

抗血管内皮生长因子药物在新生血管性青光眼治疗中的应用

楚启萌, 具尔提·阿不都卡地尔

作者单位: (831000) 中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆医科大学第一附属医院眼科

作者简介: 楚启萌, 在读硕士研究生, 研究方向: 青光眼、白内障。
通讯作者: 具尔提·阿不都卡地尔, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 青光眼、白内障。1904661430@qq.com
收稿日期: 2015-08-01 修回日期: 2015-12-09

Application of anti-VEGF agents on the treatment of neovascular glaucoma

Qi-Meng Chu, Juerti Abudukadier

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 831000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Juerti Abudukadier. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 831000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. 1904661430@qq.com

Received: 2015-08-01 Accepted: 2015-12-09

Abstract

• Neovascular glaucoma (NVG) is a kind of refractory glaucoma. Its etiology is mainly composed of various kinds of eye diseases causing retinal ischemia, hypoxia, leading to increased formation of VEGF. In recent years, anti-VEGF drugs as one of NVG treatments, has become a current research hotspot, and opened up a new path for NVG treatment. With the wide application of anti-VEGF drug in ophthalmology, treatments for NVG have entered a new field. This article is based on the anti-VEGF drugs in the domestic and abroad used for NVG, aiming to provide a reference for the clinical treatments of NVG.

• **KEYWORDS:** neovascular glaucoma; intravitreal lucentis; vascular endothelial growth factor; treatment

Citation: Chu QM, Abudukadier J. Application of anti-VEGF agents on the treatment of neovascular glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(1):63-65

摘要

新生血管性青光眼 (neovascular glaucoma, NVG) 是一种难治性青光眼, 其病因主要由各类眼病造成视网膜缺血缺氧, 导致 VEGF 生成增多有关。近年来, 抗 VEGF 药作为 NVG 治疗方法之一, 已成为当前研究热点, 为 NVG 治疗开辟了新道路。随着抗 VEGF 药物在眼科的广泛应用, NVG 的治疗已进入了新的领域。本文结合目前国内外抗

VEGF 药物在 NVG 治疗中的应用加以综述, 旨在为 NVG 的临床治疗方案提供参考。

关键词: 新生血管性青光眼; 玻璃体腔注射雷珠单抗; 血管内皮生长因子; 治疗

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2016.1.16

引用: 楚启萌, 具尔提·阿不都卡地尔. 抗血管内皮生长因子药物在新生血管性青光眼治疗中的应用. *国际眼科杂志* 2016; 16(1):63-65

0 引言

新生血管性青光眼 (neovascular glaucoma, NVG) 是一种由多种疾病导致视网膜缺血缺氧而发生的一类继发性青光眼, 主要表现为顽固性疼痛, 视力差及难以控制的眼压升高^[1-3]。随着对 NVG 发病机制的进一步研究发现, 眼部病理性缺血、缺氧使玻璃体及房水中 VEGF 水平增高, 促使眼部新生血管形成。VEGF 被认为在 NVG 中起着关键性作用。因此, 阻断 VEGF 释放成为治疗 NVG 的新手段, 目前, 国内外对抗 VEGF 在 NVG 的治疗中提出了许多见解^[4-5], 本文将对这些方法进行讨论, 并对这些新的治疗进展加以综述。

1 NVG 病理生理过程及临床过程

NVG 的原发病因复杂、多样, 最常见的是缺血型视网膜中央静脉阻塞、糖尿病性视网膜病变、眼部缺血综合征等。眼部缺血缺氧是导致新生血管发生的关键因素, 在缺血缺氧作用下, 微血管扩张、通透性增加; 多种酶被释放出来, 在酶的作用下, 最终新生血管形成。在青光眼前期 (I 期), 瞳孔缘、虹膜及房角可见新生血管丛, 随着疾病的进展, 在开角型青光眼期 (II 期), 原正常的虹膜结构可被新生血管覆盖、表面光滑、颜色鲜红、前房常有炎症反应, 此时出现眼压升高、前房角为开角。随着新血管进行性生长, 纤维血管膜最初在房角间形成“桥架”, 因纤维血管膜收缩并拉紧血管, 使虹膜扯向小梁网, 随着疾病不断进展发生融合, 最终房角关闭, 进入闭角型青光眼期 (III 期)。

因 NVG 发病过程中, 纤维血管膜增生引起小梁网阻塞, 房角关闭, 房水流出受阻, 引起眼压升高。患者表现为顽固性眼部疼痛、畏光、视力差、甚至眼前指数到手动水平, 难以控制的眼压升高 (多达 60mmHg 或以上); 结膜明显充血, 角膜雾状水肿。由于新生血管膜的存在, 治疗往往非常困难, 属于难治性青光眼范畴。近年来随着对 NVG 研究进一步加深, 已证实 NVG 患者房水中可检测到的 VEGF 含量远高于其他类型青光眼^[6], 因此降低 VEGF 释放有可能控制 NVG 发生。近年来, 临床上利用抗 VEGF 药物消退和抑制新生血管的特性, 辅助治疗 NVG 并取得明显效果。

2 抗 VEGF 的种类及作用机制

VEGF 是人们在肿瘤血管提取出来可以诱导血管渗漏的蛋白,并发现在组织缺血缺氧状态下可以诱导 VEGF 释放^[6],通过增强血管渗透性及促进新生血管增生完成血管修复。随后研究表明,眼部缺血性疾病患者玻璃体及房水中 VEGF 水平升高^[7]。它可与血管内皮细胞表面的受体结合,导致新生血管形成,并与眼压升高具有明显相关性。抗 VEGF 药物通过组织 VEGF 与受体结合,中止上述病理反应,达到治疗目的。

目前应用于眼部疾病的抗 VEGF 药物主要包括 bevacizumab、ranibizumab、pegaptanib 及 aflibercept。其中 bevacizumab 是第一个被美国食品药品监督管理局(FDA)批准抗癌药物,主要抑制新生血管生成,在眼科主要应用方法是玻璃体腔注药术,近年来大量研究表明,该药在眼部新生血管及渗出性病变中具有显著疗效、价格便宜、应用前景可观^[8]。随着药物不断研新,雷珠单抗成为目前眼科主流药物,辅助治疗 NVG,它是一种人源化抗 VEGF 单克隆抗体,可与 VEGF 相同亚型结合,主要通过减少新生血管活动及降低血管的渗透性而发挥作用^[9]。

虽然上述药物在 NVG 治疗中应用历史并不很长,但大量临床研究证实抗 VEGF 药物可有效消退和抑制新生血管,延缓房角关闭进程。在辅助治疗 NVG 方面,可降低术中及术后并发症,提高手术成功率。

3 抗 VEGF 在 NVG 治疗中的应用

眼内新生血管形成过程中起关键作用的中心环节则是血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)^[10],减少血管内皮生长因子是治疗新生血管性青光眼的基础。

3.1 虹膜新生血管形成期及开角型青光眼 Sasamoto 等^[11]研究证实,NVG 房水中的 VEGF 与眼压高低有关,降低房水中 VEGF 水平,眼压也会随之下降,抗 VEGF 药物对新生血管有效干预是治疗 NVG 成为可能。Luke 等^[12]收集 2009-05/2010-03 确诊的虹膜红变(10 例)和新生血管性青光眼(10 例),进一步研究分析 lucentis 辅助治疗虹膜红变和新生血管性青光,基线眼压虹膜红变组 $14.9 \pm 2.96\text{mmHg}$,NVG 组 $41.4 \pm 13.4\text{mmHg}$,平均注药次数虹膜红变组 3.6 次,NVG 组 2.3 次,注药 2wk 后,虹膜红变组新生血管完全消退(7 例)和部分消退(3 例),NVG 组完全消退(7 例)和未见明显改变(3 例),随访 12mo 后虹膜红变组完全消退,NVG 组 4 例仍可见新生血管,另外 6 例全部消退。注药后 2mo 内,虹膜红变组眼压均较前明显下降,NVG 组 8 例患者眼压控制 $<20\text{mmHg}$,另外 2 例眼压未得到控制。两组矫正视力均明显提高。该研究显示,玻璃体腔注射 lucentis 仍起到至关重要的作用,可明显改善组织缺血缺氧状态,有效防止虹膜新生血管形成,防止房角关闭,使病情稳定。Soohoo 等^[13]研究表明抗 VEGF 具有抑制新生血管产生,逆转虹膜及房角的新生血管化、降低眼压等作用,同时要行视网膜激光、手术治疗等。翟敏等^[14]回顾了 ranibizumab 联合玻璃体切割术治疗增殖期糖尿病视网膜病变合并 I 期、II 期(青光眼前期及开角型青光眼)NVG 的患者(13 例 13 眼)的效果,结果显示术前给予 ranibizumab 可诱导新生血管消退,减少术中出血,改善术后视力,眼压维持正常。但对于 III 期(闭角型青光眼)的 NVG 患者,因房角关闭,单一应用抗 VEGF 药物则难以降眼压控制正常,需进一步行抗青光眼手术。

3.2 闭角型青光眼 Kitnarong 等^[15]进行为期 39wk 的

前瞻性研究,明确诊断 NVG 共 15 眼,术前玻璃体腔注射雷珠单抗($0.5\text{mg}/0.05\text{mL}$),1wk 后联合小梁切除术,眼压从 37.9mmHg 降至 15.6mmHg ,13 眼至最后一次随访眼压控制 $<21\text{mmHg}$ 。张露元等^[16]回顾分析 2012-06/2013-12 就诊新生血管青光眼病例,选择处于闭角型青光眼期的患者共 14 例,均采用玻璃体腔注射雷珠单抗 1wk 后联合复合小梁切除术的手术方法,根据术后眼压:注药后 5d 眼压 $42.15 \pm 3.77\text{mmHg}$ 与注药前 $43.64 \pm 4.25\text{mmHg}$ 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后 1wk 眼压: $11.33 \pm 1.82\text{mmHg}$,术后 1mo: $12.165 \pm 1.47\text{mmHg}$,术后 3mo: $12.82 \pm 1.55\text{mmHg}$,术后 6mo: $11.96 \pm 2.11\text{mmHg}$,术后各组较术前眼压比较,差异有统计学意义($t = 2.34, P < 0.05$)。术后视力均较术前有所提高。所有病例均无术中及术后眼内出血,1 眼术后出现浅前房,予以阿托品散瞳局部加压包扎 3d 后恢复正常。术后滤过泡:5 眼为 I 型功能滤过泡(滤过泡微隆起弥散、半透明、无血管);9 眼为 II 型功能滤过泡(滤过泡扁平弥散、苍白、无血管)。抗 VEGF 治疗是 NVG 治疗的关键环节,积极有效的抗 VEGF 治疗联合复合式小梁切除术可以使患者有效控制眼压的同时获得更好的视功能,值得临床推广。刘斌等^[17]研究表明术前报道玻璃体腔注射 bevacizumab 联合阀门植入术可有效减降低术中、术后并发症发生,减轻患者的痛苦,更有效的挽救患者的视力。Li 等^[18]研究表明,玻璃体腔注射 bevacizumab+玻璃体切割术+晶状体吸出术+全视网膜激光凝术治疗 NVG,随访 12mo,眼压明显下降,视力均有不同程度提高。有学者研究发现 VEGF 在伤口愈合过程中,通过增加新生血管化和胶原沉积,引起瘢痕形成。吕炳健等^[19]对确诊 NVG 并发症少,有利于保护残留视功能。抑制 VEGF 的表达,可显著减少新生血管和胶原纤维形成,在新生血管性青光眼中 VEGF 含量明显增加,说明 VEGF 在抗青光眼手术后滤过泡瘢痕形成过程中起重要作用^[1]。

综上所述,抗 VEGF 药物是一种辅助治疗 NVG 的有效方法。对 NVG 来说,关键是治疗原发病因。虽然抗 VEGF 治疗不能替代病因治疗,但却为进一步治疗争取宝贵时间窗。目前国内外大量文献显示,可以从 NVG 临床分期下手,在青光眼前期及开角型青光眼期,使用降眼压同时,可采用激光全视网膜光凝术和玻璃体腔注射抗 VEGF 药物,既可以防止新生血管的形成,也可以使新生血管消退,从而使眼压维持正常;在闭角型青光眼期,术前给予抗 VEGF 药物,如果病因为糖尿病视网膜病变时,可根据眼底情况,联合玻璃体切割术;如为缺血型视网膜中央静脉阻塞,因疾病进展速度快,应尽早联合抗青光眼手术(如:小梁切除术,房水引流装置植入手术等)。

4 展望

NVG 是多种因素引起的对眼球结构和功能产生严重损害的致盲眼部疾病。随着对 NVG 发机制的深入研究,尽早改善视网膜缺血、缺氧状态是阻止其发生发展的关键。大量临床研究显示抗 VEGF 作为治疗 NVG 治疗的新方法,并获得好的治疗效果,不同程度上改善了 NVG 的预后。但是抗 VEGF 药物长期存在的问题,例如远期并发症、眼内容物的影响、全身毒副作用等,需要高度重视,因此,抗 VEGF 应用于治疗 NVG 的治疗,其有效性和安全性仍需要长期大量的临床和基础研究加以证实。

参考文献

1 贾旭,段宣初. 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. 中华眼科杂志 2015;51(4):314-318

2 冯桂强. 抗血管内皮生长因子在新生血管性青光眼治疗中的应用. 中华眼外伤职业眼病杂志 2015;37(3):237-240

3 Fong AW, Lee GA, O'Rourke P, et al. Management of neovascular glaucoma with transscleral cyclophotocoagulation with diode laser alone versus combination transscleral cyclophotocoagulation with diode laser and intravitreal bevacizumab. *Clin Exp Ophthalmol* 2011;39(4):318-323

4 Chen S, Zhou M, Wang W, et al. Levels of angiogenesis-related vascular endothelial growth factor family in neovascular glaucoma eyes. *Acta Ophthalmol* 2015;93(7):556-560

5 Nagendran ST, Finger PT. Anti-VEGF intravitreal bevacizumab for radiation-associated neovascular glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015;46(2):201-207

6 Chuang LH, Wang NK, Chen YP, et al. Vitrectomy and panretinal photocoagulation reduces the occurrence of neovascular glaucoma in central retinal vein occlusion with vitreous hemorrhage. *Retina* 2013;33(4):798-802

7 Zhao Y, Zhu CD, Yan B, et al. miRNA-directed regulation of VEGF in tilapia under hypoxia condition. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;454:183-188

8 于同利,毕宏生. Avastin 在眼科应用的研究进展. 国际眼科杂志 2008;8(4):810-818

9 谷瑞东,李若溪. 玻璃体腔注射 Lucentis 辅助治疗新生血管性青光眼. 国际眼科杂志 2014;14(6):1077-1079

10 Kodjikian L. Neovascular glaucoma treatment in 2012: role of anti-VEGF agents. *J Fr Ophtalmol* 2013;36(5):461-465

11 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 Ocul Pharmacol Ther* 2012;28(1):41-48

12 Luke J, Nassar K, Luke M, et al. Ranibizumab as adjuvant in the treatment of rubeosis iridis and neovascular glaucoma - results from a prospective interventional case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251(10):2403-2413

13 Soohoo JR, Seibold LK, Kahook MY. Recent advances in the management of neovascular glaucoma. *Semin Ophthalmol* 2013;28(3):165-172

14 翟敏,王红波. Ranibizumab 玻璃体腔注射联合玻璃体切割治疗合并新生血管性青光眼的 PDR. 中国中医眼科杂志 2014;24(2):120-122

15 Kitnarong N, Sriyakul C, Chinwattanakul S. A prospective study to evaluate intravitreal ranibizumab as adjunctive treatment for trabeculectomy in neovascular glaucoma. *Ophthalmol Ther* 2015;4(1):33-41

16 张露元,朱小华,邓莉,等. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合复合式小梁切除术治疗新生血管性青光眼临床观察. 中国医师杂志 2014;16(4):459-460

17 刘斌,杨玉霞,刘杏,等. 雷珠单抗联合 Ahmed 青光眼阀植入术治疗新生血管性青光眼. 眼科新进展 2015;35(3):263-265

18 Li XJ, Yang XP, Li QM, et al. Ranibizumab plus combined surgery for treatment of neovascular glaucoma with vitreous hemorrhage. *Chin Med J (Engl)* 2015;128(15):2078-2083

19 吕炳健,王瑞夫,董晓云,等. Ahmed 引流阀植入联合玻璃体腔注射 Bevacizumab 治疗 NVG. 国际眼科杂志 2014;14(8):1447-1449