

地塞米松缓释剂治疗糖尿病性黄斑水肿的研究进展

薛媛媛, 陈晓隆

引用: 薛媛媛, 陈晓隆. 地塞米松缓释剂治疗糖尿病性黄斑水肿的研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(9):1543-1547

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No.81570866)

作者单位: (110001) 中国辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属盛京医院眼科

作者简介: 薛媛媛, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病、眼外伤。

通讯作者: 陈晓隆, 男, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 眼底病、眼外伤. Chenxl@sj-hospital.org

收稿日期: 2020-11-11 修回日期: 2021-07-30

摘要

糖尿病性黄斑水肿 (DME) 是糖尿病患者视力丧失甚至失明的重要原因, 其治疗方案多种多样, 主要包括抗血管内皮生长因子、曲安奈德及激光光凝等, 均具有较好的疗效, 但也存在各自的局限性。近年来, 地塞米松缓释剂作为一种新的治疗方案给其他治疗反应欠佳的 DME 患者带来了希望, 同时具有疗效佳、持续时间长、安全性可接受及患者耐受性良好等优点, 使其成为了目前的研究热点。本文就地塞米松缓释剂的药理特性、治疗 DME 的临床研究及适用条件进行阐述。

关键词: 糖尿病性黄斑水肿; 地塞米松; 缓释系统

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.9.10

Research progress of Dexamethasone sustained release in the treatment of diabetic macular edema

Yuan-Yuan Xue, Xiao-Long Chen

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.81570866)

Department of Ophthalmology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Correspondence to: Xiao - Long Chen. Department of Ophthalmology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. Chenxl@sj-hospital.org

Received: 2020-11-11 Accepted: 2021-07-30

Abstract

• Diabetic macular edema (DME) is the foremost cause of vision impairment and even blindness in patients with diabetes mellitus. Nowadays, the approach in the treatment of DME involves laser photocoagulation, intravitreal injections of anti - VEGF agents or triamcinolone acetonide. However, they still have some limitations. In recent years, dexamethasone intravitreal

implant, as a new treatment option, has brought therapeutic hope to DME patients who have poor response to other methods. Meanwhile, it has the advantages of good clinical efficacy, long duration, acceptable safety and good patient tolerability. In this paper, the research advances in dexamethasone intravitreal implant for DME are described.

• KEYWORDS: diabetic macular edema; Dexamethasone; sustained release system

Citation: Xue YY, Chen XL. Research progress of Dexamethasone sustained release in the treatment of diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(9):1543-1547

0 引言

糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 是糖尿病患者常见的眼底并发症, 是造成患者视力下降甚至失明的主要原因, 其患病率达 6.8%^[1]。若不及时治疗, 将严重影响患者的生活质量。过去几十年, 激光光凝技术一直是治疗 DME 的金标准, 可防止视力的进一步丧失, 但很少改善视力。注射抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物具有疗效好、副作用少、操作简单等优势, 是目前治疗 DME 的首选方案, 但仍有部分患者在进行连续抗 VEGF 治疗后无反应或反应欠佳。RISE 和 RIDE 的临床试验研究^[2] 表明, 雷珠单抗 (ranibizumab, RBZ) 治疗 DME 2a, 仍有 40% 的患者视力低于 20/40, 并有学者认为该结果可能与 DME 发病因素的多样性有关。除 VEGF 外, IL-6、IL-1 β 和细胞内黏附分子-1 等炎症因素在 DME 的进展中也发挥着重要作用。此外, 患者需频繁注射, 增加了操作性并发症的风险。大量研究证实, 作用机制更加丰富、药效更加持久的糖皮质激素可明显改善视力, 缓解黄斑水肿, 对持续性或其他治疗无效的 DME 仍具有较好的疗效, 但术后存在眼压升高、白内障进展等风险, 目前还属于治疗 DME 的备选方案。地塞米松 (dexamethasone, DEX) 缓释系统 (drug delivery system, DDS) 因疗效佳、药物释放时间长、安全性优于其他激素, 患者耐受性良好等优势, 成为了目前的研究热点。

1 DEX 的作用机制与药理特性

DEX 是一种具有抗炎、抗新生血管形成、保护神经作用的类固醇, 不仅能抑制 VEGF 的分泌, 还可减少 IL-6、IL-8、单核细胞趋化蛋白-1 等炎症因子的合成。此外, 还可调节 Müller 细胞的活性, 防止神经毒素的积累^[3-4]。但 DEX 眼内生物半衰期为 5.5h, 作用时间短。为了克服这一限制, 生物可降解型 DEX DDS (Ozurdex) 应运而生。

Ozurdex 呈棒状, 直径 0.46mm, 长 6mm, 装载 0.7mg 无防腐剂的 DEX, 以 22G 推注器经睫状体平坦部注入玻璃体内, 释放 DEX 长达 6mo, 药物释放完毕后无需取出载体, 降低了与操作相关的风险。Ozurdex 在猴眼中的药代

动力学与体内类固醇激素的脉冲释放类似,注入后 2mo 浓度达到峰值,3mo 时快速下降,随后处于低浓度水平,提示 Ozurdex 可持续平稳的提供靶向治疗^[5]。众所周知,玻璃体切割眼中许多药物[如抗 VEGF 药物、曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA)]的清除速率增加,大大缩短了药物作用的时间。相比之下,在兔眼中进行的药代动力学研究表明,玻璃体切割眼和非玻璃体切割眼中注入 Ozurdex 后,玻璃体和视网膜的 DEX 浓度-时间曲线无显著差异^[6]。Ozurdex 植入后可能分裂成块,但其药物释放特征与完整 Ozurdex 相似,DEX 在房水和玻璃体内的含量无显著差异,提示 Ozurdex 分裂并不会加速其溶解^[7]。此外,有研究显示玻璃体内注入 DEX (intravitreal dexamethasone implant, IVDI) 后的 1~90d,大多数患者血浆中 DEX 浓度低于 50pk/mL,引起全身相关副作用的可能性极小^[8]。

2 DEX 的临床应用

2.1 疗效及安全性 既往研究评估了 DEX DDS 0.35mg 与 0.7mg 治疗 DME 的有效性 & 安全性 (MEAD 研究)^[9-10]。将视力在 34~68 个字母、中央视网膜厚度 (central retinal thickness, CRT) $\geq 300\mu\text{m}$ 的 1 048 例 DME 患者按 1:1:1 的比例随机分入 0.7mg 组、0.35mg 组和安慰剂组,治疗间隔 $\leq 6\text{mo}$,随访观察 3a。三组分别平均注射了 4.1、4.4 和 3.3 次;最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 较基线改善 ≥ 15 个字母的百分比分别为 22.2%、18.4% 和 12.0%;CRT 分别下降了 111.6、107.9 和 41.9 μm ;IVDI 1a 后白内障不良事件的发生率升高,75% 以上的患者需在 18~30mo 进行白内障手术;0.7mg 与 0.35mg DEX 治疗组中白内障手术实施率为 59.2% 和 52.3%,远高于安慰剂组 (7.2%);眼压升高多发生在 IVDI 2mo 后,眼压 $\geq 35\text{mmHg}$ 的比例分别为 6.6%、5.2% 和 0.9%,但眼压升高大部分可以通过局部用药得以控制,仅 0.6% (0.7mg 组) 和 0.3% (0.35mg 组) 的患者需行小梁切除术,此外,重复注射对眼压无累积效应。可见 0.7mg 和 0.35mg DEX 总体疗效相似,安全性可耐受。因此,2014 年美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准了 Ozurdex 在 DME 治疗的应用。Augustin 等^[11]对 MEAD 研究进行了亚组分析。在既往接受过激光、抗 VEGF、TA 或联合治疗的亚组中,0.7mg 组视力改善 ≥ 15 个字母的比例为 21.5%,远高于安慰剂组 (11.1%),CRT 下降程度 (126.1 μm) 也优于安慰剂组 (39.0 μm)。一项为期 3a 的实际环境研究^[12]中,Ozurdex 平均治疗间隔为 7.3mo,注射 3.6 次;视力改善 ≥ 15 个字母的百分比为 25.4%,黄斑中心凹视网膜厚度 (central macular thickness, CMT) 从 451 μm 降至 280 μm ,结果与 MEDA 研究相似;47% 有晶状体眼需行白内障手术,10% 出现暂时性眼压升高 (眼压 $\geq 25\text{mmHg}$),所有病例均可通过局部用药得以控制,而 MEDA 研究中眼压 $\geq 25\text{mmHg}$ 的比例为 32%,0.6% 需进行小梁切除术。Escobar-Barranco 等^[13]得到了相似的结果。

2.2 与传统治疗对比 一项 III 期临床试验 (BEVORDEX 研究)^[14-16]将 DME 患者随机分入贝伐单抗 (bevacizumab, BCZ) 组 (44 眼) 和 Ozurdex 组 (46 眼),前者首次玻璃体腔注射 1.25mg BCZ,随后按需治疗,治疗间隔不小于 4wk;后者首次 IVDI 0.70mg,同样按需治疗,治疗间隔不小于 16wk。1a 时,两组 BCVA 较基线改善 ≥ 10 个字母的比例分别为 40%、41%,而 Ozurdex 组 11% 的患眼 BCVA 至少丧

失了 10 个字母,主要与白内障的进展有关;Ozurdex 组 CMT 的下降程度优于 BCZ 组,且可明显减少注射次数;Ozurdex 也可使硬性渗出快速消退。2a 时,视力改善效果与 1a 时相近,白内障手术的实施率分别为 6% 和 37%;Ozurdex 组中需药物降眼压处理的比例为 22%,但均不需进行青光眼手术。Callanan 等^[17]对 Ozurdex 与 RBZ 治疗 DME 的疗效差异进行了分析。Ozurdex 组 ($n=181$) 每 5mo 植入 1 次 Ozurdex, RBZ 组 ($n=182$) 每月注入 1 次 RBZ,当连续 3 次注药后视力维持稳定时,可暂停注射,一旦视力下降,继续注入 RBZ,随访观察 12mo。两组视力分别提高了 4.34 和 7.6 个字母,而人工晶状体眼中两组疗效相似,可能有晶状体眼中形成的白内障混淆了 BCVA 的结果;两组分别平均注射了 2.85 和 8.7 次;Ozurdex 组可明显减少荧光渗漏的面积,且疗效优于 RBZ 组。以上结果提示:Ozurdex 可用于人工晶状体植入的 DME 患者,并且具有促进解剖恢复和减少注射次数的优势。

2.3 与其他激素对比 TA、DEX、醋酸氟轻松 (fluocinolone acetonide, FA) 是目前常用的三类固醇类激素,可选择性激动糖皮质激素受体,继而发挥生物学效应。DEX 的效力与 FA 相近,为 TA 的 5 倍,其效力的不同可能与其对糖皮质激素受体的亲和力 (DEX>TA>FA) 及亲脂性 (TA>FA>DEX) 的差异有关。此外,DEX 水溶性高于 FA 和 TA,在小梁网和晶状体积累的少,眼压升高和白内障进展的风险较低。Campochiaro 等^[18]探讨了不同剂量的 FA 缓释剂治疗 DME 的有效性 & 安全性。随访观察 3a,对照组、0.2 μg FA 组、0.5 μg FA 组 BCVA 分别有 18.9%、28.7%、27.8% 较基线至少改善 15 个字母;FA 0.2 μg 组和 FA 0.5 μg 组青光眼手术实施率分别为 4.8%、8.1%,FA 0.2 μg 组和 FA 0.5 μg 组高达 80% 和 87.2% 的有晶状体眼需进行白内障手术。而 Boyer 等^[9-10]研究显示 0.35mg 与 0.7mg DEX 治疗组仅有 0.3% 和 0.6% 的患眼需行小梁切除术,52.3% 和 59.2% 的患眼需行白内障手术,提示 DEX 安全性优于 FA。Singh 等^[19]比较了 DEX DDS 与 FA 缓释剂治疗 DME 的疗效差异,结果显示两者疗效相似,但 FA 缓释剂疗效长达 30~36mo,而 DEX DDS 需在 6~7mo 后重复注射。Rehak 等^[20]将连续 3 次 RBZ 治疗后视力改善 ≤ 5 个字母或 CMT 下降 $\leq 20\%$ 的 DME 患者,随机分入 A 组和 B 组。A 组直接转换为 FA 植入物治疗,B 组转换为 Ozurdex 治疗,再转换为 FA 植入物治疗。A 组和 B 组在 FA 植入后 BCVA 明显改善,CMT 显著下降,疗效长达 36mo;B 组 Ozurdex 治疗期间 BCVA 和 CMT 也显著改善,但疗效持续不足 4mo;两组 FA 植入物注入后的 9~18mo,BCVA 有下降趋势,且 A 组更明显,推测与白内障的发展有关。

2.4 联合用药 Callanan 等^[21]对激光光凝和激光光凝联合 Ozurdex 治疗 DME 的差异进行了分析。将弥漫性 DME 患者随机分入联合治疗组 ($n=126$) 和激光组 ($n=127$),患者可以根据病情需要接受额外的激光治疗 (最多 3 次) 和 IVDI (1 次) 或假植入处理 (1 次)。12mo 两组 BCVA 之间无显著差异,然而 1、9mo 时联合治疗组视力提高效果更明显;曲线下面积分析表明,联合治疗组获得了更多的视觉增益,联合治疗组患者需要局部药物降眼压处理的比例为 15.9%,远高于激光组 (1.6%),但均不需进行青光眼手术;有晶状体眼中白内障相关不良事件的比例分别为 22.2% 和 9.5%。Heng 等^[22]得到了相似的结果,并认为联合治疗组中白内障的形成混淆了 BCVA 的结果。

Maturi 等^[23]将对抗 VEGF 治疗反应不佳的 DME 患者,随机分入 BCZ 与 Ozurdex 联合治疗组和 BCZ 组,前者基线时眼内注射 1 次 BCZ,1mo 后植入 1 次 Ozurdex,随后依据病情,于 5、9mo 时植入 Ozurdex;后者在 BCVA<80 个字母或黄斑中心区视网膜厚度(central subfield thickness, CST)>250 μm 时再次注射,随访 12mo。两组患者视力改善程度相似,分别提高了 5.4 和 4.9 个字母;与 BCZ 组相比,联合治疗组在解剖恢复和减少治疗次数方面更有优势。Maturi 等^[24]将前 20wk 内至少接受过 3 次抗 VEGF 治疗、BCVA 位于 Snellen 20/32~20/320 之间的持续性 DME 患者随机分入 Ozurdex 与 RBZ 联合治疗组和 RBZ 组,观察 24wk。两组患者 BCVA 平均提高程度相似,联合治疗组 11% 的患者 BCVA 至少改善了 15 个字母远高于 RBZ 组(2%),然而联合治疗组 13% 的患者 BCVA 丧失 ≥ 10 个字母的比例也高于 RBZ 组(6%);进行的亚组分析表明,人工晶状体眼中联合治疗组的视力增益高于 RBZ 组,而在有晶状体眼中 RBZ 组的视力优于联合治疗组,推测可能是有晶状体眼中进展的白内障干扰了 BCVA 的结果;联合治疗组中 CST 的下降程度(110 μm)优于 RBZ 组(62 μm)。

3 DEX 的适用条件

3.1 一线治疗反应欠佳的 DME 患者 Shah 等^[25]将近 5mo 至少接受 3 次抗 VEGF 治疗,CST 仍大于 340 μm 的持续性 DME 患者,随机分入 BCZ 组($n=23$)和 Ozurdex 组($n=27$),前者每月注射一次 BCZ,后者每 3mo 注射一次 Ozurdex,随访观察 7mo。两组分别提高了 5.6 和 5.8 个字母;CST 分别下降了 13 和 122 μm ;分别平均注射了 7 和 2.7 次。提示与 BCZ 相比,DEX 治疗具有促进解剖恢复和减少注射次数的优势。Totan 等^[26]表明连续注射 3 次 BCZ 仍反应欠佳的慢性 DME 患者采用 IVDI 治疗可取得较好的疗效。Yucel 等^[27]研究中 RBZ 疗效欠佳的慢性 DME 患者采用 DEX DDS 治疗 6mo,20% 的患者视力至少能改善 3 行。Dutra 等^[28]报道 IVDI 对抗 VEGF、激光光凝反应不佳的慢性 DME 有较好的疗效。其他学者也得到了相似的结论^[29-33]。

Maturi 等^[23-24]研究中联合治疗组 CST 下降程度优于抗 VEGF 单药治疗,而视力提高效果不明显,可能与白内障的加重、DME 的进展、神经的损伤、RPE 的改变、椭圆体和外界膜的破坏及曾接受激光治疗引起的视网膜结构的改变等因素有关^[34]。此外,目前对抗 VEGF 治疗无反应或反应欠佳的定义尚无统一标准,如果纳入条件更加严格,疗效的差异可能更明显。Busch 等^[31]证实了以上观点,探讨了继续注射抗 VEGF 药物与早期或晚期转换 Ozurdex 治疗难治性 DME 的疗效差异。难治性 DME 纳入标准为连续 3 次抗 VEGF 治疗后视力改善不超过 5 个字母或 CST 下降 $\leq 20\%$ 。早期转换组 IVDI 在 3 次抗 VEGF 治疗无效时进行;晚期转换组继续抗 VEGF 治疗直至 1a,随后转换为 IVDI 治疗。随访 3~24mo,继续抗 VEGF 组与早期转换组患者视力平均能改善 2.8 和 8.9 个字母,CST 下降了 24 和 214 μm ;随访 12~24mo,晚期转换组患者视力平均能改善 6.8 个字母,CST 下降了 22 μm 。以上结果提示:转换 Ozurdex 治疗难治性 DME 的疗效优于继续抗 VEGF 治疗,晚期转换仍可获得良好的视觉改善,但疗效不及早期转换。

3.2 有玻璃体切割史的 DME 患者 Boyer 等^[35]评估了

Ozurdex 治疗有玻璃体切割史的 DME 患者的疗效,随访观察 26wk。8wk 时,解剖恢复最明显,CRT 下降了 155.8 μm ;8、13wk 时,视力改善效果最佳,BCVA 较基线改善 ≥ 10 个字母的比例均为 30%;17% 的有晶状体眼白内障加重;16% 的患者眼压升高。以上结果提示:Ozurdex 对有玻璃体切割史的 DME 患者有较好的疗效,且安全性可接受。Medeiros 等^[36]得到了相似的结论,并提出 DEX 在玻璃体切割眼和非玻璃体切割眼中的疗效相近。

3.3 人工晶状体植入状态或近期拟行白内障手术的 DME 患者 白内障手术可引起房水中 VEGF 水平的上升,1mo 后才降至正常水平^[37]。Boyer 等^[9-10]研究中 Ozurdex 治疗组部分有晶状体眼在白内障不良事件发生后视力下降,但行白内障手术后可恢复视觉增益;安慰剂组有晶状体眼行白内障手术后可观察到 CRT 增厚,而 Ozurdex 治疗组无此现象,提示 Ozurdex 可降低白内障术后 DME 加重的风险。此外,人工晶状体眼和有晶状体眼可获得相似的视觉增益,均优于安慰剂治疗。Malclès 等^[12]也得到了相似的结论。Gillies 等^[14-16]研究中人工晶状体眼 IVDI 后视力平均能改善 10.4 个字母,优于 BCZ 治疗(7.7 个字母)。Maturi 等^[24]报道在人工晶状体眼亚组中,联合治疗组的视力增益优于 RBZ 组。Corbelli 等^[38]研究结果表明白内障手术同时或术后 1mo 植入 Ozurdex 可获得相似的疗效,并提出 Ozurdex 可用于近期拟行白内障手术的 DME 患者。

3.4 有心脑血管病史的 DME 患者 玻璃体腔注射抗 VEGF 药物可能造成循环系统中 VEGF 水平的下降,引起心脑血管和其他动脉血栓栓塞为主的全身不良反应发生^[39-40]。Avery 等^[41]研究表明 RBZ 和阿柏西普治疗 2a 可能增加脑血管意外、血管性死亡等不良事件的风险。FDA 报告中也提及了 RBZ 治疗理论上可能增加动脉血栓栓塞事件的风险。Kitchens^[42]进行的一项 Meta 分析显示,阿柏西普治疗引起的死亡率为 1.7%,高于假注射或激光治疗(0.55%)。Boyer 等^[9-10]研究中,0.7mg DEX 组、0.35mg DEX 组和安慰剂组中脑血管意外的比例分别为 1.2%、0.9% 和 1.1%,差异无统计学意义。此外,大量学者认为 Ozurdex 是治疗过去 4mo 有动脉血栓栓塞病史的 DME 患者的最佳治疗方案^[43]。

3.5 不愿频繁治疗的 DME 患者 抗 VEGF 治疗目前主要采用 3+PRN(pro re nata, PRN)治疗方案,即初次接受抗 VEGF 治疗的 DME 患者,前 3mo 每月注射 1 次抗 VEGF 药物,随后根据病情需要,重复注射。Mitchell 等^[44]报道患者者在第 1a 内 RBZ 平均注射了 7 次。Boyer 等^[9-10]当治疗间隔 $\geq 6\text{mo}$ 、CRT>225 μm 时重复注射 Ozurdex,3a 内平均注射了 4~5 次。Malclès 等^[12]3a 内 Ozurdex 平均注射了 3~4 次,平均治疗间隔为 7.3mo,并提出随着时间的推移,治疗间隔也会逐渐延长。Gillies 等^[14-16]研究中 BCZ 1a 内平均注射了 8.6 次,远多于 Ozurdex 治疗(2.7 次)。

3.6 妊娠期 DME 患者 VEGF 是重要的促血管生成因子,在胎儿器官发育中发挥着重要作用。VEGF 表达异常可直接阻碍胚胎血管的生成,进而导致流产。Akkaya^[45]报道了 1 例妊娠期 DME 患者行眼内注射 RBZ 治疗后出现流产。劳吉梦等^[46]也报道了类似案例。刘兆敏等^[47]研究表明胎儿生长受限的产妇妊娠中晚期 VEGF 表达水平显著低于正常妊娠的产妇。玻璃体腔注射抗 VEGF 药物后,可导致血液内 VEGF 的暂时下降,加之部分患者需要重复注射,因此不建议妊娠期 DME 患者使用抗 VEGF 药物。

激光光凝是一种不可逆的破坏性治疗方式,而妊娠期DME患者分娩后水肿可逐渐缓解。部分学者提出妊娠期DME患者可采用IVDI治疗^[48-49]。IVDI治疗后血浆中DEX处于极低水平,引起全身相关副作用的可能性极小。此外,DEX作为一种合成的糖皮质激素,具有促进胎肺成熟的作用。Concillado等^[48]报道了5例9眼妊娠期DME患者采用IVDI治疗后,视力得到改善,水肿明显消退,并顺利生产。

4 小结

大量研究已经证实了用Ozurdex治疗DME可有效改善视力、促进解剖恢复,且持续时间长达4~6mo,安全性可接受,可用于妊娠期、近4mo有心脑血管病史、人工晶状体植入状态或拟近期行白内障手术的DME患者,不愿频繁注药的DME患者也可选择Ozurdex治疗,但术后存在并发性白内障、眼压升高等风险,需定期复查。此外,Ozurdex对传统治疗反应欠佳的DME患者也有较好的疗效。Ozurdex在玻璃体切割眼和非玻璃体切割眼中的药代动力学及疗效无显著差异,可作为有玻璃体切割史的DME患者的一线治疗方案。目前,关于Ozurdex与一线治疗方案的对比及联合应用的研究尚少,有待进一步丰富。如何减少术后并发症、提高患者耐受性、选择合适的治疗时机与适用人群,仍需大量的研究去探讨。

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 Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, *et al.* Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119(4):789-801
- 3 Wang K, Wang YL, Gao LX, *et al.* Dexamethasone inhibits leukocyte accumulation and vascular permeability in *Retina* of streptozotocin-induced diabetic rats via reducing vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule-1 expression. *Biol Pharm Bull* 2008;31(8):1541-1546
- 4 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
- 5 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
- 6 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
- 7 Bhagat R, Zhang J, Farooq S, *et al.* Comparison of the release profile and pharmacokinetics of intact and fragmented dexamethasone intravitreal implants in rabbit eyes. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014;30(10):854-858
- 8 ALLERGAN, Inc. Ozurdex Prescribing Information. 2014. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022315s010lbl.pdf. Accessed April 2015
- 9 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
- 10 Maturi RK, Pollack A, Uy HS, *et al.* Intraocular pressure in patients with diabetic macular edema treated with dexamethasone intravitreal implant in the 3-year mead study. *Retin Phila Pa* 2016;36(6):1143-1152
- 11 Augustin AJ, Kuppermann BD, Lanzetta P, *et al.* Dexamethasone intravitreal implant in previously treated patients with diabetic macular edema: subgroup analysis of the MEAD study. *BMC Ophthalmol* 2015;

- 15:150
- 12 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
- 13 Escobar-Barranco JJ, Pina-Marín B, Fernández-Bonet M. Dexamethasone implants in patients with naïve or refractory diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2015;233(3-4):176-185
- 14 Gillies MC, Lim LL, Campain A, *et al.* A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology* 2014;121(12):2473-2481
- 15 Mehta H, Fraser-Bell S, Yeung A, *et al.* Efficacy of dexamethasone versus bevacizumab on regression of hard exudates in diabetic maculopathy: data from the BEVORDEX randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol* 2016;100(7):1000-1004
- 16 Mehta H, Fraser-Bell S, Nguyen V, *et al.* The interval between treatments of bevacizumab and dexamethasone implants for diabetic macular edema increased over time in the BEVORDEX trial. *Ophthalmol Retina* 2018;2(3):231-234
- 17 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
- 18 Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, *et al.* Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012;119(10):2125-2132
- 19 Singh P, Chedid A, Deuchler SK, *et al.* The efficacy and safety outcomes of the 0.19 mg fluocinolone acetonide implant after prior treatment with the 0.7 mg dexamethasone implant in patients with diabetic macular edema. *Int Med Case Rep J* 2018;11:265-269
- 20 Rehak M, Busch C, Unterlauff JD, *et al.* Outcomes in diabetic macular edema switched directly or after a dexamethasone implant to a fluocinolone acetonide intravitreal implant following anti-VEGF treatment. *Acta Diabetol* 2020;57(4):469-478
- 21 Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, *et al.* Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2013;120(9):1843-1851
- 22 Heng LZ, Sivaprasad S, Crosby-Nwaobi R, *et al.* A prospective randomised controlled clinical trial comparing a combination of repeated intravitreal Ozurdex and macular laser therapy versus macular laser only in centre-involving diabetic macular oedema (OZLASE study). *Br J Ophthalmol* 2016;100(6):802-807
- 23 Maturi RK, Bleau L, Saunders J, *et al.* A 12-month, single-masked, randomized controlled study of eyes with persistent diabetic macular edema after multiple anti-vegf injections to assess the efficacy of the dexamethasone-delayed delivery system as an adjunct to bevacizumab compared with continued bevacizumab monotherapy. *Retina* 2015;35(8):1604-1614
- 24 Maturi RK, Glassman AR, Liu DN, *et al.* Effect of adding dexamethasone to continued ranibizumab treatment in patients with persistent diabetic macular edema: a DRCR network phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2018;136(1):29-38
- 25 Shah SU, Harless A, Bleau L, *et al.* Prospective randomized subject-masked study of intravitreal bevacizumab monotherapy versus dexamethasone implant monotherapy in the treatment of persistent diabetic macular edema. *Retina* 2016;36(10):1986-1996
- 26 Totan Y, Güler E, Güragaç FB. Dexamethasone intravitreal implant for chronic diabetic macular edema resistant to intravitreal bevacizumab treatment. *Curr Eye Res* 2016;41(1):107-113

27 Yucel OE, Can E, Ozturk HE, *et al.* Dexamethasone implant in chronic diabetic macular edema resistant to intravitreal ranibizumab treatment. *Ophthalmic Res* 2016;57(3):161-165

28 Dutra Medeiros M, Postorino M, Navarro R, *et al.* Dexamethasone intravitreal implant for treatment of patients with persistent diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2014;231(3):141-146

29 Lazic R, Lukic M, Boras I, *et al.* Treatment of anti-vascular endothelial growth factor-resistant diabetic macular edema with dexamethasone intravitreal implant. *Retin Phila Pa* 2014; 34(4): 719-724

30 Pacella E, Vestri AR, Muscella R, *et al.* Preliminary results of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex[®]) in patients with persistent diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol Auckl N Z* 2013;7: 1423-1428

31 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

32 Zucchiatti I, Lattanzio R, Querques G, *et al.* Intravitreal dexamethasone implant in patients with persistent diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2012;228(2):117-122

33 Özata K, Atum M, Çelik E, *et al.* Efficacy of intravitreal dexamethasone implant in persistent diabetic macular edema after primary treatment with intravitreal ranibizumab. *J Curr Ophthalmol* 2019;31(3): 281-286

34 Iacono P, Parodi MB, Scaramuzzi M, *et al.* Morphological and functional changes in recalcitrant diabetic macular oedema after intravitreal dexamethasone implant. *Br J Ophthalmol* 2017; 101(6): 791-795

35 Boyer DS, Faber D, Gupta S, *et al.* Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina* 2011;31(5):915-923

36 Medeiros MD, Alkabes M, Navarro R, *et al.* Dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes for treatment of patients with persistent diabetic macular edema. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014;30(9):709-716

37 Patel JI, Hykin PG, Cree IA. Diabetic cataract removal; postoperative progression of maculopathy—growth factor and clinical analysis. *Br J Ophthalmol* 2006;90(6):697-701

38 Corbelli E, Fasce F, Iuliano L, *et al.* Cataract surgery with combined versus deferred intravitreal dexamethasone implant for diabetic macular

edema; long-term outcomes from a real-world setting. *Acta Diabetol* 2020;57(10):1193-1201

39 Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, *et al.* Systemic pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravitreal aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab. *Retina* 2017;37(10):1847-1858

40 Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, *et al.* Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. *Br J Ophthalmol* 2014;98(12):1636-1641

41 Avery RL, Gordon GM. Systemic safety of prolonged monthly anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema; a systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol* 2016;134(1): 21-29

42 Kitchens J. Systematic review of safety across the phase 2 and 3 clinical trials of intravitreal aflibercept injection in neovascular age-related macular degeneration, macular edema following retinal vein occlusion, and diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56: 4606

43 Giovannini A, Parravano M, Ricci F, *et al.* Management of diabetic macular edema with intravitreal dexamethasone implants: Expert recommendations using a Delphi-based approach. *Eur J Ophthalmol* 2019;29(1):82-91

44 Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, *et al.* The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118(4): 615-625

45 Akkaya S. Early miscarriage occurring six days after intravitreal ranibizumab injection. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol* 2019;8(2):69-72

46 劳吉梦, 毛剑波, 沈丽君. 孕期玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子药物治疗研究现状. *中华眼底病杂志* 2020; 36(4): 323-326

47 刘兆敏, 蒲元林, 吴慧捷, 等. 不同孕期胎盘生长因子和血管内皮生长因子水平与胎儿生长受限发生风险的关联分析. *福建医科大学学报* 2020;54(5):333-338

48 Concillado M, Lund-Andersen H, Mathiesen ER, *et al.* Dexamethasone intravitreal implant for diabetic macular edema during pregnancy. *Am J Ophthalmol* 2016;165:7-15

49 Hodzic-Hadzibegovic D, Ba-Ali S, Valerius M, *et al.* Quantification of fluid resorption from diabetic macular oedema with foveal serous detachment after dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex[®]) in a pregnant diabetic. *Acta Ophthalmol* 2017;95(3):324-325