

论 著

# 抗血管内皮生长因子联合 Ahmed 引流阀植入术治疗新生血管性青光眼

马传勇, 陈梅珠, 查志伟

**【摘要】 目的** 观察玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子(VEGF)及 Ahmed 青光眼引流阀植入治疗新生血管性青光眼(NVG)患者的远期疗效及并发症。**方法** 回顾性分析福州总医院收治的 NVG 患者 19 例 20 眼, 13 眼行玻璃体腔注射抗 VEGF 及 Ahmed 青光眼引流阀植入联合玻璃体切除术(PPV), 术中行全视网膜光凝术(PRP); 另 7 眼行玻璃体腔注射抗 VEGF 及 Ahmed 青光眼引流阀植入术, 术后根据眼底血管荧光造影情况对血管无灌注区行激光光凝术。观察 19 例患者术中和术后并发症, 分别观察术后 1 周、1 个月、3 个月、6 个月、12 个月时的眼压、视力、虹膜新生血管生长及降眼压药物使用情况。**结果** 20 眼术前平均眼压值为  $(45.00 \pm 3.60)$  mmHg, 术后 1 周、1 个月、3 个月、6 个月、12 个月随访时的平均眼压值分别为  $(12.00 \pm 2.21)$ 、 $(15.20 \pm 1.79)$ 、 $(16.52 \pm 1.35)$ 、 $(17.28 \pm 3.17)$ 、 $(19.00 \pm 2.31)$  mmHg, 治疗后各随访时间点眼压较治疗前差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 玻璃体腔内注射抗 VEGF 后植入 Ahmed 青光眼引流阀联合视网膜激光光凝术对新生血管性青光眼治疗有效, 并能有效控制患者的眼压。

**【关键词】** 新生血管性青光眼; 抗血管内皮生长因子; Ahmed 青光眼引流阀植入术; 视网膜激光光凝术; 眼压

**【中图分类号】** R775 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2018)02-0118-04

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2018.02.002

## Anti-VEGF combined Ahmed drainage valve implantation for neovascular glaucoma

MA Chuan-yong, CHEN Mei-zhu, ZHA Zhi-wei

(Department of Ophthalmology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Region, PLA, Fuzhou 350025, Fujian, China)

**【Abstract】 Objective** To evaluate the effect of intravitreal anti-VEGF injection and Ahmed glaucoma valve (AGV) implantation in patients with neovascular glaucoma (NVG) eyes. **Methods** This retrospective study included 19 NVG patients (20 eyes) who underwent AGV implantation. Panretinal laser photocoagulation was performed for 13 eyes with NVG who underwent intravitreal anti-VEGF injection and Ahmed glaucoma valve (AGV) implantation. The other patients underwent fluorescein angiography of the fundus and retinal laser photocoagulation on the non-perfusion area after Ahmed glaucoma valve (AGV) implantation and intravitreal injection VEGF. **Results** Mean intraocular pressure (IOPs) before treatment was  $(45.00 \pm 3.60)$  mmHg. Mean intraocular pressure after treatment was  $(12.00 \pm 2.21)$ ,  $(15.20 \pm 1.79)$ ,  $(16.52 \pm 1.35)$ ,  $(17.28 \pm 3.17)$ ,  $(19.00 \pm 2.31)$  mmHg in 1 week and 1, 3, 6, 12 months. The IOPs at every follow-up time was significantly different from that before treatment ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Combining Ahmed glaucoma valve (AGV) implantation with retinal laser photocoagulation after intravitreal anti-VEGF injection may achieve great effect on patients with NVG.

**【Key words】** neovascular glaucoma; anti-VEGF; Ahmed glaucoma valve implantation; endolaser photocoagulation; intraocular pressure

基金项目: 福建省科技计划项目(2016Y0067)

作者单位: 350025 福州, 南京军区福州总医院眼科(马传勇、陈梅珠、查志伟)

通信作者: 陈梅珠, E-mail: jumychen@126.com

## 0 引 言

新生血管性青光眼(neovascular glaucoma,

NVG)是一种高致盲性继发性青光眼。在虹膜和房角形成新生血管,从而导致房水流出受阻,继而引发眼内压增高。其主要发病机制是眼后段供血不足,主要继发于糖尿病视网膜病变增殖期或缺血性视网膜静脉阻塞。而新生血管的形成则是由于上述疾病导致细胞因子间的平衡被打破所致,例如血管生成因子、抗血管生成因子(色素上皮衍生因子)<sup>[1]</sup>。目前,NVG的治疗主要有全视网膜光凝术、睫状体冷冻术、单纯抗青光眼手术等,然而 NVG 其治疗成功率低,预后较差,其单纯滤过性手术的成功率仅为 11%~33%<sup>[2]</sup>。最近,一些研究发现玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)可应用于 NVG 的治疗<sup>[3-6]</sup>。本研究通过观察 NVG 进行玻璃体腔注射抗 VEGF 后 7 d,进行 Ahmed 青光眼引流阀植入术,并择机行视网膜光凝术,探讨玻璃体腔注射抗 VEGF 联合 Ahmed 青光眼引流阀植入术在 NVG 治疗中的远期疗效及安全性。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 对我院 2016 年 1 月至 2017 年 7 月收治的 NVG 患者 19 例 20 眼进行回顾性分析,其中男 11 眼(55%),女 9 眼(45%),平均年龄 49.5(39~65)岁。所有患者入院均行视力、眼压、前房角镜、眼部 B 超等检查。纳入标准:①受试者均知情同意,医从性好,能够定期复查;②年龄范围在 39~65 岁之间;③术前均使用 2~3 种降眼压药水,但眼压控制欠佳。排除标准:①妊娠或哺乳期妇女;②伴有其他严重全身疾病或凝血系统功能异常患者,血糖控制欠佳,糖化血红蛋白 > 8% 的糖尿病患者;③眼部有急性炎症;④虹膜角膜内皮综合征(ICE);⑤有眼部穿通伤病史或有玻璃体手术史的患者。19 例 20 眼中原发病为:糖尿病视网膜病变(增殖期)10 眼(50%),缺血性视网膜静脉血管阻塞 9 眼(45%),静脉阻塞型视盘血管炎 1 眼(5%),其中 13 眼(65%)伴有玻璃体积血。所有患者入院时均因高眼压造成有不同程度的视力下降、眼胀及头痛,检查均可见虹膜表面及房角新生血管生长伴部分房角粘连,视力:光感者 3 眼,手动/眼前者 4 眼,指数/1 m 者 8 眼,指数/1~0.1 m 者 5 眼。患者平均眼压(45.00±3.60) mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),其中 40~55 mmHg 17 眼,>55 mmHg 3 眼。

**1.2 方法** 术前常规行血、尿常规、心肺功能、血生化等全身检查,及眼科视力、屈光度、眼压、眼部 B 超、超声生物显微镜(UBM)等检查。糖尿病患者术前继续给予常规血糖控制,所有患者均予左氧氟沙星滴眼液滴术眼,3~5 次/d;术前清洁结膜囊。①所有患者先进行抗 VEGF(康柏西普)玻璃体腔注射术,具体操作:用雷珠单抗专用一次性无菌注射器,于颞下象限角膜缘后 3.5~4 mm 部位经结膜、巩膜向眼球中心方向穿刺入玻璃体腔约 1 cm 并注药 0.05 mL,拔针后压迫观察片刻,次日测眼压。②1 周后行 13 眼(伴玻璃体积血者)行玻璃体切除术(pars plana vitrectomy, PPV)+视网膜光凝+Ahmed 引流阀植入术;具体方法:常规消毒术野、铺无菌巾,贴手术膜,结膜囊表面麻醉和球后麻醉后,常规建立 25G 三通道,尽量彻底切除玻璃体腔内血性玻璃体后,行视网膜周边大部及可见新生血管处激光光凝,拔除套管,检查有无渗漏,恢复眼压;植入 Ahmed 引流阀:做以颞上象限穹隆部为基底角膜缘为切口的结膜瓣 10 mm×15 mm,分离结膜瓣下组织至眼球赤道部,结膜瓣下置 0.04%丝裂霉素棉片 5 min 后,0.9%等渗盐水约 50~60 mL 冲洗创面,检查及由引流管灌注冲洗减压阀管部和体部,于颞上方暴露巩膜面距角巩缘 8~10 mm 通过减压阀固定孔缝合固定体部前缘,引流管指向 1~2 点相对应创面角巩缘,于该处制作一基于角膜缘的约 1/2 厚、6 mm×5 mm 板层巩膜瓣;达角巩膜缘内 0.5 mm,于板层下角膜缘处,用 25G 针头穿刺进入前房针尖平行于虹膜面进入前房,注入黏弹剂后,通过该切口将适当长度的引流管斜面朝向角膜内表面插入前房,确保引流管与虹膜面平行而不与角膜内皮接触,将巩膜瓣覆盖于角膜缘处引流管上,并于瓣两角及两腰上用 10-0 尼龙线间断原位固定缝合,缝合结膜切口。另 7 眼单行 Ahmed 引流阀植入术,并于术后 1 个月行眼底血管荧光造影检查,根据眼底情况对无灌注区行视网膜激光光凝术。术毕结膜下注射地塞米松 2.5 mg 及庆大霉素 2 万 U,结膜囊内涂妥布霉素地塞米松眼膏,包扎术眼。术后常规给予左氧氟沙星眼液及醋酸泼尼松龙眼液(50 mg/5 mL),4 次/d。共 2 周。记录术中及术后并发症情况,术后 1 周、1 个月、3 个月、6 个月、12 个月时非接触眼压、矫正视力、虹膜表面新生血管生长情况。

**1.3 统计学分析** 使用 SPSS 22.0 软件进行数据

分析,对治疗前后的眼压数值采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,对研究对象手术治疗前后的眼压进行重复测量数据的方差分析,以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

2 结 果

**2.1 术后眼压** 20 眼术后 1 周、1 个月、3 个月、6 个月、12 个月随访时的平均眼压值与术前眼压相比,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。20 眼中有 1 眼在 6 个月随访时眼压达  $(30.00 \pm 3.51)$  mmHg,给予 2 种降眼压眼液及全视网膜激光光凝治疗后,至 12 个月复诊时可控制眼压  $< 21$  mmHg。

表 1 新生血管性青光眼患者手术前后非接触眼压比较( $\bar{x} \pm s$ , mmHg,  $n = 20$ )

时间	眼压
术前	$45.00 \pm 3.60$
术后 1 周	$12.00 \pm 2.21^*$
术后 1 个月	$15.20 \pm 1.79^*$
术后 3 个月	$16.52 \pm 1.35^*$
术后 6 个月	$17.28 \pm 3.17^*$
术后 12 个月	$19.00 \pm 2.31^*$

与术前比较, \*  $P < 0.05$ ; 1 mmHg = 0.133 kPa

**2.2 术后视力** 20 眼术后 12 个月随访时矫正视力:光感消失者 1 眼(5%),光感者 4 眼(20%),手动/眼前者 3 眼(15%),指数/眼前者 3 眼(15%),0.1~0.2 者 5 眼(25%),0.2~0.3 者 4 眼(20%)。其中视力比术前提高者 8 眼(40%),保持不变者 7 眼(35%),下降者 4 眼(20%),光感丧失 1 眼(5%)。

**2.3 虹膜新生血管生长情况** 术后虹膜表面新生血管消失者 17 眼(85%),至 12 个月随访时均未出现明显生长;3 眼(15%)在 12 个月随访时可见再次有瞳孔缘细小新生血管扩大生长趋势,再次给予全视网膜激光光凝,新生血管大部消退,

**2.4 术后视网膜激光光凝术** 13 例患者于 Ahmed 引流阀植入术中联合 PPV 及视网膜周边大部及可见新生血管处激光光凝,术后 1 个月根据荧光造影结果补充激光光凝,7 例患者于 Ahmed 植入术后择期行眼底血管荧光造影检查,根据眼底情况行视网膜无灌注区激光光凝或全视网膜激光光凝术(panretinal photocoagulation, PRP)。

**2.5 术后并发症情况** 术后早期出现浅前房 11 眼(55%),前房出血 3 眼(15%),引流阀阻塞 2 眼

(10%),给予对症治疗后均恢复。至末次随访,出现滤过泡瘢痕 1 眼(5%)。

3 讨 论

目前, NVG 的治疗效果往往难以达到令人满意的效果。但由于 NVG 可在短期内引起眼压的大幅升高,如无法及时控制眼压,将严重损害视觉功能。对于 NVG 患者,临床上首先考虑使用抗青光眼药物控制眼内压,因为降低眼压是唯一经严格证实的青光眼有效治疗方法<sup>[7]</sup>。如局部  $\beta$ -肾上腺素能拮抗剂、 $\alpha$ -2 受体激动剂和局部或口服碳酸酐酶抑制剂。这些药物可通过抑制房水生成、增加葡萄膜巩膜途径的流出发作用。但往往无法将眼压控制到理想的程度,因此,抗青光眼手术在 NVG 的治疗中十分必要。然而,临床观察发现,常规抗青光眼手术的治疗效果同样欠佳。这是由于 NVG 患者的房角及虹膜表面形成了大量的毛细血管,这些新生血管十分脆弱,手术中眼内压力的变化,即可导致血管破裂出血,因此术中及术后前房出血的发生率较高。与此同时,新生血管的破裂意味着血-房水屏障的破坏。这些因素都可能刺激纤维血管膜的进一步形成,当纤维血管膜覆盖滤过口时,将导致滤过手术失败。

目前玻璃体腔注射抗 VEGF 治疗 NVG 逐渐成为眼科医生的关注点。玻璃体腔注射抗 VEGF 可直接降低眼内 VEGF 水平,同时促进虹膜及视网膜新生血管消退。Wakabayashi 等<sup>[8]</sup>报道,玻璃体腔注射贝伐单抗对处于开角型青光眼期的 NVG 患者可以稳定虹膜新生血管,并控制眼压。Sahyoun 等<sup>[9]</sup>研究显示,术前玻璃体腔注射抗 VEGF 不会使 NVG 患者眼压得到更好的控制,但显著降低了术后前房出血的发生率。而 Arcieri 等<sup>[10]</sup>研究显示抗青光眼术前注射抗 VEGF 的 NVG 患者,术后降眼压药物使用种类更低。

有学者认为,全视网膜激光光凝术(PRPP)是 NVG 治疗成功的关键,如不能减少因视网膜缺血而过度释放的 VEGF, NVG 将无法从根本上得到控制<sup>[11-12]</sup>。抗 VEGF 药物联合抗青光眼手术,可以在短期内有效的控制眼压,对维持视功能较好<sup>[13]</sup>。也有学者认为开角型青光眼期应以完成 PRP 为目标,以抗 VEGF 治疗和抗青光眼手术为核心的综合治疗方案<sup>[14]</sup>。

本研究中 19 例(20 眼)患者在玻璃体腔注射雷珠单抗后 7 d 内,虹膜新生血管明显消退,减少了术中前房出血的发生风险,因此术后炎症反应更低,早期眼压控制效果显著。

玻璃体腔注射抗 VEGF 可在短期内有效降低 VEGF 浓度,同时促进眼内新生血管消退,但作用无法持久。本研究中 13 例患者 Ahmed 引流阀植入术中行玻璃体切割术,联合视网膜周边大部及可见新生血管处激光光凝,余 7 例在术后根据眼底血管荧光造影情况,对无灌注区逐步行视网膜激光光凝术,避免了因原发病导致的 VEGF 持续释放,从而促进术后眼压长期稳定,因尽量避免了全视网膜光凝,故尽可能保留了有效的视网膜功能。但必须加强患者的定期复查,必要时可进一步行全视网膜光凝。

综上所述,玻璃体腔注射抗 VEGF 是 NVG 患者行 Ahmed 引流阀植入术术前有效的辅助措施<sup>[15]</sup>。联合视网膜激光光凝术,可长期、稳定、有效地控制眼压。

#### [参考文献]

- [1] Havens SJ, Gulati V. Neovascular glaucoma [J]. *Dev Ophthalmol*, 2016, 55: 196-204.
- [2] 李裕钦,薛雨顺,车选义,等.新生血管性青光眼的手术治疗[J].*眼科新进展*, 2005, 25(4): 358, 377.
- [3] Kwon J, Sung KR. Effect of preoperative intravitreal bevacizumab on the surgical outcome of neovascular glaucoma at different stages [J]. *J Ophthalmol*, 2017: 7672485. DOI: 10.1155/2017/7672485.
- [4] Nakano S, Nakamuro T, Yokoyama K, *et al.* Prognostic factor analysis of intraocular pressure with neovascular glaucoma [J]. *J Ophthalmol*, 2016: 1205895. DOI: 10.1155/2016/1205895
- [5] Shen X, Chen Y, Wang Y, *et al.* Intravitreal ranibizumab injection as an adjuvant in the treatment of neovascular glaucoma accompanied by vitreous hemorrhage after diabetic vitrectomy [J]. *J Ophthalmol*, 2016: 4108490. DOI: 10.1155/2016/4108490.
- [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 [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013, 251(10): 2403-2413.
- [7] 葛 坚,王宁利.眼科学[M].3 版.北京:人民卫生出版社, 2015: 262-263.
- [8] Wakabayashi T, Oshima Y, Sakaguchi H, *et al.* Intravitreal bevacizumab to treat iris neovascularization and neovascular glaucoma secondary to ischemic retinal diseases in 41 consecutive cases [J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(9): 1571-1580.
- [9] Sahyoun M, Azar G, Khoeir Z, *et al.* Long-term results of Ahmed glaucoma valve in association with intravitreal bevacizumab in neovascular glaucoma [J]. *J Glaucoma*, 2015, 24(5): 383-388.
- [10] Arcieri ES, Paula JS, Jorge R, *et al.* Efficacy and safety of intravitreal bevacizumab in eyes with neovascular glaucoma undergoing Ahmed glaucoma valve implantation: 2-year follow-up [J]. *Acta Ophthalmol*, 2015, 93(1): e1-6.
- [11] 赵明威.新生血管性青光眼治疗面临的临床问题与思考[J].*中华实验眼科杂志*, 2016, 34(7): 577-579.
- [12] Zhao X, Wang Z, Yang X. Management of neovascular glaucoma with intravitreal ranibizumab, panretinal photocoagulation, and subsequent 5-fluorouracil augmented trabeculectomy: A case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(25): e7221.
- [13] 杨 智,王昕华,李若溪.新生血管性青光眼不同治疗方法疗效对比分析[J].*国际眼科杂志*, 2012, 12(1): 104-106.
- [14] 梁 勇,赵明威,潘中婷,等.新生血管性青光眼治疗策略的初步探讨[J].*中国实用眼科杂志*, 2011, 29(3): 231-235.
- [15] 王 婷,秦 虹,于 磊,等.康柏西普玻璃体腔注射联合 Ahmed 青光眼阀植入治疗新生血管性青光眼效果分析[J].*中国实用眼科杂志*, 2016, 34(5): 419-423.

(收稿日期:2017-09-20; 修回日期:2017-12-19)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:王建东)