

# 角膜移植术后排斥反应的防治探讨

李 兰, 李云川, 曹 倩

作者单位:(650031)中国云南省昆明市第一人民医院眼科  
作者简介:李兰,女,硕士,主任医师,昆明医学院兼职教授,现任  
昆明市第一人民医院副院长,研究方向:眼表疾病及角膜移植。  
通讯作者:曹倩,硕士,住院医师. sunshine360@163.com  
收稿日期:2011-09-28 修回日期:2011-11-03

## Preventive treatment of the rejection after keratoplasty

Lan Li, Yun-Chuan Li, Qian Cao

Department of Ophthalmology, Kunming First People's Hospital,  
Kunming 650031, Yunnan Province, China

Correspondence to: Qian Cao. Department of Ophthalmology,  
Kunming First People's Hospital, Kunming 650031, Yunnan  
Province, China. sunshine360@163.com

Received:2011-09-28 Accepted:2011-11-03

### Abstract

- AIM: To discuss the approach of prevention for the rejection after keratoplasty.
- METHODS: A retrospective analysis of the rate of rejection in 73 patients (73 eyes) was made after penetrating keratoplasty.
- RESULTS: The immunological rejection happened in 28 eyes (38%), consisting of 21 eyes with high risk keratopathy and 7 eyes with non high risk keratopathy, corneal neovascularization took up 88%. The immunological rejection happened in 2 weeks to 3 years after keratoplasty. The corneal endothelium rejection occupied 43%. The immunological rejection were restrained after medication obviously, the effective percentage was 61%.
- CONCLUSION: The rate of rejection is markedly increased in eyes with high risk keratopathy, which persists long time. We should take measures before, during and after keratoplasty based on different keratopathy.
- KEYWORDS: keratoplasty; rejection

Li L, Li YC, Cao Q. Preventive treatment of the rejection after keratoplasty. *Guji Yanke Zazhi( Int J Ophthalmol)* 2011;11(12): 2206-2207

### 摘要

目的:为控制角膜移植术后发生排斥反应,探讨防治排斥反应的有效途径。

方法:对73例73眼穿透性角膜移植术患者术后排斥反应发生率进行回顾性分析。

结果:患者73眼中28眼发生免疫排斥反应(38%),其中高危角膜病变21眼,非高危角膜病变7眼,有角膜新生血管者占88%,排斥反应发生时间为术后2wk~3a,以内皮型排斥反应为主(43%)。经药物联合治疗,角膜排斥反应得到明显抑制,有效率达61%。

结论:高危角膜病变免疫排斥反应几率明显增加,发生时间及持续时间较长,因此应根据不同角膜病变在术前、术中、术后采取相应措施减少排斥反应发生率。

关键词:角膜移植;排斥反应

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2011.12.048

李兰,李云川,曹倩.角膜移植术后排斥反应的防治探讨.国际眼科杂志2011;11(12):2206-2207

### 0 引言

目前,角膜病在致盲的各种原因中占第2位,角膜移植是治疗顽固性角膜病的最终手段。但角膜移植排斥反应一直都是角膜移植失败的主要原因。角膜移植术后免疫排斥反应是一个多种免疫细胞和免疫分子参与的复杂的免疫应答。虽然存在免疫赦免和前房相关性免疫偏离,但排斥反应仍是角膜移植失败的主要限制因素<sup>[1]</sup>。因此控制排斥反应的发生几率是提高角膜移植手术成功率的关键,我们通过对73眼角膜移植术后的回顾性分析,对排斥反应的防治做如下总结。

### 1 对象和方法

1.1 对象 我院2006-06/2009-11行穿透性角膜移植的患者73例73眼,男49例,女24例,年龄8~86(平均37)岁,高危角膜病变32眼(酸碱烧伤、爆炸伤、感染性角膜溃疡、再移植),其他角膜病变41眼。供体材料:取健康青年猝死者的新鲜角膜。死亡至眼球摘除时间为10min~1h。角膜经湿房保存,保存时间在10h内。

1.2 方法 穿透性角膜移植眼71眼,植床直径在7.00~7.50mm,供体植片的直径比植床大0.25mm,术前1d妥布霉素眼液点术眼,术前200g/L甘露醇静滴、毛果芸香碱液缩瞳,术中Viscoat填充前房,10-0尼龙线间断缝合角膜植片;PKP联合白内障摘除2眼,环钻于受眼角膜中央做植孔,直视下截囊,娩核,抽吸皮质,其中3例植入后房人工晶状体,卡米可林缩瞳,再将已钻切的供眼植片间断缝于植床。

### 2 结果

2.1 排斥反应发生情况 患者73眼中28眼发生排斥反应,发生率为38%,其中高危角膜病变21眼,占排斥反应的75%,非高危角膜病变7眼,占排斥反应的25%。高危角膜病变组排斥反应明显高于非高危组,发生排斥反应眼中88%有新生血管。

2.2 免疫排斥反应类型 内皮型排斥反应12眼(43%),上皮型排斥反应8眼(29%),基质型排斥反应2眼(7%),混合型排斥反应6眼(21%)。排斥反应发生时

间:术后 2wk ~ 3a,其中术后 3 ~ 6mo 发生排斥反应 12 眼 (43%)。发生免疫排斥反应 28 眼中,经联合治疗有 17 眼 (61%)角膜恢复透明或半透明,11 眼 (39%)角膜植片发生不可逆混浊,与未坚持系统治疗和治理时间短有关。其中对移植片透明率影响最大的是内皮型排斥反应,排斥反应发生的次数越多移植片的透明度越差。

### 3 讨论

受眼眼的原发病及术前、术后炎症反应对排斥反应的发生影响较大。导致排斥反应发生的各种危险因素常常多种因素并存,互相促进,互相影响。对于高危病例应重视术前及术后的综合治疗。

**3.1 术前** 控制角膜新生血管及眼压,真菌性角膜溃疡、病毒性角膜炎等应在术前积极控制感染及炎症反应。以减轻眼部充血,缩小病灶,降低术后早期因炎症刺激造成的排斥反应。对单疱病毒性角膜炎术前全身使用五环鸟苷 1.0g 静脉滴注 1 次/d,3 ~ 5d,局部抗病毒眼液联合皮质类固醇眼液滴眼;角膜溃疡穿孔者局部一般不用药,以全身使用药物为主,小的穿孔经双眼包扎 1 ~ 3d 有望恢复前房,大穿孔者则急诊手术。谢立信等<sup>[2]</sup>提出对于新生血管化角膜植床可行自体或异体结膜角膜缘干细胞联合新鲜异体角膜上皮移植,术后 2 ~ 3mo 眼表稳定后再手术。Mdiomand 等提出延长角膜保存时间可降低 HLA-DR 抗原性,并证实角膜在 Optisol 液、M-K 液和器官保存液贮存 3d 后,HLA-DR 抗原性下降,角膜朗格汉斯细胞减少,随着贮存时间延长 HLA-DR 抗原的下降更为明显,降低了排斥反应的发生率<sup>[3]</sup>。

**3.2 术中** 尽量减少对前房和虹膜的刺激,注意一定手术技巧。角膜缘新生血管是排斥反应发生的高危因素,本研究中发生排斥反应眼 88% 有新生血管。遇到新生血管多的植床,钻切时会大量出血,最好让出血自然凝固或用 Healon 促使凝血后再钻切<sup>[2]</sup>,同时应注意保护晶状体,维持晶状体的正常位置。需要植入人工晶状体时,应首选后房型人工晶状体<sup>[4]</sup>。术中植床植片对合良好,缝线不能错位,避免虹膜前粘连,术闭立即形成水密状态的前房。

**3.3 术后** 早期应用 VEGF-A 拮抗剂,可显著减少新生血管和淋巴管的产生,延长植片存活时间。本研究中排斥反应发生时间为术后 2wk ~ 3a,因此术后早期(1wk 内)最重要的是控制炎症和降低手术反应,术后全身相应的抗细菌和抗病毒药物要继术前再用 2 ~ 3 次,对于真菌性角膜炎术后局部的抗真菌药物要用至术后 2wk 以上,对大植片移植者,大植片和严重感染两种因素会使术后的排斥反应率明显增高。尤其真菌感染者术后未能适当和有效使用皮质类固醇将成为感染性移植中最主要的排斥高发病例。因此抗病因治疗和皮质类固醇的合理应用是很重要的。对于真菌性角膜溃疡术后早期全身应用皮质类固醇 1 ~ 2

次。实践证明这样可大大减轻前房的炎症反应但又不至于引起真菌复发<sup>[2]</sup>。本研究中高危角膜病变组排斥反应 (75%)明显高于非高危组 (25%),发生排斥反应眼中,88% 有新生血管。高危角膜病变组术后排斥反应发生早,所以术后第 3wk 开始加 10g/L 环孢霉素 A 眼液滴眼,持续 3 ~ 6mo。对上皮型排斥反应,以 10g/L 环孢霉素 A 滴眼为主,对程度重的内皮型或基质型排斥反应或反复发作的排斥反应给予环孢霉素 A 口服,6mg/(kg · d),持续 1mo 左右,待血药浓度达 300μg/L、角膜透明度改善时逐渐减为维持量或改为局部滴眼治疗。减少全身用药的副作用<sup>[5]</sup>。尽管为预防排斥反应做了很多干预,但本研究中排斥反应发生率仍为 38%。对于排斥反应发生后的处理,Young 等<sup>[6]</sup>研究 500mg 强的松龙静脉内脉冲式给药联合口服环孢霉素 A 标准剂量 [15mg/(kg · d),计 2d] 和低剂量环孢霉素 A [7.5mg/(kg · d),计 2d] 用药,其后均用环孢霉素 A 2mg/(kg · d),使血药浓度维持在 100 ~ 200μg/L 逆转角膜移植排斥反应是有效的,并能预防后期的角膜移植排斥反应。

**3.4 术后随诊** 松动的缝线能刺激炎性细胞积聚增加免疫排斥反应发生,且缝线常诱导新生血管长入,及时拆除松动和长入新生血管的缝线很有必要。目前较新的观点认为选择性拆线一般在术后 3 ~ 6mo 比较安全,在角膜地形图指导下对屈光力大的垂直径线上的间断缝线进行拆除,使角膜屈光力下降。发现虹膜前粘及时处理,防治内皮性排斥反应发生。由于免疫排斥反应多发生在移植术后 1a 内,所以第 2 次或双侧角膜移植手术时间最好间隔 1a 以上。

综上所述,防治角膜移植术后排斥反应应从术前、术中、术后三方面多管齐下综合处理,更多经验有待进一步总结。

### 参考文献

- 1 Pleyer U, Hlickeiser S. The taming of the shrew the immunology of corneal transplantation. *Acta Phthakno* 2009;87(5):488-497
- 2 谢立信,史伟云,董晓光,等. 高危角膜病的围手术期治疗. *眼科新进展* 2000;20(3):196-198
- 3 Ardjomand N, Berghold A, Reich ME. Loss of corneal Langerhans cells during storage in organ culture medium, Optisol and McCarey-Kaufman medium. *Eye (Lond)* 1998;12(Pt 1):134-138
- 4 刘斌,谷树严,李勤. 穿透性角膜移植排斥反应的临床分析. *中国实用眼科杂志* 2005;23(1):65-68
- 5 杨丽霞,陈国苍,高建华. 角膜移植术后免疫排斥反应的防治. *眼外伤职业眼病杂志* 2003;25(5):316-318
- 6 Young AL, Rao SK, Cheng LL, et al. Combined intravenous pulse methylprednisolone and oral cyclosporine A in the treatment of corneal graft rejection; 5 year experience. *Eye (Lond)* 2002;16(3):304-308