

地塞米松玻璃体内植入剂在非感染性葡萄膜炎的应用

卢颖毅, 戴虹*

(北京医院 眼科 国家老年医学中心, 北京 100730)

【摘要】 非感染性葡萄膜炎是严重危害视力的常见眼病, 主要累及青壮年, 病情反复, 治疗棘手。局部及全身应用糖皮质激素是首选治疗方案。地塞米松玻璃体内植入剂是一种新型的生物可降解激素缓释剂, 可在6个月内持续平稳释放不含防腐剂的地塞米松, 最终完全降解为二氧化碳和水, 2017年被国家食品药品监督管理总局批准用于非感染性葡萄膜炎的治疗。其可应用于儿童及成人非感染性葡萄膜炎, 临床疗效好, 在减轻玻璃体浑浊、降低黄斑水肿、提高视力方面的作用明显; 同时, 其可减少全身糖皮质激素使用剂量, 降低发生全身不良反应的危险。如果病情反复发作, 可以重复治疗。并发症方面, 眼压升高和白内障是其主要并发症, 但多数可以控制, 手术干预率低。其长期安全性方面尚缺乏证据, 有待进行进一步研究。

【关键词】 非感染性葡萄膜炎; 生物可降解激素缓释剂; 地塞米松

【中图分类号】 R977.1; R774

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)06-0051-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.06.011

Application of dexamethasone intravitreal implant in non-infectious uveitis

LU Ying-yi, DAI Hong*

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

【Abstract】 Non-infectious uveitis is a common eye disease that seriously jeopardizes vision. It mainly affects young and middle-aged people. The condition is repeated and the treatment is tricky. Local and systemic application of glucocorticoids is the primary choice of treatment. Dexamethasone intravitreal implant is a new biodegradable hormone sustained release agent, which can continuously releases dexamethasone without preservatives within 6 months in 2017. It can be completely degraded to carbon dioxide and water, and approved by China Food and Drug Administration for the treatment of non-infectious uveitis. It can be used in children and adults, and has good clinical curative effect. It has obvious effects in reducing vitreous opacity, reducing macular edema, and improving vision. In addition, it can reduce the dose of systemic glucocorticoids and reduce the risk of systemic adverse reactions. If the disease recurs, the treatment can be repeated. In terms of complications, elevated intraocular pressure and cataract are the major complications. But most of them can be controlled and the rate of surgical intervention is low. There is still no evidence for its long-term safety, and further research is needed.

【Key words】 non-infectious uveitis; biodegradable hormone sustained release agent; dexamethasone

葡萄膜炎是葡萄膜、视网膜、视网膜血管、玻璃体及视神经的炎症总称。据统计, 目前我国葡萄膜炎患者有300万~400万, 其中35%的患者视力受到严重损害^[1]。葡萄膜炎分为感染性和非感染性葡萄膜炎, 按部位分为前部、中部、后部及全葡萄

膜炎。非感染性中部及后部葡萄膜炎是临床常见的一组致盲性眼病, 主要累及青壮年人, 治疗棘手, 易反复发作, 致盲的并发症包括白内障、青光眼、视网膜病变和黄斑水肿等。严重的非感染性葡萄膜炎治疗困难, 治疗时间长, 易反复发作, 需要长期

[收稿日期] 2019-05-24

[作者简介] 卢颖毅, 女, 硕士, 主治医师; 研究方向: 玻璃体视网膜疾病及黄斑病; Tel: (010)85133322; E-mail: lu.yy@263.net

[通信作者] *戴虹, 男, 大学本科, 主任医师; 研究方向: 玻璃体视网膜疾病及黄斑病; Tel: (010)85133322; E-mail: Dai-Hong@x263.net

治疗^[2]。

糖皮质激素是美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准, 用于非感染性葡萄膜炎治疗的药物。当糖皮质激素不良反应严重或疗效不佳时, 可联合免疫抑制剂进行治疗。2005年葡萄膜炎标准化命名工作组对葡萄膜炎治疗模式提出了建议^[3-4], 活动期的葡萄膜炎患者需要使用大剂量糖皮质激素 (局部或全身系统性用药) 快速控制眼部炎症, 如3个月内连续使用强的松或同类药物 $\leq 10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 仍不能控制炎症, 指南建议添加免疫调节疗法作为节制激素疗法, 从而减少长期系统性使用糖皮质激素所带来的严重不良反应^[5-8]。糖皮质激素的用药途径包括口服、局部应用、玻璃体腔内注射和植入。玻璃体腔注射和植入可以有效治疗黄斑水肿及玻璃体炎症, 减少全身激素用药, 降低全身不良反应的发生率。临床常用的玻璃体腔注射药物有短效地塞米松注射液, 中效曲安奈德粉针, 以及长效缓释地塞米松玻璃体植入剂 (傲迪适®)^[9]。本文就地塞米松玻璃体植入剂的药代动力学、药效学等特性进行综述。

1 地塞米松玻璃体内植入剂的作用机制与药代动力学特征

地塞米松玻璃体内植入剂是一种新型的生物可降解激素缓释剂, 可在6个月内持续平稳释放不含防腐剂的地塞米松, 最终完全降解为二氧化碳和水^[10]。其新型药物传递系统 (drug delivery system, DDS) 仅需以22G推注器经睫状体平坦部注入眼内, 在玻璃体内持续释放, 无需更换, 再次注射时只需重复上述操作, 并发症大大减少。地塞米松玻璃体内植入剂在猴眼内释放分为2个阶段, 在治疗后的第60天浓度达到高峰, 第4个月降低, 直至第6个月处于最低水平, 与糖皮质激素脉冲释放 (最初高药物浓度, 随后长时间低浓度) 的药代动力学相似^[11-12]。另外, 在玻璃体切除和非玻璃体切除的兔眼中, 地塞米松玻璃体内植入剂药代动力学特征无显著性差异^[13]。目前尚无其在人眼的药代动力学报道。目前, FDA批准的地塞米松玻璃体内植入剂适应证包括视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿、糖尿病性黄斑水肿及非感染性葡萄膜炎。

2 地塞米松玻璃体内植入剂在非感染性葡萄膜炎的应用

2.1 地塞米松玻璃体内植入剂治疗非感染性中部及后部葡萄膜炎

地塞米松玻璃体内植入剂于2010年9月被FDA批准作为非感染性后葡萄膜炎的治疗的二线用药。HURON研究是葡萄膜炎的Ⅲ期临床试验研究^[14], 观察了2种不同剂量地塞米松植入剂治疗中部及后部葡萄膜炎的疗效及不良反应, 以玻璃体浑浊评分为观察指标, 发现0.7 mg ($n=77$) 与0.35 mg ($n=76$) 地塞米松植入剂以及对照组 ($n=76$) 中, 在第8周, 玻璃体浑浊评分为0的比例分别占47%、36%和12% ($P<0.001$), 并且可持续到26周, 最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 获益超过15字母数。结论是单剂量地塞米松植入剂可以显著改善眼内炎症提高视力, 效果持续6个月。Cao等^[15]回顾分析了27例中后段葡萄膜炎引起的顽固性黄斑水肿患者, 地塞米松玻璃体植入剂 (傲迪适®) 植入治疗1个月时, 平均中央视网膜厚度 (central retinal thickness, CRT) 降至 $278.9 \mu\text{m}$, 较基线值明显降低 ($P<0.001$); 治疗3个月时 BCVA 提高至20/51, 较基线显著提高 ($P<0.001$), 认为地塞米松玻璃体植入剂 (傲迪适®) 植入治疗可显著改善葡萄膜炎引起的顽固性黄斑水肿。Tomkins-Netzer等^[16]报道了地塞米松玻璃体植入剂 (傲迪适®) 重复注射治疗非感染性葡萄膜炎长期疗效的回顾性、观察性病例系列研究, 27例38眼患者参与此研究, 首次注射后 BCVA 获得明显提高 ($P<0.001$), CRT 降至 $(263.00 \pm 44.22) \mu\text{m}$ ($P=0.003$), 玻璃体混浊评分为0的患者比例从58%增加至83% ($P=0.03$), 疗效平均持续至首次注射后6个月; 重复注射治疗后 BCVA 持续提高 ($P<0.001$), CRT 持续明显改善, 提示重复地塞米松玻璃体植入剂 (傲迪适®) 植入可改善视网膜厚度与眼内炎症反应, 促进眼部功能恢复。Alba-Linero等^[17]观察了地塞米松玻璃体植入剂 (傲迪适®) 治疗63名葡萄膜炎134只眼84个月的疗效和不良反应, 得出相似的结论。因此, 地塞米松玻璃体植入剂 (傲迪适®) 在非感染性葡萄膜炎的治疗中具有有良好的疗效, 对于顽固病例需要重复注射治疗。

2.2 地塞米松玻璃体内植入剂治疗玻璃体切除术后葡萄膜炎继发黄斑水肿

Adan 等^[18]研究表明,玻璃体切割术后继发于葡萄膜炎的黄斑水肿患者接受地塞米松玻璃体植入剂(傲迪适®)治疗后获得良好的视觉改善效果,且安全可耐受。

2.3 地塞米松玻璃体内植入剂在儿童非感染性中部及后部葡萄膜炎的应用

儿童葡萄膜炎是指在16岁以下的人群中发生的葡萄膜炎,发病率相对较低,占有葡萄膜炎患者5%~10%^[19]。大多数病例起病隐匿、病程迁延,通常表现为眼前段的炎症。由于儿童感觉及表达能力尚不完善,且儿童葡萄膜炎表现多样、病因复杂,常被延误诊断,常合并角膜带状变性等眼部并发症,25%~33%的患者有严重的视力损害^[20],给患儿及其家庭造成终生负担。儿童非感染性葡萄膜炎绝大多数为特发性,最常见的全身病因为幼年特发性关节炎。儿童葡萄膜炎治疗棘手,常用药物为糖皮质激素、抗代谢药、T细胞抑制剂。近年来生物制剂玻璃体腔植入糖皮质激素缓释装置可长时间控制眼内炎症,但在儿童中使用的安全性及有效性仍待进一步研究^[21-22]。FDA批准的第一个用于治疗非感染性后葡萄膜炎的糖皮质激素缓释物为醋酸氟氢松玻璃体植入剂,含0.59 mg 醋酸氟氢松,可缓慢释放达30个月。2012年Patel等^[23]回顾了6只眼中植入醋酸氟氢松玻璃体植入剂治疗难治性儿童后葡萄膜炎,结果眼部炎症全部控制,一半视力提高,但出现白内障及继发性青光眼风险较高。2012年Taylor等^[24]将地塞米松玻璃体植入剂(傲迪适®)用于治疗儿童后葡萄膜炎11例14只眼,发现63%视力提高,77%眼部炎症控制或改善,但在6个月内眼部炎症复发率为31%,平均复发期4个月。地塞米松玻璃体植入剂(傲迪适®)联合免疫系统调节剂治疗可改善患者视力,控制眼部炎症,减少糖皮质激素用量。Arcinue等^[25]对比了醋酸氟氢松玻璃体植入剂及地塞米松玻璃体植入剂(傲迪适®),认为二者治疗葡萄膜炎作用相当,但醋酸氟氢松玻璃体植入剂引起白内障、青光眼风险更高。Sella等^[26]观察了2个研究中心的14例中部及后部葡萄膜炎患者,年龄6.5~15岁,平均12岁,标准葡萄膜炎治疗不足后进行眼内注射地塞米松玻璃体植入剂(傲迪适®)植入剂治疗,观察至

少6个月,平均 (12.2 ± 4.9) 月。注射后1周到3个月视力提高86%,眼内炎症降低93%注射后1~3个月内所有的黄斑水肿都降低,5例患者因黄斑水肿在3~6个月进行了重复注射,1例注射1次后发生白内障,2例注射2次后发生白内障。2例眼压升高但局部应用滴眼液治疗后控制良好,结论显示地塞米松玻璃体植入剂(傲迪适®)重复治疗效果良好,但治疗持续时间有限,安全性需要进一步研究。Bratton等^[27]观察了14只眼,得出类似的结论,地塞米松玻璃体植入剂(傲迪适®)注射后4个月复发,并发症于成人类似。

3 地塞米松玻璃体内植入剂的主要不良反应和并发症

3.1 继发青光眼、并发白内障

地塞米松玻璃体内植入剂治疗各种视网膜疾病引起的不良反应类似,在一项真实世界多中心回顾性观察1441例患者(2736只眼)的6015次地塞米松玻璃体植入剂(傲迪适®)注射后的安全性的研究中,纳入对象包括视网膜中央静脉阻塞(1861次注射)、糖尿病黄斑水肿(3104次注射),术后黄斑水肿(305次注射)、葡萄膜炎(381次注射)。患者年龄 (65.7 ± 12.9) 岁,平均观察18个月。发现576只眼(32.5%)发生白内障需要手术治疗,259只眼(14.6%)尽管有白内障但不需要手术治疗,727只眼(26.5%)眼压升高 >25 mmHg,其中155只眼(5.67%)有青光眼病史,而572只眼(20.9%)发生眼压升高。所有眼压升高的患者,90%可以通过药物治疗控制眼压,0.5%需要行滤过性手术。出现眼内炎(0.07%)、视网膜脱离(0.03%)、玻璃体出血(0.03%)罕见。这项目前最大的真实世界的地塞米松玻璃体植入剂(傲迪适®)应用研究表明,白内障和眼压升高是其常见并发症,并且容易治疗。另外关于地塞米松玻璃体植入剂(傲迪适®)用于治疗非感染性葡萄膜炎后继发青光眼、并发白内障,在HURON研究中也做了相关报道^[14]。0.7 mg 地塞米松玻璃体植入剂(傲迪适®)组($n=77$),0.35 mg 地塞米松玻璃体植入剂(傲迪适®)组($n=76$),假注射组($n=76$)。注射后分别有7.1%、8.7%、4.2%眼压 ≥ 25 mmHg($P<0.05$)及15%(9/62)、12%(6/51)、7%(5/55)出现白内障($P<0.05$)。眼压升高一般不会立即发生,而且局部降眼压眼药水可以控制,不需

要手术治疗。0.7 mg 地塞米松玻璃体植入剂（傲迪适®）组只有1只眼（1/62，1.6%）发生白内障，白内障后需要手术治疗。

3.2 植入剂迁移入前房及分裂

地塞米松玻璃体植入剂（傲迪适®）迁移入前房可以刺激角膜内皮引起角膜水肿。Khurana等^[28]回顾了18例地塞米松玻璃体植入剂（傲迪适®）迁移入前房的患者，认为晶状体缺如和有玻璃体切除术病史是植入剂迁移入前房的危险因素，早期取出植入剂可能使发生角膜水肿的风险降至最低。亦有报道描述地塞米松玻璃体植入剂（傲迪适®）植入不久后分裂成块，Bhagat等^[29]通过动物实验表明分裂为1片和3片的植入物其体内和体外释放模式是一致的，且其每个时间点玻璃体内和房水的浓度也是相似的，提示植入物分裂成碎片后既不加速其溶解，在释放时间内也不增加药物浓度，不太可能对患者产生显著的临床影响。

3.3 玻璃体牵引、黄斑裂孔

Clemens等^[30]报道地塞米松玻璃体植入剂（傲迪适®）植入后可能发生玻璃体牵引，注射时由于短暂注射动力学存在可能导致黄斑裂孔。

3.4 眼内炎、视网膜脱离

Alba-Linero等^[17]在观察了134只眼82个月期间，没有发生眼内炎和视网膜脱离，提示是罕见并发症。

4 地塞米松玻璃体内植入剂与其他眼内激素注射药物疗效及安全性比较

4.1 氟轻松植入剂

氟轻松植入剂（0.59 mg，fluocinolone acetonide implants，FA植入剂）也是一种可用于治疗葡萄膜炎的眼内长效缓释激素植入剂，在不良反应方面，一项3个中心的随机对照研究中，地塞米松玻璃体植入剂（傲迪适®）组中6个月有4.4%、12个月有10.9%、36个月有32%需要手术降低眼压^[31]。而0.59 mg FA植入剂组中，34周10.9%、2年有87.8%进行了白内障手术治疗。以上数据表明，地塞米松玻璃体植入剂（傲迪适®）的青光眼、白内障不良反应似乎明显优于FA植入剂，但尚需对头的进一步研究以得出结论。

4.2 曲安奈德

玻璃体内注射曲安奈德价格便宜，治疗DME、

RVO相关性黄斑水肿、非感染性葡萄膜炎引起的黄斑水肿有一定的疗效，多数采用1~4 mg注射剂量，Jonas等^[32]认为曲安奈德在眼内存留期可达2~5个月，作用持续时间低于植入剂。玻璃体切除术后其清除更快^[33]。由于国内没有曲安奈德眼内注射获批的适应证，且缺乏眼科专用剂型，其赋形剂中含防腐剂，尽管通过去除曲安奈德上清液可以减少所含赋形剂，但用于眼内注射对视网膜毒性方面，尚仍无明确定论，除了激素引起的并发症，无菌性眼内炎发生率也并不罕见。因此，相比之下，获批的地塞米松玻璃体植入剂（傲迪适®）持续时间长不含防腐剂，对视网膜毒性小，安全性明确，明显优于玻璃体注射曲安奈德^[17,34]。

综上，地塞米松玻璃体内植入剂在治疗成人及儿童非感染性葡萄膜炎的疗效确切。尤其对于反复发作的难治性葡萄膜炎，在改善顽固性水肿、提高视力方面作用良好。其安全性好，临床应用越来越广泛，但有些不良反应及并发症不容忽视，长期安全性缺乏证据，尚有待进一步观察研究。

【参考文献】

- [1] Wakefield D, Chang J H. Epidemiology of uveitis[J]. Int Ophthalmol Clin, 2005, 45(2): 1-13.
- [2] Nguyen Q D, Callanan D, Dugel P, et al. Treating chronic noninfectious posterior segment uveitis: the impact of cumulative damage proceedings of an expert panel roundtable discussion[J]. Retina, 2006, 26(Suppl): S1-S16.
- [3] Durrani O M, Meads C A, Murray P I. Uveitis: a blinding disease[J]. Ophthalmologica, 2004, 218(4): 223-236.
- [4] Pavesio C E, Decory H H. Treatment of ocular inflammatory conditions with loteprednol etabonate[J]. Br J Ophthalmol, 2008, 92(4): 455-459.
- [5] Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects[J]. Ann Rheum Dis, 2009, 68(7): 1119-1124.
- [6] Jabs D A, Nussenblatt R B, Rosenbaum J T. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop[J]. Am J Ophthalmol, 2005, 140(3): 509-516.
- [7] Jabs D A, Rosenbaum J T, Foster C S, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel[J]. Am J Ophthalmol, 2000, 130(4): 492-513.
- [8] Wei L, MacDonald T M, Walker B R. Taking glucocorticoids by

- prescription is associated with subsequent cardiovascular disease [J]. *Ann Intern Med*, 2004, 141 (10) : 764-770.
- [9] Cabrera M, Yeh S, Albini T A. Sustained-release corticosteroid options[J]. *J Ophthalmol*, 2014, 2014 : 164692.
- [10] de Smet M D. Corticosteroid intravitreal implants[J]. *Dev Ophthalmol*, 2012, 51 : 122-133.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Schindler R H, Chandler D, Thresher R, et al. The clearance of intravitreal triamcinolone acetonide[J]. *Am J Ophthalmol*, 1982, 93 (4) : 415-417.
- [14] Lowder C, Belfort R Jr, Lightman S, et al. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis [J]. *Arch Ophthalmol*, 2011, 129 (5) : 545-553.
- [15] Cao J H, Mulvhill M, Zhang L, et al. Dexamethasone intravitreal implant in the treatment of persistent uveitic macular edema in the absence of active inflammation [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121 (10) : 1871-1876.
- [16] Tomkins-Netzer O, Taylor S R, Bar A, et al. Treatment with repeat dexamethasone implants results in long-term disease control in eyes with noninfectious uveitis[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121 (8) : 1649-1654.
- [17] Alba-Linero C, Sala-Puigdollers A, Romero B, et al. Long-term intravitreal dexamethasone implant outcomes in uveitis[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2019, 17 : 1-10.
- [18] Adan A, Pelegrin L, Rey A, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of uveitic persistent cystoid macular edema in vitrectomized patients[J]. *Retina*, 2013, 33 (7) : 1435-1440.
- [19] Edelsten C, Reddy M A, Stanford M R, et al. Visual loss associated with pediatric uveitis in english primary and referral centers [J]. *Am J Ophthalmol*, 2003, 135 (5) : 676-680.
- [20] Levy-Clarke G A, Nussenblatt R B, Smith J A. Management of chronic pediatric uveitis [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2005, 16 (5) : 281-288.
- [21] 王敏. 儿童非感染性葡萄膜炎的药物治疗[J]. *国际眼科纵览*, 2015, 39 (1) : 21-25.
- [22] Hirano T, Ohguro N, Hohki S, et al. A case of Behcet's disease treated with a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab[J]. *Mod Rheumatol*, 2012, 22 (2) : 298-302.
- [23] Patel C C, Mandava N, Oliver S C, et al. Treatment of intractable posterior uveitis in pediatric patients with the fluocinolone acetonide intravitreal implant (Retisert) [J]. *Retina*, 2012, 32 (3) : 537-542.
- [24] Taylor S R, Tomkins-Netzer O, Joshi L, et al. Dexamethasone implant in pediatric uveitis [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119 (11) : 2412-2414.
- [25] Arcinue C A, Ceron O M, Foster C S. A comparison between the fluocinolone acetonide (Retisert) and dexamethasone (Ozurdex) intravitreal implants in uveitis[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2013, 29 (5) : 501-507.
- [26] Sella R, Oray M, Friling R, et al. Dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex®) for pediatric uveitis[J]. *Ophthalmology*, 2015, 123 (10) : 1777-1782.
- [27] Bratton M L, He Y G, Weakley D R. Dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) for the treatment of pediatric uveitis[J]. *J AAPOS*, 2014, 18 (2) : 110-113.
- [28] Khurana R N, Appa S N, McCannel C A, et al. Dexamethasone implant anterior chamber migration: risk factors, complications, and management strategies [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121 (1) : 67-71.
- [29] Bhagat R, Zhang J, Farooq S, et al. Comparison of the release profile and pharmacokinetics of intact and fragmented dexamethasone intravitreal implants in rabbit eyes[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2014, 30 (10) : 854-858.
- [30] Clemens C R, Bertelmann T, Meyer C H. Vitreous traction after Ozurdex injection[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2013, 29 (1) : 3-4.
- [31] Goldstein D A, Godfrey D G, Hall A, et al. Intraocular pressure in patients with uveitis treated with fluocinolone acetonide implants [J]. *Arch Ophthalmol*, 2007, 125 (11) : 1478-1485.
- [32] Jonas J B, Kreissig I, Degenring R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide[J]. *Br J Ophthalmol*, 2003, 87 (1) : 24-27.
- [33] Schindler R H, Chandler D, Thresher R, et al. The clearance of intravitreal triamcinolone acetonide[J]. *Am J Ophthalmol*, 1982, 93 (4) : 415-417.
- [34] Ip M S, Scott I U, VanVeldhuisen P C, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5[J]. *Arch Ophthalmol*, 2009, 127 (9) : 1101-1114.

(本文编辑:杨昕)