

生物工程角膜移植治疗病毒性角膜炎疗效观察

曲晓瑜, 储昭节, 马强, 高伟, 王小东

西安市第一医院 陕西省眼科研究所, 陕西 西安 710002

【摘要】 目的 探讨生物工程角膜移植在病毒性角膜炎治疗中的有效性、安全性和可靠性。方法 收集 2017 年 9 月至 2018 年 8 月西安市第一医院角膜病区开展的生物工程角膜移植手术 73 例, 根据术前疾病分为病毒性角膜炎组 7 例和非病毒性角膜炎组 66 例。术后定期规律随访 3 个月以上, 观察移植供体的排斥、水肿、溶解、混浊等角膜植片存活的情况, 以角膜供体溶解、混浊和不可逆排斥定为移植失败。结果 病毒性角膜炎组患者的移植失败率为 85.71%, 明显高于非病毒性角膜炎组的 13.63%, 差异有显著统计学意义($P < 0.01$)。结论 病毒性角膜炎的发病中有很多免疫机制参与, 生物工程角膜的胶原没有细胞结构, 免疫因子和免疫细胞的参与可以加速胶原的溶解, 因此, 生物工程角膜移植治疗病毒性角膜炎的有效性、安全性及可靠性欠佳, 临床适应证选择应谨慎。

【关键词】 生物工程角膜; 病毒性角膜炎; 板层角膜移植; 排斥反应; 水肿; 溶解

【中图分类号】 R772.21 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)21-2805-03

Effect of bioengineered corneal transplant for treatment of herpes simplex keratitis. QU Xiao-yu, CHU Zhao-jie, MA Qiang, GAO Wei, WANG Xiao-dong. Xi'an No.1 Hospital, Shaanxi Institute of Ophthalmology, Xi'an 710002, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the validity, safety, and reliability of bioengineered corneal transplant for treatment of herpes simplex keratitis (HSK). **Methods** From September 2017 to August 2018, 73 patients undergoing bioengineered corneal transplant were collected from Xi'an No.1 Hospital. According to the preoperative diseases, they were divided into viral keratitis group (HSK group, 7 cases) and non-viral keratitis group (non-HSK group, 66 cases). Regular follow-up for more than 3 months was carried out to observe the survival of corneal grafts, such as rejection, edema, dissolution, and turbidity. The dissolution, turbidity, and irreversible rejection of corneal donors were regarded as failure of transplantation. **Results** The rate of transplantation failure in HSK group was 85.71%, which was significantly higher than 13.63% in non-HSK group ($P < 0.01$). **Conclusion** There are many immune mechanisms involved in the pathogenesis of viral keratitis. The collagen of bioengineered cornea has no cell structure, and the involvement of immune factors and immune cells can accelerate the dissolution of collagen. Therefore, bioengineered corneal transplant should be applied cautiously, as it is not doing well in the efficacy, safety, and reliability for the treatment of HSK.

【Key words】 Bioengineered cornea; Herpes simplex keratitis (HSK); Lamellar keratoplasty; Rejection; Edema; Dissolution

生物工程角膜作为捐献角膜的替代物, 用于角膜板层移植可替代病变的角膜组织, 同时能促进角膜上皮再生及基质合成。目前临床仅用于感染性角膜溃疡, 手术目的为控制感染, 生物工程角膜来源广泛, 对缓解角膜材料的匮乏具有重要意义。本文对临床应用生物工程角膜行角膜移植术的病例进行分析, 发现

不同病原菌感染引起溃疡的患者行生物工程角膜移植术后出现排斥、溶解的概率差异较大, 为日后患者行生物工程角膜移植时的选择提供经验。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2017 年 9 月至 2018 年 8 月在西安市第一医院行生物工程角膜移植手术,

基金项目: 陕西省西安市科技计划项目[编号: 2017116SF/YX010(7)]

通讯作者: 曲晓瑜, E-mail: 516717274@qq.com

[4] 黄美玲, 彭丽, 梁娟, 等. AIDET 沟通模式配合强化疼痛管理对癌痛患者的影响[J]. 齐鲁护理杂志, 2019, 25(7): 47-49.

[5] 侯明如, 姚敏红, 费静霞, 等. AIDET 沟通模式在无抽搐电休克治疗中的应用[J]. 中华现代护理杂志, 2015, 121(5): 565-568.

[6] 吴丽娥. AIDET 沟通模式对冠心病住院患者治疗配合度及心理状态的影响[J]. 全科护理, 2016, 14(5): 436-439.

[7] 尹桂华. AIDET 沟通模式联合导乐分娩对初产妇焦虑及分娩结局的影响[J]. 护理学杂志, 2015, 30(8): 14-17.

[8] 陈根红, 刘洁珍, 刘灵芝. AIDET 沟通模式在轻度认知功能损害患者静脉输液依从性中的应用[J]. 国际医药卫生导报, 2014, 20(22): 3488-3491.

[9] 罗春材, 王强, 黄自立, 等. 屏气后心率变化及达平稳心率时间对冠脉 CTA 质量的影响[J]. 医疗卫生装备, 2017, 38(12): 77-79.

[10] 尹立波, 庞秋萍. AIDET 沟通模式对无痛内镜高频电凝电切治疗胃息肉患者的影响[J]. 齐鲁护理杂志, 2018, 24(21): 101-103.

(收稿日期: 2019-05-21)

术后随访时间达3个月的感染性角膜炎住院患者73例73眼,其中男性41例41眼,女性32例32眼,平均年龄(51.25±10.18)岁。经角膜共聚焦、角膜刮片检查确定为感染性角膜病患者,按感染类型分为病毒性角膜炎组(观察组)7例7眼,其中男性3例3眼,女性4例4眼,平均年龄(53.14±8.63)岁;非病毒性角膜炎组(对照组)66例66眼,其中男性38例38眼,女性28例28眼,平均年龄(51.05±10.37)岁。两组患者的性别和年龄比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 病例选择 入选标准:(1)术后随访时间超过3个月;(2)病灶直径<8 mm;(3)无严重干眼、睑缘炎等眼表疾病、无全身免疫性疾病、无内科精神疾病患者。排除标准:(1)既往行其他内眼手术史或同时合并其他手术史;(2)病灶累及全层角膜或术前已有角膜穿孔病史。

1.3 手术方法 患者常规术前内眼术前准备;给予2%利多卡因和0.75%布比卡因等量混合液6.0 mL用于球后阻滞麻醉。用直径大于角膜病灶0.5~1 mm的环钻在角膜植床上刻痕,45°板层刀在角膜植床创切

至病灶清除干净,角膜植片复水30 s后,用与植床等大的环钻钻取植片,12针或16针间断缝合种植体于植床。

1.4 观察指标 记录并比较两组患者术后植片的排斥、水肿、溶解、混浊等影响角膜植片存活的情况。角膜植片透明,上皮完整即为移植成功;角膜植片上皮缺损,植片混浊、水肿甚至出现溶解即为移植失败。

1.5 统计学方法 应用SPSS13.0统计软件进行数据分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

7例行生物工程角膜移植的病毒性角膜炎患者中,有6例为病毒性角膜炎继发细菌感染,均发生移植供体溶解,移植失败(图1A~1D),1例为病毒性角膜炎晚变期,移植成功。其余66例为细菌性角膜炎或真菌性角膜炎,移植成功57例(图2A~2C),移植失败9例。总移植失败率为20.55%,其中病毒性角膜炎组移植失败率为85.71%,明显高于非病毒性角膜炎组的13.63%,差异有显著统计学意义($\chi^2=20.14, P<0.01$)。

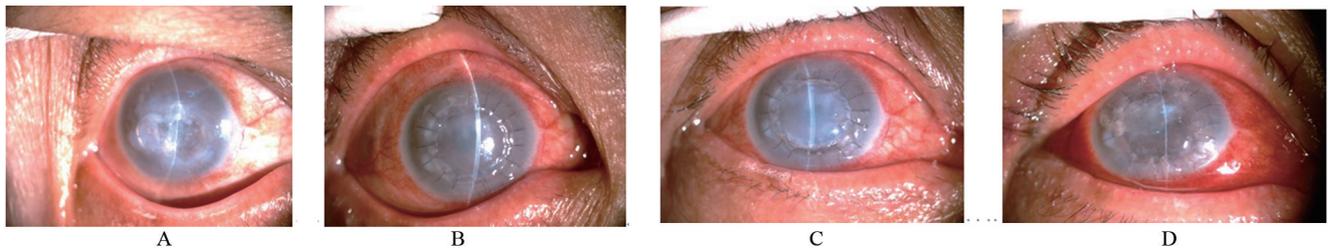


图1 病毒性角膜炎术前术后图

注:A,病毒性角膜炎术前;B,病毒性角膜炎术后1个月;C,病毒性角膜炎术后2个月;D,病毒性角膜炎术后3个月。

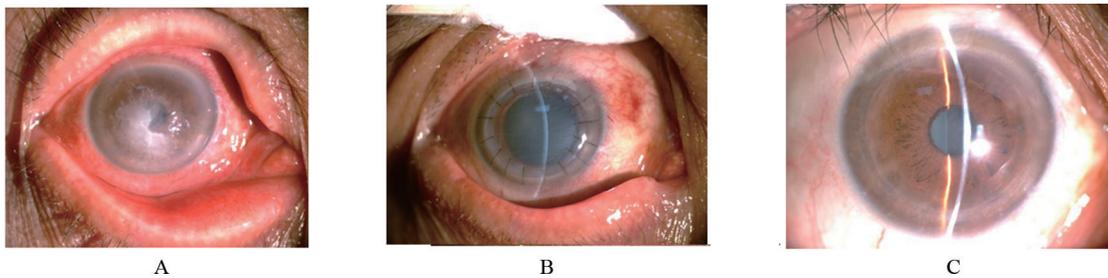


图2 真菌性角膜炎术前术后图

注:A,真菌性角膜炎术前;B,真菌性角膜炎术后1个月;C,真菌性角膜炎术后3个月。

3 讨论

生物工程角膜(脱细胞基质角膜)作为捐献角膜的替代物,用于板层角膜移植,可替代原有病变角膜组织;因其不含有细胞成分,可明显减轻角膜移植术后的免疫应答;同时具有细胞亲和性,可以提供相对健康的角膜基质微环境,以及有利于角膜上皮细胞黏附和生长的基底膜,有动物实验证实,脱细胞基质角膜不会刺激角膜内的排斥反应。目前生物工程角膜在临床仅用于感染性角膜溃疡的手术治疗。手术目的为控制感染,恢复眼表结构,避免眼球摘除。在2003年,AMANO等^[15]提出,异质角膜基质,特别是猪角膜

基质,其抗原性低,可作为人角膜的理想替代品,这点在动物实验中已得到证实。WANG等^[16]分析了猪角膜三层结构(内皮细胞、上皮细胞及基质)的细胞免疫及体液免疫,通过检测发现基质的免疫原性最低。2015年,中国食品药品监督管理局批准世界首例生物工程角膜替代人类角膜供体进行板层角膜移植术,生物工程角膜材料来源丰富,将大大改善我国角膜供体短缺的现状^[5]。动物实验显示,生物工程角膜具有良好的生物相容性^[13],通过共聚焦显微镜的临床观察,生物工程角膜可以替代人体捐献的角膜材料,在板层角膜移植术后可长期存活,达到提高患者视力、改善眼

表结构的目的^[14]。生物工程角膜中含有的异种细胞和遗传物质被完全去除,天然胶原排列结构得到有效保留,因此具有良好的机械性能和透光性,同时可减少角膜移植术后排斥反应的发生。用生物工程角膜行人眼角膜板层移植术,术后植片即可长期存活,重建眼表结构,改善患者视力,可替代人角膜供体材料。在本次临床治疗中观察发现,真菌及细菌感染的角膜溃疡患者,在以生物工程角膜行板层角膜移植术时,角膜植片出现排斥溶解的比例较病毒感染所致的角膜溃疡患者低,分析原因如下:

病毒性角膜炎,是危害最严重的感染性角膜病之一^[1-2],在角膜病的致盲病因中居首位,有多类型,容易复发,发病机制与免疫反应有关,重者迁延不愈,对药物治疗易产生耐药性等特点,致使该病成为世界眼科难题之一。病毒性角膜炎的发病机制是单纯疱疹病毒(HSV)原发感染后,HSV沿感染组织的感觉神经末梢经神经轴突进入感觉神经节的细胞体内,其染色体潜伏在细胞核,感染静止,当机体抵抗力下降时潜伏的病毒再活化,沿神经轴突逆行至感觉神经末梢,再扩散到眼表及角膜上皮细胞。病毒的原发感染较少引起角膜基质炎,一般只会引起角膜上皮炎症,但若病毒潜伏在三叉神经节,会被反复激活,合成新的病毒,致使角膜基质的慢性炎症。板层角膜移植被认为是治疗病毒性角膜炎的有效方法^[3-4]。其对视力恢复的帮助与穿透性角膜移植并无明显差异,同时出现排斥的概率也相对较低,且板层角膜移植对角膜材料的选择条件相对较宽。

病毒性角膜炎所导致的角膜损害,并不仅仅是因为病毒复制引起的角膜组织溶解,还与病毒本身诱发的全身免疫反应有关。研究表明,在单纯疱疹病毒所致的角膜炎患者的血清中,可检测出病毒DNA^[6],这说明病毒感染后可在全身血液中复制,部分患者仅仅表现为眼部感染的症状。病毒感染角膜后可诱发产生角膜新生血管及淋巴管,这些新生血管由于管壁结构不完整,缺乏内皮细胞及周细胞,炎症因子及炎性细胞容易漏出,侵袭角膜基质层,造成角膜溶解^[7-8];淋巴管更能直接引入炎性细胞,造成溶解甚至穿孔。两型疱疹病毒均有潜伏能力,可潜伏于宿主的神经节^[9],待宿主免疫力下降时出现再活化,诱发新一轮的免疫反应,以此反复加重角膜炎的表现。有动物实验表明,CD8⁺细胞对单纯疱疹病毒感染时产生的免疫反应具有保护作用^[10-12]。生物工程角膜经过脱细胞处理,不含有细胞成分,所以在出现病毒复发导致的免疫反应时,局部缺乏具有保护性的CD8⁺细胞,故容易出现角膜溶解、排斥等表现。

综上所述,在选择生物工程角膜作为角膜板层移

植术供体治疗角膜炎时,对于原发病为病毒性角膜炎患者应谨慎选择角膜材料,尤其是首次开展生物工程角膜移植时,尽量避免选择病毒性角膜炎病例。病毒性角膜炎病例行生物工程角膜移植术前,可以考虑给予充足全身及局部抗病毒及糖皮质激素抗炎治疗;术后应积极预防病毒性角膜炎的复发,如若必要,可加强全身抗病毒及局部抗排斥治疗,同时对于局部激素的选择及应用的时间应更为慎重;加强对患者的宣教,提高随访率,如果出现角膜缝线松动,应及时拆线,以提高角膜植片的存活率。

参考文献

- [1] 李凤鸣. 眼科全书[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 1220.
- [2] 朱志忠. 实用眼表病学[M]. 北京: 科学技术出版社, 2004: 175.
- [3] 肖丽. 深板层角膜移植术治疗病毒性角膜炎疗效观察[J]. 国际眼科杂志, 2014, 14(8): 1506-1507.
- [4] 彭伟, 黄菊天, 罗小玲, 等. 角膜移植联合FK506治疗单疱病毒性角膜炎[J]. 国际眼科杂志, 2010, 10(4): 742.
- [5] 史伟云, 谢立信. 关注我国首个生物工程角膜的临床应用[J]. 中华眼科杂志, 2016, 52(3): 161-163.
- [6] JUHL D, MOSEL C, NAWROTH F, et al. Detection of herpes simplex virus DNA in plasma of patients with primary but not with recurrent infection: implications for transfusion medicine? [J]. Transfus Med, 2010, 20(1): 38-47.
- [7] SURYAWANSHI A, VEIGA-PARGA T, REDDY PB, et al. Il-17a differentially regulates corneal vascular endothelial growth factor (VEGF)-a and soluble vegf receptor 1 expression and promotes corneal angiogenesis after herpes simplex virus infection [J]. J Immunol, 2012, 188(7): 3434-3446.
- [8] ROWE AM, ST LEGER AJ, JEON S, et al. Herpes keratitis [J]. Prog Retin Eye Res, 2013, 32: 88-101.
- [9] HILL JM, BALL MJ, NEUMANN DM, et al. The high prevalence of herpes simplex virus type 1 DNA in human trigeminal ganglia is not a function of age or gender [J]. J Virol, 2008, 82(16): 8230-8234.
- [10] PEPOSE JS, LEIB DA, STUART PM, et al. Herpes simplex virus diseases: anterior segment of the eye [M]. Mosby-Year Book Inc; Missouri, USA: 1996: 905-932.
- [11] 尹婕, 黄振平. 单纯疱疹性角膜炎的免疫发病机制[J]. 眼科研究, 2007, 25(3): 233-236.
- [12] ROWE AM, STLEGER AJ, JEON S, et al. Herpes keratitis [J]. Prog Retin Eye Res, 2013, 32(1): 88-101.
- [13] 房兴峰, 赵靖, 史伟云, 等. 脱细胞猪角膜基质的生物相容性与组织工程化兔角膜上皮移植的研究[J]. 中华眼科杂志, 2008, 44(10): 934-942.
- [14] 王素娟, 张月琴, 李金, 等. 生物工程角膜用于人角膜板层移植术后的临床疗效及激光扫描共焦显微镜动态观察[J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34(2): 144-149.
- [15] AMANO S, SHIMOMURA N, KAJI Y, et al. Antigenicity of porcine cornea as xenograft [J]. Curr Eye Res, 2003, 26: 313-318.
- [16] 王智崇, 葛坚, 徐锦堂, 等. 角膜不同组织免疫原性分析[J]. 中华眼科杂志, 2002, 38(9): 535-538.

(收稿日期: 2019-05-28)