

自体角膜缘干细胞移植联合 MMC 对翼状胬肉疗效的 Meta 分析

周琳^{1,2}, 李拓², 李家璋², 宋秀胜², 但汉东¹, 吴青松²

作者单位:¹(430072)中国湖北省武汉市,武汉大学第一临床医学院;²(445000)中国湖北省恩施州中心医院眼科

作者简介:周琳,在读硕士研究生,研究方向:玻璃体视网膜病变。

通讯作者:李拓,医学博士,主任医师,武汉大学硕士研究生导师,研究方向:玻璃体视网膜疾病。13986840088@139.com

收稿日期:2013-03-07 修回日期:2013-06-20

Meta-analysis of clinical effectiveness of the treatment of limbal autograft stem cells transplantation with the use of mitomycin-C for pterygium

Lin Zhou^{1,2}, Tuo Li², Jia-Zhang Li², Xiu-Sheng Song², Han-Dong Dan¹, Qing-Song Wu²

¹The First Clinical Medical College of Wuhan University, Wuhan 430072, Hubei Province, China; ²Department of Ophthalmology, the Central Hospital of Enshi Prefecture, Enshi Autonomous Prefecture 445000, Hubei Province, China

Correspondence to: Tuo Li. Department of Ophthalmology, the Central Hospital of Enshi Prefecture, Enshi Autonomous Prefecture 445000, Hubei Province, China. 13986840088@139.com

Received:2013-03-07 Accepted:2013-06-20

Abstract

• AIM: To evaluate effectiveness of the treatment of limbal autograft stem cells transplantation combined with the use of mitomycin C (MMC) for pterygium on the postoperative recurrence and repairing time of corneal epithelial.

• METHODS: All the relevant reported studies were searched out through Cochrane Database, Pubmed, China BioMedical Literature Database (CBM), China National Knowledge Infrastructure (CNKI), VIP and Wanfang Database which published before December 2012. All the randomized controlled trials (RCT) which accessed the recurrence of pterygium by comparing the treatment of limbal autograft stem cells transplantation with the additional use of MMC during limbal autograft stem cells transplantation were included. The data were analyzed by RevMan 5.1 software provided by Cochrane Collaboration Network.

• RESULTS: Totally 217 studies were included at first and 12 RCT were included at last. A total of 1 044 eyes were included. Twelve RCT were analyzed with Meta-analysis; the postoperative recurrence rate had statistical

significance between limbal autograft stem cells transplantation and limbal autograft stem cells transplantation combined MMC, ($OR=0.23, 95\% CI:0.15-0.36, Z=6.40, P<0.01$). Six studies of RCT about repairing time of corneal epithelial showed that repairing time of corneal epithelial had no statistical significance between limbal autograft stem cells transplantation and limbal autograft stem cells transplantation combined MMC by Meta-analysis ($MD=0.62, 95\% CI:0.62-1.85, Z=0.98, P=0.33$).

• CONCLUSION: The application of MMC with the treatment of limbal autograft stem cells transplantation can reduce the recurrence of pterygium, while it has no effect on the repairing time of limbal epithelium.

• KEYWORDS: limbal autograft stem cells transplantation; mitomycin C; recurrence; the repairing time of limbal epithelium; Meta-analysis

Citation: Zhou L, Li T, Li JZ, et al. Meta-analysis of clinical effectiveness of the treatment of limbal autograft stem cells transplantation with the use of mitomycin-C for pterygium. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2013;13(7):1424-1427

摘要

目的:探讨自体角膜缘干细胞移植术联合丝裂霉素(MMC)治疗翼状胬肉对术后复发及角膜上皮修复时间的影响。

方法:计算机检索 Cochrane Database, Pubmed, 中国期刊全文数据库、中国知网、维普中文科技期刊数据库、万方数据库。检索时限从建库到 2013-02。纳入比较自体角膜缘干细胞移植联合 MMC 与自体角膜缘干细胞移植治疗翼状胬肉对胬肉复发及角膜上皮修复时间影响的随机对照试验(RCT)。数据统计分析采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.1 软件。

结果:共初检出 217 篇文章,最终纳入 12 个 RCT,共 1044 眼。对 12 项 RCT 进行 Meta 分析显示:自体角膜缘干细胞移植术联合 MMC 与单纯自体角膜缘移植术比较,术后复发率有统计学意义($OR=0.23, 95\% CI:0.15\sim 0.36, Z=6.40, P<0.01$);对于其中研究到术后角膜上皮修复时间的 6 项 RCT 进行 Meta 分析显示:自体角膜缘干细胞移植术联合 MMC 与单纯自体角膜缘移植术比较,术后角膜上皮修复时间无统计学意义($MD=0.62, 95\% CI:0.62\sim 1.85, Z=0.98, P=0.33$)。

结论:自体角膜缘干细胞移植术中运用 MMC 可明显减少术后复发,对角膜上皮修复的时间无明显影响。

关键词:自体角膜缘干细胞移植;丝裂霉素;复发;角膜上皮修复时间;Meta 分析

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.07.37

引用:周琳,李拓,李家璋,等.自体角膜缘干细胞移植联合 MMC 对翼状胬肉疗效的 Meta 分析.国际眼科杂志 2013;13(7):1424-1427

0 引言

翼状胬肉的发病率为 0.7%~31%,尤其在近地球赤道和户外工作的人群(如渔民、农民)发病率较高^[1],多数学者认为与可见光和紫外线作用有关^[2],治疗主要以手术为主,而单纯切除翼状胬肉复发率高,可达 24%~89%^[3]。目前开展自体角膜缘干细胞移植治疗较多,效果比较好,已得到大多数临床医生的认可。大量研究证实丝裂霉素(MMC)可使翼状胬肉的复发率降至 10%^[4],为了减少胬肉的复发率,目前临床上开始采用自体角膜缘干细胞移植术联合应用 MMC,但开展的时间较短。我们采用 Meta 分析方法,对设计合理的、运用随机对照试验(RCT)的文献进行总结,进而探讨自体角膜缘干细胞移植联合运用 MMC 对术后复发及角膜上皮修复时间的影响。

1 对象和方法

1.1 对象

1.1.1 文献纳入标准 (1)研究设计的类型为 RCT;(2)干预组为自体角膜缘干细胞移植术联合 MMC 治疗翼状胬肉,对照组为自体角膜缘干细胞移植术治疗翼状胬肉;(3)效应指标为术后翼状胬肉的复发率及角膜上皮修复时间;(4)患者为原发性翼状胬肉或者复发性翼状胬肉。

1.1.2 文献排除标准 (1)研究设计不是 RCT;(2)重复发表的文献;(3)未提供原始数据且索取无果;(4)患者为假性翼状胬肉。

1.2 方法

1.2.1 文献检索策略 选择 Cochrane Database, Pubmed, 中国期刊全文数据库、中国知网、维普中文科技期刊数据库、万方数据库。检索年限为建库到 2013-02,中文检索词为角膜缘干细胞移植和 MMC,英文检索词是 limbal stem cells 和 mitomycin-C,语言限制为中文和英文。运用相关的关键词检索数据库,阅读文献的标题和摘要,如果初步符合纳入标准,则进一步查找并阅读全文,通过所获文献后附的参考文献进行进一步手工和电子数据库的检索。

1.2.2 文献质量评价 文献的提取由两位研究者独立筛选、提取资料并交叉核对,意见不一致时通过第三人讨论解决,或向专家咨询解决。缺失资料通过与作者联系予以补充,通过阅读全文后对其进行提取并交叉核对,内容包括:样本的入选标准和样本量、抽样和分组的方法和过程、研究对象的基本资料、结局指标中的相关指标。对所有纳入的文献根据 Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention 的质量评价标准进行质量评价:(1)随机方法是否正确;(2)是否做到分配隐藏;(3)是否采用盲法;(4)对退出或失访的报道,包括失访的人数和原因;(5)是否采用意向治疗分析;(6)基线可比性。完全满足上述标准,发生各种偏倚的可能性最小,为 A 级;部分满足上述标准,发现各种偏倚的可能性为中度,为 B 级;完全不满足上述质量标准,发生偏倚的可能性为高度,为 C 级。

统计学分析:采用 RevMan 5.1 版软件对资料进行定量综合分析。首先通过卡方检验确定所研究问题是否存在异质性,若 $P>0.1$, $I^2<50\%$ 可认为多个同类研究具有同质性,可选用固定效应模型进行 Meta 分析;如果 $P\geq 0.1$, $I^2\geq 50\%$,但临床上判断各组间具有一致性需要进行合并时,则选择随机效应模型。如 $P<0.1$ 且无法判断异质性的来源,则不进行 Meta 分析,采用描述性分析。

2 结果

2.1 纳入研究的一般情况 初检出相关文献 217 篇。其中中文文献 197 篇,外文 20 篇。排除重复发表和不符合纳入标准的文献 194 篇,其中英文 18 篇,中文 176 篇。进一步阅读摘要和全文,最终纳入 12 篇 RCT,中文 12 篇,无符合标准的英文文献。干预组共 546 眼,采用翼状胬肉切除加角膜干细胞移植术;对照组共 498 眼,采用翼状胬肉切除加角膜干细胞移植术联合 MMC。纳入研究的一般情况见表 1。

2.2 纳入研究的质量评价 根据 Cochrane 协助网推荐的偏倚风险评估方法,在纳入的 12 项研究中,12 项研究随机方法未描述随机分组的具体方法,未提及盲法,12 项试验均采用平行设计,对两组的基线资料进行了描述,治疗前干预组和对照组的年龄分布、性别等无明显统计学差异。12 篇文献^[5-16]均完整报道了复发数目,6 篇文献^[5,6,8,10,11,14]报道了角膜上皮愈合时间,报道了术后刺激症、角膜炎、结膜肉芽肿、巩膜软化等并发症。12 项文献均为 B 级。

2.3 自体角膜缘干细胞移植术联合 MMC 对术后复发的影响 此 12 项研究均记录了角膜干细胞移植术联合 MMC 和单纯角膜缘干细胞移植术后复发情况,组间无明显异质性($P=0.71$, $I^2=0\%$)。采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果提示干预组与对照组相比,术后复发率有统计学意义($OR=0.23$, 95% $CI:0.15\sim 0.36$, $Z=6.40$, $P<0.01$, 图 1),漏斗图对称(图 2)。敏感性分析发现,分别剔除 12 项研究,合并效应量仍具有统计学意义。分析结果显示,自体角膜缘干细胞移植术联合 MMC 术后复发率低于单纯角膜缘干细胞移植术。

2.4 自体角膜缘干细胞移植术联合 MMC 对角膜上皮修复时间的影响 6 项研究^[5,6,8,10,11,14]均记录了角膜缘干细胞移植术联合 MMC 和单纯角膜缘干细胞移植术后角膜上皮修复时间。组间有明显异质性($P=0.26$, $I^2=97\%$),但临床上判断各组间具有一致性需要进行合并时,我们采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果提示干预组与对照组相比,术后角膜上皮修复时间无统计学意义($MD=0.62$, 95% $CI: -0.62\sim 1.85$, $Z=0.98$, $P=0.33$, 图 3),作一漏斗图(图 4),该漏斗图对称,敏感性分析结果示,分别剔除 6 项研究,其差异均无统计学差异。分析结果显示,自体角膜缘干细胞移植术联合 MMC 术后角膜上皮修复时间与单纯角膜缘干细胞移植术无明显差别。

3 讨论

目前认为翼状胬肉发病机制可能为紫外线或其他环境因素造成鼻、颞侧角膜缘干细胞损伤,导致干细胞屏障功能破坏,局部结膜下纤维血管组织增长入角膜,引起上皮前弹力层甚至基质层变性浑浊^[17]。同时受损的干细胞还可能释放血管增生因子,加速胬肉的形成^[18]。翼状胬肉目前有效的治疗方式为手术治疗,但是易复发、恢复

表1 纳入研究的一般情况

纳入研究	手术方式	样本量(眼)	随机	盲法	证据等级	随访时间(mo)	复发(眼)	修复时间(d)
廖宏斐 2009 ^[5]	1	50	是	未提	B		2	3.38±1.21
	2	50	是	未提	B	13~62	3	3.72±0.95
陈轶 2011 ^[6]	1	50	是	未提	B	12	7	3.38±1.21
	2	48	是	未提	B		17	3.72±0.95
袁军 2007 ^[7]	1	38	是	未提	B	6~30	4	
	2	26	是	未提	B		14	
戚朝秀 2007 ^[8]	1	38	是	未提	B	12~24	1	6.61±1.79
	2	29	是	未提	B		3	5.83±1.91
张有婷 2005 ^[9]	1	46	是	未提	B	12~24	5	
	2	39	是	未提	B		12	
程浩 2008 ^[10]	1	35	是	未提	B	6~30	1	8.34±2.38
	2	27	是	未提	B		5	7.21±2.55
魏炜 2009 ^[11]	1	53	是	未提	B	6~60	3	8.42±2.15
	2	59	是	未提	B		3	4.77±1.33
傅东红 2007 ^[12]	1	40	是	未提	B	6	1	
	2	36	是	未提	B		6	
赖永绿 2009 ^[13]	1	62	是	未提	B	12	2	
	2	61	是	未提	B		9	
谢立科 2004 ^[14]	1	43	是	未提	B	12~42	0	4±0.64
	2	37	是	未提	B		5	5±0.96
李俊英 2010 ^[15]	1	46	是	未提	B	6~30	2	3±0.52
	2	44	是	未提	B		8	3±0.89
韦玉玲 2010 ^[16]	1	45	是	未提	B	3~12	1	
	2	42	是	未提	B		5	

注:1代表MMC联合自体角膜缘干细胞移植术;2代表单纯角膜缘干细胞移植术。

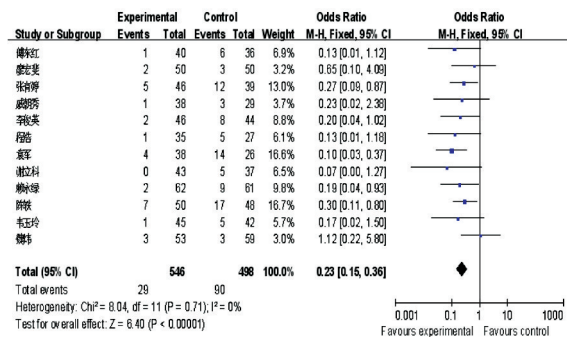


图1 MMC联合角膜缘干细胞移植对翼状胬肉术后复发的影响。

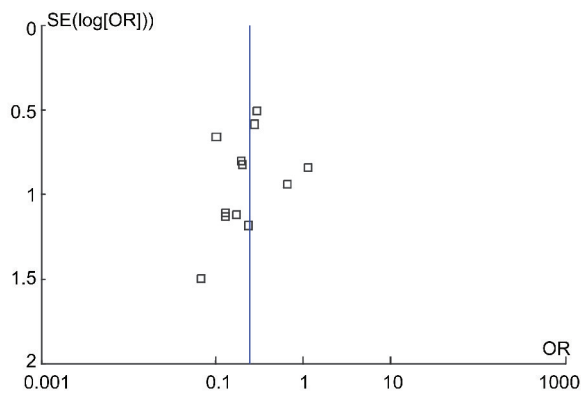


图2 MMC联合角膜缘干细胞移植术对术后复发影响的漏斗图。

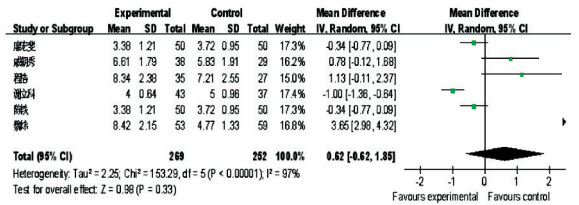


图3 MMC联合角膜缘干细胞移植术对术后角膜上皮修复时间的影响。

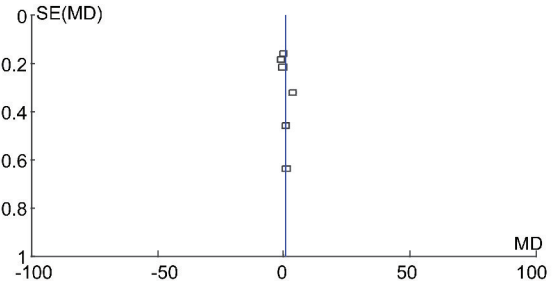


图4 MMC联合角膜缘干细胞移植术后对角膜上皮修复时间影响的漏斗图。

慢。角膜缘上皮及其浅层基质中存在着角膜上皮来源的干细胞,其能分化、增生为角膜上皮细胞,为角膜上皮提供了健康的干细胞并重建了角膜缘的屏障功能,恢复了角膜的透明性,阻止了异常结膜上皮和新生血管的入侵,达到防止翼状胬肉复发及保持角膜上皮完整性的目的,安全有效,损伤小,术后角膜上皮修复快,复发率低^[19]。

1989年Kenyon等^[20]开创了自体角膜缘干细胞移植的新纪元,他们将单侧眼表疾病患者进行自体角膜缘干细胞移植,术后获得良好的临床效果。其存在以下优点:(1)自体移植不存在免疫排斥,移植片的成活率很高;(2)患眼取材给患者带来的伤害和痛苦较少;(3)角膜缘上方含干细胞最丰富且手术视野容易充分暴露,有充足的角膜缘上皮供选取。我们将它应用翼状胬肉的治疗中,为病变区角膜缘提供角膜干细胞,能有效阻止异常结膜源性组织增生,防止其复发,也取得了良好的效果。

MMC是一种广谱抗生素,也有抗癌作用,能破坏DNA的结构和功能,抑制增殖期细胞的DNA复制,抑制成纤维细胞的增殖,从而抑制纤维血管组织向巩膜及角膜缘生长^[21],起到防止胬肉复发的目的。通过组织培养证实,在抑制成纤维细胞增殖的能力方面,其作用是5-Fu的100倍。有报道显示在切除胬肉的复发术中应用MMC可使复发率降至1.0%~12.5%^[22]。但不恰当地应用MMC可出现并发症,如结膜刺激症状、角膜表层炎、虹膜炎,严重可导致巩膜软化、穿孔、继发性青光眼^[23]。MMC的应用是否会带来眼部并发症,主要看术中使用的质量浓度及局部接触的时间,0.1~0.4g/L的质量浓度及3~5min的局部接触时间,然后用大量生理盐水冲洗,既能防止胬肉复发又不致于引起眼部并发症。国外的很多学者通过长期的随访证实,只要严格掌握了MMC的适应证,可以明显减少术后复发率,同时无明显副作用,未出现角膜上皮细胞修复延迟现象,其应用安全有效^[24,25]。

结合自体角膜缘干细胞移植和MMC的相关理论,有学者提出了自体角膜缘干细胞移植联合MMC的术式。自体角膜缘干细胞移植联合MMC可以充分抑制成纤维细胞增生,从而降低术后复发率,并认为可有效减少MMC的不良反应,促进术后角膜结膜伤口的愈合,减少术后并发症和减轻术后痛苦^[26],取得了良好的临床效果。

通过上述Meta分析研究表明,角膜缘干细胞移植术联合MMC与单纯角膜缘干细胞移植术相比,对于减少胬肉复发有统计学意义,而角膜上皮修复时间无明显差异。但本分析纳入的12项研究存在一定的缺陷:(1)所有试验未描述研究随机设计方案,无法判断该试验是否科学合理;(2)文献都未提到时是否采用盲法会导致测量偏倚和实施偏倚;(3)文献未提到是否采用分配隐藏,会导致选择偏倚;(4)文献语言限制为中文和英文,会导致语言偏倚。同时,Meta分析本身也存在一定的局限性,Meta分析并不能取代高质量、大规模、多中心的RCT^[27],因为高质量、大规模、多中心的RCT才是真正治疗试验性研究,而Meta分析只是对现有资料进行综合分析,随着新的临床研究证据的出现,其结论需要及时更新。

综上所述,自体角膜缘干细胞移植术联合MMC可明显减少胬肉复发,对角膜上皮修复时间无明显影响。对于自体角膜缘干细胞移植术联合MMC的临床疗效有必要进一步开展更多的高质量、大规模、多中心的RCT来证明。

参考文献

- 1 Tasman W, Jaeger EA. Duane's Clinical Ophthalmology. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins 2002; 35
- 2 Mackenzie FD, Hirst LW, Battistutta, et al. Risk analysis in the development of pterygia. *Ophthalmology* 1992; 99: 1056-1061

- 3 Jaros PA, Deluise VP. Pingueculae and pterygia. *Surv Ophthalmol* 1988; 33(1): 41-49
- 4 Akura J, Kaneda S, Matsuura K, et al. Measures for preventing recurrence after pterygium surgery. *Cornea* 2001; 20(7): 703-707
- 5 廖洪斐, 肖卫, 刘静, 等. 低浓度丝裂霉素C联合自体角膜缘干细胞移植治疗原发性翼状胬肉的研究. *江西医学院院报* 2009; 49(1): 107-108
- 6 陈轶, 李青, 吴文捷, 等. 低浓度丝裂霉素C在翼状胬肉手术中的应用. *福建医药杂志* 2011; 33(2): 106-108
- 7 袁军, 叶卫军, 张娇, 等. 复发性翼状胬肉不同术式的疗效研究. *临床和实验医学杂志* 2007; 6(3): 43-44
- 8 戚朝秀, 李奇根, 王晓黎. 复发性翼状胬肉的显微手术治疗. *中华显微外科杂志* 2007; 30(4): 274-276
- 9 张有婷. 角膜缘干细胞移植联合丝裂霉素C防止翼状胬肉术后复发. *中国实用眼科杂志* 2005; 23(11): 1223-1224
- 10 程浩, 夏天, 洪海峰, 等. 角膜缘干细胞移植联合丝裂霉素C治疗复发性翼状胬肉. *中华生物医学工程杂志* 2008; 14(5): 385-387
- 11 魏炜. 角膜缘干细胞移植与角膜干细胞移植联合丝裂霉素C治疗复发性翼状胬肉的疗效比较. *上海: 中国超声医学工程学会* 2009: 94-95
- 12 傅东红, 浦丽娟. 角膜缘干细胞移植与丝裂霉素C联合治疗复发性翼状胬肉76例. *中国组织工程研究与临床康复* 2007; 11(46): 9390-9391
- 13 赖永绿. 两种手术治疗原发性翼状胬肉的疗效观察. *国际医药卫生导报* 2009; 15(23): 46-47
- 14 谢立科, 杨新怀, 黄勤, 等. 三种手术方法预防翼状胬肉复发病效分析. *有江医学杂志* 2004; 32(5): 422-424
- 15 李俊英. 丝裂霉素C联合自体干细胞移植术治疗翼状胬肉的临床观察. *菏泽医学专科学校学报* 2010; 22(3): 24-25
- 16 韦玉玲. 丝裂霉素C联合自体角膜缘干细胞治疗复发性翼状胬肉的疗效分析. *国际眼科杂志* 2010; 10(9): 1811-1812
- 17 Miyayoshi C, Miyayoshi N, Nejime K, et al. Pterygium surgery using the conjunctival autograft containing limbal cells. *GanKa Shujutsu* 1992; (5): 713-717
- 18 Guler M, Sabcial G, Ilter S, et al. Vildirim with recurrence pterygium. *Asta Ophthalmol* 1994; 72(120): 721-726
- 19 Lam DS, Young AL, Leung AT, et al. Limbal stem cell allografting from related live donors for corneal surface reconstruction. *Ophthalmology* 2000; 107(3): 411-412
- 20 Kenyon KR, Tseng SC. Limbal autograft transplantation for ocular surface disorders. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989; 236(8): 582-587
- 21 Singh G, Wilson MK, Foster CS. Mitomycin C eye drops as treatment for pterygium. *Ophthalmology* 1998; (15): 813-821
- 22 Cano-parra J, Diaz-Liapis M, Maldonado MJ, et al. Prospective Trial of Intraoperative Mitomycin C in the Treatment of Primary Pterygium. *Br J Ophthalmol* 1995; 79(5): 439-441
- 23 Rubinfield RS, Pfister RR, Stein RM, et al. Serious complication of topical mitomycin C after pterygium surgery. *Ophthalmology* 199; 32(4): 164-165
- 24 Katircioglu YA, Altiparmak UE, Duman S. Comparison of three methods for the treatment of pterygium: amniotic membrane graft, conjunctival autograft and conjunctival autograft plus mitomycin C. *Orbit* 2007; 26(1): 5-13
- 25 Altiparmak UE, Katircioglu YA, Yagci R, et al. Mitomycin C and conjunctival autograft for recurrent pterygium. *Int Ophthalmol* 2007; 27(6): 339-343
- 26 Frucht-Pery J, Raiskup F, Ilsar M, et al. Conjunctival Autografting Combined With Low-Dose Mitomycin C for Prevention of Primary Pterygium Recurrence. *Am J Ophthalmol* 2006; 79(5): 439-441
- 27 Feng Y, Yu J, Wang Q. Meta-analysis of wavefront-guided vs wavefront-optimized LASIK for myopia. *Optom Vis Sci* 2011; 88(12): 1463-1469