth factor by platelet-activating factor and platelet-derived growth factor is downregulated by corticosteroids. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;16(4):398-406
- 14 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
- 15 Neves P, Matias I, Rodrigues J, et al. Dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) in diabetic macular edema: real-world data versus clinical trials outcomes. *Int J Ophthalmol* 2021;14(10):1571-1580
- 16 Chang-Lin JE, Burke JA, Peng Q, et al. Pharmacokinetics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(7):4605-4609
- 17 Shaikh AH, Petersen MR, Sisk RA, et al. Comparative effectiveness of the dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and non-vitrectomized eyes with macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2013;44(1):28-33
- 18 Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121(10):1904-1914
- 19 Sarao V, Veritti D, Furino C, et al. Dexamethasone implant with fixed or individualized regimen in the treatment of diabetic macular oedema: six-month outcomes of the UDBASA study. *Acta Ophthalmol* 2017;95(4):e255-e260
- 20 Callanan DG, Loewenstein A, Patel SS, et al. A multicenter, 12-month randomized study comparing dexamethasone intravitreal implant with ranibizumab in patients with diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255(3):463-473
- 21 He Y, Ren XJ, Hu BJ, 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. *BMC Ophthalmol* 2018;18(1):121
- 22 Wong TY, Islam FM, Klein R, et al. Retinal vascular caliber, cardiovascular risk factors, and inflammation: the multi-ethnic study of

atherosclerosis (MESA). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47 (6) : 2341-2350

23 Wickremasinghe SS, Fraser-Bell S, Alessandrello E, *et al.* Retinal vascular calibre changes after intravitreal bevacizumab or dexamethasone implant treatment for diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2017; 101(10):1329-1333

24 Edelman JL, Lutz D, Castro MR. Corticosteroids inhibit VEGF-induced vascular leakage in a rabbit model of blood-retinal and blood-aqueous barrier breakdown. *Exp Eye Res* 2005;80(2):249-258

25 Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008; 115(9):1447-1459.e10

26 叶娅, 宋艳萍. 地塞米松玻璃体腔植入剂治疗活动性非感染性葡萄膜炎黄斑水肿的疗效观察. *中华眼底病杂志* 2020;36(9):691-696

27 Rittiphairoj T, Mir TA, Li TJ, *et al.* Intravitreal steroids for macular edema in diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;11(11):CD005656

28 杨柳, 张婧. 糖尿病性黄斑水肿治疗方法的选择. *中华眼科杂志* 2017; 53(10):724-728

29 Layana A, Adán A, Ascaso F, *et al.* Use of intravitreal dexamethasone implants in the treatment of diabetic macular edema: expert recommendations using a Delphi approach. *Eur J Ophthalmol* 2019;30(1):112067211986162

30 Güler E, Totan Y, Betül Güragaç F. Intravitreal bevacizumab and dexamethasone implant for treatment of chronic diabetic macular edema.

Cutan Ocular Toxicol 2017;36(2):180-184

31 Kakinoki M, Sawada O, Sawada T, *et al.* Effect of vitrectomy on aqueous VEGF concentration and pharmacokinetics of bevacizumab in macaque monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(9):5877-5880

32 Wang JK, Huang TL, Chang PY, *et al.* Comparison of intravitreal dexamethasone implant and ranibizumab in vitrectomized eyes with diabetic macular edema. *J Ophthalmol* 2021;2021:8882539

33 Malclès A, Dot C, Voirin N, *et al.* Real-life study in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant: the reldex study. *Retina* 2017;37(4):753-760

34 Hwang S, Kang SW, Kim KT, *et al.* Three-year outcomes of vitrectomy combined with intraoperative dexamethasone implantation for non-tractional refractory diabetic macular edema. *Sci Rep* 2021; 11(1):1292

35 Furino C, Boscia F, Niro A, *et al.* Combined phacoemulsification and intravitreal dexamethasone implant (ozurdex®) in diabetic patients with coexisting cataract and diabetic macular edema. *J Ophthalmol* 2017; 2017:4896036

36 Panozzo GA, Gusson E, Panozzo G, *et al.* Dexamethasone intravitreal implant at the time of cataract surgery in eyes with diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2017;27(4):433-437

37 Ceravolo I, Oliverio GW, Alibrandi A, *et al.* The application of structural retinal biomarkers to evaluate the effect of intravitreal ranibizumab and dexamethasone intravitreal implant on treatment of diabetic macular edema. *Diagnostics (Basel)* 2020;10(6):413