

Ahmed 引流阀植入联合玻璃体腔注射 Avastin 治疗 NVG

赖铭莹, 邓丽红, 黄丽娜, 成洪波, 樊宁, 梁安然

作者单位: (518000) 中国广东省深圳市, 暨南大学附属深圳市眼科医院

作者简介: 赖铭莹, 男, 硕士研究生导师, 主任医师, 研究方向: 青光眼、眼底病。

通讯作者: 赖铭莹. laimydoc@163.com

收稿日期: 2012-02-10 修回日期: 2012-03-10

Ahmed glaucoma valve implantation and intravitreal Avastin for neovascular glaucoma

Ming-Ying Lai, Li-Hong Deng, Li-Na Huang, Hong-Bo Cheng, Ning Fan, An-Ran Liang

Shenzhen Eye Hospital of Jinan University, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

Correspondence to: Ming-Ying Lai, Shenzhen Eye Hospital of Jinan University, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China. laimydoc@163.com

Received: 2012-02-10 Accepted: 2012-03-10

Abstract

• **AIM:** To demonstrate the effect of Ahmed glaucoma valve implantation and intravitreal avastin in the treatment of neovascular glaucoma (NVG).

• **METHODS:** A retrospective random case series study was performed. Twenty eyes of twenty cases who presented with NVG were first treated with intravitreal bevacizumab 2.5 mg in 0.1 mL, then with Ahmed glaucoma valve implantation after regression of iris neovessels. Cases were followed up for 6-36 (mean 24) months with observation on visual acuity, IOP control, regression of iris neovessels, and complications during or after surgery.

• **RESULTS:** All cases regressed iris neovessels at different degree within 1 week after injection. At final follow-up, the IOP of 16 eyes were all less than 21mmHg without any drugs and of 3 eyes with 1-3 kinds of anti-glaucoma drugs after combined Ahmed glaucoma valve implantation. The IOP of one eye was controlled after cryotherapy. The mean IOP dropped from 44.17 ± 16.17 mmHg preoperatively to 13.62 ± 3.81 mmHg postoperatively. IOP reduction was statistically different between preoperative and postoperative ($t = 11.028, P = 0.000$) at final follow-up. Visual acuity was improved in 8 cases (40%) and was no changed in 12 cases. No serious complications were observed during or after intravitreal injection and Ahmed glaucoma valve implantation.

• **CONCLUSION:** Ahmed glaucoma valve implantation and intravitreal avastin in the treatment of NVG is useful and safe. On one hand, it improves the success rate of surgery and preserves visual function, furthermore its

complications are less. However, its chronic effect needs to further follow-up. At the same time, we should take some treatment to the protopathy of this disease.

• **KEYWORDS:** neovascular glaucoma; Ahmed glaucoma valve; intravitreal injection; avastin

Lai MY, Deng LH, Huang LN, et al. Ahmed glaucoma valve implantation and intravitreal Avastin for neovascular glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012;12(4):701-703

摘要

目的: 观察 Ahmed 阀植入联合玻璃体腔注射 avastin 治疗新生血管性青光眼 (neovascular glaucoma, NVG) 的疗效。

方法: 对 NVG 患者 20 例 20 眼先行玻璃体腔注射 avastin 0.1 mL (2.5 mg), 待虹膜新生血管消退后行 Ahmed 青光眼引流阀植入术。术后观察视力、眼压、虹膜新生血管消退情况、术中及术后并发症, 随访 6~36 (平均 24) mo。

结果: 玻璃体腔注射 avastin 后 1wk 内 20 眼虹膜新生血管均不同程度消退。Ahmed 引流阀植入术后最后一次随访 20 眼中仅有 3 眼联合 1~3 种抗青光眼药物眼压 ≤ 21 mmHg, 1 眼因眼压无法控制而行睫状体冷凝术 (术后眼压控制), 其余 16 眼无需加用抗青光眼药物眼压控制在正常范围。最后一次随访, 平均眼压 13.62 ± 3.81 mmHg, 与术前平均眼压 (44.17 ± 16.17 mmHg) 比较, 差异有统计学意义 ($t = 11.028, P = 0.000$)。视力提高者 8 眼 (40%), 保持不变者 12 眼。全部病例在玻璃体腔注射 avastin 及 Ahmed 引流阀植入术中术后均未观察到严重手术并发症。**结论:** Ahmed 引流阀植入联合玻璃体腔注射 avastin 治疗 NVG 安全有效, 手术成功率高, 并发症少, 有利于保护残留的视功能, 但其长期疗效还需进一步观察, 同时要注意原发病的处理。

关键词: 新生血管性青光眼; Ahmed 引流阀; 玻璃体腔注射; avastin

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2012.04.32

赖铭莹, 邓丽红, 黄丽娜, 等. Ahmed 引流阀植入联合玻璃体腔注射 Avastin 治疗 NVG. 国际眼科杂志 2012;12(4):701-703

0 引言

新生血管性青光眼 (neovascular glaucoma, NVG) 是与虹膜和房角新生血管为特征表现的青光眼, 主要与引起眼部缺氧的血管性疾病相关, 常见原因有糖尿病视网膜病变及视网膜静脉阻塞等^[1,2]。一旦进入闭角期, 抗青光眼药物治疗常多难以控制眼压, 常规手术治疗如小梁切除和植管手术, 由于虹膜和房角存在大量的新生血管, 术中术后容易出血, 术后炎症反应严重, 滤过泡很快瘢痕化, 导致滤过手术及植管手术的失败^[3]。睫状体破坏手术如光凝、冷凝术, 术后有眼球萎缩和失明的风险。由于血管内皮生长因子 (VEGF) 在 NVG 的发生发展中扮演着重要的角

色^[2,4],因此阻断其作用有可能治疗虹膜和房角的新生血管。抗血管内皮生长因子药物贝伐珠单抗(avastin)为全长的人源化单克隆抗体,不少学者单独或联合其他方法使用此药治疗 NVG 取得了较好效果。因此我院对 20 例 NVG 患者先行玻璃体腔注药术(avastin),再行 Ahmed 阀植入,取得较好效果,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 从 2008-06/2011-06 的 NVG 患者 20 例 20 眼,其中男 11 例 11 眼,女 9 例 9 眼;年龄 26~75(平均 50.6)岁;原发病:糖尿病视网膜病变 7 例 7 眼,视网膜中央静脉阻塞 6 例 6 眼,视网膜分支静脉阻塞 3 例 3 眼,原发性闭角型青光眼绝对期青光眼 1 例 1 眼,视网膜静脉周围炎 2 例 2 眼,慢性葡萄膜炎 1 例 1 眼。术前最佳矫正视力:NLP~0.3;术前眼压 28~58mmHg(1mmHg=0.133kPa,全身及局部应用降眼压药均不能控制至正常)。术前房角镜检查或 UBM 检查示房角全部粘连关闭;裂隙灯检查示前房深度均在 3.5CT 以上,15 眼角膜内皮细胞密度均大于 1000 个/mm²,其余 5 眼由于角膜水肿严重无法测出角膜内皮细胞密度。

1.2 方法

1.2.1 玻璃体腔注药 所有患者均在距角膜缘 3.5mm 睫状体平坦部处玻璃体腔注射 avastin(美国 Genetech 公司)0.1mL(2.5mg)。

1.2.2 青光眼引流阀植入术 注药后 1wk 待虹膜新生血管消退或萎缩后行 Ahmed 青光眼引流阀植入术。此术式操作方法如下:做以穹隆部为基底的颞上方结膜瓣;上直肌及外直肌缝线牵引固定,作以角巩缘为基底、1/2 巩膜厚的、大小为 3mm×4mm 的矩形巩膜瓣;丝裂霉素(MMC)棉片(0.4mg/mL)放置于颞上方近赤道部筋膜囊下,3~5min 后取出,用生理盐水 100mL 反复冲洗手术区;将引流盘用 6-0 非吸收线间断缝合 2 针固定于颞上方巩膜面上、外直肌与上直肌之间,引流管插入前房长度 2mm。10-0 非吸收线间断缝合巩膜瓣 4 针,10-0 可吸收线原位缝合结膜瓣。

1.2.3 原发病变处理 对因视网膜血管病变所致 NVG 患者,在眼压下降后如能窥清眼底,分次行局部或全视网膜光凝术。

1.2.4 重复注药 随访过程中,若新生血管再次出现,予重复玻璃体腔注射 avastin(两次注药间隔时间在 1mo 以上)。视力、眼压、虹膜新生血管消退情况,术中及术后并发症,观察时间 6~36(平均 24)mo。

统计学分析:采用 SPSS 13.0 软件分析,数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,注药前后、引流阀植入手术前后眼压变化资料采用配对 *t* 检验分析,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 玻璃体腔注射后 NVG 消退情况和眼压及视力变化

注药后第 1d,17 眼虹膜的新生血管有不同程度消退,有 3 眼第 2d 出现虹膜的新生血管消退。注药后 2~7d,20 眼中 18 眼新生血管全部消退,余 2 眼新生血管大部分消退,仅留纤细的血管残迹。玻璃体腔注药前 20 眼眼压 28~58(44.17±16.17)mmHg,注药后 1wk 眼压 29~59.5(44.12±18.02)mmHg,注药后眼压变化无统计学意义(*t*=1.94,*P*>0.05)。注药前后 20 眼视力无变化。

2.2 Ahmed 引流阀植入术中和术后情况

2.2.1 Ahmed 引流阀植入术中情况 患者 20 眼除 2 眼虹

表 1 Ahmed 阀植入术前术后眼压变化 mmHg

时间	眼压范围	平均值
术前	28~58	44.17±16.17
术后 6mo	10~18	12.51±3.76
术后 12mo	9~20	13.21±4.52
术后 18mo	9~17.5	12.04±3.52
术后 24mo	11~18	13.18±3.75
术后 30mo	10~19	13.6±3.82
术后 36mo	8~20	13.62±3.81

膜新生血管未完全消退,术中前房有少许出血,但很快自止,其余病例术中均无出血或其他并发症。

2.2.2 Ahmed 引流阀植入术后视力及眼压随访情况 患者 20 眼最佳矫正视力 NLP~0.5,比术前提高者 8 眼(40%),其中最佳矫正视力提高一行者 6 眼,提高两行者 2 眼,保持不变者有 12 眼;Ahmed 引流阀植入术后 20 眼中仅有 3 眼联合 1~3 种抗青光眼药物眼压≤21mmHg,1 眼因眼压无法控制而行睫状体冷凝术(术后眼压控制),其余 16 眼无需加用抗青光眼药物眼压控制在正常范围。最后一次随访,眼压 13.62±3.81mmHg,与术前眼压比较,差异有统计学意义(*t*=11.028,*P*=0.000);Ahmed 阀植入术后随访眼压变化见表 1。

2.3 虹膜新生血管消退及重复注药情况 患者 20 眼中 19 眼在眼压控制后虹膜新生血管均未再出现,1 眼(患葡萄膜炎)于联合治疗后 2,9,15mo 后出现新生血管复发,需重复玻璃体腔注射 avastin 3 次,至末次随访,虹膜表面仍残留几根纤细的新生血管。

2.4 术后并发症 患者 20 眼中前房出血 1 眼,脉络膜脱离 2 眼,浅前房 2 眼,上述病例经过积极适当的治疗,均治愈。

2.5 原发病处理情况 患者 11 眼眼底病变所致 NVG 在能窥清眼底时后行局部或全视网膜光凝术,葡萄膜炎眼进行抗炎治疗,其余病例晶状体明显混浊、玻璃体积血窥不清眼底,未行视网膜光凝术。

3 讨论

NVG 多继发于眼部缺血性疾病,如糖尿病视网膜病变、视网膜静脉阻塞等。眼部缺血性病变可诱发虹膜和房角新生血管,初始表现为虹膜红变,如果此时能对原发病进行治疗,如采用全视网膜光凝减少视网膜缺血缺氧,有可能使虹膜和房角的新生血管消退,使病变终止,不发展到青光眼期。如不能控制,则进一步发展到开角期青光眼,在此阶段如新生血管能消退,部分患者眼压可下降到正常。病变如不能控制,则进一步发展到闭角期青光眼。

NVG 一旦进入到闭角期,由于眼压高常伴随着角膜水肿或屈光介质混浊,常常无法对导致新生血管的原发病进行处理,如视网膜光凝等,因此虹膜和房角的新生血管多无法消退,药物也难以控制眼压,而采用滤过手术因虹膜新生血管出血、术后炎症反应严重,滤过泡很快瘢痕化,常导致手术失败,而破坏性手术如睫状体光凝、冷凝,可能危及到患者残留的视功能^[2]及甚至有眼球萎缩的可能。而房水引流管植入术中虹膜新生血管也常常出血术后并发症也较多,但近年来很多学者对于 NVG 患者植入房水引流管如 Ahmed 阀发现术后效果较好,因此越来越多的学者认为青光眼引流阀植入术可作为治疗 NVG 的首选

手术治疗方法。

抗血管内皮生长因子 avastin 为全长的人源化单克隆抗体,可与 VEGF 的所有异构体结合^[5],抑制新生血管生成。而 VEGF 在虹膜或房角的新生血管的发生及生长过程中起了重要的作用。有文献证实 NVG 患者前房中的 VEGF 水平升高^[4],因此通过降低 VEGF 的作用,极有可能使前房及虹膜的新生血管消退。目前国内外已有大量文献报道玻璃体腔或前房注入 avastin 治疗 NVG 有一定疗效,但由于其药物的代谢作用仅能取得短暂疗效。至今国内外对于青光眼引流阀植入联合玻璃体腔注射 avastin 治疗 NVG 的报道很少,对于此两者的联合治疗作用知之甚少,我们现对玻璃体腔注射联合青光眼引流阀植入术的治疗结果进行探讨。

3.1 虹膜新生血管的消退 本组患者注药后 18 眼在 1wk 内新生血管全部消退,余 2 眼未能全部消退。这与以往文献报道^[6-8]是相符的。但是本组中有 1 眼需重复注药 3 次,这是由于药物的代谢作用排出体外或原发病的发展会促使再次出现新生血管,此时需重复注药,阻止病情的进展。

3.2 引流阀植入术时机的选择 根据本组病例的观察,虹膜新生血管多在 1wk 内消退,因考虑到患眼眼压持续升高会破坏患者残留的视功能,故应尽早手术。因此我们认为选择在玻璃体注药后 1wk,此时虹膜新生血管消退或明显萎缩,行引流阀植入术,术中术后早期出血、渗出的风险明显下降。在注药后 1wk,尽管有些新生血管未能完全消退,但是由于管腔内已无大量血液充盈,此时手术亦不会诱发大量的虹膜出血。

3.3 引流阀植入术的并发症 本组病例中前房出血 1 眼,脉络膜脱离 2 眼,浅前房 2 眼,其余 15 眼未出现术后并发症,发生率为 25%,而以往仅行 Ahmed 阀植入术,术中及术后前房出血是常见并发症,有时甚至会影响手术的进行,但在本组病例中,我们仅有 1 例在术后发生了前房出血,因此在行 Ahmed 阀植入术前,若先行玻璃体腔注射 avastin,可以大大降低术中及术后前房出血这一并发症的出现。而对于本组病例中,Ahmed 阀植入术后并发症发生的百分比为 25%,比以往文献报道的单纯用 Ahmed 阀植入治疗 NVG 的比率要小得多,因此 Ahmed 阀植入联合玻璃体腔注射 avastin 可能可以降低术后并发症的出现。值得一提的是,本组患者中无 1 例发生术后引流盘纤维包裹这种较严重的并发症,据有关文献报道单纯用 Ahmed 阀植入术治疗 NVG,引流盘纤维包裹发生率为 24.6%^[9],我们考虑本组病例中没发生此种并发症是与术中运用了抗代谢药物丝裂霉素(MMC)以及抗 VEGF 药 avastin 抗瘢痕化的作用有关的。Hurwitz 等^[10]曾报道在治疗结肠癌全身用药时,avastin 影响伤口愈合。

3.4 手术成功率 本组患者以眼压控制在 21mmHg 以内为标准,成功率超过 90%,我们认为 Ahmed 阀植入联合玻璃体腔注射 avastin 手术成功率的提高可能与以下原因有关:(1) avastin 阻断 VEGF 作用,使虹膜和房角的新生血管消退,使术中术后出血减少,同时抑制 VEGF 所介导的炎症血管渗漏,减轻术后炎症反应。(2) 可能与 avastin 抑制引流盘纤维包裹、抗瘢痕化的作用有关。(3) 治疗原发病,如 PRP 等,抑制了 NVG 发生发展的源头。

3.5 原发病治疗的重要性 NVG 多继发于眼部缺血性疾病,VEGF 是形成新生血管的重要因素,但 avastin 的作用

是短暂的^[11,12],随着药物在玻璃体腔的代谢减少,VEGF 可升高,如果不对原发病进行治疗,则有可能出现新的虹膜新生血管,因此必须积极治疗原发病,特别是对于眼底新生血管病变如糖尿病视网膜病变、视网膜静脉阻塞、视网膜静脉周围炎等应进行全视网膜光凝。通过视网膜光凝破坏眼底缺血病变部位,去除引起新生血管发生的隐患,降低 VEGF 的释放,可有效防止新生血管复发,提高手术成功率。

3.6 视力的提高 本组病例 20 眼中视力提高 8 眼(40%),其中最佳矫正视力提高一行者 6 例,提高两行者 2 例,保持不变者有 12 例。视力提高原因可能是:(1) 玻璃体腔内的 avastin 发挥其抗 VEGF 作用,不仅抑制前房及房角的新生血管的生长,而且还抑制视网膜新生血管的生长,起到治疗视网膜原发疾病的作用,从而为保存视功能提供了可能;(2) 视网膜光凝的作用。

总的来说 Ahmed 引流阀植入联合玻璃体腔注射 avastin 治疗 NVG 安全有效,手术成功率高,并发症少,有利于保护残留的视功能,但同时要积极治疗原发病,以消除新生血管的再生因素。此外由于本组病例观察时间较短,病例数较少,长期疗效有待于进一步观察。

参考文献

- 1 Allingham RA, Damji KF, Freedman S, et al. Glaucomas associated with disorders of the retina, vitreous and choroids. In: Shields' Textbook of Glaucoma, 5th edn. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005
- 2 Hayreh SS. Neovascular glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2007;26(5): 470-485
- 3 Elgin U, Berker N, Batman A, et al. Trabeculectomy with mitomycin C combined with direct cauterization of peripheral iris in the management of neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2006;15:466-470
- 4 Yu XB, Sun XH, Dahan E, et al. Increased levels of transforming growth factor-beta 1 and beta 2 in the aqueous humor of patients with neovascular glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2007;38:6-14
- 5 Alkawas AA, Shahien EA, Hussein AM, et al. Management of neovascular glaucoma with panretinal photocoagulation, intravitreal bevacizumab, and subsequent trabeculectomy with mitomycin C. *J Glaucoma* 2010;19(9):622-626
- 6 Ghanem AA, El-Kannishy AM, El-Wehidy AS, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) as an adjuvant treatment in cases of neovascular glaucoma. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2009;16(2):75-79
- 7 Ghosh S, Singh D, Ruddle JB, et al. Combined diode laser cyclophotocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) in neovascular glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010;38(4):353-357
- 8 Yuzbasioglu E, Artunay O, Rasier R, et al. Simultaneous intravitreal and intracameral injection of bevacizumab (Avastin) in neovascular glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25(3):259-264
- 9 Js M, Poon ASY, Chua JKH, et al. Efficacy and Ahmed glaucoma valve implant in Chinese eyes with complicated glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2000;84(7):718-721
- 10 Hurwitz H, Saini S. Bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer: safety profile and management of adverse events. *Semin Oncol* 2006;133(Suppl 10):S26-34
- 11 Andrijevic-Derk B, Vatauvuk Z, Bencic G, et al. Intravitreal bevacizumab for neovascular glaucoma. *Acta Clin Croat* 2008;47:175-179
- 12 Mart nez-Carpio PA, Bonafonte-Mrquez E, Heredia-Garca CD, et al. Efficacy and safety of intravitreal injection of bevacizumab in the treatment of neovascular glaucoma: systematic review. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2008;83:579-588