

前葡萄膜炎急性发病期角膜内皮细胞密度及形态学研究

王建萍, 马 勇, 薛雨顺, 朱 涛, 郭中兰, 李 静, 孙 焯, 王 柯

基金项目: 陕西省卫生厅科学研究基金资助项目 (No. 2010D01)

作者单位: (710068) 中国陕西省西安市, 陕西省人民医院眼科
西安交通大学医学院第三临床医院

作者简介: 王建萍, 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 青光眼。

通讯作者: 王建萍. wangjianping9810@126.com

收稿日期: 2012-05-10 修回日期: 2012-06-27

Density and morphological study of corneal endothelial cell in acute episode of anterior uveitis

Jian-Ping Wang, Yong Ma, Yu-Shun Xue, Tao Zhu, Zhong-Lan Guo, Jing Li, Ye Sun, Ke Wang

Foundation item: Science Research Fund Project of Shaanxi Provincial Health Department (No. 2010D01)

Department of Ophthalmology, Shaanxi Provincial People's Hospital, the Third Clinical Hospital of Xi'an Jiaotong University College of Medicine, Xi'an 710068, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Jian-Ping Wang, Department of Ophthalmology, Shaanxi Provincial People's Hospital, the Third Clinical Hospital of Xi'an Jiaotong University College of Medicine, Xi'an 710068, Shaanxi Province, China. wangjianping9810@126.com

Received: 2012-05-10 Accepted: 2012-06-27

Abstract

• AIM: To observe the morphological features of corneal endothelial cells in acute episode of anterior uveitis, and to explore the damage mechanism of corneal endothelial by fresh keratic precipitates (KP).

• METHODS: Fifty cases (50 eyes) with acute anterior uveitis of first time onset were selected in this study. Inflammation lasted for 3 days or more, KP \geq (+++) as acute attack group (group A). Inflammation receded completely, KP (-) as group B. The opposite eye with no onset of acute anterior uveitis as group C. All people were measured by non-contact corneal specular microscopy, which included cell density (CD), hexagonality (HG), average size (AVG), standard deviation of the average cell area (SD), the variation coefficient of the cells in the area (CV), and the central corneal thickness (CCT) was measured. Then the data were compared and analyzed.

• RESULTS: Compared with group C, CD and HG of group A reduced, AVG, SD, CV, CCT of group A increased, the difference were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with group C, HG of group B reduced, CV increased, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Compared with group B, HG of group A reduced, CCT and CV increased, which had statistical significance

($P < 0.05$). Comparison among three groups showed that CV and HG had statistical significance ($P < 0.05$).

• CONCLUSION: Fresh KP of acute anterior uveitis can increase the corneal thickness, change the form of endothelial cells and also reduce their function. After the alleviation of inflammation, corneal thickness tends to normal, but changing patterns of cells persisted.

• KEYWORDS: anterior uveitis; corneal endothelial cells; corneal thickness; non-contact corneal endothelial cells instrument

Citation: Wang JP, Ma Y, Xue YS, et al. Density and morphological study of corneal endothelial cell in acute episode of anterior uveitis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012;12(8):1527-1529

摘要

目的: 观察前葡萄膜炎患者急性发病期角膜内皮细胞的形态特征, 进一步探讨炎症时的新鲜角膜后沉着物 (KP) 对角膜内皮细胞的损害机制。

方法: 选取前葡萄膜炎首次急性发病的 50 例 50 眼患者, 就诊时炎症持续时间 ≥ 3 d, KP \geq (+++), 作为 A 组; 炎症完全消退后, KP (-), 作为 B 组; 将对侧未发病眼作为正常对照组, C 组。应用非接触型角膜内皮细胞计测量三组中央角膜内皮细胞的相关参量: 包括单位面积细胞密度 (cell density, CD)、六角形细胞频数 (hexagonality, HG)、平均细胞面积 (average size, AVG)、平均细胞面积的标准差 (SD)、细胞面积的变异系数 (CV), 测量角膜中央厚度 (CCT)。比较三组的测量结果并进行统计学分析。

结果: 急性发作组与正常对照组比较: HG, CD 减少, AVG, SD, CV, CCT 增大, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。炎症消退组与正常对照组比较: HG 减少, CV 增大, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。急性发作组与炎症消退组比较: HG 减少, CV, CCT 增大, 差异有显著性 ($P < 0.05$)。三组间进行重复测量方差分析显示, CV, HG 存在差异, 有统计学意义 ($P < 0.05$)。

结论: 前葡萄膜炎急性发病期的新鲜 KP 可导致角膜厚度增加, 内皮细胞形态改变及功能下降, 炎症消退后角膜厚度正常, 细胞形态的改变持续存在。

关键词: 前葡萄膜炎; 角膜内皮细胞; 角膜厚度; 非接触型角膜内皮细胞仪

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2012.08.29

引用: 王建萍, 马勇, 薛雨顺, 等. 前葡萄膜炎急性发病期角膜内皮细胞密度及形态学研究. *国际眼科杂志* 2012;12(8):1527-1529

0 引言

葡萄膜炎是眼科常见疾病之一, 病因复杂, 且易反复发作, 治疗不及时会造成严重的并发症从而影响视功能。

表1 前葡萄膜炎A组、B组与C组的角膜内皮细胞比较

组别	AVG(μm^2)	CD(/ mm^2)	SD(μm^2)	CV(%)	HG(%)	CCT(μm)
A组	359.3 \pm 34.1 ^a	2602.7 \pm 205.1 ^a	123.6 \pm 10.2 ^a	35.2 \pm 4.1 ^{a,c}	52.9 \pm 6.4 ^{a,c}	539.2 \pm 16.9 ^{a,c}
B组	349.8 \pm 32.2	2644.5 \pm 198.3	121.9 \pm 11.5	32.9 \pm 5.5 ^a	54.7 \pm 7.1 ^a	524.8 \pm 17.4
C组	341.7 \pm 30.5	2699.1 \pm 189.4	118.6 \pm 10.9	30.7 \pm 4.9	56.8 \pm 6.2	521.7 \pm 15.7

^a $P < 0.05$ vs C组; ^c $P < 0.05$ vs B组。

前葡萄膜炎急性发作期对眼部的损害重,可累及所有眼组织,葡萄膜炎伴有的疾病或其本身可侵犯眼睑、结膜、泪腺、巩膜、眼眶、角膜、晶状体、视网膜、脉络膜、视神经,涉及到眼科中所有专科^[1]。角膜内皮细胞层有屏障和主动液泵功能,维持角膜的透明性,目前对正常角膜内皮细胞的生理性下降及病理状态下内皮细胞功能变化的机制均缺乏深入、系统的研究^[2]。近年来,研究表明,葡萄膜炎患者的角膜内皮细胞发生改变,显示葡萄膜炎的炎症反应对角膜内皮的影响。为了探讨前葡萄膜炎急性发病期的新鲜KP对内皮细胞的损害,对我院收治的前葡萄膜炎患者进行观察,测量并分析其角膜内皮细胞的相关参量。

1 对象和方法

1.1 对象 选取我院2008-06/2011-12在门诊及住院的急性前葡萄膜炎患者50例50眼,均为单眼发病,就诊时炎症持续时间 ≥ 3 d, KP \geq (+++),矫正视力 ≤ 0.5 ,作为A组;待炎症完全消退后进行再次检查, KP(-),作为B组;对侧未发病眼作为正常对照组,C组。所有患者均排除原发性青光眼、继发性青光眼、糖尿病、高血压、眼外伤、高度近视、长期戴隐形眼镜、干眼症及内眼手术史。

1.2 方法 角膜内皮细胞检查,应用日本Topcon公司角膜内皮细胞检查仪,型号SP-3000P,由同一技师操作,测量眼连续拍摄多张,放大100倍,选取最清晰一张作为分析资料并输入计算机图像分析系统。角膜内皮细胞定性分析包括:细胞大小一致性、细胞形态一致性、细胞内或细胞间有无异常结构。角膜内皮细胞定量分析包括:AVG, CV, CD, HG, SD, CCT。

统计学分析:应用SPSS15.0统计学软件进行分析,实验结果数据采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$),正常对照组与急性发病组、炎症消退组的角膜内皮细胞密度和细胞形态计量学比较采用方差分析,组间比较采用LSD- t 检验,取 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 病因分析 共入选患者50例50眼,能够确定病因或归于特定类型的患者共19例,包括:Fuchs综合征、类风湿性关节炎、关节强直性脊椎炎、Behcet病、Vogt-小柳原田综合征、Reiter综合征、系统性红斑狼疮、混合性结缔组织病、结节性多动脉炎、巨细胞动脉炎等。31例患者为特发性,尚不能确定病因。

2.2 角膜内皮细胞的定性分析 C组内皮细胞大小相近,排列均匀整齐,绝大多数细胞呈典型的六角形结构,细胞呈中度反光,细胞间隙呈暗反光,未见空泡或滴状赘疣等异常结构。A组内皮细胞大小参差不齐,排列紊乱,部分细胞形状不规则,六角形结构消失,呈现三、四、五边形,甚至圆形和不规则形,单个或多个内皮细胞丢失,镜下显示黑区。细胞间隙暗反光不完整、模糊或紊乱,细胞形状无法辨认,甚至融合成片或呈暗区。B组内皮细胞排列欠均匀,仍见六角形细胞排列,较C组明显较少,可见不规则

型细胞。

2.3 角膜内皮细胞定量分析 急性前葡萄膜炎A组、B组与C组的内皮细胞密度及形态学检查结果见表1。C组与A组、B组进行重复测量方差分析显示,三组的CV, HG存在差异,有统计学意义($P < 0.05$)。与C组比较, A组的CV, AVG, SD, CCT增加, HG, CD减少, 差异均有显著性($P < 0.05$);与C组比较, B组的HG下降, CV增大, 差异存在统计学意义($P < 0.05$); A组与B组比较, HG下降, CV与CCT增加, 差异有显著性($P < 0.05$)。

3 讨论

葡萄膜炎是一种多发生于青壮年的眼病,种类多,病因复杂,治疗不及时会导致严重的并发症而影响视功能,据西方国家统计,约10%的盲目是由葡萄膜炎所致^[3]。葡萄膜炎对角膜的损害主要引起:内皮变性、角膜水肿、带状角膜变性、大泡性角膜病变、退形性角膜血管翳等,其发生机制与炎症时房水改变导致角膜内皮细胞代谢紊乱有关。随着眼科显微技术的提高,葡萄膜炎患者接受抗青光眼手术、白内障手术及玻璃体切割手术的机会逐渐增多,而这部分患者更易出现与角膜内皮相关的手术并发症。有研究显示^[4],角膜后新鲜KP附近的内皮细胞由于炎症本身或炎症介质的影响体积变大。肖建业等^[5]观察急性虹膜睫状体炎的患者急性期和恢复期灰白色细碎KP及角膜内皮细胞的形态影像特征,结果显示急性期KP呈不规则白色斑点,数量大于裂隙灯下所见,内皮细胞出现暗区,彼此间相互融合,恢复期KP数量减少,内皮细胞表现为亮度不均的残缺细胞形态。Queen's眼科中心^[4]对13例单侧前葡萄膜炎患者(20~76岁)进行的角膜内皮观察显示,在新鲜KP附近的内皮细胞面积和细胞密度与正常眼比较有显著统计学意义。一研究小组为了解角膜KP对内皮细胞的影响,纳入8例Fuchs综合征的患者,结果KP的局灶性损害降低了健康六角形细胞频数^[6]。近期,对115例前葡萄膜炎患者进行观察,结果显示内皮细胞的损害程度与炎症复发频数呈正相关,与病程及疾病严重程度有直接关系^[7]。

葡萄膜炎引发角膜损害是因炎症导致一系列病理改变使角膜内皮功能降低。(1)炎症渗出物堵塞吸收通道:炎症时血管扩张,血浆、细胞、纤维渗出,房水蛋白含量增加,黏稠度高,附着于角膜内皮上的浓厚渗出物象一道屏障严重影响了营养物质吸收和扩散。有些病例会有大量渗出附着于角膜后,尤其是“浆糊样”KP会损伤内皮细胞,引起角膜的水肿、混浊。(2)Na⁺-K⁺-ATP酶与内皮细胞主动液泵功能密切相关,此酶存在于内皮细胞的外膜中。在严重的急性前葡萄膜炎时,角膜后渗出物损害角膜内皮,使角膜中央内皮细胞减少,从而减少Na⁺-K⁺-ATP酶液泵的位点密度,降低其泵功能^[8]。(3)炎症细胞可引起角膜内皮细胞外膜的Na⁺-K⁺-ATP酶活性降低,引发花生四烯酸内源性代谢,并伴有时间依赖性角膜内皮细胞形

态改变。(4)炎症过程中产生的酶类(如磷脂酶 A 和溶酶体酶)和氧自由基等可引起内皮细胞的代谢功能紊乱,导致细胞的损伤。(5)由于炎症,房水分泌过盛,引起眼压升高^[9]。当眼内压增高时,内皮的主动液泵功能也必须相应增加,当眼内压的增高越过了内皮的液泵的代偿功能时,角膜基质内就会有更多水分滞留,产生角膜水肿,出现后弹力层皱折,损伤内皮细胞。多数学者认为,角膜中央和周边的内皮细胞密度没有统计学差异,性别、眼别之间也没有统计学意义。谢立信等专家小组应用接触型角膜内皮显微镜观察了 180 只正常人角膜中央区和周边区的内皮细胞计数,结果差异无统计学意义。正常人双眼内皮细胞密度有高度的一致性,本研究选入的发作眼与对侧正常眼之间的比较能够说明发作眼对角膜内皮细胞的影响,具有可比性和普遍性。

本研究通过对 50 例急性前葡萄膜炎的观察,发现发作眼内皮细胞存在大小不均匀,形状不规则,细胞边界模糊,互相融合及细胞缺失等表现,待炎症平息后,内皮细胞间隙渐清,部分图像中显示的细胞暗区逐渐消退,细胞轮廓逐渐显现。HG 反映角膜内皮细胞形态的变异,已被公认为衡量内皮损害的灵敏指标^[10];CV 反映了内皮细胞面积的变异,也是临床衡量内皮细胞受损的量化指标;CD 体现了角膜的健康状况,它可反映内皮细胞的功能,CD 的减少可了解内皮细胞损害的程度。本研究显示发作组比正常组的 AVG,CCT,SD 和 CV 增大,HG 和 CD 减少,差异有显著性。待炎症完全消退后再与正常组和发作组进行比较,其比正常组的 HG 减少,CV 增大,比发作组的 CCT 减少,HG 增加,CV 减小。三组间进行重复测量的方差分析比较显示,HG 和 CV 的差异存在统计学意义。研究结果说明,前葡萄膜炎急性发作期不仅使角膜内皮的形态发生改变,还造成了暂时性的细胞功能的障碍,炎症消退后虽然内皮细胞密度未受到统计学意义上的改变,但是内皮细胞形态学的改变已经不可逆转。同时反映了 HG 和 CV 指标在监测葡萄膜炎炎症的发展和转归方面具有参考意义,这两项指标揭示了炎症对角膜的损害程度,也说明虽然炎症造成内皮形态学的改变不可逆,但只要炎症能够及时控制,内皮的损害依然可以明显降低。由于发作期角膜后新鲜 KP 的影响及房水代谢的改变,最终导致了 CCT 的改变。CCT 的增加不是因为基质成分的增加,而是基质中水的浸渗。CCT 依赖于强吸水性基质的脱水程度,它主要是靠上皮的液体屏障及内皮的泵机制维持,CCT 的增加反映

了其内皮功能的下降。待炎症完全消退,CCT 亦接近正常,进一步说明,角膜内皮功能障碍随着炎症的及时消退可以改善。为了保护角膜内皮,应积极控制炎症,缩短葡萄膜炎的病程。葡萄膜炎炎症发作期禁忌行内眼手术,此时的角膜内皮功能障碍,影响手术后效果,甚至可导致角膜失代偿,造成无法挽救的结果,待炎症完全平息后手术,其风险相对减小。内眼手术前,尤其是有前葡萄膜炎病史的患者,进行角膜内皮细胞检查,可了解内皮细胞状况,有助于估计内皮细胞的“储备”能力,对内眼手术耐受力进行评估,指导制定合理的手术方案,是手术安全的前提^[11]。

本实验尽量考虑了多方的干扰因素,包括排除了前葡萄膜炎激素治疗或炎症本身导致高眼压的病例,但仍存在不可回避的情况,包括局部药物治疗本身可以影响角膜,改变泪膜的稳定性,导致干眼,从而影响实验结果。在后续的临床研究中,将努力排除以上情形,使临床研究更趋科学性和严谨性。

参考文献

- 1 杨培增,邢琳.我国近五年葡萄膜炎临床与基础研究进展.中华眼科杂志 2005;8(41):347-350
- 2 谢立信,王宜强.角膜疾病应用基础研究的现状和策略.眼科 2005;3(14):137-139
- 3 Chang JHM, Wakefield D. Uveitis: a global perspective. *Ocu Immunol Inflamm* 2002;10:263-269
- 4 Pillai CT, Dua HS, Azuara - Blanco A. Evaluation of corneal endothelium and keratic precipitates by specular microscopy in anterior uveitis. *Br J Ophthalmol* 2000;84(12):1367-1371
- 5 肖建业,王富彬.虹膜睫状体炎患眼角膜内皮细胞的观察.中国实用眼科杂志 2009;27(7):748-749
- 6 Hasler S, Thiel MA, Becht CN. *In vivo* confocal microscopy of keratic precipitates in fuchs heterochromic uveitis syndrome. *Klin Monbl Augenheilkd* 2009;226(4):237-240
- 7 王建萍,马勇,朱涛,等.前葡萄膜炎患者角膜内皮细胞的计算机图像分析.眼科新进展 2012;32(4):351-353
- 8 赵林,孙洪臣.各种因素对角膜内皮细胞形态的影响.国际眼科杂志 2008;8(7):1432-1434
- 9 孙世珉.葡萄膜病学.北京:北京医科大学出版社 2002:170-172
- 10 谷雄霖.角膜病临床诊治精要.第 1 版.上海:上海科学技术出版社 2003:70-71
- 11 American Academy of Ophthalmology. Corneal endothelial photography. *Ophthalmology* 1997;104:1360-1365