

# 新生血管性青光眼的治疗进展

李 娇,袁援生,钟 华

作者单位:(650032)中国云南省昆明市,昆明医科大学第一附属医院眼科

作者简介:李娇,女,在读硕士研究生,研究方向:青光眼、白内障、眼底病。

通讯作者:钟华,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向:青光眼、白内障和流行病学. zhoculist@163.com

收稿日期:2014-03-04 修回日期:2014-04-24

## Progress on the treatment of neovascular glaucoma

Jiao Li, Yuan-Sheng Yuan, Hua Zhong

Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

**Correspondence to:** Hua Zhong. Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China. zhoculist@163.com

Received:2014-03-04 Accepted:2014-04-24

### Abstract

• Neovascular glaucoma (NVG) is a kind of intractable eye disease with complex etiology, strong destruction and poor effect on treatment. Extensive retinal ischemia and hypoxia is the main etiology, and the key of treatment is early diagnosis, active prevention and taking effective measures to prevent the production of vascular endothelial growth factor. According to the related literature over recent years, the authors will discuss pros and cons for medical, surgical and combined treatment in this review.

• **KEYWORDS:** neovascular glaucoma; panretinal photocoagulation; vascular endothelial growth factor; medical treatment; surgical treatment

**Citation:** Li J, Yuan YS, Zhong H. Progress on the treatment of neovascular glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014; 14(6):1037-1040

### 摘要

新生血管性青光眼(neovascular glaucoma, NVG)是一种病因复杂、破坏性极强、治疗效果较差的难治性眼病。广泛的视网膜缺血缺氧是其主要病因,早期诊断、积极预防、采取有效措施抑制新生血管生成是其治疗的关键。根据近年来国内外相关文献对NVG治疗的报导,我们对NVG药物、手术、联合治疗的新进展、新思路加以综述。

**关键词:** 新生血管性青光眼; 全视网膜激光光凝; 血管内皮生长因子; 药物治疗; 手术治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.06.14

**引用:** 李娇,袁援生,钟华. 新生血管性青光眼的治疗进展. 国际眼科杂志 2014;14(6):1037-1040

### 0 引言

新生血管性青光眼(neovascular glaucoma, NVG)是由于各种原因引起的虹膜表面及前房角有新生的血管及纤维血管膜,病变累及小梁网,使周边虹膜与小梁网和角膜后壁粘连,引起房角关闭、房水外流受阻的一类继发性青光眼。NVG常表现为难以控制的眼压增高、眼球剧痛、视力下降等<sup>[1]</sup>,治疗的关键是原发病的控制,并进一步通过药物或手术控制眼压,尽可能的减少视功能的损害。目前,国内外对NVG的治疗提出了很多新的思路,本文将对这些方法的优缺点进行讨论,并对这些新的治疗进展加以综述。

### 1 病因和发病机制

NVG病因复杂,常继发于多种眼病,大多是广泛累及眼后节缺血或局部性眼前节缺血的疾病。NVG最常见的病因包括缺血型视网膜中央静脉阻塞(因为非缺血型的视网膜中央静脉阻塞不会产生新生血管或导致新生血管性青光眼)、糖尿病性视网膜病变、眼缺血综合征,三者大约各占新生血管性青光眼患者的1/3。另外,眼内肿瘤、眼内炎症、视网膜脱离修复术后、玻璃体切割术后及眼外伤等疾病均可产生虹膜新生血管导致NVG<sup>[2]</sup>。眼部缺氧是导致新生血管发生的关键因素,其中以视网膜缺血、缺氧最为重要,而眼内新生血管形成过程中起关键作用的中心环节则是血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)<sup>[3]</sup>。

Chen等<sup>[4]</sup>研究继发于视网膜中央静脉阻塞的NVG患者发现:房水中细胞因子IL-6的量与虹膜新生血管化的程度密切相关,IL-6与其他血管形成因子共同作用促进新生血管生成。视网膜是唯一存在VEGF mRNA表达的组织,特异性的新生血管促进因子与血管内皮细胞的VEGF受体相互作用,使相邻的视网膜新生血管增殖<sup>[5]</sup>。Itakura等<sup>[6]</sup>发现增生性糖尿病视网膜病变患者玻璃体切割术后玻璃体腔内VEGF含量增加,其随房水循环到达房角,引起虹膜及房角新生血管化。早期,尽管虹膜、房角产生新生血管,但眼压仍在正常范围内,即青光眼前期;随着新生血管的量增多,虹膜及房角新生血管化的程度加深加重,大量的新生血管及纤维血管膜覆盖于虹膜前面,使小梁网滤过功能受阻,眼压开始增高,进入开角型青光眼期;纤维血管膜收缩、虹膜色素外翻导致虹膜前粘连、房角逐渐关闭,眼压持续升高,形成闭角型青光眼期,最终导致视功能的急剧丧失。

NVG患者高眼压最终导致视功能受损,最主要的原因是视乳头或视网膜缺血缺氧。缺血性损害与血流速度呈负相关,根据公式<sup>[7]</sup>:“血流速度=灌注压×(平均血压-眼压)/血管阻力”平均血压越低,眼压越高,血流速度越

慢,视乳头或视网膜缺血性的损害越严重,尤其是对视乳头缺血性的改变。因此,对于此类患者,我们需在确保不降低血管收缩压的前提下积极控制眼压。

## 2 NVG 的治疗

NVG 的治疗主要包括两方面:(1)通过药物或手术方式降低眼压;(2)减少视网膜缺血性改变,去除新生血管形成的诱因,这是对 NVG 的长期治疗最有效且最根本的手段。具体的主要措施是全视网膜激光光凝(panretinal photocoagulation, PRP),可以减少缺血性视网膜血管形成因子的产生,抑制新生血管生成;同时 PRP 对 NVG 的常见病因如糖尿病视网膜病变、视网膜中央静脉阻塞等也发挥着积极的治疗作用。在新生血管化的早期,PRP 能使眼前后段新生血管消退,近年来,通过玻璃体腔注射抗 VEGF 药物使虹膜、房角新生血管消退,降低眼压,减轻角膜水肿,改善屈光间质,辅助加强 PRP 抑制眼前后段的新生血管在临床上也得到了认可和广泛应用<sup>[8-10]</sup>。PRP 是抗新生血管性青光眼的核心措施,抑制了新生血管的生长,才有可能长期的控制眼压,保存更多的视功能。通过药物或手术降低眼压,是为 NVG 患者行 PRP 创造条件或者是在 PRP 基础上调控眼压,二者的重要性和作用并不相同,但互为补充、缺一不可。

由于 NVG 一旦发生,对视功能可产生不可逆的严重损害,因此 NVG 的预防极其重要,某种意义上甚至超过对 NVG 的治疗。对于可能发展成为 NVG 的高危患者,例如增生性糖尿病视网膜病变、视网膜中央静脉阻塞、眼缺血综合征等,在每一次的随访中,即使眼压不高,也要密切观察虹膜和房角是否有新生血管形成,一旦发现新生血管,则需进行 PRP 和抗-VEGF 的干预。如果发展到虹膜表面弥漫性的新生血管及色素外翻,必须采取积极治疗。抑制新生血管生成,特别是在发展为难治性青光眼之前,是可以预防或延缓 NVG 视功能损害的。

**2.1 药物治疗控制眼压** 临床上药物控制眼压包括抑制房水生成和增加房水流出。新生血管性青光眼因新生血管阻塞房角,房水流出经葡萄膜-巩膜途径障碍,所以临床上常用抑制房水生成的药物,如 $\beta$ 受体阻滞剂、 $\alpha$ 肾上腺素能药物和碳酸酐酶抑制剂来控制眼压。类固醇类药物局部点眼可有效缓解患眼的炎症反应,玻璃体腔注射皮质类固醇类药物(如曲安奈德)能减少玻璃体腔 VEGF 的含量<sup>[11,12]</sup>;抑制虹膜及房角新生血管,降低眼压。

**2.2 手术治疗控制眼压** 当药物治疗不能有效控制眼压,特别是虹膜粘连、房角关闭时,需要进行手术治疗。

**2.2.1 滤过性手术** 小梁切除术是最常见的滤过性手术。小梁切除术联合抗代谢药物如丝裂霉素 C、5-氟尿嘧啶的运用,结合周边虹膜的直接烧灼可有效降低术中出血、术后早期前房积血的发生率、快速降低眼压以及减少抗青光眼药物的使用率<sup>[13]</sup>。当然,NVG 患者眼压的控制与 NVG 的病因密切相关,如增生性糖尿病视网膜病变所致的 NVG,单纯的小梁切除术联合抗代谢药物手术成功率低,需联合部分玻璃体切除及 PRP 才能有效控制眼压,提高远期效果<sup>[14]</sup>。

**2.2.2 房水引流物植入术** 前房引流物植入术并发症少,手术成功率可达 80% 以上<sup>[15]</sup>,但房水引流物的植入需要足够面积且结构完整的巩膜、结膜来固定引流盘和引流管,手术创伤较大。近几年,开发出一些新的植入物如 T-Flux 青光眼引流器、Ex-press 青光眼引流管等,使房水引

流物植入术的过程更加简易快速。Ex-press 青光眼引流管是新型的滤过性手术,并发症更少,且该手术不用切除巩膜和虹膜,减少了术中、术后出血的风险,长期有效降低眼内压<sup>[16]</sup>;另外,Ex-press 引流管的金属特性决定了其特殊的生物相容性,可减少局部临近组织的需氧量及增殖因子的生成,如 TGF- $\beta$  等<sup>[17]</sup>,从而减少手术切口的瘢痕化,并且手术过程减少了前房内操作,可维持前房稳定性,正好解决了 NVG 治疗的疑难问题。此外,联合应用丝裂霉素,能有效地抑制滤过泡引流盘周围成纤维细胞的增生,提高眼压控制的远期疗效,且不会增加并发症<sup>[18]</sup>。因此,在降压效果一致的情况下,该类引流物因其结构微小、手术创伤较少、对眼内的扰动较轻、术中、术后并发症发生率较低等特点,为 NVG 的治疗开辟了新的纪元。

**2.2.3 破坏性手术** 睫状体破坏手术有睫状体激光光凝术<sup>[19]</sup>、睫状体冷冻术、UC3 超声睫状体凝固术。睫状体破坏手术可直接迅速降低眼压,但睫状体激光光凝术可并发低眼压,交感性眼炎;睫状体冷冻术冷冻范围不好掌握,冷冻范围大,可置眼球萎缩;范围过小,眼压不能控制,术后一过性眼压升高,眼球剧痛;UC3 超声睫状体凝固术有一定设备要求,手术效果及并发症难以预测。该类手术破坏性较大,目前临床上较少采用。对于部分疼痛难忍、视力已丧失的患者,根据患者的要求也可行眼球摘除术。

**2.3 减少视网膜缺血性改变,抑制新生血管生成的治疗** 视网膜缺血缺氧是 NVG 发生发展的关键因素,对很多引起视网膜缺血的疾病进行早期治疗是预防新生血管化及 NVG 的重要手段,主要方法包括 PRP、经巩膜的冷冻和透热法、眼内激光凝固术。此外,抗-VEGF 是 NVG 目前有效的一线辅助治疗方法。临床上的抗-VEGF 类药物包括 macugen, lucentis 和 bevacizumab<sup>[20,21]</sup>。Gheith 等<sup>[22]</sup>对糖尿病视网膜病变继发 NVG 患者给予玻璃体内注射 bevacizumab(1.25mg/0.05mL),并在注药 1wk 左右给予 PRP 治疗,随访 3~19mo,结果证实:NVG 玻璃体内注射 bevacizumab 是一种行之有效、快速抑制新生血管、提高青光眼手术效果的治疗方法,且联合原发病行 PRP 治疗远期效果较好。但是,bevacizumab 玻璃体腔注射的用量目前仍然没有统一标准,多为经验性用药,临床用量多为 1~1.25mg(0.04~0.05mL)。对于单次注射抑制新生血管效果欠佳的患者,可根据视网膜血管造影间隔 6~8wk 后再次注射。玻璃体腔注射抗-VEGF 类药物(如 bevacizumab)可以有效地抑制虹膜表面和房角新生血管形成,使眼压降低,降低术中、术后并发症,提高手术成功率,但仍然存在感染、色素膜炎、白内障加剧、视力下降、视网膜出血、术后高眼压等并发症,只是这些并发症的发生率均很低,bevacizumab 玻璃体腔注射相对较安全。

**2.4 联合治疗** 随着 NVG 的发展,新生血管长入虹膜和房角,新生血管膜封闭房角使眼压持续升高,单纯的药物治疗不能开放滤过通道,控制眼压;而单纯的进行手术,容易使虹膜新生血管破裂、前房积血,导致屈光间质混浊、房水引流物管口易受阻、术后炎症反应重、滤过通道粘连、角膜血染等,此时,单一的手术或药物治疗均很难控制眼压,成功率较低,因此近年来许多学者主张采用联合治疗。联合治疗指的是药物、手术、激光各项治疗综合应用于 NVG,国内外众多的研究中采用了多种不同的联合治疗方式,包括小梁切除+睫状体凝固术、小梁切除/房水引流物植入术+视网膜光凝或凝固术以及玻璃体切除+视网膜光

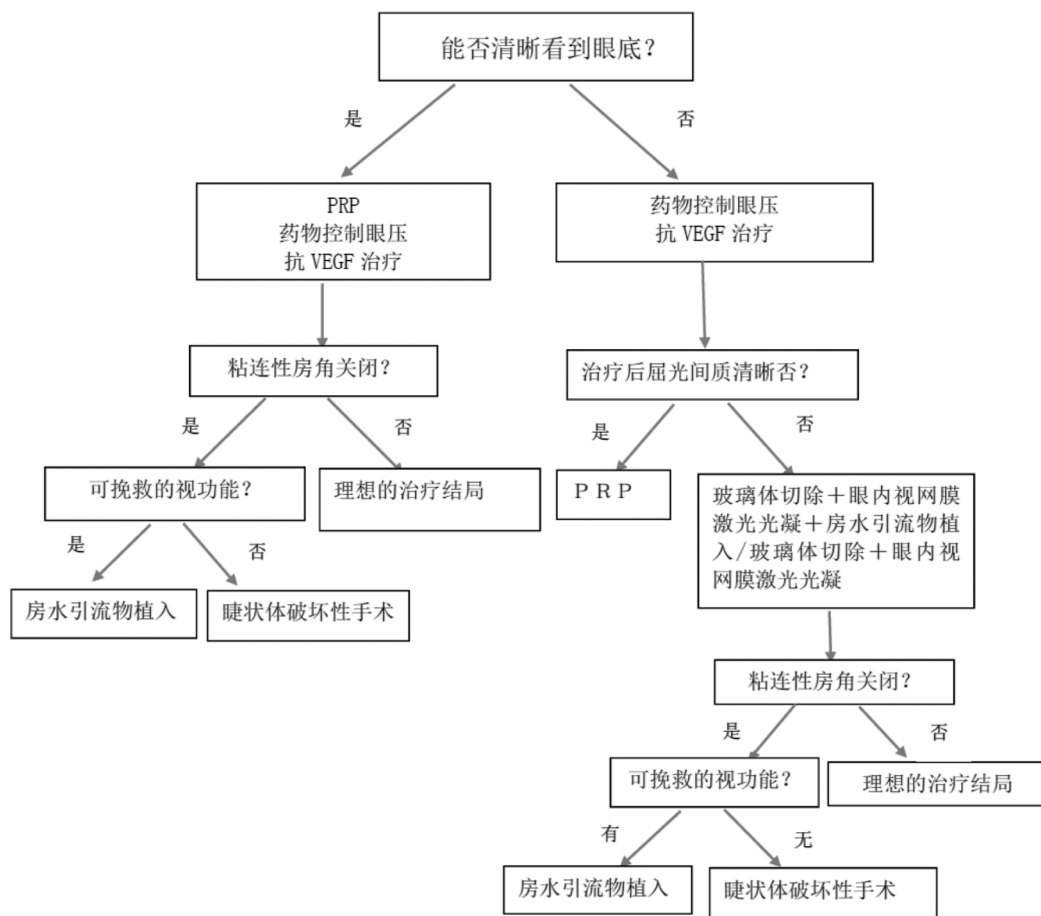


图 1 推荐的 NVG 治疗模式选择。

凝+房水引流物植入术等。但就目前较为公认的观点中，主要是抗 VEGF 治疗、控制眼压和及时、足量的 PRP 为主要的治疗手段，必要时联合进行玻璃体切除术。

抗 VEGF 类药物可使虹膜、房角新生血管迅速消退、萎缩，为下一步青光眼手术创造良好的条件<sup>[23]</sup>；滤过性手术特别是 Ex-press 青光眼引流管植入术可迅速降低眼压、减轻角膜水肿；同时术前或术后根据屈光间质的程度及时的进行 PRP，抑制新生血管生成。对于屈光间质不清、增殖较重的糖尿病视网膜病变或瞳孔无法散大的患者，可联合玻璃体切割后进行眼内视网膜激光光凝，该方法不仅改善了屈光间质，有助于提高患眼视力，又消除了视网膜缺血状态，使新生血管回退，同时可以起到长期控制眼压的作用。

我们曾对 18 例 19 眼 NVG 患者先行玻璃体腔注射 bevacizumab (1.25mg/0.1mL)，再行 Ex-press 青光眼引流管(P-200)植入术，术前术后根据屈光间质程度及时的进行 PRP，随访 1,3,6,12mo 的视力、眼压和手术并发症情况发现：玻璃体腔注药后 2~7d，16 眼新生血管全部消退；术后 1,3,6,12mo 眼压均较术前降低 ( $P<0.05$ )<sup>[24]</sup>。Alkawas 等<sup>[25]</sup>对 15 例 17 眼 NVG 患者先行 PRP 及玻璃体腔 Bevacizumab 注射，再行小梁切除术联合丝裂霉素 C 运用，随访术后 1wk；1,6mo 的眼压：从术前的  $42.9 \pm 4.2$ mmHg 分别降至  $15.1 \pm 2.2$ ,  $16.3 \pm 2.0$ ,  $19.7 \pm 2.1$ mmHg；82.4% NVG 患者虹膜表面新生血管完全消退。Jeffrey 等对 22 例 NVG 患者进行睫状体平坦部玻璃体切割联合平坦部引流物植入<sup>[26]</sup>，术前或术中作 PRP，有 55% (12/22) 不用任何

降压药物眼压低于 21mmHg，视力增加 2 行或以上者 27%，不变者 59%，仅 14% 视力降低。张立贵<sup>[27]</sup>研究发现：经玻璃体切割术切除积血及混浊的玻璃体，直接或气液交换后进行 PRP 并行青光眼阀植入，术后随访 3~13mo，81.25% 患者视力提高，眼压平均下降 67%，虹膜新生血管 43.7% 完全消退，均无严重并发症发生。

### 3 小结

NVG 是由多种因素产生的对眼球结构和功能产生毁灭性损害的致盲性眼病，对新生血管形成的发病机制和治疗进行深入研究必将临床治疗 NVG 产生重大影响，努力探寻病因，尽早消除视网膜缺血、缺氧的状态是阻止其发生发展的关键。根据当前的研究结果，Lisa 等提出了推荐的 NVG 治疗模式 (图 1)<sup>[28]</sup>。

综合目前 NVG 的各种治疗思路来看，抗 VEGF 类药物可使虹膜新生血管迅速消退、萎缩，为下一步青光眼手术创造良好的条件，有利于控制眼压，减少术中术后出血，减少术后滤过区瘢痕化的风险是最新的综合治疗 NVG 的基础；滤过性手术特别是 Ex-press 青光眼引流管植入术不用切除虹膜、巩膜，手术创伤小、减少了术中、术后出血的风险，是降压手术的一种新的选择；而 PRP 是目前 NVG 治疗的核心，根据患者的眼压和屈光间质混浊程度，在术前、术中或术后及时地进行 PRP 是治疗 NVG 必须的步骤。抗 VEGF 治疗、去除诱因和手术控制眼压的综合治疗方案是最符合 NVG 病理生理过程的治疗方案。

在不同水平上拮抗新生血管促进因子释放治疗 NVG，是最具有广泛前景的研究方向。针对 NVG 复杂的

眼部情况,灵活地选择手术治疗方式,尽可能的消除病因、改善视网膜缺血缺氧、抑制新生血管生长、控制眼压、最大限度的为患者解除痛苦、挽救患者的视功能是我们共同的目标。

#### 参考文献

- 1 Fong AW, Lee GA, O'Rourke P, *et al.* Management of neovascular glaucoma with transscleral cyclophotocoagulation with diode laser alone versus combination transscleral cyclophotocoagulation with diode laser and intravitreal bevacizumab. *Clin Exp Ophthalmol* 2011;39(4):318-323
- 2 Barile GR, Chang S, Horowitz JD, *et al.* Neovascular complications associated with rubeosis iridis and peripheral retinal detachment after retinal detachment surgery. *Am J Ophthalmol* 1998;126(3):379-389
- 3 Sugimoto Y, Mochizuki H, Okumichi H, *et al.* Effect of intravitreal bevacizumab on iris vessels in neovascular glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(11):1601-1609
- 4 Chen KH, Wu CC, Roy S, *et al.* Increased interleukin-6 in aqueous humor of neovascular glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(11):2627-2632
- 5 Pe'er J, Folberg R, Itin A, *et al.* Upregulated expression of vascular endothelial growth factor in proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1996;80(3):241-245
- 6 Itakura H, Kishi S, Kotajima N, *et al.* Persistent secretion of vascular endothelial growth factor into the vitreous cavity in proliferative diabetic retinopathy after vitrectomy. *Ophthalmology* 2004;111(10):1880-1884
- 7 Hayreh SS. Neovascular glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2007;26(5):470-485
- 8 Moraczewski AL, Lee RK, Palmberg PF, *et al.* Outcomes of treatment of neovascular glaucoma with intravitreal bevacizumab. *Br J Ophthalmol* 2009;93(5):589-593
- 9 Wakabayashi T, Oshima Y, Sakaguchi H, *et al.* Intravitreal bevacizumab to treat iris neovascularization and neovascular glaucoma secondary to ischemic retinal disease in 41 consecutive cases. *Ophthalmology* 2008;115(9):1571-1580
- 10 Davidorf FH, Mouser JG, Derick RJ. Rapid improvement of rubeosis iridis from a single bevacizumab (Avastin) injection. *Retina* 2006;26(3):354-356
- 11 Jonas JB, Hayler JK, Sofker A, *et al.* Regression of neovascular iris vessels by intravitreal injection of crystalline cortisone. *J Glaucoma* 2001;10(4):284-287
- 12 Brooks HL Jr, Caballero S Jr, Newell CK, *et al.* Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and stromal-derived factor 1 in patients with diabetic retinopathy and cystoid macular edema before and after intraocular injection of triamcinolone. *Arch Ophthalmol* 2004;122(12):1801-1807
- 13 Elgin U, Berker N, Batman A, *et al.* Trabeculectomy with mitomycin C

- combined with direct cauterization of peripheral iris in the management of neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2006;15(5):466-470
- 14 Kiuchi Y, Nakae K, Saito Y, *et al.* Pars plana vitrectomy and panretinal photocoagulation combined with trabeculectomy for successful treatment of neovascular glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(12):1627-1632
- 15 Kee C. Prevention of early postoperative hypotony by partial ligation of silicone tube in Ahmed glaucoma valve implantation. *J Glaucoma* 2001;10(6):466-469
- 16 Traverso CE, De Feo F, Messas - Kaplan A, *et al.* Long term effect on IOP of a stainless steel glaucoma drainage implant (Ex - PRESS) in combined surgery with phacoemulsification. *Br J Ophthalmol* 2005;89(4):425-429
- 17 Mermoud A. Ex-PRESS implant. *Br J Ophthalmol* 2005;89(4):396-397
- 18 Kurnaz E, Kubaloglu A, Yilmaz Y, *et al.* The effect of adjunctive Mitomycin C in Ahmed glaucoma valve implantation. *Eur J Ophthalmol* 2005;15(1):27-31
- 19 Pastor SA, Singh K, Lee DA, *et al.* Cyclophotocoagulation: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2001;108(11):2130-2138
- 20 La Cour M. Intravitreal VEGF - inhibitors: is Avastin a generic substitute for lucentis. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85(1):2-4
- 21 Andreoli CM, Miller JW. Anti - vascular endothelial growth factor therapy for ocular neovascular disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18(6):502-508
- 22 Gheith ME, Siam GA, de Barros DS, *et al.* Role of intravitreal bevacizumab in neovascular glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007;23(5):487-491
- 23 Zhou MW, Wang W, Huang WB, *et al.* Adjunctive with versus without intravitreal bevacizumab injection before Ahmed glaucoma valve implantation in the treatment of neovascular glaucoma. *Chin Med J* 2013;126(8):1412-1417
- 24 钟华,袁援生,赵灿,等. Bevacizumab 联合 Ex - press 引流管治疗新生血管性青光眼. *国际眼科杂志* 2013;13(12):2443-2445
- 25 Alkawas AA, Shahien EA, Hussein AM. Management of neovascular glaucoma with panretinal photocoagulation, intravitreal bevacizumab, and subsequent trabeculectomy with mitomycin C. *J Glaucoma* 2010;19(9):622-626
- 26 Luttrull JK, Avery RL. Parsplanaimplant and vitrectomy for treatment of neovascular glaucoma. *Retina* 1995;15(5):379-387
- 27 张立贵. 国内新生血管性青光眼治疗现状及方法探讨. *国际眼科杂志* 2010;10(10):2008-2011
- 28 Olmos LC, Lee RK. Medical and surgical treatment of neovascular Glaucoma. *Int Ophthalmol Clin* 2011;51(3):27-36