

· 临床研究 ·

玻璃体腔内注射雷珠单抗联合 Ahmed 青光眼阀植入术治疗新生血管性青光眼

刘辉¹, 孙静淳²

1. 武威市人民医院眼科, 甘肃 武威 733000; 2. 武威市人民医院手术室, 甘肃 武威 733000

摘要: **目的** 观察玻璃体腔内注射雷珠单抗联合 Ahmed 青光眼阀植入术对新生血管性青光眼(NVG)的临床效果及安全性。**方法** 选取 2015 年 3 月至 2017 年 3 月收治的 NVG 患者 62 例(62 眼),依照治疗方案不同分为观察组 31 例(31 眼)和对照组 31 例(31 眼)。对照组采取 Ahmed 青光眼阀植入术治疗,观察组采取玻璃体腔内注射雷珠单抗联合 Ahmed 青光眼阀植入术治疗。对比两组治疗前、治疗后 1 周血清白细胞介素-6(IL-6)、血管内皮生长因子(VEGF)水平;治疗前、治疗后 6 个月眼压情况;治疗后随访 6 个月比较两组虹膜与前房角新生血管消退、视力提高及并发症发生情况。**结果** 治疗后 1 周,两组血清 IL-6、VEGF 水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组($P < 0.01$)。治疗后 6 个月观察组视力提高率高于对照组(77.42% vs 51.61%, $\chi^2 = 4.509, P = 0.034$)。治疗后 6 个月两组眼压水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组($P < 0.01$)。治疗后 6 个月观察组虹膜与前房角新生血管消退率显著高于对照组(83.87% vs 0, $\chi^2 = 44.778, P = 0.000$)。观察组并发症发生率低于对照组(9.68% vs 32.26%, $\chi^2 = 4.769, P = 0.029$)。**结论** NVG 患者给予玻璃体腔内注射雷珠单抗联合 Ahmed 青光眼阀植入术治疗可有效控制眼压,降低血清 IL-6、VEGF 水平,提高患者视力,促进虹膜及前房角新生血管消退,减少并发症发生。**关键词:** 新生血管性青光眼;雷珠单抗;Ahmed 青光眼阀植入术;眼压;白细胞介素-6;血管内皮生长因子
中图分类号: R 715.3 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2019)08-1059-04

Intravitreal injection of Ranibizumab combined with Ahmed glaucoma valve implantation for neovascular glaucoma

LIU Hui*, SUN Jing-chun

* Department of Ophthalmology, Wuwei People's Hospital, Wuwei, Gansu 733000, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy and safety of intravitreal injection of ranibizumab combined with Ahmed glaucoma valve implantation in treating patients with neovascular glaucoma(NVG). **Methods** Sixty-two NVG patients (62 eyes) from March 2015 to March 2017 were divided into observation group (31 eyes) and control group (31 eyes) according to different treatment schemes. The ahmed glaucoma valve implantation was performed in control group, and the intravitreal injection of ranibizumab was added based on ahmed glaucoma valve implantation in observation group. The serum levels of interleukin -6 (IL-6), vascular endothelial growth factor (VEGF) before and 1 week after treatment, intraocular pressure before and 6 months after treatment and neovascularization of iris and anterior chamber angle, visual acuity improvement and complications during 6-month postoperative follow-up were observed and compared between two groups. **Results** One week after treatment, the serum levels of IL-6 and VEGF were significantly lower than those before treatment in both groups and were lower in observation group than those in control group ($P < 0.01$). After 6 months of treatment, the visual acuity improvement rate in observation group was higher than that in control group(77.42% vs 51.61%, $\chi^2 = 4.509, P = 0.034$); the intraocular pressure level was lower than that before treatment in both groups and was lower in observation group than that in control group ($P < 0.01$); the regression rate of neovascularization of iris and anterior chamber angle in observation group was significantly higher than that in control group (83.87% vs 0, $\chi^2 = 44.778, P = 0.000$). The incidence of complications in observation group was significantly lower than that in control group (9.68% vs 32.26%, $\chi^2 = 4.769, P = 0.029$). **Conclusion** For NVG patients, intravitreal injection of ranibizumab combined with Ahmed glaucoma valve implantation can effectively control intraocular pressure, reduce serum IL-6 and VEGF levels, improve visual acuity, promote neovascularization of iris and anterior chamber angle and reduce complications.

Key words: Neovascular glaucoma; Ranibizumab; Ahmed glaucoma valve implantation; Intraocular pressure; Interleukin-6; Vascular endothelial growth factor

Fund program: Science and Technology Project 2015 of Wuwei Science and Technology Bureau (WW150219)

新生血管性青光眼 (NVG) 多继发于视网膜中央静脉阻塞、糖尿病性视网膜病变等眼部缺血性疾病,其致病机制主要是虹膜及前房角新生血管大量长入,随疾病进展新生血管收缩造成前房角粘连甚至关闭,眼压剧烈升高,进而引发眼部剧痛、角膜水肿、视力严重降低等一系列临床症状^[1-3]。Ahmed 青光眼阀植入术为临床治疗 NVG 的重要术式,能一定程度降低眼压,改善患者临床症状,提高其视力。但研究显示,因虹膜表面存在大量新生血管,手术难度大,术中及术后易出血,影响手术成功率^[4-5]。有研究报道,于 Ahmed 青光眼阀植入术前采用抗新生血管药物玻璃体腔注射可加速虹膜及前房角新生血管消退,有效预防术中、术后出血情况,加速患者康复^[6]。本研究分析玻璃体腔内注射雷珠单抗联合 Ahmed 青光眼阀植入术治疗 NVG 的效果及安全性。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 3 月至 2017 年 3 月本院收治的 NVG 患者 62 例 (62 眼),依照治疗方案分为观察组 31 例 (31 眼) 和对照组 31 例 (31 眼)。观察组男 14 例,女 17 例;年龄 32 ~ 74 (55.87 ± 9.84) 岁;原发病:视网膜静脉周围炎 4 例,视网膜中央静脉阻塞 8 例,糖尿病视网膜病变 19 例;NVG 临床分期:Ⅲ期 18 例,Ⅱ期 13 例。对照组男 15 例,女 16 例;年龄 33 ~ 72 (55.09 ± 10.13) 岁;原发病:视网膜静脉周围炎 4 例,视网膜中央静脉阻塞 7 例,糖尿病视网膜病变 20 例;NVG 临床分期:Ⅲ期 19 例,Ⅱ期 12 例。两组患者性别、年龄、原发病、NVG 临床分期等基线资料比较无统计学差异 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 选取标准 纳入标准:均符合由中华医学会眼科学分会青光眼学组修订的《中国青光眼临床工作指南》中 NVG 临床诊断标准^[7];虹膜与前房角存在大量新生血管;存在眼部剧痛、角膜水肿、视力严重降低等症状;眼压超过 21 mm Hg;患眼尚残存部分视功能;知晓本研究并自愿签订知情同意书。排除标准:并发其他类型青光眼;血压、血糖难以控制;患眼曾接受抗青光眼手术治疗;合并肝、心、肾等脏器功能严重异常及恶性肿瘤;依从性差,无法完成随访;存在 Ahmed 青光眼阀植入术治疗禁忌症及对雷珠单抗过敏者。

1.3 手术方法

1.3.1 对照组 采取 Ahmed 青光眼阀植入术治疗:常规消毒铺巾,应用 3 ml 利多卡因注射液 (浓度 2%) 施行球后麻醉与颞下方球结膜下局部浸润麻醉,制作以穹隆部作为基底的颞下方结膜瓣,应用缝线对外直肌施行牵引固定;在颞下方接近赤道部的球筋膜囊下放置 0.4 g/L 丝裂霉素 C 棉片,于 5 min 后取出,以 150 ml 生理盐水冲洗手术区域,防止丝裂霉素残留;而后制作以角巩膜缘作为基底、厚度为 1/2 巩膜、大小 3 mm × 4 mm 左右的矩形巩膜瓣;应用 6-0 不可吸收线以间断缝合方法使引流盘固定在上、外直肌的巩膜表面;于巩膜瓣下深层巩膜床行前房穿刺,注射适量粘弹剂,使引流管插进前房约 2.5 mm;以 10-0 不可吸收缝线间断缝合巩膜瓣,8-0 可吸收缝线间断缝合结膜瓣,结膜下注射 2.5 mg 妥布霉素注射液,无菌眼贴包扎手术眼。

1.3.2 观察组 采取玻璃体腔内注射雷珠单抗 (瑞士诺华制药,批准文号: S20140003) 联合 Ahmed 青光眼阀植入术治疗。先行玻璃体腔内注射雷珠单抗治疗:患眼局部应用碘伏消毒,并以 2 ml 利多卡因注射液 (浓度 2%) 施行球后麻醉;以开睑器开睑,并在结膜囊滴入适量聚维酮碘溶液 (浓度 5%), 90 s 后于 8 点位距离角膜缘约 4 mm 位置注射 0.05 ml 雷珠单抗,棉签压迫创口,于结膜囊涂抹妥布霉素地塞米松 (典必殊) 眼膏,无菌眼贴包扎手术眼。在玻璃体腔内注射雷珠单抗约 5 d 虹膜新生血管基本消退后再施行 Ahmed 青光眼阀植入术,方法同对照组。见图 1。此外,对两组由于视网膜血管病变而导致 NVG 的患者,于眼压降低后若能窥清眼底,则分次施行全视网膜光凝术。

1.4 血清指标检测方法 采集所有受检者治疗前和治疗后 1 周 3 ml 清晨空腹血样,加肝素抗凝后离心提取血清,以双抗体夹心酶联免疫吸附法测定血清白细胞介素-6 (IL-6)、血管内皮生长因子 (VEGF) 水平,试剂盒均购于上海北诺生物科技有限公司,有关操作均严格依照试剂盒说明书进行。

1.5 随访和观察指标 两组术后均通过门诊随访或电话随访等方式进行 6 个月随访,随访期间嘱咐患者注意合理作息、用眼卫生等,此外不采取其他干预。观察指标:(1) 治疗后 6 个月视力提高率,视力提高指治疗后视力较治疗前提升 1 行及以上,视力无变化

为治疗后视力较治疗前无变化, 视力降低为治疗后视力较治疗前降低 1 行及以上, 视力提高率 = 视力提高例数/总例数 × 100%^[8]。(2) 治疗前、治疗后 6 个月眼压水平。(3) 治疗后 6 个月虹膜与前房角新生血管消退情况。(4) 并发症: 前房出血、浅前房、引流管阻塞等。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件处理数据, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较行独立样本 *t* 检验, 组内比较行配对 *t* 检验, 计数资料用例 (%) 表示, 组间比较行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 IL-6、VEGF 水平比较 治疗前, 两组血清 IL-6、VEGF 水平对比无统计学差异 ($P > 0.05$); 治疗后 1 周, 两组血清 IL-6、VEGF 水平均较治疗前

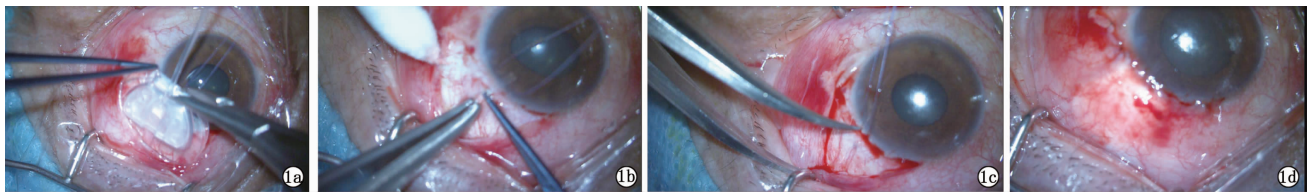
降低, 且观察组低于对照组 ($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 两组视力提高率对比 治疗后 6 个月观察组视力提高率高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组眼压水平比较 治疗前, 两组眼压水平相比无统计学差异 ($P > 0.05$); 治疗后 6 个月两组眼压水平均较治疗前降低, 且观察组低于对照组 ($P < 0.01$)。见表 3。

2.4 虹膜与前房角新生血管消退情况 治疗后 6 个月观察组虹膜与前房角新生血管消退 26 例, 5 例虹膜表面仍能见纤细新生血管, 无未改善者, 消退率为 83.87%; 对照组所有患者虹膜与前房角仍能见新生血管, 消退率为 0。观察组虹膜与前房角新生血管消退率显著高于对照组 ($\chi^2 = 44.778, P = 0.000$)。

2.5 两组并发症发生率比较 观察组并发症发生率低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。



注: 1a: 植入引流阀; 1b: 眼内埋管; 1c: 剪开结膜, 制作结膜瓣, 暴露巩膜; 1d: 关闭切口术闭, 引流阀在位状态。

图 1 Ahmed 青光眼阀植入术中图片

表 1 两组血清 IL-6、VEGF 水平对比 ($n = 31, \text{pg/ml}, \bar{x} \pm s$)

组别	IL-6		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	VEGF		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
	治疗前	治疗后 1 周			治疗前	治疗后 1 周		
观察组	265.84 ± 24.75	187.46 ± 19.73	13.788	0.000	522.18 ± 70.34	401.53 ± 51.64	7.698	0.000
对照组	261.36 ± 23.62	230.64 ± 21.56	5.348	0.000	513.47 ± 69.72	445.82 ± 56.97	4.183	0.000
<i>t</i> 值	0.729	8.226			0.490	3.207		
<i>P</i> 值	0.469	0.000			0.626	0.002		

表 2 两组视力提高率对比 例 (%)

组别	例数	视力降低	视力不变	视力提高	视力提高率
					(%)
观察组	31	0	7(22.58)	24(77.42)	77.42
对照组	31	3(9.68)	12(38.71)	16(51.61)	51.61
χ^2 值					4.509
<i>P</i> 值					0.034

表 3 两组眼压水平比较 (mm Hg, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后 6 个月	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
观察组	31	51.92 ± 12.31	16.16 ± 4.80	15.069	0.000
对照组	31	51.14 ± 11.67	21.04 ± 5.28	13.084	0.000
<i>t</i> 值		0.256	3.808		
<i>P</i> 值		0.799	0.000		

表 4 两组并发症发生率比较 例 (%)

组别	例数	前房出血	浅前房	引流管阻塞	总发生率 (%)
观察组	31	2	1	0	9.68
对照组	31	3	2	5	32.26
χ^2 值					4.769
<i>P</i> 值					0.029

3 讨论

NVG 为眼科多发疾患, 常继发于眼部缺血性疾病, 对患者视功能及生活质量造成不良影响^[9-10]。Ahmed 青光眼阀植入术可降低患者眼压、缓解眼部疼痛、角膜水肿等临床症状。但临床实践发现, 采用其治疗术中因眼压突然下降, 虹膜表面的大量新生血管会扩张出血, 造成前房出血, 大量血凝块堵塞阀门管口; 同时, 引流管穿刺进入前房时易造成房角新生血管膜出血, 大量血凝块环绕引流管, 阻塞引流管口, 进而造成眼压下降不充分, 且前房出血可加重局部炎症反应, 影响患者术后恢复; 此外, 前房积血 10 d 左右血凝块会逐渐液化, 液化的血凝块与炎性介质等可被引流至球结膜下引流盘附近, 刺激结膜下组织大量增生进而包裹阀体部, 易致使眼压再次升高^[11-13]。故需于 Ahmed 青光眼阀植入术治疗同时采取有效辅助治疗措施以提高治疗效果、改善患者预后。

研究报告, VEGF 为影响机体中病理性新生血管生成的关键因子, 在青光眼阀植入术前施行抗 VEGF 治疗, 可促进虹膜及前房角新生血管消退, 降低术中、术后前房出血发生率, 提高手术成功率, 改善患者预后^[14-15]。雷珠单抗为一种新型抗 VEGF 药物。徐金华等^[16]研究指出, 对 NVG 患者采用玻璃体腔注射雷珠单抗联合 Ahmed 引流阀植入治疗可显著降低患者眼压水平, 减少术中、术后前房出血发生情况。本研究结果显示, 采取玻璃体腔内注射雷珠单抗联合 Ahmed 青光眼阀植入术治疗可有效控制眼压, 提高患者视力, 促进虹膜及前房角新生血管消退, 减少并发症发生。分析原因在于雷珠单抗可选择性地与 VEGF 结合, 促进虹膜与前房角新生血管消退, 为 Ahmed 青光眼阀植入创造良好条件, 减少由于术中新生血管扩张出血而引发的一系列并发症; 可抑制 VEGF 诱导的血管渗漏, 加速渗液吸收, 减轻 Ahmed 青光眼阀植入术后炎症反应; 可阻止新生血管再生及纤维增殖, 防止 Ahmed 青光眼阀植入术后滤过泡瘢痕化; 此外, 其对视网膜原发疾病亦有一定治疗作用, 有助于缓解视网膜缺氧状况, 加速患者术后恢复^[17]。近年研究发现, IL-6、VEGF 等血清学指标在 NVG 疗效判定中起重要作用, 其中 IL-6 为一种可调节炎症反应的细胞因子, 具有加速血细胞发育、调节机体免疫应答等作用, 亦能由低氧所诱导, 和 VEGF 有一些类似特征, 促进新生血管免疫球蛋白生成, 促进 NVG 发生及发展^[18-19]; VEGF 为一种可特异性刺激新生血管生成及血管内皮细胞增殖的血小板源性蛋白, 具有促进血管增生及增强血管通透性等作用, 被临床公认为血管生成过程的中心调节者^[20]。本研究结果显示, 观察组治疗后 1 周血清 IL-6、VEGF 水平低于对照组。说明应用该方案治疗可降低血清 IL-6、VEGF 水平, 亦从侧面证实其治疗有效性。

综上, NVG 患者给予玻璃体腔内注射雷珠单抗联合 Ahmed 青光眼阀植入术治疗可有效控制眼压, 降低血清 IL-6、VEGF 水平, 提高患者视力, 促进虹膜及前房角新生血管消退, 减少并发症发生。但本研究所选样本量少, 研究结果有无代表性仍需临床多中心及多渠道选择样本以增加样本量施行进一步探讨。

参考文献

[1] Mishra KK, Daftari IK, Weinberg V, et al. Risk factors for neovascular glaucoma after proton beam therapy of uveal melanoma: a detailed analysis of tumor and dose-volume parameters[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 87(2): 330-336.

[2] Ohira S, Inoue T, Shobayashi K, et al. Simultaneous increase in multiple proinflammatory cytokines in the aqueous humor in neovascular

glaucoma with and without intravitreal bevacizumab injection[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(6): 3541-3548.

- [3] 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.
- [4] 刘斌, 杨玉霞, 刘杏, 等. 雷珠单抗联合 Ahmed 青光眼阀植入术治疗新生血管性青光眼[J]. *眼科新进展*, 2015, 35(3): 263.
- [5] 梁婧, 张黎, 余兮. 玻璃体腔注射康柏西普联合 Ahmed 青光眼阀植入和全视网膜光凝治疗有视功能新生血管性青光眼[J]. *国际眼科杂志*, 2016, 16(9): 1740-1742.
- [6] 雷世奇. 抗血管内皮生长因子药物联合 Ahmed 引流阀植入术治疗新生血管性青光眼的临床疗效评价[J]. *湘南学院学报(医学版)*, 2017, 19(1): 21-24.
- [7] 中华医学会眼科学分会青光眼学组. 《中国青光眼临床工作指南》(2005) 公布[J]. *中华眼科杂志*, 2005, 41(12): 1140-1143.
- [8] 胡宏阔, 金学民. 贝伐单抗玻璃体内注射联合引流阀植入治疗新生血管性青光眼[J]. *中华眼外伤职业眼病杂志*, 2016, 38(6): 468-472.
- [9] 罗钢, 蔡丽英. 三种不同方法治疗新生血管性青光眼的疗效对比[J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15(9): 899-902.
- [10] 胥利平, 沈健, 刘豪杰. Ahmed 引流阀植入治疗新生血管性青光眼临床疗效及并发症处理[J]. *中国现代医药杂志*, 2016, 18(7): 16-18.
- [11] 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.
- [12] 李丽萍. LUCENTIS 联合 Ahmed 青光眼引流阀治疗新生血管性青光眼 16 例[J]. *昆明医科大学学报*, 2015, 36(7): 112-114.
- [13] 张少维, 黄毅, 李琴, 等. 全视网膜光凝联合 Ahmed 引流阀植入术及雷珠单抗玻璃体腔注射治疗新生血管性青光眼[J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2017, 17(1): 33-35, 48.
- [14] 刘勇, 平功勋. 贝伐单抗与雷珠单抗联合 Ahmed 阀植入治疗 NVG 的对照研究[J]. *国际眼科杂志*, 2015, 15(12): 2114.
- [15] Zhou M, Wang J, Sun X. Efficacy and safety of intravitreal bevacizumab in eyes with neovascular glaucoma undergoing ahmed glaucoma valve implantation: 2-year follow-up[J]. *Acta Ophthalmol*, 2016, 94(1): e78.
- [16] 徐金华, 王育良, 林琳, 等. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合 Ahmed 引流阀植入治疗新生血管性青光眼的疗效[J]. *江苏医药*, 2015, 41(21): 2550-2552.
- [17] 张强, 韩云飞, 郭海科, 等. 玻璃体腔注射联合不同时间段引流物植入术治疗新生血管青光眼的降眼压效果[J]. *中国实用眼科杂志*, 2016, 34(5): 436-438.
- [18] 侯艳宏, 崔红平. 新生血管性青光眼患者房水和血浆中 VEGF、TGF- β 1 和 IL-6 的测定及意义[J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34(7): 624-629.
- [19] 凌佼佼, 杨芳, 洪斌, 等. 血清及房水中 VEGF、IL-6 与新生血管性青光眼的相关性[J]. *海南医学*, 2017, 28(23): 3869-3871.
- [20] 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.