

翼状胬肉术中应用 bevacizumab 与丝裂霉素 C 的比较

许琦彬, 诸力伟, 许国忠

作者单位: (310003) 中国浙江省杭州市, 浙江省中西医结合医院眼科

作者简介: 许琦彬, 毕业于浙江大学医学院, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼表、斜视、白内障。

通讯作者: 许琦彬. hzeyes@126.com

收稿日期: 2013-09-06 修回日期: 2013-11-11

Comparative study of pterygium surgery combined with bevacizumab or mitomycin C

Qi-Bin Xu, Li-Wei Zhu, Guo-Zhong Xu

Department of Ophthalmology, Integrated Chinese and Western Medicine Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310003, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Qi-Bin Xu. Department of Ophthalmology, Integrated Chinese and Western Medicine Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310003, Zhejiang Province, China. hzeyes@126.com

Received: 2013-09-06 Accepted: 2013-11-11

Abstract

• **AIM:** To observe and compare the clinical effect and postoperative recrudescence rate and complication of pterygium surgery combined with bevacizumab or mitomycin C.

• **METHODS:** Eighty pterygium inpatients in the Department of Ophthalmology in Integrated Chinese and Western Medicine Hospital of Zhejiang Province from January 2010 to January 2012 were randomly divided into two groups. Forty cases in group A were treated by surgery combined with subconjunctival injection of bevacizumab, Forty cases in group B were treated by surgery combined with mitomycin C sticking therapy. After following up for 1 year, the curative effect and postoperative recurrence rate and complications were compared and evaluated between the two groups.

• **RESULTS:** The cure rate of group A and B were 88%, 85%, respectively, demonstrating no significant difference ($\chi^2 = 0.105, P > 0.05$); The postoperative recurrence rate of group A, B were 12%, 15%, respectively, the differences of which weren't significantly different ($\chi^2 = 0.105, P > 0.05$); The incidence of postoperative complications in group A, B were 2%, 18%, the differences of which weren't significantly different ($\chi^2 = 4.517, P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** The clinical effect of pterygium surgery combined with bevacizumab or mitomycin C is significant with a low postoperative recrudescence rate, but the former has fewer complications.

• **KEYWORDS:** pterygium; bevacizumab; mitomycin C

Citation: Xu QB, Zhu LW, Xu GZ. Comparative study of pterygium surgery combined with bevacizumab or mitomycin C. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(12):2532-2534

摘要

目的: 比较研究翼状胬肉手术联合 bevacizumab 与丝裂霉素 C 的临床疗效及其术后复发率和并发症情况。

方法: 将 2010-01/2012-01 浙江省中西医结合医院眼科住院的翼状胬肉患者 80 例随机分为两组, A 组 40 例采用手术联合球结膜下注射 bevacizumab 治疗, B 组 40 例采用手术联合术中丝裂霉素 C 贴敷治疗, 随访 1a, 比较评估两组的临床疗效及其术后复发率和并发症。

结果: A 组治愈率为 88%, B 组为 85%, 两组临床疗效比较无显著差异 ($\chi^2 = 0.105, P > 0.05$); A 组术后复发率为 12%, B 组为 15%, 两组术后复发率比较无显著差异 ($\chi^2 = 0.105, P > 0.05$); A 组术后并发症发生率为 2%, B 组为 18%, 两组术后并发症比较有显著差异 ($\chi^2 = 4.517, P < 0.05$)。

结论: 翼状胬肉手术联合 bevacizumab 与丝裂霉素 C 的临床疗效显著, 术后复发率低, 但联合 bevacizumab 并发症较少。

关键词: 翼状胬肉; bevacizumab; 丝裂霉素 C

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2013.12.52

引用: 许琦彬, 诸力伟, 许国忠. 翼状胬肉术中应用 bevacizumab 与丝裂霉素 C 的比较. 国际眼科杂志 2013;13(12):2532-2534

0 引言

翼状胬肉是眼科的常见病和多发病, 组织学上它主要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, 与免疫、环境及基因等因素有关^[1], 手术切除是治疗的主要方法, 但单纯切除复发率高达 20% ~ 70%^[2], 如联合角膜缘干细胞移植术, 术后复发率仍为 1.6% ~ 33%^[3]。Bevacizumab 是一种重组的血管内皮生长因子单克隆抗体^[4], 能抑制血管内皮生长因子的生物学活性, 使血管生成受阻, 从根源上减少巩膜表面新生血管进入角膜创面; 丝裂霉素 C (mitomycin C, MMC) 是由头状链霉菌发酵物滤液中分离出来的一种抗肿瘤抗生素, 在组织中激活成为一种烷化物, 可显著地减轻瘢痕及减少新生血管的形成。我们采用翼状胬肉角膜缘干细胞移植术联合 bevacizumab 与丝裂霉素 C, 比较研究两者的临床疗效及术后复发率和并发症情况, 现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选择将 2010-01/2012-01 浙江省中西医结合医院眼科住院的翼状胬肉患者 80 例随机分为两组, 均符合翼状胬肉诊断标准, 均为初发患者。临床表现均有睑裂

部结膜肥厚、增生、侵入角膜,呈三角形,均生长于角膜鼻侧,胬肉头部均已侵入角膜缘内 $\geq 2\text{mm}$ 。随机分为两组,A组40例40眼,男15例,女25例,年龄36~64(平均 44 ± 12)岁,均为单眼,B组40例40眼,男16例,女24例,年龄34~62(平均 41 ± 10)岁,均为单眼。两组性别、年龄、主要症状和体征等资料经统计学处理均无显著性差异($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 将80例患者随机分为两组,依据联合药物不同分为:A组40例采用翼状胬肉切除联合角膜缘干细胞移植术,术毕球结膜下注射 bevacizumab 治疗,B组40例采用翼状胬肉切除联合角膜缘干细胞移植术,术中丝裂霉素C贴敷治疗。

1.2.2 治疗方法 所有患者术前点用5g/L左氧氟沙星眼液3d。手术均在4g/L盐酸奥布卡因滴眼液表面麻醉、20g/L利多卡因注射液局部浸润麻醉下进行,手术采用蔡司手术显微镜。以尖刀片由胬肉头部前约0.5mm处划开角膜上皮,于上皮下,刀片钝性分离胬肉组织至角膜缘外,于巩膜浅层继续分离胬肉至半月皱襞,自其体部、半月皱襞前,弧形剪除胬肉组织,暴露4mm \times 5mm大小巩膜组织,将球结膜下异常组织清除干净,在术眼上方切取相应大小和形状的带角膜缘干细胞的游离球结膜植片,平铺于胬肉切除后巩膜表面,上皮面向上,植片角膜缘与受区角膜缘对合,采用10-0丝线间断缝合移植瓣,角膜缘处浅层巩膜固定2~4针。A组手术创缘球结膜下注射2.5mg(0.1mL) bevacizumab^[5];B组将大小为4mm \times 5mm的浸有0.2g/L丝裂霉素C的棉片置于胬肉分离后的裸露巩膜面及角膜缘2mm左右,常规约3min后弃去,如患者结膜不好,则适当缩短浸润时间,用200mL生理盐水充分彻底冲洗巩膜区、角膜及结膜囊^[6]。术毕术眼结膜囊内涂抹妥布霉素地塞米松眼膏,单眼包扎。术后酌情使用5g/L左氧氟沙星眼液,1g/L氟米龙眼液7~14d,所有患者术后不拆线,随访1a,并医嘱患者术后尽量避免紫外线、风沙、烟尘刺激。

统计学分析:本文数据采用SPSS 17.0软件进行统计学处理和相关分析,计数资料采用 χ^2 检验,并以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效标准 治愈:刺激症状消失或不明显,术区结膜光滑平整,无角膜浅层溃疡,无新生血管及翼状胬肉组织增生;复发:刺激症状严重,术区结膜明显充血肥厚,纤维血管性组织再度侵犯角膜。

2.2 两组疗效比较 A组治愈35例(88%),复发5例(12%);B组治愈34例(85%),复发6例(15%),A组与B组治愈率和复发率差异无统计学意义($\chi^2=0.105, P>0.05$,表1)。

2.3 两组术后并发症比较 所有患者术后1~2wk内有不同程度的异物感、畏光、流泪,1~2wk后消失;A组有1例术后发生术眼球结膜下出血,患者无高血压病等内科病史,经热敷、口服复方血栓通胶囊后15d后出血吸收,B组有7例术后发现角膜缘浅层溃疡、浅层点状角膜炎,经局部抗生素眼液点眼1~2wk左右后愈合,A组优于B组,两组并发症发生率差异有统计学意义($\chi^2=4.517, P<0.05$,表2)。

表1 两组术后不同时间点复发率比较 例

组别	术后3mo	术后6mo	术后9mo	术后12mo	复发率(%)
A组	0	1	2	5	12
B组	0	1	3	6	15

表2 两组术后并发症比较 例

组别	n	有	无	并发症(%)
A组	40	1	39	2
B组	40	7	33	18

3 讨论

翼状胬肉是以纤维血管组织慢性增生为特征的常见眼病,其病因及发病机制有多种学说,一般认为最主要的诱因是环境刺激如紫外线、灰尘等,最重要的机制是角膜缘上皮干细胞屏障破坏^[7],最基本的病理是结膜的变性与增生。翼状胬肉治疗主要以手术为主。判断手术成功的标准是安全彻底地切除胬肉组织、获得良好的视力和美容效果^[8]及避免胬肉的复发。

翼状胬肉术后存在容易复发的缺点,角膜表面及结膜下翼状胬肉组织残留是形成翼状胬肉复发的基础,而巩膜表面的新生血管进入角膜创面是复发的根本原因^[9]。因此,减少巩膜表面新生血管进入角膜创面是降低复发的有效手段之一。Becavizumab是2004年通过美国FDA批准上市治疗结直肠癌的辅助药物,是VEGF的人源化全长抗体,目前更多的说明书用于脉络膜新生血管和血管性疾病引发的黄斑水肿的治疗^[10]。研究显示翼状胬肉组织中血管生长因子VEGF高表达,某些已知与翼状胬肉有关的环境刺激可引起眼表血管生长因子VEGF分泌,导致纤维血管增生,推测翼状胬肉的发生发展与VEGF有关^[11]。Becavizumab是一种重组的血管内皮生长因子单克隆抗体,能结合到VEGF的配合基上,直接组织其受体结合来抑制血管内皮生长因子的生物学活性,使血管生成受阻,从根源上减少巩膜表面新生血管进入角膜创面,从而达到降低翼状胬肉切除联合角膜缘干细胞移植术后的复发。Hosseini等^[12]采用球结膜下注射或局部滴用 bevacizumab 用于翼状胬肉初发期、浸润期和联合翼状胬肉切除术以及复发性翼状胬肉的早期取得了良好的临床效果。Becavizumab的使用亦有其副作用,包括球结膜下出血、球结膜水肿和角膜上皮损伤等,A组有1例术后发生术眼球结膜下出血,经热敷、口服复方血栓通胶囊后15d后出血吸收,Fung等^[13]、Costa等^[14]相继报道结膜下出血,认为与注射部位局部出血有关。

丝裂霉素C是由头状链霉菌发酵物滤液中分离出来的一种抗肿瘤抗生素,在组织中激活成为一种烷化物,选择性抑制DNA,与DNA分子的双螺旋形成交联,破坏DNA的结构和功能,抑制增殖期细胞的DNA复制,还抑制RNA依赖性DNA和细胞内RNA和蛋白质合成,阻止细胞分化和复制,从而具有较强的抑制细胞增殖的作用,对增殖各期和静止期的细胞均有杀伤作用。通过组织培养证实,它是抑制成纤维细胞增殖的强力抑制剂,其作用强度是5-FU的100倍。翼状胬肉复发的原因与手术创伤刺激和术后的炎症反应有关,术区残留的胬肉成纤维细胞、正常的结膜细胞和炎症细胞活化的增殖,细胞外基质蛋白的沉积,促使活跃的纤维血管组织增生。术中用丝裂

霉素 C 直接作用于手术区,可杀灭术区的成纤维细胞和其它炎性细胞,抑制其分裂增殖,减轻术区纤维瘢痕和减少新生血管的形成,使重建的眼表光滑,有效预防胬肉复发^[15]。丝裂霉素 C 的使用亦有其副作用,术中容易产生药物蓄积,造成角膜溃疡、浅层点状角膜炎、角膜水肿或穿孔、虹膜炎、突发性白内障、局部巩膜变薄、缺血以及继发性青光眼等并发症^[16,17],术后 1~2wk 有结膜刺激症状,表现为眼痛、畏光、流泪、异物感,部分患者出现角膜上皮缺损及变态反应等。在手术使用过程中,应注意要避免浸及角膜,严格控制丝裂霉素 C 的用药浓度及用药时间,并用大量生理盐水反复充分彻底冲洗。研究证明,浓度为 0.2g/L 丝裂霉素 C 贴敷 3min 是安全可靠的办法,不会产生严重并发症^[18]。本研究中,B 组有 7 例出现术后角巩膜缘浅层溃疡、浅层点状角膜炎,后经局部抗生素眼液点眼治疗 1~2wk 后愈合。

通过以上研究表明,翼状胬肉切除联合角膜缘干细胞移植术的基础上可以选用 bevacizumab 或丝裂霉素 C,临床疗效显著,术后复发率低,安全性好,但联合 bevacizumab 并发症较少。

参考文献

- 1 Coroneo MT, Di Girolamo N, Wakefield D. The pathogenesis of pterygia. *Curr Opin Ophthalmol* 1999;10(4):282-288
- 2 Kandavel R, Kang JJ, Memarzadeh F, et al. Comparison of pterygium recurrence rates in Hispanic and white patients after primary excision and conjunctival autograft. *Cornea* 2010;29(2):141-145
- 3 Lei G. Surgery for pterygium using a conjunctival pedunculated flap slide. *Br J Ophthalmol* 1996;80(1):33-34
- 4 赵成,游志鹏. Avastin 用于眼病治疗的新进展. *中国实用眼科杂志* 2009;27(2):101-104
- 5 Doctor PP, Bhat PV, Foster CS. Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization. *Cornea* 2008;27(9):992-995
- 6 Young AL, Tam PM, Leung GY, et al. Prospective study on the safety and efficacy of combined conjunctival rotational autograft with intraoperative 0.02% mitomycin C in primary pterygium excision.

Cornea 2009;28(2):166-169

- 7 Soliman MM, Bhatia J. Treatment of primary pterygium: role of limbal stem cells and conjunctival autograft transplantation. *Eur J Ophthalmol* 2009;19(5):729-732
- 8 Busin M, Halliday BL, Arffa RC, et al. Precarved lyophilized tissue for lamellar keratoplasty in recurrent pterygium. *Am J Ophthalmol* 1986;102(2):222-227
- 9 Prabhawat P, Barton K, Burkett G, et al. Comparison of conjunctival autografts, amniotic membrane grafts, and primary closure for pterygium excision. *Ophthalmology* 1997;104(6):974-985
- 10 Li X, Hu Y, Sun X, et al. Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration in China. *Ophthalmology* 2012;119(10):2087-2093
- 11 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
- 12 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
- 13 Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The international intravitreal bevacizumab safety survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006;90(11):1344-1349
- 14 Costa RA, Jorge R, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) for central and hemicentral retinal vein occlusions: IBeVO study. *Retina* 2007;27(2):141-149
- 15 Diaz L, Villegas VM, Emanuelli A, et al. Efficacy and safety of intraoperative mitomycin C as adjunct therapy for pterygium surgery. *Cornea* 2008;27(10):1119-1121
- 16 Raiskup F, Solomon A, Landau D, et al. Mitomycin C for pterygium: long term evaluation. *Br J Ophthalmol* 2004;88(11):1425-1428
- 17 蒲晓莉,许淑云,付芳,等. 自体角膜缘干细胞移植联合丝裂霉素治疗复发性翼状胬肉 33 例分析. *中国实用眼科杂志* 2010;28(10):1110-1111
- 18 Ucakhan OO, Kanpolat A. Combined "symmetrical conjunctival flap transposition" and intraoperative low-dose mitomycin C in the treatment of primary pterygium. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006;34(3):219-225