经验交流

文章编号:1000-5404(2014)16-1764-02

贝伐单抗抑制碱烧伤行角膜移植术后新生血管的临床观察

梁毓琳,李 兰,李云川 (650011 昆明,昆明市第一人民医院眼科)

[关键词] 贝伐单抗;碱烧伤;穿透性角膜移植;角膜新生血管
[中图法分类号] R779.1 [文献标志码] B

碱烧伤更是常见角膜病致盲因素,行穿透性角膜移植手术后,早期会有大量新生血管增生导致视力下降,甚至排斥反应加重。目前的治疗方法均不理想。本研究经采用球结膜下注射贝伐单抗(bevacizumab)后,角膜新生血管的增生得到有效的抑制,排斥反应减轻,患者自觉症状好转,视力改善。经3年观察效果保持平稳有效。

1 资料与方法

选择我院眼科自2006-2009年Ⅲ~Ⅳ级碱烧伤患者行穿透性角膜移植术后3个月,新生血管增生且达Ⅲ度患者12例,女性5例,男性7例,年龄20~67岁,平均33.6岁。

按Fruch A(1984年)角膜新生血管分级方法:自植床边缘新生血管长入角膜的长度大于1.25 mm为Ⅲ度[1]。患者治疗前均有眼部异物感,畏光流泪等症状,伴结膜混合充血,角膜水肿。以上患者经伦理委员会审核及批准后,向患者说明研究方案及实验药物可能会有的全身及局部毒副作用,患者同意后签署知情同意书方进行。研究分为3个组,拒绝试验药物患者设为常规治疗对照组,给予激素及环孢素滴眼液抗排斥局部治疗;同意试验药物患者在常规治疗基础上随机分为2组,每组4例,治疗疗程共2次,每月1次。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。

A组(常规治疗对照组):常规药物治疗;B组(低剂量实验组):常规药物加上贝伐单抗2.5 mg(0.1 mL)球结膜下注射;C组(高剂量实验组):常规药物加上贝伐单抗5 mg(0.2 mL)球结膜下注射。球结膜下注药步骤为表面麻醉后,由同1名高年资主治医师按眼科常规手术要求消毒,1 mL空针28号针头抽取治疗药物,分别于鼻上、鼻下、颞上、颞下球结膜下等量均分注射该药物。

观察项目包括患者不同时间点视力,角膜新生血管长度及面积变化,排斥反应程度,全身及眼部有无并发症。

数据分析软件采用SPSS 17.0,采用配对t检验分析。

2 结果

B,C组所有患者自觉视物模糊,眼部异物感、畏光、流泪,发红等症状减轻,A组(对照组)2例患者自觉上述症状稍有减轻,2例患者无明显改善。

B,C组所有患者自觉视力有改善,有3例患者视力提高到0.1,但考虑因患者角膜移植术后不同阶段,受缝线影响,角膜曲率及视力变化较大,经配对t检验无统计学意义($P>0.05$)。

B,C组所有患者排斥反应均有所减轻,混合充血减轻,角膜水肿减轻,植片透明度增加。A组(对照组)1例患者角膜水肿混浊稍有减轻,3例患者无明显改善。所有患者均未见全身及局部不良反应。

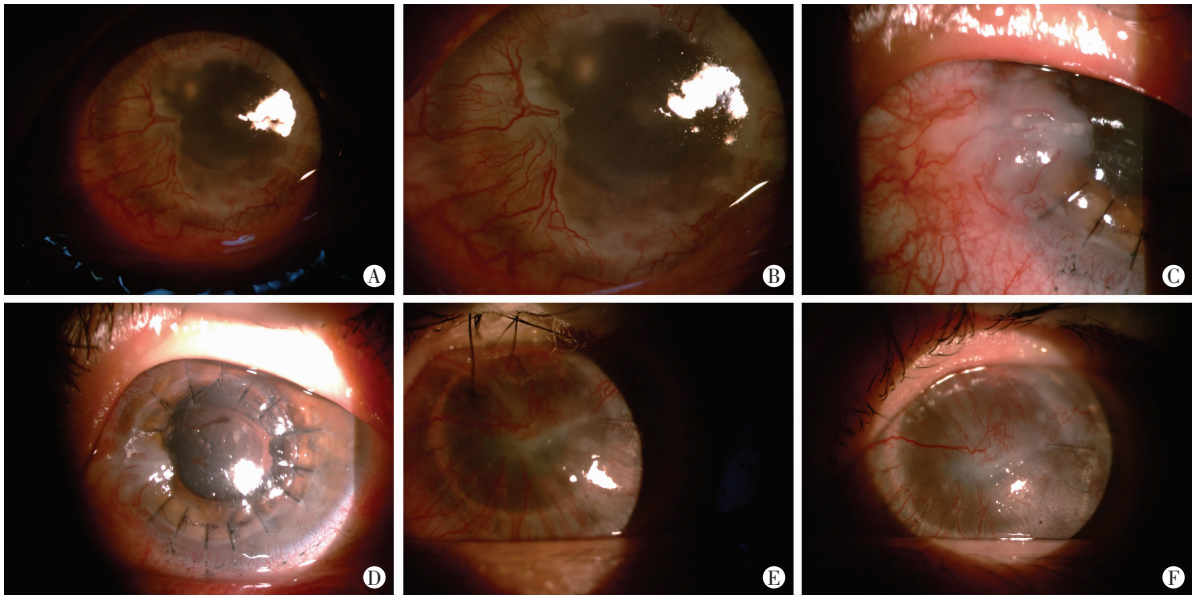
选择患者注射药物前1 d,注射药物后1、7、14、30、60、365、1 095 d分别行裂隙灯显微镜观察角膜新生血管的变化情况,对新生血管面积进行照相并计算面积,方法为每次均测量自角巩膜缘长出的新生血管长度,记录其累积角膜的圆周钟点数,长度以连续弯曲度小,朝向角膜混浊中心生长的最长血管为准,按Robert公式计算新生血管面积$S=C/12\times3.1416\times[r^2-(r-I)^2]$。C为NV累及角膜的圆周钟点数,I为NV从角膜缘深入角膜的长度,r为患者角膜半径。经贝伐单抗治疗后第1天患者自觉症状及角膜新生血管面积无明显改变;治疗后7 d出现自觉症状改善,植片水肿及排斥反应减轻,角膜新生血管血管面积减退。部分血管出现萎缩。治疗14、30 d效果同7 d,2个月后再次行球结膜下注射治疗,能维持第1个月疗效。经观察3年治疗效果稳定。经配对t检验,B,C组术后第7天角膜新生血管面积与术前比较有差异,具有统计学意义($P<0.05$),与A组比较也有统计学意义($P<0.05$);B,C组之间比较无统计学意义($P>0.05$,表1,图1)。

表1 注射药物前后患者角膜新生血管面积的变化(mm^2, $n=4$, $\bar{x}\pm s$)

组别	0 d	1 d	7 d	14 d	30 d	60 d	1年	3年
A组	32.21±4.08	35.34±7.94	35.08±7.93	33.9±4.820	36.26±4.63	39.05±6.50	40.12±5.40	43.55±2.11
B组	42.7±18.29	30.62±17.41	16.93±11.48[a]	13.49±6.51[a]	12.60±7.23[a]	12.17±6.57[a]	12.81±9.64[a]	13.32±4.64[a]
C组	36.23±12.58	38.19±15.14	19.11±8.99[a]	19.84±8.28[a]	17.61±10.96[a]	17.44±11.42[a]	20.06±9.65[a]	19.45±3.57[a]

a:$P<0.05$,与对照组(A组)比较

[基金项目] 云南省教育厅基金(2010c101)
[通信作者] 李 兰,E-mail:lldflz@sina.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140714.1143.001.html(2014-07-14)



A、B:A 组患者注药前后;C、D:B 组患者注药前后;E、F:C 组患者注药前后

图 1　各组患者注药前后 1 周角膜新生血管面积的变化

3　讨论

在因碱烧伤角膜移植术后早期如何降低血管化始终是穿透性角膜移植术后研究中的难点问题。研究表明,角膜新生血管形成过程中 VEGF 被证实与血管的生长密切相关[2],并通过与受体结合发挥作用促进内皮细胞有丝分裂[3]。本研究中采用人源化抗 VEGF 重组鼠单克隆抗体药物贝伐单抗,通过阻止血管内皮细胞抗体与受体结合,从而减少血管渗漏和新生血管的形成。

国外研究证明:通过特异性地下调 VEGF 可以明显减少 CNV 的生成[4]。Kwon 等[5]证明贝伐单抗对眼睛前后节都没有毒副作用。Ahmed[6]通过实验发现,球结膜下注射该药的疗效优于局部点眼和注射生理盐水。国内李世宏等[7]也报道病毒性角膜炎新生血管球结膜下注射该药物后,新生角膜血管翳完全消退,患者刺激症状减轻,有较好疗效。Bock 等[8]报道 2 例患眼经给予贝伐单抗结膜下注射 2.5 mg 后,均出现新生血管的抑制和减退,并保持较长时间的疗效。Hosseini 等[9]也通过实验证明结膜下注射能有效抑制角膜新生血管,但该药物对角膜移植后新生血管的抑制还少见相关报道。

本研究发现,以上患者通过每月 1 次球结膜下注射一定剂量的贝伐单抗,连续 2 次后,可有效抑制角膜新生血管的增生,减少角膜新生血管面积,利于增加植片透明性及患者视力,连续注射 2 次后 3 年间效果稳定。与国外研究的需连续注射 3 次效果相比,可考虑略减少治疗次数。另外国内研究表明该药对角膜上皮无损伤[10],但我们的研究发现在角膜移植术后 3 个月内使用该药物,会影响植片上皮生长及愈合,建议 3 个月后使用更为安全。同时与该类药物用于眼内注射相比,眼表治疗效果似更为显著。治疗中观察到 B 组及 C 组两组之间比较无差异,考虑治疗与剂量无明显相关,仅与疗程有关。且未发现全身及局部药物副作用。本研究发现球结膜下注射方贝伐单抗治疗因碱烧伤穿透性角膜移植术后新生血管法简单方便且并发症少,值得临床的推广及应用。

参考文献:

[1] 杨朝忠, 耿燕, 姚晓明. 眼表移植学[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2008: 263 – 271.

[2] 林芳, 高晓唯, 任兵. 抗血管内皮生长因子 Bevacizumab 在眼部新生血管中的应用新进展[J]. 国际眼科杂志, 2008, 8(8): 1644 – 1646.

[3] Ng E W, Adamis A P. Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration[J]. Can J Ophthalmol, 2005, 40(3): 352 – 368.

[4] Eriksson K, Magnusson P, Dixelius J, *et al*. Angiotation and endostation inhibit endothelial cell migration in response to FGF and VEGF without interfering with specific intracellular signal transduction pathways[J]. FEBS Lett, 2003, 536(1/3): 19 – 24.

[5] Edelman J L, Castro M R, Wen Y. Correlation of VEGF expression by leukocyte with the growth and regression of blood vessels in the rat cornea[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1999, 40(6): 1112 – 1123.

[6] Ahmed A, Berati H, Nalan A, *et al*. Effect of bevacizumab on corneal neovascularization in experimental rabbit model[J]. Clin Experiment Ophthamol, 2009, 37(7): 730 – 736.

[7] 李世宏, 叶剑, 贺翔鸽, 等. Avastin 结膜下注射及眼液治疗角膜新生血管 1 例[J]. 国际眼科杂志, 2009, 9(5): 1010.

[8] Bock F, Onderka J, Dietrich T, *et al*. Blockade of VEGFR3-signalling specifically inhibis lymphangiogenesis in inflammatory corneal neovascularisation[J]. Graefes Arch Clin Exp Opthalmol, 2008, 246(1): 115 – 119.

[9] Hosseini H, Nejabat M, Mehryar M, *et al*. Bevacizumab inhibits corneal neovascularization in an alkali burn induced model of corneal angiogenesis[J]. Clin Experiment Ophthalmol, 2007, 35(8): 745 – 748.

[10] 陈利明. 贝伐单抗治疗角膜新生血管 30 例临床分析[J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(18): 142 – 143.

(**收稿**:2014-04-02;**修回**:2014-06-20)

(编辑　王　红)