



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

谷潇雅 戴虹 喻晓兵

100730 北京医院眼科 国家老年医学中心

通信作者: 喻晓兵, Email: yuxiaobing@sina.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2018.03.004

【摘要】目的 观察地塞米松玻璃体腔植入剂 (Ozurdex) 治疗视网膜静脉阻塞 (RVO) 继发黄斑水肿 (ME) 的临床疗效和安全性。**方法** 临床确诊为RVO继发ME的39例患者39只眼纳入研究。其中, 男性27例, 女性12例; 平均年龄 (41.9±16.3) 岁, 平均病程 (5.0±5.3) 个月。所有患眼均行最佳矫正视力 (BCVA)、眼压检查; 同时采用光相干断层扫描 (OCT) 测量黄斑中心视网膜厚度 (CMT)。视力检查采用早期治疗糖尿病视网膜病变研究视力表进行。患眼BCVA (13.4±15.3) 个字母; 眼压 (14.1±2.8) mmHg (1 mmHg=0.133 kPa); CMT (876.1±437.9) μm。39只眼中, 视网膜中央静脉阻塞33只眼, 视网膜分支静脉阻塞6只眼。缺血型18只眼 (缺血型组), 非缺血型21只眼 (非缺血型组)。既往接受过玻璃体腔注射曲安奈德或雷珠单抗等药物治疗22只眼 (既往治疗组), 既往未接受过治疗17只眼 (初始治疗组)。所有患眼均行玻璃体腔注射Ozurdex治疗。注射后1、2、3、6、9、12个月定期复诊, 重复行视力、眼压及OCT检查。随诊3个月后, 对于ME复发或疗效不佳者, 根据患者自身条件考虑玻璃体腔再次注射Ozurdex、曲安奈德或雷珠单抗。观察患眼注射前后BCVA、眼压以及CMT的变化, 并行配对 *t* 检验。同时观察眼部不良反应及全身并发症的发生情况。**结果** 与注射前比较, 注射后1个月所有患眼BCVA、眼压明显提高, CMT明显下降, 差异有统计学意义 (*t*=3.70、3.69、4.32、3.08、4.25、6.09、6.25、4.02、5.49、8.18、6.54、5.73, *P*<0.05); 于注射后2个月时各指标变化最为明显, 差异有统计学意义 (*t*=4.93、6.80、6.71、5.53、4.97、5.89、5.13、7.68、7.31、8.67、8.31、5.82, *P*<0.05)。注射后12个月, 缺血型组、既往治疗组患眼BCVA较注射前无明显变化, 差异无统计学意义 (*t*=1.86、0.67, *P*>0.05); 非缺血型组、初始治疗组患眼BCVA较注射前明显提高, 差异有统计学意义 (*t*=2.27、2.30, *P*<0.05)。与注射前比较, 注射后12个月所有患眼眼压明显提高, CMT明显下降, 差异有统计学意义 (*t*=0.30、0.13、4.60、3.26、0.64、1.53、3.00、4.87, *P*<0.05)。39只眼中, 共有27只眼ME复发, 占69.2%, 平均复发时间 (4.5±1.5) 个月。随访期间眼压升高为最常见眼部不良反应, 41.0%的患眼眼压≥25 mmHg, 经局部点降眼压药物后大部分可降至正常水平。4只眼出现明显的白内障进展并需要手术治疗, 占10.3%, 均为视网膜中央静脉阻塞患眼。所有患者均未出现玻璃体积血、视网膜脱离、眼内炎等严重眼部不良反应或全身并发症。**结论** 玻璃体腔注射Ozurdex治疗RVO继发ME在早期提高视力以及降低CMT方面效果好, 注射后1个月即有显著改善, 注射后2个月左右疗效最为显著; 非缺血型及初始治疗者长期随访视力更好。69.2%的患眼在平均注射后4个月时ME复发。其短期眼部不良反应主要为眼压升高, 长期眼部不良反应为白内障进展。

【关键词】 地塞米松/治疗应用; 视网膜静脉阻塞/药物疗法; 黄斑水肿/药物疗法

中图分类号: R774.1

One year clinical observation of dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) in the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion

Gu Xiaoya, Dai Hong, Yu Xiaobing

Department of Ophthalmology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100730, China

Corresponding author: Yu Xiaobing, Email: yuxiaobing@sina.com

【Abstract】Objective To evaluate the efficacy and safety of dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) in the treatment of macular edema (ME) secondary to retinal vein occlusion (RVO). **Methods**

Thirty-nine patients (39 eyes) with ME secondary to RVO were enrolled in this study. Of the patients, 27 were male and 12 were female. The mean age was (41.9±16.3) years. The mean course of disease was (5.0±5.3) months. The best corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure and optical coherence tomography (OCT)

were performed. BCVA was measured by Early Treatment Diabetic Retinopathy Study charts. Central macular thickness (CMT) was measured by OCT. The mean BCVA was (13.4 ± 15.3) letters. The mean intraocular pressure (IOP) was (14.1 ± 2.8) mmHg ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$). The mean CMT was $(876.1 \pm 437.9) \mu\text{m}$. Of the 39 eyes, 33 were central RVO, 6 were branch RVO. Patients were categorized into ischemic (18 eyes)/non-ischemic (21 eyes) groups and previous treatment (22 eyes)/treatment naïve (17 eyes) groups. All eyes underwent intravitreal 0.7 mg Ozurdex injections. BCVA, IOP and CMT were assessed at 1, 2, 3, 6, 9, 12 months after injection. Three months after injection, intravitreal injections of Ozurdex, triamcinolone acetonide or ranibizumab could be considered for patients with ME recurrence or poor treatment effects. Change of BCVA, IOP and CMT were evaluated with paired *t* test. The presence of ocular and systemic adverse events were assessed. **Results** BCVA, IOP significantly increased and CMT significantly decreased at 1 month after injection compared to baseline in all groups ($t=3.70, 3.69, 4.32, 3.08, 4.25, 6.09, 6.25, 4.02, 5.49, 8.18, 6.54, 5.73; P<0.05$). Two months after injection, change of BCVA, IOP and CMT was most significant ($t=4.93, 6.80, 6.71, 5.53, 4.97, 5.89, 5.13, 7.68, 7.31, 8.67, 8.31, 5.82; P<0.05$). Twelve months after injection, there was no statistical difference regarding BCVA of ischemic RVO group and previous treatment group, compared to baseline ($t=1.86, 0.67; P>0.05$); BCVA of non-ischemic RVO group and treatment naïve group significantly increased compared to baseline ($t=2.27, 2.30; P<0.05$); IOP significantly increased and CMT significantly decreased in all groups ($t=0.30, 0.13, 4.60, 3.26, 0.64, 1.53, 3.00, 4.87; P<0.05$). Twenty-seven eyes (69.2%) experiences ME recurrence (4.5 ± 1.5) months after injection. Most common side-effect was secondary glaucoma. 41.0% eyes had IOP more than 25 mmHg, most of which were lowered to normal range with use of topical IOP lowering drugs. Four eyes (10.3%) presented with significant cataract progression and needed surgical treatment, all were central RVO eyes. No serious ocular or systemic adverse events such as vitreous hemorrhage, retinal detachment or endophthalmitis were noted. **Conclusions** Intravitreal injection of Ozurdex for patients with ME secondary to RVO is effective in increasing BCVA and lowering CMT in the first few months. Significant treatment effect could be seen at 1 month after injection and was most significant at 2 months after injection. The long-term vision of eyes in non-ischemic RVO group and treatment naïve group are better. 69.2% eyes experience ME recurrence at 4 months after injection. Short term adverse events were mostly secondary glaucoma and long term adverse events are mostly cataract progression.

【Key words】 Dexamethasone/therapeutic use; Retinal vein occlusion/drug therapy; Macular edema/drug therapy

视网膜静脉阻塞 (RVO) 继发的黄斑水肿 (ME) 对视力危害严重, 其发病机制主要是引起炎症因子及多种细胞因子的升高; 因此, 抑制炎症反应是治疗 ME 的关键^[1]。2009 年 6 月美国食品与药品管理局批准了 0.7 mg 地塞米松注射植入剂 Ozurdex (美国艾尔健公司) 用于治疗 RVO 继发 ME; 该装置能够缓慢地在 6 个月时间内向玻璃体腔释放地塞米松, 释放完成后可完全降解为二氧化碳和水^[2]。皮质类固醇激素有强效的抗炎作用, 能够减轻血管渗透性, 抑制炎症细胞迁移, 帮助内皮细胞稳定连接, 抑制包括血管内皮生长因子 (VEGF)、前列腺素在内的多种细胞因子合成, 以达到缓解 ME 的作用^[3, 4]。大型临床随机对照试验 GENEVA 研究和国内研究指出该药能够在数月时间里提高非缺血型视网膜中央静脉阻塞 (CRVO) 继发 ME 患者的视力, 降低黄斑厚度, 在随访期内未见严重的全身及眼部不良反应, 证实了其疗效与安全性^[5, 6]。但目前关于中国人群使用 Ozurdex 后的长期疗效尚不清楚。为此, 我们采用玻璃体腔注射 Ozurdex 对一组

RVO 继发 ME 的患者进行了治疗, 并对其随访观察 1 年的治疗效果及安全性进行了观察分析。现将结果报道如下。

1 对象和方法

回顾性研究。2015 年 5 月至 2017 年 11 月在北京医院眼科接受玻璃体腔注射 Ozurdex 的 RVO 继发 ME 患者 39 例 39 只眼纳入本研究。其中, 男性 27 例, 女性 12 例。年龄 17~75 岁, 平均年龄 (41.9 ± 16.3) 岁。病程 10 d~22 个月, 平均病程 (5.0 ± 5.3) 个月。39 只眼中, CRVO 33 只眼, 视网膜分支静脉阻塞 (BRVO) 6 只眼。缺血型 18 只眼 (缺血型组), 非缺血型 21 只眼 (非缺血型组)。既往接受过玻璃体腔注射曲安奈德或雷珠单抗药物治疗 22 只眼 (既往治疗组), 既往未接受过治疗 17 只眼 (初始治疗组)。

所有患眼均采用早期治疗糖尿病视网膜病变研究视力表检测最佳矫正视力 (BCVA), 并行眼压、裂隙灯显微镜联合前置镜、荧光素眼底血管造影、眼底彩

色照相检查。同时,采用光相干断层扫描(OCT)测量黄斑中心视网膜厚度(CMT)。患眼BCVA(13.4 ± 15.3)个字母;眼压(14.1 ± 2.8) mmHg ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$);CMT(876.1 ± 437.9) μm 。患眼眼底表现为动脉变细、静脉迂曲、ME,可有视盘水肿、视网膜浅层出血,出血可沿阻塞的静脉分布并伴有棉绒斑(图1A)。FFA表现为视网膜循环时间延长、静脉管壁荧光素渗漏、毛细血管扩张及微动脉瘤形成,黄斑部有荧光素渗漏,出血处表现为遮蔽荧光(图1B)。OCT检查可见黄斑中心部位视网膜隆起、神经上皮层间多个弱反射囊腔,可伴有神经上皮下积液(图2)。缺血型组与非缺血型组患眼BCVA、CMT比较,差异有统计学意义($t=5.12, 2.69, P<0.05$);其他各组患眼之间各指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)(表1, 2)。



图1 患眼彩色眼底及FFA像。1A. 彩色眼底像,视盘水肿,静脉迂曲,视网膜浅层出血沿阻塞的静脉分布呈火焰状,伴有ME;1B. FFA像,静脉迂曲、管壁荧光素渗漏,毛细血管扩张,微动脉瘤形成,遮蔽荧光沿阻塞的静脉分布

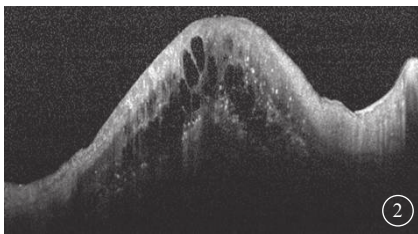


图2 患眼OCT像。黄斑中心部位视网膜高度隆起,神经上皮层间多个弱反射囊腔,隐约见其下的神经上皮下积液

表1 缺血型组与非缺血型组患眼BCVA、眼压及CMT比较

组别	眼数 (只)	BCVA (个字母)	眼压 (mmHg)	CMT (μm)
缺血型组	18	2.9 ± 3.7	13.3 ± 2.2	1065.1 ± 502.4
非缺血型组	21	22.4 ± 15.7	14.9 ± 3.2	714.2 ± 300.3
<i>t</i> 值	—	5.12	1.78	2.69
<i>P</i> 值	—	<0.05	>0.05	<0.05

纳入标准:(1)经检眼镜、FFA、OCT检查确诊的RVO继发ME患眼,玻璃体腔内至少注射过1次

表2 既往治疗组与初始治疗组患眼BCVA、眼压及CMT比较

组别	眼数 (只)	BCVA (个字母)	眼压 (mmHg)	CMT (μm)
既往治疗组	22	13.8 ± 14.8	14.8 ± 2.6	773.3 ± 374.2
初始治疗组	17	12.9 ± 16.3	13.4 ± 3.1	1009.2 ± 488.2
<i>t</i> 值	—	0.18	1.55	1.71
<i>P</i> 值	—	>0.05	>0.05	>0.05

Ozurdex,随访期1年;(2)入组前至少3个月玻璃体腔内未注射过曲安奈德,入组前至少2个月玻璃体腔内未注射过雷珠单抗;(3)患眼为有晶状体眼,且没有明显影响视力的白内障。排除标准:(1)有包括糖尿病视网膜病变等在内的其他影响视力的眼病病史;(2)确诊为青光眼或既往有全身糖皮质激素使用史。

经医院伦理委员会批准并取得患者的知情同意后,所有患眼行玻璃体腔注射0.7 mg Ozurdex治疗。注射前及注射后3 d使用0.5%左氧氟沙星滴眼液点眼。注射前使用盐酸奥布卡因滴眼液表面麻醉,常规消毒铺巾,采用22G专用注射器在距角膜缘3.5 mm处向玻璃体腔注入0.7 mg Ozurdex。注射完毕结膜囊内涂妥布霉素眼膏,无菌纱布覆盖患眼。注射后第1天观察患者有无注射后反应,测量眼压;注射后1、2、3、6、9、12个月定期复诊,采用与治疗前相同的设备和方法进行视力、眼压、眼底彩色照相及OCT检查。随诊3个月后,对于ME复发或疗效不佳者,根据患者自身条件考虑玻璃体腔再次注射Ozurdex、曲安奈德或雷珠单抗。观察患眼注射前后BCVA、眼压以及CMT的变化;同时观察眼部不良反应及全身并发症的发生情况。

采用SPSS 13.0软件对所得数据进行统计分析。患眼治疗前后BCVA、眼压以及CMT比较采用配对 *t* 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

与注射前比较,注射后1个月缺血型组、非缺血型组患眼BCVA均明显提高,差异有统计学意义($t=3.70, 3.69, P<0.05$)。注射后2个月提高最为明显,平均提高10.5、13.8个字母,差异有统计学意义($t=4.93, 6.80, P<0.05$)。注射后3、6个月,部分患眼ME复发,BCVA有所下降,但两组患眼经再次玻璃体腔注射Ozurdex、曲安奈德或雷珠单抗治疗后,BCVA仍较注射前提高,差异有统计学意义($t=3.24, 4.49, 2.52, 5.84, P<0.05$)。注射后9、12个月,缺血型组患眼BCVA较注射前无明显变化,差异无统计学意义($t=2.08, 1.86, P>0.05$);非缺血型组患眼

BCVA较注射前有所提高, 差异有统计学意义 ($t=2.27$ 、 2.30 , $P<0.05$)。注射后不同时间点两组患眼BCVA比较, 差异均无统计学意义 ($t=0.73$ 、 1.10 、 1.00 、 1.80 、 0.86 、 0.63 , $P>0.05$) (图3)。

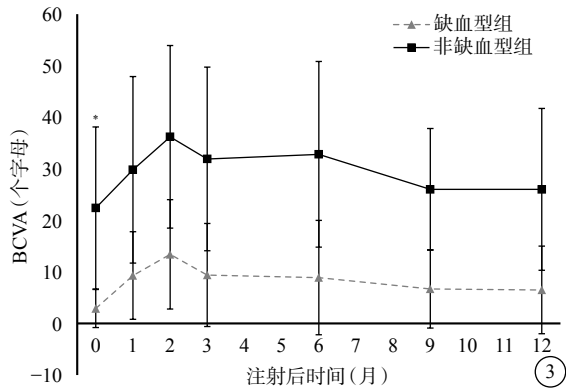


图3 缺血型组、非缺血型组患眼BCVA比较。
* $P<0.05$

与注射前比较, 注射后1、2、3、6个月既往治疗组、初始治疗组患眼BCVA均明显提高, 差异有统计学意义 ($t=4.32$ 、 3.08 、 6.71 、 5.53 、 5.00 、 2.86 、 4.62 、 3.38 , $P<0.05$)；以注射后2个月提高最为明显, 平均提高14.5、9.0个字母。注射后9、12个月, 既往治疗组患眼BCVA较注射前无明显变化, 差异无统计学意义 ($t=1.00$ 、 0.67 , $P>0.05$)；初始治疗组患眼较注射前仍有所提高, 差异统计学意义 ($t=3.13$ 、 3.16 , $P<0.05$)。注射后不同时间点两组患眼BCVA比较, 注射后12个月之间的差异有统计学意义 ($t=2.20$, $P<0.05$)，其余时间点之间的差异均无统计学意义 ($t=1.55$ 、 1.94 、 0.54 、 0.42 、 1.71 , $P>0.05$) (图4)。

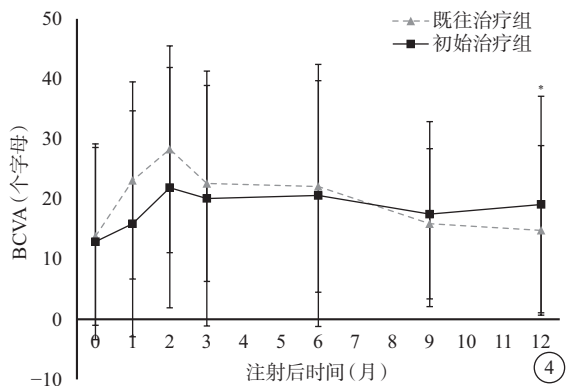


图4 既往治疗组、初始治疗组患眼BCVA比较。
* $P<0.05$

缺血型组、非缺血型组患眼眼压波动趋势与BCVA相似。与注射前比较, 注射后1、2、3个月两组患眼眼压明显升高, 差异有统计学意义 ($t=4.25$ 、 6.09 、 4.97 、

5.89 、 4.47 、 3.91 , $P<0.05$)；于注射后2个月升高最为明显, 平均升高9.8、7.0 mmHg。眼压高于21 mmHg者在单独使用一种降压药物点眼后大部分眼压可降至正常范围。注射后6、9、12个月, 两组患眼眼压较注射前无明显变化, 差异无统计学意义 ($t=2.05$ 、 0.30 、 1.98 、 0.59 、 0.30 、 0.13 , $P>0.05$)。注射后不同时间点两组患眼眼压比较, 差异均无统计学意义 ($t=0.30$ 、 1.31 、 0.63 、 1.71 、 1.15 、 0.20 , $P>0.05$) (图5)。

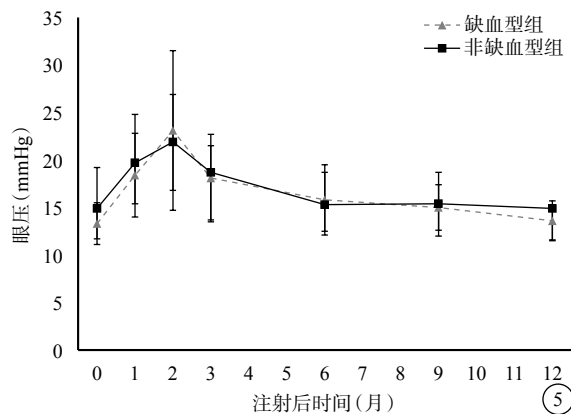


图5 缺血型组、非缺血型组患眼眼压比较

与注射前比较, 注射后1、2、3个月, 既往治疗组、初始治疗组患眼眼压明显升高, 差异有统计学意义 ($t=6.25$ 、 4.02 、 5.13 、 7.68 、 3.29 、 5.68 , $P<0.05$)。注射后6、9、12个月, 两组患眼眼压较注射前无明显变化, 差异无统计学意义 ($t=1.41$ 、 1.41 、 1.24 、 1.52 、 0.64 、 1.53 , $P>0.05$)。注射后不同时间点两组患眼眼压比较, 差异均无统计学意义 ($t=0.50$ 、 0.03 、 1.91 、 0.45 、 0.41 、 1.43 , $P>0.05$) (图6)。

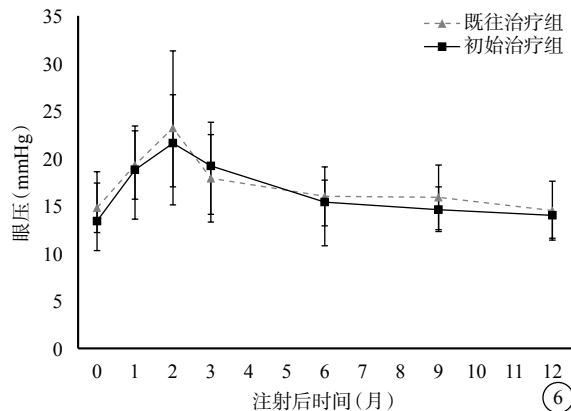


图6 既往治疗组、初始治疗组患眼眼压比较

与注射前比较, 注射后1个月, 缺血型组、非缺血型组患眼CMT明显降低, 差异有统计学意义 ($t=5.49$ 、 8.18 , $P<0.05$)。注射后2个月CMT降低最为明显, 平

均降低 (690.4 ± 400.5)、(371.6 ± 196.5) μm , 差异有统计学意义 ($t=7.31$ 、 8.67 , $P<0.05$)。注射后3~12个月, 部分患眼因ME复发再次行玻璃体腔注射Ozurdex、曲安奈德或雷珠单抗治疗, 其CMT仍较注射前降低, 差异有统计学意义 ($t=4.15$ 、 5.11 、 4.77 、 4.18 、 4.54 、 2.60 、 4.60 、 3.26 , $P<0.05$)。注射后2、3个月, 缺血型组患眼CMT降低程度较非缺血型组更大, 差异有统计学意义 ($t=3.23$ 、 2.60 , $P<0.05$); 其余时间点两组患眼CMT比较, 差异均无统计学意义 ($t=1.49$ 、 2.02 、 1.98 、 2.02 , $P>0.05$) (图7)。

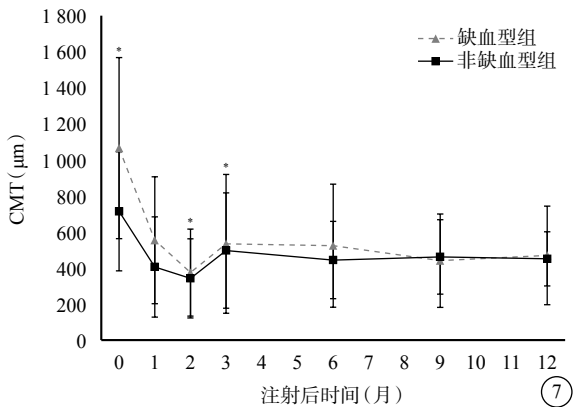


图7 缺血型组、非缺血型组患眼CMT比较。
* $P<0.05$

注射后1~12个月, 既往治疗组、初始治疗组患眼CMT均较注射前明显降低, 差异有统计学意义 ($t=6.54$ 、 5.73 、 8.31 、 5.82 、 4.06 、 4.78 、 4.90 、 4.25 、 3.12 、 5.45 、 3.00 、 4.87 , $P<0.05$)。注射后9、12个月, 初始治疗组患眼CMT降低程度较既往治疗组更大, 差异有统计学意义 ($t=2.53$ 、 2.61 , $P<0.05$); 其余时间点两组患眼CMT比较, 差异均无统计学意义 ($t=1.57$ 、 1.31 、 1.92 、 1.95 , $P>0.05$) (图8)。

39只眼中, 共有27只眼ME复发, 占69.2%, 平均

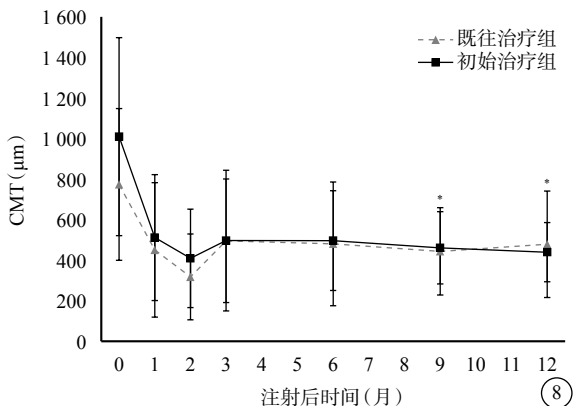


图8 既往治疗组、初始治疗组患眼CMT比较。
* $P<0.05$

复发时间 (4.5 ± 1.5) 个月; 其中, 选择再次玻璃体腔注射Ozurdex 11只眼, 选择玻璃体腔注射曲安奈德、雷珠单抗或二者联合治疗16只眼。缺血型组ME复发11只眼, 占61.1%, 平均复发时间 (4.5 ± 1.2) 个月; 非缺血型组ME复发16只眼, 占76.2%, 平均复发时间 (4.4 ± 1.7) 个月。缺血型组、非缺血型组患眼ME复发时间比较, 差异无统计学意义 ($t=0.18$, $P>0.05$)。既往治疗组ME复发17只眼, 占77.3%, 平均复发时间 (4.5 ± 1.5) 个月; 初始治疗组ME复发10只眼, 占58.8%, 平均复发时间 (4.5 ± 1.5) 个月。既往治疗组、初始治疗组ME复发时间比较, 差异无统计学意义 ($t=0.05$, $P>0.05$)。

随访期间出现注射部位结膜下出血14只眼, 占35.9%, 均可自行吸收。注射后患者主诉眼部不适、眼磨8只眼, 占20.5%, 局部使用氧氟沙星眼膏后缓解。眼压 ≥ 21 mmHg者1年随访期间累计达23只眼, 占59.0%; 较注射前升高 ≥ 10 mmHg者1年随访期间累计15只眼, 占38.5%; 眼压 ≥ 25 mmHg者1年随访期间累计16只眼, 占41.0%。注射后2个月时眼压 ≥ 25 mmHg者7只眼, 占17.9%; 其中有2只眼出现短暂的眼压高于50 mmHg, 口服和局部用降眼压药物后缓解。19只眼眼压升高眼单用一种降眼压药物即可控制眼压, 占48.7%。出现明显的白内障进展并需要手术治疗4只眼, 占10.3%; 其中1只眼为再次注射Ozurdex后出现, 其余3只眼均为首次注射后出现。无患者因药物引起的继发性青光眼需要行激光光凝或手术治疗。所有患者均未出现玻璃体积血、视网膜脱离、眼内炎等严重眼部不良反应或全身并发症。

3 讨论

多个研究结果证实, Ozurdex在早期提高患眼视力、缓解ME方面效果明显^[5-9]。GENEVA研究结果显示, 治疗组41%的患眼注射后1个月视力提高 ≥ 15 个字母, 于注射后2个月视力提高最为明显; 注射后2个月CMT下降明显, 但注射后6个月变化不明显; 经再次Ozurdex注射后, 其视力变化规律与前6个月基本相同^[5,10]。Meyer和Schonfeld^[11]研究发现, 注射后2个月视力提高最为明显, 且CMT降至最低; 但随诊至12个月时, 视力较注射前无明显变化。Coscas等^[12]观察发现, 39%的患眼在前2次注射后视力提高 >15 个字母, 但初次注射后6个月视力较注射前无明显变化。Ferrini和Ambresin^[13]观察发现, 视力在注射后1.9个月提高最为明显, 较注射前提高11.5个字母, 整个随访期内有33%的患眼视力提

高 ≥ 15 个字母；注射后1个月CMT平均下降275 μm 。Ozurdex在中国上市前的临床研究结果表明，注射后2个月为疗效最佳时期，视力提高 ≥ 15 个字母比例达35%，此时视力平均提高10.6个字母，CMT平均降低407 μm ^[6]。本研究结果与上述文献报道结果基本一致。缺血型、非缺血型RVO患眼注射后1个月即出现视力明显提高和CMT明显下降，且于注射后2个月提高最为明显，两组分别提高10.5、13.8个字母，CMT分别降低690.4、371.6 μm 。注射后3个月，部分患眼ME开始复发，视力有所下降，但仍较注射前提高。其ME的平均复发时间在4个月左右，而并非我们以往认为的6个月时间。患眼视力的提高在缺血型组仅持续到注射后6个月，而在非缺血型组则一直延续至注射后12个月。两组患眼注射后各时间点的CMT均较注射前明显降低；并且，注射后2、3个月时，缺血型组患眼CMT下降程度较非缺血型组更大。这可能与缺血型RVO患眼本身水肿较重、视力预后较差有关。提示缺血型RVO应尽早进行治疗，以提高视力。

我们按注射前是否接受过其他治疗将患眼分为既往治疗组和初始治疗组，两组患眼视力和CMT变化趋势同缺血型组和非缺血型组类似。于注射后6个月内视力均较注射前显著提高；但注射后9、12个月，既往治疗组患眼视力较注射前无明显变化。注射后12个月，初始治疗组患眼视力较既往治疗组更好。提示初始治疗组患眼长期随访视力更好。我们分析认为，Ozurdex治疗RVO继发ME在注射后6个月内提高患眼视力、降低CMT方面效果显著，注射后12个月的视力、CMT主要取决于患眼是否为缺血型RVO。从长期随访结果来看，相对于既往曾接受过其他治疗的患眼而言，Ozurdex更适合初始治疗，视力预后更好。

既往研究发现，注射Ozurdex后短期内最常见眼部不良反应为结膜下出血和眼压升高，长期不良反应主要为白内障进展^[5,10]；并且，其出现白内障与继发性青光眼的比例较目前其他糖皮质激素特别是曲安奈德低^[2,14,15]。GENEVA研究发现，注射后2个月眼压升高最为明显，此时眼压 ≥ 25 mmHg的比例约为16%；注射后6个月时与安慰剂组无明显差异；大部分的继发性青光眼可通过局部点降眼压药水控制，注射后6个月约24%的患眼仍需药物控制，有0.6%的患眼需抗青光眼手术治疗^[5]。继发性青光眼的发生率为7.0%~28.5%不等^[6,11,12,16,17]。这与统计的时间点、统计方法、样本量有很大关系。本组患眼注射后1个月眼压即有非常显著的升高；于注射后2个月最为明显， ≥ 25 mmHg者占17.9%；注射后

6~12个月，眼压较注射前无明显变化。1年随访期间，眼压 ≥ 21 mmHg者累计高达59.0%， ≥ 25 mmHg者累计达41.0%。虽然出现继发性眼压升高的比例较高，并且有2例患者出现短暂的眼压高于50 mmHg，但并没有患者需要行激光光凝或手术治疗。结合既往报道和本研究观察结果，我们建议注射后3个月内需特别注意眼压的监测，尤其是糖皮质激素水平最高、治疗效果最好的2个月时，最好能够每周监测眼压。如果眼压较注射前升高 ≥ 10 mmHg或 ≥ 25 mmHg则需要使用降眼压药物。

作为糖皮质激素治疗的主要副反应之一，白内障进展也是学者们关注的重点。目前普遍认为6个月的随访期内白内障进展比例不高，为7.3%~13.3%不等^[5,12]。越来越多的证据表明，如果把随访期延长到12个月甚至更长，糖皮质激素对晶状体的作用就会显现出来，特别是重复注射Ozurdex时。GENEVA延长研究治疗组发现，白内障发病率为29.8%，较注射后6个月时的10.5%明显增加；而此时安慰剂组白内障发病率仅为5.7%^[10]。其他相关报道长期随访白内障进展比例为3.9%~58.8%不等^[11,18]。本研究结果显示，整个随访期内共4只眼出现明显的白内障进展，占12.1%，均为CRVO患者。其中1只眼为再次注射Ozurdex后出现，其余3只眼均为首次注射后出现。我们考虑造成不同结果差异的原因可能与注射次数有关。

既往研究统计的RVO继发ME平均复发时间为注射后3~4个月^[10,12]。与之吻合，本研究69.2%的患眼ME复发，平均复发时间为4.5个月。一旦ME复发，就会涉及治疗与再次注射的问题。由于经济以及患者个人方面的原因，不是所有患者都会再次接受Ozurdex治疗，这就涉及糖皮质激素与抗VEGF药物选择的问题。我们曾进行过一项Ozurdex对比雷珠单抗治疗RVO继发ME的临床研究，在6个月的随访期内视力提高程度两者无明显差异；注射后1、6个月，Ozurdex缓解ME的效果较雷珠单抗更好；6个月内Ozurdex组平均注射1.6次，雷珠单抗组平均注射3.4次，Ozurdex确实为患者减少了注药次数，但其眼压升高比例明显增高^[19]。以上特点都是指导医生制定个性化治疗方案的依据。

本研究结果表明，玻璃体腔注射Ozurdex治疗RVO继发ME在注射后6个月内提高视力以及降低CMT方面效果好，注射后1个月即有显著改善，注射后2个月左右疗效最为显著；非缺血型及初始治疗RVO患眼长期随访视力更好。该治疗方式的短期眼部不良反应主要为眼压升高，长期眼部不良反应为白内障进展；

临床应注意定期密切监测眼压,及时给予降眼压药物,以避免影响患者视力。制定个性化治疗方案时,Ozurdex更适合非缺血型、早期缺血型、初始治疗、人工晶状体眼、基线眼压较低的RVO继发ME者。同等条件下如果患者不能坚持随访,也可优先考虑Ozurdex注射。Ozurdex眼内注射后,ME复发通常在4个月左右,此时可以选择联合抗VEGF药物或者再次重复注射Ozurdex。鉴于本研究为样本量较小的回顾性研究,且分组不能完全匹配,存在偏倚,其结果有待大样本量的随机对照研究进一步验证。

4 参考文献

- [1] 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. DOI: [10.1016/j.ajo.2005.03.003](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.03.003).
- [2] Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, 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. DOI: [10.1001/archophth.125.3.309](https://doi.org/10.1001/archophth.125.3.309).
- [3] Leopold IH. Nonsteroidal and steroidal anti-inflammatory agents[M]//Sears ML, Tarkkanen A. Surgical pharmacology of the eye. New York: Raven Press, 1985: 83-133.
- [4] Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud AP, et al. 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.
- [5] Haller JA, Bandello F, Belfort R, 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. DOI: [10.1016/j.ophtha.2010.03.032](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.03.032).
- [6] 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. DOI: [10.1007/s00417-017-3831-6](https://doi.org/10.1007/s00417-017-3831-6).
- [7] Capone A, Singer MA, Dodwell 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. DOI: [10.1097/IAE.0b013e318297f842](https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e318297f842).
- [8] Matonti F, Meyer F, Guigou S, et al. Ozurdex in the management of the macular edema following retinal vein occlusion in clinical practice[J]. *Acta Ophthalmol*, 2013, 91(7): 584-586. DOI: [10.1111/aos.12190](https://doi.org/10.1111/aos.12190).
- [9] Pommier S, Meyer F, Guigou S, et al. Long-term real-life efficacy and safety of repeated Ozurdex injections and factors associated with macular edema resolution after retinal vein occlusion: the REMIDO 2 study[J]. *Ophthalmologica*, 2016, 236(4): 186-192. DOI: [10.1159/000452896](https://doi.org/10.1159/000452896).
- [10] Haller JA, Bandello F, Belfort R, 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. DOI: [10.1016/j.ophtha.2011.05.014](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.05.014).
- [11] Meyer LM, Schonfeld 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. DOI: [10.1089/jop.2012.0253](https://doi.org/10.1089/jop.2012.0253).
- [12] Coscas G, Augustin A, Bandello F, et al. Retreatment with Ozurdex for macular edema secondary to retinal vein occlusion[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2013, 24(1): 1-9. DOI: [10.5301/ejo.5000376](https://doi.org/10.5301/ejo.5000376).
- [13] Ferrini W, Ambresin A. Intravitreal dexamethasone implant for the treatment of macular edema after retinal vein occlusion in a clinical setting[J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2013, 230(4): 423-426. DOI: [10.1055/s-0032-1328388](https://doi.org/10.1055/s-0032-1328388).
- [14] 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. DOI: [10.1167/iovs.10-5285](https://doi.org/10.1167/iovs.10-5285).
- [15] Ramezani A, Entezari M, Moradian S, et al. Intravitreal triamcinolone for acute central retinal vein occlusion: a randomized clinical trial[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2006, 244(12): 1601-1606. DOI: [10.1007/s00417-006-0348-9](https://doi.org/10.1007/s00417-006-0348-9).
- [16] Ip MS, Gottlieb JL, Kahana A, et al. Intravitreal triamcinolone for the treatment of macular edema associated with central retinal vein occlusion[J]. *Arch Ophthalmol*, 2004, 122(8): 1131-1136. DOI: [10.1001/archophth.122.8.1131](https://doi.org/10.1001/archophth.122.8.1131).
- [17] Malclès A, Dot C, Voirin N, Vié A L, et al. Safety of intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex): The SAFODEX study[J]. *Retina*, 2017, 37(7): 1352-1359. DOI: [10.1097/IAE.0000000000001369](https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001369).
- [18] Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6[J]. *Arch Ophthalmol*, 2009, 127(9): 1115-1128. DOI: [10.1001/archophth.2009.233](https://doi.org/10.1001/archophth.2009.233).
- [19] 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. DOI: [10.1159/000458534](https://doi.org/10.1159/000458534).

(收稿日期: 2017-06-02)
(本文编辑: 杨婷婷)