

新生血管性青光眼的治疗进展

孔德铭¹, 崔巍²

作者单位:¹(010059)中国内蒙古自治区呼和浩特市,内蒙古医学院研究生学院眼科学;²(010017)中国内蒙古自治区呼和浩特市,内蒙古自治区人民医院眼科

作者简介:孔德铭,在读硕士研究生,研究方向:青光眼、白内障。
通讯作者:崔巍,学士,教授,内蒙古自治区人民医院教学处处长,研究方向:眼表及眼前节疾病。 cuiwei1957yanke@163. com
收稿日期:2011-08-15 修回日期:2011-10-18

Treatment progress of neovascular glaucoma

De-Ming Kong¹, Wei Cui²

¹Department of Ophthalmology, Graduate School, Inner Mongolia Medical College, Hohhot 010059, Inner Mongolia Autonomous Region, China; ²Department of Ophthalmology, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010017, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Correspondence to: Wei Cui. Department of Ophthalmology, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010017, Inner Mongolia Autonomous Region, China. cuiwei1957yanke@163. com
Received: 2011-08-15 Accepted: 2011-10-18

Abstract

• Neovascular glaucoma (NVG) is a kind of eye disease with strong destroy and high blindness rate. Extensive retinal ischemia is the main reason and there is lack of the effective treatment. Early diagnosis and effective treatment is the most important to control the intraocular pressure and maintain good vision. We will present the NVG treatment situation and future development trend in this paper.

• **KEYWORDS:** neovascular glaucoma; treatment

Kong DM, Cui W. Treatment progress of neovascular glaucoma. *Guji Yanke Zazhi* (Int J Ophthalmol) 2011; 11(12): 2131-2133

摘要

新生血管性青光眼(neovascular glaucoma, NVG)是一种破坏性强、失明率高的难治性眼病。广泛的视网膜缺血是其主要原因,治疗效果较差。早期诊断及采取有效的治疗措施是控制眼压和保持较好视力的关键。我们依据近年来国内外相关文献,对NVG治疗方面取得的进展加以综述。

关键词: 新生血管性青光眼; 治疗

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5123. 2011. 12. 023

孔德铭, 崔巍. 新生血管性青光眼的治疗进展. 国际眼科杂志 2011; 11(12): 2131-2133

0 引言

新生血管性青光眼(neovascular glaucoma, NVG)是指由于虹膜表面及前房有新生的血管及纤维血管膜,使虹膜周边跟小梁网和角膜后壁粘连,引起房水外流受阻,进而导致眼压升高所继发的青光眼。表现为难以控制的高眼压、剧烈眼痛及视力下降。由于常规的滤过手术成功率低、预后较差, NVG被认为是难治性青光眼的一种^[1]。对高危患者进行及时检查、及时发现新生血管,并采取有效的治疗措施控制眼压是保留较好的视力、提高 NVG 患者生活质量的关键^[2]。

1 NVG 的病因和发病机制

马宏杰等^[3]研究显示,导致 NVG 的病因约有 40 余种不同疾病,大都是广泛累及眼后节缺血或局部性眼前节缺血的疾病。缺血性疾病可以引起多种新生血管生长因子释放,而在这些因子中,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在 NVG 中的作用日益受到重视。Peer 等^[4]研究表明,视网膜是唯一有 VEGF mRNA 表达的组织。Sivak-Callcott 等^[5]指出,在与 NVG 发生有关的眼病中,房水和玻璃体内的 VEGF 明显增高。VEGF 在释放后作用于虹膜和房角,导致新生血管产生。Chen 等^[6]发现胰岛素样生长因子 I, II 和相应的蛋白含量在缺血和非缺血的眼内浓度不同。Chen 等^[7]研究显示伴有虹膜新生血管的视网膜中央静脉阻塞(central reinal vein occlusion, CRVO)患者眼内白介素-6(IL-6)含量较高,并且虹膜新生血管的生成与房水中 IL-6 的水平有时间和空间上的相关性。各种因素综合作用于人眼,最终导致顽固的眼压升高。

2 NVG 的诊断

由于 NVG 病因复杂且预后险恶,所以早期诊断视网膜缺血及新生血管化很有必要。Hamanaka 等^[8]通过对增生型糖尿病视网膜病变患者进行全眼底荧光血管造影和 360°房角荧光造影检查,以探讨视网膜缺血和房角新生血管的关系,结果发现,当周边部视网膜无灌注区大于 1/2 面积或阻塞发生在视盘或视盘周围的毛细血管时,发生房角新生血管的危险性明显增高。因此,对于可能引起视网膜缺血损害的血管性病损,尽早行眼底荧光素血管造影(FFA)检查,既可为视网膜缺血提供可靠的信息,还可预测 NVG 发生的可能性。Sanborn 等^[9]和 Ohnishi 等^[10]研究表明,行虹膜荧光造影或房角荧光血管造影检查可为 NVG 的诊断提供更可靠、更准确的信息。

3 NVG 的治疗

NVG 发病机制尚不十分清楚,治疗效果较差。Hamard 等^[11]通过对有关 NVG 治疗文献的系统评价和 Meta 分析后认为,为了保持良好的视力和满意的眼内压,对于 NVG 应采用综合的治疗方法:(1)治疗原发病,消除疾病的促进因素,减缓病程进展,可以为患者创造更多的治疗机会;(2)改善和消除视网膜的缺血状态,从而抑制

疾病的发展;(3)针对 NVG 高眼压的治疗,包括药物及手术治疗。临床医生多采用包含治疗视网膜缺血和控制眼压或为预防并发症而采用辅助疗法的综合治疗方案。

3.1 视网膜缺血的治疗 针对引起视网膜缺血的疾病进行早期治疗,对预防视网膜新生血管化及 NVG 非常重要。Luttke 等^[12]发现在 NVG 早期,通过做全视网膜光凝破坏大量的耗氧量高的视细胞,有效地减轻了视网膜的缺血状态,1a 后虹膜红变的眼占 10.5%,NVG 仅占 3.8%,明显低于自然病程的 NVG 发生率。其方法主要有:全视网膜光凝术、经巩膜的冷冻和透热法及眼内激光凝固术等。因此,对视网膜缺血的治疗是非常重要的预防措施。

3.2 抑制新生血管生成 目前大量的研究表明,VEGF 在新生血管的发生、发展过程中起重要作用,因此抗 VEGF 成为目前治疗眼新生血管病变的研究热点。抗 VEGF 药物按使用途径分为全身使用和局部使用药物^[13]。全身使用的抗 VEGF 药物早期主要用于肿瘤的治疗,如 Avastin, 蛋白激酶 C 抑制剂等。Avastin 化学名“贝伐单抗”^[14],是人源化抗 VEGF 全长的单克隆抗体,能与 VEGF 受体的所有亚型结合,抑制新生血管生成。局部使用的抗 VEGF 药物主要用于眼新生血管的治疗,如曲安奈德(triamcinolone acetone, TA)、哌加他尼钠(pegaptanib sodium)等。TA 是一种长效的糖皮质激素制剂,玻璃体腔内注射 TA 可以抑制增殖性玻璃体视网膜病变(PVR)和视网膜、脉络膜及虹膜的新生血管形成。许建华等^[15]研究显示,玻璃体注射 TA 可显著抑制视网膜内皮细胞的增生,并显著降低 VEGF 的表达,从而治疗视网膜、脉络膜、虹膜新生血管性疾病。Huang 等^[16]报告光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)除可引起局部直接细胞毒性效应(细胞靶向 PDT)外,还具有破坏血管的效应,即血管靶向 PDT。治疗时首先是局部或全身使用光敏剂,然后使用合适波长和强度的光对病灶进行局部光照,激活病灶内或病灶周围的光敏剂,达到治疗新生血管的目的。这是因为如果在血管内光敏剂浓度的峰值期内照光,能够导致微血管损伤,从而减少新生血管^[17]。

3.3 控制眼压 在治疗视网膜缺血及抑制虹膜新生血管的基础上控制眼压是治疗 NVG 的根本目的。目前,临床上控制眼压的方法包括药物和手术治疗,但单一方法的效果有限,因此两者常联合应用。

3.3.1 药物治疗方法 药物治疗方法包括:(1)局部 β -肾上腺素能受体阻滞剂:该类物质能通过抑制房水生成降低眼压。但长期应用至后期降眼压效果减弱,且有减慢心率、诱发哮喘等副作用。近年来临床常用选择性 β_1 受体阻滞剂,如贝特舒、贝他根、美开朗等,更适于有哮喘阻塞性肺病的患者^[18]。(2) α_2 -肾上腺素能激动剂:以溴莫尼定为代表的 α_2 -受体激动剂可通过抑制房水生成和促进房水从葡萄膜-巩膜通道排出以降低眼压^[19]。(3)局部或口服碳酸酐酶抑制剂:局部应用碳酸酐酶抑制剂可大幅度减少药物的全身毒副作用,同时保留确切的降眼压效果^[20]。(4)前列腺素类药物:这类物质(如苏为坦)通过增加葡萄膜巩膜房水外流途径降低眼压,但其作用会因房角关闭而削弱,从而限制降低眼压的作用。(5)阿托品:局部应用阿托品可以使睫状体麻痹,葡萄膜巩膜通道外流的房水增加,以降低眼压^[21]。(6)高渗剂:200mL/L 甘露醇(Mannitol)静脉快速滴注,作用机制是在短期内提高血浆渗透压,使

眼组织,特别是玻璃体中的水分进入血液,减少眼内容量,迅速降低眼压^[22]。当单一的药物不能很好地控制眼压时,常联合应用几类降眼压药物。但当联合治疗效果不佳时,则应行抗青光眼手术。

3.3.2 手术治疗方法 NVG 的眼压难以控制是影响治疗效果的重要因素,一般在手术前后辅以药物治疗,具体手术主要有以下几种。

3.3.2.1 联合应用抗代谢药物的滤过性手术 为了提高 NVG 滤过性手术的成功率,临床上经常在巩膜瓣下应用抗代谢药物抑制成纤维细胞生长^[23]。常用的抗代谢药物有丝裂霉素 C(MMC)或 5-氟尿嘧啶(5-FU)。通常对于年轻患者、葡萄膜炎患者或因高眼压而有较明显炎症的患者,尤其是糖尿病患者,术中用药时间均可延长,浓度也可略大,而对于老年患者,则应适当缩短用药时间及降低用药浓度。

3.3.2.2 房水引流物植入术 此手术降压的机制是通过把房水从前房内引流到眼外,房水被动扩散至眼眶组织间隙而被吸收,达到降低眼压的目的。目前临床应用的引流物装置种类很多,较为常用的是 Molteno 植入物和 Ahmed 阀门。Sturmer^[24]回顾相关文献指出,减压阀引流术对 NVG 的近期成功率为 70%~90%,远期成功率低于 50%。由于减压阀引流术操作较复杂,价格较昂贵,故应用还不普遍。

3.3.2.3 睫状体破坏手术 主要用于经药物及其他手术失败且疼痛严重的 NVG。手术机制是破坏睫状突上皮以减少房水生成,效果一般不能预测,有时需要再次手术。临床常用的手术有:(1)经巩膜睫状体激光光凝术:金陈进等^[25]利用激光对睫状体进行凝固、破坏,使其丧失或减少分泌房水的功能,以降低眼压;(2)睫状体冷冻术:李美玉^[26]研究显示,此方法通过冷冻的低温效果间接破坏睫状突基质、血管和上皮,减少房水生成,达到降低眼压的目的;(3)超声治疗:手术的机制是利用超声波破坏睫状突的睫状上皮,治疗区域巩膜产生的微滤过,引起局部睫状体脱离,达到降低眼压的目的。

3.4 综合治疗方法 在临床上,许多 NVG 患者到医院就诊时已是近中、晚期,特别是伴有屈光间质混浊、玻璃体出血或经手术治疗失败的患者,此时若单独采用药物或手术控制眼压,成功率很低。因此,大部分眼科医师倾向于采用综合措施来提高手术成功率。

3.4.1 睫状体冷冻联合小梁切除术 传统小梁切除术中同时进行睫状体冷冻术,减少房水生成的同时将房水外引流以达到降眼压的目的。术后避免了睫状体冷冻术后一过性眼压升高给患者带来的痛苦。聂巧莉等^[27]研究指出,两种手术方式联合降低了单一手术的不利因素,而且因冷冻点少,也减轻了术后虹膜睫状体的反应。

3.4.2 青光眼阀联合全视网膜光凝术 赵怡红^[28]研究指出,青光眼阀植入术前行全视网膜冷凝既可以增加房水的外流,又可以使缺血、缺氧的视网膜组织产生的血管生长因子减少,促使房角与虹膜新生血管退化,使眼压维持在正常水平,减少术后并发症的发生。

3.4.3 复合式小梁切除术联合全视网膜光凝术 景晓彬等^[29]报道对 47 例 NVG 患者施行复合式小梁切除术联合全视网膜光凝术,手术的成功率为 88.7%,认为此方法对 NVG 患者来说是一种较为有效的、经济的方法。其优点在于:(1)先行小梁切除为房水排出建立了外引流通道,

可缓解术中及术后一过性眼压升高;(2)联合全视网膜冷凝可彻底改善视网膜缺氧状态,促使新生血管全面消退。

3.4.4 激光光凝联合小梁切除术 徐贺玲等^[30]研究表明,激光光凝联合小梁切除术对降低眼压、减少虹膜新生血管及前房出血均有较好的疗效,并指出于术中使用抗代谢药物 5-FU 结膜下注射,可阻止手术后血管再生,也使得滤过口的纤维细胞增生和瘢痕形成得到有效的控制,保证了房水的引流通畅,是全方位治疗 NVG 的一种新方法。

3.4.5 玻璃体腔注射 TA 联合复合式小梁切除术 Jonas 等^[31]在单纯 TA 玻璃体腔注射治疗 NVG 的研究中证实,所有病例的虹膜新生血管消退,由此确定 TA 的抗新生血管的作用,可辅助 NVG 的治疗。待虹膜新生血管消退后再行复合式小梁切除术治疗,可以减少术中的出血及术后的并发症。此方法在临床中应用的可行性很高,但远期效果尚需进一步随诊观察。

4 NVG 的治疗展望

NVG 由于眼部病情复杂,常规的滤过手术成功率低、预后较差,故被称为难治性青光眼,也是眼科临床治疗最为棘手的难题之一。近年来许多学者主张采用综合治疗方法,包括病因治疗、视网膜缺血的治疗及控制眼压的治疗,是较符合 NVG 病理生理过程的治疗措施,并逐渐被眼科医师所接受。针对 NVG 复杂的眼部情况,灵活地选择手术治疗方式,可以提高手术的成功率,为患者保存或恢复一定的视力。

参考文献

- 1 高伟,崔巍,李红霞.难治性青光眼的范畴及治疗进展.内蒙古医学杂志 2009;41(7):825-828
- 2 敖芸其其格,具尔提·哈地尔.新生血管性青光眼治疗方法的探讨.国际眼科杂志 2009;9(4):757-760
- 3 马宏杰,蒋丽,王燕云.新生血管性青光眼诊断与治疗研究进展.医学信息 2010;(7):1764-1765
- 4 Peer J, Fobberg R, Itin A, et al. Upregulated expression of vascular endothelial growth factor in proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1996;80(3):241-245
- 5 Sivak-Callcott JA, O'Day DM, Gass JD, et al. Evidencebased recommendations for the diagnosis and treatment of neovascular glaucoma. *Ophthalmology* 2001;108(10):1767-1767
- 6 Chen KH, Wu CC, Roy S, et al. Increased interleukin-6 in aqueous humor of neovascular glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(11):2627-2632
- 7 Chen KJ, Chen SN, Kao LY, et al. Ocular ischemic syndrome. *Chang Gung Med J* 2001;24(8):483-491
- 8 Hamanaka T, Akbbane N, Yajima T, et al. Retinal ischemia and angle neovascularization in proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2001;132(5):648-658
- 9 Sanborn GE, Symes DJ, Magargal LE. Fundus-iris fluorescein angiography evaluation of its use in the diagnosis of rubeosis iridis. *Ann Ophthalmol* 1986;18(2):52-58
- 10 Ohnishi Y, Ishibashi T, Saqawa T. Fluorescein gonioangiography in

diabetic neovascularisation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994;232(4):199-204

11 Hamard P, Baudouin C. Consensus on neovascular glaucoma. *J Fr Ophthalmol* 2000;23(3):289-294

12 Luttkie B, Lang GE, Bohm BO, et al. Results of pan-retinal argon laser coagulation in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmologe* 1996;93(6):694-698

13 刘莉莉. Avastin(Bevacizumab)治疗新生血管性眼病的系列研究.暨南大学 2009

14 Miller KD, Chap Li, Holmes FA, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *Clin Oncol* 2005;23(4):792-799

15 许建华,刘哲丽.曲安奈德对视网膜新生血管抑制作用的体内外实验研究.中国医科大学 2006

16 Huang Z, Chen Q, Luck D, et al. Studies of a vascular-acting photosensitizer, Pd-bacteriopheophorbide (Tookad), in normal canine prostate and spontaneous canine prostate cancer. *Lasers Surg Med* 2005;36(5):390-397

17 徐玲,吴晓梅.光动力疗法在眼科疾病中的应用.国际眼科杂志 2010;10(4):730-733

18 刘家琦,李凤鸣.实用眼科学.北京:人民卫生出版社 1999:443

19 陈晓明,刘旭阳.抗青光眼药物联合治疗的策略.继续医学教育 2007;21(21):15-19

20 Shin D. Brinzolamide adjunctive therapy study group. *Surv Ophthalmol* 2006;44(12):163-171

21 Orzalesi N, Rossetti L, Invernizzi T, et al. Effect of timolol, latanoprost, and dorzolamide on circadian IOP in glaucoma or ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(9):2566

22 冯亦颖,王巨存.抗青光眼药物的研究进展.天津药学 2007;19(2):46-48

23 吕明,孔凡宏,刘建华,等.复合式小梁切除术与传统小梁切除术治疗原发性闭角型青光眼的临床观察.国际眼科杂志 2009;9(11):2100-2101

24 Sturmer JP. Morphology of glaucoma drainage implantation. *Curr Opin Ophthalmol* 1997;8(2):59-63

25 金陈进,葛坚,钟晓菁,等.巩膜睫状体光凝术对难治性青光眼的中长期疗效.中国实用眼科杂志 2004;22(12):983-985

26 李美玉.青光眼治疗学.北京:人民卫生出版社 2004:463-465

27 聂巧莉,陶远,吴欣怡,等.小梁切除联合睫状体冷冻术与单纯睫状体冷冻术治疗绝对期新生血管性青光眼的效果比较.山东大学耳鼻喉眼学报 2010;24(4):58-61

28 赵怡红.新生血管性青光眼治疗分析.中国实用眼科杂志 2003;21(5):349

29 景晓彬,赵智慧,赵春梅,等.综合手术与单纯睫状体冷冻治疗新生血管性青光眼疗效观察.中国实用眼科杂志 2005;6(23):591-592

30 徐贺玲,高洁,梁仲琪,等.激光光凝联合小梁切除术治疗新生血管性青光眼.眼外伤职业眼病杂志 2007;29(2):105-107

31 Jonas JB, Hayler JK, Sofker A, et al. Regression of neovascular iris vessels by intravitreal injection of crystalline cortisone. *Glaucoma* 2001;10(4):284-287