

1g/L 环孢霉素 A 滴眼液在预防胬肉复发中的临床应用

叶汉元, 何金梅

作者单位: (448000) 中国湖北省荆门市第二人民医院眼科

作者简介: 叶汉元, 硕士, 主治医师, 研究方向: 临床眼科。

通讯作者: 何金梅, 副主任医师, 研究方向: 临床眼科. xyz10_19@sohu.com

收稿日期: 2016-05-24 修回日期: 2016-09-06

Effects of 1g/L topical cyclosporine A in preventing pterygium recurrence after pterygium surgery

Han-Yuan Ye, Jin-Mei He

Department of Ophthalmology, No. 2 People's Hospital of Jingmen, Jingmen 448000, Hubei Province, China

Correspondence to: Jin-Mei He. Department of Ophthalmology, No. 2 People's Hospital of Jingmen, Jingmen 448000, Hubei Province, China. xyz10_19@sohu.com

Received: 2016-05-24 Accepted: 2016-09-06

Abstract

• **AIM:** To investigate the efficacy of 1g/L topical cyclosporine A (tCsA) in preventing the recurrence of pterygium after pterygium excision and conjunctival flap rotation technique.

• **METHODS:** Fifty-eight patients (58 eyes) with primary pterygium were included in this prospective study. All eyes were operated with pterygium excision and conjunctival flap rotation technique, and divided into treatment and control group according to whether be treated with 1g/L tCsA eye drops after operation. The operated patients were followed up for 1y to assess the recurrence of pterygium.

• **RESULTS:** After surgery, the difference between the tCsA treatment and control group were statistically significant in the Schirmer I test results ($9.93 \pm 1.59 \text{ mm}/5 \text{ min}$ vs $8.47 \pm 1.53 \text{ mm}/5 \text{ min}$, $P < 0.001$). The Schirmer I test results increased after tCsA treatment for patients assigned to the treatment group. The pterygium recurred in 3 of 28 eyes (10%) in the treatment group and 11 of 30 eyes (39%) in the control group ($P = 0.029$).

• **CONCLUSION:** tCsA eye drops are safe and effective for medical treatment to reduce rates of recurrence after pterygium surgery.

• **KEYWORDS:** topical cyclosporine A; pterygium excision; recurrence; complications

Citation: Ye HY, He JM. Effects of 1g/L topical cyclosporine A in preventing pterygium recurrence after pterygium surgery. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(10):1965-1967

摘要

目的: 观察翼状胬肉切除联合自体球结膜瓣移植术后, 局部应用 1g/L 环孢霉素 A 对胬肉复发的抑制效果。

方法: 对原发性翼状胬肉患者 58 例 58 眼进行前瞻性研究。所有入选眼均采用翼状胬肉切除联合自体球结膜瓣移植术, 根据术后是否应用 1g/L 环孢霉素 A 滴眼液分为试验组和对照组。术后追踪随访 1a, 观察患者的胬肉复发率。

结果: 术后试验组基础泪液分泌试验 (Schirmer I test, S I t) 结果明显优于对照组 (9.93 ± 1.59 vs $8.47 \pm 1.53 \text{ mm}/5 \text{ min}$); S I t 结果也显示 1g/L 环孢霉素 A 使患术后的泪液分泌量较术前有所增加。术后 1a 试验组与对照组的胬肉复发率分别为 10% 和 39%。对照组并发症的出现率要高于试验组, 差异具有统计学意义 ($P = 0.029$)。

结论: 翼状胬肉切除术后局部应用 1g/L 环孢霉素 A 滴眼液能够安全有效地降低胬肉的复发率。

关键词: 环孢霉素 A; 翼状胬肉切除术; 复发; 并发症

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2016.10.48

引用: 叶汉元, 何金梅. 1g/L 环孢霉素 A 滴眼液在预防胬肉复发中的临床应用. *国际眼科杂志* 2016;16(10):1965-1967

0 引言

翼状胬肉是亚热带和热带地区常见的一种眼科疾病。它被认为是由紫外线暴露、空气污染、粉尘等一系列的环境刺激导致角膜缘干细胞破坏而引起的结膜变性病变。目前临床上一般采用翼状胬肉切除术对其进行治疗, 但其切除后的高复发率一直是眼科医师难以回避的问题。环孢素 A 是一种是通过阻断 T 细胞的活化来抑制 T 细胞介导的炎症反应的免疫抑制剂, 主要用于全身炎症性疾病和预防器官移植排斥治疗的。目前, 环孢素 A 的眼用制剂也被越来越多地用于角膜移植术后抗排斥治疗以及春季角结膜炎、疱疹性角膜炎等疾病的治疗^[1-3]。本研究对来我院进行翼状胬肉切除术的 58 例患者进行为期 1a 的观察, 比较术后应用 1g/L 环孢素 A 滴眼液对翼状胬肉切除术后胬肉复发率的影响。

1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性研究。选取我院 2014-03/10 进行翼状胬肉切除术的患者 58 例 58 眼为观察对象。入选标准: 初发 2 型与 3 型翼状胬肉 (超过角膜缘 $\geq 2 \text{ mm}$), 且长于鼻侧; 双眼翼状胬肉患者随机选取 1 眼进行研究。排除标准: 假性胬肉, 有其他眼表疾病、眼部外伤史及手术史, 以及结缔组织病等影响术后恢复的全身性疾病。所有入选患者随机分配进入试验组与对照组: 试验组 30 例 30 眼, 其中男 16 例, 女 14 例, 平均年龄 59.0 ± 9.8 岁, 术后局部应用 1g/L 环孢素 A 滴眼液; 对照组 28 例 28 眼, 其中男 15 例, 女 13 例, 平均年龄 58.5 ± 10.1 岁, 术后常规用药。

1.2 方法 两组患者于术前3d给予左氧氟沙星滴眼液点眼,4次/d。手术均由同一位经验丰富的术者在显微镜操作,20g/L盐酸利多卡因加少许肾上腺素行局部浸润麻醉后行翼状胬肉切除联合自体球结膜瓣移植术,结膜瓣来自上方或下方球结膜,采用8-0可吸收缝线间断缝合固定。两组患者术后妥布霉素眼膏涂术眼后,纱布包扎。两组患者从术后1d开始,左氧氟沙星滴眼液点术眼,4次/d,直至角膜上皮愈合;1g/L氟米龙滴眼液点术眼,4次/d,每周减量1次,使用至术后1mo。因为缝线可吸收,所有患者均未行结膜缝线拆除。所有患者在术后1d,1wk,1mo以及之后每月随访1次至术后12mo,观察为期1a。在术后1wk,角膜创面上皮完全修复后,给试验组患者术眼局部应用1g/L环孢霉素A滴眼液,2次/d,持续应用6mo。观察两组患者术后的胬肉复发率与并发症情况;术后创面纤维增殖膜超过角膜缘1mm被定义为复发。另外,对所有患者术前、术后基础泪液分泌试验(Schirmer I test, S I t)结果进行评估。

统计学分析:使用SPSS 13.0软件进行统计学分析,计数资料比较采用卡方检验,不适合做卡方检验的比较采用Fisher精确检验;计量资料采用均数±标准差表示,采用独立样本t检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 S I t 结果 S I t显示对照组与试验组患者术前平均泪液分泌时间分别为 9.37 ± 1.92 和 9.43 ± 1.97 mm/5min,差异无统计学意义($t=-0.302, P=0.904$)。在随访期结束时,试验组的平均泪液分泌测试结果要显著优于对照组,两组分别为 9.93 ± 1.59 和 8.47 ± 1.53 mm/5min,差异有统计学意义($t=4.126, P<0.001$)。

2.2 术后胬肉复发率 随访1a,患者术后胬肉的复发率在试验组为3眼(10%),对照组为11眼(39%),两组复发率差异有统计学意义($\chi^2=5.327, P=0.021$)。试验组的平均复发时间为 6.07 ± 1.44 mo,对照组为 3.00 ± 1.02 mo,两组之间的差异有统计学意义($t=9.317, P<0.001$)。

2.3 术后并发症 两组患者只在术后1d与1wk随访时诉有不同程度的刺激症状(畏光、流泪、疼痛、异物感)。随访期间1a内两组患者均未发现严重并发症,最常见的并发症是角巩膜干凹斑,其次是化脓性肉芽肿与巩膜变薄。我们发现对照组并发症的出现率明显高于试验组,差异具有统计学意义($\chi^2=4.794, P=0.029$),见表1。一旦发现并发症,立即停用激素,给予玻璃酸钠滴眼液、重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液、小牛血去蛋白提取物眼用凝胶与溴芬酸钠水合物滴眼液治疗1~2wk后,均治愈。

3 讨论

翼状胬肉是一种与多因素相关的常见退行性结膜病变,好发于鼻侧球结膜。翼状胬肉多见于户外工作人员,紫外线下的过多暴露被认为是其发生的主要原因。手术切除胬肉是改善患者外观及治疗由胬肉引起视觉障碍的最有效方法,但病变组织的复发是其最常见的术后并发症,既往研究报道其复发率可高达75%^[4]。胬肉切除联合自体结膜瓣移植术因术后复发率较低而成为主流手术方式,但其术后复发率依然可高达35%^[5]。因此,手术治疗后胬肉复发的药物防治成为研究热点。其中丝裂霉素C较为常用。一般在术后加用0.2g/L丝裂霉素C 5min,可将胬肉复发率控制在4%~22%^[6]。但作为通过抑制

表1 两组患者术后并发症比较 眼(%)

| 组别 | 眼数 | 角巩膜干凹斑 | 化脓性肉芽肿 | 巩膜变薄 | 发生率(%) |
|-----|----|--------|--------|-------|--------|
| 对照组 | 30 | 6(20) | 3(10) | 3(10) | 40.0 |
| 试验组 | 28 | 4(14) | 0 | 0 | 14.3 |

注:试验组:术后使用1g/L环孢霉素A滴眼液;对照组:术后常规治疗。

DNA复制来抑制细胞有丝分裂的烷基化抗肿瘤药物,丝裂霉素C具有一定毒性,有导致白内障,浅层点状角膜炎,延迟愈合角膜的风险,亦可能引起严重的并发症如巩膜坏死。另外,对于患有干眼综合征、疱疹性角膜炎和睑缘炎等眼表疾病的患者也不宜使用丝裂霉素C。噻替哌是临床中另一种常用的抑制胬肉复发的药物。其主要通过与细胞内DNA核碱基结合、改变DNA结构,来抑制细胞的有丝分裂。国内研究显示使用0.5g/L赛替哌滴眼液8wk,胬肉的复发率为10%^[7]。国外研究显示0.5g/L噻替哌滴眼液使用6~8wk后,胬肉的复发率为0.8%~22.4%,但其应用易引发永久性的眼睑色素脱失^[8]。

因此,我们需要寻找更安全与有效的药物来预防翼状胬肉的复发。翼状胬肉相关的基础研究表明细胞免疫和炎症反应在胬肉形成过程中发挥有重要作用。T淋巴细胞与细胞粘附分子-1(ICAM-1)、人白细胞DR抗原(HLA-DR)均存在于翼状胬肉组织中^[9]。翼状胬肉上皮细胞还高表达正常结膜上皮细胞并不表达的细胞粘附分子-1(ICAM-1)和HLA-DR分子。另外,与血管生成及纤维化相关的肥大细胞也被发现参与了翼状胬肉的形成^[10]。环孢霉素A是一种真菌衍生肽,其不但可以通过抑制细胞质转录因子的活化及核转录来阻止T淋巴细胞的活化和细胞炎症因子的产生,还可以通过抑制ICAM-1的产生来调节上皮组织内免疫相关的感染。尽管环孢霉素A作用于肥大细胞的确切机制尚未明了,但有研究推测,环孢霉素A亦可能通过T辅助细胞效应B细胞调节本地IgE的产生抑制肥大细胞的效应^[11]。因此,翼状胬肉组织病理学的改变与环孢霉素A作用机制之间的关联性让我们有理由相信环孢霉素A能够对复发性胬肉起到很好的预防作用。研究中我们将行翼状胬肉切除联合自体球结膜瓣移植术的58例原发性翼状胬肉患者随机分配进入试验组与对照组。试验组给予1g/L环孢霉素A滴眼液局部点眼6mo,对照组术后未有给予特殊治疗。随访1a后,我们发现试验组翼状胬肉复发率为10.7%,显著低于对照组的36.7%。并且值得欣喜的是,研究中1g/L环孢霉素A在眼部的局部使用并未出现任何严重的并发症。另外,在随访期结束时,我们发现试验组的S I t结果要显著优于对照组,且试验组在应用1g/L环孢霉素A后,平均S I t亦优于术前。许多研究已经表明0.05%~2%环孢霉素A局部应用是安全的^[12-14],并在眼表病的治疗中耐受性良好^[15]。本研究中并未出现与环孢霉素A相关的并发症,1g/L环孢霉素A安全地局部应用于胬肉切除术后患眼,不但降低了胬肉的复发率,还增加了患眼的泪膜稳定性,一定程度上提高了患者术后的眼表舒适度。

综上所述,1g/L环孢霉素A滴眼液对于减少翼状胬肉的复发是有帮助的。我们的研究是首次尝试将1g/L的环孢霉素A滴眼液应用于胬肉切除术后患者预防胬肉

复发。进一步的前瞻性随机对照研究仍需开展,以便探讨环孢霉素局部治疗的最低有效剂量和持续时间。

参考文献

- 1 Yucel OE, Ulus ND. Efficacy and safety of topical cyclosporine A 0.05% in vernal keratoconjunctivitis. *Singapore Med J* 2015 [Epub ahead of print]
- 2 Zhao JC, Jin XY. Local therapy of corneal allograft rejection with cyclosporine. *Am J Ophthalmol* 1995;119(2):189-194
- 3 Gunduz K, Ozdemir O. Topical cyclosporin as an adjunct to topical acyclovir treatment in herpetic stromal keratitis. *Ophthalmic Res* 1997;29(6):405-408
- 4 Lam DS, Wong AK, Fan DS, et al. Intraoperative mitomycin C to prevent recurrence of pterygium after excision: a 30-month follow-up study. *Ophthalmology* 1998;105(5):901-904
- 5 Anduze AL. Merest sclera technique for primary pterygium surgery. *Ophthalmic Surg* 1989;20(12):892-894
- 6 Mahar PS, Nwokora GE. Role of mitomycin C in pterygium surgery. *Br J Ophthalmol* 1993;77(7):433-435
- 7 Wu H, Chen G. Cyclosporine A and thiotepa in prevention of postoperative recurrence of pterygium. *Eye Sci* 1999;15(2):91-92
- 8 Chapman-Smith JS. Pterygium treatment with triethylene thiophosphoramidate. *Australian and New Zealand J Ophthalmol* 1992;20

(2):129-131

- 9 Beden U, Irkeç M, Orhan D, et al. The roles of T-lymphocyte subpopulations (CD4 and CD8), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), HLA-DR receptor, and mast cells in etiopathogenesis of pterygium. *Ocular Immu Inflamm* 2003;11(2):115-122
- 10 Powers MR, Qu Z, O'Brien B, et al. Immunolocalization of bFGF in pterygia: association with mast cells. *Cornea* 1997;16(5):545-549
- 11 Bleik JH, Tabbara KF. Topical cyclosporine in vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1991;98(11):1679-1684
- 12 Kilic A, Gurler B. Topical 2% cyclosporine A in preservative-free artificial tears for the treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Canadian J Ophthalmol* 2006;41(6):693-698
- 13 Daniell M, Constantinou M, Vu HT, et al. Randomised controlled trial of topical ciclosporin A in steroid dependent allergic conjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 2006;90(4):461-464
- 14 Baiza-Duran L, Medrano-Palafox J, Hernandez-Quintela E. A comparative clinical trial of the efficacy of two different aqueous solutions of cyclosporine for the treatment of moderate-to-severe dry eye syndrome. *Br J Ophthalmol* 2010;94(10):1312-1315
- 15 Wan KH, Chen LJ, Rong SS, et al. Topical cyclosporine in the treatment of allergic conjunctivitis: a meta-analysis. *Ophthalmology* 2013;120(11):2197-2203

· 临床报告 ·

新鲜羊膜移植治疗急性期眼化学伤的临床观察

陆依¹, 黄波¹, 吴闵星², 杜丽辉¹, 凌霞¹, 易艳玲¹

作者单位:(443000)中国湖北省宜昌市,湖北三峡职业技术学院附属医院¹妇产科;²眼科

作者简介:陆依,本科,主治医师。

通讯作者:陆依.89288364@qq.com

收稿日期:2016-05-23 修回日期:2016-09-05

Clinical observation on fresh amniotic membrane transplantation in acute ocular chemical burns

Yi Lu¹, Bo Huang¹, Min-Xing Wu², Li-Hui Du¹, Xia Ling¹, Yan-Ling Yi¹

¹Department of Gynaecology and Obstetrics;²Department of Ophthalmology, Hubei Three Gorges Polytechnic Affiliated Hospital, Yichang 443000, Hubei Province, China

Correspondence to: Yi Lu. Department of Gynaecology and Obstetrics, Hubei Three Gorges Polytechnic Affiliated Hospital, Yichang 443000, Hubei Province, China. 89288364@qq.com

Received:2016-05-23 Accepted:2016-09-05

Abstract

• **AIM:** To observe the effect of fresh amniotic membrane transplantation (FAMT) in acute ocular chemical burns.

• **METHODS:** A prospective study of 25 consecutive cases (36 eyes) with acute ocular chemical burns were treated with FAMT. The clinical efficacy was observed such as the time of amniotic membrane absorbed, corneal epithelialization & transparency, visual acuities and complications.

• **RESULTS:** With follow-up ranged from 3 to 6mo, 31 eyes' amniotic membrane were dissolved in 2wk (86%). A total of 33 eyes showed corneal epithelialization in 4wk (92%), 3 eyes showed persistent corneal epithelial defects and need secondary limbal stem cell transplantation or corneal transplantation (8%). A total of 10 eyes showed superficial corneal vascularization (28%), 6 eyes' cornea were opacity in part (17%), and one eye was symblepharon (3%).

• **CONCLUSION:** Early FAMT is an effective treatment in the management of acute ocular chemical burns to support epithelial healing, restore ocular surface integrity with potential to improve vision and reduce the incidence of complications. Furthermore, FAMT has advantages of easily obtain and convenient usage, which is suitable in local hospital of our country.

• **KEYWORDS:** amniotic membrane transplantation; ocular chemical burns; acute

Citation: Lu Y, Huang B, Wu MX, et al. Clinical observation