

# 角膜缘干细胞移植治疗翼状胬肉的应用价值

章森英, 方 华

作者单位:(311400)中国浙江省杭州市富阳区第一人民医院眼科

作者简介:章森英,女,主治医师,研究方向:眼表、泪道疾病。

通讯作者:章森英.lq\_141005@sina.com

收稿日期:2016-10-14 修回日期:2017-01-04

## Application value of corneal limbus stem cells transplantation to treat pterygium

Miao-Ying Zhang, Hua Fang

Department of Ophthalmology, First People's Hospital of Fuyang District, Hangzhou 311400, Zhejiang Province, China

**Correspondence to:** Miao - Ying Zhang. Department of Ophthalmology, First People's Hospital of Fuyang District, Hangzhou 311400, Zhejiang Province, China. lq\_141005@sina.com.

Received:2016-10-14 Accepted:2017-01-04

### Abstract

• **AIM:** To analyze the application value of corneal limbus stem cells transplantation in the treatment of pterygium.

• **METHODS:** Totally 300 patients (318 eyes) with pterygium were divided into 2 groups according to treatment methods. Patients of the control group (70 patients with 77 eyes) were given simple surgical resection, while patients of the observation group (230 patients with 241 eyes) were given corneal limbus stem cells transplantation after surgical resection. The postoperative recurrent rate, corneal epithelium incision healing time, corneal epithelium healing degree, pain score and tear film break-up time were observed.

• **RESULTS:** The corneal epithelium incision healing time of the observation group and control group were respectively  $5.2 \pm 1.9$  d and  $6.4 \pm 1.7$  d, and the difference had statistical significance ( $P < 0.05$ ). There was no patient recurred in the observation group, while there were 7 eyes (9.1%) recurred in the control group, and the difference between groups had statistical significance ( $P < 0.05$ ). At 1wk after treatment, there was no significant difference in corneal epithelium healing degree and pain score between groups ( $P > 0.05$ ). At 2wk after treatment, the corneal epithelium healing degree of the observation group was better, and the pain score of the observation group was lower than those of the control group, the differences between groups had statistical significance ( $P < 0.05$ ). Before treatment, there was no significant difference in tear film break-up time between groups ( $P > 0.05$ ). At 1 and 2wk after treatment, the tear film break-up time of the observation group was longer than that of the control group ( $P < 0.05$ ).

• **CONCLUSION:** Corneal limbus stem cell transplantation can prevent postoperative recurrence of pterygium effectively, and its postoperative tissue repair effect is superior to simple surgery.

• **KEYWORDS:** corneal limbus stem cells; pterygium; recrudescence; tear film stability

**Citation:** Zhang MY, Fang H. Application value of corneal limbus stem cells transplantation to treat pterygium. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(2):376-378

### 摘要

**目的:**分析角膜缘干细胞移植治疗翼状胬肉的应用价值。

**方法:**回顾性分析2014-06/2016-01本院300例318眼翼状胬肉患者的临床资料,根据手术方式分为两组,其中对照组(70例77眼)采用单纯手术切除,观察组(230例241眼)采用手术切除联合角膜缘干细胞移植进行治疗。观察术后复发率、角膜上皮切口愈合时间、角膜上皮愈合分级、疼痛评分及泪膜破裂时间。

**结果:**两组患者角膜上皮切口愈合时间分别为  $5.2 \pm 1.9$ 、 $6.4 \pm 1.7$  d,观察组短于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。观察组全部痊愈,无复发;对照组痊愈70眼,复发7眼,复发率9.1%;两组复发率比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。术后1wk,两组患者角膜上皮愈合分级和疼痛评分比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );术后2wk,观察组角膜上皮愈合分级优于对照组,疼痛评分低于对照组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。术前两组患者泪膜破裂时间比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );术后1、2wk,观察组泪膜破裂时间长于对照组 ( $P < 0.05$ )。

**结论:**角膜缘干细胞移植能够有效地预防翼状胬肉术后复发,且其术后组织修复效果优于单纯手术者。

**关键词:**角膜缘干细胞;翼状胬肉;复发;泪膜稳定性

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.2.49

**引用:**章森英,方华.角膜缘干细胞移植治疗翼状胬肉的应用价值.国际眼科杂志2017;17(2):376-378

### 0 引言

翼状胬肉是临床眼科常见病,主要表现为睑裂部球结膜及结膜下组织向角膜面增生,具有一定的致盲性。手术切除是目前唯一的根治性治疗手段,但仍有较高的复发率<sup>[1]</sup>。究其原因,主要是由于眼表上皮细胞术中受到机械性损伤,杯状细胞数量下降、黏蛋白分泌减少,影响了泪膜的稳定性,并引发炎症反应<sup>[2]</sup>。角膜缘干细胞抑制能够促进细胞更新和组织再生,在结膜与角膜之间迅速建立起细胞屏障,防止新生组织侵入角膜面,利于预防翼状胬肉的术后复发<sup>[3]</sup>。本研究以单纯手术为对照,分析手术切除后角膜缘干细胞移植治疗翼状胬肉的应用价值。

表1 两组患者一般资料对比

组别	例数	年龄	性别	体质量指数	眼数	胫肉侵入角膜缘距	睑球粘连	散光度
		( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	(男/女)	( $\bar{x}\pm s$ ,g/cm <sup>2</sup> )	(单眼/双眼)	( $\bar{x}\pm s$ ,mm)	(是/否)	( $\bar{x}\pm s$ ,D)
对照组	70	43.2±7.9	37/33	24.1±5.1	63/7	3.2±0.6	16/54	3.33±0.86
观察组	230	44.3±8.6	137/93	23.5±4.6	219/11	3.3±0.9	39/191	3.51±0.94
$\chi^2/t$		0.954	0.991	0.931	-	0.872	1.248	1.430
<i>P</i>		0.170	0.319	0.176	0.146	0.192	0.264	0.177

注:观察组:采用手术切除联合角膜缘干细胞移植;对照组:采用单纯手术切除。

表2 两组患者术后角膜上皮愈合分级和疼痛评分对比

组别	眼数	角膜上皮愈合分级(眼)						疼痛评分(分)	
		术后 1wk			术后 2wk			术后 1wk	术后 2wk
		0级	1级	2级	0级	1级	2级		
观察组	241	62	131	48	135	76	30	6.3±1.1	3.1±0.8
对照组	77	15	41	21	19	38	20	6.4±1.3	3.7±0.6
<i>Z/t</i>		-1.529			-4.823			0.637	5.796
<i>P</i>		0.126			<0.001			0.262	<0.001

注:观察组:采用手术切除联合角膜缘干细胞移植;对照组:采用单纯手术切除。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选取本院 2014-06/2016-01 收治并根据《临床诊疗指南:眼科学分册》诊断标准诊断为翼状胫肉的 300 例 318 眼患者,其中男 168 例 174 眼,女 132 例 144 眼;年龄 37~62 岁(平均 43.5±6.1)岁;胫肉侵入角膜缘 2~6(平均 3.3±0.7)mm。根据治疗方式将所有患者分为两组,对照组(70 例 77 眼)采用单纯手术切除,观察组(230 例 241 眼)采用手术切除联合角膜缘干细胞移植。两组的一般资料见表 1,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 所有患者均由同一手术小组完成手术。50g/L 爱尔卡因和 20g/L 利多卡因做浸润性麻醉,开睑器开睑,显微镜下手术。依次剥离并切除结膜上翼状胫肉组织、瘢痕组织、结膜下增生组织,暴露巩膜床,连同胫肉头部及周围 0.5mm 健康组织一并切除,力求切除干净,电灼止血。以丝裂霉素 C(0.2g/L)浸润的棉片覆盖于巩膜床上,浸润 3min,生理盐水冲洗。角膜缘干细胞移植者取术眼下带带有角膜缘的结膜瓣,优选位置为含干细胞较多的颞下方角膜缘。取材略大于胫肉切除创面,并不带筋膜组织,行适当修剪,铺于创面,上皮面朝上,边缘超出创面面积 1.0~2.0mm,边缘缝合固定,使结膜瓣紧贴于创面,睑球粘连者加用硅胶管制作穹隆。

### 1.2.2 观察指标

**1.2.2.1 疗效评定** 随访 6mo~2a,记录角膜创面上皮愈合时间,末次随访评价疗效。痊愈:结膜无充血或水肿,角膜面平整光滑,无新生血管和胫肉。复发:球结膜充血或局部增厚、有胫肉组织向角膜面生长。

**1.2.2.2 角膜上皮愈合分级和疼痛评分** 术后 1、2wk 行角膜上皮愈合分级和疼痛评分评定。角膜上皮愈合分级:荧光染色,观察着色范围,无着色为 0 级,点状着色为 1 级,片状着色为 2 级。疼痛评分:由患者根据视觉模拟评分法自行评定。

**1.2.2.3 泪膜破裂时间** 术中和术后 1、2wk 行裂隙灯检查,荧光染色后眨眼数次注视正前方,记下最后一次睁眼至角膜出现黑斑的时间,每例患者均连续测量 3 次,取平均值。

统计学分析:采用统计学软件 SPSS 20.0 进行数据分析,首先以 Kolmogorov-Smirnov 法检验正态分布,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组之间的比较行独立样本 *t* 检验;两组之间不同时间点的的数据为重复测量数据,行一元方差分析,其间有统计学差异者进一步行 LSD-*t* 检验分析不同时间点的差异性;计数资料以百分比表示,行  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法分析;等级资料采用秩和检验。以  $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者术后疗效** 观察组、对照组平均随访时间分别为 13.7±6.7、14.2±7.1mo,两组患者的平均随访时间无统计学差异( $t=0.539$ , $P=0.295$ )。随访初期,患者患眼均有不同程度的疼痛和充血,1wk 左右基本可缓解。观察组、对照组角膜上皮分别于术后 5.2±1.9d 和 6.4±1.7d 愈合,平均愈合时间观察组短于对照组,差异有统计学意义( $t=4.737$ , $P<0.001$ )。至末次随访,观察组全部痊愈,无复发;对照组痊愈 70 眼,复发 7 眼,复发率 9.1%;两组患者复发率比较,差异有统计学意义( $P<0.001$ )。

**2.2 两组患者角膜上皮愈合分级和疼痛评分** 术后 1wk,两组患者角膜上皮愈合分级和疼痛评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );术后 2wk,观察组角膜上皮愈合分级优于对照组,疼痛评分低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ,表 2)。

**2.3 两组患者泪膜破裂时间** 患者的泪膜破裂时间既受到组别的影响( $F_{\text{组别}}=7.326$ , $P_{\text{组别}}<0.001$ ),也受到时间的影响( $F_{\text{时间}}=14.325$ , $P_{\text{时间}}<0.001$ ),且组别和时间之间不存在交互作用( $F_{\text{交互}}=1.084$ , $P_{\text{交互}}<0.103$ )。术前,两组患者的泪膜破裂时间比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );术后 1wk,两组的泪膜破裂时间有所降低;术后 2wk,两组患者的泪膜破裂时间有所升高,但均未达到术前水平,且观察组术后 1wk 和 2wk 的泪膜破裂时间长于对照组( $P<0.05$ ,表 3)。

## 3 讨论

翼状胫肉的成因尚未完全明确,当前研究证实长期暴露于紫外线或污染环境、慢性炎症、风沙或异物刺激等不利因素导致角膜干细胞受损均为其重要成因<sup>[4]</sup>。手术切

表3 两组患者手术前后泪膜破裂时间对比

组别	眼数	术前	术后 1wk	术后 2wk	LSD- $t_1$	$P_1$	LSD- $t_2$	$P_2$	LSD- $t_3$	$P_3$
观察组	241	12.25±2.13	7.98±0.98	10.68±1.65	28.354	<0.001	9.046	<0.001	22.435	<0.001
对照组	77	11.97±2.62	6.76±1.03	9.24±1.74	16.240	<0.001	7.617	<0.001	10.763	<0.001
$t$		0.947	9.392	6.679						
$P$		0.172	<0.001	<0.001						

注:LSD- $t_1, P_1$ :术前 vs 术后 1wk;LSD- $t_2, P_2$ :术前 vs 术后 2wk;LSD- $t_3, P_3$ :术后 1wk vs 术后 2wk。

除是其唯一根治性手段,但单纯手术者复发率高达60%<sup>[5]</sup>。据悉,造成高复发率的原因主要包括以下几个方面:(1)手术机械性损伤和局部炎症反应导致角膜缘干细胞损伤和缺失,破坏了眼表屏障,为赘肉增生和复发创造条件;而且翼状赘肉的病理过程本身就会导致角膜缘干细胞破坏,两者互为因果<sup>[6-7]</sup>。(2)翼状赘肉的主要构成成分为成纤维细胞,增殖能力强,具有肿瘤样侵袭行为,能够破坏泪膜稳定性,为赘肉增生和复发创造条件<sup>[8]</sup>。近年,羊膜和角膜缘干细胞移植应用于翼状赘肉的手术治疗过程,取得了良好的效果,本研究重点分析角膜缘干细胞的应用价值。

研究结果发现观察组无复发,明显低于单纯手术治疗者,这与国内其他报道结果基本一致<sup>[9-10]</sup>,说明角膜缘干细胞均能够较好地预防翼状赘肉术后复发。进一步分析发现,观察组角膜上皮切口愈合时间短于对照组,术后2wk角膜上皮愈合分级优于对照组,疼痛评分低于对照组,术后1wk和2wk的泪膜破裂时间也长于对照组,差异均有统计学意义,这说明角膜缘干细胞移植患者术后修复优于单纯手术者。这可能是因为单纯手术治疗者角膜创面的修复主要依赖周围正常角膜组织移行生长,角膜缘重建时间长。角膜缘干细胞内含有丰富的生长因子,分化增殖能力强,能够迅速填补病变区缺损干细胞,促进角膜创面上皮化,重建角膜缘的生理屏障,阻止结膜异常增生<sup>[11-12]</sup>。本组病例显示观察组角膜上皮切口愈合时间短于对照组,术后1wk和2wk的泪膜稳定性优于对照组,更是证实了这一点。

另外,为提高手术质量,本研究将手术要点总结为:(1)角膜缘上、下方,即垂直位是干细胞含量最丰富的地方,水平位则较稀疏,是移植片的首先位置<sup>[13]</sup>。本组病例均取自角膜缘下方,既可填补角膜缘干细胞缺损,又能够保留术后上方结膜完整性。在植片缝合固定前,应充分电灼止血,并清理局部积液,确保植片紧密贴合于植床,以防移位或脱落。(2)合理使用丝裂霉素C抗瘢痕。部分研究指出<sup>[14]</sup>,丝裂霉素C可能产生刺激性,导致疼痛、光敏或青光眼,本组病例采用低浓度短时间(0.2g/L,3min)的方案,能够在保障安全性的基础上抑制新生血管和纤维组织生长,抵抗瘢痕组织。(3)翼状赘肉复发的一个重要原因就是息肉切除不彻底。本组病例均行逆行赘肉撕脱方案,国内学者石运运等指出<sup>[15]</sup>,该方案能够更加彻底地清除息

肉组织,本研究采用此方案,巩膜与角膜表面基本无赘肉组织残留,从而减少了赘肉复发的机会。

综上所述,角膜缘干细胞移植能够有效地防治翼状赘肉术后复发,且其独特的分化增殖能力能够促进角膜创面上皮化和角膜缘重建,利于提高泪膜的稳定性,术后组织修复效果优于常规手术。

参考文献

- 1 Chen T, Ding L, Shan G, et al. Prevalence and Racial Differences in Pterygium: A Cross - Sectional Study in Han and Uygur Adults in Xinjiang, China. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(2):1109-1117
- 2 Anguria P, Ntuli S, Carmichael T. Young patient's age determines pterygium recurrence after surgery. *Afr Health Sci* 2014;14(1):72-76
- 3 Anguria P, Carmichael T, Ntuli S, et al. Chronic inflammatory cells and damaged limbal cells in pterygium. *Afr Health Sci* 2013;13(3):725-730
- 4 Chui J, Coroneo MT, Tat LT, et al. Ophthalmic Pterygium: A Stem Cell Disorder with Premalignant Features. *Am J Pathol* 2011;178(2):817-827
- 5 包武海. 翼状赘肉切除联合角膜缘干细胞移植术对视力和屈光状态的影响. *国际眼科杂志* 2015;15(1):169-171
- 6 李鸿,赵敏,辜凤娟,等. 两种手术方式治疗复发性翼状赘肉的临床研究. *重庆医学* 2013;42(34):4145-4146
- 7 闻兴慧. 翼状赘肉切除联合自体角膜缘干细胞移植术治疗翼状赘肉47例. *实用医学杂志* 2016;32(15):2519-2521
- 8 马晓爽. 手术切除联合自体角膜缘干细胞移植治疗翼状赘肉疗效观察. *山东医药* 2011;51(2):99
- 9 贾焯,赖兆光. 翼状赘肉切除术对术后眼表修复的影响. *眼科新进展* 2013;33(1):80-82
- 10 杨洁,张金莎,樱峰. HLA 匹配角膜缘干细胞联合羊膜移植修复翼状赘肉. *中国组织工程研究* 2015;19(6):934-939
- 11 朱婷婷,孙松. 翼状赘肉手术治疗方法研究进展. *眼科新进展* 2011;31(3):293-296
- 12 Xu K, Tao T, Jie J, et al. Increased importin 13 activity is associated with the pathogenesis of pterygium. *Mol Vis* 2013;19(1):604-613
- 13 刘小勇,张晓玲,周清,等. 自体角膜缘干细胞移植和羊膜移植治疗翼状赘肉的疗效及安全性. *中国老年学杂志* 2014;34(13):3517-3520
- 14 姚雅丹,谢欣. 自体角膜缘干细胞移植联合丝裂霉素C在合并T2DM的翼状赘肉患者中的应用效果. *国际眼科杂志* 2015;15(1):167-169
- 15 申爱军,陈晓君. 角膜缘干细胞移植术与生物羊膜移植术治疗复发性翼状赘肉疗效比较. *山东医药* 2014;54(23):104-105