

多层新鲜羊膜移植对基质坏死型单纯疱疹病毒性角膜溃疡的疗效观察

李霞, 李红艳, 包煜芝

作者单位:(445000)中国湖北省恩施土家族苗族自治州,恩施州中心医院眼科中心

作者简介:李霞,毕业于武汉大学医学院,硕士,研究方向:眼科临床。

通讯作者:李红艳,副主任医师,副主任,研究方向:斜弱视、屈光、眼表疾病. LHY1218. Hb@163.com

收稿日期:2010-03-29 修回日期:2010-04-02

Multilayer fresh amniotic membrane transplantation for treatment of necrotizing herpes simplex keratitis

Xia Li, Hong-Yan Li, Yu-Zhi Bao

Eye Center, the Central Hospital of Enshi Prefecture, Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture 445000, Hubei Province, China

Correspondence to: Hong-Yan Li. Eye Center, the Central Hospital of Enshi Prefecture, Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture 445000, Hubei Province, China. LHY1218. Hb@163.com

Received: 2010-03-29 Accepted: 2010-04-02

Abstract

• AIM: To evaluate the efficacy of multilayer amniotic membrane transplantation combined with antiviral and glucocorticosteroid drug to treat necrotizing herpes simplex stromal keratitis.

• METHODS: Eighteen patients (18 eyes) of necrotizing herpes simplex stromal keratitis were referred to the central hospital of Enshi Autonomous Prefecture between October 2002 and October 2009. Corneal inflammation persisted and corneal ulcer progressed despite topical and systemic antiviral treatment for over 1 week. Multilayer fresh amniotic transplantation was performed, and combined with antiviral and glucocorticosteroid drug after operation.

• RESULTS: Corneal ulcer healed after operation. Corneal transparenance was achieved in 8 cases, partial corneal leucoma or macula in 10 cases. 1 of these patients, whose ulcer progressed to hole, adherent leucoma was formed, and corneal transplant was performed in 1 year.

• CONCLUSION: Multilayer fresh amniotic transplantation combined with antiviral and glucocorticosteroid treatment is an efficient method to treat necrotizing stromal keratitis. The method can recover some visual acuity, or keep the integrity of cornea for corneal transplantation.

• KEYWORDS: amniotic membrane; transplantation; necrotizing herpes simplex stromal keratitis

Li X, Li HY, Bao YZ. Multilayer fresh amniotic membrane

transplantation for treatment of necrotizing herpes simplex keratitis. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2010;10(4):794-796

摘要

目的:观察多层新鲜羊膜移植联合抗病毒药物和糖皮质激素治疗基质坏死型单纯疱疹病毒性角膜溃疡的临床疗效。

方法:选择本院2002-10/2009-10住院确诊此病的患者18例18眼,经局部及全身系统抗病毒治疗1wk以上,角膜溃疡迁延不愈,甚至有扩大、加深趋势,予行多层新鲜羊膜移植覆盖手术,术后联合抗病毒药物和糖皮质激素治疗。

结果:术后18例患者角膜溃疡愈合,其中8例患者角膜恢复透明,10例患者角膜形成局限性斑翳或白斑。其中1例溃疡穿孔的患者,行羊膜移植术后,溃疡愈合,但形成瘢痕,视力低下,1a后予行角膜移植。

结论:多层新鲜羊膜移植联合抗病毒药物和糖皮质激素是治疗基质坏死型单纯疱疹病毒性角膜溃疡的一种简单、经济、有效增视性治疗方法,可让患者恢复部分视力或保持角膜完整性,为角膜移植争取了机会。

关键词:羊膜;移植;基质坏死型角膜溃疡

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2010.04.065

李霞,李红艳,包煜芝.多层新鲜羊膜移植对基质坏死型单纯疱疹病毒性角膜溃疡的疗效观察.国际眼科杂志2010;10(4):794-796

0 引言

我院眼科自2002-10/2009-10采用Holland等^[1](1999年)提出的单疱病毒性角膜炎(herpes simplex stromal keratitis, HSK)新分类法指导临床诊治,进行系统性药物治疗,均取得良好的疗效,但其中基质坏死型单纯疱疹病毒性角膜溃疡,我科采用多层新鲜羊膜移植联合抗病毒药物和糖皮质激素治疗,取得满意疗效,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 观察2002-10/2009-10在我院确诊的单疱病毒性角膜炎患者18例18眼,均根据Holland新分类法确诊基质坏死型HSK患者,其中男12例,女6例,年龄32~74(平均57)岁。18例患者均有3次以上发作史,6例在当地基层医院使用大量糖皮质激素局部及静脉滴注,溃疡均累及角膜基质层,眼部表现:18例患者球结膜混合充血,12眼角膜溃疡最大直径<5mm,6眼角膜溃疡直径>5mm,其中2眼伴有前房积脓,1眼角膜溃疡穿孔约1mm,有虹膜前嵌顿,前房变浅。术前视力:手动/眼前~0.2。病例入选标准:18例患者入院后行角膜刮片、细菌培养、真菌培养排除细菌或真菌感染,经过系统的局部及全身抗病毒治疗1wk以上(静脉滴用阿昔洛韦0.5g,1次/d,更昔洛韦眼用凝胶1~2h 1次,50g/L左氧氟沙星滴眼液4次/d,双氯芬酸或普拉洛芬滴眼液4次/d),角膜炎性反应迁延不愈,

溃疡病灶甚至有扩大、向基质深层加深趋势。羊膜的制备:羊膜从剖宫产的健康产妇产后的胎盘上立即采取,产前均已进行血清学检查,排除甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、梅毒及人类免疫缺陷性病毒等感染性疾病。羊膜组织以 1.28×10^6 U/L 庆大霉素液清洗,平铺在硝酸纤维素膜上,放入相同浓度庆大霉素液中浸泡 4~6h 后,将羊膜连同硝酸纤维素膜,转移至浸有无菌生理盐水的纱布块上,以无菌手套封口,放入 4℃ 冰箱中保存,备用。

1.2 方法 彻底清除角膜溃疡周围和基底部的坏死组织,去除浸润新生血管,根据角膜溃疡的面积和深度,制作相应的内层羊膜植片,上皮面朝上,完整覆盖在溃疡的表面,以 10-0 尼龙线间断缝合于溃疡周围正常角膜浅基质,使溃疡面完全被羊膜覆盖。然后在全角膜表面覆盖大羊膜,于角巩缘处以 10-0 尼龙线间断缝合固定,巩膜浅层间断缝合数针固定,剪除多余的羊膜组织。对于较深的溃疡,可覆盖多层羊膜。术后处理:根据角膜病变的恢复情况,术后全身和局部继续应用抗病毒药物,并加用糖皮质激素滴眼液。具体用药方案:全身静脉用药同术前,共用 10~15d,然后改为口服阿昔洛韦咀嚼片(0.2g 口服,5 次/d),持续 3mo,定期检查肝肾功能;局部加用妥布霉素-地塞米松滴眼液(4 次/d,1wk 后逐渐减量)。术后 7~12d 外层羊膜溶解或脱离,拆除缝线,4~6wk 后内层羊膜逐渐溶解吸收,拆除内层羊膜缝线。

2 结果

2.1 术后随访 术后随访 3~18mo,18 例患者角膜溃疡表面完全被上皮细胞覆盖,溃疡愈合,荧光素钠染色阴性。其中 8 例角膜恢复透明,7 例形成角膜斑翳,3 例形成角膜白斑。在随访期内 18 例患者中有 5 例复发,再次予行多层新鲜羊膜移植手术,其中 2 例患者予行第 3 次手术治疗,术后角膜形成局限性角膜斑翳。角膜溃疡穿孔者,术后角膜遗留粘连性角膜白斑,视力仍为手动/眼前,1a 后行角膜移植。

2.2 术后视力 所有 18 例患者中,术后视力提高 4 行者 2 例,提高 2 行者 8 例,由指数/眼前提高至 0.1 者 4 例,无进步 4 例。

3 讨论

基质坏死型 HSK 的典型临床表现是角膜基质浸润并伴有角膜溃疡形成,主要与 HSV 直接损害角膜及病毒抗原诱发的免疫反应有关。Brik 等^[2]在基质坏死型 HSK 患者的角膜基质细胞中检测到完整的病毒颗粒和 HSV 抗原,进一步证实了基质坏死型 HSK 的发病是与病毒感染和免疫反应有关。宿主的炎性反应导致角膜上皮细胞基质层被严重破坏,溃疡周围上皮细胞的正常愈合能力受到抑制。单纯使用抗病毒药物治疗能够阻断病毒复制过程,但不能抑制病毒抗原诱发的角膜局部免疫反应,如果在抗病毒治疗的同时联合应用糖皮质激素会增强治疗效果,但是由于角膜溃疡的存在限制了糖皮质激素的应用。如何对患者有效使用糖皮质激素,是治疗基质坏死型 HSK 的关键。我们对患者行多层新鲜羊膜移植,联合全身与局部抗病毒和糖皮质激素药物治疗,解决了无法同时应用抗病毒药物和糖皮质激素药物治疗病毒性角膜溃疡的难题。羊膜自应用临床以来,人们发现羊膜具有很多特点:由于羊膜不表达人类白细胞抗原,移植术后几乎不发生免疫排斥反应^[3],人羊膜易获得,正常羊膜厚 0.02~0.05mm,是人体中最厚的基底膜^[4],羊膜基膜可代替上皮细胞正常分化、增殖所需要的功能膜^[5],新生上皮可以以羊膜作基底

膜,在其上重建眼表。羊膜可以产生多重生长因子,增强了上皮细胞的黏附,调节结膜上皮转化为角膜型上皮细胞,阻止新生血管长入角膜,从而减少瘢痕和新生血管形成,促进炎细胞的凋亡^[6]。羊膜组织的生物学功能:羊膜组织能够表达多种抗血管生成因子、抗炎因子、生长因子、蛋白酶抑制剂等,有利于角膜溃疡的愈合^[7]。多层羊膜移植主要是以外层羊膜覆盖在全角膜表面,发挥屏障作用,同时促进内层羊膜与角膜溃疡表面紧密贴敷黏合;以内层羊膜作为角膜上皮基底膜的替代物,提供健康的上皮下基质环境,促进角膜溃疡愈合^[8]。另外,羊膜组织可能通过分泌干扰素^[9]和重组人半胱氨酸蛋白酶抑制剂 E(Cystatin E)^[10],干扰病毒的复制过程,发挥潜在的抗病毒作用。基于羊膜诸多的独特性,因此近年来广泛应用于治疗眼表疾病。羊膜移植的手术技巧:我院主要采用新鲜羊膜,本手术的关键是彻底清除角膜溃疡周围和基底的坏死组织,去除大量的炎性细胞和抗原抗体复合物,减轻角膜局部的炎性反应。内层羊膜与角膜溃疡大小一致,用 10-0 缝线间断缝合固定于溃疡周围的浅基质层角膜组织,以确保羊膜平整贴覆,为周围上皮细胞的生长提供健康的基底膜,促进溃疡面上皮化的形成。而且在手术过程中要注意手术技巧,尽量保证羊膜组织与溃疡面紧密贴敷,不留层间空隙,以防止层间积液的发生。若术毕出现羊膜层间有液体积聚,可将积液挤出。周边部角膜邻近结膜的血管与淋巴管,其 IgM 和补体 G 的水平大大高于角膜中央部,IgM 是一种最有效的凝集性和细胞溶解性免疫球蛋白,较多的补体 G 容易触发补体参与自体免疫反应,引起细胞溶解。角膜缘 Langerhans 细胞密度较高,它具有产生炎症介质前列腺素和淋巴因子的能力,因此,周边部角膜溃疡与免疫反应关系尤为紧密^[11]。5 例术后复发患者,溃疡病灶均位于周边。

Hanada 等实验研究表明,羊膜组织促进角膜和结膜上皮化大概需要 1~3wk^[12],通常在术后 2wk 内覆盖于角膜表面的外层羊膜组织出现筛网状改变,逐渐溶解脱落。内层羊膜则主要作为植片,代替损伤的角膜基质,促进溃疡周围上皮细胞的生长和黏附。内层羊膜植片的最长在位时间达到术后 6wk。通常在术后 1mo 时内层羊膜基本吸收,角膜溃疡组织被瘢痕组织所代替。由于羊膜移植手术能够有效地清除活动性角膜上皮病变,从而减轻了角膜瘢痕的形成^[13]。14 例患者的术后视力较术前均有明显提高,其中 4 例患者术后视力 < 0.1,是由于术前角膜溃疡位于瞳孔区光学中心,并累及角膜基质深层,溃疡愈合后遗留角膜白斑,严重影响视力。对于未获得良好视力的患者来说,通过羊膜移植手术联合抗病毒药物和糖皮质激素治疗,有利于控制角膜炎性反应,促进角膜溃疡愈合,稳定眼表,为增视性角膜移植手术提供良好机会。

参考文献

- 1 Holland EJ, Schwartz GS. Classification of herpes simplex virus keratitis. *Cornea* 1999;18(2):144-154
- 2 Brik D, Dunkel E, Pavan LD. Herpetic keratitis: persistence of viral particles despite topical and systemic antiviral therapy. Report of two case and review of the literature. *Arch Ophthalmol* 1993;111(4):522-527
- 3 Peter M, Charles D. Artificial nucleus replacement: Clinical Experience. *Spine* 2002;27(12):1374-1377
- 4 Ray CD. The PDN prosthetic disc nucleus device. *Eur Spine J* 2002;11(Suppl 2):137-142
- 5 Bertagnoli R, schonmayr R. Surgical and clinical results with the PDN