

# 新生血管性青光眼治疗的研究进展

何之城, 姜波, 王勇, 史春生

引用: 何之城, 姜波, 王勇, 等. 新生血管性青光眼治疗的研究进展. 国际眼科杂志 2019;19(10):1685-1687

基金项目: 安徽省卫生计生委科研项目 (No. 2018SEYL025); 安徽省高校自然科学基金项目 (No. 12925KJ2018B11)

作者单位: (230041) 中国安徽省合肥市, 安徽省第二人民医院眼科

作者简介: 何之城, 男, 毕业于安徽医科大学, 学士, 主治医师, 研究方向: 白内障、青光眼。

通讯作者: 史春生, 男, 毕业于安徽医科大学, 学士, 副主任医师, 眼科主任, 研究方向: 眼底病、青光眼. 65362308@qq.com

收稿日期: 2019-02-21 修回日期: 2019-08-27

## 摘要

新生血管性青光眼 (neovascular glaucoma, NVG) 是一种难治性致盲性眼病, 给社会增加了沉重负担。NVG 的发病与多种因素有关, 如视网膜缺血缺氧、炎症及外伤等。可引发其发病的疾病多达 40 余种, 其中临床中最常见的为糖尿病视网膜病变及视网膜中央静脉阻塞等。由于其病因复杂, 且发病机制仍不明确, 临床治疗存在巨大难度。本文对近年来的一些相关研究进行归纳总结, 对 NVG 的发病及治疗进行阐述, 以期可以对临床工作有所帮助。

**关键词:** 新生血管性青光眼; 糖尿病视网膜病变; 视网膜中央静脉阻塞; 炎症

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.10.11

## Progress in the treatment of neovascular glaucoma

Zhi - Cheng He, Bo Jiang, Yong Wang, Chun - Sheng Shi

**Foundation items:** Science Foundation of Anhui Provincial Health Bureau (No.2018SEYL025); Natural Science Foundation of Higher Educational Bureau of Anhui Province (No.12925KJ2018B11)

Department of Ophthalmology, Anhui No. 2 Provincial People's Hospital, Hefei 230041, Anhui Province, China

**Correspondence to:** Chun - Sheng Shi. Department of Ophthalmology, Anhui No. 2 Provincial People's Hospital, Hefei 230041, Anhui Province, China. 65362308@qq.com

Received: 2019-02-21 Accepted: 2019-08-27

## Abstract

• Neovascular glaucoma (NVG) is a refractory blinding eye disease that adds a heavy burden to society. The incidence of neovascular glaucoma is related to a variety of factors, such as retinal ischemia and hypoxia, inflammation and trauma. There are more than 40

diseases that can cause it to occur, among which the most common in clinical is diabetic retinopathy and central retinal vein occlusion. Because of its complex etiology and the pathogenesis remains unclear, clinical treatment is extremely difficult. This paper summarizes some related researches in recent years. Finally, the onset and treatment of neovascular glaucoma are elaborated in order to be expected to help clinical work.

• **KEYWORDS:** neovascular glaucoma; diabetic retinopathy; central retinal vein occlusion; inflammation

**Citation:** He ZC, Jiang B, Wang Y, et al. Progress in the treatment of neovascular glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(10):1685-1687

## 0 引言

青光眼是全球不可逆性致盲的主要原因。据估计到 2040 年, 全球青光眼患病人数将增加到 1.118 亿, 对生活在不同地域的不同人种的影响也会存在差异<sup>[1]</sup>。新生血管性青光眼 (neovascular glaucoma, NVG) 是最为复杂的一种青光眼类型<sup>[2]</sup>。NVG 对于患者来说是一种灾难性眼病, 因为它不仅会损害患者视功能, 还会为患者带来无法忍受的疼痛。NVG 的发生发展与诸多因素相关, 常见的病因包括糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 及视网膜中央静脉阻塞 (central retinal vein occlusion, CRVO) 等<sup>[3-4]</sup>。由于 NVG 的发病机制存在争议, 导致目前无特效治疗手段, 这是眼科工作者亟待解决的问题。NVG 的发病与新生血管及纤维血管膜有很大的关系, 两者致使周边虹膜发生前黏连, 引发房水无法顺利排出, 导致眼压持续性升高<sup>[5]</sup>。NVG 的病因比较复杂, 其常继发于 DR、CRVO、眼内血管炎症及肿瘤。这些疾病导致球内缺血缺氧, 诱发血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 含量增加, 引发视网膜、虹膜及前房角的新生血管出现, 最后导致眼压急剧性增高<sup>[6-7]</sup>。一般将 NVG 分为 3 期, 分别为青光眼前期、青光眼房角开放期及青光眼房角关闭期, 根据不同分期, 其治疗方法也存在明显差别<sup>[5,8]</sup>。本文回顾了近年来一些 NVG 的研究成果, 对其治疗进展进行阐述。

## 1 新生血管性青光眼前期的治疗

在 NVG 的前期, 瞳孔缘可见极少新生血管, 房角出现了新生血管, 但尚未出现新生血管膜, 眼压一般正常<sup>[9]</sup>。对于这个时期的 NVG, 一般需要对原发病进行治疗, 如控制患者血糖, 预防出现 DR, 监测血脂血压, 防止出现 CRVO, 控制眼内血管炎症与及早对眼内肿瘤进行干预治疗<sup>[10]</sup>。全视网膜激光光凝术 (panretinal photocoagulation, PRP) 在治疗 NVG 中有着十分重要的作用, 其原理主要是激光烧灼封闭视网膜中缺血无灌注区, 减少眼内 VEGF 的形成, 降低眼内出血新生血管的可能性<sup>[11-12]</sup>。

Sasamoto 等<sup>[13]</sup>的研究认为, NVG 的眼压与房水中 VEGF 的含量存在正相关性, 房水中 VEGF 的含量增加, 眼压便会增高, 房水中 VEGF 的含量下降, 眼压也会下降。Kwon 等<sup>[14]</sup>的研究得出, 抗 VEGF 可以减少新生血管的生成, 并降低眼压, 但远期效果需要合并视网膜激光光凝术及手术治疗。光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT) 是最早批准用于治疗脉络膜新生血管性疾病 (choroidal neovascularization, CNV) 的方法, 在临床中已使用了很长一段时间, 在近视性 CNV 及湿性黄斑变性中效果显著<sup>[15]</sup>。Parodi 等<sup>[16]</sup>做了一个前瞻性研究, 对 4 例患有新生血管性疾病的患者进行 PDT 治疗, 1wk 后患者角膜新生血管发生完全闭塞, 虹膜新生血管发生部分闭塞。1wk 后眼压明显下降, 并逐渐趋于稳定。最后得出结论认为, 光动力疗法可以安全使用, 并且可以有效地对新生血管性青光眼早期阶段的虹膜新生血管进行闭塞, 从而降低眼压。经瞳孔温热疗法 (transpupillary thermotherapy, TTT) 被很早使用在眼科疾病的治疗中, 已被建议作为小脉络膜黑色素瘤的主要治疗方法。这种技术通过瞳孔传送的 810nm 近红外辐射, 最后在目标组织上引起热疗。研究认为, 经瞳孔温热疗法可以有效降低眼内肿瘤术后出现 NVG<sup>[17-18]</sup>。

## 2 新生血管性青光眼房角开放期的治疗

在 NVG 的房角开放期, 新生血管不仅出现在瞳孔缘, 虹膜表面及房角也可见新生血管, 并伴新生血管膜出现, 出现前粘连, 眼压升高<sup>[9]</sup>。患者在 NVG 房角开放期时的眼压大部分可以使用药物控制, 包括  $\beta$ -受体阻滞剂、碳酸酐酶抑制剂、 $\alpha$  肾上腺素能药物及高渗剂等<sup>[19]</sup>。虽然药物治疗有效, 但对患者长期生活会造成不利影响, 故许多患者最后可能会选择手术治疗。此期 NVG 的手术治疗有许多手段, 主要包括滤过性手术和引流物植入术, 由于术中容易出血, 手术难度大, 目前多结合抗代谢药物、抗 VEGF 及引流器植入物等。

李文娟等<sup>[20]</sup>采用小梁切除术联合抗代谢药物对 NVG 进行治疗, 术中使用丝裂霉素和干扰素, 得出结论认为小梁切除术无论是结合丝裂霉素还是干扰素治疗 NVG, 都安全有效, 可以很好地控制患者眼压, 减少新生血管生成。刘颖等<sup>[21]</sup>的研究是采用联合方式治疗 NVG, 首先对 NVG 患者注射康柏西普, 待 5~7d 后患者眼内新生血管基本消退后, 给予行复合式小梁切除术, 术中使用丝裂霉素, 术后给予 PRP 治疗, 提高了治疗成功率。Min 等<sup>[22]</sup>采用前瞻性非随机研究, 对 43 例 NVG 患者进行球内注射 0.5mg 雷珠单抗, 术后 3~14d 给予植入 Ahmed 青光眼引流阀, 统计手术成功率、眼压、最佳矫正视力等, 最后认为 Ahmed 青光眼引流阀对治疗 NVG 安全有效, 但术前单次球内注射 0.5mg 雷珠单抗对 Ahmed 青光眼阀植入治疗 NVG 的中远期疗效无明显影响。祝莹等<sup>[23]</sup>通过对术中采用 EX-PRESS 青光眼引流器植入术和小梁切除术的 NVG 患者进行比较, 观察两组的疗效和并发症发生情况, 最后认为 EX-PRESS 青光眼引流阀在治疗 NVG 中具有明显优势。

## 3 新生血管性青光眼房角关闭期的治疗

在 NVG 的房角关闭期, 出现大量新生血管, 虹膜、房角及滤帘等部位覆盖大片新生血管膜, 前粘连, 房角关闭, 眼压急剧升高<sup>[9]</sup>。患者在 NVG 房角关闭期时的眼压大部分都无法通过常规手段得到有效控制, 此时的患者多表现

出眼痛畏光、恶心呕吐及角膜水肿等, 由于眼压不易控制, 多采用破坏性手术进行治疗。

睫状体冷冻术 (cyclocryotherapy) 是临床中采用最早和最多的治疗晚期 NVG 的手段, 其通过低温破坏睫状突细胞, 降低眼压, 从而达到治疗目的。尽管经过几十年的时间检验, 目前仍在使用, 但是其也存在患者痛苦感强及手术成功率低等缺点<sup>[24]</sup>。叶静等<sup>[25]</sup>的研究是通过对一些不适合进行药物治疗及滤过性手术治疗的患者进行睫状突冷凝联合无水酒精球后注射, 并辅助降眼压治疗, 证明是一种十分有效的治疗手段。联合无水酒精治疗往早期会导致患者疼痛感明显, 故有人提出可以球后注射氯丙嗪进行替代。梁民等<sup>[26]</sup>的研究证实, 在对 38 例绝对期的青光眼患者进行睫状突冷凝术后, 进行球后注射氯丙嗪, 取得了较好的临床效果。

睫状体光凝术 (cyclophotocoagulation) 是利用激光的高穿透性经巩膜到达睫状体, 破坏睫状突, 从而达到控制眼压的目的。由于术后疼痛感轻, 患者较易耐受, 故受到重视<sup>[27]</sup>。刘莹等<sup>[28]</sup>将导体二极管激光经巩膜睫状体光凝术 (transscleral cyclophotocoagulation, TCP) 和睫状体冷冻术的治疗效果进行对比, 发现 TCP 治疗晚期青光眼更加安全有效, 并且患者疼痛感明显减轻。睫状体超声治疗 (ultrasound cycloplasty, UCP) 是利用超声能量准确聚焦在睫状体, 吸收量可控, 治疗方式温和, 患者基本无疼痛, 是新兴的 NVG 的治疗手段<sup>[29]</sup>。Giannaccare 等<sup>[30]</sup>进行了一项前瞻性多中心研究, 研究中使用的是 EyeOP1 装置的微型传感器来产生高强度聚焦超声 (HIFU), 研究中各组的青光眼患者的眼压都得到了有效控制, 证实睫状体超声治疗是一种安全有效的控制青光眼患者眼压的手段。

## 4 新生血管性青光眼的综合治疗

近些年来, NVG 的治疗手段在不断发生变化, 尽管不同阶段的 NVG 有特定的治疗方法, 但目前大多数研究结果都认为综合治疗的效果更佳。李军等研究了多种方法联合治疗 NVG 的临床效果, 分别对抗 VEGF 药物球内注射联合 PRP 治疗、睫状体光凝联合 PRP 治疗及三种方法联合治疗的视力情况、眼压及并发症发生情况等结果进行比较, 认为这种三联手术方式在治疗 NVG 中具有较好临床效果, 并且操作程式固定化, 易于推广<sup>[31]</sup>。

孙琳涛<sup>[32]</sup>对丝裂霉素和干扰素在 NVG 中的应用进行研究, 通过术中使用丝裂霉素联合干扰素, 再行小梁切除术, 与单纯行小梁切除术的患者进行治疗效果对比, 最后认为术中联合使用丝裂霉素及干扰素具有良好的治疗效果。Mahdjoubi 等<sup>[33]</sup>对葡萄膜黑色素瘤放疗后发生 NVG 的患者进行回顾性比较研究, 试验组的患者使用贝伐单抗, 通过以 1mo 的间隔连续 3 次玻璃体腔注射, 必要时还可继续给药, 结合 PRP 或睫状体冷凝治疗, 最后与未使用抗 VEGF 药物的对照组进行比较, 结果显示玻璃体腔注射贝伐单抗无法降低葡萄膜黑色素瘤放疗后 NVG 的发生率, 但对眼压控制有效, 认为其在 NVG 的早期阶段或作为预防性治疗是有效的。赵茂竹等<sup>[34]</sup>对 3 种治疗 NVG 的方法进行研究, 通过将采用睫状体冷凝术、抗 VEGF 治疗联合 Ahmed 青光眼引流阀植入及抗 VEGF 治疗联合小梁切除的 3 组治疗结果进行对比, 观察三组的视力、眼压及并发症发生情况等, 最后得出抗 VEGF 治疗联合引流物植入或小梁切除的治疗效果更佳, 尤其是前者。

Dong 等<sup>[35]</sup>对 NVG 的治疗方法进行网络分析, 通过数



数据库中搜索的 27 篇相关文章,纳入了 1884 例 NVG 患者,根据网络分析,干扰素和丝裂霉素加小梁切除术的治疗成功率为 94.9%,青光眼引流阀植入术的治疗成功率为 86.9%,而虹膜光凝术加小梁切除术的治疗成功率为 81.9%,数据显示联合治疗可明显提高 NVG 患者的治疗成功率。多级 Logistic 回归分析显示青光眼引流阀、贝伐单抗、干扰素、小梁切除术、虹膜光凝术、雷珠单抗和丝裂霉素在提高 NVG 患者的治疗成功率方面具有明显优势。

## 5 小结

NVG 在临床工作中仍然是一个具有挑战性的难题。NVG 的病因复杂,治疗难度大,无论其进展如何,处理原发病都是根本,并且综合个体化治疗手段被越来越多的学者采用。对 NVG 的治疗手段,目前的研究热点是减少和抑制眼部 VEGF 的产生。尽管抗 VEGF 治疗可以暂时减少新生血管生成,降低眼压,但并不能完全消除纤维血管膜。也许针对其他相关因素如 TGF- $\beta$ 、HGF 或 VEGF 亚型的药物会带来新的突破。我们期待看到更多的研究人员从临床实践中研究眼部新生血管形成的机制。

## 参考文献

- 1 He M, Foster PJ, Ge J, et al. Prevalence and clinical characteristics of glaucoma in adult chinese; a population-based study in liwan district, guangzhou. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;47(7):2782
- 2 Ungureanu E, Geamanu A, Careba I, et al. Angioid streaks—a rare cause of neovascular glaucoma. Case report. *J Med Life* 2014;7 Spec Iss 4:71–73
- 3 Sun Y, Liang Y, Zhou P, et al. Anti-VEGF treatment is the key strategy for neovascular glaucoma management in the short term. *BMC Ophthalmol* 2016;16(1):150
- 4 Kwon JW, Jee D, La TY. Neovascular glaucoma after vitrectomy in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Medicine* 2017; 96(10):e6263
- 5 孟宇. 30 例新生血管性青光眼患者分期综合治疗浅析. *中国继续医学教育* 2017;9(17):113–114
- 6 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):e556–e560
- 7 Chalam KV, Brar VS, Murthy RK. Human Ciliary Epithelium as a Source of Synthesis and Secretion of Vascular Endothelial Growth Factor in Neovascular Glaucoma. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(11):1350–1354
- 8 陶绍武,李惠,李静,等.新生血管性青光眼治疗时机的临床研究. *国际眼科杂志* 2013;13(3):519–521
- 9 梁勇,赵明威,潘中婷,等.新生血管性青光眼治疗策略的初步探讨. *中国实用眼科杂志* 2011;29(3):231–235
- 10 Nakano S, Nakamuro T, Yokoyama K, et al. Prognostic Factor Analysis of Intraocular Pressure with Neovascular Glaucoma. *J Ophthalmol* 2016;2016:1205895
- 11 马传勇,陈梅珠,查志伟.抗血管内皮生长因子联合 Ahmed 引流阀植入术治疗新生血管性青光眼. *东南国防医药* 2018; 20(2):118–121
- 12 Seymenoglu RG, Ulusoy MO, Başer EF. Safety and efficacy of panretinal photocoagulation in patients with high-risk proliferative diabetic retinopathy using pattern scan laser versus conventional YAG laser. *Kaohsiung J Med Sci* 2016;32(1):22–26
- 13 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
- 14 Kwon J, Sung KR. Effect of Preoperative Intravitreal Bevacizumab on the Surgical Outcome of Neovascular Glaucoma at Different Stages. *J Ophthalmol* 2017;2017:7672485
- 15 阎静,徐冲,严立,等.雷珠单抗和 PDT 治疗病理性近视合并黄斑 CNV 的疗效比较. *国际眼科杂志* 2018;18(3):498–501
- 16 Parodi MB, Iacono P. Photodynamic therapy with verteporfin for anterior segment neovascularizations in neovascular glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2004;138(1):157–158
- 17 Caminal JM, Mejia-Castillo KA, Arias L, et al. Subthreshold transpupillary thermotherapy in management of foveal subretinal fluid in small pigmented choroidal lesions. *Retina* 2013;33(1):194–199
- 18 Cassoux N, Cayette S, Plancher C, et al. Choroidal Melanoma: Does Endoresection Prevent Neovascular Glaucoma in Patient Treated with Proton Beam Irradiation? *Retina* 2013;33:1441–1447
- 19 林其敏,韩晟,王继斌,等.医疗机构青光眼治疗药物使用结构分析. *中国新药杂志* 2015;24(19):2271–2276
- 20 李文娟,单武强,张小强.小梁切除术联合抗代谢药物应用治疗新生血管性青光眼效果评价. *临床眼科杂志* 2018;26(1):52–54
- 21 刘颖,葛翠洁,谢丽丽,等.康柏西普联合手术及全视网膜光凝治疗 NVG 的临床研究. *中国现代医学杂志* 2018;28(15):67–70
- 22 Min T, Yang F, Ying W, et al. Efficacy of intravitreal ranibizumab combined with Ahmed glaucoma valve implantation for the treatment of neovascular glaucoma. *BMC Ophthalmol* 2016;16:7
- 23 祝莹,李军,徐少凯. Ex-PRESS 青光眼引流器植入治疗新生血管性青光眼的疗效观察. *国际眼科杂志* 2015;15(3):534–536
- 24 曲建梅,赵军梅.睫状体冷冻术治疗手术失败的青光眼的效果. *中华眼外伤职业眼病杂志* 2017;39(10):757–760
- 25 叶静,江航,朱苏华.新生血管性青光眼睫状体冷冻术联合球后无水酒精注射疗效观察. *临床眼科杂志* 2007;15(4):350–351
- 26 梁民,王瑛,郑茜匀.睫状体冷冻联合球后注射氯丙嗪治疗绝对期青光眼的疗效. *中国当代医药* 2013;20(16):71–72
- 27 Hong Y, Hu Y, Dou H, et al. Comparison of the safety and efficacy of triple sequential therapy and transscleral cyclophotocoagulation for neovascular glaucoma in the angle-closure stage. *Sci Rep* 2018; 8(1):7074
- 28 刘莹,居东彬,付汛安. TSCPC 和睫状体冷冻术治疗晚期新生血管性青光眼的临床研究. *眼科新进展* 2013;33(12):1150–1152
- 29 Denis P, Aptel F, Rouland JF, et al. Cyclocoagulation of the ciliary bodies by high-intensity focused ultrasound: a 12-month multicenter study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(2):1089–1096
- 30 Giannaccare G, Vagge A, Gizzi C, et al. High-intensity focused ultrasound treatment in patients with refractory glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255(3):1–7
- 31 马金瑞,律鹏,张文芳.新生血管性青光眼不同治疗方法和疗效评价. *国际眼科杂志* 2018;18(12):2173–2178
- 32 孙琳涛.小梁切除术联合丝裂霉素和干扰素治疗新生血管性青光眼的效果分析. *中国医药指南* 2017;15(35):58–59
- 33 Mahdjoubi A, Najean M, Lemaitre S, et al. Intravitreal bevacizumab for neovascular glaucoma in uveal melanoma treated by proton beam therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018;256(Pt 2):1–10
- 34 赵茂竹,彭洁,张杰,等.3 种方法治疗新生血管性青光眼的临床观察. *中国药房* 2018;29(6):824–828
- 35 Dong Z, Gong J, Liao R, et al. Effectiveness of multiple therapeutic strategies in neovascular glaucoma patients: A PRISMA-compliant network meta-analysis. *Medicine* 2018;97(14):e9897