

角膜屈光术后角膜瓣下上皮细胞植入的研究进展

刘玉林, 江霞, 张青松

引用: 刘玉林, 江霞, 张青松. 角膜屈光术后角膜瓣下上皮细胞植入的研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(11):1909-1911

基金项目: 爱尔眼科医院集团科研项目 (No.AF1909D3)

作者单位: (430000) 中国湖北省武汉市, 武汉大学附属爱尔眼科医院

作者简介: 刘玉林, 毕业于厦门大学, 硕士, 主治医师, 研究方向: 屈光、角膜。

通讯作者: 江霞, 毕业于武汉大学, 硕士, 副主任医师, 屈光科副主任, 研究方向: 屈光. 573670207@qq.com

收稿日期: 2020-12-25 修回日期: 2021-09-22

摘要

角膜瓣下上皮细胞植入或内生是角膜屈光术后并发症之一, 近年来随着手术设备和技术的提高, 其发生率已经明显降低。但外伤致角膜瓣移位发生角膜瓣下上皮植入病例仍时有发生。若上皮细胞植入处理不及时可引起患者屈光状态改变、角膜瓣融解等严重并发症。故本文对角膜屈光术后角膜层间上皮植入研究进展予以综述。

关键词: 角膜上皮细胞; 角膜瓣下上皮细胞植入; 角膜瓣融解; 复发

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.11.15

Research progress of epithelial ingrowth under corneal flap after keratorefractive surgery

Yu-Lin Liu, Xia Jiang, Qing-Song Zhang

Foundation item: Research Project of Aier Eye Hospital Group (No.AF1909D3)

Aier Eye Hospital Affiliated to Wuhan University, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Correspondence to: Xia Jiang. Aier Eye Hospital Affiliated to Wuhan University, Wuhan 430000, Hubei Province, China. 573670207@qq.com

Received: 2020-12-25 Accepted: 2021-09-22

Abstract

• The epithelial ingrowth under corneal flap is one of the complications after keratorefractive surgery, of which the incidence has declined dramatically with the improvement of relevant facilities and surgical techniques. However, epithelial ingrowth results from traumatic flap displacement has been describing in the literatures from time to time. If the prompt and efficient treatment cannot be taken, the severe complications of epithelial ingrowth will occur such as the alternation of refraction and cornea keratolysis. In this article, we reviewed the research

progress of epithelial ingrowth after keratorefractive surgery.

• **KEYWORDS:** corneal epithelium; epithelial ingrowth; the melting of the corneal flap; reappeared

Citation: Liu YL, Jiang X, Zhang QS. Research progress of epithelial ingrowth under corneal flap after keratorefractive surgery. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(11):1909-1911

0 引言

角膜瓣下上皮细胞植入 (epithelial ingrowth, EI) 是指角膜上皮细胞从角膜瓣边缘在瓣下向中央生长或角膜瓣下种植的角膜上皮细胞在位生长, 既往多报道于准分子激光原位角膜磨镶术 (laser *in situ* keratomileusis, LASIK) 术后, 发病率约 8.3% ~ 14%^[1-3], 随着飞秒激光辅助制作角膜瓣技术的成熟, 飞秒激光辅助制瓣的准分子激光原位角膜磨镶术 (femtosecond assisted laser *in situ* keratomileusis, FS-LASIK) 后 EI 发生率约为 0.32% ~ 1.4%^[2,4]。另外, 近年来飞秒激光小切口角膜基质透镜取出术 (femtosecond small incision lenticule extraction, SMILE) 得到了长足的发展, SMILE 术后角膜帽下上皮细胞植入病例亦时有发生, 发生率约为 0.06% ~ 0.5%^[5-6]。因 EI 可导致患者视力和/或视觉质量下降, 角膜瓣融解等风险, 故 EI 早期发现并予以及时处理对预后具有显著意义。

1 病因及发病机制

角膜瓣与基质床之间的空间是角膜上皮细胞 (corneal epithelium, CE) 生长的基础^[7], 凡是引起角膜瓣与基质床分离的因素均为 EI 的高危因素。将其可分为患者自身原因和手术原因两类。自身术前原因常见于角膜上皮基底营养不良, 此类患者术中容易出现上皮缺损, 术后上皮迁延不愈, 导致角膜瓣水肿, 使角膜瓣与基质床之间的黏附力降低, CE 则在炎症因子刺激下活化增殖侵入角膜瓣下, 该类患者在刮除层间上皮组织后仍容易复发^[8-9]。LASIK 术后前 2d 因角膜瓣与基质床连接疏松, 是角膜瓣移位的高发时期^[10]。后期虽因角膜创口愈合紧密, 角膜瓣移位风险降低, 但研究表明角膜瓣愈合主要限于瓣缘部位, 愈合后抗张力强度约为正常组织的 28.1%^[11]。因此, 即使 LASIK 术后 10a, 在外力的作用下仍能使角膜瓣移位导致 EI^[12]。术后 EI 主要与外伤相关。手术原因: (1) 手术方式: 远视角膜屈光手术发生 EI 的概率是近视手术的 7 倍, 原因可能与远视手术制作角膜瓣较大且主要切削周边部基质, 削弱了角膜瓣缘切口愈合强度相关^[13]。(2) 制作角膜瓣的仪器: 相较于传统板层刀, 飞秒激光可制作个性化角膜瓣, 可设置瓣缘切口为钝角, 术后瓣缘嵌合更为紧密^[2]。术中可能相关因素: 若术中虹膜恢复器、透镜分离器将 CE 带入角膜层间或在冲洗角膜基质床/囊袋过程中由液体将 CE 带入层间均可致 EI; 另外, 若术中角膜瓣对位不良或角膜上皮片状剥脱等也是 EI 的高危因素。EI

发病机制根据预后可分为两类:(1)术中将肉眼不可见CE带入角膜瓣下,因其远离角膜瓣缘,CE营养供给受限,上皮细胞增殖受限,故一般进展较为缓慢;(2)各类原因致角膜瓣与基质床连接疏松,CE从瓣缘侵入,在角膜瓣下增殖形成瘘道(荧光染色可为阳性),此时EI往往进展迅速,需及时处理^[8]。

2 临床表现

EI临床常见角膜瓣下乳白色颗粒或线状沉积,有时还可伴有角膜瓣边缘局部浸润,但多为自限性,范围小于2mm,常伴有角膜混浊。角膜混浊可能与植入的角膜上皮细胞与角膜基质细胞激活产生IV型胶原相关,IV型胶原可参与瘢痕形成,且IV型胶原异常沉积即可导致角膜混浊^[1,14]。

李莹等^[3]根据角膜上皮植入的部位将其分为中央型、旁中央型、周边型。根据其发展速度可分为进展性、稳定性、静止性。Probst等^[15]根据病情将其分为3级,第1级:角膜瓣边缘见细小灰白线,范围小于2mm,边界清晰无活动性进展;第2级:角膜瓣边缘见较粗大灰白线,范围大于2mm,伴有乳白色上皮细胞“巢”,边界模糊可伴有角膜瓣边缘翻卷;第3级:角膜瓣下可见显著CE植入呈乳白色树枝状或地图状,角膜瓣边缘翻卷可伴有角膜瓣局部自融变薄。若角膜瓣边缘损伤,则CE可由瓣缘侵入瓣下并向中央生长;若CE由术中带入角膜瓣下则可散在、孤立的存在于角膜瓣下任何位置。若CE生长范围过大,时间过久则可阻断角膜瓣基质的营养来源,导致角膜瓣坏死,甚至在CE释放的细胞因子的作用下激活成纤维细胞释放胶原蛋白酶导致角膜瓣融解;另外,严重的EI还可引起混合散光等导致视力下降。

另外,近年来SMILE手术因其切口小,恢复快,而得到快速发展。张媛等^[6]对768例1500眼SMILE术后患者进行回顾性分析,发现1眼SMILE术后切口边缘发生上皮植入,予以激素治疗后,随访中无活动性进展。而Thulasi等^[16]报道了1例SMILE术后上皮植入进展侵及中央区并且影响了视力,在多次刮除复上皮组织后联合纤维蛋白胶密闭囊袋后方才稳定,故SMILE术后角膜囊袋内上皮植入亦应引起密切关注。

3 预防及治疗

角膜屈光术前应详细询问患者病史,排除角膜底部营养不良家族史,仔细检查患者角膜上皮有无缺损,术中轻柔操作,仔细冲洗基质床,避免术源性上皮植入,术毕嘱患者遵医嘱点药,定期复诊,避免揉搓眼睛及外伤等可有效降低EI发生率。

早发现,针对患者病情予以对症处理可以取得良好疗效。部分EI患者在激素治疗下密切观察若病情无明显进展可不作特殊处理,但需密切关注患者眼压。当EI侵及瞳孔区影响视力及产生眩光等视觉症状时、当EI致角膜瓣膨隆致混合散光时、当角膜瓣边缘有不规则染色或角膜瓣融解迹象时则需及时去除角膜层间上皮组织。

处理方法:(1)传统单纯刮除层间上皮组织,即掀开角膜瓣刮除角膜瓣基质面和基质床面上皮组织,仔细冲洗后复位角膜瓣,能达到不错效果。陈玄之等^[17]对4例III级EI掀瓣刮除层间上皮组织术后配戴角膜绷带镜,获得良好效果;但国内张风进等^[18]研究表明单纯刮除层间角膜上皮组织复发率达到33.3%。多次手术操作有角膜融解的风险,故应考虑联合其他方法降低复发率。(2)手术

刮除层间上皮组织联合药物浸润;丝裂霉素C是一种强效的抗代谢药物,可有效破坏增生期各周期上皮细胞的DNA结构,同时也可杀伤静止期上皮细胞,阻止上皮细胞增生,故手术刮除内生上皮联合0.02%丝裂霉素是一种有效的方法;陈静等^[19]对21例2级及以上EI患者进行手术刮除层间上皮组织后联合0.02%丝裂霉素浸润上皮植入处约30s,随即大量BSS液体冲洗创面,避免药物毒性,复位角膜瓣后配戴角膜绷带镜,在术后3mo内回访中均未见上皮细胞复发。5-氟尿嘧啶是一种抗嘧啶类药物,可以抑制胸腺嘧啶核苷酸合成酶而抑制DNA的合成。Lai等^[20]于眼内注射5-氟尿嘧啶治疗1例角膜移植术后并发角膜内皮面上皮植入患者取得良好效果。故理论上对于EI亦可能有潜在效果。还有学者应用乙醇处理上皮植入处,亦能取得良好效果,但存在术后畏光、角膜瘢痕和角膜瓣融解的风险。由此可见手术联合抗代谢药物是一种有效的方法,但应避免药物毒性。(3)手术刮除层间上皮组织后联合缝线或纤维蛋白胶密闭瘘道:有学者报道该方法可密闭角膜瓣与基质床界面,使CE失去生存空间,从而阻止CE生长,该方法取得十分满意的效果^[16,21-22]。Yesilirmak等^[22]对1例LASIK增效术后并发双眼EI的患者左眼行刮除联合10-0尼龙线缝合角膜瓣,右眼行刮除联合纤维蛋白凝胶密封胶角膜瓣(一般凝胶2wk左右可溶解),观察6mo后双眼EI均未复发。由此可见角膜瓣及基质床之间的空间是CE生长的基础条件,配戴角膜绷带镜、缝线、纤维蛋白凝胶均可有效降低空间不利于CE生长,有利于降低EI复发率。(4)对于2级及以上EI,临床研究表明刮除层间上皮组织联合准分子激光治疗性切削术(phototherapeutic keratectomy,PTK)可以明显降低EI复发率,杜新华等^[23]对6例LASIK术后EI患者在刮除上皮组织后行PTK治疗,采用直径7mm光斑,予5~10个脉冲切削角膜瓣基质层面和基质床面,冲洗层间后复位角膜瓣,采用3mm光斑于EI致角膜瓣边缘融解处切削50~70个脉冲。术后随访5~12mo,角膜瓣均复位良好,未及EI复发。林青鸿等^[24]对5例EI患者予以类似处理亦未见复发,其中2眼首次单纯掀瓣冲洗后1wk复发,二次刮除联合PTK后均未复发。因PTK可以彻底去除肉眼不可见的上皮细胞,故可以有效降低EI复发率。(5)对于部分EI患者可考虑Nd-YAG激光治疗,Ayala等^[25]对30例LASIK术后EI患者予以Nd:YAG治疗,斑点的平均强度为0.6mJ,光斑数量随上皮内生范围而不同。在激光治疗后为2a的随访中,80%患者EI基本消失,但40%患者需要二次及以上的治疗才能完全消除角膜瓣下上皮组织。另外,在该组治疗中未并发角膜上皮缺损和前弹力层损伤,故可将其作为一种安全有效的方法。

综上所述,患者在屈光术后应定期复诊,在外伤后应及时就诊排除角膜瓣移位等EI潜在风险。若早期EI在激素治疗下若无明显进展,可保守治疗观察;若EI明显进展影响视力及视觉质量或有角膜瓣融解风险等则需及时采用合适方法去除内生上皮组织以避免严重并发症。

4 小结

因角膜上皮植入发生于角膜瓣下或角膜帽下,故我们考虑可将其统称为角膜层间上皮植入。目前选择角膜屈光手术摘镜人群日益增多,EI潜在人群增加,因严重EI可导致角膜融解、不规则散光等不良反应值得大家密切关注。术前详细询问有无角膜营养不良病史;术前仔细检查

有无角膜上皮缺损;术中细心操作避免损伤角膜上皮、避免术源性上皮植入,术后嘱患者定期复诊并且向患者强调减少揉眼动作或尽量避免眼外伤,如患者复诊有 EI 体征时需及时予以个性化处理。这样可有效减少 EI 发生率和避免严重后果。随着屈光手术的发展,将来会有更多更好的方法降低 EI 的发生率以及更多有效、损伤小的处理方法。总之,角膜屈光医师需从多方面综合衡量,降低 EI 发生率,保障患者眼部健康,才有利于角膜屈光手术的长远发展。

参考文献

- 1 王勤美. 屈光手术学. 第3版. 北京:人民卫生出版社 2017: 124
- 2 Letko E, Price MO, Price FW. Influence of original flap creation method on incidence of epithelial ingrowth after LASIK retreatment. *J Refract Surg* 2009;25(11):1039-1041
- 3 李莹, 张潇, 罗岩, 等. LASIK 术后角膜上皮植入的原因及分型. *眼科* 2009;18(3):165-168
- 4 王丽霞, 林青鸿. 飞秒激光制瓣激光原位角膜磨镶术后上皮植入的原因与处理. *中华眼外伤职业眼病杂志* 2017;39(11):811-814
- 5 Moshirfar M, McCaughey MV, Reinstein DZ, et al. Small-incision lenticule extraction. *J Cataract Refract Surg* 2015;41(3):652-665
- 6 张媛, 贾冰冰, 殷春宇, 等. 飞秒激光小切口角膜基质透镜取出术的并发症观察. *中华眼外伤职业眼病杂志* 2020;42(9):709-713
- 7 Ting DSJ, Srinivasan S, Danjoux JP. Epithelial ingrowth following laser *in situ* keratomileusis (LASIK): prevalence, risk factors, management and visual outcomes. *BMJ Open Ophthalmol* 2018;3(1):e000133
- 8 Wang MY, Maloney RK. Epithelial ingrowth after laser *in situ* keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2000;129(6):746-751
- 9 Jabbur NS, Chicani CF, Kuo IC, et al. Risk factors in interface epithelialization after laser *in situ* keratomileusis. *J Refract Surg* 2004;20(4):343-348
- 10 Leung AT, Rao SK, Lam DS. Flap complications associated with lamellar refractive surgery. *Am J Ophthalmol* 2000;130(2):258-259
- 11 Schmack I, Dawson DG, McCarey BE, et al. Cohesive tensile strength of human LASIK wounds with histologic, ultrastructural, and clinical correlations. *J Refract Surg* 2005;21(5):433-445

- 12 孙亚茹, 赵海霞, 关文英. 准分子激光原位角膜磨镶术后眼外伤致角膜瓣下上皮植入一例. *中华眼科医学杂志(电子版)* 2017;7(6):275-278
- 13 Mohamed TA, Hoffman RS, Fine IH, et al. Post-laser assisted *in situ* keratomileusis epithelial ingrowth and its relation to pretreatment refractive error. *Cornea* 2011;30(5):550-552
- 14 陈立忠, 王爱媛, 高殿文. IV型胶原在激光原位角膜磨镶术后上皮植入中的表达. *中国激光医学杂志* 2006;15(3):152-155
- 15 Probst LE, Machat JJ. Corneal subepithelial infiltrates following photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 1996;22(3):281
- 16 Thulasi P, Kim SW, Shetty R, et al. Recalcitrant epithelial ingrowth after SMILE treated with a hydrogel ocular sealant. *J Refract Surg* 2015;31(12):847-850
- 17 陈玄之, 苗晓晴, 全雄. LASIK 术后角膜上皮内生的处理. *国际眼科杂志* 2015;15(5):931-933
- 18 张风进, 由海涛, 周月华. LASIK 术后角膜上皮内生的病因探讨及治疗观察. *临床眼科杂志* 2005;3(13):267-268
- 19 陈静, 韩苏宁, 邓金印. 丝裂霉素 C 在 LASIK 术后外伤致角膜上皮植入患者手术治疗中的应用. *中华眼外伤职业眼病杂志* 2010;32(2):101-103
- 20 Lai MM, Haller JA. Resolution of epithelial ingrowth in a patient treated with 5-fluorouracil. *Am J Ophthalmol* 2002;133(4):562-564
- 21 Yeh DL, Bushley DM, Kim T. Treatment of traumatic LASIK flap dislocation and epithelial ingrowth with fibrin glue. *Am J Ophthalmol* 2006;141(5):960-962
- 22 Yesilirmak N, Diakonis VF, Battle JF, et al. Application of a hydrogel ocular sealant to avoid recurrence of epithelial ingrowth after LASIK enhancement. *J Refract Surg* 2015;31(4):275-277
- 23 杜新华, 杨亚波, 姚克, 等. 准分子激光原位角膜磨镶术后角膜瓣下角膜上皮内生的治疗. *中华眼科杂志* 2002;38(7):412-414
- 24 林青鸿, 王丽霞. 准分子激光原位角膜磨镶术后外伤性上皮植入的处理. *中华眼外伤职业眼病杂志* 2017;39(9):649-652
- 25 Ayala MJ, Alió JL, Mulet ME, et al. Treatment of laser *in situ* keratomileusis interface epithelial ingrowth with neodymium: yttrium-aluminum-garnet laser. *Am J Ophthalmol* 2008;145(4):630-634