

4

Li SJ, Zhang H, Sheng XD, *et al.* Intraoperative hybrid cardiac surgery for neonates and young children with congenital heart disease: 5 years of experience[J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 16(6): 406 – 409

5

Jian LM, Jin L, Jin WZ. The pathogenesis significance of changes of glycoprotein, platelet aggregation test and coronary heart disease[J]. *Heart*, 2011, 97(3): A192

6

Wallentin L, Becker RC, Budaj A, *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. *New England Journal of Medicine*, 2009, 361(11): 1045 – 1057

7

Horigome H, Hiramatsu Y, Shigeta O, *et al.* Overproduction of platelet microparticles in cyanotic congenital heart disease with polycythemia[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2002, 39(6): 1072 – 1077

8

Moganasundram S, Hunt BJ, Sykes K, *et al.* The relationship among thromboelastography, hemostatic variables, and bleeding after cardiopulmonary bypass surgery in children[J]. *Anesthesia & Analgesia*, 2010, 110(4): 995 – 1002

9

Xu MG, Meng XC, Li BN, *et al.* The circulating level of endothelial progenitor cells after transcatheter closure of congenital heart disease in children[J]. *Pediatric Cardiology*, 2013: 1 – 6

10

Rodan L, McCrindle BW, Manlhiot C, *et al.* Stroke recurrence in children with congenital heart disease [J]. *Annals of Neurology*, 2012, 72(1): 103 – 111

11

Cattaneo M. The platelet P2Y12 receptor for adenosine diphosphate: congenital and drug – induced defects[J]. *Blood*, 2011, 117(7): 2102 – 2112

12

Soares RP, Bydlowski SP, Nascimento NM, *et al.* Plasmatic ADAMTS – 13 metalloprotease and von Willebrand factor in children with cyanotic congenital heart disease[J]. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2013, 46(4): 375 – 381

(收稿日期:2013 – 11 – 19)

(修回日期:2014 – 01 – 14)

# 雷珠单抗辅助自体角膜缘干细胞移植 在复发性翼状胬肉手术中的应用

张 杨 吴亚明

**摘 要** **目的** 评价雷珠单抗(Lucentic)在复发性翼状胬肉手术治疗中的临床疗效。**方法** 回顾分析 46 只翼状胬肉眼的临床资料,分为治疗组 20 只眼,采用胬肉切除联合角膜缘干细胞移植术,术中结膜下注射雷珠单抗(0.5mg/0.05ml)。对照组 26 只眼,单纯采用胬肉切除联合角膜缘干细胞移植术。**结果** 随访 6 个月治疗组与对照组平均视力均较术前提高,两者差异无统计学意义( $P>0.05$ )。平均眼压、角膜内皮细胞数量与术前比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。复发率:治疗组无复发,对照组有 3 例复发,两者差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗组部分患者术后一天出现局部组织缺血现象,但术后 2 周自愈。两组均无角膜上皮缺失、糜烂、角膜变薄等并发症发生。**结论** 雷珠单抗联合角膜缘干细胞移植术可有效抑制复发性翼状胬肉的复发,未见明显并发症。

**关键词** 雷珠单抗 角膜缘干细胞移植 翼状胬肉 结膜下注射  
[中图分类号] R77 [文献标识码] A

**Use of Ranibizumab with Corneal Limbal Stem Cell Autograft for Management of Recurrent Pterygium.** Zhang Yang, Wu Yaming. Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang 325000, China

**Abstract Objective** To evaluate the clinic effect of Ranibizumab with corneal limbal stem cell autograft for management of recurrent pterygium. **Methods** The retrospective clinical study was performed in 46 eyes with recurrent pterygium. These patients were allocated into two groups: treatment Group(20 eyes) operated by pterygium excision and comeal limbal stem cell autograft with Ranibizumab by intraoperative sub—conjunctival injection, and control group (26 eyes) operated by pterygium excision and corneal limbal stem cell autograft without Ranibizumab. **Results** In follow up of 6 months, the mean visual acuity of treatment group and control group were improved, and the difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ). There was no significant difference ( $P>0.05$ ) in intraocular pressure and corneal endothelial cell density between preoperative and postoperative. Patients from treatment group showed conjunctival autograft ischaemia at 24 h postoperative, which disappeared by the second postoperative week. It was significantly different between treatment group with no recurrence and control group with 3 cases of recurrence ( $P<0.05$ ). Two groups of stem cell grafts survived well, and there was no

complications such as corneal epithelial loss, erosion and corneal thinning. **Conclusion** Ranibizumab combined with corneal limbal stem cell autograft can effectively inhibit recurrent pterygium recurrence, no obvious complications.

**Key words** Ranibizumab; Corneal limbal stem cell autograft; Pterygium; Subconjunctival injection

翼状胬肉是影响眼部视力和美观的一种常见病,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<sup>[1]</sup>。最近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<sup>[2]</sup>。近年来的研究指出,抗 VEGF 药可用于翼状胬肉初期、联合翼状胬肉切除术以及复发性翼状胬肉的早期<sup>[3-16]</sup>。雷珠单抗(商品名 Lucentic)是专用于治疗眼病的抗 VEGF 药物,是血管内皮细胞生长因子(VEGF)片段抗体,可以抑制多个 VEGF 亚型,近年来被广泛用于眼底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,新生血管性青光眼等,在欧美国家,眼表新生血管的疾病也逐渐开始采用雷珠单抗进行治疗,而国内雷珠单抗治疗眼表疾病罕见报道<sup>[10]</sup>。本研究观察结膜下注射雷珠单抗辅助角膜缘干细胞移植治疗复发翼状胬肉的临床疗效。

### 资料与方法

1. 一般资料:回顾分析 2012 年 8 月~2013 年 1 月笔者医院治疗的 46 只复发翼状胬肉眼,胬肉为鼻侧,均半年内曾行单纯翼状胬肉切除术,其中男性 28 眼,女性 18 眼,年龄 41~68 岁,平均年龄 52.43 岁,术前常规眼科检查以排除如下眼部疾病:睑球粘连、睑板疾病及眼内疾病。所有病例随机分成两组,治疗组 20 只眼,采用翼状胬肉切除联合角膜缘干细胞移植术加雷珠单抗球结膜下注射。对照组 26 只眼,采用翼状胬肉切除联合角膜缘干细胞移植术。两组的年龄、性别等差异均无统计学意义( $P$  均  $>0.05$ ),详见表 1。

2. 胬肉大小测量:从胬肉侵入角膜的顶点到角膜缘的距离为水平长度,角膜缘处胬肉上界与下界之间的距离为垂直长度,以毫米为单位,两组胬肉的大小差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),详见表 1。

表 1 患者的基本资料

| 基本资料     | 治疗组             | 对照组             | $t$  | $P$  |
|----------|-----------------|-----------------|------|------|
| $n$      | 20              | 26              |      |      |
| 男性/女性    | 12/8            | 15/11           |      |      |
| 年龄(岁)    | $52.25 \pm 7.4$ | $52.57 \pm 6.1$ | 0.16 | 0.87 |
| 水平长度(mm) | $3.53 \pm 0.64$ | $3.33 \pm 0.38$ | 1.34 | 0.19 |
| 垂直长度(mm) | $4.58 \pm 0.56$ | $4.46 \pm 0.50$ | 1.23 | 0.27 |

3. 手术方法:两组患者由同一医师进行手术。术前常规使用 0.5% 左氧氟沙星眼液滴眼 3 天。此次报告所有病例均由作者在显微镜下完成手术。(1)麻醉方法:0.4% 盐酸奥布卡因滴眼液表面麻醉,2% 利多卡因结膜下浸润。(2)复发性翼状胬肉切除:自胬肉颈部弧形剪开球结膜,向体部钝性分离结膜及其下的胬肉组织,分离至泪阜部,然后以圆刀片自胬肉头部角膜浸润边缘分离胬肉组织,彻底去除角膜面的胬肉组织,达角膜前弹力层,以角膜面光滑透明为准,避免伤及基质层。剪除大部分纤维增生组织及巩膜面的增生组织,暴露健康的巩膜组织面积约  $4\text{mm} \times 6\text{mm}$ ,巩膜面烧灼止血。(3)角膜缘干细胞移植:在同侧眼上方角膜缘取材。分离结膜与结膜下组织至透明角膜内约 1mm,制做成  $4\text{mm} \times 6\text{mm}$  左右不带筋膜的植片。将植片上皮面向上,平铺于已切除胬肉后暴露巩膜的植床上,采用 10-0 丝线将植片与植床角膜缘带浅层巩膜对合缝合 2 针,结膜缘间断缝合固定 6~8 针。要求植片缝合后展开平坦无皱折,植片下面与巩膜暴露面紧贴,植片大小与植床相适应。(4)处理方法:对照组采用以上方法手术,治疗组术毕鼻上及鼻下象限正常球结膜下靠近切口约 1mm 处各注射雷珠单抗 0.25mg(0.025ml),详见图 1。



图 1 治疗组处理方法

箭头所示位置为结膜下注射点

4. 术后处理:所有病例术毕结膜囊内涂迪可罗眼膏,单眼包扎。术后第 1 天打开包扎敷料。滴典必殊、易贝眼液 4 次/天,共 2 周;所有病例第 15 天点氟米龙眼液 2 次至 1 个月,术后 15 天拆线,术后随访 1 周、此后 15 天、1 个月、6 个月进行随访。

5. 评估指标:视力、眼压、角膜内皮细胞密度(ECD)、角膜上皮愈合天数、组织缺血、坏死、感染、创口愈合及胬肉复发情况。

6. 统计学方法:回顾性病例研究。所有资料运用 SPSS 19.0 软件包建立数据库,数据资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用独立样本  $t$  检验、非参数检验进行统计学分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 疗效标准:按 Prabhasawat 等于 1997 年提出翼状胬肉术后的疗效分级标准:1 级:术部外观同正常

内眦部结膜结构;2 级:术部可见清晰巩膜表面血管扩张伸向角膜缘部,但未见纤维组织增生;3 级:在 2 级基础上出现明显纤维血管组织增生,但未超过角膜缘;4 级:真性翼状胬肉复发。从表 2 中可以看出,治疗组中 90.0%、对照组中 61.6% 的患者术后疗效分级达到 2 级及 2 级以下,在对照组中,有 3 例复发,而在治疗组中无复发现象出现,差别有统计学意义( $Z=3.47, P<0.01$ )。

表 2 术后疗效分级[n(%)]

| 分级 | 治疗组      | 对照组     |
|----|----------|---------|
| 1  | 10(50.0) | 8(30.8) |
| 2  | 8(40.0)  | 8(30.8) |
| 3  | 2(20.0)  | 7(26.9) |
| 4  | 0        | 3(11.5) |

$Z=3.47, P<0.01$

2. 治疗效果:治疗组术后的炎症反应较对照组

表 3 手术前后视力、眼压(mmHg)及角膜内皮细胞密度( $10^3$  个/ $\text{mm}^2$ )对比情况

| 时间       | 治疗组             |                 |                 | 对照组             |                 |                 |
|----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|          | 视力              | 眼压              | 角膜内皮细胞密度        | 视力              | 眼压              | 角膜内皮细胞密度        |
| 术前       | $0.51 \pm 0.12$ | $13.4 \pm 2.42$ | $2.19 \pm 0.65$ | $0.48 \pm 0.16$ | $14.2 \pm 2.53$ | $2.12 \pm 0.61$ |
| 术后       | $0.73 \pm 0.20$ | $13.9 \pm 2.31$ | $2.12 \pm 0.49$ | $0.72 \pm 0.17$ | $13.8 \pm 2.21$ | $2.09 \pm 0.63$ |
| <i>t</i> | 4.75            | 0.79            | 0.81            | 5.81            | 1.21            | 0.37            |
| <i>P</i> | <0.05           | 0.44            | 0.43            | <0.05           | 0.24            | 0.71            |

4. 并发症观察:随访 6 个月治疗组与对照组大部分病例遗留不同程度的角膜瘢痕,所有干细胞植片均存活,无角膜上皮缺失、糜烂、角膜变薄等并发症发生。

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。目前翼状胬肉的治疗以手术治疗为主,单纯切除复发率高,据报道复发率为 24%~89%,如联合自体球结膜移植初发性翼状胬肉术后复发率仍为 1.6%~33.0%。复发性翼状胬肉由于多次手术创伤、术后炎症等使残留的成纤维细胞和血管细胞活化及细胞外基质蛋白沉积,导致纤维血管组织形成,同时又由于多次手术使角膜缘干细胞受到破坏,正常的角膜上皮不能重建,角膜上皮结膜化,因此再次手术,复发率更高<sup>[18]</sup>。曾有研究显示翼状胬肉组织中血管生长因子 FGF-2、VEGF 高表达,而血管生长抑制因子色素上皮衍生因子(PEDF)没有或弱表达,推测翼状胬肉的发生发展与 VEGF 有关,因此抗 VEGF 药物成为降低复发率的突破点<sup>[10]</sup>。近年来抗 VEGF 药物雷珠单抗被广泛应用于治疗眼部新生血管性疾病。

轻,结膜充血程度明显低于对照组,患者满意度较高,更加符合患者对美容方面的要求。在术后第 1 天,治疗组有 6 只患眼(30%)出现局部组织缺血情况,表现为注射点周边部组织颜色苍白,但组织缺血现象在术后 1 周左右自行消失。术后两组患者均未出现坏死、感染、创口裂开现象,可见局部组织缺血并没有影响到结膜瓣的愈合。治疗组术后角膜上皮愈合时间为  $4.3 \pm 0.7$  天,对照组术后角膜上皮愈合时间为  $4.1 \pm 0.8$  天,两组差异无统计学意义( $t=1.21, P=0.45$ )。

3. 视力、眼压、角膜内皮细胞密度:随访 6 个月,治疗组及对照组平均视力均较术前提高,但两组差异无统计学意义。治疗组及对照组眼压、角膜内皮细胞密度与术前比较均无统计学差异,两组角膜上皮愈合速度差异无统计学意义,详见表 3。

从笔者的研究可以看出雷珠单抗在辅助治疗复发性翼状胬肉方面效果确切,其机制可能与雷珠单抗抑制复发性翼状胬肉组织血管化来减缓甚至终止复发性翼状胬肉的生长有关。虽然笔者此项研究中注射组部分患者出现了局部组织缺血情况,这也从侧面支持了在翼状胬肉中血管内皮生长因子如 VEGF 的高表达的理论,但随着时间的推移,组织缺血症状自行消失。而之前也曾有文献指出角膜移植术后结膜下注射抗 VEGF 药物导致了注射点周边的局部组织缺血,但是周边的健康结膜及植片的非组织缺血区域的血管能长入组织缺血区,从而有效地避免了植片的坏死<sup>[17,18]</sup>。可见抗 VEGF 药物在眼表疾病的应用中仍是安全有效的。

Galor 等<sup>[10]</sup>曾报道他们在胬肉切除术前或术中单次结膜下注射雷珠单抗 0.5mg/0.05ml,术后未报道出现坏死、感染及组织缺血,术中注射组无病例复发,这与本项研究结果吻合,但 Galor 等<sup>[10]</sup>的研究中 1 例以纤维蛋白胶来黏合移植片和植床的患者出现了创口裂开,而以缝线缝合的患者无病例出现创口裂

开现象,考虑是由于雷珠单抗抑制了术后的纤维化反应,纤维蛋白胶溶解之后创口无法愈合,这需要后续的一些实验来证实。

雷珠单抗联合角膜缘干细胞移植可有效抑制复发性翼状胬肉手术后的复发,并发症少,但由于雷珠单抗价格昂贵,临床推广应用尚需更大样本的研究及更长时间的随访观察。

### 参考文献

- Coroneo MT, DiGirolamo N, Wakefield D. The pathogenesis of pterygia [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 1999, 10(4): 282 - 288
- Gebhardt M, Mentlein R, Schaudig U, *et al.* Differential expression of vascular endothelial growth factor implies the limbal origin of pterygia [J]. *Ophthalmology*, 2005, 112(6): 1023 - 1030
- Bahar I, Kaiserman I, McAllum P, *et al.* Subconjunctival bevacizumab injection for corneal neovascularization in recurrent pterygium [J]. *Curr Eye Res*, 2008, 33(1): 23 - 28
- Besharati MR, Manaviat MR, Souzani A. Subconjunctival bevacizumab injection in treatment of pterygium [J]. *Acta Med Iran*, 2011, 49(3): 179 - 183
- Enkvetchakul O, Thanathane O, Rangsin R, *et al.* A randomized controlled trial of intralesional bevacizumab injection on primary pterygium: preliminary results [J]. *Cornea*, 2011, 30(11): 1213 - 1218
- Fallah Tafti MR, Khosravifard K, Mohammadpour M, *et al.* Efficacy of intralesional bevacizumab injection in decreasing pterygium size [J]. *Cornea*, 2011, 30(2): 127 - 129
- Saxena S, Vishwkarma K, Khattri M, *et al.* Multiple subconjunctival bevacizumab for advanced primary pterygium [J]. *Ann Ophthalmol (Skokie)*, 2010, 42: 28 - 30
- Teng CC, Patel NN, Jacobson L. Effect of subconjunctival bevacizumab on primary pterygium [J]. *Cornea*, 2009, 28(4): 468 - 470
- Banifatemi M, Razeghinejad MR, Hosseini H, *et al.* Bevacizumab and ocular wound healing after primary pterygium excision [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2011, 27(1): 17 - 21
- Galor A, Yoo SH, Piccoli FV, *et al.* Phase I study of subconjunctival ranibizumab in patients with primary pterygium undergoing pterygium surgery [J]. *Am J Ophthalmol*, 2010, 149(6): 926 - 931, e2
- Mandalos A, Tsakpinis D, Karayannopoulou G, *et al.* The effect of subconjunctival ranibizumab on primary pterygium: a pilot study [J]. *Cornea*, 2010, 29(12): 1373 - 1379
- Razeghinejad MR, Hosseini H, Ahmadi F, *et al.* Preliminary results of subconjunctival bevacizumab in primary pterygium excision [J]. *Ophthalmic Res*, 2010, 43(3): 134 - 138
- Shenasi A, Mousavi F, Shoa - Ahari S, *et al.* Subconjunctival bevacizumab immediately after excision of primary pterygium: the first clinical trial [J]. *Cornea*, 2011, 30(11): 1219 - 1222
- Fallah MR, Khosravi K, Hashemian MN, *et al.* Efficacy of topical bevacizumab for inhibiting growth of impending recurrent pterygium [J]. *Curr Eye Res*, 2010, 35(1): 17 - 22
- Lekhanont K, Patarakittam T, Thongphiew P, *et al.* Randomized controlled trial of subconjunctival bevacizumab injection in impending recurrent pterygium: a pilot study [J]. *Cornea*, 2012, 31(2): 155 - 161
- Wu PC, Kuo HK, Tai MH, *et al.* Topical bevacizumab eyedrops for limbal - conjunctival neovascularization in impending recurrent pterygium [J]. *Cornea*, 2009, 28(1): 103 - 104
- Bhasin P, Gujar P. A case of recipient bed melt and wound dehiscence after penetrating keratoplasty and subconjunctival injection of bevacizumab [J]. *Cornea*, 2012, 31: 1342 - 1343
- Calcagni M, Althaus MK, Knapik AD, *et al.* In vivo visualization of the origination of skin graft vasculature in a wild - type/GFP crossover model [J]. *Microvasc Res*, 2011, 82: 237 - 245

(收稿日期: 2014 - 02 - 13)

(修回日期: 2014 - 02 - 26)

## 海绵窦海绵状血管瘤的影像诊断及病理特征分析

莫小春 周 玮 董吉顺

**摘 要** **目的** 探讨蝶鞍旁海绵状血管瘤(cavernous sinus hemangiomas, CSHAs)的影像学表现和病理特征,以提高影像诊断水平。**方法** 回顾性分析经手术及病理证实的20例CSHAs患者的病例资料,所有患者均行CT及MRI扫描,18例行MR扩散加权成像(DWI),3例术前行数字减影血管造影(DSA)检查。**结果** 病灶呈“球状”、“分叶状”或“葫芦状”跨蝶鞍生长,体积较大,均为单发病灶。CT平扫为稍高密度灶,MRI扫描后T<sub>1</sub>WI呈等或稍低信号,T<sub>2</sub>WI呈明显高信号,CT及MR增强扫描呈均匀或不均匀显著强化。18例DWI呈等或稍低信号,3例DSA表现为静脉期于蝶鞍旁可见淡染色团块,而动脉期及毛细血管期均未见异常染色。**结论** CSHAs的影像学表现具有一定特征性,有助于提高术前定位及定性诊断的准确率。

**关键词** 海绵窦海绵状血管瘤 体层摄影术,X线计算机 磁共振成像 病理学

[中图分类号] R739.9

[文献标识码] A

作者单位: 313000 浙江省湖州市疾病预防控制中心(莫小春);浙江省湖州市中心医院放射科(周玮),病理科(董吉顺)