

抗 VEGF 综合治疗对新生血管性青光眼的疗效

张小牛,李世洋,肖建和

引用:张小牛,李世洋,肖建和. 抗 VEGF 综合治疗对新生血管性青光眼的疗效. 国际眼科杂志 2020;20(2):243-246

作者单位:(471031) 中国河南省洛阳市,中国人民解放军联勤保障部队第九八九医院眼科

作者简介:张小牛,男,毕业于武汉大学医学院,硕士,主治医师,研究方向:青光眼、眼外伤、眼底病。

通讯作者:李世洋,男,毕业于第三军医大学,硕士,主任医师,研究方向:眼视光、青光眼、白内障、眼底病. lisy64814@aliyun.com

收稿日期:2019-08-22 修回日期:2019-12-26

摘要

目的:观察联合抗 VEGF 药物的综合治疗对新生血管性青光眼(NVG)的疗效。

方法:回顾性分析 2012-02/2018-10 在我院就诊的 NVG 患者 62 例 68 眼的临床资料,A 组先行玻璃体腔注射抗 VEGF 药物,术后 1wk 行复合式小梁切除术,术后 3wk 行全视网膜激光;B 组行睫状体冷凝术。观察两组患者治疗前和治疗后 2wk,1、3、6mo 的眼压、最佳矫正视力(BCVA)、眼轴和并发症等。

结果:A 组虹膜新生血管的消退程度优于 B 组。两组患者术后 2wk,1、3、6mo 眼压比较有差异($P < 0.05$),且治疗后 6mo 眼轴长度有差异($P < 0.05$)。A 组总有效率为 94%,B 组总有效率为 78%($P = 0.073$)。

结论:NVG 接受抗 VEGF 药物+复合式小梁切除术+全视网膜激光光凝治疗安全有效。

关键词:新生血管性青光眼;抗 VEGF 治疗;玻璃体腔注射;小梁切除术;睫状体冷凝术

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.2.10

Observation on the curative effect of anti-VEGF comprehensive treatment for neovascular glaucoma

Xiao-Niu Zhang, Shi-Yang Li, Jian-He Xiao

Department of Ophthalmology, People's Liberation Army Joint Logistics and Security Force No.989 Hospital, Luoyang 471031, Henan Province, China

Correspondence to: Shi-Yang Li. Department of Ophthalmology, People's Liberation Army Joint Logistics and Security Force No.989 Hospital, Luoyang 471031, Henan Province, China. lisy64814@aliyun.com

Received:2019-08-22 Accepted:2019-12-26

Abstract

• AIM: To observe the effects of combined anti-VEGF therapy on neovascular glaucoma.

• METHODS: A total of 62 patients (68 eyes) with neovascular glaucoma admitted to our hospital from February 2012 to October 2018 were retrospectively analyzed. Group A were given intravitreal injection of anti-VEGF drug (conbercept ophthalmic injection) 0.05mL, and complex trabeculectomy was performed 1wk after injection, and total retinal laser photocoagulation was performed 3wk after injection. Cyclocryosurgery was performed in group B. Intraocular pressure (IOP), best corrected visual acuity (BCVA), axial length and postoperative complications of patients in two groups were observed before treatment and 2wk, 1mo, 3mo and 6mo after treatment.

• RESULTS: The regression degree of iris neovascularization in group A was significantly better than that in group B. IOP at 2wk, 1mo, 3mo and 6mo after surgery in the two groups showed statistical differences ($P < 0.05$). There was a statistically significant difference in axial length 6mo after treatment ($P < 0.05$). The total effective rate was 94% in anti-VEGF group (group A) and 78% in cyclocryosurgery group (group B), the difference was not statistically significant ($P = 0.073$).

• CONCLUSION: It is safe and effective for the combined treatment of anti-VEGF drug, combined trabeculectomy and total retinal laser photocoagulation in the treatment of neovascularization glaucoma.

• KEYWORDS: neovascular glaucoma; anti-VEGF treatment; intravitreal injection; trabeculectomy; cyclocryosurgery

Citation: Zhang XN, Li SY, Xiao JH. Observation on the curative effect of anti-VEGF comprehensive treatment for neovascular glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2020;20(2):243-246

0 引言

新生血管性青光眼(neovascular glaucoma, NVG)是一种严重的难治性青光眼^[1],常表现为难以控制的眼压升高、严重的视力丧失和剧烈的疼痛感。近些年来,抗 VEGF 治疗在 NVG 的治疗中得到越来越多的应用,但抗 VEGF 治疗如何与抗青光眼手术等综合治疗措施联合使用,仍有较多争议。本研究探讨联合抗 VEGF 药物(康柏西普)的综合治疗对 NVG 的疗效,并与传统睫状体冷凝术做比较,现将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性分析 2012-02/2018-10 我院就诊的新生血管性青光眼患者 62 例 68 眼的临床资料。根据治疗方案不同,分为 A 组(联合抗 VEGF 组)和 B 组(睫状体冷凝组)。A 组 30 例 36 眼均联合抗 VEGF 药物(康柏西普眼用注射液)玻璃体腔注射,其中男 17 例 22 眼,女 13 例

14眼,年龄44~67(52.19±7.00)岁;病因为糖尿病视网膜病变者20例24眼,视网膜中央静脉阻塞者10例12眼;治疗前眼压为47.19±4.28mmHg。B组32例32眼行睫状体冷凝术,其中男19例19眼,女13例13眼,年龄44~72(55.62±9.00)岁;病因为糖尿病视网膜病变者17例17眼,视网膜中央静脉阻塞者15例15眼;治疗前眼压为48.25±4.94mmHg。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。NVG诊断标准参照参考文献[2]。纳入标准:经眼科检查确诊为NVG,均排除既往原发性青光眼病史、眼部手术史和外伤史,经药物保守治疗控制眼压效果不佳,愿意接受本研究治疗方案。排除标准:(1)有明显手术禁忌,如严重心脑血管疾病,不能耐受手术者;(2)屈光间质混浊无法行视网膜激光光凝的患者;(3)不能按期随访的患者。本研究通过我院伦理委员会批准,确诊后均向患者和家属讲明病情与治疗方,每例患者接受治疗前均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 眼科检查 患者就诊、手术前后和复诊时常规行眼科检查:视力(包括裸眼视力、最佳矫正视力)、裂隙灯显微镜检查、眼压测量、眼底检查、眼前节照相、眼B超、眼轴测量和房角镜检查,并做好记录。

1.2.2 治疗方法 A组(联合抗VEGF组)先行玻璃体腔注射抗VEGF药物(康柏西普眼用注射液)0.05mL,术后1wk行复合式小梁切除术,待角膜透明后(术后3wk)行全视网膜激光光凝;B组(睫状体冷凝组)行睫状体冷凝术。所有患者完善术前检查,均无手术禁忌证。手术均由同一熟练手术医师操作完成。(1)玻璃体腔注药(抗VEGF治疗)术:常规消毒铺巾,盐酸奥布卡因滴眼液表面麻醉后放置开睑器,患眼前房穿刺放出房水约0.1mL,于颞上方或鼻上方距角膜缘3.5mm处睫状体平坦部进针,1mL注射器向玻璃体内注射康柏西普眼用注射液(10mg/mL)0.05mL,术后常规抗生素滴眼液点眼,并继续降眼压治疗,6~7d后行复合式小梁切除术。(2)复合式小梁切除术:常规消毒铺巾,盐酸奥布卡因滴眼液表面麻醉后放置开睑器,20g/L盐酸利多卡因0.5mL结膜下注射,做以穹窿为基底的结膜瓣及以角膜缘为基底的大小约3mm×4mm、约1/2厚度的巩膜瓣,在巩膜瓣下放置浸有丝裂霉素C(0.4g/L)的小棉片3min,生理盐水充分冲洗干净,颞侧透明角膜缘做前房穿刺口,切除1mm×2mm带小梁组织巩膜窗,分别缝合巩膜瓣和结膜瓣,重建前房,待前房深度适合,眼压正常,术毕。(3)全视网膜光凝术:待小梁切除术后1mo左右行全视网膜光凝术,使用532nm半导体激光机,据患者屈光间质透明情况调整能量,3级光斑,曝光时间200ms,分3~4次完成全视网膜激光光凝。(4)睫状体冷凝术:常规消毒铺巾,盐酸利多卡因+布比卡因混合约4mL球后阻滞麻醉,放置开睑器,距角膜缘后约3mm 270°范围行睫状体冷凝约10~12点,温度-70℃,冷凝时间55~60s,术后给予常规滴眼治疗。

1.2.3 观察指标 观察两组患者术后(A组为玻璃体腔注射抗VEGF药物后)2wk,1、3、6mo裂隙灯显微镜下虹膜新生血管、眼压、视力、眼轴长度和术后并发症情况。疗效判定标准^[3]:随访期间未使用降眼压药物且眼压≤21mmHg,或使用2种及2种以下降眼压药物,眼压≤21mmHg者为

表1 两组患者临床治疗效果比较 眼(%)

组别	眼数	显效	有效	无效	总有效
联合抗VEGF组	36	28(78)	6(17)	2(6)	34(94)
睫状体冷凝组	32	19(59)	6(19)	7(22)	25(78)

显效;随访期间用2种以上降眼压药物,且21mmHg<眼压≤30mmHg为有效;随访期间使用2种以上降眼压药物治疗,眼压>30mmHg需再次行手术者为无效。眼压测量均采用Goldmann眼压计进行,测量3次取平均值。视力检查均采用国际标准视力表进行视力测量^[4],等级分为:无光感(NLP)~0.02,>0.02~0.1。眼轴测量均使用A超进行,测量3次取平均值。

统计学分析:采用SPSS19.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,重复测量数据采用重复测量方差分析,组内两两比较采用LSD- t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验;同组治疗前后比较采用配对样本 t 检验。计数资料以“眼(%)”表示,采用 χ^2 检验,当有1个单元格的理论频数<5,使用Fisher确切概率法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较 两组患者随访6mo时,联合抗VEGF组患者总有效率为94%,睫状体冷凝组总有效率为78%,两组间总有效率比较差异无统计学意义($P=0.073$,表1)。

2.2 两组患者治疗后虹膜新生血管消退程度情况 联合抗VEGF组患者行康柏西普玻璃体腔注射后第1d虹膜新生血管开始不同程度的消退,术后1mo内36眼虹膜新生血管不同程度地消退,有22眼虹膜新生血管完全消退,联合全视网膜光凝后2mo时32眼虹膜未见明显新生血管出现;睫状体冷凝组患者术后2mo时虹膜新生血管仍未见明显变化。

2.3 两组患者治疗前后眼压变化 手术前后不同随访时间眼压差异显著($F_{\text{时间}}=1170.231, P_{\text{时间}}<0.001$),不同组别间眼压差异显著($F_{\text{组间}}=15.903, P_{\text{组间}}<0.001$),手术前后与组别之间存在交互作用($F_{\text{组间}\times\text{时间}}=16.626, P_{\text{组间}\times\text{时间}}<0.001$,表2)。两组患者治疗前眼压比较,差异无统计学意义($P>0.05$);术后2wk,1、3、6mo联合抗VEGF组平均眼压均低于睫状体冷凝组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 两组患者最佳矫正视力变化 两组患者治疗前最佳矫正视力比较,差异无统计学意义($P>0.05$);随访6mo时抗VEGF组与睫状体冷凝组最佳矫正视力比较,差异无统计学意义($P>0.05$,表3)。

2.5 两组患者治疗前后眼轴长度变化 两组患者治疗前眼轴长度比较,差异无统计学意义($P>0.05$);随访6mo时联合抗VEGF组与睫状体冷凝组眼轴长度比较,差异有统计学意义($P<0.05$,表4)。

2.6 两组患者治疗后并发症情况 联合抗VEGF组有2例2眼患者小梁切除术后1d出现前房积血,给予保守治疗后积血吸收。睫状体冷凝组有8例8眼患者出现前房积血;20例20眼患者术后第1d前房可见渗出膜,给予药物治疗后1wk左右好转,4例4眼患者术后6mo出现了轻度眼球萎缩。两组患者均未出现眼内感染、脉络膜脱离或出血等严重并发症。

表2 两组患者手术前后眼压比较

($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	眼数	治疗前	术后 2wk	术后 1mo	术后 3mo	术后 6mo
联合抗 VEGF 组	36	47.19±4.28	19.82±2.13	17.24±2.01	18.55±1.08	19.22±1.00
睫状体冷凝组	32	48.25±4.94	25.54±3.27	19.06±1.50	21.64±4.34	20.67±3.75
<i>t</i>		0.946	-7.789	4.273	-4.125	-2.146
<i>P</i>		0.348	<0.001	<0.001	<0.001	0.039

表3 两组患者手术前后最佳矫正视力比较

眼

组别	眼数	治疗前		术后 6mo	
		NLP~0.02	>0.02~0.1	NLP~0.02	>0.02~0.1
联合抗 VEGF 组	36	24	12	22	14
睫状体冷凝组	32	22	10	26	6
χ^2		0.034		3.309	
<i>P</i>		0.855		0.069	

表4 两组患者治疗前后眼轴长度比较

($\bar{x} \pm s$, mm)

组别	眼数	治疗前	术后 6mo
联合抗 VEGF 组	36	23.57±0.16	23.56±0.16
睫状体冷凝组	32	23.50±0.14	23.24±0.21
<i>t</i>		1.769	6.919
<i>P</i>		0.082	0.01

3 讨论

NVG 作为一种继发性青光眼,一直是临床治疗的难点^[5]。以往的研究表明,对于 NVG 患者,常规的抗青光眼滤过手术中容易发生前房出血,术后易出现滤过通道瘢痕化,手术成功率不高^[6-8]。近年来,随着青光眼房水引流装置的不断改进和植入技术的逐渐娴熟,使房水引流阀植入术也成为治疗 NVG 的一种选择,虽然该术式在有效降低眼压的同时,也减少了滤过泡瘢痕化的机会,但是据目前研究结果,手术成功率仍然不太理想^[9-11]。康柏西普眼用注射液作为新一代抗 VEGF 融合蛋白,可以竞争性抑制 VEGF 与受体结合,促进虹膜新生血管消退,为行滤过手术创造有利条件,降低前房出血等并发症,有利于形成成功的滤过通道;并且抗 VEGF 药物可改善眼部缺血状态,有效治疗或控制新生血管生长^[12-16]。

本研究观察到,抗 VEGF 组患者在玻璃体腔内注射康柏西普后第 1d 即开始出现虹膜新生血管消退,术后 1wk 内多数患者虹膜表面和前房角新生血管不同程度地消退,这也与其他文献报道的抗 VEGF 药物对新生血管的消退效果相符^[3-4],证实了抗 VEGF 药物可以促进虹膜新生血管消退,为下一步复合式小梁切除术提供了良好的手术条件。

但抗 VEGF 药物其维持效果一般 4~6wk,虹膜新生血管仍可再次生长,对于 NVG 的治疗往往需要联合其他治疗方式^[14],即对 NVG 患者多需采用综合治疗,如抗 VEGF+复合式小梁切除术+全视网膜激光光凝等;本研究选择在抗 VEGF 玻璃体腔注射术后 1wk 行复合式小梁切除术,术后 3wk 行全视网膜激光光凝进一步改善视网膜缺氧状态,抑制虹膜新生血管的生长,在本观察中 A 组患者在术后 2mo 随访时 32 眼虹膜未见明显新生血管出现,而睫状体冷凝组患者新生血管未见消退,A 组的治疗方案对于新

生血管的效果明显优于睫状体冷凝组患者。

本研究发现,联合抗 VEGF 组总有效率为 94%,睫状体冷凝组的总有效率为 78%,两组疗效比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者术后 2wk,1,3,6mo 眼压变化差异均有统计学意义($P<0.05$);术后 2wk,1,3,6mo 联合抗 VEGF 组平均眼压均低于睫状体冷凝组,差异有统计学意义($P<0.05$)。但可能是因为本研究样本量较小,随访时间较短,尚未体现两种治疗方案的疗效差异,有待更长时间的随访。术后最佳矫正视力也无统计学差异,可能与入组患者多为经济困难的群众,病程较长,即使经过治疗,视力仍无明显改善;提示我们在疾病的早期就开始治疗可能会取得更好的视力改善。

在抗 VEGF 药物出现之前,在 NVG 的治疗中,传统的睫状体破坏性手术一直被广泛地应用^[17]。但是睫状体冷凝术作为破坏性手术,术后局部反应重,部分患者疼痛明显,容易出现前房出血、玻璃体积血等,眼压过低时还可能发生眼球萎缩,甚至轻微的外伤即可发生眼球破裂。在本研究中,两组患者治疗前眼轴长度无统计学差异,随访 6mo 时抗 VEGF 组与睫状体冷凝组眼轴长度比较,差异有统计学意义($P<0.05$),且睫状体冷凝组患者眼轴长度较治疗前减少,差异有统计学意义($P<0.05$);推测可能与睫状体冷凝的破坏作用有关,睫状体冷凝组部分患者开始出现眼球萎缩或者有眼球萎缩的趋势,而抗 VEGF 治疗组患者尚未出现眼球萎缩改变;睫状体冷凝后更长时间的眼轴变化有待进一步的研究观察。

本研究中,行复合式小梁切除术的患者仅有 2 例 2 眼在术后出现了前房出血,给予止血药物治疗后前房积血很快吸收;睫状体冷凝组仅出现 4 例 4 眼轻度眼球萎缩,两组患者均未出现眼内感染、脉络膜脱离或出血等严重并发症,说明治疗方案是安全的;同时提示在临床工作中,对于经济困难的患者,睫状体冷凝术也不失为一种选择。而对于抗 VEGF 治疗 NVG,如何进一步地提高治疗效果,如何在控制眼压的同时更好地保存视力,临床仍需要进一步的研究。

总之,本研究发现玻璃体腔注射康柏西普联合复合式小梁切除术和全视网膜激光光凝治疗 NVG 是安全有效的。但本研究观察时间较短,样本量较小,其长期疗效尚需进一步长时间随访观察。

参考文献

- 1 Kwon JW, Jee D, La TY. Neovascular glaucoma after vitrectomy in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Medicine* 2017; 96(10):e6263
- 2 葛坚.临床青光眼.第3版.北京:人民卫生出版社 2016:291-297
- 3 冯希敏,赵庆新,张凤妍.雷珠单抗联合小梁切除术及视网膜光凝术治疗新生血管性青光眼临床疗效分析. *眼科新进展* 2018;38(1):80-83
- 4 刘琳琳,王辉,蒋贻平,等.联合抗 VEGF 药物的综合疗法治疗新生血管性青光眼的临床疗效. *眼科新进展* 2018;38(11):1066-1069
- 5 刘国立,王宁利.新生血管性青光眼患者房水中血小板反应蛋白-1 的表达及其与血管内皮生长因子相关关系的临床研究. *中华眼科医学杂志(电子版)* 2018;8(4):163-169
- 6 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):65
- 7 Abe RY, Shigueoka LS, Vasconcellos JPC, et al. Primary Trabeculectomy Outcomes by Glaucoma Fellows in a Tertiary Hospital in Brazil. *J Glaucoma* 2017;26(11):1019-1024
- 8 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
- 9 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
- 10 Lee CK, 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
- 11 He Y, Tian Y, 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
- 12 Kimoto K, Kubota T. Anti-VEGF Agents for Ocular Angiogenesis and Vascular Permeability. *J Ophthalmol* 2012;2012:852183
- 13 Li F, Zhang L, Wang Y, et al. One-Year Outcome of Conbercept Therapy for Diabetic Macular Edema. *Curr Eye Res* 2018;43(2):218-223
- 14 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
- 15 姜辉,李家臣,黄亚琳.雷珠单抗联合玻璃体切割术治疗 DR 合并新生血管性青光眼. *国际眼科杂志* 2019;19(6):988-991
- 16 苏锐锋,苏畅,董微丽,等.两种方法治疗新生血管性青光眼的临床观察. *国际眼科杂志* 2019;19(6):1048-1051
- 17 乔春艳,邵蕾,许欣悦,等.2002-2016年北京同仁医院新生血管性青光眼原发病因及治疗方式的变化趋势. *眼科* 2019;28(1):19-24