

· 临床医学 ·

# 地塞米松缓释剂治疗原发性青光眼合并视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的临床研究

宋清露<sup>1</sup>, 颜 雯<sup>2</sup>, 陈雪娟<sup>1</sup>, 陈 曦<sup>1</sup>, 陈 琴<sup>1\*</sup><sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院眼科, 江苏 南京 210029; <sup>2</sup>昆明医科大学第一附属医院眼科, 云南 昆明 650031

**[摘要]** 目的: 评估玻璃体内注射0.7 mg地塞米松缓释剂植入物治疗青光眼合并视网膜静脉阻塞导致的黄斑水肿后的有效性和安全性。方法: 序贯性收集了2020年1—12月18例(18只眼)原发性开角型青光眼合并视网膜静脉阻塞所致黄斑水肿患者, 均接受1次玻璃体内注射0.7 mg地塞米松缓释剂治疗, 观察指标包括: 注射前的基线眼压和注射后的眼压, 注射前后抗青光眼药物使用的数量, 注射前后的最佳矫正视力以及中央视网膜厚度。结果: 18只眼在治疗前平均基线眼压为(16.15±3.70)mmHg, 眼压升高峰值出现在注射后4~6周, 平均眼压分别为(19.07±4.48)mmHg和(19.08±5.70)mmHg( $P>0.05$ )。与基线视力相比, 所有随访时间点的平均最佳矫正视力都得到明显提高。地塞米松缓释剂注射前和注射后6个月平均使用降眼压药物数量分别为(1.89±0.68)和(2.06±0.64)种( $P>0.05$ )。结论: 在青光眼患者眼内植入地塞米松缓释剂后, 27.8%的患者眼压升高, 但是与基线眼压相比差异没有统计学意义, 且均可通过局部降眼压药物治疗得到控制, 因此青光眼并不是地塞米松缓释剂眼内注射的禁忌证。

**[关键词]** 地塞米松缓释剂; 原发性开角型青光眼; 视网膜静脉阻塞; 黄斑水肿

**[中图分类号]** R775.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2021)12-1816-06

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20211218

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是继糖尿病视网膜病变之后, 因视网膜血管疾病而导致视力下降的第二大原因<sup>[1]</sup>。黄斑水肿(macular edema, ME)是RVO最常见的并发症, 可以持续存在或者反复发作, 是RVO患者视力下降的主要原因。大量临床研究结果表明, 视网膜激光光凝、抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物的玻璃体内注射以及皮质激素类药物如曲安奈德和地塞米松, 可以治疗RVO相关的黄斑水肿<sup>[2]</sup>。2019年《EURETINA 视网膜静脉阻塞诊疗指南》中提出, 对于抗VEGF治疗效果不佳, 或者治疗初始6个月内不愿每月接受玻璃体内注药或随访的患者, 可将糖皮质激素作为一线治疗方案<sup>[3]</sup>。其优点包括操作的简易性、可接受的安全性和较长的作用时间, 而主要的安全问题是它对眼压的影响。随机对照研究表明, 0.7 mg地塞米松缓释剂植入后出现的眼压升高通常是短暂的, 升高程度中等, 并且容易通过降眼压药物得到控制<sup>[2-3]</sup>。

我国原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)在RVO中的患病率为8.2%, 原发

性房角关闭/原发性闭角型青光眼(primary angle closure/primary angle closure glaucoma, PAC/PACG)在RVO中的患病率为6.9%, 均远高于正常人群<sup>[4]</sup>。由于青光眼或高眼压症患者本身对于激素具有较高的敏感性, 全身或局部使用激素后容易造成眼压的升高和波动, 而此类患者视神经功能对于高眼压的耐受性又相对较低, 虽然及时停用激素后眼压通常会恢复到正常水平, 但是眼内激素缓释剂的使用, 会使患者长期暴露于低剂量的激素环境中, 是否会造成眼压的持续性升高并且难以控制, 目前尚无定论<sup>[5-7]</sup>。当青光眼患者合并RVO继发黄斑水肿抗VEGF治疗效果不佳, 或患者不愿意接受每月玻璃体内注射治疗, 或随访不方便时, 是否可以地使用地塞米松缓释剂治疗, 其有效性、安全性、禁忌证如何, 都是临床医生经常需要考虑的问题。

本研究的目的是观察原发性青光眼患者发生RVO后合并黄斑水肿, 进行玻璃体内地塞米松缓释剂植入治疗后的有效性和安全性。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

2020年1—12月在南京医科大学第一附属医院

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(81970800)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: chenqin@jshp.org.cn

眼科诊治的原发性青光眼患者发生RVO合并黄斑水肿,玻璃体内植入0.7 mg地塞米松缓释剂(傲迪适®),共18例(18只眼)。所有患者都在发生RVO之前被诊断为POAG,均未接受任何抗青光眼手术治疗,在开始地塞米松缓释剂植入治疗前使用1~3种降眼压药物,眼压控制平稳,在发生RVO之前视野已稳定超过6个月。本研究经院伦理委员会批准,所有患者均签订知情同意书。

## 1.2 方法

记录患者的基线年龄、性别、RVO的类型、全身疾病、既往的眼部治疗、注射次数、并发症等。每位患者在基线和每次随访时间点都接受了标准化的检查,包括测量最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、眼压(Canon TX-20非接触眼压计)、眼底镜、中央视网膜厚度(central retinal thickness, CRT)(Cirrus HD-OCT, Zeiss)。记录注射前的基线眼压,注射后1周、2周、4周、6周、2个月、3个月、6个月的眼压,注射前和注射后1周、2周、4周、6周、2个月、3个月、6个月的抗青光眼药物使用的数量和使用时间,注射前和注射后2周、1个月、2个月、3个月、6个月的BCVA和CRT值。

所有患者在基线时都进行了光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomographic angiography, OCTA)的检查,以排除是否存在缺血现象。如OCTA提示后极部视网膜存在缺血,则进一步接受视网膜荧光血管造影以明确缺血的部位和范围,之后患者接受视网膜激光光凝+玻璃体内注射抗VEGF药物序贯治疗,不作为本组研究对象。

POAG的诊断标准和RVO合并黄斑水肿的诊断标准分别参照《中国青光眼指南(2020年)》和《EURETINA视网膜静脉阻塞诊疗指南》<sup>[3,8]</sup>。

注射后高眼压的标准:眼压 $\geq 25$  mmHg或比基线眼压升高超过10 mmHg<sup>[7]</sup>。

注射后高眼压加用药标准:眼压 $\geq 25$  mmHg或比基线眼压升高超过5 mmHg。停药标准:眼压降至不超过基线眼压5 mmHg并稳定超过2周时间,此时停用新加的抗青光眼药物。

## 1.3 统计学方法

所有数据均以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。所有统计学分析均使用SPSS 23软件进行,治疗前后视力通过标准对数视力表测量,再转化为最小分辨角对数视力(logarithm of the minimal angle of resolution, LogMAR)进行统计学分析,LogMAR视力按照lg(1/小数视力)进行换算。不同时间点的眼压、用

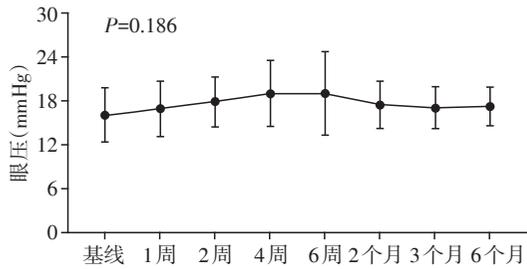
药数量、BCVA和CRT比较采用重复测量ANOVA检验,各时间点之间的两两多重比较采用Bonferroni校正。连续变量采用Pearson相关性分析进行眼压升高的相关因素分析,等级变量使用Spearman相关性分析,对于眼压升高的影响因素采用多元线性回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

纳入18例患者的18只眼,其中11只眼(61%)为视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO),7只眼(39%)为视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)。患者的平均年龄为(58.61 $\pm$ 12.40)岁,其中,男8例,女10例。基线视力logMAR 1.07  $\pm$  0.39,基线眼压(16.15  $\pm$  3.70)mmHg。所有18只眼中有3只眼在接受地塞米松缓释剂治疗之前曾经接受过1次抗VEGF治疗,均因治疗后黄斑水肿复发而更换为地塞米松缓释剂治疗。其余15例患者(15只眼)将地塞米松缓释剂作为首选治疗方案,其中因不愿意接受每月重复玻璃体内注射的患者10例(55.6%),因随访不便的患者3例(16.7%),因费用问题的患者2例(11.1%)。基线时5只眼(27.8%)使用1种降眼压药物控制眼压,10只眼(55.6%)使用2种降眼压药物,3只眼(16.7%)使用3种降眼压药物治疗。18例中有2例为人工晶体眼,分别在入组前3年和1年接受双眼白内障超声乳化联合人工晶体植入手术,在术后继续使用局部降眼压药物控制青光眼并保持视野稳定。纳入患者均无青光眼手术史或口服乙酰唑胺治疗史。本组所有患者直至随访6个月时,均未出现新生血管性青光眼。

### 2.1 注射前后眼压的变化

本组患者的治疗前平均基线眼压为(16.15 $\pm$ 3.70)mmHg。在玻璃体内植入地塞米松缓释剂后的1周、2周、4周、6周、2个月、3个月、6个月的平均眼压分别为(17.00 $\pm$ 3.73)mmHg、(17.93 $\pm$ 3.43)mmHg、(19.07 $\pm$ 4.48)mmHg、(19.08 $\pm$ 5.70)mmHg、(17.53 $\pm$ 3.18)mmHg、(17.12 $\pm$ 2.82)mmHg和(17.32 $\pm$ 2.64)mmHg。虽然在注射后6周时,平均眼压呈现上升趋势,但是所有随访时间点的眼压与基线眼压相比,以及各随访时间点之间相比,差异均无统计学意义( $P=0.186$ ,图1)。5只眼(27.8%)在注射地塞米松缓释剂后,眼压升高超过基线眼压10 mmHg或者 $\geq 25$  mmHg,但是没有1例患者出现眼压超过30 mmHg的情况。

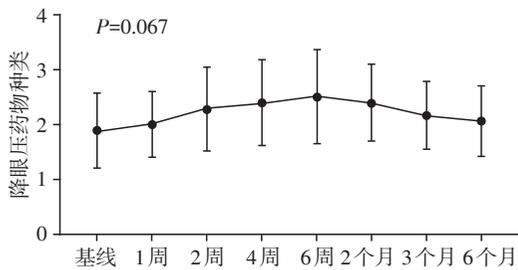


采用重复测量 ANOVA, 比较随访眼压与基线眼压之间的差异, 所有时间点的眼压之间相比均无统计学差异 ( $P=0.186$ )。

图1 玻璃体内注射地塞米松缓释剂前后的平均眼压变化曲线

### 2.2 注射前后用药数量的变化

注射前患者平均用药数量的基线值为  $(1.89 \pm 0.68)$  种, 注射后 1 周、2 周、4 周、6 周、2 个月、3 个月、6 个月的平均使用降眼压药物的数量分别为  $(2.00 \pm 0.59)$ 、 $(2.28 \pm 0.75)$ 、 $(2.39 \pm 0.78)$ 、 $(2.50 \pm 0.86)$ 、 $(2.39 \pm 0.70)$ 、 $(2.17 \pm 0.62)$ 、 $(2.06 \pm 0.64)$  种, 重复测量 ANOVA 多变量检验结果显示, 各时间点之间的用药数量相比均无统计学差异 ( $P=0.067$ , 图 2)。本研究中有 13 只眼 (72.2%) 增加了局部降眼压药物的使用数量, 其中有 3 只眼 (16.7%) 在本研究随访结束时 (6 个月) 仍然在使用额外的降眼压治疗, 其余患者均恢复为地塞米松缓释剂植入之前的初始降眼压治疗方案。因注射导致眼压升高的平均额外降眼压治疗时间为 6.6 周 (2~22 周)。所有眼压升高的眼睛都进行了眼底和前房角镜检查, 排除可能导致眼压升高的其他因素如房角新生血管等。



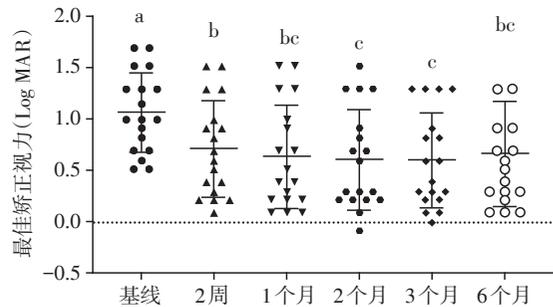
采用重复测量 ANOVA, 各时间点的使用药物数量相比均没有统计学差异 ( $P=0.067$ )。

图2 玻璃体内注射地塞米松缓释剂前后平均使用降眼压药物数量

### 2.3 注射前后 BCVA 和 CRT 的变化

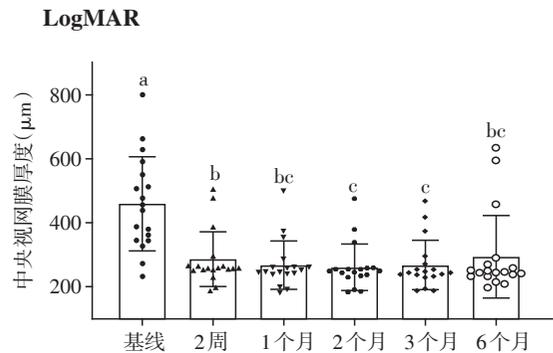
患者平均最佳矫正视力 LogMAR 从基线的  $(1.07 \pm 0.39)$  变为第 2 周的  $(0.72 \pm 0.47)$ , 1 个月时为  $(0.64 \pm 0.50)$ , 2 个月时为  $(0.61 \pm 0.49)$ , 3 个月时为  $(0.61 \pm 0.46)$ , 6 个月时为  $(0.67 \pm 0.51)$ 。重复测量 ANOVA 结果显示, 与基线视力相比, 所有随访时间点的平均矫正视力都得到明显的提高 ( $P < 0.001$ )。

而在注射后 2~3 个月时最佳矫正视力较好, 并且可以持续到注射后 6 个月 (图 3)。平均中央视网膜厚度从基线的  $(461.17 \pm 147.72) \mu\text{m}$  改善到第 2 周的  $(286.06 \pm 85.82) \mu\text{m}$ , 1 个月时为  $(268.28 \pm 75.22) \mu\text{m}$ , 2 个月时为  $(262.78 \pm 71.58) \mu\text{m}$ , 3 个月时为  $(268.39 \pm 77.06) \mu\text{m}$ 。平均 CRT 在 6 个月时为  $(295.78 \pm 129.45) \mu\text{m}$ , 虽然较 3 个月时略有上升趋势, 但是与基线 CRT 相比仍具有显著的统计学差异 (图 4)。注射后所有随访时间点测量的 CRT 与基线相比都具有明显的改善 ( $P < 0.001$ )。从注射后 2 周开始, 平均 CRT 明显改善, 直至注射后 2 个月时达到最佳水平, 并维持到注射后 6 个月, 这一结果与视力的变化趋势相吻合。有 2 例患者的 2 只眼 (11.1%) 在最后 1 次随访时发现黄斑水肿复发, 在首次注射 6 个月后, 再次给予患者玻璃体内注射 0.7 mg 地塞米松缓释剂治疗。



采用重复测量 ANOVA, 多变量检验结果  $P < 0.001$ , 各时间点的平均视力之间差异具有统计学意义。各时间点之间的两两多重比较采用 Bonferroni 校正, abc 为字母标记法的时间点间差异。

图3 玻璃体内注射地塞米松缓释剂前后的最佳矫正视力



采用重复测量 ANOVA, 多变量检验结果  $P < 0.001$ , 各时间点的平均中央视网膜厚度之间差异具有统计学意义。各时间点之间的两两多重比较采用 Bonferroni 校正, abc 为字母标记法的时间点间差异。

图4 玻璃体内注射地塞米松缓释剂前后的中央视网膜厚度

为了寻找玻璃体内注射地塞米松缓释剂后眼压升高的影响因素, 本研究就患者的年龄、性别、基线视力、基线 CRT、基线眼压以及注射前用药数量等因素与注射后的眼压进行相关性分析 (表 1)。本组数据中, 注射后的眼压与基线眼压以及注射前用

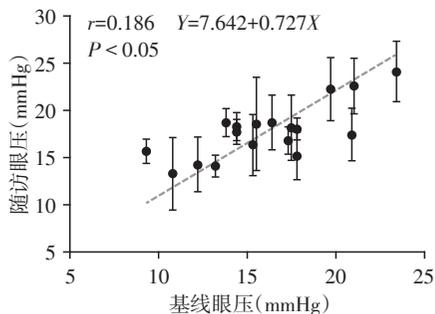
药数量之间存在显著的相关关系( $P < 0.05$ )。注射后眼压与基线眼压之间的相关系数为0.760, 为显著正相关, 且正相关程度处于较强的水平。注射后眼压与注射前用药数量之间的相关系数为0.586, 呈中等程度正相关。而对于年龄、性别、基线CRT、基线视力等变量, 与注射后眼压之间不存在相关关系。根据

相关关系的分析结果, 进行多元线性回归分析。结果显示, 模型拟合程度( $R^2$ )为58.8%, 变量之间的拟合程度均较好, 回归模型具有显著意义(表1, 图5)。基线眼压回归系数分别为0.727, 可以显著正向影响注射后的眼压, 而注射前用药数量在多元线性回归中 $P=0.555$ , 差异无统计学意义。

表1 玻璃体内注射地塞米松缓释剂后眼压的相关因素分析和多元线性回归分析

因素	相关系数 (r值)	P值	多元线性回归			
			B	95%置信区间	P值	R <sup>2</sup> 值
年龄	-0.033	0.898				
性别	-0.151	0.550				
基线视力	0.051	0.842				
基线CRT	-0.047	0.852				
基线眼压	0.760	<0.001	0.727	0.207~1.247	0.009	0.588
注射前用药数量	0.586	0.011	-0.804	-3.646~2.037	0.555	0.588

对于年龄、视力、CRT、眼压、用药数量等连续型变量采用 Pearson 相关性分析, 对于性别采用 Spearman 相关性分析。对于有相关性的因子再进行多元线性回归分析。



基线眼压可以显著正向影响注射后的随访眼压( $P < 0.05$ ), 回归系数为0.727。

图5 玻璃体内注射地塞米松缓释剂后眼压的线性回归分析

### 3 讨论

本研究主要探讨了0.7 mg地塞米松缓释剂在治疗青光眼患者继发于RVO的黄斑水肿时的安全性, 所有入组患者均在之前就确诊为POAG, 接受降眼压药物治疗并且视功能保持稳定。研究表明, 在此类患者中使用地塞米松缓释剂具有较好的安全性, 特别是在眼压上升的频率和幅度方面。本文观察到27.8%的患眼眼压升高超过基线眼压10 mmHg或者 $\geq 25$  mmHg, 但是没有1例患者眼压 $> 30$  mmHg, 所有随访时间点的眼压与基线眼压相比均无统计学差异。72.2%的研究眼需要短期局部加用降眼压药物, 但没有患者需要接受抗青光眼手术或者地塞米松缓释剂药栓取出手术。

玻璃体内注射糖皮质激素在临床上已经成为常规应用, 可以用作一线治疗药物或其他治疗失败

时的替代药物。注射后公认的并发症包括白内障加重和眼压升高, 在注射后可立即发生, 但更常见的是在注射后的数周至数月发生。可能的原因是激素诱导小梁网细胞外基质(糖蛋白)发生变化, 导致房水外流阻力增加, 从而导致眼压升高<sup>[9]</sup>。动物试验表明, 注射0.7 mg地塞米松缓释剂后, 2个月时玻璃体中地塞米松的浓度逐渐升高至峰值, 注射2~3个月后, 玻璃体腔地塞米松浓度下降相对较快, 注射后3~6个月, 玻璃体内浓度达到稳定<sup>[10]</sup>。同时, Chang-Lin等<sup>[11]</sup>在动物眼内的研究结果显示, 在任何时间点, 非玻璃体切除眼和玻璃体切除眼内注射0.7 mg地塞米松缓释剂, 玻璃体内地塞米松的浓度都没有统计学上的差异。除了动物实验, 在糖尿病黄斑水肿的患者中发现, 非玻璃体切除术眼和玻璃体切除术眼中, 地塞米松缓释剂的药代动力学相似<sup>[12]</sup>。本组研究结果显示, 患者眼压在注射后的6周之内, 呈现逐步上升趋势(图1), 与上述的研究相比, 眼压升高峰值出现的时间略早(第4周), 可能与本组患者均为已确诊的青光眼有关, 青光眼作为激素高敏感人群, 使用皮质类固醇后的眼压升高在数天后即可发生<sup>[6]</sup>。而本组数据相关因素分析以及多元线性回归结果提示, 青光眼患者注射地塞米松缓释剂后眼压升高与较高的基线眼压有关, 基线眼压每升高1 mmHg, 注射后的平均随访眼压升高0.727 mmHg。

对于0.7 mg地塞米松缓释剂的Ⅲ期临床研究(GENEVA Study)结果显示, 12.6%的受试者在第1次注射后60 d内眼压比基线上升了10 mmHg, 15.4%

的受试者在第2次注射后60 d内眼压比基线上升了10 mmHg,但是几乎所有眼压升高者,在植入后的180 d内通过观察或者局部加用降眼压药物都得到了解决<sup>[13]</sup>。在针对糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)患者的MEAD研究中,690例接受地塞米松缓释剂植入的受试者中,约有1/3出现了眼压升高,只有5.6%的受试者出现1次眼压升高超过35 mmHg,除了1例患者(0.3%)接受了青光眼手术治疗,其他所有眼压升高的受试者在注射后的6个月眼压均恢复到了基线水平<sup>[14]</sup>。本组中,27.8%的患者出现了眼压的升高,该比例要高于GENEVA研究,但是和MEAD研究的结果相似。根据GENEVA、MEAD等临床研究标准,使用地塞米松后眼压升高和进行干预的标准定义为眼压 $\geq 25$  mmHg或比基线眼压升高超过10 mmHg,由于本研究的人组对象是青光眼患者,考虑到青光眼患者较差的视功能、对眼压升高和波动的不良耐受性以及对于眼压升高的恐惧和焦虑情绪,因此当随访眼压 $\geq 25$  mmHg或较基线眼压升高超过5 mmHg时,即给予患者额外的降眼压药物。本组18例患者中,没有1例患者出现眼压超过30 mmHg的情况,究其原因可能与较积极的降眼压治疗有关。同时,这也导致了本研究中有72.2%的患者需要在随访过程中额外使用降眼压药物,这一比例明显高于RVO合并黄斑水肿的其他研究结果<sup>[2,15]</sup>。

Theodoropoulou等<sup>[7]</sup>对于青光眼或者高眼压症患者使用地塞米松缓释剂的安全性也做过类似的研究,33例患者在18个月内接受了1~4次地塞米松植入,用于治疗与RVO相关的黄斑水肿,33%的患者出现明显的眼压升高,9%的患者出现至少1次眼压超过35 mmHg,14只眼睛中的9只(64%)眼压升高,只需要暂时的额外治疗,平均额外治疗为8.5个月,而其余5只眼睛(36%)需要长期额外的降眼压治疗。本研究中眼压升高的患者中没有1例眼压超过30 mmHg,虽然有72.2%的患者接受了2~22周的额外降眼压治疗,不过这种治疗方案的改变只是暂时的(6.6周)。到本研究随访结束时(6个月),只有3只眼(16.7%)仍需要继续额外使用1种降眼压药物,其余患者的眼压均在原治疗方案的基础上恢复到了基线水平,使用的药物种类与基线相比也没有差异。

Sharma等<sup>[16]</sup>对于不同地域人群使用地塞米松植入剂的安全性进行了研究(GEODEX眼压研究),回顾性分析了294例地塞米松缓释剂植入者的眼压情况,其中包括亚裔(印度)、白人(欧洲、美国和以色列)拉丁裔(阿根廷和巴西),结果发现白人、拉

丁裔和南亚群体中,分别有0.8.0%和9.5%的人有眼压过高( $>25$  mmHg)的记录,所有地域人群中眼压 $>35$  mmHg的发生率均较低,大多数眼压升高的患者在2~25 mmHg之间波动。而另一项在韩国的回顾性研究观察了503例患者的540眼,因各种疾病导致的黄斑水肿接受地塞米松缓释剂植入治疗,12.6%(68眼)出现眼压升高,10.9%需要使用降眼压药物,只有1例(0.2%)需要手术干预,因此认为在东亚人群中使用地塞米松缓释剂是安全的<sup>[17]</sup>。本研究的对象是中国大陆地区的青光眼患者,同样显示出了对于0.7 mg地塞米松缓释剂良好的安全性与耐受性,没有发生严重并发症。

本研究中地塞米松缓释剂治疗后观察到的平均视力改善情况可以维持到治疗后的6个月,与此相对应的是较稳定的CRT改善情况。但是18只眼中仍然有4只眼,虽然CRT明显改善,视力却没有任何进步,这可能是由于纳入了基线时视功能较差的眼睛,以及在开始治疗前静脉阻塞时间较长所致。本研究纳入的样本例数较少,同时观察的时间也较短,并且缺少对于青光眼患者视功能结果的统计分析,这将是下一步研究的方向。

综上所述,玻璃体内注射0.7 mg地塞米松缓释剂在治疗青光眼患者因RVO合并的黄斑水肿时,单次注射可以在6个月内有效的治疗或者改善黄斑水肿的状况,视力得到明显提高和恢复;并且具有较好的安全性,虽然有27.8%的患者在注射后4周出现了眼压升高超过基线水平10 mmHg或者 $\geq 25$  mmHg,但都可以通过短时间局部加用降眼压药物得到良好的控制。本研究结果表明,地塞米松缓释剂并不是青光眼患者使用的禁忌证,使用后眼压升高的概率和幅度与没有青光眼的患者类似,但仍需要密切监测眼压的变化,及时加强降眼压治疗,以避免眼压大幅度上升对视功能造成损害。

#### [参考文献]

- [1] FUKAMI M, IWASE T, YAMAMOTO K, et al. Changes in retinal microcirculation after intravitreal ranibizumab injection in eyes with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(2): 1246-1255
- [2] WALLSH J O, GALLEMORE R P. Anti-VEGF-resistant retinal diseases: a review of the latest treatment options [J]. Cells, 2021, 10(5): 1049
- [3] 陈露璐, 陈有信. 2019年《EURETINA 视网膜静脉阻塞诊疗指南》解读[J]. 中华实验眼科杂志, 2020, 40(1):

(下转第1836页)

- ening cutaneous bleeding in childhood klippel-trenaunay syndrome treated with oral sirolimus[J]. *JAMA Dermatol*, 2016, 152(9):1058-1059
- [37] IACOBAS I, BURROWS P E, ADAMS D M, et al. Oral rapamycin in the treatment of patients with hamartoma syndromes and PTEN mutation [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 57(2):321-323
- [38] GONZÁLEZ-HERMOSA M R, GUERRA E, TUDURI I, et al. Clapo syndrome: effective response to treatment with oral rapamycin [J]. *Dermatologic Therapy*, 2019, 32(4):e12991
- [39] ERICKSON J, MCAULIFFE W, BLENNERHASSETT L, et al. Fibroadipose vascular anomaly treated with sirolimus: successful outcome in two patients [J]. *Pediatr Dermatol*, 2017, 34(6):e317-e320
- [40] ZUNIGA-CASTILLO M, TENG C L, TENG J M C. Genetics of vascular malformation and therapeutic implications [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2019, 31(4):498-508
- [41] CASCORBI I. The pharmacogenetics of immune-modulating therapy [J]. *Adv Pharmacol*, 2018, 83:275-296
- [42] 张 钰, 张宏文, 杨 劲, 等. 肾移植患者西罗莫司的群体药代动力学模型研究 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(9):1193-1199
- [收稿日期] 2021-06-30

(上接第 1820 页)  
60-61

- [4] 许 珂, 吴玲玲, 马志中, 等. 视网膜静脉阻塞患者中原发性开角型青光眼发病比例的研究 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34(6):552-557
- [5] 雷 杰, 胡仔仲, 刘庆淮. OCTA 技术在盘周血流改变中的应用 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2020, 40(11):1730-1738
- [6] ROBERTI G, ODDONE F, AGNIFILI L, et al. Steroid-induced glaucoma: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management [J]. *Surv Ophthalmol*, 2020, 65(4):458-472
- [7] THEODOROPOULOU S, ELLABBAN A A, JOHNSTON R L, et al. Short-term safety of dexamethasone implant for treatment of macular edema due to retinal vein occlusion, in eyes with glaucoma or treated ocular hypertension [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 255(4):725-732
- [8] 中华医学会眼科学分会青光眼学组, 中国医师协会眼科医师分会青光眼学组. 中国青光眼指南(2020年) [J]. *中华眼科杂志*, 2020, 56(8):573-586
- [9] KIDDEE W, TROPE G E, SHENG L, et al. Intraocular pressure monitoring post intravitreal steroids: a systematic review [J]. *Surv Ophthalmol*, 2013, 58(4):291-310
- [10] CHANG-LIN J E, ATTAR M, ACHEAMPONG A A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(1):80-86
- [11] CHANG-LIN J E, BURKE J A, PENG Q, et al. Pharmacokinetics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and nonvitrectomized eyes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(7):4605-4609
- [12] MEDEIROS M D, ALKABES M, NAVARRO R, et al. 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
- [13] ALSHAHRANI S T, DOLZ-MARCO R, GALLEGU-PINAZO R, et al. Intravitreal dexamethasone implant for the treatment of refractory macular edema in retinal vascular diseases: results of the KKESH international collaborative retina study group [J]. *Retina*, 2016, 36(1):131-136
- [14] BOYER D S, YOON Y H, BELFORT R J, 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] HU Q, LI H, XU W, et al. Comparison between ozurdex and intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal vein occlusion-related macular edema: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2019, 67(11):1800-1809
- [16] SHARMA A, KUPPERMANN B D, BANDELLO F, et al. Intraocular pressure (IOP) after intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) amongst different geographic populations - GEODEX-IOP study [J]. *Eye (Lond)*, 2020, 34(6):1063-1068
- [17] CHOI W, PARK S E, KANG H G, et al. Intraocular pressure change after injection of intravitreal dexamethasone (Ozurdex) implant in Korean patients [J]. *Br J Ophthalmol*, 2019, 103(10):1380-1387
- [收稿日期] 2021-06-27