

改良带角膜缘干细胞的游离结膜瓣移植术治疗翼状胬肉

范可顺, 邵新香, 司明宇, 张莹

引用: 范可顺, 邵新香, 司明宇, 等. 改良带角膜缘干细胞的游离结膜瓣移植术治疗翼状胬肉. 国际眼科杂志 2022; 22(3): 517-520

作者单位: (221000) 中国江苏省徐州市, 徐州医科大学附属徐州市立医院 徐州市第一人民医院 徐州市眼病防治研究所

作者简介: 范可顺, 毕业于苏州大学附属第一医院, 博士, 副主任医师, 研究方向: 眼表疾病、斜视与小儿眼科、白内障。

通讯作者: 范可顺. kathy8003@sina.com

收稿日期: 2021-10-15 修回日期: 2022-01-28

摘要

目的: 探讨改良带角膜缘干细胞的游离结膜瓣移植术治疗翼状胬肉的临床疗效及对泪膜功能的影响。

方法: 病例对照研究。将我院 2017-03/2021-03 收治的 60 例 60 眼翼状胬肉患者, 按随机数字表法分为对照组和观察组, 各 30 例 30 眼, 对照组给予翼状胬肉切除联合羊膜移植术治疗, 观察组给予翼状胬肉切除联合改良带角膜缘干细胞的游离结膜瓣移植术治疗, 治疗周期均为 21d。比较两组患者临床疗效、手术时间、角膜创面修复时间, 术前和术后 1、3mo 的干眼评分、泪膜破裂时间值和基础泪液分泌试验值以及不良反应发生情况。

结果: 观察组临床治疗总有效率高于对照组 ($\chi^2 = 5.963$, $P = 0.015$), 观察组手术时间长于对照组 ($t = -2.643$, $P < 0.05$), 角膜创面修复时间短于对照组 ($t = 2.182$, $P < 0.05$)。两组患者在术后 1、3mo, 干眼评分与术前比较均下降 (均 $P < 0.05$), 且观察组与对照组比较有差异 ($t = 2.082$, 3.956 , 均 $P < 0.05$)。术后 1、3mo 泪膜破裂时间与术前比较均升高 (均 $P < 0.05$), 且观察组与对照组比较有差异 ($t = 4.245$, 2.070 , 均 $P < 0.05$); 术后 1、3mo 基础泪液分泌试验值与术前比较均升高 (均 $P < 0.05$), 且观察组与对照组比较有差异 ($t = 2.076$, 2.223 , 均 $P < 0.05$)。两组患者的并发症发生率比较差异无统计学意义 ($P = 0.572$)。

结论: 改良带角膜缘干细胞的游离结膜瓣移植术可有效改善翼状胬肉患者临床症状, 改善泪膜功能, 利于术后角膜创面修复, 不良反应发生率较低。

关键词: 翼状胬肉; 角膜缘干细胞; 羊膜; 泪膜; 移植

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.3.35

Clinical study of modified free conjunctival flap transplantation with limbal stem cells in the treatment of pterygium

Ke - Shun Fan, Xin - Xiang Shao, Ming - Yu Si, Ying Zhang

The Affiliated Xuzhou Municipal Hospital of Xuzhou Medical

University; Xuzhou First People's Hospital; Institute of Eye Disease Prevention and Treatment of Xuzhou, Xuzhou 221000, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Ke-Shun Fan. The Affiliated Xuzhou Municipal Hospital of Xuzhou Medical University; Xuzhou First People's Hospital; Institute of Eye Disease Prevention and Treatment of Xuzhou, Xuzhou 221000, Jiangsu Province, China. kathy8003@sina.com

Received: 2021-10-15 Accepted: 2022-01-28

Abstract

• **AIM:** To investigate the clinical effect of modified free conjunctival flap transplantation with limbal stem cells in the treatment of pterygium and its impact on tear film function.

• **METHODS:** A total of 60 pterygium patients admitted to our hospital from March 2017 to March 2021 were randomly divided into the control group and the observation group, with 30 cases in each group. The control group was treated with amniotic membrane transplantation, and the observation group was treated with modified free conjunctival flap transplantation with limbal stem cells. The treatment period of both groups was 21d. And then the clinical efficacy, operation duration, corneal wound repair time, xerophthalmia score, tear film rupture time value and basic tear secretion test value before and 1, 3mo after treatment, and the occurrence of adverse reactions were compared between the two groups.

• **RESULTS:** The total effective rate of clinical treatment in the observation group was higher than that of the control group ($\chi^2 = 5.963$, $P = 0.015$), the operation duration in the observation group was longer than that for the control group ($t = -2.643$, $P < 0.05$), and the repair time of corneal wound was shorter than that of the control group ($t = 2.182$, $P < 0.05$). At 1 and 3mo after surgery, dry eye score in two groups decreased compared with that before surgery (all $P < 0.05$), and there was a difference between observation group and control group ($t = 2.082$, 3.956 ; all $P < 0.05$). The time of tear film rupture at 1 and 3mo after surgery was increased compared with that before surgery (all $P < 0.05$), and there was a difference between the observation group and the control group ($t = 4.245$, 2.070 ; all $P < 0.05$). The experimental value of basal tear secretion at 1 and 3mo after surgery increased compared with that before surgery (all $P < 0.05$), and there was a difference between the observation group and the control group ($t = 2.076$, 2.223 ; all $P < 0.05$). There was no significant

difference in the incidence of complications between the two groups ($P=0.572$).

• **CONCLUSION:** The improved free conjunctival flap transplantation with limbal stem cells can effectively improve the clinical symptoms and tear film function of patients with pterygium, which is beneficial to the recovery of postoperative corneal wound, and can reduce the incidence of adverse reactions.

• **KEYWORDS:** pterygium; limbal stem cells; amniotic membrane; tear film; transplantation

Citation: Fan KS, Shao XX, Si MY, et al. Clinical study of modified free conjunctival flap transplantation with limbal stem cells in the treatment of pterygium. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022; 22(3):517-520

0 引言

翼状胬肉是一种呈翼状增生并侵及角膜的良性结膜纤维血管组织病变,属于眼科的常见病,目前多认为其与角膜缘干细胞损伤,导致干细胞屏障功能障碍和角膜缘屏障功能障碍有关^[1]。临床上治疗翼状胬肉的方法主要是外科手术,包括翼状胬肉切除术和联合羊膜移植术等,方法简单,且恢复良好,但两种方法的术后复发率均较高^[2]。泪膜是保护眼睛表面的第一层防线,可维持角膜上皮正常结构,当泪膜功能异常时会出现不同类型的眼部病变。因此翼状胬肉术后泪膜的状态是疾病复发的重要诱因^[3]。基于此,本研究拟通过临床对照,探讨改良带角膜缘干细胞的游离结膜瓣移植术治疗翼状胬肉的临床疗效及对泪膜功能的影响,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 病例对照研究。将徐州市第一人民医院2017-03/2021-03收治的翼状胬肉患者60例60眼纳入研究。按随机数字表法分为对照组和观察组,每组30例30眼。对照组给予翼状胬肉切除联合羊膜移植术,男18例,女12例,年龄45~75(平均 50.22 ± 3.12)岁;胬肉侵入长度2~7(平均 4.58 ± 1.25)mm;初发性20例20眼,复发性10例10眼;文化程度:本科及以上14例,专科及以下16例。观察组给予翼状胬肉切除联合改良带角膜缘干细胞的游离结膜瓣移植术,男16例,女14例,年龄42~75(平均 50.01 ± 3.03)岁;胬肉侵入长度2~6(平均 4.41 ± 1.17)mm;初发性22例22眼,复发性8例8眼;文化程度:本科及以上15例,专科及以下15例。纳入标准:(1)经眼科检查确诊者;(2)符合翼状胬肉手术指征者;(3)病变组织侵入角膜缘2mm及以上者;(4)均为单侧眼患病者。排除标准:(1)角膜炎、青光眼、重度干眼、眼睑位置异常、眼底相关疾病等其他眼部疾病者;(2)甲状腺功能亢进症及类风湿疾病者;(3)眼部外伤史患者等。本研究经医院伦理委员会批准,患者及家属同意并签署手术知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 术前两组患者均给予奥布卡因滴眼液滴3次,患眼进行结膜囊冲洗,患者平卧位,2%利多卡因局部浸润麻醉,使用有齿镊夹持翼状胬肉头部,用虹膜恢复器自头部外0.5~1mm浅层划开,钝性分离至角膜缘,剪开翼状胬肉体部两侧球结膜,清除翼状胬肉组织干净,暴露

巩膜及角膜创面平整,术中均未行巩膜面热灼止血。对照组给予联合羊膜移植术,翼状胬肉切除后,将生物羊膜使用无齿镊夹持至术区,凹面向上覆盖在巩膜创面,充分复水后修剪羊膜,使其贴合,采用10-0缝线穿过浅层巩膜固定并进行连续缝合,术毕配戴角膜绷带镜。观察组给予联合改良带角膜缘干细胞的游离结膜瓣移植术,翼状胬肉切除后,在术眼颞下方浅层结膜下浸润麻醉,向角膜缘处剪开,剪切符合创面大小的结膜瓣,尽量不带结膜瓣下的筋膜组织,沿角膜缘剪下游离结膜瓣,做好标记,防止颠倒,将结膜瓣平铺于巩膜创面,使游离的结膜瓣角膜缘与翼状胬肉切除处的角膜缘吻合,10-0线带浅层巩膜固定结膜瓣4个角后,行连续缝合固定植片。术毕配戴角膜绷带镜。两组患眼均涂妥布霉素地塞米松眼膏,加压包扎,定期换药,术后使用左氧氟沙星滴眼液、玻璃酸钠滴眼液和氟米龙滴眼液滴眼。两组均于术后10d摘取角膜绷带镜并拆线,继续滴眼液点眼,治疗周期均为21d。

1.2.2 观察指标 比较两组患者临床疗效、手术时间、角膜创面修复时间,治疗前和治疗后1、3mo的干眼评分、泪膜破裂时间值和基础泪液分泌试验值以及不良反应发生情况。

治疗效果参照Prabhasawat等^[4]相关疗效标准评估,治愈:流泪、惧光等症状消失,结膜无充血和水肿,角膜创面愈合;显效:流泪、惧光等症状明显改善,角膜创面基本恢复,结膜轻度充血和水肿;复发:流泪、惧光等症状无改善甚至加重,结膜充血水肿,角膜创面出现新生血管,纤维组织增生。治疗总有效率=治愈率+显效率。干眼评分参照眼表疾病指数量表(OSDI)采用自制的干眼状评分表问卷调查,根据眼部不适情况及持续时间作答,总分为100分,20分以下为轻度症状,21~45分为中度症状,46分及以上为重度症状^[5]。泪膜破裂时间:患眼滴入一滴荧光素钠,眨眼将其在眼球表面涂抹均匀,16倍目镜下观察第一个干斑出现的时间,>10s为正常。基础泪液分泌试验:滤纸置于下眼睑处,贴于泪膜上,5min后观察泪液浸湿滤纸的长度,>10mm/5min为正常。观察不良反应及并发症包括肉芽肿、角膜炎症、植片溶解脱落、巩膜缺血坏死等发生情况。

统计学分析:采用SPSS22.0软件统计分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料用眼(%)表示。手术时间、角膜创面修复时间的比较采用独立样本 t 检验,干眼评分、泪膜功能的多次测量结果采用重复测量数据的方差分析检验,进一步两两比较采用LSD- t 检验;治疗效果的比较采用 χ^2 检验;并发症发生率的比较采用Fisher确切概率法检验。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较 两组患者的年龄、性别、发病类型、学历、术前胬肉长度等基线资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2.2 两组患者治疗总有效率的比较 观察组的治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=5.963, P=0.015$),见表1。

2.3 两组患者手术时间和角膜创面修复时间的比较 观察组手术时间长于对照组,差异有统计学意义($t=-2.643, P<0.05$);角膜创面修复时间短于对照组,差异有统计学意义($t=2.182, P<0.05$),见表2。

表 1 两组患者治疗效果的比较 眼(%)

组别	眼数	治愈	显效	复发	总有效率
对照组	30	10(33)	9(30)	11(37)	19(63)
观察组	30	15(50)	12(40)	3(10)	27(90)

注:对照组:给予翼状胬肉切除联合羊膜移植术;观察组:给予翼状胬肉切除联合改良带角膜缘干细胞的游离结膜瓣移植术。

表 2 两组患者手术时间和角膜创面修复时间的比较 $\bar{x} \pm s$

组别	眼数	手术时间 (min)	角膜创面 修复时间(d)
对照组	30	25.97±2.48	5.20±1.30
观察组	30	27.63±2.40	4.47±1.31
<i>t</i>		-2.643	2.182
<i>P</i>		0.011	0.033

注:对照组:给予翼状胬肉切除联合羊膜移植术;观察组:给予翼状胬肉切除联合改良带角膜缘干细胞的游离结膜瓣移植术。

表 3 两组患者干眼评分的比较 ($\bar{x} \pm s$,分)

组别	眼数	术前	术后 1mo	术后 3mo
对照组	30	25.17±5.06	18.63±4.35	14.07±3.20
观察组	30	24.27±5.26	16.10±4.55	11.07±2.74

注:对照组:给予翼状胬肉切除联合羊膜移植术;观察组:给予翼状胬肉切除联合改良带角膜缘干细胞的游离结膜瓣移植术。

2.4 两组患者干眼评分及泪膜功能的比较 干眼评分总体比较差异有统计学意义($F_{\text{时间}} = 137.964, P_{\text{时间}} < 0.001; F_{\text{组间}} = 9.091, P_{\text{组间}} = 0.004; F_{\text{组间} \times \text{时间}} = 3.112, P_{\text{组间} \times \text{时间}} = 0.033$),进一步两两比较发现两组患者在术后 1、3mo,干眼评分和术前比较均下降,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),且观察组低于对照组,差异有统计学意义($t = 2.082, 3.956$,均 $P < 0.05$),见表 3。泪膜破裂时间总体比较差异有统计学意义($F_{\text{时间}} = 16.523, P_{\text{时间}} < 0.001; F_{\text{组间}} = 9.179, P_{\text{组间}} = 0.004; F_{\text{组间} \times \text{时间}} = 5.250, P_{\text{组间} \times \text{时间}} = 0.007$),进一步两两比较发现术后 1、3mo 泪膜破裂时间和术前比较均升高,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),且观察组高于对照组,差异有统计学意义($t = 4.245, 2.070$,均 $P < 0.05$);基础泪液分泌试验值总体比较差异有统计学意义($F_{\text{时间}} = 219.762, P_{\text{时间}} < 0.001; F_{\text{组间}} = 7.250, P_{\text{组间}} = 0.009; F_{\text{组间} \times \text{时间}} = 4.529, P_{\text{组间} \times \text{时间}} = 0.021$),进一步两两比较发现术后 1、3mo 和术前比较均升高,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),且观察组和对照组比较差异有统计学意义($t = 2.076, 2.223$,均 $P < 0.05$),见表 4。

2.5 两组患者并发症发生情况 两组患者的并发症发生率比较差异无统计学意义($P = 0.572$),两组均未发生巩膜溶解坏死情况,见表 5。

3 讨论

角膜缘干细胞缺乏是翼状胬肉发生的病理过程中的重要环节,角膜缘干细胞具有结膜细胞向角膜缘生长的屏障功能,常规手术未解决角膜缘干细胞缺乏的根本问题,导致术后复发率较高^[6]。多数患者年龄较高,眼部修复能力较差,导致修复角膜的时间较长,严重者甚至出现角膜创面不愈合的情况。另外,眼科手术容易造成泪膜功能不稳定,使患者术后出现干眼或眼部不适等,在一定程度上影响治疗效果^[7]。随着医疗技术的不断发展,带角膜缘干

细胞的结膜瓣移植术逐渐受到临床关注,其通过重建角膜缘干细胞恢复角膜缘正常解剖结构和生理功能,以利于术后眼表功能的重建与恢复。本研究中比较了两种术式即翼状胬肉切除联合羊膜移植术和改良带角膜缘干细胞的游离结膜瓣移植术对临床疗效和泪膜功能的影响。

干眼评分可以作为评估患者干眼的严重程度、临床疗效的重要指标,直观地表达治疗方式是否有效,是否给患者的病情带来缓解,从而减轻临床症状。本研究结果显示,观察组的治疗总有效率高于对照组,手术时间长于对照组,角膜创面修复时间短于对照组,治疗后 1、3mo 的干眼评分低于对照组,这表明改良的带角膜缘干细胞的游离结膜瓣移植术的手术时间虽然较长,但角膜创面修复时间短,且治疗效果较好,与刘青等^[8]的研究结果较为相符。分析其原因可能在于,改良的带角膜缘干细胞的游离结膜瓣移植术治疗移植术是带角膜缘干细胞的自体游离球结膜,手术过程中需仔细分离结膜瓣。因此,手术时间相对较长。自体结膜瓣移植术的原理是利用结膜瓣覆盖巩膜,并与其紧密贴合,形成结膜屏障,促使纤维细胞再生以及新生血管形成^[9]。带角膜缘干细胞的球结膜可促使角膜新生上皮细胞,利用角膜缘干细胞的再生能力,重建角膜缘上皮组织,进而使角膜创面修复时间更短^[10]。翼状胬肉切除术后角膜上皮增殖功能较差,屏障功能受损,通过带角膜缘干细胞的游离结膜瓣移植术获得健康的上皮来源,修复受损角膜上皮面,有效改善了原有眼表的环境和屏障功能,符合眼表的解剖和生理。对照组中使用的羊膜可保护促使角膜上皮愈合,减少瘢痕,但羊膜不具备类似干细胞的增殖分化功能^[11]。本研究结果还显示,与治疗前相比,治疗后 1、3mo 的两组患者泪膜破裂时间和基础泪液分泌试验值均升高,且观察组高于对照组,但两组患者并发症发生率经比较差异无统计学意义,表明改良带角膜缘干细胞的结膜瓣移植术可有效改善患者泪膜功能,安全性较高。结膜瓣移植后,病变组织被正常的膜组织所替代,使结膜变平滑,结构较完整,延长了泪膜破裂时间,泪膜功能得到显著改善^[12]。带角膜缘干细胞的游离结膜瓣取自于患者本身,有效避免了医源性感染及术后排斥反应的发生,植片存活率高,同时术中翼状胬肉头部的仔细剥离及体部组织的彻底清除,最大程度地减少了术后的复发。

传统的结膜瓣移植术取材于颞上方球结膜,术后结膜瘢痕大,可能影响患者行白内障、青光眼等再次手术的显微操作及成功率。本研究中关于改良的带角膜缘干细胞的游离结膜瓣移植术对于翼状胬肉的治疗鲜有文献报道。本研究中切除翼状胬肉时采用虹膜恢复器钝性分离头部组织,创面平整、操作安全;术中采用棉片压迫止血,未予巩膜面热灼止血,研究对象均未发生巩膜缺血坏死的严重并发症;观察组的带角膜缘干细胞的游离结膜瓣取材于颞下方球结膜,避开了内眼手术常见的手术入路,对患者可能再次进行的内眼手术影响明显减小;并且采用连续缝合固定游离的结膜瓣植片的方法,减少线结,明显减轻了患者术后眼部异物感、流泪等刺激症状;术后给予角膜绷带镜的配戴,保护了角膜创面裸露的感觉神经末梢,并对创面的上皮修复提供了支架的作用,从而在减轻眼部刺激症

表4 两组患者泪膜功能的比较

组别	泪膜破裂时间(s)			基础泪液分泌试验值(mm ³ /5min)		
	术前	术后 1mo	术后 3mo	术前	术后 1mo	术后 3mo
对照组	9.83±0.59	11.07±0.74	12.47±1.07	10.77±2.31	11.27±2.21	12.57±2.30
观察组	9.70±0.60	11.73±0.64	13.17±1.18	10.70±2.34	12.47±2.13	13.83±2.13

注:对照组:给予翼状胬肉切除联合羊膜移植术;观察组:给予翼状胬肉切除联合改良带角膜缘干细胞的游离结膜瓣移植术。

表5 两组患者并发症发生情况比较

组别	眼数	眼(%)			
		肉芽肿	角膜炎	植片溶解脱落	总计
对照组	30	1(3)	0	1(3)	2(7)
观察组	30	1(3)	1(3)	0	2(7)

注:对照组:给予翼状胬肉切除联合羊膜移植术;观察组:给予翼状胬肉切除联合改良带角膜缘干细胞的游离结膜瓣移植术。

状的同时,促进了角膜创面的愈合,并减轻了患者的经济负担,取得了良好的临床疗效。

综上所述,改良带角膜缘干细胞的游离结膜瓣移植术可以有效改善翼状胬肉患者临床症状,改善泪膜功能,利于术后角膜创面的恢复,不良反应发生率较低,安全性较高。

参考文献

1 Modenese A, Gobba F. Occupational exposure to solar radiation at different latitudes and pterygium; a systematic review of the last 10 years of scientific literature. *Int J Environ Res Public Health* 2017;15(1):37
 2 Chen D, Liu XW, Long Q, et al. Effects of excimer laser phototherapeutic keratectomy in limbal - conjunctival autograft transplantation for recurrent pterygium; a retrospective case control study. *BMC Ophthalmol* 2019;19(1):238
 3 王金华, 伍志琴, 苏凡凡, 等. 带角膜缘的自体结膜瓣移植术治疗翼状胬肉合并结膜囊肿. *国际眼科杂志* 2017;17(6):1143-1146

4 Prabhasawat P, Barton K, Burkett G, et al. Comparison of conjunctival autografts, amniotic membrane grafts, and primary closure for pterygium excision. *Ophthalmology* 1997;104(6):974-985
 5 Wang X, Lu XX, Yang J, et al. Evaluation of dry eye and meibomian gland dysfunction in teenagers with myopia through noninvasive keratograph. *J Ophthalmol* 2016;2016:6761206
 6 Schirwani S, Sarkozy A, Phadke R, et al. Homozygous intronic variants in TPM2 cause recessively inherited Escobar variant of multiple pterygium syndrome and congenital myopathy. *Neuromuscul Disord* 2021;31(4):359-366
 7 许诺, 崔乙, 吴文捷 等. 角膜缘干细胞移植术中结膜瓣的宽与窄对原发性翼状胬肉的疗效比较. *国际眼科杂志* 2017;17(1):11-15
 8 刘青, 郭佳, 朱思泉. 带角膜缘干细胞的自体结膜瓣移植术对翼状胬肉患者泪膜稳定性的影响. *国际眼科杂志* 2020;20(4):680-683
 9 陆琼, 周洋, 孙劼. 新鲜羊膜移植治疗翼状胬肉及对患者泪液表皮生长因子水平的影响. *河北医科大学学报* 2020;41(5):601-604
 10 庄博, 李秀红, 王圣识. 自体角膜缘干细胞移植对翼状胬肉患者视觉质量及泪膜功能的影响. *解剖学报* 2018;49(6):720-723
 11 Ha J, Martinez JA, Korchak M, et al. Intraoperative fluorescein staining of cryopreserved amniotic membrane grafts to improve visualization during and after pterygium surgery: a novel technique. *Cornea* 2016;35(3):413-416
 12 Malekifar P, Esfandiari H, Behnaz N, et al. Risk factors for pterygium in ilam Province, Iran. *J Ophthalmic Vis Res* 2017;12(3):270-274