

Bevacizumab 辅助治疗新生血管性青光眼

王丽丽, 金丽英, 李立婕, 张 雯, 霍 敏

基金项目: 中国陕西省科技攻关基金资助项目 (No. 2008K01-40)
作者单位: (710003) 中国陕西省西安市中心医院眼科
作者简介: 王丽丽, 女, 主任医师, 研究方向: 玻璃体、视网膜膜疾病。
通讯作者: 王丽丽. wanglili722@yahoo.com.cn
收稿日期: 2010-08-03 修回日期: 2010-09-06

Intravitreal Bevacizumab treatment the neovascular glaucoma as an adjunct method

Li-Li Wang, Li-Ying Jin, Li-Jie Li, Wen Zhang, Min Huo

Foundation item: Tackle Key Programs in Science and Technology of Shaanxi Province, China (No. 2008K01-40)
Department of Ophthalmology, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, Shaanxi Province, China
Correspondence to: Li-Li Wang. Department of Ophthalmology, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, Shaanxi Province, China. wanglili722@yahoo.com.cn
Received: 2010-08-03 Accepted: 2010-09-06

Abstract

• **AIM:** To observe the clinical effect of the intravitreal bevacizumab (IVB) combined with vitrectomy, retinal photocoagulation and trabeculectomy as a mult-treatment for the neovascular glaucoma (NVG).
• **METHODS:** Totally 27 patients 27 eyes which had the NVG secondary from central retinal vein occlusion (CRVO) were enrolled. All eyes accepted the vitrectomy, retinal photocoagulation combined with trabeculectomy 7 days after IVB (0.05mL/1.25mg). The visual acuity, the condition of the new vessels on the iris and the angle of anterior chamber and the intraocular pressure (IOP) were observed 12 months postoperatively.
• **RESULTS:** The new vessels on the iris and the angle of anterior chamber regressed completely in 25 eyes (93%), 7 days after IVB and thinned obviously in 2 eyes but not regressed (7%). The mean IOP before the IVB (55.81 ± 4.65 mmHg) and the after (42.07 ± 7.49 mmHg) had significant difference ($t = 14.973, P < 0.01$), but still higher than normal level (28-50 mmHg). The mean IOP 1 month, 3, 6, 9 and 12 months after the vitrectomy, retinal photocoagulation and trabeculectomy ($14.85 \pm 4.56, 16.70 \pm 3.73, 20.04 \pm 6.58, 19.30 \pm 4.74, 19.67 \pm 4.12$, respectively) mmHg and 7 days after IVB had significant difference ($P < 0.01$). The IOP were controlled completely in 22 eyes (82%), partly controlled in 3 eyes (11%), and not controlled in 2 eyes (7%). The visual acuity of all the eyes was stable and rise slightly.
• **CONCLUSION:** IVB as an adjunct method combined with

vitrectomy, retinal photocoagulation and trabeculectomy can make the new vessels on the iris and the angle of anterior chamber regression and to lower the IOP, thus it can increase the achievement ratio of the operation and decrease the complication. And the long-term effect is better to cure the protopathy at the same time.

• **KEYWORDS:** bevacizumab IVB; vitrectomy; trabeculectomy; retinal photocoagulation; neovascular glaucoma

Wang LL, Jin LY, Li LJ, et al. Intravitreal Bevacizumab treatment the neovascular glaucoma as an adjunct method. *Int J Ophthalmol (Guji Yanke Zazhi)* 2010; 10(10): 1903-1905

摘要

目的: 观察玻璃体腔注射 bevacizumab (intravitreal bevacizumab, IVB), 联合玻璃体切除、视网膜光凝 + 小梁切除术治疗新生血管性青光眼 (neovascular glaucoma, NVG) 临床疗效。

方法: 对 2007-06/2009-06 在我院眼科收治由于视网膜中央静脉阻塞 (缺血型) 继发新生血管性青光眼患者 27 例 27 眼, 角膜缘后 3.5 mm 玻璃体腔注射 bevacizumab 0.05 mL/1.25 mg, 治疗后 7 d 进行玻璃体切除、视网膜光凝 + 小梁切除。术后随访 12 mo, 观察视力、虹膜及房角新生血管及眼压情况。

结果: IVB 7 d 后, 25 眼虹膜表面、房角新生血管消失 (93%)。2 眼新生血管明显变细, 但未完全消退 (7%)。IVB 治疗前平均眼压 (55.81 ± 4.65) mmHg, 治疗后 7 d 平均眼压 (42.07 ± 7.49) mmHg, 两者眼压比较虽然差异有显著性 ($t = 14.973, P < 0.01$), 但局部应用降眼压药后眼压仍高于正常范围 (28 ~ 50) mmHg。玻璃体切除、视网膜光凝 + 小梁切除术后 1, 3, 6, 9, 12 mo, 平均眼压分别为 ($14.85 \pm 4.56; 16.70 \pm 3.73; 20.04 \pm 6.58; 19.30 \pm 4.74; 19.67 \pm 4.12$) mmHg, 与 IVB 后 7 d 平均眼压比较差异均有显著性 ($P < 0.01$)。手术后眼压控制完全成功 22 眼 (82%), 部分成功 3 眼 (11%), 眼压未控制 2 眼 (7%)。27 眼视力均保持稳定或稍有增进。

结论: IVB 辅助手术治疗 NVG, 可以促进虹膜、房角、视网膜新生血管迅速消退, 有效的控制眼压, 降低手术并发症, 提高了手术的成功率, 同时进行原发病的治疗远期效果明显提高。

关键词: Bevacizumab 玻璃体内注射; 玻璃体手术; 滤过术; 视网膜光凝; 新生血管性青光眼

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2010.010.020

王丽丽, 金丽英, 李立婕, 等. Bevacizumab 辅助治疗新生血管性青光眼. 国际眼科杂志 2010; 10(10): 1903-1905

0 引言

新生血管性青光眼 (neovascular glaucoma, NVG) 是一种难治的顽固性青光眼其破坏性强、致盲率高 92.4%^[1],

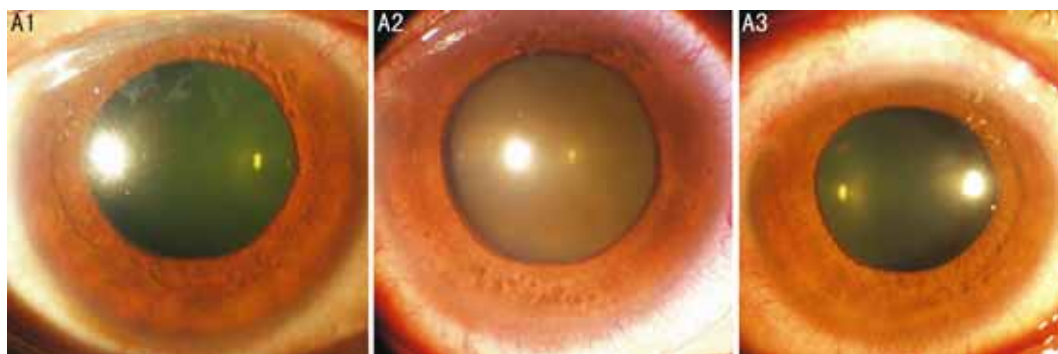


图1 病例1 A1:IVB治疗前瞳孔缘及虹膜表面新生血管,眼压53mmHg;A2:IVB 3d虹膜表面新生血管消失,眼压37mmHg;A3:手术后12mo,角膜清亮,眼压15mmHg。

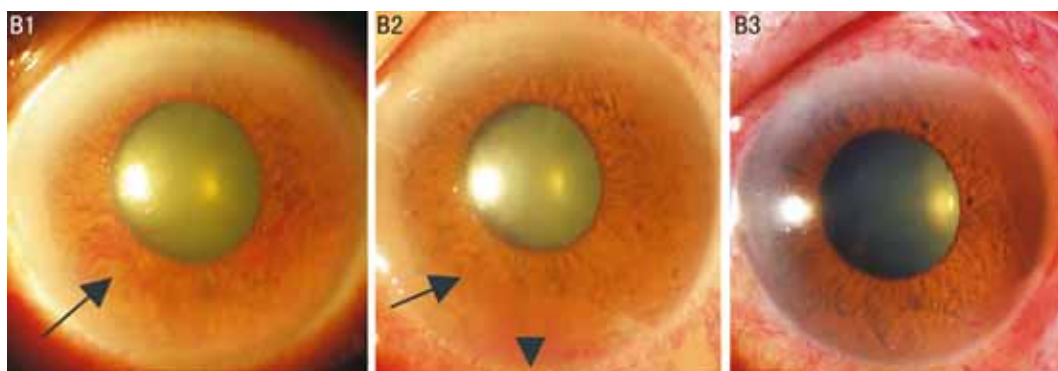


图2 病例2 B1:IVB虹膜表面粗大新生血管(黑箭头),眼压>60mmHg;B2:IVB 7d新生血管明显减少、变细(黑箭头),前房有少量出血(短箭头),眼压40mmHg;B3:手术后7d,角膜清亮,虹膜新生血管消失,眼压15mmHg。

手术预后差11~33%^[2]。发病机制主要是由于缺血、缺氧视网膜病变引起的血管内皮生长因子(VEGF)基因高表达,从而引起房水VEGF增加,刺激虹膜及房角新生血管形成而发病^[3]。近年研究认为VEGF是促进新生血管形成最主要的生长因子之一,因此抗VEGF已成为治疗新生血管的重要靶点^[4]。我们采用玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子单克隆抗体 bevacizumab (intravitreal bevacizumab, IVB),辅助玻璃体切除、视网膜光凝+小梁切除术治疗NVG,取得良好效果,报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾分析2007-06/2009-06我院眼科收治由于视网膜中央静脉阻塞(缺血型)继发新生血管性青光眼27例27眼,其中男16例,女11例,年龄28~69(平均50.26±10.86)岁。视力光感17眼,指数/眼前7眼,0.02~0.04 3眼。27眼眼睑肿胀,结膜混合充血,角膜水肿,虹膜表面大量新生血管,瞳孔4~8mm,后粘连,瞳孔缘色素外翻,对光反应消失,虹膜周边前粘连,房角新生血管,房角关闭。前房出血4眼。晶状体轻度混浊7眼,晶状体中度混浊12眼,8眼人工晶状体眼。玻璃体积血及眼底窥不清19眼,8眼玻璃体中度混浊眼底隐见:视盘水肿、充血,边界不清,颜色淡;视网膜水肿,火焰状出血遮盖视网膜血管,灰白色斑块掺杂于出血之间。黄斑有弥漫水肿、出血。眼压>48~60 mmHg,局部联合全身用药眼压不能控制,患者眼疼不能缓解。17眼曾行视网膜光凝术1~3次,10眼未作过视网膜光凝治疗。5眼曾行1~2次选择性激光小梁成形术,4眼行睫状突光凝治疗,3眼行小梁切除手术。

1.2 方法 所有的患者在充分知情同意的情况下,由同一术者在无菌手术室按常规眼科手术要求消毒、铺巾,置开睑器,爱尔卡因滴眼表面麻醉,1mL空针30°针头抽取 bev-

acizumab 0.05mL/1.25mg (Genentech, San Francisco, USA),角膜缘后3.5mm注入玻璃体腔。7d后进行常规玻璃体切除、视网膜光凝联合小梁切除(0.2mg/mL丝裂霉素小棉片与巩膜瓣下浸润3min)。术后进行视网膜荧光造影,若新生血管未退或无灌注区尚存者追加光凝治疗。观察项目:检查视力、角膜、虹膜、房角、眼压及术中术后并发症。

统计学分析:数据分析软件为SPSS 11.5,注射前后眼压变化资料采用配对t检验分析,手术前后各组间比较采用Oneway-ANOVA(单向方差分析)检验,以P<0.05为有统计学意义。

2 结果

随访12mo。疗效评价:虹膜、房角新生血管消失,眼压控制10~24mmHg为完全成功,辅加局部点降眼压眼液眼压控制≤25 mmHg为部分成功,≥26mmHg为失败。

2.1 视力 视力14眼无变化,8眼从光感提高到指数/眼前,5眼从指数/眼前提高到0.02~0.08。

2.2 虹膜新生血管 IVB治疗后3~7d,25眼瞳孔缘、虹膜表面新生血管消失(图1),2眼仍可见细小血管,手术后7d虹膜表面新生血管完全消失(图2)。

2.3 眼压 IVB治疗前眼压48~60(平均55.81±4.65)mmHg,治疗后7d,平均(42.07±7.49)mmHg,显著低于治疗前水平(t=14.973, P<0.01),7d眼压平均下降13.74±4.77mmHg。手术治疗后1,3,6,9,12mo平均眼压分别为14.85±4.56;16.70±3.73;20.04±6.58;19.30±4.74;19.67±4.12mmHg,与IVB后7d平均眼压比较差异均有显著性(P<0.01),虽然手术后平均眼压水平有所回升,但均属正常范围内。IVB辅助手术治疗眼压控制完全成功82%(22/27)眼,部分成功11%(3/27),失败7%(2/27)。

2.4 并发症 3眼手术后5~7d脉络膜脱离,局部抗炎保守药物治疗后消失,手术后4眼前房少量出血,数天后吸收。1眼术后1mo出现视网膜脱离,行视网膜脱离复位手术。

3 讨论

NVG是一组最终以虹膜和前房角新生血管生成为特征表现得难治性青光眼,其发病机制主要与眼部缺血的血管性疾病相关。目前已证实血管内皮生长因子(VEGF)在NVG等疾病的新生血管形成过程中起着关键刺激作用^[5]。bevacizumab是一种新型的抗VEGF人源化单克隆抗体,能有效的减少新生血管的活动性,减少新生血管的渗透性,促进虹膜、房角新生血管的消退,有效的降低眼压^[6]。但是对于前房角新生血管纤维血管膜形成造成收缩牵拉,导致房角关闭的NVG,单一应用bevacizumab治疗眼压难以控制在正常范围,加之玻璃体积血,不能进行原发病的治疗同样不能控制病变发展,因此需要玻璃体切除、眼内光凝联合小梁切除^[7,8]。其手术原理是玻璃体切除清除VEGF因子及炎症介质,视网膜氧量代谢升高,缓解视网膜缺血、缺氧,减少新生血管的形成,同时解除玻璃体对黄斑牵拉作用减轻黄斑水肿。手术清除玻璃体积血,屈光间质清楚,有利于术中、术后全视网膜光凝治疗,光凝封闭了新生血管及视网膜无灌注区,减少视网膜对氧的依赖,从而减少眼内组织产生并释放VEGF等血管生长因子,改善视网膜缺血、抑制新生血管形成。由于前房角新生血管纤维血管膜形成造成收缩牵拉,导致房角关闭,则需小梁切除术,术中应用丝裂霉素C,可以降低滤过通道的愈合反应,防止滤过泡纤维化。本组对27眼房角关闭的NVG,进行联合治疗,患者IVB治疗后虹膜新生血管消失25眼(93%),治疗前平均眼压(55.81±4.65)mmHg,治疗后7d平均眼压(42.07±7.49)mmHg,虽然治疗前后眼压有显著差异($t=14.973, P<0.01$),但眼压仍在28~50mmHg(用药后),眼部疼痛症状不能缓解。IVB后7d,进行玻璃体切除、视网膜光凝联合小梁切除术。患者治疗后1,3,6,9,12mo平均眼压分别为(14.85±4.56;16.70±3.73;20.04±6.58;19.30±4.74;19.67±4.12)mmHg,与IVB后7d平均眼压(42.07±7.49)mmHg,比较差异均有显著性($P<0.01$)。手术后8眼视力从光感提高到指数/眼前,5眼从指数/眼前提高到0.02~0.08,14眼无变化,视力提高不明显与长期高眼压形成神经萎缩及视网膜严重缺血有关。我们临床观察认为玻璃体腔注射bevacizumab除了可以有效促进虹膜、房角、视网膜新生血管迅速消退,而且在治疗过程中也能为有效的手术及原发病的治疗创造良好条件。难治性青光眼常规滤过性手术成功率为11%~33%,其中NVG手术预后更差^[2]。本组12眼

NVG曾进行不同方法抗青手术治疗,其中3眼术后眼压基本控制,但术后1~3mo眼压再次升高,9眼术后眼压仍不能控制。本组临床观察认为NVG的治疗除了降眼压之外,同时还要对原发病进行治疗,改善视网膜缺血、抑制新生血管形成,全视网膜光凝是治疗视网膜缺血最有效方法之一^[9]。玻璃体手术清除玻璃体积血,屈光间质清楚,有利于术中、术后全视网膜光凝治疗,同时完成了小梁切除手术达到了控制眼压的目的。术后进行视网膜荧光造影,若新生血管未退或无灌注区尚存者继续追加光凝治疗。追踪随访12mo,眼压控制完全成功22眼(82%),部分成功3眼(11%),眼压未控制在正常范围2眼(7%)。IVB辅助治疗NVG,提高手术成功率,提高远期治疗效果。本组有3眼玻璃体手术后5~7d脉络膜脱离,可能与术后眼压突然降低,血管内外渗透压梯度大幅度变化,血液成分渗出有关。局部抗炎保守药物治疗后5~10d脉络膜脱离消失。手术后4眼前房少量出血,数天内吸收,1眼术后1mo出现视网膜脱离,行视网膜脱离复位手术(与操作及药物相关的并发症无关。通过我们的研究的观察我们认为,IVB辅助手术治疗NVG,可以促进虹膜、房角、视网膜新生血管迅速消退,有效的控制眼压,降低手术并发症,提高了手术的成功率,同时进行原发病的治疗远期效果明显提高。

参考文献

- 1 马进,陈大本,张辉. 新生血管性青光眼手术探讨. 眼外伤职业眼病杂志 2000;22(2):145-147
- 2 Hamard P, Baudouin C. Consensus on neovascular glaucoma. *Fr Ophthalmol* 2000;23(3):289-294
- 3 Sivak-Callcott JA, O' Day DM, Gass JD, et al. Evidence based recommendations for the diagnosis and treatment of neovascular glaucoma. *Ophthalmology* 2001;108(10):1767-1776
- 4 Poltorak Z, Cohen T, Neufeld G. The VEGF splice variants: properties, receptors, and usage for the treatment of ischemic diseases. *Herz* 2000;25(2):126-129
- 5 Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina* 2005;25(2):111-118
- 6 Davidorf FH, Mouser JG, Derick RJ. Rapid improvement of rubeosis iridis from a single bevacizumab(Avastin) injection. *Retina* 2006;26(3):354-356
- 7 魏文斌. 玻璃体切除治疗难治性青光眼. 中国眼耳鼻喉科杂志 2000;4(1):58-60
- 8 颜华,陈松,张静楷,等. 玻璃体切割联合术治疗伴有玻璃体积血的新生血管性青光眼. 中华眼底病杂志 2005;21(3):148-149
- 9 Ehlers JP, Spirm MJ, Lam A, et al. Combination injectreal bevacizumab/panretinal photocoagulation versus panretinal photocoagulation alone in the treatment of neovascular glaucoma. *Retina* 2008;28(5):696-702