doi:10.11659/jjssx.11E018054

·临床研究·

自体角膜缘干细胞移植术联合丝裂霉素 C 治疗翼状胬肉的疗效观察

杨怡田,李 梅,郭银霞,朱启秀,鲍忠宝 (六安市第二人民医院眼科,安徽 六安 237000)

[摘 要] **目的** 探讨自体角膜缘干细胞移植术(LAT)联合丝裂霉素 C(MMC)治疗翼状胬肉的疗效。**方法** 选取我院眼科 2016 年 6 月至 2017 年 9 月收治的 72 例(96 眼)翼状胬肉患者为研究对象,按照手术方法的不同分为观察组 36 例(58 眼)和对照组 36 例(38 眼)。观察组予 LAT + MMC 治疗,对照组行翼状胬肉单纯切除术。对比 2 组患者手术前后角膜散光度、术后并发症发生情况及术后 3 个月、6 个月的复发情况,并进行相关统计学分析。**结果** 2 组患者术后 3 个月的角膜散光度均有下降,观察组由(2.21 ±0.78)降至(0.75 ±0.29),对照组由(2.26 ±0.87)降至(1.89 ±0.81),2 组比较差异有统计学意义($P<0.05$);观察组术后 3 个月复发率(3.4%)、术后 6 个月复发率(3.4%)均低于对照组(21.1%、26.0%),2 组比较差异有统计学意义($P<0.05$);观察组术后并发症发生率为 6.9%,对照组为 7.8%,2 组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** LAT 与 MMC 联合治疗翼状胬肉能明显改善患者散光,且能显著降低术后复发率。

[关键词] 角膜缘干细胞移植;丝裂霉素 C;翼状胬肉;疗效
[中图分类号] R777.33 [文献标识码] A [收稿日期] 2018-11-14

Efficacy of limbal stem cells transplantation combined with mitomycin C in treatment of pterygium

YANG Yi-tian, LI Mei, GUO Yin-xia, ZHU Qi-xiu, BAO Zhong-bao (Ophthalmology Department, Second People's Hospital of Luan City, Liuan Anhui 237000, China)

Abstract: Objective To investigate the long-term efficacy of Limbal autograft transplantation (LAT) combined with mitomycin C (MMC) in the treatment of pterygium. **Methods** A Total of 72 patients (96 eyes) with pterygium admitted into our hospital from June 2016 to September 2017 were divided into observation group (36 cases, 58 eyes) and control group (36 cases, 38 eyes) according to surgical method. The observation group was treated with LAT combined with MMC, and the control group underwent simple resection of pterygium. The corneal astigmatism, postoperative complications and recurrence in 3 months and 6 months after operation were compared between the two groups, and relevant statistical analysis was performed. **Results** Corneal astigmatism decreased in 3 months after operation of both groups, but the corneal astigmatism in the observation group decreased from (2.21 ±0.78) to (0.75 ±0.29), while that in the control group decreased from (2.26 ±0.87) to (1.89 ±0.81), the difference was significant ($P<0.05$). The recurrence rates in 3 months (3.4%) and 6 months (3.4%) after operation of the observation group were lower than those of control group (21.1%, 26.0%), the differences were statistically significant ($P<0.05$). The incidence of postoperative complications was 6.9% in the observation group and 7.8% in the control group, the difference was not significant ($P>0.05$). **Conclusion** LAT combined with MMC in the treatment of pterygium can significantly improve astigmatism and reduce postoperative recurrence rates in patients.

Keywords: limbal stem cell transplantation; mitomycin C; pterygium; efficacy

翼状胬肉是眼科的一种常见病,多发于医疗资源相对落后的农村。此病发病机制尚不明确,目前认为多与紫外线、沙尘、气候等外界刺激损伤结膜下组织胶原纤维,角膜上皮继发变性有关[1]。轻则影响美观、导致患眼散光或眼球运动受限,重则可影响视力。药物对此病的治疗效果不明显,目前多需进行手术切除。单纯切除手术操作简单、耗时短,但术后炎性反应可导致成纤维细胞增生和新生血管生长,因此胬肉极易复发,并成为困扰眼科界的一项难题[2]。为有效改善翼状胬肉的治疗效果,有学者将自体角膜缘干细胞移植术(limbal autograft transplantation, LAT)用于治疗翼状胬肉,发现可以有效地阻止眼表重建和胬肉复发[3]。丝裂霉素 C(mitomycin C, MMC)能抑制成纤维细胞增殖和新生血管的生长,可降低胬肉复发率[4]。李旻姝等[5]提出自体角膜缘干细胞移植术联合 MMC 治疗翼状胬肉,引起了广泛关注,然而鲜有关于其疗效的报道。本研究以单纯翼状胬肉切除术作为对照,探讨 LAT 与 MMC 联用治疗翼状胬肉的疗效,分析其治疗翼状胬肉的价值。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2016 年 6 月至 2017 年 9 月就治于我院眼科的翼状胬肉患者 72 例(96 眼),按照手术方法的不同

分为观察组和对照组,观察组 36 例(58 眼),对照组 36 例(38 眼)。其中观察组患者男 17 例(29 眼),女 19 例(29 眼);年龄 41 ~84 岁,平均(59 ±12.2)岁;平均病程(2.3 ±0.5)年;单眼病变 14 例,双眼病变 22 例;处于进行期患眼 31 眼,静止期患眼 27 眼。对照组患者男 19 例(20 眼),女 17 例(18 眼);年龄 41 ~76 岁,平均(60 ±8.7)岁;平均病程(2.1 ±0.6)年;单眼病变 34 例,双眼病变 2 例;进行期患眼 15 眼,静止期患眼 23 眼。纳入标准:①原发性翼状胬肉,所有病例胬肉头部均侵入角膜缘内 2 ~7 mm;②待术眼无外伤史;③无影响本次手术的其他眼科疾病;④知情同意本次研究;⑤无心肝肾等重要脏器及精神疾患,能配合治疗。排除标准:①重要脏器衰竭;②血液系统疾病或凝血功能障碍。本研究得到医院伦理委员会批准,患者知情并签署同意书。2 组患者性别构成比、年龄、发病时期等临床资料比较,差异无统计学意义,具有可比性($P>0.05$),见表 1。

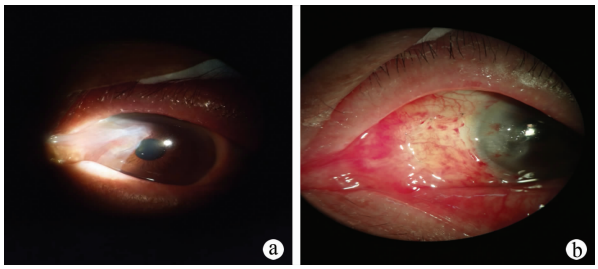
表 1 2 组患者临床资料比较($n=36$)

组别	男/女(例)	年龄(岁)	病程(年)	发病时期[眼(%)]		患眼数[眼(%)]	
				进行期	静止期	单眼	双眼
观察组	17/19	59 ±12.2	2.3 ±0.5	31(53.4)	27(46.6)	14(38.9)	22(61.1)
对照组	19/17	60 ±8.7	2.1 ±0.6	15(39.5)	23(60.5)	34(94.4)	2(5.6)
χ^2/t	0.222	0.562	0.932	1.796		2.513	
P	0.637	0.816	0.468	0.180		0.160	

1.2 方法

术前 2 组患者均接受完整裸眼视力、最佳矫正视力、角膜散光度、屈光状态、眼压以及检眼镜等检查,排除结膜炎及慢性泪囊炎等。于术前 3 d 采用妥布霉素地塞米松滴眼液滴眼,待胬肉充血减退或消失后即可手术治疗(图 1a)。

手术均在双目显微镜下操作。对照组行单纯胬肉切除术。爱尔卡因滴眼液结膜表面麻醉,2% 利多卡因加少量肾上腺素结膜下胬肉体部浸润麻醉。距角膜缘 2 mm 处,沿胬肉颈部、体部两侧剪开球结膜,分离球结膜和胬肉组织,分离侵入角膜的胬肉部分,保护基底层,钝性剥离胬肉,将病变组织和纤维血管组织完整切除。分离时避免伤及半月皱襞和内直肌,充分暴露巩膜,尽可能清除其表面的瘢痕组织,电凝巩膜出血点止血并缝合结膜伤口。术毕予术眼结膜囊涂妥布霉素地塞米松眼膏减轻术后炎症反应,加压包扎 1 d,用重组人表皮生长因子眼液促进创口愈合。术后 7 d 拆线。拆线后 1 周复诊。控制炎症 2 ~3 个月,期间注意眼压,眼压过高加用降眼压药物。观察组行 LAT 联合 MMC 治疗。切除胬肉步骤同对照组,于胬肉分离切除完成后即行角膜缘干细胞移植。在移植前,将浸有 0.02% MMC 棉片置于裸露的巩膜及角膜缘上 3 ~5 min,然后用生理盐水冲洗至无残余的 MMC。从患者术眼上方或术眼对侧健康组织取带有角膜缘干细胞的略大于胬肉切缺大小的结膜植片。将植片平铺于巩膜裸区角膜缘,上皮层向上,与植床相吻合,两端用 10-0 缝线间断对合缝合,固定于创面浅层巩膜上,球结膜植片供区可暴露不作处理(图 1b)。术后观察和处理同对照组患者。



a:术前;b:LAT + MMC 治疗术后

图 1 翼状胬肉手术前后图片

1.3 疗效观察

观察 2 组患者手术前后角膜散光度,角膜表层炎、创口延迟愈合、浅层点状角膜炎、结膜肉芽肿等术后并发症的发生情况,术后 3 个月及术后 6 个月的胬肉复发率。术后见角膜创面有新生血管及翼状胬肉生长或结膜局部肥厚充血即视为复发,复发率 = 复发眼数/总患眼数 ×100%。

1.4 数据分析

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。计数资料采用百分率(%)表示;术后复发率及术后并发症等采用 χ^2 检验进行组内或组间比较;年龄、病程、散光度等计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,并进行 t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后角膜散光度比较

2 组患者治疗后角膜散光度均有下降。观察组患者手术治疗 1 个月、3 个月后均有明显下降($P<0.05$);对照组患者术后 1 个月较术前有显著下

降,差异有统计学意义($P<0.05$),术后3个月未见明显下降($P>0.05$)。术后1个月2组之间对比,差异无统计学意义($P>0.05$),术后3个月观察组散光度显著低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 2组患者治疗前后角膜散光度比较($\bar{x}\pm s$)

组别	眼数	术前	术后1个月	术后3个月	F	P
观察组	58	2.21±0.78	1.62±0.65*	0.75±0.29*#△	5.213	0.009
对照组	38	2.26±0.87	1.89±0.81*	1.49±0.41	4.236	0.012
t		0.782	0.916	8.643		
P		0.153	0.127	0.000		

*:与术前比较,$P<0.05$;#:与术后1个月比较,$P<0.05$;△:与对照组比较,$P<0.05$

2.2 2组患者术后3个月并发症发生情况比较

观察组患者术后3个月角膜表层炎、创口延迟愈合、浅层点状角膜炎、结膜肉芽肿等并发症发生率(6.8%)和对照组患者术后并发症发生率(7.8%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表3 2组患者术后3个月并发症情况[眼(%)]

组别	眼数	角膜表层炎	创口延迟愈合	浅层点状角膜炎	结膜肉芽肿	合计
观察组	58	1(1.7)	2(3.4)	0(0)	1(1.7)	4(6.9)
对照组	38	1(2.6)	1(2.6)	1(2.6)	0(0)	3(7.8)
χ^2						2.697
P						0.061

2.3 2组患者术后复发情况对比

观察组患者术后3个月复发率(3.4%)以及术后6个月复发率(3.4%)均明显低于对照组患者(21.1%、26.0%),2组患者比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表4。

表4 2组患者术后复发情况分析[眼(%)]

组别	眼数	术后3个月	术后6个月
观察组	58	2(3.4)	2(3.4)
对照组	38	8(21.1)	10(26.0)
χ^2		8.365	6.132
P		0.011	0.025

3 讨论

翼状胬肉是一种常见的眼表疾病,目前病因尚不明确,通常认为多与紫外线照射、环境气候干燥、沙尘、慢性炎症刺激等因素有关,多发于农民、渔民等户外工作者[6-7]。病理切片示睑裂部球结膜及其下纤维血管组织变性增生(成纤维细胞、上皮细胞和血管细胞)并向角膜方向发展,累及角膜缘干细胞或破坏角膜基质微环境,部分角膜上皮结膜化形成胬肉[8]。患者多有畏光、流泪、散光、眼球活动受限及视力下降等症状,严重影响患者健康和日常生活。翼状胬肉的治疗一般采用手术切除。常规的胬肉切除虽操作方便,耗时少,但翼状胬肉组织残留的成纤维细胞和血管细胞常在术后炎性反应刺激下活化,纤维血管组织过度增生,极易造成术后复发,其高复发率成为翼状胬肉治疗的一个瓶颈[9]。因此,抑制成纤维细胞增生和新生血管生长是防治术后胬肉复发的关键措施。李旻姝等[5]采用LAT联合MMC治疗翼状胬肉,发现此种方法可降低胬肉切除术后复发率,且不易引起术后并发症。

目前认为翼状胬肉可致患者出现散光,原因有:①伸展至角膜的胬肉牵扯,导致角膜弧度发生改变;②侵入角膜基质层的胬肉造成角膜形态变化;③胬肉本身不平整导致泪膜分布不均衡,上述因素导致翼状胬肉患者的散光度均高于正常人[10-12]。本研究中2组患者治疗后角膜散光度均有下降,观察组患者手术治疗1个月、3个月后均有明显下降,对照组患者仅术后1个月较术前下降明显。术后1个月2组之间对比,差异不明显,术后3个月观察组降低程度显著高于对照组,可见两种手术方法均可通过清除胬肉、解除上述影响因素来降低散光度,改善患者视力状况。但从远期疗效来看,采用LAT联合MMC治疗优于单纯胬肉切除治疗,此结果与国外学者观点一致[13]。

手术是治疗翼状胬肉的主要手段,单纯胬肉切除简单、易操作,但采用单纯胬肉切除患者术后复发率高达50%~80%。目前认为术后高复发率与术后增殖细胞残留,加之手术本身使翼状胬肉组织残留的成纤维细胞和血管细胞活化、结膜增生组织再生并浸润角膜等因素有密切关系[14]。而LAT选取自体角膜缘的干细胞移植,在为受损的角膜缘提供正常分化干细胞的同时,没有排斥反应,术后也不易留下瘢痕。MMC是一种能抑制增生期组织DNA复制、RNA合成的抗代谢药物,近几年来被广泛应用于眼部疾病的治疗[15-16]。本研究将两者联合应用于翼状胬肉的治疗中,发现采用LAT联合MMC治疗翼状胬肉的患者术后复发率明显低于采用单纯胬肉切除治疗的患者,术后3个月、6个月复发率均为3.4%,显著低于单纯胬肉切除治疗患者术后3个月(21.1%)、6个月(26.0%)复发率。采用LAT联合MMC治疗翼状胬肉,通过从自体角膜缘选取的健康干细胞增殖、移行,完成角膜上皮的修复,恢复眼表面的完整性,维持眼表平衡,阻止了异常结膜源生组织增生。角膜上皮组织移植作为一道栅栏,起到屏障作用,有效避免了胬肉组织清除不彻底、角膜缘部分受损等术后高复发的危险因素,从而减少术后复发率[17-18]。联合使用的MMC通过抑制组织DNA复制、RNA合成来阻止有丝分裂,减少成纤维细

胞的增生和新生血管形成,防止胬肉复发。两者联用既可恢复患者角膜缘生理屏障,又阻断了变性结膜组织向角膜创面移行增生,双重抑制了组织增殖,从发生机制上抑制翼状胬肉复发,降低了术后复发率[19-22]。而术后并发症2组患者无明显差异,这与国外学者的随访证实相吻合[23-25]。

综上所述,LAT联合MMC治疗翼状胬肉不仅可以有效降低患者散光度,改善患者视力,还能有效降低患者术后复发率。只要严格掌握MMC的使用剂量,在减少术后复发的同时就没有明显副作用。

[参考文献]

[1] 张 杨, 温积权. 翼状胬肉与眼角膜内皮细胞的关系研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(12):1435-1438. doi:10.3969/j.issn.1007-9572.2016.12.016.

[2] 张雅冰, 张晓俊. 翼状胬肉治疗的现状与进展[J]. 医学综述, 2017, 23(6):1183-1186. doi:10.3969/j.issn.1006-2084.2017.06.031.

[3] 闻兴慧. 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47例[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(15):2519-2521. doi:10.3969/j.issn.1006-5725.2016.15.031.

[4] 郭春艳, 张文芳, 吴鹏程. 翼状胬肉切除结合不同方法治疗翼状胬肉的疗效分析[J]. 中国临床研究, 2016,29(9):1252-1253. doi:10.13429/j.cnki.cjcr.2016.09.033.

[5] 李旻姝, 赵世洪, 谷树严. 反向切取角膜缘干细胞联合应用丝裂霉素C治疗翼状胬肉疗效观察[J]. 中国实用眼科杂志, 2016, 34(8):865-867. doi:10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2016.08.024.

[6] 袁江峰,雷岳山. 不同手术方式治疗翼状胬肉的临床效果对比[J]. 广西医科大学学报, 2017,34(1):73-76. doi:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2017.01.018.

[7] Cai Y, Ji LB, Li P, et al. Efficacy of conjunctival autograft transplant and limbal-conjunctival autograft transplant for primary pterygium[J]. Int Jo Ophthalmol, 2016,16(7):1372-1374. doi:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.7.45.

[8] 张晓萍, 王 琛, 潘晓晶. 翼状胬肉的发病机制及治疗研究进展[J]. 齐鲁医学杂志, 2016(1):115-117. doi:10.13362/j.qlyx.201601045.

[9] 郑兰育. 翼状胬肉术后复发的临床危险因素分析[J]. 中国实用眼科杂志, 2017, 35(1):45-49. doi:10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2017.01.012.

[10] Khan-Farooqi H, Chodosh J. Autologous limbal stem cell transplantation: the progression of diagnosis and treatment[J]. Semin Ophthalmol, 2016, 31(1-2):91. doi:10.3109/08820538.2015.1114862.

[11] 孔玉红. 翼状胬肉切除联合自体角膜缘干细胞移植手术前后患者眼表及泪膜功能变化[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(9):999-1001. doi:10.3969/j.issn.1008-8849.2017.09.032.

[12] 符 郁, 岑育健. 翼状胬肉切除联合角膜缘干细胞移植封闭Tenon囊术治疗翼状胬肉的疗效及其对泪膜稳定性的影响[J]. 海南医学, 2016, 27(17):2869-2871. doi:10.3969/j.issn.1003-6350.2016.17.041.

[13] Clearfield E,Hawkins BS,Kuo IC. Conjunctival autograft versus amniotic membrane transplantation for treatment of pterygium: findings from a cochrane systematic review[J]. Am J Ophthalmol,2017,182:8-17. doi:10.1016/j.ajo.2017.07.004.

[14] 于婉荣, 秦 莉, 康前雁, 等. 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的临床疗效分析[J]. 现代生物医学进展,2017,17(31):6099-6102. doi:10.13241/j.cnki.pmb.2017.31.023.

[15] 章淼英, 方 华. 角膜缘干细胞移植治疗翼状胬肉的应用价值[J]. 国际眼科杂志, 2017, 17(2):376-378. doi:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.2.49.

[16] 崔迎欣, 张佳男, 常晓雪, 等. 翼状胬肉切除术联合自体角膜缘干细胞移植术治疗翼状胬肉的效果观察[J]. 医学综述, 2016, 22(10):2042-2044. doi:10.3969/j.issn.1006-2084.2016.10.051.

[17] 黄晓峰, 俞 江, 张晓洁, 等. 翼状胬肉切除联合自体角膜缘干细胞移植对创面上皮修复及复发的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2016,15(3):262-264. doi:10.3969/j.issn.1671-4695.2016.03.022.

[18] 韦启俪, 周 旭. 翼状胬肉切除术联合羊膜移植及丝裂霉素C治疗翼状胬肉的临床效果观察[J]. 广西医学, 2017, 39(5):710-712. doi:10.11675/j.issn.0253-4304.2017.05.38.

[19] 丁宇华, 郑 宏, 谢 瞻, 等. 自体结膜联合角膜缘干细胞移植术治疗原发性翼状胬肉的疗效[J]. 江苏医药, 2016, 42(17):1926-1928. doi:10.19460/j.cnki.0253-3685.2016.17.023.

[20] 朱 琦, 何 华, 王 乾. 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的临床疗效研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(27):3039-3041. doi:10.3969/j.issn.1008-8849.2016.27.027.

[21] 岳丽芝. 单纯翼状胬肉切除术和自体角膜缘干细胞移植术治疗翼状胬肉疗效比较[J]. 山西医药杂志, 2018,47(13):1573-1575. doi:10.3969/j.issn.0253-9926.2018.13.031.

[22] 吉 玲. 胬肉切除联合丝裂霉素C与联合自体角膜缘干细胞移植治疗原发性翼状胬肉的临床分析[J]. 徐州医学院学报, 2016, 36(11):765-766. doi:10.3969/j.issn.1000-2065.2016.11.019.

[23] Toker E,Eraslan M. Recurrence after primary pterygium excision: amniotic membrane transplantation with fibrin glue versus conjunctival autograft with fibrin glue[J]. Curr Eye Res,2016,41(1):1. doi: 10.3109/02713683.2014.999947.

[24] Aidenloo NS,Motarjemizadeh Q,Heidarpanah M. Risk factors for pterygium recurrence after limbal-conjunctival autografting: aretrospective, single-centre investigation[J]. Jph J Ophthalmol,2018:1-8. doi:10.1007/s10384-018-0582-9.

[25] Ciftci S, Dogan E, Dag U, et al. Removal of tenon fortified by conjunctival-limbal autograft in treatment of pterygium[J]. Int Ophthalmol, 2017, 37(4):813-818. doi:10.1007/s10792-016-0341-1.

(编辑:陈庆利)