

病灶内注射贝伐单抗治疗初发翼状胬肉的临床研究

林雅娜, 赵晓静, 郑晓硕, 李 勤

作者单位: (519000) 中国广东省珠海市, 中山大学附属第五医院眼科

作者简介: 林雅娜, 本科, 主治医师, 研究方向: 眼表疾病与斜弱视。

通讯作者: 李勤, 博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼表疾病, 白内障, 青光眼. qinlizhuhai@163.com

收稿日期: 2014-11-10 修回日期: 2015-02-12

Clinical research of intralesional bevacizumab injection on primary pterygium

Ya-Na Lin, Xiao-Jing Zhao, Xiao-Shuo Zheng, Qin Li

Department of Ophthalmology, the Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Zhuhai 519000, Guangdong Province, China

Correspondence to: Qin Li. Department of Ophthalmology, the Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Zhuhai 519000, Guangdong Province, China. qinlizhuhai@163.com

Received: 2014-11-10 Accepted: 2015-02-12

Abstract

• AIM: To evaluate the clinical efficacy and safety of intralesional injection of bevacizumab on primary pterygium treatment.

• METHODS: A total of 66 patients (66 eyes) from May, 2012 to April, 2013 were randomized into 2 groups. The treatment group (34 eyes) was received an intralesional injection of bevacizumab 1.25mg (100mg/4mL) each time, once a month, a total of three times. The control group (32 eyes) was received a combination of artificial tears and non-steroidal anti-inflammatory eye drops.

• RESULTS: After 6mo follow-up, it was showed that there was a statistically significant reduction of injection and the elevation of pterygium was compared with the baseline in both groups ($P < 0.05$). There was no significant difference of vision, intraocular pressure and percentage of corneal pterygium compared with the baseline in both groups ($P > 0.05$).

• CONCLUSION: Intralesional bevacizumab can control primary pterygium effectively for at least 6mo with no serious ocular or systemic adverse effects.

• KEYWORDS: bevacizumab; pterygium; primary

Citation: Lin YN, Zhao XJ, Zheng XS, et al. Clinical research of intralesional bevacizumab injection on primary pterygium. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(3):555-557

摘要

目的: 评价贝伐单抗注射治疗初发翼状胬肉的临床疗效及安全性。

方法: 选取 2012-05/2013-04 在我院眼科门诊就诊的初发翼状胬肉患者 66 例 66 眼随机分为两组, 试验组 34 眼行病灶内注射贝伐单抗 1.25mg/次, 1 次/mo, 共三次, 对照组 32 眼予人工泪液及非甾体抗炎滴眼液滴眼。

结果: 随访 6mo, 试验组与对照组胬肉充血程度及厚度均较基线水平下降, 两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 视力、眼压、胬肉百分比与基线水平比较均无统计学差异 ($P > 0.05$)。

结论: 贝伐单抗病灶内注射可有效控制初发翼状胬肉至少 6mo, 未见明显眼部及全身并发症。

关键词: 贝伐单抗; 翼状胬肉; 初发

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2015.3.49

引用: 林雅娜, 赵晓静, 郑晓硕, 等. 病灶内注射贝伐单抗治疗初发翼状胬肉的临床研究. *国际眼科杂志* 2015;15(3):555-557

0 引言

翼状胬肉是影响眼部外观及视力的眼科常见病, 是由变性的球结膜和高度血管化及弹力纤维变性的结缔组织构成, 其发病机制目前尚不明确, 与环境 (紫外线、慢性刺激)、炎症以及免疫病理因素等有关^[1]。当前主要治疗方法是手术切除, 但术后存在一定的复发率, 单纯切除据报道复发率为 24% ~ 89%^[2], 如联合角膜缘干细胞移植初发性翼状胬肉术后仍存在 4.4% 复发率^[3]。因此对于早期翼状胬肉, 常建议观察。近年来研究发现翼状胬肉中 VEGF 高表达, 某些已知与翼状胬肉有关的环境刺激可引起 VEGF 分泌, 导致纤维血管增生, 推测 VEGF 与胬肉发生发展有关^[4]。贝伐单抗可结合 VEGF 并防止其与内皮细胞表面的受体结合, 本研究探索用贝伐单抗治疗早期初发胬肉, 可起到控制胬肉发展的作用, 现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2012-05/2013-04 在我院眼科门诊就诊的初发翼状胬肉患者。根据胬肉分级标准: 1 级: 可以清晰看到胬肉体部下的巩膜血管, 2 级: 胬肉体部下巩膜血管模糊可见, 3 级: 胬肉体部下巩膜血管完全看不见^[5]。选取胬肉侵入角膜 < 3mm, 且分级在 2 级以上的病例。排除合并有全身性疾病或眼部其他疾病的病例。共 66 例 66 眼, 其中男 37 例 37 眼, 女 29 例 29 眼, 平均年龄 52.35 ± 6.77 岁。试验组: 男 20 眼, 女 14 眼, 平均年龄 53.52 ± 6.56 岁, 平均病程: 4.13 ± 3.52a; 对照组: 男 17 眼, 女 15 眼, 平均年

表1 试验组与对照组疗效情况比较

指标	基线		治疗后3mo		治疗后6mo	
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组
最佳矫正视力中位数(最小值~最大值)	4.7(4.5~5.0)	4.7(4.5~5.0)	4.8(4.6~5.0)	4.8(4.5~5.0)	4.8(4.7~5.0)	4.8(4.6~5.0)
视网膜占角膜百分比(%)中位数(最小值~最大值)	8.22(0.31~23.01)	8.19(0.29~29.98)	8.15(0.26~21.89)	8.17(0.28~29.97)	8.13(0.22~21.7)	8.15(0.28~21.88)
视网膜充血程度中位数(最小值~最大值)	2.5(1~3)	2.5(1~3)	2(1~3) ^e	2(1~3) ^{a,i}	1(0~3) ^g	1.5(0~3) ^{e,k}
视网膜厚度($\bar{x}\pm s, \mu\text{m}$)	852.56±60.25	849.56±51.23	725.12±51.33 ^e	823.72±50.66 ^a	625.56±56.38 ^g	741.56±50.68 ^{e,k}
眼压($\bar{x}\pm s, \text{mmHg}$)	15.33±3.58	14.98±4.12	15.67±4.12	15.34±3.85	15.69±4.02	15.46±4.11

^a $P<0.05$ vs 治疗3mo后试验组; ^e $P<0.05$ vs 治疗6mo后试验组; ^c $P<0.05$ vs 基线试验组; ^g $P<0.05$ vs 基线试验组; ⁱ $P<0.05$ vs 基线对照组; ^k $P<0.05$ vs 基线对照组。

龄52.44±6.32岁,平均病程4.65±4.21a。此项研究通过中山大学附属第五医院伦理委员会批准,所有被研究对象均签署知情同意书。治疗前两组特征及体征没有统计学差异。

1.2 方法 用分层平衡随机方法(以性别分层)及随机序列软件分为2组,A组为试验组(34例34眼),B组为对照组(32例32眼)。于治疗前及治疗后3,6mo检查视力、充血程度、眼前段数字照相、OCT测量视网膜厚度、眼压。分别将两组与基线水平比较,并将两组之间比较。试验组:表面麻醉后以1mL B-D针头将贝伐单抗注射液(100mg/4mL,美国Genentech公司)0.05mL/次注射到视网膜部。注射后氧氟沙星眼膏包眼1d。每月注射一次,共三次。对照组:予玻璃酸钠眼液(5mg/5mL)及双氯芬酸钠眼液(5mg/5mL)滴患眼4次/d,共6mo。视网膜占角膜面积百分比:将数字照相用图像分析软件处理,计算得视网膜占角膜百分比^[6]。OCT测视网膜厚度:在视网膜颈部垂直于角膜平面测量高出角膜平面的距离。视网膜充血程度分级:0无充血,1轻度充血,2中度充血,3重度充血。(所有患者均由同一人单盲进行评价分级)

统计学分析:采用统计学软件SPSS 19.0处理,组内不同时间点的体征比较用Friedman重复测量等级方差分析,且各组治疗后不同时间点与基线水平体征比较用t检验。基线水平两组特征和体征,治疗后3,6mo两组体征对比用非参数Mann-Whitney U检验及独立t检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗过程中试验组3例及对照组4例失访。在3,6mo随访的人数分别为64例,59例。试验组:随访3,6mo时视网膜厚度及充血程度较基线下降,差异具有统计学差异;视力与基线相比提高,但差异无统计学意义;视网膜占角膜百分比较基线缩小,差异无统计学意义;眼压与基线相比无统计学差异。对照组:随访3mo时视网膜充血程度较基线下降,差异具有统计学差异,视网膜厚度较基线下降,差异无统计学意义。随访6mo时视网膜厚度、视网膜充血程度较基线下降,差异具有统计学差异。随访3,6mo时,视力与基线相比提高,但差异无统计学意义;视网膜占角膜百分比较基线缩小,差异无统计学意义;眼压与基线相比无统计学差异(表1)。治疗后3,6mo,试验组与对照组视网膜充血程度及厚度对比,试验组改善更为明显,且两组比较差异有统计学意义,视力、眼压、视网膜占角膜百分比两组比较均

无统计学差异(表1)。在随访期间未发现注射贝伐单抗后任何局部及全身副作用。

3 讨论

翼状胬肉是常见眼病,发病机制尚未完全明确。由于胬肉是由增生的纤维血管组织构成,它的进展需要新生血管形成^[7]。研究发现许多生长因子如VEGF,FGF,PDGF,TGF- β ,TNF- α 刺激血管生成,且在成纤维细胞和胬肉细胞中发现表达增多^[8]。其中起重要作用的可能是VEGF^[7,9]。贝伐单抗是人源化的抗VEGF重组鼠单克隆抗体,能与VEGF结合而抑制VEGFR2活性。近年VEGF被广泛用于眼部新生血管性疾病的治疗,如AMD、病理性近视引起的CNV;糖尿病视网膜病变;黄斑囊样水肿;新生血管性青光眼;角膜新生血管等^[10]。Costagliola等^[11]进行的一项玻璃体腔内注射贝伐单抗治疗新生血管性青光眼的研究:在第三次玻璃体腔注射后,新生血管退缩最明显。单次玻璃体腔内注射,贝伐单抗的半衰期为3~9.8d^[12,13]。Beer等^[12]报道单次玻璃体腔内注射1.25mg贝伐单抗,至少能阻断VEGF 4wk。亦有文献报道贝伐单抗被应用于胬肉治疗^[6,7]。Enkvetchakul等^[6]报道用1.25mg贝伐单抗行病灶内单次注射,治疗后在随访的6mo内症状、炎症、视网膜占角膜百分比与治疗前相比较均改善,但除眼红、眼分泌物症状与对照组比较有统计学差异,其余症状、视网膜百分比及视网膜高度与对照组比较均无统计学差异。Besharati等^[14]报道单次注射贝伐单抗0.2mL用于治疗初发及复发翼状胬肉,随访3mo,视网膜面积、充血程度均明显减少。Bahar等^[15]尝试在复发性翼状胬肉的辅助治疗中使用贝伐单抗,5例患者应用球结膜下注射2.5mg贝伐单抗,1mo后重新注射1次,随诊3mo,视网膜组织及角膜新生血管有所改变。基于以上研究,本研究设计在前人的基础上探索多次贝伐单抗注射治疗早期初发胬肉的疗效,以期控制胬肉发展。

本研究于0,1,2mo病灶内注射贝伐单抗1.25mg/次,试验组随访6mo视网膜厚度、充血程度与治疗前相比均明显改善,与对照组相比改善差异亦有统计学意义,表明病灶内贝伐单抗多次注射可有效控制胬肉炎症,改善外观,且疗效优于人工泪液及非甾体类抗炎药滴眼。试验组视力、视网膜占角膜百分比与治疗前相比差异无统计学意义,与对照组相比差异亦无统计学意义,表明病灶内多次注射并不能使胬肉消退,且在视力改善方面疗效不优于人工泪液及非甾体类抗炎眼液。试验组眼压与治疗前及对照组

相比差异无统计学意义,表明该药物用于胬肉治疗不会引起眼压升高,且无角膜上皮脱落、糜烂及全身副反应。根据研究结果,我们考虑贝伐单抗控制胬肉发展的作用主要在于抑制新生血管的生成。因为在胬肉的进展期,大量生长因子 VEGF 分泌刺激新生血管形成,导致胬肉充血、水肿,而贝伐单抗可结合 VEGF,一定程度抑制新生血管形成,对胬肉的进一步发展起到一定的抑制作用。

本研究不足之处:(1)随访时间仅 6mo,未能确定贝伐单抗长期疗效;(2)胬肉充血程度不能找到客观的评价分级方法,仅能通过由同一人单盲进行评价分级来达到较为一致的分级标准;(3)本研究样本量小,部分研究结果差异无统计学意义,可进一步加大样本量,深入探讨贝伐单抗应用于早期初发胬肉治疗的疗效。贝伐单抗可用于初发且较小的进展期胬肉治疗,但仍需更大样本的研究及更长时间随访观察。

参考文献

- 1 Chui J, Di Girolamo N, Wakefield D, et al. The pathogenesis of pterygium: current concepts and their therapeutic implications. *Ocul Surf* 2008;6(1):24-43
- 2 Sebban A, Hirst LW. Pterygium recurrence rate at the Princess Alexandra Hospital. *Aust N Z J Ophthalmol* 1991;19(3):203-206
- 3 晏兴云, 陈红梅, 唐知进. 翼状胬肉不同术式治疗后 1a 内复发率的比较. *国际眼科杂志* 2010;10(7):1423-1424
- 4 Gebhardt M, Mentlein R, Schaudig U, et al. Differential expression of vascular endothelial growth factor implies the limbal origin of pterygia. *Ophthalmology* 2005;112(6):1023-1030
- 5 Tan DTH, Chee SP, Dear KBG, et al. Effect of pterygium morphology on pterygium recurrence in a controlled trial comparing conjunctival autografting with bare sclera excision. *Arch Ophthalmol* 1997;115(10):1235-1240

- 6 Enkvetchakul O, Thanathane O, Ram Rangsin R, et al. A randomized controlled trial of intrascleral Bevacizumab injection on primary pterygium: preliminary results. *Cornea* 2011;30(11):1213-1218
- 7 Hosseini H, Nejabat M, Khalili MR. Bevacizumab (Avastin) as a potential novel adjunct in the management of pterygia. *Med Hypotheses* 2007;69(4):925-927
- 8 Kria L, Ohira A, Amemiya T. Immunohistochemical localization of basic fibroblast growth factor, platelet derived growth factor, transforming growth factor- β and tumor necrosis factor α in the pterygium. *Acta Histochem* 1996;98(2):195-201
- 9 Goto, F, Goto, K, Weindel K, et al. Synergistic effects of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor on the proliferation and cord formation of bovine capillary endothelial cells within collagen gels. *Lab Invest* 1993;69(5):508-517
- 10 赵成, 游志鹏, Avastin 用于眼病治疗的新进展. *中华眼科杂志* 2009;27(2):103-104
- 11 Costagliola C, Cipollone U, Rinaldi M, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for neovascular glaucoma: a survey on 23 cases throughout 12-month follow-up. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66(5):667-673
- 12 Beer PM, Wong SJ, Hammad AM, et al. Vitreous levels of unbound bevacizumab and unbound vascular endothelial growth factor in two patients. *Retina* 2006;26(8):871-876
- 13 Krohne TU, Eter N, Holz FG, et al. Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol* 2008;146(4):508-512
- 14 Besharati MR, Manaviat MR, Souzani A. Subconjunctival bevacizumab injection in treatment of pterygium. *Acta Medica Iranica* 2011;49(3):179-183
- 15 Bahar I, Kaiserman I, McAllnm P, et al. Subconjunctival bevacizumab injection for corneal neovascularization in recurrent pterygium. *Curt Eye Res* 2008;33(1):23-28