

引文格式:张娣,张玲,杨静,廖沁,黄舸,贾蒙岚.玻璃体内注射康柏西普联合手术及全视网膜光凝治疗新生血管性青光眼[J].眼科新进展,2015,35(12):1170-1172. doi:10.13389/j.cnki.rao.2015.0320

【应用研究】

# 玻璃体内注射康柏西普联合手术及全视网膜光凝治疗新生血管性青光眼

张娣 张玲 杨静 廖沁 黄舸 贾蒙岚

作者简介:张娣,女,1971年2月出生,四川峨眉山人,副主任医师。主要从事青光眼、屈光手术方面的研究。联系电话:13330987718; E-mail:1005211501@qq.com

About ZHANG Di: Female, born in February, 1971. Associate chief physician. Tel: 13330987718; E-mail: 1005211501@qq.com

收稿日期:2015-06-02  
修回日期:2015-08-25  
本文编辑:方红玲  
作者单位:610017 四川省成都市,成都市第二人民医院眼科(张娣,杨静,廖沁,黄舸,贾蒙岚);610072 四川省成都市,成都中医药大学附属医院眼科(张玲)

Received date: Jun 2, 2015  
Accepted date: Aug 25, 2015  
From the Department of Ophthalmology, the Second People's Hospital of Chengdu (ZHANG Di, YANG Jing, LIAO Qin, HUANG Ge, JIA Meng-Lan), Chengdu 610017, Sichuan Province, China; Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (ZHANG Ling), Chengdu 610072, Sichuan Province, China

(11.76%)视力降低。所有患者均未出现与玻璃体内注射药物相关并发症。结论 玻璃体内注射康柏西普联合手术及激光治疗新生血管性青光眼是安全有效的。

新生血管性青光眼(neovascular glaucoma, NVG)属于难治性青光眼,其发病机制与视网膜缺血、缺氧性疾病有关,常规治疗方法效果不佳,眼压难以控制,常致视力丧失<sup>[1]</sup>。本研究采取玻璃体内注射康柏西普联合复合式小梁切除术或青光眼引流阀植入术及全视网膜光凝(panretinal photocoagulation, PRP)治疗 NVG 取得满意效果,现将结果报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年4月至2015年2月在成都市第二人民医院及成都中医药大学附属医院眼科就诊并收治入院的 NVG 患者17例(17眼),其中男9例(9眼),女8例(8眼);年龄37~69(59.62 ±

## Intravitreal injection of conbercept combined with operation and panretinal photocoagulation for neovascular glaucoma

ZHANG Di, ZHANG Ling, YANG Jing, LIAO Qin, HUANG Ge, JIA Meng-Lan

【Key words】 neovascular glaucoma; conbercept; intravitreal injection; panretinal photocoagulation

【Abstract】 Objective To observe the clinical effects of intravitreal injection of conbercept combined with complex trabeculectomy or Ahmed glaucoma valve implantation and panretinal photocoagulation (PRP) in the treatment of neovascular glaucoma.

Methods Intravitreal injection of conbercept 0.05 mL (10 g · L<sup>-1</sup>) in 17 patients (17 eyes) with neovascular glaucoma were made. Complex trabeculectomy or Ahmed glaucoma valve implantation and PRP were performed after the neovascularization dissipated. The follow-up time was 3 months. Results Intraocular pressure was completely controlled successfully in 10 eyes (58.82%), partly controlled in 7 eyes (41.18%); The corrected visual acuity of 7 eyes (41.18%) was improved, 8 eyes (47.06%) was stable, 2 eyes (11.76%) was declined. No related complications with the intravitreal injection appeared. Conclusion The intravitreal injection of conbercept combined with operation and PRP for neovascular glaucoma is safe and effective.

【关键词】 新生血管性青光眼;康柏西普;玻璃体内注射;全视网膜光凝

【摘要】 目的 观察玻璃体内注射康柏西普联合复合式小梁切除术或青光眼引流阀植入术及全视网膜光凝治疗新生血管性青光眼的临床效果。方法 对17例(17眼)新生血管性青光眼患者行玻璃体内注射康柏西普眼用注射液 0.05 mL (10 g · L<sup>-1</sup>),待新生血管消退后行复合式小梁切除术或青光眼引流阀植入术及全视网膜光凝,术后平均随访3个月。

结果 所有患者治疗后眼压控制完全成功者10眼(58.82%),部分成功者7眼(41.18%)。末次随访时7眼(41.18%)矫正视力提高,8眼(47.06%)视力稳定,2眼

5.02)岁;患者治疗前眼压(38.06 ± 5.49) mmHg (1 kPa = 7.5 mmHg);治疗前视力:光感~眼前数指者4例(4眼),0.02~0.04者6例(6眼),0.05~0.10者3例(3眼),0.12~0.40者4例(4眼)。其中原发病变为糖尿病视网膜病变者9例(9眼),视网膜分支静脉阻塞者3例(3眼),视网膜中央静脉阻塞者5例(5眼)。所有病例行裂隙灯显微镜、前房角镜检查均可见虹膜及房角新生血管。屈光间质清晰度尚可,不必行玻璃体切割术。

1.2 临床分期 依据目前通用临床分期<sup>[2]</sup>, I期(青光眼前期):可查见虹膜表面及房角新生血管,但眼压仍在正常范围; II期(开角型青光眼前期):新生血管数量增多,大量新生血管及纤维血管膜覆盖于虹

膜表面,小梁网滤过功能受阻,眼压增高;Ⅲ期(闭角型青光眼期):新生血管收缩,使虹膜根部提高到Schwalbe氏线,致周边虹膜前粘连,房角逐渐关闭,瞳孔缘色素外翻,眼压明显升高,最终导致视功能急剧丧失。

本组 17 例 17 眼 NVG 患者中 I 期有 5 例(5 眼)、Ⅱ期有 8 例(8 眼)、Ⅲ期有 4 例(4 眼)。

**1.3 方法** 本组患者均行玻璃体内注药,选用康柏西普眼用注射液 0.05 mL( $10\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ )。I 期有 5 例(5 眼)、Ⅱ期有 2 例(2 眼)行玻璃体内注药 + PRP;Ⅱ期有 6 例(6 眼)、Ⅲ期有 1 例(1 眼)行玻璃体内注药 + 复合式小梁切除术 + PRP;Ⅲ期有 3 例(3 眼)行玻璃体内注药 + Ahmed 青光眼引流阀植入术 + PRP。

**1.3.1 玻璃体内注药** 按常规内眼术前准备。消毒铺巾, $5\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 爱尔卡因眼液表面麻醉术眼 3 次,开睑器开睑,于颞下角膜缘后 3.5~4.0 mm 处经睫状体平坦部垂直刺穿巩膜进入玻璃体内,缓慢注入康柏西普 0.05 mL( $10\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ),缓慢出针,消毒湿棉签压迫进针口 2 min。观察患者是否有眼胀难忍或光感消失等情况,若有则立即前房穿刺放出 0.1 mL 房水降低眼压<sup>[3]</sup>。注药后抗生素眼液滴眼 3~5 d。

**1.3.2 复合式小梁切除术** 常规行小梁切除术,术中将丝裂霉素 C 棉片(大小为 3 mm×3 mm,浓度为  $0.4\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ )置于巩膜瓣及结膜瓣下 4 min 后取出棉片,用 150 mL 生理盐水充分冲洗结膜瓣及巩膜瓣残余药液。巩膜瓣两腰各缝 1 针可调整缝线。根据眼压、前房、滤过泡等情况适时拆除可调整缝线。

**1.3.3 青光眼引流阀植入术** 将 Ahmed 青光眼引流阀经固定孔缝合固定于角膜缘后 8~10 mm 处上直肌与水平肌之间的巩膜。相应位置做约 5 mm×5 mm 以角膜缘为基底的巩膜瓣,在引流管进入前房的相应位置用 7 号针头作角膜缘的前房穿刺,插入引流管,确保引流管不与虹膜及角膜内皮接触,斜面朝向角膜内表面。缝合固定引流管,缝合巩膜瓣及球结膜<sup>[4]</sup>。

**1.3.4 PRP** 本研究中 17 例(17 眼)NVG 患者屈光间质清晰度尚可,均于玻璃体内注药后行 PRP。根据屈光间质清晰度及视网膜表面出血情况的不同选用不同参数,以视网膜出现 3 级光斑为准。10 d 内分 3~4 次完成 PRP,1 次 400~500 点,总点数 1600~2000 点。

**1.4 观察指标** 观察患者治疗后 1 d、1 周、1 个月、3 个月及末次随访的视力、眼压及虹膜、房角新生血管消退等情况。

**1.5 治疗成功标准** 在不使用降眼压药物(完全成功)或使用降眼压药物(部分成功)的情况下,眼压 $\leq 21\text{ mmHg}$ <sup>[5]</sup>。

**1.6 统计学方法** 本研究数据采用 SPSS 19.0 统计软件包处理,计量数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,

治疗前后均数比较采用配对  $t$  检验,对各随访时间点的参数进行重复测量的方差分析。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 新生血管消退情况** 玻璃体内注射康柏西普 0.05 mL 4~7 d 后,15 例(15 眼)NVG 患者的虹膜及房角新生血管完全消退,2 例(2 眼)虹膜及房角新生血管未完全消退,10 d 后观察新生血管呈现棕黄色萎缩状态。注射康柏西普 10 d 后行下一步治疗。

**2.2 治疗前后眼压** 患者治疗前眼压( $38.06\pm 5.49$ )mmHg,治疗后 1 d、1 周、1 个月、3 个月及末次随访时眼压分别为( $15.62\pm 3.59$ )mmHg、( $16.71\pm 3.27$ )、( $17.59\pm 2.69$ )mmHg、( $18.82\pm 1.98$ )mmHg、( $20.56\pm 1.78$ )mmHg,与治疗前眼压比较,差异均有统计学意义( $t=16.36$ 、 $16.49$ 、 $16.05$ 、 $15.46$ 、 $15.42$ ,均为  $P=0.000$ )。术后随访 3 个月时,3 例(3 眼)行玻璃体内注药术 + PRP 的患者,需局部加用 2 种降眼压药物滴眼治疗;4 例(4 眼)行玻璃体内注药术 + 复合式小梁切除术 + PRP 的患者,需局部加用 1 种降眼压药物滴眼治疗。完全成功率为 58.82%,部分成功率为 41.18%。

**2.3 治疗前后视力** 以末次随访视力为最终视力。7 眼(41.18%)最佳矫正视力提高,8 眼(47.06%)视力无明显变化,2 眼(11.76%)视力降低。

**2.4 并发症** 所有患者均未出现与玻璃体内注射康柏西普操作及药物相关的并发症。复合式小梁切除术中有 2 例(2 眼)发生少量前房积血,予药物保守治疗后积血吸收。引流阀植入术有 1 例(1 眼)前房形成迟缓及低眼压,未行手术处理自行恢复。

## 3 讨论

NVG 的发病机制尚不十分清楚,目前公认它是一种病因复杂、破坏性极强、治疗非常棘手的难治性眼病。多继发于眼部缺血性疾病,如糖尿病视网膜病变、缺血性视网膜静脉阻塞等,广泛的视网膜缺血缺氧是其主要病因<sup>[6]</sup>。单一的药物或手术治疗往往难以奏效,需采用综合治疗方法,才能为患者减轻痛苦,保留残存视力。

NVG 的治疗方案必须包含:(1)原发疾病的治疗;(2)视网膜缺血状态的改善或消除;(3)药物或手术控制眼压。此外有研究发现,在 NVG 的发病过程中,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)起着关键性的作用,其发病机制为眼部病理性缺血缺氧(其中以视网膜缺血缺氧最为重要)引起 VEGF 表达增高,促使眼内新生血管形成。因此,阻断 VEGF 表达已成为治疗 NVG 的新手段,同时也成为当前国内外学者研究的热点<sup>[7]</sup>。研究发现,NVG 患者眼内 VEGF 表达明显升高,并与眼压有明显相关性<sup>[8]</sup>,VEGF 的持续作用造成虹膜及房角的

新生血管纤维膜持续增生,遮蔽小梁网,继而纤维血管膜收缩引起继发性闭角型青光眼,造成眼压持续性升高<sup>[9]</sup>。同时,VEGF在瘢痕组织形成中呈现高水平表达。也有研究表明,抑制 VEGF 表达可以有效抑制瘢痕形成,而能否有效控制滤过术后瘢痕的过度形成对于青光眼手术是否成功起着关键性作用<sup>[10]</sup>。目前把 VEGF 作为靶点来治疗眼内新生血管已取得突破性进展<sup>[11]</sup>,是 NVG 目前有效的一线辅助治疗方法。

本组病例抗 VEGF 药物采用的是康柏西普(即沐,Conbercept),它是利用中国仓鼠卵巢(CHO)细胞表达系统生产的重组融合蛋白,这种融合蛋白与 VEGF 相似,与 VEGF 受体具有高度亲和力,通过与 VEGF 竞争结合血液循环中的 VEGF 受体而发挥抗 VEGF 作用,抑制新生血管的形成和渗出。本组病例 17 例(17 眼)均行玻璃体内注射康柏西普 0.05 mL ( $10\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ),虹膜及房角新生血管全部消退或萎缩。注药 10 d 后,7 例(7 眼)行复合式小梁切除术,3 例(3 眼)行青光眼引流阀植入术,术中出血几率大大降低,同时减轻了术后结膜瘢痕化的可能性,提高了手术成功率。结合自身的临床经验及各种 NVG 的治疗思路,我们认为:玻璃体内注射抗 VEGF 类药物可使虹膜及房角新生血管消退或萎缩,为下一步的手术及激光治疗创造良好条件,是最新的综合治疗 NVG 的基础。对玻璃体内注射药物后经保守治疗眼压仍控制不良者,选择滤过性手术降压(本组病例选用复合式小梁切除术及青光眼引流阀植入术)。PRP 是目前 NVG 治疗的核心<sup>[12]</sup>,及时进行足量 PRP 是治疗 NVG 必须的步骤。同时,PRP 通过减轻视网膜耗氧,减少视网膜新生血管刺激因子释放,可阻止新生血管生成,促进新生血管回退,对 NVG 患者的视网膜缺血缺氧状态起到了积极的改善作用。本组 17 例(17 眼)NVG 患者均行了康柏西普 0.05 mL 玻璃体内注射,在观察到虹膜及房角新生血管消退或萎缩后,根据临床分期,选择单纯激光或激光联合手术治疗。患者治疗前眼压为  $(38.06 \pm 5.49)$  mmHg,治疗 3 个月后眼压为  $(18.82 \pm 1.98)$  mmHg,治疗前后眼压差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。截止到本研究结束为止,本组病例眼压均控制在正常范围内。治疗完全成功率为 58.82%,部分成功率为 41.18%。因本组病例平均随访 3 个月,时间较短,应继续密切观察眼压及新生血管复发情况,客观评估较长时间的成功率及失败率。末次随访视力发现,7 眼(41.18%)最佳矫正视力提高,8 眼(47.06%)视力无明显变化,2 眼(11.76%)视力降低。视力不提高者可能与视网膜原发病视功能损害或高血压致视神经萎缩有关。视力下降者与原发疾病进展致眼底进一步损害有关。本组病例均未出现

严重并发症。

从本组病例认识到,对 NVG 患者要及早诊断,有效抑制新生血管形成是治疗的关键。患有视网膜缺血缺氧疾病的患者,应密切关注其虹膜、房角、眼底、眼压等情况,随时记录其变化,一旦发现问题及早处理,可以及时阻止病变的发展。避免在高眼压、缺血缺氧及新生血管之间形成恶性循环,导致视功能丧失,眼压失控。本组患者 I 期 5 例(5 眼),II 期 2 例(2 眼),及早诊断后采取玻璃体内注射 + PRP,未行进一步滤过手术治疗,可完全控制眼压或局部滴降眼压药物控制眼压。但应告知患者病情可能的发展,密切随访。

综上所述,对待 NVG 患者我们认为应力求早期诊断、积极预防。尤其对患有缺血性眼底病变的患者,必须加强随访,告知预后。对不同分期的患者选择不同的治疗方案。把玻璃体内注射抗 VEGF 药物作为综合治疗 NVG 的前提基础,再根据病变程度合理选择 PRP、滤过手术等进行联合治疗<sup>[12-13]</sup>。这是符合 NVG 病理过程的综合治疗方案,且是行之有效的。

## 参考文献

- 1 朱勤,胡竹林. 难治性青光眼的治疗现状[J]. 眼科研究,2010,28(4):371-374.
- 2 张秀兰. 新生血管性青光眼是否难治[J]. 中华眼科杂志,2012,48(6):488-491.
- 3 李娟,马晓华,毕宏生,李忠恩,潘雪梅. 玻璃体腔注射 Avastin 辅助治疗新生血管性青光眼[J]. 中国实用眼科杂志,2010,28(4):378-380.
- 4 黎铎,朱勤,胡竹林. 经睫状体扁平部引流阀植入术治疗复发性新生血管性青光眼的临床研究[J]. 眼科新进展,2011,31(4):344-345.
- 5 李美玉. 青光眼学[M]. 北京:人民卫生出版社,2004:4517.
- 6 刘国军,庞凤,杜敏晖,于湛,李成芳,李菊,等. 视网膜中央静脉阻塞与糖尿病性视网膜病变所致新生血管性青光眼的临床特点分析[J]. 中华实验眼科杂志,2013,31(10):968-972.
- 7 Kodjikian L. Neovascular glaucoma treatment in 2012: role of anti-VEGF agents[J]. *J Fr Ophthalmol*,2013,36(5):461-465.
- 8 Sasamoto Y, Oshima Y, Miki A, Wakabayashi T, Song D, Matsushita K, et al. Clinical outcomes and changes in aqueous vascular endothelial growth factor levels after intravitreal bevacizumab for iris neovascularization and neovascular glaucoma: A retrospective two-dose comparative study[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*,2012,28(1):41-48.
- 9 Zhou M, Chen S, Wang W, Huang W, Cheng B, Ding X, et al. Levels of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in surgery-required advanced neovascular glaucoma eyes before and after intravitreal injection of bevacizumab[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2013,54(6):3874-3879.
- 10 Cao PF, Xu YB, Tang JM, Liu XS. Hoxa9 regulates angiogenesis in human hypertrophic scars: Induction of vegf secretion by epidermal stem cells[J]. *Int J Clin Exp Pathol*,2014,7(6):2998-3007.
- 11 Soo Hoo JR, Seibold LK, Kahook MY. Recent advances in the management of neovascular glaucoma[J]. *Semin Ophthalmol*,2013,28(3):165-172.
- 12 于湛,刘国军,鄯霞. 玻璃体腔注射 Bevacizumab 联合玻璃体切除视网膜及睫状体光凝治疗新生血管性青光眼[J]. 中国实用眼科杂志,2011,29(12):1272-1274.
- 13 Olmos LC, Lee RK. Medical and surgical treatment of neovascular glaucoma[J]. *Int Ophthalmol Clin*,2011,51(3):27-36.