论著

胬肉切除联合自体角膜缘干细胞移植治疗翼状胬肉的远期效果及眼表情况

Long-term Efficacy and Ocular Surface of Pterygium Excision Combined with Autologous Corneal Limbal Stem Cell Transplantation in Treatment of Pterygium

王夏虹*,陈集玲
厦门大学附属中山医院眼科,中国,厦门 361004
Xiahong Wang, Jiling Chen*
Department of Ophthalmology, Zhongshan Hospital, Xiamen University, Xiamen 361004, China

摘要

目的:探讨胬肉切除联合自体角膜缘干细胞移植治疗翼状胬肉的远期效果。

方法:2003 年 12 月-2008 年 12 月在我院就诊的原发性翼状胬肉患者 55 例 57 眼，均采用胬肉切除联合自体角膜缘干细胞移植治疗,术后随访 2~8 年,平均 5.3 年。观察创面愈合情况、治疗效果和并发症情况。

结果:术后早期患者均有不同程度的充血、水肿和异物感,3~5d 后症状逐渐减轻,一周左右完全消失。角膜创面完全上皮化时间为 4~7 d,平均 4.83 d。术后有持续性眼表刺激症状者 7 例,术后残留纤维组织者 1 例,角膜浅层瘢痕者 4 例。术后随访 2~8 年,平均 5.3 年,复发 8 例 8 眼(复发率 13.11%)。术后 1 年时复查 OSDI 评分,所有患者较术前评分均有不同程度的降低,与术前相比,两组评分和构成比差异有统计学意义(P<0.05)。术后 5 年时复查 OSDI 评分较 1 年前稍有降低,但差异没有统计学意义(P>0.05)。术后 1、5 年时泪液基础分泌 [(12.95±4.03)mm,(12.68±4.77)mm] 和泪膜破裂时间 [(10.55±4.13)s,(10.03±4.64)s]较术前[(9.48±3.34)mm,(8.14±3.57)s]明显改善,差异有统计学意义(P<0.05)。

结论:应用胬肉切除联合自体角膜缘干细胞移植治疗翼状胬肉,术后早期症状轻、消失快,远期复发少,效果良好。 *眼科学报 2015;30:101-105.*

关键词:翼状胬肉;显微手术;自体角膜缘干细胞移植;远期效果

Abstract

Purpose: To evaluate the long-term efficacy of pterygium excision combined with autologous corneal limbal stem cell transplantation in the treatment of pterygium.

Methods: Fifty five patients (57 eyes) diagnosed with primary pterygium undergoing pterygium excision combined with autologous corneal limbal stem cell transplantation between December 2003 and December 2008 were enrolled in this study. Postoperative follow-up endured for 2-8 years, 5.3 years on average. The wound healing, clinical efficacy and postoperative complications were observed.

Results: During early stage after surgery, all patients presented with varying degree of hyperemia, edema and sense of foreign body, which were gradually mitigated 3-5 d later and completely recovered in approximately 1 week. The corneal wound was completely epithelized within 4-7 d, 4.83 d on average. Seven patients had persistent ocular surface irritation symptoms after surgery, one case had residual fibrous tissues and four patients developed superficial corneal scars. Postoperative follow-up endured for 2-8 years, 5.3 years on average. Eight patients (8 eyes) recurred with a recurrence rate of 13.11%. In all patients, postoperative OSDI score was significantly decreased at 1-year reexamination. OSDI score and constitution ratio significantly differed between two groups (both P<0.05). At postoperative 5 years, OSDI score was slightly lower compared with that in last year with no statistical significance (P>0.05). At post-

DOI:10.3969/j.issn.1000-4432.2015.03.003
* **通讯作者**:**王夏虹**,E-mail:wxh8888260@163.com

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

operative 1- and 5-year, basic tear secretion was (12.95±4.03) mm and (12.68±4.77) mm, tear film break-up time was (10.55±4.13) s and (10.03±4.64) s. Both indexes were significantly improved compared with (9.48±3.34) mm and (8.14±3.57) s before surgery (all $P<0.05$).

Conclusion: Pterygium excision combined with autologous corneal limbal stem cell transplantation is an efficacious treatment of pterygium with mild postoperative symptoms, rapid recovery, low long-term recurrence rate and high efficacy. (***Eye Science 2015; 30: 101-105***)

Keywords: pterygium; microscopic surgery; autologous corneal limbal stem cell transplantation; long-term efficacy

前言

原发性翼状胬肉是眼科的常见病、多发病，病因仍不清楚，多认为与紫外线等刺激有关。临床治疗以手术切除为主，但复发率较高，最高可达69%[1]。随着显微镜的广泛应用和组织工程学相关技术的发展，手术方法不断得到改进，其中显微镜下翼状胬肉切除、自体角膜缘干细胞移植的方法因效果良好，取材方便，操作简单，对原发和复发性胬肉均有较好的疗效，逐渐得到广泛的认可，但由于眼科患者失访率较高，远期效果观察较少。本院从2003年开始采用显微镜下胬肉切除加自体角膜缘干细胞移植治疗原发性翼状胬肉，近期效果良好，现将其跟踪随访远期效果进行总结和报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2003年12月–2008年12月就诊的原发性翼状胬肉患者55例57眼，其中男29例31眼，女26例26眼。年龄43~70岁，平均58.5岁。胬肉均位于鼻侧，头部侵入角膜缘2.5~6.0 cm。术前查OSDI评分，排除干眼症患者，最终入组的正常眼表状态者20例21眼(36.84%)，轻中度干眼状态者35例36眼(63.16%)。所有患者均无眼表急性感染性疾病、全身结缔组织疾病；无青光眼、高血压、高眼压(眼压低于21 mm Hg)等疾病；无患需要全身或局部应用激素治疗的疾病。治疗获得患者及家属的理解和同意，并经医院伦理委员会批准。

1.2 眼表状态的判定

眼表状态的指标测定：①泪液基础分泌实验(ST)：检测泪液的基础分泌。泪液分泌测试滤纸的首端于折线标记处反折置于下眼睑中、外部1/3交界处的睑结膜上闭眼，5 min后取出，测量被泪液浸湿的滤纸的长度。ST>10 mm为阴性，ST≤10 mm为阳性。②泪膜破裂时间(BUT)测定：是测定荧光素染色的泪膜形成干燥斑的时间，检测泪膜的稳定性。同一个检测者用一个暗室在同一个裂隙灯下，重复检测3次，取平均值。BUT>10s为阴性，即泪膜稳定；BUT≤10 s为阳性，表示泪膜不稳定。

1.3 方法

手术分2步进行。①胬肉切除：手术前1%爱尔卡因表面麻醉，2%利多卡因加0.1%肾上腺素2~3滴行结膜下浸润麻醉。在双人双目手术显微镜下，剪开胬肉体部上、下两侧的球结膜，分离胬肉与角膜(巩膜)之间的粘连，彻底切除角膜面的胬肉，尽量清除巩膜表面的瘢痕组织，勿损伤半月皱襞和内直肌，创面充分止血。②自体角膜干细胞移植：在同侧或对侧眼的颞上方，以角膜缘为基底，取与创面大小相当的带角膜缘组织的自体结膜瓣移植片（约0.35 mm×0.50 mm），分离至角膜缘内约1 mm处，沿角膜缘弧形切断。将游离的结膜瓣移至胬肉切除创面，上皮面向上平铺于受区巩膜，10–0尼龙线先固定两端于浅层巩膜，然后将其余游离的结膜缘与自体结膜残留缘缝合。结膜的供瓣区间断缝合或创面旷置。

1.4 术后处理

术毕结膜囊内涂典必殊眼膏或者四环素眼膏后加压包扎。术后每天换药，典必殊或者普拉洛芬滴眼液滴眼，联合抗生素眼水滴眼，每天4~5次，持续一个月。术后14 d左右拆除缝线。

1.5 术后观察和随访

术后随访2~8年，平均5.3年。观察创面愈合情况、治疗效果和并发症情况。参考Luanratanakorn的分级标准[2]，我们认为手术部位外观正常或仅为巩膜表面充血、无纤维组织和新生血管形成为治愈，出现纤维血管增生但未超过角膜缘定为复发倾向，增生的纤维血管组织超过角膜缘为真性复发[3]。观察术后并发症，有无术后感染、巩膜暴露、眼表刺激症状、角膜瘢痕形成、表皮囊肿、内直肌损伤、散光等。

1.6 OSDI问卷随访

OSDI问卷[4]的主要内容：最近1周内患者是否有畏光、异物感、刺痛、视疲劳、视力下降等5个症状，这些症状是否影响阅读、夜间驾驶、看电视、使用计算机，遇到风吹、干燥、冷空气等环境时眼部是否存在不适症状。按发生频率将每个症状分为5级：0分：无；1分：有时发生；2分：约一半时间发生；3分：经常发生；4分：持续发生。最终OSDI评分=所有得

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

分总和×100/(测评题目总数×4),总分为 0~100。评分分为 3 组:0–20 分为正常眼表状态,21–45 分为轻中度干眼状态,46–100 分为严重干眼状态。本研究入组的 57 例术前 OSDI 评分为 36.78±6.97,其中正常眼表状态者 20 例 21 眼(36.84%),轻中度干眼状态者 35 例 36 眼(63.16%),无严重干眼状态者。

1.7 统计学分析

评分数据采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,术前、术后两组评分数据采用独立样本的配对 t 检验进行分析,术前、术后两组构成比采用卡方检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

本组共 55 例 57 眼,其中男 29 例 31 眼,女 26 例 26 眼。年龄 43~70 岁,平均 58.5 岁。翼肉均位于鼻侧,头部侵入角膜缘 2.5~6.0cm,平均(4.6±0.76)cm。术前查 OSDI 评分为 5~41 分,平均(36.78±6.97)分,其中正常眼表状态者 20 例 21 眼(36.84%),轻中度干眼状态者 35 例 36 眼(63.16%),无严重干眼状态者。术后随访 2~8 年,平均 5.3 年。

2.2 眼表状态

①泪液基础分泌实验(ST):患者 55 例 57 眼术前 1d ST 为(9.48±3.34)mm,术后 1 年时为(12.95±4.03)mm,与术前相比差异有统计学意义($P<0.05$);术后 5 年时为(12.68±4.77)mm,与术前相比差异有统计学意义($P<0.05$),但与术后 1 年时差异无统计学意义($P>0.05$)。②泪膜破裂时间(BUT)测定:患者 55 例 57 眼术前 1d BUT 为(8.14±3.57)s,术后 1 年时为(10.55±4.13)s,与术前相比差异有统计学意义($P<0.05$);术后 5 年时为(10.03±4.64)s,与术前相比差异有统计学意义($P<0.05$),但与术后 1 年时差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 OSDI 评分

术后 1 年时复查 OSDI 评分,所有患者较术前评分均有不同程度的降低,为 2~33 分,平均(28.32±5.77)分,其中正常眼表状态者 35 眼(61.40%),轻中度眼表状态者 22 眼(38.60%),无严重眼表状态者。与术前相比,两组评分和构成比差异有统计学意义($P<0.05$)。术后 5 年时复查 OSDI 评分为(30.56±6.25)分(2~37 分),评分较 1 年前稍有降低,但差异没有统计学意义($P>0.05$),与术前相比差异有统计学意义($P<0.05$)。术后 5 年时正常眼表状态者 33 眼(57.89%),轻中度干眼状态者 24 眼(42.11%),仍无严重干眼状态者,构成比与 1 年时的差异没有统计学意义($P>0.05$),与术前相比则差异有统计学意义($P<0.05$)(表 1)。

表 1 术前和术后 OSDI 评分(n=57)

时间	OSDI 评分	57眼 正常眼表状态[眼(%)]	57眼 轻中度干眼状态[眼(%)]
术前	36.78±6.97	21(36.84%)	36(63.16%)
术后 1 年	28.32±5.77*	35(61.40%)*	22(38.60%)*
术后 5 年	30.56±6.25*#	33(57.89%)*#	24(42.11%)*#

注:*:与术前评分相比,差异有统计学意义($P<0.05$)
#:与术后 1 年相比,差异无统计学意义($P>0.05$)

2.4 复发率

术后随访 2~8 年,平均 5.3 年。术后 6 个月时复发者 5 例 5 眼(复发率 8.77%),术后 1.5 年时复发 6 例 6 眼(复发率 10.53%),术后 3 年时复发者 7 例 7 眼(复发率 12.28%)。之后再无发现复发病例。复发的 7 例 7 眼均在再次行翼肉切除加角膜缘干细胞移植治疗,经本次随访结束无再次复发病例。1 例有复发倾向者因为纤维血管增生范围未超过角膜缘,刺激症状较小,未影响视力,随访至第 6 年,增生范围无继续扩大,故未再次手术,后失访。

3 讨论

翼状翼肉是以局部结膜纤维组织异常充血、肥厚、增生并侵犯角膜为特点的眼表疾病,一般有慢性炎性细胞浸润,并有丰富的血管床[5]。其病因机制尚不十分清楚,但大都与局部炎症、紫外线、环境等多种因素有关[6–7]。该疾病不仅影响美观,而且有眼部长期不适并会造成视功能障碍。其主要治疗方法是手术切除,但术后容易复发,除与手术刺激和局部炎症有关之外,还与术后角膜创面愈合时间有关。各种刺激使局部组织的成纤维细胞和血管活化,促进细胞外基质蛋白沉积,导致纤维组织和新生血管形成[8]。此外,患者年龄、翼肉严重程度、手术方式、切除是否彻底、围手术期用药以及个体差异也十分重要。抗增值性药物丝裂霉素 C 是一种抗增殖、抗代谢药物,能抑制多种细胞的生长曾广泛用来防止翼肉复发。然而,其虽能有效抑制成纤维细胞增殖,但所用浓度、用药时间等不易掌握,容易出现巩膜软化、坏死等严重并发症,现无法推广应用[9–10]。故而目前认为,减少术中操作的刺激、减轻术后炎性反应、加快创面愈合是防止翼肉复发的关键。

干净、彻底切除翼肉,避免翼肉组织残留,精细的手术操作是避免翼肉复发的首要环节。本组患者均在双目显微镜下直视操作,视野清晰,手术者经过

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

培训后能保证精细操作,可最大限度的切除胬肉组织,少切除结膜组织,并尽量保留内眦部位球结膜的完整,对周围组织的损伤和骚扰小,避免了术后干眼症或粘连的发生,尤其有助于避免损伤内直肌。本组术后眼表刺激症状轻微,消失快(3~5 d即完全消失),与手术激惹小有关。但术后仍然有一定的复发,我们认为其原因是术中虽然能切除胬肉组织但不能完全清除增殖细胞所致,也可能与患者个体对手术刺激较为敏感有关[11]。

胬肉切除创面的良好覆盖是避免胬肉复发的重要因素。羊膜是全身最厚的基质,透明、无血管、无免疫原性,具有许多生物功能,近年来作为组织工程的重要支架之一,被临床用于覆盖各种创面。有报道用于治疗翼状胬肉时,复发率可降至4.76%[12]。但因取材较为受限,需组织工程库等技术支持,且术后仍然需要每天球结膜下注射地塞米松等免疫抑制剂,临床应用受限。随着干细胞研究的不断发展和深入,角膜缘干细胞移植逐渐应用于胬肉的治疗,取得了初步的成效并得到了比较广泛的发展。有研究表明,翼状胬肉的发生于角膜缘干细胞缺陷或功能障碍有关[13]。胬肉切除术后移植角膜缘干细胞,一方面能补充病变处干细胞的数量以增强其功能,加快眼表完整性的恢复,同时起到机械屏障的作用,抑制结膜上皮和新生血管侵入角膜,降低复发率[14]。而且由于一般取患者自体的眼表组织移植,取材方便,无免疫排斥反应,异物刺激感较轻微且消失快,患者接受度高。本组患者术中均采用自体角膜缘干细胞移植进行治疗,随访显示术后早期(6周)时无胬肉复发,但术后6个月时复发者5例5眼(复发率8.77%),术后1.5年时复发6例6眼(复发率10.53%),术后3年时复发者7例7眼(复发率12.28%)。复发率较同类文献报道的高,我们认为与随访时间较长有关。本研究进行期间总共有356例(372眼)翼状胬肉患者接受了胬肉切除联合自体角膜缘干细胞移植治疗,多数患者(301例315眼)在术后随访1–1.5年未见复发之后,自动停止了来院复查,或因搬家等原因造成失访,只有55例57眼接受了超过5年的随访。同时,相对而言术后不适明显和有复发倾向的患者复诊较为积极主动,故而造成本组例数少且复发率较高。考虑到因治愈而失访的患者,我们认为总体的术后复发率远小于12.28%。且3年后再未发现复发病例,2例复发倾向的患者增生范围未见逐渐增大,眼表刺激症状轻微,虽然术后5年与术后1年时比较OSDI评分略有下降,但不影响视力等功能,我们认为可能与术后环境刺激(如灰尘、烟等)眼表引起不适有关,不是手术本身所造成,故而认为本手术的远期疗效稳定。

泪腺分泌的泪液在眼球表明形成泪膜,具有屏障、抑菌、杀菌及免疫调节等多种作用。泪膜从里到外共有3层:脂质层、水液层和黏蛋白层,3种不同成分的异常均可导致不同程度的眼表症状。有研究认为翼状胬肉的存在影响泪液的质、量和分布,导致泪膜不稳定,在单纯胬肉切除术后1个月内,泪膜破裂时间明显延长,表明泪液的功能有一定的改善[15-16]。本方法在彻底切除胬肉的情况下进行自体角膜缘干细胞移植,去除胬肉的刺激并且为病变部位提供了一定数量的活性干细胞,并且角膜缘干细胞不断增殖和分化成角膜缘上皮细胞和结膜杯状细胞,促进受损角膜上皮的恢复并改善眼表的微环境。结果表明术后1年,患者干眼症状明显减少,泪液分泌量正常,并能持续保持较好的眼表的泪膜稳定性。

本方法对复发性胬肉的治疗效果也较好,但是否能够再次应用角膜缘干细胞移植治疗与剩余健康角膜的数量有关。本组手术均在显微镜下操作,对切除部位周围的角膜损伤小,术后健康的角膜较多,故真性复发8例8眼仍然可以采用本方法治疗,且至本研究随访结束,第二次手术后均未见复发,疗效良好。

参考文献

1 王雨生.翼状胬肉的治疗及其并发症[J].国外医学,眼科学分册,1994(18):116–121.

2 Luanratanakorn P,Ratanapakorn T,Suwan–apichon O,et al.Randomised controlled study of conjunctival autograft versus amniotic membrane graft in pterygium excision[J]. Br J Ophthalmol 2006,90:1476–1480.

3 刘辉,覃冬菊,徐建江,等.应用角膜缘干细胞移植治疗复发性翼状胬肉的手术体会[J].临床军医杂志,2015,43(3):316–318.

4 Ozcura E,Aydin S,Helvaci MR.Ocular surface disease index fol the diagnom of dry eye syndrome [J].Ocul Immunol[nflamm,2007,15:389–393.

5 喻谦.翼状胬肉发病机制研究进展[J].眼科研究,2008,26(9):78–81.

6 安美霞,吴开力,林少春.初复发翼状胬肉相关因子检测及汉防已甲素作用观察[J].中国中医眼科杂志,2011,21(2):70.

7 Chao SC,Hu DN,Yang PY,et a1.ultraviolet—A imdiation upgregulated urokinase–type plasminogen activator in pterygium fibmblasts through ERK and JNK pathways[J]. Invest 0phthalmol Vis Sci,2013,54(2):999–1007.

8 朱丹,邵芳莲.生物羊膜治疗翼状胬肉的临床观察[J].眼外伤职业眼病杂志,2008,30(3):229.

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

9 刘东敬,陈晓明,鲍捷,等.翼状胬肉切除、大范围 Tenon 囊切除联合丝裂霉素 C 治疗翼状胬肉的临床研究[J].国际眼科杂志,2006,6(3):700-701.
10 邵杰,钟晓东,余锦强,等.改良翼状胬肉剥离联合自体角膜缘干细胞移植及丝裂霉素 C 应用[J].眼外伤职业眼病杂志,2010,32(7):528-529.
11 陆为民,杨庆.翼状胬肉术后发生巩膜溶解分析[J].国际眼科杂志,2011,11(9):1658.
12 程志娟,徐盈,占永良.脱水生物羊膜移植术治疗复发性翼状胬肉疗效观察 [J]. 中国基层医药,2013,20(23):3635-3637.
13 左海红,刘萍,徐淑华.角膜缘干细胞移植术联合丝裂霉素 C 治疗复发性翼状胬肉[J].吉林医学,2012,33(25):5504-5505.
14 赵勇洁. 植片取材技术在自体角膜缘干细胞移植术中的应用[J].中国临床康复,2006,10(33):34.
15 Ang LP, ChuaJL,Tan DT.Current concepts and techniques in pterygium treatment[J].Curr Opin Ophthalmol,2007,18(4):308-313.
16 Ishioka M,Shimmura S,Yagi Y,et aI.Pterygium and dry eye[J].Ophthalmologica,2001,215(3):209-211.

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net