

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.22.010

玻璃体腔联合前房注射康柏西普对新生血管性青光眼的辅助治疗作用

曾广川, 廖许琳, 李萍萍, 叶阳君

汕头大学医学院附属粤北人民医院眼科, 广东韶关 512000

摘要:目的 分析玻璃体腔联合前房注射康柏西普对新生血管性青光眼的辅助治疗效果。方法 收集 2017 年 8 月至 2018 年 8 月于该院行玻璃体腔联合前房注射康柏西普辅助治疗新生血管性青光眼 12 例(12 眼)患者的临床资料。患者均行玻璃体腔联合前房注射康柏西普,待房角及虹膜新生血管消退后 2~7 d 行复合式小梁切除术或复合式小梁切除术联合白内障超声乳化摘除术,2 周后择期行全视网膜光凝术(PRP)。患者随访时间为复合式小梁切除术后 1 周、1 个月、3 个月、6 个月。观察注药后血管消退情况、术后最佳矫正视力、眼压、屈光介质混浊程度、术后并发症及能否行 PRP。**结果** 玻璃体腔联合前房注射康柏西普后 2~7 d 12 眼虹膜及房角血管消退,可行复合式小梁切除术。与术前比较,术后 1 周、1 个月、3 个月、6 个月眼压均下降($P < 0.05$)。术后 2 眼(16.67%)最佳矫正视力提高,10 眼(83.33%)视力无明显变化,无视力下降。复合式小梁切除术或复合式小梁切除术联合白内障超声乳化摘除术后 1 周,11 眼(91.70%)屈光介质恢复透明。术后并发症主要为前房积血。复合式小梁切除术后 2 周,11 眼(91.70%)能行 PRP。**结论** 玻璃体腔联合前房注射康柏西普对新生血管性青光眼有良好的辅助治疗效果,为后续开展 PRP 创造了的条件。

关键词:新生血管性青光眼; 康柏西普; 前房注射; 玻璃体腔注射; 复合式小梁切除术

中图分类号:R775.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)22-3266-04

Auxiliary curative effects of vitreous cavity combined with intracameral injection of conbercept in neovascular glaucoma

ZENG Guangchuan, LIAO Xulin, LI Pingping, YE Yangjun

Department of Ophthalmology, Affiliated Yuebei People's Hospital, Medical College of Shantou University, Shaoguan, Guangdong 512000, China

Abstract: Objective To analyze the auxiliary treatment effect of vitreous cavity combined with intracameral injection of conbercept in neovascular glaucoma (NVG). **Methods** The clinical data in 12 cases of NVG (12 eyes) treated by vitreous cavity combined with intracameral injection of conbercept in this hospital from August 2017 to August 2018 were collected. All patients underwent the therapy of vitreous cavity combined with intracameral injection of conbercept. On 2-7 d after the neovascularization of anterior chamber and iris disappearance, the complex trabeculectomy or complex trabeculectomy combined with cataract phacoemulsification was performed. After 2 weeks, panretinal photocoagulation (PRP) was electively performed. All cases were followed up for 1 week, 1 month, 3 months and 6 months after complex trabeculectomy. The neovascularization degradation situation, postoperative best corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure (IOP), opacity of refractive medium, postoperative complications were observed and whether further PRP could be performed. **Results** On 2-7 d after vitreous cavity combined with intracameral injection of conbercept, the vessels of iris and the anterior chamber regressed faded away. The complex trabeculectomys could be performed. Compared with before operation, postoperative IOP on postoperative 1 week, 1 month, 3 months and 6 months was decreased ($P < 0.05$). BCVA in postoperative 2 eyes (16.67%) was increased, which in 10 eyes (83.33%) had no obvious change, no case of visual acuity decrease occurred. The refracting media in 11 eyes (91.70%) recovered to transparency at 1 week after complex trabeculectomy or complex trabeculectomy combined with cataract phacoemulsification. The postoperative complications were mainly anterior chamber hemorrhage. On 2 weeks after complex trabeculectomy, 11 eyes (91.70%) could perform PRP. **Conclusion** The vitreous cavity combined with intracameral injection of conbercept has good auxiliary curative effect for NVG and creates a favorable conditions for subsequent PRP.

Key words: neovascular glaucoma; conbercept; intracameral injection; intravitreal injection; complex trabeculectomy

新生血管性青光眼(NVG)是由各种眼病(例如:视网膜静脉阻塞、糖尿病性视网膜病、视网膜静脉炎、缺血性视网膜等)导致的继发病理状态。大多数 NVG 患者都存在视网膜缺血^[1]。随着临床房角镜检查的应用,眼科医师可以观察到角膜中存在的新生血管,更有利于 NVG 的诊断。有研究指出,46.16%的 NVG 患者发病年龄为 60~79 岁,30.68%患者发病年龄在 80 岁以上^[2]。NVG 不仅需要药物治疗,还需要行外科手术以控制眼压。其核心治疗方法是通过全视网膜光凝术(PRP)破坏病变组织,改善视网膜的缺血状态,抑制新生血管生成^[3]。血管内皮因子(VEGF)抑制剂已广泛应用于临床,它的使用可有效减少术后并发症。康柏西普是我国生产的,获得世界卫生组织国际通用名的新型抗 VEGF 眼用药物,有报道其与雷珠单抗、阿柏西普等国外产品相比,作用时间更长,亲和力更强^[4]。

目前 NVG 的治疗主要是通过玻璃体腔注射抗 VEGF 药物,并联合引流阀植入、小梁切除术或 PRP 等^[5]。本研究回顾性分析本院 12 例(12 眼)NVG 患者的临床资料发现,玻璃体腔联合前房注射康柏西普对 NVG 患者有良好的辅助治疗效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 8 月至 2018 年 8 月在本院眼科就诊并收治入院的 NVG 患者 12 例(12 眼),其中男 6 例(6 眼),女 6 例(6 眼);年龄 48~79 岁,平均(64.91±10.21)岁;患者治疗前眼压为(41.33±3.96)mm Hg;患者术前最佳矫正视力(BCVA):光感至 0.1;继发于糖尿病视网膜病变 5 例(5 眼),继发于视网膜静脉阻塞 7 例(7 眼);合并白内障 7 例(7 眼)。纳入标准:(1)使用房角镜、裂隙灯显微镜检查可见虹膜和房角处存在新生血管,确诊为 NVG;(2)患眼因屈光出现间质混浊(包括角膜混浊或白内障等),无法进行 PRP;(3)多次大量应用抗青光眼药物后眼压仍高于 35 mm Hg;(4)BCVA:光感至 0.1。排除标准:(1)原发性青光眼;(2)视网膜脱离;(3)全身系统性疾病;(4)曾接受过抗 VEGF 药物治疗。所有患者均自愿参与研究并签署知情同意书。

1.2 方法 手术均由同一位手术经验丰富的主任医师操作,患者先行康柏西普玻璃体腔注射术,后行康柏西普前房注射术。观察、确定新生血管消退后,于注药后 2~7 d 内行复合式小梁切除术,若患者合并白内障,则行复合式小梁切除术联合白内障超声乳化摘除术。2 周后对符合手术条件的患者行 PRP。玻璃体腔联合前房注射康柏西普、复合式小梁切除术的手术过程具体如下。

1.2.1 玻璃体腔联合前房注射康柏西普 手术按内眼手术准备。患眼滴加左氧氟沙星滴眼液以预防感染。3 d 后行玻璃体腔联合前房注射术。先行角膜缘穿刺,放出房水,降低眼压,于角巩膜缘外侧 3.5~4.0

mm 处,针垂直于巩膜刺入玻璃体腔,注入康柏西普(0.50 mg/0.05 mL)。再于前房注入等量康柏西普(0.50 mg/0.05 mL)。术后于结膜囊涂抗生素眼膏,并用无菌纱布包眼。术后抗生素滴眼液滴眼 1 周。

1.2.2 复合式小梁切除术 首先,行结膜下浸润麻醉,以上穹隆为基底作结膜瓣,巩膜面烧灼止血后,作 1/2 巩膜厚度的巩膜瓣(4 mm×4 mm),以角膜缘为基底。将丝裂霉素 C 棉片(0.33 g/L)放置于巩膜瓣下 3 min,然后彻底冲洗结膜瓣和巩膜瓣下组织。前房穿刺、放出房水以调整眼压后,切除小梁组织(2 mm×3 mm),行虹膜周边根部切除术,此时切除的小梁组织要比常规小梁切除得多,以防止新生血管堵塞切口。用缝线在巩膜瓣两顶角各缝合 1 针,再于巩膜瓣两腰处缝合 2 针可调节缝线,松弛缝合,再缝合球结膜,注入平衡盐液。术毕,球结膜下注射地塞米松(2 mg),结膜囊处涂抗生素眼膏,并用无菌纱布包扎术眼。如患者合并晶状体混浊,则同时行白内障超声乳化摘除手术。

1.3 观察指标 (1)观察玻璃体腔联合前房注射康柏西普后,患者虹膜及房角的新生血管消退情况。(2)观察患者复合式小梁切除术后 1 周、1 个月、3 个月、6 个月的眼压变化情况。(3)比较患者术前与术后 1 周的 BCVA 及屈光介质混浊情况。(4)观察患者术后并发症发生情况。(5)观察患者是否可行进一步治疗。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 和 Graphpad Prism 7.0 统计软件对数据进行处理和分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以例数或百分率表示。

2 结果

2.1 玻璃体腔联合前房注射康柏西普后新生血管消退情况 注射康柏西普后第 2~4 天,9 眼(75.00%)虹膜及房角新生血管消退,3 眼(25.00%)在注射后第 5~7 天新生血管消退。

2.2 术后的眼压变化情况 单纯注射康柏西普后患者新生血管消退,眼压轻微降低,但未降至正常范围,需行复合式小梁切除术。术前患者眼压为(41.33±3.96)mm Hg,术后 1 周、1 个月、3 个月、6 个月患者眼压分别为(16.92±4.46)、(16.67±4.89)、(17.17±4.93)、(17.67±5.12)mm Hg,均低于术前($P<0.05$)。术后 6 个月患者 11 眼的眼压均下降至正常范围。

2.3 BCVA NVG 患者治疗前与复合式小梁切除术术后 1 周随访 BCVA,其中 2 眼(16.67%)BCVA 稍有提高,10 眼(83.33%)视力无明显变化,无视力下降。

2.4 复合式小梁切除术术前与术后 1 周屈光介质混浊情况比较 术前 12 眼(100.00%)屈光介质混浊,术后 11 眼(91.67%)屈光介质恢复透明,1 眼(8.33%)屈光介质仍混浊。见表 1。

表 1 患者手术前后屈光介质混浊情况[n(%)]

角膜混浊情况	术前	术后 1 周
+++	11(91.67)	0(0.00)
++	1(8.33)	0(0.00)
+	0(0.00)	1(8.33)
-	0(0.00)	11(91.67)

注: +++, ++, +, - 分别代表重度混浊、中度混浊、轻度混浊、透明

2.5 复合式小梁切除术术后并发症 患者术后并发症为前房积血 6 眼(50.00%),无浅前房、眼内炎、爆发性脉络膜上腔出血和其他严重并发症。前房积血 1 周后自行吸收。

2.6 复合式小梁切除术后行 PRP 情况 11 例患者(91.67%)在术后 2 周可行 PRP,1 例(8.33%)患者因血糖和眼压控制不好,未能在 2 周后行 PRP,待控制好眼压、血糖,血管完全消退,屈光介质透明后再行 PRP 治疗。

3 讨论

NVG 是眼科治疗最为困难的疾病之一,因其病情复杂,预后差,手术的成功率低,又称为难治性青光眼^[6]。有研究表明,NVG 的发病机制可能是由于视网膜缺血致使血管壁损伤后,刺激血管壁向邻近的视网膜组织和玻璃体腔释放 VEGF,导致视网膜新生血管形成。随着房水循环,玻璃体内的 VEGF 扩散至眼球前段,到达虹膜和前房角,从而引起虹膜和前房角新生血管的生成。虹膜周边与小梁网紧密粘连,导致眼压升高,最终使患者视力丧失^[7]。

NVG 的治疗包括药物治疗和外科手术治疗。需要先通过药物和外科手术来控制眼压,再通过 PRP 破坏病变组织,从而改善视网膜的缺血状态,抑制新生血管生成。目前,抗 VEGF 的药物已经广泛应用于 NVG 的治疗中^[8],较为常见的有雷珠单抗、阿柏西普、康柏西普等^[9]。本研究中使用的康柏西普为近年来我国自主研发的新一代抗 VEGF 融合蛋白,能够竞争性抑制血管生长因子与其受体结合,从而阻止 VEGF 家族受体的激活。它能抑制血管内皮细胞的增生及新生血管的形成^[10]。

NVG 的核心治疗是实行 PRP。本研究中采用的玻璃体腔联合前房注射康柏西普,对 NVG 有很大的辅助治疗作用,便于患者顺利进行下一阶段的核心治疗(PR)^[11]。NVG 的手术方法有很多种,包括联合代谢药物的滤过性手术、房水引流阀植入术、睫状体破坏手术、复合式小梁切除术联合 PRP、激光联合小梁切除术、玻璃体腔注射抗 VEGF 药物联合复合式小梁切除术等^[12]。其中玻璃体腔注射康柏西普后联合手术和激光治疗是目前临床使用较多的手术治疗方法,然而前房与玻璃体腔联合注射康柏西普辅助治疗 NVG 的报道很少。

部分 NVG 患者只单纯行引流阀植入术,暂时降低了眼压,但是屈光介质仍混浊,达不到行 PRP 的条件,无法控制新生血管,若新生血管继续生长,易造成引流阀堵塞。当引流阀堵塞,则需取出引流阀,给患者带来身心痛苦和经济负担。并且,引流阀价格昂贵,而本研究采用的手术方式简单、经济。有研究报道,单纯玻璃体腔注射康柏西普,虹膜及前房角的血管不易消退,则后续复合式小梁切除术中易出现出血、屈光混浊,不易达到行 PRP 的条件^[13]。玻璃体联合前房注射康柏西普能辅助治疗 NVG,便于后续的复合式小梁切除术和超声乳化手术等,使屈光介质透明,让患者能顺利完成接下来的核心治疗(PR),对 NVG 起很大的辅助治疗效果。

本研究表明,玻璃体腔联合前房注射康柏西普对 NVG 有良好的辅助治疗效果,大部分患者术后眼压可控制在正常范围且保持稳定,术后屈光介质透明,为后续开展 PRP 创造了较为有利的条件。

参考文献

- [1] HAVENS S J, GULATI V. Neovascular Glaucoma[J]. Dev Ophthalmol, 2016, 55(1): 196-204.
- [2] RODRIGUES G B, ABE R Y, ZANGALLI C, et al. Neovascular glaucoma: a review[J]. Int J Retina Vitreous, 2016, 2(1): 26-27.
- [3] HA J Y, LEE T H, SUNG M S, et al. Efficacy and safety of intracameral bevacizumab for treatment of neovascular glaucoma[J]. Korean J Ophthalmol, 2017, 31(6): 538-547.
- [4] ZHANG Z H, LIU H Y, HERNANDEZ-DA MOTA S E, et al. Vitrectomy with or without preoperative intravitreal bevacizumab for proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Am J Ophthalmol, 2013, 156(1): 106-115.
- [5] BHAGAT P R, AGRAWAL K U, TANDEL D. Study of the effect of injection Bevacizumab through various routes in neovascular glaucoma [J]. J Curr Glaucoma Pract, 2016, 10(2): 39-48.
- [6] SAHYOUN M A, FARHAT R G, NEHME J C B, et al. Ahmed glaucoma valve in various etiologies of refractory glaucoma: Surgical outcomes and success factors[J]. J Fr Ophthalmol, 2017, 40(9): 770-776.
- [7] 胥利平, 周明, 刘豪杰. 前房注射康柏西普治疗硅油眼新生血管性青光眼的临床观察[J]. 中华眼外伤职业眼病杂志, 2018, 40(9): 669-671.
- [8] LIAO N, LI C, JIANG H, et al. Neovascular glaucoma: a retrospective review from a tertiary center in China[J]. BMC Ophthalmol, 2016, 16(1): 14-17.
- [9] SEMERARO F, MORESCALCHI F, DUSE S, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of anti-VEGF drugs after intravitreal injection[J]. Curr Drug Metab, 2015, 16(7): 572-584.
- [10] 曾广川, 李萍萍, 叶阳君. 玻璃体腔注射(下转第 3272 页)

联合西格玛性能验证图与 QGI,对分析性能在 6σ 水平以下的项目制订质量改进方案。首先,根据 σ 值与 Westgard 西格玛规则对各个项目选用个性化的质控方案。在本研究之前,本实验室对 XS100i 全血细胞分析仪 8 个项目均采用同一种质控方案 $1_{3s}2_{2s}R_{4s}$ ($N=2, r=1$),该规则适用于分析性能为 5σ 的检测项目,对于 6σ 水平的检测项目,采用更为简便的质控方案 1_{3s} ($N=2, r=1$)即可满足质控的要求,相反,对于 5σ 水平以下的检测项目,该规则却不能获得理想的误差检出率^[16]。因此,有重点的质控方案有助于减少不必要的质控监测,从而降低质控运行成本,同时提高低 σ 项目分析性能。其次,根据 QGI 要求,采取一些非统计质控方法。实验室根据需要制订一套完整并且适用的标准操作程序,对一些影响检验质量的关键环节以文件的形式进行规范以保证操作的规范性及统一性,例如:对质控品取用过程的管理、环境温湿度的调控、操作人员操作技能的定期培训、仪器的校准及根据运行情况制订适宜的维护保养步骤等,从而提高精密性及准确度。从图 1 及表 3 可以看出,本实验室在采用新的质控方案及改进措施后,MCH、PLT 和 RBC 的分析性能明显提升,调整其质控方案为 1_{3s} ($N=2, r=1$);Hb 的分析性能也有所提升,其质控方案调整为 $1_{3s}2_{2s}R_{4s}4_{1s}$ ($N=4, r=1$ 或 $N=2, r=2$),但仍需优先改进精密性。

西格玛性能验证图能简洁、直观地评价血细胞分析仪的分析性能,与 QGI 和 Westgard 西格玛规则结合,可有效分析性能不佳原因及选择最优的质控方案,有利于血细胞分析仪检测质量的持续改进。

参考文献

- [1] 肖亚玲,王薇,赵海建,等.全国 431 家临床实验室常规生化专业室内质量控制现状调查与分析[J].临床检验杂志,2015,33(8):618-621.
- [2] 李园园,李萍,黄亨建.应用六西格玛理论评价临床实验室检验性能及设计质控方案[J].中国医疗器械信息,2007,13(6):9-11.
- [3] 张灵玲,张爽,马韬,等.分析性能 σ 值、质量目标指数和不确定度在血细胞分析质量改进中的联合应用[J].国际

检验医学杂志,2014,35(22):3102-3104.

- [4] 费阳,王薇,王治国. Westgard 西格玛规则在临床血液学检验项目室内质量控制规则选择中的应用[J].检验医学,2016,31(11):993-996.
- [5] 王治国.临床检验质量控制技术[M].北京:人民卫生出版社,2004:554-558.
- [6] 中华人民共和国卫生部.临床血液检验常规项目分析质量要求:WS/T406-2012[S].北京:中国标准出版社,2013.
- [7] NEVALAINEN D, BERTE L, KRAFT C, et al. Evaluating laboratory performance on quality indicators with the six sigma scale[J]. Arch Pathol Lab Med, 2000, 124 (4): 516-519.
- [8] WESTGARD J O, WESTGARD S A. Equivalent quality testing versus equivalent QC procedures[J]. Lab Med, 2005, 36(10):626-629.
- [9] WESTGARD J O. Six sigma quality design and control [M]. 2nd ed. Madison: Westgard QC, 2006:157-184.
- [10] CHARURUKS N. Sigma metrics across total testing process[J]. Clin Lab Med, 2017, 37(1):97-117.
- [11] 王治国,李少男,王薇.临床检验方法评价决定图的制作及应用[J].检验医学,2006,21(6):570-572.
- [12] 国家卫生健康委员会.临床检验定量测定室内质量控制:WS/T641-2018[S].北京:中国标准出版社,2018.
- [13] 费阳,王薇,王治国.临床检验室内质量控制规则设计新工具:Westgard 西格玛规则[J].现代检验医学杂志,2015,30(1):149-152.
- [14] GRAS J M, PHILIPPE M. Application of the six sigma concept in clinical laboratories; a review[J]. Clin Chem Lab Med, 2007, 45(6):789-796.
- [15] IQBAL S, MUSTANSAR T. Application of sigma metrics analysis for the assessment and modification of quality control program in the clinical chemistry laboratory of a tertiary care hospital[J]. Indian J Clin Biochem, 2017, 32(1):106-109.
- [16] WESTGARD J O, WESTGARD S A. Quality control review: implementing a scientifically based quality control system[J]. Ann Clin Biochem, 2016, 53(Pt 1):32-50.

(收稿日期:2019-01-16 修回日期:2019-06-08)

(上接第 3268 页)

康柏西普对 PDR 玻璃体切割的辅助作用[J].中华实验眼科杂志,2017,35(10):920-923.

- [11] 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.
- [12] KAWABATA K, SHOBAYASHI K, IWAO K, et al. Ef-

ficacy and safety of Ex-PRESS(R) mini shunt surgery versus trabeculectomy for neovascular glaucoma; a retrospective comparative study[J]. BMC Ophthalmol, 2019, 19(1):75-78.

- [13] 王丽萍,李捍民.康柏西普联合多种方法综合治疗新生血管性青光眼[J].国际眼科杂志,2017,17(2):332-334.

(收稿日期:2019-02-25 修回日期:2019-06-21)