

地塞米松玻璃体植入剂治疗视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的研究概况^Δ

郭超*,周庆芸,李琦*(重庆医科大学附属第一医院眼科,重庆 400016)

中图分类号 R774.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)15-2155-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.15.26

摘要 目的:了解地塞米松玻璃体植入剂治疗视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的研究概况,为其临床用药提供参考。方法:以“地塞米松玻璃体植入剂”“视网膜静脉阻塞”“黄斑水肿”“Dexamethasone intravitreal implant”“Retinal vein occlusion”“Macular edema”等为关键词,组合查询1984年9月—2019年3月在中国知网、万方数据、PubMed等数据库中的相关文献,对地塞米松玻璃体植入剂治疗视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的机制及临床应用情况进行归纳总结。结果与结论:共检索到相关文献285篇,其中有效文献48篇。地塞米松玻璃体植入剂通过抑制多种炎症因子(如白细胞介素6、单核细胞趋化蛋白等)及血管内皮生长因子(VEGF)的释放,并增强视网膜血管内皮细胞间的紧密连接,从而降低血管通透性,减少血管内液体成分和大分子物质的渗漏,进而减轻视网膜静脉阻塞性黄斑水肿。目前国内外已有大量临床研究证实地塞米松玻璃体植入剂对视网膜静脉阻塞性黄斑水肿具有明显的治疗效果,其药物作用时间可持续3~6个月,较单抗类及融合蛋白类抗VEGF药物作用时间更长、注射次数更少。地塞米松玻璃体植入剂的应用为临床治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿提供了新的可能,但因其上市时间较短,且激素相关并发症不容忽视,建议今后的研究方向可更多集中在地塞米松玻璃体植入剂的注射频次、安全性等方面,为促进其临床安全用药提供参考。

关键词 视网膜静脉阻塞;黄斑水肿;地塞米松玻璃体植入剂;临床应用

视网膜静脉阻塞是眼科常见的眼底病之一,在视网膜血管性疾病中其发病率仅次于糖尿病性视网膜病变,据统计,65岁及以上人群视网膜静脉阻塞的发病率为

0.08%^[1]。视网膜静脉阻塞临床常见类型包括视网膜中央静脉阻塞和视网膜分支静脉阻塞,根据阻塞程度又可分为缺血型和非缺血型^[1-4]。黄斑水肿、视网膜新生血

leflunomide-induced toxicity in HepG2 cells[J]. *Toxicology*, 2017. DOI: 10.1016/j.tox.2017.10.002

[49] VAN DE HW, VAN SA, LOMMEN A, et al. Integrative cross-omics analysis in primary mouse hepatocytes unravels mechanisms of cyclosporin a-induced hepatotoxicity [J]. *Toxicology*, 2014, 324(10):18-26.

[50] SHARANEK A, AZZI BE, AL-ATTRACHE H, et al. Different dose-dependent mechanisms are involved in early cyclosporine a-induced cholestatic effects in hepaRG cells [J]. *Toxicol Sci*, 2014, 141(1):244-253.

[51] ZHANG X, ZHANG R, YANG HO, et al. Hepatitis B virus enhances cisplatin-induced hepatotoxicity via a mechanism involving suppression of glucose-regulated protein of 78 Kda[J]. *Chem Biol Interact*, 2016. DOI: 10.1016/j.cbi.2016.05.030.

[52] 欧秀元.苦参碱引起内质网应激的机制及相关药效的研究[D].北京:北京协和医学院,2014.

[53] GU LL, SHEN ZL, LI YL, et al. Oxymatrine causes hepa-

toxicity by promoting the phosphorylation of JNK and induction of endoplasmic reticulum stress mediated by ROS in LO2 cells[J]. *Mol Cells*, 2018, 41(5):401-412.

[54] YANG Y, TANG X, HAO F, et al. Bavachin induces apoptosis through mitochondrial regulated ER stress pathway in HepG2 cells[J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 41(2):198-207.

[55] YANG R, BAI Q, ZHANG J, et al. The altered liver microRNA profile in hepatotoxicity induced by rhizome dioscorea bulbifera in mice[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2017, 36(8):823-832.

[56] 李丹丹,汤响林,谭洪玲,等.3D HepG2细胞药物肝毒性评价模型的建立及其在药物安全性评价中的应用[J].中国中药杂志,2016,41(7):1313-1317.

[57] TOXICOLOGY CO, COUNCIL N, SCIENCES NAO. *Arsenic in drinking water*[M]. 2001 Update edition. Pittsburgh: National Academies Press, 2001:86-90.

[58] 刘军秋,赵丽军.砷致内质网应激的研究进展[J].中国地方病防治杂志,2018,33(3):265-266.

[59] 肖翮,李永国,马若翔,等.斑蝥素致肝脏慢性损伤的研究[J].中药药理与临床,2016,32(6):67-71.

^Δ 基金项目:重庆市基础与前沿研究计划项目(No.csts2016jcyjA0597)

* 硕士研究生。研究方向:角膜与屈光。电话:023-89012010。E-mail:675686207@qq.com

通信作者:副主任医师,副教授。研究方向:角膜与屈光。电话:023-89012155。E-mail:172349521@qq.com

(收稿日期:2019-02-16 修回日期:2019-04-11)

(编辑:唐晓莲)

管、玻璃体积血和新生血管性青光眼是视网膜静脉阻塞的主要并发症,也是其预后差的主要原因,其发病率与视网膜静脉阻塞的病程长短、严重程度、阻塞部位等密切相关;其中,黄斑水肿是视网膜静脉阻塞最常见及最重要的并发症,也是视网膜静脉阻塞患者视力下降的主要原因^[6]。在视网膜中央静脉阻塞发病后的2~25个月内,约30%非缺血型视网膜中央静脉阻塞患者会发生黄斑水肿,约75%缺血型视网膜中央静脉阻塞患者会发生黄斑水肿^[3];视网膜分支静脉阻塞发病1年后,黄斑水肿的发病率为5%~15%^[2]。

2009年6月,美国FDA及欧洲药品管理局批准地塞米松玻璃体植入剂用于治疗视网膜静脉阻塞性黄斑水肿^[6]。因此,充分评估地塞米松玻璃体植入剂的安全性及有效性,揭示地塞米松玻璃体植入剂对视网膜静脉阻塞性黄斑水肿临床转归的影响,可为国内医师进一步优化治疗方案和随访计划提供参考。因此,笔者以“地塞米松玻璃体植入剂”“视网膜静脉阻塞”“黄斑水肿”“Dexamethasone intravitreal implant”“Retinal vein occlusion”“Macular edema”等为关键词,组合查询1984年9月—2019年3月在中国知网、万方数据、PubMed等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献285篇,其中有效文献48篇。现对地塞米松玻璃体植入剂对视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的作用机制及临床应用情况进行归纳总结,对临床上地塞米松玻璃体植入剂治疗视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的有效性、安全性等做简要概述,以期地为地塞米松玻璃体植入剂的后续研究和临床运用提供参考。

1 黄斑水肿的发病原因及现有治疗方法评价

黄斑水肿对视力危害严重,其病理机制尚未明确,现已有大量研究表明其机制可能与视网膜静脉压力异常、炎性因子[如前列腺素、白细胞介素1(IL-1)、IL-6、IL-8、单核细胞趋化蛋白(MCP)、肿瘤坏死因子等]释放、内皮细胞紧密连接改变及血管内皮生长因子(VEGF)表达增加有关^[7-10]。炎性因子等多种因素导致血-视网膜屏障破坏,血管通透性改变,血管内大分子物质和液体成分渗透到血管外,最终导致黄斑区视网膜水肿^[11],长期黄斑水肿会引起视细胞凋亡、纤维化,导致不可逆性视力损伤^[12]。因此,抑制炎症反应是治疗黄斑水肿的关键。

目前临床上治疗视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的方法主要有视网膜中央静脉阻塞格栅样激光光凝、玻璃体腔注射抗VEGF药物以及玻璃体腔注射糖皮质激素。视网膜中央静脉阻塞格栅样激光凝治疗黄斑水肿的有效性已被证实^[13-14],其治疗费用相对较低,但起效时间较长;也有相关文献^[15]报道其治疗后水肿不能完全消退,甚至反复的病例,且不可避免对黄斑区视网膜造成损伤,治疗后视力提高受到限制。玻璃体腔注射抗VEGF

药物已被证实对视网膜静脉阻塞性黄斑水肿安全有效^[16-18],但需频繁注射,对患者依从性要求高;一定比例的患者对于玻璃体腔注射抗VEGF药物无应答,黄斑水肿仍持续存在。基于视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的炎症发病机制,全世界范围内多项临床试验证明玻璃体腔内注射糖皮质激素类药物对视网膜静脉阻塞性黄斑水肿有明显益处,常用药物包括曲安奈德和地塞米松玻璃体植入剂,而曲安奈德容易引起眼压升高和加重白内障^[19]。

2 地塞米松玻璃体植入剂的作用机制

糖皮质激素具有抑制炎症和减轻炎症反应的作用,但全身应用可产生多种不良反应^[20],而玻璃体腔内注射糖皮质激素克服了血-眼屏障,药物可直接作用于病变部位,有效减少了糖皮质激素对全身带来的副作用^[21]。

地塞米松是一种人工合成的长效糖皮质激素,其发挥作用的机制主要是地塞米松与胞质内受体结合后形成类固醇-受体复合体,通过调节靶基因的表达产生相应的生物效应。质膜囊泡相关蛋白(PLVAP)是VEGF诱导的视网膜血管渗漏的关键因素,地塞米松可以阻止PLVAP的表达;还可以促进视网膜内皮细胞中的紧密连接蛋白5(claudin-5)和ZO-1蛋白的表达^[22],而这两种蛋白是血管内皮细胞紧密连接的关键组成部分,对其屏障功能十分重要^[23]。相关研究^[24]还发现,地塞米松可通过调节VEGF受体下游的信号传导来阻断血-视网膜屏障的破坏和水肿的形成。动物实验中地塞米松可以使大鼠视网膜血管内皮细胞间紧密连接蛋白1(claudin-1)的mRNA表达水平升高,增加claudin-1的表达,还可以使视网膜血管内皮细胞间跨细胞电阻增加,并促进claudin-1聚集于细胞外周,增强了细胞间紧密连接的密封性,从而推测,地塞米松治疗黄斑水肿的药物作用机制也可能与其可以加强视网膜血管内皮细胞间紧密连接有关,这一结果也为地塞米松治疗视网膜静脉阻塞性黄斑水肿提供有利的基础理论依据^[25]。地塞米松还可抑制多种炎性因子(IL-6、IL-8、MCP等)的释放和抑制VEGF等因子的表达^[26],减少血管内液体成分和大分子物质的渗漏,从而达到减轻黄斑水肿的作用。

动物实验研究表明,玻璃体内高浓度地塞米松不会对视网膜产生毒性作用^[27]。由于其半衰期仅为5.5 h,为延长地塞米松在玻璃体内作用时间,缓释系统应运而生。地塞米松玻璃体植入剂(其内含0.7 mg地塞米松)是一种新型眼内植入物,在植入玻璃体腔后的前2个月地塞米松浓度维持较高水平,并可在6个月内持续缓慢释放地塞米松^[28-29],该植入剂应用新型药物传递系统通过22G推注器经睫状体平坦部植入眼内^[30],植入过程简单方便,伤口无需缝合,药物作用时间延长,重复注射次数少,术源性并发症减少,且地塞米松释放完全后其药物传递系统可自行生物降解,无需取出,安全性大大

提高^[31]。

3 地塞米松玻璃体植入剂在国内外的临床应用情况

一直以来,视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的治疗比较困难,且部分患者黄斑水肿易反复发作,严重危害患者视功能,因此及时有效治疗黄斑水肿对提高患者视力、改善患者生活质量极为重要,基于黄斑水肿的炎性发病机制,地塞米松玻璃体植入剂的应用为临床治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿提供了新的可能。

3.1 国外临床应用情况

在2010年完成的Ⅲ期随机对照临床试验(GENEVA全球研究^[32-33])中,1 267例视网膜静脉阻塞患者被随机分成地塞米松玻璃体植入剂0.35 mg组、地塞米松玻璃体植入剂0.7 mg组和假注射组,分别在治疗后第30、60、90、180 d时测定最佳矫正视力(Best corrected visual acuity, BCVA),发现在注射后第30~90 d时地塞米松玻璃体植入剂组较假注射组可明显改善黄斑水肿,患者BCVA较基线提高 ≥ 15 个字母的比例明显优于假注射组,其疗效峰值为第60 d,在第90 d时黄斑中心凹厚度(Central macular thickness, CRT)较基线变化的平均值显著优于假注射组,第180 d时BCVA已与假注射组无差异,但由于第3个月和第6个月之间并无随访点,地塞米松玻璃体植入剂体内注射治疗的有效时长难以具体确定。研究还发现在6个月随访中,对于经过多次地塞米松玻璃体植入剂注射的患者,第二次注射仍有明显临床疗效且并发症无增加。因此,为改善患眼的预后,对需再次注射患者建议在注射后4~5个月进行。

美国研究者Kuppermann BD等^[31]回顾性分析了一项为期6个月的多中心随机对照临床试验,视网膜静脉阻塞患者随机分为地塞米松玻璃体植入剂组427人,假注射组426人,研究结果显示,在地塞米松玻璃体植入剂注射后第7 d即可见BCVA明显提高,平均提高5.3个字母(视网膜中央静脉阻塞5.1个字母,视网膜分支静脉阻塞5.8个字母);假注射组平均提高1.6个字母(视网膜中央静脉阻塞2.3个字母,视网膜分支静脉阻塞0.1个字母),表明地塞米松玻璃体植入剂的治疗效果明显优于假注射组。而地塞米松玻璃体植入剂注射组BCVA较基线提高 ≥ 15 个字母的平均维持时间为70 d,此结果稍短于GENEVA全球研究^[33]。

虽然大量研究表明地塞米松玻璃体植入剂注射后对视网膜静脉阻塞性黄斑水肿有明显疗效,且有效时间明显长于抗VEGF治疗患者,但仍有部分患者黄斑水肿反复发作,土耳其研究者Simsek M等^[34]通过对40例非缺血型视网膜分支静脉阻塞、31例非缺血型视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿的患者采用地塞米松玻璃体植入剂治疗后进行临床观察,发现非缺血型视网膜分支静

脉阻塞患者于第1次与第2次给予地塞米松玻璃体植入剂后黄斑水肿复发率分别为65.0%、65.3%,视网膜中央静脉阻塞患者分别为70.9%、68.1%。而在英国研究者Joshi L^[35]的研究中,视网膜静脉阻塞患者于第1次与第2次给予地塞米松玻璃体植入剂后黄斑水肿复发率分别为56%、60%,这与土耳其研究者的结果^[34]大致相符;该研究团队还发现给予地塞米松玻璃体植入剂后可以短期内改善视网膜静脉阻塞患者的BCVA和CRT,但进一步观察发现初始CRT值高的患者黄斑水肿复发风险更大,但并未给出具体CRT数值与复发的关系,而Lin CJ等^[36]的研究中则给出了具体CRT数值与复发的关系,指出初始治疗时CRT > 400 mm的患者需多次注射地塞米松玻璃体植入剂的可能性更大,且第2次注射间隔时间(4.24个月)明显短于初始治疗时CRT < 400 mm的患者(9.42个月),此结果与GENEVA全球研究相比更为具体,但因其研究数量有限,具体再注射评估时间仍需大量的临床研究提供支持依据。

对于已行抗VEGF治疗的视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的患者,地塞米松玻璃体植入剂的治疗仍然是安全有效的^[37]。在Tservakis L等^[38]的研究中,10例患者都接受了至少3次连续抗VEGF治疗,但黄斑水肿缺乏解剖学改善(CRT > 250 μm),同时患眼视力无提高,所有患者再接受一次或多次地塞米松玻璃体植入剂注射(最多5次),最后该10例患者中有9例患者在地塞米松玻璃体植入剂治疗后CRT减少,视力得到改善,在经历重复注射后也未观察到严重的全身或局部不良反应发生,此研究也说明地塞米松玻璃体植入剂具有良好的安全性,可用于治疗视网膜静脉阻塞引起的持续性、顽固性黄斑水肿,但仍需更大样本量和更长的随访时间来证明。

无论玻璃体腔注射地塞米松玻璃体植入剂还是注射抗VEGF药物都显示出对视网膜静脉阻塞性黄斑水肿治疗的有效性和局限性^[17, 39-40],联合用药是否能改善视网膜静脉阻塞性黄斑水肿患者预后给相关研究者带来了更多思考。法国研究者Blanc J等^[41]发现地塞米松玻璃体植入剂注射后短期内BCVA虽然显著提高,但随访3年后BCVA的改善无统计学意义,然而联合给予地塞米松玻璃体植入剂+抗VEGF药物3年后,患者的平均BCVA有明显改善。药物联合治疗是否可以实现更为长远的视力改善和较少不良反应发生仍需进一步的临床研究支持。

3.2 国内临床应用情况

基于国外大量临床试验证实玻璃体腔注射地塞米松玻璃体植入剂治疗视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的有效性,2012年9月—2014年5月在中国地区开展了地塞米松玻璃体植入剂治疗中国患者视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的安全性和有效性的Ⅲ期临床试验^[42],该试验设

置为随机、双盲、假注射对照、多中心(13个中心)研究,随访时间为6个月,129人接受地塞米松玻璃体植入剂治疗,130人假注射治疗,结果发现地塞米松玻璃体植入剂治疗后效应峰值在第2个月,与GENEVA全球研究结果一致,在效应峰值期间BCVA较基线提高(10.6±10.4)个字母,平均CRT较基线下降(407±212) μm,地塞米松玻璃体植入剂治疗组BCVA较基线提高≥15个字母患者占34.9%,而假注射组仅为11.5%,结果显示地塞米松玻璃体植入剂治疗组患者治疗效果优于假注射组,单次地塞米松玻璃体植入剂注射治疗较假注射组可获得持续3~4个月的视力提高和黄斑水肿的改善,该研究还指出,经过地塞米松玻璃体植入剂治疗的患者再治疗时间间隔须短于6个月,该研究也是目前纳入中国人群最多的研究。在谷潇雅等^[43]的研究中也发现,在地塞米松玻璃体植入剂注射后2个月左右患者视力提高最为显著,CMT降低最为明显,其中约69.2%的患者在平均注射后4个月时黄斑水肿复发。也有研究者对比地塞米松玻璃体植入剂和雷珠单抗2种不同药物治疗视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的疗效,结果发现这2种药物均可有效减轻视网膜静脉阻塞患者的黄斑水肿并改善视力,但地塞米松玻璃体植入剂的注射次数更少,疗效更长^[44]。这些研究结果可为中国医师临床使用地塞米松玻璃体植入剂治疗视网膜静脉阻塞性黄斑水肿提供参考。

4 地塞米松玻璃体植入剂的安全性评估

糖皮质激素类药物无论在全身或局部应用时均显示出一定的副作用^[20-21],虽然地塞米松玻璃体植入剂为局部制剂,但充分评估其在玻璃体腔注射后的安全性十分必要。高眼压和白内障是眼部糖皮质激素治疗后主要的副反应,也是国内外学者评估地塞米松玻璃体植入剂治疗安全性所关注的重点。

综合多项国内外研究结果表明,在地塞米松玻璃体植入剂注射后第2个月时,眼压升高最为显著,眼压较基线升高≥10 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)患者约27.1%~32.6%^[42,45],≥25 mmHg的患者约16%~23.3%^[32,42],≥35 mmHg的患者约6.2%^[42];在地塞米松玻璃体植入剂注射后第4个月时眼压下降至基线水平,再次注射时平均眼压变化在两次治疗过程中大致相似^[42]。国内学者建议若眼压较基线升高≥10 mmHg或眼压≥25 mmHg需要使用局部降眼压药物处理^[43],仅0.6%~1.7%患者需抗青光眼手术治疗^[32,45]。单次地塞米松玻璃体植入剂注射后第180天随访时,地塞米松玻璃体植入剂治疗组眼压较假注射组已无明显差异,且随着注射次数增加,眼压升高无累积效应^[33]。

除了高眼压,白内障加重作为地塞米松玻璃体植入剂治疗后的主要副反应之一也不容忽视。在短期观察中,患者白内障加重比例较低,需接受白内障手术治疗的

患者极少^[33,42,46],但随着随访时间延长,地塞米松玻璃体植入剂对加重晶状体混浊的作用逐渐呈现,尤其是多次行地塞米松玻璃体植入剂注射的患者,其白内障发生的风险增大,Bakri SJ等^[47]在研究中发现,平均约40%的有晶体眼患者进行了白内障手术,单次地塞米松玻璃体植入剂注射后约5%的有晶体眼患者需进行白内障手术,2次地塞米松玻璃体植入剂注射后约23%有晶体眼患者需进行白内障手术,3次地塞米松玻璃体植入剂注射后约33%有晶体眼患者需进行白内障手术,4次有晶体眼患者注射后约66%有晶体眼患者需进行白内障手术,如果注射次数>4次,几乎所有有晶体眼患者均需要进行白内障手术治疗。经过多次地塞米松玻璃体植入剂治疗后有晶体眼需行白内障手术治疗患者约40%~70.4%^[41,47],白内障摘除平均时间约在首次注射后20.4个月^[41]。

在地塞米松玻璃体植入剂治疗过程中,白内障和高眼压为常见并发症,植入物游移或分裂、玻璃体积血、视网膜脱离、眼内炎等^[48]严重眼部不良反应或全身并发症很少发生,但地塞米松玻璃体植入剂治疗后仍需严密随访,避免相关并发症引起视力下降。

5 结语

综合国内外研究,不难发现玻璃体腔注射地塞米松玻璃体植入剂用于治疗视网膜静脉阻塞性黄斑水肿具有明显疗效,且安全性良好;相比于其他单抗和抗VEGF药物,地塞米松玻璃体植入剂需注射的次数减少,有效作用时间延长,其在玻璃体腔内缓慢释放,发挥抗炎和抗VEGF作用,对于发病原因以炎症因素为主的视网膜静脉阻塞患者、依从性欠佳的患者、抗VEGF治疗效果欠佳的患者是一种较好的治疗选择。由于地塞米松玻璃体植入剂在我国应用较少,后期仍需进行大规模、多中心、随机对照临床试验研究,以客观地评价其治疗效果及安全性。

参考文献

- [1] ROGERS S, MCINTOSH RL, CHEUNG N, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia[J]. *Ophthalmology*, 2010. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.07.017.
- [2] ROGERS S, MCINTOSH RL, LIM L, et al. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review[J]. *Ophthalmology*, 2010. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.01.058.
- [3] MCINTOSH RL, ROGERS SL, LIM L, et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review[J]. *Ophthalmology*, 2010. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.01.060.
- [4] DARUICH A, MATET A, MOULIN A, et al. Mechanisms

- of macular edema: beyond the surface[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2017. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.10.006.
- [5] 张惠蓉,夏英杰.视网膜静脉阻塞患者视力预后相关因素分析[J]. *中华眼科杂志*, 2002, 38(2): 37-41.
- [6] 李美英.美国批准 Ozurdex 用于治疗黄斑水肿[J]. *国际药理学研究杂志*, 2009, 36(5): 375.
- [7] YOSHIMURA T, SONODA KH, SUGAHARA M, et al. Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases[J]. *PLoS One*, 2009. DOI: 10.1371/journal.pone.0008158.
- [8] NOMA H, FUNATSU H, YAMASAKI M, et al. Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6[J]. *Am J Ophthalmol*, 2005, 140(2): 256-261.
- [9] NOMA H, MIMURA T, YASUDA K, et al. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptor signaling and other factors or cytokines in central retinal vein occlusion with macular edema[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(2): 1122-1128.
- [10] NOMA H, MIMURA T, YASUDA K, et al. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptors-1 and -2, their ligands, and other factors in branch retinal vein occlusion with macular edema[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(6): 3878-3885.
- [11] STANCA HT, MANEA G. Physiopathology of macular edema in central vein occlusion[J]. *Oftalmologia*, 2012, 56(2): 15-20.
- [12] GARWEG JG, WENZEL A. Diabetic maculopathy and retinopathy. functional and sociomedical significance[J]. *Ophthalmologie*, 2010, 107(7): 628-635.
- [13] PATZ A. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion[J]. *Am J Ophthalmol*, 1984, 98(3): 374-375.
- [14] BRAIN VEIN OCCUSION STUDY GROUP. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion[J]. *Am J Ophthalmol*, 2018. DOI: 10.1016/j.ajo.2018.09.018.
- [15] 臧冬晓.格栅光凝治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿疗效观察[J]. *中国实用眼科杂志*, 2015, 33(6): 690-693.
- [16] CAPOCHIARO PA, BROWN DM, AWH CC, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study[J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(10): 2041-2049.
- [17] BROWN DM, HEIER JS, CLARK WL, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 copernicus study[J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 155(3): 429-437.
- [18] KOROBELNIK JF, HOLZ FG, ROIDER J, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema resulting from central retinal vein occlusion: one-year results of the phase 3 galileo study[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(1): 202-208.
- [19] 苏晶,刘新泉.不同剂量曲安奈德玻璃体腔注射治疗视网膜静脉阻塞性黄斑水肿[J]. *国际眼科杂志*, 2018, 18(8): 1397-1402.
- [20] 杜佳新,马满玲.地塞米松致药品不良反应 158 例文献分析[J]. *中国药房*, 2011, 22(48): 4588-4590.
- [21] 肖骏,魏世辉.糖皮质激素在眼科的应用[J]. *中国实用眼科杂志*, 2004, 22(12): 960-963.
- [22] MCALLISTER IL, VIJAYASEKARAN S, CHEN SD, et al. Effect of triamcinolone acetonide on vascular endothelial growth factor and occludin levels in branch retinal vein occlusion[J]. *Am J Ophthalmol*, 2009, 147(5): 838-846.
- [23] VAN DER WIJK AE, CANNING P, VAN HEIJNINGEN RP, et al. Glucocorticoids exert differential effects on the endothelium in an in vitro model of the blood-retinal barrier[J]. *Acta Ophthalmol*, 2019, 97(2): 214-224.
- [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[J]. *Exp Eye Res*, 2005, 80(2): 249-258.
- [25] 田景毅,董晓光,陈楠,等.地塞米松加强体外培养的大鼠视网膜血管内皮细胞间的紧密连接[J]. *中华眼科杂志*, 2007, 43(7): 646-650.
- [26] 王康,王艳玲,高立新,等.地塞米松玻璃体内注射对血-视网膜屏障通透性及 VEGF 影响[J]. *眼科新进展*, 2008, 28(4): 259-262.
- [27] KWAK HW, D'AMICO DJ. Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection[J]. *Arch Ophthalmol*, 1992, 110(2): 259-266.
- [28] CHANG-LIN JE, ATTAR M, ACHEAMPONG AA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(1): 80-86.
- [29] FIALHO SL, BEHAR-COHEN F, SILVA-CUNHA A. Dexamethasone-loaded poly (epsilon-caprolactone) intravitreal implants: a pilot study[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 68(3): 637-646.
- [30] HALLER JA, DUGEL P, WEINBERG DV, et al. Evaluation of the safety and performance of an applicator for a novel intravitreal dexamethasone drug delivery system for the treatment of macular edema[J]. *Retina*, 2009, 29(1): 46-51.
- [31] ROBINSON MR, WHITCUO SM. Pharmacologic and cl-

- inical profile of dexamethasone intravitreal implant[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2012, 5(6):629-647.
- [32] HALLER JA, BANDELLO F, BELFORT R JR, et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results[J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(12):2453-2460.
- [33] HALLER JA, BANDELLO F, BELFORT JR, et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion[J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(6):1134-1146.
- [34] SIMSEK M, CITIRIK M, OZATES S, et al. The efficacy of intravitreal dexamethasone implant as the first-line treatment for retinal vein occlusion-related macular edema in a real-life scenario[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2018, 66(6):831-836.
- [35] JOSHI L, YAGANTI S, GEMENETZI M, et al. Dexamethasone implants in retinal vein occlusion: 12-month clinical effectiveness using repeat injections as-needed[J]. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97(8):1040-1044.
- [36] LIN CJ, CHEN HS, SU CW, et al. The effect of age and initial central retinal thickness on earlier need of repeat ozurdex treatment for macular edema due to retinal vein occlusion: a retrospective case series[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2017, 33(10):763-772.
- [37] CĂLUGĂRU D, CĂLUGĂRU M. Safety and long-term efficacy of repeated dexamethasone intravitreal implant for the treatment of cystoid macular edema secondary to retinal vein occlusion with and without a switch to anti-VEGF agents: a 3-year experience[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018, 256(11):2269-2270.
- [38] TSERVAKIS I, KOUTSANDREA C, PAPACONSTANTINO D, et al. Safety and efficacy of dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) for the treatment of persistent macular edema secondary to retinal vein occlusion in eyes previously treated with anti-vascular endothelial growth factors[J]. *Curr Drug Saf*, 2015, 10(2):145-151.
- [39] SUN Z, ZOU H, LIN B, et al. Efficacy and safety of intravitreal conbercept injections in macular edema secondary to retinal vein occlusion[J]. *Retina*, 2017, 37(9):1723-1730.
- [40] KALDIRM HE, YAZGAN S. A comparison of three different intravitreal treatment modalities of macular edema due to branch retinal vein occlusion[J]. *Int Ophthalmol*, 2018, 38(4):1549-1558.
- [41] BLANC J, DESCHASSE C, KODJIKIAN L, et al. Safety and long-term efficacy of repeated dexamethasone intravitreal implants for the treatment of cystoid macular edema secondary to retinal vein occlusion with or without a switch to anti-VEGF agents: a 3-year experience[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018, 256(8):1441-1448.
- [42] Li X, WANG N, LIANG X, et al. Safety and efficacy of dexamethasone intravitreal implant for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion in Chinese patients: randomized, sham-controlled, multicenter study [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018, 256(1):59-69.
- [43] 谷潇雅,戴虹,喻晓兵.地塞米松玻璃体腔植入剂治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿一年临床观察[J]. *中华眼底病杂志*, 2018, 34(3):221-227.
- [44] GU X, YU X, SONG S, et al. Intravitreal dexamethasone implant versus intravitreal ranibizumab for the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion in a Chinese population[J]. *Ophthalmic Res*, 2017, 58(1):8-14.
- [45] CAPONE A JR, SINGER MA, DOGWELL DG, et al. Efficacy and safety of two or more dexamethasone intravitreal implant injections for treatment of macular edema related to retinal vein occlusion (shasta study) [J]. *Retina*, 2014, 34(2):342-351.
- [46] COSCAS G, AUGUSTIN A, BANDELLO F, et al. Re-treatment with ozurdex for macular edema secondary to retinal vein occlusion[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2014, 24(1):1-9.
- [47] BAKRI SJ, OMAR AF, IEZZI R, et al. Evaluation of multiple dexamethasone intravitreal implants in patients with retinal vein occlusion[J]. *Retina*, 2016, 36(3):552-557.
- [48] KHURANA RN, APPA SN, MCCANNEL CA, et al. Dexamethasone implant anterior chamber migration: risk factors, complications, and management strategies[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(1):67-71.

(收稿日期:2019-03-03 修回日期:2019-04-24)

(编辑:唐晓莲)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊, 欢迎投稿、订阅