

球内注射雷珠单抗联合全视网膜光凝治疗新生血管青光眼

刘新颜 陈晓亚 刘光艳 孙 燚 王 芳 杨均伟

泰安八十八医院眼科, 山东 泰安 271000

摘要: 目的 探讨球内注射雷珠单抗联合全视网膜光凝治疗新生血管青光眼(NVG)的安全性和效果。方法 选择泰安八十八医院眼科 2022 年 11 月-2024 年 11 月收治的 59 例 NVG 患者,分为两组,观察组 33 眼为球内注射雷珠单抗联合全视网膜光凝治疗,对照组 26 眼为单纯全视网膜光凝治疗。观察随访至少 3 个月,比较各组视力、裂隙灯显微镜下角膜透明情况、虹膜新生血管消退情况、非接触眼压计测量眼压、视野、光学相干断层扫描测量视神经中心 3.45mm 直径范围内的视网膜神经纤维层厚度等。结果 观察至术后 3 个月时,两组患者的视力、眼压、虹膜新生血管消退情况、视神经纤维层(RNFL)厚度、视野缺损程度等病情指标,发现视力、眼压、虹膜新生血管消退情况均较术前明显改善,且观察组优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),RNFL 厚度、视野缺损程度治疗前后及两组间比较无统计学差异。结论 球内注射雷珠单抗联合全视网膜光凝治疗 NVG 患者,疗效显著,可促进新生血管消退,有助改善患者的眼部生理结构,促进视力水平恢复,提高患者生存质量。

关键词: 新生血管性青光眼;全视网膜激光光凝术;雷珠单抗

新生血管性青光眼(Neovascular glaucoma, NVG)是一种罕见的、侵袭性、致盲性继发性青光眼,其特征是眼球前段新生血管形成,可阻断房水流出,导致眼压升高^[1]。在大多数情况下,认为其与后段缺血有关,主要由增殖性糖尿病视网膜病变、视网膜中央静脉阻塞等多种疾病引起^[2]。NVG 的病理机制与视网膜灌注不足,组织释放 VEGF 因子有关。然而,全视网膜光凝是治疗 NVG 的经典方法,其原理是通过激光消融周边视网膜无灌注区,减少 VEGF 的分泌,从而抑制新生血管形成。除了通过全视网膜光凝对产生 VEGF 的缺血视网膜组织进行治疗性破坏外,抗 VEGF 药物的使用也是一种有价值的辅助治疗^[3,4]。雷珠单抗是人源化重组抗 VEGF 单克隆抗体片段 Fab 部分,能够高效抑制 VEGF 的活性,可使虹膜及房角已形成得新生血管部分或全部消退,眼压下降,角膜水肿消退,为行视网膜光凝奠定良好的基础。因此,本研究将探讨球内注射雷珠单抗联合全视网膜光凝术综合治疗 NVG 的应用效果。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2022 年 11 月-2024 年 11 月就诊于泰安八十八医院眼科门诊确诊的新生血管性青光眼患者 59 例 59 眼。其中男 23 例,女 36 例;年龄 31~81 岁,平均(65.7±8.92)

岁。纳入标准:(1)满足新生血管性青光眼疾病诊断标准,单眼患病者。(2)符合手术指征,未进行过激光和药物治疗。(3)患者知情同意。排除标准:(1)合并其他眼部手术史或白内障等其他眼部疾病。(2)眼压失控、角膜重度水肿患者。(3)合并心、肝、肾等功能异常。将上述 59 例患者随机分为两组,观察组 33 眼为球内注射雷珠单抗联合全视网膜光凝,对照组 26 眼为单纯全视网膜光凝。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

两组患者均先使用降眼压药物控制眼压,术前 1 h 复方托吡卡胺滴眼液充分散大瞳孔。观察组:先行雷珠单抗球内注射:术前 3d 结膜囊滴妥布霉素滴眼液 4 次/d,以盐酸奥布卡因滴眼液点术眼 3 次充分表面麻醉,有效碘含量为 0.45%~0.55%的聚维酮碘消毒液冲洗结膜囊,生理盐水冲洗后用 18G 钝头专用滤过取液针抽取雷珠单抗注射液,自颞上方角膜缘后 3.5 mm 处以 30G 针头进针,针尖垂直于眼球壁进针深约 1 cm,经瞳孔区确定针头位于玻璃体腔内,向玻璃体腔内缓慢推注雷珠单抗注射液 0.05 ml,拔出针头,结膜囊涂妥布霉素地塞米松眼膏,包眼,4 h 后去包盖,滴妥布霉素滴眼液 4 次/d,共 7 d。再行全视网膜光凝,以盐酸奥布卡因滴眼液点术眼表面麻

表 1 两组患者治疗前后视力比较

组别	例数	治疗前			治疗后		
		≤4.2	4.3 ~ 4.6	≥4.8	≤4.2	4.3 ~ 4.6	≥4.8
观察组	33	28 (84.85%)	5 (15.15%)	0	16 (48.48%)	16 (48.48%)	1 (3.03%)
对照组	26	23 (88.46%)	3 (11.54%)	0	21 (80.77%)	5 (19.23%)	0
t			0.396			2.696	
P			> 0.05			< 0.05	

表 2 两组患者眼压变化比较 (mmHg)

组别	例数	术前	术后 1 周	术后 1 个月	术后 3 个月
观察组	33	38. 5±4. 7	13. 5±3. 9*	14. 7±4. 1*	14. 6±3. 5*
对照组	26	37. 9±5. 1	18. 8±4. 2*	23. 4±3. 9*	24. 2±4. 2*
t		0.469	-5.01	-8.266	-9.576
P		0.641	0.00	0.00	0.00

注：与同组治疗前相比，* $P < 0.05$ 。

醉，安装全视网膜镜，采用法国光太 VIRIDIS532 激光治疗仪，光斑直径 100 μm ，曝光时间 0.2s，能量 100 ~ 220 mw，光斑反应 I ~ II 级，围绕中心凹外 200 μm ，做光凝，采用“C”形光凝，范围为上下血管弓颞侧交界处。再根据新生血管进行视网膜超全光凝，光斑直径 200 μm ，能量 200 ~ 400 mw，曝光时间 0.25 ms，光斑反应 II ~ III 级，光斑间隔一个光斑直径。视网膜全光凝分 3 ~ 4 次完成，1 次/周。对照组：只进行全视网膜光凝治疗，步骤同观察组第二步。

1.3 观察指标和疗效标准

观察随访至少 3 个月，比较各组视力、裂隙灯显微镜下角膜透明情况、虹膜新生血管消退情况、非接触眼压计测量眼压、视野、光学相干断层扫描测量视神经中心 3.45mm 直径范围内的视网膜神经纤维层厚度等。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据统计分析，计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 使用 t 检验；计数资料以率 (%) 表示，采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ ，差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后视力比较

治疗前后，视力均按照 ≤4. 2、4.3 ~ 4.6 及 ≥4.8 三个等级统计，治疗前，观察组与对照组，两组间视力无统计学差异；治疗后，观察组和对照组均比治疗前视力明显提高，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 治疗前后眼压及虹膜新生血管消退情况

观察组和对照组术前眼压，组间无统计学差异 ($P >$

0.05)，术后 1 周、1 个月、3 个月眼压有统计学差异 ($P < 0.05$)，且观察组与对照组术后 1 周、1 个月、3 月时眼压均低于对照组 ($P < 0.05$)，见表 2。此外，观察组虹膜新生血管消退情况优于对照组 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 3 两组患者新生血管消退情况的比较

组别	总例数	消失		不变	
		例数	(%)	例数	(%)
观察组	33	31	93.94	2	6.06
对照组	26	17	65.38	9	43.61
χ^2				7.817	
P				0.005	

2.3 治疗前后视野、视网膜神经纤维层厚度的变化

视野缺损情况：观察组患者治疗前后比较无统计学差异 ($P > 0.05$)，对照组治疗前后比较无统计学差异 ($P > 0.05$)；治疗前后两组之间差异均无统计学差异 ($P > 0.05$)，见表 4。患者治疗前后，两组之间颞侧、上方、鼻侧、下方视网膜神经纤维层厚度变化差异均无统计学差异 ($P > 0.05$)，见表 5。

表 4 两组患者视野变化的比较

组别	总例数	视野缺损值 (dB)	
		治疗前	治疗后
观察组	33	20.35±0.52	19.43±0.61
对照组	26	20.16±0.46	19.68±0.43
t		1.465	-1.880
P		0.148	0.065

表 5 两组患者视网膜神经纤维层厚度变化的比较

组别	例数	颞侧		上方		鼻侧		下方	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	33	71.43 ±3.38	70.54 ±1.89	121.43±5.64	123.23±1.93	74.43± 4.03	74.55±5.24	134.23 ±1.69	135.54 ±2.38
对照组	26	70.52± 4.52	70.23 ±2.04	120.89±3.38	122.46±1.94	75.42± 4.05	73.55±5.24	133.52 ±2.03	134.89 ±2.23
t		0.885	0.604	0.431	1.518	-0.935	0.728	1.466	1.071
p		0.380	0.548	0.668	0.135	0.354	0.470	0.148	0.289

3 讨论

据报道, NVG 的患病率为 9% -17.4%, 是眼科较为棘手的一类难治性青光眼, 晚期患者可能会遭受剧烈的疼痛、突然的高眼压和灾难性的视力丧失, 具有严重的并发症且视力预后较差。因此, 早期的诊断和治疗对于保护视力和防止失明是非常必要的。临床通常采取的治疗方法有: 药物治疗抑制房水生成、促进房水排出、高渗剂等药物, 但降眼压程度较小、或持续时间较短, 改善患者症状效果差。其次, 传统小梁切除术为常用的手术方式, 但因滤过性手术没有改善视网膜缺血、缺氧, 不能使新生血管消退, 因而不能解决根本问题术后出血、滤过泡瘢痕化、新生血管继续生长等问题, 手术并发症多, 远期疗效较差。此外, 眼内引流阀植入术: 出血较少, 手术成功率可达 80% 以上^[5], 但手术创伤较大, 术后局部组织的瘢痕化、前房内出血等原因会阻塞引流器内外口, 远期效果欠佳。睫状体破坏性手术: 有睫状体激光光凝术、睫状体冷冻术等, 其均为破坏性手术, 可能继发低眼压、眼球萎缩, 且冷冻术后早期患者痛苦较大, 目前临床上已较少使用^[6]。

Kobayashi 等人^[7]研究指出, 全视网膜光凝治疗可有效降低 VEGF 水平。视网膜光凝治疗可促进视网膜色素上皮合成并分泌尿激酶抑制剂^[8], 可对新生血管的形成造成抑制, 对于改善眼底缺氧缺血状态具有积极作用。本研究中将单纯全视网膜光凝术治疗设为对照组, 通过单纯视网膜光凝治疗 NVG 后, 我们发现患者的视力、眼压、新生血管消退等方面均有显著改善, 虽然因高眼压对视神经不可逆的损害导致视野、视网膜神经纤维层厚度治疗前后无显著差异, 但治疗后视野缺损未再继续加重, 视网膜神经纤维层厚度未继续变薄, 足以说明单纯激光治疗 NVG 也有一定的效果。

血管内皮生长因子(VEGF)是最重要的促血管生成因子之一, 其表达在缺血视网膜中增强。NVG 常见发病机制就是眼部缺血, 进展早期虹膜或前房角可见新生血管。然而, 新生血管的形成是促血管生成因子和抗血管生成因子之间失衡的结果^[9]。抗 VEGF 药物能减缓新生血管活性,

改善视网膜屏障功能, 且能降低 NVG 术后并发症风险, VEGF 在 NVG 发生及进展中具有重要作用, 抗 VEGF 药物具有显著疗效。

通过视网膜光凝联合抗 VEGF 药物治疗 NVG, 不仅并发症少, 还可保留患者的视觉功能, 同时提高患者的生活质量, 以达到更好的治疗效果。结果显示, 观察组在视力、眼压、新生血管消退均高于单纯视网膜光凝组, 差异有统计学意义。视野恢复情况及视网膜神经纤维层厚度, 两组治疗前后均无统计学差异, 但值得注意的是, 观察组视网膜神经纤维层厚度在术后呈轻微改善趋势。此结果表明, 球内注射雷珠单抗联合全视网膜激光光凝治疗有效发挥二者的协同作用, 对抑制新生血管生长具有更高的应用价值, 且可能在一定程度上延缓了视网膜神经纤维的进一步损伤^[10, 11]。本研究中, 我们通过视网膜光凝联合抗 VEGF 药物治疗 NVG, 不仅提高了治疗效率, 还显著降低了疾病复发风险, 且安全性高、并发症少, 保留患者的视觉功能, 同时提高患者的生存质量, 以达到更好的治疗效果^[12]。

综上所述, 采用球内注射雷珠单抗联合全视网膜激光光凝对新生血管性青光眼进行治疗具有显著的临床优势, 其在改善视网膜缺氧状态, 抑制眼部视网膜、虹膜、房角等部位的新生血管形成, 促进患者眼压恢复正常, 对视功能的保护具有十分积极的作用, 具有较高的临床应用价值。但因高眼压对视神经不可逆的损害, 治疗效果尚有一定的局限性, 建议患者尽早就诊治疗。

参考文献:

- [1]Urbonaviciute D, Buteikiene D, Januleviciene I. A Review of Neovascular Glaucoma: Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment[J]. Medicina (Kaunas), 2022, 58(12).
- [2]Kalogeropoulos D, Moussa G, Sung V C, et al. Neovascular Glaucoma: An Update[J]. Klin Monbl Augenheilkd, 2023, 240(3):305-315.
- [3]Dumbraveanu L, Cusnir V, Bobescu D. A review of neovascular glaucoma. Etiopathogenesis and treatment[J]. Rom J Ophthalmol, 2021, 65(4):315-329.

- [4]Katsanos A, Gorgoli K, Mikropoulos D G, et al. Assessing the role of ranibizumab in improving the outcome of glaucoma filtering surgery and neovascular glaucoma[J]. Expert Opin Biol Ther, 2018,18(6):719-724.
- [5]Kee C. Prevention of early postoperative hypotony by partial ligation of silicone tube in Ahmed glaucoma valve implantation[J]. J Glaucoma,2001,10(6):466-469.
- [6]Melincovici C S, Bosca A B, Susman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis[J]. Rom J Morphol Embryol, 2018,59(2):455-467.
- [7]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.
- [8]蒋伟鹏,卢珊珊,金益.视网膜光凝术联合雷珠单抗治疗新生血管青光眼的临床研究[J]. 国际眼科杂志,2015,15(10):1763-1765.
- [9]Raizada S, Al S K. A study of the efficacy of endoscopic cyclophotocoagulation for the treatment of refractory glaucomas[J]. Indian J Ophthalmol,2009,57(5):406-407,407.
- [10]余萍,刘玲玲,周星利,等.视网膜光凝术联合雷珠单抗治疗新生血管青光眼的疗效及对血液流变学和房水炎症因子的影响[J].现代生物医学进展,2021,21(19):3787-3791.
- [11]杨玉春.雷珠单抗注射液联合改良小梁切除术治疗新生血管性青光眼的疗效及对血液流变学的影响[J].血栓与止血学,2020,26(03):441-443.
- [12]Zhou X, Chen J, Luo W, et al. Short-Term Outcomes of Trabeculectomy With or Without Anti-VEGF in Patients With Neovascular Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Transl Vis Sci Technol,2023,12(9):12.
- 作者简介:**刘新颜(1976—),女,汉族,硕士研究生学历,研究方向为青光眼、白内障。