

改良式引流阀植入联合康柏西普治疗新生血管性青光眼

吴晓玉, 李维娜, 徐建锋

引用: 吴晓玉, 李维娜, 徐建锋. 改良式引流阀植入联合康柏西普治疗新生血管性青光眼. 国际眼科杂志 2020;20(1):143-146

作者单位: (362000) 中国福建省泉州市, 中国人民解放军联勤保障部队第九一〇医院眼科

作者简介: 吴晓玉, 硕士, 主治医师, 研究方向: 青光眼、白内障。

通讯作者: 李维娜, 博士, 副主任医师, 研究方向: 青光眼、白内障. liweina2096@126.com

收稿日期: 2019-06-15 修回日期: 2019-11-29

摘要

目的: 探讨改良式青光眼 Ahmed 引流阀植入联合康柏西普玻璃体腔注射治疗新生血管性青光眼 (NVG) 的效果观察。

方法: 前瞻性研究。将我院眼科 2015-05/2018-05 间临床诊断为 NVG 的患者 59 例 60 眼纳入研究, 按照随机数字抽签法分为试验组和对照组, 试验组 20 例 21 眼采取改良式青光眼 Ahmed 引流阀植入联合康柏西普玻璃体腔注射治疗; 对照组 39 例 39 眼采用单纯睫状体光凝治疗; 两组患者均术后随访观察 3mo, 比较两组患者术后眼压情况。

结果: 两组患者术前资料对比无差异, 在随诊观察 3mo 中均较术前眼压降低 ($P < 0.05$), 两组患者眼压在术后 1wk, 1, 3mo 有差异 (均 $P < 0.05$), 术后 1mo 两组患者新生血管变化有差异 ($Z = 2.74, P < 0.05$)。

结论: 改良式青光眼 Ahmed 引流阀植入联合康柏西普玻璃体腔注射较单纯睫状体光凝在 NVG 中的应用价值高, 降压效果持久。

关键词: 新生血管性青光眼; 改良式引流阀植入; 康柏西普 DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.1.33

Effect of modified Ahmed drainage valve implantation combined with Conbercept in the treatment of neovascular glaucoma

Xiao-Yu Wu, Wei-Na Li, Jian-Feng Xu

Department of Ophthalmology, the 910th Hospital of Chinese People's Liberation Army, Quanzhou 362000, Fujian Province, China

Correspondence to: Wei-Na Li. Department of Ophthalmology, the 910th Hospital of Chinese People's Liberation Army, Quanzhou 362000, Fujian Province, China. liweina2096@126.com

Received: 2019-06-15 Accepted: 2019-11-29

Abstract

• **AIM:** To investigate the effect of modified Ahmed

drainage valve implantation combined conbercept in the treatment of neovascular glaucoma.

• **METHODS:** Neovascular glaucoma patients (59 cases, 60 eyes) were separated into experiment group (20 cases, 21 eyes) and control group (39 cases, 39 eyes) in our hospital from 2015 to 2018. Patients in the experiment group received Ahmed drainage valve implantation and intravitreal conbercept injection while patients in the control group were treated with ciliarybody photocoagulation. The visual acuity, intraocular pressure and iris neovessels were observed in 3mo after operation.

• **RESULTS:** There was no significantly difference in the preoperative data between the two groups and both of them can decrease intraocular pressure ($P < 0.05$). The intraocular pressure of experiment group was significantly lower than that of control group in 1wk, 1mo and 3mo after treatment (all $P < 0.05$). The iris neovessels disappeared in experiment group, which was significantly different from that in control group ($Z = 2.74, P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** Modified Ahmed drainage valve implantation combined with intravitreal conbercept injection can effectively decrease the intraocular pressure for a long time and make the iris neovessels vanish.

• **KEYWORDS:** neovascular glaucoma; modified Ahmed drainage valve implantation; conbercept

Citation: Wu XY, Li WN, Xu JF. Effect of modified Ahmed drainage valve implantation combined with Conbercept in the treatment of neovascular glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(1):143-146

0 引言

新生血管性青光眼 (neovascular glaucoma, NVG) 临床比较常见, 见于眼压升高, 前房不浅的患者, 往往有原发疾病, 出现新生血管预示疾病到达中晚期, 治疗效果不佳。原发疾病主要是眼底血管病变、眼球外伤或眼球手术后, 可引起眼痛、视物不见, 角膜雾状水肿、虹膜新生血管形成, 眼压难以控制并严重影响视功能。近年来, 随着眼科药物的发展, 康柏西普 (Conbercept)^[1-2] 作为抑制血管内皮生长因子 (VEGF) 的融合蛋白, 其能有效干扰 VEGF 与受体的结合和激活, 从而阻止眼底色素膜新生血管的形成。玻璃体腔注射康柏西普联合改良式滤过手术较单纯截断房水生成手术的优势已有凸显。本文旨在研究我院改良式青光眼 Ahmed 引流阀植入联合康柏西普玻璃体腔注射较单纯睫状体光凝对该病的疗效比较。

1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性研究, 选取我院眼科 2015-05/2018-05

表1 两组患者术后1mo视力和新生血管消退情况比较

眼(%)

| 分组 | 眼数 | 视力变化 | | | 新生血管变化 | | |
|-----|----|-------|--------|-------|--------|--------|-------|
| | | 下降 | 稳定 | 提高 | 完全消退 | 部分消退 | 无消退 |
| 试验组 | 21 | 3(14) | 14(67) | 4(19) | 19(91) | 2(9) | 0 |
| 对照组 | 39 | 3(8) | 34(87) | 2(5) | 22(56) | 12(31) | 5(13) |
| Z | | | 0.6 | | | 2.74 | |
| P | | | >0.05 | | | <0.05 | |

注:试验组:采取改良式青光眼 Ahmed 引流阀植入联合康柏西普玻璃体腔注射;对照组:单纯行睫状体光凝治疗。

间收治的 NVG 患者 59 例 60 眼。纳入标准:眼压 $\geq 21\text{mmHg}$;虹膜表面或者房角可见到细支状或粗大不均的新生血管;伴有全身或局部原发疾病;原发疾病控制不佳。排除标准:单纯高眼压;急性发作,合并局部炎症反应;无明显引起视网膜缺血缺氧性改变的原发病,如原发性闭角型青光眼、虹膜角膜炎内皮综合征、葡萄膜炎继发性青光眼等;存在视网膜新生血管但眼压不高者;不能按时随访病例。按照随机数字抽取法分组,单数为试验组 20 例 21 眼,其中男 13 例 13 眼,女 7 例 8 眼,年龄 16~83(平均 58.71 ± 15.77) 岁,眼压 28~60(平均 46.29 ± 10.57) mmHg ,术前视力为 NLP~0.12,原发病为糖尿病视网膜病变 9 眼,眼底视网膜动静脉阻塞 5 眼,玻璃体积血和视网膜脱离 1 眼,外伤及眼部手术后 2 眼,来诊时已表现为 NVG,FFA 提示视网膜缺血缺氧改变者 4 眼;双数为对照组 39 例 39 眼,其中男 26 例 26 眼,女 13 例 13 眼,年龄 25~85(平均 65.49 ± 13.91) 岁,眼压 27~64(平均 46.42 ± 10.36) mmHg ,术前视力为 NLP~0.1,原发病为糖尿病视网膜病变 10 眼,眼底视网膜动静脉阻塞 11 眼,玻璃体积血和视网膜脱离 5 眼,外伤及眼部手术后 6 眼;来诊时已表现为 NVG,FFA 提示视网膜缺血缺氧改变者 7 眼。两组患者间性别、年龄、术前眼压等资料比较均无统计学意义,具有可比性。所有纳入患者或其监护人均取得其知情和同意并签署知情同意书。本研究经医院伦理委员会审核通过。

1.2 方法 试验组手术:(1)术前 3d 给予左氧氟沙星滴眼液点眼 4 次/d,碘伏术眼周围皮肤消毒后铺巾,抽取 0.05mL 康柏西普药液,于术眼颞下象限距角膜缘约 3.5~4mm 位置经眼球外壁垂直进针至玻璃体腔,缓缓注射药液并静待数十秒,随后拔出针头,吸血海绵按压针孔并向有视功能的患者确认眼前是否有光感,术毕,3~5d 后二次手术。(2)二次手术前常规消毒,备引流阀和大小约 6mm \times 5mm 的异体巩膜待用,表面联合球后麻醉后 5min,剪开球结膜并暴露颞上方巩膜面,止血保持术野清晰,做上直肌和外直肌牵引线;用量尺做颞上方距角巩膜缘约 9mm 标志线,初始化 Ahmed 引流阀,见有液体流出后将引流盘放置于标志线后,7~0 缝线穿过引流阀两端的小孔,于浅层巩膜 2 针缝合固定。用 23G 穿刺刀沿引流管方向自角巩膜缘后约 3mm 刺入前房并适当扩大切口,植入阀门管,管道进入前房约 3mm,末端未接触角膜及晶状体,见房水流出,缝线固定引流管 1 针。取备用异体巩膜,以角巩膜面为底边覆盖于暴露在外引流管,缝线固定其前端两角,后端两角游离。抚平游离异体巩膜,间断缝合关闭球结膜切口,术毕。对照组手术:表面麻醉联合球后麻醉后用半导体激光能量为 2500MV,距角膜缘约 2mm 睫状体

处进行光凝,沿一个方向进行,避开 3:00 和 9:00 位,术中可听到爆破的声音,共进行约 24~38 点,术毕。试验组在二次手术全部完成后开始随访。分别于术后 1d,1wk,1,3mo 比较两组患者的眼压变化情况,并于术后 1mo 比较两组视力及新生血管变化情况。视力标准按照无光感、光感(光定位可疑)、光感(光定位准确)、眼前手动、眼前指数、指数/20cm,指数/30cm,0.02,0.04 及以上定级并记录,术前术后视力从下一级进步到上一级可定义为提高,若在同一级定义为稳定,若降低到下一级定义为下降。新生血管消退分为完全消退、部分消退和无消退三类,完全消退指的是在裂隙灯下不管是虹膜还是房角均未见到新生血管,部分消退指的是虹膜或者房角可见到新生血管,但较前变细或者变少,无消退指的是虹膜或房角的新生血管无明显变化。

统计学分析:应用 SPSS 21.0 对数据进行统计学分析。计量资料采用重复测量数据的方差分析,两组间患者眼压比较采用独立样本 *t* 检验,组间各时间点比较采用 LSD-*t* 检验,等级资料采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术后 1mo 视力和新生血管消退情况比较

在术后 1mo,两组患者视力变化比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),新生血管消退情况差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者手术前后不同时间眼压比较 两组患者不同时间点的的眼压数据资料属于重复测量数据,因该重复测量数据不满足球形度检验,采用多变量检验 ($F_{\text{组间}} = 6.809, P_{\text{组间}} < 0.05; F_{\text{时间}} = 80.993, P_{\text{时间}} < 0.05; F_{\text{组间} \times \text{时间}} = 2.039, P_{\text{组间} \times \text{时间}} > 0.05$),两组患者术后 1d,1wk,1,3mo 均与术前眼压差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

3 讨论

NVG 即出现新生血管而引起眼压升高,房水流出障碍的疾病,最早由 Weiss 等^[3]通过一个并发颈动脉海绵窦瘘的实例正式命名。经过学者临床观察,NVG 主要表现为虹膜和房角出现新生血管、眼压升高、前房积血等,常因视网膜缺血缺氧性疾病引起。对于该病眼压升高的机制,目前认为源于虹膜与房角的新生血管的收缩牵拉导致的房角进行性关闭。治疗 NVG 的关键是使新生血管消退,开放房角并根除原发病。李秀云等^[4]运用抗 VEGF 药物联合周边视网膜冷冻治疗 45 例 NVG 患者,其新生血管在 2wk 内完全消退,眼压也随之降低。王宇宏等^[5]对 17 例 NVG 患者行抗 VEGF 药物联合复合式小梁切除,随访 8~12mo 后,患者平均眼压保持在 10.43~21.59mmHg;王俊等^[6]亦对 31 例 NVG 患者联合使用抗 VEGF 和视网膜膜光

表2 两组患者手术前后不同时间眼压比较

| 分组 | 眼数 | ($\bar{x} \pm s$, mmHg) | | | | |
|----------|----|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|-------------------------|
| | | 术前 | 术后 1d | 术后 1wk | 术后 1mo | 术后 3mo |
| 试验组 | 21 | 46.29±10.57 | 15.15±12.42 ^{a,e} | 15.47±7.98 ^{a,c,e} | 19.26±7.84 ^a | 20.22±6.99 ^a |
| 对照组 | 39 | 46.42±10.36 | 20.28±8.67 ^{a,c,e} | 22.25±8.65 ^{a,c,e} | 25.21±7.64 ^{a,e} | 27.45±7.95 ^a |
| <i>t</i> | | 0.045 | 1.873 | 2.976 | 2.855 | 3.500 |
| <i>P</i> | | >0.05 | >0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

注:试验组:采取改良式青光眼 Ahmed 引流阀植入联合康柏西普玻璃体腔注射;对照组:单纯行睫状体光凝治疗。^a*P*<0.05 vs 同组术前;^c*P*<0.05 vs 同组术后 1mo;^e*P*<0.05 vs 同组术后 3mo。

凝或者前部视网膜冷凝治疗,发现患者眼底视网膜缺血状态改善,眼压得到有效控制。抗 VEGF 药物在 NVG 的治疗价值有目共睹。目前市面上抗 VEGF 药物种类较多,从最早进入我国的雷珠单抗、贝伐单抗到我国自主研发的康柏西普,选择度高。康柏西普是有两种 VEGF 受体片段的重组融合蛋白,能竞争性抑制 VEGF 与受体的结合和激活,从而抑制血管内皮细胞的增殖和血管的新生。我国学者在治疗糖尿病视网膜病变患者中运用了康柏西普,发现其眼内 VEGF 和 PIGF 浓度均降低^[7]。在 NVG 患者的联合治疗中,康柏西普与雷珠单抗的疗效无明显差别^[8],此次研究,我们在行滤过手术前应用了康柏西普。玻璃体腔内注射康柏西普约 3~5d 后行改良式引流阀植入,时间基本控制在 1wk 内,与国内学者联合手术时机一致。Ahmed 引流阀常常应用于难治性青光眼,其降压原理是通过引流管收集眼内房水后,经过一个压力敏感器,当眼压为 8~12mmHg 时,释放房水进入一个面积约 13~16mm 的储水盘里,而盘里的液体会通过弥散渗透等作用到盘周围组织间隙内,参与组织间的回流和重吸收。异体巩膜来源于我院眼外伤乙肝、梅毒、艾滋检查均阴性患者,来源广,取材方便。应用异体巩膜于房水引流装置手术中,我国学者早有总结。通过临床实践和技术的发展,我们适时的改良了一些手术操作,缩短了手术时长,简化了手术步骤。在术后随访中,我们未发现异体巩膜偏移,暴露,缝线脱出,阀门管脱落、前房积血、引流盘滑动等不良反应。异体巩膜较自体巩膜瓣优点可概括为以下几点:(1)异体巩膜是自体巩膜瓣厚度的 2 倍,在预防引流管脱出上有明显优势,此次试验组术后随访均未见阀门管的滑脱;(2)相比于异体巩膜,自体巩膜瓣需要术中制备,增加了手术步骤操作,同时加大手术创伤,初学者往往不容易把握切开深度,术中并发症较多;(3)常被认为可能存在排斥反应的异体巩膜在此次入组的患者术后未出现。同样作为外来物,若个体出现排斥反应,不仅仅对异体巩膜产生排斥,同样地,对引流阀管道和引流盘亦会产生排斥。个体若对引流阀产生排斥,采用自体巩膜,在引流管的上下巩膜面均可能出现排斥反应。可见,排斥反应往往来源于个体差异,并非是异体巩膜的使用造成。眼后段手术中的设备越来越精细,可利用的工具也越来越多,23G 穿刺刀直径约 0.65mm,而引流阀管道内径约 0.3mm,外径接近 0.5mm,23G 穿刺刀在行角膜穿刺中切口整齐,直径大小较为合适,非常适用于引流阀植入手术中角膜穿刺口的使用。试验组所采取的是改良式青光眼 Ahmed 引流阀植入联合康柏西普玻璃体腔注射,即 1wk 内先后行玻璃体腔注射康柏西普和 Ahmed 引流阀植入^[9]改

良手术,有效地预防术中出血、浅前房、角膜内皮丢失等并发症,使术后的滤过道通畅,房水引流顺利,从而维持眼压的稳定。

本研究中,两组患者眼压在术前、术后 1d 比较差异无统计学意义,术后 1wk,1、3mo 差异有统计学意义(*P*<0.05),从中可看出术后 1d 二者降压效果良好,但随着时间的推移,对照组降眼压效果逐渐减弱,而试验组眼压较为平稳,持续时间长,提示改良式青光眼 Ahmed 引流阀植入联合康柏西普玻璃体腔注射降眼压效果优于单纯睫状体光凝术且持久,所随访的眼压变化与孔繁学等^[10]学者的结果基本一致。在随访 3mo 后,针对对照组眼压控制不良者,我们予以补充降眼压药物局部滴眼控制眼压。试验组的持续降眼压效果除了引流阀固有的引流房水能力外,康柏西普^[11]的抗新生血管再生也起到很大的作用。国内外学者普遍认为血管内皮生长因子在新生血管的形成中占据重要地位,同时对抗 VEGF 药物在合并新生血管疾病做出的贡献给予了肯定^[12-13]。两组间新生血管的变化比较差异具有统计学意义,表明试验组较对照组新生血管消退明显。冯希敏等^[14]运用三联法,包括抗 VEGF 药物,小梁切除术和全视网膜激光治疗 NVG,认为较单纯睫状体光凝,三联治疗可在术后 6mo 提高患者视力,而本次研究观察术后 1mo 两组视力改变无明显差异,与之不符。我们认为,原因一方面是随访时间较短,早期患者视力变化不明显,未能有效体现。另一方面,本次对于 NVG 患者,其视功能差,视力变化未采用客观字母数表定量分析评价,仅采用标准视力表分级定性分析,故在两组比较中稍显不足。对照组中采用的睫状体光凝术是一种破坏性手术方式,可在源头处阻止房水产生,作为眼压难控制的晚期 NVG 不失为一种有效措施^[15]。其优点为费用较低,可重复性高,属于外眼手术范畴,也能在一定程度上控制眼压并维持,但是手术后伴有恶心、呕吐等不适反应重,舒适感极低。对两组的降压效果和减少新生血管进行比较,试验组优于对照组。

综上所述,改良式青光眼 Ahmed 引流阀植入联合康柏西普玻璃体腔注射较单纯睫状体光凝在 NVG 中的应用价值高,眼压控制稳定并持久,可使新生血管消退,安全有效。

参考文献

1 Zhang J, Liang Y, Xie J, et al. Conbercept for patients with age-related macular degeneration: a systematic review. *BMC Ophthalmol* 2018;18(1):142
 2 Cui C, Lu H. Clinical Observations on the Use of New anti-VEGF Drug, Conbercept, in Age-Related Macular Degeneration Therapy: A Meta-Analysis. *Clin Interv Aging* 2017;27(13):51-62

3 Weiss DI, Shaffer RN, Nehrenberg TR. Neovascular glaucoma complicating carotid-cavernous fistula. *Arch Ophthalmol* 1963;69(3):304-307

4 李秀云, 李聪伶, 王俊, 等. Avastin 联合周边视网膜冷冻术治疗晚期新生血管性青光眼. *眼科新进展* 2012;32(12):1142-1147

5 王宇宏, 王一鹏. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合小梁切除术治疗新生血管性青光眼疗效观察. *临床眼科杂志* 2014;22(6):543-545

6 王俊, 孟晓光, 李秀云, 等. Bevacizumab 玻璃体内注射联合视网膜光凝及冷凝治疗新生血管性青光眼. *眼科新进展* 2014;34(6):557-559

7 Zhou J, Liu Z, Chen M, *et al.* Concentrations of VEGF and PIGF Decrease in Eyes After Intravitreal Conbercept Injection. *Diabetes Ther* 2018;9(6):2393-2398

8 Luping W, Canwei Z, Rui H. Clinical Effectiveness of Ranibizumab and Conbercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Meta-Analysis. *Drug Des Devel Ther* 2018;10(12):3625-3633

9 杨文, 谭英, 卢国华, 等. 康柏西普联合手术治疗新生血管性青光眼的疗效评价. *实用临床医药杂志* 2018;22(9):82-85

10 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):1237-1242

11 王婷, 秦虹, 于磊, 等. 康柏西普玻璃体腔注射联合 Ahmed 青光眼阀植入治疗新生血管性青光眼效果分析. *中国实用眼科杂志* 2016;34(5):419-423

12 Melincovici CS, Bosca AB, Susman S, *et al.* Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) - Key Factor in Normal and Pathological Angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol* 2018;59(2):455-467

13 Amadio M, Govoni S, Pascale A. Targeting VEGF in Eye Neovascularization: What's New? A Comprehensive Review on Current Therapies and Oligonucleotide-Based Interventions Under Development. *Pharmacol Res* 2016;103:253-269

14 冯希敏, 赵庆新, 张凤妍. 雷珠单抗联合小梁切除术及视网膜光凝术治疗新生血管性青光眼临床疗效分析. *眼科新进展* 2018;38(1):80-83

15 祝莹, 张繁友, 李军. 睫状体光凝联合超全视网膜光凝术治疗新生血管性青光眼. *眼科新进展* 2009;29(12):946-947

本刊总顾问/国际眼科理事会主席 Peter Wiedemann 教授访问国际眼科杂志社

本刊讯 本刊总顾问/国际眼科理事会(ICO)主席 Peter Wiedemann 教授于2019年11月19日专程访问了国际眼科杂志社并受到热烈欢迎。本刊社长/总编辑胡秀文教授和主编惠延年教授向 Peter Wiedemann 主席介绍了《国际眼科杂志》英文版 IJO 和中文版 IES 的近况,并对于国际眼科理事会给予本刊的宝贵指导和大力支持表示衷心感谢。Peter Wiedemann 主席赞扬本刊是一种高质量的学术期刊并希望本刊进一步提升学术质量和国际影响力,为世界眼科作出更大贡献。作为本刊总顾问, Peter Wiedemann 主席特别关心和重视 IJO 的发展,于2019年11月5日亲自为 IJO 提交了一篇高质量的研究论文并受到多位审稿专家的高度评价。在美国旧金山举办的第123届美国眼科学会年会(AAO2019)期间, Peter Wiedemann 主席于10月12日抽出宝贵时间专门会见胡秀文总编辑并进行了长达1个半小时的会谈,详细询问了 IJO 的现状,并对 IJO 未来发展进行指导并提出要求。这次又专门来本社访问考察并指导工作,这对 IJO/IES 团队是一个巨大的鼓舞和鞭策,并将为促进本刊发展发挥重要作用。我们决心在国际眼科理事会的指导下,继续努力为我国和世界眼科作出新的更大的贡献。

《国际眼科》杂志社

2019-12-12