

· 论 著 ·

玻璃体腔注射雷珠单抗对 NVG 虹膜新生血管消退及眼压控制的效果

吴秋菊, 刘国华, 尚荣辉, 王 巍, 胡庆军[△]

(民航总医院眼科, 北京 100123)

摘要:目的 探讨玻璃体腔注射雷珠单抗对新生血管性青光眼(NVG)虹膜新生血管消退及眼压控制的效果。方法 将 2013 年 5 月至 2014 年 5 月在该院就诊的 34 例 NVG(35 眼)患者玻璃体腔注射雷珠单抗, 3~5 d 后行 Ex-press 引流植入术; 术后随访 6 个月, 观察患者视力、眼压、新生血管变化情况, 并记录患者并发症发生率。结果 注射雷珠单抗 3~5 d 后的 34 例(35 眼) NVG 患者新生血管完全消退, 随访 6 个月, 无新生血管复发病例。34 例患者手术完全成功 29 例(85.29%), 条件成功 5 例(14.71%); 术后 1、2、3 d, 1、2、3 周, 以及 1、3、6 个月患者眼压显著低于手术前, 手术前后各时段比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。术后 1、2 周与术前视力比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 术后 3 周, 1、3、6 个月视力均显著高于术前($P < 0.05$)。术后有 6 例患者出现浅前房, 2 例患者出现脉络膜脱离, 3 例患者术后第 2~3 天前房出现少量出血, 对症处理后均有所好转。结论 玻璃体内注射雷珠单抗后联合 Ex-press 植入术能够有效控制 NVG 患者眼压, 改善患者视功能, 且进一步减少术中并发症发生率, 是一种安全有效的治疗方案。

关键词:雷珠单抗; 新生血管性青光眼; 新生血管; 眼压; Ex-press 植入术

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.06.013 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)06-0778-03

Effect of vitreous cavity injection of Lucentis on iris neovascularization fade and intraocular pressure control in neovascular glaucoma patients

WU Qiuju, LIU Guohua, SHANG Ronghui, WANG Wei, HU Qingjun[△]

(Department of Ophthalmology, Civil Aviation General Hospital, Beijing 100123, China)

Abstract: Objective To explore the effect of vitreous cavity injection of Lucentis on iris neovascularization fade and intraocular pressure control in the patients with neovascular glaucoma(NVG). **Methods** Thirty-four cases(35 eyes) of NVG in our hospital from May 2013 to May 2014 were given the vitreous cavity injection of Lucentis and performed the Ex-press drainage implant operation after 3-5 d; after operation the cases were followed up for 6 months. The visual acuity, intraocular pressure and neovascularization fade were observed. The occurrence rate of complications were recorded. **Results** Neovascularizations in 34 NVG cases(35 eyes) were completely subsided on 3-5 d after Lucentis injection, no recurrence cases occurred by 6-month follow up. Among 34 cases, 29 cases(85.29%) were complete success and 5 cases(14.71%) were conditional success; the intraocular pressure on postoperative 1, 2, 3 d and at 1, 2, 3 weeks, 1, 3, 6 months was significantly lower than that before surgery($P < 0.05$), there were statistically significant differences among different time periods before and after operation($P < 0.05$). The visual acuity had no statistical difference between postoperative 1, 2 weeks and before operation($P > 0.05$), the visual acuity at postoperative 3 weeks, 1, 3, 6 months was significantly higher than that before operation($P < 0.05$). After operation, there were 6 cases of shallow anterior chamber, 2 cases of choroidal detachment and 3 cases of anterior chamber small amount of bleeding on postoperative 2-3 d, all were improved by symptomatic treatment. **Conclusion** Vitreous cavity injection of Lucentis combined with Ex-press implantation can effectively and safely control intraocular pressure in NVG patients, improves the patients' visual acuity, moreover further reduces the incidence of intraoperative complications, which is a safe and effective treatment scheme.

Key words: Lucentis; neovascular glaucoma; neovascularization; intraocular pressure; Ex-press implantation

新生血管性青光眼(NVG)是指新生的血管在小梁网和虹膜表面分布, 导致虹膜粘连, 小梁网阻塞, 房角关闭的一种难治性青光眼^[1]。临床调查发现, NVG 常伴有几种常见的视网膜病变, 包括糖尿病视网膜病变、视网膜中央静脉阻塞等, 具有病情发展快、致失明率高、眼部疼痛不适等特点, 给患者的健康造成极大威胁^[2]。国外研究显示, NVG 所引起的视网膜缺氧、缺血会刺激机体分泌血管内皮生长因子(VEGF), 诱导虹膜表面新血管增生和纤维血管膜形成, 新生的血管和血管膜会遮盖小梁网, 阻滞房水流出, 最终导致眼压升高^[3]。临床上治疗 NVG 的方法较多, 包括手术和眼压降低药物等, 然而效果均不佳。目前认为 NVG 的治疗主要以消退新生血管和降低眼压为主,

动物实验亦证实玻璃体内注射抗 VEGF 药物能够快速消退新生血管^[4]。鉴于此, 本研究对 NVG 患者首先玻璃体内注射抗 VEGF 药物雷珠单抗, 待新生血管消退后再行手术治疗, 取得了满意的效果, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 5 月至 2014 年 5 月在本院就诊的 34 例 NVG(35 眼)患者作为研究对象, 男 23 例(24 眼), 女 11 例(11 眼); 年龄 25~75 岁, 平均(53.7±8.1)岁。致病原因: 视网膜静脉阻塞 22 例(22 眼), 糖尿病视网膜病变 9 例(10 眼), 慢性葡萄膜炎 2 例(2 眼), 眼外伤 1 例(1 眼)。纳入标准: (1)经检查确诊为 NVG 患者; (2)入组时初始眼压 24~55

mm Hg, 平均(43.7±11.3)mm Hg; (3)初始视力 0.25 至无光感; (4)患者或家属签署知情同意书; (5)经医院伦理委员会审核并批准。排除标准: (1)伴有外伤史或原发性青光眼病史; (2)近 1 年内行其他眼部手术者; (3)视网膜脱落或眼球萎缩者。

1.2 方法 (1)所有患者在术前 3~5 d 玻璃体腔注射雷珠单抗(瑞士诺华制药公司, 10 mg/mL)0.5 mg; 注射后观察患者眼部情况, 待新生血管萎缩或消退后再行手术治疗。(2)青光眼引流器植入术: 用 4-0 可吸收缝合线牵引上直肌, 上方球结膜下注射 2%利多卡因, 局部麻醉后再于角膜缘上方约 10 mm 处做 8 cm 切口(尽量沿着角膜缘的弧度切口), 直至分离至角膜缘后, 充分暴露巩膜, 电凝止血。再以角膜缘为基底做厚度约为巩膜 1/2 的巩膜瓣(4 mm×3 mm), 再以穹窿部为基底做一结膜瓣; 将丝裂霉素(0.4%)置于结膜瓣和巩膜瓣下约 5 min, 再用生理盐水反复冲洗, 27G 针头穿刺前房直至眼压降至正常, 并注入少量黏弹剂, 再置入 Ex-press 房水引流物, 固定后 10-0 缝合线将巩膜瓣缝合 2~4 针, 角膜缘处缝合球结膜 2 针; 检查前房, 观察滤过泡形态、眼压、前房深度及有无渗漏等。结膜下注射地塞米松 2 mg, 术后 3 周以妥布霉素地塞米松滴眼, 4 次/日。

1.3 观察指标 分别于术后 1、2、3 d, 1、2、3 周, 以及 1、3、6 个月对患者进行门诊随访; 于裂隙灯显微镜下观察患者用药后虹膜、前房角新生血管消退情况; 并分别记录用药前、用药后各时段眼压变化情况和矫正视力。

1.4 手术评价标准^[5] 完全成功: 术后 6 个月眼压 < 21 mm Hg; 条件成功: 术后需要 1~2 种药物合用控制眼压 < 21 mm Hg; 失败: 眼压 ≥ 21 mm Hg, 且经过药物控制仍无法降低眼压者。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 以 *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 注射雷珠单抗 3~5 d 后的 34 例(35 眼)NVG 患者新生血管完全消退, 随访 6 个月, 未见有新生血管复发病例。

表 1 手术前后眼压变化情况($\bar{x} \pm s$, mm Hg)

时段	n	眼压	与术前比较	
			t	P
术前	35	43.7±11.3	—	—
术后 1 d	35	17.5±4.3	19.385	0.000
术后 2 d	35	12.1±3.9	23.642	0.000
术后 3 d	35	10.9±4.0	24.456	0.000
术后 1 周	35	11.2±4.5	23.892	0.000
术后 2 周	35	11.7±3.7	24.021	0.000
术后 3 周	35	12.0±4.2	23.519	0.000
术后 1 个月	35	12.5±3.4	23.642	0.000
术后 3 个月	35	13.6±5.3	21.572	0.000
术后 6 个月	35	16.4±4.9	19.826	0.000

注: n 为眼数; —表示无数据。

2.2 手术前后眼压变化情况 至末次随访, 34 例患者手术完

全成功 29 例(85.29%), 条件成功 5 例(14.71%); 术后 1、2、3 d, 1、2、3 周, 以及 1、3、6 个月患者眼压显著低于术前, 手术前后各时段比较, 差异均有统计学意义(*P* < 0.05), 见表 1。

2.3 手术前后视力变化情况 术后 1、2 周与术前视力比较, 差异无统计学意义(*P* > 0.05), 术后 3 周, 1、3、6 个月视力显著高于术前, 差异均有统计学意义(*P* < 0.05), 见表 2。

表 2 手术前后视力变化情况($\bar{x} \pm s$)

时段	n	视力	与术前比较	
			t	P
术前	35	0.13±0.04	—	—
术后 1 周	35	0.12±0.04	1.583	0.058
术后 2 周	35	0.14±0.05	1.392	0.082
术后 3 周	35	0.17±0.08	5.583	0.000
术后 1 个月	35	0.46±0.10	27.412	0.000
术后 3 个月	35	0.98±0.13	55.896	0.000
术后 6 个月	35	1.32±0.17	60.948	0.000

注: n 为眼数; —表示无数据。

2.4 并发症发生情况 术后有 6 例患者(17.65%)出现浅前房, 加压包扎后明显好转; 2 例(5.88%)患者出现脉络膜脱离, 给予地塞米松和高渗溶液后好转; 3 例(8.82%)患者术后第 2~3 天前房出现少量出血, 1 周内完全吸收。

3 讨 论

NVG 的主要发病机制是因缺氧、缺血的视网膜病变引起房水 VEGF 表达增加, 高表达的 VEGF 会促进虹膜表面形成大量新生血管和纤维血管膜, 产生牵拉收缩作用导致房角关闭, 最终升高眼压^[6]。既往研究称 NVG 对手术和常用抗青光眼药物敏感性不高, 导致疗效较差^[7]; 加之新生血管的出现增加术后出血风险, 增加了手术难度。抗 VEGF 药物能够与 VEGF 的异构体结合, 阻断其生物活性, 从而抑制新生血管的形成。有研究报道, 抗 VEGF 药对新生血管作用的时间较短, 但是能为进一步手术治疗赢得了时间^[8]。Mizote 等^[9]亦报道, 抗 VEGF 药物贝伐单抗能够降低新生血管的渗透性, 消退新生血管, 降低眼压, 为青光眼的手术治疗创造有利时机。

雷珠单抗是人源化的抗 VEGF 单克隆抗体, 与同型 VEGF 结合后抑制新生血管的形成。白惠玲等^[10]对开角型青光眼患者玻璃体内注射雷珠单抗, 术后 6 个月患者眼压从(31.7±6.1)mm Hg 降低至(20.4±5.9)mm Hg。但是对于有前房角新生纤维血管膜所致的前房角阻塞 NVG, 单纯使用雷珠单抗难以将眼压控制在正常范围, 该作者认为玻璃腔注射雷珠单抗后需要行手术控制眼压, 降低组织和机体释放 VEGF。既往多采用青光眼滤过术治疗 NVG, 但是手术效果较差^[11-12], 多伴有术后瘢痕、炎症反应及出血等, 且患者术后眼压难以控制在正常范围。Ex-press 的工作原理是将前房中的房水引入至巩膜内间隙中, 虽然其短期降低眼压效果与小梁切除术相当, 但是无需切除虹膜与巩膜, 降低了出血的风险, 且能够持续降低眼压。蒋磊^[13]分别比较 Ex-press 引流器与小梁切除术, 结果显示在术后 2 周内两组降低眼压效果差异无统计学意义, 但是观察组术后 3、6 个月眼压显著降低。由于 Ex-press 为金属材料, 避免切口瘢痕化, 因此术后并发症发生率更低。

本研究对 NVG 患者玻璃体内注射雷珠单抗后再行 Ex-press 植入术, 结果显示患者新生血管完全消退, 随访 6 个月,

未见有新生血管复发病例;且术后各时段患者眼压均显著低于术前。雷珠单抗注射后明显抑制了新生血管,此后再行手术治疗,避免术中出血等并发症,为手术治疗提供了一个清晰、理想的手术视野。黎晓新^[14]报道称抗 VEGF 药物虽然能够降低眼压,但是难以完全控制眼压,但为后续手术提供了重要的时间窗。本研究中发现,术后 3 周,1、3、6 个月视力均显著高于术前,提示抗 VEGF 联合 Ex-press 可以基本控制眼压,部分恢复有用视力。本研究依然有部分病例长期丧失视力,已无光感,对于此类病例,治疗的重点在于改善生活质量,降低痛苦。本研究中术后有 6 例出现浅前房,这与术后早期滤过过强有关,加压包扎 1 周后明显好转。另外亦有 3 例患者术后第 2~3 天前房出现少量出血,查阅病历资料后发现这 5 例患者在新生血管并未完全消退前即行 Ex-press 植入术,导致术后前房有少量出血,但未影响手术疗效。

综上所述,玻璃体内注射雷珠单抗后联合 Ex-press 植入术能够有效控制 NVG 患者眼压,改善患者视功能,且进一步减少术中并发症发生率,是一种安全有效的治疗方案。然而本研究随访时间仅半年,其远期安全性尚需要进一步验证。

参考文献

[1] Mishra KK, Daftari IK, Weinberg V, et al. Risk factors for neovascular glaucoma after proton beam therapy of uveal melanoma: a detailed analysis of tumor and dose-volume parameters[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 87(2): 330-336.

[2] Toyama S, Tsuji H, Mizoguchi N, et al. Long-term results of Carbon ion radiation therapy for locally advanced or unfavorably located choroidal melanoma: usefulness of CT-based 2-port orthogonal therapy for reducing the incidence of neovascular glaucoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 86(2): 270-276.

[3] Sasamoto Y, Oshima Y, Miki A, 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.

[4] 周鸿雁, 马庆杰, 郝继龙, 等. 电离辐射对角膜新生血管形成的抑制作用[J]. *中华实验眼科杂志*, 2012, 30(8): 686-691.

[5] 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[J]. *中华实验眼科杂志*, 2015, 33(4): 362-366.

[6] 贾旭, 段宜初. 抗血管内皮生长因子类药物在新生血管性青光眼及滤过手术抗瘢痕治疗中的应用[J]. *中华眼科杂志*, 2015, 51(4): 314-318.

[7] Zhou M, Chen S, Wang W, 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.

[8] 杨智, 王昕华, 李若溪. 新生血管性青光眼不同治疗方法疗效对比分析[J]. *国际眼科杂志*, 2012, 12(1): 104-106.

[9] Mizote M, Baba T, Hirooka K, et al. Vascular endothelial growth factor concentrations in aqueous humor before and after subconjunctival injection of bevacizumab for neovascular glaucoma[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2010, 54(3): 242-244.

[10] 白惠玲, 刘勤, 马建军. 玻璃体内注射雷珠单抗联合引流器植入治疗新生血管性青光眼[J]. *中华眼外伤职业眼病杂志*, 2015, 37(3): 180-183.

[11] 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[J]. *国际眼科杂志*, 2015, 15(4): 704-706.

[12] Waisbourd M, Shemesh G, Kurtz S, et al. Topical bevacizumab for neovascular glaucoma: a pilot study[J]. *Pharmacology*, 2014, 93(3/4): 108-112.

[13] 蒋磊. 抗 VEGF 药物在视网膜血管性疾病围手术期的应用[J]. *中华实验眼科杂志*, 2014, 32(3): 274-277.

[14] 黎晓新. 眼内抗血管生成药物临床应用的利与弊[J]. *中华眼科杂志*, 2012, 48(10): 870-873.

(收稿日期: 2016-09-04 修回日期: 2016-11-25)

(上接第 777 页)

147-148, 152.

[5] 石娟, 赵煜, 雷杨, 等. 黄精粗多糖抗疲劳抗氧化作用的研究[J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(6): 1409-1410.

[6] 李舒婕, 林海楨, 施胜英, 等. 黄精多糖 PSP-1-A 的分离纯化及结构解析[J]. *河南中医*, 2015, 35(6): 1441-1445.

[7] 许海顺, 蒋剑平, 徐攀, 等. 红参多糖抗氧化活性的研究[J]. *浙江中医药大学学报*, 2011, 35(6): 909-912.

[8] 蒋剑平, 徐敏, 卢烨琳, 等. 白花蛇舌草多糖的抗氧化活性研究[J]. *中华中医药学刊*, 2012, 29(5): 1076-1078.

[9] 许海顺, 吴学谦, 熊科辉, 等. 三叶青不同洗脱组分的抗氧化活性研究[J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(8): 1968-1971.

[10] Re R, Pellegrini N, Proteggente A, et al. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay[J]. *Free Radic Biol Med*, 1999, 26(9/10): 1231-1237.

[11] 邱金东, 汤昆. DPPH 和 ABTS 法测定核桃仁的体外抗氧化活性[J]. *中成药*, 2008, 30(8): 1215-1216.

[12] Li XJ, Jiang JY, Shi SS, et al. A RG-II type polysaccharide purified from aconitum coreanum alleviates Lipopolysaccharide-Induced inflammation by inhibiting the NF-kappa B signal pathway [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e99697.

(收稿日期: 2016-09-11 修回日期: 2016-12-18)