

玻璃体腔注射雷珠单抗联合小梁切除术及 PRP 治疗新生血管性青光眼

杨胜甫¹, 贾 焯²

作者单位:¹(221300)中国江苏省邳州市人民医院眼科;
²(448000)中国湖北省荆门市,荆门爱尔眼科医院
作者简介:杨胜甫,男,毕业于湖北咸宁医学院,在职硕士研究生,主治医师,研究方向:白内障、青光眼。
通讯作者:贾焯,女,硕士研究生,副主任医师,研究方向:青光眼、白内障. oy44048@163.com
收稿日期:2018-06-05 修回日期:2018-11-02

Intravitreal Ranibizumab injection combined with trabeculectomy and PRP for neovascular glaucoma

Sheng-Fu Yang¹, Ye Jia²

¹Department of Ophthalmology, People's Hospital of Pizhou, Pizhou 221300, Jiangsu Province, China; ²Aier Eye Hospital (Jingmen), Jingmen 448000, Hubei Province, China

Correspondence to: Ye Jia. Aier Eye Hospital (Jingmen), Jingmen 448000, Hubei Province, China. oy44048@163.com
Received:2018-06-05 Accepted:2018-11-02

Abstract

• AIM: To determine the medium term efficacy of intravitreal ranibizumab injection combined with subsequent trabeculectomy and panretinal photocoagulation (PRP) for the treatment of neovascular glaucoma (NVG).

• METHODS: In this retrospective study, 21 neovascular glaucoma patients (21 eyes) were enrolled between January 2015 and March 2017 in the department. All cases received combination therapy with intravitreal injection (IVR) of ranibizumab, subsequent 5-fluorouracil (5-FU) padding trabeculectomy and then pan-retinal photocoagulation (PRP). Intraocular pressure (IOP), visual function, the status of neovascularization of the iris and the anterior chamber angle, the use of anti-glaucoma medications and the surgical complication were recorded during the complete follow-up period of 6mo before and after treatment.

• RESULTS: Of the 21 patients, all completed the 6-month follow-up, and 3 completed the 2a follow-up (mean 7.8mo). The IOP of all 21 eyes were well controlled after the combination therapy. The post-operative IOP in the 6mo after treatment was 18.50 ± 3.51mmHg, which was significantly lower compared with the pre-operative IOP (53.17 ± 10.52mmHg, $P = 0.001$). Visual acuity improved after treatment, to some extent. Anterior chamber hemorrhage and vitreous

hemorrhage occurred in three surgical eyes, which were absorbed after conservative treatment. Neovascularization of the iris and angle had clearly regressed in all of the patients after completion of the treatment process.

• CONCLUSION: The medium outcomes reveals that intravitreal ranibizumab injection combined with subsequent 5-fluorouracil padding trabeculectomy and PRP is a possible new method for NVG.

• KEYWORDS: ranibizumab; neovascular glaucoma; trabeculectomy; panretinal photocoagulation; 5-fluorouracil

Citation: Yang SF, Jia Y. Intravitreal Ranibizumab injection combined with trabeculectomy and PRP for neovascular glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(12):2241-2243

摘要

目的:观察玻璃体腔注射雷珠单抗联合小梁切除术及全视网膜光凝(panretinal photocoagulation, PRP)治疗新生血管性青光眼(NVG)的中期临床疗效。

方法:回顾分析我院2015-01/2017-03间收治的21例21眼新生血管性青光眼病例的临床资料,治疗上均先行玻璃体腔雷珠单抗注射,后行5-氟尿嘧啶联合下的小梁切除术及术后行全视网膜光凝。随访6mo观察治疗前后患者眼内压(intraocular pressure, IOP)、视力、虹膜及房角新生血管、抗青光眼药物的应用、术后的并发症等。

结果:患者随访至少6mo。21例患者术后眼压均得到了有效控制,患者术前平均眼压为53.17±10.52mmHg,术后6mo复查平均眼压为18.50±3.51mmHg,与术前眼压比较,差异有统计学意义($P = 0.001$)。术后视力均有一定程度提高。3眼出现前房出血及玻璃体出血情况,予保守治疗后消退。患者虹膜及房角新生血管明显消退。

结论:玻璃体腔注射雷珠单抗联合小梁切除术及全视网膜光凝治疗新生血管性青光眼的中期疗效稳定。

关键词:雷珠单抗;新生血管性青光眼;小梁切开头;全视网膜光凝;5-氟尿嘧啶

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.12.29

引用:杨胜甫,贾焯. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合小梁切除术及 PRP 治疗新生血管性青光眼. 国际眼科杂志 2018;18(12):2241-2243

0 引言

新生血管性青光眼(neovascular glaucoma, NVG)是一种继发于视网膜缺血缺氧性疾病的难治性青光眼。NVG

表1 患者治疗前后视力

时间	眼数	光感	手动	指数	≤0.02	>0.02~0.1	>0.1	眼
治疗前	21	6	8	6	1	0	0	
治疗后	21	3	4	6	5	2	1	

常会出现虹膜及前房角的新生血管膜,新生血管膜侵入小梁网内,甚至可进入 Schlemm 管内,从而导致房水流出阻塞,眼内压升高继而导致患者视力不可逆的损害以及剧烈的眼部疼痛^[1-2]。常规抗青光眼药物或抗青光眼手术治疗 NVG,由于房角新生血管的存在及手术的诸多并发症而导致效果欠佳^[3]。因此,如何消退前房角新生血管膜及控制眼内压是目前治疗的难点。目前,已有多个课题组研究抗 VEGF 的药物单独或者联合抗青光眼手术来治疗 NVG,但是哪种治疗效果更佳尚有争议^[4]。本课题在此基础上探索玻璃体腔注射雷珠单抗 (intravitreal ranibizumab injection,IVR),注射后 7~10d 进行 5-氟尿嘧啶联合小梁切除术,术后完成全视网膜光凝 (panretinal photocoagulation,PRP) 治疗,治疗后随访 6mo 观察临床可行性及其疗效,结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾分析我院 2015-01/2017-03 间收治的 21 例 21 眼新生血管性青光眼 (NVG) 病例的临床资料,其中男 14 例 14 眼,女 7 例 7 眼,平均年龄 43.1±12.1 岁。其中视网膜静脉阻塞 9 例,糖尿病视网膜病变 8 例,病因不明者 4 例。所有患者治疗前均行眼前节照相及 OCT 检查、最佳矫正视力、眼压、眼部 B 超、前房角镜检查。术前眼压 41~61 (平均 53.17±10.52) mmHg (采用 Goldmann 眼压计测量)。患者术前检查见虹膜及前房角大量新生血管。纳入标准:(1)虹膜及房角新生血管形成,房角开放或关闭;(2)眼压>24mmHg,联合应用 3 种及以上抗青光眼药物不能有效控制眼压。排除标准:(1)排除角膜水肿大疱预计失代偿患者;(2)B 超提示玻璃体积血或重度增殖视网膜脱离者;(3)既往行睫状体冷凝手术或光凝者;(4)瘢痕体质及其他不适合青光眼手术患者;(5)伴有白内障影响眼底激光的患者,进行青光眼白内障联合手术者,可纳入研究,否则剔除本试验组;(6)进行玻璃体腔注射后眼压得到控制的患者,用药或者不用药后眼压<24mmHg,直接行 PRP 治疗,不纳入研究。失访者剔除,不列入统计组。本研究通过了本院医院伦理委员会审核。

1.2 方法 入院常规检查,签署相关医疗知情同意文书。患者 IVR 及小梁切除术由同一青光眼医师完成,PRP 由眼底科同一医师完成。

1.2.1 IVR 局部点用 5g/L 左氧氟沙星滴眼液 24h 后行 IVR,具体步骤如下:常规消毒铺巾表面麻醉 (盐酸奥布卡因滴眼液),聚维酮碘溶液冲洗结膜囊,生理盐水复洗,角膜缘后 4mm 处垂直进针,缓慢注入雷珠单抗注射液 0.05mL,出针后按压注射点 30s,妥布霉素地塞米松眼膏包眼。术后第 2d 开始 5g/L 左氧氟沙星滴眼液滴眼 3d。

1.2.2 小梁切除术 在玻璃体腔内注射雷珠单抗后,主要依据房角新生血管的消退情况来决定手术时机,在本研究中我们发现 19 眼在注射后 3~5d 房角新生血管基本消退,于注射 1wk 后进行手术;2 眼于 7~9d 左右消退,于注射后 10d 行小梁切除术。手术步骤:选择上方穹窿部为基底的结膜瓣,以角巩缘为基底作大小 4cm×4cm、厚度约

1/2 厚度巩膜瓣,海绵片浸润 5-FU (5-氟尿嘧啶,浓度 25mg/mL) 置于巩膜瓣下 3min,大量无菌生理盐水冲洗尽巩膜瓣,制作大小约 3mm×1mm 滤过口,完成虹膜周切口,10-0 尼龙线间断缝合巩膜瓣及结膜切口。

1.2.3 PRP 小梁切除术后待可窥及眼底时及时行眼底全视网膜光凝,分 2~4 次进行,间隔 5~7d,能量参数:波长 532nm,能量 190~420mW,光斑大小 300~400μm,时间 0.2~0.4s,光斑间隔为 1 个光斑距离,Ⅲ级光斑,总计点数 1800~2200 点。

1.2.4 术后随访 术后随访至少 6mo,观察治疗前后患者眼内压 (intraocular pressure, IOP)、视力、虹膜及房角新生血管、抗青光眼药物的应用及术后并发症的发生。

术后视力评价标准:提高:较术前视力表中提高 1 行;不变:较术前没有变化;下降:较术前降低 1 行。

统计学分析:采用 SPSS22.0 统计学软件包。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用重复测量方差分析及 LSD-t 法检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 眼压变化 在术后随访期间 NVG 患者眼压得到了有效的控制。患者术前术后不同时间眼压比较,差异有统计学意义 ($F = 51.570, P < 0.001$)。患者术前平均眼压为 53.17±10.52mmHg,予玻璃体腔内注射雷珠单抗联合小梁切开后 1mo,平均眼压为 15.00±2.61mmHg,与术前眼压比较,差异有统计学意义 ($P < 0.001$);术后 3mo 复查,平均眼压为 17.67±3.20mmHg,与术前眼压比较,差异有统计学意义 ($P = 0.001$),与术后 1mo 平均眼压比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。术后 6mo 复查平均眼压为 18.50±3.51mmHg,与术前眼压比较,差异有统计学意义 ($P = 0.001$),与术后 1、3mo 平均眼压比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 视力改变 患者视力较术前明显提高。6mo 随访时,患者视力提高 16 眼,不变 5 眼,未出现视力或主诉视物感受下降患者。治疗前后视力见表 1。

2.3 虹膜新生血管消退情况 患者 21 眼 IVR 后 5~7d 虹膜新生血管均有不同程度消退,其中 12 眼完全消退 (57%);小梁切除术后 6mo 随访时,19 眼 (90%) 新生血管全部消退,2 眼大部分新生血管消退,残留少量粗大新生血管。

2.4 抗青光眼药物的使用 术后 3mo 时 1 眼加用一种抗青光眼药物,能够有效控制眼压;术后 4mo 2 眼加用两种抗青光眼眼药水;随访至 6mo 时,眼压控制可。加用两种抗青光眼药物被称为是手术失败,本课题术后成功率 90%,余手术眼未用抗青光眼药物,眼压均控制理想。

2.5 并发症 患者 21 眼治疗过程及随访过程中出现并发症者 3 眼 (14%),其中 1 眼为小梁切开后 1d 前房积血,经过保守治疗后积血吸收,另 2 眼为术后 5~7d 先后出现玻璃体腔少量出血,予保守治疗后逐步完成眼底激光,本研究中未出现术后浅前房、脉络膜脱离等并发症。

3 讨论

本研究证实玻璃体腔内注射雷珠单抗联合小梁切除

术是治疗 NVG 的一个有效治疗方法。应用该方法,患者的眼压得到有效控制且视力得到了一定改善。通过抗 VEGF 治疗,可有效消退虹膜和前房角的新生血管,从而为抗青光眼手术提供眼部最佳手术环境;5-FU 联合小梁切除术能建立起 PRP 需要的屈光条件,PRP 后有效地解决了视网膜缺血性疾病,从而为 NVG 的长期疗效打下了基础。

新生血管性青光眼、继发于视网膜缺血缺氧性疾病的青光眼以虹膜及前房的新生血管膜增生为其特征性表现,进而出现难以控制的高眼压,最终引起不可逆的视功能进行性损害^[4]。因此,针对 NVG 的治疗,应该从两个方面入手:(1)降低眼压来保护视功能;(2)必须治疗原发性视网膜病变来改善视网膜缺血性病,避免疾病的进一步加重及反复。

在 NVG 患者中,房角内的新生血管破坏了房角的正常结构导致滤过障碍,同时也可引起手术中前房出血,因此,常规抗青光眼药物常常无法降低眼内压,而且前房角的新生血管又为抗青光眼手术治疗带来了极大的困难。文献报道新生血管性青光眼常规小梁滤过手术成功率仅 11%~33%。因此,前房角新生血管膜的消退是 NVG 眼压治疗中至关重要的一环^[5]。已有研究证实,玻璃体内抗 VEGF 治疗,能有效促进玻璃体腔内新生血管膜的消退,减轻视网膜疾病的进展,为 PRP 治疗赢得时间;同时,玻璃体内抗 VEGF 治疗也具有促进前房角新生血管消退及一定的抗成纤维细胞增殖及瘢痕化的作用,在后续抗青光眼手术(小梁切除术或者前房内植管术)中,大大提升了手术成功率^[4]。目前,临床常用的雷珠单抗为重组人 VEGF 单克隆抗体,可与 VEGF-A 亚型特异性结合,从而有效促进眼内新生血管消退。本研究中,玻璃体腔内注射雷珠单抗后,可见 1wk 时前房角新生血管均有不同程度消退,为后续的再次手术提供条件。在二次手术中行小梁切除术,术中及术后出现前房及玻璃体腔内积血 3 眼(14%),经保守治疗后完全吸收,考虑与残留新生血管膜相关,与其他报道相符合^[6-7]。

在 NVG 的治疗中,抗 VEGF 治疗后联合何种抗青光眼手术的选择至关重要。有研究者使用单纯雷珠单抗注射联合全视网膜光凝的办法治疗新生血管性青光眼,对于较早期的新生血管性青光眼患者,前房角结构尚未改变时可能治疗有效^[8],但临床上经常遇到来就诊的新生血管青光眼患者就诊时眼压已经失控,角膜水肿严重难以完成 PRP。因此,联合抗青光眼手术来控制患者眼压,很有必要。针对抗青光眼手术,很多课题组提出玻璃体腔内抗 VEGF 联合前房置管术的治疗方案,多篇文献报告成功率约为 95% 左右^[5,8-9]。本课题采用小梁切除术(术后成功率约 90%)而不是前房置管术,考虑到国内患者经济承受能力及手术前后的顺序,我们还是选择并推荐小梁切除术。因为,如果小梁滤过术失败,还可试行前房置管术,而

前房置管术对于结膜的损伤面积较大,失败后对改行小梁切除术影响较大。尽管在我们的随访期间,部分患者的滤过泡变得扁平甚至消失,但是,由于小梁切除术对于眼压的有效控制,及时全面完成了眼底激光,术后眼压维持较好。

完成了抗青光眼手术后的 PRP 是 NVG 治疗方案中的关键一环。PRP 能够改善视网膜血管的循环并且阻止 VEGF 释放。抗 VEGF 治疗,对于 VEGF 的抑制周期很短(约为 2wk),如果没有及时完全 PRP,则会引起 VEGF 继续释放甚至诱发更高浓度 VEGF 表达,从而促使虹膜及前房角形成新生血管膜复发,因此,只有 PRP 才能真正有效改善视网膜缺血并且长效抑制 VEGF 的释放。在本课题中,及时完成 PRP 后,术后随访 6mo 期间,虹膜新生血管基本消退,有效率达 90%。因此,当角膜水肿消退及白内障手术解决了屈光系统的问题时,应该及时行 PRP 治疗。

本研究中收集到的样本量比较小,并且随访时间较短仅为 6mo,因此,对于该手术方式的疗效及并发症的评估稍显单薄,但是,具有一定的代表性。且本课题组后期会继续追踪该手术方案术后 12mo 及更长时间的疗效,进一步总结明确该手术方案的可靠性。综上所述,玻璃体腔内注射雷珠单抗联合小梁切除术及术后的 PRP 治疗,是治疗 NVG 的一种有效的临床手术方案。

参考文献

- 1 Sun Y, Liang Y, Zhou P, et al. Anti-VEGF treatment is the key strategy for neovascular glaucoma management in the short term. *BMC Ophthalmol* 2016;16(1):150
- 2 Tang M, Fu Y, Wang Y, et al. Efficacy of intravitreal ranibizumab combined with Ahmed glaucoma valve implantation for the treatment of neovascular glaucoma. *BMC Ophthalmol* 2016;16(1):7
- 3 梁婧,张黎,余兮.玻璃体腔注射康柏西普联合 Ahmed 青光眼阀植入和全视网膜光凝治疗有视功能新生血管性青光眼. *国际眼科杂志* 2016;16(9):1740-1742
- 4 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
- 5 Kim M, Lee C, Payne R, et al. Angiogenesis in Glaucoma Filtration Surgery and Neovascular Glaucoma—A Review. *Surv Ophthalmol* 2015;60(6):524-535
- 6 Tailor R, Kinsella MT, Clarke JC. Long-Term Outcome of Intravitreal Bevacizumab Followed by Ahmed Valve Implantation in the Management of Neovascular Glaucoma. *Semin Ophthalmol* 2018;33(5):606-612
- 7 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
- 8 Yang H, Yu X, Sun X. Neovascular glaucoma: Handling in the future. *Taiwan J Ophthalmol* 2018;8(2):60-66
- 9 Higashide T, Ohkubo S, Sugiyama K. Long-Term Outcomes and Prognostic Factors of Trabeculectomy following Intraocular Bevacizumab Injection for Neovascular Glaucoma. *PLoS One* 2015;10(8):e135766