

改良羊膜及角膜缘干细胞移植联合 MMC 治疗复发性翼状胬肉

吴林彬, 赵兰爱, 谭荣强, 周家承, 张 蕾, 郑 诚

作者单位: (526020) 中国广东省肇庆市第一人民医院眼科
作者简介: 吴林彬, 主治医师, 研究方向: 眼表疾病。
通讯作者: 吴林彬. 98eye@163.com
收稿日期: 2013-03-08 修回日期: 2013-07-15

Effect of modified amnion and limbal stem cells combined with mitomycin C on recurrent pterygium

Lin-Bin Wu, Lan-Ai Zhao, Rong-Qiang Tan, Jia-Cheng Zhou, Lei Zhang, Cheng Zheng

Department of Ophthalmology, the First People's Hospital, Zhaoqing 526020, Guangdong Province, China

Correspondence to: Lin-Bin Wu. Department of Ophthalmology, the First People's Hospital, Zhaoqing 526020, Guangdong Province, China. 98eye@163.com

Received: 2013-03-08 Accepted: 2013-07-15

Abstract

• AIM: To evaluate the therapeutic effect of modified amnion and limbal stem cell (LSC) combined with mitomycin C (MMC) on recurrent pterygium.

• METHODS: Sixty-two patients (73 eyes) with recurrent pterygium in our hospital during January 2010 and May 2012 were divided into two groups. Thirty patients (35 eyes) in control group were treated with conventional amniotic membrane transplantation and 32 patients (38 eyes) in trial group were treated with modified amnion and LSC combined with MMC. Postoperative amniotic fit, corneal epithelial healing, ocular surface and recurrence rates were observed in two groups.

• RESULTS: During the follow-up of 3-6 months (average 5 months), Tear film function were affected at early postoperative stage in control group, but in trial group, it was influenced slightly. Six months after operation, tear film function was recovered. Pterygium was recurrent in 8 eyes (22.9%) in control group and 2 eyes (5.3%) in trial group.

• CONCLUSION: The method of modified amnion and LSC combined with MMC can achieve a good therapeutic effect with fewer complications in recurrent pterygium treatment.

• KEYWORDS: pterygium; modified amniotic membrane transplantation; tear film; recurrence

Citation: Wu LB, Zhao LA, Tan RQ, et al. Effect of modified

amnion and limbal stem cells combined with mitomycin C on recurrent pterygium. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(8): 1715-1717

摘要

目的: 比较改良羊膜及角膜缘干细胞 (limbal stem cell, LSC) 移植联合丝裂霉素 C (MMC) 与传统羊膜移植术治疗复发性翼状胬肉的治疗效果及差异。

方法: 选取我院 2010-01/2012-05 住院治疗的复发性翼状胬患者 62 例 73 眼, 随机分为传统组和改良组, 传统组 30 例 35 眼, 行传统羊膜移植联合 MMC 术; 改良组 32 例 38 眼, 行改良的羊膜及 LSC 移植联合 MMC 术。观察术后两组患者的羊膜贴合情况、角膜上皮愈合情况、眼表情况, 比较两种手术方式对眼表的影响及复发率。

结果: 随访 3~6 (平均 5) mo。传统组术后早期对泪膜功能有影响, 改良组术后对泪膜功能的影响小于传统组, 术后 6mo 两组泪膜功能恢复。传统组: 8 眼胬肉复发, 复发率为 22.9%。改良组: 2 眼胬肉复发, 复发率为 5.3%。

结论: 改良的羊膜及 LSC 移植联合 MMC 治疗复发性翼状胬肉, 治愈率明显提高, 术后反应轻, 复发率低, 疗效满意。

关键词: 翼状胬肉; 改良羊膜移植; 泪膜; 复发

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2013.08.66

引用: 吴林彬, 赵兰爱, 谭荣强, 等. 改良羊膜及角膜缘干细胞移植联合 MMC 治疗复发性翼状胬肉. 国际眼科杂志 2013;13(8): 1715-1717

0 引言

翼状胬肉 (pterygium) 是最常见的眼科疾病之一, 它可造成视力损害、美容缺陷以及眼部不适感。鉴于复发性胬肉手术复发率高及对患者造成视力及外表的严重影响, 所以对复发性翼状胬肉选择的手术方式就显得极为重要。现采用改良的羊膜及角膜缘干细胞 (limbal stem cell, LSC) 移植联合丝裂霉素 C (MMC) 与传统羊膜移植联合 MMC 治疗复发性翼状胬肉, 观察术后两组患者的眼表炎症反应、羊膜贴合情况及角膜上皮愈合情况, 以及对眼表的影响、复发率等, 现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选择 2010-01/2012-05 在我院接受翼状胬肉切除手术的复发性翼状胬肉患者 62 例 73 眼, 随机分为传统组和改良组。改良组: 患者 32 例 38 眼行改良的羊膜移植及 LSC 联合 MMC; 传统组: 患者 30 例 35 眼行传统羊膜移植联合 MMC。

1.2 方法

1.2.1 羊膜来源 两组均采用江西瑞济生物工程技术有限公司生产的生物羊膜, 主要结构为人类胎盘的基底膜胶原组织, 厚度 0.1~0.3mm。

表1 两组 BUT 和 S I t 不同时间的比较 $\bar{x}\pm s$

| 指标 | 术前 | 术后 3d | 术后 7d | 术后 14d | 术后 1mo | P(组间) |
|----------------|------------|-------------|------------|------------|------------|-------|
| BUT(s) | | | | | | 0.010 |
| 改良组 | 10.23±2.53 | 10.77±4.11 | 10.31±5.45 | 10.69±5.79 | 12.87±6.89 | |
| 传统组 | 10.13±3.09 | 7.33±3.17 | 8.78±5.25 | 8.74±3.93 | 9.93±4.87 | |
| S I t(mm/5min) | | | | | | 0.385 |
| 改良组 | 8.23±4.75 | 15.87±7.93 | 14.87±6.18 | 9.69±5.39 | 9.92±5.26 | |
| 传统组 | 6.13±2.09 | 14.37±10.51 | 13.78±5.55 | 8.54±3.37 | 8.83±6.88 | |

1.2.2 手术方法 传统组行传统羊膜移植联合 MMC 术,改良组行改良的羊膜及 LSC 移植联合 MMC 术。两组手术者均为同一医师完成。胬肉切除采用根治性方法^[1]。常规麻醉,按头顶部、疏松部、颈部、粘连部和体部依次分离翼状胬肉,分离翼状胬肉表面健康的球结膜,越薄越好;对翼状胬肉周围球筋膜广泛切除和翼状胬肉残留的球筋膜尽量切除,剪除翼状胬肉上、下方所有增厚的球筋膜及其邻近的健康球结膜,术中尽量保持角膜面光滑平整及清除巩膜表面的瘢痕组织。用蘸有 0.3g/L MMC 的棉片置于裸露的巩膜面及结膜下约 4min 后以生理盐水约 200mL 彻底冲洗。传统组在其后覆盖比巩膜暴露区稍大羊膜,10-0 尼龙线间断缝合固定于浅层巩膜 8 针。改良组在其后根据巩膜暴露区的大小、形状,取生物羊膜修剪覆盖距角巩缘处且预留约 2mm,平整后四角以 8-0 可吸收缝线以水平褥式缝合羊膜、浅层巩膜及结膜,使羊膜与巩膜暴露区更加平贴,取术眼上方条带状角膜缘带干细胞的结膜植片(一般约 2mm×5mm)。用无齿镊顺角膜缘平拖植片至植床,移植片角膜缘与植床角膜缘相吻合,用 8-0 可吸收缝线褥式缝合,缝合深度以角膜或巩膜厚度的 1/3 为宜,两端固定各 1 针。植片缝合后要平整无张力,其下无积血积液。

1.2.3 术后处理 术毕地塞米松 2mg 球结膜下注射,术后予重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液加四环素眼膏涂眼,两组均遮盖 3~4d 至角膜创面愈合,然后重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液及糖皮质激素眼液滴眼 3~4 次,连续 2~3wk。随访 6~16(平均 12)mo。观察术后两组患者的羊膜贴合情况、角膜上皮愈合情况、眼表情况,比较两种手术方式对眼表的影响、复发率和视力变化。

统计学分析:采用 SPSS 19.0 统计软件分析,计量资料采用均数±标准差表示,数据比较采用方差分析、配对 t 检验、秩和检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 羊膜状态 传统组:术后 1wk 内球结膜均有不同程度水肿,患者诉眼部刺激症状,水肿 1~2wk 内消退;有 3 眼患者羊膜下少许积血,3d 后逐渐吸收;21 眼患者缝线中羊膜内局部皱褶变形,但无移位。改良组:球结膜无明显水肿及积血,术后缝线内羊膜无变形移位。

2.2 角膜荧光素染色变化 术后观察角膜上皮的愈合速度,传统组稍慢于改良组,但所有患者都在 7d 内全部愈合,角膜荧光素染色阴性。

2.3 BUT 的变化及基础泪液分泌的变化 两组间在各个时间点基础泪液分泌试验平均值见表 1。两组术后 6mo BUT 及 Schirmer I 比术前增长。两组间比较 BUT 有明显统计学意义(P<0.05),Schirmer I 无统计学意义(P=0.385)。

表2 术后 6mo 胬肉术后的观察分级情况 眼

| 分级 | 改良组 | 传统组 |
|-----|-----|-----|
| 1 级 | 18 | 9 |
| 2 级 | 13 | 6 |
| 3 级 | 5 | 12 |
| 4 级 | 2 | 8 |

2.4 术后复发率 术后胬肉的分级(按 Prabhasawat 分级^[2]):1 级:手术区干净,无增生无充血;2 级:手术区结膜轻度充血,伴有纤细血管向角膜缘生长;3 级:手术区结膜下组织增生伴血管充血,向角膜缘生长;4 级:长入角膜缘(临床上的复发)。按 Prabhasawat 提出的胬肉术后分级方法,观察术后 6mo 情况,经秩和检验提示术后 6mo 时,改良组手术区较单纯组纤维血管增殖情况明显减轻,两组间有统计学意义(P=0.022,表 2)。

传统组的 35 眼患者中,有 2 眼在术后 10~12d 出现羊膜覆盖区局灶性巩膜溶解,面积约 1.5mm×1.0mm 大小,未伴前后葡萄膜炎体征,患者自觉术眼痒及异物感明显,未伴疼痛、视力下降等不适。给予重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液,1wk 后溶解灶新生血管长入瘢痕愈合,随后观察未发现其他相关并发症。

2.5 视力变化 观察到术后 6mo 与术前比较,两组视力均有不同程度提高。改良组平均裸眼视力提高 3 行,其中 33 眼视力提高,3 眼视力不变,2 眼视力轻度下降。传统组平均裸眼视力提高 1 行多,其中 32 眼视力提高,2 眼视力不变,1 眼视力轻度下降。

3 讨论

翼状胬肉发病机制有很多理论,如遗传、紫外线辐射、LSC 缺乏等。翼状胬肉治疗通常以手术为主,由于单纯性胬肉切除复发率较高,刘祖国等报道复发率达 20%~70%^[3],所以如何降低复发胬肉再次手术的复发率这也是眼科临床工作中的重点、难点。目前研究的发病机制理论当中,越来越多的研究表明 LSC 缺乏是导致翼状胬肉形成及复发的重要原因^[4]。LSC 能分化增生为角膜上皮细胞,也能阻止结膜上皮细胞移行至角膜表面,对于保持角膜的透明性与正常生理功能有重要意义^[5]。而羊膜同样具有促进眼表上皮化、减轻炎症反应、抑制纤维血管组织增生和新生血管形成等作用,而 MMC 有抑制纤维细胞增生的作用^[3]。基于上述理论,为了减少复发胬肉再次手术的复发率,我们采用了羊膜加 LSC 一起移植并用 MMC 浸泡的改良方法治疗复发胬肉,临床证明其结果较传统单纯羊膜移植术为理想。

为了使改良方法达到满意的效果,我们术中使用高倍的显微镜分辨清楚翼状胬肉的健康组织与病变组织,尽量保留健康组织,尽量切除干净病变组织。用 MMC 浸泡完

毕后用平衡液冲洗结膜囊2次,第1次冲洗完毕后第2次冲洗前首先用纱块吸干净结膜囊,再进行第2次冲洗,确保MMC冲洗干净,减少MMC对眼表正常组织的损害。

有研究报道,翼状胬肉切除术后泪膜稳定性下降,严重时发生干眼症^[6-9]。我们认为翼状胬肉切除术对泪膜功能的影响可能有以下因素:(1)术中表面麻醉剂多次使用,以及手术对眼表上皮造成机械性的损伤,使上皮的微绒毛和微皱襞减少,影响泪液中黏蛋白对眼表上皮的黏附功能,导致术后泪膜不稳定。(2)术中应用MMC,MMC抑制了细胞的增殖,使术后杯状细胞数减少,随之黏液分泌减少,黏液斑的密度降低。(3)羊膜对眼表相对来说也是一种异物,短期内可导致炎症反应及刺激症状加重,对杯状细胞的刺激可能较重。(4)手术导致杯状细胞数量减少,将影响到黏蛋白的分泌量。为了使羊膜和LSC更好地生长,维持泪膜稳定性,我们使用8-0可吸收缝线进行褥式缝合,术中用医用玻璃酸钠涂抹营养角膜,术后涂重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液加四环素眼膏涂眼,改良组采用绷带加压包扎术眼。传统组采用辅料加压包扎术眼。两组均遮盖3~4d至角膜创面愈合。本研究显示,两组术后6mo BUT及Schirmer I比术前增长。两组间比较BUT有明显统计学意义($P<0.05$),Schirmer I无统计学意义($P=0.385$)。表明翼状胬肉手术影响泪膜的稳定性及泪液的分泌量,但随时间延长有明显改善^[10]。改良组术后BUT改善较好,其原因为:(1)改良组能使羊膜与暴露巩膜更平伏。羊膜移植术要求羊膜紧密贴附病变区域,若有空隙,将不能很好发挥羊膜移植的作用机制及临床效果。改良组采取水平褥式缝合比间断缝合单线接触面积更大,避免单线容易切割、牵拉羊膜缺点。(2)自体LSC移植术能提供健康的LSC,使角膜上皮能较快较好地修复。(3)自体LSC移植术后植片较平整,眼表愈合后更光滑,泪膜稳定性更好。(4)改良组羊膜较传统组要小。因为复发性胬肉所采取根治性手术,暴露面积及羊膜相对大,异物引起的炎症反应相对要大。(5)改良组术后通过加压包扎术眼制动,使得羊膜比传统组更平伏和不会移动。上述分析表明,改良组在维持泪膜稳定性方面优于传统组。传统组术后1wk内球结膜均有不同程度水肿,患者诉眼部刺激症状,水肿1~2wk内消退,有2眼患者羊膜下少许积血。而改良组球结膜无明显水肿及积血,于术后2~

3d周边羊膜均出现不同程度卷曲,但角膜缝线内羊膜无变形移位,羊膜形态无改变。传统组有2眼术后发生局灶性巩膜溶解,改良组则无。说明改良手术方式能使羊膜与巩膜更贴服,更能充分发挥羊膜作用,在羊膜下积血及球结膜水肿等方面较传统手术方式效果好,且表明改良组对局灶性巩膜溶解发生起到一定的干预或预防作用。

随访结果表明,胬肉大小及年龄对于胬肉术后复发有一定的影响,一般来说胬肉越大,年龄越小,复发率越高。同时我们发现在两组患者中有约1/3有内或外直肌附着位置向角膜前移现象,推测为胬肉与前移直肌发生粘连导致手术切除不干净所致,所以对于巨大胬肉、年纪较轻、直肌前移等复发性的病例选择手术方式要慎重。本研究改良组所采用LSC及羊膜移植联合MMC治疗复发性翼状胬肉,有效减少胬肉的复发,且该手术取材方便、患者痛苦小、不发生排斥反应、实用性强。

参考文献

- 1 方秋云,沙翔垠,彭娟,等.翼状胬肉根治手术预防结膜复发的效果观察.眼科新进展 2010;28(4):402-404
- 2 Prabhasawat P, Barton K, Burkett G, et al. Comparison of Conjunctival Autografts, Amniotic Membrane Grafts, and Primary Closure for Pterygium Excision. *Ophthalmology* 1997;104(6):974-983
- 3 刘祖国.眼表疾病学.北京:人民卫生出版社 2003:363
- 4 刘新.翼状胬肉的发生与角膜缘干细胞缺乏的病理研究.中国实用眼科杂志 2003;21(7):499-501
- 5 杜振亚,姜德咏,聂爱光.自体角膜缘上皮移植术治疗翼状胬肉的临床分析.中华眼科杂志 2002;38(6):351-354
- 6 魏勇,陈连萍,张戈非,等.翼状胬肉自体结膜移植术后干眼症的原因.中国实用眼科杂志 2002;20(6):456-457
- 7 Ang LP, Chua JL, Tan DT. Current concepts and techniques in pterygium treatment. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18(4):308-313
- 8 Shimazaki J, Yang HY, Tsubota K. Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction in patients with chemical and thermal burns. *Ophthalmology* 1997;104(12):2068-2076
- 9 Frucht-Pery J, Siganos CS, Ilsar M. Intraoperative application of topical mitomycin C for pterygium surgery. *Ophthalmology* 1996;103(4):674-677
- 10 吴新华,陈剑.翼状胬肉的眼表改变.中国实用眼科杂志 2005;23(3):300-303