

# 雷珠单抗在新生血管性青光眼复合式小梁切除术围手术期的应用

秦素英<sup>1</sup>, 慕同禄<sup>2</sup>, 王 瑞<sup>1</sup>, 李松涛<sup>1</sup>, 张红霞<sup>1</sup>

作者单位:<sup>1</sup>(455000)中国河南省安阳市眼科医院;<sup>2</sup>(455000)中国河南省安阳市,濮阳市安阳地区医院

作者简介:秦素英,女,硕士,主治医师,研究方向:青光眼、白内障。

通讯作者:秦素英. henanqsy@126.com

收稿日期:2015-10-17 修回日期:2015-12-20

## Application of Ranibizumab at perioperative period of compound trabeculectomy in patients with neovascular glaucoma

Su-Ying Qin<sup>1</sup>, Tong-Lu Mu<sup>2</sup>, Rui Wang<sup>1</sup>, Song-Tao Li<sup>1</sup>, Hong-Xia Zhang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Anyang Eye Hospital, Anyang 455000, Henan Province, China;

<sup>2</sup>Anyang District Hospital of Puyang City, Anyang 455000, Henan Province, China

Correspondence to: Su-Ying Qin. Anyang Eye Hospital, Anyang 455000, Henan Province, China. henanqsy@126.com

Received: 2015-10-17 Accepted: 2015-12-20

## Abstract

• AIM: To observe the effect of intravitreal injection of Ranibizumab at perioperative period of compound trabeculectomy on iris neovascularization, intraocular pressure (IOP) for patients with neovascular glaucoma (NVG).

• METHODS: Intravitreal injection of ranibizumab, compound trabeculectomy and panretinal photocoagulation were given to 38 patients (38 eyes) with neovascular glaucoma, which could not be controlled by drugs, from January 2013 to January 2014 in Anyang Eye Hospital. Iris neovascularization, IOP and changes of visual acuity were observed before and after treatments. The patients were followed up for 6mo after treatments.

• RESULTS: Seven days after intravitreal injection, 36 cases (94.74%) had complete regression of iris neovascularization. Two cases (5.26%) had regression of small blood vessels in the iris, a little thick blood vessels were remained. At 1mo after compound trabeculectomy, iris neovascularization in all patients were subsided; at 3mo after treatments, the iris neovascularization in 8 patients (21.05%) were performed again, and accepted intravitreal injection of ranibizumab again. Six months after the first treatments, all patients showed no iris neovascularization. The mean IOP before injection was  $42.82 \pm 10.29$  mmHg. At 5d after the drug injection was  $39.13 \pm 9.71$  mmHg. Before and

after the drug injection, change of IOP was not statistically significant ( $q = 2.65, P > 0.05$ ). At 1wk, 1, 3 and 6mo after compound trabeculectomy, IOP was  $10.53 \pm 1.81$  mmHg,  $10.11 \pm 1.73$  mmHg,  $11.29 \pm 2.49$  mmHg,  $12.58 \pm 3.01$  mmHg, which decreased significantly ( $q = 23.15, 23.46, 22.61, 21.68$ , all  $P < 0.01$ ) compared with that before injection. Compared with the IOP at 5d after compound trabeculectomy, the IOP at 1wk, 1, 3 and 6mo decreased significantly ( $q = 20.51, 20.81, 19.96, 19.04$ , all  $P < 0.01$ ). The success rate of compound trabeculectomy was 73.68%. Followed up for 6 mo, visual acuity in 24 cases (63.16%) improved and in 14 cases (36.84%) remained unchanged.

• CONCLUSION: Intravitreal injection of ranibizumab at perioperative period of compound trabeculectomy can effectively improve the success rate of the surgeries and reduce risk of complications, and the effect is certainly safe.

• KEYWORDS: neovascular glaucoma; intravitreal injection; ranibizumab; compound trabeculectomy; panretinal photocoagulation

Citation: Qin SY, Mu TL, Wang R, et al. Application of Ranibizumab at perioperative period after compound trabeculectomy in patients with neovascular glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(1):100-102

## 摘要

目的:观察新生血管性青光眼复合式小梁切除术围手术期进行玻璃体内注射雷珠单抗(ranibizumab)对虹膜新生血管及眼压的影响。

方法:对2013-01/2014-01收治于安阳市眼科医院药物不能控制的38例38眼新生血管性青光眼患者,行ranibizumab玻璃体内注射+复合式小梁切除术+全视网膜光凝术。术后随访6mo,观察治疗前后虹膜新生血管、眼压及视力变化。

结果:玻璃体内注药后7d,36例(94.74%)虹膜新生血管完全消退,2例(5.26%)虹膜细小血管全部消退,残留少许粗大血管。复合式小梁切除术后1mo,所有病例虹膜新生血管均消退;术后3mo,8例(21.05%)虹膜新生血管再次出现,行ranibizumab玻璃体内注射;术后6mo,所有患者均未见虹膜新生血管。注药前平均眼压为 $42.82 \pm 10.29$  mmHg,注药后5d为 $39.13 \pm 9.71$  mmHg,注药前后眼压变化无统计学意义( $q = 2.65, P > 0.05$ )。复合式小梁切除术后1wk,1,3,6mo,眼压分别为 $10.53 \pm 1.81$ 、 $10.11 \pm 1.73$ 、 $11.29 \pm 2.49$ 、 $12.58 \pm 3.01$  mmHg,与注药前相比有统计学差异( $q = 23.15, 23.46, 22.61, 21.68$ ,均 $P < 0.01$ )。复合式小梁切除术后1wk,1,3,6mo患者眼压与注药后5d相比有统计学意义( $q = 20.51, 20.81, 19.96$ 、

19.04, 均  $P < 0.01$ )。复合式小梁切除术成功率为 73.68%。随访 6mo, 24 例(63.16%) 视力较术前提高, 14 例(36.84%) 视力保持不变。

**结论:**新生血管性青光眼围手术期应用 ranibizumab 玻璃体内注射, 可有效提高复合式小梁切除术成功率, 减少手术并发症, 疗效安全肯定。

**关键词:**新生血管性青光眼; 玻璃体内注射; ranibizumab; 复合式小梁切除术; 全视网膜光凝术

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.1.27

**引用:**秦素英, 慕同禄, 王瑞, 等. 雷珠单抗在新生血管性青光眼复合式小梁切除术围手术期的应用. 国际眼科杂志 2016; 16(1):100-102

## 0 引言

新生血管性青光眼是一种难治性青光眼, 以虹膜和房角新生血管为特征表现; 常继发于眼后节缺血性疾病, 如糖尿病视网膜病变、视网膜中央静脉阻塞<sup>[1-2]</sup>。临床上, 新生血管性青光眼治疗非常困难; 由于眼压高角膜水肿, 屈光间质不清, 常无法对原发病进行全视网膜光凝, 因此虹膜和房角新生血管无法消退; 抗青光眼药物效果差, 无法控制眼压; 滤过性手术常因出血、术后炎症反应重, 滤过道很快瘢痕化而失败, 最终行睫状体破坏性手术。在新生血管性青光眼发病过程中, 具有活性的可弥散的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)起重要作用, 因此阻断 VEGF 作用可以治疗房角和虹膜新生血管, 减少术中、术后出血<sup>[3]</sup>。Ranibizumab 是一种 VEGF 抑制剂, 靶向抑制人血管内皮生长因子。故我们尝试将 ranibizumab 应用于新生血管性青光眼围手术期, 先行 ranibizumab 玻璃体内注射, 虹膜新生血管消退或萎缩后行复合式小梁切除术, 屈光间质许可时行全视网膜光凝术, 效果良好, 现报告如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选取 2013-01/2014-01 在本院经药物治疗眼压不能控制的新生血管性青光眼患者 38 例 38 眼, 其中男 20 例, 女 18 例, 年龄  $60.15 \pm 7.28$  岁, 继发于视网膜中央静脉阻塞 32 例, 糖尿病视网膜病变 6 例。38 例患者未伴有明显玻璃体积血; 裂隙灯和房角镜检查发现虹膜和房角新生血管, 房角镜和 UBM 检查发现  $180^\circ$  以上周边虹膜前粘连。治疗前 38 例患者平均眼压为  $42.82 \pm 10.29$  mmHg, 视力分布于 LP ~ 0.2 之间。其中 10 例患者已行视网膜光凝 1 ~ 2 次, 28 例患者均因角膜水肿不能窥及眼底而未行视网膜光凝术。

**1.2 方法** 所有患者入院后于表面麻醉下行玻璃体内注射 ranibizumab 术, 注药后 5 ~ 7d 行复合式小梁切除术, 复合式小梁切除术后 2wk 行全视网膜光凝术。玻璃体腔注射 ranibizumab: 常规消毒铺巾, 表面麻醉后颞下角膜缘处 3.5mm 经睫状体平坦部穿刺注入玻璃体腔 ranibizumab 0.05mL/0.5mg, 包扎 1d, 第 2d 解开抗生素眼药水点眼, 观察眼压变化、新生血管消退情况。复合式小梁切除术: 注射 ranibizumab 后 5 ~ 7d, 虹膜新生血管消退或萎缩, 做以角膜缘为基底结膜瓣, 巩膜瓣下放置丝裂霉素 C (0.4mg/mL) 棉片 3 ~ 5min, 60mL 生理盐水冲洗, 切除小梁组织及相应切口处周边虹膜, 间断对位缝合巩膜瓣两顶角各 1 针, 巩膜瓣两侧腰部向透明角膜做可调整缝线 2 针, 分层连续对位缝合球筋膜及球结膜切口。术后抗生素、激素、非甾体眼药水点眼, 视眼压、前房情况分次拆除可调整缝线。全视网膜光凝术: 复合式小梁切除术后

2wk, 眼压控制、角膜透明后及时行眼底荧光素血管造影及全视网膜光凝术。全视网膜光凝分 3 ~ 5 次于 2wk 内完成, 光斑大小 250 $\mu$ m, 能量 250 ~ 400mV, 总光凝点数 1500 ~ 2000。玻璃体内注射及视网膜光凝由同一医师完成, 复合式小梁切除术由同一医师完成。术后随访 6mo, 虹膜新生血管再次出现者给予重复玻璃体内注射 ranibizumab, 观察患者虹膜新生血管、眼压、视力、滤过泡及并发症情况。眼压测量采用 Goldmann 压平眼压计。滤过泡分型采用 Moorfield 分级方法, I 型、II 型为功能性滤过泡, III 型、IV 型为失败滤过泡。

统计学分析: 应用 SPSS 17.0 软件建立数据库并分析, 数据以均数 $\pm$ 标准差表示, 不同时间点眼压比较采用重复测量数据的方差分析, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 所有患者治疗后虹膜新生血管的变化** 玻璃体内注药后 3d, 所有患者虹膜新生血管不同程度消退; 26 例(68.42%) 患者虹膜新生血管完全消退, 12 例(31.58%) 患者虹膜新生血管部分消退。注药后 7d, 36 例(94.74%) 患者虹膜新生血管完全消退, 2 例(5.26%) 患者虹膜细小血管全部消退, 残留少许粗大血管。复合式小梁切除术后 1mo, 所有病例虹膜新生血管均消退。术后 3mo, 8 例(21.05%) 患者再次出现虹膜新生血管, 行 ranibizumab 玻璃体内注射, 眼底荧光素血管造影, 补行视网膜光凝。术后 6mo, 所有患者均未见虹膜新生血管。

**2.2 所有患者治疗后眼压变化** 经统计学分析, 所有患者治疗前后眼压变化有统计学差异 ( $F = 246.45, P = 0.000$ )。所有患者注药前平均眼压为  $42.82 \pm 10.29$  mmHg, 注药后 5d 为  $39.13 \pm 9.71$  mmHg, 注药前后眼压变化无统计学意义 ( $q = 2.65, P > 0.05$ ); 复合式小梁切除术后 6mo 为  $12.58 \pm 3.01$  mmHg, 与注药前相比有统计学意义 ( $q = 21.68, P < 0.01$ ), 与注药后 5d 相比有统计学意义 ( $q = 19.04, P < 0.01$ )。治疗前后眼压变化见表 1。末次随访, 28 例(73.68%) 患者眼压分布于 11 ~ 19mmHg 之间。4 例(10.53%) 患者眼压分别为 23、24、24、26mmHg, 给予卡替洛尔滴眼液后眼压降至正常。4 例(10.53%) 患者眼压分别为 29、29、30、32mmHg, 给予卡替洛尔和布林佐胺滴眼液后眼压降至正常。2 例(5.26%) 患者眼压为 40、42mmHg, 行睫状体光凝术后眼压控制。

**2.3 所有患者随访 6mo 时的视力变化** 随访 6mo 最佳矫正视力分布于 LP ~ 0.4 之间; 14 例(36.84%) 视力保持不变, 24 例(63.16%) 视力较术前提高, 其中 2 例视力提高 3 行, 12 例视力提高 2 行, 10 例视力提高 1 行, 所有患者均无视力下降。

**2.4 所有患者随访 6mo 时滤过泡情况** 复合式小梁切除术后末次随访, 形成 I 型滤过泡 4 例(10.53%), II 型滤过泡 24 例(63.16%), III 型滤过泡 6 例(15.79%), IV 型滤过泡 4 例(10.53%), 功能性滤过泡 28 例(73.68%)。

**2.5 术中和术后并发症** 所有患者玻璃体内注药术后未见眼内感染, 复合式小梁切除术中和术后未见爆发性出血等严重并发症发生。其中 2 例玻璃体内注射 ranibizumab 后虹膜残留少许粗大血管患者复合式小梁切除术中前房少量渗血, 术中快速缝合巩膜瓣, 前房注水升高眼压, 出血停止, 手术完成。

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

时间点	眼压	$q_1$	$q_2$	$P_1$	$P_2$
注药前	42.82±10.29				
注药后	39.13±9.71	2.65 <sup>a</sup>		>0.05 <sup>a</sup>	
小梁切除术后 1wk	10.53±1.81	23.15 <sup>a</sup>	20.51 <sup>c</sup>	<0.01 <sup>a</sup>	<0.01 <sup>c</sup>
小梁切除术后 1mo	10.11±1.73	23.46 <sup>a</sup>	20.81 <sup>c</sup>	<0.01 <sup>a</sup>	<0.01 <sup>c</sup>
小梁切除术后 3mo	11.29±2.49	22.61 <sup>a</sup>	19.96 <sup>c</sup>	<0.01 <sup>a</sup>	<0.01 <sup>c</sup>
小梁切除术后 6mo	12.58±3.01	21.68 <sup>a</sup>	19.04 <sup>c</sup>	<0.01 <sup>a</sup>	<0.01 <sup>c</sup>

注:a 为与注药前比较;c 为与注药后 5d 比较。

### 3 讨论

新生血管性青光常继发于眼后节(主要是视网膜)缺血性疾病,主要有糖尿病视网膜病变、视网膜中央静脉阻塞等。目前认为,由于视网膜缺血,具有活性的可弥散的 VEGF 释放,VEGF 与正常者相比在新生血管青光眼的房水中的浓度高达 40~100 倍<sup>[3]</sup>。该因子扩散至眼前节,在虹膜和房角新生血管形成,当新生血管闭塞房角,富有新生血管的组织在虹膜与小梁之间增生,引起虹膜前粘连,形成继发性闭角型青光眼,眼压升高是不可逆的,需手术治疗。单纯行复合式小梁切除术常因术中眼内大量出血无法完成;术后前房出血炎症反应强、含高浓度 VEGF 房水流入滤过泡,滤过泡很快瘢痕化而手术失败。

有报道,新生血管性青光眼联合应用 bevacizumab 治疗效果较好<sup>[4-5]</sup>,然而应用于眼科属于超处方用药。ranibizumab 亦是一种 VEGF 抑制剂,它与 VEGF 有较高的亲和力,从而抑制 VEGF 与自身受体结合<sup>[6-7]</sup>。目前临床上采用玻璃体内注射 ranibizumab 治疗 VEGF 介导的湿性年龄相关性黄斑变性,而在新生血管青光眼应用的报道国内较少。故我们尝试将 ranibizumab 应用于新生血管性青光眼围手术期。复合式小梁切除术前玻璃体内注射 ranibizumab,阻止 VEGF 与受体结合,减少房角血管通透性,减少炎症反应,促使新生血管内皮细胞退化,能够促进虹膜和房角新生血管消退,减轻术中、术后出血,减轻术后滤过泡瘢痕化,创造复合式小梁切除术的手术时机,提高复合式小梁切除术成功率。

本研究中,我们选取经药物治疗眼压不能控制的新生血管性青光眼 38 例,复合式小梁切除术前玻璃体内注射 ranibizumab,5~7d 虹膜新生血管消退或萎缩后,及时行复合式小梁切除术。注药后何时行复合式小梁切除术的报道很少,Elmekawy 等<sup>[8]</sup>报道新生血管性青光眼在注射 0.5mg ranibizumab 后 4wk 行复合式小梁切除术。根据本组病例观察,虹膜新生血管多在 7d 内消退。考虑到眼压持续高药物不能控制,患者还有残存视功能,故我们选择在注药后 5~7d 行复合式小梁切除术,此时虹膜新生血管消退或明显萎缩。在本组病例复合式小梁切除术中仅 2 例患者少量渗血,术后所有患者均未发生眼内出血,复合式小梁切除术中术后出血风险明显下降。治疗效果显著提高;38 例患者治疗前平均眼压为 42.82±10.29mmHg,治疗后 6mo 平均眼压 12.58±3.01mmHg,与治疗前相比具有统计学意义( $q=21.68, P<0.01$ )。其中形成功能性滤过泡 28 例,占 73.68%,明显优于常规滤过性手术成功率 11%~33%<sup>[9]</sup>。

Kitnarong 等<sup>[10]</sup>报道,新生血管性青光眼玻璃体内注射 bevacizumab,虹膜新生血管大部分在 1wk 内消退。随着研究的深入,Tu 等<sup>[11]</sup>学者发现 VEGF 抗体抑制虹膜新生血管是暂时的,随着玻璃体腔药物代谢减少,VEGF 可

重新升高;不对原发病进行治疗,虹膜新生血管可能再次出现。从本组病例可知:注药后 7d,36 例(94.74%)虹膜新生血管完全消退,2 例(5.26%)虹膜细小血管全部消退,残留少许粗大血管;3mo 时,8 例(21.05%)虹膜新生血管再次出现,二次注药后所有患者虹膜新生血管全部消退,与 Tu 等学者研究结果相符。因此积极治疗原发病,对视网膜中央静脉阻塞、糖尿病视网膜病变及时行全视网膜光凝。全视网膜光凝后,视网膜色素上皮细胞发生变化,诱导新生血管抑制因子,大大减少玻璃体中 VEGF 水平,去除新生血管发生的隐患,防止新生血管复发,提高手术成功率,从根源上治疗新生血管性青光眼。

综上所述,Ranibizumab 应用于新生血管性青光眼围手术期,疗效安全肯定。玻璃体内注射 Ranibizumab 后行复合式小梁切除术,减少术中、术后出血,形成功能性滤过泡,提高了复合式小梁切除术成功率,能够控制眼压,减轻患者症状,保护残存视功能,提高患者的生活质量。但此类患者有时需要玻璃体内重复注射,同时需行全视网膜光凝,积极从根源上治疗原发病。

### 参考文献

- 田汝银,赖铭莹,黄丽娜,等. Bevacizumab 在新生血管性青光眼治疗中的应用. 眼科新进展 2010;30(4):397-400
- 刘澍,马楠,王首雁,等. 玻璃体内注射 Bevacizumab 联合全视网膜光凝及复合式小梁切除术治疗新生血管性青光眼. 眼科新进展 2010;30(11):1054-1056,1059
- 卞春及. 临床青光眼学. 南京:江苏科学技术出版社 2012:228
- Mahdy RA, Nada WM, Fawzy KM, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab with panretinal photocoagulation followed by Ahmed valve implantation in neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2013;22(9):768-772
- Zhou MW, Wang W, Huang WB, et al. Adjunctive with versus without intravitreal bevacizumab injection before Ahmed glaucoma valve implantation in the treatment of neovascular glaucoma. *Chin Med J (Engl)* 2013;126(8):1412-1417
- Lueke 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(1):2403-2413
- Caujolle JP, Maschi C, Freton A, et al. Treatment of neovascular glaucoma after proton therapy for uveal melanomas with ranibizumab injection: preliminary results. *Ophthalmic Res* 2012;47(2):57-60
- Elmekawy H, Khafagy A. Intracameral ranibizumab and subsequent mitomycin C augmented trabeculectomy in neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2014;23(7):437-440
- 张舒心. 青光眼治疗学. 北京:人民卫生出版社 2011:148
- Kitnarong N, Chindasub P, Metheetrairut A. Surgical outcome of intravitreal Bevacizumab and filtration surgery in neovascular glaucoma. *Adv Ther* 2008;25(5):438-443
- Tu Y, Fay C, Guo S, et al. Ranibizumab in patients with dense cataract and proliferative diabetic retinopathy with rubeosis. *Oman J Ophthalmol* 2012;5(3):161-165