

玻璃体腔注射 Bevacizumab 联合复合式小梁切除术治疗晚期新生血管性青光眼

杜青卫, 杨林声

作者单位: (716000) 中国陕西省延安市, 延安大学附属医院眼科
作者简介: 杜青卫, 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 白内障、青光眼、眼外伤。

通讯作者: 杜青卫. dqw1127@126.com

收稿日期: 2015-07-10 修回日期: 2015-09-15

Effects of intravitreal injection of Bevacizumab combined with complex trabeculectomy for advanced neovascular glaucoma

Qing-Wei Du, Lin-Sheng Yang

Department of Ophthalmology, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Qing-Wei Du. Department of Ophthalmology, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, Shaanxi Province, China. dqw1127@126.com

Received: 2015-07-10 Accepted: 2015-09-15

Abstract

• AIM: To observe the clinical effects of intravitreal injection of bevacizumab combined with complex trabeculectomy for neovascular glaucoma (NVG).

• METHODS: Totally 46 patients with advanced NVG from February 2011 to September 2013 in our hospital were selected and divided into observation group (group A) and control group (group B), 23 cases in each group. Patients in group A were treated with intravitreal injection of bevacizumab combined with complex trabeculectomy. Patients in group B were treated with cyclocryotherapy. The visual acuity, intraocular pressure (IOP), degeneration of iris neovascularization and postoperative complications of the two groups were observed. All the patients were followed up for 12mo.

• RESULTS: The postoperative IOP was decreased significantly compared with preoperative in the two groups, and the IOP level of group A was lower than that of group B, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Nineteen cases (83%) were treated successfully in group A, and 12 cases (52%) in group B, the difference was statistically significant ($\chi^2 = 4.847, P = 0.028$).

• CONCLUSION: Intravitreal injection of bevacizumab combined with complex trabeculectomy for neovascular glaucoma can effectively control IOP, and has higher successful rate.

• KEYWORDS: neovascular glaucoma; trabeculectomy; cyclocryotherapy; intraocular pressure

Citation: Du QW, Yang LS. Effects of intravitreal injection of Bevacizumab combined with complex trabeculectomy for advanced neovascular glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015; 15 (10): 1766-1768

摘要

目的: 观察玻璃体腔注射 bevacizumab 联合复合式小梁切除术治疗新生血管性青光眼的临床疗效。

方法: 选取 2011-02/2013-09 间在我院接受治疗的 46 例晚期 NVG 患者。分为两组, 每组 23 例, A 组为观察组, 行玻璃体腔注射 bevacizumab 联合复合式小梁切除术, B 组为对照组, 给睫状体冷凝术治疗。术后对两组患者视力、眼压、虹膜新生血管、术后并发症进行对比观察, 随访 12mo。

结果: 两组术后眼压均较术前下降, A 组术后眼压水平低于 B 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), A 组治疗成功 19 例 (83%), B 组治疗成功 12 例 (52%), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.847, P = 0.028$)。

结论: 玻璃体腔注射 bevacizumab 联合复合式小梁切除术治疗 NVG 能够有效控制眼压, 成功率较高。

关键词: 新生血管性青光眼; 小梁切除术; 睫状体冷凝术; 眼压

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2015.10.24

引用: 杜青卫, 杨林声. 玻璃体腔注射 Bevacizumab 联合复合式小梁切除术治疗晚期新生血管性青光眼. 国际眼科杂志 2015; 15 (10): 1766-1768

0 引言

新生血管性青光眼 (neovascular glaucoma, NVG) 是一种继发于糖尿病视网膜病变、视网膜静脉阻塞等缺血性视网膜疾病的难治性青光眼^[1]。多因原发疾病已对视功能造成严重损伤, 患者治疗不积极, 发现时已处于病程的晚期。常伴随有明显的角膜水肿及晶状体、玻璃体等屈光介质混浊, 常无法对导致新生血管的原发病变进行处理, 常规药物、手术治疗效果差, 成功率低, 新生血管性青光眼的治疗一直是个难题。由于在新生血管青光眼的发生发展中, 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 起关键作用, 阻断其作用可明显消退虹膜和房角的新生血管。我们在治疗新生血管性青光眼中时应用抗 VEGF 抗体 bevacizumab, 先使虹膜和房角的新生血管消退, 然后再行复合式小梁切除术, 取得较好疗效。现将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2011-02/2013-09 间在我院接受治疗的 46 例晚期 NVG 患者。其中男 31 例, 女 15 例; 年龄

表1 两组患者术后眼压的比较

组别	例数	术前	术后 1wk	术后 1mo	术后 3mo	术后 6mo	术后 12mo
A 组	23	40.7±8.6	15.4±3.9	16.7±4.2	16.5±4.6	17.1±5.2	17.6±6.1
B 组	23	41.9±8.2	27.6±6.3	20.6±6.9	21.4±7.9	21.7±8.4	22.1±8.3
<i>t</i>		-0.484	7.897	-2.316	-2.571	-2.233	-2.095
<i>P</i>		0.685	0.000	0.025	0.014	0.031	0.042

注:A组为观察组,行玻璃体腔注射 bevacizumab 联合复合式小梁切除术;B组为对照组,给予睫状体冷凝术治疗。

41~77(平均57.6±13.4)岁,糖尿病视网膜膜病变者19例,视网膜静脉阻塞者17例,其他10例。术前视力NLP~0.05;用两种以上降眼压药物治疗后眼压30.0~56.4(平均42.6±8.3)mmHg。入选标准:无青光眼既往手术史;局部应用抗青光眼药物两种以上眼压仍>30mmHg;术前视力在0.05以下;患者知情同意,签定手术同意书。排除标准:术前血压、血糖控制不良,不能耐受手术者;患者视力大于0.05,或尚可行眼底激光治疗者。患者分为两组,每组23例,A组为观察组,行玻璃体腔注射 bevacizumab 联合复合式小梁切除术,B组为对照组,给予睫状体冷凝术治疗。

1.2 方法 手术方法:A组:玻璃体腔注射 bevacizumab 联合复合式小梁切除术方法:术前3d滴5g/L左氧氟沙星滴眼液,每日4次。在手术室内按常规内眼手术要求消毒铺巾,盐酸奥布卡因眼药水表面麻醉3次后开睑,冲洗结膜囊,用1mL注射器抽取 bevacizumab 1.25mg/0.05mL在颞下或颞上方角膜缘后3.5mm垂直于巩膜面进针,缓慢注入玻璃体腔,拔出针头后湿棉签按压创口2~3min,结膜囊内涂氧氟沙星眼膏,单眼遮盖。玻璃体腔注射 bevacizumab 7d后,观察见虹膜及房角新生血管基本消退,行复合式小梁切除术。局部浸润麻醉后,作以上穹隆为基底的结膜瓣,巩膜面烧灼止血后作以角膜缘为基底的3mm×4mm的1/2巩膜厚度梯形巩膜瓣,巩膜瓣下放置浓度为0.4mg/mL丝裂霉素C(MMC)棉片3min,然后充分冲洗巩膜瓣及结膜瓣下组织,颞侧角膜缘行前房穿刺,缓慢放出少量房水降低眼压,切除小梁组织1.5mm×2mm,并行虹膜根切术,缝合固定巩膜瓣两顶角,再缝1针可调节缝线,缝合球结膜,角膜穿刺处注入平衡盐使前房恢复正常。术毕结膜下注射地塞米松2.5mg+阿托品0.1mL,结膜囊涂妥布霉素地塞米松眼膏。B组:给予睫状体冷凝术治疗。患者仰卧,常规消毒后利多卡因与布比卡因注射液等量混合球后麻醉,开睑。使用CO₂冷冻治疗仪,在角膜缘后1.0mm处作270度冷凝,每象限冷凝3个点。各点冷凝时间为90s,冷凝温度-70℃。

术后观察:术后对两组患者眼压、视力、虹膜新生血管、术后并发症进行对比观察。其中眼压以通用疗效标准进行评定,术后眼压稳定在7~22mmHg^[1-2]视为治疗成功。眼压测定均同一台眼压计由同一经验丰富医生进行。术后第1mo,每周随访观察,以后每月随访观察,共12mo。

统计学分析:采用SPSS 13.0统计软件对数据进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用配对*t*检验,计数资料采用卡方检验,*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 视力 术后1mo A组视力提高者8眼,不变者12眼,下降3眼,术后视力NLP~0.2, B组视力提高者2眼,不

变者9眼,下降12眼,术后视力NLP~0.05。

2.2 眼压 A组患者玻璃体腔注射 bevacizumab 后眼压无明显下降,行复合式小梁切除术后眼压明显下降,并能基本保持平稳。B组患者治疗后眼压逐渐下降,手术1mo以后基本稳定。A组术后眼压水平低于B组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表1。末次随访时,A组治疗成功19例(83%),有2例眼压>30mmHg,但患者症状减轻。B组治疗成功12例(52%),3例眼压>30mmHg,症状减轻,1例眼压<7mmHg,眼球未萎缩。两组治疗成功率比较差异有统计学意义($\chi^2=4.847, P=0.028$)。

2.3 虹膜新生血管情况 A组注药1wk后23例患者虹膜新生血管均不同程度消退,其中18例完全消退,5例可见细小新生血管萎缩,残留有少量较粗大的新生血管。行复合式小梁切除术后眼压下降,可见有3例新生血管更为明显,2wk后新生血管逐渐消退。治疗3mo后有3例再次出现虹膜新生血管,但眼压<21mmHg,患者要求继续观察,到末次随访时未出现眼球疼痛等,其中2例重复玻璃体腔注射 bevacizumab 一次,此后新生血管消退后未再出现。B组术后虹膜新生血管较前无明显改变。

2.4 并发症 A组2例术中前房出血,术后无明显眼球疼痛、前房渗出,无浅前房、眼球萎缩,术前角膜水肿逐渐减轻。B组术后16例出现明显的眼睑水肿伴有眼痛、头痛,7例前房出血,9例前房大量渗出,15例结膜、角膜水肿加重。无眼球萎缩出现。

3 讨论

新生血管性青光眼是临床上比较常见难治性青光眼,治疗上比较棘手,其致盲率高达92.4%^[3]。其基本病理过程是视网膜毛细血管闭塞形成无灌注区,视网膜缺血缺氧刺激血管内皮生长因子激增释放,使血管内皮细胞增生、迁移,在虹膜及小梁表面形成新生血管膜,阻塞房角,从而引起眼压升高,VEGF在疾病的发生、发展过程中起着关键作用。常规的治疗措施有:治疗诱发NVG的原发病;全视网膜光凝消除视网膜缺血症状;药物、小梁切除、睫状体冷凝等控制眼压。但临床常见患者是因眼球疼痛难忍才来就诊,已处于疾病的晚期,对原发疾病的治疗已难以逆转病程,因角膜水肿、前房渗出、瞳孔不能散大、玻璃体积血、视网膜严重出血、水肿等,行全视网膜光凝治疗已不可能。常规药物治疗多无效,小梁切除术因术中、术后出血,操作困难,术后滤过道很快因新生血管增生、渗出,很快瘢痕化阻塞等而导致手术失败。最后不得不为减轻患者严重眼球疼痛而采用睫状体冷凝,甚至眼球摘除等破坏性手术。睫状体冷凝是通过低温效果,间接对睫状上皮细胞进行破坏减少房水生成,从而降低眼压。对晚期新生血管性青光眼有较好的临床疗效,是一种比较常用的治疗手段,但手术中冷冻量不易控制,术后疼痛、水肿等并发症明显,甚至出现眼球萎缩等严重并发症。

近年来,VEGF抑制剂作为抗新生血管生成靶向治疗药物在临床应用中取得了很好的疗效,大量文献报道用于糖尿病视网膜病变等病引起的新生血管治疗均获得良好疗效^[4]。由于在虹膜新生血管的发生和生长过程中,血管内皮生长因子起了重要的作用,Yu等^[5]和Grover等^[6]证实新生血管性青光眼患者的前房中血管内皮因子水平升高,因此通过降低血管内皮生长因子水平,阻断血管内皮生长因子的作用,将有可能使虹膜和房角的新生血管消退,随之出现了 bevacizumab 应用于新生血管青光眼的报道。李娟等^[7]对尚有视功能的16例NVG患者玻璃体腔注射 bevacizumab 1.25mg/0.05mL,注射后2~3d 15例新生血管消退、萎缩,未出现药物相关并发症。但 bevacizumab 的作用是暂时的,随着药物在玻璃体腔的代谢减少,对于晚期患者,因不能行全视网膜光凝改变视网膜缺血、缺氧状态,血管内皮生长因子可重新升高,病情出现反复。

本研究采用首先玻璃体腔注射 bevacizumab 使虹膜和房角的新生血管消退,注药后1wk行复合式小梁切除术。对照组行睫状体冷凝术治疗。由于我们选择的病例均为晚期NVG,单纯注射 bevacizumab 新生血管消退后,眼压仍然很高。新生血管消退后我们采用复合式小梁切除术治疗。由于新生血管已经消退,术中出血不多,降低了手术难度,术后未出现前房积血。术中应用丝裂霉素C,同时因玻璃体腔注入 bevacizumab 尚未代谢不仅能够抑制新生血管的形成,同时也抑制了血管内皮生长因子介导的炎症相关血管渗漏,抑制了结膜滤过泡瘢痕形成,术后滤过泡形成良好。术后眼压较术前明显下降,考虑眼压的下降可能能够改善眼部的缺血、缺氧状态,因为眼内压下降增加

局部动脉有效灌注压,改善脉络膜的血液供应,一定程度上改善了眼部的缺血、缺氧状态,所以部分病例未再出现虹膜新生血管。82%病例治疗成功,与对照组比较差异均有统计学意义。玻璃体腔注射 bevacizumab 联合复合式小梁切除术为房水排出建立了良好的引流通路,并能够较好的维持其功能,术后随访发现眼压基本能够保持稳定。随着眼压下降,角膜水肿减轻,部分患者视力有所提高。同时前房积血、角膜水肿、眼球疼痛等手术并发症较对照组发生的比例要低,较为安全。

综上所述,玻璃体腔注射 bevacizumab 联合复合式小梁切除术治疗 NVG 安全,有效,手术并发症较少,成功率较高。但因病例数较少,观察时间较短,仍需进一步观察研究。

参考文献

- 1 汤岩. 新生血管性青光眼. 中华眼科杂志 2014;50(3):221
- 2 李美玉. 青光眼学. 北京:人民卫生出版社 2004:6-31
- 3 姜秀. 不同方法治疗新生血管性青光眼的临床疗效观察. 国际眼科杂志 2014;14(1):34-36
- 4 Minnella AM, Savastano CM, Ziccardi L. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2008;86(6):683-687
- 5 Yu XB, Sun XH, Dahan E. Increased levels of transforming growth factor- β 1 and - β 2 in the aqueous humor of patients with neovascular glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2007;38(1):6-14
- 6 Grover S, Gupta S, Sharma R. Intracameral bevacizumab effectively reduces aqueous vascular endothelial growth factor concentrations in neovascular glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2009;93(2):273-274
- 7 李娟,马晓华,毕宏生,等. 玻璃体腔注射 Avastin 辅助治疗新生血管性青光眼. 中国实用眼科杂志 2010;28(4):378-380