

论著·临床研究      doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.13.023

网络首发    [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210316.1004.002.html\(2021-03-16\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210316.1004.002.html(2021-03-16))

# 局部切除术联合冷冻治疗结膜恶性黑色素瘤生存率分析

石安杰,杨玉琼,李  佳,郝  冰,李秀红,袁洪峰<sup>△</sup>  
(陆军特色医学中心眼科,重庆 400042)

**[摘要]** **目的** 研究局部切除术联合冷冻治疗结膜恶性黑色素瘤的生存率及预后因素。**方法** 回顾性研究 2003 年 7 月至 2018 年 1 月该院眼科诊治的 26 例结膜恶性黑色素瘤病例资料和临床病理特点,分析局部切除联合冷冻治疗结膜恶性黑色素瘤的预后因素。**结果** 26 例患者 5 年总体生存率、复发率、转移率分别为 56.7%、68.5%、52.4%。随着临床分期的增加,患者 5 年生存率明显降低( $\chi^2=9.531, P=0.009$ ),T1 期、T2 期和 T3 期的生存率分别为 85.1%、54.5%、50.0%。与其类似,随着肿瘤厚度增加,生存率明显降低( $\chi^2=4.644, P=0.031$ ),肿瘤厚度 $<2.0\text{ mm}$ 与 $\geq 2.0\text{ mm}$ 的生存率分别为 87.5%、36.5%。肿瘤侵犯泪阜与否( $\chi^2=1.694, P=0.193$ )和组织病理学特点( $\chi^2=3.336, P=0.189$ )差异无统计学意义。**结论** 结膜恶性黑色素瘤分期和厚度与患者预后明显相关,早期诊断及治疗可明显提高患者生存率。

**[关键词]** 手术治疗;恶性黑色素瘤;局部切除术;结膜;生存率;预后因素  
**[中图法分类号]** R777.3      **[文献标识码]** A      **[文章编号]** 1671-8348(2021)13-2269-05

## Analysis on survival rate in local resection combined with cryotherapy for treating conjunctival malignant melanoma

SHI Anjie, YANG Yuqiong, LI Jia, HAO Bing, LI Xiuhong, YUAN Hongfeng<sup>△</sup>

(Department of Ophthalmology, Army Characteristic Medical Center, Chongqing 400042, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the survival rate and prognostic factors of local resection combined with cryotherapy in treating conjunctival malignant melanoma. **Methods** The medical data and clinicopathological characteristics in 26 cases of conjunctival malignant melanoma in the ophthalmology department of this hospital from January 2004 to January 2018 were retrospectively studied. The prognostic factors of local resection combined with cryotherapy for treating conjunctival malignant melanoma were analyzed. **Results** The overall 5-year survival rate, recurrence rate and metastasis rate of 26 cases were 56.7%, 68.5% and 52.4% respectively. With the increase of clinical stage, the 5-year survival rate was significantly decreased ( $\chi^2=9.531, P=0.009$ ), the survival rates of the stage T1, T2 and T3 were 85.1%, 54.5% and 50.0% respectively. Similarly, with the increase of tumour thickness, the survival rate was decreased significantly ( $\chi^2=4.644, P=0.031$ ), the survival rates of tumor thickness $\geq 2.0\text{ mm}$  and  $<2.0\text{ mm}$  were 36.5% and 87.5%, respectively. However, there was no statistically significant difference between lacrimal caruncle involvement ( $\chi^2=1.694, P=0.193$ ) and histopathological features ( $\chi^2=3.336, P=0.189$ ). **Conclusion** The stage and thickness of conjunctival malignant melanoma are significantly correlated with the prognosis. Early diagnosis and treatment can significantly improve the survival rate.

**[Key words]** surgical treatment; malignant melanoma; local resection; conjunctiva; survival rate; prognostic factors

结膜恶性黑色素瘤发病率低,在白种人中每百万人的发病率为 0.2~0.8,非白种人的发病率更低<sup>[1-2]</sup>;恶性程度高,极易复发和转移,10 年病死率为 30.0%<sup>[3]</sup>。结膜恶性黑色素瘤对放疗和化疗均不敏感,因此,手术切除肿瘤是目前最有效的治疗方式<sup>[4]</sup>。

常用的手术方式包括局部切除术和眼眶内容物剜除术。目前,我国临床上常采用眼眶内容物剜除术治疗晚期结膜恶性黑色素瘤,然而,即便是到了肿瘤晚期,也对患者视力影响不大,患者通常不愿接受眼眶内容物剜除术,而要求采用局部切除术。郭波等<sup>[5]</sup>报道 14

例行局部切除术联合冷冻治疗结膜恶性黑色素瘤患者,生存率为 85.7%。局部切除术联合冷冻治疗在切除肿瘤的同时冷冻手术切口边缘,效果优于单纯手术治疗,还可保留结膜恶性黑色素瘤患者的视力,减少术后并发症,有利于保留正常面部外观,患者易于接受,而国内相关研究报道较少。收集局部切除术联合冷冻术治疗的结膜恶性黑色素瘤患者临床资料以及术后复发、转移、生存情况,回顾性分析患者的总体生存率、复发率及转移率,现将结果报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

2003 年 7 月至 2018 年 1 月本院诊治的结膜恶性黑色素瘤患者共 26 例,所有患者采用局部切除术联合冷冻治疗,术中切除肿瘤组织送组织病理检查并确诊为结膜恶性黑色素瘤。患者资料和数据 的采集和分析经本院伦理委员会批准[医研伦审(2020)第 156 号]。

#### 1.2 分组

采用第 8 版美国癌症联合委员会(AJCC)结膜恶性黑色素瘤分期系统作为患者的临床分期标准<sup>[6]</sup>。T1 期为球结膜病变,T2 期为眼睑、穹窿、泪阜结膜病变,T3 期为侵及眼球、眼睑皮肤、鼻泪系统、眼眶、鼻窦肿瘤,T4 期为侵及脑部肿瘤,N1 为淋巴结侵犯,M1 为肿瘤远处转移。文献报道,肿瘤厚度大于或等于 2.0 mm 时增加了复发和转移的风险<sup>[1]</sup>,据此将患者分为 2 组,分别为肿瘤厚度小于 2.0 mm 组与肿瘤厚度大于或等于 2.0 mm 组。根据结膜恶性黑色素瘤病理学特点可将患者分为上皮样细胞组、梭形细胞组和混合细胞组。上皮样细胞型胞体呈圆形或多边形,大小不一、界限清楚,胞核大、核膜厚。梭形细胞型胞体细长,胞核含有大量染色体,呈嗜酸性。混合细胞型瘤体由上皮细胞型和梭形细胞型共同组成。

#### 1.3 手术方法

全身醉麻或局部麻醉下手术,常规消毒铺巾,开睑器暴露术眼,距肿瘤边缘 3 mm 处切除肿瘤,对于 T2、T3 期广泛浸润的患者,增大切除范围,切除手术视野内可见的全部肿瘤,切缘在术中行冰冻病理组织学检查,切除的肿瘤组织送病理活检,使用 HB801BW 型冷冻治疗仪(扬州华康电子科技有限公司)冷冻创面切缘,冷冻温度为-75℃,每个部位冷冻 3 次,每次持续时间为 5 s,创面较小时直接对位缝合结膜,创面较大时以羊膜覆盖,并间断缝合结膜与羊膜,加压包扎术眼。

#### 1.4 免疫组织化学检测

免疫组织化学检测有助于提高病理诊断的准确性,结膜恶性黑色素瘤常用的免疫组织化学检测指标为 S-100、HMB45、Melan-A 和 Ki-67<sup>[7-9]</sup>。

#### 1.5 随访

门诊随访,患者术后 1 个月、3 个月、半年时需至门诊复查,此后每年门诊随访 1 次,至患者死亡或失访为止,末次随访时间为 2019 年 1 月。

#### 1.6 统计学处理

采用 SPSS 20.0 软件进行数据分析,总体生存率、复发率、转移率分析采用 Kaplan-Meier 法,绘制生存函数曲线。采用 Log-Rank(Mantel-Cox)检验分析各个临床因素与生存率的关系。总体生存率(OS)定义为从病理诊断之日起至终点事件(患者死亡或随访截止)的概率。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义,3 组间两两比较时校正检验水准,以  $P<0.0167$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

#### 2.1 患者一般资料

收集 26 例结膜恶性黑色素瘤患者临床资料,总结其临床特点与术后肿瘤复发、转移情况,见表 1。

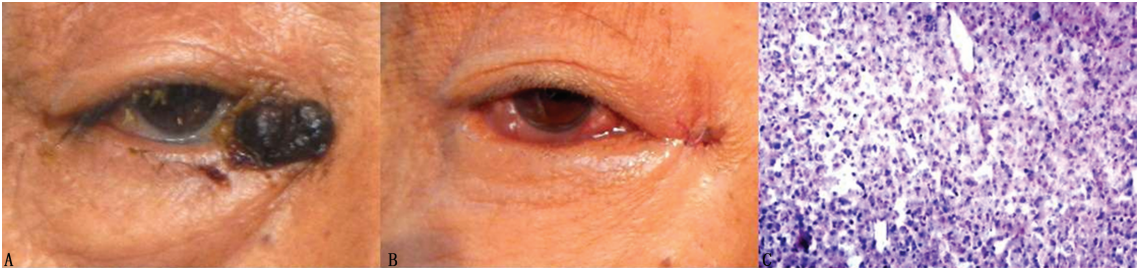
2 例 T3 期患者均为眼眶表浅浸润,没有眼球内侵犯。有 2 例 N1(淋巴结侵犯)与 M1(肿瘤远处转移)的患者分别为 T2N1M1 与 T3N1M1,前者入院时肿瘤已侵犯左眼内眦、睑结膜、球结膜等处,并远处转移至左颈根部淋巴结、右肺门处;后者入院时肿瘤已侵犯右眼眶内、泪阜、下穹隆、眼睑结膜等处,右下颌淋巴结、小肠壁等多处转移。

| 表 1 患者临床特点与复发、转移情况[n(%)] |    |          |         |
|--------------------------|----|----------|---------|
| 特点                       | n  | 复发数      | 转移      |
| 就诊年龄                     |    |          |         |
| ≤60 岁                    | 14 | 7(50.0)  | 6(42.9) |
| >60 岁                    | 12 | 7(58.3)  | 0       |
| 性别                       |    |          |         |
| 男                        | 13 | 7(53.8)  | 3(23.1) |
| 女                        | 13 | 7(53.8)  | 3(23.1) |
| 眼别                       |    |          |         |
| 右                        | 16 | 8(50.0)  | 3(18.8) |
| 左                        | 10 | 6(60.0)  | 3(30.0) |
| 肿瘤厚度                     |    |          |         |
| <2.0 mm                  | 10 | 5(50.0)  | 3(30.0) |
| ≥2.0 mm                  | 16 | 9(56.3)  | 3(18.8) |
| T 期                      |    |          |         |
| T1                       | 7  | 3(42.9)  | 1(14.3) |
| T2                       | 17 | 10(58.8) | 5(29.4) |
| T3                       | 2  | 1(50.0)  | 0       |
| T4                       | 0  | 0        | 0       |
| N 期                      |    |          |         |
| N0                       | 24 | 13(54.2) | 6(25.0) |
| N1                       | 2  | 1(50.0)  | 0       |
| M 期                      |    |          |         |



| 续表 1 患者临床特点与复发、转移情况[n(%)] |    |          |         |
|---------------------------|----|----------|---------|
| 特点                        | n  | 复发数      | 转移      |
| M0                        | 24 | 13(54.2) | 6(25.0) |
| M1                        | 2  | 1(50.0)  | 0       |
| 组织病理学                     |    |          |         |
| 上皮样细胞                     | 18 | 11(61.1) | 5(27.8) |
| 混合细胞                      | 6  | 2(33.3)  | 0       |
| 梭形细胞型                     | 2  | 1(50.0)  | 1(50.0) |
| 侵犯部位                      |    |          |         |
| 泪阜                        | 8  | 4(50.0)  | 3(37.5) |
| 穹窿                        | 8  | 5(62.5)  | 2(25.0) |
| 术后并发症                     |    |          |         |
| 倒睫                        | 4  | 3(75.0)  | 2(50.0) |
| 睑球粘连                      | 6  | 5(83.3)  | 3(50.0) |

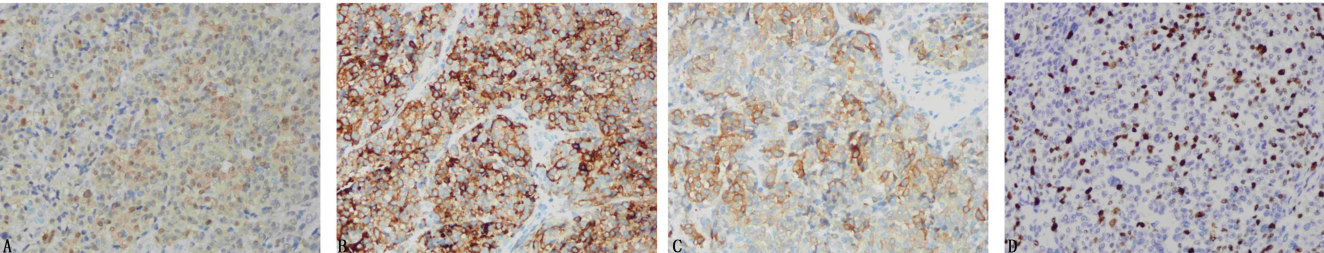
2.2 病理及免疫组织化学



A:术前右眼外观,肿瘤呈结节状,肿瘤表面可见血痂;B:术后右眼外观,肿物已切除;C:病理切片(HE染色×100)。  
图 1 典型病例 1:右眼泪阜恶性黑色素瘤(大小约 15 mm×5 mm×3 mm)



A:术前左眼下下方穹窿黑色肿物,呈扁平状,表面可见新生血管;B:术中已切除肿瘤,未见肿瘤残留;C:病理切片(HE染色×100)。  
图 2 典型病例 2:左眼下下方穹窿结膜恶性黑色素瘤(大小约 10 mm×10 mm×2 mm)



A:S-100 阳性;B:HMB45 阳性;C:Melan-A 阳性;D:Ki-67(20%)。  
图 3 结膜恶性黑色素瘤免疫组织化学图片(×200)

2.3.1 T 期与生存关系分析

随着临床分期的增加,5 年生存率明显降低,T1 期、T2 期、T3 期的 5 年生存率分别为 85.1%、

结膜恶性黑色素瘤侵犯泪阜与穹窿结膜外观及病理 HE 染色见图 1、2。2 例典型病例病理结果均为结膜恶性黑色素瘤(上皮样细胞型)。

S-100 检测 24 例,其中阳性有 23 例(95.8%);HMB45 检测 24 例,阳性有 24 例(100.0%);Melan-A 检测 22 例,阳性有 21 例(95.5%);Ki-67 检测 22 例,阳性有 22 例(100.0%),Ki-67(≥50%)有 1 例(4.5%),Ki-67(10%~50%)有 9 例(40.9%),Ki-67(≤10%)有 12 例(54.5%),见图 3。

2.3 生存分析

随访 26 例患者,随访时间为 7~185 个月,平均(42.0±3.9)个月。随访期间术后肿瘤复发 14 例(53.8%),转移 6 例(23.1%)。失访 2 例,失访率为 7.7%。3 年、5 年总体生存率(OS)分别为 75.3%、56.7%。3 年、5 年复发率分别为 30.9%、68.5%。3 年、5 年转移率分别为 35.2%、52.4%。

54.5%、50.0%,差异有统计学意义( $\chi^2=9.531,P=0.009$ ,见表 2、图 4)。T2 期与 T3 期差异有统计学意义( $\chi^2=7.943,P=0.005$ ),而 T1 期与 T2 期( $\chi^2=$

0.001, $P=0.979$ )以及 T1 期与 T3 期( $\chi^2=4.773$ ,  
 $P=0.029$ )差异无统计学意义。

| 表 2 患者生存率分析表 |           |          |       |
|--------------|-----------|----------|-------|
| 特点           | 5 年生存率(%) | $\chi^2$ | P     |
| 就诊年龄         |           | 0.071    | 0.790 |
| ≤60 岁        | 59.1      |          |       |
| >60 岁        | 54.0      |          |       |
| 性别           |           | 1.365    | 0.243 |
| 男            | 42.7      |          |       |
| 女            | 72.9      |          |       |
| 眼别           |           | 0.440    | 0.507 |
| 右            | 57.3      |          |       |
| 左            | 55.6      |          |       |
| 肿瘤厚度         |           | 4.644    | 0.031 |
| <2.0 mm      | 87.5      |          |       |
| ≥2.0 mm      | 36.5      |          |       |
| T 期          |           | 9.531    | 0.009 |
| T1           | 85.1      |          |       |
| T2           | 54.5      |          |       |
| T3           | 50.0      |          |       |
| 组织病理学        |           | 3.336    | 0.189 |
| 上皮样细胞        | 45.1      |          |       |
| 混合细胞         | 80.0      |          |       |
| 梭形细胞         | 100.0     |          |       |
| 侵犯泪阜         |           | 1.694    | 0.193 |
| 是            | 29.2      |          |       |
| 否            | 70.2      |          |       |
| 术后并发症        |           | 1.057    | 0.304 |
| 有            | 45.0      |          |       |
| 无            | 62.2      |          |       |

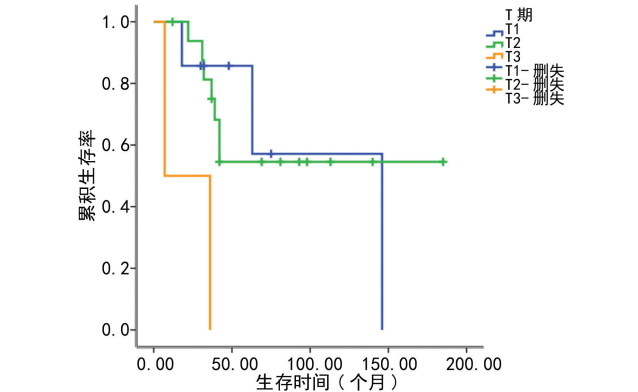


图 4 不同临床分期患者总体生存率

2.3.2 肿瘤厚度

肿瘤厚度小于 2.0 mm 的 5 年生存率为 87.5%，而肿瘤厚度大于或等于 2.0mm 的 5 年生存率为 36.5%，差异有统计学意义( $\chi^2=4.644$ , $P=0.031$ )，

见图 5。

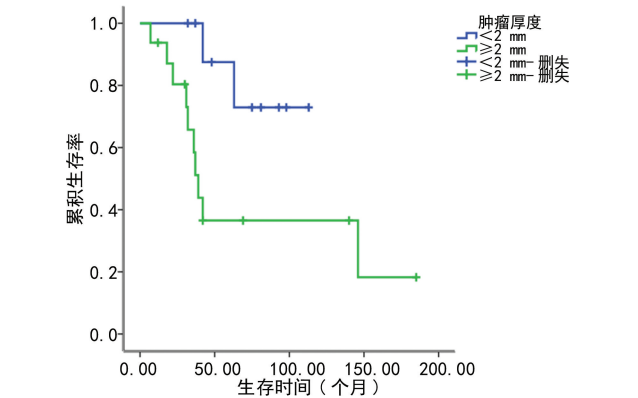


图 5 不同肿瘤厚度患者总体生存率

2.3.3 肿瘤侵犯泪阜

侵犯泪阜患者 5 年生存率为 29.2%，未侵犯泪阜患者 5 年生存率为 70.2% ( $\chi^2=1.694$ , $P=0.193$ )，差异无统计学意义。

2.3.4 肿瘤病理分型

结膜恶性黑色素瘤的病理分型为上皮细胞型的患者 5 年生存率为 45.1%，混合细胞型患者 5 年生存率为 80.0%，梭形细胞型患者 5 年生存率为 100.0% ( $\chi^2=3.336$ , $P=0.189$ )，差异无统计学意义。

3 讨 论

结膜恶性黑色素瘤是高度恶性的肿瘤，手术是该病的主要治疗方式。BROUWER 等<sup>[10]</sup>报道在荷兰眼专科中心治疗 70 例结膜恶性黑色素瘤患者，其中，18 例采用肿瘤局部切除术，7 例采用局部切除术联合冷冻治疗，6 例采用眼眶内容物剜除术，34 例采用局部切除术联合放射敷贴治疗，4 例采用外放射治疗，1 例采用局部切除联合丝裂霉素治疗，5 年复发率为 29.0%，5 年转移率为 12.0%，5 年生存率为 90.0%。CHEN 等<sup>[11]</sup>报道国内结膜恶性黑色素瘤患者 20 例，12 例采用局部切除术联合冷冻治疗，8 例采用眶内容物剜除术，有 6 例患者局部复发，10 例患者远处转移，总体病死率为 50.0%。本研究分析局部切除术联合冷冻治疗结膜恶性黑色素瘤患者资料，5 年总体生存率为 56.7%，5 年复发率为 68.5%，5 年转移率为 52.4%，预后情况跟国内文献报道类似，而 5 年总体生存率低于国外文献的报道。ZHOU 等<sup>[12]</sup>比较国内患者与白种人患者预后情况发现，与白种人患者相比，国内晚期结膜恶性黑色素瘤的患者比例较高、肿瘤组织更大、侵犯“非角膜缘”危险区域发生率较高，复发率、转移率、病死率较高，而生存率较低。其原因可能有以下几个方面：第一，国内患者更容易患有预后不良的危险因素，例如肿瘤来源于恶性黑色素瘤细胞、病理分型为上皮样细胞型和肿瘤位于眼球以外的结膜。第二，国内患者，尤其是生活在农村地区的患者，医疗资源受限，难以获得结膜恶性黑色素瘤的有



效治疗。第三,特殊的种族基因型可能是影响不同人种的重要预后因素。

局部切除术联合冷冻术适用于 T1 期和 T2 期结膜恶性黑色素瘤的治疗,其优点是可以保留患者的眼球,并发症相对较少,术后基本不影响工作生活,患者对治疗的满意度较好。对于已有眼球、眼眶等广泛浸润的 T3 期结膜恶性黑色素瘤患者,眼眶内容物剜除术仍是主要的治疗方案,MARTEL 等<sup>[13]</sup>报道 14 例采取眼眶内容物剜除术的结膜恶性黑色素瘤患者,5 年生存率约为 60.0%。然而,对于 T3 期表浅浸润未侵及眼内的患者,由于肿瘤没有影响视力和眼球转动,患者常常拒绝眼眶内容物剜除术,而要求采取局部切除术。随着医学技术的发展及医学理念的更新,眼眶内容物剜除术可能被更安全、创伤更小的手术方式所取代。

文献报道:肿瘤 TNM 分期、肿瘤厚度、肿瘤侵犯部位、组织病理学特点是结膜恶性黑色素瘤的预后因素<sup>[14-15]</sup>。肿瘤厚度越大,则患者的预后越差。肿瘤侵袭部位不同预后也不同,肿瘤侵及泪阜、穹窿部、眼睑为预后的不良因素,而侵及角膜缘为预后的保护因素。肿瘤组织病理学分型与患者生存预后相关,ES-MAELI 等<sup>[16]</sup>报道上皮细胞型较非上皮细胞型(梭形细胞型和混合细胞型)预后差。本研究表明,结膜恶性黑色素瘤 T 期分期与生存率有关,T1 期生存率较 T2 期高,而 T2 期生存率又高于 T3 期,是患者预后因素之一;肿瘤厚度是另一个预后因素,肿瘤厚度大于或等于 2.0 mm 组的生存率较肿瘤厚度小于 2.0 mm 低。本研究表明,肿瘤是否侵犯泪阜、不同的组织病理学特点之间的生存率差异无统计学意义,其原因可能为缺乏足够的样本量,导致统计学分析具有局限性,从而不易得出有差异性的结果。

手术常需联合辅助治疗,常用的辅助治疗包括冷冻术、酒精烧灼、放射疗法、化学疗法等,没有联合辅助治疗的局部切除术被认为是肿瘤预后不良的高危因素<sup>[17]</sup>。在局部切除术的基础上联合了冷冻治疗,用以减少术后复发和转移概率。

近期,PD-1、PD-L1 抑制剂治疗肿瘤的发展迅速,SAGIV 等<sup>[18]</sup>报道,使用 PD-1 抑制剂治疗 5 例已发生全身转移的结膜恶性黑色素瘤患者,5 例患者全都达到完全缓解,为治疗转移性结膜恶性黑色素瘤提供了新的思路。

综上所述,结膜恶性黑色素瘤分期和厚度与患者预后明显相关,早期诊断及治疗可明显提高患者生存率,而肿瘤侵犯泪阜与组织病理学特点与肿瘤预后未见明显关联。而由于缺乏足够样本量、单中心及非前瞻性实验等条件所限,所得结论仍有待后续更大规模研究证实。

## 参考文献

- [1] KASTELAN S,GVEROVIC A A,BEKETIC O L,et al. Conjunctival melanoma - epidemiological trends and features[J]. *Pathol Oncol Res*, 2018,24(4):787-796.
- [2] FASINA O,OLUWASOLA O A. Conjunctival melanoma in Southwestern Nigeria: a case series and review of literature[J]. *Int Ophthalmol*, 2018,38(4):1747-1752.
- [3] ROSSI E,SCHINZARI G,MAIORANO B A, et al. Conjunctival melanoma: genetic and epigenetic insights of a distinct type of melanoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2019,20(21):5447.
- [4] GRIMES J M,SHAH N V,SAMIE F H,et al. Conjunctival melanoma: current treatments and future options[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2020,21(3):371-381.
- [5] 郭波,马可,刘绮. 结膜恶性黑色素瘤的手术治疗[J]. *华西医学*, 2010,25(11):2043-2045.
- [6] JAIN P,FINGER P T,DAMATO B,et al. Multi-center, international assessment of the eighth edition of the American joint committee on cancer cancer staging manual for conjunctival melanoma[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2019,137(8):905-911.
- [7] 谭莲,谢汉平,付琰,等. 六例角结膜恶性黑色素瘤临床和病理学特点[J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2019,21(8):586-590.
- [8] KIYOHARA T,TANIMURA H,MIYAMOTO M,et al. Two cases of BRAF-mutated, bulbar conjunctival melanoma, and review of the published literature[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2020,45(2):207-211.
- [9] SOON A K,BROWNSTEIN S,TANG T,et al. Immunohistochemical analysis of benign and malignant melanocytic lesions of the conjunctiva using double-staining[J]. *Can J Ophthalmol*, 2019,54(6):699-707.
- [10] BROUWER N J,MARINKOVIC M,VAN DUINEN S G,et al. Treatment of conjunctival melanoma in a Dutch referral centre[J]. *Br J Ophthalmol*, 2018,102(9):1277-1282.
- [11] CHEN P Y,LIAO Y L,YC C,et al. Conjunctival melanoma: A 20-year survey in a comprehensive medical center[J]. *J Formos Med Assoc*, 2021,120(1 Pt 1):250-255.

(下转第 2282 页)

- merican stroke association[J]. *Stroke*, 2016, 47(6):e98-169.
- [30] HAN P, ZHANG W, KANG L, et al. Clinical evidence of exercise benefits for stroke[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1000:131-151.
- [31] ORANCHUK D J, NEVILLE J G, STOREY A G, et al. Variability of concentric angle-specific isokinetic torque and impulse assessments of the knee extensors[J]. *Physiol Meas*, 2020, 41(1):01NT02.
- [32] RABELO M, NUNES G S, DA COSTA AMANTE N M, et al. Reliability of muscle strength assessment in chronic post-stroke hemiparesis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Top Stroke Rehabil*, 2016, 23(1):52-61.
- [33] 虞重干, 郭权. 篮, 排球运动员下肢 3 关节肌等速测试的对比研究[J]. *体育科学*, 2000, 20(1): 73-75.
- [34] RIEMANN B L, GJ D. Association between the seated Single-Arm Shot-Put test with isokinetic pushing force[J]. *J Sport Rehabil*, 2020, 29(5): 689-692.
- [35] RIEMANN B L, DAVIS S E, HUET K, et al. INTERSESSION RELIABILITY OF UPPER EXTREMITY ISOKINETIC PUSH-PULL TESTING[J]. *Int J Sports Phys Ther*, 2016, 11(1):85-93.
- [36] CINONE N, LETIZIA S, SANTORO L, et al. Combined effects of isokinetic training and botulinum toxin type a on spastic equinus foot in patients with chronic stroke: a pilot, single-blind, randomized controlled trial[J]. *Toxins (Basel)*, 2019, 11(4):210.
- [37] CHEN C L, CHANG K J, WU P Y, et al. Comparison of the effects between isokinetic and isotonic strength training in subacute stroke patients[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(6):1317-1323.
- [38] ABDOLLAHI I, TAGHIZADEH A, SHAKERI H, et al. The relationship between isokinetic muscle strength and spasticity in the lower limbs of stroke patients[J]. *J Bodyw Mov Ther*, 2015, 19(2):284-290.
- [39] 张浩天, 边巴. 等速技术对膝关节功能应用的研究进展[J]. *西藏医药*, 2019, 40(3):149-152.
- [40] 姚先丽, 吴志远, 李坤彬, 等. 等速肌力训练联合抗阻呼吸训练对脑卒中后患者运动功能及日常生活能力的影响[J]. *广东医学*, 2019, 40(24): 3383-3387.
- [41] MALIK Z A, AHMAD S, CHEN C K, et al. Effects of isokinetic resistance training in the rehabilitation of chronic grade 3 anterior cruciate ligament deficiency[J]. *Brunei Int Med J*, 2014, 5(10):262-269.

(收稿日期:2020-10-12 修回日期:2021-03-04)

(上接第 2273 页)

- [12] ZHOU C, WANG Y, JIA R, et al. Conjunctival melanoma in Chinese patients: local recurrence, metastasis, mortality, and comparisons with Caucasian patients[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(12):5452-5459.
- [13] MARTEL A, OBERIC A, MOULIN A, et al. Orbital exenteration and conjunctival melanoma: a 14-year study at the Jules Gonin Eye Hospital[J]. *Eye (Lond)*, 2020, 34(10):1897-1902.
- [14] REDDY H S, KEENE C D, CHANG S H, et al. Immunohistochemical profiling including beta-catenin in conjunctival melanocytic lesions[J]. *Exp Mol Pathol*, 2017, 102(2):198-202.
- [15] VORA G K, DEMIRCI H, MARR B, et al. Advances in the management of conjunctival melanoma[J]. *Surv Ophthalmol*, 2017, 62(1): 26-42.
- [16] ESMAELI B, ROBERTS D, ROSS M, et al. Histologic features of conjunctival melanoma predictive of metastasis and death (an American Ophthalmological thesis)[J]. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 2012, 110:64-73.
- [17] COHEN V L, ODAY R F. management issues in conjunctival tumours: conjunctival melanoma and primary acquired melanosis[J]. *Ophthalmol Ther*, 2019, 8(4):501-510.
- [18] SAGIV O, THAKAR S D, KANDL T J, et al. Immunotherapy with programmed cell death 1 inhibitors for 5 patients with conjunctival melanoma[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2018, 136(11): 1236-1241.

(收稿日期:2020-09-18 修回日期:2021-03-09)