

# 康柏西普联合 25G 玻璃体手术及小梁切除术治疗继发于 PDR 伴 VH 的 NVG

杨 柳, 李甦雁, 刘海洋, 徐 青, 刘亚鲁, 范 巍, 管莉娜, 李 婕

引用: 杨柳, 李甦雁, 刘海洋, 等. 康柏西普联合 25G 玻璃体手术及小梁切除术治疗继发于 PDR 伴 VH 的 NVG. 国际眼科杂志 2020;20(8):1399-1404

基金项目: 江苏省卫生计生委项目 (No.H201672); 徐州市科技项目 (No.KC16SL116)

作者单位: (221116) 中国江苏省徐州市第一人民医院眼科 徐州医科大学附属徐州市立医院眼科 徐州市眼病防治研究所

作者简介: 杨柳, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 玻璃体视网膜疾病。

通讯作者: 李甦雁, 硕士研究生, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 玻璃体视网膜疾病. lisuyan1226@126.com

收稿日期: 2020-04-14 修回日期: 2020-07-08

## 摘要

**目的:** 比较不同围手术时期给予玻璃体腔内注射康柏西普联合 25G 微创玻璃体手术 (PPV) 及小梁切除术治疗继发于增生型糖尿病视网膜病变 (PDR) 伴玻璃体积血 (VH) 的新生血管性青光眼 (NVG) 的手术效果及并发症。

**方法:** 前瞻性随机对照临床试验。纳入 2016-11/2019-04 在我院确诊的 PDR 伴 VH 的 III 期 NVG 患者 28 例 30 眼。所有患者均接受 25G PPV 联合小梁切除术。将其随机分为两组: 第 1 组 12 例 14 眼患者于术前 3d 玻璃体腔内注射康柏西普, 第 2 组 16 例 16 眼于 25G 玻璃体手术及小梁切除术毕玻璃体腔内注射康柏西普 (IVC) 0.5mg/0.05mL。比较两组患者手术时间、术中出血及术后并发症的发生率。观察术后疼痛缓解、虹膜新生血管 (INV) 消退和最佳矫正视力 (BCVA) 以及眼压 (IOP) 控制率情况。

**结果:** 第 1、2 组均完成手术并分别随访 12.40±2.21mo 和 12.23±2.11mo ( $P>0.05$ )。第 1 组术中出血和术后早期前房出血发生率 (29%、14%) 低于第 2 组 (75%、56%, 均  $P<0.05$ )。两组患者手术时间、浅前房、脉络膜脱离、玻璃体再出血的发生率无差异 ( $P>0.05$ )。术后 3d 所有患者疼痛缓解。第 1 组 IVC 后 3d (即手术日) 93% 的 INV 完全消退, 第 2 组 PPV 术后 7d 94% INV 完全消退。末次随访两组患者各有 1 眼残余少许萎缩的 INV。术后 1wk, 1、3、6mo IOP 控制率, 第 1 组依次为 93%、79%、64%、57%, 第 2 组依次为 94%、75%、50%、44%, 两组患者各时间段比较无差异 ( $P>0.05$ )。两组术后不同时间点 IOP 与术前相比均明显降低 ( $P<0.05$ )。末次随访时第 1、2 组 IOP 分别为 20.45±10.55 和 22.63±7.24mmHg, 与术前 42.21±9.11 和 44.88±11.83mmHg 相比明显降低 ( $P<0.05$ )。两组术后不同随访时间点 BCVA 与术前相比无差异 ( $P>0.05$ )。

**结论:** 术前 IVC 预处理与术毕 IVC 联合 25G PPV 及小梁切除术治疗继发于 PDR 伴 VH 的 NVG 相比, 术中出血和

术后早期前房出血的发生率较低。两种方法 IOP 控制率相当, 虽然随着时间逐渐减低, 但是经过及时处理最终可以获得较好的疗效。

**关键词:** 康柏西普; 新生血管性青光眼; 增生型糖尿病视网膜病变; 微创玻璃体切割术; 小梁切除术

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.8.22

## Conbercept combined with 25G vitrectomy and trabeculectomy for NVG secondary to PDR and VH

Liu Yang, Su-Yan Li, Hai-Yang Liu, Qing Xu, Ya-Lu Liu, Wei Fan, Li-Na Guan, Jie Li

**Foundation items:** Scientific Research Project of Jiangsu Health and Family Planning Commission (No.H201672); Xuzhou Science and Technology Project (No.KC16SL116)

Department of Ophthalmology, Xuzhou First People's Hospital; Department of Ophthalmology, the Affiliated Xuzhou Municipal Hospital of Xuzhou Medical University; Xuzhou Eye Disease Prevention and Control Institute, Xuzhou 221116, Jiangsu Province, China

**Correspondence to:** Su-Yan Li. Department of Ophthalmology, Xuzhou First People's Hospital; Department of Ophthalmology, the Affiliated Xuzhou Municipal Hospital of Xuzhou Medical University; Xuzhou Eye Disease Prevention and Control Institute, Xuzhou 221116, Jiangsu Province, China. lisuyan1226@126.com

Received:2020-04-14 Accepted:2020-07-08

## Abstract

• **AIM:** To compare the efficacy and complications of intravitreal injection of conbercept in different perioperative periods, combined with 25G pars plana vitrectomy (PPV) and trabeculectomy in the treatment of neovascular glaucoma (NVG) secondary to proliferative diabetic retinopathy (PDR) with vitreous hemorrhage (VH).

• **METHODS:** Prospective randomized controlled clinical trial. 28 cases (30 eyes) of NVG in stage III secondary to PDR with VH were enrolled in the study. All patients received 25G PPV combined with trabeculectomy. They were randomly divided into two groups; group 1 (14 eyes) received intravitreal injection of 0.5mg/0.05mL of conbercept (IVC) 3d before operation and group 2 (16 eyes) received IVC after operation; the operation time, intraoperative bleeding and postoperative complications were compared between the two groups. The differences

of pain relief, the regression of iris neovascularization (INV), the best corrected visual acuity (BCVA) and intraocular pressure (IOP) control rate were observed.

• **RESULTS:** The two groups all completed the operation and were followed up 12.40±2.21mo and 12.23±2.11mo respectively ( $P>0.05$ ). The incidence of intraoperative and early postoperative hyphema of group 1 (29%, 14%) was lower than group 2 (75%, 56%,  $P<0.05$ ). There was no significant difference in operation time, shallow anterior chamber, choroidal detachment and vitreous rebleeding between the two groups ( $P>0.05$ ). The pain was relieved in all patients 3d after operation. In group 1, 93% of INV completely disappeared 3d after IVC and 94% of INV completely disappeared 7d after PPV in group 2. At the last follow-up, one eye in each group remained a little atrophic INV. At 1wk, 1mo, 3mo, 6mo postoperation, the IOP control rate of group 1 was 93%, 79%, 64% and 57% respectively, and that of group 2 was 94%, 75%, 50%, 44% respectively (each time period,  $P>0.05$ ). IOP of the two groups at different time points after operation was significantly lower than that before operation ( $P<0.05$ ). At the last follow-up, the IOP of the two groups were 20.45±10.55 and 22.63±7.24mmHg respectively, which were significantly lower than those of 42.21±9.11 and 44.88±11.83mmHg before operation ( $P<0.05$ ). BCVA in two groups at different follow-up time after operation has no significant difference compared with that of preoperation ( $P>0.05$ ).

• **CONCLUSION:** Compared with IVC after operation, IVC before operation combined with 25G PPV and trabeculectomy for NVG secondary to PDR with VH could reduce the incidence of intraoperative hemorrhage and early postoperative hyphema. The IOP control rate of the two methods is equal and gradually decreases with time, but after timely treatment can finally get better results.

• **KEYWORDS:** Conbercept; neovascular glaucoma; proliferative diabetic vitreoretinopathy; minimally invasive vitrectomy; trabeculectomy

**Citation:** Yang L, Li SY, Liu HY, et al. Conbercept combined with 25G vitrectomy and trabeculectomy for NVG secondary to PDR and VH. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(8):1399-1404

## 0 引言

新生血管性青光眼 (neovascular glaucoma, NVG) 是增生型糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 的严重并发症, 是一种破坏性强、致盲率极高的眼病, 病因复杂, 治疗困难, 属于难治性青光眼。PDR 晚期玻璃体内血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 含量显著升高, 可以引起虹膜或前房角新生血管, 遮盖阻塞小梁网, 房角闭塞, IOP 升高, 最终发展成 NVG。

临床治疗方法以降眼压药物或滤过手术为主, 最常用的滤过手术是小梁切除术, 手术成功率低, 主要是由于 VEGF 高表达使新生血管异常活跃, 术中出血与术后纤维增殖严重影响了手术效果<sup>[1]</sup>。抗 VEGF 药物可以短暂阻断 VEGF 的作用, 减少新生血管形成, 提高手术成功率, 目

前国内外眼科专家采用雷珠单抗预处理来提高手术成功率, 并取得了较好的效果<sup>[2-4]</sup>。控制新生血管的根本措施是改善视网膜缺血缺氧状态, 全视网膜激光光凝术 (panretinal photocoagulation, PRP) 已被证实可以抑制 NVG 患者新生血管的产生<sup>[5]</sup>, 但对于继发于 PDR 合并玻璃体积血 (vitreous haemorrhage, VH) 的患者, 无法及时进行有效 PRP, 而 25G 玻璃体切割 (pars plana vitrectomy, PPV) 联合小梁切除术则可以彻底清除 VH 并完成 PRP<sup>[6]</sup>。康柏西普是一种融合蛋白, 它作为一种新生血管抑制劑已被广泛应用于临床。对于 PDR 伴 VH 的 NVG 行 PPV 联合小梁切除术用康柏西普预处理理论上可以减轻术中出血, 提高手术效率, 但是玻璃体手术时清除了之前注射的药物, 使其无法在术后继续发挥抗 VEGF 功效; 而玻璃体腔内注射康柏西普 (intravitreal injection of Conbercept, IVC) 于 PPV 术毕进行不仅可以减少一次单独的玻璃体腔注药术, 且术毕注射的康柏西普可以在术后继续发挥抗 VEGF 作用, 为了了解上述两种不同时期 IVC 中哪种方法联合 PPV 及小梁切除术并发症更少、效率更高、眼压控制率更好, 我们进行了以下的临床研究。

## 1 对象和方法

1.1 对象 本研究为前瞻性随机对照临床试验, 纳入 2016-11/2019-04 在我院诊断为 NVG Ⅲ期合并 VH 的 PDR 患者 28 例 30 眼, 按照完全随机化方法分为两组, 第 1 组 (12 例 14 眼) 于术前玻璃体腔内注射康柏西普, 3d 后行 25G PPV 联合小梁切除术; 第 2 组 (16 例 16 眼) 于 25G PPV 联合小梁切除术毕玻璃体腔内注射康柏西普。NVG 临床分期: I 期 (青光眼前期): 虹膜或前房角出现新生血管, 但由于尚未危及房角功能, 眼压正常, 患者可以没有症状。II 期 (开角型青光眼期): 房角无关闭, 但新生血管膜伸进小梁网, 小梁网功能受损, 房水外流受阻, 眼压升高。III 期 (闭角型青光眼前期): 新生血管膜收缩, 房角粘连、关闭, 眼压急剧升高。纳入标准: (1) PDR 导致的不吸收的 VH; (2) 局部及全身应用最大剂量降眼压药物后 IOP 仍高于 21mmHg; (3) 在虹膜表面可见新生血管且房角镜或超声生物显微镜检查显示大于 180 度范围房角关闭; (4) 空腹血糖控制在 8mmol/mL 以下及 HbA1c ≤ 8.0% 者。排除标准: (1) 年龄小于 18 周岁; (2) 眼外伤史; (3) 斜视手术、外路视网膜脱离复位术、其他各类结膜手术病史或 PPV 手术史; (4) 严重器质性疾病如肾功能不全、心功能不全等无法耐受手术者; (5) 不愿意参加此临床试验者。两组患者性别、年龄、眼压、视力、随访时间基线资料相比, 差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ , 表 1)。本研究项目获得我院伦理委员会批准同意 (No. xzsdyyyl201610), 所有患者均签署知情同意书。

## 1.2 方法

1.2.1 玻璃体腔注药术 表面麻醉下常规消毒铺无菌巾后于颞下方距角膜缘 3.5mm 处的睫状体扁平部, 手术由同一位手术者完成。用 30 号注射针头垂直向玻璃体腔内注射康柏西普 0.5mg/0.05mL, 术毕涂抹氧氟沙星眼膏并包扎。

1.2.2 25G PPV 联合小梁切除术 术前 20g/L 利多卡因和 7.5g/L 布比卡因 1:1 混合液 5mL 神经阻滞麻醉, 术野

表1 两组患者基线资料比较

组别	眼数	性别 (男/女,例)	年龄 ( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	眼压 ( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)	视力( $\bar{x}\pm s$ , 个字母数)	随访时间 ( $\bar{x}\pm s$ ,mo)	BCVA(眼)					
							NLP	LP	HM	CF/BE	0.01~<0.1	$\geq 0.1$
第1组	14	7/5	58.36±9.43	42.21±9.11	5.24±0.20	12.40±2.21	2	1	4	1	4	2
第2组	16	9/7	55.63±8.03	44.88±11.83	4.12±1.23	12.23±2.11	1	2	7	3	2	1
$t/\chi^2$		0.013	0.512	-0.408	0.454	0.214	3.441					
$P$		0.090	0.399	0.682	0.637	0.986	0.632					

注:第1组:于术前 IVC,3d 后行 25G PPV 联合小梁切除术;第2组:于 25G PPV 联合小梁切除术毕 IVC。

常规消毒铺巾,手术由同一位手术者完成。下方 5:00~7:00 位弧形剪开球结膜,巩膜表面电凝止血,做以角膜缘为基底 4mm×5mm 的巩膜瓣,将浓度为 25mg/mL 的 5-氟尿嘧啶(5-FU)棉片放置巩膜瓣下 5min,平衡盐溶液彻底冲洗。行三通道 25G 经睫状体扁平部玻璃体切割术,当晶状体明显混浊影响手术视野时,行白内障超声乳化术,术中清除玻璃体积血,注入曲安奈德染玻璃体后皮质,剥离视网膜前纤维血管增殖膜,行 PRP。根据视网膜情况选择气体或硅油填充。切除下方巩膜瓣下 1mm×2mm 小梁组织,并行虹膜周边切除术,10-0 线缝合固定巩膜瓣及球结膜。术毕,棉签按摩穿刺口至无渗漏。简易 Barrque 压平眼压计测量 IOP 并控制在 15mmHg,涂氧氟沙星眼膏并包扎。

**1.2.3 观察指标** 观察两组患者手术时间、术中出血、术后疼痛缓解、虹膜新生血管(iris neovascularization, INV)消退情况、前房出血、玻璃体再出血等并发症的发生率以及眼压控制率,记录术前、术后眼压(采用全自动非接触式眼压计)和 BCVA(采用 ETDRS 表示)。术后定期随访,随访时间为术后 1、3d,1、2wk,之后每月一次连续 6mo 及末次随访,两组均无失访患者。手术疗效根据眼压控制情况分为眼压控制和眼压失控。眼压控制:术后局部应用或不用抗青光眼药物,IOP $\geq 6$ mmHg 且 $\leq 21$ mmHg,没有严重并发症或再次手术(包括玻璃体切割手术、玻璃体腔注药手术、玻璃体腔盥洗手术、抗青光眼手术、激光手术等);眼压失控:IOP $> 21$ mmHg 或 $< 6$ mmHg 持续 2wk,需要再次手术<sup>[7]</sup>。眼压失控患者经过玻璃体切割手术、玻璃体腔注药手术、玻璃体腔盥洗手术、抗青光眼手术、激光手术等补充治疗后用或不用抗青光眼药物,IOP $\geq 6$ mmHg 且 $\leq 21$ mmHg,为补充治疗后眼压控制。

统计学分析:采用 SPSS23.0 统计软件进行统计学处理。计量资料如患者年龄、IOP、BCVA,随访时间符合正态分布,采用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组间计量资料比较采用独立样本  $t$  检验,多个时间点两组患者 IOP 和 BCVA 比较采用重复测量数据的方差分析,若组间有统计学差异,采用独立样本  $t$  检验比较两组间各个时间点的差异,若时间点有统计学差异,采用 LSD- $t$  检验对各时间点间进行两两比较;计数资料如患者性别、并发症、INV 消退情况、视力变化,不同随访时间点眼压控制率用频数和百分比表示,两组间比较采用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者手术前后 BCVA 比较** 两组患者术后 BCVA 呈先升高再降低趋势,均在术后 3mo 视力提高最明

显,术后 4mo 视力出现回落。两组各时间点 BCVA 比较,差异无统计学意义( $F_{\text{时间}} = 253.674, P_{\text{时间}} = 0.458$ );各时间点与分组的交互作用比较,差异无统计学意义( $F_{\text{组间}\times\text{时间}} = 36.931, P_{\text{组间}\times\text{时间}} = 0.348$ );两组组间 BCVA 比较,差异无统计学意义( $F_{\text{组间}} = 78.765, P_{\text{组间}} = 0.656$ )。术后 3mo,第 1 组视力提高和不变 12 眼(86%);第 2 组视力提高和不变 13 眼(81%);术后 6mo,第 1 组视力提高和不变 11 眼(79%),第 2 组视力提高和不变 11 眼(69%),差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

**2.2 两组患者手术前后 IOP 比较** 两组患者手术前后 IOP 比较,差异有统计学意义( $F_{\text{时间}} = 47.432, P_{\text{时间}} = 0.003$ );各时间点与分组的交互作用比较,差异无统计学意义( $F_{\text{组间}\times\text{时间}} = 3.754, P_{\text{组间}\times\text{时间}} = 0.708$ );两组组间 IOP 比较,差异无统计学意义( $F_{\text{组间}} = 53.798, P_{\text{组间}} = 0.696$ )。两组术后各随访时间点 IOP 较术前明显降低,差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。从术后 1d 随访至 6mo 时,两组 IOP 有上升趋势,见表 3。两组术后不同时间点 IOP 控制率比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 4。

**2.3 两组患者术后 INV 消退和眼部疼痛缓解情况** 第 1 组 IVC 后 3d 有 13 眼(93%)INV 完全消退,1 眼部分消退,末次随访时仍有 1 眼虹膜残留少许新生血管均明显萎缩。第 2 组术后 7d 15 眼(94%)INV 完全消退,末次随访时 1 眼虹膜残余少许新生血管且明显萎缩。术后 3d 两组患者均无明显眼痛,临床症状缓解。

**2.4 两组患者手术时间和术中及术后并发症比较** 手术时间从做巩膜瓣开始到巩膜穿刺口关闭为止,不包括 PHACO 和 IOL 植入时间。两组患者手术时间比较差异无统计学意义( $P=0.511$ )。第 2 组患者术中出血发生率明显高于第 1 组,差异有统计学意义( $P=0.026$ )。两组患者术后均未出现眼内炎、角膜失代偿、恶性青光眼等严重并发症。两组各有 1 眼出现脉络膜脱离局限于两个象限,均在局部和全身应用激素 1wk 后恢复正常。两组患者前房出血发生率比较,差异有统计学意义( $P=0.026$ );浅前房发生率比较,差异无统计学意义( $P=0.886$ )。其中,两组各有 1 眼浅前房在术后 3d 进行前房成形术,余 2 眼浅前房加压包扎 3d 后好转。两组患者前房出血均在术后 1wk 左右吸收。术后远期并发症主要有玻璃体再出血,第 1 组中 2 眼分别在术后 3mo 和 6mo 发生,第 2 组中 1 眼在术后 5mo 出现,根据玻璃体腔出血情况,再次予 IVC 或玻璃体腔盥洗术治疗,见表 5。

## 3 讨论

关于 NVG 发病机制,大多数学者认可的是缺血缺氧导致前房角、虹膜、视网膜新生血管的形成,DR 晚期视网

表2 两组患者手术前后 BCVA (ETDRS) 比较

( $\bar{x} \pm s$ , 个字母数)

组别	眼数	术前	术后 1mo	术后 2mo	术后 3mo	术后 4mo	术后 5mo	术后 6mo	补充治疗后末次随访
第1组	14	5.24±0.20	4.88±1.58	7.10±0.35	7.82±3.01	6.79±1.05	6.65±1.08	4.34±1.75	4.50±1.01
第2组	16	4.12±1.23	4.94±0.80	6.43±1.23	6.82±2.24	6.61±1.07	4.13±0.98	3.14±0.56	3.24±0.72
<i>t</i>		0.454	-0.024	0.154	0.211	0.021	0.873	0.456	0.543
<i>P</i>		0.637	0.984	0.873	0.847	0.982	0.381	0.613	0.698

注:第1组:于术前 IVC,3d 后行 25G PPV 联合小梁切除术;第2组:于 25G PPV 联合小梁切除术毕 IVC。

表3 两组患者手术前后 IOP 比较

( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)

组别	眼数	术前	术后 1d	术后 3d	术后 1wk	术后 2wk	术后 1mo
第1组	14	42.21±9.11	8.55±2.20 <sup>b</sup>	9.34±4.56 <sup>b</sup>	12.68±5.06 <sup>b</sup>	15.29±8.97 <sup>b</sup>	19.10±10.21 <sup>b</sup>
第2组	16	44.88±11.83	8.19±2.34 <sup>b</sup>	10.10±4.01 <sup>b</sup>	12.40±4.15 <sup>b</sup>	15.95±8.56 <sup>b</sup>	19.28±8.01 <sup>b</sup>
<i>t</i>		-0.408	0.322	-0.653	0.254	-0.212	-0.013
<i>P</i>		0.682	0.823	0.456	0.898	0.843	0.998

组别	眼数	术后 2mo	术后 3mo	术后 4mo	术后 5mo	术后 6mo	补充治疗后末次随访
第1组	14	19.76±9.10 <sup>b</sup>	20.02±7.22 <sup>b</sup>	20.76±8.34 <sup>b</sup>	21.45±5.11 <sup>b</sup>	21.89±7.45 <sup>b</sup>	20.45±10.55 <sup>b</sup>
第2组	16	20.34±6.10 <sup>b</sup>	21.10±7.02 <sup>b</sup>	21.87±5.13 <sup>b</sup>	22.23±6.51 <sup>b</sup>	22.76±5.21 <sup>b</sup>	22.63±7.24 <sup>b</sup>
<i>t</i>		-0.683	-0.728	-0.703	-0.549	-0.441	-0.745
<i>P</i>		0.576	0.467	0.513	0.583	0.671	0.464

注:第1组:于术前 IVC,3d 后行 25G PPV 联合小梁切除术;第2组:于 25G PPV 联合小梁切除术毕 IVC;<sup>b</sup>*P*<0.01 vs 同组术前。

表4 两组患者眼压控制率比较

眼(%)

组别	眼数	术后 1wk	术后 1mo	术后 3mo	术后 6mo	补充治疗后末次随访
第1组	14	13(93)	11(79)	9(64)	8(57)	11(79)
第2组	16	15(94)	12(75)	8(50)	7(44)	11(69)
$\chi^2$		0.010	0.053	0.621	0.536	0.368
<i>P</i>		0.922	0.818	0.484	0.715	0.689

注:第1组:于术前 IVC,3d 后行 25G PPV 联合小梁切除术;第2组:于 25G PPV 联合小梁切除术毕 IVC。

表5 两组患者手术时间和术中及术后并发症比较

组别	眼数	手术时间 ( $\bar{x} \pm s$ , min)	术中出血(眼,%)		术后并发症(眼,%)			
			有	无	前房出血	浅前房	脉络膜脱离	玻璃体再出血
第1组	14	74.71±10.28	4(29)	10(71)	2(14)	2(14)	1(7)	2(14)
第2组	16	78.31±18.59	12(75)	4(25)	9(56)	2(12)	1(6)	1(6)
<i>t</i> $\chi^2$		-0.469	4.736	3.999	0.021	0.010	0.540	
<i>P</i>		0.511	0.026	0.026	0.886	0.992	0.586	

注:第1组:于术前 IVC,3d 后行 25G PPV 联合小梁切除术;第2组:于 25G PPV 联合小梁切除术毕 IVC。

膜新生血管生成标志着 PDR 阶段开始,PDR 中约有 22% 发生 NVG<sup>[8]</sup>。NVG 治疗关键在于改善缺血和降低眼压。改善缺血首先要减少新生血管生成,通常是通过玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物或 PRP;当降眼压药物治疗无效时需要进行手术治疗。本研究中,NVG 的病因均为 PDR,继发于 PDR 且伴 VH 的 NVG 需联合 PPV 及 PRP 才能更好地清除玻璃体腔内积血及 VEGF,充分进行 PRP,从根本上改善眼部缺血缺氧<sup>[9]</sup>。

康柏西普是我国自主研发的抗 VEGF 药物,该药物利用中国仓鼠卵巢细胞产生的重组融合蛋白,在与 VEGF 紧密结合后提高 VEGF 与受体结合速率,阻断 VEGF 所有亚型。与其他抗 VEGF 药物相比,康柏西普具有更好的分子生物学基础,可以完全穿透视网膜,具有多靶点、亲和力强、作用时间长及价格更低的特点<sup>[10]</sup>。但是单独应用抗

VEGF 药物术后远期疗效并不理想,抗 VEGF 药物可使 INV 暂时消退,随着时间推移,这种作用逐渐减弱<sup>[11]</sup>,一部分患者出现治疗失败,主要原因是新生血管反复出现,尤其是当大部分房角关闭的情况下,引起难以控制的高眼压<sup>[12]</sup>。对于继发于 PDR 且伴有 VH 的 NVG 患者,玻璃体手术可以清除玻璃体积血同时进行 PRP,但是手术后非特异性炎症反应较高,手术中微创技术显得尤其重要。25G PPV 可控性好,结膜伤口小,能够为小梁切除术提供更大的操作空间,因此是联合手术的最佳选择。

以往研究探讨了小梁切除术中应用丝裂霉素 C (mitomycin C, MMC) 治疗 NVG 的成功率:一项报道术前 IVB 联合小梁切除术 6、8 和 12mo 的眼压控制成功率分别为 87.5%、79.2% 和 65.2%<sup>[13]</sup>;Yan<sup>[14]</sup> 分析了 23G PPV 联合白内障超声乳化+PRP+小梁切除术治疗伴 VH

的 NVG,术后 12mo IOP 为  $19 \pm 4$ mmHg; Li 等<sup>[15]</sup> 通过玻璃体腔注射雷珠单抗联合 23G PPV+PRP+小梁切除术治疗伴 VH 的 NVG,术后 3mo 眼压控制成功率为 96.2%, 12mo 为 84.6%。以上这些研究中均联合应用了 MMC。Kinoshita 等<sup>[16]</sup> 采用 PPV 联合晶状体切除+PRP+硅油填充治疗 NVG,术后 12mo 眼压控制成功率为 69.2%。有文献报道 PPV 联合阀门管植入术治疗 NVG,并取得了较好疗效。Wallsh 等<sup>[17]</sup> 报道 Ahmed 引流阀联合 23G PPV 治疗 NVG,术后 IOP 由  $37.6 \pm 2.7$ mmHg 降至  $13.8 \pm 0.9$ mmHg。Jeong 等<sup>[18]</sup> 研究 Ahmed 引流阀联合 23G PPV 治疗 NVG, 12mo 后 IOP 由  $35.9 \pm 6.3$ mmHg 降至  $13.3 \pm 3.2$ mmHg,但 91% 的患者需用抗青光眼药物。

本研究采用的治疗方案是 IVC 联合 PPV 及小梁切除术,第 1 组术后 1wk, 1, 3, 6mo 眼压控制率依次为 93%、79%、64%、57%,第 2 组依次为 94%、75%、50%、44%,两组各时间段相比无统计学意义( $P > 0.05$ )。经补充治疗后末次随访时,眼压控制率第 1 组为 79%,第 2 组为 69% ( $P > 0.05$ )。在进行补充治疗前眼压控制率较低可能的原因:(1)患者病情较重,大多为青光眼绝对期或近绝对期,视力 NLP 至 HM 的患者在第 1 组中占 50.0% (7/14),在第 2 组中占 62.5% (10/16),INV 广泛,房角关闭范围超过 180 度;(2)本研究期间因为国内 MMC 注册证到期,所以只好用 5-FU 替代 MMC 放置巩膜瓣下,而浓度为 25mg/mL 的 5-FU (国内没有高浓度的 5-FU),其抑制纤维增殖的效果不如 0.04% 的 MMC。由于 MMC 通过抑制增殖期细胞 DNA 复制和 RNA 合成起到抑制纤维细胞增殖作用,而 5-FU 仅在细胞增殖 S 期有抑制作用,因此 MMC 抑制细胞增殖能力较 5-FU 更强,可减少滤过泡瘢痕,提高手术成功率<sup>[12]</sup>。Pimentel 等<sup>[19]</sup> 通过荟萃分析发现 MMC 与 5-FU 相比,在降低 IOP 和提高眼压控制成功率方面可能更有效。Cabourne 等<sup>[20]</sup> 通过荟萃分析也得出了同样的结论。因此,本研究中使用的是 5-FU 而不是 MMC,这也是眼压控制率不理想的原因之一。本研究联合治疗早期眼压控制比较理想,但是随着时间延长,术后 IOP 呈逐渐升高趋势,分析原因可能为虹膜或房角新生血管复发或纤维组织增殖导致滤过泡瘢痕化或滤过泡包裹,造成滤过不良或滤过功能丧失。但是经过及时的补充治疗,末次随访时眼压控制率得到明显的提高。可见尽管小梁切除联合玻璃体手术是治疗 NVG 的较全面方案,但是由于 NVG 的易复发性 and 难治性,NVG 患者仍需要多次治疗才能控制 IOP。

对继发于 PDR 且合并有 VH 的 NVG 患者,联合手术清除 VH 的同时又降低 IOP,缓解角膜水肿,恢复屈光介质透明,挽救了一部分患者的视功能,术后两组患者视力呈上升趋势,在术后 3mo 达到最佳,一部分患者后期由于新生血管复发导致 IOP 升高或玻璃体再出血,影响视功能,因此 3mo 后视力出现回落。

本研究中第 1 组术中出血、术后早期前房出血的发生率均明显低于第 2 组,表明术前 IVC 可以抑制 VEGF,不仅可以减少术中出血的发生而且对于术后早期的前房出血也有预防作用。虽然第 2 组术毕 IVC,由于康柏西普起

效需要一定时间,所以我们观察到前房出血发生率仍然比较高。由此也可以看出,无论术前还是术毕 IVC,都无法完全预防前房出血的发生,这可能与抗 VEGF 药物减少虹膜表面的新生血管,但并不能完全消除虹膜基质中的新生血管有关<sup>[21]</sup>。有研究表明前房出血是 NVG 小梁切除术失败的危险因素<sup>[22]</sup>,因此较高的前房出血发生率也可能是导致本研究 3, 6mo 眼压控制率较低的原因之一。

总之,本研究表明,术前 IVC 预处理联合 25G PPV 及小梁切除术治疗继发于 PDR 伴 VH 的 NVG 与术毕 IVC 相比,术中出血和术后早期前房出血的发生率均较低。两种方法缓解患者疼痛、降低 IOP 的疗效相当。虽然眼压控制率随着时间逐渐下降,但是经过补充治疗仍然可以得到提升。由于本研究样本量较少,NVG 病情较复杂,往往需要多次治疗,导致影响研究结果的因素较多,因此存在一定的局限性,有待于扩大样本量进一步研究证实。

#### 参考文献

- Dong Z, Gong J, Liao R, et al. Effectiveness of multiple therapeutic strategies in neovascular glaucoma patients: A PRISMA-compliant network meta-analysis. *Medicine* 2018;97(14):e9897
- Tang M, Fu Y, Wang Y, et al. Efficacy of intravitreal ranibizumab combined with Ahmed glaucoma valve implantation for the treatment of neovascular glaucoma. *BMC Ophthalmol* 2016;16:7
- Zhao X, Wang Z, Yang X. Management of neovascular glaucoma with intravitreal ranibizumab, panretinal photocoagulation, and subsequent 5-fluorouracil augmented trabeculectomy: A case report. *Medicine* 2017;96(25):e7221
- Elwehidy AS, Bayoumi NHL, Badawi AE, et al. Intravitreal Ranibizumab With Panretinal Photocoagulation Followed by Trabeculectomy Versus Visco-Trabeculectomy in Management of Neovascular Glaucoma. *Asia Pacific J Ophthalmol* 2019;8(4):308-313
- Sun C, Zhang HS, Yan YJ, et al. Early vitrectomy combined with pan retinal photocoagulation, anti-vascular endothelial growth factor, and gradual cyclophotocoagulation for treatment of neovascular glaucoma. *Chin Med J* 2019;132(20):2518-2520
- Wang MH, Li QM, Dong HT, et al. Ahmed Valves vs Trabeculectomy Combined with Pans Plana Vitrectomy for Neovascular Glaucoma with Vitreous Hemorrhage. *Eur J Ophthalmol* 2017;27(6):774-780
- Elmekawey H, Khafagy A. Intracameral ranibizumab and subsequent mitomycin C augmented trabeculectomy in neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2014;23(7):437-440
- Sun JT, Liang HJ, An M. Efficacy and safety of intravitreal ranibizumab with panretinal photocoagulation followed by trabeculectomy compared with Ahmed glaucoma valve implantation in neovascular glaucoma. *Int J Ophthalmol* 2017;10(3):400-405
- Cheng Y, Liu XH, Shen X. Ahmed valve implantation for neovascular glaucoma after 23-gauge vitrectomy in eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol* 2013;6(3):316-320
- Wang Q, Li T, Wu Z, et al. Novel VEGF decoy receptor fusion protein conbercept targeting multiple VEGF isoforms provide remarkable anti-angiogenesis effect *in vivo*. *PLoS One* 2013;8(8):e70544
- Park UC, Shin JY, McCarthy LC, et al. Pharmacogenetic associations with long-term response to anti-vascular endothelial growth factor treatment in neovascular AMD patients. *Mol Vis* 2014;20:1680-1694
- Zhang HT, Yang YX, Xu YY, et al. Intravitreal bevacizumab and

Ahmed glaucoma valve implantation in patients with neovascular glaucoma. *Int J Ophthalmol* 2014;7(5):837-842

13 Takihara Y, Inatani M, Kawaji T, *et al.* Combined intravitreal bevacizumab and trabeculectomy with mitomycin C versus trabeculectomy with mitomycin C alone for neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2011;20(3):196-201

14 Yan H. Outcomes of 23 - Gauge Vitrectomy Combined with Phacoemulsification, Panretinal Photocoagulation, and Trabeculectomy without Use of Anti - VEGF Agents for Neovascular Glaucoma with Vitreous Hemorrhage. *J Ophthalmol* 2016;2016:3097379

15 Li XJ, Yang XP, Li QM, *et al.* Ranibizumab Plus Combined Surgery for Treatment of Neovascular Glaucoma with Vitreous Hemorrhage. *Chin Med J* 2015;128(15):2078-2083

16 Kinoshita N, Ota A, Toyoda F, *et al.* Surgical results of pars plana vitrectomy combined with pars plana lensectomy with anterior capsule preservation, endophotocoagulation, and silicon oil tamponade for neovascular glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2011;5:1777-1781

17 Wallsh JO, Gallemore RP, Taban M, *et al.* Pars plana Ahmed valve and vitrectomy in patients with glaucoma associated with posterior segment disease. *Retina* 2013;33(10):2059-2068

18 Jeong HS, Nam DH, Paik HJ, *et al.* Pars plana Ahmed implantation combined with 23-gauge vitrectomy for refractory neovascular glaucoma in diabetic retinopathy. *Korean J Ophthalmol* 2012;26(2):92-96

19 Pimentel E, Schmidt J. Is mytomicyn better than 5-fluorouracil as antimetabolite in trabeculectomy for glaucoma? *Medwave* 2018; 18(1):e7137

20 Cabourne E, Clarke JC, Schlottmann PG, *et al.* Mitomycin C versus 5-Fluorouracil for wound healing in glaucoma surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;11:CD006259

21 Karpilova MA. Anti - VEGF drugs in the treatment of neovascular glaucoma. *Vestn Oftalmol* 2019;135:299-304

22 Nakatake S, Yoshida S, Nakao S, *et al.* Hyphema is a risk factor for failure of trabeculectomy in neovascular glaucoma: a retrospective analysis. *BMC Ophthalmol* 2014;14:55