

# Bevacizumab 球结膜下注射联合滴眼液治疗角膜新生血管

伊恩晖, 王懿, 王丽丽

作者单位: (710003) 中国陕西省西安市中心医院眼科  
作者简介: 伊恩晖, 男, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 眼视光、白内障、眼疑难病。  
通讯作者: 伊恩晖. happy2000yihui@163.com  
收稿日期: 2016-06-03 修回日期: 2016-11-02

## Clinical observation of Bevacizumab by ways of subconjunctival injection and eye drops in the treatment of corneal neovascularization

En-Hui Yi, Yi Wang, Li-Li Wang

Department of Ophthalmology, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, Shaanxi Province, China

Correspondence to: En-Hui Yi. Department of Ophthalmology, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, Shaanxi Province, China. happy2000yihui@163.com

Received: 2016-06-03 Accepted: 2016-11-02

### Abstract

• AIM: To observe the safety and efficacy of topically administered bevacizumab by ways of subconjunctival injection and eye drops in the treatment of stable corneal neovascularization.

• METHODS: With the way of comparison before and after treatment, 32 eyes (25 patients) diagnosed corneal neovascularization (CNV) were administrated bevacizumab by means of subconjunctival injection (2.5mg) and eye drops (4 times/d) 15d, which included Alkali burn 6 inpatients 8 eyes, Chronic keratitis 14 inpatients 19 eyes and Simple corneal penetrating injury 5 inpatients 5 eyes. After one month, the patients were treated in the same way again. The treatments were total 3 times. Visual acuity, intraocular pressure (IOP), flare of the anterior chamber, area and length of CNV, corneal pannus, blood pressure and heart rate were observed before and after treatment. The efficacies, safety and frequency of Bevacizumab were discussed before treatments and after the three times treatments ending at 1, 2 and 6mo.

• RESULTS: In 32 eyes, IOP, flare of the anterior chamber, blood pressure and heart rate were not changed and corneal pannus were alleviated in varying degrees after the treatments. Compared with the eyes before treatment, the efficacies after the three times treatments in 1, 2 and 3mo were statically significant differences ( $F=5.574, 6.221, 6.221; P<0.05$ ). After the treatments of one

month, visual acuity of 18 eyes were improved above two row (56%); area of CNV of 20 eyes were reduced (63%) and the efficacy was 56%. After the treatments of three months, visual acuity of 23 eyes were improved above two row (72%); area of CNV of 25 eyes were reduced (78%) and the efficacy was 72%. Changes after six months were the same as those after three months. As the different cases of CNV, the therapy of Bevacizumab was efficient. In 32 eyes, the improvements of Bevacizumab treatment in eyesight and CNV were 44% in one time, 56% in two times, and 63% in three times, the times of Bevacizumab treatment were statically significant differences compared one time with two or three times ( $\chi^2=46.274, 48.532; P<0.05$ ).

• CONCLUSION: The mean of topically administered Bevacizumab by ways of subconjunctival injection and eye drops in the treatment of stable corneal neovascularization is simple, efficient and safe without local or systemic adverse effects in a short phase.

• KEYWORDS: bevacizumab; corneal neovascularization / area; corneal pannus

Citation: Yi EH, Wang Y, Wang LL. Clinical observation of Bevacizumab by ways of subconjunctival injection and eye drops in the treatment of corneal neovascularization. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(12):2302-2304

### 摘要

目的: 观察 bevacizumab 结膜下注射联合眼液滴眼治疗角膜新生血管 (corneal neovascularization, CNV) 的临床效果及安全性。

方法: 采用自身前后对照比较, 观察 CNV 患者 25 例 32 眼, 其中碱烧伤 6 例 8 眼, 慢性角膜炎 14 例 19 眼, 单纯角膜穿通伤 5 例 5 眼。采取患眼下方结膜下注射 bevacizumab 2.5mg, 治疗后应用自配的 5mg/mL bevacizumab 眼液滴眼 4 次/d, 连续滴眼 15d。1mo 后重复上述治疗, 共 3 次。于治疗前、再次治疗前和 3 次治疗停止后 1、3、6mo 观察视力、眼压、前房反应、CNV 面积、角膜血管翳及血压、心率的变化情况, 探讨 bevacizumab 治疗 CNV 的效果、治疗次数和安全性。

结果: 所有患者治疗后血压、心率、眼压及前房反应与治疗前无明显变化, 角膜血管翳有不同程度的减轻, 平均 CNV 面积与治疗前比较, 差异有统计学意义 ( $F=5.574, 6.221, 6.221, P<0.05$ )。治疗停止后 1mo, 18 眼 (56%) 视力提高两行以上; 20 眼 (63%) CNV 面积减小; 有效率为 56%。3mo 后 23 眼 (72%) 视力提高两行以上; 25 眼 (78%) CNV 面积减小; 有效率为 72%。6mo 后情况与 3mo 基本相同。

bevacizumab 对不同病因引起的 CNV 均表现出治疗效果效果, 碱烧伤、慢性角膜炎及单纯角膜穿通伤的改善率分别为 62%、79% 和 60%。在 32 眼中, 观察视力或 CNV 改善情况, 第 1 次治疗后 44% 得到改善, 第 2 次治疗后 56% 改善, 第 3 次治疗后 63% 改善, 3 次治疗后两组组间比较改善率, 治疗 2 次和 3 次与治疗 1 次比较, 差异均有统计学意义 ( $\chi^2=46.274, 48.532, P<0.05$ )。

**结论:** Bevacizumab 结膜下注射联合眼液滴眼治疗 CNV 方法简便, 短期观察效果明确, 未见明显不良反应。

**关键词:** bevacizumab; 角膜新生血管/面积; 角膜血管翳

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.12.34

**引用:** 伊恩晖, 王懿, 王丽丽. Bevacizumab 球结膜下注射联合滴眼液治疗角膜新生血管. 国际眼科杂志 2016;16(12):2302-2304

## 0 引言

角膜新生血管 (corneal neovascularization, CNV) 的形成是在各种致病因素作用下, 血管生成和抑制因素失去平衡, 导致血管生成因素占主导地位而引起正常角膜血管化, 造成角膜“免疫赦免”机制的破坏, 失去透明性, 造成视力下降。严重的角膜化学烧伤、炎症、感染、外伤等均可导致 CNV 的形成, 是角膜盲的重要原因之一。CNV 的治疗一直是眼科研究的热点和难点, 传统的治疗方法都存在一定的局限性, 我们通过对 25 例 32 眼角膜新生血管患者应用抗血管内皮生长因子重组人源化单克隆 IgG 抗体 (bevacizumab) 的观察, 取得了较好的临床效果, 现报告如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选择 2012-05/2015-04 我院门诊的 CNV 患者 25 例 32 眼, 其中男 15 例 18 眼, 女 10 例 14 眼, 年龄 10~55 (平均 29.4±8.7) 岁。CNV 患者入选标准: (1) CNV 长入角膜周边部 2mm 以上; (2) 3mo 内角膜及眼表无感染病史和活性病变; (3) 6mo 内治疗眼无眼部手术史; (4) 3mo 内未使用角膜接触镜史; (5) 3mo 内无持续性的角膜上皮缺损; (6) 年龄 ≤70 岁, CNV 病史 6mo 以上且 1mo 内无治疗史, 无合并其他眼病及全身病, 无妊娠及哺乳。入选的 CNV 患者构成: 碱烧伤 6 例 8 眼, 慢性角膜炎 14 例 19 眼, 单纯角膜穿通伤 5 例 5 眼, 视力 0.01~0.3 (平均 0.12±0.06), 眼压 10~21mmHg (1kPa=7.5mmHg), 治疗前平均 CNV 面积为 17.36±7.62mm<sup>2</sup>, 血压 ≤140/90mmHg, 心率 60~100 次/min。

**1.2 方法** 采用自身前后对照比较。治疗前与每位患者进行病情告知并签署知情同意书, 每位患者可以配合并完成治疗过程。应用罗氏公司生产的抗血管内皮生长因子重组人源化单克隆 IgG 抗体 (bevacizumab)。于患眼下方结膜下注射 bevacizumab 2.5mg<sup>[1]</sup>, 同时应用自配的 5mg/mL bevacizumab 滴眼液<sup>[2]</sup> (冰箱下 2°C~8°C 保存) 滴眼, 每天 4 次, 连续滴眼 15d。1mo 后重复上述治疗, 共 3 次。视力检查采用国际标准视力表; 裂隙灯显微镜观察前房反应和角膜血管翳; 眼压测量采用 Topcon CT-80A 非接触眼压计; CNV 面积计算公式:  $S=C/12 \times 3.14 \times [r^2 - (r-l)^2]$ ,  $C$  为新生血管累及角膜的圆周点数,  $l$  为新生血管从角膜缘伸入角膜的长度,  $r$  为角膜半径。所有患者治疗前、再次治疗前和 3 次治疗停止后 1、3、6mo 观察视力、眼压、CNV 面积、角膜血管翳、前房反应及血压、心率的变化情况。以视

力提高两行以上、CNV 面积变小者为有效。随访 6mo, 评价 bevacizumab 治疗 CNV 的效果、治疗次数和安全性。

**统计学分析:** 应用 SPSS 13.0 统计学软件包, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用单因素方差分析进行统计学分析, 采用 LSD- $t$  进行组间多重比较, 以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 所有患者治疗前后指标观察** 所有患者中, 治疗停止后 1mo, 血压、心率、眼压及前房反应与治疗前无明显变化, 角膜血管翳有不同程度的减轻, 18 眼 (56%) 视力提高两行以上; 20 眼 (62%) CNV 面积减小, 平均 CNV 面积为 9.87±4.09mm<sup>2</sup>, 治疗有效率为 56%; 治疗停止后 3mo, 血压、心率、眼压及前房反应与治疗前、治疗停止后 1mo 无明显变化, 角膜血管翳继续有不同程度的减轻, 23 眼 (72%) 视力提高两行以上; 25 眼 (78%) CNV 面积减小, 平均 CNV 面积为 8.53±3.86mm<sup>2</sup>, 治疗有效率为 72%; 治疗停止后 6mo 的观察指标与治疗停止后 3mo 时情况基本相同 (表 1)。Becavizumab 治疗前与 3 次治疗后 1、3、6mo 的有效率比较, 差异均有统计学意义 ( $F=5.574, 6.221, 6.221, P<0.05$ )。所有患者未见 CNV 复发, 患者在治疗期间及治疗后随访均未出现眼部及全身的不良反应, 无眼局部出血征象和角膜上皮损害。

**2.2 对不同病种的治疗效果** 治疗停止后 6mo 观察, bevacizumab 治疗碱烧伤引起的 CNV 患者 8 眼中 5 眼改善 (62%), 慢性角膜炎引起的 CNV 患者 19 眼中 15 眼改善 (79%), 单纯角膜穿通伤引起的 CNV 患者 5 眼中 3 眼改善 (60%)。表明 bevacizumab 对上述不同病情引起的 CNV 均有一定的治疗效果。

**2.3 治疗次数** 所有患者中, 观察视力或 CNV 的改善情况, 第 1 次治疗后 44% (14/32) 得到改善, 第 2 次治疗后 56% (18/32) 改善, 第 3 次治疗后 63% (20/32) 改善, bevacizumab 治疗 1 次、2 次和 3 次的改善率两组组间比较, 治疗 2 次和 3 次与治疗 1 次比较, 差异均有统计学意义 ( $\chi^2=46.274, 48.532, P<0.05$ )。bevacizumab 治疗 2 次和 3 次的改善率比较, 差异无统计学意义 ( $\chi^2=14.362, P>0.05$ ), 表明 32 眼患者中 bevacizumab 重复治疗 CNV 病例次数以 2 次为宜。

## 3 讨论

慢性迁延性的角膜炎症、碱烧伤、眼外伤等多种因素均可导致 CNV 的生成, 使正常的角膜长入新生血管, 形成角膜血管翳, 造成视功能的进行性丧失。同时, CNV 的形成破坏了角膜的透明性以及角膜的“免疫赦免”状态, 加重了角膜的炎症反应, 增加了患者的病痛。皮质类固醇激素是目前临床上治疗角膜炎症和血管生成的主要方法, 但长期应用可能会带来严重的副作用和不良反应。CNV 的光动力疗法和电凝烧灼等治疗手段只能通过光化学效应或热效应造成血管暂时性的闭塞和退缩来缓解症状, 而不能通过生物机制来抑制角膜新生血管的增生<sup>[3]</sup>。中药对 CNV 治疗的效果尚待进一步证实。羊膜移植等方法也被用于治疗 CNV, 但治疗过程复杂, 不适合多次重复治疗。因此, 抗 VEGF 药物治疗 CNV 也成为备受关注的研究热点, 一直是眼科研究的热点之一<sup>[4]</sup>, 人们也对各种治疗方法都进行了尝试。

表1 Bevacizumab 治疗后的视力和 CNV 与有效眼数

时间	视力提高	视力提高 两行以上	CNV 面积 减少	CNV 血管 长度减少	角膜圆周相关 点钟的 CNV 消退	有效 眼数
治疗后 1mo	20	18	22	14	8	18
治疗后 3mo	25	23	25	16	9	23
治疗后 6mo	26	23	25	16	9	23

随着近年来对 CNV 认识水平向分子层面的发展,以对 CNV 中生长因子的抑制为靶点进行调控已经成为治疗方法探索的热点领域<sup>[5]</sup>。Becavizumab 是一种临床应用的人源化的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)重组鼠单克隆抗体,可以对 VEGF 产生竞争性的抑制,从而使新生血管消退,其对眼部新生血管的治疗效果已经得到许多基础及临床实验的证实。Chen 等<sup>[6]</sup>研究表明,在鼠模型中 bevacizumab 结膜下注射可有效阻止急性期各种角膜炎症所致的 CNV 形成,并且药物在注射后可弥散入角膜间质持续作用一段时间。Mohammad 等<sup>[7]</sup>临床观察发现,短期局部应用 bevacizumab 治疗可减少 CNV 的直径、面积和侵袭范围,减轻 CNV 的危害,无眼局部及全身不良反应。本研究将 bevacizumab 应用于因角膜病而继发的 CNV,采用结膜下注射联合点眼的给药途径,使 CNV 所累及角膜圆周点数的部分消退和 CNV 长度的减少,致 CNV 面积变小,角膜血管翳的侵袭减轻,使病情得到改善并提高了视力,同时可能因为减少由血管带来的各种炎症介质而减轻了患者的刺激症状。研究中以视力提高两行以上且 CNV 面积变小者为有效,通过临床观察我们发现,其视力的改善会受 CNV 的范围、部位和病损程度的影响,但 CNV 面积变小却有比较量化的改变。关于治疗的次数,本研究因病例较少,未设置 bevacizumab 的 1、2、3 次治疗的对照组,只是对 32 眼自身前后对照观察发现,2 次治疗就可以达到改善视力和 CNV 的最终效果,这在一定程度上可以减少患者的治疗费用和 risk,与 Symes 等<sup>[8]</sup>的观察结果相似,但最佳治疗次数的效果还需大样本对照观察。另外, Akar 等<sup>[9]</sup>研究发现结膜下注射贝伐单抗治疗 CNV 的疗效也优于雷珠单抗,其维持有效浓度的时间短于贝伐单抗。Kim 等<sup>[10]</sup>对雷珠单抗组中 5 例疗效较差患者给予结膜下及角膜基质内注射贝伐单抗,全部患者均出现 CNV 减退,取得良好疗效。

有文献报道,全身静脉滴注 bevacizumab 可能会诱发高血压,这说明抑制 VEGF-A 可提升动脉压,有提高动脉血栓形成风险系数的作用<sup>[11]</sup>。我们在眼局部治疗观察中尚未发现患者治疗后引起血压、心率、眼压及前房反应等不良反应,无出血征象和角膜上皮损害,也无主观不适症状。Becavizumab 结膜下注射及眼液点眼方法简单,适合多次反复注射及使用,对 CNV 的治疗短期观察效果明确,无明显全身及局部不良反应及副作用,因此可能成为临床上药物治疗 CNV 的有效方向。但是,我们还应注意到应用抗 VEGF 药物时应关注药物的潜在风险,抗 VEGF 治疗是一把“双刃剑”,在治疗 CNV 时需要平衡 VEGF 的表达。选择性抑制 VEGF-A 是治疗眼部新生血管性疾病的最佳途径,目前临床上应用的抗 VEGF 药物选择性和特异性较差,因此不可避免地干扰了正常血管生成的过程,为临床

用药的安全带来隐患,也为长期应用抗 VEGF 药物治疗新生血管性疾病带来潜在的风险<sup>[12]</sup>。因此,本研究观察发现,眼局部 bevacizumab 治疗 CNV 以重复 2 次治疗为宜,应避免长时间反复使用可能带来的远期不良反应。避免对角膜上皮不完整患者使用贝伐单抗治疗,应进行长期随访观察以早期发现并发症,仍是临床不容忽视的重要方面。目前缺乏对贝伐单抗药物疗效的长期随访观察报道,短期比较研究发现贝伐单抗治疗 CNV 在上述方面存在优势,并且分析已有的基础及临床研究结果,推测雷珠单抗治疗 CNV 的疗效与用药剂量和浓度有关<sup>[4]</sup>。

总之,本研究中 CNV 面积的变小、角膜血管翳的减轻和无明显毒副作用为抗 VEGF 药物 bevacizumab 的应用提供了证据,也为 CNV 的治疗提供了新的思路 and 方向,也是对传统 CNV 治疗的有力补充,但同时还应注意, bevacizumab 治疗 CNV 的安全性和有效性还有待多中心、大样本、长时间的进一步研究和跟踪观察。

参考文献

- 1 Doctor PP, Bhat PV, Foster CS. Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization. *Cornea* 2008;27(9):992-995
- 2 Bock F, König Y, Kruse F, et al. Bevacizumab (Avastin) eye drops inhibit corneal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(2):281-284
- 3 荆国利,高晓唯,肖云. Bevacizumab(Avastin)抑制角膜新生血管的应用新进展. *国际眼科杂志* 2008;8(6):1233-1235
- 4 吴欣怡,杨馥蔓. 治疗角膜新生血管抗血管内皮生长因子药物的选择. *中华眼科杂志* 2015;51(10):730-733
- 5 张研,陆晓和. 角膜新生血管治疗进展. *中国实用眼科杂志* 2008;26(5):427-430
- 6 Chen WL, Lin CT, Lin NT, et al. Subconjunctival Injection of Bevacizumab (Avastin) on Corneal Neovascularization in Different Rabbit Models of Corneal Angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(4):1659-1665
- 7 Mohammad HD, Khalid MA, Nambi N, et al. Topical Bevacizumab in the Treatment of Corneal Neovascularization. *Arch Ophthalmol* 2009;127(4):381-389
- 8 Symes RJ, Poole TR. Corneal graft surgery combined with subconjunctival bevacizumab (avastin). *Cornea* 2010;29(6):691-693
- 9 Akar EE, Oner V, Küçükerdönmez C, et al. Comparison of subconjunctivally injected bevacizumab, ranibizumab, and pegaptanib for inhibition of corneal neovascularization in a rat model. *Int J Ophthalmol* 2013;6(2):136-140
- 10 Kim JH, Seo HW, Han HC, et al. The effect of bevacizumab versus ranibizumab in the treatment of corneal neovascularization: a preliminary study. *Korean J Ophthalmol* 2013;27(4):235-242
- 11 David JE, Shima F. Balancing risk in the preservation of visual health. *Eurotimes* 2007;12:1-6
- 12 张卯年. 关注抗血管内皮生长因子药物治疗眼部新生血管疾病的潜在风险. *中华眼底病杂志* 2010;26(1):2-4