

翼状胬肉切除联合角膜缘干细胞移植及术后药物治疗临床观察

许海嘉, 陈卓, 谢碧华, 唐兵华

作者单位: (610041) 中国四川省成都市第一人民医院眼科
作者简介: 许海嘉, 学士, 副主任医师, 研究方向: 青光眼、眼外伤。

通讯作者: 许海嘉. haijiayu@sina.com

收稿日期: 2013-05-02 修回日期: 2013-08-14

Clinical observation of pterygium excision combined with limbal stem cell transplantation and drug therapy

Hai - Jia Xu, Zhuo Chen, Bi - Hua Xie, Bing - Hua Tang

Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Correspondence to: Hai - Jia Xu. Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. haijiayu@sina.com

Received: 2013-05-02 Accepted: 2013-08-14

Abstract

• **AIM:** To investigate the effect of pterygium excision combined with autologous limbal stem cell transplantation and drug treatment after the operation.

• **METHODS:** A total of 980 eyes of 760 cases underwent pterygium excision, the conjunctival graft with stem cells was interrupted sutured in the limbal sclera planting beds and bulbar conjunctiva. One hundred and sixty-two eyes which relapse again were divided into 2 groups, group A: 1g/L mitomycin C+norfloxacin eye drops for 1-3 months; Group B: dexamethasone eye drops and diclofenac sodium eye drops for 1-3 months or more.

• **RESULTS:** One hundred and sixty-two eyes which relapse again were divided into the A and B groups use different medication treatment, Group A: 67 eyes (81.7%) were cured, 12 eyes (14.6%) relapse again, 3 eyes (3.7%) recurrence. Group B: 35 eyes (43.8%) were cured, 29 eyes (36.3%) relapse again, 16 eyes (20.0%) recurrence. The recurrence rate of group A was significantly lower than that of group B ($P < 0.01$).

• **CONCLUSION:** Pterygium excision combined with limbal stem cell transplantation without rejection, safe and effective, with low recurrence rate, postoperative eye drops is particularly important, which could effectively inhibit and reduce the recurrence rate and significantly improve the therapeutic effect.

• **KEYWORDS:** limbal stem cell transplantation; therapeutics; eye drops

Citation: Xu HJ, Chen Z, Xie BH, et al. Clinical observation of pterygium excision combined with limbal stem cell transplantation and drug therapy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(9): 1909-1911

摘要

目的: 观察翼状胬肉切除联合角膜缘干细胞移植及术后药物治疗翼状胬肉的临床疗效。

方法: 共行翼状胬肉切除联合角膜缘干细胞移植术治疗的翼状胬肉患者 760 例 980 眼。选取亚复发期的 162 例 162 眼进行观察, 随机分为 A、B 两组, A 组滴 1g/L 丝裂霉素 C+诺氟沙星滴眼液 1~3mo; B 组交替滴地塞米松滴眼液、双氯芬酸钠滴眼液 1~3mo。

结果: A 组痊愈 67 眼 (81.7%), 亚复发 12 眼 (14.6%), 复发 3 眼 (3.7%)。B 组痊愈 35 眼 (43.8%), 亚复发 29 眼 (36.3%), 复发 16 眼 (20.0%)。A 组复发率明显低于 B 组 ($P < 0.01$)。

结论: 翼状胬肉切除联合自体角膜缘干细胞移植术, 无排斥反应、安全有效、术后复发率低, 术后给予滴眼液后续治疗尤为重要, 更能有效地抑制和降低翼状胬肉术后的复发率, 能明显提高治疗效果。

关键词: 角膜缘干细胞移植; 药物治疗; 滴眼液

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2013.09.56

引用: 许海嘉, 陈卓, 谢碧华, 等. 翼状胬肉切除联合角膜缘干细胞移植及术后药物治疗临床观察. 国际眼科杂志 2013;13(9): 1909-1911

0 引言

翼状胬肉是眼表疾病中的常见病、多发病之一, 发病原因目前尚不清楚, 可能与紫外线照射、风沙烟熏刺激、干燥炎热气候等原因有关, 手术治疗是目前翼状胬肉最有效的治疗手段之一, 但术后复发率较高, 目前临床上多采用角膜缘干细胞移植治疗翼状胬肉, 手术后继续药物治疗, 明显降低了术后复发率。我科于 2004-09/2012-09 施行翼状胬肉切除联合自体角膜缘干细胞移植术治疗翼状胬肉患者 760 例 980 眼, 其中 162 例 162 眼术后亚复发患者在门诊继续药物治疗, 现将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 收集我科 2004-09/2012-09 施行翼状胬肉切除联合自体角膜缘干细胞移植术的 760 例 980 眼翼状胬肉患者, 全部为住院手术患者。其中 162 例 162 眼患者术后术眼植片区球结膜经常发生间歇性反复充血、血管增生或扩张的亚复发临床表现, 并在门诊继续滴眼液治疗跟踪观察病例。观察时间: 6~60 (平均 36.00 ± 16.35) mo; 162 例 162 眼病例中, 男 72 例 72 眼, 女 90 例 90 眼, 男:女=1:1.25,

全部为单眼患病,发病年龄35~81(平均63.53±9.77)岁,发病时间5~30(平均14.68±5.33)a,病程全部为进行期。翼状胬肉生长部位:翼状胬肉头部生长侵入角膜缘内2mm以上者40例40眼,3mm以上角膜缘至瞳孔缘之间者60例60眼,生长侵入瞳孔缘者35例35眼,覆盖部分或全部瞳孔区者25例25眼,生长侵入角膜缘内鼻、颞二侧者2例2眼。

1.2 方法

1.2.1 分组和治疗依据 将亚复发患者162例162眼随机分为A、B两组,两组术眼拆线后分别使用不同滴眼液治疗,A组82眼滴1g/L丝裂霉素C+诺氟沙星滴眼液1~3mo;B组80眼隔周交替滴地塞米松滴眼液、双氯芬酸钠滴眼液1~3mo。根据我们的临床观察和治疗经验,将患者治疗时间规定为1~3mo,超出3mo以上者手术治疗。

1.2.2 治疗方法

1.2.2.1 手术方法 手术在手术显微镜下进行,20g/L利多卡因注射液行翼状胬肉颈部局部浸润麻醉,剪开角巩膜缘处球结膜组织,向翼状胬肉体部分离至半月皱壁,距胬肉头部前1mm角膜表面上皮层或实质浅层,逆行撕离或剥离翼状胬肉至半月皱壁处,从根部剪除剥离的胬肉组织,刮净角膜表面的胬肉组织及角膜缘的变性血管,清理干净植床巩膜面上的残留变性组织、烧灼血管止血,在同侧眼上方角膜缘后2mm分离球结膜瓣至角膜缘内1mm处,取带有角膜缘基底上皮层透明角膜组织0.5~1.0mm的且带2mm球结膜组织的角膜缘植片,大小取决于胬肉切除面积而定,将植片上皮面朝上平铺于角膜缘巩膜植床上,用10-0显微尼龙缝线将植片间断缝合固定于角膜缘巩膜植床及球结膜上。上方取材区创面不作处理。生理盐水冲洗术眼,涂以妥布霉素地塞米松眼膏,术眼绷带加压包扎2d后滴眼液滴眼,10~14d拆线。

1.2.2.2 药物治疗 A组滴1g/L丝裂霉素C+诺氟沙星滴眼液:将丝裂霉素药液与诺氟沙星滴眼液共同配制,起到防止丝裂霉素配制剂发生污染的作用。B组交替滴地塞米松滴眼液和双氯芬酸钠滴眼液:滴地塞米松滴眼液1wk后停药,再滴双氯芬酸钠滴眼液1wk,以此类推隔周交替反复循环滴眼。治疗分每个月为1个疗程,共3个疗程。第1mo滴眼液每天3次,第2mo滴眼液每天2次,第3mo滴眼液每天1次。两组之间三个疗程对比观察疗效。

统计学分析:采用SPSS 13.0统计软件进行数据分析,计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.01$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效评定标准 根据Prabhasawat等提出的翼状胬肉术后疗效分级标准^[1],按照此标准方法我们将翼状胬肉术后疗效分为三级评定标准。痊愈:球结膜及植片生长融合光滑色白,血管正常,角膜创面上皮覆盖、透明光滑。亚复发:球结膜及植片生长融合光滑、轻度反复充血,血管增生或扩张,未超过角膜缘,角膜创面上皮覆盖、透明光滑。复发:球结膜及植片生长融合光滑、明显充血增厚,新生血管生长伴结膜纤维组织增生,超过角膜缘侵入角膜。

2.2 治疗效果 A组82眼经滴1g/L丝裂霉素C+诺氟沙星滴眼液,经滴眼液治疗1mo后,67眼(81.7%)植片区球结膜不充血,血管正常,角膜创面上皮覆盖、透明光滑为痊愈;经滴眼液治疗2mo后,12眼(14.6%)植片区球结膜轻度反复充血,血管增生或扩张,但未超过角膜缘,角膜创面上皮覆盖、透明光滑为亚复发;经滴眼液治疗3mo后,3眼

(3.7%)植片区球结膜明显充血增厚,新生血管生长并伴结膜纤维组织增生,超过角膜缘侵入角膜为复发。B组80眼经隔周交替滴地塞米松滴眼液、双氯芬酸钠滴眼液,经滴眼液治疗1mo后,35眼(43.8%)植片区球结膜不充血,血管正常,角膜创面上皮覆盖、透明光滑为痊愈;经滴眼液治疗2mo后,29眼(36.3%)植片区球结膜轻度反复充血,血管增生或扩张,未超过角膜缘,角膜创面上皮覆盖、透明光滑为亚复发;经滴眼液治疗3mo后,16眼(20.0%)植片区球结膜明显充血增厚,新生血管生长并伴结膜纤维组织增生,超过角膜缘侵入角膜为复发。A组与B组比较均有统计学意义($\chi^2=25.0183, P<0.01; \chi^2=10.0091, P<0.01, \chi^2=10.4451, P<0.01$)。A、B两组患者经滴用各不相同眼液后,除有3例患者发生眼压增高,经停药后眼压恢复正常外,无1例患者发生任何并发症。全部患者在用药期间观察眼压情况,所有复发患者均再次施行手术治疗。

3 讨论

翼状胬肉是一种结膜变态反应性、慢性组织变性的眼表疾病,特别是近年来,对翼状胬肉组织细胞生物学特性研究认为,本病为一种类似于肿瘤组织增生性病变^[2]。我国60岁以上的中老年人约43.22万~4178.32万人患有该病,多见于长期从事户外作业的人群,流行病学调查显示,因外界环境因素和慢性炎症引起,如紫外线照射是翼状胬肉的重要诱发因素^[3,4],与风沙、烟尘、阳光等长期刺激有关。另外,遗传、泪膜异常及免疫反应等因素也与其病相关。目前越来越多的研究支持角膜缘干细胞功能障碍是翼状胬肉的发病基础^[5]。该病轻者影响美容,重者可致角膜屈光状态发生改变,引起角膜散光以及视力不同程度下降^[6,7],甚至引起睑球粘连、复视斜视、眼球运动障碍等并发症。

在治疗上目前仍以手术切除为主^[8],药物治疗难以奏效,但术后复发率较高,国内为20%~30%^[9],国外为24%~89%^[10]。为了防止翼状胬肉复发,眼科临床医生研究了各种各样的治疗方法来阻止和降低翼状胬肉的复发。翼状胬肉的生长与复发是极其复杂的多因素调控异常的过程,不仅与局部角膜缘干细胞缺乏有关,而且与细胞异常增殖或凋亡密切相关^[11]。多数学者认为翼状胬肉复发的原因主要是手术创伤及术后炎症反应,使胬肉组织残留的成纤维细胞以及细胞外基质蛋白沉积^[12],导致纤维血管组织形成,其次是翼状胬肉手术使角膜缘干细胞遭到破坏,正常角膜缘上皮不能重建,角膜上皮结膜化,纤维血管组织过度增生而引起。目前经研究发现,角膜上皮的创伤愈合需通过细胞移行和增殖来完成,角膜缘干细胞具有细胞更新和组织再生能力,能够不断分裂增生产生终末分化细胞,以补充脱落的角膜上皮细胞来维持眼表的平衡^[13],角膜上皮的更新和修复均来源于角膜缘干细胞,更重要的是它还是角膜与结膜之间的栅栏,能阻止结膜上皮细胞向角膜缘内生长。角膜缘干细胞移植术为胬肉破坏的角膜缘提供健康的上皮来源,通过干细胞的增殖分化和细胞的向心性修复作用,修复了受损角膜上皮表面,使角膜缘获得解剖和生理上的重建,角膜缘的屏障功能阻止成纤维细胞和纤维血管组织的侵入,有效地防止术后翼状胬肉的复发而达到治疗的目的。

在翼状胬肉发病过程中还存在着免疫性过敏反应,手术刺激造成多形核白细胞趋化和聚集,它们释放出血管生长因子,致使术后新生血管产生,继而纤维母细胞增殖,淋

巴细胞和浆细胞浸润而造成胬肉复发,因此为了防止翼状胬肉术后复发,使用抗增生药物作用于手术中未能完全清除的复发因子^[14]。我们在术后应用了丝裂霉素 C(MMC)滴眼液,MMC 具有很强的抗增殖能力,是一种非特异性抗代谢药物,可抑制增殖期细胞的 DNA 复制,作用于静止期细胞 DNA 和蛋白质合成,阻止细胞分化和复制,从而有效地抑制成纤维细胞增生,减少胶原的产生及瘢痕形成。经组织学培养证实 MMC 是抑制成纤维细胞增生的强力剂^[15],它可以阻止术后肉芽的形成防止胬肉复发,同时 MMC 对有丝分裂率高的细胞具有最大的抗增殖效应,能通过对内皮细胞的直接作用而抑制术后纤维组织和新生血管的增生。根据大量文献报道,术后使用 MMC 能有效减少复发率,MMC 滴眼液在降低翼状胬肉术后复发率上,明显优于地塞米松滴眼液和双氯芬酸钠滴眼液,本文报道也进一步证实在 A,B 两组病例中,A 组使用 MMC 滴眼液后,复发 3 眼,B 组交替使用地塞米松滴眼液、双氯芬酸钠滴眼液后,复发 16 眼,A 组复发率明显低于 B 组($P<0.01$)。

目前,国内外广大学者普遍认为,翼状胬肉术后复发主要是角膜表面及结膜下胬肉残留组织是胬肉复发的基础,巩膜表面的新生血管进入角膜创面是复发的原因^[16],手术创伤及术后炎症反应也是导致胬肉术后复发的重要因素。在临床上我们遵循这一观点,翼状胬肉术后必须坚持滴皮质类固醇或非甾体类固醇激素类滴眼液继续治疗,以降低其复发率是很重要的治疗阶段和必不可少的环节。关于翼状胬肉术后疗效评定,大量文献报道都以治愈和复发来界定疗效标准,很少见到有介于治愈和复发二者之间的亚复发期的临床表现报道。我们在临床中亲自经手治疗很多术后术眼植片区球结膜经常反复性充血、血管增生或扩张,病情反复不稳定的翼状胬肉术后处于亚复发阶段临床表现的患者,大多数患者经坚持滴眼液治疗后,病情得到控制达到治愈,只有少数患者病情发展而再次手术治疗。

术后联合应用药物治疗在临床上有很多方式方法如:球结膜下 MMC 注射、球结膜下 5-氟尿嘧啶注射、环孢霉素 A(CsA)滴眼液、MMC 滴眼液、双氯芬酸钠滴眼液、地塞米松滴眼液等,抗代谢类药物或非甾体类固醇以及皮质类固醇激素类等抗炎药物后续治疗。皮质类固醇激素能抑制免疫反应,抑制成纤维细胞的生长,翼状胬肉术后使用可抑制结膜增生组织向角膜缘内生长,防止翼状胬肉术后的复发^[17],但激素使用时间过长易导致高眼压,引起医源性青光眼发生,不宜长期大量应用。而目前非甾体类固醇药物,已被广泛应用于翼状胬肉术后的临床治疗,因为非甾体类固醇药物能选择性抑制花生四烯酸代谢,阻断前列腺素的合成,抑制结膜增生组织浸润漫延,降低翼状胬肉术后复发,更避免了激素类药物引起高眼压的发生,所以我们在 B 组药物治疗中使用地塞米松滴眼液的同时,又使用双氯芬酸钠滴眼液,二种眼液隔周交替应用相辅相衬,既能达到很好的抗炎效果,又能规避药物性青光眼的发生风险。

大量临床研究表明,抗代谢药物 MMC 可抑制新生血管向角膜缘生长,抑制结膜纤维组织增生,明显降低术后复发率^[18],对翼状胬肉术后有复发倾向的患者,联合应用 MMC 滴眼液滴眼治疗,在降低术后复发率方面取得了较

新的进展,但要注意掌握药物的浓度、时间,否则引起角膜上皮延迟愈合、角膜溃疡、角膜穿孔、角巩膜溶解等一系列严重并发症,应用此类药物一定要谨慎小心。

还要特别强调的是:翼状胬肉手术后有较高的复发率,尤其要与患者和家属解释沟通,通过医患双方的交流,达到相互理解和共识认可,消除患方的误解避免发生医疗纠纷,同时要向患方强调术后坚持滴眼液治疗,是进一步控制和降低翼状胬肉术后复发这一后续治疗的重要性。

综上所述,翼状胬肉切除联合自体角膜缘干细胞移植术,是一种取材方便、无排斥反应、并发症少、安全有效、术后复发率低的术式,术后滴眼液后续治疗尤为重要,特别是配合应用丝裂霉素 C 滴眼液,比配合使用地塞米松滴眼液和双氯芬酸钠滴眼液在治疗效果上明显提高,从而更有效地抑制和降低翼状胬肉术后的复发率,是目前临床上值得推广和应用的一种较理想的有效治疗方法。

参考文献

- 1 Jr WJD, Jeng BH, Meisler DM. Narrow-strip conjunctival autograft for treatment of pterygium. *Ophthalmology* 2007;114(2):227-231
- 2 吴护平,董蓓,谢素贞,等.翼状胬肉组织 Caveolin-1, E-cadherin 和 P63 的表达. *国际眼科杂志* 2009;9(11):2084-2086
- 3 吕明.翼状胬肉发病机制及治疗研究进展. *眼科研究* 2003;21(2):209-212
- 4 阎启昌,刘忠鑫,邸悦,等.三亚地区翼状胬肉发病与紫外线暴露时间相关关系研究. *中华医学杂志* 2006;119(24):1308-1310
- 5 Coroneo MT, Girolamo ND, Wakefield D. The pathogenesis of pterygia. *Curr Opin Ophthalmol* 1999;10(3):282-288
- 6 杨金华.翼状胬肉术前术后屈光变化的临床观察. *眼外伤职业眼病杂志* 2004;26(1):70
- 7 朱越峰.不同翼状胬肉手术对角膜屈光影响的研究. *中国实用眼科杂志* 2008;12(12):1374-1375
- 8 刘祖国,王华.努力提高我国翼状胬肉的手术水平. *中华眼科杂志* 2007;43(10):865-867
- 9 刘家琦,李凤鸣. *实用眼科学*. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社 2005:768
- 10 Sanchez Thorin JC, Rocha G, Yelin JB. Meta analysis on the recurrence rates after sclera resection with and without nitamycin C use and conjunctival autograft placement in surgery for pterygium. *Br J Ophthalmol* 1998;82:661-665
- 11 黄伟奇,杨锦荣,姚运红,等.翼状胬肉组织中 Bcl-2 和 IcAM-1 的表达. *国际眼科杂志* 2005;5(1):86-88
- 12 Figueira EC, Coroneo MT, Francis IC. Preventing conjunctival autograft inversion in Pterygium surgery. *Br J Ophthalmol* 2007;91(1):83-84
- 13 单俊杰,曹国平,韩芷敏,等.自体角膜缘干细胞移植治疗翼状胬肉 29 例. *眼科新进展* 2007;27(6):467
- 14 张莉薇,席兴华.翼状胬肉发病机制的分子生物学研究进展. *国际眼科杂志* 2006;6(6):1404-1406
- 15 曾益群,胡洋,彭招华.丝裂霉素 C 在泪囊鼻腔吻合术中的应用. *眼外伤职业眼病杂志* 2004;26(12):854-855
- 16 李凤鸣. *眼科全书*. 北京:人民卫生出版社 1996:1319
- 17 Ang LP, Chua JL, Tan DT. Current concepts and techniques in pterygium treatment. *Current opinion in ophthalmology. Curr Opin Ophthalmol* 2007;18(4):308-313
- 18 Bekibebe CO, Baiyeroju AM, Olusanya BA, et al. Pterygium treatment using 5-FU as adjuvant treatment compared to conjunctiva autograft. *Eye* 2008;22(1):31-34