

# 雷珠单抗辅助玻璃体切割和 PRP 联合小梁切除术治疗 NVG 的疗效

苏锐锋, 苏 畅, 赵 敏, 谭小波

引用: 苏锐锋, 苏畅, 赵敏, 等. 雷珠单抗辅助玻璃体切割和 PRP 联合小梁切除术治疗 NVG 的疗效. 国际眼科杂志 2020; 20(8): 1431-1434

基金项目: 河北省自然科学基金项目 (No.H2015406054)

作者单位: (067000) 中国河北省承德市, 承德医学院附属医院眼科

作者简介: 苏锐锋, 毕业于河北医科大学, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 青光眼、眼底病。

通讯作者: 苏畅, 毕业于承德医学院, 硕士, 副主任医师, 眼科副主任, 研究方向: 白内障、眼外伤、眼底病. Su753@sina.com

收稿日期: 2019-12-20 修回日期: 2020-07-01

## 摘要

**目的:** 观察雷珠单抗辅助玻璃体切割+全视网膜光凝 (PRP)+小梁切除术治疗新生血管性青光眼 (NVG) 的临床疗效。

**方法:** 回顾性分析 2017-03/2018-10 收治的 NVG 患者 44 例 44 眼, 采用玻璃体腔内注射雷珠单抗+玻璃体切割+PRP+小梁切除术治疗的患者 22 例 22 眼 (A 组), 采用玻璃体腔内注射雷珠单抗+小梁切除+PRP 治疗的患者 22 例 22 眼 (B 组)。术后随访 6mo, 观察患者视力、眼压、眼压控制率、新生血管及并发症等情况。

**结果:** 治疗前两组患者眼压无差异 ( $46.2 \pm 9.41 \text{ mmHg}$  vs  $49.1 \pm 10.15 \text{ mmHg}$ ,  $P > 0.05$ ), 治疗后 1wk, 1, 6mo A 组患者眼压均低于 B 组 ( $P < 0.05$ )。治疗后 6mo, A 组视力、眼压控制率 (95%)、新生血管消退情况 (91%) 均优于 B 组 ( $P < 0.05$ ), 但随访期间两组患者并发症发生率无差异 ( $P > 0.05$ )。

**结论:** 雷珠单抗辅助玻璃体切割+PRP+小梁切除术治疗 NVG 安全有效, 可稳定持久地控制眼压, 改善部分患者视力。

**关键词:** 新生血管性青光眼; 雷珠单抗; 玻璃体切割术; 全视网膜光凝术; 小梁切除术

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2020.8.29

## Clinical observation on the treatment of neovascular glaucoma with intravitreal Ranibizumab injection combined with vitrectomy, panretinal photocoagulation and trabeculectomy

Rui-Feng Su, Chang Su, Min Zhao, Xiao-Bo Tan

**Foundation item:** Natural Science Foundation of Hebei Province (No.H2015406054)

Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

**Correspondence to:** Chang Su. Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China. Su753@sina.com

Received: 2019-12-20 Accepted: 2020-07-01

## Abstract

• **AIM:** To observe the clinical effect of ranibizumab injection combined with vitrectomy, panretinal photocoagulation (PRP) and trabeculectomy in the treatment of neovascular glaucoma (NVG).

• **METHODS:** Retrospective study. From March 2017 to October 2018, 44 NVG patients (44 eyes) were treated, 22 patients (22 eyes) were treated with intravitreal injection of ranibizumab + vitrectomy + PRP + trabeculectomy (group A), and 22 patients (22 eyes) were treated with intravitreal injection of ranibizumab + trabeculectomy + PRP (group B). The patients were followed up for 6mo, the visual acuity, intraocular pressure (IOP), IOP control rate, neovascularization and complications were observed.

• **RESULTS:** There was no significant difference in IOP between the two groups before treatment ( $46.2 \pm 9.41 \text{ mmHg}$  vs  $49.1 \pm 10.15 \text{ mmHg}$ ,  $P > 0.05$ ). The IOP of group A was lower than that of group B at 1wk, 1mo and 6mo after treatment ( $P < 0.05$ ). 6mo after treatment, the visual acuity, IOP control rate (95%) and neovascularization regression (91%) in group A were better than those in group B ( $P < 0.05$ ), but there was no difference in the incidence of complications between the two groups during the follow-up period ( $P > 0.05$ ).

• **CONCLUSION:** It is safe and effective to treat NVG with intravitreal ranibizumab injection combined with vitrectomy, PRP and trabeculectomy, which can control IOP steadily and improve visual acuity of some patients.

• **KEYWORDS:** neovascular glaucoma; ranibizumab; vitrectomy; panretinal photocoagulation; trabeculectomy

**Citation:** Su RF, Su C, Zhao M, et al. Clinical observation on the treatment of neovascular glaucoma with intravitreal Ranibizumab injection combined with vitrectomy, panretinal photocoagulation and trabeculectomy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020; 20(8): 1431-1434

## 0 引言

新生血管性青光眼 (neovascular glaucoma, NVG) 是一类以虹膜及房角新生血管形成为特征的继发性青光眼, 通

常是因为广泛眼后节缺氧或局部性眼前节缺氧,导致血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)增多,引起虹膜新生血管,眼压升高。其致盲率高,治疗效果不佳<sup>[1-2]</sup>。NVG眼压较难控制,患者往往比较痛苦,视功能损伤较大。以往临床上一般采用睫状体光凝、睫状体冷冻等破坏性手术控制眼压、缓解疼痛,但患者视功能会逐渐丧失。抗VEGF药物可使虹膜、房角的新生血管暂时消退,为青光眼手术和全视网膜光凝(panretinal photocoagulation, PRP)提供了时机,使NVG患者保留视力成为可能。但在临床中发现,即使应用抗VEGF药物后,部分患者仍可因为屈光介质混浊无法完成PRP。因此,我们给予患者抗VEGF药物后,再行玻璃体切割+PRP+小梁切除术控制眼压,取得了较好的效果,现报告如下。

### 1 对象和方法

**1.1 对象** 回顾性分析我院2017-03/2018-10收治的NVG患者44例44眼,其中采用玻璃体腔内注射雷珠单抗+玻璃体切割+PRP+小梁切除术治疗的患者22例22眼(A组),男12例12眼,女10例10眼,年龄41~68(平均54.1±8.12)岁,继发于糖尿病视网膜病变者11眼,视网膜分支静脉阻塞者3眼,视网膜中央静脉阻塞者8眼;采用玻璃体腔内注射雷珠单抗+小梁切除术+PRP治疗的患者22例22眼(B组),男8例8眼,女14例14眼,年龄44~67(平均56.9±7.51)岁,继发于糖尿病视网膜病变者13眼,视网膜分支静脉阻塞者4眼,视网膜中央静脉阻塞者5眼。纳入标准:(1)符合NVG的诊断标准<sup>[3]</sup>;(2)术前使用降眼压药物眼压不能控制正常;(3)原发病变为视网膜血管病变,如视网膜静脉阻塞、糖尿病视网膜病变等;(4)人工晶状体眼或无明显白内障不影响PRP治疗的患者。排除标准:(1)术中发现视网膜脱离,需行玻璃体腔硅油填充的患者;(2)因各种原因不能配合治疗或手术的患者;(3)不能定期随访的患者;(4)全身或局部有感染的患者;(5)肿瘤患者。两组患者性别构成、年龄、病因等一般资料情况一致,差异无统计学意义(均 $P>0.05$ ),具有可比性。本研究获得承德医学院伦理委员会审批通过。所有患者均对治疗方案知情同意并签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 治疗方法

**1.2.1.1 A组** 采用玻璃体腔内注射雷珠单抗+玻璃体切割+PRP+小梁切除术治疗。(1)雷珠单抗玻璃体腔注射:患者平卧位,表面麻醉,5%聚维酮碘点术眼留置1min,生理盐水冲洗。于角膜缘后3.5~4.0mm睫状体平坦部进针,玻璃体腔内注射雷珠单抗注射液0.05mL(10mg/0.2mL)。(2)联合手术(玻璃体切割+PRP+小梁切除术):雷珠单抗注射后3~4d,20g/L利多卡因注射液球后麻醉,做以穹窿为基底的结膜瓣,以角巩膜缘为基底做巩膜板层瓣。常规25G玻璃体切割手术三切口,切除玻璃体,并于术中行PRP,光斑直径200~300 $\mu$ m,能量100~150mW,曝光时间0.2~0.3s,总光凝1000~2000点。完成玻璃体切割术后,切除小梁组织,行虹膜根切孔。10/0线缝合巩膜瓣及球结膜。术后给予妥布霉素地塞米松滴眼液局部抗炎治疗。

**1.2.1.2 B组** 采用玻璃体腔内注射雷珠单抗+小梁切除术+PRP治疗。雷珠单抗玻璃体腔注射方法同A组。

表1 两组患者治疗前后眼压变化 ( $\bar{x}\pm s$ , mmHg)

组别	眼数	治疗前	治疗后1wk	治疗后1mo	治疗后6mo
A组	22	46.2±9.41	12.6±5.72	13.1±3.24	14.2±5.43
B组	22	49.1±10.15	15.7±4.87	16.1±3.19	18.6±5.07
<i>t</i>		1.65	2.71	2.69	4.75
<i>P</i>		0.11	0.01	0.01	<0.001

注:A组:采用玻璃体腔内注射雷珠单抗+玻璃体切割+PRP+小梁切除术治疗;B组:采用玻璃体腔内注射雷珠单抗+小梁切除术+PRP治疗。

雷珠单抗注射后3~4d行小梁切除术。术后给予妥布霉素地塞米松滴眼液局部抗炎治疗。小梁切除术后5~7d采用双目间接检眼镜激光直视下行PRP,激光参数同A组,分2~4次完成。

**1.2.2 随访观察** 随访6mo,观察两组患者最佳矫正视力(best corrected vision acuity, BCVA)、眼压、眼压控制率、新生血管消退及并发症等情况。两组患者随访时复查眼底荧光血管造影(FFA),必要时补充视网膜激光光凝。

BCVA变化判断标准:治疗后较治疗前视力增进 $\geq$ 国际标准视力表2行为视力提高;治疗后较治疗前视力上下波动1行为视力不变;否则为视力恶化。

眼压控制情况判断标准:治疗后不使用降眼压药物眼压 $\leq 21$ mmHg为眼压控制成功;治疗后局部应用降眼压药物 $\leq 2$ 种、眼压 $\leq 21$ mmHg为眼压控制相对成功<sup>[4]</sup>。眼压控制率=(眼压控制成功+眼压控制相对成功)眼数/总眼数 $\times 100\%$ 。

统计学分析:采用SPSS 19.0统计学软件进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,多个时间点两组眼压整体比较采用重复测量数据的方差分析,组内不同时间点眼压比较采用SNK-*q*检验,组间同一时间点眼压及术前视力的比较采用独立样本*t*检验。计数资料采用*n*表示,组间眼压控制率、新生血管消退及并发症发生情况比较采用Fisher确切概率法;治疗后视力为等级资料,组间比较采用Willcoxon秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 两组患者治疗前后视力变化** 治疗前A组BCVA为(1.52 $\pm$ 0.31)LogMAR, B组为(1.36 $\pm$ 0.28)LogMAR,两组比较差异无统计学意义( $t=0.66, P=0.51$ )。治疗后6mo,与治疗前相比, A组患者BCVA提高15眼,无变化4眼,下降3眼; B组患者提高7眼,无变化11眼,下降4眼, A组视力优于B组,差异有统计学意义( $Z=-2.046, P=0.041$ )。

**2.2 两组患者治疗前后眼压变化** 两组患者治疗前后不同时间点眼压比较,差异有统计学意义( $F_{\text{时间}}=34.1, P_{\text{时间}}<0.001; F_{\text{组间}}=53.1, P_{\text{组间}}<0.001; F_{\text{组间}\times\text{时间}}=12.5, P_{\text{组间}\times\text{时间}}<0.001$ )。治疗前,两组患者眼压比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后1wk, 1、6mo, A组患者平均眼压均低于B组( $P<0.05$ )。A组患者治疗后6mo平均眼压较治疗后1mo有上升趋势,但差异无统计学意义( $P=0.75$ ); B组患者治疗后6mo平均眼压较治疗后1mo升高,差异有统计学意义( $P=0.01$ ),见表1。

**2.3 两组眼压控制率比较** 末次随访时, A组患者眼压控制成功15眼,眼压相对控制成功6眼,眼压失控1眼,眼

压控制率为95%;B组患者眼压控制成功7眼,眼压相对控制成功9眼,眼压失控6眼,眼压控制率为73%。A组患者眼压控制率高于B组,差异有统计学意义( $P=0.03$ )。

**2.4 两组患者新生血管消退和并发症情况** 随访期间,A组患者新生血管完全消退20眼,残余少量新生血管2眼;B组患者新生血管完全消退13眼,残余少量新生血管9眼。A组患者新生血管消退情况(91%,20/22)优于B组患者(59%,13/22),差异有统计学意义( $P=0.034$ )。A组患者发生浅前房2眼,前房渗出1眼;B组患者发生前房出血3眼,浅前房2眼,前房渗出1眼。两组患者并发症发生率差异无统计学意义( $P=0.46$ )。两组患者均无眼球萎缩、感染等并发症发生。

### 3 讨论

NVG是一种由于眼部缺血缺氧性疾病导致的新生血管生成、房角进行性关闭、眼压逐渐升高的难治性青光眼。NVG因眼压较高并难以控制,患者往往比较痛苦,并且药物控制眼压效果不理想。以往临床上一般采用睫状体光凝、冷冻等破坏性手术缓解患者疼痛,但患者视力会逐渐丧失。而常规小梁切除术常常因为术中术后出血、滤过道瘢痕化等原因导致手术失败。

房角和虹膜新生血管引起房角的关闭和狭窄是导致NVG眼压升高的直接原因,如何消退新生血管、引流房水是治疗NVG的关键。VEGF在新生血管生成过程中发挥重要作用<sup>[5]</sup>,雷珠单抗是抗VEGF单克隆抗体片段,可阻止VEGF与其受体结合,抑制新生血管生成。雷珠单抗为小分子物质,起效迅速,多数患者虹膜房角新生血管在玻璃体腔注射后2~7d后消退<sup>[6-7]</sup>。但雷珠单抗仅能抑制已产生的VEGF的作用,不能从根本上消除VEGF的产生,而且半衰期短,其药效仅能维持4~6wk。PRP可通过改善视网膜缺氧缺血状态,消除眼内新生血管产生的始动因素,促进新生血管持久消退。但是,单一消退新生血管难以使房角狭窄关闭的患者眼压恢复正常,多数学者主张消退新生血管和房水引流手术同期进行<sup>[8-10]</sup>。我们在临床中发现,即使术前给予雷珠单抗消退新生血管,但部分患者仍难以眼外完成PRP,导致眼压控制失败。屈光介质混浊是PRP失败的一个重要原因,如NVG导致的角膜水肿、晶状体混浊、视网膜血管阻塞或糖尿病视网膜病变导致的玻璃体积血等。另外,眼外完成PRP需要一定的时间,通常2~4次分期完成,部分依从性差的患者,因为完成PRP不及时,错过了雷珠单抗注射术后最佳的PRP时机,最终不能完成PRP。在以往其他学者的研究中,NVG是否需要行玻璃体切割术,取决于糖尿病视网膜病变的分期(多为IV~V期)、是否合并玻璃体积血或视网膜前增殖以及玻璃体的混浊程度<sup>[11-13]</sup>。本研究中,A组患者虽然大部分属于上述情况,但仍有部分不合并玻璃体积血、视网膜牵拉增殖的患者,此类患者因地域偏远或其它原因,不能配合分次完成PRP,向此类患者交代治疗方案后,自愿选择行玻璃体腔内注射雷珠单抗+玻璃体切割+PRP+小梁切除手术。我们希望通过玻璃体切割手术在术中一次性完成PRP,相比常规PRP,玻璃体切割术中完成PRP视野更清晰,并且PRP可达到视网膜更周边的位置。但是对于此类患者尚未大量开展玻璃体切割手术,主要是从经济和疗效方面考虑,并且对于这部分患者的手术疗效,尚待大样本的长期观察。

本研究发现,两组患者术前平均眼压无差异( $P>0.05$ ),治疗后1wk,1,6mo,A组患者平均眼压均低于B组(均 $P<0.05$ )。A组治疗后6mo和1mo比较,平均眼压有上升趋势,但差异无统计学意义( $P>0.05$ );B组患者治疗后6mo比治疗后1mo眼压升高( $P<0.05$ )。末次随访时,A组患者眼压控制率高于B组( $P<0.05$ )。上述结果表明A组患者眼压比B组眼压控制得更理想、更平稳。单一的小梁切除术治疗NVG的手术成功率仅为11.0%~33.0%<sup>[14-15]</sup>。本研究中雷珠单抗+玻璃体切割+PRP+小梁切除术治疗NVG成功率明显提高,眼压控制率为95%。治疗后A组中有1例,B组中有6例患者眼压失控,考虑与滤过道瘢痕化有关,但患者眼胀、头疼等主观症状得到不同程度的缓解。我们在研究中发现,几乎所有采用玻璃体切割+PRP+小梁切除术的患者均完成达到有效治疗范围的PRP,而以往采用眼外PRP的患者,则往往因为屈光介质混浊、依从性差等原因,不能完成PRP而导致治疗失败。

本研究中,治疗后6mo,A组视力提高者15眼(68%),视力无变化者4眼(18%),视力下降者3眼(14%);B组患者视力提高者7眼(32%),视力无变化者11眼(50%),视力下降者4眼(18%)。A组患者视力提高率优于B组,且A组患者新生血管消退情况优于B组( $P<0.05$ ),但两组患者并发症发生率无差异( $P>0.05$ ),少量患者出现前房出血、浅前房、前房渗出等并发症,但经过治疗后均恢复正常。相比以往治疗NVG的睫状体光凝术,无患者出现眼球萎缩。

我们总结抗VEGF药物联合玻璃体切割+PRP+小梁切除术治疗NVG的优势有以下几点:(1)雷珠单抗玻璃体腔内注射有效消退了虹膜房角的新生血管和眼内增殖膜内的新生血管<sup>[13,16]</sup>,减少了小梁切除和玻璃体切割术的术中出血,降低了手术难度。并且,雷珠单抗可改善NVG患者原发病和PRP引起的视网膜水肿和黄斑水肿,有助于改善患者的术后视力。(2)25G玻璃体切割手术切口较小,术中眼压稳定、眼压波动小,有效降低了脉络膜出血的可能性。玻璃体切割手术可清除玻璃体内的VEGF,减少新生血管的形成。(3)玻璃体切割手术中一次完成PRP,节约了PRP治疗时间。(4)玻璃体腔雷珠单抗注射、玻璃体切割、PRP后眼压不会立即下降,小梁切除术可以起到短期内眼压立即下降的效果。

综上所述,雷珠单抗辅助玻璃体切割+PRP+小梁切除术治疗NVG安全有效,可在玻璃体切割术中完成PRP,防止房角、虹膜新生血管复发,治疗后可稳定持久地控制眼压、改善部分患者视力。另外,对于白内障严重或玻璃体积血的患者也可同期手术。本研究的局限性在于手术费用较高,样本量小,随访时间尚短,治疗效果有待进一步观察。

#### 参考文献

- 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瘢痕治疗中的应用.中华眼科杂志 2015; 51(4): 314-318
- 楚启萌,具尔提·阿不都卡地尔.抗血管内皮生长因子类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
- 李凤鸣.中华眼科学.第2版.北京:人民卫生出版社 2004: 1790-1793

4 Singh D. Long-term success of mitomycin-augmented trabeculectomy for glaucoma after vitreoretinal surgery with silicone oil insertion: a prospective case series. *Retina* 2014; 34(1): 123-128

5 Hollanders K, Van Bergen T, Van de Velde S, *et al.* Bevacizumab Revisited: Its Use in Different Mouse Models of Ocular Pathologies. *Curr Eye Res* 2015; 40(6): 611-621

6 孔繁学, 马翔, 范松涛, 等. 玻璃体腔注射雷珠单抗和康柏西普联合青光眼引流阀植入治疗新生血管性青光眼的疗效. *吉林大学学报(医学版)* 2017; 43(6): 175-180

7 周民稳, 王伟, 王世明, 等. 不同材料的引流管覆盖物在房水引流阀植入术中的应用研究. *中华眼科杂志* 2013; 49(2): 102-108

8 苏锐锋, 苏畅, 董微丽, 等. 两种方法治疗新生血管性青光眼的临床观察. *国际眼科杂志* 2019; 19(6): 1048-1051

9 李军, 祝莹, 徐少凯, 等. 多种方法联合治疗新生血管性青光眼的疗效. *国际眼科杂志* 2015; 15(4): 704-706

10 梁婧, 张黎, 余兮. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合 Ahmed 青光眼阀植入和全视网膜光凝治疗有视功能新生血管性青光眼. *国际眼科杂*

志 2016; 16(9): 1740-1742

11 林娜, 郑卫东, 李波. 雷珠单抗联合玻璃体切割术治疗 PDR 合并早期新生血管性青光眼. *国际眼科杂志* 2018; 18(2): 294-297

12 姜辉, 李家臣, 黄亚琳. 雷珠单抗联合玻璃体切割术治疗 DR 合并新生血管性青光眼. *国际眼科杂志* 2019; 19(6): 988-991

13 申战省, 陈梦平. 25G 玻璃体切除手术联合玻璃体腔注药治疗糖尿病性玻璃体积血. *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2017; 19(5): 307-310

14 Shen CC, Salim S, Du H, *et al.* Trabeculectomy versus Ahmed Glaucoma Valve implantation in neovascular glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2011; 5: 281-286

15 Takihara Y, Inatani M, Fukushima M, *et al.* Trabeculectomy with mitomycin C for neovascular glaucoma: prognostic factors for surgical failure. *Am J Ophthalmol* 2009; 147(5): 912-918

16 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