

【应用研究】

1.3 治疗方法

术前行局部及全身降眼压治疗,并

控制血压、血糖。抗 VEGF 药物注射前 3 d, 左氧氟沙星眼液滴术眼, 每天 4 次。术眼散瞳, 开睑器开睑, $5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸丙美卡因滴眼液表面麻醉, $2.5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 聚维酮碘溶液冲洗结膜囊, 保留 90 s 后用生理盐水冲洗, 注射器抽取康柏西普注射液 (成都康弘生物科技有限公司) 0.05 mL , 于角膜缘颞上 $3.5 \sim 4.0 \text{ mm}$ 处垂直进针注射药液, 拔针后按压止血, 妥布霉素地塞米松眼膏涂抹于结膜囊后包扎术眼。药物注射 5~7 d 后, 行睫状体冷凝和小梁切除联合手术, 具体方法为: 先行睫状体冷凝术: 患眼球后神经阻滞麻醉后, 开睑器开睑, 缝线牵引上直肌固定眼球, 冷冻头设置直径 2.5 mm , 温度为 $-60 \sim -80 \text{ }^{\circ}\text{C}$, 于角膜缘后 2.0 mm $9:00 \sim 3:00$ 钟位冷凝 6~8 点, 每个点的冷凝时间为 10~15 s; 再行小梁切除术: 以上穹隆为基底做结膜瓣, 巩膜面烧灼止血, 以角膜缘为基底做巩膜瓣, 角膜缘颞侧穿刺前房放出房水、降眼压, 切除 $1.5 \text{ mm} \times 2.0 \text{ mm}$ 小梁组织, 虹膜根部切除, 巩膜瓣、球结膜对合后缝合。结膜下注射 3 mg 地塞米松, 并将妥布霉素地塞米松眼膏涂抹于结膜囊后包扎术眼。

1.4 随访时间和项目 记录患眼注药前和注药后 3 d, 术前及术后 7 d、1 个月、3 个月、6 个月眼压, 每次均测量 3 次取平均值; 记录术后 7 d、1 个月、3 个月、6 个月患者使用抗青光眼药物数量; 观察并记录患者术后并发症情况。评估手术治疗效果, 失败: 有光感者失去光感, 或出现视网膜脱离等严重并发症, 或应用 ≥ 3 种抗青光眼药物后, 眼压仍 $> 21 \text{ mmHg}$ 或眼压持续 $< 6 \text{ mmHg}$ 需再次行手术治疗者; 条件成功: 眼部无任何严重并发症发生, 无需二次手术 (行视网膜激光光凝术除外), 术后使用 2~3 种抗青光眼药物条件下, 眼压可稳定在 $6 \sim 21 \text{ mmHg}$; 完全成功: 眼部无任何严重术中及术后并发症, 无需二次手术 (行视网膜激光光凝术除外), 术后使用 1 种或不使用抗青光眼药物条件下, 眼压可稳定在 $6 \sim 21 \text{ mmHg}$ 。手术成功率 = (条件成功 + 完全成功) / 总眼数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法 使用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多时间点间比较使用重复测量的方差分析, 两两比较使用 t 检验; 计数资料用率表示, 组间比较使用 χ^2 检验。检验水准: $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 手术效果 末次随访时, 完全成功 20 眼; 1 眼需使用 2 种抗青光眼药物控制眼压, 为条件成功; 2 眼出现严重并发症, 为治疗失败。手术成功率为 $91.30\% (21/23)$ 。

2.2 眼压控制效果 患眼注药前眼压为 $(42.21 \pm 6.72) \text{ mmHg}$, 注药后 3 d 为 $(35.16 \pm 5.15) \text{ mmHg}$, 术前和术后 7 d、1 个月、3 个月、6 个月眼压分别为

$(37.18 \pm 5.77) \text{ mmHg}$ 、 $(13.51 \pm 3.96) \text{ mmHg}$ 、 $(14.84 \pm 5.81) \text{ mmHg}$ 、 $(15.85 \pm 4.16) \text{ mmHg}$ 、 $(16.01 \pm 4.41) \text{ mmHg}$, 对各时间点眼压进行重复测量方差分析结果显示, 差异具有统计学意义 ($F = 95.207, P < 0.05$)。两两比较结果显示, 注药后 3 d 眼压较注药前明显降低, 差异具有统计学意义 ($t = 3.993, P < 0.05$); 术后 7 d、1 个月、3 个月、6 个月眼压与术前相比均明显降低, 差异均具有统计学意义 ($t = 16.221, 13.084, 14.381, 13.980$, 均为 $P < 0.05$); 术后 6 个月与术后 7 d 相比眼压明显升高 ($t = 2.023, P < 0.05$), 其他术后各时间点间两两相比差异均无统计学意义 (均为 $P > 0.05$)。

2.3 抗青光眼药物使用情况 术后 7 d 使用 3~5 种抗青光眼药物者的比例为 $65.22\% (15/23)$, 术后 1 个月为 $43.48\% (10/23)$, 与术前的 $91.30\% (21/23)$ 相比均明显降低, 差异均具有统计学意义 ($\chi^2 = 4.60, 11.97$, 均为 $P < 0.05$)。术后 3 个月和 6 个月, 使用 2 种抗青光眼药物者的比例均为 $4.35\% (1/23)$, 不再使用抗青光眼药物者的比例均为 $95.65\% (22/23)$ 眼。

2.4 并发症 术后 24 h 内, 患眼眼压均有不同程度升高, 并伴有头痛、眼痛、恶心、呕吐, 24 h 后逐渐缓解。术后 1 周内, 12 眼 (52.17%) 出现前房反应, 经抗炎治疗后消退, 5 眼 (21.74%) 出现前房积血, 给予止血、抗炎治疗后均在 2 周内吸收。术后 6 个月, 1 眼 (4.35%) 眼球萎缩, 1 眼 (4.35%) 并发大泡性角膜病变, 余均未见其他严重并发症发生, 并发症发生率为 8.70% 。

3 讨论

NVG 发病原因目前多认为与视网膜缺血、缺氧和 VEGF 表达上调有关, VEGF 可刺激新生血管形成, 若病理因素持续存在, 房角和虹膜新生血管则进行性增生, 纤维膜覆盖小梁网, 影响房水排出致使眼压升高^[6]。NVG 主要症状为顽固性高眼压, 并出现流泪、畏光、视力丧失等。晚期 NVG 治疗的关键在于治疗原发病、控制眼压、保住眼球、缓解眼部症状, 常用术式包括引流阀植入、睫状体或视网膜冷凝术、睫状体光凝、小梁切除术等, 但房角、虹膜的新生血管和眼部炎症、水肿、充血等提高了手术难度、影响了手术顺利进行。2013 年后, 睫状体破坏性手术治疗 NVG 逐渐成为主要手术方式, 其次为外引流手术, 抗 VEGF 逐渐成为初始治疗方式^[7]。多项研究表明, 术前联合应用抗 VEGF 药物抑制新生血管, 术中、术后并发症少, 对患者预后积极影响^[8-10]。因此, 本研究应用康柏西普联合睫状体冷凝和小梁切除术治疗 23 例 (23 眼) 晚期 NVG 患者, 旨在观察短期疗效。

引流阀中的硅胶引流管能把一定量的房水从前、后房改道引流到引流盘, 但对于前房深度浅的晚

期 NVG 患者,一般不提倡植入引流阀。一项纳入 45 例 NVG 患者的研究中,对所有患者行玻璃体内注射雷珠单抗后,按照手术方式不同,随机分为小梁切除组和阀门植入组,结果表明,两组手术成功率(81.8%、82.6%)、眼压改善情况差异均无统计学意义(均为 $P > 0.05$),表明两种术式配合抗 VEGF 治疗均能达到较好效果^[11]。但引流阀植入费用较为昂贵,考虑到 NVG 患者的视力、病程、病因、经济能力等,基层医院往往采用小梁切除术重新建立引流通路。本研究中术前应用康柏西普,之后应用睫状体光凝联合小梁切除术,末次随访时有 2 眼出现严重并发症,手术成功率 91.30%。在另一项纳入 56 眼的研究中,使用康柏西普 + 复合式小梁切除术治疗组的手术成功率为 92.9%,明显高于单用睫状体光凝组的 78.6%,与本研究结果类似^[12]。分析原因可能为:小梁切除术可有效建立外引流通道,避免术后眼压波动对视神经和视功能的损害,联合睫状体冷凝术时可减少冷凝量,联合抗 VEGF 药物时可促进新生血管萎缩、抑制滤过泡瘢痕化^[13];睫状体冷凝术通过冷效应破坏上皮细胞,封闭了缺血区域,抑制 VEGF 产生,与抗 VEGF 药物有协同作用,可预防新生血管的复发,且冷凝过程可破坏睫状体血供,达到减少房水生成、降低眼压的效果,进而有效提高手术成功率。

有研究显示,眼内 VEGF 水平降低时,视网膜新生血管数量也相应减少,减少眼内 VEGF 释放量可防止眼底疾病的进展^[14]。临床常用的抗 VEGF 药物包括康柏西普、雷珠单抗,其中康柏西普作为重组融合蛋白,能通过竞争性抑制 VEGF 与受体结合,阻断 VEGF 下游因子激活,抑制血管新生、血管渗出和内皮细胞增生^[15]。本研究发现,患眼注射康柏西普后 3 d 眼压为 (35.16 ± 5.15) mmHg,明显低于注药前的 (42.21 ± 6.72) mmHg ($P < 0.05$),使用抗 VEGF 药物后眼压有所降低,但仍高于正常水平,这与既往研究结果类似^[16],表明单用抗 VEGF 药物能暂时降低患眼眼压,但不能完全有效控制病情,需进一步行手术治疗。本研究中,术后 7 d、1 个月、3 个月、6 个月眼压分别为 (13.51 ± 3.96) mmHg、 (14.84 ± 5.81) mmHg、 (15.85 ± 4.16) mmHg、 (16.01 ± 4.41) mmHg,明显低于术前的 (37.18 ± 5.77) mmHg(均为 $P < 0.05$),另发现术后 7 d、1 个月使用 3~5 种抗青光眼药物者的比例与术前相比明显降低(均为 $P < 0.05$),术后 3 个月、6 个月,使用 2 种抗青光眼药物者比例为 4.35%,不再使用抗青光眼药物者的比例为 95.65%。以上结果表明,术前使用抗 VEGF 药物联合睫状体冷凝和小梁切除术治疗晚期 NVG 患者,能一定程度降低术后眼压、减少术后抗青光眼药物的使用,与刘琳琳等^[17]研究结果相似。本研究患眼术后 6 个月的眼压比术后 7 d 明显升高,可能与部分患眼术后眼压一过性降低导致术后 7 d 测得的平均

眼压较低有关,这一变化可能无临床意义。除降低眼压外,抗 VEGF 治疗在患眼视力保留和视功能恢复中也有一定作用。在一项纳入 50 例 NVG 患者进行抗 VEGF 联合手术综合治疗的前瞻性研究中,随访 6~30 个月结果发现,所有患眼眼压均控制良好,93.2% 的患眼视力得到较好恢复^[18]。本研究纳入的患者均为晚期 NVG,手术前后视力一般改变不大,治疗目的为保住眼球和保留残存视力。

玻璃体内注射抗 VEGF 药物可能会出现眼内感染、眼部不适、视网膜脱落等并发症,但本研究所有患眼玻璃体内注射康柏西普后均未出现严重并发症。本研究术后 1 周内 12 眼出现前房反应、5 眼出现前房积血,均经相应处理后消退;1 眼眼球萎缩,1 眼并发大泡性角膜病变,可能与患者对冷凝术不耐受有关。

综上,康柏西普联合睫状体冷凝和小梁切除术治疗晚期 NVG 手术成功率较高,术后并发症发生率较低,能显著减少抗青光眼药物的使用,短期疗效明显,可一定程度上减轻患者经济负担,值得基层医院推广。

参考文献

- [1] ANDREAS K, KOSTANTINA G, MIKROPOULOS D G, ARRANZ-MARQUEZ E, ATHANASOPOULOS G P, TEUS M A, et al. Assessing the role of ranibizumab in improving the outcome of glaucoma filtering surgery and neovascular glaucoma[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2018, 18(6): 719-724.
- [2] 赵明威. 新生血管性青光眼治疗面临的临床问题与思考[J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34(7): 577-579.
ZHAO M W. Clinical problems and thoughts on the treatment of neovascular glaucoma[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2016, 34(7): 577-579.
- [3] BITELI L G, PRATA T S, GRACITELLI C P, KANADANI F N, VILLAS BOAS F, HATANAKA M, et al. Evaluation of the efficacy and safety of the new Susanna glaucoma drainage device in refractory glaucomas: Short-term results[J]. *J Glaucoma*, 2017, 26(4): 356.
- [4] 孙怡, 赵海霞, 关文英. 新生血管性青光眼研究进展[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 13(13): 1344-1345.
SUN Y, ZHAO H X, GUAN W Y. Research progress of neovascular glaucoma[J]. *J Clin Exp Med*, 2016, 13(13): 1344-1345.
- [5] 邵毅. 青光眼诊断与治疗规范——2017 年英国专家共识解读[J]. 眼科新进展, 2018, 38(11): 1001-1004.
SHAO Y. Standardized glaucoma treatment: Interpretation of 2017 diagnostic and management guidelines of glaucoma by the British National Institute for Health and Care Excellence (NICE)[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2018, 38(11): 1001-1004.
- [6] SONALI T N, PAUL T. Anti-VEGF intravitreal bevacizumab for radiation-associated neovascular glaucoma[J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2015, 46(2): 201-207.
- [7] 乔春艳, 邵蕾, 许欣悦, 杜秀娟, 杨晓晗, 曹凯, 等. 2002-2016 年北京同仁医院新生血管性青光眼原发病因及治疗方式的变化趋势[J]. 眼科, 2019, 28(1): 11-16.
QIAO C Y, SHAO L, XU X Y, DU X J, YANG X H, CAO K, et al. Etiological and clinical therapeutic changes trend of neovascular glaucoma in Beijing Tongren Hospital from 2002 to 2016[J]. *Ophthalmol CHN*, 2019, 28(1): 11-16.
- [8] LI X J, YANG X P, LI Q M, WANG Y Y, LYU X B. Ranibizumab plus combined surgery for treatment of neovascular glaucoma with vitreous hemorrhage[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(15): 2078-2083.
- [9] 刘红, 秦平. 玻璃体腔内注射 Avastin 联合睫状体光凝治疗新生血管性青光眼[J]. 新乡医学院学报, 2013, 30(3): 216-217,

220.
LIU H, QIN P. Intravitreal injection of Avastin combined with cyclophotocoagulation for neovascular glaucoma[J]. *J Xinxiang Med Univ*, 2013, 30(3): 216-217, 220.
- [10] LAN L, XU Y, ZHU H, WANG X. Intravitreal ranibizumab injection combined trabeculectomy versus Ahmed valve surgery in the treatment of neovascular glaucoma: A assessment of efficacy and complications[J]. *BMC Ophthalmology*, 2016, 16(1): 1-7.
- [11] SUN J T, LIANG H J, AN M, WANG D B. Efficacy and safety of intravitreal ranibizumab with panretinal photocoagulation followed by trabeculectomy compared with Ahmed glaucoma valve implantation in neovascular glaucoma[J]. *Int J Ophthalmol*, 2017, 10(3): 400
- [12] 罗顺利, 许泽广, 梁春正. 复合式小梁切除术联合康柏西普治疗新生血管性青光眼[J]. *眼科新进展*, 2016, 36(11): 1076-1078.
LUO S L, XU Z G, LIANG C Z. Compound trabeculectomy with conbercept for neovascular glaucoma[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2016, 36(11): 1076-1078.
- [13] 黄萍, 王雯倩, 石硯, 刘恩泽, 张纯. 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[J]. *中华实验眼科杂志*, 2015, 33(4): 362-366.
HUANG P, WANG W Q, SHI Y, LIU E Z, ZHANG C. Comparison of clinical efficacy between intravitreal bevacizumab combined with trabeculectomy and intravitreal bevacizumab combined with cyclophotocoagulation for late stage neovascular glaucoma[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2015, 33(4): 362-366.
- [14] CHEN S, ZHOU M, WANG W, WU H M, YU X L, HUANG W B, *et al.* Levels of angiogenesis-related vascular endothelial growth factor family in neovascular glaucoma eyes[J]. *Acta Ophthalmol*, 2015, 93(7): e556-e560.
- [15] OHIRA S, INOUE T, SHOBAYASHI K, IWAOKA K, FUKUSHIMA M, TANIHARA H. Simultaneous increase in multiple proinflammatory cytokines in the aqueous humor in neovascular glaucoma with and without intravitreal bevacizumab injection[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(6): 3541.
- [16] ANDRÉS-GUERRERO V, PERUCHO-GONZÁLEZ L, GARCÍA-FELJOO J, MORALES-FERNÁNDEZ L, SAENZ-FRANCÉS L, HERRERO-VANRELL R, *et al.* Current perspectives on the use of anti-VEGF drugs as adjuvant therapy in glaucoma[J]. *Adv Ther*, 2017, 34(2): 378-395.
- [17] 刘琳琳, 王辉, 蒋貽平, 唐爱东, 钟非. 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[J]. *眼科新进展*, 2018, 38(1): 72-75.
LIU L L, WANG H, JIANG Y P, TANG A D, ZHONG F. The application of combined anti-VEGF medicine in the treatment of neovascular glaucoma[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2018, 38(1): 72-75.
- [18] SUN Y Y, LIANG Y, ZHOU P, WU H J, HOU X R, REN Z Q, *et al.* Anti-VEGF treatment is the key strategy for neovascular glaucoma management in the short term[J]. *BMC Ophthalmology*, 2016, 16(1): 150.

Conbercept combined with trabeculectomy and cyclocryotherapy for advanced neovascular glaucoma

PEI Yaxin¹, LIU Xiangling², SONG Zixuan², LIANG Xiaojie¹, WANG Xin¹

1. The Third Clinical College of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, Henan Province, China

2. Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, Henan Province, China

Corresponding author: LIU Xiangling, E-mail: 13782512332@163.com

[Abstract] Objective To observe the efficacy and safety of Conbercept combined with trabeculectomy and cyclocryotherapy in the treatment of advanced neovascular glaucoma (NVG). **Methods** Totally 23 eyes of 23 NVG patients from January 2017 to December 2018 were selected from the Second Department of Ophthalmology of the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, and all patients were treated by trabeculectomy and cyclocryotherapy for 5–7 days after intravitreal injection of Conbercept. The follow-up period was six months after surgery. The success rate of operation, intraocular pressure control effect, the use of anti-glaucoma drugs and postoperative complications were observed. **Results** At the last follow-up, the success rate of operation was 91.30%; the intraocular pressure was (35.16 ± 5.15) mmHg ($1 \text{ kPa} = 7.5 \text{ mmHg}$), significantly lower than that before injection [(42.21 ± 6.72) mmHg]. The intraocular pressure was (13.51 ± 3.96) mmHg, (14.84 ± 5.81) mmHg, (15.85 ± 4.16) mmHg, (16.01 ± 4.41) mmHg on day 7, 1 month, 3 months, and 6 months, respectively, significantly lower than that before injection [(37.18 ± 5.77) mmHg], and the difference was statistically significant (all $P < 0.05$). After 7 days and 1 month, the proportion of using 3–5 kinds of anti-glaucoma drugs was 65.22% and 43.48% respectively, which was significantly lower than that before operation (91.30%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After 3 months and 6 months, the proportion of using 2 kinds of anti-glaucoma drugs was 4.35%, and the proportion of not taking anti-glaucoma drugs was 95.65%. At the last follow-up, 1 eye had atrophy of eyeball, 1 eye had bullous keratopathy, and no other serious complications were found. **Conclusion** Conbercept combined with trabeculectomy and cyclocryotherapy for neovascular glaucoma has a high success rate of operation and can significantly reduce the use of anti-glaucoma drugs and intraocular pressure, which is worthy of promotion in primary hospitals.

[Key words] Conbercept; trabeculectomy; cyclocryotherapy; neovascular glaucoma