

贝伐珠单抗玻璃体腔内注射联合复合式小梁切除术治疗 NVG 的临床观察

吴兵¹, 杨建¹, 韦洪钧²

基金项目: 2014 年度南京市医学科技发展项目 (No. YKK14226)

作者单位: (211300) 中国江苏省南京市高淳人民医院¹眼科;
²医疗设备科

作者简介: 吴兵, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 新生血管性眼病的基础与临床研究。

通讯作者: 吴兵. anywubing@qq.com

收稿日期: 2017-11-28 修回日期: 2018-06-07

Observation of Bevacizumab intravitreal injection combined with compound trabeculectomy for NVG

Bing Wu¹, Jian Yang¹, Hong-Jun Wei²

Foundation item: Medical Science and Technology Development Projects of Nanjing 2014 (No. YKK14226)

¹Department of Ophthalmology; ²Medical Equipment Section, Gaochun People's Hospital of Nanjing, Nanjing 211300, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Bing Wu. Department of Ophthalmology, Gaochun People's Hospital of Nanjing, Nanjing 211300, Jiangsu Province, China. anywubing@qq.com

Received: 2017-11-28 Accepted: 2018-06-07

Abstract

• **AIM:** To observe the efficacy of Bevacizumab intravitreal injection combined with compound trabeculectomy in the treatment of neovascular glaucoma (NVG).

• **METHODS:** The 36 eyes were with bevacizumab intravitreal injection 1wk before surgery, and then were treated with trabeculectomy combined with mitomycin. The visual acuity, intraocular pressure, follicle, anterior chamber, regression of iris neovascularization, the number of anti-glaucoma drugs used and others were observed before injection, 1d after intravitreal injection, 1, 3, 6, and 12mo after surgery, respectively.

• **RESULTS:** Total success was achieved in 26 eyes, partial success in 7 eyes and failure in 3 eyes at 1a after surgery. The IOP of 1mo (18.183±6.993mmHg), 3mo (19.586±6.198mmHg), 6mo (18.722±5.263mmHg) and 12mo (19.089±4.133mmHg) after surgery were significantly lower than those before injection (39.997±5.827mmHg) and 1d after injection (39.647±5.690mmHg; all $P<0.05$). The IOP of 1mo and 6mo after surgery was significantly lower than that of 3mo after

surgery, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no statistically significant difference between the other two time points postoperatively (all $P>0.05$). The LogMAR visual acuity of 1mo (0.686±0.202), 3mo (0.622±0.157), 6mo (0.631±0.179) and 12mo (0.711±0.177) after surgery were significantly higher than that before injection (0.833±0.207) and 1d after injection (0.806±0.188), and the differences were statistically significant (all $P<0.05$). The LogMAR visual acuity of 3mo and 6mo after surgery were significantly higher than that of 1mo after surgery (all $P<0.05$). The LogMAR visual acuity of 12mo after surgery was significantly worse than that of 3mo and 6mo after surgery (all $P<0.05$). There was a significant difference in the number of anti-glaucoma drugs used before and after treatment with this method ($t=11.131$, $P<0.05$).

• **CONCLUSION:** The bevacizumab intravitreal injection combined with compound trabeculectomy is effective in the treatment of NVG.

• **KEYWORDS:** bevacizumab; compound trabeculectomy; neovascular glaucoma

Citation: Wu B, Yang J, Wei HJ. Observation of Bevacizumab intravitreal injection combined with compound trabeculectomy for NVG. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(7):1321-1323

摘要

目的: 观察贝伐珠单抗玻璃体腔内注射联合复合式小梁切除术治疗新生血管性青光眼 (neovascular glaucoma, NVG) 的疗效。

方法: 收集 2014-01/2016-07 我院眼科确诊的 NVG 患者 36 例 36 眼, 所有患者均采用贝伐珠单抗玻璃体腔内注射联合丝裂霉素处理的小梁切除术治疗。分别于术前、术后 1d (玻璃体腔注射后 1d), 1、3、6、12mo (小梁切除术后 1、3、6、12mo) 观察患眼虹膜表面新生血管消退、眼压、视力、滤泡形态、抗青光眼药物使用等情况。

结果: 随访 1a, 本组病例手术完全成功 26 眼, 部分成功 7 眼, 失败 3 眼。术后 1、3、6、12mo 眼压 (18.183±6.993、19.586±6.198、18.722±5.263、19.089±4.133mmHg) 均明显低于术前 (39.997±5.827mmHg) 和术后 1d (39.647±5.690mmHg), 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 术后 1、6mo 眼压均明显低于术后 3mo, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 其余术后各时间点眼压两两比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。术后 1、3、6、12mo LogMAR 视力 (0.686±0.202、0.622±0.157、0.631±0.179、0.711±0.177) 均明显优于术前 (0.833±0.207) 和术后 1d (0.806±0.188), 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 术后

3、6mo LogMAR 视力均明显优于术后 1mo 和术后 12mo, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。手术前后使用抗青光眼药物的数量差异有统计学意义 ($t = 11.131, P < 0.05$)。

结论: 贝伐珠单抗玻璃体腔内注射联合复合式小梁切除术治疗 NVG 疗效确切。

关键词: 贝伐珠单抗; 复合式小梁切除; 新生血管性青光眼

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.7.38

引用: 吴兵, 杨建, 韦洪钧. 贝伐珠单抗玻璃体腔内注射联合复合式小梁切除术治疗 NVG 的临床观察. 国际眼科杂志 2018; 18(7): 1321-1323

0 引言

新生血管性青光眼 (neovascular glaucoma, NVG) 继发于眼部或全身性疾病, 属于难治性青光眼^[1], 具有治疗困难、疗效差、再手术率和致残率高的特点。近年来, 关于 NVG 发病机制和治疗方法的研究较多, 很多学者进行了深入细致的探讨, 认为诸多细胞因子参与 NVG 的发生发展, 其中血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 在 NVG 的发病机制中起着重要的作用^[2]。本研究使用抗 VEGF 药物贝伐珠单抗玻璃体腔内注射联合丝裂霉素处理的小梁切除术治疗 NVG, 取得了一定的疗效, 汇报如下。

1 对象和方法

1.1 对象 收集 2014-01/2016-07 我院眼科确诊的 NVG 患者 36 例 36 眼, 其中男 19 例 19 眼, 女 17 例 17 眼; 年龄 28~76 (平均 54.42±11.80) 岁; 继发于视网膜中央静脉阻塞 11 眼, 糖尿病视网膜病变 13 眼, 复杂眼外伤 2 眼, Coats 病 1 眼, 静脉周围炎 2 眼, 葡萄膜炎 3 眼, 其它不明原因 4 眼。纳入标准: 眼压高于正常范围, 虹膜表面及房角可见新生血管。排除其它类型青光眼患者。本研究经我院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 所有患者均采用贝伐珠单抗玻璃体腔内注射联合复合式小梁切除术治疗。(1) 玻璃体腔注射: 小梁切除术前 1wk, 行眼表面麻醉, 常规眼部消毒, 开睑, 用聚维酮碘冲洗结膜囊, BBS 液体冲洗干净后, 采用 30 号注射针头, 取贝伐珠单抗 1.25mg/0.05mL 于颞下方距离角膜缘 4mm 处, 针尖朝眼球中心刺入眼球后缓慢注射药物, 术后给予氧氟沙星眼膏涂布结膜囊, 包扎患眼。第 2d 用左氧氟沙星滴眼液滴眼。1wk 后复查如新生血管未明显消退, 可重复注射一次^[3]。(2) 小梁切除术: 行球筋膜周围麻醉及术区结膜下浸润麻醉, 做上方以穹窿部为底的结膜瓣, 巩膜床电凝止血, 做 11:30~12:30 位角膜缘为底的矩形巩膜瓣, 厚 1/2 板层, 分离至透明小梁, 取 0.25g/L 浓度浸湿的丝裂霉素棉片分别置于巩膜瓣上和瓣下 60s, 注意保护周围组织, 去除棉片, 以 BBS 液 300mL 冲洗干净, 切除小梁 1mm×2mm, 参考术前房角镜检查检查结果, 尽量避开新生血管区域, 虹膜根部切除呈 U 型, 复位巩膜瓣, 两角以 10-0 线缝合两针, 见房水自瓣下缓慢流出, 结膜瓣复位严密缝合。术后采用妥布霉素地塞米松滴眼液及普拉洛芬滴眼液滴眼, 4 次/d。

1.2.2 观察指标 分别于术前、术后 1d (玻璃体腔注射后 1d), 1、3、6、12mo (小梁切除术后 1、3、6、12mo) 观察患

表 1 手术前后眼压和视力的比较 $\bar{x} \pm s$

时间	眼数	眼压 (mmHg)	视力 (LogMAR)
术前	36	39.997±5.827	0.833±0.207
术后 1d	36	39.647±5.690 ^a	0.806±0.188 ^a
术后 1mo	36	18.183±6.993 ^{a,c}	0.686±0.202 ^{a,c}
术后 3mo	36	19.586±6.198 ^{a,c,e}	0.622±0.157 ^{a,c,e}
术后 6mo	36	18.722±5.263 ^{a,c,g}	0.631±0.179 ^{a,c,e}
术后 12mo	36	19.089±4.133 ^{a,c}	0.711±0.177 ^{a,c,g,i}
<i>F</i>		570.172	21.916
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注: ^a $P < 0.05$ vs 术前, ^c $P < 0.05$ vs 术后 1d, ^e $P < 0.05$ vs 术后 1mo, ^g $P < 0.05$ vs 术后 3mo, ⁱ $P < 0.05$ vs 术后 6mo。

眼虹膜表面新生血管消退、眼压、视力、滤泡形态、抗青光眼药物使用 (术后 1wk 眼压高于 22mmHg 者开始使用抗青光眼药物, β 受体阻滞剂作为一线药物, 碳酸酐酶抑制剂和 α 受体激动剂作为二线药物, 若一种降眼压药物不能理想降压则联合使用不同作用机制的其它药物) 等情况。术后随访 1a, 观察并发症发生情况。

疗效判定标准^[4]: (1) 完全成功: 术后不需要使用抗青光眼药物, 眼压控制在正常范围 (任意时间 < 21mmHg), 无明显并发症。(2) 部分成功: 术后使用 1~2 种抗青光眼药物, 眼压控制在正常范围, 无明显眼部并发症。(3) 失败: 术后联合使用 3 种以上不同作用机制的抗青光眼药物, 眼压仍大于 21mmHg, 或出现恶性青光眼、视网膜脱离、角膜失代偿、球内出血等并发症。滤泡形态参考 Kronfeld 滤泡分级标准^[5]。

统计学分析: 采用 SPSS21.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 重复测量数据采用重复测量数据的方差分析, 不同时间点两两比较采用 LSD-*t* 检验; 手术前后的比较采用配对样本 *t* 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 虹膜表面新生血管消退情况 玻璃体腔注射贝伐珠单抗 2d 内虹膜表面新生血管明显消退萎缩 25 眼, 8 眼 1wk 后再次注射贝伐珠单抗后新生血管消退, 3 眼因新生血管较粗大无明显效果。

2.2 眼压情况 本组患者手术前后眼压进行比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$); 术后 1、3、6、12mo 眼压均明显低于术前和术后 1d (玻璃体腔注射后 1d), 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 术后 1、6mo 眼压均明显低于术后 3mo, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 其余术后各时间点眼压两两比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.3 视力情况 本组患者手术前后视力进行比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$); 术后 1、3、6、12mo 视力均明显优于术前和术后 1d (玻璃体腔注射后 1d), 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 术后 3、6mo 视力均明显优于术后 1mo 和术后 12mo, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 其余术后各时间点视力两两比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.4 滤泡形态 术后 12mo 随访, 31 眼形成弥散型和囊状缺血型滤泡, 5 眼形成包裹型滤泡。

2.5 抗青光眼药物使用情况 本组患者术前使用抗青光

眼药物 2.722±0.741 种,术后 12mo 使用抗青光眼药物 0.500±0.941 种,差异有统计学意义 ($t = 11.131, P < 0.05$)

2.6 手术疗效及并发症情况 随访 1a,本组患者手术完全成功 26 眼,部分成功 7 眼,失败 3 眼。9 眼术后 1mo 行全视网膜光凝术。另有 1 眼术后 1wk 出现恶性青光眼,2 眼出现角膜失代偿,且此 3 眼患者眼压控制不佳,至随访结束,1 眼患者给予球内容剝除,1 眼患者眼球萎缩,1 眼患者仍在门诊给予药物姑息治疗。

3 讨论

视网膜血管的缺血缺氧等因素导致血管增生因子形成,前房角和虹膜表面新生血管生成,新生血管机械性阻塞滤孔,小梁网血管收缩使前房角变窄、血管网架牵拉覆盖小梁、血管破裂致出血引起房角阻塞是 NVG 的病理过程^[6]。Shield 将自虹膜新生血管形成发生 NVG 的过程分为三期,即青光眼前期、开角型青光眼期和闭角型青光眼期。NVG 属于难治性青光眼,至今仍是眼科难题。不同时期的 NVG 有不同的治疗方法,虹膜新生血管的治疗常采用全视网膜光凝,如符合条件 NVG 仍需进行全视网膜光凝,以消除新生血管形成的刺激因素,防止房角进一步关闭,提高滤过手术的成功率。传统单纯小梁切除术术中出血难以控制,可增加手术难度,加重新生血管形成,预后较差。视网膜冷冻适用于全视网膜光凝不能进行者,但容易导致牵引性和渗出性视网膜脱离、玻璃体积血,且术后炎症反应和疼痛明显,仅适用于已经失去视功能的患者。睫状体破坏手术(如睫状体冷冻和睫状体光凝术)旨在减少睫状体血流和破坏睫状上皮分泌功能,可缓解疼痛,但往往不能减轻持续性角膜水肿和高眼压,可能导致严重的眼前节反应。以往的研究多注重手术方法的改进,近年来的研究多注重发病机制的探讨,有学者发现 VEGF 在 NVG 的发病机制中发挥重要作用^[7],NVG 患者前房中 VEGF 水平明显升高^[8],故抗 VEGF 药物在 NVG 治疗中具有一定的疗效。贝伐珠单抗抑制 VEGF 受体的激活,特异性结合 VEGF 异构体,从而抑制新生血管形成^[9]。

雷珠单抗在国内上市前,临床上多采用标签外药物贝伐珠单抗进行 NVG 的综合治疗^[10],研究发现,贝伐珠单抗联合小梁切除术治疗后,NVG 患者的眼压由治疗前 65mmHg 下降至 20mmHg 以下,可见此疗法在降低眼压方面具有重要作用^[11]。目前尚未见使用贝伐珠单抗后出现严重眼部及全身不良并发症的报道,仅部分患者可见玻璃体腔内注药反应和术后炎症反应^[12]。因经济原因,本组病例仍采用贝伐珠单抗进行治疗,我们发现术后不同时间点眼压均在正常范围,与术前比较均有明显差异,术后不同时间点视力均明显优于术前,说明采用贝伐珠单抗玻璃体腔内注射联合复合式小梁切除术治疗 NVG 能取得一定疗效,保存部分视功能。术后 12mo 患者视力较术后 1、3、6mo 有所下降,可能与白内障形成、NVG 复发、并发症等因素有关,但 NVG 的治疗尚需长期随访治疗。NVG 往往因为复发而出现各种并发症,最终丧失视功能甚至摘除眼球,本组病例取得较为满意的疗效,可能与随访时间较短、病例数较少有关。

玻璃体腔内注射贝伐珠单抗一般在复合式小梁切除术前 1wk 进行,需无菌操作,避免术源性感染。术前房角镜检查应避免房角内新生血管区域,确定小梁切除的部位,最大可能地减少术中前房出血。丝裂霉素处理时注意保护邻近眼球组织,放置药物棉片后彻底冲洗干净,保证药液无残留方可切穿前房。本研究通过分析 36 眼 NVG 患者的治疗情况,发现采用抗 VEGF 药物贝伐珠单抗玻璃体腔内注射后 2d 内患眼虹膜表面新生血管消退,复合式小梁切除术中虹膜出血明显减少,术中并发症减轻,随访观察眼压得到有效控制。此外,值得注意的是,视网膜缺血缺氧及毛细血管的无灌注是眼内新生血管形成的根本原因,因此原发病的治疗不能忽视,应根据眼底造影等检查结果把握实施全视网膜激光等治疗方案的最佳时机^[13]。

综上所述,玻璃体腔内注射贝伐珠单抗联合复合式小梁切除术治疗 NVG 能取得满意的疗效,与传统方法相比具有一定的优势。

参考文献

- 1 Fakhraie G, Katz LJ, Prasad A, et al. Surgical outcomes of intravitreal bevacizumab and guarded filtration surgery in neovascular aucoma. *J Glaucoma* 2010;19(3):212-218
- 2 Noor NA, Mustafa S, Artini W. Glaucoma drainage device implantation with adjunctive intravitreal bevacizumab in neovascular glaucoma: 3-year experience. *Clin Ophthalmol* 2017;7(8):1417-1422
- 3 Falkenstein IA, Cheng L, Freeman WR. Changes of intraocular pressure after intravitreal injection of bevacizumab (avastin). *Retina* 2007;27(8):1044-1047
- 4 Zhou MW, Wang W, Huang WB. Adjunctive with versus without intravitreal bevacizumab injection before Ahmed glaucoma valve implantation in the treatment of neovascular glaucoma. *Chin Med J* 2013;126(8):1412-1417
- 5 张舒心,刘磊.青光眼治疗学.北京:人民卫生出版社 1998:181-196
- 6 Rodrigues GB, Abe RY, Zangalli C, et al. Neovascular glaucoma: a review. *Int J Retina Vitreous* 2016;2:26
- 7 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):150-156
- 8 Kim M, Lee C, Payne R, et al. Angiogenesis in glaucoma filtration surgery and neovascular glaucoma: A review. *Surv Ophthalmol* 2015;11(6):524-535
- 9 Noma H, Mimura T, Yasuda K, et al. Vascular endothelial growth factor and its soluble receptors-1 and -2 in iris neovascularization and neovascular glaucoma. *Ophthalmologica* 2014;232(2):102-109
- 10 刘勇,平功勋.贝伐珠单抗与雷珠单抗联合 Ahmed 阀植入治疗 NVG 的对照研究. *国际眼科杂志* 2015;15(12):2114-2119
- 11 Shen CC, Salim S, Du H, et al. Trabeculectomy versus Ahmed Glaucoma Valve implantation in neovascular glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2011;5:281-286
- 12 周丽琼,袁援生. Avastin 眼内用药的安全性评价. *医学综述* 2010;16(10):1551-1553
- 13 Yan H. Outcomes of 23 - Gauge Vitrectomy Combined with Phacoemulsificatio, Panretinal Photocoagulation, and Trabeculectomy without Use of Anti-VEGF Agents for Neovascular Glaucoma with Vitreous Hemorrhage. *J Ophthalmol* 2016;2016:3097379