

# 康柏西普玻璃体腔注射联合 EX-PRESS 青光眼引流器植入治疗 NVG

李 鹏<sup>1</sup>, 陈海艳<sup>2</sup>, 海 鸥<sup>1</sup>, 王 莉<sup>3</sup>, 孙彩虹<sup>4</sup>

引用:李鹏,陈海艳,海鸥,等.康柏西普玻璃体腔注射联合 EX-PRESS 青光眼引流器植入治疗 NVG. 国际眼科杂志 2019; 19 (7):1218-1221

基金项目:西安医学院配套基金项目(No.2018PT69);西安医学院大学生开放科研实验项目(No.2018DXS2-17)

作者单位:(710054)中国陕西省西安市,空军第九八六医院<sup>1</sup>眼科;<sup>2</sup>信息科;<sup>3</sup>(710054)中国陕西省西安市,国际眼科杂志编辑部;<sup>4</sup>(710021)中国陕西省西安市,西安医学院医学技术学院眼视光教研室

作者简介:李鹏,男,毕业于西安交通大学医学院,在读博士研究生,副主任医师,研究方向:眼视光学、白内障、青光眼。

通讯作者:海鸥,女,硕士研究生,副主任医师,研究方向:眼表疾病、白内障、青光眼. haiouxian@163.com

收稿日期:2019-03-09 修回日期:2019-05-29

## 摘要

目的:观察康柏西普玻璃体腔注射应用 EX-PRESS 青光眼引流器植入治疗新生血管性青光眼的疗效。

方法:选择 2015-01/2018-01 在我院眼科就诊的新生血管性青光眼患者 37 例 37 眼,随机分为试验组与对照组,两组在术前均行康柏西普玻璃体腔注射,试验组和对照组分别选择 EX-PRESS 青光眼引流器植入术和小梁切除术。对比两组术后成功率、最佳矫正视力、眼压、滤过泡、并发症。

结果:术后 12mo, 两组手术成功率、BCVA 及滤过泡率均无差异( $P>0.05$ )。两组不同时间点眼压比较有差异( $F_{\text{组间}}=10.0, P_{\text{组间}}=0.003; F_{\text{时间}}=496.27, P_{\text{时间}}<0.0001$ )。所有并发症经对症处理后改善。

结论:EX-PRESS 青光眼引流器植入联合康柏西普玻璃体腔注射治疗新生血管性青光眼对降低眼压、减少术后并发症有一定的临床价值。

关键词:EX-PRESS 青光眼引流器;康柏西普;新生血管性青光眼;小梁切除术

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.7.32

## Conbercept intravitreal injection combined with EX-PRESS glaucoma drainage device implantation for NVG

Peng Li<sup>1</sup>, Hai-Yan Chen<sup>2</sup>, Ou Hai<sup>1</sup>, Li Wang<sup>3</sup>, Cai-Hong Sun<sup>4</sup>

Foundation items:Xi'an Medical University Supporting Fund Project (No.2018PT69); Experimental Project of Open Scientific Research for College Students in Xi'an Medical University (No.2018DXS2-17)

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology; <sup>4</sup>Department of Information, No.986 Hospital of Air Force of Chinese PLA, Xi'an 710054, Shaanxi Province, China; <sup>2</sup>Editorial Office, International Journal of Ophthalmology, Xi'an 710054, Shaanxi Province, China; <sup>3</sup>Department of Medicine Technology Optometry, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, Shaanxi Province, China

Correspondence to:Ou Hai. Department of Ophthalmology, No.986 Hospital of Air Force of Chinese PLA, Xi'an 710054, Shaanxi Province, China. haiouxian@163.com

Received:2019-03-09 Accepted:2019-05-29

## Abstract

• AIM: To observe the effect of EX - PRESS glaucoma drainage device implantation in treatment of neovascular glaucoma after intravitreal injection of conbercept injection.

• METHODS: From January 2015 to January 2018, 37 patients (37 eyes) with neovascular glaucoma were randomly divided into experimental group and control group. Both groups were treated with conbercept injection into vitreous cavity before operation. EX - PRESS glaucoma drainage device implantation and trabeculectomy were selected in the experimental group and the control group, respectively. The success rate, best corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure, filtering bleb and complications were compared between the two groups.

• RESULTS: At 12mo after operation, there was no significant difference in success rate, BCVA and successful filtering bleb between the two groups. There was significant difference in intraocular pressure between the two groups at different time points ( $F_{\text{group}}=10.0, P_{\text{group}}=0.003; F_{\text{time}}=496.27, P<0.0001$ ). All complications were improved after symptomatic treatment.

• CONCLUSION: EX - PRESS glaucoma drainage device implantation combined with conbercept vitreous injection in treatment of NVG, which has certain clinical value in reducing intraocular pressure and postoperative complications.

• KEYWORDS: EX - PRESS implantation; conbercept; neovascular glaucoma; trabeculectomy

Citation:Li P, Chen HY, Hai O, et al. Conbercept intravitreal injection combined with EX - PRESS glaucoma drainage device implantation for NVG. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019; 19 (7):1218-1221

## 0 引言

新生血管性青光眼(neovascular glaucoma, NVG)是一种难治性青光眼,房角及虹膜新生血管的形成为其主要特征。近年来,糖尿病及血管性疾病发病率在逐年增加,NVG患者人数也在上升,患者的生活质量受到直接影响,由此也产生了一个重要的社会问题<sup>[1-2]</sup>。目前NVG的治疗仍是困扰研究者的难题。单纯的小梁切除术降眼压效果不明显且有较多的并发症,而对睫状体手术可能会造成不可逆的低眼压、眼球萎缩;而单独的药物治疗效果有限,易反复<sup>[3-4]</sup>。此项课题主要对康柏西普玻璃体腔注射后应用EX-PRESS青光眼引流器植入治疗NVG进行研究,现报告如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 患者为2015-01/2018-01来我科就诊的NVG病例,共37例37眼;参考部分学者研究后制定选择病例的标准<sup>[4-5]</sup>:纳入标准:(1)所有患者均符合联合手术的标准。(2)患者经过最大剂量的口服及局部抗青光眼药物后眼压仍然无法得到控制。(3)临床已明确是单眼发病的糖尿病NVG患者。排除标准:有严重心脑血管、血液系统疾病等不能耐受眼科手术者,合并有眼部急性感染,近期眼科手术史者,对康柏西普注射液过敏者。所有患者均知情同意,并报我院医学伦理委员会同意。根据随机抽签原则将病例分为试验组17例17眼与对照组20例20眼,年龄30~60岁。试验组中男11例11眼,女6例6眼,年龄41.40±6.44岁;对照组中男12例,女8例,年龄41.30±6.51岁。两组患者基线资料(性别、年龄等)对比,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 1.2 方法

**1.2.1 药物治疗** 所有患者行玻璃体腔注射均按常规在无菌层流手术室内操作。患者仰卧于手术台,常规消毒后铺巾,稀释抗生素冲洗结膜囊,用盐酸奥布卡因眼液滴眼进行表面麻醉,开睑器开睑,将康柏西普(成都康弘生物科技有限公司生产)0.05mL(0.5mg),于角膜缘后3.5mm睫状体平坦部用专用29G 1mL注射器进行注射。注射后干棉签按压,涂抗生素凝胶,包扎术眼。所有病例均为术后1wk虹膜表面新生血管退去后,再接受EX-PRESS青光眼引流器植入或小梁切除术治疗。

**1.2.2 手术治疗** 盐酸奥布卡因眼液表面麻醉后,制作基于穹窿的(5mm×5mm)球结膜瓣和(3mm×4mm)的板层巩膜瓣,在巩膜瓣基质床上置5-FU溶液棉片。试验组接受EX-PRESS青光眼引流器P50植入术治疗:用25G针头沿巩膜瓣下方在透明角膜处水平穿刺入前房,引导器顺着穿刺口平行虹膜进入前房,旋转后将EX-PRESS青光眼引流器植入后固定;对照组接受小梁切除术:切开小梁网,咬切小梁组织并根切咬切口虹膜组织。10-0显微缝线缝合板层巩膜瓣,缝合球结膜后水密,前房稳定,滤过泡隆起,结膜囊内涂抗生素凝胶,包扎术眼,术毕。所有手术实施均为同一位医师完成。术后待角膜透明后,再分次进行全视网膜光凝治疗。

**1.2.3 观察指标** 参照多数学者研究制定手术成功标准如下:均于术后12mo随访,完全成功标准:无需使用降眼压药物的情况下术眼眼压<21mmHg(1kPa=7.5mmHg),且无严重眼部并发症。部分成功标准:加用降眼压药物情

表1 术后12mo两组患者手术成功率比较 眼(%)

| 组别  | 眼数 | 完全成功  | 部分成功  | 失败     | 成功率    |
|-----|----|-------|-------|--------|--------|
| 试验组 | 17 | 8(47) | 4(24) | 5(29)  | 12(71) |
| 对照组 | 20 | 5(25) | 5(25) | 10(50) | 10(50) |

注:试验组:EX-PRESS青光眼引流器植入联合康柏西普玻璃体腔注射治疗;对照组:小梁切除术联合康柏西普玻璃体腔注射治疗。

表2 两组患者术后12mo视力变化情况 眼(%)

| 组别  | 眼数 | 下降    | 提高    | 未变     |
|-----|----|-------|-------|--------|
| 试验组 | 17 | 3(18) | 7(41) | 7(41)  |
| 对照组 | 20 | 5(25) | 5(25) | 10(50) |

注:试验组:EX-PRESS青光眼引流器植入联合康柏西普玻璃体腔注射治疗;对照组:小梁切除术联合康柏西普玻璃体腔注射治疗。

况下,术眼眼压<21mmHg,且无严重眼部并发症。手术失败标准:术后加用降眼压药物后眼压仍>21mmHg,或再次接受抗青光眼手术治疗,或出现严重眼部并发症。手术成功率=(完全和部分成功病例数)/总病例数×100%<sup>[4-5]</sup>。眼压检查为:每眼测定3次后取平均值。视力情况以最佳矫正视力(BCVA)及视力改善程度来判定;对所有病例均在术前及术后12mo进行验光,留存最佳矫正视力数据。视力变化评判标准:和术前相比较,验光后的BCVA在视力表上看到行数的变化分为视力提高、未变、下降。并发症情况:统计术后12mo时,出现前房出血、引流器阻塞、恶性青光眼、视网膜或脉络膜脱离等并发症<sup>[4,6]</sup>。

统计学分析:采用统计学软件SPSS18.0对数据进行分析。两组间手术成功率比较使用Fisher确切概率法;计量数据采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间各时间点BCVA的比较采用独立样本 $t$ 检验,各组手术前后BCVA的比较采用配对样本 $t$ 检验;术后视力变化程度采用Mann-Whitney  $U$ 检验;两组患者滤过泡的比较采用等级资料卡方检验;两组患者不同时间点的眼压比较采用重复测量资料的方差分析,若组间有统计学差异,采用独立样本 $t$ 检验比较两组间各个时间点眼压的差异,若时间点有统计学差异,采用LSD- $t$ 检验对各时间点间进行两两比较。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组手术成功率对比** 试验组、对照组手术成功率分别为71%、50%,两组成功率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=1.217, P=0.270$ ),见表1。

**2.2 两组视力情况对比** 术前试验组BCVA为1.21±0.22,对照组为1.17±0.16,两组比较差异无统计学意义( $t=-0.97, P=0.34$ )。术后12mo试验组、对照组的BCVA分别为1.14±0.18、1.14±0.17,与术前比较差异均无统计学意义( $t=-1.32, 0.396, P=0.198, 0.696$ )。术后12mo两组视力改善程度比较,差异无统计学意义( $U=165, P=0.892$ ,表2)。

**2.3 两组眼压对比** 两组各时间点眼压比较,差异有统计学意义( $F_{\text{时间}}=496.27, P_{\text{时间}}<0.0001$ );各时间点与分组的交互作用比较,差异无统计学意义( $F_{\text{组间} \times \text{时间}}=2.73$ ,

表3 不同时间点两组患者的眼压比较 ( $\bar{x} \pm s, \text{mmHg}$ )

| 时间      | 试验组         | 对照组        |
|---------|-------------|------------|
| 术前      | 45.53±10.15 | 45.70±9.81 |
| 术后 1mo  | 11.88±4.03  | 14.05±3.21 |
| 术后 3mo  | 16.59±3.94  | 20.90±3.63 |
| 术后 12mo | 15.71±3.01  | 20.80±4.21 |

注:试验组:EX-PRESS 青光眼引流器植入联合康柏西普玻璃体腔注射治疗;对照组:小梁切除术联合康柏西普玻璃体腔注射治疗。

表4 术后 12mo 两组患者滤过泡分型比较 眼(%)

| 组别  | 眼数 | 功能性滤过泡 |       | 非功能性滤过泡 |       |
|-----|----|--------|-------|---------|-------|
|     |    | I      | II    | III     | IV    |
| 试验组 | 17 | 5(29)  | 5(29) | 4(24)   | 3(18) |
| 对照组 | 20 | 3(15)  | 4(20) | 6(30)   | 7(35) |

注:试验组:EX-PRESS 青光眼引流器植入联合康柏西普玻璃体腔注射治疗;对照组:小梁切除术联合康柏西普玻璃体腔注射治疗。

$P_{\text{组间} \times \text{时间}} = 0.06$ ); 两组组间眼压比较, 差异有统计学意义 ( $F_{\text{组间}} = 10.0, P_{\text{组间}} = 0.003$ )。术后 1、3、12mo 两组间眼压比较, 差异均有统计学意义 ( $t = -2.46, -2.95, -3.84, P = 0.021, 0.006, <0.0001$ )。两组组内各时间点两两比较, 除术后 12mo 与术后 3mo 差异无统计学意义外 ( $P > 0.05$ ), 其余各时间点两两比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

**2.4 两组滤过泡对比** 术后 12mo, 试验组功能性滤过泡 (I ~ II 型滤过泡) 率 58%, 非功能性滤过泡 (III ~ IV 型滤过泡) 率 42%, 两组滤过泡率差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 2.10, P = 0.147$ , 表 4)。

**2.5 并发症情况** 所有病例术中均无前房出血; 术后 6 ~ 12mo, 试验组术后前房积血 1 眼, 1 眼出现浅前房, 1 眼青光眼引流器移位, 没有出现视网膜、脉络膜脱离等; 对照组术后浅前房 1 眼, 前房出血 1 眼, 恶性青光眼 1 眼, 无脉络膜、视网膜脱离等并发症。所有病例的并发症在对症治疗均有所改善。

### 3 讨论

NVG 是最早由 Weiss 等<sup>[7]</sup>于 1963 年提出的。研究表明, 脉络膜新生血管的形成是 NVG 的病理学基础, 因缺氧等因素的影响, 脉络膜血管内皮细胞功能被破坏, 抗血管生成因子、促血管生成因子分泌发生紊乱, 促使形成 NVG<sup>[4,8]</sup>。目前, 应用药物疗效很差, 而易于出血、强烈的炎症反应以及滤过通路的瘢痕化等原因致使常规的抗青光眼手术效果差, 眼压失控<sup>[9]</sup>; 本研究中, 虽然应用了 5-FU 贴敷抗瘢痕形成, 但对所有部分成功和失败病例结果来讲, 因目前丝裂霉素的短缺, 可能与未用以往有经验的丝裂霉素贴敷有关, 因此也未将瘢痕化情况进行讨论。而对于 NVG, 最终无法控制眼压时, 过去治疗常采用对睫状体进行光凝或冷冻等破坏性手术, 甚至摘除眼球以缓解高眼压导致的顽固性疼痛。

NVG 一直是眼科临床治疗的难题。因新生血管的存在很难完成手术操作, 在临床上, NVG 的根本治疗是彻底处理眼底缺血状态, 近些年来, 采用抗 VEGF 药物玻璃体腔内注射来抑制新生血管形成, 让虹膜表面及前房角的新生血管暂时逐渐消退, 小梁网功能得以改善而降眼压, 为

青光眼手术开辟一个窗口期<sup>[9]</sup>后再进行进一步手术治疗。而术后眼压降低角膜恢复透明, 又为后面的全视网膜光凝, 解除眼底缺血提供条件。我们所有的研究对象, 术后均分次进行了全视网膜光凝。

康柏西普是一种基于抗体的基因工程类药物, 是基于 VEGF 受体的融合蛋白, 有多个靶点、亲和力强、作用时间长等优点, 能较多地结合 VEGF-A、VEGF-B 及胎盘生长因子 (PIGF) 等, 其与 VEGF Trap-EYE 有相似的结构, 不同之处是前者含有 VEGFR-2 (KDR) 中 Ig 样区域 4 (KDRd4), 使二聚作用增强并改变其三维结构, 使 VEGF 和康柏西普紧紧结合而彻底穿透视网膜<sup>[10]</sup>。有研究表明<sup>[11]</sup>, 在治疗脉络膜新生血管时, 康柏西普对消退新生血管, 使其萎缩, 减少液体渗漏, 减轻水肿有一定的疗效。康柏西普注射液的效果等同于其他学者研究的抗 VEGF 药物治疗效果<sup>[4]</sup>。在我们的研究中, 康柏西普注射后, 所有病例的虹膜新生血管均在 3 ~ 7d 内消退, 也为我们的下一步治疗提供了安全保障。

EX-PRESS 青光眼引流器为金属材质, 有较好的组织相容性, 小体积 (长 2 ~ 3mm、内径 50 $\mu\text{m}$  或 200 $\mu\text{m}$ 、外径 0.4mm), 通过穿刺口从板层巩膜瓣下直接植入前房, 使前房与巩膜下腔沟通, 适当的将房水引流至巩膜内间隙, 对眼压进行控制<sup>[12]</sup>。此手术实施较易, 微创, 避免了切除小梁和根切虹膜, 有较轻的炎症反应及较好的降压效果, 副作用少<sup>[12-14]</sup>。在手术成功率方面, 此项研究显示试验组、对照组分别为 71%、50%, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 两组的 BCVA 与术前比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 与前述学者<sup>[4-6,9]</sup>研究结论不太一致, 可能与我们的研究病例数较少及选择的患者年龄偏大且均为糖尿病患者等有关。

能长期的让 NVG 患者眼压稳定到正常状态并改善视功能是眼科医师一直以来研究治疗的热点, 因此本研究部分观察指标主要针对术后 12mo 后的情况展开。导致 NVG 视功能下降的直接原因是其并发症, 当视网膜血管阻塞缺血时, 其会向就近的眼内组织释放 VEGF 因子, 并伴随着房水经瞳孔、前房, 循环到房角, 在这些流经的部位产生新生血管<sup>[4,9]</sup>。本研究中, 因有抗 VEGF 药物及 5-FU 的前期应用, 加之后续的手术及激光治疗, 各时间点眼压比较有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 试验组与对照组眼压比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。因为 EX-PRESS 青光眼引流器是用医用不锈钢材料制成, 其为适应巩膜及房角的解剖结构而设计有一定角度和倒钩, 使其固定于眼球壁相对不移动。因其微创性、炎症及瘢痕反应较小, 使房水的引流有一定的可控性, 术后高眼压发生明显下降, 而且简单的手术操作让患者视功能恢复更快<sup>[4]</sup>。青光眼手术后结膜滤过泡理应是手术成功的标志, 而在我们的研究中, 试验组与对照组成功滤过泡差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 与谢九冰等<sup>[4]</sup>、祝莹等<sup>[5]</sup>学者研究有差别, 一方面可能由于我们的观察研究设计不够细致, 另一方面可能在某些 NVG 当中, 滤过泡的成功与眼压降低不一定成正相关。当然, NVG 滤过术后最大的问题仍然是瘢痕化, 在以后的研究中应对瘢痕化的情况做以具体总结分析。

NVG 术后并发症很常见, 在本研究观察中, 两组患者术后的并发症在对症治疗改善, 也从另一角度说明辅助治疗 NVG 的 EX-PRESS 青光眼引流器具有好的可控性,

与部分研究者结果类似<sup>[14-15]</sup>;而因为眼压控制不理想的小梁切除术仍需我们进一步进行研究创新与探讨。

我们的研究表明,抗 VEGF 药物康柏西普玻璃体腔注射并配合 EX-PRESS 青光眼引流器植入治疗 NVG,在一定时期内,对降低眼压,减少并发症有一定的临床应用价值;当然,此项研究在精心设计观察指标的同时,长期的疗效还需要增加相应的病例数及多中心、多方面的观察总结。

#### 参考文献

- 1 Tojo N, Hayashi A, Miyakoshi A. Corneal decompensation following filtering surgery with the Ex-PRESS mini glaucoma shunt device. *Clin Ophthalmol* 2015;17(9):499-502
- 2 戚沅, 陈长征. 影响渗出型老年性黄斑变性患者玻璃体腔注射康柏西普治疗反应的临床特征与基因因素. *中华眼底病杂志* 2015;31(1):95-97
- 3 张秀兰. 在中国 Ex-PRESS 青光眼微型引流器植入术是否可以取代小梁切除术. *中华实验眼科杂志* 2015;33(3):193-195
- 4 谢九冰, 寇义华, 刘若屏, 等. EX-Press 植入联合雷珠单抗玻璃体腔注射治疗新生血管性青光眼. *眼科新进展* 2016;36(1):61-64
- 5 祝莹, 李军, 徐少凯. EX-PRESS 青光眼引流器植入治疗新生血管性青光眼的疗效观察. *国际眼科杂志* 2015;15(3):534-536
- 6 杨露, 刘若屏, 岳向东, 等. 青光眼引流器植入术在新生血管性青光眼治疗中的疗效观察. *临床眼科杂志* 2014;22(5):550-551

- 7 Weiss DI, Shaffer RN, Nehrenberg TR. Neovascular glaucoma complicating carotid-cavernous fistula. *Arch Ophthalmol* 1963;69:304
- 8 孙荣, 周霞, 袁均. EX-PRESS 青光眼引流钉植入术和小梁切除术治疗原发性开角型青光眼的临床观察. *临床眼科杂志* 2015;23(9):147-149
- 9 高传文, 陈伟, 杨潇远, 等. Ex-Press 房水引流物植入术治疗新生血管性青光眼的临床观察. *眼科新进展* 2018;38(8):762-765
- 10 蔡锡安, 彭惠. 两种抗 VEGF 药物治疗渗出性年龄相关性黄斑病变的疗效. *国际眼科杂志* 2016;16(8):1501-1503
- 11 张茂菊, 吴青松, 李家障, 等. 玻璃体腔注射康柏西普治疗脉络膜骨瘤继发脉络膜新生血管一例. *中华眼底病杂志* 2015;31(1):91-92
- 12 Mariotti C, Dahan E, Nicolai M, *et al.* Long term outcomes and risk factors for failure with the EX-Press glaucoma drainage device. *Eye (Lond)* 2014;28(8):1034-1035
- 13 韩光杰, 周和政, 张文强, 等. EX-PRESS 引流钉植入术与小梁切除术治疗开角型青光眼的早期疗效比较. *眼科新进展* 2014;34(8):758760
- 14 韩光杰, 周和政. EX-PRESS 引流器植入术治疗青光眼研究进展. *眼科新进展* 2015;35(2):194-196
- 15 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