

玻璃体腔注射不同抗 VEGF 药物治疗 NVG 的疗效观察



仲苏鄂^{1,*}, 黄胜¹, 张文强², 文敏¹, 田智霖¹

¹铜仁市人民医院眼科, 贵州铜仁 554300

²中国人民解放军中部战区总医院眼科, 湖北武汉 430070

摘要: 目的: 探讨玻璃体腔内注射不同抗血管内皮生长因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物康柏西普或雷珠单抗联合青光眼 Ex-Press 引流钉植入及全视网膜光凝术治疗新生血管性青光眼 (neovascular glaucoma, NVG) 的临床疗效。方法: 选择 2018.01-2020.12 在中国人民解放军中部战区总医院眼科就诊 60 名新生血管性青光眼患者为研究对象, 行青光眼 Ex-Press 引流钉植入及全视网膜光凝术, 术前 7 天均行玻璃体腔注射雷珠单抗或康柏西普, 按照随机数字抽签法, 分为雷珠单抗组、康柏西普组, 每组各 30 例 30 只眼, 比较两组治疗效果, 最佳矫正视力、眼压、新生血管消退情况及并发症。结果: 治疗后两组各个时间点眼压均低于术前 ($P < 0.05$), 治疗后 7 天、1 个月、3 个月, 康柏西普组患者的眼压降低幅度及视力改善均优于雷珠单抗组 ($P < 0.05$)。治疗 12 个月, 康柏西普组, 雷珠单抗组治疗总成功率分别为 56.67%, 53.33% ($P > 0.05$), 并发症发生率分别为 26.67%, 36.67% ($P > 0.05$)。治疗 6 个月、12 个月眼压降低幅度及视力改善方面两组无差异 ($P > 0.05$)。结论: 玻璃体腔注射康柏西普或雷珠单抗联合青光眼 Ex-Press 引流钉植入及全视网膜光凝术治疗 NVG 疗效确切, 短期内康柏西普组降眼压效果, 视力恢复方面优于雷珠单抗组。

关键词: 新生血管性青光眼; 康柏西普; 雷珠单抗; 玻璃体腔注射

DOI: [10.57237/j.cmf.2023.03.001](https://doi.org/10.57237/j.cmf.2023.03.001)

Clinical Efficacy of Intravitreal Different VEGF in Patient with Neovascular Glaucoma

Zhong Su-e^{1,*}, Huang Sheng¹, Zhang Wen-qiang², Wen Min¹, Tian Zhi-lin¹

¹Department of Ophthalmology, The People's Hospital, Tongren 554300, China

²Department of Ophthalmology, Central War Zone General Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Wuhan 430070, China

Abstract: Objective: To investigate the clinical efficacy of intravitreal Conbercept or Lucentis combined with Ex-Press drain implantation and panretina photocoagulation in patient with neovascular glaucoma. Methods: A total of 60 patients (60 eyes) diagnosed with NVG from Jan. 2018 to Dec. 2020 were enrolled as the study subjects, who underwent glaucoma Ex-press drainage implantation and PRP, and intravitreal Conbercept or Lucentis 3 days before surgery. According to the random number lottery method, the patients were randomized into two groups, Conbercept group and Lucentis group, with 30 cases and 30 eyes in each group. The treatment effect for best corrected visual acuity (BCVA),

*通信作者: 仲苏鄂, zhongsue2000@126.com

intraocular pressure (IOP), status of neovascularization and complications incidence were compared between the two groups. Results: the IOP levels of patients in both groups were significantly reduced compared to those before surgery ($P>0.05$). At 7 days, 1 month and 3 months after treatment, IOP reduction and BCVA improvement in Conbercept group were better than those in Lucentis group ($P<0.05$). After 12 months of treatment, the overall success rate of the Conbercept group and the Lucentis group were 56.67% and 53.33%, respectively ($P>0.05$), and the complication rate was 26.67% and 36.67%, respectively ($P>0.05$). There was no difference in IOP reduction and BCVA improvement between the two groups at 6 and 12 months of treatment ($P>0.05$). Conclusion: The Clinical efficacy of intravitreal Conbercept or Lucentis combined with Ex-Press drain implantation and PRP in patient with neovascular glaucoma is definite. The short-term effect of IOP reduction and visual recovery in the Conbercept group is better than that in the Lucentis group.

Keywords: Neovascular Glaucoma; Conbercept; Lucentis; Intravitreal

1 引言

新生血管性青光眼 (neovascular glaucoma, NVG) 是继发于虹膜、小梁及房角新生血管形成及新生血管膜增生导致眼压升高, 视力严重受损的一类难治性青光眼[1]。1963年由 Weiss [2]首次描述此类青光眼因虹膜及房角出现大量新生血管, 故命名为 NVG。NVG 主要分为青光眼前期 (I 期)、开角型青光眼期 (II 期)、闭角型青光眼期 (III 期)。通常临床上接受治疗的患者多数已达到 NVG III 期, 我们需采用联合治疗方案[3]。NVG 治疗目的是促进新生血管消退, 降低眼压, 保存视功能, 主要途径通过完成全视网膜光凝, 治疗关键在于抗血管内皮生长因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF) 和抗青光眼手术[4]。本研究对玻璃体腔注射康柏西普或雷珠单抗联合青光眼引流钉植入及全视网膜光凝术 (panretina photocoagulation PRP) 治疗 NVG 临床疗效进行观察, 现报告如下:

2 资料与方法

2.1 一般资料

前瞻性研究, 收集 2018.01-2020.12 在中国人民解放军中部战区总医院眼科就诊新生血管性青光眼患者 60 例 60 眼为研究对象, 按照随机抽签法均分两组, 均接受青光眼 Ex-Press 引流钉植入及 PRP 术, 术前根据玻璃体腔注射药物, 分为康柏西普组和雷珠单抗组。康柏西普组 30 例 30 眼, 男 12 例 12 眼, 女 18 例 18 眼, 年龄 41-75 岁 (平均年龄 63.34 ± 13.16 岁), 其中糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 14 眼, 视网膜静脉阻塞 (RVO) 11 眼, 眼缺血综合征 3 眼, 视网膜静脉周围炎 1 眼, 葡萄膜炎 1 眼。雷珠单抗组 30 例 30 眼, 男 13 例 13 眼, 女

17 例 17 眼, 年龄 43-72 岁 (平均年龄 64.28 ± 14.53 岁), 其中 DR 14 眼, RVO 12 眼, 眼缺血综合征 2 眼, 葡萄膜炎 2 眼。两组患者性别、年龄、原发病因及病程、术前最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、眼压 (intraocular pressure, IOP) 等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 组间具有可比性。术前告知患者及家属手术风险及研究目的, 并签署知情同意书。本研究遵循《赫尔辛基宣言》的原则, 得到医学伦理委员会批准后, 展开研究。

2.2 纳入与排除标准

纳入标准: (1)符合 NVG 临床诊断标准⁵, 新生血管膜收缩, 房角粘连、关闭, 眼压急剧升高, 已达闭角型青光眼期 (III 期); (2)否认眼部手术史, 屈光间质透明不影响全视网膜激光操作; (3)否认全身性疾病; (4)能完成随访, 临床资料完整。

排除标准: (1)伴有其他类型青光眼及眼部疾病; (2)伴有严重心、肺、肝、肾等器官疾病, 伴有高血压及糖尿病患者; (3)不能耐受抗青光眼手术及视网膜光凝术者, 对抗血管内皮生长因子药物过敏; (4)不能配合随访观察各项指标者。

2.3 方法

康柏西普组和雷珠单抗组患者分别玻璃体腔注射康柏西普和雷珠单抗各 0.5mg, 注药后 3 天接受青光眼 Ex-Press 引流钉植入及 PRP, 所有操作均由一名熟练医师完成。

玻璃体腔注射: 所有患者表面麻醉, 常规消毒铺巾, 冲洗结膜囊, 30G 针头在颞下方距角巩膜缘 4mm 进针,

注射康柏西普或雷珠单抗，剂量均为 0.05ml/0.5mg，术后局部予妥布霉素地塞米松滴眼液点眼，注药后 3 天行进一步手术治疗。

青光眼 Ex-Press 引流钉植入术：常规消毒、铺巾，2%利多卡因注射液 3ml 球周麻醉及球结膜浸润麻醉，11 点方位剪开球结膜，以角膜缘为基底制作约 3mm×4mm 大小巩膜瓣，1 点方位 15°穿刺刀行前房穿刺。沿巩膜瓣下方透明角膜缘处用 25G 针头穿刺进入前房，于穿刺口植入 Ex-Press 引流钉，前房内可见引流钉内口无阻塞，10-0 缝线固定巩膜瓣两边及顶端，缝合球结膜。1 点方位穿刺口处注射平衡液，可见前房及隆起滤过泡。术毕，球结膜下注射地塞米松注射液 2.5mg，涂妥布霉素地塞米松眼膏包盖。

PRP：采用 532nm 激光进行 PRP，于术后 1-2 周分 2-3 次完成，光凝点数约 1500~2000 点，光斑直径设置为 300~500um，曝光时间为 0.2s，能量为 250~500mW，呈 III 级光斑。

2.4 观察指标

观察术前及术后 1 月、3 月、6 月、12 月 BCVA。视力提高：术后 BCVA 提高 2 行及以上；视力稳定：术后 BCVA 提高或下降 1 行或无变化；视力下降：术后 BCVA 下降 2 行或以上。

观察术前及术后 7 天、3 月、6 月、12 月眼压情况，采用非接触眼压计测量 3 次，取平均值。

随访术后 12 月并发症发生情况，两组术后并发症包括：角膜水肿、滤过泡漏、浅前房、前房出血、低眼压、引流钉阻塞。

两组患者治疗疗效指标，完全成功：末次随访患者眼压控制在 6-21mmHg，未使用任何抗青光眼药物，无任何

严重术后并发症；部分成功：末次随访患者眼压使用一种或两种以上抗青光眼药物后可控制在 6-21mmHg，无任何严重术后并发症；手术失败：加用抗青光眼药物后，眼压仍高于 21mmHg，需再次行抗青光眼手术，出现严重并发症。手术成功率=（完全成功眼数+部分成功眼数）/总眼数×100%。

观察术后 12 月虹膜及房角新生血管消退情况，完全消退：裂隙灯下观察虹膜面及房角镜下观察房角均未见新生血管；部分消退：虹膜面及房角新生血管较治疗前明显变细，或者部分消退；无消退：虹膜面及房角的新生血管无任何变化。

2.5 统计学方法

采用 SPSS20.0 统计学软件进行数据统计分析，计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间多个时间点比较采用重复测量数据方差分析，若存在组间差异，组间比较采用独立样本 t 检验，组内两两比较 LSD-t 检验。计数资料以率（%）表示，组间比较采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后 BCVA 变化情况

治疗前 BCVA 两组比较差异无统计学意义。术后 1 个月、3 个月 BCVA 恢复情况康柏西普组优于雷珠单抗组（ $P < 0.05$ ），两组患者术后 6 月、12 月 BCVA 比较无统计学差异（ $P > 0.05$ ），见表 1。

表 1 两组患者手术视力比较，眼（%）

视力恢复情况	组别	眼数	术后 1 月	术后 3 月	术后 6 月	术后 12 月
视力下降	康柏西普	30	2 (6.67)	1 (3.33)	0	0
	雷珠单抗	30	1 (3.33)	0	0	0
视力无提高	康柏西普	30	16 (53.33)	13 (43.33)	17 (56.67)	18 (60.0)
	雷珠单抗	30	22 (73.33)	17 (56.67)	14 (46.67)	17 (56.67)
视力提高	康柏西普	30	12 (40.0)	16 (53.33)	13 (43.33)	12 (40.0)
	雷珠单抗	30	7 (23.33)	13 (43.33)	16 (53.33)	13 (43.33)
P			0.021	0.047	0.334	1.692

3.2 两组患者治疗前后 IOP 变化情况

两组患者治疗前 IOP 比较无统计学差异，两组患者治疗后 IOP 比较差异有统计学意义，两组患者术后各个

时间点 IOP 均较术前下降。两组患者治疗后 7 天、1 月、3 月组间 IOP 比较，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），治疗后 6 月、12 月两组间 IOP 比较无统计学差异（ $P > 0.05$ ），见表 2。

表 2 两组患者手术前后 IOP（mmHg）比较

组别	眼数	术前	术后 7 天	术后 1 月	术后 3 月	术后 6 月	术后 12 月
康柏西普组	30	52.87±8.32	14.48±6.41 ^{a,b}	14.75±6.78 ^{a,b}	15.43±4.35 ^{a,b}	16.74±3.36 ^a	16.25±4.63 ^a
雷珠单抗组	30	53.69±9.63	14.59±7.26 ^{a,b}	15.21±5.43 ^{a,b}	15.74±6.48 ^{a,b}	17.13±4.73 ^a	18.35±2.36 ^a
<i>t</i>		1.458	0.752	2.671	1.832	2.458	2.631
<i>P</i>		0.681	0.013	0.015	0.027	0.145	0.232

注：与术前相比，^a*P*<0.05；与雷珠单抗组比较，^b*P*<0.05

3 眼。

3.3 两组患者注药后新生血管消退情况

康柏西普组 30 例患者 30 只眼中，注药后 3~7d 虹膜和房角新生血管完全消退有 16 眼，新生血管部分消退有 12 眼，新生血管无消退的有 2 眼；雷珠单抗组 30 例患者 30 只眼中，注药后 3~7d 虹膜和房角新生血管完全消退有 11 眼，新生血管部分消退有 16 眼，新生血管无消退的有

3.4 两组患者治疗后临床效果观察

随访 12 个月，康柏西普组患者总成功率 56.67%，高于雷珠单抗组患者总成功率 53.33%，其差异无统计学意义（*P*>0.05），见表 3。

表 3 两组患者治疗成功率比较（%）

组别	眼数	完全成功	部分成功	失败
康柏西普组	30	12 (40.0)	5 (16.67)	13 (43.33)
雷珠单抗组	30	9 (30.0)	7 (23.33)	14 (46.67)
<i>Z</i>		1.361		
<i>P</i>		0.156		

3.5 两组患者治疗后并发症分析

康柏西普组治疗后并发症发生率 26.67%（8/30），雷珠单抗组治疗后并发症发生率 36.67%（11/30），差异无统计学意义（*X*²=0.217，*P*=0.126）。两组患者术后均

未出现眼内炎、脉络膜脱离及角膜失代偿等并发症，两组患者术后各项并发症比较差异未见明显统计学意义（*P*>0.05），见表 4。

表 4 两组患者术后并发症发生率（%）

组别	眼数	低 IOP	浅前房	前房出血	角膜水肿	引流管阻塞
康柏西普组	30	2 (6.67)	3 (10.0)	2 (6.67)	1 (3.33)	0 (0)
雷珠单抗组	30	3 (10.0)	4 (13.33)	2 (6.67)	1 (3.33)	1 (3.33)
<i>X</i> ²		0.216	0.681	0.167	0.015	0.127
<i>P</i>		0.053	0.163	0.284	0.214	0.312

4 讨论

NVG 主要发病机制[6]是眼底缺血使脉络膜血管内皮细胞损伤，抗 VEGF 及促 VEGF 分泌紊乱，诱导新生血管形成，阻塞房角小梁网，房水流出不畅，导致 IOP 升高。NVG 治疗目的是降低 IOP，保存现有视功能，治疗关键是消除阻塞小梁网的新生血管。单纯

玻璃体腔注射抗 VEGF 治疗[7]，可有效消除虹膜及房角新生血管，小梁网功能恢复，IOP 下降，成为 NVG 一线用药，能有效治疗 NVG 的青光眼前期和开角型青光眼期。对于闭角型青光眼期，因房角关闭，房角功能严重损伤，不可逆性恢复，仅单纯抗 VEGF 治疗是无效的，需联合抗青光眼手术及 PRP 等综合治疗。目前较多研究报道抗 VEGF 联合抗青光眼手术治疗 NVG，但对于玻璃体腔注射不同抗 VEGF 联合青光眼引流装

置植入及 PRP 治疗 NVG 疗效比较的相关报道较少。

国内常用玻璃体腔注射抗 VEGF 药物是康柏西普和雷珠单抗。雷珠单抗属于单克隆 IgG 抗体，康柏西普属于重组融合蛋白可以阻断 VEGF-A 释放，并且抑制 VEGF-B 和胎盘生长因子表达[8]，使其抗 VEGF 作用更强，能控制新生血管形成，并消退虹膜及房角的新生血管，为抗青光眼手术提供时机[9]。抗青光眼引流装置主要是 Ahmed 引流阀和 Ex-Press 引流钉[10]，两种装置治疗 NVG 的疗效比较已有相关报道[11]。本研究采取的是玻璃体腔注射康柏西普或雷珠单抗联合青光眼引流钉植入及 PRP 治疗 NVG。

本实验研究观察到康柏西普组和雷珠单抗组患者的虹膜及房角新生血管均有不同程度消退，由玻璃体腔注射所引起并发症暂未发现，说明玻璃体腔注射抗 VEGF 治疗是安全的。两组患者手术成功率均分别是 56.67% 和 53.33%，其抗青光眼手术成功关键是能否形成良好滤过泡，大多数抗青光眼手术失败原因在于滤过泡瘢痕化。本研究术前玻璃体腔注射抗 VEGF，可有效抑制成纤维细胞过度增殖，从而抑制滤过泡瘢痕化。

孔繁学等[12]研究团队报道玻璃体腔注射康柏西普和雷珠单抗联合青光眼引流阀植入治疗 NVG，其研究结果发现术后短期 3 个月内视力提高明显，IOP 控制良好，随着时间延长，视力有不同程度下降，手术成功率方面也有所下降，提示为维持良好视力及 IOP，需要多次注射抗 VEGF 药物。Li P 等[13]团队研究玻璃体腔注射康柏西普联合 Ex-Press 植入或小梁切除术治疗 NVG，结果是两组患者术后成功率、BCVA、滤过泡等方面均无统计学差异，唯一有差异是术后 1 天，1 周，1 月，3 月，6 月早期的 IOP 两组之间有统计学差异，与我们实验结果有相似之处。本实验研究发现术后 1 个月，3 个月 BCVA 提高效果康柏西普组要优于雷珠单抗组，IOP 降低幅度康柏西普组要快。术后 6 个月，12 个月，两组 BCVA 及 IOP 差异无统计学意义。

Kawabata K 等[14]团队实验研究单纯比较 Ex-Press 植入术与小梁切除术治疗 NVG 效果，结果发现 Ex-Press 植入组成功率低于小梁切除组，但术后并发症方面却明显少于小梁切除组，说明 Ex-Press 植入手术的安全性较高。赵媛等[15]团队及牛童童等[16]团队均研究玻璃体腔注射康柏西普联合 Ex-Press 植入术或小梁切除术治疗 NVG，得出几乎相近的结果，联合 Ex-Press 植入术组患者手术成功率及视力恢复均优于小梁切除术组，其原因分析 Ex-Press 引流钉植入手术

对前房干扰少，抗代谢药物渗入眼内少，手术操作时间短，使术后视力恢复更快。但两个团队对术后并发症方面观察稍有差异，牛童童等团队研究发现小梁切除术组的术后并发症发生率更高，其两组差异具有统计学意义，赵媛等[15]团队认为两组术后并发症发生率比较是无统计学意义，与本研究结果相吻合。本实验研究发现两组术后并发症主要是以低 IOP、浅前房、前房出血、角膜水肿、引流钉阻塞等为主，通过局部治疗均能恢复。

5 结论

玻璃体腔注射康柏西普或雷珠单抗联合青光眼 Ex-Press 植入及 PRP 治疗 NVG 疗效确切，短期内玻璃体腔注射康柏西普组的患者术后降 IOP 效果及 BCVA 提高方面均优于玻璃体腔注射雷珠单抗组的患者，远期效果两组无显著差异。

参考文献

- [1] Senthil S, Dada T, Das T, et al. Neovascular glaucoma - A review. *Indian J Ophthalmol*. 2021 Mar; 69(3): 525-534.
- [2] WEISS D, SHAFFER R, NEHRENBURG T. Neovascular glaucoma complicating carotid-cavernous fistula. *Arch. Ophthalmol*. 1963; 69: 304-307.
- [3] 中华医学会眼科学分会青光眼学组. 中国新生血管性青光眼诊疗专家共识 (2019 年). *中华眼科杂志*. 2019; 55(11): 814-817.
- [4] 中华医学会眼科学分会青光眼学组. 我国房水流出通路重建术专家共识 (2017 年). *中华眼科杂志*, 2017, 53(3): 167-169.
- [5] 中华医学会眼科学分会青光眼学组, 中国医师协会眼科医师分会青光眼学组. 中国青光眼指南 (2020 年). *中华眼科杂志*, 2020, 56(8): 573-586.
- [6] Dumbrăveanu L, Cușnir V, Bobescu D. A review of neovascular glaucoma. Etiopathogenesis and treatment *Rom J Ophthalmol*. 2021 Oct-Dec; 65(4): 315-329.
- [7] Bai L, Wang Y, Liu X, et al. The Optimization of an Anti-VEGF Therapeutic Regimen for Neovascular Glaucoma. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jan 10; 8: 766032.
- [8] Chen S, Zhou M, Wang W, et al. Levels of angiogenesis related vascular endothelial growth factor family in neovascular glaucoma eyes *Acta Ophthalmologica*, 2015, 93(7): e556-60.

- [9] Shi L, Yang J, Lin J. What is the impact of intravitreal injection of conbercept on neovascular glaucoma patients: a prospective, interventional case series study. *BMC Ophthalmol.* 2019; 19(1): 128-128.
- [10] Zoya Rabkin-Mainer, Alvit Wolf, Nurit Mathalone, et al. Ex-PRESS Miniature Glaucoma Shunt Versus Ahmed Glaucoma Valve in the Surgical Treatment of Glaucoma in Pseudophakic Patients. *J Glaucoma.* 2018 Oct; 27(10): 887-892.
- [11] Bo W, Da D, Sun F. Observation of curative effects of ex-PRESS and AGV implantation in the treatment of refractory glaucoma (Article). *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2018 (No. 5): 4419-4425.
- [12] 孔繁学, 马翔, 范松涛, 等. 玻璃体腔注射雷珠单抗和康柏西普联合青光眼引流阀植入治疗新生血管性青光眼的疗效. *吉林大学学报 (医学版).* 2017; 43(6): 1237-1242.
- [13] Li P, Liu Q, Liu XM, et al. Clinical research of EX-PRESS drainage device and modified trabeculectomy combined with intravitreal conbercept treatment for neovascular glaucoma. *Int J Ophthalmol.* 2022 Feb 18; 15(2): 242-247.
- [14] Kawabata K, Shobayashi K, Iwao K, et al. Efficacy and safety of Ex-PRESS® mini shunt surgery versus trabeculectomy for neovascular glaucoma: a retrospective comparative study. *BMC Ophthalmology (BMC OPHTHALMOL).* 2019 (No. 1).
- [15] 赵媛, 余敏, 代艳, 等. 康柏西普联合 EX-PRESS 青光眼引流器植入对 NVG 患者视力及并发症的影响. *国际眼科杂志* 2020; 20(10): 1809-1813.
- [16] 牛童童, 邓月, 刘毅, 等. 康柏西普联合不同手术方式对新生血管性青光眼疗效观察 [J]. *国际眼科杂志*, 2021, 21(11): 1865-1869.

作者简介

仲苏鄂

1981 年生, 副主任医师, 博士研究生, 研究方向为白内障、青光眼。

E-mail: zhongsue2000@126.com