

· 临床研究 ·

康柏西普辅助治疗新生血管性青光眼手术的
临床疗效及组织病理学观察

师留坤 杨瑾 林锦镛

300020 天津医科大学眼科临床学院 天津市眼科医院 天津市眼科学与视觉科学重点实验室
天津市眼科研究所

通信作者:杨瑾, Email: yangjin979@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.11.013

【摘要】 背景 新生血管性青光眼(NVG)是眼部缺血性疾病引起的继发性青光眼,抗血管内皮生长因子药物,如贝伐单抗、雷珠单抗治疗 NVG 是安全、有效的,但康柏西普的治疗效果有待进一步研究。**目的** 观察玻璃体腔注射康柏西普联合小梁切除术及全视网膜光凝术治疗 NVG 的有效性及其安全性。**方法** 前瞻性、干预性病例研究。连续收集 2015 年 5 月至 2016 年 5 月于天津市眼科医院确诊的 NVG 患者 26 例 27 眼,其中 25 眼先行玻璃体腔注射康柏西普,再行小梁切除术及全视网膜光凝术,分别于术前及术后不同时间点行最佳矫正视力(LogMAR)、眼压及相关治疗手段的检测,观察术后并发症,对术中所得小梁及虹膜组织行光学显微镜及透射电子显微镜观察;2 眼行眼球摘除术,术后眼球组织行光学显微镜观察作为病理对照。**结果** 术后随访至 6 个月时,行玻璃体腔注射康柏西普联合小梁切除术的 25 眼眼压从 (48.8 ± 10.2) mmHg($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)降至 (18.0 ± 4.3) mmHg,抗青光眼药物使用数量从 $3.0(3.0, 4.0)$ 降至 $0.0(0.0, 1.0)$,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);最佳矫正视力(LogMAR)从 2.0 ± 0.9 提高至 1.5 ± 1.4 ,差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后 21 眼眼压 ≤ 21 mmHg,手术成功,4 眼手术失败。行玻璃体腔注射康柏西普后光学显微镜下可见虹膜表面新生血管明显消退,虹膜前基质层可见薄壁血管;透射电子显微镜下可见虹膜前基质层血管数量减少,可见闭塞或空腔血管,血管内皮细胞变性。**结论** NVG 患者行玻璃体腔注射康柏西普可使虹膜表面新生血管回退,并发症减少,联合小梁切除术及全视网膜光凝术可有效控制眼压及保存视功能。

【关键词】 新生血管性青光眼;康柏西普;抗血管内皮生长因子;小梁切除术;组织病理学**基金项目:** 天津市应用基础与前沿技术研究计划项目(13JCYBJC21500)**Adjuvant treatment of neovascular glaucoma with conbercept: clinical efficacy and histopathological analysis of trabeculectomy specimens** Shi Liukun, Yang Jin, Lin Jinyong

Clinical College of Ophthalmology of Tianjin Medical University, Tianjin Eye Hospital, Tianjin Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Tianjin Eye Institute, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Yang Jin, Email: yangjin979@163.com

[Abstract] Background Neovascular glaucoma (NVG) often occurs secondary to ocular ischemic diseases. Intravitreal injection of bevacizumab or ranibizumab as an adjunct therapy for NVG is safe and efficient. However, the efficacy of intravitreal injection of conbercept for NVG is still under exploration. **Objective** This study was to evaluate the efficacy and safety of intravitreal conbercept combined with trabeculectomy and panretinal photocoagulation for NVG. **Methods** A prospective, interventional case series study was performed. Twenty-six patients (27 eyes) who were diagnosed with NVG in Tianjin Eye Hospital were included. Twenty-five eyes were initially injected with conbercept into vitreous, then trabeculectomy and panretinal photocoagulation were performed, the best corrected visual acuity (LogMAR), intraocular pressure and treatment-related indexes were examined before and after treatment, the intraoperative and postoperative complications were evaluated. Light microscopy and transmission electron microscopy were used to observe the surgically excised trabecular tissue. Enucleation was performed on 2 eyes, and the surgically excised tissue was taken as the histopathological controls. **Results** At six months after surgery, the intraocular pressure of the 25 patients with intravitreal injection of conbercept were decreased from (48.8 ± 10.2) mmHg to (18.0 ± 4.3) mmHg, the number of anti-glaucoma medications were decreased from $3.0(3.0, 4.0)$ to $0.0(0.0, 1.0)$ (both at $P < 0.05$). Best corrected visual acuity (LogMAR) was increased from 2.0 ± 0.9 to 1.5 ± 1.4 ($P > 0.05$). Twenty-one eyes displayed controlled intraocular pressure (≤ 21 mmHg) after treatment. Regression of neovascularization in the surface of iris and thin-walled vessels in the iris stroma in specimens with intravitreal injection of conbercept were revealed by light microscopy. New vessels decreased, endothelial cell

degeneration and vascular occlusion or cavity in the iris stroma in the conbercept-treatment specimens were revealed by transmission electron microscopy. **Conclusions** A comprehensive therapy for NVG can regress iris neovascularization, reduce postoperative complication, effectively control intraocular pressure and preserve visual function by intravitreal injection of conbercept, anti-glaucoma surgery and panretinal photocoagulation.

[Key words] Neovascular glaucoma; Conbercept; Anti-vascular endothelial growth factor; Trabeculectomy; Histopathology

Fund program: Tianjin Research Program of Application Foundation and Advanced Technology (13JCYBJC21500)

新生血管性青光眼(neovascular glaucoma, NVG)多是由视网膜缺血性疾病引起的难治性青光眼,常见原发病有视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)和糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)等。视网膜缺血可诱导血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的生成, VEGF 在眼内新生血管,甚至 NVG 形成过程中发挥重要作用, NVG 的传统治疗手段效果不佳^[1]。抗 VEGF 药物如贝伐单抗、雷珠单抗玻璃体腔注射联合青光眼滤过手术及全视网膜光凝术(panretinal photocoagulation, PRP)可使虹膜新生血管快速减退并降低眼压,有效治疗 NVG^[2-3],成为治疗 NVG 的新疗法。目前,抗 VEGF 药物康柏西普已用于年龄相关性黄斑病变的临床治疗,其主要机制是竞争性抑制 VEGF 与受体结合,从而抑制血管内皮细胞增生和新生血管生长,消除脉络膜新生血管^[4],但康柏西普对于虹膜新生血管的作用效果目前研究较少。本研究观察玻璃体腔注射康柏西普联合小梁切除术及 PRP 治疗 NVG 的有效性及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用系列病例观察研究方法。连续纳入 2015 年 5 月至 2016 年 5 月于天津市眼科医院确诊的 NVG 患者 26 例 27 眼,其中行玻璃体腔注射康柏西普联合小梁切除术的患者 24 例 25 眼,男 20 例 20 眼,女 4 例 5 眼;年龄 18~82 岁,平均(55.5±15.7)岁;患眼原发病为 DR 者 13 眼, CRVO 者 12 眼;另 2 眼进展至青光眼绝对期,行眼球摘除术。术中所取眼球组织行病理组织学观察以明确 NVG 患者虹膜新生血管形态。该研究经天津市眼科医院伦理委员会审核批准(批文号: TJYYLL-2015-15),所有患者均签署知情同意书。

患者纳入标准:(1)有 DR、CRVO、颈动脉狭窄或阻塞性疾病;(2)无全视网膜光凝术史;(3)年龄≥18 岁;(4)行玻璃体腔注射康柏西普的 NVG 患者视力≥手动/眼前,行眼球摘除术的 NVG 患者视力为无光感;(5)经最大剂量抗青光眼药物治疗后眼压>21 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa);(6)裂隙灯显微镜下和房角镜

下可见虹膜表面或房角有新生血管;(7)有或无瞳孔缘色素膜外翻。排除标准:(1)眼部肿瘤或葡萄膜炎继发的 NVG;(2)有严重的心脑血管疾病;(3)近期眼部有活动性炎症;(4)对临床诊疗依从性差。

所有患者术前行最佳矫正视力(best-corrected visual acuity, BCVA)、裂隙灯显微镜、房角镜、眼压、原发病等检查, BCVA 转换为最小分辨角对数(logarithm of the minimal angle of resolution, LogMAR)视力,眼压测量以 Goldmann 眼压计(瑞士科林仪器股份有限公司)为标准,若角膜水肿,则使用 Icare 手持式回弹眼压计(芬兰爱科公司)。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 玻璃体腔注射康柏西普和手术均由同一位医师完成。术眼玻璃体腔注射康柏西普前 1 d 用质量分数 0.5% 左氧氟沙星滴眼液点眼,每天 6 次,术中用质量分数 0.5% 盐酸丙美卡因滴眼液点眼行表面麻醉,于 2:00 角膜做前房穿刺以降低眼压,用 30G 一次性无菌注射针头于 11:00 方位角膜缘后 4 mm 行 0.05 ml 康柏西普玻璃体腔注射,术毕用质量分数 0.5% 左氧氟沙星滴眼液及妥布霉素地塞米松眼膏点眼。术后 2~7 d 裂隙灯显微镜下显示虹膜表面新生血管回退及前房炎症减轻时行复合式小梁切除术。术中于 12:00 方位做以穹隆为基底的结膜瓣,做 4 mm×3 mm、1/2 厚的巩膜瓣至透明角膜内 0.5 mm,结膜瓣及巩膜瓣下放置 0.4 mg/ml 丝裂霉素 C 2~3 min,用 30 ml 生理盐水冲洗结膜囊,剪取 2 mm×1 mm 小梁组织,行虹膜周边切除。10-0 尼龙线固定缝合巩膜瓣 2 针和可调节线 1 针,固定缝合结膜瓣。小梁切除术后 3 周至 1 个月结膜切口愈合后用 577 nm 黄光多点扫描矩阵激光器(法国光太公司)行术眼全视网膜光凝术,分 2~3 次完成,激光能量为 250~350 mV(以出现 II~III 级光斑为标准),曝光时间为 0.03 s,光斑直径为 200 μm,总光凝点为 1 500~2 000 点。

患绝对期青光眼的 2 眼于球后麻醉下行眼球摘除术,沿角膜缘一周剪开球结膜,钝性分离结膜下组织至赤道部后,剪断眼外肌及视神经,剪断上斜肌、下斜肌止点及眼球后软组织,取出眼球,将眼轴植入眼球筋膜

囊内,荷包式缝合筋膜前缘,缝合球结膜,结膜囊内填置凡士林纱条,放置眼膜。术后所有患者以 0.5% 左氧氟沙星滴眼液、质量分数 1% 普拉洛芬滴眼液和质量分数 1% 醋酸泼尼松龙滴眼液点术眼,每天 4 次,妥布霉素地塞米松眼膏涂术眼,每晚 1 次,持续 2 个月或至前房炎症消失。

1.2.2 术后随访 术后随访 6 个月,分别于玻璃体腔注药术后 1 d 及小梁切除术后 1 d、1 周、1 个月、3 个月及 6 个月观察患者的 BCVA、眼压、裂隙灯显微镜检查结果、房角镜检查、抗青光眼药物使用数量、术中及术后并发症情况。疗效评价标准:参照文献[5]中的标准,眼压 10~21 mmHg,术后可不使用抗青光眼药物为完全成功;术后需使用抗青光眼药物,眼压控制在 10~21 mmHg 为有条件成功。参照文献[6]的标准,出现以下任一情况为手术失败:(1)使用抗青光眼药物后连续 2 次测得眼压仍>21 mmHg;(2)术后眼压失控需再次手术,如青光眼滤过手术、睫状体光凝术等;(3)视力下降为无光感。

1.2.3 手术标本的病理组织学检查 术中所取组织标本置于质量分数 4% 甲醛固定液中室温下固定 24 h,梯度乙醇脱水,二甲苯透明,石蜡包埋,切片,烘干,苏木素-伊红染色,光学显微镜(Leica 400B 型,德国 Leica 公司)下观察。

1.2.4 手术标本的超微结构观察 将术中切取的虹膜组织于质量分数 4% 戊二醛及质量分数 1% 锇酸固定液中 4℃ 下分别固定 4 h 及 1 h,磷酸缓冲盐溶液冲洗,梯度丙酮脱水,树脂 812 包埋,行 60 nm 厚切片,枸橼酸铅和醋酸双氧铀染色,透射电子显微镜(JEM-1230 型,日本 JEOL 公司)下观察。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件(美国 SPSS 公司)进行统计分析。计量指标眼压及 BCVA 的数据资料经 W 检验证实符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,抗青光眼药物使用数量的数据资料不符合正态分布,以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示。手术前后不同时间点 BCVA、眼压差异比较采用重复测量单因素方差分析,术后各时间点上指标与术前的差异比较采用 Dunnett-*t* 检验。术前及术后不同时间点的抗青光眼药物使用数量差异比较采用多组独立样本比较的 K-W 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 玻璃体腔注射康柏西普联合小梁切除术后术眼一般情况

玻璃体腔注射康柏西普联合小梁切除术后 25 眼中,术后 6 个月 9 眼视力保持不变,14 眼视力提高,2 眼视力下降;21 眼手术成功,其中完全成功 16 眼,有条件成功 5 眼。4 眼手术失败,其中 3 眼连续随访 2 次眼压 ≥ 21 mmHg,给予抗青光眼药物、滤过泡按摩及 5-氟尿嘧啶结膜下注射联合滤过泡分离术治疗,眼压恢复至正常,1 眼眼压控制不佳,行经巩膜睫状体光凝术(transscleral cyclophotocoagulation, TCP),术后眼压正常。

玻璃体腔注药前后及小梁切除术后不同时间点眼压及 BCVA 的总体比较差异均有统计学意义(眼压: $F = 399.858, P = 0.000$; BCVA: $F = 59.415, P = 0.000$)。术眼随着时间延长眼压逐渐下降,玻璃体腔注药后术眼眼压与注药前比较差异无统计学意义($P = 0.466$);与玻璃体腔注药前比较,小梁切除术后 1 d、1 周、1 个月、3 个月和 6 个月术眼眼压均下降,差异均有统计学意义($P = 0.001, 0.001, 0.001, 0.001, 0.003$)。与玻璃体腔注药前比较,注药后及小梁切除术后 1 d、1 周、1 个月、3 个月、6 个月术眼 BCVA 的变化差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。玻璃体腔注药前后及小梁切除术后不同时间点术眼所用抗青光眼药物数量的总体比较差异有统计学意义($\chi^2 = 113.700, P = 0.000$),小梁切除术后 1 d、1 周、1 个月、3 个月和 6 个月术眼所用抗青光眼药物数量较玻璃体腔注药前均明显减少,差异均有统计学意义(均 $P = 0.000$)(表 1)。

表 1 玻璃体腔注药前后及小梁切除术后不同时间点眼压、BCVA 及抗青光眼药物使用数量的比较

时间	眼数	眼压 [*] ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	BCVA [*] ($\bar{x} \pm s$, LogMAR)	抗青光眼药物数量 [#] [$M(Q_1, Q_3)$]
玻璃体腔注药前	25	48.8 ± 10.2	2.0 ± 0.9	3.0 (3.0, 4.0)
玻璃体腔注药后	25	47.8 ± 10.2	2.0 ± 0.9	3.0 (3.0, 4.0)
小梁切除术后 1 d	25	17.6 ± 8.4 ^a	2.0 ± 0.9	0.0 (0.0, 0.0) ^a
小梁切除术后 1 周	25	17.1 ± 10.3 ^a	1.6 ± 0.9	0.0 (0.0, 0.0) ^a
小梁切除术后 1 个月	25	15.4 ± 6.4 ^a	1.3 ± 0.8	0.0 (0.0, 0.0) ^a
小梁切除术后 3 个月	25	17.8 ± 7.0 ^a	1.7 ± 1.3	0.0 (0.0, 0.0) ^a
小梁切除术后 6 个月	25	18.0 ± 4.3 ^a	1.5 ± 1.4	0.0 (0.0, 0.0) ^a
F/χ^2 值		399.858	59.415	113.700
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

注:与玻璃体腔注药术前比较,^a $P < 0.05$ 。*:单因素方差分析, Dunnett-*t* 检验;#:Kruskal-Wallis 检验 BCVA:最佳矫正视力

2.2 术中和术后并发症及其处理

小梁切除术后 5 眼发生前房出血,2~3 d 后自行吸收;3 眼行激光断线,14 眼行滤过泡按摩;8 眼因滤过泡较小而行 5-氟尿嘧啶结膜下注射联合滤过泡分离术;术后第 3 个月 1 眼虹膜新生血管复发,眼压为 30 mmHg,行 PRP 并加用酒石酸溴莫尼定滴眼液点眼,每天 3 次,1 周后眼压控制正常;术后第 2 个月 1 眼眼压

为 59 mmHg, 用盐酸卡替洛尔滴眼液、布林佐胺滴眼液点眼, 同时给予醋甲唑胺片口服 5 d, 眼压为 57 mmHg, 视力下降为无光感, 行 TCP 术, 术后眼压控制正常。

2.3 手术标本组织病理学表现

玻璃体腔注射康柏西普联合小梁切除术后 12 例 13 眼角巩膜缘组织行组织病理学检查, 光学显微镜下可见 7 眼小梁网小带变薄且形态不规则, 小梁网小带表面内皮细胞消失, 小梁网眼间隙变窄或小梁带粘连, 有些小梁带之间可见少量的黑色素颗粒, 部分小梁带撕脱或断裂, 有些残留的小梁网眼之间可见少量红细胞, 其他 6 眼未发现小梁组织及周围组织, 可能与术中未切取到相应组织或标本包埋方向不对有关。玻璃体注射康柏西普后虹膜表面新生血管明显消退, 表面可见血管残影, 3 眼标本中虹膜前界层及前基质层可见细小的薄壁血管, 虹膜基质层萎缩, 虹膜小凹消失, 虹膜开大肌变薄, 厚壁血管变薄, 基质层色素细胞增多呈树枝状, 前基质层及前界层黑色素细胞紊乱, 虹膜色素上皮黑色素细胞增多。眼球摘除的患眼虹膜表面及前基质层可见厚薄不一的纤维血管膜, 其内有大量微细新生血管(图 1)。

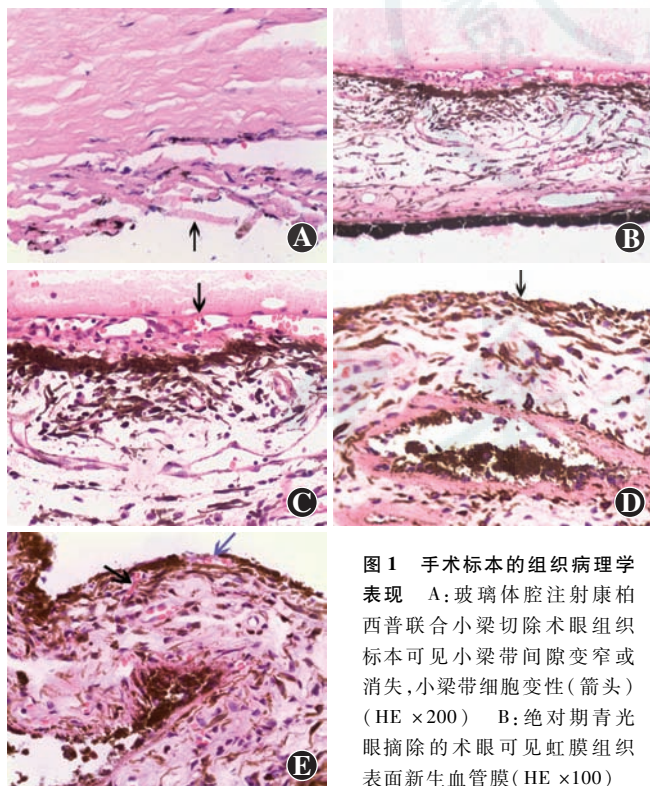


图 1 手术标本的组织病理学表现 A: 玻璃体腔注射康柏西普联合小梁切除术后眼组织标本可见小梁带间隙变窄或消失, 小梁带细胞变性(箭头)(HE × 200) B: 绝对期青光眼摘除的术眼可见虹膜组织表面新生血管膜(HE × 100)

C: B 图高倍镜下可见虹膜表面及前基质层大量新生血管(箭头)(HE × 200) D: 玻璃体腔注射康柏西普联合小梁切除术后眼虹膜表面新生血管明显消退(箭头)(HE × 200) E: 玻璃体腔注射康柏西普联合小梁切除术后眼虹膜前界层(蓝箭头)及前基质层(黑箭头)可见细小的薄壁血管(HE × 200)

2.4 术眼标本组织的超微结构改变

12 例 12 眼玻璃体腔注射康柏西普联合小梁切除术后透射电子显微镜下虹膜组织表面未见新生血管(图 2A), 虹膜前基质层部分新生血管消退, 部分血管腔形态不规则、变窄或者闭锁(图 2B), 虹膜基底膜不连续, 管腔中红细胞等有形成分消失, 血管内皮细胞变性(图 2C)。

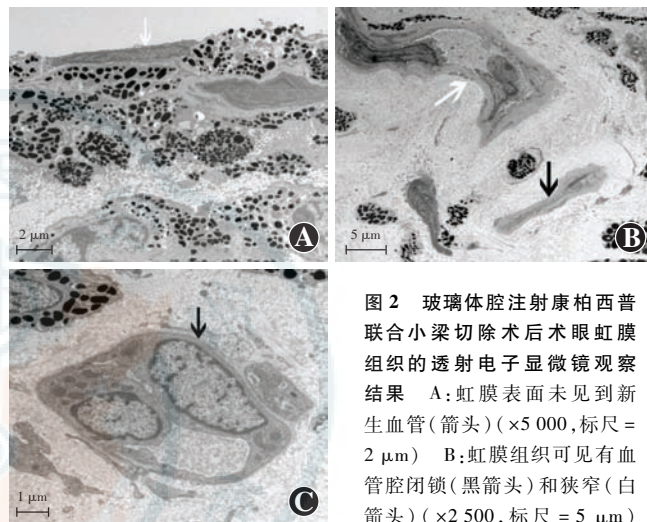


图 2 玻璃体腔注射康柏西普联合小梁切除术后术眼虹膜组织的透射电子显微镜观察结果 A: 虹膜表面未见新生血管(箭头)(×5 000, 标尺 = 2 μm) B: 虹膜组织可见有血管腔闭锁(黑箭头)和狭窄(白箭头)(×2 500, 标尺 = 5 μm)

C: 血管内皮细胞变性(黑箭头)(×8 000, 标尺 = 1 μm)

3 讨论

NVG 是继发于视网膜缺血性疾病的难治性青光眼, 视网膜缺血诱导视网膜上皮细胞合成 VEGF, VEGF 及其受体相互作用促进血管上皮增生和迁移, 血管通透性增加、血管扩张和重建; 随着玻璃体内 VEGF 浓度升高, 虹膜表面瞳孔缘处及房角发生新生血管, 随后在房角形成纤维血管膜, 其持续收缩, 牵拉瞳孔缘处虹膜后部的色素层至表面, 使葡萄膜外翻, 周边虹膜前粘连, 房水排出受阻, 房角关闭, 眼压升高, 形成 NVG^[7-9]。

NVG 患者使用抗青光眼药物降眼压效果不佳, 滤过性手术是治疗青光眼的有效方法^[10], 但 NVG 患者的虹膜及房角有大量新生血管, 行小梁切除术易出现前房出血、滤过泡粘连和脉络膜脱离等并发症, 是手术失败的主要原因^[11-12]。VEGF 在 NVG 发生和发展中起重要作用, 而抗 VEGF 药物有抗新生血管生成及纤维生成的作用^[13]。Horsely 等^[14]研究发现, 小梁切除术前玻璃体腔注射贝伐单抗可使虹膜表面新生血管明显回退, 从而有效减少术中及术后前房出血。

目前, 常见的抗 VEGF 药物有哌加他尼钠、贝伐单抗和雷珠单抗, 其作用效果取决于活性位点、构型、与

受体亲和力及生物活性的不同^[15]。哌加他尼钠是一种核糖核酸适配体,其肝素结合位点可特异性与 VEGF-165 结合;贝伐单抗及雷珠单抗属于人源性单克隆抗体,可与 VEGF-A 的所有亚型结合;另一新型抗 VEGF 药物为阿柏西普,能够结合 VEGF 的 A 亚型及 B 亚型,也可与胎盘生长因子结合^[15]。同阿柏西普相似,康柏西普是由 VEGF 受体-1 及受体-2 的部分免疫球蛋白区域与人免疫球蛋白 G1 的 Fc 片段融合而成。康柏西普与阿柏西普的不同在于,康柏西普中包含 VEGF 受体 2 中的免疫球蛋白样区域 4,此区域在受体结合过程中起关键作用,并增加受体与 VEGF 的结合力,因其较低的等电子位点,可降低康柏西普的正电荷,减少与细胞外基质的附着,临床研究表明康柏西普与 VEGF-A 所有亚型、VEGF-B 及胎盘生长因子有高度亲和力^[4],故其抗新生血管生成作用较强。

抗 VEGF 药物通过竞争性抑制 VEGF 与受体结合并阻止 VEGF 受体的激活,从而达到抑制血管内皮细胞增生和血管生成的目的,但 Silva 等^[16]研究显示抗 VEGF 药物效应持续 8~10 周,所以需行 PRP 改善视网膜缺血症状以减少 VEGF 的释放,进而有效治疗 NVG。NVG 患者存在眼压高、角膜水肿、房角关闭等症状,单独行抗 VEGF 药物注射、小梁切除术或 PRP 效果不佳且容易发生术中出血,应先行抗 VEGF 药物治疗使新生血管回退,为小梁切除术创造条件,再联合小梁切除术降低眼压及 PRP 治疗改善视网膜缺血,为 NVG 联合治疗的最佳方案^[17]。研究表明小梁切除术联合术前玻璃体腔注射贝伐单抗或雷珠单抗,术后行 PRP 治疗 NVG 是安全有效的,且术后并发症较少^[18-20],但目前关于康柏西普辅助治疗 NVG 的报告较少。

NVG 患者房角及虹膜前基质层新生血管长入虹膜表面,但 Sugimoto 等^[21]研究表明贝伐单抗对虹膜表面与基质新生血管作用效果不同。本研究中发现玻璃体腔注射康柏西普联合小梁切除术眼虹膜表面未见明显新生血管,前基质层有薄壁新生血管,透射电子显微镜下可见虹膜前基质中血管数量减少,新生血管管壁完整,血管内皮细胞变性,有闭锁或狭窄的新生血管腔,提示虹膜表面及前基质层新生血管结构破坏,血管通透性降低,新生血管回退。Wakabayashi 等^[22]研究表明,玻璃体腔注射贝伐单抗后虹膜及房角新生血管回退的时间为 1 d 至 1 周,本研究中术眼玻璃体腔药物注射与小梁切除术间隔时间为 2~7 d,待虹膜表面新生血管明显回退后即行小梁切除术,此时虹膜基质新生血管可能未完全消退,但 NVG 患者因长期高眼压

对视神经损害大,玻璃体腔注射药物后应尽快行滤过性手术,降低眼压,否则视功能损害严重。因抗 VEGF 药物效应时间有限,若 NVG 患者视网膜缺血情况未改善,VEGF 浓度增高,虹膜基质层未消退的闭锁或空腔的新生血管有重建的可能,所以术后应及时行 PRP。本研究中原发病为 CRVO 的 NVG 患者均为缺血性改变,需行 PRP 治疗;原发病为 DR 的 NVG 患者行 PRP 遵循“4-2-1 法则”,即若出现 4 个象限中任一象限多于 20 处视网膜内出血,则需行 PRP。

本研究对术眼的手术切除标本进行了组织病理学观察,7 眼可见小梁网间隙变窄或粘连,甚至可见小梁带之间少量的黑色素颗粒、小梁带撕脱或断裂、虹膜基质层萎缩、虹膜基质层及色素上皮层的黑色素颗粒增多等表现,提示术眼术前发生过虹膜粘连。Hamanaka 等^[23]研究提示,原发性青光眼患者长期高眼压及应用降眼压药物也有类似改变。

Oshima 等^[24]研究玻璃体腔注射贝伐单抗后,随访第 2 个月有 29% 的病例虹膜新生血管复发。Gheith 等^[25]发现玻璃体腔注射贝伐单抗后第 3 个月及第 5 个月分别发生虹膜新生血管复发。林朝斌等^[26]研究发现 27.3% 的患眼在玻璃体腔注射贝伐单抗后第 4 个月虹膜新生血管复发,认为虹膜新生血管复发可能与不充分的 PRP 及抗 VEGF 药物的时效性有关。本研究中术后 3 个月 1 眼虹膜新生血管复发,给予患者 PRP 及抗青光眼药物治疗后虹膜新生血管回退,眼压下降。本研究中 21 眼(84%)的眼压在第 6 个月时得到控制,较术前明显下降,这一结果与 Silva 等^[16]、林朝斌等^[26]的报道一致。Satoko 等^[27]研究示 NVG 患者术前高眼压状态及房角功能差与术后眼压失控有关。本研究中 4 眼术前眼压高于 60 mmHg,术后色素膜反应重,致色素脱失渗出阻塞小梁网和滤过口,其中 2 眼出现虹膜上移阻塞虹膜周切孔,且 4 眼房角均为 360° 关闭,致滤过泡不足以充分引流,出现眼压失控。1 眼视力降为无光感,给予 TCP 治疗,3 眼给予抗青光眼药物及滤过泡按摩等相关治疗,治疗后眼压正常。

NVG 患者行玻璃体腔注射康柏西普可使虹膜新生血管回退,联合小梁切除术及 PRP 后可减少术中及术后并发症,有效控制眼压及保存视功能。本研究中病例数较少,随访时间较短,期待长期、大样本的研究来观察康柏西普辅助治疗 NVG 的安全性及有效性。

参考文献

- [1] Marra KV, Wagley S, Omar A, et al. Case-matched comparison of vitrectomy, peripheral retinal endolaser, and endocyclophotocoagulation versus standard care in neovascular glaucoma[J]. Retina, 2015, 35(6):

- 1072-1083. DOI:10.1097/IAE.0000000000000449.
- [2] Nakatake S, Yoshida S, Nakao S, et al. Hyphema is a risk factor for failure of trabeculectomy in neovascular glaucoma: a retrospective analysis [J]. BMC Ophthalmol, 2014, 14 : 55. DOI: 10.1186/1471-2415-14-55.
- [3] Alkawas AA, Shahien EA, Hussein AM. Management of neovascular glaucoma with panretinal photocoagulation, intravitreal bevacizumab, and subsequent trabeculectomy with mitomycin C [J]. J Glaucoma, 2010, 19(9) : 622-626. DOI:10.1097/IJG.0b013e3181ccb794.
- [4] Su L, Ren X, Wei H, et al. Intravitreal conbercept (KH902) for surgical treatment of severe proliferative diabetic retinopathy [J]. Retina, 2016, 36(5) : 938-943. DOI:10.1097/IAE.0000000000000900.
- [5] Wilson MR, Mendis U, Smith SD, et al. Ahmed glaucoma valve implant vs trabeculectomy in the surgical treatment of glaucoma: a randomized clinical trial [J]. Am J Ophthalmol, 2000, 130(3) : 267-273.
- [6] Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ, et al. Treatment outcomes in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study after five years of follow-up [J]. Am J Ophthalmol, 2012, 153(5) : 789-803. DOI:10.1016/j.ajo.2011.10.026.
- [7] Kwong TQ, Mohamed M. Anti-vascular endothelial growth factor therapies in ophthalmology: current use, controversies and the future [J]. Br J Clin Pharmacol, 2014, 78(4) : 699-706. DOI:10.1111/bcp.12371.
- [8] Chalam KV, Brar VS, Murthy RK. Human ciliary epithelium as a source of synthesis and secretion of vascular endothelial growth factor in neovascular glaucoma [J]. JAMA Ophthalmol, 2014, 132(11) : 1350-1354. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2014.2356.
- [9] Noma H, Mimura T, Yasuda K, et al. Vascular endothelial growth factor and its soluble receptors-1 and -2 in iris neovascularization and neovascular glaucoma [J]. Ophthalmologica, 2014, 232(2) : 102-109. DOI:10.1159/000360303.
- [10] Rulli E, Biagioli E, Riva I, et al. Efficacy and safety of trabeculectomy vs nonpenetrating surgical procedures: a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA Ophthalmol, 2013, 131(12) : 1573-1582. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2013.5059.
- [11] Kiddee W, Tantisarasart T, Wangsupadilok B. Neovascular glaucoma: a retrospective review of 5-year experience in Songklanagarind hospital [J]. J Med Assoc Thai, 2012, 95 Suppl 4 : S36-42.
- [12] Hayreh SS. Neovascular glaucoma [J]. Prog Retin Eye Res, 2007, 26(5) : 470-485. DOI:10.1016/j.preteyeres.2007.06.001.
- [13] Chen X, Li J, Li M, et al. KH902 suppresses high glucose-induced migration and sprouting of human retinal endothelial cells by blocking VEGF and PlGF [J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(3) : 224-233. DOI:10.1111/dom.12008.
- [14] Horsley MB, Kahook MY. Anti-VEGF therapy for glaucoma [J]. Curr Opin Ophthalmol, 2010, 21(2) : 112-117. DOI:10.1097/ICU.0b013e3283360aad.
- [15] Li X, Xu G, Wang Y, et al. Safety and efficacy of conbercept in neovascular age-related macular degeneration: results from a 12-month randomized phase 2 study: AURORA study [J]. Ophthalmology, 2014, 121(9) : 1740-1747. DOI:10.1016/j.ophtha.2014.03.026.
- [16] Silva PJ, Jorge R, Alves CR, et al. Short-term results of intravitreal bevacizumab (Avastin) on anterior segment neovascularization in neovascular glaucoma [J]. Acta Ophthalmol Scand, 2006, 84(4) : 556-557. DOI:10.1111/j.1600-0420.2006.00731.x.
- [17] 黄萍, 王雯倩, 石硯, 等. 贝伐单抗联合小梁切除术或睫状体光凝术治疗晚期新生血管性青光眼疗效比较 [J]. 中华实验眼科杂志, 2015, 33(4) : 362-366. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.04.015.
- Huang P, Wang WQ, Shi Y, et al. Comparison of clinical efficacy between intravitreal bevacizumab combined with trabeculectomy and intravitreal bevacizumab combined with cyclophotocoagulation for late stage neovascular glaucoma [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2015, 33(4) : 362-366. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.04.015.
- [18] Kobayashi S, Inoue M, Yamane S, et al. Long-term outcomes after preoperative intravitreal injection of Bevacizumab before trabeculectomy for neovascular glaucoma [J]. J Glaucoma, 2016, 25(3) : 281-284. DOI:10.1097/IJG.0000000000000211.
- [19] Elmekawey H, Khafagy A. Intracameral ranibizumab and subsequent mitomycin C augmented trabeculectomy in neovascular glaucoma [J]. J Glaucoma, 2014, 23(7) : 437-440. DOI:10.1097/IJG.0b013e3182946398.
- [20] Kitnarong N, Sriyakul C, Chinwattanakul S. A prospective study to evaluate intravitreal Ranibizumab as adjunctive treatment for trabeculectomy in neovascular glaucoma [J]. Ophthalmol Ther, 2015, 4(1) : 33-41. DOI:10.1007/s40123-015-0033-3.
- [21] Sugimoto Y, Mochizuki H, Okumichi H, et al. Effect of intravitreal bevacizumab on iris vessels in neovascular glaucoma patients [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2010, 248(11) : 1601-1609. DOI:10.1007/s00417-010-1406-x.
- [22] 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. DOI:10.1016/j.ophtha.2008.02.026.
- [23] Hamanaka T, Kasahara K, Takemura T. Histopathology of the trabecular meshwork and Schlemm's canal in primary angle-closure glaucoma [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(12) : 8849-8861. DOI:10.1167/iovs.11-7591.
- [24] Oshima Y, Sakaguchi H, Gomi F, et al. Regression of iris neovascularization after intravitreal injection of bevacizumab in patients with proliferative diabetic retinopathy [J]. Am J Ophthalmol, 2006, 142(1) : 155-158. DOI:10.1016/j.ajo.2006.02.015.
- [25] Gheith ME, Siam GA, de Barros DS, et al. Role of intravitreal bevacizumab in neovascular glaucoma [J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2007, 23(5) : 487-491. DOI:10.1089/jop.2007.0036.
- [26] 林朝斌, 吴晓民, 朱梅红, 等. 玻璃体腔注射贝伐单抗联合小梁切除术治疗新生血管性青光眼疗效研究 [J]. 中国实用眼科杂志, 2013, 31(10) : 1291-1294. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2013.10.018.
- Lin CB, Wu XM, Zhu MH, et al. Intravitreal bevacizumab and trabeculectomy in the treatment of neovascular glaucoma [J]. Chin J Pract Ophthalmol, 2013, 31(10) : 1291-1294. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2013.10.018.
- [27] Nakano S, Nakamuro T, Yokoyama K, et al. Prognostic Factor Analysis of Intraocular Pressure with Neovascular Glaucoma [J]. J Ophthalmol, 2016, 2016 : 1205895. DOI:10.1155/2016/1205895.

(收稿日期:2016-11-10 修回日期:2017-10-02)

(本文编辑:张荻)

读者·作者·编者

本刊对来稿中组织病理学彩色图片及电子显微镜图片中标尺的要求

如果作者稿件中包含有组织病理图、免疫荧光染色图、免疫组织化学图、电子显微镜图片,为了反映组织标本大小的最精确尺度,请在电子版图片的左下方附注标尺。

(本刊编辑部)