

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000474

羊膜移植联合丝裂霉素 C 治疗眼烧伤后睑球黏连的临床研究

李 鸿, 赵 敏, 辜凤娟, 刘 权

(重庆医科大学附属第一医院眼科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨羊膜移植联合丝裂霉素 C 治疗眼烧伤后睑球黏连的临床价值。**方法:**对 27 例 27 眼烧伤后睑球黏连的患者进行睑球黏连松解后,行羊膜移植联合丝裂霉素 C 重建球结膜和角膜表面。**结果:**27 术后睑球黏连的病变均有好转,其中 21 术后恢复好,占 77.8%,6 眼虽然睑球黏连部分复发,但较术前明显改善,占 22.2%,没有无效的病例。**结论:**对于眼烧伤后睑球黏连,羊膜移植联合丝裂霉素 C 重建眼表是一种理想的治疗方法,值得推广。

【关键词】羊膜移植;丝裂霉素 C;睑球黏连;眼表重建

【中图分类号】R779.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-12-10

Amniotic membrane transplantation combined with mitomycin C in the treatment of symblepharon after severe eye burns

Li Hong, Zhao Min, Gu Fengjuan, Liu Quan

(Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To discuss the clinical significance of amniotic membrane transplantation combined with mitomycin C in the treatment of symblepharon after severe eye burns. **Methods:** Twenty-seven patients (27 eyes) with severe symblepharon were treated with symblepharon resection then were transplanted with preserved human amniotic membrane combined with mitomycin C for bulbar conjunctiva and corneal surface reconstruction. **Results:** Symblepharon of 27 eyes was improved after operation, 21 eyes (77.8%) obtained fine results; 6 eyes (22.2%) had slight symblepharon recurrence, but were improved obviously compared with that of pre-operation, no invalid case was found. **Conclusion:** Amniotic membrane transplantation combined with mitomycin C is an ideal method in the treatment of symblepharon after severe eye burns and it is worthy to be popularized.

【Key words】 amniotic membrane; mitomycin C; symblepharon; ocular surface reconstruction

近年来,由于工业迅猛发展,而工人的自我保护意识仍然薄弱,酸、碱或热导致的眼部烧伤仍然不少。这类烧伤经常会造成角膜、结膜和巩膜以及眼睑的严重损伤,特别是角膜缘和结膜的干细胞失活,导致角膜表面坏死、新生血管长入、组织疤痕化使眼睑与眼球黏连,甚至造成角膜混浊、眼表血管化。这不仅影响患者的外观,还严重影响患者的视功能。睑球黏连是眼表组织异常增生中最常见、影响最大和最难处理的并发症之一,它也是眼表医师目前所面临的难题。本研究尝试用生物羊膜移植联

合丝裂霉素 C 治疗眼烧伤后睑球黏连,取得了较好的效果,归纳总结如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

2008 年 1 月至 2011 年 11 月因各种眼烧伤致睑球黏连的住院患者 27 例 27 眼。其中男性 23 例,女性 4 例;年龄 18~63 岁,平均年龄 (42.52 ± 9.14) 岁。热烧伤 10 眼,酸烧伤 6 眼,碱烧伤 11 眼,其中已有 13 眼早期曾行羊膜移植术,5 眼有轻微的干眼,其余病人泪液功能基本正常。按睑球黏连的程度分 4 级^[1]: I 级(9 例)为单纯性后黏连、穹窿部睑结膜与球结膜黏连,使穹窿部在该处明显变浅; II 级(8 例)为单纯性前黏连,近睑缘部睑结膜与眼球发生黏连,而在穹窿部未黏连; III 级(6 例)为 I 级+ II 级,但 $<1/3$ 下穹窿面积; IV 级(4 例)为 I 级+ II 级、 $>1/3$ 下穹窿面积。

作者简介:李 鸿, Email: li70hong@163.com,

研究方向:角膜病及眼表疾病。

通信作者:赵 敏, Email: minzhao2002@yahoo.com.cn。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20150302.0905.001.html>
(2015-03-02)

1.2 手术方法

1.2.1 羊膜的制备 该组患者所用羊膜全部来自重庆市眼库,羊膜制备的方法:取乙型肝炎、丙型肝炎、艾滋病、梅毒等阴性的健康产妇剖腹产未出现胎膜早破的胎盘,在超净台里冲洗后用含抗生素的无菌生理盐水浸泡胎盘 15 min,钝性分离获取羊膜,将羊膜平铺于硝酸纤维滤纸上,上皮面朝上。将黏附有羊膜的滤纸剪成 3 cm × 3 cm、4 cm × 4 cm、5 cm × 5 cm 大小的团块(依据睑球黏连的范围和程度决定用哪种大小的羊膜片),放入甘油中加盖密封于 4 ℃ 冰箱中保存,手术时泡入 2 000 U/ml 庆大霉素平衡液中,冲洗干净甘油后使用(全部羊膜均是保存在 1 年以内的制品)。

1.2.2 手术步骤 所有病例均由同一个技术娴熟的医师进行手术。手术在显微镜下进行,行球后神经阻滞麻醉,开睑器开睑(睑球黏连较重者作缝线开睑)。在正常结膜与结膜疤痕组织的交界部位剪开球结膜,充分分离结膜,游离并剪除结膜下黏连的瘢痕组织和坏死组织。彻底分离睑球黏连,使眼球运动恢复,并尽可能将残存的球结膜后徙。有眼睑烧伤的,同时做皮瓣转移,有些还需行睑板移植再造眼睑。用浸泡 0.02%(0.2 mg/ml)的丝裂霉素 C 棉片,置于结膜缺失处和穹隆部,勿接触角膜。3 min 后用 250 ml 的平衡盐溶液充分冲洗。取比缺失区大 8~10 mm 的修剪羊膜组织片,其上皮面向上置于结膜缺损区,羊膜边缘嵌入结膜与筋膜之间,8~0 可吸收缝线间断缝合羊膜于缺失区(远端与睑结膜或穹隆结膜对位缝合,近端与残留的结膜缝合),中间结膜缺损区用 8~0 可吸收缝线将羊膜缝合固定于筋膜及浅层巩膜表面。羊膜一定要固定好,贴附紧密,层间不留积气和积血。在穹隆部用 5~0 线缝两对褥式缝线,经眶缘骨膜从眼睑皮肤穿出结扎于细的硅胶管上形成穹隆。术毕涂妥布霉素加地塞米松眼膏。术后常规绷带加压包扎 1 周,隔天换药 1 次,涂妥布霉素加地塞米松眼膏。1 周后打开包扎,再给妥布霉素加地塞米松眼液 1 周,1 日 3 次,以后改用非甾体类抗炎药滴眼,若有复发趋向则延长激素应用时间,监测眼压。2 周后拆除穹隆成形的硅胶管。术后约 3~4 周羊膜脱落后拆除缝线或待其自行脱落。视情况较长时间滴用人工泪液。术后 2、4、1、2 周,1、3、6、12、24 月用裂隙灯观察羊膜贴附情况及睑球黏连复发情况。

2 结果

2.1 疗效评定标准

将睑球黏连分离后眼角结膜表面重建结果分为 3 级^[2]: (1)优:睑球黏连分开,球结膜、穹隆结膜及睑结膜重建满意,眼球运动基本恢复正常;或存在少许细小的条索状黏连,但这些黏连并不影响眼球的运动,也不与角膜发生黏连。(2)良:重建的结膜存在,重建的睑结膜和穹隆结膜部分缩窄,部分睑球黏连复发,但比术前明显好转,眼球运动轻度受限。(3)差:睑球黏连大面积复发,结膜穹隆部非常浅窄甚至消失,黏连组织和角膜相黏,眼球运动中度以上受限。

2.2 治疗结果

本组患者全部随访时间在 6 月以上,最长达 24 月。平均

随访时间(10.44 ± 2.63)月。

术后约 1 周,结膜上皮开始移行至羊膜表面。术后第 2~3 周,大部分病人结膜上皮已移行到羊膜表面,有新生血管伸入,其中 2 眼羊膜中央出现部分融解,羊膜早期脱落。术后第 4 周,结膜炎症明显减轻,羊膜表面大部分区域被结膜上皮覆盖,并形成了穹隆,眼球运动较好。全部病例术后 6 月时随访的具体情况:评定为优的 21 例,占 77.8%,均为术前是 I 级和 II 级睑球黏连患者;评定为良的共 6 例,占 22.2%,全部发生在术前为 III 级和 IV 级睑球黏连患者;无评定为差的病例。6 例睑球黏连部分复发的病人,主要表现为鼻侧球结膜与下方睑结膜局限黏连,眼球运动部分受限,但较术前都有不同程度的好转。随访大于 12 月的有 20 例,未发现新的睑球黏连复发病例。也就是说睑球黏连术后复发最常发生在术后半年内,以后随着病变稳定复发明显减少。在整个随访过程中,未曾发现激素引起的高眼压等不良反应,也没发现由丝裂霉素 C 而引起创口上皮的延迟愈合或角膜坏死等的并发症。

3 讨论

睑球黏连是严重的眼表烧伤后常见的、较为严重的并发症,可造成眼球运动障碍、复视、睑内翻及眼睑畸形及泪膜不稳定等严重病变,治疗棘手,本组病人用羊膜移植加上丝裂霉素 C 治疗眼烧伤后睑球黏连 27 例均取得较好的效果。

虽然眼表烧伤的病理过程不很清楚,但是很多学者经过大量的临床及基础研究证明:重度的眼前段烧伤早期表现为受损组织的缺损、水肿、广泛的血栓形成,2 周后进入组织再生修复阶段,表现为多形核白细胞浸润和成纤维细胞增殖以及新生血管形成,3 周左右,成纤维细胞过度增殖及胶原蛋白过度分泌,就导致局部的纤维组织增生和瘢痕形成,在受伤的、没有上皮覆盖的睑球结膜之间,有时甚至在睑结膜和角膜之间就发生了睑球黏连。

睑球黏连治疗主要以手术为主。因睑球黏连分离后均有不同程度的结膜缺损,所以采用何种组织来作为修复缺损的材料是手术成败的关键。带角膜缘的自体球结膜移植已经证明是目前效果较好的治疗方法^[3],但在结膜损伤面积太大或双眼均受损的情况下,自体结膜移植因其自身材料的不足使其该方法的实际的应用价值受到限制。而唇黏膜、硬腭黏膜、鼻黏膜在有残留结膜的情况下,作为移植片能取得一定的效果,但在美容、功能上还存在问题,并且也不能大量的取材。近年来,虽然组织工程化眼表移植物的研究取得了很大的进展,但是要把组织工程的角膜、结膜真正用于临床还存在很多待

解决的问题。羊膜作为生物学材料的应用可以说是眼科组织工程的一大里程碑。羊膜移植治疗眼病首先见于 1940 年 DeRotth 的报道^[4],因严重的排斥反应以失败告终,在后面的相当长时间未见羊膜在眼科应用的报道。直到 1995 年 Kim 及 Tseng^[5]用羊膜移植治疗角膜化学烧伤取得了成效后,羊膜才重新引起了眼科界的重视。大量学者通过对羊膜的生物学行为进行研究后对其保存和应用方法进行了改进,将其重新应用于临床,取得了显著地疗效,特别在眼表重建的治疗上更是取得了突破性的进展。目前羊膜已成为一种新型的结膜替代物而广泛用于临床。羊膜其作用机制及优越性在于:(1)它可以促进上皮再生。行睑球黏连松解后会出现大片结膜缺损,而羊膜移植能提供健康的基底膜且膜中的很多生长因子,如表皮生长因子、成纤维细胞生长因子、干扰素等有促进上皮生长的作用,以便上皮移行其表面并分化、增生,完成上皮化,重建结膜表面。(2)抑制纤维化。羊膜抑制结膜下的纤维化机制仍不清楚,目前发现羊膜移植后在巩膜表面会形成一层胶原膜,作为一层屏障可能与抑制结膜下的瘢痕形成有关^[6]。(3)羊膜含有白细胞介素-10 等抗炎成分,可减少眼表瘢痕组织形成,阻止睑球黏连复发。(4)羊膜还有促进杯状细胞增生的作用^[7],以利于重建眼表。(5)羊膜具有很强的抗黏附效果,故行睑球黏连分离后行羊膜移植可防止结膜囊的狭窄,形成理想的穹窿部。(6)保存的人羊膜无抗原性,几乎没有移植排斥反应的发生。(7)羊膜取材和保存都很容易。这些特点和优越性就促成了羊膜是一种优质的眼表重建的修复材料^[8],尤其用于睑球黏连的治疗更是一种理想的材料^[9]。

丝裂霉素 C 是由头状链霉菌发酵物滤液分离出来的一种抗肿瘤抗生素^[10]。在组织中激活成为一种烷化物,选择抑制 DNA、细胞 RNA 和蛋白质的合成,从而阻细胞分化和复制。通过组织培养证实,它是抑制纤维细胞增生的强力抑制剂。有报道^[11]比较了丝裂霉素 C 和 5-氟尿嘧啶对体外培养的兔结膜下成纤维细胞的影响,发现丝裂霉素 C 的抗增殖作用是 5-氟尿嘧啶的 100 倍。因此手术选用丝裂霉素 C 来减轻瘢痕形成。

本组病例采用生物羊膜移植联合丝裂霉素 C 治疗睑球黏连,一方面羊膜移植提供了基底膜,起生物支架作用,且含有多种活性因子,可促进健康上皮不断分化使结膜囊加深;另一方面丝裂霉素 C 可显著地减轻瘢痕形成及抑制成纤维细胞的增殖,

所以两者的结合治疗眼烧伤的睑球黏连疗效显著^[12]。本组病例随访 6~12 个月的结果表明,27 例眼烧伤后睑球黏连的患者经该方法治疗后其病变均有不同程度的改善,其中评定为优的 21 例,占 77.8%,评定为良的共 6 例,占 22.2%,这明显优于单纯羊膜移植治疗眼烧伤后睑球黏连^[13-14]的疗效。

虽然羊膜移植加上丝裂霉素 C 治疗眼烧伤后睑球黏连是目前治疗该病一种有效的方法,但是该手术还需注意:(1)结膜缺损区一定要有血供且必须要有残留的正常上皮细胞与植入的羊膜连接。(2)患眼要有一定程度的泪液分泌功能,睑球黏连合并严重干眼的患者必须要治疗干眼。(3)手术应在睑球黏连病变完全静止至少半年后实施,以免术后发生炎症反应导致手术失败,甚至睑球黏连较术前更重。此外,在术中还要注意羊膜的上皮面一定要向表面,术中要彻底止血,羊膜在巩膜上要贴附紧密,固定良好,早期脱落会导致手术失败(本组病人中有 2 例术后早期出现羊膜脱落,结果该 2 例均出现了睑球黏连)。由于丝裂霉素的副作用是不容忽视的,所以其浓度的准确配制和放置时间以及彻底冲洗也是至关重要的。对于严重的睑球黏连,由于残留的正常上皮细胞极少,通过这些结膜上皮的增生分化不足以填补结膜缺损区,术后复发率较高,可考虑再次手术时用本方法联合自体带角膜缘的结膜移植。

总之,通过对 27 例眼烧伤后睑球黏连的病人术后进行为期 5 年的临床研究表明,羊膜移植联合丝裂霉素 C 这种手术方法在眼烧伤后睑球黏连这个疑难病的治疗上是有效可行的,值得给大家推广。

参 考 文 献

- [1] 孙群林,赵长霖,周艳红.睑球黏连分离术中应用丝裂霉素 C 的效果观察[J].中国实用眼科杂志,2000,18(2):127.
- [2] 周世有,陈家祺,陈龙山,等.羊膜移植重建静止期眼结膜表面的远期疗效分析[J].中华眼科杂志,2004,40(11):745-749.
- [3] 邹 倩,田学敏,张百珂.带角膜缘干细胞结膜移植联合羊膜移植治疗重度眼烧伤[J].实用医药杂志,2011,28(8):699-671.
- [4] Fernandes M,Sridhar MS,Sangwan VS,et al.Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction[J].Cornea,2005,24(6):643-653.
- [5] Kim JC,Tseng SC.Transplantation of preserved human amniotic membrane for re-construction in severely damaged rabbit cornea[J].Cornea,1995,14(5):473-484.
- [6] Shimazaki J,Yang HY,Tsubota K.Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction in patients with chemical and

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000418

自体外周血造血干细胞移植治疗非霍奇金淋巴瘤 56例临床分析

张端众, 肖 青, 张红宾, 唐晓琼, 王建渝, 王 欣, 杨泽松, 陈建斌, 刘 林, 王 利

(重庆医科大学附属第一医院血液科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨自体外周血造血干细胞移植 (autologous peripheral blood stem cell transplantation, APBSCT) 治疗非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) 的临床疗效。**方法:**回顾性分析 2009 年 2 月至 2013 年 10 月在我院行 APBSCT 的 NHL 患者 56 例, 其中男 37 例, 女 19 例, 中位年龄 44 岁 (16~69) 岁, 缓解病例 46 例, 部分缓解 7 例, 复发难治 3 例。**结果:**56 例移植患者中 55 例获造血重建, 1 例未造血重建。中性粒细胞绝对值 $>0.5 \times 10^9$ 个/L 的中位时间 9.5 d (7~18 d)、血小板计数 $>20 \times 10^9$ 个/L 的中位时间 11.5 d (6~24 d)。24 例患者于粒细胞缺乏期时出现发热, 5 例出现轻中度腹泻, 1 例出现轻度肝功能损害, 1 例出现带状疱疹。所有患者随访截止于 2014 年 4 月 1 日, 中位随访时间 20.25 月 (3.0~60.5 月)。45 例存活 (其中 5 例带病生存), 10 例复发, 11 例死亡 (其中 5 例死于复发)。复发率为 17.9%, 总生存率 (overall survival, OS)、无病生存率 (disease free survival, DFS) 分别为 80.4%、71.4%。**结论:**APBSCT 是治疗 NHL 的有效手段, 造血重建快, 并发症少。

【关键词】造血干细胞移植; 自体; 非霍奇金淋巴瘤**【中图分类号】**R55**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2014-06-16

Autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation in 56 patients with non-hodgkin's lymphoma

Zhang Duanzhong, Xiao Qing, Zhang Hongbin, Tang Xiaojiong, Wang Jianyu, Wang Xin, Yang Zesong, Chen Jianbin, Liu Lin, Wang Li

(Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To study the clinical efficacy of autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation (APBSCT) in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma (NHL). **Methods:** A total of 56 patients who underwent APBSCT from February 2009 to

October 2013 in the hospital were enrolled in the study. There were 37 males and 19 females with a median age of 44 years (16~69 years); 46 cases were in remission, 7 cases in partial remission and 3 cases in relapsed or refractory. **Results:** Among 56 patients treated by APBSCT, 55 patients obtained hematopoietic reconstitution. The median time for neutrophils recovery ($>0.5 \times 10^9$ /L) was 9.5 (7~18) d and platelet recovery ($>20 \times 10^9$ /L) was 11.5 (6~24) d. Twenty-four patients experienced fever during granulocyte lack phase, 5 patients experienced

作者介绍:张端众, Email: 461455992@qq.com,

研究方向: 血液系统疾病的诊断与治疗。现工作单位: 四川省达州市中心医院血液科。

通信作者:王 利, Email: liwangls@yahoo.com。**基金项目:**国家自然科学基金资助项目 (编号: 81250034); 重庆市卫生局资助项目 (编号: 2013-2-023); 重庆市教委资助项目 (编号: 2013)。**优先出版:** <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20150127.1519.023.html> (2014-10-30)

thermal burns[J]. Ophthalmology, 1997, 104(12): 2068-2076.

[7] Barabino S, Rolando M. Amniotic membrane transplantation elicits goblet cell repopulation after conjunctival reconstruction in a case of severe ocular cicatricial pemphigoid [J]. Acta Ophthalmol Scand, 2003, 81(1): 68-71.

[8] 宋学英, 杨慧春, 齐绍文, 等. 早期羊膜移植治疗眼表烧伤[J]. 实用医药杂志, 2012, 29(1): 26.

[9] 陈嘉宁, 唐玉花, 姜文浩等. 羊膜移植治疗严重眼烧伤后的睑球粘连[J]. 国际眼科杂志, 2011, 11(7): 1294-1295.

[10] 赵景峰. 丝裂霉素 C 抑制滤过泡瘢痕化的临床研究[J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(9): 81-82.

[11] 姜 剑, 李绍伟. 化学伤后睑球粘连防治的研究进展[J]. 国外医学·眼科学分册, 2005, 29(4): 242-245.

[12] 李辉军, 林咸平, 崔刚锋, 等. 生物羊膜移植联合丝裂霉素 C 治疗中晚期眼烧伤性睑球粘连的临床研究[J]. 浙江创伤外科, 2011, 16(3): 382-384.

[13] 邹留河, 王荣光, 吕 岚, 等. 化学及热烧伤后睑球粘连的手术治疗[J]. 眼外伤职业眼病杂志, 2004, 26(8): 505-507.

[14] 何庆华, 王大江, 尹东芳, 等. 深低温保存羊膜治疗严重睑球粘连的临床观察[J]. 国际眼科杂志, 2008, 8(6): 1273-1274.

(责任编辑: 冉明会)