

## 贝伐单抗治疗穿透性角膜移植术后新生血管对泪膜功能的影响

梁毓琳, 李云川, 李 兰, 杨文艳

(昆明市第一人民医院眼科, 云南 昆明 650034)

**[摘要]** **目的** 观察贝伐单抗用于球结膜下注射治疗穿透性角膜移植术后新生血管后, 泪膜功能的变化。 **方法** 对 12 例穿透性角膜移植术后新生血管增生患眼, 球结膜下分别注射贝伐单抗和注射用水, 每月 1 次, 共 2 次。注射药物前, 注药后 1 月, 1 a 分别行视力, 泪膜破裂实验, 泪液分泌实验检查。 **结果** 平均随访 1 a, 注射贝伐单抗患者视力稳定或有部分提高, 眼痛, 畏光症状缓解, 泪膜破裂时间延长。 **结论** 穿透性角膜移植术后球结膜下注射贝伐单抗, 能有效改善泪膜功能, 延长泪膜破裂时间并改善症状。

**[关键词]** 贝伐单抗; 穿透性角膜移植; 泪膜破裂实验; 泪液分泌实验

**[中图分类号]** R772.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003 - 4706 (2012) 12 - 0110 - 04

## Influence of Bevacizumab on Tear Film Function in Treatment of Corneal Neovascularization after Penetrating Keratoplasty

LIANG Yu - lin, LI Yun - chuan, LI Lan, YANG Wen - yan

(The First People's Hospital of Kunming, Kunming Yunnan 650034, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the influence of subconjunctival injection of Bevacizumab on the function of tear film in treatment of corneal neovascularization (CNV) after penetrating keratoplasty. **Methods** Twelve patients with CNV induced by penetrating keratoplasty were treated by subconjunctival injection of Bevacizumab or water for twice, one time each month. The vision test, breaking up time test and Schirmer test were performed before, 1 month and 12 months after treatment. **Results** The average follow-up period was 12 months, visual acuity of patients who received Bevacizumab treatment kept stable or improved slightly. Symptoms of ophthalmalgia and photophobia were relieved. The time of BUT was prolonged. **Conclusion** Subconjunctival injection of Bevacizumab after penetrating keratoplasty can effectively improve function of tear film and prolong BUT time.

**[Key words]** Bevacizumab; Penetrating keratoplasty; Breaking up time; Schirmer test

泪膜覆盖于眼球表面, 正常及稳定的泪膜是维持眼表正常上皮结构和功能的基础, 正常的泪膜起到以下作用: (1) 填补上皮间的不规则界面, 保证角膜的光滑; (2) 湿润及保护角膜和结膜上皮; (3) 通过机械冲刷及内含的抗菌成分抑制微生物生长; (4) 为角膜提供氧气和所需的营养物质<sup>[1]</sup>。泪膜的异常不仅影响眼表功能的异常, 造成移植角膜植片干燥, 透明度下降, 排斥反应增多, 而且也引起眼部的不适感, 在穿透性角膜移植术后, 干眼症状较为常见, 患者大部分出现泪液分泌质和量的异常。因此眼表功能的重建, 泪液功

能的改善同时是穿透性角膜移植术后治疗的重点。

本研究通过球结膜下注射贝伐单抗抑制新生血管的增生的同时, 检测患者泪液分泌功能有无改善, 患者自觉症状的改变。

### 1 对象与方法

#### 1.1 对象

选择昆明医科大学附属甘美医院自 2006 年 9 月至 2009 年 9 月患有角膜白斑, 经药物治疗后

**[作者简介]** 梁毓琳 (1978~), 女, 云南昆明市人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事眼科临床工作。

**[通讯作者]** 李兰. E-mail:lldflz@sina.com

仍影响患者视力, 经行穿透性角膜移植术后 3 月, 发生角膜排斥反应且新生血管增生达 III 度以上患眼 12 例, 其中男 7 例, 女 5 例, 年龄 21~68 岁, 平均年龄 37 岁, 见表 1. 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.

### 1.2 方法

所有患者治疗前均排除患有全身性疾病, 凝血系统疾病, 肝肾功能不全等情况, 了解药物治疗风险, 充分知情的情况下签有治疗同意书, 随机分为 2 组, 每组 6 人, 于每月球结膜下注射 1 次, 共 2 次. A 组 (对照组): 注射用水球结膜下注射; B 组: 贝伐单抗 (Bevacizumab) 2.5 mg (0.1 mL) 球结膜下注射球结膜下注药步骤为同一名医师按眼科常规手术要求消毒后, 爱尔卡因滴眼液表面麻醉, 1 mL 空针 28 号针头抽取药物, 分别于鼻上、鼻下、颞上、颞下四方位等量均分药物注射.

### 1.3 泪液功能检查

分别于注药前 1 d, 注药后 1 月, 注药后 1 a 患者行视力, 泪膜破裂实验 (BUT) 及泪液分泌实验 (schirmer) 检查, 记录检查结果.

**1.3.1 泪膜破裂实验 (BUT)** 用荧光素钠滴入结膜囊后, 眨眼数次后嘱患者睁眼, 通过裂隙灯显微镜的钴蓝镜片密切观察角膜, 纪录 1 次瞬目到泪膜出现干斑所需要的时间<sup>[2]</sup>.

**1.3.2 泪液分泌实验 (Schirmer)** 用于检测泪液基础分泌量. 患者于暗室中, 排除光和环境的

刺激, 用棉签沾上奥比卡因液涂于下睑外 1/3 睑结膜处, 5 min 后用棉签吸干结膜囊, 下睑等处的余泪, 然后马上置入 Schirmer 滤纸, 每分钟测量 1 次湿长, 共 5 min<sup>[3]</sup>.

### 1.4 统计学方法

实验结果进行配对 *t* 检验, 统计学分析, 数据分析软件为 SPSS.

## 2 结果

### 2.1 症状

B 组治疗后患者眼部充血、畏光、流泪症状减轻, 局部角膜新生血管减少, 未见角膜炎症反应及分泌物增多等炎症表现.

### 2.2 因患者角膜移植术后不同阶段

受缝线及排斥反应影响, 角膜曲率变化较大, B 组及 C 组部分患者自觉视力有改善, 角膜较前清亮, 但检查结果经配对 *t* 检验无统计学意义 ( $P > 0.05$ ).

### 2.3 泪膜功能检查

BUT 检查结果于注射药物前 1 d, 注药后 1 月, 注药后 1 a 患者分别行泪膜破裂实验检查, 检查结果经配对 *t* 检验, 有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2、表 3.

于注射药物前 1 d, 注药后 1 月, 注药后 1 a 患者分别行 Schirmer 实验检查, 检查结果经配对 *t* 检验, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ).

表 1 患者一般情况及视力变化

Tab. 1 The general condition and vision of patients

组 别	性别	年龄 (岁)	注射前	注射后 1 月	注射后 1 a
A 组	男	20	0.1	0.12	0.05
	男	32	0.08	0.07	0.1
	女	21	0.02	0.04	0.01
	女	32	0.03	0.04	CF/20 cm
	男	20	0.12	0.1	0.15
	男	23	0.1	0.2	0.15
B 组	男	43	0.08	0.1	0.15
	男	67	0.04	0.1	0.1
	女	45	CF/20 cm	CF/30 cm	CF/30 cm
	男	26	0.03	0.08	0.15
	女	36	0.01	0.03	0.02
	女	38	0.06	0.07	0.05

表 2 患者 BUT 结果 (s)

Tab. 2 The BUT test results of patients (s)

组 别	注射前	注射后 1 月	注射后 1 a
A 组	15	18	16
	28	22	20
	31	34	29
	26	21	19
	17	18	15
	21	24	18
B 组	28	31	37
	21	22	25
	16	24	28
	17	25	26
	12	18	20
	22	26	28

表 3 患者 Schirmer 实验 (mm/5 min)

Tab. 3 The Schirmer test results of patients (mm/5 min)

组 别	注射前	注射后 1 月	注射后 1 a
A 组	12	10	11
	7	7	8
	9	10	8
	7	7	6
	11	10	9
	8	9	8
B 组	10	11	9
	7	8	7
	10	9	11
	14	13	15
	10	11	10
	8	9	9

### 3 讨论

在角膜移植术后, 眼表的正常与稳定是维持角膜透明性的重要保证, 眼表覆盖一层泪膜, 形成光线第一个折射表面, 保持一个稳定健康的泪膜是获得清晰视觉的重要前提. 而角膜移植患者往往眼表结构由于损伤及手术的改变导致术后泪膜异常. 泪膜的稳定关系到角膜移植片的透明性、曲率厚度及成活率, 患者的术后患眼舒适度也是不容忽视的因素. 泪膜功能不稳定造成的泪液缺乏或量的异常主要通过患者症状, 泪液分泌实验及泪膜破裂时间, 泪液渗透压等检查以判断. 严重的泪膜不稳定可导致角膜, 结膜上皮的病变和鳞状上皮化生, 与泪膜及其相应的影响要素在患

者眼表功能重建中应被视为一个整体来治疗<sup>[4]</sup>. 角膜新生血管破坏角膜的正常微环境, 使眼前房相关免疫偏离 (ACAID) 消失, 并导致持续炎症和组织瘢痕化, 发生角膜混浊, 导致眼表结构紊乱, 功能异常. 随着角膜损伤程度的加重, 角膜移植排斥的危险性也随角膜血管化程度而增加. 同时, 由于原发角膜疾病及穿透性角膜移植术后角膜眼表上皮细胞分化异常及创伤导致泪液质或量异常, 泪液动力学异常导致泪膜稳定性下降, 患者不适感增加, 反复就诊增加患者及医院的社会, 经济负担. 因此如何降低角膜移植后泪膜功能的降低是穿透性角膜移植术后研究中的问题.

研究表明, 角膜新生血管的形成与促上皮细胞生长因子 VEGF 的过度表达密切相关. VEGF 是目

前已知促新生血管形成最主要的生长因子之一<sup>[5]</sup>。

在炎症性角膜血管化时, 上皮细胞和内皮细胞中的表达显著增加, 特别在瘢痕组织的成纤维细胞和巨噬细胞周围<sup>[6]</sup>。在本研究中采用的药物贝伐单抗 (Bevacizumab), 又称 Avastin, 是人源化的抗 VEGF 重组鼠单克隆抗体, 分子量约 149 kDa, 是直接作用于血管内皮细胞的抗体, 通过阻止 VEGF 与内皮细胞表面的 VEGFR-1 和 VEGFR-2 受体结合, 阻止血管渗漏和新生血管的形成, 从而使内源化 VEGF 的生物活性失效, 抑制内皮细胞有丝分裂, 减少血管通透性, 阻碍新生血管的形成<sup>[7]</sup>。研究证实, 该药具有促进血管通透性增加, 细胞外基质变性, 血管内皮细胞迁移, 增殖和血管形成等作用, 能有效地抑制角膜炎症反应和角膜新生血管的生成<sup>[8]</sup>。

Kemt 等<sup>[9]</sup>证明 Avastin 对眼睛前后节都没有毒副作用。但目前对应用 Avastin 治疗角膜新生血管只有少数临床实验性观察报道。Bock 等<sup>[10]</sup>报道: 2 例患者 2 眼, 1 例是干眼并发角膜炎, 另 1 例角膜移植未成功的患者, 给与 Avastin 结膜下注射 2.5 mg, 观察 2~3 月, 治疗眼均出现新生血管抑制和减退, 没有出现复发。Hosseini<sup>[11]</sup>等研究证明, 结膜下注射 0.1 mL Avastin 也能抑制角膜碱烧伤后新生血管的生成。在本研究中, 通过 Bevacizumab 球结膜下注射抑制新生血管, 减轻眼表结构紊乱, 能起到改善眼表泪液分泌质和量的改善, 减轻患者干眼症状。利于增加植片透明性及患者视力, 与国外研究结果类似。在术后患眼的恢复期, 早期通过贝伐单抗控制角膜新生血管形成的同时, 重建患者眼表结构, 改善泪液分泌, 是保护角膜植片, 也是减轻患者不适感, 维护角膜植片正常曲率以提高有效视力的治疗方法。

## [参考文献]

- [1] 陈家祺, 袁进. 眼科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 77-79.
- [2] 何守志. 临床眼科学[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2002: 418.
- [3] 杨朝忠. 眼表移植学[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2008: 83-84.
- [4] 陈家祺, 袁进. 眼科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 74-76.
- [5] NG E W, ADAMIS A P. Targeting angiogenesis the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration [J]. *Can J Ophthamo*, 2005, 40 (3): 352-368.
- [6] PRESTA LG, CHEN H, O CONNOR S I, et al. Humanization of an antivascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders [J]. *Cancer Res*, 1997, 57 (20): 4 593-4 599.
- [7] JOUSSEN A M, KIUSE F E, OTZEL D, et al. Experimental external irradiation of corneal neovascularization [J]. *Ophthalmologie*, 1999, 96(4): 234-239.
- [8] 金有豫. 药理学[M]. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 285-292.
- [9] KEMT, EDELMAN J L, CASTROMR, et al. Correlation of VEGF expression by leukocyte with the growth and regression of blood vessels in the rat corneal [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999, 40: 1 112-1 122.
- [10] BOCK F, ONDERKA J, DIETRICH T, et al. Blockade of VEGFR3-signalling specifically inhibits lymphangiogenesis in inflammatory corneal neovascularisation [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2007, 246(1): 115-119.
- [11] 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.

(2012-10-02 收稿)