

贝伐单抗联合曲安奈德治疗穿透性角膜移植术后新生血管

李 兰, 梁毓琳, 李云川

基金项目: 云南省教育厅基金项目(No. 2010c101)

作者单位: (650011) 中国云南省昆明市第一人民医院眼科

作者简介: 李兰, 毕业于昆明医科大学, 硕士, 主任医师, 副院长, 研究方向: 眼表及角膜疾病。

通讯作者: 梁毓琳, 毕业于昆明医科大学, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼表及角膜疾病. liangyulin1@sina.com

收稿日期: 2014-06-19 修回日期: 2014-10-23

Prevent effect of Bevacizumab and Triamcinolone acetonide on corneal neovascularization induced by penetrating keratoplasty

Lan Li, Yu-Lin Liang, Yun-Chuan Li

Foundation item: Education Department Foundation of Yunnan Province, China (No. 2010c101)

Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Kunming, Kunming 650011, Yunnan Province, China

Correspondence to: Yu-Lin Liang. Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Kunming, Kunming 650011, Yunnan Province, China. liangyulin1@sina.com

Received: 2014-06-19 Accepted: 2014-10-23

Abstract

• **AIM:** To observe the clinical effect subconjunctival bevacizumab and triamcinolone acetonide (TA) on corneal neovascularization (CNV) induced by penetrating keratoplasty.

• **METHODS:** Nineteen patients (20 eyes) with CNV induced by penetrating keratoplasty after 3mo were selected and were divided into 4 groups randomly: Group A was control group, group B was treated by subconjunctival of bevacizumab (2.5mg, 0.1mL), group C was treated by subconjunctival of bevacizumab (2.5mg, 0.1mL) and TA (4mg, 0.1mL), group D was treated by subconjunctival of TA (4mg, 0.1mL), one time each month, twice.

• **RESULTS:** The average follow-up period was 3a. Visual acuity of groups B and C kept stable or increase slightly. CNV and immunologic rejection were lighten ($P < 0.01$), symptomatic of ophthalmalgia and photophobia relief synchronous.

• **CONCLUSION:** Treatment of subconjunctival bevacizumab and TA can effectively inhibit CNV and

immunologic rejection, also has the therapeutical effect to maintain implant transparence after penetrating keratoplasty.

• **KEYWORDS:** bevacizumab; triamcinolone acetonide; penetrating keratoplasty; corneal neovascularization

Citation: Li L, Liang YL, Li YC. Prevent effect of Bevacizumab and Triamcinolone acetonide on corneal neovascularization induced by penetrating keratoplasty. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014; 14(11):2016-2018

摘要

目的: 观察球结膜下注射贝伐单抗和曲安奈德治疗穿透性角膜移植术后新生血管的临床疗效。

方法: 对 19 例 20 眼因眼外伤行穿透性角膜移植术后 3mo, 新生血管增生达到 III 度以上患眼随机分为四组。A 组: 对照组; B 组: 贝伐单抗 2.5mg (0.1mL); C 组: 贝伐单抗及曲安奈德各 0.1mL; D 组: 曲安奈德 0.1mL; 每月 1 次, 共两次球结膜下注射药物。

结果: 平均随访 3a, B 组和 C 组视力保持稳定或稍有增进, 新生血管和免疫反应明显减退 ($P < 0.01$), 患者眼痛、畏光流泪症状减轻。

结论: 贝伐单抗联合曲安奈德在治疗穿透性角膜移植术后新生血管的过程中能够有效减退新生血管, 并减轻排斥反应, 对保持植片的透明性有积极的治疗作用。

关键词: 贝伐单抗; 曲安奈德; 穿透性角膜移植; 角膜新生血管

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2014.11.27

引用: 李兰, 梁毓琳, 李云川. 贝伐单抗联合曲安奈德治疗穿透性角膜移植术后新生血管. 国际眼科杂志 2014; 14(11): 2016-2018

0 引言

眼外伤患者行穿透性角膜移植术后, 角膜新生血管的增生增强了角膜的防御能力, 促进了损伤和炎症的修复, 但使眼前节相关免疫赦免偏离消失, 增加了角膜植片排斥反应的危险。同时新生血管的增生严重影响患者的视力, 降低手术成功率。本研究经采用球结膜下注射贝伐单抗和曲安奈德(TA)后, 新生血管的增生得到有效的控制, 排斥反应减轻, 经 3a 观察效果良好。

1 对象和方法

1.1 对象 选择我院 2006-09/2011-09 因眼外伤后角膜白斑形成, 药物治疗仍影响患者视力, 经行穿透性角膜移植术后 3mo 后, 发生角膜排斥反应且新生血管增生达 III 度以上患眼 19 例 20 眼, 其中男 12 例, 女 7 例, 年龄 20 ~

表1 注射药物前后角膜新生血管面积变化的分析

($\bar{x} \pm s, \text{mm}^2$)

组别	注射前	1d	7d	14d	30d	60d	1095d
A组	36.37±9.96	38.84±10.42	38.63±10.50 ^e	37.73±9.54 ^e	39.57±8.43 ^{e,g}	41.81±8.35 ^{e,g}	42.69±7.41 ^{e,g}
B组	39.56±17.32	29.65±15.23	15.39±10.5 ^{a,c,g}	12.66±5.94 ^{a,c,g}	11.83±6.49 ^{a,c}	11.34±5.95 ^{a,c}	11.72±8.69 ^{a,c}
C组	38.71±17.25	38.02±19.31	28.72±21.52 ^e	23.60±21.56 ^e	16.68±16.20 ^{a,c}	8.02±17.09 ^{a,c}	8.85±13.14 ^{a,c}
D组	30.58±11.42	32.16±11.59	29.42±10.98 ^e	21.17±11.06 ^e	14.87±9.96 ^{a,c}	25.31±9.04 ^{e,g}	33.46±13.88 ^{e,g}

^a $P < 0.05$ vs 术前; ^e $P < 0.05$ vs A组; ^c $P < 0.05$ vs B组; ^g $P < 0.05$ vs C组。

68(平均38)岁。患者均有球结膜混合充血,角膜水肿,患眼异物感、畏光、流泪等症状。根据 Fruch A(1984年)角膜新生血管分级方法:Ⅲ度:自植床边缘新生血管长入角膜的长度为1.25mm新生血管以上者。

1.2 方法 经伦理委员会审核及批准后,所有患者治疗前均排除全身性疾病、凝血系统疾病、肝肾功能不全等情况。向患者说明研究方案及实验药物可能会有全身及局部毒副作用,患者同意后签署知情同意书方进行。研究共分为4个组,拒绝试验药物患者设为A组(常规治疗对照组),给予激素及环孢素滴眼液对症局部治疗;同意试验药物患者在常规治疗基础上再按就诊时间随机分为3组,每组5例球结膜下注射,B组:贝伐单抗2.5mg(0.1mL);C组:贝伐单抗及曲安奈德组各0.1mL;D组:曲安奈德组4mg(0.1mL)。治疗疗程共2次,每月1次。注药步骤为同一名医师按眼科常规手术要求消毒表面麻醉后,1mL空针28号针头抽取药物,分别于鼻上、鼻下、颞上、颞下四方位球结膜下等量均分药物注射。观察项目:检查视力、角膜新生血管面积变化、排斥反应程度、眼压及全身和眼部术中术后并发症。角膜新生血管的观察:分别于注药前1d,注药后1,7,30,60,1095d(3a)分别行裂隙灯显微镜照相,观察角膜新生血管长度及面积变化,每次均测量自角巩膜缘长出的新生血管长度,记录其累积角膜的圆周钟点数。测量时,以连续弯曲度小,朝向角膜混浊中心生长的最长血管为准。按 Robert 公式计算新生血管面积 $S = C/12 \times 3.1416 \times [r^2 - (r-l)^2]$, C 为新生血管累及角膜的圆周钟点数, l 为新生血管从角膜缘深入角膜的长度, r 为患者角膜半径。

统计学分析:数据分析软件为 SPSS 13.0,注射前后角膜新生血管面积变化资料采用单因素方差分析,组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 症状 治疗前患者均有畏光、视力下降、结膜充血、角膜缘新生血管增生等情况。治疗后,A组3例患者症状有缓解,结膜充血减轻。B,C,D组治疗后患者症状减轻,排斥反应均有减轻,B组5例患者自觉视力有部分提高。注射曲安奈德药物组患者眼压均正常(图1~4)。

2.2 新生血管面积及排斥反应 B组在注射药物后1wk开始出现角膜新生血管面积明显减退,排斥反应减轻,3a中维持疗效不变,经 t 检验较注药前有统计学意义的改变($t=6.81, P=0.04$);C组及D组在注药后1mo开始出现面积的减退,C组3a中情况稳定同时排斥反应减轻,D组在3a后出现新生血管的再次增生,2例患者再次出现角膜排斥反应($t=7.53, P=0.02; t=3.308, P=0.05$)。A组维持不变,见表1及图1~4。

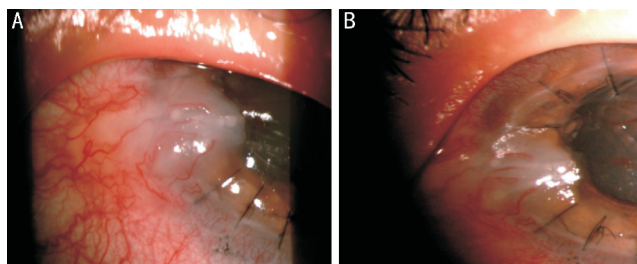


图1 A组患者角膜新生血管面积的变化 A:注药前;B:注药后1wk。

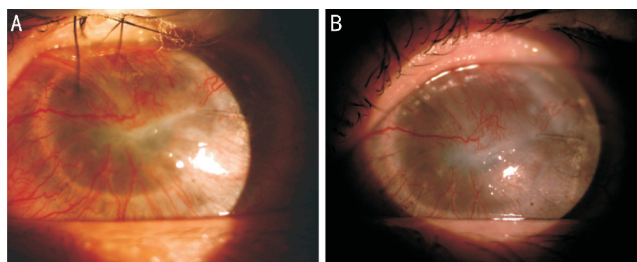


图2 B组患者角膜新生血管面积的变化 A:注药前;B:注药后1wk。

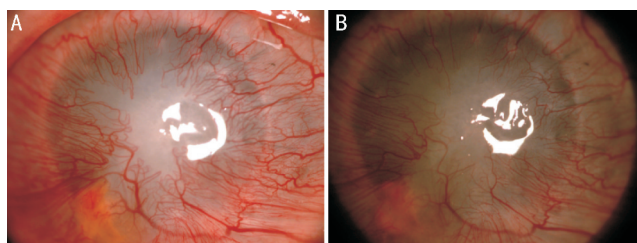


图3 C组患者角膜新生血管面积的变化 A:注药前;B:注药后1wk。

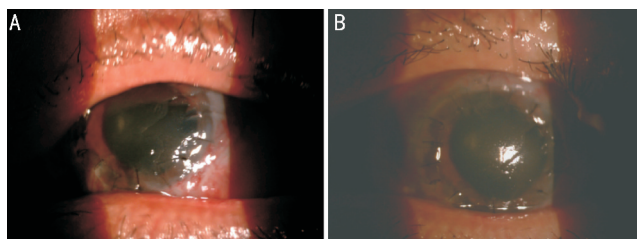


图4 D组患者角膜新生血管面积的变化 A:注药前;B:注药后1wk。

3 讨论

眼外伤后角膜新生血管形成虽然能增强角膜的防御功能,促进损伤修复,对减轻感染、抑制角膜溶解等有一定积极作用,但角膜新生血管和瘢痕的形成使角膜植片失去透明性,严重影响患眼视力,也增加了角膜移植术后排斥反应危险性。激光等血管烧灼等治疗只能暂时性造成血管退缩,不能长期抑制角膜新生血管的增生^[1]。研究表

明,角膜新生血管的形成与 VEGF 的过度表达密切相关。血管生成因子的释放增多或功能增强加快了这一病理过程^[2]。VEGF 也是血管生长因子中研究最多的一种^[3]。贝伐单抗能直接作用于血管内皮细胞的抗体,是人源化的抗 VEGF 重组鼠单克隆抗体^[4],能有效地抑制角膜炎症反应和角膜新生血管的生成^[5]。本研究通过连续 2mo 球结膜下分别注射贝伐单抗及激素药物治疗眼外伤行穿透性角膜移植术后血管增生患者,观察两种药物的治疗效果。目前该药将其用于角膜新生血管的治疗还较为少见,对其治疗的方式及适宜疗程均无明确的方案。使用药物浓度及频度仅能参考国内外有关报导^[6-8]。而糖皮质激素类药物作用广泛,因其疗效明确目前仍是抑制角膜移植排斥的常用药物^[9]。选择结膜下注射曲安奈德的优势在于局部维持药物浓度,延长作用时间。目前认为,结膜下注射的药物大部分通过注射针孔返流入结膜囊,通过角膜吸收,起到缓释治疗作用^[10]。Murata 等^[11]在对 bFGF 诱导的兔角膜新生血管模型结膜下注射 TA 后发现,能有效抑制血管,其有效浓度维持至少 2wk,并且未见明显的副作用,考虑与 TA 的减轻炎症、维持毛细血管的通透性、抑制成纤维细胞分化作用有关。

研究发现,B 组单独使用贝伐单抗药物治疗时,能起到早期迅速地抑制眼部新生血管的作用。D 组单独使用 TA 药物治疗时,早期并未观察到血管的明显减少,可能与 TA 为混悬液的刺激作用相对较强有关,1mo 后可观察到起效。当 C 组同时使用两种药物时,贝伐单抗能起到早期抑制作用,而 TA 起效相对缓慢但持久,协同使用不仅能起到早期的抑制作用,而且保证了后期的维持治疗,互相弥补了不足。同时可以持续地释放抑制因子和减轻炎症反应以减少血管的增生。研究中可考虑对穿透性角膜移植术后 3mo 出现角膜新生血管生长且情况确切者,早期使用贝伐单抗及 TA 的混合药物球结膜下注射治疗,连

续两次,可抑制血管的发展,增加植片透明度,并对角膜移植术后排斥反应的发生和发展做出早期干预。今后将进一步观察两种药物的使用频度及适宜浓度,延长临床观察的时间及增加样本量,考虑到不同病因可能导致角膜新生血管增生及排斥反应程度的不同,将做具体病因的分析以验证实验结果,从而探索新的治疗方法。

参考文献

- 1 李世宏,叶剑. Avastin 结膜下注射及眼液治疗角膜新生血管 1 例. 国际眼科杂志 2009;9(5):1010
- 2 Benelli R, Morini M, Carrozzino F, et al. Neutrophils as a key cellular target for angiostatin: implications for regulation of angiogenesis and inflammation. *Faseb J* 2002;16(2):267-269
- 3 张研,陆晓和. 角膜新生血管治疗进展. 中华实用眼科杂志 2008;5(26):427-430
- 4 高峨嵋,徐建明. VEGF 靶向药 Avastin 治疗实体瘤的研究进展. 中国肿瘤临床与康复 2006;13(5):473-475
- 5 Philipp W, Speicher L, Humpel C. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in inflamed and vascularized human corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(9):2514-2522
- 6 Zaki AA, Fafid SF. Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization. *Acta Ophthalmol* 2010;88(8):868-871
- 7 Vassileva PI, Hergeldzhieva TG. Bevacizumab use in high risk corneal transplantation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247(12):1701-1706
- 8 Kemt M, Welge-Lussen U, Yu A, et al. Bevacizumab is not toxic to human anterior and posterior segment cultured cells. *Ophthalmology* 2007;114(11):965-971
- 9 肖骏,魏世辉. 糖皮质激素在眼科的应用. 中国实用眼科杂志 2004;22(12):960
- 10 陈祖基. 实用眼科药理学. 北京:中国科学技术出版社 1993:45-49
- 11 Murata M, Shimizu S, Horiuchi S, et al. Inhibitory effect of triamcinolone acetonide on corneal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(2):205-209