

引文格式:邵毅,葛倩敏,陈序.糖尿病黄斑水肿患者行醋酸氟轻松治疗规范:2023年专家共识解读[J].眼科新进展,2023,43(10):757-760. doi:10.13389/j.cnki.rao.2023.0152

【述评】

# 糖尿病黄斑水肿患者行醋酸氟轻松治疗规范:2023年专家共识解读<sup>△</sup>

邵毅 葛倩敏 陈序



作者简介:邵毅 (ORCID:0000-0003-1571-2433),男,1982年10月出生,江西上饶人,主任医师,博士研究生导师,博士后指导老师,井冈学者,赣江学者。研究方向:角膜病和眼表疾病。E-mail: freebee99@163.com



作者简介:葛倩敏 (ORCID:0000-0001-5403-3295),女,1996年11月出生,江西上饶人,在读博士研究生。研究方向:角膜病和黄斑疾病。E-mail:834178213@qq.com  
注:邵毅与葛倩敏为共同第一作者。

收稿日期:2023-06-28  
修回日期:2023-08-07  
本文编辑:盛丽娜,刘雪立  
△基金项目:国家自然科学基金项目(编号:82160195);中央引导地方科技发展资金项目(编号:20211ZDG02003)  
作者单位:200031 上海市,复旦大学附属耳鼻喉科医院(邵毅);330006 江西省南昌市,南昌大学第一附属医院眼科(葛倩敏);6200MS 荷兰林堡省马斯特里赫特市,马斯特里赫特大学眼科中心(陈序)

**【摘要】** 为了更好地了解视网膜病专家对于炎症在糖尿病视网膜病变(DR)和糖尿病黄斑水肿(DME)中所起作用的一致程度,以及使用0.19 mg 醋酸氟轻松(FAc)玻璃体内注射治疗DME的效果认同情况,起草了一份共识调查报告,共有56名美国视网膜病专家完成了整个共识调查。医生高度同意炎症在DR/DME的病理生理学、注射负荷和患者依从性、FAc玻璃体内注射的有效性和安全性方面的作用。然而,对于FAc植入剂对DR进展的影响、FAc作为DME的基线治疗以及类固醇刺激降低FAc使用后眼压风险的有效性,尚未达成共识。本文就该专家共识进行解读,为FAc玻璃体内注射治疗DR/DME方案的进一步研究和应用提供参考。

**【关键词】** 醋酸氟轻松;糖尿病视网膜病变;糖尿病黄斑水肿;治疗;共识

**【中图分类号】** R777.31

糖尿病黄斑水肿(DME)是糖尿病视网膜病变(DR)患者视力损害的最常见原因,它在美国和世界其他地区的发病率都在上升<sup>[1-2]</sup>。此外,DME还造成了沉重的经济负担,并对患者与视力相关的生活质量产生重大影响<sup>[3]</sup>。DME的病理生理学在本质上是复杂且多因素的。慢性、低度炎症在疾病的发病机制中起着早期和核心的作用<sup>[4-5]</sup>。有证据表明,视网膜神经退行性变是慢性、低度炎症的早期损害,并可能先于明显的血管病变<sup>[6-8]</sup>。例如,慢性高血糖激活的视网膜胶质细胞(Müller细胞)释放包括血管内皮生长因子(VEGF)在内的炎性细胞因子,这会导致Müller细胞功能障碍和血管损伤,血-视网膜屏障的完整性可能会被破坏,导致渗漏,引起不可逆的视功能损害<sup>[9]</sup>。而目前常规治疗方案为玻璃体内注射抗VEGF药物,其存在治疗效果欠佳、病情反复的弊端<sup>[10-11]</sup>。因此,治疗策略需要对潜在的炎症提供持久的抑制,DR以及DME的治疗需得到重视并进一步规范。近日,56名美国视网膜病专家完成了关于0.19 mg 醋酸氟轻松(FAc)注射治疗DME的共识调查,目的是就慢性、低度炎症在DME病理生理学中的作用达成共识,并从疗效、安全性等角度来描述FAc植入剂的临床益处。本文对该共识进行解读,以进一步完善该治疗的规范方案。

## 1 治疗概述

### 1.1 抗VEGF治疗

当前DME的标准治疗是玻璃体内注射抗VEGF药物,通过抵抗VEGF来干燥视网膜并减少血管渗漏和新生血管形成<sup>[10-11]</sup>。抗VEGF治疗会暂时减少DR患者新生血管的血流量,降低新生血管的形成概率,但并没有引起血管的完全消退<sup>[12]</sup>。因此,当抗VEGF的作用减弱时,新生血管的血流可能会出现重新被灌注的情况,导致视网膜新生血管复发,故需要在一定时间内重复注射。因此,这种治疗方案目前有一些明显的局限性,如尽管接受了治疗,但仍有相当一部分患者出现持续或复发性黄斑水肿<sup>[13]</sup>,这种视网膜新生血管血流再灌注可能是未治疗潜在炎症的结果。作为一种安全有效的治疗方法,抗VEGF或联合抗VEGF和抗血管生成素-2被认为是治疗DME的首选方案。然而,玻璃体内注射生物制剂是一种疗效相对短暂的治疗方法,其有明显局限性,如高注射负荷、治疗依从性低、快速耐受性和视网膜厚度变异性(RTV)

增加等<sup>[14-19]</sup>。此外,尽管持续使用抗 VEGF 药物进行强化治疗,但相当大比例的 DME 患者仍有持续或复发性黄斑水肿,这可能是对潜在的慢性、低度炎症不予治疗的后果<sup>[13,20]</sup>。

## 1.2 皮质类固醇治疗

21 世纪初,对 DME 的治疗开始尝试采取眼内注射皮质类固醇的方法<sup>[21]</sup>。尽管皮质类固醇的作用机制和疗效已得到证实,但由于其副作用(如白内障形成率增加和眼压潜在升高),因此被用作二线或三线治疗方法。即使如此,眼内注射皮质类固醇短期内仍然具有显著的疗效。0.19 mg FAc 植入剂这类皮质类固醇,可以抑制潜在的炎症,使视网膜干燥,改善患者视力,同时显著减轻患者治疗负担<sup>[22-25]</sup>。相对短效疗法的效果,如玻璃体内植入生物制剂或 0.7 mg 地塞米松植入剂,与它们的注射频率密不可分。因此人们一致认为,短效疗法的高注射负担不仅会导致患者疲乏和缺乏依从性,还会增加 RTV,导致一些患者不可逆的视力丧失<sup>[14-19]</sup>。同时,对于较为顽固的 DME 患者,0.19 mg FAc 植入剂也是一种较为安全有效的选择。

## 2 0.19 mg FAc 玻璃体内注射治疗 DR/DME

### 2.1 治疗方案

慢性、低度炎症与神经退行性变化有关,并与炎症细胞因子(包括 VEGF)有关,这些细胞因子是 DME 的病理生理驱动因素。受访的视网膜病专家也达成共识,即与短效疗法的使用相关的高注射负担可能导致患者疲劳和缺乏依从性,从而潜在地限制治疗效果。不仅如此,高注射负担还会导致视网膜厚度波动的幅度和频率增加,这些影响最终将会导致部分患者发生视网膜病变和不可逆的视力丧失。FAc 植入剂可以通过提供 36 个月连续的治疗来最大程度地减少视网膜厚度波动并减轻治疗负担,这一点已经达成共识。在大多数与 FAc 植入剂相关的眼压升高中,通过局部降眼压治疗可以有效控制眼压,这也被专家广泛认可。所有受访者(100%)将玻璃体内注射确定为 FAc 植入剂类固醇刺激的首选给药途径,41 名专家(73%)表明还可选择 Tenon 囊下或眼周途径。

### 2.2 治疗指征

受访的视网膜病专家几乎一致认为类固醇具有广泛的、非特异性的抗炎特性,包括下调 VEGF 的表达,并且类固醇作为基线治疗可以在几种临床情况下考虑。具体而言,绝大部分视网膜病专家(41 名,73%)明确,假性白内障患者可能受益于皮质类固醇作为 DME 的基线治疗,而超过半数的视网膜病专家(31 名,55%)也赞同任何 DME 患者都可以从皮质类固醇治疗中获益。在黄斑水肿的情况下也会考虑使用类固醇作为基线治疗,其中 33 名(59%)视网膜病专家表明在黄斑水肿视网膜厚度  $> 600 \mu\text{m}$  时会

应用类固醇作为基线治疗,32 名(57%)视网膜病专家表示在黄斑水肿视网膜厚度为  $325 \sim 600 \mu\text{m}$  的情况下会应用类固醇作为基线治疗。

### 2.3 治疗优势

由于其药代动力学,FAc 植入剂是唯一一种被批准用于 DME 的长效治疗药物,可抑制慢性、低度炎症长达 36 个月<sup>[20-21]</sup>。与短效疗法相比,视网膜病专家们一致认为长效 FAc 植入剂可以通过持续 36 个月的治疗来降低患者 RTV 和减轻患者治疗负担<sup>[22]</sup>。在美国,对接受每天  $0.2 \mu\text{g}$  FAc 植入剂治疗的患者进行的回顾性研究显示,在给予 FAc 注射前,患眼平均每 3.2 个月接受一次 DME 治疗;而在 FAc 注射后,患眼每 6.7 个月接受一次治疗,其中 63% 的患眼不需要任何 DME 补充治疗(平均随访时间 407.8 d)<sup>[23]</sup>。随着治疗负担的减轻,注射 FAc 后患眼的 RTV 显著降低<sup>[24]</sup>。此外,与 0.19 mg FAc 植入剂治疗相关的前瞻性、观察性 4 期研究结果显示,患者视力显著改善,同时将年中位治疗次数从 3.4 次减少到 1.7 次,25.5% 的患眼在 36 个月内无需辅助治疗(平均随访时间为 35.5 个月)<sup>[20]</sup>。由于其独特的药代动力学和作用机制,FAc 植入剂可以显著降低患者 RTV 和减轻患者治疗负担,改善患者视功能。

### 2.4 未明确的疗效

0.19 mg FAc 植入剂的长期抗炎作用能否切实延缓 DR 的进展,并降低 DR 的严重程度评分和相关的血管损伤? 0.19 mg FAc 植入剂能否作为早期基线治疗,或者作为一种可行的治疗选择,以控制潜在的低度、慢性炎症? 皮质类固醇激素能否有效降低与 0.19 mg FAc 植入剂相关的眼压异常改变事件的风险[即从眼压基线  $10 \text{ mmHg}$  ( $1 \text{ kPa} = 7.5 \text{ mmHg}$ ) 改变为眼压升高至  $> 30 \text{ mmHg}$ , 手术切口低眼压等]? 关于上述疗效视网膜病专家们尚未达成共识,需进一步探讨。

### 2.5 潜在的风险

尽管有这些被需要的属性,糖皮质激素仍然被作为二线或三线治疗方法,主要是因为它们对于眼压和白内障发生的影响。眼压升高仍然是与眼部皮质类固醇治疗相关的最常见的不良事件之一,人们一致认为,在大多数情况下,使用局部降眼压的药物时,与 FAc 植入剂相关的眼压升高是可控制的<sup>[23]</sup>。然而,皮质类固醇刺激降低与 FAc 植入剂相关的眼压相关事件(如眼压升高至  $> 30 \text{ mmHg}$ ) 风险的能力目前尚未达成共识。皮质类固醇刺激的目标是减轻 FAc 注射后发生不受控制的眼压升高<sup>[25]</sup>。在皮质类固醇刺激后眼压仍  $\leq 25 \text{ mmHg}$  的 DME 患眼中,在研究结束时,眼压测量值的可预测性为 96.9%,仍  $\leq 25 \text{ mmHg}$ <sup>[20]</sup>。总之,FAc 植入剂的研究表明,FAc 植入后患眼的眼压情况是可预测和可控制的。然而,目前对于皮质类固醇刺激降低与 FAc 植入剂相关的眼



压相关事件的风险尚未达成共识,需要进行更多实验深入的研究,以进一步了解 FAc 植入剂引起的眼压升高的不良影响。

### 3 结束语

DME 的病理生理学是多因素的,在共识中,视网膜病专家们一致认为高血糖诱导的慢性、低度炎症和相关的炎性细胞因子(如 VEGF、白细胞介素-6 等)是糖尿病视网膜神经退行性变和血管功能障碍的关键驱动因素。目前的证据支持,许多细胞因子,包括但不限于 VEGF,负责促进疾病病理进程<sup>[4-5,9]</sup>。例如,白细胞介素-6 通过下调内皮细胞紧密连接,在启动血-视网膜屏障的破裂和促进血管渗漏方面发挥着重要作用<sup>[26]</sup>。目前抗 VEGF 是主要的治疗手段<sup>[27]</sup>,但由于许多炎症通路在应对高血糖时被激活,糖皮质激素非常适合有效治疗顽固的慢性、低度炎症。目前已有大量证据支持替代疗法的使用,如玻璃体内植入类固醇药物等。相比抗 VEGF 药物,玻璃体内植入类固醇药物给药频率较低、治疗费用较低、患者依从性相对较好<sup>[28]</sup>。共识旨在评估 FAc 植入剂作为涉及 DME 患者的基线治疗的有效性,但目前还没有研究表明 FAc 植入剂作为初期 DME 患者的基线治疗的潜在益处。后续仍需进一步研究 FAc 在 DR/MDE 中作为一线治疗的可能性,并提出具体可行的治疗方案。

### 参考文献

[1] SACCONI R, GIUFFRÉ C, CORBELL E, BORRELLI E, QUERQUES G, BANDELLO F. Emerging therapies in the management of macular edema: a review [J]. *F1000Res*, 2019, 8: F1000 Faculty Rev-1413.

[2] TEO Z L, THAM Y C, YU M, CHEE M L, RIM T H, CHEUNG N, *et al*. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: systematic review and meta-analysis [J]. *Ophthalmology*, 2021, 128 (11): 1580-1591.

[3] HUTTON D W, GLASSMAN A R, STEIN J D, BRESSLER N M, SUN J K. Costs of managing diabetic macular edema with good visual acuity with aflibercept, laser, or observation: DRCR retina network protocol V [J]. *Am J Ophthalmol*, 2021, 230: 297-302.

[4] RÜBSAM A, PARIKH S, FORT P E. Role of inflammation in diabetic retinopathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (4): 942.

[5] ROMERO-ARCA P, BAGET-BERNALDIZ M, PAREJA-RIOS A, LOPEZ-GALVEZ M, NAVARRO-GIL R, VERGES R. Diabetic macular edema pathophysiology: vasogenic versus inflammatory [J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 2156273.

[6] SOHN E H, VAN DIJK H W, JIAO C, KOK P H, JEONG W, DEMIRKAYA N, *et al*. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113 (19): E2655-E2664.

[7] JONSSON K B, FRYDKJAER-OLSEN U, GRAUSLUND J. Vascular changes and neurodegeneration in the early stages of diabetic retinopathy: which comes first? [J]. *Ophthalmic Res*, 2016, 56 (1): 1-9.

[8] LYNCH S K, ABRÀMOFF M D. Diabetic retinopathy is a neurodegenerative disorder [J]. *Vis Res*, 2017, 139: 101-107.

[9] COUGHLIN B A, FEENSTRA D J, MOHR S. Müller cells and diabetic retinopathy [J]. *Vis Res*, 2017, 139: 93-100.

[10] JANSEN M E, HARIPRASAD S M, SINGER M A. Treatments for diabetic macular edema: past, present, and future [J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2016, 47 (9): 794-

800.

[11] HARIPRASAD S. Current approaches to the management of diabetic macular edema [J]. *Am J Manag Care*, 2016, 22 (10 Suppl): s292-s299.

[12] KUBOTA T, MORITA H, TOU N, NITTA N, TAWARA A, SATOH H, *et al*. Histology of fibrovascular membranes of proliferative diabetic retinopathy after intravitreal injection of bevacizumab [J]. *Retina*, 2010, 30 (3): 468-472.

[13] BRESSLER N M, BEAULIEU W T, GLASSMAN A R, BLINDER K J, BRESSLER S B, JAMPOL L M, *et al*. Persistent macular thickening following intravitreal aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for central-involved diabetic macular edema with vision impairment: a secondary analysis of a randomized clinical trial [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2018, 136 (3): 257-269.

[14] STARR M R, SALABATI M, MAHMOUDZADEH R, PATEL L G, AMMAR M J, HSU J, *et al*. Fluctuations in central subfield thickness associated with worse visual outcomes in patients with diabetic macular edema in clinical trial setting [J]. *Am J Ophthalmol*, 2021, 232: 90-97.

[15] CHAKRAVARTHY U, HAVILIO M, SYNTOSI A, PILLAI N, WILKES E, BENYAMINI G, *et al*. Impact of macular fluid volume fluctuations on visual acuity during anti-VEGF therapy in eyes with nAMD [J]. *Eye*, 2021, 35 (11): 2983-2990.

[16] CHAWAN-SAAD J, WU M, WU A, WU L. Corticosteroids for diabetic macular edema [J]. *Taiwan J Ophthalmol*, 2019, 9 (4): 233-242.

[17] IXCAMEY M, PALMA C. Diabetic macular edema [J]. *Dis Mon*, 2021, 67 (5): 101138.

[18] WELLS J A, GLASSMAN A R, AYALA A R, JAMPOL L M, BRESSLER N M, BRESSLER S B, *et al*. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123 (6): 1351-1359.

[19] WEISS M, SIM D A, HEROLD T, SCHUMANN R G, LIEGL R, KERN C, *et al*. Compliance and adherence of patients with diabetic macular edema to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy in daily practice [J]. *Retina*, 2018, 38 (12): 2293-2300.

[20] SINGER M A, SHETH V, MANSOUR S E, COUGHLIN B, GONZALEZ V H. Three-year safety and efficacy of the 0.19 mg fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: the PALADIN study [J]. *Ophthalmology*, 2022, 129 (6): 605-613.

[21] CAMPOCHIARO P A, NGUYEN Q D, HAFIZ G, BLOOM S, BROWN D M, BUSQUETS M, *et al*. Aqueous levels of fluocinolone acetonide after administration of fluocinolone acetonide inserts or fluocinolone acetonide implants [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120 (3): 583-587.

[22] HOLDEN S E, HABIB M, CURRIE C J. Retinal thickness fluctuations in patients receiving fluocinolone acetonide implant for diabetic macular edema [J]. *Curr Med Res Opin*, 2020, 36 (6): 959-965.

[23] EATON A, KOH S S, JIMENEZ J, RIEMANN C D. The USER study: a chart review of patients receiving a 0.2 µg/day fluocinolone acetonide implant for diabetic macular edema [J]. *Ophthalmol Ther*, 2019, 8 (1): 51-62.

[24] RIEMANN C, EATON A, CUTINO A. Reduction in retinal thickness fluctuations after treatment with fluocinolone acetonide implant for DME: a post-hoc analysis of the USER study [J]. *Osl Retina*, 2020, 51 (5): 298-306.

[25] PARRISH R, CAMPOCHIARO P, PEARSON P A, GREEN K, TRAVERSO C. Characterization of intraocular pressure increases and management strategies following treatment with fluocinolone acetonide intravitreal implants in the FAME trials [J]. *Osl Retina*, 2016, 47 (5): 426-435.

[26] SHARMA S. Interleukin-6 trans-signaling: a pathway with therapeutic potential for diabetic retinopathy [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 689429.

[27] 杨凯转, 乔玉好, 闫淑. 玻璃体内注射抗 VEGF 药物对糖尿病黄斑水肿患者疗效的影响因素分析 [J]. 眼科新进展, 2023, 43 (4): 298-302, 307.

[28] YANG K Z, QIAO Y H, YAN S. Influencing factors for therapeutic effect of intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents in patients with diabetic macular edema [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2023, 43 (4): 298-302, 307.

邵毅, 石文卿, 肖昂. 解读“亚洲人群糖尿病黄斑水肿管理专家

小组共识”[J]. 眼科新进展, 2021, 41(9): 801-805.  
SHAO Y, SHI W Q, XIAO A. Diabetic macular edema man-

agement in Asian populations: expert panel consensus  
guidelines[J]. Rec Adv Ophthalmol, 2021, 41(9): 801-805.

# Specification on the fluocinolone acetonide treatment for patients with diabetic macular edema: interpretation of expert consensus 2023

SHAO Yi<sup>1</sup>, GE Qianmin<sup>2</sup>, CHEN Xu<sup>3</sup>

- 1. Eye & ENT Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China
- 2. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China
- 3. Ophthalmology Centre of Maastricht University, Maastricht 6200MS, Limburg Province, Netherlands

**[Abstract]** To better understand the consistency in the role of inflammation in diabetic retinopathy (DR) and diabetic macular edema (DME) and the efficacy of injecting 0.19 mg fluocinolone acetonide (FAc) intravitreally to treat DME, a consensus survey report was drafted by 56 retinal disease experts from the United States. Doctors highly agreed on the role of inflammation in DR/DME pathophysiology, injection loading and patient compliance, as well as the efficacy and safety of FAc injections. However, no consensus has been established on the effect of FAc implants on DR progression, the efficacy of FAc as a baseline treatment for DME, and the effectiveness of steroid stimulation to reduce the risk of intraocular pressure after FAc use. This paper interprets the expert consensus, providing references for further research and application of FAc injections for DR/DME treatment.

**[Key words]** fluocinolone acetonide; diabetic retinopathy; diabetic macular edema; treatment; consensus