

氟尿嘧啶联合醋酸曲安奈德治疗眼睑毛细血管瘤的临床观察

向前*, 许雪亮, 刘双珍, 王成业
(中南大学湘雅医院眼科, 长沙 410008)

[摘要] 目的:评价氟尿嘧啶联合醋酸曲安奈德治疗眼睑毛细血管瘤的临床疗效。方法:将101例眼睑毛细血管瘤患者分为A组和B组,A组以醋酸曲安奈德瘤体局部注射,B组以5-氟尿嘧啶与醋酸曲安奈德等量混合液瘤体局部注射。结果:A组眼睑毛细血管瘤治愈率为68.3%,治愈好转率76.0%;B组眼睑毛细血管瘤治愈率为90.0%,治愈好转率96.6%。B组疗效比A组好,差异有统计学意义($P < 0.05$)。A组平均疗程为(8.1 ± 3.4)月,B组平均疗程为(5.1 ± 2.3)月,B组疗程较A组短,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:5-氟尿嘧啶与醋酸曲安奈德联合用药可明显提高眼睑毛细血管瘤的疗效,缩短疗程,减少并发症。

[关键词] 毛细血管瘤; 5-氟尿嘧啶; 醋酸曲安奈德

[中图分类号] R739.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-7347(2006)06-0888-03

Clinical effects of the mixture of 5-fluorouracil and triamcinolone acetonide on capillary hemangioma of eyelid

XIANG qian*, XU Xue-liang, LIU Shuang-zhen, WANG Cheng-ye

(Department of Ophthalmology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical effects of the mixture of 5-fluorouracil (5-FU) and triamcinolone acetonide on capillary hemangioma of eyelid. **Methods** One hundred and one patients with capillary hemangioma of eyelid were divided into Group A and Group B; Group A was injected with triamcinolone acetonide, and Group B was injected the mixture of 5-FU and triamcinolone acetonide. **Results** The cure rate was 68.3%, the total effective rate was 76.0%, and the average course of treatment was (8.1 ± 3.4) months for Group A; the cure rate was 90.0%, the total effective rate was 96.6%, and the average course of treatment was (5.1 ± 2.3) months for Group B. The therapeutic effect in Group B was better than that in Group A ($P < 0.05$). The treatment period in Group B was shorter than that in Group A ($P < 0.05$). **Conclusion** 5-FU combining with triamcinolone acetonide has not only a better therapeutic effect, but also a shorter period of treatment.

Key words: hemangioma; 5-fluorouracil; triamcinolone acetonide

[J Cent South Univ (Med Sci), 2006,31(6):0888-03]

眼睑毛细血管瘤是婴幼儿时期常见的眼睑良性肿瘤,一般认为首选治疗方法是向血管瘤内注射长效糖皮质激素^[1-2],其疗程少则2月,多则2年不等,因此,毛细血管瘤的治疗需要较长时间使用糖皮质激素类药物^[3]。为进一步提高毛细血管瘤

的临床疗效,减少糖皮质激素的用量,缩短疗程,近年来作者选用5-氟尿嘧啶(5-FU)与醋酸曲安奈德混合液治疗眼睑毛细血管瘤,取得较好的疗效,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 选择本院眼肿瘤整形专科门诊就诊的婴幼儿型眼睑毛细血管瘤 101 例, 男性 31 例, 女性 70 例; 就诊年龄 22d 至 5 岁, 平均 4.1 个月。其中左眼 50 例, 右眼 51 例; 瘤体位于上睑 62 例, 下睑 38 例, 同时侵犯上下睑 1 例, 随访时间 3 月至 6 年, 平均随访(23 ± 2) 月。

1.2 分组与治疗 按患者就诊的时间段分为 A 组和 B 组, A 组 41 例, B 组 60 例。A 组以醋酸曲安奈德瘤体注射治疗, B 组以 5-FU 与醋酸曲安奈德等量(体积比为 1:1) 混合液瘤体注射治疗。注药时每次选择不同的部位进针, 且进针点位于瘤体周边的正常皮肤。选择进针点后, 不拔出针尖但在肿瘤的不同部位注药。注药剂量视瘤体大小而定, 一般以瘤体局部皮肤轻度发白为准。注药间隔时间 4 ~ 8 周。

1.3 观察项目和内容 两组病例均每 4 ~ 8 周注药 1 次, 观察血管瘤大小和颜色的变化, 有无激素性青光眼、白内障、满月脸、全身多毛症等并发症。

1.4 疗效判断标准 依据血管瘤退缩情况分为无效、有效、显效、治愈。无效: 经连续 3 次注药治疗后血管瘤退缩 < 10%, 完全不消退或继续长大; 有效: 连续 3 次注药治疗后血管瘤消退 ≥ 10% 而 < 50%; 显效: 连续 3 次注药治疗后血管瘤消退 ≥ 50% 而 < 95%; 治愈: 经多次注药治疗后血管瘤消退 ≥ 95%, 即瘤体已基本消失或完全消失为治愈; 复发: 经治疗后瘤体已消失或基本消失, 间隔数月后又长大者为复发。

1.5 统计学处理 两组治愈好转率的比较应用 χ^2 检验, 两组疗程的比较应用 *t* 检验, 两组并发症的发生率比较应用 *U* 检验。

2 结果

2.1 疗效 A 组毛细血管瘤治愈 28 例, 显效 2 例, 好转 1 例, 无效 10 例。B 组中毛细血管瘤治愈 54 例, 显效 1 例, 好转 3, 无效 2 例(表 1)。A 组和 B 组毛细血管瘤疗效比较, B 组优于 A 组, 差异有显著性($P < 0.05$)。甲、乙两组疗程比较, 乙组明显短于甲组, 差异有显著性($P < 0.05$)。

2.2 并发症 A 组和 B 组均未发现有激素性青光眼和白内障形成。全身出现多毛症及满月脸体征者 A 组 16 例、B 组 10 例; 局部皮肤凹陷 A 组

1 例、B 组 5 例(表 2)。两组患者满月脸与多毛症的发生率比较, A 组明显高于 B 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者皮肤凹陷的发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 眼睑毛细血管瘤疗效

分组	<i>n</i>	治愈	显效	好转	无效	平均疗程
A 组	41	28(68.3%)	2(4.9%)	1(2.4%)	10(24%)	8.1 月
B 组	60	54(90.0%)*	1(1.7%)*	3(5.0%)*	2(3.4%)	5.1 月*

与 A 组比较, * $P < 0.05$

表 2 眼睑毛细血管瘤治疗并发症(例数)

分组	<i>n</i>	青光眼	白内障	满月脸	多毛症	皮肤凹陷
A 组	41	0	0	16	16	1
B 组	60	0	0	10*	10*	5

与 A 组比较, * $P < 0.05$

3 讨论

眼睑毛细血管瘤常见于婴幼儿, 它不是一种真性肿瘤, 而是一种先天性发育异常。由于毛细血管瘤具有自发消退的倾向, 通常认为如果它不引起眼睑功能障碍或阻挡瞳孔时, 一般可到 5 岁以后治疗^[1-2]。毛细血管瘤多在患儿出生时或出生后不久发生, 并迅速生长, 仅有一部分可发生自行萎缩, 而且自行萎缩的年龄一般要到 7 岁左右。学龄前幼儿好动且自控能力较差, 眼睑毛细血管瘤极易受伤导致出血。眼睑毛细血管瘤不仅有碍美容, 还可能引起一些并发症, 如斜视、弱视、眼球突出、眼睑不对称、上睑下垂、暴露性角膜炎、视神经萎缩等^[4]。由此可见, 婴幼儿眼睑毛细血管瘤如果不及时治疗, 必将会对患儿的生理和心理发育造成严重的影响。有研究显示, 毛细血管瘤患者的年龄越小, 其糖皮质激素药物疗效越好^[5]。如果婴幼儿时期错过最佳治疗时期, 可能会遗憾终生, 患儿家长也会背上沉重的心理负担。因此, 除极少数对外观无影响、很小的眼睑毛细血管瘤可随访观察外, 大部分患儿都应积极治疗, 且越早越好。

眼睑毛细血管瘤的治疗以往常采用硬化剂注射、放射、冷冻及手术切除等方法, 但疗效不佳, 有的甚至造成严重的后果, 如冷冻可致皮肤萎缩, 硬化剂可引起严重疤痕, 放射治疗可抑制眼眶骨质的发育及放射性白内障的危险, 手术治疗瘤体往往无法切除干净及术后皮肤大量疤痕。近年来采用瘤体内注射长效糖皮质激素的方法治疗眼睑毛细血管瘤取得较好的疗效, 但其疗程通常少则几

个月,多则2年不等;虽然瘤体注药的绝对量并不大,但对婴幼儿来说,其相对量可能会较大。长期大剂量使用糖皮质激素所致的副作用倍受医生和家长的关注。醋酸曲安奈德为长效糖皮质激素,将其行瘤体局部注射治疗,可取得较好疗效。5-FU是一种临床上常用的广谱抗癌药,有较强的抗增殖作用,广泛用于眼科难治性青光眼的滤过术中,并且使其手术成功率大大提高而无严重并发症。有鉴于此,作者将其与疗效已肯定的醋酸曲安奈德联合试用于眼睑毛细血管瘤的治疗。

本研究的结果显示,B组眼睑毛细血管瘤的治愈好转率均明显优于A组,同时,B组的疗程明显短于A组,而且满月脸、多毛症等并发症发生率明显低于A组。上述结果说明5-Fu与醋酸曲安奈德的联合应用可明显提高毛细血管瘤疗效、缩短疗程、减少糖皮质激素所致的并发症。两组中仍有少部分病例无效或尚未完全治愈,这可能与患者的就诊年龄较大、肿瘤的发病部位等因素有关(如年龄较大的患者毛细血管瘤中的未成熟毛细血管相对较少,部分肿瘤位于眼眶时注药难以准确到位,肿瘤位于睑缘时注射的药物容易漏出)。对于联合用药治疗无效的病例,作者建议手术治疗。

5-FU与醋酸曲安奈德联合应用可明显提高毛细血管瘤疗效,其主要机制可能与5-FU和醋酸曲安奈德分别通过不同的途径抑制毛细血管内细胞生长有关。5-FU可直接干扰细胞DNA和RNA的合成,从而抑制细胞的增殖。而糖皮质激素治疗毛细血管瘤的机制尚不完全清楚,现有的研究表明可能与下列因素有关:(1)婴幼儿毛细血管瘤患者血清雌二醇明显高于正常同龄儿,雌激素可能是毛细血管瘤血管内皮细胞增殖的重要细胞因子,而糖皮质激素和雌激素同属甾体类激素,分子

结构中都有一个甾体环,因此它可与雌激素受体竞争性结合^[6];(2)糖皮质激素还可直接抑制雌激素受体活性,从而使雌激素作用减弱^[6];(3)糖皮质类激素有促使毛细血管收缩的作用^[4];(4)糖皮质类激素的抗合成代谢作用可抑制未成熟血管组织生长^[4]。此外,本研究中所使用的糖皮质激素醋酸曲安奈德为一混悬剂,当药物注入瘤体一段时间后,早期常常会有固体沉着物滞留在眼睑皮下,由此可推测这些固体沉着物极可能停留在瘤体的毛细血管腔或血管瘤的间质部位,当其位于血管腔时可直接堵塞毛细血管,也有可能诱导血栓形成加重毛细血管阻塞;当其位于血管瘤间质时可挤压其周围毛细血管。因此,这种药物性“血管结扎”可导致瘤体局部缺血,这可能是醋酸曲安奈德治疗眼睑毛细血管瘤的机制之一。

参考文献:

- [1] 葛坚. 眼科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:272.
- [2] 惠延年. 眼科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2004:57.
- [3] Boon L M, MacDonald D M, Mullikne J B. Complication of systemic corticosteroid therapy for problematic hemangioma [J]. *Plast Reconstr Surg*, 1999, 104(6):1616-1623.
- [4] 庞友鉴,李佩莲. 常见眼部肿瘤与眼眶病[M]. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1995:44-45.
- [5] Sasaki G H, Pang C Y, Wittliff J L. Pathogenesis and treatment of infant skin strawberry hemangiomas: Clinical and in vitro studies of hormonal effects [J]. *Plast Reconstr Surg*, 1984, 73(3):359-370.
- [6] 周德凯,王赞尧. 婴幼儿血管瘤血清雌二醇水平的研究[J]. *中华小儿外科杂志*, 1991,12(3):71-72.

(本文编辑 傅希文)