

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.14.012

翼状胬肉切除联合自体角膜缘干细胞移植术对翼状胬肉患者视觉质量和泪膜功能的影响*

骆非 王辉 戴红蕾 李丽 潘志强[△]

(首都医科大学附属北京同仁医院眼科中心 / 北京市眼科学与视觉科学重点实验室 北京 100730)

摘要 目的:探讨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疗效及对视觉质量和泪膜功能的影响。**方法:**选取2017年2月~2018年12月期间我院收治的翼状胬肉患者201例,根据乱数表法将患者随机分为对照组(n=100)和研究组(n=101),对照组给予翼状胬肉切除术治疗,研究组在此基础上联合自体角膜缘干细胞移植术治疗。比较两组临床疗效、视觉质量、泪膜功能、并发症以及角膜上皮修复时间。**结果:**研究组术后6个月的临床总有效率为90.10%(91/101),显著高于对照组的73.00%(73/100)($P<0.05$)。研究组角膜上皮修复时间均短于对照组($P<0.05$)。两组术后6个月角膜散光度降低,且研究组低于对照组($P<0.05$);角膜水平曲度、角膜垂直曲度、视力、泪膜破裂时间(BUT)、基础泪液分泌试验(SIT)均升高,且研究组高于对照组($P<0.05$)。研究组随访期间并发症发生率低于对照组($P<0.05$)。**结论:**翼状胬肉患者在翼状胬肉切除术的基础上联合自体角膜缘干细胞移植术治疗,疗效确切,可有效改善患者的视觉质量和泪膜功能,并可减少术后并发症的发生率,临床应用价值较高。

关键词:翼状胬肉切除;疗效;翼状胬肉;视觉质量;泪膜功能;自体角膜缘干细胞移植术

中图分类号:R777.33 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)14-2660-04

Effect of Pterygium Excision Combined with Autologous Limbal Stem Cell Transplantation on Visual Quality and Tear Film Function of Pterygium*

LUO Fei, WANG Hui, DAI Hong-lei, LI Li, PAN Zhi-qiang[△]

(Department of Ophthalmology Center, Beijing Tongren Hospital Affiliated to Capital Medical University/Beijing Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Beijing, 100730, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of pterygium excision combined with autologous limbal stem cell transplantation on visual quality and tear film function of patients with pterygium. **Methods:** 201 patients with pterygium received by our hospital from February 2017 to December 2018 were selected, they were randomly divided into control group (n=100) and study group (n=101) according to random number table method. The control group was treated with pterygium excision, while the study group was treated with pterygium excision combined with autologous limbal stem cell transplantation. The clinical efficacy, visual quality, tear film function, complications and corneal epithelial repair time were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate of the study group was 90.10% (91/101) at 6 months after operation, which was significantly higher than 73.00% (73/100) of the control group ($P<0.05$). The corneal epithelial repair time in the study group was shorter than that in the control group ($P<0.05$). The corneal astigmatism of the two groups decreased 6 months after operation, and the corneal horizontal curvature, corneal vertical curvature, visual acuity, tear film rupture time (BUT), basic tear secretion test (SIT) of the study group were higher than those of the control group ($P<0.05$). The incidence of complications in the study group was lower than that in the control group during the follow-up period ($P<0.05$). **Conclusion:** Pterygium excision combined with autologous limbal stem cell transplantation is effective in the treatment of pterygium. It can effectively improve visual quality and tear film function, and reduce the occurrence of postoperative complications. It has high clinical value.

Key words: Pterygium excision; Curative effect; pterygium; Visual quality; Tear film function; Autologous limbal stem cell transplantation

Chinese Library Classification(CLC): R777.33 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)14-2660-04

前言

研究发现翼状胬肉的发病与紫外线的暴露时间密切相关,长期生活在紫外线环境下的人群患病率更高^[1-3]。据统计^[4],翼状

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81470608)

作者简介:骆非(1975-),女,本科,副主任医师,研究方向:眼表疾病,E-mail: fly_camel@163.com

[△] 通讯作者:潘志强(1965-),男,博士,主任医师,研究方向:眼表疾病,E-mail: Panyj0526@sian.com

(收稿日期:2019-11-23 接受日期:2019-12-18)

胬肉在我国的总发病率为 3.01%,且农村地区相对较高,可达 5.65%。其发病的组织病理学基础是角膜缘干细胞受到破坏,角膜结膜屏障功能受损,细胞活跃增生,使角膜结膜化,引发翼状胬肉。该病临床主要表现为眼结膜呈三角形翼状增生侵入角膜,常伴充血和眼干等症状^[5]。进展期翼状胬肉可破坏弹力膜及角膜实质浅层,随着病情进展,可遮盖大部角膜及瞳孔区,引起视力下降及角膜散光^[6]。手术切除是目前治疗该病的主要方式,可获得一定的疗效^[7],但翼状胬肉切除术易造成角膜创面产生瘢痕,进而影响患者视力恢复及引起复发。自体角膜缘干细胞移植术可使机体病变区域的角膜缘功能恢复正常^[8]。本研究对我院收治的 101 例翼状胬肉患者给予翼状胬肉切除联合自体角膜缘干细胞移植术治疗,疗效较好,现整理报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院自 2017 年 2 月~2018 年 12 月期间接收的 201 例翼状胬肉患者。纳入标准:(1)均符合《实用眼科学》中有关翼状胬肉的相关诊断标准^[9];(2)均为初发性单眼(或双眼发病其中一眼为术眼),胬肉不平、体部肥厚、血管呈充血粗大扩张状;(3)胬肉头部侵入角膜缘内 2~7 mm;(4)既往未接受过手术及药物治疗者;(5)患者知情本研究且签署了同意书。排除标准:(1)合并内分泌系统疾病者;(2)既往有眼部手术和外伤史者;(3)伴有严重沙眼、急性结膜炎与干眼病者;(4)合并严重精神疾患,无法配合治疗者;(5)临床资料不完整者;(6)未能完成随访,中途失联者。根据乱数表法将患者随机分为对照组(n=100)和研究组(n=101),其中对照组男 58 例,女 42 例,年龄 38~69 岁,平均(43.82±4.26)岁;胬肉大小 2~6 mm,平均(3.38±0.49)mm;体质量指数 21.8~25.6 kg/m²,平均(23.09±0.38)kg/m²。研究组男 61 例,女 40 例,年龄 39~70 岁,平均(44.29±5.21)岁;胬肉大小 2~7 mm,平均(3.42±0.48)mm;体质量指数 21.8~25.4 kg/m²,平均(22.91±0.48)kg/m²。两组一般资料对比未见差异(P>0.05)。

1.2 治疗方法

术前两组行常规视力、眼压、眼底检查,采用 0.5%的左氧氟沙星滴眼液以预防局部感染,3 次/d。对照组给予单纯翼状胬肉切除术治疗,具体操作如下:术前采用 2%盐酸利多卡因和肾上腺素进行球膜下局部浸润麻醉,开睑后,使用显微镊夹住胬肉颈部,用显微剪沿角膜缘剪开胬肉颈部,并从角膜缘用虹膜

恢复器向角膜方向钝性分离胬肉头部,然后分离胬肉体部组织与其下的巩膜,适当切除球结膜下增生变性组织,清除完毕后使用小圆刀刮平角膜创面。单纯胬肉切除的患者,采用单丝尼龙线(10-0)将结膜残端拉拢间断缝合固定在角膜缘外浅层巩膜上。研究组在对照组的基础上给予自体角膜缘干细胞移植术,具体如下:在术眼角膜缘处分离球结膜至角膜缘内,沿角膜缘做一弧形切开,取约 4 mm×4 mm 带角膜缘干细胞的结膜移植片,略带 1 mm 透明角膜组织,将其移植到胬肉切除处,用单丝尼龙线(10-0)先将植片固定于角膜缘的浅层巩膜上,再与切除的结膜残缘间断缝合。术后均给予 0.5%的左氧氟沙星、0.1%氟米龙滴眼,连续使用 15 d。术后以门诊复查的方式进行随访,随访时间 6 个月。

1.3 观察指标

(1)于术后 6 个月评价患者临床疗效。具体如下^[10]:痊愈:角膜创面上皮全部覆盖,结膜平整无充血,无新生血管和胬肉增生;有效:角膜创面上皮基本覆盖,结膜平整基本无充血,无新生血管和胬肉增生;无效:未能达到上述标准者。总有效率=痊愈率+有效率。(2)记录两组角膜上皮修复时间。(3)于术前、术后 6 个月采用视力测量仪测量患者的视力,采用角膜曲率仪测量患者的角膜屈光度,包括:角膜水平曲度、角膜垂直曲度、角膜散光度。(4)于术前、术后 6 个月检测患者泪膜功能:包括泪膜破裂时间(Break-up Time,BUT)、基础泪液分泌试验(Schirmer I test,SIT),其中 BUT 检测方法如下:采用无菌荧光素染色,让患者眨眼数次,自最后一次瞬目后睁眼至角膜出现第一个黑斑的时间则为 BUT,连续检测三次,取平均值。SIT 检测方法如下:采用 5 mm×35 mm 泪液测试专用滤纸,一端反折 5 mm,放于被检者下睑缘中外三分之一处结膜囊内,另一端自然下垂,嘱患者闭合眼睑 5 min,测量睑缘外被泪液浸润滤纸的长度。(5)记录随访期间并发症发生情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS25.0 进行统计分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验,以 $\alpha=0.05$ 为检验标准。

2 结果

2.1 临床疗效比较

研究组术后 6 个月的临床总有效率为 90.10%(91/101),显著高于对照组的 73.00%(73/100)(P<0.05);详见表 1。

表 1 临床疗效比较例(%)
Table 1 Comparison of clinical effects n(%)

Groups	Recovery	Effective	Invalid	Total effective rate
Control group(n=100)	26(26.00)	47(47.00)	27(27.00)	73(73.00)
Study group(n=101)	35(34.65)	56(55.45)	10(9.90)	91(90.10)
χ^2				9.782
P				0.000

2.2 两组角膜上皮修复时间比较

研究组角膜上皮修复时间为(2.33±0.22)d,短于对照组的(3.29±0.35)d,差异有统计学意义(t=23.305,P=0.000)。

2.3 两组视力质量比较

两组术前角膜水平曲度、角膜垂直曲度、角膜散光度及视力比较差异无统计学意义(P>0.05);两组术后 6 个月角膜水平

曲度、角膜垂直曲度、视力均升高,且研究组高于对照组($P<0.05$); 角膜散光度降低,且研究组低于对照组($P<0.05$);详见表 2。

表 2 两组视力质量比较($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of visual acuity quality between two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	Corneal horizontal curvature (D)		Corneal vertical curvature(D)		Corneal astigmatism (D)		Visual acuity	
	Preoperative	6 months after operation	Preoperative	6 months after operation	Preoperative	6 months after operation	Preoperative	6 months after operation
Control group (n=100)	40.03± 1.26	44.99± 2.32 ^a	39.19± 1.35	43.15± 2.41 ^a	1.66± 0.28	1.12± 0.29 ^a	0.35± 0.09	0.53± 0.12 ^a
Study group (n=101)	39.98± 1.31	48.08± 2.25 ^a	39.27± 2.24	47.64± 2.37 ^a	1.64± 0.39	0.73± 0.08 ^a	0.34± 0.07	0.74± 0.15 ^a
t	0.276	9.586	0.306	13.317	0.417	13.024	0.880	10.953
P	0.783	0.000	0.760	0.000	0.677	0.000	0.380	0.000

Note: Compared with preoperative, ^a $P<0.05$.

2.4 两组泪膜功能比较

两组术前 BUT、SIT 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$);两

组术后 6 个月 BUT、SIT 均升高, 且研究组高于对照组($P<0.05$);

详见表 3。

表 3 两组泪膜功能比较($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of tear film function between two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	BUT(s)		SIT(mm/5 min)	
	Preoperative	6 months after operation	Preoperative	6 months after operation
Control group(n=100)	9.83± 1.06	12.38± 1.91 ^a	12.97± 1.29	14.62± 1.21 ^a
Study group(n=101)	9.79± 0.92	15.37± 1.74 ^a	13.01± 1.37	16.15± 1.78 ^a
t	0.286	11.604	0.213	7.120
P	0.775	0.000	0.831	0.000

Note: Compared with preoperative, ^a $P<0.05$.

2.5 两组并发症比较

随访期间, 对照组出现 9 例眼部刺激症状、1 例巩膜溶解软化, 无例巩膜坏死, 5 例复发, 并发症发生率为 15.00%(15/100), 研究组出现 6 例眼部刺激症状、无巩膜溶解软化以及巩膜坏死, 无复发, 并发症发生率为 5.94%(6/101), 研究组随访期间并发症发生率低于对照组($\chi^2=4.408$, $P=0.036$)。

3 讨论

翼状胬肉是一种慢性的结膜变性组织疾病, 该病的发生是多种因素作用的结果, 既往认为其与免疫、遗传、周围环境、炎症等因素有关^[11,12]。在外部刺激的作用下, 角膜缘干细胞受损诱发非感染性慢性炎症, 干细胞的增殖和分化功能受到阻滞, 促使成纤维细胞增殖、组织增生, 浆细胞和淋巴细胞浸润, 最终引起翼状胬肉^[13-15]。翼状胬肉可逐渐发展至角膜, 遮蔽瞳孔, 最终造成角膜散光, 引起患者视力下降^[16,17]。以往临床实践认为^[18,19], 手术切除胬肉可较好的恢复角膜形状, 去除遮挡部位, 进而改善患者视力, 但近年来不少研究发现^[20,21], 单纯的手术治疗极易损伤患者眼表结构和功能, 术后复发率较高, 且极易增加术后不适, 给患者带来了严重困扰。因此, 在手术切除的基础上寻找更为有效的治疗方式具有积极的临床意义。自体角膜缘干细胞

移植术是目前治疗翼状胬肉的新型方式, 由于角膜缘干细胞具有再生能力, 可重建和修复角膜缘上皮组织, 进而恢复眼表功能^[22-24]。

本次研究结果表明, 研究组角膜上皮修复时间以及临床总有效率均优于对照组, 可见在手术切除的基础上联合自体角膜缘干细胞移植术治疗翼状胬肉, 可进一步提高治疗效果。这主要是因为在进行翼状胬肉手术切除时, 需尽可能的全切除胬肉组织, 维持角膜、角膜缘等处光滑平整, 经自体角膜缘干细胞移植术后, 干细胞成活后可促进组织细胞的分裂、增殖, 促进血管与眼部结膜上皮往角膜生长, 改善翼状胬肉角膜缘干细胞的基质微环境, 达到治愈的目的^[25,26]。泪膜覆盖在眼表上皮表面, 是眼表的重要结构, BUT 常用于反映泪膜功能的稳定性, SIT 则可用于反映水样性泪液的分泌量是否正常^[27]。本研究两组术后 6 个月 BUT、SIT 均升高, 且研究组高于对照组, 可见本研究中的联合治疗可有效增加眼表黏液的分泌, 促进患者眼表功能恢复, 进而改善泪膜功能。这可能与移植后的角膜缘干细胞可分化为结膜杯状细胞及角膜缘上皮细胞, 促进患者早期术后角膜上皮的恢复^[28]。此外本次研究结果还显示, 两种治疗方式均可促进患者视觉质量改善, 但联合治疗的改善效果更佳。分析其原因, 角膜缘干细胞具有极强的再生能力, 不仅可恢复眼表

功能,还可阻止结膜上皮和结膜下纤维血管侵入角膜,防止新生血管形成,进而使翼状胬肉的切除部位的细胞维持稳态,减少其再一次浸入眼部组织的几率,避免角膜形状的改变而引起视力下降^[29]。另外随访期间,研究组并发症发生率低于对照组,可有效降低术后并发症,安全性确切,这与既往^[30]研究结果基本一致。

综上所述,翼状胬肉患者在翼状胬肉切除的基础上联合自体角膜缘干细胞移植术治疗,疗效确切,视觉质量、泪膜功能获得显著改善,并发症少,具有一定的临床应用价值。

参考文献(References)

- [1] Bhikoo R, Hughes K, Vather R, et al. Subtenon Bupivacaine for Post-operative Pain in Patients Undergoing Pterygium Excision: A Double-Blinded Randomized Control Trial [J]. *Cornea*, 2019, 38 (8): 959-963
- [2] Khan FA, Niazi SPK. Effect of Pterygium Morphology on Recurrence with Preoperative Subconjunctival Injection of Mitomycin-C in Primary Pterygium Surgery [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2019, 29(7): 639-643
- [3] Li X, Dai Y, Xu W, et al. Essential role of ultraviolet radiation in the decrease of corneal endothelial cell density caused by pterygium[J]. *Eye (Lond)*, 2018, 32(12): 1886-1892
- [4] 雷迅文, 章金枝, 李强, 等. 眼科住院患者 3277 例流行病学特征分析[J]. *中华眼外伤职业眼病杂志*, 2019, 41(1): 12-15
- [5] Han YF, Liu Z, Wang B, et al. Semaphorin 7a participates in pterygium by regulating vascular endothelial growth factor [J]. *Int J Ophthalmol*, 2019, 12(6): 892-897
- [6] 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
- [7] Koç M, Yavrum F, Uzel MM, et al. The Effect of Pterygium and Pterygium Surgery on Corneal Biomechanics[J]. *Semin Ophthalmol*, 2018, 33(4): 449-453
- [8] Choe HR, Yoon CH, Kim MK. Ocular Surface Reconstruction Using Circumferentially-trephined Autologous Oral Mucosal Graft Transplantation in Limbal Stem Cell Deficiency [J]. *Korean J Ophthalmol*, 2019, 33(1): 16-25
- [9] 刘家琦. 实用眼科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 255
- [10] 张海霞, 马瑞, 李媛, 等. 老年翼状胬肉患者翼状胬肉切除联合球结膜移植和自体干细胞移植临床疗效和预后对比[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(3): 689-690, 691
- [11] 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
- [12] Boutin T, Mednick Z, Zhou TE, et al. Simple limbal epithelial transplantation to treat recurring kissing pterygium [J]. *Can J Ophthalmol*, 2019, 54(2): e54-e57
- [13] Georgakopoulos CD, Makri OE, Pagoulatos D, et al. Expression and Localization of Glycosaminoglycans/Proteoglycan in Pterygium: An Immunohistochemical Study [J]. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*, 2019, 8(1): 39-43
- [14] Chen K, Lai K, Zhang X, et al. Bromfenac Inhibits TGF- β 1-Induced Fibrotic Effects in Human Pterygium and Conjunctival Fibroblasts[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(4): 1156-1164
- [15] Carrera-García L, Natera-de Benito D, Dieterich K, et al. CHRNG-related nonlethal multiple pterygium syndrome: Muscle imaging pattern and clinical, histopathological, and molecular genetic findings[J]. *Am J Med Genet A*, 2019, 179(6): 915-926
- [16] Safarzadeh M, Heidari S, Azizzadeh P, et al. Comparative Assessment of Tear Function Tests, Tear Osmolarity, and Conjunctival Impression Cytology between Patients with Pterygium and Healthy Eyes [J]. *J Ophthalmic Vis Res*, 2019, 14(1): 11-17
- [17] Takahashi S, Manabe S, Ota N, et al. Prediction of corneal curvature radius after pterygium surgery using anterior segment optical coherence tomography[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2019, 63(2): 145-150
- [18] 毛祚荃. 手术切除联合自体角膜缘干细胞移植降低角膜缘翼状胬肉复发效果评价[J]. *中国药业*, 2016, 25(24): 59-61, 62
- [19] 侯俊志. 角膜缘干细胞移植术联合翼状胬肉切除对翼状胬肉患者术后视力及角膜散光度的影响[J]. *感染、炎症、修复*, 2017, 18(2): 113-114
- [20] Chong EW, Abell RG, Chan E. Novel Unassisted Pterygium Excision Technique[J]. *Cornea*, 2019, 38(4): e12-e13
- [21] Su Z, Yin H, Ye P, et al. Pterygium surgery combined with the removal of a missed occult iris foreign body detected incidentally during pterygium examination: a case report[J]. *BMC Ophthalmol*, 2019, 19(1): 4
- [22] Prabhasawat P, Luangaram A, Ekpo P, et al. Epithelial analysis of simple limbal epithelial transplantation in limbal stem cell deficiency by in vivo confocal microscopy and impression cytology[J]. *Cell Tissue Bank*, 2019, 20(1): 95-108
- [23] 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
- [24] Figueiredo GS, Salvador-Culla B, Baylis OJ, et al. Outcomes of Penetrating Keratoplasty Following Autologous Cultivated Limbal Epithelial Stem Cell Transplantation[J]. *Stem Cells*, 2018, 36(6): 925-931
- [25] 林海波, 李雯霖, 卓晓, 等. 软性角膜接触镜在翼状胬肉切除联合自体角膜缘干细胞移植术后的应用[J]. *国际眼科杂志*, 2019, 19(2): 329-331
- [26] 朱琦, 何华, 王乾, 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研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25(27): 3039-3041
- [27] 戴丽华, 郭霞, 张京京, 等. 翼状胬肉切除联合自体结膜瓣移植术对泪膜泪液状态的影响 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2016, 30(6): 67-69
- [28] Knutsson KA, Matuska S, Rama P. Autologous cultivated limbal stem cell transplantation after failed previous limbal graft [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2017, 27(5): e137-e139
- [29] Scholz SL, Thomasen H, Hestermann K, et al. Long-term results of autologous transplantation of limbal epithelium cultivated ex vivo for limbal stem cell deficiency[J]. *Ophthalmologe*, 2016, 113(4): 321-329
- [30] 章爱武, 应文闯, 陈士成, 等. 翼状胬肉切除联合自体角膜缘干细胞移植术治疗原发性翼状胬肉 50 例疗效观察[J]. *中国基层医药*, 2017, 24(12): 1842-1845