

丝裂霉素 C 局部贴敷辅助自体角膜缘结膜移植术治疗翼状胬肉

赫天耕 孙智勇 颜华

【摘要】 目的 探讨术中局部使用丝裂霉素 C 贴敷能否进一步提高自体角膜缘结膜移植术治疗原发及复发翼状胬肉的效果。方法 将 2005 年至 2009 年在天津医科大学总医院眼科门诊确诊为翼状胬肉的 114 例患者(134 眼)按随机数字表法分为 A、B 2 组。A 组 59 例 70 眼(原发 63 眼,复发 7 眼),采用翼状胬肉切除联合自体角膜缘结膜移植术,并于术中局部使用 0.02% 丝裂霉素 C; B 组 55 例 64 眼(原发 57 眼,复发 7 眼),采用同样手术方法,但术中不使用丝裂霉素 C。比较 2 组术后角膜上皮生长情况、翼状胬肉复发率、视力及术后并发症。患者平均随访时间(23.3±8.6)个月(12~65 个月)。数据采用独立样本 *t* 检验和卡方检验。结果 A 组病例角膜上皮生长时间平均为(4.0±0.8)d,略长于 B 组的(3.4±0.6)d($t=-3.71, P<0.05$)。2 组翼状胬肉复发率均为 3%($\chi^2=0.008, P>0.05$)。A 组术后视力不变或提高者为 74%, B 组为 65%($\chi^2=1.301, P>0.05$)。术后并发症主要包括角膜上皮延迟愈合,角膜缘结膜植片松脱,角膜缘小凹形成,结膜上下皮囊肿等。A 组并发症发生率为 6%, B 组为 5%($\chi^2=0.071, P>0.05$)。结论 术中局部应用丝裂霉素 C 对于自体角膜缘结膜移植术治疗原发及复发翼状胬肉的辅助作用有限,而且可能引起角膜上皮延迟愈合等并发症。

【关键词】 翼状胬肉; 丝裂霉素; 自体角膜缘结膜移植

Clinical study of using intraoperative mitomycin C combined with limbal conjunctival autograft transplantation in the treatment of pterygium HE Tian-geng, SUN Zhi-yong, YAN Hua.

Department of Ophthalmology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: HE Tian-geng, Email: hetiangeng@hotmail.com

【Abstract】 Objective To determine whether intraoperative mitomycin C (MMC) can enhance the efficacy of limbal conjunctival autograft transplantation (LCAT) for the treatment of primary and recurrent pterygium. **Methods** This was a prospective case-control study. One hundred and thirty-four eyes of 114 patients with primary and recurrent pterygium were randomly divided into 2 groups. In group A, 63 eyes with primary pterygium and 7 eyes with recurrent pterygium were treated with pterygium resection and LCAT combined with a local application of MMC. In group B, 57 eyes with primary pterygium and 7 eyes with recurrent pterygium underwent pterygium resection and limbal conjunctival autograft transplantation alone. Epithelial regeneration, rate of pterygium recurrence, visual prognosis and complications were evaluated and compared between the two groups. The mean follow-up was 23.3±8.6 months with a range from 12 to 65 months. Data were analyzed using an independent *t* test and chi-square test. **Results** No intraoperative complications were found in any eyes. Postoperative corneal epithelial regeneration took an average of 4.0±0.8 days and 3.4±0.6 days in groups A and B, respectively ($t=-3.71, P>0.05$). The rate of pterygium recurrence was 3% in both groups ($\chi^2=0.008, P>0.05$). Postoperative visual acuity improved or remained stable in 74% of group A and 65% of group B ($\chi^2=1.301, P>0.05$). Postoperative complications included delayed corneal epithelial recovery, limbal conjunctival autograft lag, corneal dellen, and subepithelial inclusion cyst in group A (6%) and group B (5%) ($\chi^2=0.071, P>0.05$). **Conclusion** Intraoperative use of MMC does not enhance the efficacy of LCAT for the treatment of pterygium and may lead to a delay in corneal epithelial recovery.

【Key words】 Pterygium; Mitomycin; Limbal conjunctival autograft

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2013.12.012

作者单位:300052 天津医科大学总医院眼科

通信作者:赫天耕,Email:hetiangeng@hotmail.com

翼状胬肉是一种常见病,病因不清,与紫外线照射等有关。自从角膜缘干细胞的功能被认知以来,很多学说推测其发病与局部角膜缘干细胞功能不良有关^[1]。以往采用单纯切除翼状胬肉的方法,其复发率高达 34%~89%^[2],诸如联合羊膜移植术、自体结膜转位术和辅助药物应用可显著提高成功率^[3]。自体角膜缘结膜移植术(limbal conjunctival autograft transplantation, LCAT) 又称自体角膜缘上皮移植或角膜缘干细胞移植,有研究表明,LCAT 联合胬肉切除效果优于其他术式(新鲜或保存羊膜移植,自体结膜瓣转位)^[3]。

辅助治疗预防复发的方法包括抗代谢药物如低浓度丝裂霉素 C(mitomycin C, MMC)应用^[4],联合激光治疗^[5]或射线敷贴治疗^[6]等,其中丝裂霉素 C 应用方便,效果明确,虽有并发症,但应用仍较为广泛。本研究通过比较来探讨术中联合应用 MMC 能否进一步提高 LCAT 治疗翼状胬肉的效果,报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象

2005 年至 2009 年在我院门诊收治的翼状胬肉患者共 124 例(150 眼),其中随访 1 年以上为 114 例(134 眼),其中男 62 例,女 52 例。患者年龄 33~84 岁,平均为(60.3±21.3)岁。原发翼状胬肉 100 例(120 眼),发病时间为 2~30 年,复发翼状胬肉 14 例(14 眼),病程为 6 个月~8 年。平均随访时间为(23.3±8.6)个月(12~65 个月)。术前视力为眼前指数~1.5。

手术前按照随机数字表法将病例分为 2 组,A 组为 MMC 处理组,在切除胬肉后,缝合自体角膜缘结膜组织之前,使用浓度 0.02% 的 MMC 局部贴敷 3 min;B 组为对照组,不使用 MMC,直接缝合自体角膜缘结膜组织。A 组中男 32 例,女 27 例;初发翼状胬肉 63 眼,复发翼状胬肉 7 眼。B 组中男 30 例,女 25 例;初发翼状胬肉 57 眼,复发翼状胬肉 7 眼。

1.2 手术适应证

收治患者需符合下列诊断标准:翼状胬肉长入角膜缘内 2.25 mm 以上,不伴有结膜角膜炎,既往无眼外伤史,无青光眼病史,无胶原血管病史,能够按时接受随访。

1.3 手术方法^[7]

术中采用表面麻醉及局部浸润麻醉的方法。开睑器撑开眼睑,生理盐水反复冲洗结膜囊。自胬肉颈部垂直于胬肉生长方向剪开球结膜,分离结膜与其下胬肉的粘连,充分止血。然后自胬肉头部开始

剥离与角膜的粘连,原则上清除胬肉的同时尽量保留平滑的角膜界面。对于复发胬肉浸润较深者,剥离胬肉时避免切除过多角膜组织。钝性剥离到角膜缘后,清除角膜缘及巩膜表面增生纤维血管组织,并暴露巩膜。用显微镊向对侧牵扯胬肉,分离胬肉体部与周围组织的粘连。用蚊式钳夹住胬肉体部,用剪刀尽量完全剪除胬肉,但不要伤及内直肌。

A 组病例,用浸满 0.02% MMC(浙江海正药业,国药准字 H33020786) 的棉片放置裸露巩膜表面约 3 min,然后用 250 ml 生理盐水充分冲洗。自上方角膜缘截取长 3~6 mm,宽 4~8 mm 的带角膜缘上皮的结膜组织,分离时结膜组织尽量薄,不带任何眼球筋膜,前端潜行分离至角膜缘内 1 mm。将植片转移到胬肉切除区域,用 10-0 尼龙线间断对位缝合固定于角巩膜表面。分离周围球结膜,与角结膜植片对位缝合,不留任何裸露巩膜。

B 组病例,除不用 MMC 局部贴敷,其他切除胬肉及移植角膜缘结膜组织方式同 A 组。

术后即刻涂氧氟沙星眼膏,并加压包扎 1 d。术后第 2 天,开始局部滴用妥布霉素地塞米松眼药水、普拉洛芬眼药水、贝复舒眼水,每日 4 次,持续 14 d。术后第 5 天拆除结膜缝线。

1.4 术后观察指标

包括:角膜上皮生长时间、视力、术后并发症发生率和翼状胬肉复发率。观察角膜上皮生长时间主要依据是,术后第 2 天开始用角膜荧光染色法判断角膜上皮是否完整,每日随访直到角膜上皮完整并记录所需天数。翼状胬肉复发标准为:局部结膜持续充血,纤维血管组织重新侵入角膜缘内超过 2 mm。

1.5 统计学方法

前瞻性对照研究。数据采用 SPSS 12.0 统计软件进行分析。2 组间术后角膜上皮生长时间的比较采用独立 *t* 检验,视力、术后并发症发生率和翼状胬肉复发率比较采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 视力

术后 12 个月时 A 组视力不变或提高者为 65%,而 B 组为 74%,2 组相比差异无统计学意义($\chi^2=1.301, P > 0.05$)。

2.2 角膜上皮生长时间

术后 2 组角膜上皮完全覆盖角膜表面时间 A 组为(4.0±0.8)d, B 组为(3.4±0.6)d, A 组角膜上皮愈合时间明显长于 B 组($t=-3.71, P < 0.05$)。

2.3 术后短期并发症

角膜上皮愈合时间超过 7 d 者 A 组 2 眼;角膜缘结膜植片松脱 A 组 1 眼, B 组 1 眼, 角膜缘小凹 A 组 1 眼, 结膜上皮下囊肿 B 组 2 眼等。A 组并发症发生率为 6%, B 组并发症发生率为 5%, 2 组相比差异没有统计学意义($\chi^2=0.071, P>0.05$)。

2.4 复发率

随访期内 A 组共发现 2 例复发, 复发率为 3%, 均为先前复发病例。B 组有 2 例复发, 其中 1 例为先前复发病例, 复发率为 3%, 2 组复发率比较差异没有统计学意义($\chi^2=0.008, P>0.05$)。

3 讨论

翼状胬肉手术是基层医院普遍开展的治疗方式, 虽操作简单, 但如何降低复发率仍是棘手的问题。关于手术方式的选择存在很多争议。到底哪种手术方式最佳, 手术操作有哪些需注意的问题? 辅助的药物如何选择? 大量的文献得出的结论不尽相同。

翼状胬肉的手术方法诸多且名称多样, 包括单纯切除、切除加转位、切除加羊膜移植、切除加自体结膜移植、切除加自体角膜缘结膜移植等^[8-12]。除单纯胬肉切除复发率较高外, 其他方法均报道复发率较低。羊膜移植手术的报道很多, 复发率为 12.5%~33%^[13-14], 我们在临床实践中, 发现单纯羊膜移植术后角膜上皮生长缓慢, 复发率依然较高, 但羊膜移植联合结膜移植或角膜缘结膜移植, 可以用于大范围结膜缺损、合并青光眼、带有睑球粘连的复发性胬肉患者。LCAT 可以快速恢复角膜缘干细胞的屏障功能, 优于单纯游离结膜瓣移植和羊膜移植的手术效果, 复发率可降低至 0~5.1%^[15-16]。

作为抗代谢药物的一种, MMC 用于预防翼状胬肉复发已经超过 20 年, 其作用机理在于抑制局部纤维细胞的增殖, 术中使用的效果优于术后局部点眼, 术中使用时间不超过 3 min, 使用浓度为 0.02%~0.05%, 使用效果值得肯定, 联合使用 MMC 后的胬肉复发率减低至 5.4%~21%^[4, 16]。并发症少见但很严重, 包括角膜溶解, 巩膜变薄, 角膜内皮的持续丢失等。本组病例使用 MMC 后出现角膜上皮延迟愈合, 角膜缘小凹等并发症, 可能与局部缺血导致角膜干细胞功能不良有关。

大量临床研究显示^[16-17], LCAT 治疗翼状胬肉的复发率低于术中使用的 MMC 者, 本研究提示 MMC 联合 LCAT 并不能产生加强效果, 减少复发率, 反而会产生延迟愈合等并发症。

影响翼状胬肉术后复发的因素很多, LCAT 重

建角膜缘屏障和 MMC 抑制纤维细胞增殖均能有效降低翼状胬肉复发率, 如果 2 种方法同时使用是否进一步降低复发率, 是本研究要解决的主要问题。通过比较我们发现, 无论是原发的还是复发的胬肉, 手术操作是影响术后复发的主要因素。操作中的要点包括: ①角膜表面的剥离不要过深, 原发胬肉容易剥离, 可以采取撕扯或钝刀刮除的方式切除, 尽量不要破坏前弹力层组织; 复发胬肉有时侵入角膜较深, 切除时不要深剥, 剥除后确保角膜表面平滑, 利于上皮快速覆盖创面。②术中止血尽量压迫, 减少烧灼巩膜面的机会, 彻底切除胬肉及变性筋膜组织。③术中截取角膜缘结膜组织厚度要精确, 结膜组织不要太厚, 角膜缘组织以刚过前弹力层为宜, 范围大小要参考胬肉的颈部宽度, 缝合后刚好覆盖缺损区。角结膜植片要大小适度, 厚薄均匀, 不要带结膜下的筋膜组织。如果胬肉切除范围较大, 剩余结膜组织很少, 适当扩大取材的范围。④缝合固定游离角膜结膜瓣非常重要, 对位要准确。所有的缝合都要与巩膜固定牢靠, 防止早期结膜瓣脱离, 保证角膜结膜瓣的血液供应, 使角膜上皮尽快覆盖创面, 尽快发挥角膜缘屏障功能。⑤将切除胬肉后剩余的结膜前拉, 与角膜结膜植片的游离结膜瓣边缘对位缝合, 同时固定在巩膜表面, 缝合时采用 3-1-1 的打结方式, 确保缝线不松脱。

有医生主张在移植的角结膜瓣与剩余球结膜之间保留一段暴露巩膜会降低复发率^[18], 我们认为结膜的全部覆盖可以减少炎症反应和尽快恢复眼表的解剖结构。更多的研究倾向于使用生物粘合剂将游离角膜结膜植片粘合在胬肉切除区, 优于缝线缝合, 这可能是翼状胬肉手术的发展趋势^[19]。

其次, 手术医生的经验对于预后非常重要^[20], 翼状胬肉手术看似简单, 实际操作较复杂。本研究中的角结膜植片松脱和结膜下囊肿都与开展手术早期操作不熟练有关。经过多例手术后, 对上述手术要点能够熟练掌握, 可以有效减少并发症。

再次, 围手术期的处理非常重要。术后早期使用激素可以减少炎症反应, 术后 5 d 拆除缝线, 减少对眼表的刺激。本研究复发病例的共同特征就是手术后炎症反应持续, 手术区域球结膜反复充血, 患者不适主诉明显。

本研究结果显示术中局部使用 MMC 并不能提高 LCAT 的临床效果。引起翼状胬肉复发的相关因素很多, 关键在于角膜缘上皮屏障作用的重新建立。手术方式的选择和手术操作的规范化对于预防复发起到很大的作用, 完美的手术操作是防止复发的关

键。LCAT 可以快速恢复角膜缘干细胞的功能,稳定眼表,提高术后视力,而 MMC 局部应用的治疗作用有限,而且使用此类药物还会增加手术费用和时间,增加潜在的风险。

参考文献:

[1] Coronea MT, Di Girolamo N, Wakefield D. The pathogenesis of pterygia. *Curr Opin Ophthalmol*,1999,10:282-288.

[2] King JH. The pterygium: brief review and evaluation of certain methods of treatment. *Arch Ophthalmol*,1950,44:854-869.

[3] Al Fayed MF. Limbal versus conjunctival autograft transplantation for advanced and recurrent pterygium. *Ophthalmology*,2002,109:1752-1755.

[4] Frucht-PPery J, Ilisar M, Hemo I. Single dosage of mitomycin C for prevention of recurrent pterygium: preliminary report. *Cornea*,1994,13:411-413.

[5] Walkow T, Daniel J, Meyer CH, et al. Long-term results after bare sclera pterygium resection with excimer smoothing and local application of mitomycin C. *Cornea*,2005,24:378-381.

[6] Kleis W, Pico G. Thio-TEPA therapy to prevent postoperative pterygium occurrence and neovascularization. *Am J Ophthalmol*,1973,76:371-373.

[7] 颜华. 翼状胬肉手术. 北京:人民卫生出版社,2011:4.

[8] Kenyon KR, Wangoner MD, Hettinger ME. Conjunctival autograft transplantation for advanced and recurrent pterygium. *Ophthalmology*,1985,92:1461-1470.

[9] Prabhasawat P, Barton K, Burkett G, et al. Comparison fo conjunctival autografts, amniotic membrane grafts, and primary closure for pterygium excision. *Ophthalmology*,1997,104:974-985.

[10] Ti SE, Chee SP, Dear KB, et al. Analysis of variation in success rates in conjunctival autografting for primary and recurrent pterygium. *Br J Ophthalmol*,2000,84:385-389.

[11] Luanratanakorn P, Ratanapakorn T, Suwan-apichon O, et al. Randomised controlled study of conjunctival autograft versus

amniotic membrane graft in pterygium excision. *Br J Ophthalmol*,2006,90:1476-1480.

[12] Kim M, Chung SH, Lee JH, et al. Comparison of mini-flap technique and conjunctival autograft transplantation without mitomycin C in primary and recurrent pterygium. *Ophthalmologica*,2008,222:265-271.

[13] 刘祖国,王华. 努力提高我国翼状胬肉的手术水平. *中华眼科杂志*,2007,43:865-867.

[14] Yao YF, Qiu WY, Zhang YM, et al. Mitomycin C, amniotic membrane transplantation and limbal conjunctival autograft for treating multirecurrent pterygia with symblepharon and motility restriction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*,2006,244:232-236.

[15] Fallah MR, Golabdar MR, Amozahh J, et al. Transplantation of conjunctival limbal autograft and amniotic membrane vs mitomycin C and amniotic membrane in treatment of recurrent pterygium. *Eye*,2008,22:420-424.

[16] Kheirkhah A, Hashemi H, Adelpour M, et al. Randomized trial of pterygium surgery with mitomycin C application using conjunctival autograft versus conjunctival-limbal autograft. *Ophthalmology*,2012,119:227-232.

[17] Young AL, Ho M, Jhanji V, et al. Ten-year results of a randomized controlled trial comparing 0.02% mitomycin C and limbal conjunctival autograft in pterygium surgery. *Ophthalmology*,2013,120:2390-2395.

[18] Dupps WJ, Jeng BH, Meisler DM. Narrow-strip conjunctival autograft for treatment of pterygium. *Ophthalmology*,2007,114:227-231

[19] Koranyi G, Seregard S, Kopp ED. Cut and paste: a no suture, small incision approach to pterygium surgery. *Br J Ophthalmol*,2004,88:911-914.

[20] Ti SE, Chee SP, Dear KB, et al. Analysis of variation in success rates in conjunctival autografting for primary and recurrent pterygium. *Br J Ophthalmol*,2000,84:386-389.

(收稿时间:2013-11-03)

(本文编辑:毛文明,郑俊海)

·消息·

中华眼视光学与视觉科学杂志 2014 年上半年专题预告

本刊 2014 年上半年预刊发专题已筹备完毕,其目录包括:

准分子手术与视觉质量	角膜塑形镜
飞秒激光与视觉质量	角膜接触镜
眼生物力学	微切口白内障手术
干眼症	流行病学调查

如有相关内容的文章,请尽快投稿,投稿请登录 www.cjoovs.com。当期专题相关的文章,审核通过,会优先安排刊出。欢迎有兴趣的广大眼科医务工作者、眼视光学工作者和高等院校师生及时关注本刊。

本刊编辑部