

# Bevacizumab 联合 Ex-press 引流管治疗新生血管性青光眼

钟 华<sup>1</sup>, 袁援生<sup>1</sup>, 赵 灿<sup>1</sup>, 陈 琴<sup>2</sup>, 杨 骁<sup>1</sup>, 李 娇<sup>1</sup>, 于 焱<sup>2</sup>

作者单位:<sup>1</sup>(650032)中国云南省昆明市,昆明医科大学第一附属医院眼科;<sup>2</sup>(210060)中国江苏省南京市,江苏省人民医院眼科

作者简介:钟华,博士,副教授,研究方向:青光眼、白内障和流行病学。

通讯作者:于焱,硕士,副教授,研究方向:玻璃体视网膜疾病和白内障. physics.chen@163.com

收稿日期:2013-10-14 修回日期:2013-11-11

## Effect and safety of intravitreal injection of bevacizumab combined with Ex-press miniature glaucoma device implant for neovascular glaucoma

Hua Zhong<sup>1</sup>, Yuan-Sheng Yuan<sup>1</sup>, Can Zhao<sup>1</sup>, Qin Chen<sup>2</sup>, Xiao Yang<sup>1</sup>, Jiao Li<sup>1</sup>, Yan Yu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China;<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210060, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Yan Yu. Department of Ophthalmology, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210060, Jiangsu Province, China. physics.chen@163.com

Received:2013-10-14 Accepted:2013-11-11

### Abstract

• AIM: To evaluate the effect and safety in the treatment of neovascular glaucoma (NVG) by using intravitreal injection of bevacizumab combined with Ex-press miniature glaucoma device implant with MMC.

• METHODS: Nineteen eyes of 18 patients with angle-closure NVG were treated by intravitreal injection of bevacizumab combined with Ex-press miniature glaucoma device implant with MMC after atrophy of iris neovascularization. The regressions of iris neovascularization, changes of intraocular pressure, characters of filtering bleb and complications of intravitreal injection and surgery were observed in a 12 months follow-up period.

• RESULTS: Iris neovascularization was completely regressed during 2-7d after injection in 16 eyes. There was no significant difference between before and after injection. The IOPs of 11 eyes were less than 21mmHg without any drugs and of 5 eyes with 1-2 kinds of anti-glaucoma drugs after combined Ex-press implant. No serious complications were observed after intravitreal injection and ex-press implant with MMC.

• CONCLUSION: Intravitreal injection of bevacizumab could significantly reduce the regression of iris neovascularization, avoid haemorrhage during

subsequently Ex-press implanting, relieve postoperative inflammation. It improves the successful rate of Ex-press implant with MMC and remains visual function. However, the treatment of the protopathy and potential medical treatment risk of intravitreal bevacizumab should be mentioned.

• KEYWORDS: Ex-press implant; neovascular glaucoma; intravitreal; bevacizumab

Citation: Zhong H, Yuan YS, Zhao C, et al. Effect and safety of intravitreal injection of bevacizumab combined with Ex-press miniature glaucoma device implant for neovascular glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(12):2443-2445

### 摘要

目的:探讨玻璃体腔注射贝伐单抗(bevacizumab)联合 Ex-press 青光眼引流管植入术治疗新生血管性青光眼的疗效和安全性。

方法:对 18 例 19 眼新生血管性青光眼患者,先行玻璃体腔注射 bevacizumab,待虹膜新生血管消退或萎缩后,再行 Ex-press 青光眼引流管(P-200)植入术,其中 6 例 6 眼联合超声乳化白内障吸除术。根据患者屈光介质情况术前或术后尽量行全视网膜光凝。Ex-press 植入术后随访 12mo,观察视力、眼压和手术并发症情况。

结果:玻璃体腔注射药后 2~7d,16 眼新生血管全部消退。术后平均眼压:1mo:13.05±2.46mmHg,3mo:13.80±1.88mmHg,6mo:14.30±1.38mmHg;12mo:14.60±1.43mmHg,术后 1,3,6,12mo 眼压与术前相比均有显著性差异( $P<0.05$ ),且术后 1,3,6,12mo 眼压相比均无显著性差异( $P>0.05$ )。19 眼术后视力有提高者 4 眼,无明显改变 15 眼,无视力下降眼,完全成功 11 眼(58%),部分成功 5 眼(26%),总手术成功率 84%(16/19)。术后并发症:有 2 例术后早期短暂浅前房,散瞳 1wk 后前房恢复正常,1 例前房少量积血,无排斥反应和严重并发症。

结论:玻璃体腔注射 bevacizumab 可使新生血管青光眼虹膜新生血管迅速消退或萎缩,为下一步青光眼手术创造良好的条件。Ex-press 青光眼引流管植入术是新的滤过性手术,该手术创伤小,不用切除虹膜,减少了术中、术后出血的风险,联合 bevacizumab 是治疗新生血管性青光眼的安全而有效的术式。

关键词:Ex-press 植入术;新生血管性青光眼;玻璃体腔注射;贝伐单抗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.12.23

引用:钟华,袁援生,赵灿,等. Bevacizumab 联合 Ex-press 引流管治疗新生血管性青光眼. *国际眼科杂志* 2013;13(12):2443-2445

### 0 引言

新生血管性青光眼(neovascular glaucoma, NVG)是一

种常继发于多种眼部及全身血管性疾病的难治性青光眼,如糖尿病视网膜病变、视网膜静脉阻塞等,将严重损害患者视功能;由于眼压高常伴随着角膜水肿或合并晶状体、玻璃体等屈光间质混浊,常无法对导致新生血管的原发病变进行处理如全视网膜光凝,因此虹膜和房角的新生血管无法消退,药物多无法控制眼压;而采用滤过手术或房水引流管手术因虹膜新生血管出血、术后炎症反应严重,滤过泡易于瘢痕化,手术成功率较低,最终视力丧失,最终选择破坏性的手术解决患者痛苦。目前已证实新生血管青光眼的发生发展中,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)起重要作用,因此我们在治疗新生血管性青光眼中应用抗 VEGF 抗体贝伐单抗(bevacizumab),先使虹膜和房角的新生血管消退,为青光眼手术创造手术时机。Ex-press 青光眼引流管是新型的滤过性手术,与传统的小梁切除术相比,使用 Ex-press 青光眼引流管的并发症更少,更加安全,且该手术不用切除巩膜和虹膜,减少了术中、术后出血的风险,长期有效降低眼内压<sup>[1]</sup>。因此,我们通过使用玻璃体腔注射 bevacizumab 联合 Ex-press 青光眼引流管植入术治疗新生血管性青光眼,以观察治疗疗效和安全性。

### 1 对象和方法

**1.1 对象** 选择 2012-02/07 于昆明医科大学第一附属医院眼科就诊的新生血管性青光眼患者,共 18 例 19 眼,男 11 例 11 眼,女 7 例 8 眼,年龄 25~67(平均 49.15±11.43)岁,其中视网膜中央静脉阻塞 9 例 9 眼,视网膜分支静脉阻塞 3 例 3 眼,增生性糖尿病视网膜病变 4 例 4 眼,原发性闭角型青光眼绝对期 1 例 1 眼,慢性葡萄膜炎 1 例 2 眼。患者视力无光感 4 眼,光感 8 眼,指数/眼前 4 眼,0.02~0.04 有 3 眼。所有病例均行裂隙灯显微镜、前房角镜或超声生物显微镜检查见虹膜和房角新生血管,房角广泛粘连闭合,局部联合全身用药眼压不能控制,患者眼痛不能缓解。

**1.2 方法** 玻璃体腔注射 bevacizumab;所有患者在充分知情同意的情况下进行手术。常规消毒铺巾后,4g/L 奥布卡因表面麻醉,距角膜缘 3.5mm 处睫状体平坦部,进针注入 0.1mL bevacizumab 2.5mg,必要时行前房穿刺放液。术后涂抗生素眼膏包眼,妥布霉素眼药水点眼 3~4d。注药后 3~7d,待虹膜新生血管消退或萎缩后,再行 Ex-press 青光眼引流管(P-200)植入术。作以穹隆为基底的结膜瓣,充分止血,再做以角膜缘为基底的 4mm×3mm 大小的巩膜瓣,将浸有 0.4mg/mL 丝裂霉素 C 的棉片置于巩膜瓣和结膜瓣下约 3~5min,以 100mL 平衡盐溶液反复冲洗,颞侧透明角膜穿刺做侧切口,用 25G 针头在巩膜瓣下灰白交界线前方平行于虹膜穿刺进入眼内,将预装好的 Ex-press 青光眼引流管沿穿刺口进入眼内,固定好位置,在方形巩膜瓣两个后角固定缝合各一针后,检查滤过通道,间断缝合结膜瓣切口,术后局部给予激素、抗生素药物点眼。其中 6 例患者晶状体混浊、虹膜后粘连、前房较浅,联合行超声乳化白内障吸除术。对视网膜有新生血管的患者,根据患者屈光介质情况在术前或术后分次行全视网膜光凝。观察指标:玻璃体腔注药后观察虹膜和房角新生血管消退时间,眼压变化;Ex-press 青光眼引流管植入术后观察滤过泡形态、前房情况、眼压、最佳矫正视力以及虹膜及房角的新生血管的情况、眼底检查和手术并发症情况。术后 6mo,眼压<21mmHg 为手术完全成功,需使用 1~2 种药物控制眼压<21mmHg 为手术部分成功;眼压升高不能控制需再次手术治疗的为手术失败。

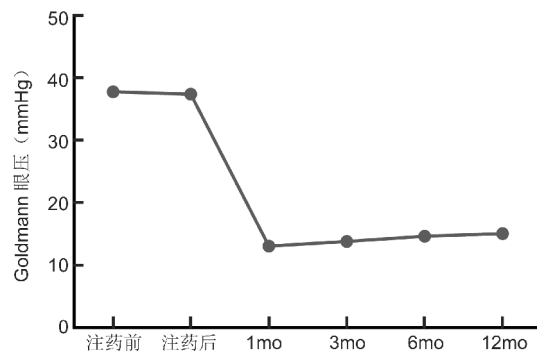


图 1 治疗前后眼压变化趋势。

统计学分析:使用 SPSS 17.0,对手术前后的眼压变化资料采用配对样本 *t* 检验分析,手术后各组间比较采用单因素方差分析, $P<0.05$  为具有显著性差异。

### 2 结果

玻璃体腔注药后 2~7d,16 眼新生血管全部消退,有 3 眼由于虹膜新生血管比较粗大而遗留少许残迹。玻璃体腔注药前 24 眼平均眼压 37.75±3.75mmHg,注药后 1wk 平均眼压为 36.93±3.22mmHg。注药前后眼压变化无统计学意义( $P>0.05$ )。术后 1mo 平均眼压 13.05±2.46mmHg,术后 3mo 为 13.80±1.88mmHg,6mo 为 14.30±1.38mmHg;12mo 14.60±1.43mmHg,术后 1,3,6,12mo 眼压与术前相比均有显著性差异( $t=33.857,31.991,31.697,27.999,P<0.05$ ),且术后 1,3,6,12mo 眼压相比均无显著性差异( $P>0.05$ ,图 1)。19 眼术后视力有提高者 4 眼,无明显改变 15 眼,无视力下降眼,完全成功 11 眼(58%),部分成功 5 眼(26%),总手术成功率 84%(16/19)。

本组有 2 例术后早期短暂浅前房,散瞳 1wk 后前房恢复正常,1 例前房少量积血,无排斥反应和严重并发症。治疗失败 3 眼,1 眼为滤过泡瘢痕化,眼压升高,行滤过泡分离术后眼压控制;1 眼再次出现新生血管,眼压升高药物不能控制,行睫状体冷冻术治疗;1 眼眼底再次出血,行玻璃体切除加激光视网膜光凝手术。

### 3 讨论

NVG 属于难治性青光眼,其发病机制为缺血、缺氧性视网膜病变引起 VEGF 的高表达,房水中 VEGF 含量增加使虹膜及房角新生血管形成,房角新生血管纤维血管膜形成造成收缩牵拉,导致房角关闭、眼压升高<sup>[2,3]</sup>。抗 VEGF 药物 bevacizumab、lucentis 等,可与 VEGF 所有的异构体结合并阻断其生物活性,从而抑制新生血管的生成。Bevacizumab 是抗 VEGF 人源化单克隆抗体,玻璃体腔注射能有效减少新生血管的渗透性,促进虹膜和房角的新生血管消退,降低眼压,为青光眼手术创造时机<sup>[4,5]</sup>。

Beutel 等<sup>[6]</sup>研究指出,对于 NVG 的临床前期及开角型青光眼期,使用 bevacizumab 玻璃体腔注入可使眼压从 28.0±9.3 降低为 21.7±11.5mmHg;在 Sival 等<sup>[7]</sup>的研究中,bevacizumab 玻璃体腔注药 8wk 后,可使 NVG 患者的眼压从 40 降低至 19mmHg,主要与房角新生血管消退,部分房角引流功能恢复有关。但是对于前房角新生血管纤维血管膜形成导致房角关闭的 NVG,单一应用 bevacizumab 治疗则难以将眼压控制在正常范围,且若不



进行原发病的治疗同样不能控制病变发展,因此,对于 NVG 患者,行玻璃体腔内 bevacizumab 注药后,需行抗青光眼手术控制眼压,术后全视网膜光凝治疗,封闭新生血管及视网膜无灌注区,降低视网膜对氧的依赖,从而减少眼内组织产生和释放 VEGF 等血管生长因子,改善视网膜缺血、抑制新生血管形成<sup>[8]</sup>。

传统的青光眼滤过手术(小梁切除术等)治疗新生血管性青光眼的效果较差,易引起出血、炎症反应、术后瘢痕化等,术后眼压较难控制,往往预后不佳。Ex-press 引流管是一种金属材质的微型引流管装置,作为新型的滤过性手术,与传统的小梁切除术相比,其降眼压效果无显著差异,并发症少且更加安全,该手术不需切除巩膜和虹膜,减少了术中、术后出血的风险,能够长期有效降低眼内压。有研究指出<sup>[9]</sup>,Ex-press 引流管植入术治疗原发性开角型青光眼的降压效果与传统小梁切除术无差异,且手术成功率较高,长期引流效果佳。Seider 等<sup>[10]</sup>报道,术后 1wk 内,引流管组眼压稍高于小梁切除组,1wk 后两组对比无差异。在降眼压效果一致的情况下,Ex-press 引流管的优势在于其金属材质可以减少术后手术切口瘢痕化,且手术过程减少了前房内操作,可维持前房稳定性并减少出血等并发症的发生,以上情况均对应 NVG 治疗中的疑难之处。在我们的研究中,Ex-press 植入术后 1,3,6,12mo 眼压与术前相比均明显降低,且各时间段眼压比较无显著差异,均说明 Ex-press 引流管植入术治疗 NVG 可达到长期、稳定降低眼压的效果。此外,本研究发现 Ex-press 引流管植入术后仍然会出现滤过泡瘢痕化,眼压升高,行滤过泡分离术时发现结膜瓣下和巩膜瓣下有粘连,但引流管的内口和外口均通畅没有阻塞,说明 Ex-press 同小梁切除术一样,面临的很大问题还是外滤过道瘢痕化会影响手术效果,有研究指出<sup>[11]</sup>,Ex-press 引流管的金属特性决定了其特殊的生物相容性,可减少局部临近组织的需氧量及增殖因子的生成,如 TGF- $\beta$  等<sup>[12]</sup>,从而减少瘢痕化形成;但这与手术前后的炎症反应、结膜巩膜条件、手术操作过程等都有关系。另外,bevacizumab 的应用可能也起到了抗增殖作用,有研究指出<sup>[13]</sup>,来源于瘢痕的纤维母细胞中的 VEGF 水平比正常皮肤的纤维母细胞中明显增高,而抗 VEGF 治疗可以减少瘢痕形成,bevacizumab 通过抗 VEGF 作用抑制结膜滤过泡瘢痕形成,有助于提高手术成功率<sup>[14]</sup>。

治疗 NVG 过程中,对原发病的治疗尤其重要,若视网膜缺血、缺氧的状态没有改善,VEGF 可重新升高,即出现新的新生血管。本研究中有 1 例发生眼底再次出血,遂行玻璃体切除加激光视网膜光凝手术。也就是说,治疗 NVG 的同时必须积极治疗原发病,如视网膜静脉阻塞、糖尿病视网膜病变等,可通过视网膜激光光凝破坏眼底缺血病变,降低 VEGF 的释放,防止新生血管复发,从而提高手术成功率<sup>[3]</sup>。另外,有 2 例术后早期浅前房,散瞳 1wk 后前房恢复正常,主要与术后早期滤过过畅有关。Ex-press 引流管的优点在于术后浅前房的发生率较低,术后并发症相对较少。Maris 等<sup>[15]</sup>报道,Ex-press 引流管植入后浅前房发生率为 4%,明显低于传统小梁切除术的浅前房率 32%,且引流管均未发生角膜、虹膜或晶状体接触;Kanner 等<sup>[16]</sup>报道,Ex-press 引流管植入术后 1wk 浅前房率为 7.9%,而小梁切除术为 15.6%。这主要与引流管的引流量相对稳定,前房内操作较少,可维持前房稳定性有关。

玻璃体腔注射 bevacizumab 联合 Ex-press 青光眼引流管植入术治疗新生血管性青光眼可以长期、有效控制眼压,保护患者视功能<sup>[3]</sup>。Bevacizumab 可使虹膜新生血管迅速消退或萎缩,为下一步青光眼手术创造良好的条件。Ex-press 青光眼引流管植入术作为新的滤过性手术,手术创伤小,不用切除虹膜,减少了术中、术后出血的风险,术后浅前房率低,有一定的抗瘢痕化作用,联合 bevacizumab 是治疗新生血管性青光眼的安全而有效的术式。但值得注意的是,由于目前 bevacizumab 尚未通过眼科适应证的临床试验,在眼科玻璃体腔注药术前一定要与患者充分沟通和签署知情同意书,以避免可能的医疗风险,或者可以选用新型的抗 VEGF 用药 lucentis 进行治疗。

#### 参考文献

- 1 Traverso CE, De Feo F, Messas-Kaplan A, et al. Long term effect on IOP of a stainless steel glaucoma drainage implant (Ex-PRESS) in combined surgery with phacoemulsification. *Br J Ophthalmol* 2005;89(4):425-429
- 2 Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113(10):1695-1705
- 3 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. *Ophthalmology* 2008;115(9):1571-1580
- 4 Ryo NK, Lee EJ, Kim TW. Regression of iris neovascularization after subconjunctival injection of bevacizumab. *Korean Journal of Ophthalmology* 2013;27(4):299-303
- 5 Horsley MB, Kahook MY. Anti-VEGF therapy for glaucoma. *Current Opinion in Ophthalmology* 2010;21(2):112-117
- 6 Beutel J, Peters S, Lüke M, et al. Bevacizumab as adjuvant for neovascular glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2010;88(1):103-109
- 7 Silva PJ, Jorge R, Alves CR, et al. Short-term results of intravitreal bevacizumab (Avastin) on anterior segment neovascularization in neovascular glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84(4):556-557
- 8 Chilov MN, Grigg JR, Playfair TJ. Bevacizumab (Avastin) for the treatment of neovascular glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007;35(5):494-496
- 9 Sarkisian SR. The ex-press mini glaucoma shunt: technique and experience. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2009;16(3):134-137
- 10 Seider MI, Rofagha S, Lin SC, et al. Resident-performed Ex-PRESS shunt implantation versus trabeculectomy. *J Glaucoma* 2012;21(7):469-474
- 11 Nyska A, Glovinsky Y, Belkin M, et al. Biocompatibility of the Ex-PRESS miniature glaucoma drainage implant. *J Glaucoma* 2003;12(3):275-280
- 12 Mermoud A. Ex-PRESS implant. *Br J Ophthalmol* 2005;89(4):396-397
- 13 Gira AK, Brown LF, Washington CV, et al. Keloids demonstrate high-level epidermal expression of vascular endothelial growth factor. *Am Acad Dermatol* 2004;50(6):850-853
- 14 Higashide T, Murotani E, Saito Y, et al. Adverse events associated with intraocular injections of bevacizumab in eyes with neovascular glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250(4):603-610
- 15 Maris PJ Jr., Ishida K, Netland PA. Comparison of trabeculectomy with Ex-PRESS miniature glaucoma device implanted under scleral flap. *J Glaucoma* 2007;16(1):14-19
- 16 Kanner EM, Netland PA, Sarkisian SR Jr., et al. Ex-PRESS miniature glaucoma device implanted under a scleral flap alone or combined with phacoemulsification cataract surgery. *J Glaucoma* 2009;18(6):488-491