

玻璃体腔 Bevacizumab 注射后联合二联术治疗新生血管性青光眼

胡郑君, 胡红梅, 张亮

作者单位: (433000) 中国湖北省仙桃市第一人民医院眼科
作者简介: 胡郑君, 主治医师, 研究方向: 白内障、青光眼。
通讯作者: 胡郑君. 7741454@qq.com
收稿日期: 2015-01-05 修回日期: 2015-04-13

Intravitreal Bevacizumab injection combined duplex technique in treatment of neovascular glaucoma

Zheng-Jun Hu, Hong-Mei Hu, Liang Zhang

Department of Ophthalmology, Xiantao First People's Hospital, Xiantao 433000, Hubei Province, China

Correspondence to: Zheng-Jun Hu. Department of Ophthalmology, Xiantao First People's Hospital, Xiantao 433000, Hubei Province, China. 7741454@qq.com

Received: 2015-01-05 Accepted: 2015-04-13

Abstract

• **AIM:** To observe the clinical curative effect of intravitreal Bevacizumab injection combined duplex technique in treatment of neovascular glaucoma (NVG).

• **METHODS:** Totally 25 eyes of 25 patients with NVG who underwent intravitreal Bevacizumab injection of 1.0mg (0.05mL), after the regression of iris neovascularization, 5 eyes with anterior chamber paracentesis fluid auxiliary controlled intraocular pressure. After 2wk, patients were treated by trabeculectomy and phacomulsification (9 eyes were implanted intraocular lens). The changes and complications of intraocular pressure, visual acuity, corneas and neovessels were observed after surgery, and followed up 12mo.

• **RESULTS:** After injection Bevacizumab in 25 eyes, iris neovascularization of 20 eyes subsided in 3~5d, and 5 eyes subsided in 7d. After controlling intraocular pressure, count of the corneal endothelial cell were $1629 \pm 226/\text{mm}^2$, and none suffered decompensation of corneal endothelium after two-surgery of trabeculectomy and phacomulsification. After followed up 12mo, intraocular pressure of 20 eyes were controlled in normal range; 2 eyes could control in normal range after treated by a kind of anti-glaucoma medicine and 3 eyes was 34~38mmHg after treated by anti-glaucoma medicine. 9 eyes had improved vision after implanted intraocular lens.

• **CONCLUSION:** Intravitreal Bevacizumab injection can subside iris and anterior chamber angle neovascularization effectively in a short time and reduce intraocular pressure. It can also reduce the risk of

bleeding during operation or after operation. Intravitreal Bevacizumab injection combined with two-surgery of trabeculectomy and phacomulsification can treat neovascular glaucoma effectively.

• **KEYWORDS:** neovascular glaucoma; intravitreal Bevacizumab injection; trabeculectomy and phacomulsification

Citation: Hu ZJ, Hu HM, Zhang L. Intravitreal Bevacizumab injection combined duplex technique in treatment of neovascular glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2015;15(5):892-894

摘要

目的: 观察玻璃体腔 bevacizumab 注射后联合二联术治疗新生血管性青光眼 (neovascular glaucoma, NVG) 的临床疗效。

方法: NVG 患者 25 例 25 眼, 行玻璃体腔内注射 bevacizumab 1.0mg(0.05mL), 待虹膜新生血管消退, 其中 5 眼行前房穿刺放液辅助控制眼压, 2wk 后均接受小梁切除+白内障超声乳化术 (有 9 眼植入人工晶状体)。术后观察患者的眼压、视力、角膜、新生血管的变化及并发症, 并随访 12mo。

结果: 患者 25 眼注射 bevacizumab 后, 有 20 眼于 3~5d 虹膜新生血管消退, 另有 5 眼于 7d 后虹膜新生血管消退, 控制眼压后, 测角膜内皮细胞计数 $1629 \pm 226/\text{mm}^2$, 小梁切除+白内障超声乳化术后均未发生角膜内皮失代偿; 随访 12mo, 20 眼眼压控制在正常范围, 2 眼用 1 种抗青光眼药后眼压可控制在正常范围, 3 眼用抗青光眼药后眼压 34~38mmHg。9 眼植入人工晶状体后, 视力有提高。

结论: 玻璃体腔注射 bevacizumab 可以短期有效清除虹膜和前房角新生血管, 降低眼压, 并减少术中、术后出血风险, 联合小梁切除+白内障超声乳化术可有效治疗新生血管性青光眼。

关键词: 新生血管性青光眼; 玻璃体腔注射 bevacizumab; 小梁切除+白内障超声乳化术

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.5.41

引用: 胡郑君, 胡红梅, 张亮. 玻璃体腔 Bevacizumab 注射后联合二联术治疗新生血管性青光眼. 国际眼科杂志 2015;15(5):892-894

0 引言

新生血管性青光眼 (neovascular glaucoma, NVG) 是一种继发于广泛性视网膜缺血性疾病之后, 虹膜和前房角出现新生血管致房角粘连, 进而眼压升高为特征表现的难治性青光眼。且这种眼压升高对抗青光眼药物极不敏感, 以

往常采用睫状体破坏性手术(眼压难以控制),甚至眼球摘除术(对眼部外观影响大),患者满意度差。我科自2010年以来,采用玻璃体腔注射 bevacizumab,待虹膜新生血管消退,通过综合控制眼压,待角膜透明后,接受二联术(小梁切除+白内障超声乳化术),并给有视力眼术中植入人工晶状体,收到良好的治疗效果,将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 我院选取2010-05/2013-05的NVG患者25例25眼,入选标准为:眼压控制角膜透明后,测角膜内皮细胞计数 >1300 个/ mm^2 。患者年龄45~76(平均 58.57 ± 9.18)岁,男9例9眼,女16例16眼,其中糖尿病视网膜病变10例,视网膜静脉阻塞6例,视网膜静脉周围炎5例,不明原因眼底病4例。患者入院前均有明显的视力下降、眼痛及同侧头痛,眼压 $35 \sim 62$ (平均 48.25 ± 9.43)mmHg。行裂隙灯及前房角镜检查可见,患眼角膜水肿及大泡,虹膜表面散在大量粗细不等的新生血管,均有不同程度晶状体混浊,4例伴有明显的晶状体混浊,眼底检查无法窥清。所有患者术前签署手术知情同意书。

1.2 方法 入院后以降眼压,控制局部炎症为主。并滴用抗生素眼液清洁结膜囊3d。之后患者经常规眼科手术消毒、表面麻醉后,于角膜缘后4mm处睫状体平坦部注入 bevacizumab 1.0mg(0.05mL),术毕涂抗生素眼膏,包眼,术后用妥布霉素地塞米松眼药水点眼 q2h,待前房角及虹膜新生血管完全消失,有5眼眼压药物控制后仍 >35 mmHg,角膜雾状混浊,在裂隙灯显微镜下行前房穿刺放液辅助,并综合控制眼压,待眼压下降角膜透明后,检查角膜内皮细胞计数为 $1316 \sim 2103$ (平均 1629 ± 226)个/ mm^2 ,视力检查:16眼无光感,2眼光感,4眼光感 ~ 0.04 ,3眼 $0.06 \sim 0.1$ 。2wk后接受二联术,其中9眼为有视力眼,术中植入人工晶状体。手术均由高年资、经验丰富的同一医生完成。术前30min散瞳后,常规消毒铺巾,作球后麻醉加表面麻醉,作侧切口,缓慢放出少许房水,使眼压略有下降。制作以穹隆部为基底的结膜瓣,巩膜表面灼烧止血,作 $3\text{mm} \times 5\text{mm}$ 巩膜瓣占全层 $1/2$ 厚度,将浸有 0.4mg/mL 丝裂霉素C的棉片置于巩膜瓣和结膜瓣下3min,以200mL平衡盐溶液反复冲洗。于角膜 $10:00$ 位,作 3.5mm 透明角膜缘隧道切口,注入黏弹剂,处理虹膜后粘连,撕囊,水分离,超声乳化晶状体核,注吸皮质,再次注入黏弹剂支撑前房,有9眼植入折叠人工晶状体。再于巩膜瓣下做 $1\text{mm} \times 3\text{mm}$ 小梁切除,虹膜周边切除,可见虹膜根部缺损。巩膜瓣缝合合并加作调节缝线,检查滤过情况满意后,严密缝合结膜切口,下方结膜下注射地塞米松,妥布霉素地塞米松眼膏包敷术眼,术后局部滴用妥布霉素地塞米松眼药水 q2h,必要时活跃瞳孔,22眼于5~7d后全部或部分拆除调节缝线。

术后眼压控制在 $7 \sim 21$ mmHg,不需用降眼压药物为完全成功;需用降眼压药后控制眼压 <21 mmHg,为条件成功;或用降眼压药后,眼压 ≥ 22 mmHg,或眼压 ≤ 7 mmHg出现眼球萎缩,或是出现严重并发症(包括眼内炎、角膜内皮失代偿、视网膜脱离等),为失败。

统计学分析:数据统计均采用SPSS 13.0软件进行分析,计数资料比较采用卡方检验;计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 二联术前和术后1wk与3wk视力比较 眼(%)

时间	<i>n</i>	光感	光感 ~ 0.04	$0.06 \sim 0.1$	>0.1
术前	9	2(22)	4(44)	3(33)	0
术后1wk	9	0	2(22)	2(22)	5(56) ^b
术后3wk	9	0	1(11)	1(11)	7(78) ^b

^b $P < 0.01$ vs 术前。

2 结果

2.1 术后新生血管及眼压变化 注射 bevacizumab 后,有20眼于3~5d虹膜新生血管消退,另有5眼于7d后虹膜新生血管消退。眼压变化:入院时 48.25 ± 9.43 mmHg; bevacizumab 注射7d后 25.46 ± 6.32 mmHg,与入院时相比差异有显著统计学意义($P < 0.01$),其中有5眼平均眼压为 38.42 ± 2.45 mmHg,在裂隙灯显微镜下行前房穿刺放液辅助控制眼压,1次/d;二联术后1wk为 9.84 ± 2.32 mmHg,与入院时相比差异有显著统计学意义($P < 0.01$);二联术后3mo为 15.32 ± 5.46 mmHg;二联术后12mo为 17.08 ± 7.50 mmHg,与入院时相比差异有显著统计学意义($P < 0.01$);二联术后1wk~12mo眼压显著下降。

2.2 视网膜光凝治疗后新生血管及眼压变化 术后3mo滤过泡形成良好、稳定时,接受了全视网膜激光光凝治疗,22眼(成功组20眼和条件成功组2眼)光凝治疗前平均眼压 13.60 ± 1.61 mmHg,治疗后12mo此22眼平均眼压为 14.38 ± 1.22 mmHg,光凝治疗前后眼压相比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。远期眼压控制情况稳定,虹膜新生血管无复发。另3眼(失败组)光凝治疗前平均眼压 29.81 ± 2.66 mmHg,眼压12mo内持续升高,平均眼压为 36.67 ± 2.31 mmHg,光凝治疗前后眼压相比较差异有统计学意义($P < 0.05$),12mo后可见虹膜新生血管复发,眼压药物难以控制,行睫状体光凝治疗。随访12mo治疗结果为:20眼眼压控制在正常范围眼压(<21 mmHg),为完全成功组,占80%;2眼用1种降眼压药后眼压可控制在正常范围(<21 mmHg),为条件成功组,占8%;另3眼用多种降眼压药后眼压控制在 $34 \sim 38$ mmHg,为失败组,占12%。

2.3 术后视力变化 未植入人工晶状体眼16例,术后无光感;9例植入人工晶状体眼术后1wk以及术后3mo视力均较术前明显改善(表1)。

2.4 术后并发症情况 二联术后1wk,所有患者自觉症状减轻,无明显眼痛及头痛情况。术中均未发生后囊破裂,3眼术后1d前房出血,术后1wk内吸收。术后1d有6眼轻度角膜基质水肿,3~5d水肿消退;术后1wk,25眼角膜内皮细胞平均丢失率为(24.14 ± 10.61)%,我科常规的白内障行超声乳化手术的角膜内皮细胞平均丢失率(14.21 ± 9.45)%,两者相比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。所有患者未发生角膜内皮失代偿、视网膜脱离及眼内炎。9眼人工晶状体植入后,人工晶状体位置正。

3 讨论

NVG多继发于视网膜缺血性疾病,如糖尿病视网膜病变、视网膜静脉阻塞、葡萄膜炎、视网膜静脉周围炎等^[1]。视网膜缺血导致多种血管生成因子增加,其中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)发挥着重要作用,NVG患者房水及玻璃体内VEGF水平上调^[2,3]。眼部缺血性病没有及时得到有效治疗,刺激新

生血管因子产生,导致视网膜、虹膜面及前房角大量新生血管和结缔组织膜形成,阻塞房水外流通道,后期纤维血管收缩则使房角关闭,进一步阻碍房水流出而使眼压升高^[4]。NVG的治疗包含高眼压的控制、原发疾病的治疗和视网膜缺血状态的消除。bevacizumab是一种可特异性结合 VEGF 的人源化单克隆抗体,并可阻断 VEGF 的激活,从而抑制新生血管生成。但研究发现 bevacizumab 对新生血管的抑制作用是短期的,部分患者在应用 bevacizumab 治疗脉络膜新生血管后一段时间需要重复注 bevacizumab^[5]。玻璃体腔注射 bevacizumab 后,控制眼压,新生血管的消退,避免了后续手术治疗的出血等并发症,为滤过性手术和白内障手术提供了宝贵时机。此时,常规行滤过性手术可以一定程度地控制眼压,但并不能完全解除视网膜的缺血状态。而我们行二联术(小梁切除+白内障超声乳化术)优点:(1)随着晶状体混浊加重,混浊的屈光间质将会阻碍视网膜缺血性疾病的观察及治疗;(2)晶状体膨胀,使前房角进一步变窄,影响长期眼压控制效果;(3)小梁切除术后,再次行白内障手术时因晶状体膨胀前房变浅,致使手术操作空间受限,增加手术难度;(4)白内障过熟不予处理,造成晶状体溶解性青光眼。

本组病例,玻璃体腔注射 bevacizumab 后联合二联术,收到了满意的疗效。二联术前先行玻璃体腔注射 bevacizumab 降低眼压,并使虹膜新生血管消退,少数需要联合前房刺放液辅助控制眼压,让角膜恢复透明性,为二联手术创造了条件。常规的白内障患者角膜内皮细胞计数 >1000 个/ mm^2 可以行白内障超声乳化手术^[6]。我科对 NVG 患者使用 bevacizumab 玻璃体腔注射眼压下降后测角膜内皮细胞计数 >1300 个/ mm^2 才接受二联术,我们充分考虑到 NVG 长期高眼压状态对角膜内皮功能的影响,以防原本就不太健康的角膜内皮细胞在手术中过多的丢失而造成的角膜内皮失代偿。虽然本次研究结果显示,术后 6 眼出现了短期的角膜基质轻度水肿,且全部患者的角膜内皮细胞平均丢失率明显多于我科常规的白内障超声乳化手术,但并未出现因手术带来的角膜内皮失代偿。3 眼术后 1d 可见前房出血,通过药物治疗后未发生二次出血,1wk 内积血吸收,虽然出现了一些不同程度的并发

症,但通过治疗得到及时缓解和控制,且没有出现视网膜脱离及眼内炎等严重的并发症,表明了该术式的安全性值得信赖。

二联术较滤过性手术在一定程度上提高了手术难度,也对术者提出了更高的要求,但作到术中谨慎操作,防范超声乳化术对角膜内皮的影响,尤其对有视力眼,术中同时植入了人工晶状体,使术后视力得到不同程度的提高,大大提高了患者的满意度。我们通过该术式既控制了眼压同时又摘除了白内障,使得屈光间质恢复透明,为观察和治疗视网膜缺血等相关的眼底病提供有利条件。视网膜光凝是消除视网膜缺血最有效的根本方法,可以降低视网膜耗氧、减少 VEGF 释放、消退视网膜新生血管^[7]。本次研究结果表明,术后 3mo 行视网膜光凝治疗后,对远期眼压及新生血管控制亦收到了良好的协同治疗效果。

当然,能否行二联术,还取决于 bevacizumab 玻璃体腔内注射后角膜内皮细胞计数的检查和手术的操作技巧。目前对角膜内皮条件更差的,我科暂未予二联术,仅作常规的滤过性手术。综上所述,玻璃体腔 bevacizumab 注射后联合二联术(小梁切除+白内障超声乳化术)是一种有效、可靠治疗 NVG 的方法。

参考文献

- 1 陈晓明,王宁利. 眼科学. 第7版. 北京:人民卫生出版社 2008:166
- 2 Tripathi RC, Li J, Tripathi BJ, *et al*. Increased level of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of patients with neovascular glaucoma. *Ophthalmology* 1998;105(2):232-237
- 3 Sone H, Okuda Y, Kawakami Y, *et al*. Vascular endothelial growth factor level in aqueous humor of diabetic patients with rubeotic glaucoma is markedly elevated. *Diabetes Care* 1996;19(11):1306-1307
- 4 陶绍武,李惠,李静,等. 新生血管性青光眼治疗时机的临床研究. 国际眼科杂志 2013;13(3):519-521
- 5 Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, *et al*. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twenty-four-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2006;113(11):2001-2002
- 6 李绍珍. 眼科手术学. 第2版. 北京:人民卫生出版社 2008:373
- 7 Ciftci S, Sakalar YB, Unlu K, *et al*. Intravitreal bevacizumab combined with panretinal photocoagulation in the treatment of open angle neovascular glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2009;19(6):1028-1033