

康柏西普联合多种方法综合治疗新生血管性青光眼

王丽萍, 李捍民

基金项目: 2015年陕西省社会发展科技攻关项目(No. 2015SF106)

作者单位: (710004) 中国陕西省西安市第四医院眼科

作者简介: 王丽萍, 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 青光眼、白内障和眼底病的临床治疗。

通讯作者: 王丽萍. 245135237@qq.com

收稿日期: 2016-10-29 修回日期: 2017-01-02

Clinical research of intravitreal injection of Conbercept combined with different methods in the treatment of neovascular glaucoma

Li-Ping Wang, Han-Min Li

Foundation item: A Project on Social Development by Department of Science and Technology of Shanxi Province in 2015(No. 2015SF106) Department of Ophthalmology, Xi'an No. 4 Hospital, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Li-Ping Wang. Department of Ophthalmology, Xi'an No. 4 Hospital, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. 245135237@qq.com

Received: 2016-10-29 Accepted: 2017-01-02

Abstract

• **AIM:** To observe the clinical effects of intravitreal injection of conbercept combined with complex trabeculectomy and panretinal photocoagulation (PRP) in the treatment of neovascular glaucoma.

• **METHODS:** Eleven patients (11 eyes) with neovascular glaucoma were injected with conbercept 0.50mg/0.05mL in vitreous chamber. Complex trabeculectomy was performed after the neovascularization dissipated, and PRP was performed in all cases at the right time. The follow-up time was 6mo. The vision, intraocular pressure (IOP) and complications were observed after complex trabeculectomy.

• **RESULTS:** The IOP were all decreased at 1wk, 1, 3 and 6mo after operation, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). After 6mo, the best-corrected visual acuity of 2 eyes (18%) was improved, 8 eyes (73%) were stable, and 1 eye (9%) was declined. The postoperative complications included hyphema, shallow anterior chamber, and vitreous hemorrhage.

• **CONCLUSION:** Intravitreal injection of conbercept combined with complex trabeculectomy and PRP can control the IOP and preserve the visual function effectively in patients with neovascular glaucoma.

• **KEYWORDS:** neovascular glaucoma; conbercept; intravitreal injection; complex trabeculectomy;

panretinal photocoagulation

Citation: Wang LP, Li HM. Clinical research of intravitreal injection of Conbercept combined with different methods in the treatment of neovascular glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(2):332-334

摘要

目的: 观察康柏西普联合全视网膜光凝术和复合式小梁切除术综合治疗新生血管性青光眼的临床效果。

方法: 对11例11眼新生血管性青光眼患者行康柏西普玻璃体腔注射, 观察房角及虹膜新生血管消退后, 行复合式小梁切除术, 所有患者均在合适的时机行全视网膜光凝术。术后平均随访6mo, 观察术后视力、眼压及并发症等情况。

结果: 术后眼压与术前比较, 术后1wk, 1、3、6mo眼压均有下降, 且差异有统计学意义($P < 0.01$)。术后6mo, 2眼(18%)矫正视力提高, 8眼(73%)视力无明显变化, 1眼(9%)视力降低。术后并发症主要包括前房积血、浅前房、玻璃体积血等。

结论: 康柏西普玻璃体腔注射联合全视网膜光凝术和复合式小梁切除术综合治疗新生血管性青光眼能有效控制眼压, 保护视功能。

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

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2017.2.35

引用: 王丽萍, 李捍民. 康柏西普联合多种方法综合治疗新生血管性青光眼. 国际眼科杂志 2017;17(2):332-334

0 引言

新生血管性青光眼(neovascular glaucoma, NVG)是Weiss等(1963)首次提出的一种继发于视网膜缺血性疾病或前部炎症的一种难治性青光眼, 其病因复杂、破坏性极强, 且预后极差^[1-2]。NVG患者通常伴有糖尿病视网膜病变和视网膜中央静脉阻塞等^[3], 主要治疗原则是控制原发疾病, 改善或消除视网膜缺血状态, 以及通过药物和手术控制眼压。我们选择玻璃体腔注射康柏西普(Conbercept), 并行全视网膜光凝(panretinal photocoagulation, PRP), 联合复合式小梁切除术综合治疗新生血管性青光眼, 疗效良好, 现予以总结分析并讨论其临床意义。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2016-01/04在西安市第四医院眼科就诊并收治入院的NVG患者11例11眼, 其中男5例5眼, 女6例6眼; 年龄41~72(平均60.21±7.87)岁; 患者治疗前眼压40.42±5.56mmHg(1kPa=7.5mmHg); 治疗前视力: 4例4眼患者为眼前指数~手动, 6例6眼患者为0.02~0.1, 1例1眼为0.10以上。其中继发于糖尿病视网膜病

变者6例6眼,继发于视网膜静脉阻塞者5例5眼。病例纳入标准:(1)通过房角镜、裂隙灯显微镜检查确定可见虹膜及房角新生血管;(2)局部联合应用两种以上降眼压药物,眼压仍 $>21\text{mmHg}$;(3)房角关闭达1/2以上;(4)晶状体及玻璃体清晰度尚可,具备行全视网膜光凝术条件;(5)全身情况稳定,无手术禁忌证者。临床分期:NVG分为I期(青光眼前期)、II期(开角型青光眼期)、III期(闭角型青光眼期)。其中I期,检查可见房角及虹膜新生血管开始生长,但眼压正常;II期房角开放但有大量新生血管,小梁滤过功能受损,眼压开始升高;III期房角逐渐关闭,眼压显著升高^[4]。

1.2 方法 选择II期及III期患者,行康柏西普玻璃体腔注射,观察新生血管消退后,再行复合式小梁切除术,期间根据角膜透明情况在术前或术后选择合适时机行全视网膜光凝术。

1.2.1 玻璃体腔内注射康柏西普 术前患者被告知并签署知情同意书,手术按内眼手术准备。患眼滴左氧氟沙星滴眼液预防感染,3d后玻璃体腔注射。在角巩膜缘外侧3.5~4.0mm处垂直于巩膜刺入玻璃体腔并注入康柏西普0.50mg/0.05mL,前房穿刺放液调整眼压。术后抗生素眼膏涂结膜囊并包眼,局部点抗生素眼液5~7d。

1.2.2 复合式小梁切除术 (1)手术时机的选择:行康柏西普玻璃体腔注射后,用裂隙灯及房角镜观察到房角及虹膜新生血管显著消退后,再行复合式小梁切除术。本组11例11眼患者的复合式小梁切除术均由同一位青光眼专业主任医师完成,该医师具有上千例复合式小梁切除术手术经验。(2)麻醉方法:结膜下浸润麻醉,作以上穹隆为基底的结膜瓣,巩膜面烧灼止血后作以角膜缘为基底的约1/2巩膜厚度的4mm×3mm巩膜瓣,浓度为0.33g/L丝裂霉素C棉片放置于巩膜瓣下计时2~3min,之后彻底冲洗结膜瓣及巩膜瓣下组织,行前房穿刺放水调整眼压,切除约2mm×1.5mm小梁组织,并行虹膜周边根部切除术,10-0缝线于巩膜瓣两顶角各缝合1针,再于巩膜瓣两腰处缝合1~2针可调节缝线,缝合球结膜,注入平衡盐液使前房恢复正常。术毕球结膜下注射2mg地塞米松,抗生素眼膏涂结膜囊并包扎术眼。

1.2.3 全视网膜光凝 全视网膜光凝术时机:角膜透明度尚可的患者在复合小梁切除术前行PRP,因高眼压导致角膜水肿的患者在复合小梁切除术后角膜透明后行PRP。光凝范围:距视盘盘缘1~1.5PD处向外,视盘颞侧达上、下黄斑血管弓,禁止光凝黄斑区,光斑直径为200~500 μm ,曝光时间200~500ms,须有2级光斑反应,每两个光斑之间间隔1~1.5光斑直径,各个象限都要求光斑直达周边,总量不少于1600~2000个光凝点,可单次足量或者分次完成^[5]。

1.2.4 观察指标 术后随访6mo,记录术后前3d,1wk,1,3,6mo的手术并发症、眼压和视力等情况。

统计学分析:采用SPSS17.0统计软件行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用重复测量数据的方差分析,分析各时间点眼压的时间差异性,进一步采用LSD-*t*检验行治疗后各时间点与治疗前差异的两两比较。以 $P<0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 新生血管情况 康柏西普玻璃体腔注射术后,观察到第3d虹膜新生血管开始显著萎缩,1wk内11眼虹膜及房

表1 新生血管性青光眼患者治疗后各时间点与治疗前眼压变化 ($\bar{x}\pm s$, mmHg)

| 时间 | 眼压 | <i>t</i> | <i>P</i> |
|----------|------------|----------|----------|
| 注药前 | 40.42±5.56 | | |
| 注药后1wk | 40.07±5.59 | 0.647 | 0.833 |
| 滤过手术后1wk | 14.21±1.60 | 15.017 | <0.01 |
| 滤过手术后1mo | 13.90±1.85 | 15.051 | <0.01 |
| 滤过手术后3mo | 13.75±1.50 | 15.329 | <0.01 |
| 滤过手术后6mo | 14.12±3.34 | 13.038 | <0.01 |

角新生血管完全消退。直至术后6mo随诊时,除有1眼虹膜表面仍可见少量新生血管膜(该患者为糖尿病患者,血糖控制欠佳),其余10眼房角及虹膜表面新生血管完全消退。

2.2 视力变化 将末次随访视力与治疗前视力比较,其中2眼(18%)最佳矫正视力提高,8眼(73%)视力无显著变化,1眼(9%)视力降低。

2.3 眼压变化 术后1wk,1,3,6mo眼压,与术前眼压比较差异具有统计学意义($F=122.115, P<0.01$,表1)。

2.4 并发症 术中3眼出现前房出血,术中前房冲洗后观察无活动性出血。术后次日观察1眼出现前房积血,经药物对症治疗后前房积血逐渐吸收;1眼出现浅前房,经对症处理后在1wk内前房恢复;1眼出现玻璃体体积血,药物治疗无效后行玻璃体切割术。11眼均未出现眼内炎、爆发性脉络膜上腔出血等严重并发症。

3 讨论

NVG是临床常见的一种严重致盲性眼病,可导致不可逆性视力丧失,并造成眼部异常疼痛,严重影响患者生活质量。糖尿病性视网膜病变、视网膜静脉阻塞、及其他疾病为NVG的主要病因,各约占1/3^[6]。随着我国老龄化程度的增加,NVG发病率呈现增加趋势。视网膜缺血缺氧使得视网膜组织产生血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),VEGF会向眼前段扩散,从而引起虹膜新生血管(neovascularization of the iris, NVI)和房角新生血管(neovascularization of the angle, NVA)^[7]。随着新生血管持续生长进展,房角堵塞、关闭,眼压持续升高,损害视神经、视功能,最终导致视力丧失及剧烈眼痛。NVG的治疗强调综合治疗,单一的药物治疗往往难以奏效。在治疗原发病(糖尿病、高血压等)的基础上,NVG的治疗一是消除视网膜缺血状态以阻止新生血管的发生发展^[8];二是降低眼压以保护视神经。本组病例即是从这两方面着手治疗NVG。

PRP是目前NVG治疗的核心^[9-10],主要目的是消除视网膜缺血状态以阻止新生血管的发展。PRP通过减少视网膜的耗氧量,从而降低了VEGF释放,达到了阻止新生血管生成的目的。我们在治疗NVG患者时,角膜透明度尚可的,先行PRP治疗;因眼压高导致角膜水肿者,行手术治疗控制眼压后尽快行PRP治疗。

阻止新生血管发生发展的另一个方法就是抗VEGF药物的应用。抗VEGF药物用于治疗NVG已成为当前国内外学者研究的热点。为抑制眼内新生血管形成,目前应用于临床的抗VEGF药物有贝伐单抗(Bevacizumab)、雷珠单抗(Lucentis)、康柏西普(Conbercept)等。本组病例选用的抗VEGF药物是康柏西普(Conbercept),是拥有全

自主知识产权的中国首个获得世界卫生组织国际通用名的生物I类新药,是新一代抗VEGF融合蛋白。它是人免疫球蛋白Fc片段,与人VEGF受体2中的免疫球蛋白样区域3和4以及人VEGF受体1中的免疫球蛋白样区域2经过融合而成,利用中国仓鼠卵巢(CHO)细胞表达系统生产的。康柏西普能抑制内皮细胞增殖和新生血管的生长,此作用是通过它与VEGF结合,阻止VEGF家族受体的激活并竞争性抑制VEGF与受体结合而达到的^[11]。康柏西普的VEGF trap不但能结合VEGF-B和胎盘生长因子,还能作为诱饵受体结合VEGF-A的所有异构体,是一种完全人源化、可溶性的VEGF受体,靶向性更完全,达到更好的治疗效果。国内发表的部分临床试验提示,玻璃体腔内注射康柏西普联合手术治疗NVG能有效控制眼压、保护视功能^[12-13]。本组病例中,玻璃体腔注射康柏西普后,术后第3d裂隙灯检查就可明显观察到虹膜表面新生血管萎缩,1wk内11眼虹膜新生血管完全消退。

控制眼压是NVG治疗的关键。近年来NVG治疗的研究热点是抗VEGF药物联合滤过手术或引流阀植入术。滤过手术及引流阀植入术各有其优缺点。引流阀植入术也存在一些缺点,比如引流阀的通道堵塞,引流阀作为异物可能导致部分患者排斥,前房极浅的透明晶状体眼植入可能导致并发性白内障等,且引流阀花费较高,增加患者经济负担。因此,本组病例我们选择玻璃体腔注射康柏西普联合复合式小梁切除术来治疗NVG。玻璃体腔注射康柏西普能提高滤过手术的成功率^[14],其原因除了它能促使新生血管消退,减少术中术后前房出血的风险外,它还能减少术后滤过泡的纤维化包裹从而减轻滤过道的阻塞,国外研究表明成肌纤维细胞转化通过VEGF刺激活化并且通过VEGF抑制降低^[15],因此,应用康柏西普可控制青光眼手术后的肌成纤维细胞转化并减少结膜下纤维化,从而提高手术成功率。丝裂霉素C的应用也能减少术后瘢痕形成,保持滤过通畅,从而达到控制眼压的目的。

本组11例11眼NVG患者均行了玻璃体腔注射康柏西普0.50mg/0.05mL,在观察到房角及虹膜新生血管消退后行复合式小梁切除术,所有患者根据角膜情况选择合适时机行全视网膜光凝术。治疗前眼压为40.42±5.56mmHg,治疗6mo后眼压为14.12±3.34mmHg,治疗后眼压得到有效控制,治疗前后眼压差异有统计学意义($P<0.01$)。截止到6mo时末次随访为止,本组病例除1眼眼压高于正常值外,其余10眼眼压均控制在正常范围内。应继续密切观察眼压及新生血管复发情况。末次随访视力发现,2眼(18%)最佳矫正视力提高,8眼(73%)视力无明显变化,1眼(9%)视力降低。分析视力不提高者原因有:(1)长期高血压已导致视神经不可逆性损害;(2)视网膜原发病导致视网膜功能不可逆性损害。新生血管萎缩及眼压得到有效控制表明治疗目的已达到,可尽量保住

患者目前视力,防止视力进一步下降。本组病例均未出现眼内炎、爆发性脉络膜上腔出血等严重并发症。我们将继续随访本组11眼患者,密切观察视力、眼压及新生血管复发情况,并进一步治疗。

综上所述,我们强调NVG的治疗应为综合治疗,通过玻璃体腔注射康柏西普联合复合式小梁切除术和全视网膜光凝术,能有效控制眼压,保护患者的视功能,尤其是康柏西普的应用减少了术中出血及滤过泡瘢痕化,提高了手术的成功率。该方法具有疗效确切、经济、安全性高等特点。

参考文献

- 1 Yildirim N, Yalvac IS, Sahin A, *et al.* A comparative study between diode laser cyclophotocoagulation and the Ahmed glaucoma valve imphant in neovascular glaucoma; a long-term follow-up. *J Glaucoma* 2009;18(1):192-196
- 2 Weiss DI, Shaffer RN, Nehrenberg TR. Neovascular glaucoma complicating carotid cavernous fistula. *Arch Ophthalmol* 1963;69(3):304-307
- 3 Hoskins HD Jr. Neovascular glaucoma; current concepts. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1974;78(2):330
- 4 刘家琦,李凤鸣. 实用眼科学. 北京:人民卫生出版社 2010;386-388
- 5 黎晓新,廖菊生. 眼底病激光治疗指南. 北京:人民卫生出版社 2009;14-15
- 6 葛坚,崔浩. 眼科学. 北京:人民卫生出版社 2002;159
- 7 Kodjikian L. Neovascular glaucoma treatment in 2012; role of anti-VEGF agents. *J Fr Ophthalmol* 2013;36(5):461-465
- 8 SooHoo JR, Seibold LK, Kahook MY. Recent advances in the management of neovascular glaucoma. *Semin Ophthalmol* 2013;28(3):165-172
- 9 朱勤,胡竹林. 难治性青光眼的治疗现状. *眼科研究* 2010;28(4):371-374
- 10 张秀兰. 新生血管性青光眼是否难治. *中华眼科杂志* 2012;48(6):488-491
- 11 Li X, Xu G, Wang Y, *et al.* Safety and efficacy of conbercept in neovascular age-related macular degeneration; results from a 12-month randomized phase 2 study: AURORA study. *Ophthalmology* 2014;129(9):1740-1747
- 12 张娣,张玲,杨静,等. 玻璃体内注射康柏西普联合手术及全视网膜光凝治疗新生血管性青光眼. *眼科新进展* 2015;35(12):1170-1172
- 13 周林,周岚. 玻璃体腔注射康柏西普联合复合式小梁切除术治疗新生血管性青光眼前临床观察. *海南医学* 2016;27(4):591-593
- 14 Eid TM, Radwan A, el-Manawy W, *et al.* intravitreal bevacizumab and aqueous shunting surgery for neovascular glaucoma: safety and efficacy. *Can J Ophthalmol* 2009;44(4):451-456
- 15 Park HY, Kim JH, Park CK. VEGF induces TGF- β 1 expression and myofibroblast transformation after glaucoma surgery. *Am J Pathol* 2013;182(6):2147-2154