

角膜移植术后干眼的研究进展

许红昌, 马悦, 黄丽颖, 刘欢, 张晓融

引用: 许红昌, 马悦, 黄丽颖, 等. 角膜移植术后干眼的研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(2):253-256

作者单位: (050051) 中国河北省石家庄市, 河北医科大学第三医院眼外伤科

作者简介: 许红昌, 河北医科大学在读硕士研究生, 研究方向: 角膜病。

通讯作者: 张晓融, 毕业于河北医科大学, 硕士, 主任医师, 科副主任, 人体器官获取组织 (OPO) 眼库主任, 研究方向: 角膜病.

rong2707@sina.com

收稿日期: 2020-02-21 修回日期: 2020-12-22

摘要

由于角膜移植手术对眼表结构的破坏和长期滴眼液的应用, 使得干眼成为较为常见的移植术后并发症, 长期干眼会导致角膜上皮缺损, 影响植片的存活。为提高对于角膜移植术后干眼的认识, 本文通过查阅国内外相关文献, 对于角膜移植术后干眼的发病机制、临床表现、治疗和预防进行综述, 为临床应用提供参考。

关键词: 角膜移植; 干眼症; 发病机制; 临床表现; 治疗; 预防

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.2.12

Research progress of dry eye after corneal transplantation

Hong-Chang Xu, Yue Ma, Li-Ying Huang, Huan Liu, Xiao-Rong Zhang

Department of Ocular Trauma, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China

Correspondence to: Xiao - Rong Zhang. Department of Ocular Trauma, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China. rong2707@sina.com
Received: 2020-02-21 Accepted: 2020-12-22

Abstract

• Dry eye has become one of the relatively common complications following keratoplasty due to the surgical destruction of the ocular surface and long-term application of topical eye drops. Dry eye will result in corneal epithelial defects and further could decrease the survival rate of the grafts. In order to better understand dry eye following corneal transplantation and to provide clinical guidance for physicians, we reviewed recent domestic and international published literatures regarding its pathogenesis, clinical features, prevention and management.

• **KEYWORDS:** corneal transplantation; dry eye; pathogenesis; clinical features; prevention; management

Citation: Xu HC, Ma Y, Huang LY, et al. Research progress of dry eye after corneal transplantation. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(2):253-256

0 引言

角膜移植手术是因角膜病致盲患者复明的最有效的方法。为避免手术失败, 除了要重视术后免疫排斥反应、内皮功能衰竭等导致手术失败的常见原因外, 还应关注眼表结构破坏和泪膜稳态丧失对于植片的影响。几乎所有角膜移植术后的患者都会出现干眼症状, 其中部分患者会发展为持续的慢性眼表功能障碍。Huang 等^[1]通过临床观察发现, 角膜移植术后患者在较长时间内存在泪液分泌下降和泪膜不稳定等问题。术后干眼除了会引起眼部干涩感、异物感等症状外, 还可能造成浅层点状角膜炎和角膜上皮反复剥脱, 且眼部长期的炎症反应也会造成角膜内皮细胞的损伤, 从而影响视功能, 甚至造成手术失败。因此, 必须充分认识到角膜移植术后干眼的危害。

1 发病机制

1.1 泪膜稳态丧失及泪液渗透压增高 泪膜稳态丧失和泪液渗透压增高被认为是干眼发病的核心机制。角膜移植手术移植的植片改变了原有角膜的弯曲度, 以及植床和植片之间对合嵴和缝合线的存在, 造成角膜上皮和泪膜之间的表面张力改变, 使得泪膜无法在角膜上均匀平铺^[2]。同时手术造成的角膜机械性损伤, 可能会导致组织水肿, 角膜伤口愈合慢, 降低黏蛋白对角膜上皮的黏附力^[1], 从而引起泪膜稳定性下降, 泪液蒸发量增加, 泪液渗透压增高。

持续的泪液高渗状态在炎症反应的启动过程中发挥着重要作用, 它可以激活丝裂原活化蛋白激酶通路 (MAPK), 进而促进炎症因子和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 的释放, 导致眼表炎症级联反应的发生^[3]。Crnej 等^[4]通过动物实验证明行角膜移植术的小鼠眼表 CD4⁺T 细胞、CD45⁺T 细胞数量以及 IL-1B、TNF- α 等炎症因子表达增加, 炎症反应的发生会增加基质金属蛋白酶 (MMPs) 的表达, 其在眼表上皮屏障功能损害中发挥着重要作用, 长期炎症浸润会降低杯状细胞数量并使结膜上皮黏蛋白表达异常^[5-6]。炎症产生的炎症介质还能降低角膜神经的活化阈值, 使得神经敏感性下降, 持续炎症刺激能破坏正常的神经形态^[7]。这些损害均可造成泪膜更加不稳定, 并进一步加剧了泪液高渗, 形成恶性循环。

1.2 角膜神经损伤 角膜虽然缺乏血管但却是人体内神经纤维最为丰富和敏感的组织, 支配角膜的神经包括植物神经和感觉神经, 角膜植物神经包括交感神经和副交感神经, 来源尚不明确。角膜感觉神经主要来源于三叉神经眼

支的终末支—睫状神经,其分支主要在角膜缘处吻合,随后进入角膜内,大多分布在上皮层和基质层^[8]。角膜移植手术过程中会较大范围地切断角膜基质和上皮神经丛。接英等^[9]通过共焦显微镜观察发现行角膜移植手术后1mo内植片上几乎见不到任何再生的神经,3~6mo内神经从植床上长入植片,但神经形态短、细,分支少,神经密度也低于正常。而且,角膜移植术后发生的排斥反应、继发性青光眼以及原发病复发等情况还会导致再生的神经消失,同时泪膜的不稳定和高渗状态引发的持续性炎症反应不断损害角膜神经。因此,角膜移植术后几年甚至几十年内角膜植片上的神经都难以达到正常水平^[10]。

角膜神经对于角膜的保护防御、营养供给和损伤修复等有着重要作用。角膜移植手术造成角膜神经破坏,数量下降以及乙酰胆碱等神经递质转运障碍,使得角膜知觉减退,神经敏感性下降^[11],对外界刺激防护能力降低,引起瞬目频率减少,泪液蒸发过快,泪液涂布和清除障碍。同时还使泪液渗透压升高、泪液炎症因子表达增多等眼表微环境的变化传入神经中枢受阻,导致传出神经无法顺利引起所支配腺体的分泌^[12]。而且,角膜神经纤维还可以释放多种神经营养因子,能有效地促进角膜损伤愈合。因此,感觉神经数量减少,常常会导致角膜丧失营养支持,使损伤后的上皮延迟愈合或发生持续性上皮缺损^[13]。角膜神经的急性损伤会导致神经轴突附近巨噬细胞增多,引发炎症反应,而持续的炎症浸润能反过来损害神经,从而形成恶性循环^[14]。

1.3 药物毒性作用 行角膜移植手术的患者常常需要应用多种滴眼液,这些药物很多具有角结膜上皮毒性,不恰当的使用容易加重干眼。围手术期时术前常规应用抗生素、术中使用表面麻醉剂和眼内消毒液均会对眼表上皮细胞和杯状细胞造成损伤^[15],糖皮质激素和免疫抑制剂能够促进角膜上皮细胞蛋白质分解,从而影响泪膜脂质层和黏蛋白层,使得泪膜稳态丧失^[16]。其它如抗病毒滴眼液、散瞳药等都可以引起干眼,但具体机制尚不明确,推测可能是药物引起眼表炎症反应,损伤结膜杯状细胞、睑板腺等组织造成的^[17]。几乎所有滴眼液中都添加有防腐剂,这些含有苯扎氯胺的防腐剂在眼表长期留存会破坏角膜上皮细胞的屏障功能,促进炎症因子释放并加重细胞凋亡^[18]。

2 术后干眼的临床表现

角膜移植术后干眼的临床表现与一般干眼症状类似,主要表现为异物感、干涩感、烧灼感、眼红、畏光以及容易疲劳等症状^[19]。需要特别注意的是,以上症状容易被角膜移植手术本身带来的不适感所掩盖。因此,应该重视干眼典型体征的检测,由于角膜缝线和植片与植床对合崎造成的机械性刺激,以及眼表损伤后存在的炎症反应产生的化学刺激导致术后反射性泪液分泌增多,行泪河高度检测和泪液分泌试验(Schirmer试验)检测结果往往正常甚至有所增加^[20]。泪膜稳定性检查[泪膜破裂时间(BUT)]则因为术后角膜形态改变和眼表炎症刺激而低于正常水平。角膜荧光素染色多会出现不同程度着色。一般来说,这些表现会持续约1a,深板层角膜移植术由于对原有角膜破坏程度较穿透性角膜移植术轻,恢复到正常水平所需的时间相对较短^[21]。

角膜移植术后持续的干眼还会造成一些特殊的临床表现。Hara等^[22]研究发现,泪膜作为眼表的第一道屈光介质,角膜移植术后泪膜不规则会直接影响患者的视力情况。孔令宇等^[23]通过临床观察发现,角膜移植术后泪膜的质量和稳定情况有助于促进角膜上皮缺损的愈合,而术后干眼的发生,容易导致长时间的上皮缺损,继而引发感染、角膜溃疡,甚至发生排斥反应。梁毓琳等^[24]在分析角膜移植术后新生血管的病因时判断,术后泪液分泌下降,泪膜稳态丧失,可造成眼表长期的干燥环境,会使得角膜缘处长入大量新生血管。阳雪等^[25]认为干眼患者由于眼表长期的炎症反应和角膜神经破坏,还会造成角膜内皮细胞形态改变和数量下降,且干眼持续时间越长,对角膜内皮细胞的影响就越大。因此,我们可以推断角膜移植术后干眼的发生,不可轻易地认为其只会造成患者眼部干涩、磨疼等不适症状,长期眼表干燥会导致移植后上皮经久不愈,并刺激新生血管长入,损伤角膜内皮细胞。如果长期得不到有效的治疗,很可能造成手术失败。

3 术后干眼治疗

角膜移植手术造成的干眼发病机制与一般干眼有所不同,其主要是由于角膜神经损伤和眼表结构破坏造成泪膜稳态丧失,属于混合型干眼。多数患者术后干眼持续时间不长,可自行缓解,但有部分患者会发展成为慢性甚至影响植片存活的干眼,因此,对于这类干眼的治疗原则应该是针对发病机制,早发现、早治疗。

3.1 泪液替代治疗 泪液替代治疗目前以人工泪液为主。因其具有与人体泪液相似的性质,易于与眼内组织相容,湿润眼表,形成一层光滑规则的保护膜,减少角膜移植术后角膜上皮细胞压力和降低泪液渗透压^[26],提高泪膜稳定性。但目前的人工泪液主要替代泪液的水液层,缺乏泪膜脂质成分和黏蛋白,并且无确切的抗炎和营养神经作用,结合其对眼部刺激作用小,不良反应少的优点,考虑人工泪液更适合作为角膜移植术后干眼的基础用药。

自体血清和正常泪液的成分和理化性质相似^[27],其内富含多种细胞生长因子如表皮生长因子(TGF)、转化生长因子等,可促进细胞增殖、分化和成熟,有利于上皮损伤的修复^[28],神经营养因子、神经营养因子-3等可以有效地促进神经再生^[29]。同时,自体血清中还含有各种蛋白质、氨基酸、肽类等物质,它们不仅为角膜上皮的生长提供了充足营养,还可以改善泪膜状态,润滑、保护角膜^[30]。血清中含有的溶菌酶、补体等成分,能够有效抑制细菌的繁殖生长,增强眼表的抗感染能力。另有研究发现,自体血清可以有效降低泪液中的炎症因子发挥抗炎作用^[31],且不含有任何的防腐剂,对于角膜移植术后干眼的患者是理想的泪液替代剂,尤其是对于出现术后角膜上皮缺损的患者,但存在制备繁琐,保存困难的缺点。

3.2 抗炎治疗 角膜移植术后患者由于手术损伤和泪膜稳定性下降,常常导致眼表存在持续的炎症反应。糖皮质激素能够有效抑制T细胞的活化和减少炎症因子的表达,并且有动物实验表明,糖皮质激素可以干预小鼠角膜上皮MMP-9的表达和影响MAPK的激活^[32],产生抗炎作用。免疫抑制剂的代表药物有环孢素A和他克莫司,环孢素能够在抑制促炎因子释放的同时促进抗炎因子释放,干扰T细胞介导的炎症反应,发挥有效的抗炎作用^[33];他克莫

司的药物效力是环孢素 A 的 10~100 倍^[34],效果更佳。临床上对于中重度干眼多应用糖皮质激素进行抗炎治疗,视情况联合免疫抑制剂减少激素的使用量和时间,减少不良反应的发生。但角膜移植术后的患者常需要应用糖皮质激素和免疫抑制剂进行抗排斥治疗,因此,这两种药物对此类患者契合度高,妥善使用能达到抗炎和预防排斥反应的双重目的。

3.3 神经营养治疗 临床上多数角膜移植术后患者都常规应用人工泪液、糖皮质激素以及免疫抑制剂。但仍然会有很多患者发生术后干眼,且经久不愈。依据发病机制,推测可能与损伤的角膜神经未完全修复有关,应引起重视。神经营养因子是一种由神经支配的组织和胶质细胞分泌的蛋白质分子,其与受体结合后有助于促进神经系统的发育和生理功能的维持^[35]。Pan 等^[36]通过临床观察发现,神经生长因子对于角膜移植术后植片上皮神经的再生起到重要作用。目前,有研究将神经营养因子用于准分子激光术后干眼的治疗,发现其通过促进损伤神经的修复,可以有效缓解干眼症状^[37]。还有研究发现,神经生长因子可以提高杯状细胞数目,增加泪液分泌,并降低角膜上皮细胞的凋亡^[38]。因此,神经生长因子有望成为角膜移植术后干眼治疗的有效方法。

3.4 其它治疗 由于不恰当地应用滴眼液是角膜移植术后干眼的病因之一,而术后患者眼表结构又非常脆弱。因此,应用如针灸、中药熏蒸、绷带镜等方法辅助治疗,可减少眼部用药,降低滴眼液的毒性作用。近年来有临床研究证明,针灸治疗可以提高神经递质的兴奋性,并有效抑制炎症反应,减少细胞凋亡^[39]。中药熏蒸可以促进眼部毛细血管扩张,改善血液循环,为角膜损伤的修复提供充足营养,还具有有效抗炎止痛,调节神经的传导作用^[40]。角膜移植手术的患者常在术后出现眼磨、眼痛、畏光、流泪等症状,患者难以忍受,因此不愿意配合治疗,影响术后角膜上皮的愈合,绷带镜可明显减轻上述症状,同时,由于术后患者泪膜多不稳定,瞬目时的剪切力容易损伤到刚刚开始生成的角膜上皮,角膜绷带镜可起到很好的保护作用^[41]。这些方法单纯治疗角膜移植术后干眼可能比较困难,但其作用方式温和,破坏性小,可作为补充治疗。

4 术后干眼预防

角膜移植术后干眼的预防应注意以下几点:(1)完善术前检查,发现术前即存在干眼的患者,对于如老年女性、长期配戴角膜接触镜、长期使用视频终端等可疑人群,术前常规进行泪液分泌试验、泪膜破裂时间测定等检查,一旦确诊干眼,应及时给予充分的治疗,尽量在术前改善眼表环境。(2)术中应操作轻柔,减少角膜神经、杯状细胞、睑板腺等结构的损伤,植片和植床对合尽可能平整,并采取必要的眼表保护措施。

5 小结

角膜移植术后干眼一般具有自限性,随着眼表损伤修复和神经再生,泪膜不稳定的状态会逐渐恢复,但也要注意术后使用多种滴眼液产生的毒性作用。同时,预防干眼的发生也十分重要,在术前进行充分的泪液功能检查,评估术后干眼发生的可能性,并在术前给予有效的干预。为避免术后出现慢性持续性干眼,造成植片上皮缺损,影响

植片存活,在予以人工泪液和抗炎治疗的基础上,还应重视神经的营养修复,适当辅助针灸、中药熏蒸等治疗方法。

参考文献

- Huang WR, Chen QL, Cai JH, *et al.* Clinical analysis of tear film after lamellar keratoplasty. *Int J Ophthalmol* 2012;5(1):74-75
- 潘玥吉, 贾卉. 角膜移植术后干眼的研究进展. *眼科新进展* 2015; 35(11):1094-1098
- Barabino S, Labetoulle M, Rolando M, *et al.* Understanding symptoms and quality of life in patients with dry eye syndrome. *Ocul Surf* 2016; 14(3):365-376
- Crnej A, Omoto M, Dohlman TH, *et al.* Corneal inflammation after miniature keratoprosthesis implantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(1):185-189
- Ohguchi T, Kojima T, Ibrahim OM, *et al.* The effects of 2% rebamipide ophthalmic solution on the tear functions and ocular surface of the superoxide dismutase-1(sod1) knockout mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(12):7793-7802
- Jeong S, Ledee DR, Gordon GM, *et al.* Interaction of clusterin and matrix metalloproteinase-9 and its implication for epithelial homeostasis and inflammation. *Am J Pathol* 2012; 5(1):74-75
- Hirata H, Mizerska K, Marfurt CF, *et al.* Hyperosmolar tears induce functional and structural alterations of corneal nerves: Electrophysiological and anatomical evidence toward neurotoxicity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(13):8125-8140
- 程钰, 吴洁, 朱海峰, 等. 角膜上皮树突状细胞和神经纤维密度与干眼程度的相关性研究. *延安大学学报(医学科学版)* 2019; 17(3):64-67
- 接英, 王怡, 李上, 等. 穿透性角膜移植术后植片神经再生的共焦显微镜观察. *首都医科大学学报* 2016; 37(3):370-375
- Niederer RL, Perumal D, Sherwin T, *et al.* Corneal innervation and cellular changes after corneal transplantation; an *in vivo* confocal microscopy study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(2):621-626
- 吴娜, 张蕊, 孙丰源, 等. 穿透性角膜移植术后干眼的分析. *中华眼外伤职业病杂志* 2013; 35(3):215-217
- Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, *et al.* TFOS DEWS II Pain and Sensation Report. *Ocul Surf* 2017; 15(3):404-437
- 刘冬乐, 张阳阳, 高华. 神经营养因子促进角膜上皮损伤修复的研究进展. *眼科新进展* 2017; 37(5):492-495
- 马佰凯, 刘容均, 齐虹. 基于国际干眼新共识的干眼研究进展. *中华眼科医学杂志(电子版)* 2018; 8(1):36-43
- Shigeyasu C, Hirano S, Akune Y, *et al.* Evaluation of the frequency of ophthalmic solution application; washout effects of topical saline application on tear components. *Curr Eye Res* 2013; 38(7):722-728
- 吕菊玲, 王兰, 吴菊芬, 等. 眼部术后干眼的发病机制与防护. *中华临床医师杂志(电子版)* 2014; 15:2876-2879
- Fraunfelder FT, Sciubba JJ, Mathers WD. The role of medications in causing dry eye. *J Ophthalmol* 2012; 2012:285851
- Zhang Z, Yang WZ, Zhu ZZ, *et al.* Therapeutic effects of topical doxycycline in a benzalkonium chloride-induced mouse dry eye model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(5):2963-2974
- 范雅馨, 李兰, 曹倩, 等. DCD 角膜移植术后泪膜功能的变化. *昆明医科大学学报* 2019; 40(1):101-104
- Xie WJ, Xu YS, Zhang X, *et al.* Assessments of tear meniscus height, tear film thickness, and corneal epithelial thickness after deep anterior lamellar keratoplasty. *J Zhejiang Univ Sci B* 2018; 19(3):218-216
- Lin X, Xu B, Sun Y, *et al.* Comparison of deep anterior lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty with respect to postoperative

- corneal sensitivity and tear film function. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252(11):1779-1787
- 22 Hara S, Kojima T, Dogru M, *et al.* The impact of tear functions on visual outcome following keratoplasty in eyes with keratoconus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251(7):1763-1770
- 23 孔令宇, 李兰. 泪膜破裂时间与角膜移植术后上皮修复的相关性分析. *云南医药* 2018; 39(3): 211-213
- 24 梁毓琳, 李兰, 李云川, 等. 58例DCD供体角膜移植术后新生血管的病因分析. *云南医药* 2019; 40(3):238-239
- 25 阳雪, 李莹. 干眼对角膜内皮细胞的影响及相关因素分析. *山东大学耳鼻喉眼学报* 2018; 32(4): 72-76
- 26 Simmons PA, Liu H, Carlisle-Wilcox C, *et al.* Efficacy and safety of two new formulations of artificial tears in subjects with dry eye disease; a 3-month, multicenter, active-controlled, randomized trial. *Clin Ophthalmol* 2015; 9:665-675
- 27 Than J, Balal S, Wawrzynski J, *et al.* Fingerprick autologous blood; a novel treatment for dry eye syndrome. *Eye (Lond)* 2017; 31(12): 1655-1663
- 28 Wu MF, Stachon T, Seitz B, *et al.* Effect of human autologous serum and fetal bovine serum on human corneal epithelial cell viability, migration and proliferation *in vitro*. *Int J Ophthalmol* 2017; 10(6): 908-913
- 29 Farshad A, Pedram H. Corneal Subbasal Nerve Recovery in an Acute Case of Ultraviolet Keratitis Treated with Autologous Serum Eye Drops. *J Ophthalmol* 2018; 2018:4905487
- 30 王梅雪. 自体血清治疗白内障超声乳化术后干眼症的临床效果. *中国医学导报* 2016; 13(6):135-138
- 31 车敬斌, 田甜, 张加宾, 等. 自体血清联合重组人表皮生长因子对角膜创面的修复作用. *国际眼科杂志* 2019; 19(4):619-612
- 32 Jones L, Downie LE, Korb D, *et al.* TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf* 2017; 15(3):575-628
- 33 Wan KH, Chen LJ, Young AL. Efficacy and safety of topical 0.05% cyclosporine eye drops in the treatment of dry eye syndrome; a systematic review and meta-analysis. *Ocul Surf* 2015; 13(3):213-225
- 34 Messmer EM. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112(5):71-81
- 35 Nowell CS, Radtke F. Corneal epithelial stem cells and their niche at a glance. *J Cell Sci* 2017; 130(6):1021-1025
- 36 Pan Y, Liu F, Qi X, *et al.* Nerve Growth Factor Changes and Corneal Nerve Repair after Keratoplasty. *Optom Vis Sci* 2018; 95(1):27-31
- 37 Xie WJ. Recent advances in laser *in situ* keratomileusis-associated dry eye. *Clin Exp Optom* 2016; 99(2):107-112
- 38 Chang EJ, Im YS, Kay EP, *et al.* The role of nerve growth factor in hyperosmolar stress induced apoptosis. *J Cell Physiol* 2008; 216(1): 69-77
- 39 颜承凤, 万红棉. 针灸治疗干眼研究进展. *针灸临床杂志* 2019; 35(6): 96-99
- 40 明静, 周剑, 刘昕妍. 中药熏蒸治疗白内障手术相关性干眼的临床研究. *中国中医眼科杂志* 2017; 27(6): 360-363
- 41 蒋晶晶, 刘勇, 黄一飞. 绷带式角膜接触镜联合碱性成纤维细胞生长因子治疗角膜移植术后持续性角膜上皮缺损. *眼科新进展* 2013; 33(3):248-250