

# 新生血管性青光眼不同治疗方法和疗效评价

马金瑞<sup>1,2</sup>, 律鹏<sup>2</sup>, 张文芳<sup>2</sup>

作者单位:<sup>1</sup>(730030)中国甘肃省兰州市,兰州大学;<sup>2</sup>(730030)中国甘肃省兰州市,兰州大学第二医院眼科

作者简介:马金瑞,女,在读硕士研究生,研究方向:眼底病。

通讯作者:张文芳,毕业于北京大学,临床医学博士,主任医师,副院长,研究方向:眼底病. zhangwf000@163.com

收稿日期:2018-07-29 修回日期:2018-11-01

## Different treatments and therapeutic evaluation of neovascular glaucoma

Jin-Rui Ma<sup>1,2</sup>, Peng Lyu<sup>2</sup>, Wen-Fang Zhang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu Province, China;

<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, Gansu Province, China

**Correspondence to:** Wen - Fang Zhang. Department of Ophthalmology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, Gansu Province, China. zhangwf000@163.com

Received:2018-07-29 Accepted:2018-11-01

## Abstract

• Neovascular glaucoma (NVG) is a kind of glaucoma secondary to other ocular or systemic diseases, which has characteristics such as uncontrollable intraocular pressure, sharp decline in vision, and eye pain. There are many researches on neovascular glaucoma at home and abroad about different treatments and new methods are being explored, but the surgery is the ultimate treatment at present. The way of combining anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs and surgical methods is a hot topic in recent years. This article will review the different treatments and efficacy evaluations described in the article about NVG.

• **KEYWORDS:** neovascular glaucoma; medical treatment; vascular endothelial growth factor; panretinal photocoagulation; trabeculectomy; Ahmed drainage valve implantation

**Citation:** Ma JR, Lyu P, Zhang WF. Different treatments and therapeutic evaluation of neovascular glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(12):2173-2178

## 摘要

新生血管性青光眼 (neovascular glaucoma, NVG) 是一种继发于其他眼部或全身性疾病的严重类型的青光眼,难以控制的眼压、视力的急剧下降和眼部疼痛症状是其特点。目前国内外对 NVG 的研究颇多,新的治疗方法不断被探索,然而手术仍是其目前最终的治疗方式,尤其抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth

factor, VEGF) 药物与其它手术的联合治疗更是近年 NVG 治疗的热门话题。本文对 NVG 的治疗方面的不同方法和疗效进行综述。

**关键词:** 新生血管性青光眼; 药物治疗; 血管内皮生长因子; 全视网膜激光光凝; 小梁切除术; Ahmed 引流阀植入  
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.12.12

**引用:** 马金瑞,律鹏,张文芳. 新生血管性青光眼不同治疗方法和疗效评价. 国际眼科杂志 2018;18(12):2173-2178

## 0 引言

新生血管性青光眼 (neovascular glaucoma, NVG) 是一种继发性青光眼,常表现为难以控制的眼压升高、严重的视力丢失和剧烈的疼痛感,严重影响患者的生活质量。能导致眼底缺血的各种类型疾病均有可能导致 NVG 的发生。目前将这些原发病主要分为两大类:常见疾病和少见疾病。NVG 常见的原发性疾病主要有:糖尿病性视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR)、缺血型视网膜中央静脉阻塞 (central retinal vein occlusion, CRVO)、眼缺血综合征 (ocular ischemic syndrome, OIS)。少见的疾病有:眼部肿瘤、葡萄膜炎、眼部放射性照射、眼外伤、玻璃体切除术后,没有明确慢性缺血证据的炎症反应等<sup>[1]</sup>。眼后节缺血性改变后出现虹膜面新生血管,此时眼压一般不高,其后新生血管长入前房角,纤维血管膜累及小梁网,使得房水循环受阻,眼压升高,达到开角型青光眼期,此期可用降眼压药物、抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物和全视网膜激光光凝 (panretinal photocoagulation, PRP) 进行治疗,当病情进一步发展时纤维血管膜收缩牵拉虹膜面,引起房角进一步关闭,虹膜色素外翻,瞳孔散大,达闭角型青光眼期<sup>[2]</sup>,此时降眼压药物和局部治疗难以有效,需手术干预。房角镜检查是一种广泛可用的、快速和低成本的方法,可以检测房角的血管形成。视网膜血管造影也可能有助于诊断,特别是在血管病变的情况下,也可以指导视网膜光凝治疗。如果没有发现明显的视网膜缺血原因,可能需要多普勒超声来确定颈动脉狭窄。

NVG 作为一种继发性的青光眼,最主要治疗是降低并有效控制眼压,再者是原发病的治疗。在降眼压治疗的同时积极治疗原发病,是尽可能挽救患者视力、缓解患者不适症状的关键。药物治疗、PRP、滤过性手术、睫状体破坏性手术等是目前常用的治疗方式。但是单一的手术方式往往对眼压的控制效果不佳,为了维持理想的眼压水平,NVG 的患者可能需要联合多种手术方法治疗,必要时术后仍需要药物辅助以进一步控制眼压。正因如此,学者们致力于不断探索新的药物或治疗方式,以期用更简单有效的方式达到更好的临床治疗效果。目前对 NVG 的研究主要涉及病因与病理学及治疗方面,本文将

从治疗方面对目前不同的治疗方法进行综述,并对其疗效进行简单评价。

## 1 药物治疗

**1.1 降眼压药物** 降眼压药物主要的作用机制是减少房水生成,增加房水外流。NVG患者房角粘连,在降眼压药物选择方面,临床上常用抑制房水生成并增加巩膜-葡萄膜途径外流的药物,如 $\beta$ -受体阻滞剂、 $\alpha$ -受体激动剂和碳酸酐酶抑制剂。因降眼压滴眼液的复合制剂较单一药物制剂有着更好的降眼压效果和便于患者使用,而被越来越多地应用于临床,如布林佐胺噻吗洛尔。前列腺素类似物通常用于增强房水葡萄膜巩膜途径流出,由于新生血管生成常常伴随炎症反应,而其可能有促炎症反应作用,因此应避免使用前列腺素类似物降眼压<sup>[3]</sup>。类固醇类药物除了减少血管通透性和血管生成之外,局部皮质类固醇和睫状肌麻痹剂联合疗法可以用于治疗前段中的炎性变化,并由此改善患者的舒适度。静脉注射或口服高渗剂(异山梨醇、甘露醇和甘油果糖)也可以用作临时治疗措施<sup>[4]</sup>。

**1.2 抗 VEGF 药物** NVG可以通过抗 VEGF 药物注射和抗青光眼手术联合控制眼压并保护患者的视功能<sup>[5]</sup>。抗青光眼滤过性手术后长期的伤口愈合过程最终会阻断手术形成的结膜或巩膜面外流通道,从而使手术的成功率大打折扣。在伤口愈合的过程中各种分子和细胞被牵涉其中,包括胶原聚集、血管生成、纤维蛋白的激活与增殖,这些因素的综合作用最终阻塞房水外流。而血管生成是伤口愈合过程的关键因素,而且是最终形成肉芽组织的基本因素。在血管生成的过程中,VEGF起了重要作用,在抗青光眼手术中抗 VEGF 药物的应用也越来越广泛<sup>[6]</sup>。

目前常用的抗 VEGF 药物有:哌加他尼(pegaptanib)、贝伐单抗(bevacizumab/avastin)、雷珠单抗(ranibizumab/lucentis)、阿柏西普(aflibercept/eylea)、康柏西普(conbercept)。哌加他尼是选择性阻止 VEGF-A 的 VEGF165 异构体与其受体结合的适体。贝伐单抗是结合 VEGF-A 所有异构体的全长单克隆抗体。兰尼单抗是类似抗体的抗原结合片段(Fab),其对 VEGF-A 的所有异构体具有略高的亲和力。阿柏西普是重组抗体融合蛋白,其结合 VEGF-A 的所有异构体并且还结合 VEGF-B 和相关的胎盘生长因子(placenta growth factor, PIGF),康柏西普可同时作用于 VEGF-A、VEGF-B 和 PIGF 三个重要靶点。

在目前的临床实践中,抗 VEGF 药物的给药方式主要有玻璃体腔内注射。与 PRP 相比,抗 VEGF 药物诱导新生血管快速退化,可提供更多时间以允许 PRP 或其它治疗产生作用<sup>[4]</sup>。在抗代谢药物于青光眼滤过性手术的使用中观察到过度预防伤口愈合与术后低眼压、感染、角膜毒性和易于泄露的薄壁无血管滤过泡之类的并发症相关<sup>[7-9]</sup>,而玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物对减少这些并发症的发生有所帮助,也有关于结膜下注射贝伐单抗用于挽救失败的滤过泡的报道<sup>[10-11]</sup>。在青光眼滤过性手术中,支持使用抗 VEGF 药物的数据越来越多,但绝大多数都是观察了短期疗效,对于其长期疗效的数据少之又少。根据目前研究,抗 VEGF 药物尽管使得前节出血量少,但与视力、眼压相关的长期结果更依赖于对潜在性疾病的决定性控制,而不是任何特定的围手术期的抗 VEGF 药

物注射。尽管单次注射通常足以诱导活性新生血管生成的消退,在小梁切除或引流阀植入术中可减少一些出血并发症,并且术后滤过泡形态的改变显示了这些药物在影响愈合方面的潜力,但对眼压的长期影响尚未实现<sup>[12]</sup>。例如,Noor 等<sup>[13]</sup>一项回顾性研究发现,在 NVG 中与单独使用青光眼引流物植入(GDD)相比,GDD 联合玻璃体腔内注射贝伐单抗(intravitreal bevacizumab, IVB)可以维持视力,而最终的眼压、抗青光眼药物的数量和手术成功率没有显著差异。然而也有研究持相反结果,Soohoo 等<sup>[14]</sup>对新诊断的 4 例 1 期或 2 期 NVG 患者在诊断时给予玻璃体内注射阿柏西普治疗,在 52wk 的研究随访中发现所有患者的眼压稳定或降低。指出玻璃体腔内注射阿柏西普可能是 1 期和 2 期 NVG 的有效治疗,使虹膜面和房角的新生血管快速和持续消退,并有利于 IOP 的长期控制。然而此结果需要进一步的研究以扩大病例数,确定整个疗程的持续时间以及最佳剂量和给药时间。另外,也有研究结果表明,玻璃体内注射雷珠单抗作为辅助治疗增殖性糖尿病视网膜病变玻璃体切除术后伴随玻璃体腔出血的 NVG 治疗可能是安全且潜在有效的<sup>[15]</sup>。而且在抗 VEGF 药物与多种抗青光眼手术联合治疗的疗效研究中,Taylor 等<sup>[16]</sup>发现在大多数情况下,IVB 继之以 Ahmed 青光眼引流阀(Ahmed glaucoma valve, AGV)植入可长期控制眼压,无需额外手术干预。

尽管抗 VEGF 药物有效,但是 VEGF 不是血管生成的唯一分子。在 NVG 患者中发现白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-8、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)、VEGF-A 和 PIGF 的房水浓度均有所升高,且彼此间呈正相关。抗 VEGF 治疗后可降低 VEGF、PIGF 水平,但不能降低其他细胞因子的水平<sup>[17-19]</sup>。血管内皮产生 PDGF-B,其与周细胞上的受体结合并调节募集这些结缔组织细胞,增强了新生血管的稳定性,并降低对 VEGF 的需求。因此,去除 PDGF-B 可导致周细胞的消除(或至少减少)和随后新生血管的消退。已证实小鼠中阻断 PDGF-B 受体后周细胞数量和角膜血管密度降低。由于周细胞的覆盖可能使抗 VEGF 治疗在已经建立的血管方面治疗效果不佳,但抗 VEGF-A 和 PDGF-B 的共同作用对已建立的新生血管可能是个更好的策略<sup>[20]</sup>。

**1.3 其他药物** 前列腺素(PG)F<sub>2</sub> $\alpha$ 降低了人类青光眼和灵长类动物的眼内压(IOP),而前列腺素 F(PGF)受体被认为是一种治疗靶标。研究人员将这种 PG 诱导的葡萄膜巩膜流出的增加归因于睫状肌的松弛和肌肉束之间的细胞外基质被一组称为基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)的酶重塑。PGF 受体激动剂诱导的 ERK1/2 活化被蛋白激酶 C(PKC)抑制剂阻断,表明 PKC 活化是 ERK1/2 活化和人体睫状肌(human ciliary muscle, HCM)细胞分泌 MMP-2 所必需的。在睫状肌中,对 ERK1/2 活化的功能性反应包括 MMP-2 的分泌,支持由 PG 诱导的葡萄膜巩膜外流途径的增加涉及 MMP-2 的分泌和活化的假设,而 PGF<sub>2</sub> $\alpha$  则以剂量和时间依赖性方式诱导 HCM 细胞中 MMP-2 的分泌增加。简而言之, MMPs 可以降低葡萄膜巩膜外流通道的流出阻力,PGF 受体激活导致 MMP-2 的急性分泌,并且这种功能性反

应由 PKC 和 ERK1/2 信号传导途径介导<sup>[21]</sup>。

先前的研究已经证明,位于手术切口区域的人类 Tenon 成纤维细胞(human Tenon fibroblasts, HTF)通过促进细胞外基质的增殖、迁移和合成在瘢痕形成中发挥重要作用。几种抗代谢物,包括丝裂霉素 C 和 5-氟尿嘧啶,已用于预防术后眼瘢痕组织形成,然而其阻止愈合的机制是非特异的,并可能导致过度的侧支组织损伤。已经证明几种替代方法可以通过抑制 HTF 的增殖以减少瘢痕形成<sup>[22-23]</sup>。PKC 包含蛋白质同种型家族,其在细胞过程中起重要作用,包括增殖、分化、有丝分裂和炎症。迄今为止,已经克隆了至少 12 种 PKC 同种型,近期有研究表明 12 种 PKC 同种型中的 8 种在蛋白质和 mRNA 水平的 HTF 中均表达<sup>[24]</sup>。这是了解其精确生理作用以及在扩散过程中如何进行调节的重要一步。鉴于它们在青光眼滤过性手术(glaucoma filtering surgery, GFS)后瘢痕形成的细胞信号转导中的作用,需通过进一步的试验来阐明是否有其中一种或几种同种型参与 HTF 增殖,以便探寻新的药物治疗的突破口。

## 2 全视网膜激光光凝

局部缺血的治疗方式之一是通过减少视网膜的外周光学非功能部位以减少视网膜氧需求,抑制房角新生血管形成并防治 NVG 的发生<sup>[25]</sup>。虽然抗 VEGF 治疗取得了成功,但是在大多数虹膜新生血管患者中,PRP 对缺血性视网膜组织的大规模破坏依然是治疗的首选标准<sup>[25]</sup>。然而有报道显示 PRP 对仅有 36% 的 OIS 患者的治疗是有效的,因为在没有视网膜缺血的情况下单独的脉络膜缺血足以诱导新生血管生成<sup>[3]</sup>。Olmos 等<sup>[26]</sup> 回顾了 IVB 对 NVG 治疗的长期结果(随访 12mo),发现贝伐单抗虽然推迟了青光眼对手术的需求,但 PRP 是减少手术需求的最重要因素。当存在 PRP 的适应证时,及时治疗可减少血管生成刺激素,并预防新生血管生成或诱导其消退。当虹膜面和房角新生血管已经存在时,用 PRP 迅速治疗可使血管退缩和房角解剖结构保留。报告显示,如果没有 PRP,40% 的缺血性 CRVO 将进展到 NVG,PRP 是降低缺血性 CRVO 后新生血管生成和 NVG 发生的有效手段。同样,在糖尿病患者中,PRP 是预防 NVG 的首选治疗方法。PRP 不仅降低了增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)中虹膜新生血管和 NVG 发展的风险,而且也可以使得生成的虹膜面和房角新生血管退化。大面积的视网膜在 PRP 治疗后,局部缺血仍然可以存在于 PDR 眼中,因此,前段 NV 的风险仍然存在。需要继续监测虹膜新生血管(NVI)并重复进行房角镜检查,以便及时进行进一步的视网膜激光凝。在一些延迟表现或侵袭性疾病的情况下,渐进房角闭合的发生速度太快而不能等待眼睛对 PRP 单独作出反应,此时则需要辅助措施,比如抗 VEGF 治疗<sup>[5]</sup>。此外,PRP 可在有效的抗 VEGF 治疗期间完成,滤过手术的引流效果可防止虹膜新生血管形成的复发<sup>[27]</sup>。

## 3 手术治疗

**3.1 小梁切除术和抗 VEGF 治疗** 术后前房出血是 NVG 小梁切除术失败的一个风险因素<sup>[28]</sup>。目前研究表明,玻璃体腔内注射雷珠单抗(intravitreal ranibizumab, IVR)是辅助小梁切除术和丝裂霉素用于 NVG 的有效治疗,应用 IVR 和 PRP 可以减少术中并发症,改善小梁切除术后的

短期手术效果,使得眼部症状都得到缓解,大多数患眼视力保持良好,眼压也控制良好。但目前仍缺乏长期研究确定 IVR 的长期安全性和持续时间<sup>[29]</sup>。关于贝伐单抗对实验性小梁切除模型创面愈合影响的研究发现,术后结膜下注射贝伐单抗比玻璃体腔注射贝伐单抗或结膜下注射氟尿嘧啶对滤过泡存活更有效。贝伐单抗结膜下注射降低了瘢痕、纤维化水平,从而增加了滤过泡生存率,降低了眼压,提升了小梁切除术的成功率<sup>[30]</sup>。然而,一项 Meta 分析显示,与安慰剂相比在完全成功率、眼压控制、减少抗青光药物方面,贝伐单抗在小梁切除术中的使用是一个有效的方法,但是贝伐单抗与丝裂霉素相比没有任何优势。小梁切除术中贝伐单抗联合丝裂霉素与单纯丝裂霉素相比,在各方面没有区别<sup>[31]</sup>。

近期,一项临床研究显示“三重序贯疗法”是在房角闭合阶段对 NVG 进行安全可靠的治疗。其通过用于 NVG 的双眼间接检眼镜结合眼内注射抗 VEGF 药物,小梁切除术和 PRP 的疗法要求治疗不仅以特定顺序施用,而且以有效的时间施用。三重序贯疗法的主要目的是减轻视网膜缺血并保持现有的视力。以最低成本完成 PRP 是治疗的核心。由于抗 VEGF 导致新生血管消退,滤过手术可持续控制眼压,视网膜激光凝可减轻视网膜缺氧引起的原发性疾病,三者的结合有助于保持眼睛的结构完整性,并使部分组织恢复视力功能。结果表明,与经巩膜环形光凝术相比,三重序贯疗法具有更高的视功能保存率,令人满意的 IOP 控制率,且相关并发症的发生率更低<sup>[27]</sup>。

**3.2 青光眼引流阀和抗 VEGF 治疗** 通过抗代谢物和抗纤维药物的术中和术后应用,小梁切除术成功率有所提高。尽管有这些改进,但是术后瘢痕组织生成、结膜发炎、新生血管膜使得滤过通道闭塞、术后强烈的新生血管生长等使得 NVG 小梁切除术的失败率仍然很高,青光眼引流阀的植入有了广泛的应用。Liu 等<sup>[32]</sup> 发现 IVB 联合小梁切除术是一种有效和安全的 NVG 治疗方法,与单纯 Ahmed 相比成功率更高,并发症更少。而 Sun 等<sup>[33]</sup> 研究发现,联合手术治疗 NVG 是安全和有效的,IVR+AGV 植入+PRP 和 IVR+小梁切除术+PRP 在 NVG 患眼中有着相似的结果。尽管如此,没有大型的随机试验可以作为在引流装置上或小梁切除术之间的选择依据。手术类型和引流阀的选择主要基于外科医生个体的判断和对患者所有情况的考量<sup>[34]</sup>。晚期 NVG 常见玻璃体积血,视力预后差。有回顾性研究发现对于玻璃体积血的 NVG,植入 AGV 的玻璃体切除术(PPV)可能比使用小梁切除术的 PPV 更有效地降低 IOP<sup>[35]</sup>。另外,Shinohara 等<sup>[36]</sup> 发现在 NVG 患者中,植入 EX-PRESS 装置可能比单独使用小梁切除术更有效和安全。但是,使用 EX-PRESS 时,玻璃体切割术可能会影响手术成功率。术前使用贝伐单抗注射的 EX-PRESS 微型青光眼分流术可能是难治性 NVG 的有效替代疗法<sup>[37]</sup>。在外周前粘连(peripheral anterior synechiae, PAS)广泛形成之前,术前 IVB 可以提高 NVG 眼中 AGV 植入的成功率<sup>[38]</sup>。Zhou 等<sup>[39]</sup> 一项关于 NVG 患者 Ahmed 青光眼阀植入术前伴或不伴 IVB 疗效的 Meta 分析显示,IVB 预处理 NVG 是在 AGV 植入手术期间安全有效的额外步骤。在 NVG 患者 IVB 联合 Ahmed 治疗 2a 随访中发现,IVB 能使接受青光眼阀植入的 NVG 患者虹膜和前房角新生血管消退,虽然与短期随访后更

好的眼压控制无关,但在长期随访中接受 IVB 的患者显示较低的眼压,并且倾向于需要较少的额外药物以实现眼压控制<sup>[40-41]</sup>。而在 IVR 结合 Ahmed 植入治疗 NVG 的疗效方面,Tang 等<sup>[42]</sup>发现术前单次 IVR 对于 NVG 青光眼阀植入术中和长期预后无明显影响,最终 IOP 和最终矫正视力无差异。

青光眼引流植入术是治疗 NVG 的一种治疗选择,但是一些术前的危险因素也会影响术后的疗效。研究者观察了经青光眼阀植入治疗的 NVG 患者(墨西哥)60 例 60 眼,随访 1a 后发现,在接受青光眼阀植入治疗的墨西哥患者中,术后的高血压和术前视力 20/100 或更差是手术失败的重要危险因素<sup>[43]</sup>。对于难治性青光眼,Ahmed 阀植入有显著治疗意义。Chang 等<sup>[44]</sup>回顾性分析 1995/2013 年 302 例难治性青光眼 Ahmed 治疗后的效果,发现长期考虑术后眼压控制是成功的,但是手术的成功率随着时间的推移而下降,术前高眼压和严重的并发症是手术的重要危险因素。也有学者在分析 Ahmed 阀植入治疗 NVG 的临床疗效和影响因素后发现,年龄<55 岁是手术失败的显著风险因素,性别、手术史、原发性疾病、术前眼压等对手术成功率的影响均无统计学意义<sup>[45]</sup>。而玻璃体切割术后眼内硅油注入也是引流阀失败的另一个重要因素<sup>[46]</sup>。此外,Ahmed 青光眼引流阀(AGV)植入术后血栓导致的引流管阻塞是一种无法预测的临床挑战性情况。Hwang 等<sup>[47]</sup>报道了 4 例使用前房内空气注射预防血栓导致的 AGV 引流管阻塞。发现前房内空气注射可能是一种可行的选择,以防止具有高血栓阻塞风险的 NVG 中 AGV 植入物的引流管阻塞。我们在临床实践中观察到,青光眼阀植入后快速的眼压下降使得短时间内术中和术后的眼压差加大,在此情况下术后前房出血极易发生,出血较多时血凝块甚至会堵塞引流管,从而影响手术效果,为避免这种情况的发生,在临床上植入青光眼引流阀的过程中也可以在前房注入少量黏弹剂或生理盐水,人为地将眼压暂时控制在偏高状态,在黏弹剂或房水随着引流阀缓慢排出的过程中眼压也随之下降,进而避免眼压下降过快引起的前房出血。

与 Ahmed 青光眼引流装置的生物材料相关的炎症可能导致在装置周围形成纤维囊,并因此可能对眼内压降低水平具有显著影响。Lubiński 等<sup>[48]</sup>研究发现在 NVG 患者中,与聚丙烯瓣膜相比,硅酮瓣膜的植入与 IOP 长期降低至 21mmHg 以下的可能性显著更高并且具有更低的瓣膜封装风险。所获得的结果表明,硅酮 Ahmed® 阀在治疗 NVG 的患者中更有效。

考虑到部分患者经济方面或缺乏眼部健康组织的原因,一种新的植入物(Alahmady 环)被应用于 NVG 患者房水引流中。Alahmady 环由泪道手术中使用的有孔硅管设计,并在经过前房后通过角巩膜下植入。即使是经过重复的手术或过度的纤维化,因其需要小的暴露区,手术仍能安全进行。Alsmman 等<sup>[49]</sup>回顾性分析了 15 例 15 眼顽固性 NVG 患者,所有患者视力不佳并接受 Alahmady 环植入术,随访至少 24mo 后,患者得到了良好的治疗效果,Alahmady 环植入被证明是 NVG 的良好手术选择;但是,临床观察发现该方法因房水引流通路缺乏阀门控制而容易出现低眼压情况,另外材料本身与结膜的接触使得结膜容易穿孔和植入物暴露等,因此该方法需要更多的病例数和更长的随访时间以评价该技术的疗效性和安全性。

**3.3 睫状体破坏性手术** 睫状体破坏性手术有睫状体冷凝术和睫状体光凝术(内镜下或经巩膜途径),对视力很低或复发性和顽固性 IOP 升高的患者可以作为初始或二次干预的选择。因经巩膜的睫状体光凝比睫状体冷冻术有着较轻的疼痛感,比内镜下睫状体光凝操作简单、并发症较少,而成为目前最常用的睫状体破坏性手术。经巩膜的二极管激光破坏睫状体上皮和间质从而减少房水产生,可有效降低晚期的 NVG 患者眼压并缓解疼痛<sup>[50]</sup>。但是不同的视力和眼压条件对睫状体光凝能量和作用时间的要求不同,需要进一步研究同样眼压条件下高能量和低能量、作用时间长或短对最终眼压的控制情况,以便对不同的患者制定最合适的治疗方案,争取以最小的经济付出和痛苦的感官感受换取最大的治疗效果。

对于一些独居或者行动不便的患者,其它手术难度大且不方便,患者依存性差,无法遵循长期的治疗方案,传统的睫状体光凝术后疼痛感明显,可能发生角膜水肿、结膜灼伤的并发症,而新技术微脉冲经巩膜睫状体光凝(micropulse-transscleral photocoagulation, MP-TSCPC)则是一个不错的选择。由 Cyclo G6 Glaucoma 激光系统驱动的 Micropulse P3 青光眼装置彻底改变了环形睫状体激光凝固法。这项新技术需要连续的激光波,并将其分解成一系列重复的脉冲,这些脉冲通过暂停分开,以防止组织中的热量积聚<sup>[51]</sup>。Emanuel 等<sup>[52]</sup>为评估 MP-TSCPC 治疗作用,对 MP-TSCPC 治疗的 84 眼患者进行回顾性分析,平均随访 4.3mo,发现 MP-TSCPC 可有效降低眼压并降低对降眼压药物的需求。视力潜力有限或切口青光眼手术风险高的患者可以成功通过 MP-TSCPC 治疗,作为传统 CPC 的合理有效替代方案。这些结果只提出了短期数据,还需要更长的随访时间和进一步的研究来确定其疗效和安全性。MP-CPC 是难治性青光眼患者的有效治疗方法。考虑到患者显著的视力丧失发生率,如果有需要,应在更短的治疗时间内进行更频繁的重复治疗<sup>[53]</sup>,以更快地达到降眼压的目的。

睫状体超声凝固也用于难治性青光眼患者中,为评价其安全性和有效性,一项前瞻性多中心干预研究显示,30 例 30 眼患者(16 眼开角型青光眼,10 眼闭角型青光眼和 4 眼 NVG)中,23.3% 和 46.7% 的患者分别获得了合格和完全的成功;治疗失败率为 6.6%。该研究显示,睫状体的超声凝固是减少难治性青光眼中 IOP 的安全有效的方法。超声暴露时间的增加似乎提高了手术的反应率和整体疗效,对安全性没有不利影响<sup>[54]</sup>。

**3.4 其他手术** 由于 NVG 的高眼压常常难以控制至理想状态,现有治疗方案的长期成功率相对较低,除了目前常用的手术方式外,新的手术方式不断被探索。有研究者提出前房纤维组织去除术对于房角关闭的 NVG 患者能更好地控制眼压。在粘连形成和房角关闭之前可以使用抗 VEGF 药物治疗,并且不需要额外的手术方式实现眼压的控制。但是在房角关闭的情况下,眼压对抗 VEGF 的反应较低,并且需要进一步的手术以控制眼压。抗 VEGF 注射后纤维血管组织收缩,进一步加重房角关闭程度,眼压反应性地再次升高进而出现代偿失调。在 NVG 伴眼压代偿失调患者中,术前可评估房角新生血管和粘连情况,如果纤维血管可见,则行纤维血管组织切除并且抗 VEGF 注射可能有助于降低术后眼压<sup>[55]</sup>。然而,

这种新的手术方式仍然需要更多病例的随机对照临床试验以评价有效性和安全性。

#### 4 小结

NVG 是一种严重的继发性青光眼,患者在原发病的发生至因急剧的视力下降或眼部疼痛感就诊而确诊 NVG 期间,如果合理有效地控制原发病,则可明显预防或者延迟 NVG 的发生。对 NVG 患者来说,更难控制的眼压和更难缓解的疼痛感是经济和精神上的双重压力,及早控制原发病及采用多种方式进行眼压治疗是目前主要的治疗方案。及时的 PRP 治疗对于预防 NVG 的发生具有极其重要的意义;抗 VEGF 药物的使用使得手术治疗过程中出血减少,术中和术后并发症减轻,但是 NVG 滤过性手术长期的眼压控制需要依赖于滤过泡的良好功能,而预防结膜瘢痕、滤过泡包裹则是亟待解决的问题。新的技术和新的治疗方案不断被探索,大部分在短期的观察内取得了良好的反馈,然而目前的研究存在的局限是大部分研究纳入的病例数较少,并且随访时间较短。因此,为进一步明确不同方式不同治疗方案的疗效性和安全性,更多的病例数和长期的随访是必要的。NVG 的治疗对于所有眼科医师来说任重而道远。

#### 参考文献

- Hayreh SS. Neovascular glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2007;26(5):470-485
- Barac IR, Pop MD, Gheorghe AI, et al. Neovascular secondary glaucoma, etiology and pathogenesis. *Rom J Ophthalmol* 2015; 59(1):24
- Mendrinós E, Machinis TG, Pourmaras CJ. Ocular ischemic syndrome. *Surv Ophthalmol* 2010;55(1):2-34
- Havens SJ, Gulati V. Neovascular glaucoma. *Dev Ophthalmol* 2016; 55:196-204
- Sun Y, Yong L, Peng Z, et al. Anti-VEGF treatment is the key strategy for neovascular glaucoma management in the short term. *BMC Ophthalmol* 2016;16(1):150
- Andrésguerrero V, Peruchogonzález L, Garcíafeijoo J, et al. Current perspectives on the use of anti-VEGF drugs as adjuvant therapy in glaucoma. *Adv Ther* 2017;34(2):378-395
- Georgoulas S, Dahlmann-Noor A, Brocchini S, et al. Modulation of wound healing during and after glaucoma surgery. *Prog Brain Res* 2008; 173:237-254
- Jampel HD, Solus JF, Tracey PA, et al. Outcomes and bleb-related complications of trabeculectomy. *Ophthalmology* 2012; 119(4):712-722
- Saeedi OJ, Jefferys JL, Solus JF, et al. Risk factors for adverse consequences of low intraocular pressure after trabeculectomy. *J Glaucoma* 2014;23(1):e60-68
- Florentina FJ, Juliane M, Franz G, et al. Postoperative subconjunctival bevacizumab injection as an adjunct to 5-fluorouracil in the management of scarring after trabeculectomy. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1211-1217
- Chua BE, Nguyen DQ, Qin Q, et al. Bleb vascularity following post-trabeculectomy subconjunctival bevacizumab: a pilot study. *Clin Exp Ophthalmol* 2012;40(8):773-779
- Slabaugh M, Salim S. Use of anti-VEGF agents in glaucoma surgery. *J Ophthalmol* 2017;2017:1645269
- Noor NA, Mustafa S, Artini W. Glaucoma drainage device implantation with adjunctive intravitreal bevacizumab in neovascular glaucoma: 3-year experience. *Clin Ophthalmol* 2017;11:1417-1422
- SooHoo JR, Seibold LK, Pantcheva MB, et al. Aflibercept for the

treatment of neovascular glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol* 2015;43(9):803-807

- Shen X, Chen Y, Wang Y, et al. Intravitreal Ranibizumab injection as an adjuvant in the treatment of neovascular glaucoma accompanied by vitreous hemorrhage after diabetic vitrectomy. *J Ophthalmol* 2016; 2016:4108490
- Taylor R, Kinsella MT, Clarke JC. Long-term outcome of intravitreal Bevacizumab followed by Ahmed valve implantation in the management of neovascular glaucoma. *Semin Ophthalmol* 2018;33(5):606-612
- Ohira S, Inoue T, Shobayashi K, et al. Simultaneous increase in multiple proinflammatory cytokines in the aqueous humor in neovascular glaucoma with and without intravitreal bevacizumab injection. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(6):3541
- Zhou M, Chen S, Wang W, et al. Levels of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in surgery-required advanced neovascular glaucoma eyes before and after intravitreal injection of bevacizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(6):3874-3879
- Zhou M, Wang J, Wang W, et al. Placenta growth factor in eyes with neovascular glaucoma is decreased after intravitreal Ranibizumab injection. *PLoS One* 2016;11(1):e0146993
- Chang JH, Garg NK, Lunde E, et al. Corneal neovascularization: an anti-VEGF therapy review. *Surv Ophthalmol* 2012;57(5):415-429
- Husain S, Jafri F, Crosson CE. Acute effects of PGF2alpha on MMP-2 secretion from human ciliary muscle cells: a PKC- and ERK-dependent process. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(5):1706-1713
- Meyertervehn T, Katzenberger B, Han H, et al. Lovastatin inhibits TGF- $\beta$ -induced myofibroblast transdifferentiation in human Tenon fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(9):3955
- Xiao YQ, Liu K, Shen JF, et al. SB-431542 inhibition of scar formation after filtration surgery and its potential mechanism. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(4):1698-1706
- Ma P, Gao Q, Wang Z, et al. Expression of protein kinase C isoforms in cultured human Tenon's capsule fibroblast cells. *Mol Med Rep* 2015;12(4):6025
- Fong DS, Girach A, Boney A. Visual side effects of successful scatter laser photocoagulation surgery for proliferative diabetic retinopathy: a literature review. *Retina* 2007;27(7):816-824
- Olmos LC, Sayed MS, Moraczewski AL, et al. Long-term outcomes of neovascular glaucoma treated with and without intravitreal bevacizumab. *Eye* 2016;30(3):463-472
- Hong Y, Hu Y, Dou H, et al. Comparison of the safety and efficacy of triple sequential therapy and transscleral cyclophotocoagulation for neovascular glaucoma in the angle-closure stage. *Sci Rep* 2018; 8(1):7074
- Nakatake S, Yoshida S, Nakao S, et al. Hyphema is a risk factor for failure of trabeculectomy in neovascular glaucoma: a retrospective analysis. *BMC Ophthalmol* 2014;14(1):55
- Kitnarong N, Sriyakul C, Chinwattanakul S. A prospective study to evaluate intravitreal Ranibizumab as adjunctive treatment for trabeculectomy in neovascular glaucoma. *Ophthalmol Ther* 2015;4(1):33-41
- Ozgonul C, Mumcuoglu T, Gunal A. The effect of Bevacizumab on wound healing modulation in an experimental trabeculectomy model. *Curr Eye Res* 2013;39(5):451-459
- Liu X, Liang D, Ni L. The effects of Bevacizumab in augmenting trabeculectomy for glaucoma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(15):e3223
- Liu L, Xu Y, Huang Z, et al. Intravitreal ranibizumab injection combined trabeculectomy versus Ahmed valve surgery in the treatment of neovascular glaucoma: assessment of efficacy and complications. *BMC Ophthalmol* 2016;16(1):1-7

- 33 Sun JT, Liang HJ, An M, *et al.* Efficacy and safety of intravitreal ranibizumab with panretinal photocoagulation followed by trabeculectomy compared with Ahmed glaucoma valve implantation in neovascular glaucoma. *Int J Ophthalmol* 2017;10(3):400
- 34 Netland PA. The Ahmed glaucoma valve in neovascular glaucoma (An AOS Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2009;107(107):325
- 35 Wang MH, Li QM, Dong HT, *et al.* Ahmed valves vs trabeculectomy combined with pans plana vitrectomy for neovascular glaucoma with vitreous hemorrhage. *Eur J Ophthalmol* 2017;27(6):774-780
- 36 Shinohara Y, Akiyama H, Magori M, *et al.* Short-term outcomes after EX-PRESS implantation versus trabeculectomy alone in patients with neovascular glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2017;11:2207-2213
- 37 Guven YS, Yildirim S, Degirmenci C, *et al.* Evaluation of Ex-PRESS mini glaucoma shunt implantation with preoperative intracameral bevacizumab injection in refractory neovascular glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2016;26(6):575-580
- 38 Kwon J, Sung KR. Effect of preoperative intravitreal Bevacizumab on the surgical outcome of neovascular glaucoma at different stages. *J Ophthalmol* 2017;2017:7672485
- 39 Zhou M, Xu X, Zhang X, *et al.* Clinical outcomes of Ahmed glaucoma valve implantation with or without intravitreal Bevacizumab pretreatment for neovascular glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *J Glaucoma* 2015;25(7):551
- 40 Arcieri ES, Paula JS, Jorge R, *et al.* Efficacy and safety of intravitreal bevacizumab in eyes with neovascular glaucoma undergoing ahmed glaucoma valve implantation: 2-year follow-up. *Acta Ophthalmologica* 2015;93(1):e1-e6
- 41 Zhou M, Wang J, Sun X. Efficacy and safety of intravitreal bevacizumab in eyes with neovascular glaucoma undergoing ahmed glaucoma valve implantation: 2-year follow-up. *Acta Ophthalmologica* 2016;93(1):1-6
- 42 Tang M, Fu Y, Wang Y, *et al.* Efficacy of intravitreal ranibizumab combined with Ahmed glaucoma valve implantation for the treatment of neovascular glaucoma. *BMC Ophthalmol* 2016;16(1):7
- 43 Hernandez-Oteyza A, Lazcano-Gomez G, Jimenez-Roman J, *et al.* Surgical outcome of Ahmed valve implantation in mexican patients with neovascular glaucoma. *J Curr Glaucoma Pract* 2014;8(3):86-90
- 44 Chang KL, Ma KT, Hong YJ, *et al.* Long-term clinical outcomes of Ahmed valve implantation in patients with refractory glaucoma. *PLoS One* 2017;12(11):e0187533
- 45 Ye H, Ying T, Song W, *et al.* Clinical efficacy analysis of Ahmed glaucoma valve implantation in neovascular glaucoma and influencing factors: A STROBE-compliant article. *Medicine* 2017;96(42):e8350
- 46 Park UC, Park KH, Kim DM, *et al.* Ahmed glaucoma valve implantation for neovascular glaucoma after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *J Glaucoma* 2011;20(7):433-438
- 47 Hwang SH, Yoo C, Kim YY, *et al.* Intracameral air injection during Ahmed glaucoma valve implantation in neovascular glaucoma for the prevention of tube obstruction with blood clot; Case Report. *Medicine* 2017;96(50):e9092
- 48 Lubiński W, Krzystolik K, Goślawski W, *et al.* Comparison of polypropylene and silicone Ahmed® glaucoma valves in the treatment of neovascular glaucoma: A 2-year follow-up. *Adv Clin Exp Med* 2018;27(1):15-20
- 49 Alsmman AH, Radwan G, Elagouz M, *et al.* The efficacy of Alahmady ring implantation in the management of neovascular glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2017;11:541-548
- 50 Ramli N, Htoon HM, Ho CL, *et al.* Risk factors for hypotony after transscleral diode cyclophotocoagulation. *J Glaucoma* 2012;21(3):169-173
- 51 Tan AM, Chockalingam M, Aquino MC, *et al.* Micropulse transscleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of refractory glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol* 2010;38(3):266-272
- 52 Emanuel ME, Grover DS, Fellman RL, *et al.* Micropulse Cyclophotocoagulation; Initial Results in Refractory Glaucoma. *J Glaucoma* 2017;26(8):726
- 53 Williams AL, Moster MR, Rahmatnejad K, *et al.* Clinical efficacy and safety profile of micropulse transscleral cyclophotocoagulation in refractory glaucoma. *J Glaucoma* 2018;27(5):445-449
- 54 Giannaccare G, Vagge A, Gizzi C, *et al.* High-intensity focused ultrasound treatment in patients with refractory glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255(3):599-605
- 55 Nadal J, Carreras E, Kudsieh B, *et al.* Neovascular glaucoma treatment with extraction of anterior chamber fibrovascular tissue. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(8):1083-1085