

新生血管性青光眼治疗进展

夏沁韵, 陈震, 邢怡桥

引用: 夏沁韵, 陈震, 邢怡桥. 新生血管性青光眼治疗进展. 国际眼科杂志 2020;20(6):987-989

基金项目: 湖北省卫生计生委重点支撑项目 (No. WJ2017Z004)
作者单位: (430060) 中国湖北省武汉市, 武汉大学人民医院眼科中心
作者简介: 夏沁韵, 在读硕士研究生, 研究方向: 玻璃体视网膜膜疾病。
通讯作者: 邢怡桥, 男, 博士, 主任医师, 教授, 主任, 博士研究生导师, 研究方向: 玻璃体视网膜膜疾病. yiqiao_xing57@whu.edu.cn
收稿日期: 2019-10-10 修回日期: 2020-04-29

摘要

新生血管性青光眼 (NVG) 是眼科常见的一种难治性青光眼, 通常继发于视网膜中央静脉阻塞 (CRVO)、糖尿病视网膜膜病变 (DR)、陈旧性视网膜脱离、眼部肿瘤等。既往治疗主要包括: 全视网膜光凝 (PRP)、药物、抗青光眼手术或睫状体破坏术, 但治疗效果不佳。随着抗血管内皮生长因子 (VEGF) 药物的不断发展和运用, 抗 VEGF 药物联合治疗逐渐被提出, NVG 手术成功率显著增加, NVG 得以控制。本文主要围绕 NVG 近年来的治疗进展进行详细综述。

关键词: 新生血管性青光眼; 全视网膜光凝; 抗血管内皮生长因子药物; 联合治疗

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2020.6.13

A great progress in the treatment of neovascular glaucoma

Qin-Yun Xia, Zhen Chen, Yi-Qiao Xing

Foundation item: Hubei Health and Family Planning Commission Key Supporting Project (No. WJ2017Z004)

The Eye Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Correspondence to: Yi-Qiao Xing, The Eye Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China. yiqiao_xing57@whu.edu.cn

Received: 2019-10-10 Accepted: 2020-04-29

Abstract

• Neovascular glaucoma (NVG) is a common refractory glaucoma in ophthalmology, which is usually secondary to central retinal vein occlusion (CRVO), diabetic retinopathy (DR), long-standing retinal detachment, ocular tumors, etc. Previous treatments mainly included panretinal photocoagulation (PRP), drugs, anti-glaucoma surgery or ciliary destruction, but the

therapeutic effect was unsatisfactory. With the continuous development and application of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs, combination therapy of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs has been proposed gradually, and the success rate of NVG surgery has been increased significantly, and NVG can be controlled. The treatment progress of NVG in recent years will be described in detail.

• **KEYWORDS:** neovascular glaucoma; panretinal photocoagulation; anti-vascular endothelial growth factor; combination therapy

Citation: Xia QY, Chen Z, Xing YQ. A great progress in the treatment of neovascular glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(6):987-989

0 引言

新生血管性青光眼 (neovascular glaucoma, NVG) 是一种继发于眼部缺血性疾病的难治性青光眼。原发疾病包括中央静脉阻塞 (central retinal vein occlusion, CRVO)、糖尿病视网膜膜病变 (diabetic retinopathy, DR)、陈旧性视网膜脱离、眼部肿瘤等^[1]。其典型的临床特点为虹膜新生血管形成, 眼压可有不同程度的升高。患者通常疼痛难忍, 视力可有严重损害, 甚至无光感。

1 NVG 的发病机制

NVG 多继发于视网膜缺血缺氧性疾病。研究发现, 部分 NVG 患者房水中的氧气通过补偿机制, 可向缺氧视网膜扩散, 导致虹膜缺氧, 促进虹膜新生血管的形成^[2]。在 NVG 患者中, 尤其是 DR 患者, 其房水中血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的含量显著高于原发性开角型青光眼及白内障患者^[2-4]。近年来有研究发现胎盘生长因子 (placental growth factor, PIGF) 也具有促进新生血管形成的作用^[5]。VEGF-A 与 PIGF 可致血管渗漏、病理性新生血管形成, VEGF-B 对稳定新生血管有重要作用^[6]。参与虹膜新生血管形成的因子众多, 多归因于血管形成的刺激因子与抑制因子失衡所致^[7]。

2 NVG 分期

根据 NVG 的发病进程, 主要分为三个阶段: (1) 青光眼前期: 前房角可见少量新生血管, 此期眼压多可维持正常范围。(2) 开角型青光眼期: 此期可见新生血管膜覆盖前房角和虹膜, 小梁网滤过功能受阻, 眼压升高。(3) 闭角型青光眼期: 纤维血管膜收缩致周边虹膜前粘连, 前房角关闭, 眼压明显升高^[8]。

3 NVG 既往治疗方法

NVG 的治疗主要围绕三方面展开, 控制原发病, 改善视网膜缺血缺氧状态, 以及控制眼压。

3.1 控制和治疗原发病 治疗 NVG 的原发病多见于视网膜血管闭塞性疾病或是糖尿病视网膜膜病变, 也可见于慢性

视网膜脱离、眼内肿瘤、葡萄膜炎等疾病^[9]。目前,控制和
治疗原发病首要的治疗方法是行全视网膜光凝(panretinal
photocoagulation, PRP),大量研究证实 PRP 可显著改善视
网膜缺血缺氧状态,促进新生血管的消退^[10]。但由于患
者存在不同程度的角膜水肿、白内障或是前房积血、玻璃
体积血而不能充分进行 PRP,通常治疗效果不理想^[11]。
PRP 并不能选择性的作用于病理组织,对未参与缺血诱
导血运过程的健康组织造成损害,术后新生血管可普遍退
化,但会导致永久性视野损伤。

3.2 降眼压治疗 降眼压治疗包括药物降眼压以及手术
降眼压两种方式。青光眼前期: β -受体阻滞剂、 α -受体激
动剂和碳酸酐酶抑制剂可用于降低眼压,但随着房角粘连
的加重,药物作用明显受限^[12]。目前研究证实,单一或联
合使用降眼压药均难以控制 NVG 病情发展,多数患者后
期均需行抗青光眼手术^[13]。既往常规的抗青光眼手术包
括小梁切除术、青光眼引流阀植入术、睫状体破坏性手术。
小梁切除术被认为是降低原发性开角型青光眼和原发性
闭角型青光眼患者眼压的有效方法,但对于 NVG 患者来
说,新生血管破裂出血的风险较大,复发率较高^[3,14]。青
光眼引流阀植入术作为传统降低 NVG 患者眼压的手术方
式,可快速降低眼压,但其术后效果不如晚期其他类型的
青光眼^[13]。研究发现 NVG 患者房水中 VEGF 升高可触
发引流管的组织纤维化,继而堵塞管口,这是导致手术
失败的主要原因^[15]。睫状体破坏术包括睫状体光凝及睫
状体冷凝术。睫状体破坏术可有效降低患者眼压,明显减
少患者术后药物使用量,但术后眼球萎缩的风险较高,患
者疼痛难忍^[13,16]。

4 NVG 治疗新进展

临床研究证实,以往治疗方法中,未解除新生血管的
形成因素,术中新生血管破裂出血以及术后新生血管形
成,是影响手术成功率的主要原因。随着抗 VEGF 药物的
发现,抗 VEGF 药物已广泛用于临床治疗新生血管疾病。
目前多采用以抗 VEGF 为辅的综合治疗方案治疗 NVG。
雷珠单抗(ranibizumab)、康柏西普(conbercept)、阿柏西普
(aflibercept)均作为现临床上常用的抗 VEGF 药物,贝伐
单抗(bevacizumab)虽早期用于脉络膜新生血管的治疗,
但由于其眼内半衰期长,可增加不良反应的发生风险,现
多用于治疗结肠癌等疾病^[17]。雷珠单抗作为第二代人源
化的重组鼠单克隆抗体,主要抑制 VEGF-A 的作用^[18]。
康柏西普是一种重组抗 VEGF 的融合蛋白,能有效结合
VEGF 所有亚型,抑制 PIGF 活性^[19]。阿柏西普是一种可
溶性的重组蛋白,除了作用 VEGF-A,还可有效抑制
VEGF-B 及 PIGF^[20]。目前临床多采用雷珠单抗或康柏西
普联合一种或多种治疗方法治疗 NVG。阿柏西普联合治
疗 NVG 并不多见。

4.1 玻璃体内注射抗 VEGF 药物联合 PRP 治疗 NVG 玻璃
体内注射抗 VEGF 药物联合 PRP 治疗 NVG,该治疗方法
对于较早期青光眼患者,前房角尚未改变时治疗有效。玻
璃体内注射抗 VEGF 药物可有效改善视网膜缺血缺氧状
态,促进玻璃体内积血吸收,为充分行 PRP 赢得时间^[21]。
有研究显示,玻璃体内注射雷珠单抗联合 PRP,可有效提
高患者的视力,改善微循环,降低眼压,恢复视网膜功
能^[22]。Gabriel 等^[23]研究发现早期玻璃体内注射阿伯西
普,可有效逆转虹膜及房角新生血管形成,降低或稳定眼

压。早期玻璃体内注射阿伯西普联合 PRP 治疗,可延长
或避免手术干预 NVG^[24]。

**4.2 玻璃体内注射抗 VEGF 药物联合小梁切除术、PRP 治
疗 NVG** 部分患者行玻璃体内注射抗 VEGF 药物联合
PRP 治疗后,眼压仍控制不佳,多由于房角新生血管膜堵
塞房角所致。既往的小梁切除术被认为是一种治疗效果
不佳且失败率较高的手术方法。然而随着抗 VEGF 治疗
的出现,小梁切除术治疗 NVG 成功率明显增加。有研究
表明玻璃体内注射雷珠单抗可以明显减少小梁切除术可
能的并发症及术后炎症,可能对术后成纤维细胞增殖和伤
口瘢痕化有明显抑制作用^[25]。Shi 等^[26]研究表明玻璃体
内注射康柏西普联合小梁切除术、PRP 治疗后,虹膜新生
血管消退、术中及术后并发症明显减少、可有效控制眼压,
为患者保存部分视力。

**4.3 玻璃体内注射抗 VEGF 药物联合青光眼阀植入术、
PRP 治疗 NVG** 对于晚期 NVG 患者来说,玻璃体内注射
雷珠单抗联合 PRP 治疗 NVG,术后短期内新生血管萎
缩,眼压降低显著,但由于患者房角引流功能的丧失,高眼
压发生率极高。玻璃体内注射抗 VEGF 药物,新生血管消
退后,适时行青光眼引流阀植入术,形成新的防水引流途
径,可降低并稳定眼压^[27]。苏锐锋等^[27]研究表明玻璃体
内注射康柏西普联合 Ahmed 青光眼引流阀植入术、PRP
治疗 NVG,可保留患者大部分现有视力,有效控制眼压,
相较于玻璃体内注射康柏西普联合小梁切除术、PRP 治
疗,降压幅度更大、术后眼压更平稳。然而,Sun 等^[28]研究
表明玻璃体内注射雷珠单抗联合青光眼引流阀植入术、
PRP 治疗 NVG 与玻璃体内注射雷珠单抗联合小梁切除
术、PRP 治疗 NVG,两种方法成功率没有明显差异,小梁
切除术联合治疗方法更经济,但治疗的有效性有待进一步
观察。

**4.4 玻璃体内注射抗 VEGF 药物联合玻璃体切除术、内窥
镜下睫状体光凝术、PRP 治疗 NVG** 伴有玻璃体积血的
NVG 患者,可行玻璃体内注射抗 VEGF 药物联合玻璃体
切除术、内窥镜下睫状体光凝术、PRP 联合治疗。对于部
分玻璃体积血的 NVG 患者,术前玻璃体内注射抗 VEGF
药物,可有效使新生血管萎缩,为后期手术治疗提供窗口
期^[29]。行玻璃体切除术,可清除玻璃体积血及玻璃体腔
内 VEGF,增加玻璃体腔内灌注,术中可行补充全视网膜
光凝,有效改善视网膜缺血缺氧^[30]。内窥镜可将眼前段
多种结构转变为可视化,如前房角、睫状体、近睫状体平
坦部段视网膜等^[31]。内窥镜下睫状体光凝术与传统睫状
体光凝术相比,可最大限度降低眼压,减少结膜等附带组
织的损伤^[32]。林江等^[29]研究表明玻璃体内注射雷珠单抗
、联合玻璃体切除术、内窥镜下睫状体光凝术、PRP 联合
治疗 NVG,可迅速降低眼压,保存患者视力,且并发症少,
但花费较高。

4.5 新型药物治疗 NVG 抗 VEGF 药物是治疗 NVG 的常
用药物,但通常使用于新生血管形成之后。目前研究表明
胰岛素受体底物(insulin receptor substrate-1, IRS-1)在缺
氧条件下高表达,同时促进 VEGF 生成,IRS-1 在病理性
血管生成以及视网膜新生血管中发挥重要作用^[33]。一种
新型的研究药物 Aganirsen 滴眼液(它是一种 25-聚硫代
磷酸酯反义寡核苷酸,目前其盐溶液用于治疗角膜新生血
管),可有效抑制 IRS-1,在 II、III 期临床试验中均能显著

抑制角膜新生血管形成,最大剂量可达430 $\mu\text{g}/\text{d}$ ^[34]。该研究利用基因信号SA研发了Aganirsen 乳化剂滴眼液,可靶向作用于视网膜,用于治疗典型缺血型CRVO所致NVG^[35]。Aganirsen 乳化剂滴眼液在II、III期临床试验中结果显示,可有效治疗早期缺血型CRVO,延缓NVG形成。与目前的标准疗法(包括激光治疗、玻璃体腔注射和/或手术)相比,局部应用Aganirsen 乳化剂滴眼液有望减少副作用^[35]。

5 总结与展望

随着抗VEGF药物的出现,NVG的治疗方法才逐步从药物治疗、PRP、抗青光眼手术、晚期睫状体破坏术不断进展至由抗VEGF药物联合的一种或多种治疗。虽治疗效果可观,但其花费昂贵,损伤较大,术后远期疗效及其远期并发症还有待进一步研究和长期随访观察,未来仍需探寻更安全、简便、有效的治疗方式。

参考文献

- 1 Ha JY, Lee TH, Sung MS, et al. Efficacy and Safety of Intracameral Bevacizumab for Treatment of Neovascular Glaucoma. *Korean J Ophthalmol* 2017;31(6):538-547
- 2 Barac IR, Pop MD, Gheorghe AI, et al. Neovascular secondary glaucoma, etiology and pathogenesis. *Rom J Ophthalmol* 2015;59(1):24-28
- 3 Hayreh SS. Neovascular Glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2007;26(5):470-485
- 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 Bo Q, Zhang Y, Wu Y, et al. Research advances of platelet derived growth factor family and its significance in neovascular eye diseases. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2014;50(6):471-475
- 6 Ahn J, Woo SJ, Chung HP, et al. The Effect of Adjunctive Intravitreal Bevacizumab for Preventing Postvitrectomy Hemorrhage in Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 2011;118(11):2218-2226
- 7 侯艳宏,崔红平.新生血管性青光眼患者房水和血浆中VEGF、TGF- β 1和IL-6的测定及意义.中华实验眼科杂志 2016;34(7):624-629
- 8 Wittström E, Ponjavic V, Lövestam AM, et al. Electrophysiological Evaluation and Visual Outcome in Patients with Central Retinal Vein Occlusion, Primary Open-Angle Glaucoma and Neovascular Glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2010;88(1):86-90
- 9 SooHoo JR, Seibold LK, Kahook MY. Recent advances in the management of neovascular glaucoma. *Semin Ophthalmol* 2013;28(3):165-172
- 10 Tatsumi T, Yamamoto S, Uehara J, et al. Panretinal photocoagulation with simultaneous cryoretinopexy or intravitreal bevacizumab for neovascular glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251(5):1355-1360
- 11 Chuang LH, Wang NK, Chen YP, et al. Vitrectomy and panretinal photocoagulation reduces the occurrence of neovascular glaucoma in central retinal vein occlusion with vitreous hemorrhage. *Retina* 2013;33(4):798-802
- 12 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
- 13 王涛.重视新生血管性青光眼治疗方法的新转变.中华眼科医学杂志 2016;12(6):241-247
- 14 Rodrigues GB, Abe RY, Zangalli C, et al. Neovascular glaucoma: a review. *Int J Retina Vitreous* 2016;2(1):26-36
- 15 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* 2016;25(7):551-557

- 16 Yang Y, Zhong J, Dun Z, et al. Comparison of Efficacy Between Endoscopic Cyclophotocoagulation and Alternative Surgeries in Refractory Glaucoma: A Meta-analysis. *Medicine* 2015;94(39):e1651
- 17 Olmos LC, Sayed MS, Moraczewski AL, et al. Long-term outcomes of neovascular glaucoma treated with and without intravitreal bevacizumab. *Eye (Lond)* 2016;30(3):463-472
- 18 Fong AHC, Lai TYY. Long-term effectiveness of ranibizumab for age-related macular degeneration and diabetic macular edema. *Clin Interv Aging* 2013;8:467-483
- 19 Wang Q, Li T, Wu Z, et al. Novel VEGF decoy receptor fusion protein conbercept targeting multiple VEGF isoforms provide remarkable anti-angiogenesis effect *in vivo*. *PLoS One* 2013;8(8):e70544
- 20 Ashraf M, Souka AR. Aflibercept in age-related macular degeneration: evaluating its role as a primary therapeutic option. *Eye (Lond)* 2017;31(11):1523-1536
- 21 赵明威. 新生血管性青光眼治疗面临的临床问题与思考. 中华实验眼科杂志 2016;34(7):577-579
- 22 邓月,张金莎.抗VEGF药物联合PRP治疗新生血管性青光眼的效果.国际眼科杂志 2018;18(10):1855-1858
- 23 Gabriel LZ, Jeffrey RS, Anne L, et al. Neovascular Glaucoma: a retrospective review from a tertiary eye center in Mexico. *J Curr Glaucoma Pract* 2017;11(2):48-51
- 24 Soo Hoo JR, Seibold LK, Pantcheva MB, et al. Aflibercept for the treatment of neovascular glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol* 2015;43(9):803-807
- 25 Elmekawey H, Khafagy A. Intracameral ranibizumab and subsequent mitomycin C augmented trabeculectomy in neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2014;23(7):437-440
- 26 Shi L, Yang J, Lin J. What is the impact of intravitreal injection of conbercept on neovascular glaucoma patients: a prospective, interventional case series study. *BMC Ophthalmol* 2019;19(1):128-137
- 27 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
- 28 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):400-405
- 29 林江,张强.玻璃体切除术中直视下睫状体光凝术联合雷珠单抗治疗新生血管性青光眼疗效观察.解放军预防医学杂志 2018;36(5):664-668
- 30 李丽,关新辉,易湘龙.联合手术治疗增殖性糖尿病视网膜病变的继发性新生血管性闭角型青光眼.国际眼科杂志 2016;16(5):938-941
- 31 Francis BA, Kwon J, Fellman R, et al. Endoscopic ophthalmic surgery of the anterior segment. *Surv Ophthalmol* 2014;59(2):217-231
- 32 Seibold L, SooHoo J, Kahook M. Endoscopic cyclophotocoagulation. *Mid East Afr J Ophthalmol* 2015;22(1):18-24
- 33 Cloutier F, Lawrence M, Goody R, et al. Antiangiogenic activity of aganirsen in nonhuman primate and rodent models of retinal neovascular disease after topical administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(3):1195-1203
- 34 Cursiefen C, Viaud E, Bock F, et al. Aganirsen antisense oligonucleotide eye drops inhibit keratitis-induced corneal neovascularization and reduce need for transplantation: the I-CAN study. *Ophthalmology* 2014;121(9):1683-1692
- 35 Lorenz K, Scheller Y, Bell K, et al. Prospective, randomised, placebo-controlled, double-masked, three-armed, multicentre phase II/III trial for the Study of a Topical Treatment of Ischaemic Central Retinal Vein Occlusion to Prevent Neovascular Glaucoma - the STRONG study: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2017;18(1):128-140