

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

李丽¹, 关新辉¹, 易湘龙²

基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金项目 (No. 81260150); 国家教育部高等学校博士学科点专项科研基金新教师类 (No. 20126517120004)

作者单位: ¹(830011) 中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆医科大学第五附属医院眼科; ²(830054) 中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆医科大学第一附属医院眼科

作者简介: 李丽, 毕业于新疆医科大学, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 易湘龙, 主任医师, 研究方向: 眼底病. xly1010@sina.com

收稿日期: 2016-01-05 **修回日期:** 2016-04-15

Combined surgery for neovascular angle-closure glaucoma secondary to proliferative diabetic retinopathy

Li Li¹, Xin-Hui Guan¹, Xiang-Long Yi²

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (Regional Science Foundation, No. 81260150); Specialized Research Fund for Doctoral Program in Colleges and Universities by Ministry of National Education, New Teachers Project (No. 20126517120004)

¹Department of Ophthalmology, the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; ²Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Xiang - Long Yi. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. xly1010@sina.com

Received: 2016-01-05 Accepted: 2016-04-15

Abstract

• **AIM:** To explore the efficacy and safety of combined surgery for neovascular angle - closure glaucoma secondary to proliferative diabetic retinopathy (PDR).

• **METHODS:** A prospective nonrandomized clinical study was performed. All enrolled patients were initially treated with intravitreal injection of ranibizumab at the dose of 0.5mg (0.05mL). After new vessels (NV) on the iris and the angle of anterior chamber regressed completely, all patients received phacoemulsification (PHACO), intraocular lens implantation (IOL), trabeculectomy (TRAB), pars plana vitrectomy (PPV) and endophotocoagulation (EPC). The changes of best

corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure (IOP), NV and complications were observed, and followed up for 6mo.

• **RESULTS:** Nineteen eyes of 19 patients with neovascular glaucoma (NVG) were involved in this study. After followed up for 6mo, postoperative BCVA of all was improved. Mean IOP was decreased significantly ($P < 0.01$) from 60.00 ± 6.98 mmHg preoperatively to 9.68 ± 2.11 mmHg at 1wk, 13.32 ± 2.38 mmHg at 1mo, 16.37 ± 3.42 mmHg at 3mo, and 18.32 ± 2.14 mmHg at 6mo postoperatively. All eyes had controlled IOP (< 21 mmHg) at last visit in which 3 eyes needed one kind of anti-glaucoma medication, and 2 eyes needed two kinds of anti-glaucoma medication. All eyes showed regression of NV in 3-8d, and recurrent NV was detected in one eye at 36d postoperatively. No serious complications occurred.

• **CONCLUSION:** Combined surgery of intravitreal injection of ranibizumab as adjunctive treatment for PHACO+IOL+TRAB+PPV+EPC could be safe and effect for neovascular angle-closure glaucoma secondary to PDR.

• **KEYWORDS:** secondary neovascular angleclosure glaucoma; intravitreal ranibizumab injection; phacoemulsification; intraocular lens implantation; trabeculectomy; pars plana vitrectomy; endophotocoagulation

Citation: Li L, Guan XH, Yi XL. Combined surgery for neovascular angle - closure glaucoma secondary to proliferative diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016; 16 (5):938-941

摘要

目的: 探讨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的临床疗效。

方法: 前瞻性非随机临床研究。所有入选患者先行玻璃体腔注射 ranibizumab 0.5mg (0.05mL), 待虹膜和房角新生血管完全消退, 再行白内障超声乳化吸除术+人工晶状体植入术+小梁切除术+经睫状体平坦部玻璃体切除术+眼内激光术。术后随访 6mo, 观察最好矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、眼压 (IOP)、虹膜新生血管 (NV) 及并发症的变化情况。

结果: 入选患者 19 例 19 眼, 随访 6mo 所有患者术后视力均有提高。平均 IOP 显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 从术前 60.00 ± 6.98 mmHg 降至术后 1wk 9.68 ± 2.11 mmHg、术后 1mo 13.32 ± 2.38 mmHg、术后 3mo 16.37 ± 3.42 mmHg、术后 6mo 18.32 ± 2.14 mmHg。术后所有 IOP

均控制 $<21\text{mmHg}$,其中3眼用1种降眼压药物,2眼用2种降眼压药物。所有眼3~8d内NV消退,仅有1眼在术后36d复发。无严重并发症发生。

结论:玻璃体腔注射 ranibizumab 辅助白内障超声乳化吸除术+人工晶状体植入术+小梁切除术+经睫状体平坦部玻璃体切除术+眼内激光联合手术可有效、安全地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。

关键词:继发性新生血管性闭角型青光眼;玻璃体腔注射 ranibizumab;白内障超声乳化吸除术;人工晶状体植入术;小梁切除术;经睫状体平坦部玻璃体切除术;眼内激光

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.5.37

引用: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

0 引言

新生血管性青光眼(neovascular glaucoma, NVG)是一种继发于广泛性视网膜缺血,如视网膜静脉阻塞、糖尿病性视网膜病变等之后的难治性青光眼,其临床特点是在原发性眼病基础上虹膜出现新生血管(new vessels, NV),疾病前期由于纤维血管膜封闭了房水外流通道,后期纤维血管膜收缩牵拉,使房角关闭,引起眼压(intraocular pressure, IOP)升高和剧烈疼痛^[1]。NVG发展至闭角型青光眼期后药物难以控制眼压,视力的预后非常差。我们采用玻璃体腔注射 ranibizumab (intravitreal ranibizumab, IVR),联合白内障超声乳化吸除术(phacoemulsification, PHACO)+人工晶状体植入术(intraocular lens implantation, IOL)+小梁切除术(trabeculectomy, TRAB)+经睫状体平坦部玻璃体切除术(pars plana vitrectomy, PPV)+眼内激光光凝术(endophotocoagulation, EPC)治疗增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)的继发性新生血管性闭角型青光眼取得良好效果,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性非随机研究。2013-01/2015-01入住我院的NVG患者中根据纳入和排除标准,共有19例19眼入选。其中男12例12眼,女7例7眼,年龄48~72(平均 62.84 ± 5.83)岁,眼痛伴头痛病史4~22d,糖尿病病史8~42a,糖化血红蛋白6.9%~12.6%,患者均有不同程度的角膜水肿甚至大泡形成,虹膜表面有粗细不等的NV,并长入前房角,有不同程度玻璃体腔积血和视网膜前增殖膜。在裂隙灯显微镜下行前房穿刺术放液辅助降眼压后行前房角镜检查及角膜内皮镜检查。纳入标准:(1)年龄 ≥ 45 岁;(2)原发病为PDR,伴玻璃体积血;(3)虹膜NV侵入前房角,并房角关闭 $\geq 180^\circ$;(4)有光感或光感以上的视力;(5)降眼压药物3联用药后IOP仍 $\geq 40\text{mmHg}$;(6)角膜内皮细胞数 ≥ 1000 个/ mm^2 ;(7)随访时间达6mo。排除标准:(1)伴随有可能影响研究结果的其他眼病,如葡萄膜炎;(2)近3mo内曾行玻璃体腔注射激素或抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物;(3)有严重慢性心脏疾病,如心功能III或IV级,近6mo有急性冠状动脉综合征、短暂性脑缺血

发作或急性脑卒中等病史者;(4)之前已做过抗青光眼手术者;(5)房角开放或者房角关闭 $<180^\circ$;(6)角膜水肿严重无法查房角或角膜内皮细胞数;(7)已完全丧失视功能;(8)术中因病情需要玻璃体腔填充硅油者;(9)随访时间 $<6\text{mo}$ 或外地患者失访者。本研究遵循 Helsinki 宣言,研究过程经新疆医科大学第五附属医院伦理委员会讨论通过,所有患者术前均签署手术知情同意书。

1.2 方法 入院后予以降眼压,局部抗炎、激素,营养视神经治疗。术前连续3d妥布霉素地塞米松滴眼液滴术眼,4次/d。IVR后待前段NV消退行PHACO+IOL+TRAB+PPV+EPC。术后连续5d球结膜下注射5-氟尿嘧啶注射液5mg,每日1次。

1.2.1 玻璃体腔注射术 患者取仰卧位,盐酸丙美卡因滴眼液点术眼3次,常规消毒铺巾,于角膜缘后3.5mm处11:00位垂直于眼球表面穿刺进入玻璃体腔,缓慢注入 ranibizumab 0.5mg(0.05mL),拔针压迫1min,术毕涂妥布霉素地塞米松眼膏包眼。

1.2.2 联合手术 患者取仰卧位,全身麻醉生效后,常规消毒铺巾,制作以穹隆部为基底的结膜瓣,巩膜表面充分止血,作4mm \times 4mm巩膜瓣,占全层约1/2厚度。于角膜2:00位做侧切口,10:00位作1.8mm透明角膜缘隧道切口,注入黏弹剂,环形撕囊5.5~6mm,水分离,超声乳化晶状体核,注吸皮质,再次注入黏弹剂支撑前房。做3个标准通道23G玻璃体切割套管,以2500r/min的速度行玻璃体切割,切除前部玻璃体、中央区玻璃体、玻璃体后皮质及周边部玻璃体,术中活动性出血行眼内电凝止血,对视网膜前纤维增殖膜采用23G切割头、23G视网膜镊充分分割、松解并将其切除,行全视网膜EPC,II~III级反应。拔除玻璃体切割套管,巩膜切口闭合。植入后房型IOL,注吸黏弹剂,前房注入卡巴胆碱注射液,瞳孔缩小至3mm,于巩膜瓣下做1mm \times 3mm小梁切除,虹膜周边切除,术中见虹膜根部缺损。缝合巩膜瓣2针,检查滤过情况满意后,严密缝合结膜切口,下方结膜下注射地塞米松注射液2.5mg,术毕涂妥布霉素地塞米松眼膏包眼。

1.2.3 术后随访 术后第1wk每日观察术眼,第2wk~1mo内每周随访,之后每月随访,观察并记录患者BCVA、IOP、NV及并发症情况。术后只要前房形成,无出血,IOP $>10\text{mmHg}$,即开始做眼球按摩至术后6mo。

疗效评价标准:完全成功:术后IOP控制在7~21mmHg,不需用降眼压药物;条件成功:用降眼压药后IOP控制在7~21mmHg;失败:用2种降眼压药后IOP $\geq 22\text{mmHg}$,或视力下降,或术后低眼压出现眼球萎缩,或是其他并发症(包括眼内炎、角膜内皮失代偿、视网膜脱离等)。

统计学分析:数据统计采用SPSS 19.0软件进行分析。定量资料采用 $\bar{x}\pm s$,术前术后各时间平均BCVA、IOP比较应用单因素重复测量资料的方差分析,球形检验 <0.001 ,经Greenhouse-Geisser校正结果,不同时间点进行两两比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后BCVA及IOP比较 视力检查使用《标准对数视力表》(GB11533-2011)五分记录法。经重复测量资料的方差分析,术前术后不同时间平均BCVA、IOP不全相同,差异有显著统计学意义($P<0.01$),见表1。经两

表1 治疗前后 BCVA 及 IOP 比较

指标	术前	术后 1wk	术后 1mo	术后 3mo	术后 6mo	F	P
BCVA	1.80±0.66	3.45±0.25	4.05±0.21	4.158±0.22	4.163±0.22	150.71	0.00
IOP(mmHg)	60.00±6.98	9.68±2.11	13.32±2.38	16.37±3.42	18.32±2.14	496.09	0.00

两比较,术后各个时间平均 BCVA 较术前均有提高,差异有统计学意义($P<0.01$),术后 1mo 与术后 3mo、术后 3mo 与术后 6mo 平均 BCVA 差异无统计学意义($P>0.05$),但术后 6mo 较术后 1mo 平均 BCVA 提高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。同时,术后各个时间平均 IOP 较术前均有降低,差异有统计学意义($P<0.01$),经两两比较术前术后不同时间平均 IOP 比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。末次随访 14 眼完全成功,占 74%,5 眼条件成功(3 眼应用 1 种降眼压药物,2 眼应用 2 种降眼压药物),占 26%,0 眼失败。

2.2 虹膜 NV 消退情况 IVR 后观察 NV 14 眼 3~5d 消退,5 眼 6~8d 消退。1 眼术后 36d 瞳孔缘 10:00 位见 NV,房角未见 NV,未做处理,术后 4mo 随访瞳孔缘 NV 消失,末次随访未见 NV 再生。

2.3 手术并发症 所有患者均未发生后囊膜破裂、角膜内皮失代偿、囊袋皱缩综合征、视网膜脱离或眼内炎等并发症,随访期间人工晶状体位置未发生偏移。(1)前房炎性渗出 12 眼,监控血糖,局部应用妥布霉素地塞米松滴眼液及结膜下注射地塞米松注射液 2.5mg,术后 5~8d 全部吸收。(2)前房少量出血 2 眼,3d 内自行吸收。(3)术后一过性低眼压 14 眼,未予处理,术后 2~5d 自行恢复正常。

3 讨论

NVG 是一种难治性青光眼,按发生机制及病程发展可分为三期:青光眼前期即虹膜红变期、开角型青光眼期及闭角型青光眼期^[2]。继发性新生血管性闭角型青光眼的发病机制是房角的纤维血管组织收缩,呈拉链状将周边虹膜组织牵向小梁网。临床表现主要特征是:视力严重下降;眼球充血、疼痛;高眼压及角膜水肿;由于蛋白质从虹膜新生血管渗漏而出现房水闪辉;严重的虹膜红变;晚期纤维血管组织放射状收缩,导致瞳孔变形和葡萄膜外翻;前房角镜检查显示房角粘连关闭,看不到任何在 Schwalbe 线之后的房角结构^[3]。

前段 NV 在实施传统的小梁切除术可出现术中术后出血及术后瘢痕化导致 NVG 手术失败。抗 VEGF 药物 ranibizumab 是人源化重组抗 VEGF 单克隆抗体片段 Fab 部分,其玻璃体腔注射已经广泛应用,它可特异性结合前房、玻璃体腔 VEGF,抑制 VEGF,最终促使虹膜及房角新生血管消退,改善小梁网滤过的功能,从而降低了眼压。然而,针对闭角型青光眼 NVG,即使应用抗 VEGF 药物致前段 NV 消退,粘连的房角也不能重新开放,因此单纯用抗 VEGF 药物治疗不能达到降低此期 IOP 的目的,仍然需要手术建立新的房水流出通道或者干预房水的生成解决高眼压状态^[4-5]。以往研究已明确白内障手术具有降低 IOP 的作用,Zetterström 等^[6]通过研究 20 437 例白内障术后 IOP 变化,更验证了白内障手术可降低 IOP,对青光眼降眼压效果更加显著。近来亦有研究发现滤过性手术先采用全视网膜激光光凝术治疗或抗 VEGF 治疗可消除 NV 的刺激,有助于提高 NVG 滤过手术的成功率,而 PDR 引发的 NVG 常需联合 PPV 及全视网膜激光光凝术才

表2 不同时间点平均 BCVA 两两比较

时间 1	时间 2	P	95% CI
术前	术后 1wk	0.000	-2.09 ~ -1.44
	术后 1mo	0.000	-2.65 ~ -1.90
	术后 3mo	0.000	-2.75 ~ -2.01
术后 1wk	术后 6mo	0.000	-2.76 ~ -2.01
	术后 1mo	0.000	-0.64 ~ -0.38
	术后 3mo	0.000	-0.76 ~ -0.48
术后 1mo	术后 6mo	0.000	-0.75 ~ -0.49
	术后 3mo	0.051	-0.21 ~ 0.001
	术后 6mo	0.043	-0.22 ~ -0.004
术后 3mo	术后 6mo	0.834	-0.06 ~ -0.05

表3 不同时间点平均 IOP 两两比较

时间 1	时间 2	P	95% CI
术前	术后 1wk	0.000	46.60 ~ 54.04
	术后 1mo	0.000	42.73 ~ 50.64
	术后 3mo	0.000	39.29 ~ 47.98
	术后 6mo	0.000	37.63 ~ 45.74
术后 1wk	术后 1mo	0.000	-4.84 ~ -2.43
	术后 3mo	0.000	-8.16 ~ -5.21
	术后 6mo	0.000	-10.22 ~ -7.04
术后 1mo	术后 3mo	0.000	-3.95 ~ -2.15
	术后 6mo	0.000	-6.20 ~ -3.80
术后 3mo	术后 6mo	0.021	-3.57 ~ -0.33

能有效控制 IOP,提高远期效果^[7]。因为 PDR 视网膜缺血缺氧,释放 VEGF,使相邻视网膜 NV 增殖的同时,玻璃体内的 VEGF 向前扩散进入后房,继而随房水循环经瞳孔、前房,到达房角,引起这些部位形成 NV,导致 NVG 的发生^[8],所以,PPV 是一种治疗 PDR 继发性新生血管性闭角型青光眼的有效方法,不仅可以去除玻璃体积血及增殖膜,还可清除玻璃体腔内 VEGF。同时,PPV 术中还能达到充分 EPC,可以避免术后因瞳孔不能充分散大,影响远周边部视网膜光凝。

本研究设计 IVR 辅助 PHACO+IOL+TRAB+PPV+EPC 联合手术治疗 PDR 继发性新生血管性闭角型青光眼,包含了抑制 VEGF、改善视网膜缺血缺氧和控制 IOP 等综合治疗方案。因为 PPV 术中填充硅油对 NVG 的影响,目前研究说法不一,有的认为硅油填充可使视网膜产生的 VEGF 不易与虹膜接触,使虹膜红变的产生减少,可能减少 NVG 的发生^[9];有的认为硅油填充是一个危险因子,会影响后期抗青光眼手术治疗 NVG 的成功率^[10],故本研究设计排除了硅油填充病例。

本研究末次随访所有病例 BCVA 均较术前有不同程度的提高,术后不同时间平均 BCVA 比较,虽然有 5 眼术后 6mo BCVA 较术后 3mo 下降,但术后 6mo 平均 BCVA 最好,BCVA 恢复最好的病例达 4.4。以相同的疗效评价标准,胡郑君等^[11]应用玻璃体腔 bevacizumab 注射后联合小

梁切除术+白内障超声乳化术治疗 NVG 完全成功率 80%, 条件成功率 8%, 失败率 12%。李军等^[12]研究了多种方法, IVR 联合全视网膜激光光凝术 (pan-retinal photocoagulation, PRP) 成功率 64%, 失败率 36%; 半定量 810nm 激光睫状体光凝 180° 联合 PRP 成功率 60%, 失败率 40%; IVR 联合半定量 810nm 激光睫状体光凝 180° + PRP 成功率 67%, 失败率 33%。而本研究完全成功率 74%, 条件成功率 26%, 失败率 0%。同时, 所有病例 NV 均消退, 仅有 1 眼术后 36d 瞳孔缘 10:00 位再生 NV, 术后 4mo 随访瞳孔缘 NV 消失, 末次随访未见 NV 再生。所有病例均未发生严重并发症。因此, 本研究的治疗方案是有效而安全的。由于符合本研究纳入和排除标准的 NVG 患者较少, 样本量较小, 研究结果可能存在一定的偏倚, 但本研究联合手术的安全有效性具有一定的参考价值, 而远期疗效仍需进一步观察并扩大样本量进行客观评价。

参考文献

- 1 赵堪兴, 杨培增. 眼科学. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社 2013; 178
- 2 黄萍, 王雯倩, 石砚, 等. 贝伐单抗联合小梁切除术或睫状体光凝术治疗晚期新生血管性青光眼疗效比较. 中华实验眼科杂志 2015; 33(4): 362-366
- 3 Kanski JJ(编), 徐国兴(译). 临床眼科学. 第 1 版. 福建: 福建科学技术出版社 2006; 222-224
- 4 Kahook MY, Kimura AE, Wong LJ, et al. Sustained elevation in

- intraocular pressure associated with intravitreal bevacizumab injection. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2009; 40(3): 293-295
- 5 徐蕾, 王大江. 玻璃体内注射雷珠单抗联合小梁切除术治疗新生血管性青光眼. 中华眼外伤职业眼病杂志 2015; 37(2): 125-128
 - 6 Zetterström C, Behndig A, Kugelberg M, et al. Changes in intraocular pressure after cataract surgery: analysis of the Swedish National Cataract Register Data. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41(8): 1725-1729
 - 7 Kiuchi Y, Nakae K, Saito Y, et al. Pars plana vitrectomy and panretinal photocoagulation combined with trabeculectomy for successful treatment of neovascular glaucoma. *Gaefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244(12): 1627-1632
 - 8 Kinoshita N, Ota A, Toyoda F, et al. Surgical results of pars plana vitrectomy combined with pars plana lensectomy with anterior capsule preservation, endophotocoagulation, and silicon oil tamponade for neovascular glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2011; 5: 1777-1781
 - 9 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
 - 10 Ishida K, Ahmed II, Netland PA. Ahmed glaucoma valve surgical outcomes in eyes with and without silicone oil endotamponade. *J Glaucoma* 2009; 18(4): 325-330
 - 11 胡郑君, 胡红梅, 张亮. 玻璃体腔 Bevacizumab 注射后联合二联术治疗新生血管性青光眼. 国际眼科杂志 2015; 15(5): 892-894
 - 12 李军, 祝莹, 徐少凯. 多种方法联合治疗新生血管性青光眼的疗效. 国际眼科杂志 2015; 15(4): 704-706