

玻璃体腔注射 Lucentis 辅助治疗新生血管性青光眼

谷瑞东, 李若溪

作者单位: (110000) 中国辽宁省沈阳市第四人民医院眼科
作者简介: 谷瑞东, 毕业于中国医科大学, 眼科学博士, 主治医师, 研究方向: 眼底病、眼外伤。
通讯作者: 李若溪, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 玻璃体视网膜病。sysylrx@126.com
收稿日期: 2014-02-15 修回日期: 2014-05-08

Efficacy of adjunctive intravitreal injection with Lucentis for neovascular glaucoma

Rui-Dong Gu, Ruo-Xi Li

Department of Ophthalmology, the Fourth People's Hospital of Shenyang, Shenyang 110000, Liaoning Province, China

Correspondence to: Ruo-Xi Li. Department of Ophthalmology, the Fourth People's Hospital of Shenyang, Shenyang 110000, Liaoning Province, China. sysylrx@126.com

Received: 2014-02-15 Accepted: 2014-05-08

Abstract

• AIM: To observe the clinical efficacy of adjunctive intravitreal injection with Lucentis for the treatment of neovascular glaucoma (NVG).

• METHODS: The retrospective case series study included 25 eyes of 25 patients who underwent intravitreal injection with Lucentis. Patients firstly received an intravitreal injection with Lucentis (0.5mg/0.05mL), after the regression of neovascularization of the iris, patients accepted different surgical treatments according to different etiopathogenesis condition. Iris, chamber angle neovascularization condition, intraocular pressure, and visual acuity were observed postoperatively. The follow-up duration was 3mo.

• RESULTS: After 3-7d of intravitreal Lucentis injecting, iris and chamber angle neovascularization was totally faded in 20 cases (20 eyes) and was not completely faded in 5 cases (5 eyes). Additional treatments were compound trabeculectomy (14 cases, 14 eyes), vitrectomy (4 cases, 4 eyes). The patients' mean intraocular pressure was 43.42 ± 10.99 mmHg before treatment, which decreased rapidly when they came out of the hospital (14.26 ± 7.64 mmHg, $P < 0.05$) and stabilized during the follow-up 3mo (18.76 ± 5.96 mmHg, $P < 0.05$). Follow-up at 3mo, visual acuity improved or remained in 20 cases (20 eyes) and decreased in 5 cases (5 eyes). The complete success, qualified success and failure were 21 eyes, 3 eyes and 1 eye, respectively.

• CONCLUSION: Intravitreal injection with Lucentis can be used as an assisted treatment of NVG. According to

different etiopathogenesis condition, it is an effective treatment to combine with other treatment methods for NVG.

• KEYWORDS: Lucentis; neovascular glaucoma; panretinal photocoagulation

Citation: Gu RD, Li RX. Efficacy of adjunctive intravitreal injection with Lucentis for neovascular glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(6):1077-1079

摘要

目的: 观察玻璃体腔注射 Lucentis 在治疗新生血管性青光眼(NVG)中的作用。

方法: 回顾性系列病例分析。25例25眼NVG患者接受玻璃体腔 Lucentis 注射(ranibizumab 0.5mg/0.05mL), 待虹膜新生血管消退后, 根据病情采用不同治疗方式。术后观察虹膜及房角新生血管情况、眼压及视力变化, 随访3mo。
结果: 玻璃体腔注射 Lucentis 3~7d后, 20例20眼虹膜和房角新生血管完全消退, 5例5眼7d后新生血管未完全消退。继续治疗情况如下: 复合式小梁切除术14例14眼, 玻璃体切割术4例4眼。患者治疗前平均眼压为 43.42 ± 10.99 mmHg, 出院时平均眼压明显下降 (14.26 ± 7.64 mmHg, $P < 0.05$), 并且在随访3mo时保持稳定 (18.76 ± 5.96 mmHg, $P < 0.05$)。随访3mo时, 视力较前提高和不变者20眼, 视力下降者5眼。手术完全成功21眼, 部分成功3眼, 失败为1眼。

结论: 璃体腔注射 Lucentis, 可作为治疗 NVG 的辅助方法, 根据不同病情联合其他治疗方法, 可有效治疗 NVG。

关键词: Lucentis; 新生血管性青光眼; 全视网膜光凝术

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.06.25

引用: 谷瑞东, 李若溪. 玻璃体腔注射 Lucentis 辅助治疗新生血管性青光眼. 国际眼科杂志 2014;14(6):1077-1079

0 引言

新生血管性青光眼(neovascular glaucoma, NVG)是一组最终以虹膜和房角新生血管为特征表现的青光眼, 为一种进行性视功能损害的严重眼病, 最常见于引起视网膜缺氧的疾病如视网膜中央静脉阻塞和糖尿病性视网膜病变^[1]。在 NVG 的发病过程中, 血管内皮生长因子(vascularendothelial growth factor, VEGF)起着重要作用, 阻断其作用有助于消退虹膜和房角的新生血管。NVG 一直属于难治性青光眼范畴, NVG 之所以难治有其多方面原因, 需要全面综合分析后, 才能制订出科学合理的个体化治疗方案。因此, 我们采用首先玻璃体腔注射抗 VEGF 单克隆抗体 Lucentis, 待新生血管消退后, 根据病情采用不同治疗方式。我院对 25 例 25 眼 NVG 患者, 在给予玻璃体腔注射 Lucentis 后联合其它手术治疗, 收到良好效果, 现

报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 2012-07/2014-02 我院收治的 NVG 患者,对定期复查且随访时间在 3mo 以上的 25 例 25 眼患者的资料进行回顾性分析。其中男 19 例,女 6 例,年龄 27~83 (平均 52.4±15.1) 岁。病因包括视网膜中央或分支静脉阻塞 11 眼、糖尿病性视网膜病变 11 眼、眼缺血综合征 1 眼、原因不清 2 眼。所有病例行裂隙灯显微镜、前房角镜检查均可见虹膜和房角新生血管,Goldman 压平眼压计测量眼压,积极应用保守治疗但眼压无法得到控制。所有患者术前均签署手术知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 针对不同病因,药物治疗原发病。首先患者接受玻璃体腔注射 Lucentis (ranibizumab 0.5mg/0.05mL),术后 3~7d 观察新生血管消退情况,根据不同病情采用不同治疗方式。(1)玻璃体腔内 Lucentis 注射:常规准备术眼,表面麻醉,于颞下角巩膜缘后 3.8mm 处垂直刺穿巩膜入玻璃体腔内,缓慢注入 ranibizumab 0.5mg/0.05mL,出针后湿棉签挤压进针口 1~2min。(2)复合式小梁切除术:对玻璃体腔注射 Lucentis 后,经保守治疗但眼压控制不良的患者,行复合式小梁切除术。常规小梁切除术,术中将有 0.4mg/mL 丝裂霉素 C 的棉片置于巩膜瓣和结膜瓣下 3min,平衡盐溶液 100mL 反复冲洗。(3)玻璃体切割术联合全视网膜光凝术 (pan retinal photocoagulation, PRP):对玻璃体大量积血、机化条索牵拉视网膜、视网膜脱离的患者,行玻璃体切割术+全视网膜光凝术+玻璃体腔注气术或硅油填充术。由同一术者进行常规标准三通道睫状体平坦部闭合式玻璃体切割,为顺利进行全视网膜激光光凝及确保手术效果,同时联合晶状体超声乳化切除+人工晶状体植入。

1.2.2 观察指标 观察虹膜及房角新生血管情况、眼压及视力变化。

1.2.3 手术成功和失败的标准 成功标准:在不使用(完全成功)或使用(部分成功)降眼压药物的情况下眼压 ≤ 21mmHg。失败标准:尽管使用多种降眼压药物,眼压依然 >21mmHg,需要进一步抗青光眼手术治疗。

统计学分析:回顾性系列病例研究。采用 SPSS 13.0 统计学软件处理数据。计量资料采用均数±标准差表示。注射 Lucentis 前后、继续治疗前后的平均眼压比较采用配对 *t* 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 虹膜和房角新生血管消退 玻璃体腔注射 Lucentis 3~7d 后,20 例 20 眼虹膜和房角新生血管完全消退,5 例 5 眼 7d 后新生血管未完全消退,术后随访 3mo,25 例 25 眼虹膜及房角均未见新生血管复发。注射 Lucentis 3~10d 后,行下一步手术治疗。

2.2 眼压 患者治疗前平均眼压 43.42±10.99mmHg,出院时平均眼压 14.26±7.64mmHg,两者眼压比较差异有显著性 (*P*<0.05),随访 1wk;1,2,3mo 平均眼压分别为 16.83±6.22,17.02±4.32,17.68±5.73,18.76±5.96mmHg,与治疗前平均眼压比较差异均有显著性 (*P*<0.05,表 1)。随访 3mo 时,2 例 2 眼单纯接受玻璃体腔 Lucentis 注射患者,需局部加用 2 种降眼压滴眼液治疗;1 例 1 眼接受玻璃体腔注药术+玻璃体切割术+全视网膜光凝术患者,需局部加用 2 种降眼压滴眼液治疗。

表 1 不同时间点眼压的比较

(*n*=25, mmHg)

时间	范围	平均($\bar{x}\pm s$)
入院时	14.9~57.9	43.42±10.99
出院时	6.9~40.0	14.26±7.64
术后 1wk	8.0~26.3	16.83±6.22
术后 1mo	7.6~25.2	17.02±4.32
术后 2mo	8.9~28.0	17.68±5.73
术后 3mo	6.8~27.5	18.76±5.96

2.3 视力 治疗前除 1 眼视力 0.4 以外,其余患者视力均低于 0.1,且多数为手动/眼前。治疗后 3mo 时,6 眼视力较术前提高,14 眼视力无改变,5 眼视力较术前下降。

2.4 并发症 玻璃体腔注射 Lucentis 均未出现与操作有关及与药物相关的并发症。复合式小梁切除术中 5 例 5 眼发生前房出血,给予药物保守治疗。

2.5 手术成功和失败情况 手术完全成功 21 眼,部分成功 3 眼,失败为 1 眼。

3 讨论

NVG 是由很多原因引起的一种严重眼病,它对一般抗青光眼药物不敏感,手术易导致眼内出血及眼压再次升高,属于难治性青光眼范畴。NVG 多继发于眼部缺血性病变,缺血导致多种生成因子增加,其中 VEGF 发挥着重要作用,VEGF 是目前发现的功能最强的血管形成促进因子之一,多个研究已经证实^[2,3];NVG 患者房水及玻璃体内 VEGF 水平上调。抗 VEGF 药物治疗 NVG 已经成为研究的热点,并且很多研究已经证明^[4,5];在治疗虹膜、房角新生血管化和降低眼压方面,抗 VEGF 药物是有效的,抗 VEGF 药物治疗将成为现代治疗 NVG 的必要方法。虽然抗 VEGF 药物促使虹膜、房角新生血管消退的作用短暂,但可为进一步手术治疗获得宝贵的时间窗,为进一步治疗提供更大的便利和帮助。

Lucentis 是一种人源化抗 VEGF 单克隆抗体,可与 VEGF 相同的亚型结合,抑制新生血管形成。Lüke 等^[6]用玻璃体内注射 ranibizumab (Lucentis) 治疗 10 例虹膜新生血管和 10 例 NVG 患者,进一步的治疗包括视网膜激光光凝术、冷凝术和玻璃体切割术,两组患者均见明显虹膜新生血管消退;NVG 组患者的眼压,在注射 Lucentis 后迅速下降,联合其他治疗后眼压长期保持稳定 15.6±2.0mmHg;两组患者的最佳矫正视力明显提高。Elmekawey 等^[7]应用前房注射 Ranibizumab (0.5mg) 治疗 15 例 NVG 患者,4wk 后行应用丝裂霉素 C 的复合式小梁切除术。13 眼在第一次注射后虹膜新生血管消退,2 眼在第二次注射后虹膜新生血管消退。8 眼术后恢复到了正常(不需抗青光眼药物治疗);6 眼需局部加用降眼压药物治疗,眼压可以控制在正常范围;1 眼尽管应用药物治疗,但眼压仍控制不理想。我们对 25 例 25 眼 NVG 患者的研究结果于国外的研究结果基本一致。7 例 7 眼单纯接受玻璃体腔注射 Lucentis 的患者,术前平均眼压 37.69±15.88mmHg,术后平均眼压 20.37±11.04mmHg,随访 3mo 时平均眼压 21.07±9.38mmHg,其中 2 例 2 眼需局部加用 2 种降眼压滴眼液治疗;治疗后 3mo 时,1 眼视力较术前提高,5 眼视力无改变,1 眼视力较术前下降;手术完全成功 5 眼,部分成功 1 眼,失败 1 眼。14 例 14 眼接受玻璃体腔注药术+复合式小梁切除术的患者,术前平均眼压 45.42±

6.06mmHg,出院时平均眼压 10.58 ± 3.36 mmHg,随访3mo时平均眼压 14.92 ± 5.63 mmHg,其中5例5眼发生前房出血,给予药物保守治疗;治疗后3mo时,3眼视力较术前提高,8眼视力无改变,3眼视力较术前下降;手术完全成功14眼。4例4眼接受玻璃体腔注药术+玻璃体切割术+全视网膜光凝术患者,术前平均眼压 48.25 ± 7.68 mmHg,术后平均眼压 16.48 ± 4.17 mmHg,随访3mo时平均眼压 18.78 ± 5.71 mmHg,其中1例1眼需局部加用2种降眼压滴眼液治疗;治疗后3mo时,2眼视力较术前提高,1眼视力无改变,1眼视力较术前下降;手术完全成功3眼,部分成功1眼。因多数NVG患者病情严重,玻璃体腔注射Lucentis目的是暂时去除新生血管,本文的着重点在于Lucentis辅助治疗作用,为以后的治疗提供有利条件。

NVG的手术治疗方法,目前应用的包括复合式小梁切除术、PRP、房水引流阀植入术、睫状体破坏性手术、玻璃体切割术等。因屈光间质的问题,制约了PRP的完成,尽早完成PRP是预防NVG发生和治疗NVG的有效方法之一,本文中所有患者术前或术后尽可能完成PRP。常规的滤过性手术成功率低,主要是由于术中前房出血和手术后新生血管增生,本文中接受玻璃体腔注药术+复合式小梁切除术的患者,我们发现由于虹膜及房角新生血管明显消退,复合式小梁切除术中前房出血等并发症明显减少,术中丝裂霉素的应用也减少了滤过通道阻塞的部分因素,这样使得手术成功率明显提高。对于病情复杂的患者,比如伴有玻璃体大量积血、视网膜牵拉明显、视网膜脱离等,我们的体会是:由于虹膜及房角新生血管明显消退,术中并发症明显减少,特别是术中前房出血减少,为手术的顺利进行提供了极大的帮助。

如何根据不同的病情选择合适的治疗方案,尚无明确、统一的方案。张秀兰教授^[8]认为可以从NVG分期角度考虑:I期(青光眼前期)、II期(前房角未关闭、眼压增高)、III期(前房角关闭、眼压持续增高),根据患者的不同情况,进一步选择不同治疗方案。Olmos等^[9]推荐了一种治疗NVG的流程:(1)屈光介质清晰与否:如果清晰,首选全视网膜光凝;如果不清晰,首选抗VEGF治疗,必要时再行全视网膜光凝。(2)前房角关闭与否:如果前房角关闭,应当采取抗青光眼手术,首选房水引流阀植入术;如果前房角尚未关闭,可采用药物及其他辅助疗法。(3)视力情况:如果患者有残存视力,应积极手术治疗;如果患者无视力,可采用睫状体破坏性手术治疗。我们结合本文治疗经验和其他专家意见,提出自己的观点:(1)首选全视网膜光凝,若屈光介质不清晰,针对病因进行治疗。若患者

确诊为NVG II期或III期,应先行抗VEGF治疗,尽量完成全视网膜光凝。(2)分析病因:如果患者病因是视网膜中央静脉阻塞,先行抗VEGF治疗,因为视网膜中央静脉阻塞病情发展快、预后差^[10],尽量完成抗青光眼手术。如果患者病因是糖尿病性视网膜病变,可依据眼底情况,先行玻璃体腔注射Lucentis后,决定是否行玻璃体切割术,并且在玻璃体腔注射Lucentis后,可以减少视网膜术中出血,可方便手术操作并提高愈后。(3)视力情况:如果患者有残存视力,应积极手术治疗;如果患者无视力,可采用睫状体破坏性手术治疗。

综上所述,玻璃体腔注射Lucentis,作为治疗新生血管性青光眼的辅助方法,可为进一步手术治疗获得宝贵的时间窗,为进一步治疗提供更大的便利和帮助。但到目前为止,尚无针对NVG的多中心、前瞻性、随机对照临床研究报道,其长期的有效性及安全性有待于进一步观察。

参考文献

- 1 于湛,刘国军,邸霞.玻璃体腔注射Bevacizumab联合玻璃体切除视网膜及睫状体光凝治疗新生血管性青光眼.中国实用眼科杂志2011;29(12):1272-1274
- 2 Tripathi RC, Li J, Tripathi BJ, et al. Increased level of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of patients with neovascular glaucoma. *Ophthalmology*1998;105(20):232-237
- 3 Sone H, Okuda Y, Kawakami Y, et al. Vascular endothelial growth factor level in Aqueous humor of diabetic patients with rubeotic glaucoma is markedly elevated. *Diabetes Care*1996;19(11):1306-1307
- 4 Kodjikian L. Neovascular glaucoma treatment in 2012: role of anti-VEGF agents. *J Fr Ophthalmol* 2013;36(5):461-465
- 5 SooHoo JR, Seibold LK, Kahook MY. Recent advances in the management of neovascular glaucoma. *Semin Ophthalmol* 2013;28(3):165-172
- 6 Lüke J, Nassar K, Lüke M, et al. Ranibizumab as adjuvant in the treatment of rubeosis iridis and neovascular glaucoma--results from a prospective interventional case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251(10):2403-2413
- 7 Elmekawey H, Khafagy A. Intracameral ranibizumab and subsequent mitomycin C augmented trabeculectomy in neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2013 Apr 29. [Epub ahead of print]
- 8 张秀兰.新生血管性青光眼是否难治.中华眼科杂志2012;48(6):488-491
- 9 Olmos LC, Lee RK. Medical and surgical treatment of neovascular glaucoma. *Int Ophthalmol Clin* 2011;51(3):27-36
- 10 刘国军,庞凤,杜敏晖.视网膜中央静脉阻塞与糖尿病视网膜病变所致新生血管性青光眼的临床特点分析.中华实验眼科杂志2013;31(10):968-972