

康柏西普联合 PRP 治疗视网膜中央静脉阻塞继发早期新生血管性青光眼

勾健媛, 王洪青, 王新华, 张璐, 祝显芬

引用: 勾健媛, 王洪青, 王新华, 等. 康柏西普联合 PRP 治疗视网膜中央静脉阻塞继发早期新生血管性青光眼. 国际眼科杂志 2020;20(9):1617-1620

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划 (No.20191671)

作者单位: (065400) 中国河北省香河县人民医院眼科

作者简介: 勾健媛, 毕业于承德医学院, 大学本科, 副主任医师, 研究方向: 眼底病、青光眼。

通讯作者: 勾健媛. ruolan4384@sina.com

收稿日期: 2020-02-26 修回日期: 2020-08-11

摘要

目的: 对比研究玻璃体腔注射康柏西普联合全视网膜激光光凝 (PRP) 与单纯全视网膜激光光凝对视网膜中央静脉阻塞 (CRVO) 继发 I、II 期新生血管性青光眼治疗效果的临床观察。

方法: 采取临床病例对照研究方法。将 2014-01/2019-03 在我院诊断为 CRVO 继发 I、II 期新生血管性青光眼患者 60 例 60 眼, 随机分为联合治疗组和单纯治疗组。联合治疗组采用康柏西普联合全视网膜激光光凝治疗; 单纯治疗组采用单纯全视网膜激光光凝治疗。观察两组患者治疗前、治疗后 1wk, 1、3、6、9mo 的视力、眼压、虹膜新生血管、房角新生血管的情况, 进行统计学分析。

结果: 不同时间点两组房角及虹膜新生血管数量和视力、眼压有差异 ($F = 154.992, 92.519, 30.696, 82.374$, 均 $P < 0.001$), 联合治疗组在治疗开始后 1wk 的各项指标均出现明显好转, 并维持至治疗结束。而单纯治疗组在给予治疗后数据改善程度不及联合治疗组 ($F = 50.870, 24.265, 13.125, 11.829$, 均 $P < 0.001$)。

结论: 玻璃体腔注射康柏西普联合全视网膜激光光凝治疗 CRVO 继发 I、II 期新生血管性青光眼疗效优于单纯全视网膜激光光凝治疗, 效果显著并持续维持。

关键词: 早期新生血管性青光眼; 全视网膜激光光凝; 康柏西普; 玻璃体腔注射; 视网膜中央静脉阻塞

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.9.30

Conbercept combined with PRP in the treatment of early neovascular glaucoma secondary to central retinal vein occlusion

Jian-Yuan Gou, Hong-Qing Wang, Xin-Hua Wang, Lu Zhang, Xian-Fen Zhu

Foundation item: Hebei Province Medical Science Research Project Plan (No.20191671)

Department of Ophthalmology, Peoples's Hospital of Xianghe, Xianghe 065400, Hebei Province, China

Correspondence to: Jian-Yuan Gou. Department of Ophthalmology, Peoples's Hospital of Xianghe, Xianghe 065400, Hebei Province, China. ruolan4384@sina.com

Received: 2020-02-26 Accepted: 2020-08-11

Abstract

• **AIM:** To investigate the effect of panretinal photocoagulation (PRP) combined with intravitreal injection of conbercept as an adjuvant to neovascular glaucoma secondary to central retinal vein occlusion (CRVO).

• **METHODS:** This was a prospective case-control study. Patients diagnosed with neovascular glaucoma (stage I or II) secondary to CRVO in our hospital from January 2014 to March 2019 were enrolled and randomly divided into two groups. Patients in combination group were treated with both PRP and intravitreal conbercept injection. In the other group (PRP only group) patients were treated with PRP only. Changes of best corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure (IOP) and iris neovascularization (NVI) were observed before treatment, 1wk, 1mo, 3mo, 6mo and 9mo after treatment.

• **RESULTS:** Sixty patients 60 eyes were enrolled, with the mean age of 54.45 ± 6.08 years. 56.67% were males. There were no significant difference between two groups in age and gender. After treatment, all the indexes of the two groups improved obviously with significant different ($F = 154.992, 92.519, 30.696, 82.374$, all $P < 0.001$), visual acuity improved, IOP decreased, and NVI decreased at different time points. The difference was statistically significant compared with the control group one week after treatment ($F = 50.870, 24.265, 13.125, 11.829$, all $P < 0.001$), and it was maintained continuously.

• **CONCLUSION:** For eyes with CRVO secondary with neovascular glaucoma, intravitreal injection of conbercept combined with panretinal photocoagulation PRP is better than panretinal photocoagulation PRP only.

• **KEYWORDS:** early neovascular glaucoma; panretinal photocoagulation; conbercept; intravitreal injection; central retinal vein occlusion

Citation: Gou JY, Wang HQ, Wang XH, et al. Conbercept combined with PRP in the treatment of early neovascular glaucoma secondary to central retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(9):1617-1620

0 引言

近年新生血管性青光眼(neovascular glaucoma, NVG)在基层医院越发常见,一方面基层眼科医生对 NVG 认识水平提高,另一方面老龄人口增加, NVG 发病率呈现增加趋势^[1-2]。NVG 是继发于多种眼部缺血性疾病的一类继发性青光眼,有报道称临床上由视网膜中央静脉阻塞(CRVO)继发的 NVG 约占到所有 NVG 的 1/3^[3], CRVO 与高血压有直接相关性。抗 VEGF 药物联合外滤过手术、玻璃体切除术等治疗晚期 NVG 取得良好效果^[4-5],为了探讨 CRVO 继发 NVG I、II 期的有效治疗,我们尝试玻璃体腔注射康柏西普联合全视网膜光凝治疗 CRVO 继发 I、II 期新生血管性青光眼,并取得良好治疗效果,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾研究 2014-01/2019-03 在我院诊治的 CRVO 继发 I、II 期 NVG 患者 60 例 60 眼,平均年龄 54.45±6.08 岁,男性 57%,排除屈光间质混浊无法完成激光光凝的患者。据患者意愿随机分成联合治疗组(采用康柏西普联合全视网膜激光光凝治疗)和单纯治疗组(采用单纯全视网膜激光光凝治疗),各 30 例 30 眼。联合治疗组患者年龄 42~66(平均 54.30±5.83)岁,其中男 18 例,女 12 例。单纯治疗组患者年龄 41~68(平均 54.60±6.41)岁,其中男 16 例,女 14 例。两组性别和年龄比较,差异均无统计学意义($P=0.661$; $t=-1.20$, $P=0.233$)。纳入标准:有房角及虹膜新生血管的 CRVO 继发 I、II 期 NVG。NVG 分期^[6]: I 期(青光眼前期):虹膜或前房角新生血管,但不危及滤过功能,眼压正常; II 期(开角型青光眼期):前房角无关闭,但新生血管形成并伸入小梁网,房水外流受阻,眼压升高; III 期(闭角型青光眼期):新生血管收缩,前房角粘连、关闭,眼压急剧升高。60 眼角膜均无明显水肿,经前房角镜及裂隙灯检查均可见房角及虹膜新生血管,未发现前房角粘连、关闭,均为 I、II 期(早期) NVG。本研究遵循《赫尔辛基宣言》的原则并获得研究对象的知情同意。

1.2 方法 所有入组患者中眼压高于正常值的患者治疗前均给予 20%甘露醇 250~500mL 静脉滴注维持眼压正常,并行眼底血管造影检查,明确眼底病变情况。联合治疗组患者眼压降至正常范围后给予患眼玻璃体腔注射康柏西普 0.05mL,并于注射后 5d 行第一次视网膜光凝治疗,在 4wk 内完成全视网膜光凝。单纯治疗组患者眼压降至正常范围后即行第一次视网膜光凝治疗,亦于 4wk 内完成全视网膜激光光凝。观察两组患者治疗前、治疗后 1wk, 1、3、6、9mo 的视力、眼压、虹膜新生血管、房角新生血管的情况,进行统计学分析。

1.2.1 虹膜和房角的新生血管的观察记录方法 将 360 度虹膜及房角按方位平均分为 4 个象限,分别为鼻上、鼻下、颞上、颞下四个象限,其中一个象限内见到新生血管记为 1 分,两个象限内见到新生血管记为 2 分,3 个象限内见到新生血管记为 3 分,4 个象限内见到新生血管记为 4 分。

1.2.2 玻璃体腔注射方法 玻璃体腔注药前,充分告知患者利弊并签署知情同意书,给予左氧氟沙星眼液点患眼,

1 滴/次,4 次/d,连点 3d。注药当日,手术室按内眼手术要求进行准备,常规消毒铺巾,盐酸丙美卡因眼液表面麻醉后,开睑器开睑,聚维酮碘点眼 90s 后 0.9%氯化钠注射液冲洗结膜囊。康柏西普自带注射器吸取 0.05mL (0.5mg)康柏西普(0.2mL/支,10mg/mL)于颞上方或鼻上方,距角巩膜缘 3.5~4mm 处睫状体平坦部先斜行,再垂直巩膜面进针并注药,注射后干棉签按压 30s,术后粗测视力及眼压,涂氧氟沙星眼膏后,无菌敷料包盖至次日。

1.2.3 激光方法 复方托吡卡胺眼液点患眼充分散瞳,盐酸丙美卡因眼液行表面麻醉,于裂隙灯下借助于三面镜或全视网膜镜,采用 LIGHLAS577 眼科半导体激光治疗仪行全视网膜激光光凝。激光参数:光斑直径 200~400 μ m,曝光时间 0.2s,能量 0.15~0.3W,最初采用较低功率并逐渐加大,视网膜光斑反应强度以 III 级为宜。全视网膜光凝约 1000~3000 个光斑,两个光斑间隔为一个光斑直径。激光避开视盘边缘及黄斑中心凹外一个视盘直径之内范围。后极部光斑直径 300 μ m,黄斑血管弓附近光斑直径 200 μ m,周边部光斑直径 400 μ m。激光术后给予双氯芬酸钠眼液点术眼,1 滴/次,4 次/d,连续点 5d。

统计学分析:采用统计学软件 SPSS16.0 进行分析。计量资料采用均数±标准差表示。采用重复测量数据的方差分析,各时间点的组间差异比较采用独立样本 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

联合治疗组 30 眼(I 期 5 眼,II 期 25 眼)中 18 眼行联合治疗 1 次,8 眼治疗后 1mo 复行康柏西普玻璃体腔注射 1 次,3 眼在联合治疗后 3mo 复行康柏西普联合激光治疗 1 次,1 眼在联合治疗后 3、6mo 时分别复行康柏西普联合激光治疗 2 次。单纯治疗组 30 眼(I 期 4 眼,II 期 26 眼)中 14 眼行全视网膜光凝 1 次,11 眼在全视网膜光凝治疗后 3mo 时补行激光治疗 1 次,5 眼在全视网膜光凝治疗后 3、6mo 时分别补行激光治疗 2 次。

经治疗后,联合治疗组的各项指标均出现明显好转。两组不同时间点的房角及虹膜新生血管数量和眼压、视力比较,差异有统计学意义($F=154.992, 92.519, 82.374, 30.696$, 均 $P<0.001$)。在组间差异比较可以看出,联合治疗组开始治疗后各项治疗迅速好转,单纯治疗组在给予治疗后数据改善程度不及联合治疗组,两组间具有统计学差异($F=50.870, 24.265, 13.125, 11.829$, 均 $P<0.001$)。从各时间点看,通过独立样本 t 检验分析发现治疗前两组间没有差异,治疗后 1wk 开始,联合治疗组虹膜和房角的新生血管数量少于单纯治疗组,眼压明显下降,视力提高,差异均有统计学意义($P<0.01$)。交互作用分析显示,康柏西普治疗和房角新生血管变化具有交互效应($F=35.969, 41.507, 5.318, 17.615$, 均 $P<0.001$),即联合应用康柏西普对联合治疗组患者减少新生血管,提高视力和降低眼压的效果好于单纯治疗组,见表 1~4。

3 讨论

CRVO 后数周至数月即可出现视网膜新生血管及虹膜新生血管导致 NVG。NVG 发展隐秘迅速,到晚期无法控制的高眼压、眼痛,难以用药物缓解^[7]。CRVO 视网膜

表 1 两组患者治疗前后房角新生血管消退情况 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	治疗前	治疗后 1wk	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 9mo
联合治疗组	3.13±0.90	0.56±0.28	0.30±0.11	0.21±0.12	0.17±0.10	0
单纯治疗组	3.10±0.88	2.83±0.95	1.43±0.56	0.83±0.64	0.82±0.61	0.83±0.64
<i>t</i>	0.145	-10.043	-7.953	-6.037	-4.731	-5.385
<i>P</i>	0.885	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:联合治疗组:采用康柏西普联合全视网膜激光光凝治疗;单纯治疗组:采用单纯全视网膜激光光凝治疗。

表 2 两组患者治疗前后虹膜新生血管消退情况 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	治疗前	治疗后 1wk	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 9mo
联合治疗组	3.03±1.06	0.80±0.15	0.60±0.23	0.23±0.09	0.18±0.10	0.16±0.11
单纯治疗组	2.87±1.07	2.70±1.02	1.60±0.85	1.00±0.69	0.88±0.26	0.87±0.26
<i>t</i>	0.603	-8.166	-5.182	-5.794	-3.101	-3.785
<i>P</i>	0.549	<0.001	<0.001	<0.001	0.003	0.001

注:联合治疗组:采用康柏西普联合全视网膜激光光凝治疗;单纯治疗组:采用单纯全视网膜激光光凝治疗。

表 3 两组患者治疗前后眼压变化情况 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	治疗前	治疗后 1wk	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 9mo
联合治疗组	41.17±9.77	27.80±5.51	21.97±3.34	17.17±3.01	16.10±2.73	15.87±2.60
单纯治疗组	41.13±10.13	33.63±6.99	26.80±5.33	22.37±4.48	20.30±2.85	19.60±2.31
<i>t</i>	0.013	-3.589	-4.204	-5.270	-5.820	-5.864
<i>P</i>	0.990	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:联合治疗组:采用康柏西普联合全视网膜激光光凝治疗;单纯治疗组:采用单纯全视网膜激光光凝治疗。

表 4 两组患者治疗前后视力变化情况 ($\bar{x} \pm s$, LogMAR)

组别	治疗前	治疗后 1wk	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 9mo
联合治疗组	1.15±0.34	0.83±0.19	0.81±0.18	0.74±0.18	0.73±0.18	0.71±0.20
单纯治疗组	1.12±0.31	1.00±0.25	1.16±0.31	1.03±0.30	0.97±0.25	0.96±0.26
<i>t</i>	0.274	-2.768	-5.335	-4.346	-4.111	-4.141
<i>P</i>	0.785	0.008	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:联合治疗组:采用康柏西普联合全视网膜激光光凝治疗;单纯治疗组:采用单纯全视网膜激光光凝治疗。

大面积缺血缺氧,致使促血管生成因子(VEGF)大量合成释放,这些 VEGF 在眼内弥散,从玻璃体腔到眼前房,患眼房水中 VEGF 浓度可达正常人的 40~100 倍,快速引起新生血管产生,致前房角和虹膜产生新生血管及纤维结缔组织增殖膜,最终阻塞房角引起房水引流不畅^[3],导致眼压持续升高,视功能受损,严重者失明。亦有研究证实,VEGF 水平升高与眼压有明显相关性^[8],故降低 VEGF 阻断其作用,可能使眼压降低。近来抗 VEGF 药物在 NVG 治疗方面取得一些进展,但多为晚期病例,且需联合手术治疗^[4-5,9]。有报道称如果能在 NVG 早期给予有效治疗,NVG 可以不做手术或仅使用药物就能维持稳定的眼压^[10]。为此我们联合医院体检中心及信息科,为高血压病史 15a 以上的患者进行眼科检查,提高 CRVO 继发 I、II 期 NVG 患者的就诊率并给予治疗。

康柏西普是一种特效抗 VEGF 药物,是利用 CHO 细胞表达系统产生 IgG-Fc 融合蛋白。核心区域是全人源化氨基酸序列,比天然单克隆抗体或受体与 VEGF 结合得更紧密,可以完全跨越视网膜,抑制 VEGF 诱导的血管内皮细胞增殖和血管新生,可以延长药效维持时间。此外,还可以通过降低血管渗透性及减少新生血管活动,促进

NVG 虹膜及房角新生血管消退^[11],降低眼压。虽然康柏西普抑制并消退新生血管作用显著,但没能改变视网膜缺氧状况且药效维持时间有限,不进行全视网膜光凝新生血管会很快复发^[7],故 CRVO 继发 I、II 期 NVG 的核心治疗仍是要实行全视网膜光凝(PRP)^[12],治疗 CRVO 亦可消退新生血管。PRP 通过破坏视网膜赤道部及周边部耗氧量极大的杆、椎细胞,降低视网膜耗氧量。同时视网膜激光斑痕有利于脉络膜的氧向视网膜弥散,从而改善视网膜缺氧状态^[13]。视网膜缺氧得以改善,有效减少 VEGF 释放,阻止新生血管生成,且有利于已有新生血管消退,Kwon 等^[14]指出抗 VEGF 治疗远期效果需要联合视网膜激光光凝等治疗,故 CRVO 继发 I、II 期 NVG 治疗仍须 PRP 以保证远期疗效,同时治疗 CRVO 消退新生血管,因此 PRP 治疗 CRVO 继发 I、II 期 NVG 并且维持治疗效果必不可少。

通过本案观察我们可以看到,联合治疗组的各项指标经治疗后均立即出现好转,眼压下降且新生血管减少,视力提高,自治疗后 1wk 即开始较单纯治疗组出现统计学差异,并持续维持。观察 9mo 未出现需手术治疗病例,治疗效果好于以往报道^[8,15],这与纳入病例临床分期均属 I、

Ⅱ期且及时复行康柏西普玻璃体腔注射及视网膜光凝治疗有关,同时也不排除病例数尚少的原因。本案经治疗后视力也出现一定程度的升高,这与康柏西普消退 PRP 后黄斑水肿及对 CRVO 治疗作用有关,但 CRVO 患者视功能损伤严重,视力提高幅度不大,组中也有视力不提高病例。联合治疗组在消退新生血管,降低眼压方面治疗效果明显优于单纯治疗组,且玻璃体腔注射康柏西普联合 PRP 此治疗方法易掌握,好操作,适宜广大基层医院开展,能有效减轻疾病发展到晚期患者的痛苦和经济负担。同时通过此次研究我们看到为高危人群进行有针对性的眼科体检,加强对患者的宣教并建立长期观察随访档案对 CRVO 继发 I、Ⅱ期 NVG 的诊疗非常有帮助,是 CRVO 继发 NVG 能早期在基层医院得到有效控制的前提。

参考文献

- 1 乔春艳,邵蕾,许欣悦,等. 2002-2016年北京同仁医院新生血管性青光眼原发病因及治疗方式的变化趋势. 眼科 2019;28(1):11-16
- 2 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
- 3 刘小毛,延新年,范强,等. 康柏西普联合全视网膜激光光凝治疗 CRVO 继发新生血管性青光眼. 国际眼科杂志 2018;18(6):1077-1080
- 4 鱼喆,蒲晓莉,延新年,等. 玻璃体腔注射康柏西普联合小梁切除术及全视网膜光凝治疗新生血管性青光眼. 国际眼科杂志 2018;18(5):862-865
- 5 李鹏,陈海艳,海鸥,等. 康柏西普玻璃体腔注射联合 EX-PRESS 青光眼引流器植入治疗 NVG. 国际眼科杂志 2019;19(7):1218-1221

- 6 吴敏,薛黎萍,和丹,等. 23G 玻璃体切割术联合全视网膜光凝和二期 Ahmed 引流阀植入治疗新生血管性青光眼疗效探讨. 中国实用眼科杂志 2015;33(11):1284-1287
- 7 Zacks DN, Johnson MW. Combined intravitreal injection of triamcinolone acetonide and panretinal photocoagulation for concomitant diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2015;25(2):135-140
- 8 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
- 9 洪颖,胡运韬,张纯,等. 新生血管性青光眼三联序贯治疗效果观察. 眼科新进展 2017;37(4):372-375
- 10 Elmekawey H, Khafagy A. Intracameral ranibizumab and subsequent mitomycin C augmented trabeculectomy in neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2014;23(7):419-484
- 11 刘颖,葛翠洁,谢丽丽,等. 康柏西普联合手术及全视网膜光凝治疗 NVG 的临床研究. 中国现代医学杂志 2018;28(15):67-70
- 12 曾广川,廖许琳,李萍萍,等. 玻璃体腔联合前房注射康柏西普对新生血管性青光眼的辅助治疗作用. 检验医学与临床 2019;16(22):3266-3268
- 13 刘国军,仇宜解,于湛,等. 新生血管性青光眼分期综合治疗的效果. 眼科 2012;21(4):268-272
- 14 Kwon J, Sung KR. Effect of Preoperative Intravitreal Bevacizumab on the Surgical Outcome of Neovascular Glaucoma at Different Stages. *J Ophthalmol* 2017;2017:7672485
- 15 刘修铎,徐惠娣,孙钰,等. 超全视网膜光凝联合玻璃体腔注射康柏西普治疗新生血管性青光眼. 国际眼科杂志 2017;17(1):140-142