

新生血管性青光眼治疗方法的研究进展

Research progress for neovascular glaucoma treatment

刘爱华

(天津医科大学眼科医院, 天津, 300384)

关键词: 青光眼; 新生血管; 玻璃体切除术; 眼压; 视网膜

中图分类号: R 775 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2019)19-129-04 DOI: 10.7619/jcmp.201919035

新生血管性青光眼(NVG)是指因各种原因出现眼内新生纤维血管组织增生,房角小梁网阻塞、周边虹膜前粘连,进而导致房水排出困难的一种难治性的青光眼^[1-2]。该病发病诱因为视网膜缺血、缺氧且出现炎症反应,进而引起血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子等血管生成因子表达增加,最终引起虹膜及前房角新生血管形成^[3-5]、眼压升高。高眼压对患者的视神经及视网膜功能造成极大影响,导致视力进一步下降,并伴有眼痛、头痛等症状,严重影响患者的日常生活。目前,因疾病诱因复杂,治疗难度较大,尚无有效的治疗方法,而传统治疗方法效果均不够理想^[6]。NVG治疗主要为控制视网膜缺血、抗新生血管生长、抗青光眼3个方面,随着近年来新兴医疗技术的发展,针对NVG治疗采取更多的治疗方法与策略,并且取得了一定的进展^[7]。本研究将近年来国内外治疗及相关文献及报道综述如下。

1 高眼压的药物治疗

高眼压药物治疗目的是减少房水生成或是增加房水排出,药物主要包括 β 受体阻滞剂、碳酸酐酶抑制剂、前列腺素类药物等^[8]。皮质类固醇及睫状肌麻痹剂对于明显存在炎症反应的患者效果明显。就目前情况而言,药物治疗对NVG只是局部降眼压,效果是暂时的,对于出现虹膜前粘连、房角关闭患者的治疗效果并不理想^[9]。应用药物控制眼压可以保护视神经,减轻患者疼痛,缓解高眼压引起的角膜水肿,改善患者视力^[10]。

2 高眼压的手术治疗

高眼压无法用药物治疗缓解时,应当及时采取外科治疗手段,特别是出现虹膜前粘连性房角关闭时,及时采取手术治疗对于控制病情很有帮

助^[11]。

小梁切除术是目前治疗青光眼的主要术式,对于NVG治疗具有一定的疗效,但效果受患者术后反应的影响^[12]。早期应用5-氟尿嘧啶联合小梁切除术治疗效果较为良好,但效果会随时间推移而逐渐减弱。有研究^[13-15]称,患者小梁切除术联合丝裂霉素的近期及远期眼压控制率均较好。该术式失败因素包括患者年龄较小、既往行玻璃体切除术等。近年来,随着医疗技术的进步,青光眼引流阀的使用在NVG治疗中逐渐盛行,其治疗效果不依赖术后炎症反应的控制及滤过泡的形成,具有较高的独立性,但同样存在手术过程中对虹膜及眼球进行操作时,易损伤新生血管而导致前房出血^[16-17]。若出现前房出血,会遮挡视野,延长手术时间,甚至会形成堵塞血块。对于视力较差甚至失明的患者而言,采用睫状体破坏性手术是不错的选择,但该术式的不足为难以确定睫状体破坏程度,有时甚至需要至少2次光凝才能达到理想的眼压水平,并且过度光凝可能会导致术后严重的炎症反应、前房出血、交感性眼炎等情况^[18]。

3 控制新生血管形成的缺血因素

解决NVG的关键在于控制新生血管形成的缺血因素。既往病例中,许多治疗通过全视网膜光凝实现,但较多患者屈光间质模糊,另有部分患者前房出血及角膜水肿,眼底窥不清,因此无法进行全视网膜光凝^[19-20]。这种情况下,应积极采取药物及抗血管内皮生长因子(VEGF)治疗,以达到更好的治疗效果。患者眼底不清晰可以考虑玻璃体切割术联合全视网膜光凝,玻璃体手术完成后植入引流阀,以达到积极有效的治疗效果。

近年来,VEGF药物越来越多地应用于NVG的

治疗,血管造影显示,抗 VEGF 药物的使用能够快速消退虹膜新生血管,但存在一定的复发率,而全视网膜光凝可以解决这一问题,更加持久地减少缺血刺激所产生的新生血管^[21-22]。患者检查后房角仍然开放或是在虹膜前粘连之前应用抗 VEGF 药物,可能不需要手术即可控制眼压。Jajapuram 等^[23]报道应用贝伐单抗治疗 NVG 6 例,出现虹膜前粘连的患者需要进行抗青光眼手术治疗,而未出现虹膜前粘连的患者仅进行药物治疗即可控制眼压。相较于闭角型 NVG,开角型 NVG 至少可将引流阀植入延期 6 个月进行。存在房角粘连的闭角型新生血管青光眼患者的眼压一般较高,抗 VEGF 药物治疗后,眼压下降一般不明显,多数闭角型患者在行抗 VEGF 药物治疗后,仍需要进行抗青光眼手术治疗^[24]。

4 综合治疗

NVG 按发病机制与病情进程可分为 3 期,即虹膜红变期、开角型青光眼期、闭角型青光眼期^[25]。患者出现原发病症状,眼屈光间质透明,眼压正常,未出现眼部充血疼痛症状,可采用富血小板血浆 (PRP) 行原发病治疗。但有报道^[26]称,采用激光治疗后出现虹膜红肿加重现象,可能与激光治疗加重了视网膜缺氧有关,在治疗过程当中积极采取抗 VEGF 药物治疗能够有效改善病情,患者出现严重眼底出血,无法进行 PRP 治疗,需先进行抗 VEGF 药物治疗控制病情,等待时机或是通过玻璃体手术创造 PRP 治疗机会。

房角开放型青光眼患者存在大量新生血管及纤维增殖膜,虽然患者房角处于开放状态,但眼压升高并伴有充血及角膜水肿,治疗应优先使用药物控制眼压并完成 PRP,药物治疗无法控制眼压时可考虑抗 VEGF 药物联合青光眼手术。Ivanova 等^[27]对研究患者进行 PRP 联合抗 VEGF 治疗,玻璃体腔内注射 1 周,虹膜新生血管均消失,眼压在短期内得到有效控制。刘斌等^[28]研究采用 Ahmed 引流阀植入联合玻璃体腔注射抗 VEGF 药物,术后患者眼压得到有效控制,眼压控制率达 70.0% 以上。杨丽等^[29]采用小梁切除术联合玻璃体腔注射抗 VEGF 药物,注射 1 周后眼压得到有效控制,眼压控制率达 86.7%。部分患者存在白内障、玻璃体混浊等情况,应当进行白内障联合玻璃体切除手术,在术后积极进行 PRP 治疗。冯希敏等^[30]针对 26 例眼部合并玻璃体积血患者进

行玻璃体切除联合平坦部晶状体切除和小梁切除术,患者术后 12 个月眼压得到有效控制,22 例患者视力得到矫正提高。姬红培等^[31]采用青光眼阀植入联合玻璃体切除手术,为 25 位患者进行治疗,术后 1 d 眼压控制率达 90.0%,在 3 个月后将控制率为 86.0%。患者出现白内障对 NVG 治疗产生一定程度的影响,且患者进行白内障超声乳化手术后前后囊的保留在一定程度上影响了 VEGF 有效到达病灶发挥疗效,玻璃体切除术能够有效清除玻璃体新生血管因子,达到提高 NVG 治疗血管、青光眼手术治疗效果的目的。总之,患者该阶段以完成 PRP 治疗为首要目标,根据眼压情况采取不同降眼压方式。对于白内障或者玻璃体混浊的患者,联合手术的目的是为了能够清晰地看到眼底,更好地完成 PRP 治疗,提高患者眼底评估状态,为治疗方案先后顺序的选择提供依据^[32]。

闭角型青光眼阶段,患者眼压较高,角膜严重水肿,眼底无法清晰窥见,对治疗方案的确定产生极大影响。治疗方案的选择上需考虑患者自身情况,明确视神经系统受损害程度、对侧眼状态等,尽可能在治疗过程中保护患者眼球及视功能,降低患者自身承担风险。如果患者对侧眼视功能较差但仍有视功能,应当积极先进行玻璃体腔注射抗 VEGF 药物,再进行青光眼治疗手术,因为高眼压会进一步加剧了 NVG,导致视功能进一步丧失,如此反复,形成恶性循环^[33]。治疗 NVG 疾病首要问题需要解决高眼压,眼压能够得到控制、角膜水肿能够消退,随后再进行激光全视网膜光凝治疗。患者若存在房角粘连严重、新生血管大面积分布情况,无法为患者进行 Ex-press 引流钉植入的前提下,可为患者进行晶状体摘除或玻璃体切除手术,为患者再后房处植入 Molteno 引流管,临床应用证实该术式的良好治疗效果^[34]。患者若存在严重持续的高眼压,且视神经濒临崩溃,采取激光全视网膜光凝治疗是不可取的,可以采取破坏性手术,使用抗 VEGF 药物联合睫状体冷凝术的治疗有效率可达 98.0%,但视功能可能将无法保留。

5 讨论

青光眼在中国属于常见的眼科致盲疾病,对患者的日常生活产生极大影响。随着医学科学技术的进步,青光眼滤过手术能够有效改善病理性

青光眼,治疗成功率达 80.0% 以上,但仍存在部分特殊类型的青光眼,如新生血管性青光眼、外伤性青光眼、先天性或发育性青光眼、滤过手术无效性青光眼等^[35-36]。这些类型青光眼眼部情况复杂,滤过手术无法有效治疗,对医护人员及患者造成了极大的困扰。NVG 病情诱因众多,高眼压、角膜水肿充血时刻影响着患者的正常生活^[37],并对眼球结构和视功能产生严重影响。对于 NVG 患者,需要通过降眼压且去除视网膜缺血病灶来达到消退新生血管的目的。单一青光眼治疗术式无法有效完成这一目标,近年来众多学者^[38]主张采取联合治疗的方式。联合治疗是针对病因、眼压控制、新生血管消退的综合治疗方案,符合患者病理进程,被大多数眼科医师所接受。随着对 NVG 进一步的研究^[39]发现,早期确认患者视网膜缺血状态,早预防、早治疗是有效遏制 NVG 病情发展最为关键的措施,患者一旦出现眼压升高、新生血管,则治疗成功率降低,预后效果也降低。

综上所述,针对 NVG 患者,灵活选择多种治疗术式,采取多种方式联合治疗,能够有效提高手术成功率,改善患者预后,一定程度上恢复视功能,改善患者生活状态^[40]。

参考文献

- [1] 仪立群,鞠林芳,仲苏鄂,等. 新生血管性青光眼治疗方法和策略的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2016, 16(3): 462-465.
- [2] 楚启萌,具尔提·阿不都卡地尔. 抗血管内皮生长因子药物在新生血管性青光眼治疗中的应用[J]. 国际眼科杂志, 2016, 16(1): 63-65.
- [3] Woetzel A K, Laueremann J L, Kreitz K, et al. Optical coherence tomography angiography image quality assessment at varying retinal expertise levels[J]. J Curr Ophthalmol, 2018, 31(2): 161-167.
- [4] 孔令普,赵宏,陈梦平,等. 视网膜光凝联合雷珠单抗治疗新生血管性青光眼 35 例的临床疗效观察[J]. 中华眼科医学杂志, 2016, 6(2): 87-92.
- [5] Yi QY, Cai B, Huang J, et al. Cyclophotocoagulation with an illuminated laser probe under a noncontact wide-angle retinoscope: A modified technique of ciliary body photocoagulation[J]. Indian J Ophthalmol, 2019, 67(4): 515-519.
- [6] 石兴东,李文博,马腾,等. 玻璃体切割手术治疗增生型糖尿病视网膜病变的疗效观察[J]. 眼科新进展, 2017, 37(3): 248-250.
- [7] Sánchez-Tabernero S, Juberías J R, Artells N, et al. Management and Systemic Implications of Diabetic Neovascular Glaucoma[J]. Ophthalmic Res, 2019, 62(2): 111-115.
- [8] 张秀兰,王家伟. 难治性青光眼的治疗策略[J]. 眼科, 2015, 24(3): 214-216.
- [9] 李秀云,李聪伶,邓爱军. 血管内皮细胞生长因子抑制剂在新生血管性青光眼治疗中的作用[J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 23(11): 987-990.
- [10] Lu Q, Lu L, Chen B, et al. Efficacy comparison of intravitreal injections of conbercept and ranibizumab for severe proliferative diabetic retinopathy[J]. Can J Ophthalmol, 2019, 54(3): 291-296.
- [11] Hengerer F H, Auffarth G U, Riffel C, et al. Second-Generation Trabecular Micro-Bypass Stents as Standalone Treatment for Glaucoma: A 36-Month Prospective Study[J]. Adv Ther, 2019, 36(7): 1606-1617.
- [12] 苏锐锋,苏畅,董微丽,等. 两种方法治疗新生血管性青光眼的临床观察[J]. 国际眼科杂志, 2019, 19(6): 1048-1051.
- [13] 赵茂竹,彭洁,张杰,等. 3 种方法治疗新生血管性青光眼的临床观察[J]. 中国药房, 2018, 29(6): 824-828.
- [14] Torky M A, Al Zafiri Y A, Hagra S M, et al. Safety and efficacy of ultrasound ciliary plasty as a primary intervention in glaucoma patients[J]. Int J Ophthalmol, 2019, 12(4): 597-602.
- [15] 高传文,陈伟,杨潇远,等. Ex-Press 房水引流物植入术治疗新生血管性青光眼临床观察[J]. 眼科新进展, 2018, 38(8): 762-765.
- [16] Yang X, Wang C, Su G. Recent advances in the diagnosis and treatment of Coats' disease[J]. Int Ophthalmol, 2019, 39(4): 957-970.
- [17] 洪颖,张纯,王常观,等. 虹膜荧光素血管造影在新生血管性青光眼随访中的应用[J]. 眼科新进展, 2018, 38(9): 865-868.
- [18] 牛洁. TNF- α 和 IL-6 在新生血管性青光眼发病过程中的作用[J]. 国际眼科杂志, 2018, 18(9): 1684-1686.
- [19] 邓月,张金沙. 抗 VEGF 药物联合 PRP 治疗新生血管性青光眼的效果[J]. 国际眼科杂志, 2018, 18(10): 1855-1858.
- [20] Schwikkard S, Whitmore H, Sishla K, et al. The Antiangiogenic Activity of Naturally Occurring and Synthetic Homoisoflavonoids from the Hyacinthaceae (sensu APGII)[J]. J Nat Prod, 2019, 82(5): 1227-1239.
- [21] 洪颖,胡运韬,张纯,等. 新生血管性青光眼三联序贯治疗效果观察[J]. 眼科新进展, 2017, 37(4): 372-375.
- [22] 闫玮玉,李建军,徐亮,等. 2014-2016 年北京同仁医院青光眼专科门诊青光眼类型构成比分析[J]. 眼科, 2017, 26(4): 234-237.
- [23] Jajapuram S D, Mishra D K, Kaliki S. Choroidal schwannoma presenting with neovascular glaucoma: A report of two cases[J]. Oman J Ophthalmol, 2019, 12(2): 125-128.
- [24] 马金瑞,律鹏,张文芳. 新生血管性青光眼不同治疗方法和疗效评价[J]. 国际眼科杂志, 2018, 18(12): 2173-2178.
- [25] 蒋云. 睫状体冷冻术在晚期新生血管性青光眼治疗中的应用分析[J]. 现代预防医学, 2011, 38(19): 4040-

- 4041.
- [26] Lutic I, Dragne C, Filip M, et al. Subcyclo laser procedure results in patients with glaucoma [J]. *Rom J Ophthalmol*, 2018, 62(4): 296 - 299.
- [27] Ivanova N V, Savchenko A V. Method of preventing late hemorrhagic complications after surgical treatment of secondary neovascular glaucoma[J]. *Vestn Oftalmol*, 2019, 135(2): 12 - 15.
- [28] 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 - 265.
- [29] 杨丽, 唐慧. 雷珠单抗联合小梁切除术及全视网膜激光凝治疗新生血管性青光眼的临床观察[J]. *眼科新进展*, 2016, 36(4): 368 - 370.
- [30] 冯希敏, 赵庆新, 张凤妍. 雷珠单抗联合小梁切除术及视网膜激光凝治疗新生血管性青光眼临床疗效分析[J]. *眼科新进展*, 2018, 38(1): 80 - 83.
- [31] 姬红培, 张唯伟, 吴维. 新生血管性青光眼 Ahmed 阀植入术后滤过泡包裹的预防[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(4): 682 - 683.
- [32] Tadepalli S H, Shields C L, Shields J A, et al. Intraocular medulloepithelioma - A review of clinical features, DICER 1 mutation, and management[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2019, 67(6): 755 - 762.
- [33] 龙婷, 陈佳, 杜磊, 等. 雷珠单抗联合玻璃体切割术治疗糖尿病视网膜病变合并新生血管性青光眼[J]. *眼科新进展*, 2017, 37(12): 1182 - 1184.
- [34] 何广辉, 李燕. 新生血管性青光眼的临床诊疗现状[J]. *眼科新进展*, 2014, 34(10): 997 - 1000.
- [35] 刘小毛, 延新年, 范强, 等. 康柏西普联合全视网膜激光凝治疗 CRVO 继发新生血管性青光眼[J]. *国际眼科杂志*, 2018, 18(6): 1077 - 1080.
- [36] Mungale S, Dave P. A novel simplified method for managing inadvertent tube cut during aurolob aqueous drainage implant surgery for refractory glaucoma [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2019, 67(5): 694 - 696.
- [37] Calugaru D, Calugaru M. Romanian ophthalmologists in the renowned ophthalmic journals worldwide[J]. *Rom J Ophthalmol*, 2018, 62(4): 260 - 269.
- [38] Oxenreiter M M, Lane A M, Jain P, et al. Conservative management of suspicious melanocytic lesions of the iris [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2019, 257(6): 1319 - 1324.
- [39] 史志洁, 张金嵩, 吕晓贝. 玻璃体内注射康柏西普联合手术治疗伴玻璃体积血的新生血管性青光眼[J]. *眼科新进展*, 2016, 36(8): 751 - 754.
- [40] 丰枫, 谭璇. 新生血管性青光眼手术患者快速康复理念下的疼痛管理[J]. *护理学杂志*, 2018, 33(16): 24 - 27.

(上接第 128 面)

- [24] Wang L H, Xu W T, Wang X. Peroxisome proliferator-activated receptor Pro12Ala polymorphism and the risks of gestational diabetes mellitus: An updated meta-analysis of 12 studies [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(44): e5090.
- [25] 张展, 蒋陈东, 冯杨, 等. 过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma 2$ 基因 Pro12Ala 多态性与妊娠期糖尿病的关系 Meta 分析[J]. *中华围产医学杂志*, 2016, 19(4): 308 - 314.
- [26] 郭乌兰, 唐勇, 韩学尧, 等. 中国汉族人群过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 基因 Pro12Ala 多态性与 2 型糖尿病相关性的 Meta 分析[J]. *中国医学科学院学报*, 2011, 33(6): 593 - 599.
- [27] 程琰, 马瑶, 彭婷, 等. 孕妇及其子代 PPAR $\gamma 2$ 基因型差异与妊娠期糖尿病发病的关系 [J]. *中华妇产科杂志*, 2010, 45(3): 170 - 173.
- [28] 刘文惠, 杨晓红, 张元珍. PPAR- γ 基因多态性与妊娠期糖尿病相关性的初步探讨[J]. *武汉大学学报: 医学版*, 2014, 35(1): 69 - 73.
- [29] Wang H Y, Jiang H Y, Yang L P, et al. Impacts of dietary fat changes on pregnant women with gestational diabetes mellitus: a randomized controlled study[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2015, 24(1): 58 - 64.
- [30] Ryckman K K, Spracklen C N, Smith C J, et al. Maternal lipid levels during pregnancy and gestational diabetes: a systematic review and meta - analysis [J]. *BJOG*, 2015, 122(5): 643 - 651.
- [31] Leng J H, Shao P, Zhang C P, et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus and its risk factors in Chinese pregnant women: a prospective population - based study in Tianjin, China[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0121029.
- [32] Chon S J, Kim S Y, Cho N R, et al. Association of variants in PPAR $\gamma 2$, IGF2BP2, and KCNQ1 with a susceptibility to gestational diabetes mellitus in a Korean population[J]. *Yonsei Med J*, 2013, 54(2): 352 - 357.
- [33] Papi A, De Carolis S, Bertoni S, et al. PPAR γ and RXR ligands disrupt the inflammatory cross-talk in the hypoxic breast cancer stem cells niche[J]. *J Cell Physiol*, 2014, 229(11): 1595 - 1606.
- [34] Hallenborg P, Petersen R K, Kouskoumvekaki I, et al. The elusive endogenous adipogenic PPAR γ agonists: Lining up the suspects[J]. *Prog Lipid Res*, 2016, 61: 149 - 162.
- [35] Dalla Nora E, Gray S L, Vidal - Puig A J. Mouse models of PPAR- γ deficiency: dissecting PPAR- γ 's role in metabolic homeostasis[J]. *Biochem Soc Trans*, 2005, 33(5): 1053.
- [36] Chistiakov D A. The peroxisomal proliferator-activated receptor gamma isoform 2 (PPAR $\gamma 2$) is an established susceptibility marker for type 2 diabetes (T2D)[J]. *Autoimmunity*, 2008, 41(5): 338 - 339.
- [37] Wang S B, Dougherty E J, Danner R L. PPAR γ signaling and emerging opportunities for improved therapeutics [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 111: 76 - 85.