

贝伐单抗治疗角膜新生血管的研究现状

曾丽明, 赵少贞, 魏瑞华

作者单位:(300070)中国天津市,天津医科大学眼科中心

作者简介:曾丽明,女,在读硕士研究生。

通讯作者:赵少贞,主任,主任医师,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向:眼表疾病与角膜病及屈光不正的治疗. zhaosz1997@sina.com

收稿日期:2010-01-21 修回日期:2010-03-04

Current research of Avastin in the treatment of corneal neovascularization

Li-Ming Zeng, Shao-Zhen Zhao, Rui-Hua Wei

Eye Centre, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Correspondence to: Shao-Zhen Zhao. Eye Centre, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China. zhaosz1997@sina.com

Received:2010-01-21 Accepted:2010-03-04

Abstract

• Bevacizumab (Avastin) is a recombinant humanized monoclonal IgG antibody. Combined with vascular endothelial growth factor (VEGF), Avastin can inhibit neovascularization, it is used to treat carcinoma of rectum initially. Nowadays it used to treat the ocular neovascular disease. In this review, we introduced the basic and clinical study of Avastin in the treatment of corneal neovascularization.

• KEYWORDS: Avastin; corneal neovascularization; treatment

Zeng LM, Zhao SZ, Wei RH. Current research of Avastin in the treatment of corneal neovascularization. *Int J Ophthalmol (Guji Yanke Zazhi)* 2010;10(4):706-708

摘要

贝伐单抗(bevacizumab)(商品名 Avastin)是一种重组人源化单克隆 IgG 抗体,它与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)高亲和力结合,抑制新生血管的生成,最初用于直肠癌的治疗,近几年用于眼部新生血管的治疗。我们对 Avastin 治疗角膜新生血管的基础研究及临床应用作一综述。

关键词:贝伐单抗;角膜新生血管;治疗

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2010.04.031

曾丽明,赵少贞,魏瑞华.贝伐单抗治疗角膜新生血管的研究现状.国际眼科杂志 2010;10(4):706-708

0 引言

正常角膜透明无血管。角膜新生血管(corneal neovascularization, CNV)形成是在各种致病因素作用下,血管生成因素和血管生成抑制因素失去平衡,血管生成因素

占主导地位所致。严重的角膜化学烧伤、炎症、感染、变性等均可以导致角膜新生血管,影响角膜的透明性,造成视力下降,角膜新生血管形成是角膜盲的重要原因之一。同时,角膜新生血管还是造成角膜“免疫赦免”机制破坏的主要因素,是角膜移植术后发生免疫排斥反应的常见高危因素^[1,2]。因而抑制和治疗角膜新生血管一直是眼科研究的热点。许多实验资料证实血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在角膜新生血管形成过程中起重要作用^[1,3-5]。Avastin 是一种重组的人源化的抗 VEGF 抗体,可与所有人 VEGF-A 异构体结合,主要结合 VEGF165, VEGF121 和 VEGF 110,通过抑制其生物学活性而阻止血管渗漏和新生血管的形成^[6]。目前已有很多 Avastin 治疗角膜新生血管的基础研究和临床研究,取得了很好的疗效,显示了其临床应用前景。

1 Avastin 治疗角膜新生血管的基础实验研究

2005-06 Michels 等^[7]首次报道了 Avastin 在眼科的临床应用疗效以后,关于 Avastin 治疗角膜新生血管的研究相继出现。

1.1 Avastin 治疗角膜新生血管用药方法 Ahmed 等^[8]制作兔眼角膜碱烧伤模型,研究 Avastin 抑制其角膜新生血管的作用,方法:对照组结膜下注射生理盐水 0.2cc,将实验组分为 3 组,一组用 Avastin 局部点眼,3 次/d,二组结膜下注射 Avastin 5mg,2d 1 次,三组结膜下注射 Avastin 10mg 2d 1 次。3 组新生血管均少于对照组,二、三组的新生血管明显少于一组,二、三组新生血管的数量无明显差异。因此认为 Avastin 结膜下注射较局部点眼抑制新生血管的疗效更好。

1.2 Avastin 治疗角膜新生血管用药时间 Papathanassiou 等^[9]制作兔眼角膜碱烧伤模型诱导角膜新生血管化,12 只新西兰白兔分 4 组,一组不作处理,其余三组 50g/L NaOH 烧伤角膜后,二组在烧伤后 14d 结膜下注射生理盐水,三组在烧伤后 14d 结膜下注射 Avastin 3.75mg(25mg/mL),四组在烧伤后立即结膜下注射 Avastin 3.75mg(25mg/mL)。术后 28d,二、三、四组角膜新生血管数量四组 < 三组 < 二组,差异有统计学意义,四组角膜新生血管基本消失,Avastin 没有影响角膜的修复,没有发现其他并发症,因此认为结膜下注射 Avastin 治疗碱烧伤后角膜新生血管是有效的,愈早使用疗效愈好。但要取得最好的临床疗效还需要更多的研究以确定其最佳治疗剂量和时间。Humeric 等^[10]用 750g/L 硝酸银和 250g/L 硝酸钾烧伤豚鼠角膜制备角膜新生血管模型,一组于烧伤后当天和第 3d 分别结膜下注射 Avastin (0.1mL, 1.25mg),二组于烧伤后第 3d 和第 5d 分别结膜下注射 Avastin (0.1mL, 1.25mg),三组于烧伤后第 3d 和第 5d 分别结膜下注射 0.1mL 平衡盐液。10d 后,角膜新生血管数目一组 < 二组 < 三组,因此得出结论,结膜下注射 Avastin 能够有效抑制化学烧伤后角膜新生血管,并且愈早用药疗效愈好。

1.3 Avastin 治疗角膜新生血管最低有效剂量 Avastin 治疗角膜新生血管有效剂量的研究相对较少, Habot-Wilner

等^[11]的研究认为使用 Avastin 点眼治疗角膜新生血管,浓度 <4mg/mL,其抑制新生血管的疗效与对照组相比差别无显著性($P < 0.05$)。Hashemian 等^[12]认为结膜下注射不同浓度(1mg/mL,5mg/mL,25mg/mL) Avastin 0.02mL 治疗角膜新生血管是有效的,更低浓度的 Avastin 是否仍有效,还需要进一步研究。

1.4 Avastin 用于不同角膜新生血管模型 Chen 等^[13]使用不同方法,包括角膜微囊袋法,机械损伤角膜缘,碱烧伤法制作角膜新生血管模型,给予结膜下注射 Avastin (0.25 ~ 2.5mg)2 次/wk,治疗 2 ~ 8wk,结果显示,Avastin 能够有效的抑制上述模型诱导的角膜新生血管,研究中还发现,用药后 Avastin 可扩散进入角膜基质中并存在数天,可减轻角膜的急性炎症反应。Saravia 等^[14]用兔眼角膜感染单纯疱疹病毒(HSV-1)诱导角膜新生血管化,角膜伤口感染 2d 后在角膜缘开始出现新生血管,感染 14d 后角膜新生血管覆盖角膜中央区,感染后 13d 给予结膜下注射 Avastin 10 μ L(25 μ g/ μ L),结果显示,单纯结膜下注射 Avastin 10 μ L(25 μ g/ μ L)治疗 HSK 可以有效抑制角膜新生血管形成和角膜炎症反应,结膜下注射 Avastin 并未减少病毒的复制,但与传统抗炎药如皮质激素相比,Avastin 不激活病毒,因此 Avastin 有可能成为 HSK 治疗中更新的,更有效的方法。Avastin 联合传统用药治疗 HSK 是否疗效更好,副作用更少需要进一步研究。目前已有大量动物实验研究证实 avastin 能够有效抑制角膜新生血管^[15-19],普遍认为结膜下注射较局部点眼治疗角膜新生血管疗效更好,并且认为结膜下注射 Avastin 治疗碱烧伤后角膜新生血管,愈早使用疗效愈好,研究中没有发现 Avastin 治疗的明显副作用。但是 Avastin 作为治疗角膜新生血管性疾病的新药仍需大量基础实验研究其用药剂量、间隔及副作用,治疗禁忌等,以更好的指导临床。

2 Avastin 治疗角膜新生血管性疾病的临床研究

随着 Avastin 治疗眼部新生血管性疾病研究的深入,很多眼科医生将其用于眼科临床,Avastin 治疗角膜新生血管的临床报道相继出现。李世宏等^[20]报道 1 例 Avastin 治疗病毒性角膜溃疡合并角膜新生血管翳的病例,常规治疗的同时给予 Avastin 2.5mg 结膜下注射,并给予 5mg/mL Avastin 眼液点眼 4 次/d,连用 15d。用药后 1d 下方角膜新生血管开始消退,角膜刺激症状减轻,3d 后角膜上皮染色消失,前房 Tyn(-),下方角膜新生血管翳完全消退。视力提高至 0.5。术后 1mo 复诊未见新生血管复发。他们还发现结膜下注射 Avastin 可以迅速消退角膜新生血管,减少由血管带来的各种炎症介质,减轻患者的刺激症状,加速创面愈合过程。同时,结膜下注射方法简便,适合多次反复注射,因此可能成为治疗角膜血管翳的有效手段。Zaki 等^[21]报道结膜下注射 2.5mg(0.1mL) Avastin 治疗 10 眼角膜新生血管的病例,这些眼的角膜新生血管主要由各种眼表疾病所致,如,角膜长期慢性炎症,角膜接触镜所致角膜缺氧等。治疗 2wk 后角膜新生血管明显消退,3mo 后新生血管完全消退,随访 6mo,无复发病例,未发现与治疗相关的副作用。因此认为结膜下注射 Avastin 是各种眼表疾病所致角膜新生血管化的有效和安全的治疗方法。Oh 等^[22]报道,结膜下和角膜基质内注射 1.25mg/0.05mL Avastin 治疗 3 例脂性角膜炎的患者,至少 2 次/mo,3 例患眼的角膜新生血管均明显消退,治疗过程中 1 例角膜脂性沉着物减少,1 例角膜内少量出血,未发现明显的眼部及全身副作用,他们认为结膜下注射和角膜基质内注射

Avastin 是治疗脂性角膜炎所致角膜新生血管的有效和安全的方法。目前认为脂性角膜炎治疗的关键是抑制角膜新生血管的生成^[23],Avastin 让我们看到了希望。

角膜新生血管是导致穿透性角膜移植(PKP)失败的高危因素,因此有效抑制角膜新生血管化对于 PKP 术后患者保持较好预后视力意义重大。多年来眼科医生使用皮质激素治疗植片新生血管,但大剂量长期使用激素出现了很多副作用,比如继发青光眼和白内障,目前多使用免疫抑制剂抑制新生血管,取得一定疗效。Vassileva 等^[24]报道 Avastin 治疗角膜移植术前及术后新生血管,他们选取 14 例高危角膜移植患者 14 眼,其中包括 2 例再次移植病例及部分术前已存在角膜新生血管的患者,采用结膜下、角膜缘及角膜基质层注射 Avastin (2.5mg/0.1mL),术后随访 2 ~ 8mo,发现有 11 例术后新生血管得到有效控制,其他 3 例新生血管未消退,12 例高危病例在观察期内角膜植片保持透明,并且保留了较好的视力,其中 2 例二次移植术后发生移植排斥反应伴新生血管化的患者,使用 Avastin 后,角膜炎症反应及移植排斥反应均得到有效控制,治疗过程中未发现明显副作用。Saxena 等^[25]报道 1 例 Avastin 治疗 PKP 术后角膜新生血管,也取得了较好的疗效。由于 Avastin 能够有效地抑制角膜植片新生血管,从而降低 PKP 术后移植排斥反应,Avastin 有希望成为抑制角膜移植术后排斥反应的新疗法。但是,Avastin 作为治疗高危 PKP 术前及术后角膜新生血管的新药,仍需大量实验研究及临床病例对照研究进一步肯定其疗效及安全性。

3 Avastin 对角膜安全性的研究

抗 VEGF 治疗在临床上已经被认可,也愈来愈多的用于眼部疾病的治疗,包括各种原因所致角膜新生血管。Avastin 对人类角膜毒性评估的实验研究,通过体外培养人角膜的上皮细胞、成纤维细胞和角膜内皮细胞,分别用不同浓度的 Avastin (0.25 ~ 5.0g/L) 处理 1 ~ 4d 后,检测细胞活力和细胞毒性。实验结果表明:Avastin 在 5mg/mL 或低于此浓度时,对体外培养的人角膜细胞无明显的细胞毒性作用^[26]。Kim 等^[27]用浓度为 0,0.5,1.0,1.5,2.5,5mg/mL 的 Avastin 为机械刮除角膜上皮的兔眼分别点眼,2 次/d,结果,浓度为 1.0,1.5,2.5,5mg/mL 剂量组角膜上皮愈合不良,高浓度 Avastin 作用下,角膜上皮细胞和成纤维细胞的增殖延迟,在 1.5 mg/mL 剂量组,编码整合素和胶原的 mRNA 减少。因此认为 Avastin 延迟角膜上皮的修复,抑制整合素的表达,使用 Avastin 治疗角膜新生血管的过程中应考虑其对角膜上皮细胞增殖的抑制作用。目前已知 VEGF 在生理和病理活动中均发挥着重要作用,在促进角膜新生血管化的同时对角膜损伤修复也起一定的作用^[28],Avastin 作为抗 VEGF 抗体,抑制角膜新生血管的同时,很有可能同时抑制 VEGF 修复组织的生理功能,因此,仍需进一步研究其用药安全剂量。Kim 等^[29]进行的一项小样本前瞻性、随机、单盲临床观察研究,局部 Avastin (12.5g/L) 点眼治疗 7 例 10 眼角膜新生血管,2 次/d,疗程 3mo,结果 6 眼在治疗 2mo 时出现角膜上皮缺失和角膜上皮糜烂,1 眼出现角膜变薄。

4 结语

根据目前的研究,Avastin 可有效抑制各种原因所致角膜新生血管,其作为治疗角膜新生血管的新药,临床治疗过程中仍需谨慎,仍需要长期临床和基础实验研究以确保其用药的有效性和安全性。

参考文献

- 1 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
- 2 Cursiefen C, Rummelt C, Kuchle M. Immunohistochemical localization of vascular endothelial growth factor, transforming growth factor α , and transforming growth factor β 1 in human corneas with neovascularization. *Cornea* 2000;19(4):526-533
- 3 Amano S, Rohan R, Kuroki M, et al. Requirement for vascular endothelial growth factor in wound and inflammation related corneal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39(1):18-22
- 4 周炼红,邢怡桥,张云成.角膜碱烧伤后 VEGF 的表达与新生血管的关系. *眼科新进展* 2005;25(4):315-317
- 5 杨艳,张明昌,张波.血管内皮生长因子及其受体在大鼠碱烧伤后角膜新生血管中的表达. *国际眼科杂志* 2006;6(6):1320-1322
- 6 Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;333(2):328-335
- 7 Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2005;112(6):1035-1047
- 8 Ahmed A, Berati H, Nalan A, et al. Effect of bevacizumab on corneal neovascularization in experimental rabbit model. *Clin Experiment Ophthalmol* 2009;37(7):730-736
- 9 Papatnassiou M, Theodossiadis PG, Liarakos VS, et al. Inhibition of Corneal Neovascularization by Subconjunctival Bevacizumab in an Animal Model. *Am J Ophthalmol* 2008;145(3):424-431
- 10 Hurmeric V, Mumcuoglu T, Erdurman C, et al. Effect of subconjunctival bevacizumab (Avastin) on experimental corneal neovascularization in guinea pigs. *Cornea* 2008;27(3):357-362
- 11 Habet-Wilner Z, Barequet IS, Ivanir Y, et al. The inhibitory effect of different concentrations of topical bevacizumab on corneal neovascularization. *Acta Ophthalmol* 2009 Jun 22. Epub ahead of print
- 12 Hashemian MN, Moghimi S, Kiumehr S, et al. Prevention and treatment of corneal neovascularization; comparison of different doses of subconjunctival bevacizumab with corticosteroid in experimental rats. *Ophthalmic Res* 2009;42(2):90-95
- 13 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
- 14 Saravia M, Zapata G, Ferraiolo P, et al. Anti-VEGF monoclonal antibody-induced regression of corneal neovascularization and inflammation in a rabbit model of herpetic stromal keratitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247(10):1409-1416
- 15 Manzano RP, Peyman GA, Khan P, et al. Inhibition of experimental corneal neovascularization by bevacizumab (Avastin). *Br J Ophthalmol* 2007;91(6):804-807
- 16 Barros LF, Belfort JR. The effects of the subconjunctival injection of bevacizumab (Avastin) on angiogenesis in the rat cornea. *An Acad Bras Cienc* 2007;79(3):389-394
- 17 Barros LF, Belfort R Jr. The effects of the subconjunctival injection of bevacizumab (Avastin) on angiogenesis in the rat cornea. *An Acad Bras Cienc* 2007;79(3):389-394
- 18 Jing GL, Gao XW, Ren B, et al. The inhibitory action of Bevacizumab on rat corneal neovascularization. *Int J Ophthalmol (Guji Yanke Zazhi)* 2008;8(10):1955-1958
- 19 Hosseini H, Nejabat M, Mehryar M, et al. Bevacizumab inhibits corneal neovascularization in an alkali burn induced model of corneal angiogenesis. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007;35(8):745-748
- 20 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. *国际眼科杂志* 2009;9(5):1010
- 21 Zaki AA, Farid SF. Subconjunctival bevacizumab for corneal Neovascularization. *Acta Ophthalmol* 2009 Jun 10. Epub ahead of print
- 22 Oh JY, Kim MK, Wee WR. Subconjunctival and intracorneal bevacizumab injection for corneal neovascularization in lipid keratopathy. *Cornea* 2009;28(9):1070-1073
- 23 Spraul CW, Grossniklaus HE, Lang GK. Primary Lipid Keratopathy. *Klin Monbl Augenheilkd* 2002;219(12):889-891
- 24 Vassileva PI, Hergeldzhieva TG. Avastin use in high risk corneal transplantation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247(12):1701-1706
- 25 Saxena S, Kishore P, Pandey S, et al. Topical bevacizumab for corneal neovascularization after penetrating keratoplasty. *Eur J Ophthalmol* 2009;19(5):870-872
- 26 Yoeruek E, Spitzer MS, Tatar O, et al. Safety profile of bevacizumab on cultured human corneal cells. *Cornea* 2007;26(8):977-982
- 27 Kim TI, Chung JL, Hong JP, et al. Bevacizumab application delays epithelial healing in rabbit cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(10):4653-4659
- 28 Ng EW, Adamis AP. Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol* 2005;40(3):352-368
- 29 Kim SW, Ha BJ, Kim EK, et al. The effect of topical bevacizumab on corneal neovascularization. *Ophthalmology* 2008;115(6):33-38