

角膜移植的研究进展

张冰洁, 孙恒, 张远平, 马林昆

基金项目: 云南省科技计划项目 (No. 2013FB158); 云南省教育厅科学研究基金项目 (No. 2013C230)

作者单位: (650101) 中国云南省昆明市, 昆明医科大学第二附属医院眼科

作者简介: 张冰洁, 在读硕士研究生, 研究方向: 角膜病。

通讯作者: 马林昆, 硕士, 教授, 院长, 研究方向: 眼底病。
lq843535180@163.com

收稿日期: 2015-03-20 修回日期: 2015-05-18

Research progress of corneal transplantation

Bing-Jie Zhang, Heng Sun, Yuan-Ping Zhang, Lin-Kun Ma

Foundation items: Yunnan Provincial Science and Technology Project (No. 2013FB158); Yunnan Provincial Department of Education Fund for Scientific Research Project (No. 2013C230)

Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Yunnan Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Correspondence to: Lin-Kun Ma. Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Yunnan Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China. lq843535180@163.com

Received: 2015-03-20 Accepted: 2015-05-18

Abstract

• Corneal transplantation is an ophthalmology treatment technique for corneal disease to help restore vision or control the development of corneal diseases by removing a scarred or damaged host cornea and replacing it with a clear and healthy donor cornea. Traditional corneal transplantation includes penetrating keratoplasty and lamellar keratoplasty. In recent ten years, deep lamellar keratoplasty and endothelial keratoplasty have gradually developed. At present, the development of keratoprosthesis provides a new choice for the patients no suitable for traditional. The review describes current surgical techniques in the field of corneal transplantation about indications, postoperative complications, and so on.

• **KEYWORDS:** penetrating keratoplasty; deep lamellar keratoplasty; endothelial keratoplasty; keratoprosthesis transplantation

Citation: Zhang BJ, Sun H, Zhang YP, et al. Research progress of corneal transplantation. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015; 15 (6):989-992

摘要

角膜移植是用透明、健康的供体角膜组织替换混浊病变的角膜组织,使患者复明或控制角膜病变,达到增进视力或治疗某些角膜疾病的眼科治疗方法。传统角膜移植分为穿透性角膜移植和板层角膜移植。近 10a,深板层角膜移植和内皮细胞移植手术逐渐崛起。而目前,人工角膜移植手术的发展为不适合传统穿透性角膜移植手术的患者提供一种新的选择。本文综述了目前角膜移植领域手术技术的适应证、术后并发症等。

关键词: 穿透性角膜移植; 深板层角膜移植; 角膜内皮细胞移植; 人工角膜移植

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.6.13

引用: 张冰洁, 孙恒, 张远平, 等. 角膜移植的研究进展. 国际眼科杂志 2015; 15(6):989-992

0 引言

由于多种因素和机制的共同作用,免疫系统对移植抗原的识别在一定程度上限制了血源性免疫效应细胞核分子进入移植片的角膜组织,使角膜处于一个相对免疫赦免状态^[1],使角膜移植成为成功率最高的器官移植。角膜移植可依据病变的位置选择不同的手术方式。历史上,穿透性角膜移植术 (penetrating keratoplasty, PKP) 是角膜移植最常用的手术方式。随着技术水平的提高,新的有针对性的移植手术逐渐发展,包括深板层角膜移植术 (deep lamellar keratoplasty, DLKP)、后弹力层撕除自动角膜刀取材内皮移植术 (Descemet stripping automated endothelial keratoplasty, DSAEK)、角膜后弹力层内皮细胞移植术 (Descemet membrane endothelial keratoplasty, DMEK)^[2] 和人工角膜移植术 (keratoprosthesis transplantation)。近年来,角膜内皮移植术 (endothelial keratoplasty, EK) 在美国已成为最常用的角膜移植手术。本文综述了在角膜移植领域目前的手术技术,特别强调移植的适应证和术后并发症。

1 穿透性角膜移植术

1905年,爱德华齐姆完成了首例穿透性角膜移植手术,二十世纪穿透性角膜移植术 (penetrating keratoplasty, PKP) 一直在角膜移植领域占据主导地位。穿透性角膜移植术是一种以全层透明角膜代替病变角膜的方法。飞秒激光 (femtosecond laser-assisted keratoplasty, FLAK) 可辅

助穿透性角膜移植手术,制备供体和受体角膜,为角膜移植手术提供了一种新的选择^[3,4]。PKP在临床常用于圆锥角膜、板层角膜移植失败后二次手术、角膜白斑、角膜溃疡、角膜营养不良、角膜内皮失代偿、人工晶状体或无晶状体眼大泡性角膜病变、感染和眼外伤等。

手术过程中眼内容物暴露于空气,增加了术中出血、术后感染的风险。术后眼球稳定性下降,即使术后多年受到外伤刺激,患眼切口部位眼球破裂的几率增加。研究分析手术后移植物的存活率及术前术后影响存活率的风险因素^[5,6],随访1090例行PKP的患者,队列研究显示术后10a的移植成功率是75%^[6]。另一回顾性调查发现首次行角膜移植的3992眼中第5a和10a的成功率分别为90%和82%,而二次移植的存活率明显降低,5a和10a存活率分别为53%和41%^[5]。

角膜内皮失代偿是最常见的原因之一,约占24%~45%^[6,7]的比例。正常角膜内皮细胞是移植存活的关键,而PKP后角膜内皮细胞慢性减少,术后20a,超过50%圆锥角膜行PKP后内皮细胞丢失^[8]。移植排斥反应是移植手术失败的另一个常见的原因,占27%~34%^[4-6]。在没有新生血管的低危植床,角膜移植术后排斥率约为10%,但随着植床血管化高危程度的增加,排斥率随之升高,而且角膜移植次数多等情况下发生术后免疫排斥反应的风险也更高^[9]。

研究表明,穿透性角膜移植手术效果取决于手术指征,最好的是圆锥角膜^[7]。不同疾病行PKP手术后10a移植片的存活率,圆锥角膜为89%,角膜营养不良为73%,大疱性角膜病为42%,二次移植手术为37%^[7]。在供体角膜的研究中,人工晶状体或无晶状体角膜水肿有21%的概率出现排斥反应^[10]。术后排斥反应、术前青光眼病史和屈光异常成为术后影响视力的高风险因素。在过去的10a中,PKP逐渐减少,深板层角膜移植和内皮细胞移植术迅速发展。

2 深板层角膜移植术

深板层角膜移植术(deep lamellar keratoplasty, DLKP)是一种去除宿主角膜的上皮细胞和基质层直至后弹力层,移植入相应厚度供体角膜的手术方法。DLKP在临床常用于没有水肿病史的圆锥角膜和未累及后弹力层的角膜瘢痕、不累及角膜后弹力层和内皮层的营养不良等。

DLKP传统采用手工分离前层角膜达深基质层或后弹力层。目前应用较广泛的是平衡盐溶液^[11]或黏弹剂推入后基质层^[12],选择性分离基质层和后弹力层。还有Anwar等^[13]的大气泡技巧,将空气推入基质层和后弹力层之间形成一个空腔平面,随之将其分离。

与PKP相比,DLKP保留了后弹力层和内皮细胞层,术后内皮细胞丢失和排斥反应的几率减小^[14]。然而,如果DLKP手术中角膜基质未彻底去除,基质之间可能会形成不规则界面,影响术后视力,出现散光。Yao等^[15]曾报道34眼中有11眼(28.2%)因术中后弹力层穿孔导致供体角膜与受体后弹力层之间形成双前房,导致角膜雾状混浊。手术中还可能发生后弹力层穿孔而更改手术方式为

PKP,研究显示其发生的几率为1%~4%^[16,17],这需要术者更高的手术技术。

3 后弹力层撕除自动角膜刀取材内皮移植术

后弹力层撕除自动角膜刀取材内皮移植术(Descemet stripping automated endothelial keratoplasty, DSAEK)移除病变的角膜内皮和后弹力层,利用自动角膜微切器切取供体植片^[18],通过切口送入受体前房,植片展开后在前房注入气泡压迫植片与宿主角膜紧密结合。DSAEK是角膜内皮功能障碍最常用的手术方式,主要适应证包括Fuchs角膜营养不良、人工晶状体或无晶状体眼大泡性角膜病变、手术或外伤性角膜内皮失代偿等。

DSAEK虽然与人工剖切相比,自动化装置穿孔的几率更小,但制作的角膜植片仍有不均匀情况^[19]。为了提高移植的组织均匀性,探索飞秒激光在DSAEK角膜植片的应用。2007年Cheng等^[20]报道了首例用飞秒激光制作角膜植片。飞秒手术激光可以从不同层面精确地切割,制作供体植片和受体植床^[21],这些技术被称为飞秒激光辅助角膜移植术(femtosecond-laser-assisted keratoplasty, FLAK)^[22]。

DSAEK最主要的优势是伤口较小,减少了术后散光,费用较低^[23]。有学者证实DSAEK术后患者视力恢复快、散光度数低^[24,25]。有研究报道DSAEK术后第3a植片存活率不低于PKP。一项回顾性队列研究报告DSAEK和PKP术后第3a移植片存活率分别为87%和85%^[26]。DSAEK术后最常见的并发症包括植片脱位、排斥反应、移植片失活等。植片脱位是最常见的并发症,它往往发生在术后早期。移植片失活是移植失败的主要原因,占0~18%^[27,28]。DSAEK手术后内皮细胞丢失加速,有报道在术后第5a约53%丢失,但仍较PKP的70%少^[29]。

4 角膜后弹力层内皮细胞移植术

角膜后弹力层内皮细胞移植术(Descemet membrane endothelial keratoplasty, DMEK)的植片只包括角膜后弹力层和内皮细胞层,移植片没有基质层,不会形成基质-基质界面。和DSAEK一样,DMEK选择性治疗内皮功能障碍的角膜。2006年,Melles等^[30]首次提出了DMEK,剥离后弹力层和内皮细胞层,将卷曲的移植片用特制的推注器推入受体前房,前房内注入气泡加压使植片牢固贴附于受体基质面。DMEK的设计符合眼的正常解剖结构,供受体切面光滑整齐,术后视力恢复更好、更快。与DSAEK和PKP相比,DMEK移植排斥反应的风险降低。研究显示DMEK的移植排斥率包括0.7%^[31],0.8%^[32]和5.1%^[33]。Anshu等^[31]进行回顾性研究,选取DMEK,DSAEK和PKP手术的病例进行组间比较,评估术后排斥反应风险。结果显示在术后第2a,DMEK出现排斥反应的风险比DSAEK低15倍,比PKP低20倍。DMEK的缺点是植片较薄、操作困难。随着仪器和技术的改进,失败率会明显减低^[33]。植片脱离是DMEK手术最常见的并发症,需要注入空气进前房^[34],使植片和植床贴附。

5 人工角膜移植术

人工角膜是用异质成形材料制成的一种特殊屈光装

置,通过手术移植入患眼后取代混浊病变的角膜组织以获得一定视功能。对于许多严重的角膜病患者,如酸、碱及热烧伤,由于角膜长满了大量的新生血管,导致传统的同种异体角膜移植几乎都是失败的,同时,传统角膜材料来源困难,而这些患者往往双眼受累,人工角膜是他们复明的唯一希望。随着人工角膜材料、设计及手术方法的不断改进,对于布满新生血管的高危角膜,人工角膜移植比同种异体角膜移植更为有效。

国外经历数十年的设计改进和临床应用研究,人工角膜多由光学部分和支架部分组成,以 Boston 型、OOCK 型、AlphaCor 型^[35-37]为主要类型,已得到美国食品药品监督管理局(FDA)的批准,应用到临床。目前主要的人工角膜根据设计方式分为柱镜-裙带结构和领扣型结构等,根据位置可分为板层式和外夹持式等,而根据结构则可分为单片式和多片式等。

人工角膜异质材料与受体角膜组织之间的生物相容性是影响人工角膜植入手术成败的关键因素。需要选择具有良好生物相容性的材料提高人工角膜材料的组织相容性,以减少术后的排异反应。近年来人工角膜的研究主要集中于运用多孔高分子材料作为中央-周边型人工角膜的周边支架材料,改善材料的生物结合能力。随着人工角膜片型的改进和植入技术的快速发展,有学者认为人工角膜植入的适应证可以包括爆炸伤、酸碱化学烧伤、重度干眼、重度沙眼、眼部类天疱疮、Stevens-Johnson 综合征等引起的角膜混浊及多次角膜移植失败的患者^[38]。人工角膜的并发症主要包括角膜溶解、青光眼、后膜形成、前膜形成、房水渗漏、继发性视网膜脱离及眼内炎等,是人工角膜移植失败的主要原因,其发生的原因与人工角膜材料的生物相容性和人工角膜的片型设计有关^[38]。人工角膜后膜发生率高达 20.8% ~ 50.0%,是导致术后视力不良、视力下降的主要原因之一^[39],是临床上最为常见的术后并发症。后增殖膜是波士顿型人工角膜最常见的术后并发症,发生率高达 65%^[40,41],一般在人工角膜移植术后 6mo 出现^[42]。角膜融解是人工角膜植入术最常见的并发症,发生率多达 21.6% ~ 85.0%^[43]。

6 展望

近 10a,角膜移植取得重大进展。穿透性角膜移植术逐渐被选择性病变角膜层移植替代。随着人们对角膜病认识程度、技术水平和术者经验的提高,DSAEK 和 DMEK 等新型手术方式较传统手术有更好的光学效果及并发症少等优点。飞秒激光为角膜移植手术提供了新的思路,但其临床应用受到经验、设备和经济等因素的制约。飞秒激光作为一种极具挑战性的新技术,可能在未来角膜移植领域发挥巨大作用,大力推动角膜移植手术的发展。而且,在这个供体角膜来源匮乏的时代,人工角膜移植术有望成为角膜盲有效、可行的手术途径。

参考文献

1 Armitage WJ, Jones MN, Zambrano I, et al. The suitability of corneas stored by organ culture for penetrating keratoplasty and influence of donor and recipient factors on 5-year graft survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(2):784-791

2 Boynton GE, Woodward MA. Evolving Techniques in Corneal Transplantation. *Current Surgery Reports* 2015;3(2):1-8

3 Farid M, Steinert RF, Gaster RN, et al. Comparison of penetrating keratoplasty performed with a femtosecond laser zig-zag incision versus conventional blade trephination. *Ophthalmology* 2009;116(9):1638-1643

4 Baradaran-Rafii A, Eslani M. Femtosecond laser-assisted corneal transplantation. *Br J Ophthalmol* 2013;97(6):675-676

5 Thompson RW Jr, Price MO, Bowers PJ, et al. Long-term graft survival after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 2003;110(7):1396-1402

6 Mannis MJ, Holland EJ, Gal RL, et al. The effect of donor age on penetrating keratoplasty for endothelial disease: graft survival after 10 years in the Cornea Donor Study. *Ophthalmology* 2013;120(12):2419-2427

7 Williams KA, Lowe M, Bartlett C, et al. Risk factors for human corneal graft failure within the Australian corneal graft registry. *Transplantation* 2008;86(12):1720-1724

8 Kelly TL, Williams KA, Coster DJ, et al. Corneal transplantation for keratoconus: a registry study. *Arch Ophthalmol* 2011;129(6):691-697

9 Sellami D, Abid S, Bouaouaja G, et al. Epidemiology and risk factors for corneal graft rejection. *Transplant Proc* 2007;39(8):2609-2611

10 Dunn SP, Gal RL, Kollman C, et al. Corneal graft rejection 10 years after penetrating keratoplasty in the cornea donor study. *Cornea* 2014;33(10):1003-1009

11 Amayem AF, Anwar M. Fluid lamellar keratoplasty in keratoconus. *Ophthalmology* 2000;107(1):76-79

12 Manche EE, Holland GN, Maloney RK. Deep lamellar keratoplasty using viscoelastic dissection. *Arch Ophthalmol* 1999;117(11):1561-1565

13 Anwar M, Teichmann KD. Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty. *J Cataract Refract Surg* 2002;28(3):398-403

14 Guilbert E, Bullet J, Sandali O, et al. Long-term rejection incidence and reversibility after penetrating and lamellar keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2013;155(3):560-569

15 Yao YF, Zhang B, Zhou P, et al. Autologous limbal grafting combined with deep lamellar keratoplasty in unilateral eye with severe chemical or thermal burn at late stage. *Ophthalmology* 2002;109(11):2011-2017

16 Sarnicola V, Toro P, Gentile D, et al. Descemet DALK and predescemet DALK: outcomes in 236 cases of keratoconus. *Cornea* 2010;29(1):53-59

17 Fontana L, Parente G, Tassinari G. Clinical outcomes after deep anterior lamellar keratoplasty using the big-bubble technique in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2007;143(1):117-124

18 Woodward MA, Titus M, Mavin K, et al. Corneal donor tissue preparation for endothelial keratoplasty. *J Vis Exp* 2012;(64):3847

19 Moshirfar M, Imbornoni LM, Muthappan V, et al. In vitro pilot analysis of uniformity, circularity, and concentricity of DSAEK donor endothelial grafts prepared by a microkeratome. *Cornea* 2014;33(2):191-196

20 Cheng YY, Pels E, Nuijts RM. Femtosecond-laser-assisted Descemet's stripping endothelial keratoplasty. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(1):152-155

21 Mehta JS, Parthasarthy A, Por YM, et al. Femtosecond laser-assisted

- endothelial keratoplasty: a laboratory model. *Cornea* 2008;27(6):706-712
- 22 Shousha MA, Yoo SH, Kymionis GD, *et al.* Long-term results of femtosecond laser-assisted sutureless anterior lamellar keratoplasty. *Ophthalmology* 2011;118(2):315-323
- 23 Beauchemin C, Brunette I, Boisjoly H, *et al.* Economic impact of the advent of posterior lamellar keratoplasty in Montreal, Quebec. *Can J Ophthalmol* 2010;45(3):243-251
- 24 Busin M. DSAEK for the treatment of endothelial disease: results in the initial 100 cases. *Klin Monbl Augenheilkd* 2009;226(9):757-760
- 25 Price MO, Gorovoy M, Benetz BA, *et al.* Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty outcomes compared with penetrating keratoplasty from the Cornea Donor Study. *Ophthalmology* 2010;117(3):438-444
- 26 Ang M, Mehta JS, Lim F, *et al.* Endothelial cell loss and graft survival after Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty and penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 2012;119(11):2239-2244
- 27 Terry MA, Shamie N, Chen ES, *et al.* Precut tissue for Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty: vision, astigmatism, and endothelial survival. *Ophthalmology* 2009;116(2):248-256
- 28 Suh LH, Yoo SH, Deobhakta A, *et al.* Complications of Descemet's stripping with automated endothelial keratoplasty: survey of 118 eyes at One Institute. *Ophthalmology* 2008;115(9):1517-1524
- 29 Price MO, Fairchild KM, Price DA, *et al.* Descemet's stripping endothelial keratoplasty five-year graft survival and endothelial cell loss. *Ophthalmology* 2011;118(4):725-729
- 30 Melles GR, Ong TS, Ververs B, *et al.* Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Cornea* 2006;25(8):987-990
- 31 Anshu A, Price MO, Price FW Jr. Risk of corneal transplant rejection significantly reduced with Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology* 2012;119(3):536-540
- 32 Dapena I, Ham L, Netukova M, *et al.* Incidence of early allograft rejection after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea* 2011;30(12):1341-1345
- 33 Guerra FP, Anshu A, Price MO, *et al.* Descemet's membrane endothelial keratoplasty: prospective study of 1-year visual outcomes, graft survival, and endothelial cell loss. *Ophthalmology* 2011;118(12):2368-2373
- 34 Guell JL, Morral M, Gris O, *et al.* Bimanual technique for insertion and positioning of endothelium-Descemet membrane graft in Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea* 2013;32(12):1521-1526
- 35 Zerbe BL, Belin MW, Ciolino JB, *et al.* Results from the multicenter Boston Type 1 Keratoprosthesis Study. *Ophthalmology* 2006;113(10):1779
- 36 Hille K, Grabner G, Liu C, *et al.* Standards for modified osteodonto-keratoprosthesis (OOKP) surgery according to Strampelli and Falcinelli: the Rome-Vienna Protocol. *Cornea* 2005;24(8):895-908
- 37 Bleckmann H, Holak S. Preliminary results after implantation of four Alpha Corartificial corneas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(4):502-506
- 38 Aquavella JV, Qian Y, McCormick GJ, *et al.* Keratoprosthesis: the Dohlman-Doane device. *Am J Ophthalmol* 2005;140(6):1032-1038
- 39 Yaghouiti F, Nouri M, Abad JC, *et al.* Keratoprosthesis: preoperative prognostic categories. *Cornea* 2001;20(1):19-23
- 40 Greiner MA, Li JY, Mannis MJ. Longer-term vision outcomes and complications with the Boston type 1 keratoprosthesis at the University of California, Davis. *Ophthalmology* 2011;118(8):1543-1550
- 41 Rudnisky CJ, Belin MW, Todani A, *et al.* Risk factors for the development of retroprosthetic membranes with Boston keratoprosthesis type 1: multicenter study results. *Ophthalmology* 2012;119(5):951-955
- 42 Todani A, Ciolino JB, Ament JD, *et al.* Titanium back plate for a PMMA keratoprosthesis: clinical outcomes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249(10):1515-1518
- 43 Hicks C, Crawford G, Chirila T, *et al.* Development and clinical assessment of an artificial cornea. *Prog Retin Eye Res* 2000;19(2):149-170