

抗 VEGF 联合超声睫状体成形术治疗新生血管性青光眼

王宇豪¹, 仇蕊倩¹, 强甜甜¹, 陈梦媛¹, 王爱莲²

引用:王宇豪,仇蕊倩,强甜甜,等.抗 VEGF 联合超声睫状体成形术治疗新生血管性青光眼.国际眼科杂志 2023; 23(4): 668-671

基金项目:安徽省教育厅高校科学研究项目(No.KJ2019A0386);蚌埠医学院研究生科研创新计划项目(No.Byycx21097)

作者单位:¹(233000)中国安徽省蚌埠市,蚌埠医学院研究生院;²(233000)中国安徽省蚌埠市,蚌埠医学院第一附属医院眼科

作者简介:王宇豪,男,眼科学在读硕士研究生(专业型),研究方向:青光眼、白内障。

通讯作者:王爱莲,毕业于东南大学医学院,眼科学硕士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:白内障、青光眼、眼底病。 hanyu13@126.com

收稿日期:2022-08-03 修回日期:2023-03-09

摘要

目的:探讨超声睫状体成形术(UCP)联合抗 VEGF 注射在治疗新生血管性青光眼(NVG)患者中的临床疗效及安全性的研究。

方法:选取 2020-09/2021-09 于蚌埠医学院第一附属医院就诊的 NVG 患者 30 例 30 眼,入院后所有患者术眼均注射抗 VEGF 药物(雷珠单抗),术后再从中随机选取 15 例行 UCP 治疗(UCP 组),另 15 例行小梁切除术(小梁组)。术后随访时长为 10mo,每次随访时,比较两组患者术眼眼压下降程度,评估术眼疼痛程度的变化及相关并发症的发生。

结果:UCP 组和小梁组眼压及患眼疼痛程度均较术前有明显下降,UCP 组并发症相较小梁组少。

结论:UCP 联合抗 VEGF 注射能够有效地控制 NVG 患者眼压及疼痛程度,且并发症较少安全性高。

关键词:超声睫状体成形术;新生血管性青光眼;抗血管内皮生长因子(VEGF)

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.4.27

Treatment of neovascular glaucoma by anti-vascular endothelial growth factor combined with ultrasonic ciliary plasty

Yu-Hao Wang¹, Rui-Qian Qiu¹, Tian-Tian Qiang¹, Meng-Yuan Chen¹, Ai-Lian Wang²

Foundation items: University Scientific Research Project of Anhui Education Department (No.KJ2019A0386); Postgraduate Research Innovation Program of Bengbu Medical College (No.Byycx21097)

¹Graduate School, Bengbu Medical College, Bengbu 233000, Anhui Province, China; ²Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, Anhui Province, China

Correspondence to: Ai-Lian Wang. Department of Ophthalmology,

the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, Anhui Province, China. hanyu13@126.com
Received:2022-08-03 Accepted:2023-03-09

Abstract

• **AIM:** To investigate the clinical efficacy and safety of ultrasonic ciliary plasty (UCP) combined with injection of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) in the treatment of neovascular glaucoma (NVG).

• **METHODS:** A total of 30 NVG patients (30 eyes) admitted to the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College from September 2020 to September 2021 were selected. After admission, all the eyes of the patients were injected with anti-VEGF drug (ranibizumab). After surgery, 15 patients were randomly selected for UCP treatment (UCP group), and the other 15 patients received trabeculectomy (trabeculectomy group). During the 10mo postoperative follow-up, the decrease of intraocular pressure was compared between the two groups and the changes of the degree of ocular pain and the occurrence of related complications were evaluated at each follow-up visit.

• **RESULTS:** The intraocular pressure and pain degree of the UCP and trabeculectomy groups were significantly lower than those before operation, and the complication probability of the UCP group was less than that of the trabeculectomy group.

• **CONCLUSION:** With fewer complications and high safety, UCP combined with anti-VEGF injection can effectively control intraocular pressure and pain in NVG patients.

• **KEYWORDS:** ultrasonic ciliary plasty; neovascular glaucoma; anti-vascular endothelial growth factor (VEGF)

Citation: Wang YH, Qiu RQ, Qiang TT, et al. Treatment of neovascular glaucoma by anti-vascular endothelial growth factor combined with ultrasonic ciliary plasty. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(4):668-671

0 引言

新生血管性青光眼(neovascular glaucoma, NVG)^[1-4]由于其治疗效果欠佳,又被称为“难治性青光眼”。NVG的共同表现有眼痛、畏光。NVG是由虹膜及房角表面的新生血管引发的青光眼,这是和其它青光眼不同的地方。一般药物及常规手术治疗效果差,眼压常常不能有效控制,可能会进展为绝对期青光眼,因此寻找安全且相对有效的治疗方式尤其重要。超声睫状体成形术(ultrasonic ciliary plasty, UCP)作为近年来新出现的技术^[2],该技术采用高强度聚焦超声技术进行治疗,可精准定位于睫状

体,具有靶向性、选择性地对睫状体产生凝固热效应及空化作用,保留邻近器官,且治疗过程简单、便捷、省时,具有显著的降眼压效果。本研究采用超声睫状体治疗器对 NVG 患者实施 UCP,并与另一组行小梁切除术的患者进行对比研究,术前所有患者均注射抗 VEGF 药物(雷珠单抗)^[3],并随访 10mo 来研究其临床治疗效果及安全性。从而促进 NVG 治疗的进一步研究及选择。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2020-09/2021-09 于蚌埠医学院第一附属医院就诊的 NVG 患者 30 例 30 眼,其中男 20 例 20 眼,女 10 例 10 眼,年龄 32~72(平均 50.20±8.56)岁,患术前眼压 32~60(平均 49.85±8.03)mmHg。入院后所有患者术前均注射抗 VEGF 药物(雷珠单抗),术后再从中随机选取 15 例行 UCP 治疗(UCP 组),另 15 例行小梁切除术(小梁组)。两组患者平均年龄、性别、眼压比较,差异均无统计学意义($P>0.05$,表 1)。纳入标准:(1)确诊为 NVG。(2)眼压 ≥ 21 mmHg,且眼轴长度 20~26mm。排除标准:(1)不能按时或完成定期随访的患者。(2)使用可能影响眼压的全身药物的患者。(3)患有视网膜脱离或眼肿瘤、眼部感染等其他眼部疾病的患者。(4)怀孕或哺乳期女性。(5)有严重的全身性疾病。(6)近期做过其他眼部手术。本研究通过医院伦理委员会同意,所有研究者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 术前所有患者均进行视力、裂隙灯生物显微镜、眼压测量、OCT、IOL Master、UBM 等检查,并记录患者术前视力、眼压、疼痛程度、角膜内皮细胞计数等情况。经检查完毕后入组行常规治疗,包括全身及局部降眼压治疗。入院后 2~4d 患眼均注射抗 VEGF 药物(雷珠单抗),注射 48h 后 15 例患者行 UCP 治疗,另 15 例行小梁切除术。所有患者均由同一名临床经验丰富、操作熟练的医生进行手术。

1.2.1.1 治疗设备 UCP 手术使用医疗设备 EyeOP1(Eve Tech Care)进行。该装置包括指挥模块和一次性治疗装置,包括定位锥和治疗探针。治疗探针使用 6 个环形传感器以亚毫米精度和严格的温度控制定位纤毛过程。操作者可根据患者的病情,精确确定治疗剂量。探头有 3 种直径(11、12、13)可供选择。

1.2.1.2 UCP 组手术步骤 患者置于手术床上仰卧位,球后或球周麻醉。将耦合锥置于眼表,轻轻移动至正确位置,利用负压吸力固定耦合锥,确认探头与锥的锚固位置。眼表、耦合锥和治疗探头之间的空间用无菌平衡盐水填充,然后开始治疗程序,并选择治疗点的数量。每个部位对应一个压电换能器。根据基线 IOP(眼压),可选择 6、8、10 个位点 3 种不同的治疗剂量(后两者为轮转治疗)。6 个点处理后,需在耦合锥内置入探针。脚开关被不断地推以激活 6 个传感器中的每一个。每个传感器按顺序激活 6s,下一次激活前间隔 20s。换能器在激活后产生并发送高强度聚焦超声。治疗结束后,取下治疗探针,轻轻移动耦合锥,通过锥下缘负压吸引环吸出生理盐水。然后移除锥体,手术完成。

1.2.1.3 小梁组手术步骤 患者置于手术床上仰卧位,对球周进行麻醉处理后,在显微镜下基底结膜瓣选择面积大小为 4mm×4mm 的穹窿部结膜,局部应用氟尿嘧啶浸润,根据患者年龄、结膜厚度及巩膜瓣厚度放置 2~5min,随后

以角膜缘为基底的板层巩膜瓣进行预制,随后切除巩膜下部分小梁组织以及周围对应的虹膜,用 10-0 可吸收线对巩膜瓣两游离后角各缝合 1 针,随后用 8-0 可吸收线缝合患者球结膜切口,术后用适量的妥布霉素地塞米松眼膏涂于结膜囊内并包扎患眼,手术完成。

1.2.2 观察指标 随访安排在治疗后 1d,1wk,1,3,6,10mo 进行。包括视力检查,IOP 测量,降眼压药物数量,疼痛和并发症评估。视力检查结果用国际视力表来进行统计。疼痛程度采用数字疼痛程度分级法进行评分,0~10 分代表疼痛程度,0 分表示无痛,1~3 分为轻度疼痛,4~6 分为中度疼痛,7~9 分为重度疼痛,10 分表示剧痛^[5],患者根据疼痛程度选择相应的评分。

1.2.3 疗效及安全性评估 手术成功定义为 10mmHg<IOP<21mmHg,或术后较基线眼压降低>30%,并且无需使用降眼压药物或仅使用 1~2 种降眼压药物。安全性评估取决于并发症的发生包括:结膜充血、水肿,结膜下出血、角膜水肿、浅表点状角膜炎、瞳孔散大、持续性低眼压、术中疼痛、巩膜变薄、异物感等。

统计学分析:采用 GraphPad Prism 8 统计软件进行数据分析。采用折线图和散点图分别表示平均眼压趋势和个体眼压变化。计量资料采用均数±标准差表示,多时间点重复测量的数据采用单因素重复测量数据方差分析,组间数据差异比较采用独立样本 *t* 检验,每组内各时间点的比较采用 LSD-*t* 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者手术前后眼压等情况对比 两组不同时间点眼压比较,差异有统计学意义($F_{\text{时间}} = 35.583, P_{\text{时间}} < 0.001, F_{\text{组间}} = 0.913, P_{\text{组间}} = 0.347, F_{\text{组间} \times \text{时间}} = 2.878, P_{\text{组间} \times \text{时间}} = 0.011$)。两组患者术前眼压比较,差异无统计学意义($P = 0.298$)。两组患者术后 1d,1wk,1,3,6,10mo 眼压与术前相比,总体呈现出下降趋势,差异均有统计学意义($P < 0.01$,表 2),下降幅度在早期更为显著,UCP 组在术后 1mo 时眼压最低(23.69±11.10mmHg),小梁组在术后 1wk 时眼压最低(21.30±6.82mmHg),之后两组眼压值均出现回升趋势(图 1)。此外两组患者降眼压药物使用数量较术前相比有所下降,比较两组各时间点降眼压药物数量,差异均无统计学意义($P>0.05$,表 3)。随访至 10mo 时 UCP 组及小梁组的成功率均为 60%(9/15),见图 2。

2.2 两组患者手术前后疼痛评分比较 两组患者都是视力严重受损的 NVG 患者,这些患者的一个显著特征是由于无法控制的高眼压引起的局部疼痛。本研究中两组患者术前疼痛评分 UCP 组 3.80±1.40 分,小梁组 3.73±1.58 分,术后两组疼痛评分均呈下降趋势,随访至 10mo 时疼痛评分 UCP 组下降至 1.80±1.42 分,小梁组下降至 1.87±1.36 分,两组间差异无统计学意义($P = 0.9001$),两组内术后 10mo 疼痛评分与术前相比较,差异均具有统计学意义($P < 0.01$,表 4,图 3)。

2.3 术后视力情况及并发症的发生 两组患者术后均未出现严重并发症,手术前后视力也无明显改善。但两组患者术后均出现轻微并发症,UCP 组出现较多的是结膜充血、水肿共 4 眼(27%),但均在术后 1wk 随访时症状消退。小梁组并发症最多的为结膜充血、水肿及术中疼痛,均为 5 眼(33%);持续性低眼压 2 眼,术后 1wk 眼压均在正常范围以下,随访至 1mo 时,该患者眼压升至正常。其他并发症见表 5。

表1 两组患者一般资料比较

组别	例数	性别(男/女,例)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	眼压($\bar{x}\pm s$,mmHg)
UCP组	15	9/6	49.53±10.02	50.37±8.49
小梁组	15	11/4	50.87±6.69	49.30±7.98
χ^2/t		0.23	-0.27	1.06
<i>P</i>		0.63	0.791	0.298

表2 两组不同时间点眼压比较

组别	术前	术后 1d	术后 1wk	术后 1mo	术后 3mo	术后 6mo	术后 10mo
UCP组	50.37±8.49	35.87±10.90	25.30±12.33	23.69±11.10	27.91±10.55	29.10±10.46	32.22±14.8
小梁组	49.30±7.98	22.34±9.70	21.30±6.82	22.59±6.98	26.33±10.70	30.76±13.28	33.66±11.96

表3 两组不同时间点降眼压药物使用数量比较

组别	术前	术后 1d	术后 1wk	术后 1mo	术后 3mo	术后 6mo	术后 10mo
UCP组	2.7±0.7	2.7±0.7	2.5±0.5	2.5±0.5	2.4±0.7	2.3±0.7	2.4±0.5
小梁组	2.8±0.7	2.8±0.7	2.8±0.7	2.7±0.8	2.5±0.7	2.6±0.8	2.7±0.7

表4 两组不同时间点疼痛评分比较

组别	术前	术后 1d	术后 1wk	术后 1mo	术后 3mo	术后 6mo	术后 10mo
UCP组	3.80±1.40	2.93±1.22	2.13±1.24	1.53±0.92	1.66±1.04	1.66±1.71	1.80±1.42
小梁组	3.73±1.58	2.33±1.11	2.22±0.68	2.00±0.85	1.67±1.35	1.73±1.28	1.87±1.36

表5 术后两组患者并发症发生情况

组别	结膜充血、水肿	角膜水肿	浅表点状角膜炎	持续性低眼压	术中疼痛	脉络膜上腔出血	异物感	瞳孔散大
UCP组	4	1	1	0	1	0	0	0
小梁组	5	2	0	2	5	1	3	1
总和	9	3	1	2	6	1	3	1

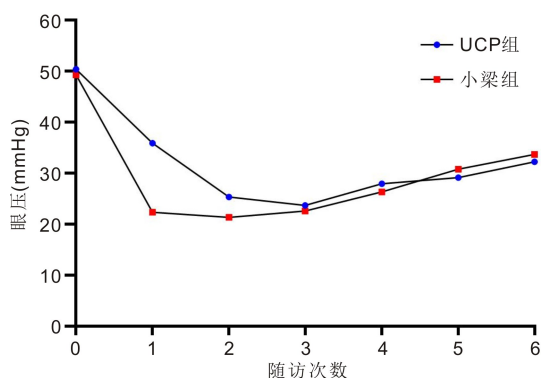


图1 两组不同时间点眼压比较 随访次数0、1、2、3、4、5、6分别表示术前、术后1d、1wk、1、3、6、10mo。

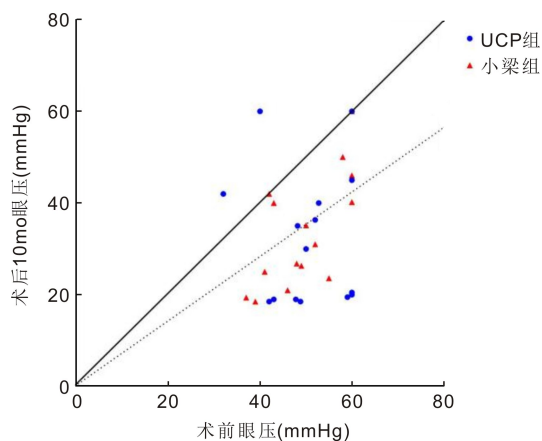


图2 随访10mo时IOP变化散点图 位于斜虚线下方(斜虚线 $y=0.7x$)的患者中,IOP下降大于30%患者被视为治疗后成功病例。

3 讨论

NVG是一种以前房角和虹膜新生血管引起的眼压升高为特征的疾病,是终末期视网膜缺血性疾病最常见的并发症^[1,4]。VEGF是NVG发病机制中研究最多的促血管生成因子。这9种亚型均含有细胞外分泌的共识信号序列,它们都与特定的受体亚型结合,并刺激组织特异性血管生成。VEGF和VEGF-mRNA水平在缺血视网膜中显著升高。糖尿病(伴有糖尿病视网膜病变)、视网膜中央静脉血栓形成和反复视网膜脱离是通过缺血引起NVG的疾病。所有抗VEGF联合手术的治疗方式^[6]是目前针对NVG首选的手段之一。

本研究在随访10mo的时间里,对照研究了抗VEGF联合UCP与小梁切除术对NVG患者的疗效和安全性。小梁切除术^[7]作为一种针对NVG治疗的成熟的手术方式,由于其有效的降眼压效果,常常被作为首选治疗方案。但是它有相对较多的并发症,如滤过过强导致的持续性低眼压,滤过无效,眼压控制不佳等,UCP作为近些年来新出现的技术^[8],该设备采用高强度聚焦超声技术进行治疗,它可针对睫状体进行精确、可控、温和的凝固,精确定位目标区域,精准温度时间曲线控制(不破坏周围组织),

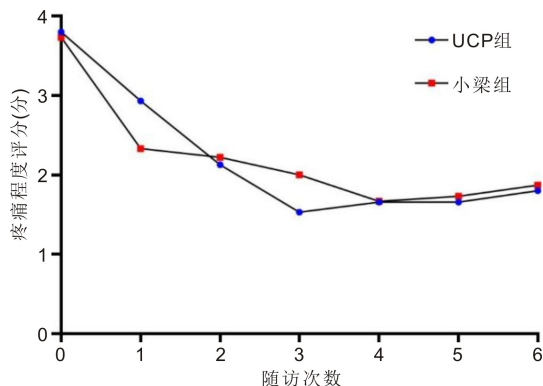


图3 两组不同时间点疼痛评分比较 随访次数0、1、2、3、4、5、6分别表示术前、术后1d、1wk、1、3、6、10mo。

温和热凝固(不产生组织爆破)。UCP是以两种不同的原理降低眼压:(1)消融部分睫状体结构,减少房水的生成;(2)开放葡萄膜肌膜通道,促进房水的流出。为了更好地了解UCP对组织的损伤,Li等在动物实验中观察睫状体的冠状切片^[9],HE染色切片显示,在UCP处理后的靶区内,其中的间质胶原纤维和血管有所扩张。在睫状体内实现了热凝固性坏死,而没有完全破坏它。除产生房水的色素沉着和非色素沉着的上皮细胞层外,其余部位保持不变,仅有轻微瘢痕。尽可能地避免了会出现更严重的炎症反应。

目前,UCP手术已被证明为青光眼治疗提供了一种新的良好的疗效和安全性^[10-12]。在目前已发表的文献中^[2,13],UCP在随访6mo时IOP降低率显著,范围大约为20%~50%。我们的研究显示,UCP组平均IOP显著降低,从术前的 50.37 ± 8.49 mmHg降至10mo时的 32.22 ± 14.8 mmHg,平均IOP降低幅度为36%,治疗成功率为60%(9/15)。与小梁组术前 49.3 ± 7.98 mmHg降至10mo时的 33.66 ± 11.96 mmHg,平均IOP降低幅度为31.8%,治疗成功率为60%(9/15)相比,两组间无明显差异,在降眼压效果方面,两者相当且UCP组略有优势。两组患者术前局部疼痛严重影响生活质量。这可能是由于眼压失控,以及长期高眼压导致的角膜内皮失代偿引起的角膜水肿。在随访至10mo时,UCP组疼痛评分由术前的 3.80 ± 1.40 分降至10mo时的 1.80 ± 1.42 。小梁组疼痛评分由术前的 3.73 ± 1.58 分降至10mo时的 1.87 ± 1.36 分。两组在降低患者疼痛程度上均有一定的效果,且无明显差异,这在一定程度上符合NVG患者的治疗目标。

但是UCP治疗的优势在于可针对患者重复治疗,Melamed等^[14]的研究证实在治疗后眼压无明显下降的患者,再次行UCP可取得满意效果,提示即使第一次无反应,重复治疗仍可有效。总之,UCP组与小梁组在降眼压效果上无明显差异,均可有效降低眼压,但同时UCP组术后随访的并发症相较于小梁组更少且轻微,安全性更高。

本研究具有一定的局限性:(1)由于随访时间短(10mo),需要进一步评估长期疗效。(2)样本数(UCP组15眼,小梁组15眼)也较少,不足以对罕见并发症进行更全面的统计。由于患者均为终末期NVG患者,所有患者术前与术后视力均无明显改善,因此很难有效评估治疗对视力的影响。

UCP作为一种较新的手术方法,与其他手术相比有其自身的优势,它是一个相对无创的过程,易于操作,具有可接受的安全配置,减低了患者心理负担及生理痛苦,患者的依从性较高,且可重复操作。因此,我们建议抗VEGF联合UCP可以作为治疗NVG患者的又一选择。然而,长期疗效和安全性需要进一步的研究。

参考文献

- Shazly TA, Latina MA. Neovascular glaucoma: etiology, diagnosis and prognosis. *Semin Ophthalmol* 2009;24(2):113-121
- Liu HT, Zhang Q, Jiang ZX, et al. Efficacy and safety of high-dose ultrasound cyclo-plasty procedure in refractory glaucoma. *Int J Ophthalmol* 2020;13(9):1391-1396
- Karpilova MA, Durzhinskaya MH. Anti-VEGF drugs in the treatment of neovascular glaucoma. *Vestn Oftalmol* 2019;135(5. Vyp. 2):299-304
- Barac IR, Pop MD, Gheorghe AI, et al. Neovascular secondary glaucoma, etiology and pathogenesis. *Rom J Ophthalmol* 2015;59(1):24-28
- 李仲廉, 安建雄, 倪家骧, 等. 临床疼痛治疗学. 3版. 天津: 天津科学技术出版社 2003;251-252
- Simha A, Braganza A, Abraham L, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10(10):CD007920
- Tokumo K, Komatsu K, Yuasa Y, et al. Treatment outcomes in the neovascular glaucoma tube versus trabeculectomy study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021;259(10):3067-3076
- Hu DP, Tu S, Zuo CG, et al. Short-term observation of ultrasonic cyclocoagulation in Chinese patients with end-stage refractory glaucoma: a retrospective study. *J Ophthalmol* 2018;2018:4950318
- Wang RX, Wang T, Li N. A comparative study between ultrasound cycloplasty and cyclocryotherapy for the treatment of neovascular glaucoma. *J Ophthalmol* 2020;2020:4016536
- 杨丛丛, 姜涛, 王大博. 超声睫状体成形术治疗难治性青光眼的临床效果及安全性. *眼科新进展* 2018;38(10):982-985
- 黄雪桃, 祁颖, 崔晴晴, 等. 超声睫状体成形术治疗新生血管性青光眼的疗效及安全性. *国际眼科杂志* 2020;20(5):842-846
- Giannaccare G, Vagge A, Sebastiani S, et al. Ultrasound cyclo-plasty in patients with glaucoma: 1-year results from a multicentre prospective study. *Ophthalmic Res* 2019;61(3):137-142
- Aptel F, Denis P, Rouland JF, et al. Multicenter clinical trial of high-intensity focused ultrasound treatment in glaucoma patients without previous filtering surgery. *Acta Ophthalmol* 2016;94(5):e268-e277
- Melamed S, Goldenfeld MM, Cotlear D, et al. High-intensity focused ultrasound device in re-fractory Glaucoma patients. results at 1 year prospective clinical study. *Europ J Ophthalmol* 2014;25(6):483-489