

玻璃体内注射地塞米松植入剂 Ozurdex[®]对不同 OCT 分型难治性糖尿病黄斑水肿患者的治疗效果

王一博 孟旭霞 刘鹏辉 杨静

(青岛大学附属医院眼科, 山东 青岛 266003)

[摘要] 目的 观察玻璃体内注射 Ozurdex[®] 对不同光相干断层扫描 (OCT) 分型的难治性糖尿病黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 患者的治疗效果。方法 选择 2018 年 6 月—2020 年 6 月于本院眼科行眼底检查并确诊为难治性 DME 患者 38 例 (41 眼), 根据不同 OCT 特征分为弥漫性黄斑水肿型 (DRT) 组、囊样黄斑水肿型 (CME) 组和浆液性视网膜脱离型 (SRD) 组, 对所有患眼按需行玻璃体腔内注射 Ozurdex[®] 治疗, 并在治疗前及治疗后第 1、3、6 个月行最佳矫正视力 (BCVA) 检查和 OCT 检测。对比三组患者治疗前后患眼 BCVA、黄斑中央厚度 (CFT) 及外界膜 (ELM) 完整性、椭圆体带完整性及高反射灶 (HRDs) 数量。结果 治疗后第 1、3、6 个月, 三组患者 BCVA 较治疗前均显著提高 ($F_{\text{组内}} = 15.334 \sim 42.187, P < 0.05$); DRT、CME 组治疗后第 3 个月 CFT 较治疗后第 1 个月显著降低 ($F_{\text{组内}} = 4.009, 7.946, P < 0.05$), 三组患者治疗后第 3 个月 CFT 均显著低于治疗后第 6 个月 ($F_{\text{组内}} = 5.591 \sim 12.498, P < 0.05$)。治疗后第 1、3、6 个月, 三组患者间 Δ BCVA、 Δ CFT 相比均有显著差异 ($F_{\text{组间}} = 7.020 \sim 20.553, P < 0.05$), 其中 SRD 组改善最明显, 其次为 CME 组, DRT 组改善最小。三组患眼各时间点 HRDs 数量分段患眼构成比相比无明显差异 ($P > 0.05$); 每组患眼治疗后第 1、3、6 个月 HRDs 数量分段患眼构成比与治疗前相比均有显著差异 ($H = 23.645 \sim 39.117, P < 0.001$)。所有患眼治疗后第 6 个月 ELM 及椭圆体带完整的患眼数量较治疗前增加 ($\chi^2 = 15.814, 8.264, P < 0.05$)。结论 Ozurdex[®] 可持续缓解不同 OCT 分型难治性 DME 患者黄斑水肿, 明显改善其视功能, 减少炎症物质产生, 其中对 SRD 患者的改善尤为明显。

[关键词] 地塞米松; 玻璃体内注射; 黄斑水肿; 糖尿病视网膜病变; 体层摄影术, 光学相干; 治疗结果

[中图分类号] R774.5

[文献标志码] A

Efficacy of intravitreal injection of the dexamethasone intravitreal implant Ozurdex[®] in treatment of patients with refractory diabetic macular edema of different optical coherence tomography patterns

WANG Yibo, MENG Xuxia, LIU Penghui, YANG Jing (Department of Ophthalmology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the efficacy of intravitreal injection of Ozurdex[®] in the treatment of refractory diabetic macular edema (DME) with different optical coherence tomography (OCT) patterns. **Methods** A total of 38 patients (41 eyes) who underwent fundus examination and were diagnosed with refractory DME in Department of Ophthalmology in our hospital from June 2018 to June 2020 were enrolled in this study, and according to the OCT pattern, they were divided into diffuse retinal thickening (DRT) group, cystoid macular edema (CME) group, and serous retinal detachment (SRD) group. Intravitreal injection of Ozurdex[®] was performed for all diseased eyes as needed, and best corrected visual acuity (BCVA) and OCT measurements were performed before treatment and at 1, 3, and 6 months after treatment. The three groups were compared in terms of BCVA, central foveal thickness (CFT), the integrity of external limiting membrane, ellipsoid zone integrity, and the number of hyperreflective dots (HRDs) before and after treatment. **Results** All three groups had a significant improvement in BCVA at 1, 3, and 6 months after treatment ($F_{\text{intra-group}} = 15.334 \sim 42.187, P < 0.05$), and the DRT and CME groups had a significant reduction in CFT from 1 month to 3 months after treatment ($F_{\text{intra-group}} = 4.009, 7.946, P < 0.05$), while for all three groups, CFT at 3 months after treatment was significantly lower than that at 6 months after treatment ($F_{\text{intra-group}} = 5.591 \sim 12.498, P < 0.05$). At 1, 3, and 6 months after treatment, there were significant differences in Δ BCVA and Δ CFT between the three groups ($F_{\text{inter-group}} = 7.020 \sim 20.553, P < 0.05$), and the SRD group showed the greatest improvement, followed by the CME group and the DRT group. There was no significant difference in the proportion of diseased eyes with different numbers of HRDs between the three groups at each time point ($P > 0.05$), and at 1, 3, and 6 months after treatment, there was a significant change in the proportion of diseased eyes with different numbers of HRDs ($H = 23.645 \sim 39.117, P < 0.001$). At 6 months after treatment, there was a significant increase in the number of diseased eyes with complete ELM and ellipsoid zone between all diseased eyes ($\chi^2 = 15.814, 8.264, P < 0.05$). **Conclusion** Ozurdex[®] can persistently alleviate macular edema in patients with refractory DME of different OCT patterns, significantly

improve their visual function, and reduce inflammatory substances, with the most significant improvement in SRD patients.

[KEY WORDS] Dexamethasone; Intravitreal injections; Ma-

[收稿日期] 2023-11-05; **[修订日期]** 2024-01-12

[基金项目] 山东省自然科学基金项目 (ZR2010HM062)

[通讯作者] 孟旭霞, Email: mengxuxia@163.com

cular edema; Diabetic retinopathy; Tomography, optical coherence; Treatment outcome

糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 是一种由糖尿病所引起的眼部慢性并发症, DME 的主要表现是视物模糊, 严重时甚至可能导致失明, 它可以存在于糖尿病性视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 的任意阶段^[1]。近年研究显示除抗血管内皮生长因子 (VEGF) 外, 炎症因子也是引起 DME 的重要因素^[2-3]。目前治疗 DME 的不同糖皮质激素类药物中, 地塞米松具有疗效持续时间长、术后并发症少等特点^[4]。研究显示, 玻璃体内注射地塞米松植入剂 Ozurdex[®] 不仅可以改善 DME 初期患者的最佳矫正视力 (BCVA) 和黄斑中央厚度 (CFT), 且相比于抗 VEGF 药物更具疗效持久性, 在治疗期间可以明显减少药物的注射次数, 对于多次接受抗 VEGF 注射仍效果欠佳的患者疗效更为明显^[5-7]。光学相干断层扫描成像 (OCT) 显影中的高反射灶 (HRDs) 由一种特殊粒子标志物组成, 此类物质在 DR 发展过程中产生, 并且在视网膜各层中均可发现^[8]。HRDs 数量多少可反映视网膜炎症的严重程度。本研究比较了不同 OCT 分型的难治性 DME 患者玻璃体内注射 Ozurdex[®] 前后的患眼 BCVA、CFT、HRDs 数量、视网膜微结构修复差异, 以求为临床不同 OCT 分型的难治性 DME 患者玻璃体腔注药治疗提供新思路。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选择 2018 年 6 月—2020 年 6 月于本院眼科确诊为难治性 DME^[9] 并且行玻璃体 Ozurdex[®] 注射治疗的患者 38 例 (41 眼), 其中男 23 例 (25 眼), 女 15 例 (16 眼), 年龄为 42~73 岁。患者纳入标准: ①年龄 ≥ 18 岁; ②难治性 DME 患者, 患眼 BCVA > 0.5 或 CFT $> 275 \mu\text{m}$; ③ 2 型糖尿病患者, 近 3 个月血糖控制可 (糖化血红蛋白水平为 6.5%~7.5%)。排除标准: ①合并有其他疾病引起的黄斑水肿者; ②合并其他可能致屈光介质混浊的疾病或 OCT 图像不清者; ③使用 Ozurdex[®] 前 6 个月内局部或全身使用糖皮质激素类药物者; ④曾接受玻璃体切除手术者; ⑤使用 Ozurdex[®] 后出现不可逆的高眼压状态或引起严重眼内感染者。

根据 OCT 形态^[10] 将患者分为弥漫性黄斑水肿型 (DRT) 组 (17 眼)、囊样黄斑水肿型 (CME) 组 (14 眼) 和浆液性视网膜脱离型 (SRD) 组 (10 眼), 三组

患者治疗前基线资料比较无显著差异 (表 1)。

表 1 两组患者治疗前基线资料比较

指标	DRT 组 (n=17)	CME 组 (n=14)	SRD 组 (n=10)	F/ χ^2	P
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	53.88 \pm 7.22	57.12 \pm 8.01	56.40 \pm 7.56	1.224	0.33
男性 [例 (X/%)]	8 (47.1)	8 (57.1)	5 (50.0)	2.031	0.21
糖尿病病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	15.88 \pm 3.69	14.30 \pm 5.03	15.61 \pm 4.82	1.869	0.26
DME 病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	3.47 \pm 1.25	4.01 \pm 0.98	3.86 \pm 1.13	0.819	0.41
入院时糖化 血红蛋白 水平 (X/%)	6.83 \pm 0.64	6.79 \pm 0.61	6.82 \pm 0.68	0.655	0.54
入院时眼压 (p/mmHg, $\bar{x} \pm s$)	15.52 \pm 3.61	16.08 \pm 3.17	15.72 \pm 3.45	0.956	0.36

1.2 治疗方法

患者注射 Ozurdex[®] 前 3 d 以可乐必妥滴眼液滴眼 (4 次/d), 注射时取平卧位, 盐酸丙美卡因点眼表面麻醉, 聚维碘酮冲洗结膜囊行术前消毒, 于术眼颞下方距离角巩缘后 3.5~4.0 mm 处垂直进针, 将 0.7 mg 的 Ozurdex[®] 注入玻璃体腔, 泰利必妥眼膏涂抹后包扎眼部返回病房。

1.3 观察指标

所有患眼治疗前及治疗后第 1、3、6 个月时均行 BCVA 检查 (采用国际标准视力表, 统计时换算为 LogMAR 视力) 和 OCT 检查^[11], 根据 OCT 图像中 HRDs 数量及位置, 将其分为 HRDs 数量较少 (1~10 个)、中等 (11~20 个) 和较多 (≥ 21 个) 三类^[12]; 于治疗前及治疗后第 6 个月时观察患眼中心直径 500 μm 内外界膜 (ELM) 及椭圆体带反射光带完整性, 根据反射光带完整性将其分成完整 (+) 及残缺 (-) 两类。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析, 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组多时间点的比较采用重复测量设计的方差分析; 计数资料以例 (率) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验、Fisher 精确检验或 Kruskal-Wallis H 检验。所有的假设检验均为双侧, 检验水准为 $\alpha = 0.05$, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患眼治疗前后 BCVA 比较

重复测量设计的方差分析结果显示, 时间对患

眼 BCVA 有明显影响 ($F_{\text{时间}} = 36.371, P < 0.001$), 组别、时间与组别交互作用对患眼 BCVA 无明显影响 ($P > 0.05$); 单独效应结果显示, 三组患眼治疗后第 1、3、6 个月时, BCVA 较治疗前均显著性提高 ($F_{\text{组内}} = 15.334 \sim 42.187, P < 0.05$)。重复测量设计的方差分析结果显示, 时间、组别、时间与组别交互作用对均患眼 Δ BCVA 有明显影响 ($F_{\text{时间}} = 32.008, F_{\text{组别}} = 21.975, F_{\text{时间} \times \text{组别}} = 16.017, P < 0.001$); 单独效应结果显示, 治疗后第 1、3、6 个月时, 三组患眼的 Δ BCVA 相比较均有显著性差异 ($F_{\text{组间}} = 7.020 \sim 18.578, P < 0.05$), 其中 SRD 组改善最明显, 其次为 CME 组, DRT 组改善最小。见表 2。

2.2 三组患眼治疗前后 CFT 比较

重复测量设计的方差分析结果显示, 时间对患眼 CFT 有明显影响 ($F_{\text{时间}} = 24.153, P < 0.001$), 组别、时间与组别交互作用对患眼 CFT 无明显影响 ($P > 0.05$); 单独效应结果显示, DRT、CME 组患眼治疗后第 3 个月的 CFT 较治疗后第 1 个月均显著

降低 ($F_{\text{组内}} = 4.009, 7.946, P < 0.05$), 且三组患眼治疗后第 3 个月的 CFT 均显著低于治疗后第 6 个月 ($F_{\text{组内}} = 5.591 \sim 12.498, P < 0.05$)。重复测量设计的方差分析结果显示, 时间、组别、时间与组别交互作用对患眼 Δ CFT 均有明显影响 ($F_{\text{时间}} = 40.618, F_{\text{组别}} = 9.610, F_{\text{时间} \times \text{组别}} = 16.742, P < 0.001$); 单独效应结果显示, 治疗后第 1、3、6 个月时, 三组患眼 Δ CFT 相比均有显著差异 ($F_{\text{组间}} = 15.804 \sim 20.553, P < 0.001$), SRD 组患眼 Δ CFT 改善最明显, 其次是 CME 组, DRT 组改善最小。见表 3。

2.3 三组患眼治疗前后 HRDs 数量分段患眼构成比比较

H 检验结果显示, 治疗前及随访期间各时间点, 三组间的 HRDs 数量分段患眼构成比相比较无明显差异 ($P > 0.05$), 但每组患眼治疗后第 1、3、6 个月的 HRDs 数量分段患眼构成比与治疗前相比均具有显著差异 ($H = 23.645 \sim 39.117, P < 0.001$)。详见表 4。

表 2 三组患眼治疗前后 BCVA 变化情况比较 ($x \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后第 1 个月	治疗后第 3 个月	治疗后第 6 个月	Δ BCVA ₁	Δ BCVA ₃	Δ BCVA ₆
DRT 组	17	0.81 ± 0.21	0.52 ± 0.16	0.36 ± 0.17	0.53 ± 0.18	0.29 ± 0.07	0.45 ± 0.08	0.28 ± 0.09
CME 组	14	0.87 ± 0.21	0.50 ± 0.20	0.35 ± 0.19	0.53 ± 0.19	0.37 ± 0.07	0.52 ± 0.09	0.34 ± 0.08
SRD 组	10	0.92 ± 0.22	0.48 ± 0.18	0.34 ± 0.20	0.50 ± 0.21	0.43 ± 0.08	0.58 ± 0.09	0.42 ± 0.08

注: Δ BCVA_{1/3/6} = BCVA_{治疗前} - BCVA_{治疗后第1/3/6个月}

表 3 三组患眼治疗前后 CFT 情况比较 ($d/\mu\text{m}, x \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后第 1 个月	治疗后第 3 个月	治疗后第 6 个月	Δ CFT ₁	Δ CFT ₃	Δ CFT ₆
DRT 组	17	458.33 ± 49.70	328.82 ± 40.91	283.21 ± 57.19	316.13 ± 42.37	129.51 ± 20.81	175.12 ± 25.82	142.20 ± 23.96
CME 组	14	474.49 ± 58.34	314.70 ± 59.10	269.39 ± 46.48	329.77 ± 56.21	159.79 ± 23.77	205.10 ± 23.23	144.72 ± 26.55
SRD 组	10	546.91 ± 65.98	295.94 ± 69.45	272.55 ± 39.81	338.15 ± 58.28	250.97 ± 28.65	279.36 ± 25.70	218.76 ± 50.69

注: Δ CFT_{1/3/6} = CFT_{治疗前} - CFT_{治疗后第1/3/6个月}

表 4 三组患眼治疗前后 HRDs 数量分段患眼构成比比较 [眼 ($x\%$)]

组别	n	治疗前			治疗后第 1 个月			治疗后第 3 个月			治疗后第 6 个月		
		较少	中等	较多	较少	中等	较多	较少	中等	较多	较少	中等	较多
DRT 组	17	1 (5.9)	6 (35.3)	10 (58.8)	10 (58.8)	5 (29.4)	2 (11.8)	12 (70.6)	3 (17.6)	2 (11.8)	12 (70.6)	4 (23.5)	1 (5.9)
CME 组	14	2 (14.3)	4 (28.6)	8 (57.1)	10 (71.5)	3 (21.4)	1 (7.1)	11 (78.6)	2 (14.3)	1 (7.1)	10 (71.5)	3 (21.4)	1 (7.1)
SRD 组	10	1 (10.0)	3 (30.0)	6 (60.0)	6 (60.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	7 (70.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	6 (60.0)	3 (30.0)	1 (10.0)

2.4 所有患眼治疗前及治疗后第 6 个月 ELM 及椭圆体带完整性比较

所有患眼中, 治疗前 ELM(+)11 眼, ELM(-)30 眼, 椭圆体带(+)15 眼, 椭圆体带(-)26 眼; 治疗后第 6 个月 ELM(+)29 眼, ELM(-)12 眼, 椭圆体带(+)28 眼, 椭圆体带(-)13 眼。 χ^2 检验结果显示, 治疗后第 6 个月所有患眼 ELM 及椭圆体带完整的患眼数量较治疗前显著增加 ($\chi^2 = 15.814,$

$8.264, P < 0.05$)。

3 讨 论

DME 是引起糖尿病患者视物障碍的最主要原因。DME 的发病原因多种多样, 持续高血糖状态、眼内 VEGF 水平上升、多种炎症因子大量分泌等各种因素均可造成视网膜细胞损伤^[13], 进而引起血-视网膜屏障受损, 具体表现为黄斑区视网膜水肿。

抗 VEGF 药物是我国近年来治疗 DME 的一线方案用药^[14]。虽然抗 VEGF 药物可明显改善 DME、减轻黄斑水肿,但其疗效维持时间短,且需要多次反复注射。临床上仍有三分之一的患者对抗 VEGF 治疗不敏感或效果欠佳。对于此类难治性 DME 患者,眼内作用时间更长、注射次数更少的糖皮质激素类植入剂 Ozurdex[®] 成为治疗的最佳选择^[15-16]。本研究中,三组患眼经 Ozurdex[®] 治疗后 BCVA 以及 CFT 较治疗前均明显改善。

OCT 是诊断和评估 DME 的重要检查手段。本研究结果表明,治疗后第 1、3、6 个月 SRD 组患眼 BCVA 改善(Δ BCVA)最多,CFT 降低(Δ CFT)幅度最明显。一方面可能是由于 SRD 组患眼视网膜下液明显多于 DRT、CME 组,初始 BCVA、CFT 较差,故 Ozurdex[®] 治疗后改善最明显。另一方面,既往研究结果认为 DRT 是 DME 初始阶段^[17],此时 Müller 细胞因周围缺血缺氧的高血糖环境导致水肿,视网膜血管分泌大量高血管通透性分泌物(其中大多为 VEGF);DRT 进展使原本水肿的 Müller 细胞发生液化坏死,进而形成视网膜囊样空洞,进展为 CME^[18];而 SRD 型 DME 主要由炎症因子介导,其眼内代表活动性炎症反应的 IL-6 水平明显高于其他两型^[19-20];上述两型对抗 VEGF 治疗更加敏感,而本研究的对象为对抗 VEGF 治疗反应不敏感的难治性 DME,所以眼内植入 Ozurdex[®] 后 SRD 组指标变化更明显。另外,本研究中有患眼经治疗后第 6 个月时 BCVA、CFT 改善较治疗后第 1、3 个月下降,考虑为眼内 Ozurdex[®] 浓度随时间进展而降低,抗炎作用较注射初期减弱,从而出现了治疗后期 BCVA、CFT 数值的回退。

本研究中各组患眼经 Ozurdex[®] 治疗后,不同 HRDs 数量分段构成比改变,具有完整 ELM 或椭圆体带结构的眼数增加。有研究认为 HRDs 的出现是 DME 中脂质向细胞外渗出的表现,同时也代表了小胶质细胞炎症化的发展聚集^[21]。ELM 作为视网膜结构中的外部限制膜,由 Müller 细胞及感光细胞聚合而成,其间通过黏着物质链接,功能正常的 ELM 可以限制 HRDs 的移动和渗出^[22]。在 DME 进展下,随着视网膜炎症的加重,小胶质细胞转变为活化状态,发生形态变化、数量增加并聚集,后可以通过被破坏的 ELM,从而造成 HRDs 由视网膜内层到视网膜外层之间的移动^[23]。Ozurdex[®] 注射以后,通过强抗炎作用,降低眼内炎症物质水平,修复已破坏的视网膜结构,连接中断的 ELM、椭圆体带,

通过去活化小胶质细胞可大量减少 HRDs 数量。

本研究还发现,经 Ozurdex[®] 治疗后部分患眼虽然在形态学上表现为 HRDs 大量减少、椭圆体带趋于完整,但 BCVA 改善并不明显。视网膜外层的 HRDs 可破坏椭圆体带,Ozurdex[®] 注射后的强抗炎作用可使椭圆体带得以修复连接。椭圆体带结构的完好不断是保证视力的前提,然而部分患眼在形态学上虽表现为较术前 HRDs 大量减少、椭圆体带完整性提高,但 BCVA 改善程度无法与形态学改善对应。究其原因,推测虽然椭圆体带完整,OCT 图像却显示黄斑区椭圆体带呈弱反射,即使感光细胞在 Ozurdex[®] 强抗炎作用下得到修复,但在病程较长的难治性 DME 中黄斑区视网膜细胞已发生不可逆转的改变^[24]。除此之外,有研究认为较高数量的 HRDs 与标准抗 VEGF 治疗后视力改善欠佳显著相关,在此情况下,相较于 VEGF 导致 DME 进展,炎症作用更能诠释这一现象^[25]。因此,当 DME 患者的 OCT 图像观察到较多 HRDs 时,或可考虑炎症机制占主导地位,从而提早注射 Ozurdex[®],减少病人病程持续时间,结束视网膜细胞炎症活跃状态。

综上所述,玻璃体腔内注射 Ozurdex[®] 可明显改善不同 OCT 分型难治性 DME 患者的视力水平,减轻其黄斑区视网膜水肿程度,减少炎症物质产生,其中对 SRD 患者的改善尤为明显。另外,由于本研究为单中心研究,样本量较小,随访时间相对较短,故上述结论仍需多中心、大基数、长期随访的临床研究进一步验证。

伦理批准和知情同意:本研究涉及的所有试验均已通过青岛大学附属医院医学伦理委员会的审核批准(文件号 QYFYWZLL25699)。所有试验过程均遵照《赫尔辛基宣言》的条例进行。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

作者声明:王一博、孟旭霞参与了研究设计;王一博、孟旭霞、刘鹏辉、杨静参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] 中华医学会糖尿病学分会视网膜病变学组. 糖尿病相关眼病防治多学科中国专家共识(2021 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021,13(11):1026-1042.
- [2] WONG T Y, SUN J, KAWASAKI R, et al. Guidelines on diabetic eye care: The international council of ophthalmology recommendations for screening, follow-up, referral, and treatment based on resource settings[J]. Ophthalmology, 2018, 125(10):1608-1622.
- [3] DUGEL P U, CAMPBELL J H, KISS S, et al. Association

between early anatomic response to anti-vascular endothelial growth factor therapy and long-term outcome in diabetic macular edema; An independent analysis of protocol i study data [J]. *Retina*, 2019,39(1):88-97.

[4] HE Y, REN X J, HU B J, et al. A meta-analysis of the effect of a dexamethasone intravitreal implant versus intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema[J]. *BMC Ophthalmol*, 2018,18(1):121.

[5] GUIGOU S, POMMIER S, MEYER F, et al. Efficacy and safety of intravitreal dexamethasone implant in patients with diabetic macular edema[J]. *Ophthalmologica*, 2015,233(3-4):169-175.

[6] MATONTI F, POMMIER S, MEYER F, et al. Long-term efficacy and safety of intravitreal dexamethasone implant for the treatment of diabetic macular edema[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2016,26(5):454-459.

[7] IGLICKI M, BUSCH C, ZUR D, et al. Dexamethasone implant for diabetic macular edema in naive compared with refractory eyes: The international retina group real-life 24-month multicenter study. The irgel-dex study[J]. *Retina*, 2019,39(1):44-51.

[8] BENEDETTO U D, SACCONI R, PIERRO L, et al. Optical coherence tomographic hyperreflective foci in early stages of diabetic retinopathy[J]. *Retina*, 2015,35(3):449-453.

[9] GONZALEZ V H, CAMPBELL J, HOLEKAMP N M, et al. Early and long-term responses to anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema: Analysis of protocol I data[J]. *Am J Ophthalmol*, 2016,172:72-79.

[10] LAZIC R, LUKIC M, BORAS I, et al. Treatment of anti-vascular endothelial growth factor-resistant diabetic macular edema with dexamethasone intravitreal implant[J]. *Retina*, 2014,34(4):719-724.

[11] 沈朝兰, 黄孔乾, 崔凌, 等. 增殖性糖尿病视网膜病变患者视力预后不良的影响因素分析[J]. *国际眼科杂志*, 2020,20(4):703-706.

[12] FRAMME C, SCHWEIZER P, IMESCH M, et al. Behavior of SD-OCT-detected hyperreflective foci in the retina of anti-VEGF-treated patients with diabetic macular edema[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012,53(9):5814-5818.

[13] 胡可可, 惠延年, 杜红俊. 地塞米松玻璃体内植入剂治疗糖尿病性黄斑水肿的研究进展[J]. *国际眼科杂志*, 2022,22(12):1992-1996.

[14] 阿柏西普玻璃体内注射治疗糖尿病性黄斑水肿中国共识专家组. 阿柏西普玻璃体内注射治疗糖尿病性黄斑水肿中国专家共识(2021)[J]. *中华实验眼科杂志*, 2021,39(5):369-375.

[15] GÜLER E, TOTAN Y, GÜRAGAÇ F B. Intravitreal bevacizumab and dexamethasone implant for treatment of chronic diabetic macular edema[J]. *Cutan Ocul Toxicol*, 2017,36(2):180-184.

[16] 邵毅, 周召, 葛倩敏. 糖尿病视网膜病变及黄斑水肿诊疗规范: 英国皇家眼科医师学会指南解读[J]. *眼科新进展*, 2021,41(7):601-607.

[17] SHEU S J, LEE Y Y, HORNG Y H, et al. Characteristics of diabetic macular edema on optical coherence tomography may change over time or after treatment[J]. *Clin Ophthalmol*, 2018,12:1887-1893.

[18] DARUICH A, MATET A, MOULIN A, et al. Mechanisms of macular edema: Beyond the surface[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2018,63:20-68.

[19] BANDYOPADHYAY S, BANDYOPADHYAY S K, SAHA, et al. Study of aqueous cytokines in patients with different patterns of diabetic macular edema based on optical coherence tomography[J]. *Int Ophthalmol*, 2018,38(1):241-249.

[20] SONODA S, SAKAMOTO T, YAMASHITA T, et al. Retinal morphologic changes and concentrations of cytokines in eyes with diabetic macular edema[J]. *Retina*, 2014,34(4):741-748.

[21] NIU S J, YU C C, CHEN Q, et al. Multimodality analysis of Hyper-reflective Foci and Hard Exudates in Patients with Diabetic Retinopathy[J]. *Sci Rep*, 2017,7(1):1568.

[22] SCHOLL S, KIRCHHOF J, AUGUSTIN A J. Pathophysiology of macular edema[J]. *Ophthalmologica*, 2010,224(Suppl 1):8-15.

[23] AGARWAL A. Commentary: Hyperreflective dots—An imaging biomarker of inflammation? [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2019,67(11):1855-1856.

[24] 邓爱萍, 田润, 熊成, 等. 地塞米松玻璃体内植入剂早期联合康柏西普在抗血管内皮生长因子治疗反应不佳糖尿病性黄斑水肿中的应用[J]. *眼科新进展*, 2023,43(9):722-726.

[25] CERAVOLO I, OLIVERIO G W, ALIBRANDI A, et al. The application of structural retinal biomarkers to evaluate the effect of intravitreal ranibizumab and dexamethasone intravitreal implant on treatment of diabetic macular edema[J]. *Diagnostics*, 2020,10(6):413. (本文编辑 范睿心 厉建强)

(上接第 416 页)

[14] MCLAREN J, PRENTICE A, CHARNOCK-JONES D S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis [J]. *Hum Reprod*, 1996,11(1):220-223.

[15] FAUCONNIER A, CHAPRON C. Endometriosis and pelvic pain: Epidemiological evidence of the relationship and implications[J]. *Hum Reprod Update*, 2005,11(6):595-606.

[16] MOROTTI M, VINCENT K, BECKER C M. Mechanisms of

pain in endometriosis[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017,209:8-13.

[17] PONGRATZ G, STRAUB R H. Role of peripheral nerve fibres in acute and chronic inflammation in arthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2013,9(2):117-126.

[18] 刘莹, 齐英, 赵娟, 等. 子宫内异位症患者病灶切除术后自我管理行为与生存质量的相关性及影响因素分析[J]. *新乡医学院学报*, 2021,38(12):1147-1150.

(本文编辑 耿波)