

超全视网膜光凝联合玻璃体腔注射康柏西普治疗新生血管性青光眼

刘修铎, 徐惠娣, 孙钰, 王倩, 陆璐, 陈志斌, 赵婕

作者单位: (200438) 中国上海市杨浦区市东医院眼科
作者简介: 刘修铎, 毕业于复旦大学医学院, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 眼底病。
通讯作者: 赵婕, 毕业于上海交通大学医学院, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 眼底病. 13761231212@163.com
收稿日期: 2016-08-13 修回日期: 2016-12-06

Treatment of intravitreal injection of Conbercept with extra - panretinal photocoagulation for neovascular glaucoma

Xiu-Duo Liu, Hui-Di Xu, Yu Sun, Qian Wang, Lu Lu, Zhi-Bin Chen, Jie Zhao

Department of Ophthalmology, Yangpu District Shidong Hospital, Shanghai 200438, China

Correspondence to: Jie Zhao. Department of Ophthalmology, Yangpu District Shidong Hospital, Shanghai 200438, China. 13761231212@163.com

Received: 2016-08-13 Accepted: 2016-12-06

Abstract

• AIM: To investigate the clinical efficacy of intravitreal injection of Conbercept combined with extra - panretinal photocoagulation for neovascular glaucoma (NVG).

• METHODS: Sixteen eyes of 16 NVG patients in our hospital were treated with intravitreal injection of conbercept 1.0mg, combined with extra - panretinal photocoagulation. Changes of visual acuity, intraocular pressure (IOP), iris neovascular vessels and complications were observed before and after operation.

• RESULTS: At the final follow - up, iris neovascular vessels disappeared in all patients. There was statistically significant difference on IOP between before and after operation ($P < 0.05$). The visual acuity was improved in 2 eyes, was stable in 12 eyes and was decreased in 2 eyes. There was no statistically significant difference on visual acuity between before and after operation ($P > 0.05$). There were no entophthalmia, retinal detachment and other serious complications after our operation.

• CONCLUSION: Intravitreal injection of conbercept combined with extra - panretinal photocoagulation is effective for neovascular glaucoma.

• KEYWORDS: extra - panretinal photocoagulation; intravitreal injection; Conbercept; neovascular glaucoma

Citation: Liu XD, Xu HD, Su Y, et al. Treatment of intravitreal

injection of Conbercept with extra - panretinal photocoagulation for neovascular glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017; 17 (1): 140-142

摘要

目的: 观察玻璃体腔注射康柏西普联合超全视网膜光凝 (extra - panretinal photocoagulation, E-PRP) 治疗新生血管性青光眼的临床疗效。

方法: 回顾总结 2015-01/12 我院住院和门诊就诊的视网膜中央静脉阻塞 (central retinal vein obstruction, CRVO) 继发性青光眼 16 例 16 眼患者, 行玻璃体腔注射康柏西普 1.0mg, 再联合 E-PRP。观察治疗前后眼压、视力、新生血管消退情况及并发症出现情况。

结果: 末次随访 16 眼, 虹膜及房角新生血管全部消退。治疗前眼压 42 ~ 65 (平均 50.85 ± 6.97) mmHg, 治疗后平均眼压在各观察节点均有显著下降, 治疗前后眼压相比较有统计学差异 ($P < 0.05$)。末次随访时视力与术前相比不变者 12 眼, 提高 2 行以上者 2 眼, 下降 2 行以上者 2 眼, 末次随访时视力与术前相比无统计学差异 ($P > 0.05$)。未发生眼内炎、视网膜脱离等严重并发症。

结论: 玻璃体腔注射康柏西普联合超全视网膜光凝治疗新生血管性青光眼疗效可靠。

关键词: 超全视网膜光凝术; 玻璃体腔注射; 康柏西普; 新生血管性青光眼

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2017.1.38

引用: 刘修铎, 徐惠娣, 孙钰, 等. 超全视网膜光凝联合玻璃体腔注射康柏西普治疗新生血管性青光眼. 国际眼科杂志 2017; 17 (1): 140-142

0 引言

新生血管性青光眼 (neovascular glaucoma, NVG) 是一种难治疗的青光眼, 眼压控制困难, 对眼的破坏性大、失明率高, 近年来随着糖尿病、高血压等原发全身疾病的发病率的上升, NVG 的发病率也具有上升趋势^[1-2]。一般药物及手术治疗 NVG 效果差, 常规的抗青光眼手术成功率仅 11% ~ 13%^[3]。相当部分患者因为眼压高疼痛难忍导致失眠而不得不摘除眼球, 给患者带来巨大的生理及心理上的痛苦。NVG 的发病机制主要是因视网膜血管病变后组织缺氧, 血管内皮生长因子代偿性释放增加, 导致虹膜及房角新生血管形成, 正常房水的房角小梁网流出通道受阻, 眼压急剧升高, 引起继发的开角型青光眼。随着病情进展, NVG 的房角新生血管膜收缩, 导致房角广泛粘连、闭合, 又引起继发性闭角型青光眼。抑制新生血管形成是 NVG 治疗的关键。早期开角型 NVG 采用全视网膜光凝或冷凝能减轻虹膜 (房角) 新生血管的形成, 对控制 NVG

的病情发展有一定作用,但我们观察发现全视网膜光凝后仍有发生新生血管的可能,徐蕾等^[4]对 18 例 NVG 单纯行全视网膜光凝后,只有 12 例虹膜新生血管消失,且随访 6mo 后又有 7 例虹膜新生血管复发。康柏西普(conbercept)是一能与血管内皮生长因子特异性结合,发挥抑制新生血管形成的新药,临床观察表明眼内注射此药能有效抑制虹膜和房角的新生血管的生长^[5],对 NVG 有良好的辅助治疗效果。为此我们对一组因视网膜中央静脉栓塞所致开角型 NVG 采用康柏西普眼内注射联合超全视网膜光凝(extra-panretinal photocoagulation, E-PRP)治疗,取得了比较好的效果,报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2014-01/2015-06 在我院就诊的患者,眼底病变均为视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein obstruction, CRVO),因发现眼压升高并有虹膜新生血管的患者 16 例 16 眼。患者均主诉有不同程度的黑影遮挡,视物不清,眼胀,眼痛。其中男 11 眼,女 5 眼;年龄 58~82(平均 66.7±8.67)岁。术前视力:光感者 2 眼,手动~指数者 5 眼,0.02~0.08 者 5 眼,0.1~0.3 者 4 眼。术前眼压 42~65(平均 50.85±6.97)mmHg。前房角镜检查:16 眼均有虹膜及房角新生血管形成,但中央前房不浅,房角未有闭合、粘连。考虑患者均为开角型的新生血管性青光眼。

1.2 方法 所有眼压升高的患者术前均用常规局部及全身降眼压药物来暂时控制眼压。患眼滴盐酸卡替洛尔滴眼液与布林佐胺滴眼液,2 次/d。年龄 70 岁以下,心、肾及全身情况无特殊者,全身应用 200g/L 甘露醇 250mL 静脉快速滴注 3d,每天 2 次,每次间隔 6h 以上。年龄 70 岁以上、全身一般情况较差者,酌情根据患者对甘露醇的首次静滴的耐受性减少或不用甘露醇静滴,以后行玻璃体腔注射时前房适量放出部分房水以暂时降眼压。并同时给予局部抗菌眼药水(5g/L 左氧氟沙星)滴患眼,4 次/d。3d 后,行患眼玻璃体腔注射康柏西普。眼内注射方法:按常规内眼手术术前消毒准备,盐酸奥布卡因滴眼液行表面麻醉后,30G 注射器抽取 0.05mL(2.5mg)康柏西普,在颞下方角膜缘后 3.8mm 处经睫状体平坦部向眼球中心进针约 10mm 后,缓慢将药液全部推入玻璃体腔。缓慢拔出针头后,立即用消毒棉签按压进针处片刻,防止玻璃体液或药液溢出。再做前房穿刺抽出 0.1~0.3mL 房水,指测眼压 Tn,询问患者光感存在后结膜囊涂抗生素眼膏包扎。术后继续应用降眼压药物观察眼压变化及虹膜新生血管消退情况,如果术后眼压高于 35mmHg,同时伴有角膜明显水肿,则再次行前房穿刺,促使眼压下降,恢复角膜透明性。

注药后 1wk 行 E-PRP。患眼先用复方托吡卡胺使瞳孔尽量散大,利多卡因 2.5mL+甲强龙 20mg 球后注射,注射麻醉 10min 后应用 Zeiss 钕铝石榴石(neodymium-doped yttrium aluminum garnet, Nd-YAG)倍频 532 眼底激光进行 E-PRP。E-PRP 步骤:先行黄斑格栅样光凝。激光参数:曝光时间 70~150ms,光斑直径 50~100 μ m,功率 60~150mW,尽量避开黄斑上的浓厚出血区,以出现 Tso 分级 I 级为度。术中反复精确定位中心凹,距中心凹 500 μ m 外激光。直达上、下血管弓,颞侧距中心凹 2500 μ m 与 PRP 光斑连接。鼻侧距视盘边缘约 500 μ m,200~250 个光斑点。再行超全视网膜光凝。激光参数:曝光时间 300ms,

光斑直径 200~300 μ m,输出功率 300~500mW,反应为 III 级重度浓白色。范围:自视盘上、下及鼻侧边缘和颞上、颞下血管弓外光斑尽量至锯齿缘,光斑间距 0.5 个光斑直径。整个视网膜范围激光分 2~4 次完成,每次间隔 3d,激光光斑总量 2500~3000 点。术后随访眼底,必要时补充光凝。

观察指标:观察治疗前,玻璃体腔注射康柏西普和完成 E-PRP 治疗以后 1wk,1、3、6mo 患眼视力、眼压、眼部体征变化及治疗中治疗后并发症的出现情况(如眼内炎、视网膜脱离、玻璃体积血等)。

判定标准:根据末次随访虹膜新生血管全部消退与否及眼压控制情况判断治疗的成功标准^[4,6]:(1)治愈:虹膜新生血管完全消退,且不用任何抗青光眼药物,眼压 \leq 21mmHg。(2)有效:虹膜新生血管完全消退,眼压 \leq 26mmHg 且 $>$ 21mmHg,加用一或两种抗青光眼药物(盐酸卡替洛尔滴眼液或布林佐胺滴眼液)滴眼后眼压 \leq 21mmHg。(3)失败:虹膜新生血管没有完全消退,眼压 \geq 30mmHg 或加用盐酸卡替洛尔滴眼液和布林佐胺滴眼液后眼压 $>$ 21mmHg。

统计学分析:采用 Stata 10.0 统计软件处理治疗前、治疗后眼压数据与视力比较。将同一患者治疗后各随访观察时间节点测量的眼压数据、视力与治疗前测量的眼压数据、视力进行配对 *t* 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 眼压 治疗前眼压 42~65(平均 50.85±6.97)mmHg,治疗后 1wk,1、3、6mo 眼压分别为 12.43±4.32、11.62±3.91、13.64±4.25、15.57±6.19mmHg,与治疗前比较,差异有统计学意义($t=3.42,3.68,3.38,3.16, P=0.002,0.002,0.002,0.002$)。16 眼中 12 眼激光术后降至 15mmHg 以下,随访后停降眼压药,治愈率 75%(12/16)。4 眼降至 21~26mmHg 范围内,予加降眼压药物盐酸卡替洛尔和(或)布林佐胺滴眼液,眼压降至 21mmHg 以下。

2.2 视力 治疗前后各观察节点观察随访采用标准对数视力表检查视力。与术前相比不变者 12 眼,上升 2 行以上者 2 眼,下降 2 行以上者 2 眼。其中最好者 0.15。治疗前后视力比较,无统计学差异($P>0.05$)。

2.3 虹膜新生血管 末次随访 16 眼,虹膜及房角新生血管全部消退。

2.4 眼底 在随访节点中,所有患者玻璃体腔注药联合超全视网膜光凝后的视网膜出血及渗出吸收较快,黄斑水肿完全消退,早期见视网膜遍及密集的激光斑,2~3mo 后见中周区视网膜脉络膜大片萎缩。

2.5 并发症 治疗过程中至末次随访未发现眼内炎、眼内出血、视网膜脱离等并发症。

3 讨论

临床工作中以 CRVO 导致的 NVG 多见,其次是增殖期糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR),在本研究中, NVG 的病因均为 CRVO。缺血性 CRVO 到了晚期可迅速引起新生血管,促使相关组织细胞分泌大量 VEGF 因子至玻璃体腔和前房,进而引发虹膜及房角新生血管,导致房水流出通道受阻,从而引发新生血管性青光眼。研究报道 VEGF 浓度在新生血管性青光眼的房水中是正常人的 40~100 倍^[4,7], NVG 通常眼压升高剧烈达 50mmHg 以上,患者视力下降及眼痛明显,是

致盲的重要原因。常规的抗青光眼药物和抗青光眼手术如小梁切除术失败率高。

抗 VEGF 药物康柏西普是应用生物工程技术生产的重组融合蛋白,核心区域由人 VEGF(VEGFR)1 中的免疫球蛋白样区域 2 和 VEGFR2 中的免疫球蛋白样区域 3、4 与人免疫球蛋白 Fc 片段经融合而成,是全人源化氨基酸序列,可以中和 VEGF-A 所有亚型、VEGF-B 及胎盘生长因子。康柏西普可以完全穿透视网膜,所以其有多靶点、亲和力强、作用时间长等特点^[5,8]。目前康柏西普的临床适应证是湿性老年性黄斑病变(wet-AMD),用于 NVG 的临床报道不多。本研究中所有患者在玻璃体腔注射康柏西普后 1wk 虹膜表面新生血管明显消退,眼压下降亦明显,大部分患者新生血管完全消失或呈白线萎缩状,说明短期疗效确切。

由于眼内注射康柏西普只能暂时阻断新生血管的生长,无法改变视网膜缺氧环境,如果不联合视网膜光凝,NVG 很快就会复发。本研究选取玻璃体腔注射康柏西普 1wk 后行 E-PRP,是因为这个时间点是我们在临床观察中发现的康柏西普眼内注射疗效比较确切和稳定的时机,此时眼压也有明显下降,屈光间质恢复清晰,从而创造了眼底激光的最佳时机。另有临床报道^[9]及我们的前期研究发现,PRP 治疗后部分患者仍然不能阻止 NVG 的进展,反复治疗后眼压仍高,在此基础上,启发本研究组进一步选择 E-PRP 进行 NVG 治疗。为避免 E-PRP 时患者疼痛影响术者完成治疗操作,同时也为确保 E-PRP 能达到 Tso 分级的Ⅲ级重度光斑,本研究组常规在激光前行利多卡因 2.5mL 球后麻醉并同时球后注射甲强龙 20mg 以减轻视网膜损伤反应。E-PRP 相对于 PRP 其光凝斑更密,光斑反应更重,范围更广,周边尽可能达到远周边部,后极部达到视盘边缘,除了黄斑以外的视网膜均应尽可能进行充分光凝。早期见 Tso 分级的Ⅲ级重度浓白色光凝斑,2~3mo 后见视网膜脉络膜大片明显萎缩,而不是仅仅见到光凝地方的黑色色素沉着斑。

本研究中,如果见到浓厚的出血区域在后极部时,首次激光时尽量避开,等待玻璃体腔注射康柏西普和运用活血化瘀药物 1wk 或 2wk 后,视网膜浅层的浓厚火焰状出血明显吸收以后再进行光凝,可减少术中激光能量,避免损伤后极部的神经纤维层。

国内外有许多研究者在治疗 NVG 时除了使用玻璃体腔注射抗新生血管药物和 PRP 外,同时联合各种抗青光眼手术如小梁切除术或减压阀植入术,和(或)玻璃体手术、睫状体冷凝术等^[10-12]。以上的参考文献的报道均显示各种联合手术的治疗方法均有很好的治疗效果(治疗后眼压控制在正常范围内的比率均在 90% 以上,而常规的抗青光眼手术成功率仅 11%~13%^[3])。Sivok-Callcott 等对新生血管性青光眼治疗文献进行了荟萃分析,得出的结论是 NVG 需进行原发疾病的治疗、全视网膜激光光凝、药物或手术控制眼压升高的综合治疗方法^[13]。在本研究中,由于病例眼压控制全都较为理想,故未联合采取抗青光眼手术,究其原因,可能与本研究的 NVG 病例就诊较及时,NVG 治疗前的房角尚未广泛闭合粘连,还处于相对早

期的开角型的 NVG 有关。可能还与本研究中 E-PRP 光凝方法较以往研究中采用的 PRP 光凝方法对减轻视网膜缺血状态更为彻底有效有关。我们认为 NVG 的治疗首先是降眼压,其次是挽救视力。遗憾的是本研究中患者的治疗后视力与术前相比没有显著提高,这与国内外相关文献报道结果相似^[10-13]。我们认为 NVG 尤其是 CRVO 继发的 NVG 的视网膜缺血缺氧对黄斑区功能破坏较大,加上高眼压的因素,使得视力恢复不理想。如何在控制好眼压的同时尽量提高患者的视功能是 NVG 治疗的难点之一。

在本研究中,我们得出结论,认为 NVG 的治疗方法中抗 VEGF 和 E-PRP 是首选的对因治疗。这两种方法操作相对简单,并发症低,患者痛苦少,疗效确切,适合在基层医院普遍开展,可争取早期控制病情,减少 NVG 患者发展到终末期的痛苦。在此基础上,如果眼压仍然无法控制,新生血管不能消退,房角以及广泛粘连闭合的情况下,则进一步考虑联合各种抗青光眼手术、睫状体破坏手术、玻璃体手术等。

参考文献

- 1 赵阳,张林草,梁静,等. 新生血管性青光眼发病危险因素临床研究. 中国实用眼科杂志 2011;29(3):228-230
- 2 Havens SJ, Gulati V. Neovascular Glaucoma. *Dev Ophthalmol* 2016;55(10):196-204
- 3 Nakatake S, Yoshida S, Nakao S, et al. Hyphema is a risk factor for failure of trabeculectomy in neovascular glaucoma: a retrospective analysis. *BMC Ophthalmol* 2014;14(55):2415-2455
- 4 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
- 5 Wang Q, Li T, Wu Z, et al. Novel VEGF decoy receptor fusion protein conbercept targeting multiple VEGF isoforms provide remarkable anti-angiogenesis effect *in vivo*. *PLoS One* 2013;8(8):705-714
- 6 黄胜,何伟,任永丰. 三联手术治疗伴虹膜新生血管的晚期青光眼临床疗效. 中华眼外伤职业眼病杂志 2011;33(12):937-940
- 7 Tripathi RC, Li J, Tripathi BJ, et al. Increased level of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of patients with neovascular glaucoma. *Ophthalmology* 1998;105(2):232-237
- 8 Wu Zh, Zhou P, Li X, et al. Structural characterization of a recombinant fusion protein by instrumental analysis and molecular modeling. *PLoS One* 2013;8(3):576-582
- 9 Oloms LC, Sayed MS, Moraczewski AL, et al. Long-term outcomes of neovascular glaucoma treated with and without intravitreal bevacizumab. *Eye* 2016;30(3):463-472
- 10 Fonq AW, Lee GA, O'Rourke P, et al. Management of neovascular glaucoma with transscleral cyclophotocoagulation with diode laser alone verflus combination transscleral cyclophotocoagulation with diode laser and intravitreal bevaeizumab. *Clin Experiment Ophthalmol* 2011;39(4):318-323
- 11 白惠玲,刘勤,马建军. 玻璃体腔内注射雷珠单抗联合引流器植入治疗新生血管性青光眼. 中华眼外伤职业眼病杂志 2015;37(2):180-183
- 12 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;5(26):16-65
- 13 Olmos LC, Lee RK. Medical and surgical treatment of neovascular glaucoma. *Int Ophthalmol Clin* 2011;51(3):27-36