

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

袁小婷^{1,2}, 黄 娇^{1,2}, 程晓娟^{1,2}, 李 蓉^{1,2}, 许立帅^{1,2}

引用: 袁小婷, 黄娇, 程晓娟, 等. 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, 2025, 25(1): 82-87.

基金项目: 南充市市校战略科技合作专项 (No. 22SXQT0168); 川北医学院博士启动基金 (No. CBY21-QD28, CBY24-QDA01)

作者单位: ¹(637000) 中国四川省南充市, 川北医学院眼视光医学院; ²(637000) 中国四川省南充市, 川北医学院附属医院眼科

作者简介: 袁小婷, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 许立帅, 博士, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病. oculistxls@hotmail.com

收稿日期: 2024-07-28 修回日期: 2024-11-19

摘要

糖尿病性黄斑水肿 (DME) 作为糖尿病视网膜病变 (DR) 的严重并发症是一种多因素引起的慢性疾病, 炎症因子和血管内皮生长因子 (VEGF) 在其发展过程中贯穿始终。抗 VEGF 药物在治疗 DME 中取得了显著效果, 但存在部分患者应答不佳或需要频繁给药等缺点。地塞米松玻璃体内植入剂 (DEX 植入剂) 作为缓释型植入剂有着良好的释放曲线和高效的生物利用度, 具有安全、有效且持续的抗炎作用, 帮助修复视网膜屏障并减少渗出。为进一步提高患者的视觉质量, 探索 DEX 植入剂与现有治疗方案联合治疗的疗效具有重要临床意义。文章就 DEX 植入剂的药理特性、适用条件、以及与现有药物和治疗手段联合应用的研究进展进行简要阐述, 评估联合或换药治疗相对于现行标准治疗的优劣, 以期对 DME 的个性化治疗选择提供参考。

关键词: 地塞米松玻璃体内植入剂; 糖尿病性黄斑水肿; 炎症; 联合治疗

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2025.1.15

Research progress of Dexamethasone intravitreal implants in the treatment of diabetic macular edema

Yuan Xiaoting^{1,2}, Huang Jiao^{1,2}, Cheng Xiaojuan^{1,2}, Li Rong^{1,2}, Xu Lishuai^{1,2}

Foundation items: Nanchong City Municipal School Strategic Science and Technology Cooperation Special Project (No. 22SXQT0168); Doctoral Start-up Fund of North Sichuan Medical College (No. CBY21-QD28, CBY24-QDA01)

¹Medical School of Ophthalmology & Optometry, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China;

²Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Xu Lishuai. Medical School of Ophthalmology & Optometry, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China; Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China. oculistxls@hotmail.com

Received: 2024-07-28 Accepted: 2024-11-19

Abstract

• Diabetic macular edema (DME), a serious complication of diabetic retinopathy (DR), is a chronic condition caused by multiple factors. Throughout its progression, inflammatory factors and vascular endothelial growth factor (VEGF) play a critical role. Anti-VEGF drugs have shown significant effectiveness in the treatment of DME; however, some patients may experience persistent DME after injection or require frequent injections. Dexamethasone intravitreal implants (DEX implants) serve as a sustained-release implant characterized by a reasonable release profile and high bioavailability. They offer safe, effective, and prolonged anti-inflammatory effects, aiding in the repair of retinal barrier and reduction of exudation. To further enhance patients' visual quality, exploring the efficacy of DEX implants in combination with existing treatment regimens has great clinical significance. This review primarily discusses the research advancements in DEX implants, focusing on their pharmacological properties, indications for use, and their combination with existing drugs and treatment methods. It also evaluates the advantages and disadvantages of combination therapy or switching to DEX implants compared to current standard treatments, aiming to provide guidance for personalized treatment options for patients with DME.

• KEYWORDS: Dexamethasone intravitreal implant; diabetic macular edema; inflammation; combination therapy

Citation: Yuan XT, Huang J, Cheng XJ, et al. Research progress of Dexamethasone intravitreal implants in the treatment of diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2025, 25(1): 82-87.

0 引言

糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 是糖尿病患者的常见并发症, 严重危害患者的视功能, 也是

导致工作年龄人群视力损伤和失明的主要眼病^[1]。中低度炎症反应是其病理学机制之一,高血糖诱导视网膜内炎症细胞活化,活化炎症细胞产生促炎介质^[2]。在分子水平上,DME患者房水中炎症因子如IL-6、IL-8和TNF- α 的表达水平显著升高^[3]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factors, VEGF)与炎症因子之间存在复杂关系,例如IL-6可以诱导VEGF的表达,IL-8上调其他细胞因子和趋化因子的表达^[4],提示炎症在DME发病机制中发挥重要作用。在细胞水平上,通过T淋巴细胞的参与和血管内皮细胞上调介导白细胞黏附的分子的表达^[5],导致白细胞淤滞,加重视网膜的缺血缺氧使得血-视网膜屏障破坏导致视网膜血管渗漏增加。此外,Müller胶质细胞和视网膜色素上皮细胞引流功能下降,导致视网膜液体流入和流出失衡^[6]。光学相干断层扫描成像(optical coherence tomography, OCT)作为DME诊断和评估的常用方法,研究提示OCT生物标志物与眼内炎症水平存在相关性^[7]。高反射灶(hyperreflective foci, HRF)可视为DME临床前期和炎症的生物学标志物,其出现及数量的增加预示着DME对抗VEGF药物治疗的应答较差^[8-10]。Ceravolo等^[11]研究发现伴有中央凹下神经视网膜脱落(subfoveal neuroretinal detachment, SND)的患者对地塞米松玻璃体内植入剂(dexamethasone intravitreal implants, DEX植入剂)有显著反应,且SND与IL-6水平升高存在相关性,表明伴SND的DME患眼存在活动性炎症。DEX植入剂作为一种生物可降解的眼内激素缓释制剂,可以通过多种机制产生抗炎作用。相较于其他激素具有副作用少、药效长等优点^[12],近年来常被报道用于治疗难治性DME、有炎症标志物的DME以及联合其他方法治疗DME^[13-14]。DME常用治疗方法包括玻璃体腔注射抗VEGF药物、激光光凝以及激素治疗等^[15]。单用一种治疗方式在一定程度上可提高患者视力,改善黄斑中心凹结构,但仍有一些患者对治疗无效或术后反应不佳从而延长黄斑水肿时间,使得后续视力恢复更加困难。因此,探讨DEX植入剂与现有的治疗方案联合治疗的选择和时机至关重要。

1 DEX植入剂的作用机制与药理特性

地塞米松(dexamethasone, DEX)属于人工合成的糖皮质激素具有多层次作用。其通过抑制参与炎症和血管通透性过程的多种分子,例如细胞间黏附分子、IL-6、单核细胞趋化蛋白-1以及VEGF,来改变细胞间紧密连接完整性^[16]。此外DEX还可以阻断炎症脂质介质(如前列腺素和白三烯)的细胞内信号传导^[17],降低血-视网膜屏障通透性,从而减少黄斑水肿。由于眼睛的生理屏障,传统给药方式难以将药物有效递送至眼后段,即使进入玻璃体腔内,DEX的半衰期仅有5.5 h,限制了它在眼内的使用^[18]。随着缓释系统(drug delivery system, DDS)的研究,解决了以上限制。缓释系统主要由聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)构成,PLGA具有良好的生物相容性、机械强度和生物可降解性。通过扩散和溶蚀释放药物,经非酶催化水解及三羧酸循环最终降解成二氧化碳和水,药物释放完后无需取出载体降低了相关操作风险^[19]。DEX植入剂由DDS装载0.7 mg无防腐剂的DEX组成,呈棒状,直径0.46 mm,长6 mm,通过配有的22 G针头给药器经睫状体

平坦部注入玻璃体内。在玻璃体内DEX植入剂呈双向持续释放,经过7 d的迟滞期到达平台期,并维持在高水平2 mo,在第3-6 mo DEX持续低浓度释放^[20]。玻璃体腔持续的DEX释放可以使药物达到有效浓度,减少了药物全身循环带来的不良影响,较长的作用时间也减少了玻璃体腔注射次数。

2 DEX植入剂治疗DME的适用或首选对象

2.1 一线治疗反应欠佳的患者

对抗VEGF药物治疗应答不良或无应答的DME患者,相较于继续抗VEGF药物治疗,有条件推荐更换眼内注射激素治疗^[15]。Shah等^[21]发表的一项前瞻性研究中比较了DEX植入剂和贝伐珠单抗(bevacizumab, BCZ)在治疗持续性DME中的有效性。将5 mo内注射了3次及以上抗VEGF后黄斑中心区视网膜厚度(central subfield thickness, CST)仍然大于340 μm 的50例50眼患者随机分入DEX植入剂组和BCZ组。7 mo后DEX植入剂组最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)与BCZ组增益相似(+5.6 vs +5.8),CST减少幅度更大(187 μm vs 122 μm),并且有更少的注射次数(2.7次 vs 7次)。与该研究结果提示的只有解剖结构得到改善不同的是,Busch等^[22]进行的一项多中心回顾性研究显示晚期换药在视功能和解剖学上均能获益,并且早期换药比晚期换药具有更好的结局。该研究对抗VEGF治疗反应欠佳的患者改用DEX植入剂后的治疗效果进行了为期2 a的观察。共87眼完成2 a随访(单独接受抗VEGF组44眼、早期改用DEX植入剂组29眼、第2 a改用DEX植入剂组14眼)。单独使用抗VEGF组在12 mo和24 mo时没有显著的视力和CST变化(+2.8 \pm 12.9个字母, $P=0.245$; -24 \pm 154 μm , $P=0.243$);早期换药组在12 mo视力显著变化(+7.8个字母, $P<0.001$),在24 mo视力得以维持(+1.1个字母),CST在第2 a继续有所降低(-66 μm , $P=0.01$);第2 a改用DEX植入剂组在换药后有着显著的视功能和解剖学变化(12-24 mo: +6.8 \pm 8.9个字母, $P=0.023$; -226 \pm 188 μm , $P=0.004$)。该研究显示单独接受抗VEGF治疗3 mo后无反应的眼睛大多数在12 mo仍然无反应,对于治疗反应欠佳性DME定义的时间以及是否值得继续抗VEGF治疗目前需要更多的研究进一步探讨。蔡萌等^[23]对难治性DME患者行玻璃体腔注射DEX植入剂,治疗后1、3、6 mo BCVA较治疗前显著提高,黄斑中心凹视网膜厚度(central macular thickness, CMT)较治疗前差异有统计学意义。观察到用药后2 mo 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3 mo,5眼于术后4 mo及2眼于术后6 mo再次注射DEX植入剂。与既往研究相一致,DEX植入剂效果在用药后2 mo达到峰值,后续仍需根据患者视功能和解剖学改善情况调整注射方案。Sadhukhan等^[24]研究表明对抗VEGF耐药的DME患者可能会受益于在治疗早期改用DEX植入剂。抗VEGF药物治疗的耐药性是DME管理中的一个主要问题,并且需要长期随访,一旦患者无法定期随访接受治疗时,可能会面临眼底病变加速发展的危险^[25]。对于难治性DME,药物更换为DEX植入剂治疗后部分患者病情有所好转,而早期的激素介入可能更有利于减少黄斑区水肿时间,防止光感受器的死亡,从而提高视力改善的可能性。

2.2 不愿意频繁治疗的 DME 患者 目前临床采用的抗 VEGF 药物治疗方案包括起始负荷后定期给药、3 针起始后按需治疗 (3+PRN) 和治疗并延长给药 (T&E)^[15]。RETAIN 研究显示 DME 患者在 2 a 时间内抗 VEGF 药物 T&E 和 PRN 方案注射次数为 12.8 和 10.7 次^[26]。Boyer 等^[27]报道在治疗间隔大于 6 mo 且中央视网膜厚度大于 225 μm 时注射 DEX 植入剂, 3 a 内平均注射了 4-5 次。Fraser-Bell 等^[28]一项为期 2 a 的研究显示在第 1 a BCZ 和 DEX 植入剂的平均注射次数为 9.1 和 2.8 次, 第 2 a 为 4.8 和 2.2 次。研究表明 DR 患者常伴有焦虑抑郁状态^[29], 频繁多次的注射会增加患者的经济和身心负担。相较于抗 VEGF 药物治疗, DEX 植入剂注射次数较少, 相同情况下可以减少随访次数和注射风险。对于不愿意频繁治疗的 DME 患者, 可行 DEX 植入剂治疗。

2.3 有玻璃体切割史的 DME 患者 Franzolin 等^[30]发现, PPV 术后 DEX 植入剂治疗 DME 的复发时间 (6.5 mo) 与未行 PPV 的 DME 复发时间 (3.4 mo) 相比大大延长。这提示 PPV 手术可能改变了眼内微环境, 使得玻璃体切割眼与未做过手术的患眼中 DME 发病机制不同。Wang 等^[31]比较了雷珠单抗和 DEX 植入剂治疗 PPV 术后 DME 的疗效, 雷珠单抗组采用 3+PRN 方案, DEX 植入剂组每 3-4 mo 注射一次。结果发现, 6 mo 后 DEX 植入剂组患者的视力和 CMT 的改善程度均优于雷珠单抗组 (-0.30 LogMAR vs -0.15 LogMAR , $P=0.04$; $-150 \mu\text{m}$ vs $-60.1 \mu\text{m}$, $P=0.03$), 在药物持续时间方面 DEX 植入剂也优于抗 VEGF 药物。多项研究表明, DEX 植入剂的疗效不受 PPV 术后玻璃体状态的影响^[32]。在 PPV 治疗眼中 DEX 植入剂比抗 VEGF 药物在注射次数和解剖学改善方面更有效益, 并且依然能发挥出非 PPV 治疗眼内相同的功效。

2.4 有心脑血管疾病的患者 有心脑血管疾病的患者向玻璃体腔注射抗 VEGF 药物可能会导致循环系统中的 VEGF 水平下降, 从而引起心脑血管副作用和其他与动脉血栓栓塞有关的全身性影响^[33]。Zafar 等^[34]研究了 DR 患者注射抗 VEGF 药物 5 a 的全身不良反应发生率, 注射组 5 a 累积发生率为 37.0%, 非注射组为 18.4% ($P<0.01$)。Boyer 等^[27]研究中 0.7、0.35 mg DEX 植入剂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 DEX 植入剂是过去 4 mo 有动脉血栓栓塞病史的 DME 患者的最佳治疗方案^[35]。在临床试验中, DEX 植入剂给药后全身性不良反应的发生率极为罕见, 与未用 DEX 植入剂组相比通常没有差异^[27]。与抗 VEGF 药物相比, DEX 植入剂具有更好的全身安全性, 适用于禁忌使用抗 VEGF 的心血管事件高风险患者的一线治疗。

3 联合治疗

3.1 联合手术治疗

3.1.1 联合白内障手术 Furino 等^[36]通过一项回顾性研究比较了单纯超声乳化手术与 DEX 植入剂联合超声乳化手术治疗白内障合并 DME 患者的疗效。该研究纳入患者 46 例 46 眼 (单纯超声乳化组 23 眼, DEX 联合超声乳化组 23 眼)。1 mo 后联合组 BCVA 从基线时 20/100 的视力显

著提升至 20/50 的视力 ($P=0.0005$), 之后 2 mo 视力保持稳定, 单纯超声乳化组 3 mo 后 BCVA 提升较基线均没有显著变化。联合组 CST 第 1 mo 没有显著变化, 第 2、3 mo 均有显著下降 (60 d: $303.7 \pm 58.1 \mu\text{m}$ vs $344.3 \pm 76.1 \mu\text{m}$; 90 d: $298.2 \pm 56.5 \mu\text{m}$ vs $344.3 \pm 76.1 \mu\text{m}$); 而单纯超声乳化组第 2 mo CST 显著增加 (从基线 $344.8 \pm 82 \mu\text{m}$ 增加到 $400.8 \pm 103 \mu\text{m}$, $P=0.05$), 两组组间各个时间点 CST 变化均存在显著差异 ($P<0.0001$)。提示与单纯超声乳化组相比, 白内障超声乳化联合 DEX 植入剂具有更好的功能和解剖学结果。孔佳慧等^[37]也得到了相似的结果。Fallico 等^[38]发表的一项 Meta 分析发现相较于白内障超声乳化手术联合抗 VEGF 药物, 超声乳化手术联合 DEX 植入剂治疗 3 mo 后 CST 的下降程度更为显著 ($-98.35 \mu\text{m}$ vs $-21.61 \mu\text{m}$, $P<0.001$), 然而视力增益方面两组没有显著差异 ($P=0.13$)。在此之前 Fallico 等^[39]对患 DME 的白内障患者术前预防性植入 DEX 植入剂进行了回顾性研究, 将纳入的 221 例患者分为白内障术前 1 mo 植入 DEX 植入剂组 136 例 136 眼和白内障术中植入 DEX 植入剂组 85 例 85 眼。白内障术后 3 mo CST 下降 20% 的在术前 1 mo 植入组占比 7.3%, 术中植入组占比 83.7%。两组的 BCVA 均较基线有所改善 ($P<0.001$), 两组组间没有差异 ($P=0.20$)。但 Kabanarou 等^[40]进行了一项前瞻性研究, 评估了 17 例 17 眼 DME 患者在 DEX 植入后 1 mo 内接受白内障手术的情况, 结果显示术后 3 mo BCVA 持续显著提高, CST 显著降低。DEX 植入剂联合白内障手术在改善解剖学结构方面有一定优势, 但介入时机与视力获益的关系还需进一步探讨。DME 患者白内障手术的围手术期使用 DEX 植入剂可能改善手术结局, 对术后眼内炎症介质和促血管生成因子水平升高导致原有 DME 恶化具有保护作用^[41]。

3.1.2 联合玻璃体切割手术 临床中由于机械牵拉、玻璃体积血或进展为难治性的 DME, 常规治疗效果均不理想, 因此有学者提出 PPV 干预治疗 DME。焦晓玲团队^[42]将增殖性糖尿病视网膜病变 (PDR) 继发玻璃体积血伴 DME 的患者 40 例随机分入 PPV 组 (20 例) 和 PPV+DEX 组 (20 例), 所有患者均行 PPV 和白内障超声乳化手术。术后 1、3、6 mo PPV+DEX 组患者 BCVA 均优于 PPV 组 ($P<0.05$)。术后 1 mo PPV+DEX 组 CMT 低于 PPV 组 ($P<0.05$)。Kyung 对 13 例牵拉性 DME 患者和 17 例非牵拉性难治性 DME 患者进行 PPV 联合 DEX 植入剂和内界膜剥除术, 在 1 a 的随访期内, 患者的 BCVA 均获得显著提高, 黄斑水肿消退明显, 尤其对具有牵拉性 DME 患者效果更佳^[43]。邱奥望等^[44]比较了 PDR 行 PPV 手术与 PPV 联合 DEX 植入剂的疗效, 观察到 PPV 联合 DEX 植入剂组术后 1 wk CMT 下降不明显, 术后 4、12、24 wk CMT 降低均有统计学意义, 术后随访 24 wk 时间内 BCVA 与 CMT 改变均优于单纯 PPV 组。围手术期玻璃体腔注射抗 VEGF 药物的疗效已被证实, PPV 术后患眼房水中炎症相关因子仍然显著高于非 PPV 治疗眼, 而 VEGF 低于非 PPV 治疗眼^[45]。DEX 植入剂作为一种有效的抗炎药物, 其与 PPV 联合应用不仅可以减轻炎症反应改善患者视力, 还减少了术后并发症和频繁注射的负担, 为治疗 PDR 伴 DME 及其

相关并发症提供了一种新的治疗策略。

3.2 联合抗 VEGF 药物治疗

3.2.1 早期联合 Ozsaygılı 等^[46]通过一项前瞻性、随机临床试验对比了 DEX 植入剂联合阿柏西普与阿柏西普单药治疗有炎症标志物的初治 DME 的功能和解剖学结局。该研究纳入了 82 例初治 DME 患者的 82 眼(其中单药治疗组 43 眼,联合治疗组 39 眼)。12 mo 后与单药组相比,联合组 CMT 和黄斑体积参数的平均降幅更多($P<0.001$ 和 $P=0.002$)。在亚组分析中,人工晶状体眼组的 BCVA 增效显著(联合组为 12.5,单药组为 9.3, $P=0.027$),炎症突出的患者经联合治疗可以获得更快的恢复。Kaya 等进行的一项前瞻性、随机性研究评估了 DEX 植入剂和雷珠单抗同时给药与仅用雷珠单抗治疗初治 DME 的疗效和安全性^[13-14]。其中雷珠单抗组 22 例 34 眼,雷珠单抗与 DEX 植入剂联合治疗组 24 例 34 眼。在第 12、24 mo 两个时间点,联合组较基线视力分别提升了 21.6 和 20.2 个字母,显著高于单药组 9.6 和 9.1 个字母;联合组的视力改善 ≥ 15 个字母比例在第 6、12、24 mo 分别为 56.7%、60%、65.4%,显著高于单药组的 26.5%、29.4%和 26.2%。解剖学改善方面,两组患者治疗间 CMT 均显著降低,到第 24 mo 联合组的 CMT 从基线的 $672\pm 293\ \mu\text{m}$ 减少至 $278\pm 84\ \mu\text{m}$,单药组从 $631\pm 279\ \mu\text{m}$ 减少至 $356\pm 108\ \mu\text{m}$,联合组 CMT 降低程度显著优于单药组;在其他视网膜形态学方面,第 12 mo 时联合组黄斑区伴有 $\geq 300\ \mu\text{m}$ 的内层囊腔和 SND 的数量明显减少,单药组无明显差异,第 24 mo 时联合组的外界膜和椭圆体带完整性优于单药组,黄斑前膜发生比例在单药组有增加,而联合组无明显差异。早期的激素联合抗 VEGF 两种机制协同作用可能更有利于黄斑区的干燥,从而获得更好的解剖和视力改善,且效果能维持到 24 mo。相比之下,有 OCT 炎症标志物的患者和人工晶状体眼患者似乎是联合治疗的理想患者群体。

3.2.2 中途联合 DEX 植入剂也被用作难治性 DME 的辅助治疗。糖尿病视网膜病变临床研究网络(DRCR.net)进行的一项 II 期多中心随机临床试验,分析了 DEX 植入剂辅助治疗难治性 DME 的疗效。纳入了至少注射过 3 次抗 VEGF 后视力改善不明显的 116 例 129 眼(65 眼分配到 DEX 植入剂辅助治疗组,64 眼分配到单纯雷珠单抗治疗组)。24 wk 后,DEX 植入剂辅助治疗组和雷珠单抗组视力提升分别为 2.7(9.8 个字母)和 3.0(7.1 个字母),差异无统计学意义($P=0.73$)。然而解剖学改变有显著差异,DEX 植入剂辅助治疗组的消退患者比例更多(52% vs 31%, $P=0.02$),CST 下降也更为显著($-110\ \mu\text{m}$ vs $-62\ \mu\text{m}$; $P<0.001$)^[47]。Maturi 等^[48]将对抗 VEGF 反应欠佳的患者随机分入 DEX 植入剂联合 BCZ 组和单使用 BCZ 组,联合组分别在植入 BCZ 后第 1、5、9 mo 接受 DEX 植入剂,12 mo 以后两组 BCVA 变化相似($+5.4$ 个字母 vs $+4.9$ 个字母, $P=0.75$),联合组的 CMT 平均减少幅度更大($-45\ \mu\text{m}$ vs $-30\ \mu\text{m}$, $P=0.03$)。最近有相关回顾性研究分析了早期 DEX 植入剂联合康柏西普在治疗抗 VEGF 反应欠佳 DME 中的疗效^[49]。将注射康柏西普 2 wk 后水肿消退 $<30\%$ 或视力改善小于 5 个字母的反应欠佳患者 50 例分入单药治疗组 25 例和 DEX 植入剂联合康柏西普组

25 例。结果显示两组视力在第 4 wk 开始提升,第 8 wk 开始联合组较单药组显著提高($P<0.0001$);CMT 改善差异从第 4 wk 开始具有统计学意义,后续疗效可维持到 48 wk。使用 DEX 植入剂的时间较晚,其药效可能发生在光感受器凋亡之后,即使可以有效地降低水肿,但已经无法获得相应的视力改善。

3.3 联合激光治疗 Callanan 等^[50]对单纯激光光凝和激光光凝联合 DEX 植入剂治疗 DME 的疗效进行了分析,将弥漫性 DME 患者随机分入单纯光凝组 127 眼和联合治疗组 126 眼,在 9 mo 的随访期内,联合组治疗后视力改善 ≥ 10 个字母的患者占比始终高于单纯光凝组;第 12 mo 时两组 BCVA 增益没有显著差异,但联合组的血管渗漏面积减少幅度更大。联合组眼压升高的患者比例更高,分别有 15.9%和 1.6%的患者需要使用降眼压药物治疗,但均无需手术介入。Heng 等^[51]得到了相似的结果,联合组 CST 显著降低,但联合治疗组术后的视觉结局与单激光治疗组相比没有差异,这可能是由于联合治疗组中白内障的形成混淆了 BCVA 的结果。激光光凝可以稳定患者视力,但其术后物理损伤可导致炎症反应从而加重黄斑水肿^[52]。DEX 植入剂联合激光光凝可以抵抗炎症因子减少炎症反应从而降低 DME 加重的风险。

4 DEX 的安全性

在批准用于玻璃体内使用的类固醇中,地塞米松最易溶于水,亲脂性较低,清除率更快^[53]。因此与其他玻璃体内类固醇相比,DEX 植入剂的眼内不良事件发生率相对较低^[54]。除了治疗作用外,其最需要关注的不良事件包括眼压的升高与白内障的发生和发展。MEAD 注册试验中 DEX 植入剂 0.7、0.35 mg 和未用 DEX 植入剂治疗组的眼压相关不良事件百分比分别为 36.0%、34.1%和 5.1%;DEX 植入剂 0.7 mg 组中有 6.6%的患者测得眼压 $\geq 35\ \text{mmHg}$,而未用 DEX 植入剂治疗组为 0.9%。0.7 mg 组中有 0.6%的患者需要青光眼手术。重复植入地塞米松对眼压没有累积影响,因为眼压升高的发生率和水平没有随时间增加。3 组中注射眼的白内障相关不良事件分别为 67.9%、64.1%和 20.4%。白内障手术术后视力可以恢复,没有进一步的并发症^[14,27]。另外一项多中心回顾性研究分析了共 6 000 次玻璃体内植入 DEX 植入剂术后的安全性,其中有晶状体眼的 32.5%发展为需要手术干预的白内障,26.5%的患者眼压升高 $>25\ \text{mmHg}$,其中 0.5%的眼睛需要行滤过手术;其余眼部副作用相对罕见包括眼内炎、视网膜脱离、玻璃体积血等发生率分别为 0.07%、0.03%和 0.03%^[55]。

5 总结与展望

DEX 植入剂在 DME 患者的治疗中占据重要地位,对于 IOL 眼或计划接受白内障手术眼、PPV 术后眼以及近期有重大心脑血管事件患者可考虑 DEX 植入剂作为一线治疗。目前研究显示对于难治性 DME 更换为 DEX 植入剂治疗在视力获益、水肿消退和注射次数上有一定优势。关于换药的时机对视网膜结构完整性的长期影响和视力获益的关系均有待进一步研究。DEX 植入剂与视网膜激光光凝、抗 VEGF 药物以及白内障、PPV 手术等联合治疗有较好的临床效果,介入时机是联合治疗获得更好效果的关键。

键,基于生物学标志物的指导下,尽早介入抗炎治疗能够及时保护光感受器,挽救视力。未来要关注临床应用场景,考虑优势和可能的不良事件,为DR伴黄斑水肿患者治疗方案的选择提供参考。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:袁小婷参与论文选题与撰写初稿;程晓娟、黄娇协助论文选题与文献检索;李蓉、许立帅选题指导,论文修改。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] Tan GS, Cheung N, Simó R, et al. Diabetic macular oedema. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017,5(2):143-155.
- [2] 张敬法. 炎症在糖尿病视网膜病变中的作用:发病机制及治疗策略. *眼科新进展*, 2024,44(1):1-12.
- [3] Hu KK, Tian CW, Li MH, et al. Differential analysis of aqueous humor cytokine levels in patients with macular edema secondary to diabetic retinopathy or retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol*, 2023,16(7):1041-1046.
- [4] Didion SP. Cellular and oxidative mechanisms associated with interleukin-6 signaling in the vasculature. *Int J Mol Sci*, 2017,18(12):2563.
- [5] Huang J, Zhou Q. Identification of the relationship between hub genes and immune cell infiltration in vascular endothelial cells of proliferative diabetic retinopathy using bioinformatics methods. *Dis Markers*, 2022,2022:7231046.
- [6] Klaassen I, van Noorden CJ, Schlingemann RO. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. *Prog Retin Eye Res*, 2013,34:19-48.
- [7] Munk MR, Somfai GM, de Smet MD, et al. The role of intravitreal corticosteroids in the treatment of DME; predictive OCT biomarkers. *Int J Mol Sci*, 2022,23(14):7585.
- [8] Hwang HS, Chae JB, Kim JY, et al. Association between hyperreflective dots on spectral-domain optical coherence tomography in macular edema and response to treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017,58(13):5958-5967.
- [9] Kang JW, Chung H, Kim HC. Correlation of optical coherence tomographic hyperreflective foci with visual outcomes in different patterns of diabetic macular edema. *Retina*, 2016,36(9):1630-1639.
- [10] Ashraf M, Souka A, Adelman R. Predicting outcomes to anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy in diabetic macular oedema: a review of the literature. *Br J Ophthalmol*, 2016,100(12):1596-1604.
- [11] 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*, 2020,10(6):413.
- [12] Rittiphairoj T, Mir TA, Li T, et al. Intravitreal steroids for macular edema in diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020,11(11):CD005656.
- [13] Kaya M, Atas F, Kocak N, et al. Intravitreal ranibizumab and dexamethasone implant injections as primary treatment of diabetic macular edema: the month 24 results from simultaneously double protocol. *Curr Eye Res*, 2023,48(5):498-505.
- [14] Kaya M, Kocak N, Ozturk T, et al. Intravitreal ranibizumab and dexamethasone implant injections as primary treatment of diabetic macular edema: simultaneously double protocol. *Eye*, 2021,35(3):777-785.

- [15] 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.
- [16] Figueras-Roca M, Sala-Puigdollers A, Zarranz-Ventura J, et al. Anatomic response to intravitreal dexamethasone implant and baseline aqueous humor cytokine levels in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019,60(5):1336-1343.
- [17] Stewart EA, Saker S, Amoaku WM. Dexamethasone reverses the effects of high glucose on human retinal endothelial cell permeability and proliferation *in vitro*. *Exp Eye Res*, 2016,151:75-81.
- [18] 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.
- [19] 陈鹏飞,郝玉华,杨娜,等.塞来昔布-聚乳酸-羧基醋酸共聚物微球的缓释性及其对实验性脉络膜新生血管抑制作用的在体研究. *中华实验眼科杂志*, 2016,34(6):489-495.
- [20] Gaballa SA, Kompella UB, Elgarhy O, et al. Corticosteroids in ophthalmology: drug delivery innovations, pharmacology, clinical applications, and future perspectives. *Drug Deliv Transl Res*, 2021,11(3):866-893.
- [21] 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.
- [22] Busch C, Fraser-Bell S, Igllicki M, et al. Real-world outcomes of non-responding diabetic macular edema treated with continued anti-VEGF therapy versus early switch to dexamethasone implant: 2-year results. *Acta Diabetol*, 2019,56(12):1341-1350.
- [23] 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.
- [24] Sadhukhan K, Naskar S. Role of combined therapy of intravitreal ranibizumab and dexamethasone in refractory diabetic macular edema: a retrospective study. *Maedica*, 2021,16(4):615-619.
- [25] Obeid A, Gao XX, Ali FS, et al. Loss to follow-up in patients with proliferative diabetic retinopathy after panretinal photocoagulation or intravitreal anti-VEGF injections. *Ophthalmology*, 2018,125(9):1386-1392.
- [26] Prunte C, Fajnkuchen F, Mahmood S, et al. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol*, 2016,100(6):787-795.
- [27] 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.
- [28] Fraser-Bell S, Lim LL, Campain A, et al. Bevacizumab or dexamethasone implants for DME: 2-year results (the BEVORDEX study). *Ophthalmology*, 2016,123(6):1399-1401.
- [29] 王祎娅,钟捷,李杰.糖尿病视网膜病变与焦虑抑郁状态的相关性. *国际眼科杂志*, 2024,24(5):762-766.
- [30] Franzolin E, Gusson E, Panozzo G. The effect of pars Plana vitrectomy with internal limiting membrane peeling on the durability of the intravitreal dexamethasone implant in the treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2022,26:101401.
- [31] 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.
- [32] Igllicki M, Busch C, Lanzetta P, et al. Vitrectomized vs non-vitrectomized eyes in DEX implant treatment for DMO-Is there any difference? the VITDEX study. *Eye*, 2023,37(2):280-284.

- [33] Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, et al. Systemic pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravitreal aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab. *Retina*, 2017,37(10):1847–1858.
- [34] Zafar S, Walder A, Virani S, et al. Systemic adverse events among patients with diabetes treated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *JAMA Ophthalmol*, 2023,141(7):658–666.
- [35] 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.
- [36] Furino C, Boscia F, Niro A, et al. Diabetic macular edema and cataract surgery: phacoemulsification combined with dexamethasone intravitreal implant compared with standard phacoemulsification. *Retina*, 2021,41(5):1102–1109.
- [37] 孔佳慧, 霍永军, 陈拥军, 等. 超声乳化联合地塞米松玻璃体腔植入物治疗合并糖尿病黄斑水肿白内障患者的疗效观察. *临床眼科杂志*, 2023,31(3):238–241.
- [38] Fallico M, Lotery A, Maugeri A, et al. Intravitreal dexamethasone implant versus anti-vascular endothelial growth factor therapy combined with cataract surgery in patients with diabetic macular oedema: a systematic review with meta-analysis. *Eye*, 2022,36(12):2239–2246.
- [39] Fallico M, Avitabile T, Castellino N, et al. Intravitreal dexamethasone implant one month before versus concomitant with cataract surgery in patients with diabetic macular oedema: the dexcat study. *Acta Ophthalmol*, 2021,99(1):e74–e80.
- [40] Kabanarou SA, Xirou T, Boutouri E, et al. Pre-operative intravitreal dexamethasone implant in patients with refractory diabetic macular edema undergoing cataract surgery. *Sci Rep*, 2020,10(1):5534.
- [41] Kiziltoprak H, Tekin K, Inanc M, et al. Cataract in diabetes mellitus. *World J Diabetes*, 2019,10(3):140–153.
- [42] 焦晓玲, 张俊淞, 王霞, 等. 25G 玻璃体切除联合 DEX 治疗 PDR 继发玻璃体体积血伴 DME. *国际眼科杂志*, 2023,23(10):1634–1637.
- [43] Kim KT, Jang JW, Kang SW, et al. Vitrectomy combined with intraoperative dexamethasone implant for the management of refractory diabetic macular edema. *Korean J Ophthalmol*, 2019,33(3):249–258.
- [44] 邱奥望, 俞灏, 刘庆淮, 等. 玻璃体切割手术联合地塞米松玻璃体腔植入剂治疗增生型糖尿病视网膜病变的疗效观察. *中华眼底病杂志*, 2024,40(6):415–420.
- [45] Liang YL, Yan B, Meng ZS, et al. Comparison of inflammatory and angiogenic factors in the aqueous humor of vitrectomized and non-vitrectomized eyes in diabetic macular edema patients. *Front Med*, 2021,8:699254.
- [46] Ozsaygılı C, Bayram N. Does dexamethasone implant combination with aflibercept monotherapy affect one-year outcomes in treatment-naive diabetic macular edema with inflammatory biomarkers? *Int Ophthalmol*, 2024,44(1):51.
- [47] Maturi RK, Glassman AR, Liu DN, et al. Effect of adding dexamethasone to continued ranibizumab treatment in patients with persistent diabetic macular edema: a DRRCR network phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*, 2018,136(1):29–38.
- [48] 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.
- [49] 邓爱萍, 田润, 熊成, 等. 地塞米松玻璃体内植入剂早期联合康柏西普在抗血管内皮生长因子治疗反应不佳糖尿病性黄斑水肿中的应用. *眼科新进展*, 2023,43(9):722–726.
- [50] 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.
- [51] 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.
- [52] Pande GS, Tidake P. Laser treatment modalities for diabetic retinopathy. *Cureus*, 2022,14(10):e30024.
- [53] Whitecup SM, Cidlowski JA, Csaky KG, et al. Pharmacology of corticosteroids for diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018,59(1):1–12.
- [54] Bandello F, Toni D, Porta M, et al. Diabetic retinopathy, diabetic macular edema, and cardiovascular risk: the importance of a long-term perspective and a multidisciplinary approach to optimal intravitreal therapy. *Acta Diabetol*, 2020,57(5):513–526.
- [55] Rajesh B, Zarranz-Ventura J, Fung AT, et al. Safety of 6000 intravitreal dexamethasone implants. *Br J Ophthalmol*, 2020,104(1):39–46.