

抗 VEGF 药物联合 PRP 治疗新生血管性青光眼的效果

邓月,张金莎

作者单位:(830063)中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市,新疆医科大学第二附属医院眼科

作者简介:邓月,女,在读硕士研究生,研究方向:眼前节疾病。

通讯作者:张金莎,女,主任医师,副教授,硕士研究生导师,研究方向:青光眼、白内障、眼外伤。wlmq_zjs@163.com

收稿日期:2018-05-17 修回日期:2018-09-03

Anti - VEGF medicine with PRP for neovascular glaucoma

Yue Deng, Jin-Sha Zhang

Department of Ophthalmology, The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830063, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Jin-Sha Zhang. Department of Ophthalmology, The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830063, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. wlmq_zjs@163.com

Received:2018-05-17 Accepted:2018-09-03

Abstract

• **AIM:** To investigate the effect of anti - vascular endothelial growth factor (VEGF) combined with pan retinal photocoagulation (PRP) on neovascular glaucoma (NVG) and its effect on VEGF and platelet - derived growth factor-C (PDGF-C) in aqueous humor.

• **METHODS:** A total of 90 patients with NVG (93 eyes) who underwent examination and treatment in our hospital from November 2016 to November 2017 were randomly divided into control group and observation group. The control group was treated with PRP, and the observation group was treated with laser photocoagulation combined with vitreous injection of ranibizumab. The clinical efficacy, iris neovascularization and visual recovery were compared between the two groups after treatment. And we compared the retinal vein circulation time, intraocular pressure, retinal nerve fiber layer thickness, visual field defect value, VEGF and PDGF-C levels in aqueous humor and adverse reactions before and after treatment.

• **RESULTS:** At 1mo after treatment, the clinical efficacy, iris neovascularization and visual recovery were better than the control group ($P < 0.05$). After treatment, the retinal vein circulation time, intraocular pressure, visual field defect, aqueous humor VEGF and PDGF-C levels were significantly lower in the observation group than in the control group, and RNFL was significantly higher than

the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$).

• **CONCLUSION:** The use of PRP combined with anti - VEGF drugs for NVG can inhibit angiogenesis and restore retinal function more effectively, which may be better because the combination therapy has better down - regulation of VEGF and PDGF-C.

• **KEYWORDS:** neovascular glaucoma; vascular endothelial growth factor; platelet-derived growth factor-C

Citation: Deng Y, Zhang JS. Anti-VEGF medicine with PRP for neovascular glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018; 18(10):1855-1858

摘要

目的: 探究抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)联合视网膜激光光凝(PRP)治疗新生血管性青光眼(neovascular glaucoma, NVG)的效果,以及对房水中 VEGF、血小板源性生长因子-C(platelet derived growth factor-C, PDGF-C)的影响。

方法: 选择 2016-11/2017-11 在我院接受检查和治疗的 NVG 患者 90 例 93 眼,随机分为对照组和观察组。对照组使用 PRP 治疗,观察组使用 PRP 联合玻璃体注射雷珠单抗治疗。比较两组患者治疗后 1mo 的临床疗效、虹膜新生血管和视力恢复情况。并分析治疗前和治疗后 1mo 视网膜静脉循环时间、眼压、视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)厚度、视野缺损值、房水中 VEGF 和 PDGF-C 水平以及不良反应。

结果: 治疗后 1mo 观察组的临床疗效、虹膜新生血管消失情况和视力恢复情况优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后 1mo 观察组的视网膜静脉循环时间、眼压、视野缺损值、房水 VEGF 和 PDGF-C 水平均显著低于对照组, RNFL 厚度显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论: 对 NVG 患者使用视网膜激光光凝联合抗 VEGF 药物治疗可更有效抑制血管生成,恢复视网膜功能,具有更好的疗效,这可能与联合治疗具有更佳的下调 VEGF 与 PDGF-C 的作用有关。

关键词: 新生血管性青光眼;血管内皮生长因子;血小板源性生长因子-C

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.10.23

引用: 邓月,张金莎. 抗 VEGF 药物联合 PRP 治疗新生血管性青光眼的效果. *国际眼科杂志* 2018; 18(10):1855-1858

0 引言

新生血管性青光眼(neovascular glaucoma, NVG)是由于各种外部刺激导致的虹膜和房角血管大量新生,从而引起眼压升高和房角关闭的疾病,目前尚无特效的治疗方法^[1]。目前研究认为,NVG的病理机制为大量的血管新生,视网膜激光凝可封闭视网膜血管无灌注区促进血液循环,但是其疗效欠佳^[2]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的过表达是引起NVG形成的最重要原因之一,玻璃体内注射抗VEGF药物是治疗NVG的主要方法,但是临床研究显示其疗效也不令人满意^[3]。并且近年来发现血小板源性生长因子-C(platelet derived growth factor-C, PDGF-C)也具有促进眼内血管新生的作用^[4]。因此本研究使用前瞻性方法研究抗VEGF药物联合PRP对NVG的疗效,为NVG的临床治疗提供依据,并检测房水中VEGF和PDGF-C的变化,研究联合治疗的作用机制并探究NVG的发生和发展机制,为新的治疗方法提供思路。

1 对象和方法

1.1 对象 选择2016-11/2017-11在我院接受检查和治疗的NVG患者90例93眼,其中男48例50眼,女42例43眼,年龄33~75(平均 57.83 ± 4.83)岁,病程3~25(平均 9.42 ± 3.12)mo。其中继发于糖尿病视网膜病变59例59眼,视网膜中央静脉阻塞20例21眼,视网膜分支静脉阻塞6例6眼,动脉硬化性缺血综合眼1例1眼,不明原因者4例6眼。就诊时初始视力 <0.02 、 $0.02 \sim 0.1$ 、 >0.1 分别为59眼、28眼、6眼;初始眼压 $40 \sim 52$ (平均 46.78 ± 1.33)mmHg。青光眼分型:闭角型43例45眼,男23例25眼,女20例20眼,平均年龄 57.43 ± 4.91 岁,平均病程 9.21 ± 3.19 mo。开角型47例48眼,男25例25眼,女22例23眼,平均年龄 57.56 ± 4.87 岁,平均病程 9.34 ± 3.26 mo。所有NVG患者虹膜新生血管分布均超过两个象限以上,且闭角型NVG患者的前房角粘连闭合范围均 $>1/2$ 圆周;患者角膜混浊以致不能行眼底检查者超过50%;所有患者联合应用两种或两种以上降眼压药物后不能将眼压控制在正常范围内。将所有患者随机分为两组,对照组使用PRP治疗,共45例47眼,男25例27眼,女20例20眼,平均年龄 57.21 ± 4.85 岁,平均病程 8.97 ± 3.10 mo;观察组使用PRP联合玻璃体注射雷珠单抗治疗,共45例46眼,男23例23眼,女22例23眼,平均年龄 58.54 ± 5.03 岁,平均病程 9.877 ± 3.23 mo。两组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)年龄18~75岁;(2)符合NVG的诊断标准^[5];(3)常规降低眼压的药物无效需要进一步治疗;(4)治疗前与患者及家属签署手术知情同意书。排除标准:(1)中途退出治疗;(2)合并严重的无法控制的高血压;(3)合并充血性心力衰竭;(4)合并肝肾功能异常;(5)合并其他眼部感染、增生性疾病;(6)合并恶性肿瘤;(7)哺乳或妊娠期妇女;(8)接受过眼部手术治疗。本研究已经获得我院伦理委员会批准。

1.2 方法 两组患者均使用全身性药物控制眼压后,对照组使用532nm氩绿激光仪进行视网膜激光光凝术:术日术眼应用复方托吡卡胺滴眼液充分散瞳后,4g/L奥布卡因滴眼液行表面麻醉,术眼角膜放置广角眼底接触镜,进

行视网膜激光光凝术。激光参数设置为:光凝范围在视盘 $1 \sim 1.5$ PD范围内和黄斑上下血管弓之外,光凝直径为后极部至赤道部 $100 \sim 300 \mu\text{m}$ 、赤道部至周边部 $300 \sim 500 \mu\text{m}$,曝光时间为 $0.1 \sim 0.2$ s,能量为II~III级光斑,每两个光斑之间距离一个光斑直径,每次光凝 $300 \sim 500$ 点为宜,光斑总数 $1500 \sim 2500$ 点,治疗3~4次,每次间隔5~7d,术后使用普拉洛芬滴眼液点眼7d,每日4次。观察组首先进行玻璃体内注射雷珠单抗,具体方法为:术眼使用妥布霉素地塞米松滴眼液、左氧氟沙星滴眼液点眼3d,每日4次,3d后术眼应用复方托吡卡胺充分散瞳后,4g/L奥布卡因滴眼液表面麻醉,常规消毒铺巾,开睑器开睑,使用TB针头在颞上方角膜缘后3.5mm处睫状体平坦部垂直刺入并缓慢推注雷珠单抗,剂量为 0.05mL ,拔出针头,湿棉签压迫针口 $1 \sim 2$ min,结膜囊内涂妥布霉素地塞米松眼膏,包扎术眼,嘱患者安静休息,7d后再行PRP治疗(方法同对照组)。

1.2.1 临床疗效 临床疗效的判断标准^[6],显效:眼压 <16 mmHg,视盘视野未出现进一步损伤,术后无需使用治疗NVG的药物治疗;有效:眼压 $16 \sim 21$ mmHg,视盘视野未出现进一步损伤,术后局部需要使用药物治疗;无效:上述指标无显著变化。有效率=(显效+有效)/总眼数 $\times 100\%$ 。

1.2.2 虹膜新生血管和视力恢复情况 在治疗前和治疗后1mo使用裂隙灯显微镜观察每位患者虹膜下新生血管消退情况,根据实际观察结果分为消失、消退和不变。使用国际标准视力表检测视力恢复情况,提高:视力提高 ≥ 2 行;不变:视力变化在1行之内;减退:视力降低 ≥ 2 行。

1.2.3 视网膜静脉循环时间和眼压 在治疗前和治疗后1mo使用荧光血管造影及时检测视网膜静脉循环时间,并使用非接触式眼压计测量眼压。

1.2.4 视网膜神经纤维层厚度和视野缺损值 在治疗前和治疗后1mo使用光学相干断层扫描测量绕视盘中心 3.45mm 直径的视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)厚度值和视野缺损情况。

1.2.5 房水中VEGF和PDGF-C水平 两组患者分别在治疗前和治疗后1mo采集房水并检测房水中VEGF和PDGF-C水平。房水采集方法:常规消毒,开睑器开睑,使用胰岛素注射器在角膜缘内 1mm 行前房穿刺进入前房引流房水,不接触角膜内皮、虹膜和晶状体,每次收集房水 $150 \mu\text{L}$,房水标本立即移至无菌EP管中,在 -80°C 的冰箱中保存,使用美联免疫法检测每份样本中VEGF和PDGF-C水平并记录,试剂盒购买于USCN公司,严格按照说明书步骤操作。

1.2.6 不良反应 在术后1mo内关注并记录每位患者的不良反应发生情况并及时处理。

统计学分析:数据分析采用SPSS18.0软件进行数据整理、筛选和统计分析。计数资料用眼(%)形式记录,组间等级资料采用秩和检验,计数资料采用卡方检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,组间比较采用独立样本 t 检验,治疗前后比较采用配对样本 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗后1mo观察组的临床疗效优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$,表1)。

表1 两组患者临床疗效比较

眼

组别	眼数	显效	有效	无效	有效率(眼,%)
对照组	47	13	21	13	34(72)
观察组	46	19	25	2	44(96)
Z/χ^2			-2.688		-2.431
P			0.007		0.015

注:对照组:使用 PRP 治疗;观察组:使用 PRP 联合玻璃体注射雷珠单抗治疗。

表2 两组患者虹膜新生血管和视力恢复情况比较

眼

组别	眼数	虹膜新生血管				视力			
		消失	消退	不变	消失率(%)	提高	不变	减退	视力改善率(%)
对照组	47	14	22	11	30	14	24	9	30
观察组	46	36	9	1	78	35	10	1	76
Z/χ^2			-4.816		21.974		-4.573		19.992
P			<0.001		<0.001		<0.001		<0.001

注:对照组:使用 PRP 治疗;观察组:使用 PRP 联合玻璃体注射雷珠单抗治疗。

表3 两组患者视网膜静脉循环时间和眼压比较

 $\bar{x}\pm s$

组别	眼数	视网膜静脉循环时间(s)				眼压(mmHg)			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
对照组	47	12.36±0.48	9.64±0.46	24.851	<0.001	46.8±1.43	28.34±1.40	58.333	<0.001
观察组	46	12.48±0.42	7.91±0.43	52.746	<0.001	46.37±1.49	18.41±0.75	109.433	<0.001
t		-1.280	18.840			1.417	42.919		
P		0.204	<0.001			0.160	<0.001		

注:对照组:使用 PRP 治疗;观察组:使用 PRP 联合玻璃体注射雷珠单抗治疗。

表4 两组患者 RNFL 厚度和视野缺损值比较

 $\bar{x}\pm s$

组别	眼数	RNFL 厚度(μm)				视野缺损值(dB)			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
对照组	47	70.31±3.14	82.13±2.35	-19.774	<0.001	20.44±0.75	16.34±0.58	32.96	<0.001
观察组	46	70.74±3.28	93.05±2.34	-34.437	<0.001	20.17±0.71	12.76±0.52	59.86	<0.001
T		-0.636	-22.432			1.784	31.381		
P		0.526	<0.001			0.078	<0.001		

注:对照组:使用 PRP 治疗;观察组:使用 PRP 联合玻璃体注射雷珠单抗治疗。

表5 两组房水 VEGF 和 PDGF-C 水平比较

 $(\bar{x}\pm s, \text{pg/mL})$

组别	眼数	VEGF				PDGF-C			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
对照组	47	943.66±74.18	725.97±42.11	19.743	<0.001	30.54±2.19	22.44±1.02	24.341	<0.001
观察组	46	973.47±74.73	245.01±31.34	63.385	<0.001	31.23±1.96	15.63±0.88	49.930	<0.001
t		-1.930	62.573			-1.588	34.515		
P		0.057	<0.001			0.116	<0.001		

注:对照组:使用 PRP 治疗;观察组:使用 PRP 联合玻璃体注射雷珠单抗治疗。

2.2 两组患者虹膜新生血管和视力恢复情况比较 治疗后 1mo 观察组虹膜新生血管消失情况和视力恢复情况均优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$,表 2)。

2.3 两组患者视网膜静脉循环时间和眼压比较 治疗前两组患者视网膜静脉循环时间和眼压比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后 1mo 均显著降低,其中治疗后 1mo 观察组的视网膜静脉循环时间和眼压均显著小于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$,表 3)。

2.4 两组患者 RNFL 厚度和视野缺损值比较 治疗前两组患者 RNFL 厚度和视野缺损值比较,差异无统计学意义

($P>0.05$);治疗后 1mo 均显著改善,其中治疗后 1mo 观察组 RNFL 厚度显著高于对照组,观察组视野缺损值显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$,表 4)。

2.5 两组患者房水 VEGF 和 PDGF-C 水平比较 治疗前两组患者 VEGF 和 PDGF-C 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后 1mo 均显著降低,其中治疗后 1mo 观察组房水 VEGF 和 PDGF-C 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$,表 5)。

2.6 不良反应 对照组出现前房出血 1 眼、结膜水肿 2 眼、点片状结膜下出血 2 眼;观察组出现前房出血 2 眼、结

膜水肿2眼、点片状结膜下出血3眼,程度均较轻,可自行恢复。两组患者不良反应发生情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

NVG的机制较为复杂,直到20世纪NVG的知识才建立在完善的解剖学基础上,由炎症、缺氧等导致的血管增生是NVG的最主要病理基础^[7]。目前治疗血管增生性眼部疾病的方法较为有限,常用的包括外科手术、激光光凝技术封闭房角、糖皮质激素减轻炎症反应、全身性药物降低眼压和靶向药物治疗,但是其疗效均不令人满意,联合治疗是提高疗效的重要手段^[8]。

血管主要由人视网膜色素上皮细胞分化而来,激光光凝术一方面可以促进尿激酶抑制剂抑制血管生成,同时还可以直接破坏色素上皮组织改善缺氧微环境,研究显示激光光凝技术可以封闭视网膜血管的无血管区域,促进微循环,进一步改善缺氧^[9]。虽然激光光凝术是治疗NVG的主要手段,但其抑制血管和改善视力的疗效不佳。VEGF是诱导血管生成的最关键的蛋白因子,玻璃体内注射雷珠单抗可有效抑制眼内的血管生成,也是治疗NVG的方法之一^[3]。本研究结果显示,抗VEGF药物联合激光光凝技术可以更加有效地抑制血管生成并促进虹膜新生血管消失,同时可以有效促进眼部的静脉微循环,改善RNFL,从而改善视力并提高疗效。贾旭等^[10]研究发现,抗VEGF药物具有促进视网膜激光光凝改善血管增生,并降低眼内压的作用。王怀洲等^[11]研究也显示,两种方法联合使用可更有效地提高患者的视力,并提高临床疗效。这说明联合治疗可改善眼底缺氧,抑制血管生成,从而改善微循环,降低眼压,恢复视网膜功能。

眼内内源性血管的形成受到多种因子的调节,当眼内微环境处于缺氧状态时,会诱发VEGF过表达促进血管生成,但新生血管的进一步成熟需要周围细胞的包裹,否则新生血管会自行消退^[12]。PDGF与VEGF具有较大的相似性,具有促进细胞分裂包裹新生血管的作用,在血管生成中也起着重要作用^[13]。本研究结果显示,两组患者的VEGF水平均降低,说明激光光凝技术可以通过改善眼底缺氧环境降低VEGF水平,观察组的VEGF水平更低说明联合使用具有更加强力的抗血管生成作用从而具有更优的疗效。此外,本研究还发现,观察组的PDGF-C水平也显著低于对照组。研究已经发现,NVG患者房水内的VEGF与PDGF呈现正相关^[14],而进一步的研究也发现在体内的角膜新生血管模型中,同时抑制VEGF-A和PDGF-C的抗血管作用优于单纯抗VEGF-A^[15]。研究显示PDGF-C可通过糖原合成激酶3 β 参与新生血管的生成^[16],这提示NVG患者新生血管由VEGF和PDGF-C共同调节,抗PDGF药物可能成为治疗NVG的新思路。

综上所述,对NVG使用视网膜激光光凝技术联合抗VRGF药物治疗可更有效抑制血管生成,恢复视网膜功

能,具有更好的疗效,这可能与联合治疗具有更佳的下调VEGF与PDGF-C的作用有关,而抗PDGF药物可能成为治疗NVG的新靶点。

参考文献

- 1 Kim M, Payne R, Yue BYJT, et al. Angiogenesis in Glaucoma Filtration Surgery and Neovascular Glaucoma - A Review. *Surv Ophthalmol* 2015;60(6):524-535
- 2 Wang F, Zhang P, Sun X. The role of laser photocoagulation in the anti-vascular endothelial growth factor therapy era. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2015;51(12):885-887
- 3 Chen S, Zhou M, Wang W, et al. Levels of angiogenesis-related vascular endothelial growth factor family in neovascular glaucoma eyes. *Acta Ophthalmologica* 2015;93(7):556-560
- 4 Bo Q, Zhang Y, Wu Y, et al. Research advances of platelet derived growth factor family and its significance in neovascular eye diseases. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2014;50(6):471-475
- 5 中华医学会眼科学分会青光眼学组. 我国青光眼引流阀植入手术操作规范专家共识(2016年). *中华眼科杂志* 2016;52(6):407-409
- 6 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. *中华实验眼科杂志* 2015;33(4):362-366
- 7 Nakatake S, Yoshida S, Nakao S, et al. Hypheema is a risk factor for failure of trabeculectomy in neovascular glaucoma: a retrospective analysis. *BMC Ophthalmol* 2014;14(1):55-58
- 8 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
- 9 Piirtola A, Puska P, Kivelä T. Red laser cyclophotocoagulation in the treatment of secondary glaucoma in eyes with uveal melanoma. *J Glaucoma* 2014;23(1):50-55
- 10 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
- 11 王怀洲,洪洁,赵博文,等. EX-PRESS房水引流物植入术联合抗新生血管药物治疗新生血管性青光眼的一年效果. *眼科* 2014;14(4):256-260
- 12 Poza-Guedes P, Barrios Y, Fuentes V, et al. Downregulation of angiogenesis factors, VEGF and PDGF, after rapid IgE desensitization and oral immunotherapy in children with food allergy. *Biomed Res Int* 2014;2014:372567
- 13 Clara CA, Marie SK, de Almeida JR, et al. Angiogenesis and expression of PDGF-C, VEGF, CD105 and HIF-1 α in human glioblastoma. *Neuropathology* 2014;34(4):343-352
- 14 Wang JW, Zhou MW, Zhang X, et al. Short-term effect of intravitreal ranibizumab on intraocular concentrations of VEGF-A and PEDF in neovascular glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol* 2014;43(5):415-421
- 15 Giannibarrera R, Bartolomeo M, Vollmar B, et al. Split for the cure: VEGF, PDGF-BB and intussusception in therapeutic angiogenesis. *Biochem Soc Trans* 2014;42(6):1637-1642
- 16 Lee HC, Lin YZ, Lai YT, et al. Glycogen synthase kinase 3 beta in somites plays a role during the angiogenesis of zebrafish embryos. *FEBS J* 2014;281(19):4367-4383