

滑行移植自体角膜缘干细胞联合丝裂霉素 C 治疗翼状胬肉

钟福炉, 李学喜, 何伟杰

作者单位: (362000) 中国福建省泉州市, 中国人民解放军第一八〇医院眼科

作者简介: 钟福炉, 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 泪器、眼表、眼外伤和白内障。

通讯作者: 李学喜, 男, 主任医师, 教授, 主任, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病. lixuexi@189.cn

收稿日期: 2013-06-24 修回日期: 2013-08-09

Sliding transplantation of auto - corneal limbus stem cell combined with mitomycin C for pterygium treatment

Fu-Lu Zhong, Xue-Xi Li, Wei-Jie He

Department of Ophthalmology, the 180th Hospital of Chinese PLA, Quanzhou 362000, Fujian Province, China

Correspondence to: Xue-Xi Li. Department of Ophthalmology, the 180th Hospital of Chinese PLA, Quanzhou 362000, Fujian Province, China. lixuexi@189.cn

Received: 2013-06-24 Accepted: 2013-08-09

Abstract

• **AIM:** To evaluate the efficacy of sliding transplantation of auto - corneal limbus stem cell combined with mitomycin C (MMC) on pterygium treatment.

• **METHODS:** Totally, 79 patients (89 eyes) who received treatment at our hospital were selected. Eighty-nine eyes of 79 patients with pterygium were randomly divided into two groups: 40 patients (45 eyes) in group A underwent sliding limbal autograft transplantation with MMC and 39 patients (44 eyes) in group B underwent simple limbal autograft transplantation. Recurrence rate and complications were observed during the 12 - month follow-up.

• **RESULTS:** One of 45 eyes (2%) of group A and six of 44 eyes (14%) in group B were recurrent with significant difference ($P < 0.05$). One eye with corneal epithelium damage was observed in group A, it was healed with treatment after 5 days. Photaesthesia, lachrymation and pain were relevantly severe in 4 eyes, and 3 eyes displayed delayed union in conjunctival wounds (12 - 15 days). In B group, 3 eyes slight edema of grafts, 1 eye was growth of a wound granulation, and 1 eye was relevantly severe in photaesthesia, lachrymation and pain. Complications compared two groups had no

significant difference ($P > 0.05$).

• **CONCLUSION:** Sliding transplantation of auto - corneal limbus stem cell combined with MMC for pterygium had advantages of lower recurrence rate, rapid recovery and less complications.

• **KEYWORDS:** pterygium; limbal stem cell; transplantation; mitomycin C

Citation: Zhong FL, Li XX, He WJ. Sliding transplantation of auto - corneal limbus stem cell combined with mitomycin C for pterygium treatment. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(9): 1903-1905

摘要

目的: 研究自体角膜缘干细胞滑行移植联合丝裂霉素 C 治疗翼状胬肉的临床疗效。

方法: 选择我科翼状胬肉住院手术患者 79 例 89 眼, 随机分成两组, 治疗 A 组 40 例 45 眼和对照 B 组 39 例 44 眼, 两组均行翼状胬肉切除, 滑行移植自体角膜缘干细胞修复暴露的巩膜创面, 而治疗 A 组在移植之前使用 MMC。随访 1a, 观察复发率及并发症。

结果: 治疗 A 组 45 眼复发 1 眼, 复发率为 2%, 对照 B 组 44 眼复发 6 眼, 复发率为 14%, 两组相比较差异具有显著的统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 A 组出现持续性角膜上皮缺损 1 眼, 治疗 5d 后修复, 有 4 眼畏光、流泪、疼痛较重, 结膜延迟愈合 3 眼 (12 ~ 15d); 对照 B 组移植片轻度水肿 3 眼, 创面肉芽生长 1 眼, 有 1 眼畏光、流泪、疼痛较重。并发症两组相比较差别无统计学意义 ($P > 0.05$)。

结论: 自体角膜缘干细胞滑行移植联合丝裂霉素 C 治疗翼状胬肉复发率低, 术后恢复快、并发症少。

关键词: 翼状胬肉; 角膜缘干细胞; 移植术; 丝裂霉素 C

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2013.09.54

引用: 钟福炉, 李学喜, 何伟杰. 滑行移植自体角膜缘干细胞联合丝裂霉素 C 治疗翼状胬肉. 国际眼科杂志 2013; 13(9): 1903-1905

0 引言

翼状胬肉是眼科常见病、多发病之一, 特别多发于赤道、海边和风沙较大地区的农民, 可能和紫外线照射、风沙、烟尘有关, 确切发病机制目前尚不清。其表现主要为睑裂区球结膜组织纤维血管增生肥厚, 呈三角形向角膜侵入, 形如蝉翼而得名, 多见于鼻侧, 鼻颞双侧也可同时发病。目前翼状胬肉治疗行之有效的方法只有手术切除, 单

纯的翼肉切除复发率高达 25% ~ 45%^[1]。为了减少手术后的复发率,人们进行大量的临床研究,并采取了许多的辅助的治疗方法,如联合羊膜移植、自体角膜缘干细胞移植、结膜瓣移植,手术中使用丝裂霉素抑制类药物。我院眼科 2011-01/2012-05 初发翼状胬肉患者 40 例 45 眼施行滑行自体角膜缘干细胞移植联合丝裂霉素 C (Mitomycin, MMC) 治疗,观察其临床疗效及并发症。

1 对象和方法

1.1 对象 选自我院眼科 2011-01/2012-05 翼状胬肉住院手术患者 79 例 89 眼,均为原发性翼状胬肉,胬肉头部侵入角膜 $\leq 3.0\text{mm}$ 。其中男 28 例 32 眼,女 51 例 57 眼,年龄 42 ~ 65 (平均 54.6 \pm 4.3) 岁,单眼单侧发病 69 例 69 眼,局部无明显充血,均有异物感不适,无明显视力、视物改变,无其他眼部疾病史。根据自愿原则,随机分为治疗 A 组 40 例 45 眼,对照 B 组 39 例 44 眼,双眼同时发病者共 10 例,对等随机分配给 A, B 两组。治疗组采用滑行自体角膜缘干细胞移植联合 MMC 治疗,对照组则采用滑行自体角膜缘干细胞移植术。两组患者的性别、年龄无显著的统计学差异 ($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准 原发性翼状胬肉,胬肉头部侵入角膜 $\leq 3.0\text{mm}$,胬肉充血不明显、轻度肥厚,均处于静止期未行手术治疗者,影响美观或感觉不适要求手术患者。

1.2.2 排除标准 复发性翼状胬肉,外伤性所致的假性翼状胬肉,单眼双侧发病者,慢性泪囊炎,糖尿病患者,有干眼症者,有癍痕体质者及全身免疫疾病者,不能随访者。

1.2.3 手术方法 手术均在显微镜下进行,两组患者均在术前 1d 滴左氧氟沙星眼液每 2h 1 次,手术眼滴表面麻醉药(丙美卡因滴眼液 5g/L) 2 次,常规消毒,铺无菌巾,用钢丝开睑器撑开眼睑,利多卡因 5mL 加两滴肾上腺素在胬肉体部注入约 1.5mL,在胬肉颈部两侧剪开球结膜,横形切断胬肉颈部结膜,用组织剪钝性分离体部球结膜下组织至根部并切断,逆行撕除翼状胬肉头部干净,烧灼止血,在胬肉两侧角膜缘分离球结膜及带少量角膜缘组织,用 10-0 丝线连续缝合球结膜。治疗 A 组在分离角膜缘干细胞之前先用浸有 0.2g/L MMC 棉片置于巩膜暴露区及泪阜球结膜下 3 ~ 5min,用生理盐水反复冲洗。术毕涂妥布霉素地塞米松眼膏包眼,术后给予双氯芬酸钠胶囊口服,10mg, 1 次/d, 连服 3d, 术后第 2d 开始左氧氟沙星眼液点眼,每日换药,术后 7d 拆线,拆线后加用 1g/L 氟米龙滴眼液滴眼,3 次/d, 1mo 后停用。所有患者手术均由一位有经验的医师完成。术后随访 6 ~ 12mo, 观察两组患者的临床疗效,在 1a 内的并发症及复发率。

1.2.4 疗效观察 疗效评定标准^[2]:在裂隙灯下观察,(1)痊愈:手术区光滑洁净,结膜平整无充血,角膜创面上皮覆盖,无新生血管和胬肉增生;(2)复发:结膜充血明显,局部增厚,角膜创面有新生血管及胬肉增生。

统计学分析:所有数据采用 SPSS 13.0 统计软件处理,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者手术后眼部的反应情况 两组患者在手术后 2d 内均有轻度疼痛感、异物感、流泪,2d 后只有轻度异物感,

表 1 两组患者疗效比较

组别	眼数	治愈	有效	总有效率
A 组	45	37(82) ^a	7(16)	44(98) ^a
B 组	44	34(77)	4(9)	38(86)

^a $P < 0.05$ vs B 组。

表 2 两组患者治疗后的复发率比较

组别	眼数	3mo 内 复发	6mo 内 复发	12mo 内 复发	总复发
A 组	45	0	0	1	1(2%) ^a
B 组	44	0	2	4	6(14%)

^a $P < 0.05$ vs B 组。

无其他不适,两组间无明显统计学差异。

2.2 角膜和结膜及创面愈合情况 两组患者在裂隙灯下检查观察结果如表 1,治疗组移植片轻度水肿 2 眼,创面肉芽生长 0 眼,表浅性角膜炎 0 眼,持续性角膜上皮缺损 1 眼(10d),刺激症状(畏光、流泪)4 眼,结膜延迟愈合 3 眼(12 ~ 15d),巩膜浅层溶解 0 眼。对照组移植片轻度水肿 3 眼,创面肉芽生长 1 眼,结膜囊肿 0 眼,表浅性角膜炎 0 眼,刺激症状(畏光、流泪)1 眼,结膜延迟愈合 0 眼。以上患者均对症治疗后痊愈。两组患者并发症比较,无显著的统计学差异 ($P > 0.05$)。

2.3 术后两组患者治愈和复发情况 根据疗效标准进行评价治愈情况见表 1,治疗组的治愈率和总有效率明显高于对照组 ($P < 0.05$)。复发情况见表 2,对照组在 1a 内的复发率明显高于治疗组 ($P < 0.05$)。两组患者术前术后的视力均无明显改变,角膜散光情况未进行观察测试。术后两组患者角膜只有少数眼残留薄翳,眼球运动术前术后对比无明显改变。

3 讨论

翼状胬肉是一种眼表慢性变应性疾病,组织学上以成纤维细胞异常增殖、胶原大量合成、细胞外基质过度沉积为特点^[3],其确切发病机制目前尚不完全清楚,根据临床和文献资料显示其发病多见于农民,特别是渔民,因其长期暴露在太阳下,紫外线或其他环境因素造成角膜缘干细胞损伤,导致干细胞功能障碍或缺失,结膜成纤维细胞和新生血管侵入角膜,导致翼状胬肉的形成^[4]。流行病学还显示翼状胬肉有一定的家庭遗传性。轻者影响美观、异物感,重者因翼状胬肉的机械牵拉引起角膜散光导致视力视觉功能的下降、眼球运动障碍,甚至因翼状胬肉完全遮盖瞳孔而失明。

目前翼状胬肉仍以手术治疗为主,但术后复发率较高。为了降低其复发率,我们则采用滑行自体干细胞移植联合 MMC 治疗翼状胬肉,此种手术方式取得良好效果,复发率较同类手术低,治疗组的复发率只有 2%。采用自体角膜缘干细胞移植可以通过供体干细胞的增殖、分化及细胞的向心性移行来修复,稳定受损的角膜上皮组织,恢复干细胞数量和功能,重新形成有效的屏障,阻止结膜成纤维细胞和新生血管侵入角膜,从而达到治疗翼状胬肉并防止复发的目的^[5]。我们采用翼状胬肉两侧的正常角膜缘干细胞滑行移植修复缺损处,此手术有如下优点:(1)

减少了正常组织的损伤;(2)减少了因取移植片后留下瘢痕组织,给以后手术造成不必要的麻烦,特别是青光眼患者或是有青光眼家族史者;(3)术后舒适度好,疼痛及异物感较轻,恢复快;(4)减少术后睑球粘连。本文两组患者未出现1眼植片衰竭、睑球粘连,植片从两旁游离后,依靠球结膜本身的伸展性缝合在一起,没有破坏血管组织,而且保留了较好的角膜缘干细胞,因此,术后恢复快,异物感轻。但是,如果翼状胬肉较大,此法较难实施,处理不当时可造成结膜囊狭窄、眼球运动障碍,或因缝合结膜张力过大而延迟愈合或裂开,为此,在选择患者时一定要翼状胬肉较小,头部侵入角膜 $\leq 3.0\text{mm}$ 者为宜。

本文治疗组在角膜缘干细胞移植的基础上加用抗代谢药 MMC, MMC 主要通过细胞的 DNA 解聚,阻碍 DNA 的合成,有效地抑制了新生血管和成纤维细胞的增殖,降低了翼状胬肉的复发率^[6],同时 MMC 还可能有效抑制炎症反应,减轻局部的充血、水肿,在一定程度上也降低了复发率。本组试验在 1a 内的复发率只有 2%。但是在术中使用时,由于其较强的抑制细胞有丝分裂和诱导凋亡作用,术后可有局部巩膜变薄、缺血、角膜上皮持续缺损等并发症的发生,影响了治疗效果^[7]。治疗组出现 3 例结膜愈合延迟,所以,在使用 MMC 时要掌握剂量的浓度和时间,0.2g/L MMC 作用 5min 即可达到有效抑制成纤维细胞的增殖效果^[8],减少了术后的并发症,本文中两组患者并发症相比较无显著的统计学差异,未出现 1 例严重并发症。0.2g/L MMC 短时间作用,并用大量生理盐水冲洗是安全有效的。

在翼状胬肉术后患者均感觉眼部疼痛、异物感重,术后止痛药使用是必要的。我们在术后当天即给予口服双氯芬酸钠胶囊止痛消炎,双氯芬酸钠是一种非甾体类镇痛消炎药,其作用机制是直接抑制环氧化酶活性,阻断花生四烯酸向前列腺素的转化,间接抑制白三烯的生成,从而起到镇痛消炎作用。双氯芬酸钠一方面通过抑制炎症反应减轻炎性疼痛、组织水肿,另一方面直接作用于外周疼

痛感受器减轻疼痛^[9]。两组患者在术后均未诉眼痛难忍,只轻度异物感,得以使患者能够充分的休息好,并且能够很好地配合治疗,减少术后并发症的发生。但是双氯芬酸钠口服可引起胃部疾病、伤口的延迟愈合。嘱患者饭后口服减少药物对胃肠道的刺激作用,少量短期使用是可行的。本文两组患者只有治疗 A 组出现几例结膜愈合延迟,这可能和 MMC 的使用也有关系,还需要大样本的研究来证明。

综上所述,翼状胬肉手术方法较多,必需根据患者本身情况选择合适的手术方法,才能更有效地治疗此病。本文患者都是经过较为严格的筛选后所实行的手术方案,而且取得了良好疗效。因此,我们认为自体角膜缘干细胞滑行移植联合丝裂霉素 C 治疗小的翼状胬肉是值得推广的。

参考文献

- 薛雨顺,石蕊,李裕钦. 三种手术方式治疗翼状胬肉疗效比较. 国际眼科杂志 2009;9(9):1792
- 庄绍君,雷帅臣,蔡光辉. 三种不同术式翼状胬肉切除术的临床对比观察. 临床眼科杂志 2011;19(2):168-170
- 周清,郭娴吟,杨筱曦,等. 核心蛋白聚糖对翼状胬肉成纤维细胞增殖的影响. 中国病理生理杂志 2012;28(5):919-923
- Soliman Mahdy MA, Bhatia J. Treatment of primary pterygium: role of limbal stem cells and conjunctival autograft transplantation. *Eur J Ophthalmol* 2009;19(5):729-732
- 姜方义,徐永根. 翼状胬肉术中丝裂霉素 C 的应用. 中国实用眼科杂志 2009;27(1):34-35
- 范瑞,马利波,张建东,等. 自体角膜缘干细胞移植联合丝裂霉素 C 治疗翼状胬肉疗效观察. 中国实用眼科杂志 2009;27(2):201-202
- Raiskup F, Solomom A, Landau D, et al. Mitomycin C for pterygium long term evaluation. *Br J Ophthalmol* 2004;88(11):1425-1428
- Amer R, Rabinowich L, Maftsir G, et al. Mycophenolic acid suppresses human pterygium and normal tenon fibroblast proliferation *in vitro*. *Br J Ophthalmol* 2010;94(10):1373-1377
- Yamada M, Ogala M, Kawai M, et al. Topical diclofenac sodium decreases the substance P content of tears. *Arch Ophthalmol* 2002;120(1):51-54