

引文格式:冯燕兵,朱洁云,翁文庆.生物可降解激素缓释剂 Ozurdex 治疗黄斑水肿的研究进展[J].眼科新进展,2016,36(9):889-893. doi:10.13389/j.cnki.rao.2016.0239

【文献综述】

生物可降解激素缓释剂 Ozurdex 治疗黄斑水肿的研究进展

冯燕兵 朱洁云 翁文庆

作者简介:冯燕兵,男,1990年6月出生,浙江嘉兴人,在读硕士研究生。主要研究方向:眼底病。联系电话:15888383917; E-mail: 15888-383917@163.com; ORCID: 0000-0003-3365-5970

About FENG Yan-Bing: Male, born in June, 1990. Postgraduate student. Tel: 15888383917; E-mail: 1588838-3917@163.com; ORCID: 0000-0003-3365-5970

收稿日期:2015-08-14
修回日期:2015-10-12
本文编辑:方红玲
作者单位:310053 浙江省杭州市, 浙江中医药大学(冯燕兵,朱洁云); 314001 浙江省嘉兴市,嘉兴市中医医院眼科(冯燕兵,翁文庆)
通讯作者:翁文庆, E-mail: wengwenq@163.com; ORCID: 0000-0003-3365-5970

Received date: Aug 14, 2015
Accepted date: Oct 12, 2015
From the Zhejiang Chinese Medical University (FENG Yan-Bing, ZHU Jie-Yun), Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China; Department of Ophthalmology, Jiaxing Hospital of Traditional Chinese Medicine (FENG Yan-Bing, WENG Wen-Qing), Jiaxing 314001, Zhejiang Province, China

Responsible author: WENG Wen-Qing, E-mail: wengwenq@163.com; ORCID: 0000-0003-3365-5970

Research progress on biodegradable hormone sustained-release agent Ozurdex for macular edema
FENG Yan-Bing, ZHU Jie-Yun, WENG Wen-Qing
[Key words] Ozurdex; sustained-release system; macular edema
[Abstract] Macular edema is one of the leading causes of vision loss among patients with fundus diseases. Many factors lead to blood retinal barrier dysfunction, which induced edema thickening of the macular region due to the change of blood vessel permeability and intravascular component leakages. Methods for macular edema are various, such as macular laser photocoagulation, intravitreal injection of triamcinolone acetonide or anti-VEGF drugs effective. However, they still have some limitations. In recent years, application of biodegradable hormone sustained-release agent in clinic provides a new and effective treatment options. Separate or combined application should have achieved good clinical efficacy. The biodegradable and sustained release characteristics reduce operation complication, and prolong the time of drug action. In this article, according the characteristics of Ozurdex's structure, its application in diabetic retinopathy, retinal vein occlusion, uveitis, macular edema of vitrectomized patients with clinical trials and long-term efficacy and safety are reviewed.

[中图分类号] R774
[关键词] Ozurdex; 缓释系统; 黄斑水肿
[摘要] 黄斑水肿是眼底病患者视力丧失的主要原因之一。多种因素导致血-视网膜屏障功能障碍,使血管通透性改变,血管内成分渗漏引起黄斑区水肿增厚。黄斑水肿的治疗方法多种多样,如黄斑激光光凝治疗、玻璃体内注射曲安奈德或抗血管内皮生长因子药物等都获得一定疗效。然而,它们仍各自存在局限性。近年来,生物可降解激素缓释剂为临床提供另外一种治疗选择。单独或联合应用取得了较好的临床疗效,其生物可降解及持续释放特点减少了术源性并发症,延长了药物作用时间。本文就 Ozurdex 的结构特性,其在糖尿病视网膜病变、视网膜静脉阻塞、葡萄膜炎、玻璃体切割术后黄斑水肿患者的临床试验以及其长期疗效和安全性的相关研究进行综述。

黄斑水肿 (macular edema, ME) 是玻璃体视网膜疾病中严重危害视力的并发症之一,表现为异常视网膜毛细血管通透性引起黄斑区水肿增厚。ME 病理

机制尚未完全明了,可能的机制为视网膜静脉压力异常,炎性因子(如前列腺素、白细胞介素-16、肿瘤坏死因子等)释放,内皮细胞紧密连接蛋白改变及促血管生成因子如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等表达增加等。诸多因素导致血-视网膜屏障障碍,血管通透性改变,血管内小分子物质、血液成分等渗透至周边视网膜导致黄斑区水肿增厚。

前期临床研究如早期糖尿病视网膜病变治疗研究(Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group, ETDRS)^[1]表明,激光光凝能减少黄斑厚度,延缓病程发展,保持现有视力,但不能提高已损害视力。抗 VEGF 药物如雷珠单抗、贝伐单抗及阿柏西普等治疗 ME 取得较好效果^[2],但需频繁注

射以达到有效药物浓度,这就增加了操作性并发症发生可能。激素如曲安奈德等在眼部的局部应用如玻璃体内注射广泛应用于临床,被证明可在短期内提高视力^[3],但远期疗效并不肯定,且需多次眼内注射。

1 Ozurdex 的作用机制与药理性质

地塞米松(dexamethasone, DEX)为人工合成的长效糖皮质激素,具有良好的水溶性,通过与胞质内受体相结合,引起基因效应,产生一系列生物学效应^[4]。其治疗 ME 的可能机制为抑制炎性因子释放、增强视网膜血管内皮细胞间的紧密连接和抑制促血管生成因子如 VEGF 表达^[5]等。动物实验表明,玻璃体内高浓度 DEX 不会产生毒性作用^[6],但

DEX 在玻璃体内的半衰期为 5.5 h,为了克服这个限制,缓释系统应运而生。

Ozurdex(DEX 的玻璃体植入剂,商品名为 Ozurdex,Allergan 公司)是一种新型的生物可降解激素缓释剂,可在 6 个月内持续平稳释放不含防腐剂的 DEX,操作方便,其新型药物传递系统(drug delivery system,DDS)仅需以 22 G 推注器经睫状体平坦部注入眼内,在玻璃体内持续释放,无需更换,再次注射只需重复上述操作,并发症大大减少。研究表明 DEX 缓释植入物(Ozurdex)在猴眼内释放分为两个阶段,在治疗后的前 2 个月浓度达到高峰,之后至第 6 个月时处于低水平状态,与糖皮质激素脉冲释放(最初高药物浓度,随后长时间低浓度)的药代动力学相似^[7],提示 DEX 植入物可提供有效的靶向治疗,减轻全身副作用;并认为在玻璃体切割和非玻璃体切割的兔眼中,Ozurdex 药代动力学无显著差异^[8]。尽管尚无 Ozurdex 在人眼的药代动力学报道,根据动物实验推测的研究结果与临床应用大致是相同的。

Ozurdex 缓释系统表现良好,应用安全有效,能有效改善黄斑形态与功能,提高最佳矫正视力(best corrected visual acuity,BCVA)、视网膜敏感性,减少黄斑中心凹厚度(central macular thickness,CMT),患者耐受性良好^[9]。SEMERARO 等^[10]研究认为注射 Ozurdex 后,BCVA 与 CMT 改善的同时,小动脉管腔直径亦减小,这可能有助于降低毛细血管渗漏和 ME。尽管玻璃体内注射 0.7 mg Ozurdex 可导致眼压升高,但研究表明至少在 6 个月内未引起角膜内皮细胞密度(endothelial cell density,ECD)、中央角膜厚度(central corneal thickness,CCT)、角膜内皮细胞大小变异系数(coefficient of variation,CV)等明显改变^[11]。

2 Ozurdex 临床应用研究

2.1 糖尿病性黄斑水肿 二期临床试验^[12]表明应用 DEX 缓释装置 90 d 和 180 d 后可提高视力,具有良好的耐受性,并提示 700 μg 剂型能在今后治疗中发挥更大潜力。近期一项关于应用 DEX 缓释剂治疗糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema,DME)的Ⅲ期临床试验^[13]印证这一观点,与 350 μg Ozurdex 相比,700 μg Ozurdex 具有良好的耐受性,显著提高视力,降低中央视网膜厚度(central retinal thickness,CRT),荧光素渗漏明显减少,在治疗后 90 d 时尤为明显。

2014 年,BOYER 等^[14]发表了为期 3 a,随机、双盲、以安慰剂为对照组的Ⅲ期临床试验研究的最终结果。1048 例 DME 患者被随机分入 3 个治疗组,分别为 0.70 mg DEX 植入物组、0.35 mg DEX 植入物组及安慰剂治疗组,根据治疗标准,患者接受再次治疗时间小于 6 个月。结果显示随访超过 3 a 中,平均注射次数分别为 4.1 次、4.4 次、3.3 次,随访结束时,0.70 mg 与 0.35 mg DEX 植入物治疗组中 BCVA

较基线提高超过 15 个字母的患者比例分别为 22.2% 和 18.4%,优于安慰剂治疗组的 12.0% ($P < 0.018$);三组 CRT 较基线分别平均减少 111.6 μm 、107.9 μm 和 41.9 μm ($P < 0.001$);药物的安全性是可以接受的,与前期报道相一致。SCARAMUZZI 等^[15]近期报道按需给药、玻璃体内重复 Ozurdex 注射治疗 DME 获得具有临床意义的长期疗效,与玻璃体内注射糖皮质激素相比,除眼压升高、白内障进展等并发症之外,没有出现其他明显的副作用。

一项以贝伐单抗为对照组评价 Ozurdex 玻璃体内注射治疗 DME 的随机双盲Ⅲ期临床试验(BEVO-ORDEX 研究)已完成^[16]。BEVO-ORDEX 研究纳入 DME 患者共 61 例 88 眼,44 眼被随机分入贝伐单抗治疗组,46 眼被随机分入 Ozurdex 治疗组,前者首次予 1.25 mg 贝伐单抗玻璃体内注射,此后按需治疗,再次治疗至少间隔 4 周;后者首次予 0.7 mg Ozurdex 玻璃体内注射,此后同样按需治疗,再次治疗至少间隔 16 周。贝伐单抗治疗组平均注射次数为 8.6 次,Ozurdex 治疗组平均注射次数为 2.7 次;观察至 12 个月,BCVA 提高大于 10 个字母的患眼比例分别为 40%、41% ($P = 0.83$);视力下降 10 个字母以上的患眼比例分别为 0%、11%,Ozurdex 治疗组中主要由于白内障引起;贝伐单抗治疗组 CRT 平均减少 122 μm ,Ozurdex 治疗组 CRT 减少 187 μm ($P = 0.015$)。Ozurdex 注射治疗与贝伐单抗注射治疗均能提高视觉生活质量评分,而与贝伐单抗相比,Ozurdex 具有改善解剖结构和注射次数更少的优势,Ozurdex 注射治疗后视力损害主要由于白内障发生。

LAZIC 等^[17]报道了一项前瞻性临床试验,对 OCT 测得 CMT $> 225 \mu\text{m}$ 并此前 3 个月接受 1.25 mg 贝伐单抗玻璃体内注射而无效的 DME 患者,予玻璃体内注射 Ozurdex 并随访观察,研究提示玻璃体内注射 Ozurdex 对接受连续 3 个月贝伐单抗注射治疗无效的慢性 DME 的另一种治疗选择,并且提高 BCVA,减少 CMT 的疗效持续到注射后 4 个月,而眼压只是稍微增加。TOTAN 等^[18]完成的一项涉及 30 例患者的前瞻性研究同样表明:玻璃体内注射 Ozurdex 对接受连续 3 个月贝伐单抗注射治疗无效的慢性 DME 的一种安全有效的替代疗法,但同时指出其治疗效果在注射治疗后 3 个月和 6 个月时降低,提示需要进一步研究评估 Ozurdex 的长期疗效。

Ozurdex 玻璃体内注射联合激光光凝治疗弥漫性 DME 的随机、双盲、对照的Ⅲ期临床试验研究已于 2013 年完成^[19],该研究共纳入 243 例 DME 患者,分别随机分入 DEX 植入物联合激光治疗组($n = 126$)与安慰剂+激光治疗组($n = 127$),两组必要时可接受 3 次额外激光光凝和 1 次 DEX 植入物或安慰剂治疗。随访至 12 个月时,BCVA 提高 10 个字母以上患者比例无差异,但在治疗后 1 个月($P < 0.001$)和 9 个月($P = 0.007$)时联合治疗组患者提高比例明

显增高;联合治疗组 BCVA 提高 7.9 个字母高于安慰剂 + 激光组 2.3 个字母 ($P \leq 0.013$);荧光造影结果显示,联合治疗组血管弥漫渗漏区域明显减少 ($P \leq 0.041$)。研究证明根据曲线下面积分析,不同时间点至 9 个月时,DEX 植入物联合激光治疗比安慰剂 + 激光治疗更能明显改善弥漫性 DME 患者视力。

2.2 视网膜静脉阻塞 视网膜静脉阻塞 (retinal vein occlusion, RVO) 是仅次于糖尿病视网膜病变损害视力的常见视网膜血管疾病,ME 是 RVO 危害视力的严重并发症。2010 年 6 月, Ozurdex 被 FDA 批准用于治疗 RVO 引起的 ME。

2010 年有学者报道了一项纳入 1267 例 RVO 患者的 III 期临床试验 (GENEVA 研究)^[20]。1267 例患者被随机分入 2 个治疗组和 1 个对照组,分别为 0.70 mg DEX 植入物、0.35 mg DEX 植入物治疗组与安慰剂对照组。随访至 24 周,治疗组 BCVA 提高超过 15 个字母所用时间比安慰剂对照组要短 ($P < 0.001$),且在 30 ~ 90 d 期间,治疗组 BCVA 提高超过 15 个字母患者比例明显高于对照组;至随访结束时,治疗组 BCVA 改善明显优于对照组 ($P \leq 0.006$),且眼压 ≥ 25 mmHg (1 kPa = 7.5 mmHg) 患者比例与对照组相似,白内障或白内障手术的发生率亦无明显差异。GENEVA 研究 1 a 的随访结果已于 2011 完成,上述三组首次注射治疗 6 个月后若患者符合 BCVA < 84 个字母或视网膜厚度 $> 250 \mu\text{m}$ 标准则接受 0.70 mg DEX 植入物治疗的开放性临床研究^[21]。共有 997 例患者接受开放标签再次注射治疗,随访至 12 个月,302 例接受 2 次 0.70 mg Ozurdex 治疗的 RVO 患者中有 90 例患者白内障进展 (29.8%),88 例安慰剂对照组中 5 例患者白内障进展 (5.7%),行白内障手术率分别为 1.3% 与 1.1%;接受 2 次 0.70 mg Ozurdex 治疗患者第 1 次与第 2 次注射治疗后眼压较基线高 10 mmHg 的患者比例分别为 12.6% 和 15.4%,BCVA 提高超过 15 个字母患者比例分别为 30% 与 32%。提示在治疗后 12 个月内,单次与多次 Ozurdex 注射治疗具有良好的安全性。MOISSEIEV 等^[22]对参与 GENEVA 研究的 17 例 RVO 患者进行长期的回访研究,平均回访时间达 50.5 个月,提示 DEX 植入物—Ozurdex 具有良好的长期疗效与安全性。YEH 等^[23]研究认为 ME 持续时间、是否及时注射治疗时间与 BCVA 和 CRT 等临床改善密切相关,治疗及时、ME 持续时间短,则最终临床结果相对较好。

PICHI 等^[24]报道了一项关于 Ozurdex 玻璃体内注射联合黄斑格栅样激光光凝治疗 BRVO 引起的 ME 的前瞻性、随机、多中心研究:50 例 BRVO 患者在接受 Ozurdex 植入治疗 1 个月后被随机分入 2 组,分别为 Ozurdex 治疗组和 Ozurdex + 黄斑格栅样激光光凝联合治疗组,Ozurdex 治疗组每月随访,若随访期间 ME 复发或 BCVA 下降则再次接受注射治疗;联

合治疗组在 6 ~ 8 周接受黄斑格栅样激光光凝治疗,随访期间再次注射治疗标准参照单独治疗组。随访至 6 个月,Ozurdex 治疗组 BCVA 提高至 $0.32 \pm 0.29 \log\text{MAR}$,CRT 减少至 $(322 \pm 160) \mu\text{m}$;随访至 4 个月,联合治疗组 BCVA 提高至 $0.18 \pm 0.14 \log\text{MAR}$,CRT 减少至 $(271 \pm 44) \mu\text{m}$;两组接受再次注射治疗率分别为 12% 和 0% ($P = 0.23$)。提示 Ozurdex 与黄斑格栅样激光光凝联合治疗可协同提高 BCVA,并能延长再次注射时间。SINGER 等^[25]研究表明 Ozurdex 联合贝伐单抗治疗 RVO 获得协同作用,较 Ozurdex 单独治疗更能提高患者 BCVA 并延长再次注射间隔时间,认为抗 VEGF 药物联合 Ozurdex 可能是 RVO 患者一种有价值的治疗选择。但此观点尚存争议,MAYER 等^[26]研究认为在 CRVO 中 Ozurdex 联合贝伐单抗治疗与 Ozurdex 单独治疗结果无明显差异,在 BRVO 中,Ozurdex 单独治疗组获得更好的功能相关结果。

2.3 非感染性葡萄膜炎 Ozurdex 于 2010 年 9 月被 FDA 批准作为二线用药用于非感染性后葡萄膜炎治疗。CAO 等^[27]对 Ozurdex 植入治疗的 27 例中后段葡萄膜炎引起的顽固性 ME 患者进行回顾分析,治疗后 1 个月时,平均 CMT 降至 $278.9 \mu\text{m}$,较基线明显降低 ($P < 0.0001$);治疗后 3 个月时 BCVA 提高至 $0.41 \log\text{MAR}$,较基线显著提高 ($P = 0.0005$),认为 Ozurdex 植入治疗可显著改善葡萄膜炎引起的顽固性 ME。TOMKINS-NETZER 等^[28]于 2014 报道了 Ozurdex 重复注射治疗非感染性葡萄膜炎长期疗效的回顾性、观察性病例系列研究,27 例 38 眼患者参与此研究,首次注射后 BCVA 获得明显提高 ($P < 0.001$),CRT 减少至 $(263.00 \pm 44.22) \mu\text{m}$ ($P = 0.003$),玻璃体混浊评分为 0 的患者比例从 58% 增加至 83% ($P = 0.03$),疗效平均持续至首次注射后 6 个月;重复注射治疗后 BCVA 持续提高 ($P < 0.0001$),CRT 持续明显改善,提示重复 Ozurdex 植入可改善视网膜厚度与眼内炎症反应,促进眼部功能恢复。

2.4 玻璃体切割术后 Ozurdex 的应用 Ozurdex 在玻璃体切割术后同样能发挥良好效果。ADÁN 等^[29]研究表明玻璃体切割术后继发于葡萄膜炎的 ME 患者接受 Ozurdex 治疗后获得良好的视觉改善效果,且安全可耐受。MEDIROS 等^[30]报道了一项关于 DEX 植入物对行或未行玻璃体切割术的顽固性 DME 疗效的回顾对比研究,将纳入的 58 例 DME 患者随机分入玻璃体切割术组和未行玻璃体切割术组,Ozurdex 植入治疗 1 个月后,两组 BCVA 均获得明显提高 ($P < 0.05$),所有 CMT 均显著降低 ($P < 0.05$),两组 BCVA 与 CMT 改善情况在任何时间点差异无统计学意义 ($P < 0.05$)。BELLOCQ 等^[31]近期完成的一项关于注射 DEX 植入剂治疗玻璃体切割术后 ME 包括 Irvine-Gass 综合征的研究 (EPISODIC 研究),研究表明 Ozurdex 是治疗术后 ME 的一个可能的替代疗法。

3 Ozurdex 的主要并发症和不良反应

3.1 继发青光眼 尽管 Ozurdex 能有效改善视力, 延长注射间隔, 但亦需多次注射, 不可避免发生操作性及药物本身所致相关并发症。眼压升高是最常见的并发症之一, 大多是暂时性的, 通过观察或降眼压药物可控制^[20], 需滤过性手术控制率低^[15], 但 MEYER 等^[32] 提出 GENEVA 研究中应用 0.70 mg Ozurdex 植入治疗后继发青光眼的发病率是被低估的, 他们在对 16 例 RVO 患者的前瞻性研究中发现眼压提高 10 mmHg 以上患者比例达 50%, 注射后 1 个月、2 个月、3 个月和 8 个月时眼压增高尤为明显。因此在注射治疗及随访期间, 仍需密切关注患眼眼压情况, 及时处理。

3.2 并发白内障 白内障进展也是常见的并发症, SCARAMUZZI 等^[15] 将 1048 例 DME 患者被随机分入 0.35 mg Ozurdex 治疗组、0.70 mg Ozurdex 治疗组及安慰剂治疗组, 随访 3 a, 结果显示三组有晶状体眼患者白内障发生率分别为 64.1%、67.9% 与 20.4%; BEVORDEX 研究认为 Ozurdex 注射治疗后视力损害主要由于白内障发生引起。

3.3 植入物游移或分裂 游入前房是其并发症之一, 有研究报道 Ozurdex 转移入前房的相关病例, KHURANA 等^[33] 对 18 例 Ozurdex 转移入前房患者进行回顾性研究, 认为晶状体缺如和有玻璃体切割术病史是植入物迁移入前房的危险因素, 植入物的早期取出可能使发生角膜水肿的风险降至最低。亦有报道描述 Ozurdex 植入不久后分裂成块, BHAGAT 等通过动物实验表明分裂为 1 片和 3 片的 DEX 植入物其体内和体外释放模式是一致的, 且其每个时间点在玻璃体内和房水的浓度也是相似的, 提示 DEX 植入分裂碎片后既不加速其溶解, 在释放时间内也不增加 DEX 浓度, DEX 植入碎片不太可能对患者产生显著的临床影响^[34]。

3.4 玻璃体视网膜并发症 研究认为玻璃体牵引、黄斑裂孔是其可能的并发症, CLEMENS 等^[35] 报道 Ozurdex 植入后可能发生玻璃体牵引, 注射时就可能引发黄斑裂孔, 由于注射时短暂注射动力学存在可能导致黄斑裂孔。研究表明, 玻璃体内注射曲安奈德^[36]、抗 VEGF 注射^[37] 治疗或 DEX 植入剂注射治疗后视网膜脱离发病率都较低。

3.5 眼内炎 目前没有确切研究报道关于临床完成的 DEX 植入剂治疗 RVO、葡萄膜炎^[38] 等研究中发生眼内炎的病例。

4 与曲安奈德对比

玻璃体内注射曲安奈德治疗 DME、RVO 相关性 ME 与非感染性葡萄膜炎引起的 ME 有一定的疗效, 但其缺乏眼科专用剂型, 尽管动物实验表明曲安奈德对视网膜无毒副作用^[39], 其赋形剂中所含防腐剂

与悬浮剂是否对视网膜无毒副作用仍无明确定论; 而通过去除曲安奈德上清液以尽量减少所含赋形剂方法, 其长期安全性未被证实。JONAS 等^[40] 认为曲安奈德在眼内存留期可达 2~5 个月, 然而值得怀疑的是曲安奈德在眼内的有效药物浓度能否长时间保持? 与曲安奈德相比, Ozurdex 作为一种眼内可降解的缓释剂型, 可在 6 个月内持续平稳释放不含防腐剂的 DEX, 更稳定地发挥疗效。

5 展望

Ozurdex 为生物可降解激素缓释剂, 在延长给药间隔、减少操作性并发症方面具有一定的优势, 且与抗 VEGF 药物相比, 不仅能抑制 VEGF 表达, 也能抑制炎症反应, 多途径改善 ME, 具有一定的潜力。目前 Ozurdex 的大量临床试验主要集中于 RVO、DME、非感染性葡萄膜炎与玻璃体切割术后, 其他如湿性 AMD、放射性 ME 等主要为小范围报道, 尚未见大量权威性报道, 仍需大量临床试验以扩展相关适应证。因其相对较多的并发症, 也就限制了其在临床的广泛应用。

目前缺乏 Ozurdex 与抗 VEGF、抗 PDGF 药物长期的横向对比性研究, Ozurdex 与其他如玻璃体内注射阿柏西普、Fovista(抗 PDGF 适体)等药物的联合治疗的长期疗效研究, 仍需更多的临床及实验研究探索 Ozurdex 与抗 VEGF、抗 PDGF 药物疗效差异及联合应用的相关优势。同时有必要进行大规模、长时间研究, 进一步评估 Ozurdex 的长期疗效及安全性。

参考文献

- [1] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1 [J]. *Arch Ophthalmol*, 1985, 103 (12): 1796-1806.
- [2] KOROBNIK JF, DO DV, SCHMIDT-ERFURTH U, BOYER DS, HOLZ FG, HEIER JS, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121 (11): 2247-2254.
- [3] CAKIR M, DOGAN M, BAYRAKTAR Z, BAYRAKTAR S, ACAR N, ALTAN T, et al. Efficacy of intravitreal triamcinolone for the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion in eyes with or without grid laser photocoagulation [J]. *Retina*, 2008, 28 (3): 465-472.
- [4] 田蒂毅, 董晓光, 陈楠, 徐海峰, 原公强. 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.
- [5] NAUCK M, KARAKIOLAKIS G, PERRUCHOUD AP, PAPANIKOLAOU E, ROTH M. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 1998, 341 (2-3): 309-315.
- [6] 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.
- [7] GAN IM, UGAHARY LC, Van DISSEL JT, Van MEURS JC. Effect of intravitreal dexamethasone on vitreous vancomycin concentrations in patients with suspected postoperative bacterial endophthalmitis [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2005, 243 (11): 1186-1189.
- [8] CHANG-LIN JE, BURKE JA, PENG Q, LIN T, ORILLA WC, GHOSH CR, et al. Pharmacokinetics of a sustained-release

- dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and non-vitrectomized eyes[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(7):4605-4609.
- [9] QUERQUES G, LATTANZIO R, QUERQUES L, TRIOLO G, CASCIVILLA ML, CAVALLERO E, *et al.* Impact of intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) on macular morphology and function[J]. *Retina*, 2014, 34(2):330-341.
- [10] SEMERARO F, RUSSO A, RIZZONI D, DANZI P, MORESCALCHI F, COSTAGLIOLA C. Diameters and wall-to-lumen ratio of retinal arterioles in patients with retinal vein occlusion before and after treatment with dexamethasone intravitreal implants[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2014, 30(7):573-579.
- [11] ILHAN N, COSKUN M, ILHAN O, AYHAN TE, DAGLIOGLU MC, ELBEYLI A, *et al.* Effect of intravitreal injection of dexamethasone implant on corneal endothelium in macular edema due to retinal vein occlusion[J]. *Cutan Ocul Toxicol*, 2015, 34(4):294-297.
- [12] KUPPERMANN BD, BLUMENKRANZ MS, HALLER JA, WILLIAMS GA, WEINBERG DV, CHOU C, *et al.* Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema[J]. *Arch Ophthalmol*, 2007, 125(3):309-317.
- [13] HALLER JA, KUPPERMANN BD, BLUMENKRANZ MS, WILLIAMS GA, WEINBERG DV, CHOU C, *et al.* Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema[J]. *Arch Ophthalmol*, 2010, 128(3):289-296.
- [14] BOYER DS, YOON YH, BELFORT R Jr, BANDELLO F, MATURI RK, AUGUSTIN AJ, *et al.* Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(10):1904-1914.
- [15] SCARAMUZZI M, QUERQUES G, SPINA CL, LATTANZIO R, BANDELLO F. Repeated intravitreal dexamethasone implant (ozurdex) for diabetic macular edema[J]. *Retina*, 2015, 35(6):1216-1222.
- [16] GILLIES MC, LIM LL, CAMPAIN A, QUIN GJ, SALEM W, LI J, *et al.* A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: The BEVORDEX Study[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(12):2473-2481.
- [17] LAZIC R, LUKIC M, BORAS I, DRACA N, VLASIC M, GABRIC N, *et al.* Treatment of anti-vascular endothelial growth factor-resistant diabetic macular edema with dexamethasone intravitreal implant[J]. *Retina*, 2014, 34(4):719-724.
- [18] TOTAN Y, GÜLER E, GÜRGAÇ FB. Dexamethasone intravitreal implant for chronic diabetic macular edema resistant to intravitreal Bevacizumab treatment[J]. *Curr Eye Res*, 2015, 22(1):1-7.
- [19] CALLANAN DG, GUPTA S, BOYER DS, CIULLA TA, SINGER MA, KUPPERMANN BD, *et al.* Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema[J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(9):1843-1851.
- [20] HALLER JA, BANDELLO F, BELFORT R Jr, BLUMENKRANZ MS, GILLIES M, HEIER J, *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.
- [21] HALLER JA, BANDELLO F, BELFORT R Jr, BLUMENKRANZ MS, GILLIES M, HEIER J, *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.
- [22] MOISSEIEV E, GOLDSTEIN M, WAISBOURD M, BARAK A, LOEWENSTEIN A. Long-term evaluation of patients treated with dexamethasone intravitreal implant for macular edema due to retinal vein occlusion[J]. *Eye*, 2013, 27(1):65-71.
- [23] YEH WS, HALLER JA, LANZETTA P, KUPPERMANN BD, WONG TY, MITCHELL P, *et al.* Effect of the duration of macular edema on clinical outcomes in retinal vein occlusion treated with dexamethasone intravitreal implant[J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(6):1190-1198.
- [24] PICHI F, SPECCHIA C, VITALE L, LEMBO A, MORARA M, VERONESE C, *et al.* Combination therapy with dexamethasone intravitreal implant and macular grid laser in patients with branch retinal vein occlusion[J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 157(3):607-615.
- [25] SINGER MA, BELL DJ, WOODS P, POLLARD J, BOORD T, HERRO A, *et al.* Effect of combination therapy with bevacizumab and dexamethasone intravitreal implant in patients with retinal vein occlusion[J]. *Retina*, 2012, 32(7):1289-1294.
- [26] MAYER WJ, REMY M, WOLF A, KOOK D, KAMPIK A, ULBIG M, *et al.* Comparison of intravitreal bevacizumab upload followed by a dexamethasone implant versus dexamethasone implant monotherapy for retinal vein occlusion with macular edema[J]. *Ophthalmologica*, 2012, 228(2):110-116.
- [27] CAO JH, MULVAHILL M, ZHANG L, JOONDEPH BC, DACEY MS. Dexamethasone intravitreal implant in the treatment of persistent uveitic macular edema in the absence of active inflammation[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(10):1871-1876.
- [28] TOMKINS-NETZER O, TAYLOR SR, BAR A, LULA A, YAGANTI S, TALAT L, *et al.* Treatment with repeat dexamethasone implants results in long-term disease control in eyes with noninfectious uveitis[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(8):1649-1654.
- [29] ADÁN A, PELEGRÍN L, REY A, LLORENÇ V, MESQUIDA M, MOLINS B, *et al.* Dexamethasone intravitreal implant for treatment of uveitic persistent cystoid macular edema in vitrectomized patients[J]. *Retina*, 2013, 33(7):1435-1440.
- [30] MEDEIROS MD, ALKABES M, NAVARRO R, GARCIA-ARUMÍ J, MATEO C, CORCÓSTEGUI B. Dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes for treatment of patients with persistent diabetic macular edema[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2014, 30(9):709-716.
- [31] BELLOCQ D, KOROBNILNIK JF, BURILLON C, VOIRIN N, DOT C, SOUIED E, *et al.* Effectiveness and safety of dexamethasone implants for post-surgical macular oedema including Irvine-Gass syndrome: the EPISODIC study[J]. *Br J Ophthalmol*, 2015, 99(7):979-983.
- [32] MEYER LM, SCHNFIELD CL. Secondary glaucoma after intravitreal dexamethasone 0.7 mg implant in patients with retinal vein occlusion: a one-year follow-up[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2013, 29(6):560-565.
- [33] KHURANA RN, APPA SN, MCCANNEL CA, ELMAN MJ, WITTENBERG SE, PARKS DJ, *et al.* Dexamethasone implant anterior chamber migration: risk factors, complications, and management strategies[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(1):67-71.
- [34] BHAGAT R, ZHANG J, FAROOQ S, LI XY. Comparison of the release profile and pharmacokinetics of intact and fragmented dexamethasone intravitreal implants in rabbit eyes[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2014, 30(10):854-858.
- [35] CLEMENS CR, BERTELMANN T, MEYER CH. Vitreous traction after Ozurdex injection[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2013, 29(1):3-4.
- [36] The SCORE Study Research Group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat visionloss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5[J]. *Arch Ophthalmol*, 2009, 127(9):1101-1114.
- [37] CAMPOCHIARO PA, HEIER JS, FEINER L, LI ZR, GRAY S, SAROJ N, *et al.* Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of aphase III study[J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(6):1102-1112.
- [38] LOWDER C, BELFORT R Jr, LIGHTMAN S, FOSTER CS, ROBINSON MR, SCHIFFMAN RM, *et al.* Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis[J]. *Arch Ophthalmol*, 2011, 129(5):545-553.
- [39] MECUEN BW, BESSLER M, TANO Y, CHANDLER D, MACHEMER R. The lack of toxicity of intravitreal administered triamcinolone acetonide[J]. *Am J Ophthalmol*, 1981, 91(5):785-788.
- [40] JONAS JB, KREISSIG I, DEGENRING R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide[J]. *Br J Ophthalmol*, 2003, 87(1):24-27.