

# 康柏西普与地塞米松玻璃体缓释植入物对糖尿病性黄斑水肿的疗效比较

高荣玉 刘建东 朱方兴 杨娟娟 徐恩沛 徐鑫彦

潍坊眼科医院, 潍坊 261000

通信作者: 徐鑫彦, Email: 76469587@qq.com

**【摘要】 目的** 比较玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子(VEGF)药物康柏西普与地塞米松玻璃体缓释植入物(Ozurdex)治疗糖尿病性黄斑水肿(DME)的有效性及安全性。**方法** 采用随机对照临床研究方法, 纳入 2018 年 3 月至 2019 年 6 月在潍坊眼科医院诊断为 DME 的患者 36 例 36 眼。采用随机数字表法将患者随机分为 Ozurdex 组及康柏西普组, 每组 18 眼。Ozurdex 组患者玻璃体腔注射 Ozurdex 1 次, 维持 6 个月; 康柏西普组患者玻璃体腔注射康柏西普 3 次, 每月给药 1 次。采用国际标准视力表检测患眼最佳矫正视力(BCVA)并换算为 LogMAR 视力; 采用非接触式眼压计测量患眼眼压; 采用光相干断层扫描(OCT)测量患眼中央视网膜厚度(CRT)。**结果** 所有患者均完成 6 个月的随访。Ozurdex 组患者在注射前及首次注射后 1、3、4 和 6 个月 BCVA 分别为  $0.59 \pm 0.22$ 、 $0.53 \pm 0.20$ 、 $0.41 \pm 0.16$ 、 $0.38 \pm 0.19$  和  $0.56 \pm 0.19$ , 其中首次注射后 1、3 和 4 个月 BCVA 均优于注射前, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。康柏西普组患者注射前及首次注射后 1、3、4 和 6 个月 BCVA 分别为  $0.60 \pm 0.23$ 、 $0.51 \pm 0.17$ 、 $0.29 \pm 0.13$ 、 $0.56 \pm 0.18$  和  $0.60 \pm 0.18$ , 其中首次注射后 1 个月和 3 个月 BCVA 明显优于注射前, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。2 个组首次注射后 1、3、4 个月 CRT 均低于注射前, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ); Ozurdex 组首次注射后 6 个月 CRT 为  $(462.17 \pm 48.74) \mu\text{m}$ , 显著低于注射前的  $(498.61 \pm 77.14) \mu\text{m}$ , 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 康柏西普组首次注射后 6 个月 CRT 为  $(491.89 \pm 43.00) \mu\text{m}$ , 与注射前的  $(502.94 \pm 69.65) \mu\text{m}$  比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。Ozurdex 组中 6 眼出现高眼压, 占 33.3%, 康柏西普组 1 眼出现高眼压, 占 5.56%, 2 个组间高眼压发生率比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.433, P = 0.035$ )。各组随访期内均未出现白内障加重、晶状体损伤、眼内炎、玻璃体积血、视网膜脱离等不良反应。**结论** 在 DME 的治疗中, 康柏西普与 Ozurdex 均能改善 BCVA、减小 CRT。Ozurdex 具有药效持久、注射次数少的特点, 而康柏西普对于眼压的影响较小, 安全性优于 Ozurdex。

**【关键词】** 康柏西普; 地塞米松; 药物植入物; 糖尿病性黄斑水肿; 最佳矫正视力; 中央视网膜厚度

**基金项目:** 潍坊市科技发展计划项目(2018YX044)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200225-00108

## Comparison of the efficacy of conbercept and intravitreal dexamethasone implant Ozurdex in the treatment of diabetic macular edema

Gao Rongyu, Liu Jiandong, Zhu Fangxing, Yang Juanjuan, Xu Enpei, Xu Xinyan

Weifang Eye Hospital, Weifang 261000, China

Corresponding author: Xu Xinyan, Email: 76469587@qq.com

**【Abstract】 Objective** To compare the efficacy and safety of intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor drug conbercept and intravitreal dexamethasone implant Ozurdex in the treatment of diabetic macular edema (DME). **Methods** A randomized controlled clinical study was performed. Thirty-six DME patients (36 eyes) were enrolled in Weifang Eye Hospital from March 2018 to June 2019. The patients were randomized into Ozurdex group and conbercept group via a random number table, with 18 eyes in each group. Patients received Ozurdex injection once, which was maintained for 6 months, or conbercept injection once a month for 3 times according to grouping. Before and after treatment, the best corrected visual acuity (BCVA) was examined with the International Standard Visual acuity chart and converted to logarithm of minimal angle resolution unit. The intraocular pressure (IOP) was measured using a non-contact tonometer. The central retinal thickness (CRT) was detected by optical coherence tomography (OCT). This study followed the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics

Committee of Weifang Eye Hospital. **Results** All patients were followed up for 6 months. In Ozurdex group, the BCVA pre-injection and at 1 month, 3, 4, 6 months after the first injection was  $0.59 \pm 0.22$ ,  $0.53 \pm 0.20$ ,  $0.41 \pm 0.16$ ,  $0.38 \pm 0.19$  and  $0.56 \pm 0.19$ , respectively. The BCVA at 1 month, 3 and 4 months after the first injection were better than that before injection, and the differences were statistically significant (all at  $P < 0.05$ ). In conbercept group, the BCVA pre-injection and at 1 month, 3, 4, 6 months after the first injection were  $0.60 \pm 0.23$ ,  $0.51 \pm 0.17$ ,  $0.29 \pm 0.13$ ,  $0.56 \pm 0.18$  and  $0.60 \pm 0.18$ , respectively. The BCVA at 1 month and 3 months after the first injection were better than that before injection, showing statistically significant differences (all at  $P < 0.05$ ). The CRT at 1 month, 3 and 4 months after the first injection were significantly lower than that before treatment in both the two groups (all at  $P < 0.05$ ). The CRT pre-injection was  $(498.61 \pm 77.14) \mu\text{m}$  in Ozurdex group, which was significantly higher than  $(462.17 \pm 48.74) \mu\text{m}$  at 6 months after the first injection ( $P < 0.05$ ). No significant difference in CRT was found between pre-injection and 6 months after the first injection in conbercept group ( $P > 0.05$ ). The incidence of high IOP in Ozurdex group was 33.3% (6/18), which was higher than 5.56% (1/18) in conbercept group, with a significant difference ( $\chi^2 = 4.433$ ,  $P = 0.035$ ). No adverse effects such as aggravation of cataract, lens injury, endophthalmitis, vitreous hemorrhage and retinal detachment was found during the follow-up. **Conclusions** For DME, both conbercept and Ozurdex can improve BCVA and reduce CRT. Ozurdex shows durable efficacy and needs fewer injections than conbercept, but conbercept has less effect on IOP and is safer than Ozurdex.

[**Key words**] Conbercept; Dexamethasone; Drug implants; Diabetic macular edema; Best corrected visual acuity; Central retinal thickness

**Fund program:** Weifang Science and Technology Development Project (2018YX044)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200225-00108

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病患者常见和严重的微血管并发症之一。糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是 DR 患者视力下降的主要原因。DME 流行病学调查结果显示,每 3 例糖尿病患者中就有 1 例发生 DR,而 DR 中 DME 的发生率可达 7%<sup>[1]</sup>。DME 发生的主要原因是长期的高血糖环境破坏了血-视网膜屏障,缺氧、氧自由基积累和炎症介质参与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达的升高,从而导致血管和视网膜色素上皮层内紧密连接的相关蛋白分解,血管通透性增加<sup>[2-3]</sup>。VEGF 和炎症介质在 DME 整个发病过程中起着重要作用,因此应用抗 VEGF 药物和糖皮质激素均可获得对 DME 良好的疗效<sup>[4]</sup>。美国眼科学会在 2017 发布的 DME 指南中指出,抗 VEGF 药物可作为所有类型 DME 的一线治疗药物。在多项临床研究中均已证明抗 VEGF 药物康柏西普对 DME 具有良好的临床疗效<sup>[5-8]</sup>。而在使用抗 VEGF 药物之前,糖皮质激素已广泛用于治疗 DME<sup>[9]</sup>。糖皮质激素对于 DME 的早期治疗仅局限于球旁注射,且有效时间较短,需反复注射,治疗效果及患者依从性较差。2014 年,地塞米松玻璃体缓释植入物(ozurdex)被美国食品和药物管理局批准用于 DME 的治疗,无论从治疗效果还是药物持续作用时间都得到了明显改善。目前国内 Ozurdex 主要用于视网膜静脉阻塞引起的黄斑水肿,对于其在 DME 方面的治疗效果研究较少。本研究拟对

比玻璃体腔注射 Ozurdex 与康柏西普治疗 DME 的疗效,评估 Ozurdex 在治疗 DME 中的临床有效性及安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用随机对照临床研究方法,纳入 2018 年 3 月至 2019 年 6 月就诊于潍坊眼科医院的 DME 患者 36 例 36 眼,其中男 16 例,女 20 例;年龄 54~84 岁,平均  $(67.67 \pm 8.88)$  岁。纳入标准:(1)确诊为黄斑水肿;(2)确诊为 2 型糖尿病;(3)患者血糖控制良好,餐后 2 h 血糖  $\leq 10.0$  mmol/L、空腹血糖  $\leq 7$  mmol/L、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)  $\leq 7\%$ ;(4)无眼部手术、激光光凝、球旁注射、玻璃体腔注射等治疗史;(5)未合并对诊断、治疗及观察产生影响的眼部疾病,如角膜白斑、青光眼、玻璃体积血、白内障、视网膜增生膜等。排除标准:(1)随访期间血糖控制欠佳,注射前、首次注射后 3 个月和 6 个月中存在 HbA1c  $> 7\%$ 者;(2)存在其他原因引起的黄斑水肿,如视网膜静脉阻塞、葡萄膜炎、年龄相关性黄斑变性等者;(3)合并严重心血管疾病、肝肾功能不全患者和/或合并糖尿病酮症酸中毒等严重并发症者;(4)随访期间行视网膜激光光凝术、球旁注射等其他治疗者;(5)不能遵守研究方案完成治疗及随诊者。所有患者均经过裂隙灯显微镜联合前置镜检查、光相干断层扫描(optical coherence

tomography, OCT)、超广角 OPTOS 眼底照相、荧光素眼底血管造影 (fluorescein fundus angiography, FFA) 等检查确诊为 DME 后,采用随机数字表法将患者随机分为 Ozurdex 组和康柏西普组,每组各 18 眼, Ozurdex 组一次性玻璃体腔注射 Ozurdex 0.7 mg,康柏西普组每次玻璃体腔注射康柏西普 0.5 mg/0.05 ml,每月给药 1 次,共 3 次。2 个组患者治疗前各基线资料比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ) (表 1)。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,并经潍坊眼科医院医学伦理委员会审核批准(批文号:2018-伦理审查-01),所有患者均获知本研究目的并签署知情同意书。

## 1.2 方法

### 1.2.1 玻璃体腔注射

所有患者继续行常规降糖治疗。常规冲洗泪道及结膜囊,确保所有患者基本体征符合注射要求;注射前给予左氧氟沙星滴眼液点术眼 3 d,每日 4 次;所有患者均由同一经验丰富的医师完成玻璃体腔注射;术眼经复方托吡卡胺滴眼液扩瞳后,常规消毒铺巾,盐酸丙美卡因滴眼液点眼行表面麻醉,聚维酮碘溶液消毒结膜囊,生理盐水 20 ml 冲洗结膜囊 2 次; Ozurdex 组采用 Ozurdex 自带 22G 无菌注射器,自颞下方距离角膜缘后 3.5~4.0 mm 进入巩膜内约 1 mm,将针头转向眼部中央,进入玻璃体腔并注入 Ozurdex 0.7 mg;康柏西普组采用 30G 注射针头在距离角膜缘后 3.5~4.0 mm 巩膜处穿刺,注入康柏西普 0.05 ml (0.5 mg);按压穿刺口 3 s,妥布霉素地塞米松眼膏涂术眼并用纱布包扎。

### 1.2.2 观察指标

2 个组患者首次注射后均随访 6 个月,分别于注射前及注射后 1、3、4 和 6 个月采用国际标准视力表检测术眼 BCVA, CT-80 型非接触式眼压计(日本 TOPCON 公司)测量眼压, Spectralis-OCT(德国海德堡公司)测量 CRT。将 BCVA 转换

为 LogMAR 视力, CRT 为黄斑中心 1 mm 范围视网膜内界膜内表面至视网膜色素上皮层外表面的平均垂直距离。

## 1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件进行统计分析。本研究中计量资料数据经 W 检验证实呈正态分布,以  $\bar{x} \pm s$  表示。性别构成比、并发症发生率等计数资料采用眼数或百分比表达,组间差异比较采用  $\chi^2$  检验。各组不同时间点 BCVA、CRT、眼压总体差异比较采用重复测量两因素方差分析;2 个组间年龄、糖尿病病程、HbA1c 等术前基线资料比较采用独立样本  $t$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2 个组患眼治疗前后 BCVA 比较

2 个组间不同时间点 BCVA 总体比较差异无统计学意义 ( $F_{\text{组别}} = 0.13, P = 0.72$ ),注射前后不同时间点 BCVA 总体比较,差异有统计学意义 ( $F_{\text{时间}} = 54.53, P < 0.001$ )。Ozurdex 组患者注射后 1、3 和 4 个月 BCVA 较注射前均改善,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。康柏西普组患者首次注射后 1 个月、3 个月 BCVA 较注射前改善,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ) (表 2)。

表 1 2 个组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of demographic characteristics between two groups

组别	例数/ 眼数	性别 <sup>a</sup> (n)		年龄 <sup>b</sup>	糖尿病病程 <sup>b</sup>	糖化血红蛋白 <sup>b</sup>	BCVA <sup>b</sup>	CRT <sup>b</sup>	眼压 <sup>b</sup>
		男	女	( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	( $\bar{x} \pm s$ , 年)	( $\bar{x} \pm s$ , %)	( $\bar{x} \pm s$ , LogMAR)	( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{m}$ )	( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)
Ozurdex 组	18/18	7	11	69.11 $\pm$ 8.25	6.78 $\pm$ 2.86	6.35 $\pm$ 0.52	0.59 $\pm$ 0.22	498.61 $\pm$ 77.14	15.61 $\pm$ 2.97
康柏西普组	18/18	9	9	66.22 $\pm$ 9.48	6.83 $\pm$ 3.68	6.43 $\pm$ 0.59	0.60 $\pm$ 0.23	502.94 $\pm$ 69.65	15.44 $\pm$ 2.48
$\chi^2/t$ 值		0.450		0.975	-0.501	-0.418	-0.074	-0.177	0.183
P 值		0.502		0.336	0.960	0.679	0.941	0.861	0.856

注:(a:卡方检验;b:独立样本  $t$  检验) BCVA:最佳矫正视力;CRT:中央视网膜厚度 1 mmHg=0.133 kPa

Note:(a:  $\chi^2$  test; b: Independent sample  $t$  test) BCVA: best corrected visual acuity; CRT: central retinal thickness 1 mmHg=0.133 kPa

表 2 2 个组患眼治疗前后各时间点 BCVA 比较( $\bar{x} \pm s$ , LogMAR)

Table 2 Comparison of BCVA at different time points between two groups ( $\bar{x} \pm s$ , LogMAR)

组别	眼数	不同时间点 BCVA				
		注射前	注射后 1 个月	注射后 3 个月	注射后 4 个月	注射后 6 个月
Ozurdex 组	18	0.59 $\pm$ 0.22	0.53 $\pm$ 0.20 <sup>a</sup>	0.41 $\pm$ 0.16 <sup>a</sup>	0.38 $\pm$ 0.19 <sup>a</sup>	0.56 $\pm$ 0.19
康柏西普组	18	0.60 $\pm$ 0.23	0.51 $\pm$ 0.17 <sup>a</sup>	0.29 $\pm$ 0.13 <sup>a</sup>	0.56 $\pm$ 0.18	0.60 $\pm$ 0.18

注: $F_{\text{分组}} = 0.13, P = 0.72; F_{\text{时间}} = 54.53, P < 0.001; F_{\text{交互作用}} = 16.04, P < 0.001$ . 与各组注射前比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$  (重复测量两因素方差分析, LSD- $t$  检验) BCVA:最佳矫正视力

Note:  $F_{\text{group}} = 0.13, P = 0.72; F_{\text{time}} = 54.53, P < 0.001; F_{\text{interaction}} = 16.04, P < 0.001$ . Compared with respective preoperative, <sup>a</sup> $P < 0.01$  (Two-way repeated measures ANOVA, LSD- $t$  test) BCVA: best corrected visual acuity

## 2.2 2 个组患眼治疗前后 CRT 比较

2 个组间注射前后不同时间点 CRT 总体比较, 差异无统计学意义 ( $F_{\text{组别}} = 1.151, P = 0.291$ ), 注射前后不同时间点间 CRT 总体比较, 差异有统计学意义 ( $F_{\text{时间}} = 166.106, P < 0.001$ )。Ozurdex 组患眼注射后各时间点 CRT 较注射前均明显下降, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。康柏西普组患眼首次注射后 1、3 和 4 个月 CRT 较治疗前均明显下降, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ) (表 3)。

## 2.3 2 个组患眼治疗前后眼压比较

2 个组间注射前后不同时间点眼压总体比较, 差异无统计学意义 ( $F_{\text{组别}} = 3.012, P = 0.092$ ), 注射前后不同时间点间眼压总体比较, 差异有统计学意义 ( $F_{\text{时间}} = 4.221, P = 0.003$ ), 其中 Ozurdex 组患者注射后 1 个月眼压高于注射前, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。经对眼压高于 21 mmHg 的患眼给予降眼压药物治疗后, Ozurdex 组注射后 3、4、6 个月眼压与注射前比较差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ); 康柏西普组注射后各时间点眼压与注射前基线值比较, 差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ) (表 4)。

## 2.4 2 个组术眼治疗前后并发症比较

注射后 1 个月, Ozurdex 组 6 眼出现高眼压, 发生率为 33.3%, 康柏西普组 1 眼出现高眼压, 发生率为

5.56%, 2 个组高眼压发生率比较差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.433, P = 0.035$ )。Ozurdex 组高眼压患眼中, 最高眼压值为 35 mmHg, 最低眼压值为 25 mmHg, 患者均无明显自觉症状, 均在注射后 1 个月随访时发现, 给予酒石酸溴莫尼定滴眼液 (美国艾尔建公司) 治疗, 所有患者在治疗 2 周内均恢复正常; 康柏西普组高眼压患眼 (眼压为 27 mmHg) 未行特殊处理, 1 周后恢复至正常水平。随访中未发现白内障加重、晶状体损伤、眼内炎、玻璃体积血、视网膜脱离等其他不良反应。

## 3 讨论

随着 DME 病因及发病机制研究的不断深入, 其治疗方法也不断进步。目前 DME 的治疗方法除了全身系统治疗外, 主要还有视网膜激光光凝术、玻璃体腔注射抗 VEGF 药物和糖皮质激素等<sup>[10-12]</sup>。由于视网膜激光光凝术会造成视觉敏感度降低、视野缺损等并发症, 以及糖皮质激素具有药效短, 需反复注射且注射后会引眼压升高、激素性白内障等并发症, 抗 VEGF 药物已成为现阶段治疗 DME 的一线用药方案。

抗 VEGF 药物对于 DME 治疗的有效性及其安全性已经大量研究, 如 RESTORE、RISE、RIDE、VIVID、VISTA 研究等证实。康柏西普眼用注射液是首个完全由我国自主研发的用于治疗 DME 的药物, 具有亲和力强、多靶点等优点; 可通过

与 VEGF 受体结合抑制内皮细胞增生和新生血管生成, 改善血管通透性, 从而达到治疗 DME 的目的<sup>[13-14]</sup>。本研究表明康柏西普短期内可明显提高 DME 患者的 BCVA 及降低 CRT, 且不会升高眼压, 但停止注射后 1~2 个月存在复发的现象。虽长期反复注射抗 VEGF 药物可有效控制及治疗 DME, 但会增加感染、眼内炎、玻璃体积血等并发症的发生风险, 且可诱发心脑血管等疾病。Wells 等<sup>[15]</sup>研究表明, 约 30% 的 DME 患者经过多次抗 VEGF 治疗仍无效。本研究中发现 1 例患者对康柏西普治疗无应答, 说明 VEGF 升高

表 3 2 个组治疗前后各时间点 CRT 比较 ( $\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$ )

Table 3 Comparison of CRT at different time points between two groups ( $\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$ )

组别	眼数	不同时间点 CRT				
		注射前	注射后 1 个月	注射后 3 个月	注射后 4 个月	注射后 6 个月
Ozurdex 组	18	498.61 ± 77.14	406.06 ± 66.43 <sup>a</sup>	317.67 ± 43.02 <sup>a</sup>	313.06 ± 55.21 <sup>a</sup>	462.17 ± 48.74 <sup>a</sup>
康柏西普组	18	502.94 ± 69.65	420.56 ± 60.61 <sup>a</sup>	258.39 ± 43.25 <sup>a</sup>	405.22 ± 62.81 <sup>a</sup>	491.89 ± 43.00

注:  $F_{\text{组别}} = 1.151, P = 0.291; F_{\text{时间}} = 166.106, P < 0.001; F_{\text{交互作用}} = 16.228, P < 0.001$ 。与各组注射前比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$  (重复测量两因素方差分析, LSD-*t* 检验) CRT: 中央视网膜厚度

Note:  $F_{\text{group}} = 1.151, P = 0.291; F_{\text{time}} = 166.106, P < 0.001; F_{\text{interaction}} = 16.228, P < 0.001$ . Compared with respective preoperative, <sup>a</sup> $P < 0.01$  (Two-way repeated measures ANOVA, LSD-*t* test) CRT: central retinal thickness

表 4 2 个组治疗前后各时间点眼压比较 ( $\bar{x} \pm s, \text{mmHg}$ )

Table 4 Comparison of intraocular pressure at different time points between two groups ( $\bar{x} \pm s, \text{mmHg}$ )

组别	眼数	不同时间点眼压				
		注射前	注射后 1 个月	注射后 3 个月	注射后 4 个月	注射后 6 个月
Ozurdex 组	18	15.61 ± 2.97	20.39 ± 7.38 <sup>a</sup>	16.06 ± 2.80	15.67 ± 2.43	15.56 ± 2.71
康柏西普组	18	15.44 ± 2.48	15.76 ± 4.06	15.33 ± 2.97	15.28 ± 2.54	15.39 ± 2.85

注:  $F_{\text{组别}} = 3.012, P = 0.092; F_{\text{时间}} = 4.221, P = 0.003; F_{\text{交互作用}} = 3.269, P = 0.014$ 。与各组注射前比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$  (重复测量两因素方差分析, LSD-*t* 检验) 1 mmHg = 0.133 kPa

Note:  $F_{\text{group}} = 3.012, P = 0.092; F_{\text{time}} = 4.221, P = 0.003; F_{\text{interaction}} = 3.269, P = 0.014$ . Compared with respective preoperative, <sup>a</sup> $P < 0.01$  (Two-way repeated measures ANOVA, LSD-*t* test) 1 mmHg = 0.133 kPa

不是 DME 及 DR 的唯一致病因素。

2017 年,欧洲视网膜专家协会发布的 DME 治疗指南中就已指出对于近期有新发的心脏病、脑血管疾病、有人工晶状体眼或不愿接受多次注射的患者, Ozurdex 可作为一线治疗药物<sup>[16]</sup>。研究表明地塞米松对糖皮质激素受体的亲和力更好,抗炎效能是曲安奈德的 5 倍<sup>[17]</sup>。Ozurdex 是一种可以缓释、生物可降解的颗粒状地塞米松植入物,内含的微颗粒聚合物最终可降解为二氧化碳和水,使其具有药物作用效果持久(3~6 个月)、药物释放具有可预期性及药物含量水平稳定等优点<sup>[17]</sup>。

在本研究中,与康柏西普相比, Ozurdex 对于 DME 的短期疗效未见明显差异,但可有效提高 DME 患者的视力,减小 CRT,进一步证实了 Ozurdex 治疗 DME 的有效性,且药效长达 4 个月,4 个月后出现复发现象,但同时也发现在注入 Ozurdex 后 1 个月,33.3% 患眼眼压明显升高,使用降眼压药物后眼压均得到有效控制。由于本研究随访时间较短,未发现白内障加重的情况。Malclès 等<sup>[20]</sup>进行的一项包括 89 例 DME 患者随访 3 年的双中心回顾性研究表明,行 Ozurdex 植入治疗后, BCVA 平均增长了 9.5 个字母,25.4% 的患者视力提高 15 个字母以上;平均黄斑中心凹厚度从 451  $\mu\text{m}$  下降至 280  $\mu\text{m}$ ,10% 患者出现一过性高眼压,与本研究结果一致。Maturi 等<sup>[21]</sup>在另一项为期 3 年的随机对照研究中发现, Ozurdex 对眼压升高程度并无累积效益,重复治疗后眼压升高的概率并不增加,且在 Ozurdex 注射后 6 个月眼压可降至基线水平。

Fraser-Bell 等(BEVRDE 研究)<sup>[22]</sup>和 Shah 等<sup>[23]</sup>通过对比贝伐单抗与 Ozurdex 治疗 DME 的疗效发现,二者在提高患者的视力方面疗效相似。同时 Shah 等<sup>[23]</sup>研究指出 Ozurdex 在减少黄斑中心凹厚度方面的效果优于贝伐单抗,且对于一些贝伐单抗治疗不理想的慢性 DME 患者,使用 Ozurdex 可以获得较好的疗效。同样有一项包括 15 个研究共计 3 859 例 DME 患者的 Meta 分析结果显示, Ozurdex 对于激光光凝或抗 VEGF 治疗无效的 DME 患者疗效显著<sup>[24]</sup>。Fraser-Bell 等<sup>[22]</sup>研究发现, Ozurdex 易导致有晶状体 DME 患者出现白内障。同样, Callanan 等<sup>[25]</sup>在为一项为期 12 个月的多中心随机研究中对雷珠单抗与 Ozurdex 治疗 DME 的疗效发现,二者均有改善 BCVA 及黄斑中心凹结构的作用, Ozurdex 平均注射 2.85 次与雷珠单抗平均注射 8.70 次的治疗效果相同,但 Ozurdex 注射后存在眼压升高及白内障发展加快等不良反应。本研究结果显示,康柏西普与 Ozurdex 对 DME 治疗均有效,在 6 个

月的随访中, Ozurdex 仅注射 1 次,而康柏西普则注射 3 次;但相对于康柏西普而言, Ozurdex 更易引起眼压升高等不良反应。

综上所述,对于 DME 的治疗, Ozurdex 与康柏西普有着同样的治疗效果, Ozurdex 具有药效持久、注射次数少等优点,但也存在眼压升高、白内障进展加快等弊端;同样,康柏西普具有眼压稳定、不良反应少等优点,但也存在注射频次多、心脑血管风险大等缺点,同时 2 种药物均存在一定的患者无应答性。因此,在临床 DME 的治疗过程中,我们应根据患者自身情况进行个性化治疗。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 高荣玉:参与选题、试验设计与实施、论文撰写;刘建东:参与试验设计与实施、论文修改;朱方兴:收集数据、资料分析和解释;杨娟娟、徐恩沛:收集数据;徐鑫彦:参与选题和试验设计、对文章的知识性内容作批评性审阅及定稿

## 参考文献

- [1] Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema[J]. *Curr Diab Rep*, 2012, 12(4): 346-354. DOI: 10.1007/s11892-012-0283-6.
- [2] Ehrlich R, Harris A, Ciulla TA, et al. Diabetic macular oedema: physical, physiological and molecular factors contribute to this pathological process[J]. *Acta Ophthalmol*, 2010, 88(3): 279-291. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2008.01501.x.
- [3] Noma H, Mimura T, Yasuda K, et al. Role of inflammation in diabetic macular edema[J]. *Ophthalmologica*, 2014, 232(3): 127-135. DOI: 10.1159/000364955.
- [4] 刘宁妹,李世迎,孙成,等. 巩膜后注射曲安奈德治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效和安全性[J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35(7): 622-627. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.07.010.  
Liu NS, Li SY, Sun C, et al. Efficacy and safety of post-sclera injecting triamcinolone acetonide for diabetic macular edema[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2017, 35(7): 622-627. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.07.010.
- [5] 李德爽,张靓,秦波. 糖尿病性黄斑水肿的药物治疗及进展[J]. *国际眼科杂志*, 2019, 19(4): 592-595. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.4.14.  
Li DS, Zhang L, Qin B. Medication and progression of diabetic macular edema[J]. *Int Eye Sci*, 2019, 19(4): 592-595. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.4.14.
- [6] 孙清磊,闫焱,祝丽娜,等. 康柏西普对糖尿病性黄斑水肿的疗效评价[J]. *上海交通大学学报:医学版*, 2017, 37(5): 652-655. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2017.05.016.  
Sun QL, Yan Y, Zhu LN, et al. Clinical efficacy of intravitreal injection of conbercept in treatment of diabetic macular edema[J]. *J Shanghai Jiaotong Univ (Med Sci)*, 2017, 37(5): 652-655. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2017.05.016.
- [7] 王萍,陈松. 玻璃体腔注射康柏西普辅助玻璃体切割术治疗严重增生性糖尿病视网膜病变的临床效果[J]. *中华实验眼科杂志*, 2019, 37(10): 824-827. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.10.011.  
Wang P, Chen S. Efficacy of vitrectomy assisted by intravitreal conbercept injection for the treatment of severe proliferative diabetic retinopathy[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2019, 37(10): 824-827. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.10.011.
- [8] Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a

- comparative effectiveness randomized clinical trial [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(6) : 1351-1359. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.02.022.
- [9] 杨柳, 张婧. 糖尿病性黄斑水肿治疗方法的选择 [J]. *中华眼科杂志*, 2017, 53(10) : 724-728. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.10.002.
- Yang L, Zhang J. Choice of treatment for diabetic macular edema [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2017, 53(10) : 724-728. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.10.002.
- [10] Maturi RK, Glassman AR, Liu D, et al. Effect of adding dexamethasone to continued ranibizumab treatment in patients with persistent diabetic macular edema: a DRCR network phase 2 randomized clinical trial [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2018, 136(1) : 29-38. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2017.4914.
- [11] Pareja-Ríos A, Ruiz-de la Fuente-Rodríguez P, Bonaque-González S, et al. Intravitreal dexamethasone implants for diabetic macular edema [J]. *Int J Ophthalmol*, 2018, 11(1) : 77-82. DOI: 10.18240/ijo.2018.01.14.
- [12] Karst SG, Lammer J, Mitsch C, et al. Detailed analysis of retinal morphology in patients with diabetic macular edema (DME) randomized to ranibizumab or triamcinolone treatment [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018, 256(1) : 49-58. DOI: 10.1007/s00417-017-3828-1.
- [13] Hirano T, Kitahara J, Toriyama Y, et al. Quantifying vascular density and morphology using different swept-source optical coherence tomography angiographic scan patterns in diabetic retinopathy [J]. *Br J Ophthalmol*, 2019, 103(2) : 216-221. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2018-311942.
- [14] Cui J, Sun D, Lu H, et al. Comparison of effectiveness and safety between conbercept and ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. A retrospective case-controlled non-inferiority multiple center study [J]. *Eye (Lond)*, 2018, 32(2) : 391-399. DOI: 10.1038/eye.2017.187.
- [15] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema [J]. *N Engl J Med*. 2015, 372(13) : 1193-1203. DOI: 10.1056/NEJMoa1414264.
- [16] Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) [J]. *Ophthalmologica*, 2017, 237(4) : 185-222. DOI: 10.1159/000458539.
- [17] Majstruk L, Qu-Knafo L, Sarda V, et al. Dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) in patients with diabetic macular edema: real life safety and efficacy [J]. *J Fr Ophthalmol*, 2020, 43(3) : 197-204. DOI: 10.1016/j.jfo.2019.08.010.
- [18] Yang Y, Bailey C, Loewenstein A, et al. Intravitreal corticosteroids in diabetic macular edema: pharmacokinetic considerations [J]. *Retina*, 2015, 35(12) : 2440-2449. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000726.
- [19] Edelman JL. Differentiating intraocular glucocorticoids [J]. *Ophthalmologica*, 2010, 224 Suppl 1 : 25-30. DOI: 10.1159/000315158.
- [20] Malclès A, Dot C, Voirin N, et al. Real-life study in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant: the reldex study [J]. *Retina*, 2017, 37(4) : 753-760. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001234.
- [21] Maturi RK, Pollack A, Uy HS, et al. Intraocular pressure in patients with diabetic macular edema treated with dexamethasone intravitreal implant in the 3-year mead study [J]. *Retina*, 2016, 36(6) : 1143-1152. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001004.
- [22] Fraser-Bell S, Lim LL, Campain A, et al. Bevacizumab or dexamethasone implants for DME: 2-year results (The BEVORDEX Study) [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(6) : 1399-1401. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.12.012.
- [23] Shah SU, Harless A, Bleau L, et al. Prospective randomized subject-masked study of intravitreal bevacizumab monotherapy versus dexamethasone implant monotherapy in the treatment of persistent diabetic macular edema [J]. *Retina*, 2016, 36(10) : 1986-1996. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001038.
- [24] Khan Z, Kuriakose RK, Khan M, et al. Efficacy of the intravitreal sustained-release dexamethasone implant for diabetic macular edema refractory to anti-vascular endothelial growth factor therapy: meta-analysis and clinical implications [J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2017, 48(2) : 160-166. DOI: 10.3928/23258160-20170130-10.
- [25] Callanan DG, Loewenstein A, Patel SS, et al. A multicenter, 12-month randomized study comparing dexamethasone intravitreal implant with ranibizumab in patients with diabetic macular edema [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 255(3) : 463-473. DOI: 10.1007/s00417-016-3472-1.

(收稿日期:2021-11-28 修回日期:2022-06-15)

(本文编辑:张宇 骆世平)

读者·作者·编者

## 本刊对医学研究中知情同意和医学伦理学描述的要求

根据国际医学期刊编辑委员会提供的“生物医学期刊投稿统一要求”的表述,本刊对作者撰写稿件时关于“知情同意”和“医学伦理学”的描述提出如下要求:

(1) 知情同意 在未事先获得知情同意的情况下,患者有隐私不被侵犯的权力。患者的身份信息,包括姓名、来源、住院号等均不应该以文字、图片或家系信息的方式在出版物上公开,除非这些信息对于本研究是必需的,如需在出版物上显示,应征得患者(或者父母、监护人)签署的书面同意书。

发表的文章中应该省略不必要的患者个人信息,但难以做到完全匿名时(如在照片中掩盖患者的眼部,不足以保护患者的隐私权),应提供知情同意的信息。如果用改变患者的身份特征(如遗传家系等)以保护患者隐私权的方法,作者应该确保这些改变不影响研究的科学性,并且编辑应在文中对此予以说明。

(2) 医学伦理学 以人体为实验对象的研究,作者应该提及试验步骤是否符合相应的负责机构、国家委员会或 1975 年赫尔辛基宣言(2005 年修订)的医学伦理学标准。如果研究过程对是否符合赫尔辛基宣言有疑问或存在一定的问题,作者应当做出客观说明并解释研究的合理性,提交已通过审查机构的批准情况。以动物为实验对象的研究,作者应当说明是否遵循当地的相关机构、学会(国内或国外)及国家实验动物保护和利用指南。

(本刊编辑部)