

羊膜移植辅助重组人表皮生长因子治疗角膜碱性烧伤

杜倩¹, 张乐², 余建咪¹, 张杨¹

引用: 杜倩, 张乐, 余建咪, 等. 羊膜移植辅助重组人表皮生长因子治疗角膜碱性烧伤. 国际眼科杂志, 2026, 26(8): 1473–1478.

基金项目: 陕西省重点研发计划项目 (No.2024SF-YBXM-326)
作者单位: ¹(473000) 中国河南省南阳市, 南阳南石医院眼科;
²(710000) 中国陕西省西安市, 西北妇女儿童医院眼科
作者简介: 杜倩, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 角膜病、斜弱视、眼底病。
通讯作者: 张乐, 博士研究生, 副主任医师, 副主任, 研究方向: 角膜病、斜弱视、眼底病. 13572295467@126.com
收稿日期: 2025-12-25 修回日期: 2026-06-18

摘要

目的: 评估羊膜移植辅助重组人表皮生长因子 (rhEGF) 在角膜碱性烧伤治疗中的临床疗效。

方法: 前瞻性、随机对照研究。纳入 2022 年 11 月至 2024 年 11 月期间在我院就诊的角膜碱性烧伤患者; 所有患者均完成急症处理后, 采用随机数字表法分为联合治疗组和常规治疗组; 常规治疗组接受包含 rhEGF 的基础治疗, 联合治疗组在此基础上接受辅助羊膜移植治疗。观察并比较两组的临床疗效、角膜上皮愈合时间、最佳矫正视力、VAS 评分、角膜新生血管化面积、泪膜破裂时间、角膜混浊评分以及炎症因子水平 (IL-6、hs-CRP、TNF- α)。

结果: 本研究共纳入患者 110 例 110 眼, 联合治疗组和常规治疗组各 55 例 55 眼。联合治疗组年龄 46.82 ± 10.38 岁, 男 26 例, 女 29 例。常规治疗组年龄 45.13 ± 11.57 岁, 男 31 例, 女 24 例。联合治疗组的总有效率为 94.5% (52/55), 显著高于常规治疗组的 81.8% (45/55, $P < 0.05$)。联合治疗组的角膜上皮愈合时间显著短于常规治疗组 ($P < 0.001$), 治疗后 4 wk 疼痛程度 VAS 评分显著低于常规治疗组 ($P < 0.001$); 联合治疗组的角膜新生血管化面积显著小于常规治疗组 ($P < 0.001$), 泪膜破裂时间显著长于常规治疗组 ($P < 0.001$), 角膜混浊评分显著低于常规治疗组 ($P < 0.001$); 治疗后 4 wk, 联合治疗组的炎症因子水平均显著低于常规治疗组 (均 $P < 0.05$)。

结论: 羊膜移植辅助 rhEGF 在角膜碱性烧伤治疗中具有显著的临床优势, 能够提高治疗效果, 加速创面愈合, 减轻疼痛, 减少角膜新生血管化, 延长泪膜破裂时间, 减轻角膜混浊, 并降低炎症因子水平。

关键词: 羊膜移植; 重组人表皮生长因子; 角膜碱烧伤; 临床疗效

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2026.8.28

Recombinant human epidermal growth factor therapy with adjuvant amniotic membrane transplantation for alkaline corneal burns

Du Qian¹, Zhang Le², Yu Jianmi¹, Zhang Yang¹

Foundation item: Key Research and Development Program in Shaanxi (No.2024SF-YBXM-326)
¹Department of Ophthalmology, Nanyang Nanshi Hospital, Nanyang 473000, Henan Province, China; ²Department of Ophthalmology, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an 710000, Shaanxi Province, China
Correspondence to: Zhang Le. Department of Ophthalmology, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an 710000, Shaanxi Province, China. 13572295467@126.com
Received: 2025-12-25 Accepted: 2026-06-18

Abstract

• **AIM:** To evaluate clinical efficacy of recombinant human epidermal growth factor (rhEGF) combined with adjuvant amniotic membrane transplantation in corneal alkaline burns.

• **METHODS:** In the prospective, randomized controlled study, patients with corneal alkaline burns treated in the hospital were enrolled between November 2022 and November 2024. After emergency treatment, patients were divided into combined treatment group and routine treatment group by random number table method. The routine treatment group was given basic treatment (rhEGF), while combined treatment group additionally underwent adjuvant amniotic membrane transplantation. The clinical efficacy, healing time of corneal epithelium, best corrected visual acuity, VAS scores, corneal neovascularization area, break-up time, score of corneal opacity, and levels of inflammatory factors (IL-6, hs-CRP, TNF- α) in the two groups were observed and compared.

• **RESULTS:** There were 110 patients (110 eyes) in this study, including 55 cases (55 eyes) in each group. The combination group had a mean age of 46.82 ± 10.38 y, including 26 males and 29 females. The routine treatment group had a mean age of 45.13 ± 11.57 y, with 31 males and 24 females. The total response rate of combined treatment group [94.5% (52/55)] was significantly higher than that of routine treatment group [81.8% (45/55), $P < 0.05$]. The healing time of corneal epithelium in combined treatment

group was significantly shorter than that in routine treatment group ($P < 0.001$), and VAS score for pain severity after treatment was significantly lower than that in routine treatment group ($P < 0.001$). The corneal neovascularization area in combined treatment group was significantly smaller than that in routine treatment group ($P < 0.001$), break-up time was significantly longer than that in routine treatment group ($P < 0.001$), and score of corneal opacity was significantly lower than that in routine treatment group ($P < 0.001$). After treatment, levels of inflammatory factors in combined treatment group were significantly lower than those in routine treatment group (all $P < 0.05$).

• CONCLUSION: Adjuvant amniotic membrane transplantation combined with rhEGF presents prominent clinical advantages in the treatment of alkaline corneal burns. It can enhance therapeutic efficacy, accelerate wound healing, relieve pain, reduce corneal neovascularization, prolong tear film break-up time, alleviate corneal opacification, and reduce the levels of inflammatory factors.

• KEYWORDS: amniotic membrane transplantation; recombinant human epidermal growth factor; corneal alkaline burn; clinical efficacy

Citation: Du Q, Zhang L, Yu JM, et al. Recombinant human epidermal growth factor therapy with adjuvant amniotic membrane transplantation for alkaline corneal burns. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026,26(8):1473-1478.

0 引言

角膜碱性烧伤是由石灰、氨水等碱性物质引起的严重眼科急症,碱性物质可迅速穿透角膜,导致组织皂化、溶解及坏死,造成视力急剧下降,并可能引发角膜新生血管、混浊甚至穿孔,严重影响患者预后与生活质量^[1-2]。因此,及时有效的治疗对于改善角膜碱性烧伤患者的预后至关重要。传统的治疗方法主要包括局部和全身应用抗生素、糖皮质激素、维生素C等药物,以控制感染、减轻炎症反应和促进角膜愈合^[3]。然而,这些方法在促进角膜上皮愈合和改善视力方面仍存在一定的局限性。且对于上皮缺损面积较大的患者,单独使用糖皮质激素(如地塞米松)可能加速角膜溶解,显著增加角膜穿孔的风险,因此需谨慎使用或选择联合修复治疗。近年来,羊膜移植作为一种新型的治疗方法,在角膜碱性烧伤的治疗中逐渐受到关注。羊膜是胎盘的最内层,具有良好的生物相容性、抗炎、抗血管生成和促进组织修复的特性。羊膜移植可以通过提供一个稳定的微环境,促进角膜上皮的再生和修复,减少炎症反应和角膜新生血管化^[4]。此外,重组人表皮生长因子(rhEGF)作为一种重要的生长因子,通过与表皮生长因子受体结合,激活细胞内下游信号通路,加速角膜上皮细胞的增殖、迁移及基质合成,从而加速创面愈合,已被广泛应用于角膜损伤修复领域^[5]。相较于碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)主要作用于基质层修复,rhEGF更专注于上皮层再生;而与小牛血去蛋白提取物等成分复杂的药

物相比,rhEGF具有成分明确、作用机制清晰的优点,便于进行精准的联合治疗研究和效果评估。尽管二者单独应用均显示显著疗效^[6-7],但关于在rhEGF药物治疗基础上增加羊膜移植能否带来额外临床获益的研究尚不充分。因此,本研究旨在探讨羊膜移植辅助rhEGF治疗对角膜碱性烧伤患者的临床效果,并重点评估创面愈合、视力恢复及炎症因子水平变化,以期为临床提供更有效的治疗参考。

1 对象和方法

1.1 对象 本研究为前瞻性、随机对照研究。选取2022年11月至2024年11月在我院眼科就诊的角膜碱性烧伤患者。采用计算机生成随机数字表法进行随机分组,将患者分配至联合治疗组和常规治疗组,常规治疗组接受包含rhEGF的基础治疗,联合治疗组在此基础上接受辅助羊膜移植治疗。纳入标准:所有患者均符合角膜碱性烧伤的诊断标准,且均为首次接受治疗;已完成急诊处理;均为单眼烧伤。排除标准:患有其他眼病的患者;有眼部手术或外伤病史的患者;对研究中使用的药物或材料过敏以及无法配合完成治疗和随访的患者。本研究取得医学伦理委员会审查批准(批准号:20220821011),所有参与者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 样本量计算 基于前期预实验数据,设定联合治疗组总有效率为95%,常规治疗组为75%,根据计算公式 $N1=N2=(Z_{\alpha/2}+Z_{\beta})^2 \times [p_1(1-p_1)+p_2(1-p_2)]/(p_1-p_2)^2$,其中 $\alpha=0.05$, $Z_{\alpha/2}=1.96$,设置本研究把握度为80%即 $\beta=0.2$, $Z_{\beta}=0.84$,计算出 $n \approx 47$,考虑到有10%-15%失访或拒访的可能,故每组均纳入55例患者。

1.2.2 常规治疗组治疗方法 所有患者均已完成急诊处理,包括立即用无菌生理盐水进行眼部冲洗、中和酸碱、预防感染等基础干预。常规治疗组接受包含rhEGF的基础治疗,主要包括局部和全身应用抗生素、糖皮质激素、维生素C等药物。局部治疗:使用左氧氟沙星滴眼液(5次/天)、妥布霉素滴眼液(4次/天)预防感染;对于上皮缺损面积 $<3\text{ mm}^2$ 的患者,使用地塞米松磷酸钠滴眼液(4次/天)减轻炎症反应,上皮缺损面积 $\geq 3\text{ mm}^2$ 的患者均不单独使用该药物;维生素C滴眼液(4次/天)促进角膜愈合,rhEGF滴眼液(4次/天),上述滴眼液每次1滴。全身治疗:口服维生素C片(3次/天)和维生素E胶囊(1次/天),促进角膜组织的修复。连续治疗2 wk。

1.2.3 联合治疗组治疗方法 联合治疗组患者在常规治疗组的基础上,接受羊膜移植治疗。羊膜移植手术在患者完成急诊冲洗处理后24-72 h内进行,具体时间根据患者全身情况及角膜水肿程度综合评估确定,以确保手术安全性和移植物的贴合效果。羊膜移植:采用新鲜羊膜经严格消毒处理后备用。在局部麻醉下,将羊膜移植至角膜创面,确保羊膜与角膜紧密贴合,使用10-0尼龙线缝合固定。术后常规使用抗生素眼膏涂眼,加压包扎24 h。在羊膜移植后的第2 d开始,使用rhEGF滴眼液(4次/天),连续治疗2 wk。联合治疗组中上皮缺损面积 $\geq 3\text{ mm}^2$ 的患者,在羊膜移植术后3 d开始使用地塞米松磷酸钠滴眼液(4次/天),待角膜上皮愈合(荧光素钠染色阴性)后逐渐

减量至停药,避免单独使用时的角膜溶解风险;上皮缺损面积<3 mm²的患者使用方案与常规治疗组一致。

羊膜移植来源及操作步骤:(1)羊膜来源及准备:羊膜取自本院健康剖宫产的足月妊娠孕妇的胎盘组织,排除乙型肝炎、丙型肝炎、梅毒及人类免疫缺陷病毒等感染,羊膜用于临床前分别进行细菌和真菌培养,结果阴性。在无菌条件下获取羊膜组织,无菌生理盐水冲洗,置于抗生素生理盐水(2.5 μg/mL 两性霉素 B,1:1 000 妥布霉素,1:2 000青霉素)中漂洗 40 min,仅保留羊膜组织的上皮细胞层、基底膜及实质层,剪成一定大小的组织片,置于细胞培养基 DMEM 和纯甘油(1:1)的混合液中,-4℃保存 1 mo 备用。羊膜在使用前需在无菌条件下进行处理,确保其无菌性和生物活性;(2)局部麻醉:在手术前,对患者进行局部麻醉,确保手术过程中患者无疼痛感;(3)羊膜移植:在显微镜下,将羊膜移植至角膜创面,确保羊膜与角膜紧密贴合。使用 10-0 尼龙线进行缝合固定,确保羊膜在角膜表面稳定;(4)术后处理:术后常规使用抗生素眼膏涂眼,加压包扎 24 h,以预防感染并促进角膜愈合。

1.2.4 治疗过程中的护理措施 (1)护理人员每日对患者的眼部情况进行详细观察,记录角膜上皮愈合情况、疼痛程度、视力变化等指标。对于角膜上皮愈合缓慢或出现感染迹象的患者,及时调整治疗方案。(2)对于疼痛明显的患者,给予适当的止痛措施,如使用非甾体类抗炎药滴眼液或口服止痛药,以缓解患者的疼痛不适。(3)护理人员向患者及其家属详细讲解角膜碱性烧伤的相关知识,包括病因、症状、治疗方法及预后等。同时,指导患者正确使用滴眼液和眼膏,强调治疗过程中的注意事项,如避免用手揉眼、保持眼部清洁等,增强患者的治疗信心和依从性。(4)在治疗后的第 1、2、4 wk 分别进行随访,了解患者的恢复情况,及时发现并处理可能出现的并发症,如角膜感染、新生血管化、羊膜排斥反应等。随访过程中,根据患者的恢复情况调整治疗方案,确保治疗效果最大化。

1.2.5 观察指标 本研究采用单盲设计,即结果评估者(负责裂隙灯检查、视力测量、实验室指标检测等的研究人员)对患者的分组情况不知情,以确保观察指标测量的客观性和准确性。

1.2.5.1 创面愈合情况 角膜上皮愈合时间:从治疗开始至角膜上皮完全愈合的时间,以天为单位。最佳矫正视力(BCVA)^[8]:使用 LogMAR 视力表在治疗前和治疗后第 4 wk 分别测量患者的视力,记录其 BCVA。疼痛程度:采用视觉模拟评分法 VAS 评分,该量表的评分区间为 0-10 分。从 0 分到 10 分,疼痛程度递增,10 分为患者极度疼痛。在治疗前和治疗后第 4 wk 分别进行评分。

1.2.5.2 恢复情况 角膜新生血管化面积:于治疗后第 4 wk 使用裂隙灯显微镜进行眼前段拍照,将图像导入至图像分析软件,由 2 名对分组情况不知情的评估者,分别手动勾画角膜缘新生血管所覆盖的区域,计算其占角膜总面积的百分比,取 2 人的平均值作为最终结果。

泪膜破裂时间(BUT):于治疗后第 4 wk 使用荧光素钠染色法测量 BUT,记录从染色开始至泪膜出现第一个破裂点的时间,以 s 为单位。角膜混浊评分:于治疗后第 4 wk 根据角膜混浊程度进行评分,0 分表示无混浊,1 分表示轻度混浊,2 分表示中度混浊,3 分表示重度混浊。

1.2.5.3 炎症因子水平 相关炎症因子水平检测采用酶联免疫吸附法(ELISA)。在患者接受相应治疗前、治疗后第 4 wk,分别抽取患者静脉血 5 mL,分离得到血清后,测定其中白细胞介素-6(IL-6)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)的含量。严格按照试剂盒说明书进行操作,每个样本均设 3 个复孔,取平均值作为最终结果。

临床疗效参考文献[6],根据患者治疗后 4 wk 的角膜上皮愈合情况、视力改善情况以及疼痛缓解情况,将临床疗效分为显效、缓解和无效三个等级。显效:角膜上皮完全愈合(荧光素钠染色阴性,无着色点),视力提高≥2 行,疼痛完全消失;缓解:角膜上皮部分愈合(荧光素钠染色范围较治疗前缩小≥50%,但仍有着色区),视力提高≥1 行,疼痛明显减轻;无效:角膜上皮未愈合(荧光素钠染色范围无缩小或较前扩大),视力无改善或下降,疼痛无缓解。总有效率=(显效眼数+缓解眼数)/总眼数×100%。

统计学分析:采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析。所有数据均进行双侧检验。计量资料首先进行正态性检验(Shapiro-Wilk 检验)和方差齐性检验(Levene 检验),对于正态分布且方差齐的计量资料,包括角膜上皮愈合时间、BCVA、疼痛程度 VAS 评分、角膜新生血管化面积、BUT、角膜混浊评分、炎症因子水平等均采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料,如临床疗效,则以频数(*n*)和百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。在数据处理过程中,对于缺失数据,采用意向性分析(intention-to-treat, ITT)方法进行处理,以确保研究结果的完整性和可靠性。*P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较 本研究共纳入患者 110 例 110 眼,联合治疗组和常规治疗组各 55 例 55 眼。两组基线特征对比差异无统计学意义(均 *P*>0.05),见表 1。

表 1 两组患者的基线资料对比

组别	<i>n</i>	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	性别 (男/女,例)	Roper-Hall 分级 (Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ,眼)	烧伤至就诊时间 ($\bar{x}\pm s$,d)	上皮缺损面积 ($\bar{x}\pm s$,mm ²)	激素使用率 (眼,%)
联合治疗组	55	46.82±10.38	26/29	18/25/12	1.54±0.49	25.47±4.38	26(47.3)
常规治疗组	55	45.13±11.57	31/24	19/26/10	1.67±0.51	26.18±4.09	30(54.5)
<i>t</i> / χ^2		0.806	0.910	0.228	1.363	0.879	0.582
<i>P</i>		0.422	0.340	0.892	0.176	0.382	0.446

注:常规治疗组接受包含 rhEGF 的基础治疗;联合治疗组在常规治疗组的基础上接受辅助羊膜移植治疗。

2.2 创面愈合情况比较 联合治疗组角膜上皮愈合时间短于常规治疗组 ($P<0.001$); 治疗后 4 wk, 联合治疗组 BCVA 优于常规治疗组, VAS 评分低于常规治疗组 (均 $P<0.001$), 见表 2。

2.3 疗效比较 联合治疗组的临床疗效显著优于常规治疗组 ($\chi^2=4.274, P=0.039$), 见表 3。

2.4 两组患者在不同 Roper-Hall 分级的总有效率比较 两组患者在Ⅱ级、Ⅲ级、Ⅳ级的总有效率对比差异无统计学意义 (均 $P>0.05$), 见表 4。

2.5 恢复情况比较 治疗后 4 wk, 联合治疗组在角膜新生血管化面积、BUT 和角膜混浊评分等方面均显著优于常

规治疗组 ($P<0.001$), 见图 1, 表 5。

2.6 炎症因子水平比较 治疗后 4 wk, 联合治疗组血清 IL-6、hs-CRP、TNF- α 水平均低于常规治疗组 (均 $P<0.001$), 见表 6。

2.7 安全性分析 随访期间, 两组患者均未出现全身性药物不良反应。联合治疗组中, 均未发生羊膜移植排斥反应、感染或移植物溶解等严重并发症, 术后早期 (1 wk 内), 3 眼 (5.5%) 出现轻度异物感, 2 眼 (3.6%) 出现一过性眼睑水肿, 均未经特殊处理自行缓解。常规治疗组中, 2 眼 (3.6%) 出现局部刺激症状。所有患者均未发生角膜穿孔、继发性青光眼等严重不良事件。

表 2 两组患者的创面愈合情况对比

组别	n	角膜上皮愈合时间(d)	BCVA(LogMAR)		VAS 评分(分)	
			治疗前	治疗后 4 wk	治疗前	治疗后 4 wk
联合治疗组	55	9.17±1.58	0.91±0.20	0.38±0.10 ^a	7.25±1.37	1.87±0.53 ^a
常规治疗组	55	11.36±1.74	0.86±0.15	0.52±0.14 ^a	7.20±1.31	3.41±0.98 ^a
t		6.910	1.483	6.035	0.196	10.251
P		<0.001	0.141	<0.001	0.845	<0.001

注: 常规治疗组接受包含 rhEGF 的基础治疗; 联合治疗组在常规治疗组的基础上接受辅助羊膜移植治疗。^a $P<0.05$ vs 治疗前。

表 3 两组患者的临床疗效对比

组别	n	显效	缓解	无效	总有效率
联合治疗组	55	21 (38.2)	31 (56.4)	3 (5.5)	52 (94.5)
常规治疗组	55	17 (30.9)	28 (50.9)	10 (18.2)	45 (81.8)

注: 常规治疗组接受包含 rhEGF 的基础治疗; 联合治疗组在常规治疗组的基础上接受辅助羊膜移植治疗。

表 4 两组患者在不同 Roper-Hall 分级的总有效率比较

分级	n	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级
联合治疗组	55	100.0 (18/18)	92.0 (23/25)	91.7 (11/12)
常规治疗组	55	89.5 (17/19)	76.9 (20/26)	80.0 (8/10)
χ^2		2.003	2.191	0.630
P		0.157	0.139	0.427

注: 常规治疗组接受包含 rhEGF 的基础治疗; 联合治疗组在常规治疗组的基础上接受辅助羊膜移植治疗。

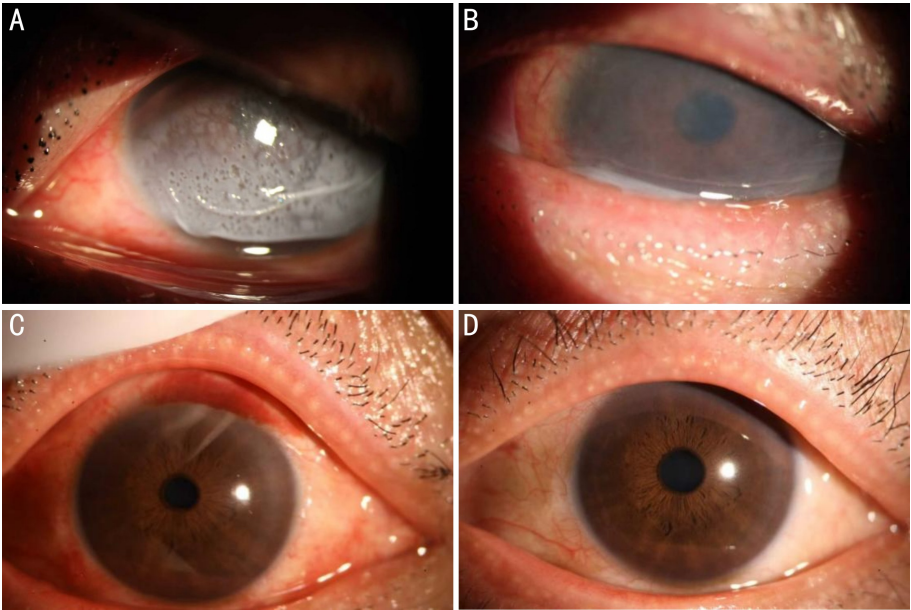


图 1 羊膜移植辅助 rhEGF 治疗角膜碱性烧伤患者 (男, 53 岁, 左眼角膜碱烧伤) 的裂隙灯图像 A: 治疗前角膜上皮剥脱, 角巩膜缘缺血样改变; B: 经羊膜覆盖角膜, 缝线在位, 隐约可见角膜透明, 角巩膜缘缺血症状改善; C-D: 治疗后 4 wk, 羊膜已溶解, 鼻侧结膜充血 (+), 角膜上皮完全愈合, 角巩膜缘缺血症状消失。

表 5 两组患者恢复情况对比					$\bar{x}\pm s$
组别	<i>n</i>	角膜新生血管化面积(%)	BUT(s)	角膜混浊评分(分)	
联合治疗组	55	5.93±1.60	8.74±1.35	1.12±0.31	
常规治疗组	55	11.27±3.41	5.36±1.48	2.54±0.62	
<i>t</i>		10.514	12.513	15.192	
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	

注:常规治疗组接受包含 rhEGF 的基础治疗;联合治疗组在常规治疗组的基础上接受辅助羊膜移植治疗。

表 6 两组患者治疗前后的炎症因子水平对比							$(\bar{x}\pm s, pg/mL)$
组别	<i>n</i>	IL-6		hs-CRP		TNF-α	
		治疗前	治疗后 4 wk	治疗前	治疗后 4 wk	治疗前	治疗后 4 wk
联合治疗组	55	40.25±8.91	13.43±3.17 ^a	9.06±1.74	3.38±0.85 ^a	46.22±9.05	20.17±4.33 ^a
常规治疗组	55	38.64±8.05	26.52±5.28 ^a	9.41±1.60	7.67±1.39 ^a	47.18±9.43	34.23±4.17 ^a
<i>t</i>		0.994	15.763	1.098	19.527	0.545	17.345
<i>P</i>		0.322	<0.001	0.275	<0.001	0.587	<0.001

注:常规治疗组接受包含 rhEGF 的基础治疗;联合治疗组在常规治疗组的基础上接受辅助羊膜移植治疗。^a*P*<0.05 *vs* 治疗前。

3 讨论

近年来,羊膜移植联合 rhEGF 的综合治疗策略逐渐受到关注,但其临床疗效仍需进一步探讨。本研究通过对比联合治疗组(rhEGF+羊膜移植)与常规治疗组(单用 rhEGF)的临床数据,系统评估了联合治疗的优越性及其潜在机制。以下将结合研究结果展开深入分析。临床疗效评估表明,联合治疗组的总体有效率较常规治疗组明显更高。这一结果与李莹等^[6]研究结论相符,表明羊膜移植在角膜碱性烧伤治疗中的有效性。其原因可能在于:羊膜移植具有良好的生物相容性和抗炎特性,能够为角膜创面提供一个稳定的微环境,促进角膜上皮的再生和修复。且羊膜移植提供的基底膜微环境不仅富含层黏连蛋白和胶原,且其基质中存在的多种天然抗炎和抗血管生成因子可抑制核因子 κB 信号通路,下调炎症因子和血管内皮生长因子的表达,从而为上皮修复营造低炎症、低血管生成的微环境。同时,外源性 rhEGF 通过激活相关信号通路,直接促进上皮细胞增殖,进一步促进创面愈合,共同加速眼表重建^[9]。二者协同增效,实现眼表结构与功能的快速重建。此外,本研究进一步对 Roper-Hall 分级进行了亚组分析,弥补了既往研究多聚焦单一严重程度患者、缺乏分层讨论的不足,旨在探讨联合治疗在不同严重程度患者中的疗效差异,结果显示各亚组内差异未达到统计学显著性,可能与亚组样本量较小有关。但从数据来看,联合治疗组在Ⅲ-Ⅳ级中重度患者中显示出更为显著的优势,提示中重度角膜碱性烧伤可能是羊膜移植辅助 rhEGF 治疗的最佳适应人群,而对于轻度患者,仍应首选药物保守治疗。

在创面愈合情况方面,联合治疗组的角膜上皮愈合时间显著短于常规治疗组,平均缩短角膜上皮愈合时间约 2.2 d,这一差异可能与 rhEGF 的促上皮化作用直接相关。研究表明,rhEGF 可通过上调整合素 α6β4 的表达,增强角膜上皮细胞与基底膜的黏附力,减少上皮剥脱风险^[10]。同时,羊膜的抗炎和抗纤维化特性可抑制基质金属蛋白酶(MMPs)的过度激活,从而减少角膜基质溶解,为上皮修复提供稳定的微环境^[11]。刘文慧等^[12]通过对羊膜移植联合睑内翻矫正术的研究,发现该联合治疗能够显著改善

眼表修复,矫正眼睑内翻,提高术后视力,并促进角膜干细胞的自体扩增,验证羊膜移植在联合治疗中的作用,与本研究羊膜移植联合 rhEGF 治疗角膜碱性烧伤的临床疗效评估具有相关性。

治疗后 4 wk,联合治疗组的 BCVA 显著优于常规治疗组,且 VAS 评分显著低于常规治疗组。视力改善可能有以下原因,rhEGF 促进角膜上皮完整性的恢复,减少不规则散光;同时,羊膜抑制瘢痕形成,降低角膜混浊度^[13]。而疼痛缓解则可能源于 rhEGF 对神经生长因子(NGF)的调控作用,rhEGF 已被证实能促进 NGF 的释放,直接作用于受损的角膜神经末梢,具有潜在的神经保护和修复作用。这一结果与 Yang 等^[14]的动物研究相符。该研究同样观察到干预后角膜炎症和疼痛行为的改善,但 Yang 等^[14]使用的是中药单体,而本研究采用 rhEGF 联合羊膜,机制上更侧重于生长因子介导的神经修复与物理屏障的即刻镇痛效应。此外,羊膜移植快速覆盖了暴露的、富含神经的角膜创面,形成了一个物理屏障,有效避免了眼睑摩擦和泪液刺激,从而即刻减轻了患者的疼痛感。二者结合共同导致了 VAS 评分的显著下降。

联合治疗组的角膜新生血管化面积显著低于常规治疗组,BUT 显著长于常规治疗组。这一现象可能是因为:(1)rhEGF 在加速上皮修复的同时,可能通过负反馈调节间接下调了创面微环境中血管内皮生长因子(VEGF-A)等关键促血管因子的表达水平;(2)羊膜不仅作为物理屏障隔离炎症刺激,其基质中富含的天然抗血管生成因子(如凝血酶敏感蛋白-1、内皮抑素)能够直接、持续地抑制血管内皮细胞的迁移与管腔形成^[15]。此外,rhEGF 促进的上皮快速、完整愈合,是恢复泪膜附着解剖基础的关键。而羊膜移植为这一修复过程提供了理想的细胞外基质支架(富含层黏连蛋白、胶原等),不仅支持上皮细胞的定向迁移与黏附,其固有的抗炎与抗蛋白酶特性还有效减轻了基质溶解和神经末梢的炎症损伤。稳定的上皮屏障与减轻的神经炎症共同促进了角膜神经功能的恢复,从而改善泪液分泌的反射性调节与睑板腺功能,最终实现 BUT 的显著延长。赵日开等^[16]通过对角膜新生血管动物模型的

研究,发现碱烧伤法诱导的SD大鼠模型是研究角膜新生血管化的理想模型,主要检测指标包括角膜组织病理、VEGF及相关调控因子,为研究角膜新生血管化的机制提供了重要的实验基础。

治疗后4 wk,联合治疗组的IL-6、hs-CRP及TNF- α 水平均显著低于常规治疗组,提示羊膜移植辅助rhEGF治疗具有更强的抗炎效应。可能为羊膜移植不仅提供了即时的机械保护,其细胞外基质中富含的多种抗炎因子(如IL-1受体拮抗剂、可溶性TNF- α 受体)可直接中和或竞争性抑制炎症介质^[17]。辅助rhEGF后可通过显著加速角膜上皮的愈合,迅速重建了隔绝外界刺激与防止泪液中炎症介质渗入的物理屏障,从根本上减少了持续性的炎症刺激源^[18]。李瑶等^[19]研究发现,rhNGF能够显著抑制小胶质细胞的炎症反应,降低促炎因子(如IL-6、TNF- α)的表达,同时提高抗炎因子(如IL-10)的表达,从而发挥神经保护作用,为神经保护药物的研发提供了重要的实验依据。李莹等^[6]的研究证实了羊膜移植在眼碱化学伤急性期治疗的有效性。本研究在此基础上,进一步聚焦于急诊处理后(24-72 h内)的早期联合干预,不仅验证了其在急性期控制炎症、促进愈合的即刻效果,也为后续的视功能恢复奠定了良好基础。尽管本研究随访期较短,但观察到的BUT延长、角膜新生血管面积减少等中期指标,预示着其可能具有改善远期预后的潜力。此外,本研究安全性分析中也显示,两组患者均未出现全身性药物不良反应及角膜穿孔、继发性青光眼等严重不良事件,提示联合治疗安全性良好,为今后临床推广此治疗方案提供了良好的安全性依据。

综上所述,羊膜移植辅助rhEGF治疗角膜碱性烧伤可显著提高临床疗效,促进创面愈合,改善视功能,并有效抑制炎症反应和新生血管形成。本研究仍存在一定局限性,如样本量有限且为单中心研究,可能影响结果的普遍性与统计效力;随访周期较短(仅4 wk),未能评估远期并发症;缺乏与同类联合治疗方案的直接对比;机制探讨仍较为表浅,虽观察到炎症因子下降等结果,但对羊膜与rhEGF在分子层面的交互作用未进行深入验证;未深入探讨羊膜移植与rhEGF的剂量依赖性关系,不同浓度rhEGF或不同处理方式的羊膜是否能进一步提升疗效仍需研究;未能设置单独的羊膜移植组和空白对照组,因此无法完全排除羊膜与rhEGF各自效应的叠加作用;未来需开展多中心、大样本、长周期研究以验证疗效,阐明协同机制;并通过与其它联合方案进行系统比较,进一步明确其临床影响;同时设计四组对照(空白对照组、rhEGF组、羊膜移植组、联合治疗组),以更精确地阐明联合治疗的协同效应;此外,探索其他生长因子(如碱性成纤维细胞生长因子^[20])的联合应用也是潜在的研究方向。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:杜倩论文选题与修改,初稿撰写;余建咪、张杨文献检索,数据分析;张乐选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] Mittal M, Tidake P, Kumar M. Emerging strategies in treating

corneal alkali burns: a narrative review. *Cureus*, 2023,15(10):e47662.
[2] Kethiri AR, Singh VK, Damala M, et al. Long term observation of ocular surface alkali burn in rabbit models: Quantitative analysis of corneal haze, vascularity and self-recovery. *Exp Eye Res*, 2021, 205:108526.
[3] Dang DH, Riaz KM, Karamichos D. Treatment of non-infectious corneal injury: review of diagnostic agents, therapeutic medications, and future targets. *Drugs*, 2022,82(2):145-167.
[4] Hu SQ, Wang Z, Jin CX, et al. Human amniotic epithelial cell-derived extracellular vesicles provide an extracellular matrix-based microenvironment for corneal injury repair. *J Tissue Eng*, 2022, 13: 20417314221122123.
[5] Bonzano C, Olivari S, Cutolo CA, et al. Recombinant human nerve growth factor (cenegermin)-driven corneal wound healing process: an evidence-based analysis. *Front Pharmacol*, 2021,12:760507.
[6] 李莹,陈颖欣,高明宏.羊膜移植治疗不同阶段和不同程度眼碱化学烧伤的效果. *中国组织工程研究*, 2023,27(11):8.
[7] 黄欣,杨光,吴怡,等.明目羊肝丸联合重组人表皮生长因子滴眼液对白内障患者术后角膜水肿和炎症因子的影响. *广西医学*, 2023,45(22):2701-2705.
[8] Chaudhary S, Chatterjee S, Jain N, et al. Scleral contact lenses for optimal visual recovery in a case of severe acid burn with total lagophthalmos. *BMJ Case Rep*, 2022,15(7):e248384.
[9] Ruan Y, Jiang SB, Musayeva A, et al. Corneal epithelial stem cells-physiology, pathophysiology and therapeutic options. *Cells*, 2021, 10(9):2302.
[10] 卜凤娇,李玲,张琇雯,等.重组人表皮生长因子滴眼液的处方合理性评价与分析. *中国临床药理学杂志*, 2022,31(11):824-827.
[11] Parikh AO, Conger JR, Li J, et al. A review of current uses of amniotic membrane transplantation in ophthalmic plastic and reconstructive surgery. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2024,40(2):134-149.
[12] 刘文慧,徐烁,潘莹,等.羊膜移植联合睑内翻矫正术治疗眼表及眼睑烧伤的临床观察. *局解手术学杂志*, 2023,32(12):1072-1076.
[13] 王旭文,李亮,苏伟海,等.重组人酸性成纤维细胞生长因子联合夫西地酸乳膏局部应用对深Ⅱ度烧伤患者创面愈合、炎症水平、疼痛介质的影响. *河北医科大学学报*, 2023,44(6):681-685,691.
[14] Yang TY, Wang XL, Guo L, et al. Daphnetin inhibits corneal inflammation and neovascularization on a mouse model of corneal alkali burn. *Int Immunopharmacol*, 2022,103:108434.
[15] Mohan RR, Kempuraj D, D'Souza S, et al. Corneal stromal repair and regeneration. *Prog Retin Eye Res*, 2022,91:101090.
[16] 赵日开,杨卉妍,刘莹,等.基于数据挖掘的角膜新生血管动物模型应用特点分析. *中国实验方剂学杂志*, 2024,30(9):166-173.
[17] 贾艳妮,王敬亭,王欣,等.糖皮质激素联合羊膜移植治疗严重边缘溃疡性角膜炎的临床研究. *中华眼科杂志*, 2025,61(2):125-130.
[18] Musa M, Chukwuyem E, Enaholo E, et al. Amniotic membrane transplantation: clinical applications in enhancing wound healing and tissue regeneration. *Adv Exp Med Biol*, 2025,1479:39-58.
[19] 李瑶,陈旖,朱丹妮,等.重组人神经生长因子通过抑制小胶质细胞炎症反应发挥神经保护作用. *中国药理学与毒理学杂志*, 2023,37(8):574-582.
[20] 潘礼刚,刘曼,陈烨,等.湿润烧伤膏联合重组人碱性成纤维细胞生长因子对浅Ⅱ度烧伤患者创面肉芽组织HIF-1 α 、VEGF蛋白表达的影响. *现代生物医学进展*, 2021,21(23):4478-4482.