

78 例失败穿透角膜移植片的组织病理学研究

郑天玉 洪佳旭 徐建江 王欣 陈荣家 毕颖文

Histopathology of failed corneal grafts after penetrating keratoplasty

Zheng Tianyu, Hong Jiaxu, Xu Jianjiang, Wang Xin, Chen Rongjia, Bi Yingwen. Eye & ENT Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China

Abstract Objective To demonstrate the pathological courses of graft failures in varied causes after penetrating keratoplasty (PKP) through histopathologic evaluation of the failed grafts. **Methods** Histopathologic evaluation was performed on 78 failed corneal grafts of 76 patients received a second PKP. The grafts were divided into 4 groups according to the cause of graft failure: group A: recurrence of the primary diseases (3 grafts); group B: rejection (54 grafts); group C: graft ulcer with unclear causes (15 grafts); group D: failure of the endothelial function without graft rejection (6 grafts). Grafts of each group were classified on their primary diseases and observed for the histopathological characteristics with their amount of acute and chronic inflammatory cells and corneal neovasculars (CNVs) counted. **Results** Grafts in group A showed similar histopathological appearance to their primary diseases. Grafts in group B showed varied histopathological appearance according to their primary diseases. Corneal burn: Structure of grafts was seriously destroyed, with abundant infiltration of chronic inflammatory cells and outgrowth of CNVs. Fungal infection: Structure was largely destroyed either, with evident fibroblast activity and outgrowth of CNVs. Bacteria infection, corneal trauma and keratoconus: Structure was mildly changed, with moderate inflammation, fibroblast activity and outgrowth of CNVs, and all involved with time. Herpes simplex keratitis (HSK), corneal scar and corneal dystrophy: the histopathological changes also involved with time, and after stabilization, hardly any inflammation, fibroblast activity or CNVs were observed, with slight changes in the structure. Bullous keratopathy: Grafts showed an appearance of endothelial failure. Grafts in group C: Grafts from patients with primary disease of fungal infection or amoebic infection showed abundant infiltration of chronic inflammatory cells in the beginning followed by fibroblast activity and outgrowth of CNVs. Grafts from patients with primary disease of HSK, bullous keratopathy, corneal scar, corneal trauma and corneal burn showed abundant infiltration of neutrophil granulocytes. Grafts in group D showed bullous epithelium and denaturalization of stroma. **Conclusion** The histopathology of the failed grafts could suggest different pathological courses of graft failures in varied causes after PKPs, especially the rejection, ulcer and endothelial failure.

Key words penetrating keratoplasty; graft failure; rejection; histopathology

摘要 目的 通过观察穿透角膜移植 (PKP) 失败植片的组织病理学改变, 探讨不同原因所致移植失败的组织病理学演变过程。 **方法** 对行二次 PKP 取下的 78 例失败角膜植片行组织病理学检查。将植片按移植失败原因分为 4 组, 将各组植片按原发病归类, 光学显微镜下观察组织病理学表现。 **结果** 原发病复发组呈现与原发病相似的组织病理学表现。排斥组植片的各层结构基本存在, 伴有炎症、成纤维细胞活跃和角膜新生血管 (CNV) 生长。根据原发病和二次手术时机的不同, 又各有不同特点。植片溃疡组中, 根据原发病不同呈现以慢性或急性炎症细胞浸润的不同表现。内皮代偿组植片结构破坏较轻, 均以上皮大泡和基质板层变性为主要病理学表现。 **结论** PKP 失败植片的组织病理学改变提示了各种移植失败原因的不同病理学演变过程。

关键词 穿透角膜移植; 移植失败; 排斥; 组织病理学

分类号 R 779.65 **文献标识码** A **文章编号** 1003-0808(2009)04-0301-06

本课题为国家自然科学基金 (30872815)、卫生部部属 (管) 医院临床学科重点项目 (2007 ~ 2009 年) 资助
作者单位: 200031 上海复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科
通讯作者: 徐建江 (Email: jianjiangxu@126.com)

穿透角膜移植 (penetrating keratoplasty, PKP) 已成为一种治疗角膜盲的重要复明性手术。随着眼科显微手术技术的提高和眼库的发展, PKP 手术量逐年增长。但由于排斥反应、原发病复发、植片溃疡等原因导致移

植失败的病例仍然存在^[1]。本研究观察并分析了 78 例 PKP 失败植片的组织病理学改变,以探讨不同原因所致移植失败的病理学演变过程。

1 资料与方法

1.1 材料来源

收集 2003 年 1 月~2007 年 6 月在我院行二次 PKP 并角膜植片失败的患者 76 例(78 眼),其中男 52 例,女 24 例;年龄 2~80 岁,平均(42±3)岁。对 78 眼取下的植片行组织病理学检查。

1.2 植片分组

按照以往相关调查^[2-3]及谢立信等^[1]对角膜移植失败原因的分类,将 78 眼移植片依据病史分为 4 个组:A 组 3 例为植片感染复发组,包括真菌感染复发 2 例、单纯疱疹病毒性角膜炎(herpes simplex keratitis, HSK)复发 1 例;B 组 54 例为植片排斥混浊组,有以上皮排斥线为特征的上皮型排斥 13 例、基质水肿混浊伴新生血管长入为特征的基质型排斥 34 例及内皮水肿皱褶、房水闪辉、角膜后沉着物(kerato-precipitates, KP)或内皮排斥线等为特征的内皮型排斥 49 例;C 组 15 例为植片溃疡或溶解组,移植 2 周后植片边缘或中央发生溃疡,严重者发生溶解穿孔,病原学检查阴性;D 组 6 例为非排斥引起的植片内皮失代偿,包括治疗性手术植片 1 例,由手术损伤或术后继发性青光眼造成的内皮失代偿植片 5 例,发生于术后 9 年的慢性内皮失代偿植片 1 例。各组原发疾病构成见表 1。原发疾病分类特别是化脓性角膜炎、角膜白斑和角膜破裂的诊断根据我国以往的调查结果及国外同类文献^[2]。

表 1 各组的原发病情况

Table 1 The frequency distribution of primary diseases in different groups

Group	Purulent keratitis			Incertitude of pathogen	HSK	Kerat- oconus	Bullous keratopathy	Corneal scar	Corneal trauma	Corneal burn	Corneal dystrophy	Total
	fungi	bacteria	ameoba									
A	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3
B	8	4	0	5	6	1	7	8	4	8	3	54
C	3	0	1	2	1	0	1	1	1	5	0	15
D	1	0	0	0	1	0	2	1	0	0	1	6
Total	14	4	1	7	9	1	10	10	5	13	4	78

1.3 观察方法

常规行苏木精-伊红染色,可疑真菌感染者行过碘酸希夫染色,光学显微镜下观察。在角膜中部随机选择 5 个高倍镜视野,分别对其中的急慢性炎性细胞进行计数,前者主要为中性粒细胞,后者包括淋巴细胞、单核巨噬细胞、浆细胞和类上皮细胞。在角膜新生

血管(corneal neovascularization, CNV)密度最高的区域选择 5 个高倍镜视野,进行 CNV 管腔计数。

2 结果

各组角膜移植片呈现不同的组织形态、炎性浸润和 CNV 生长情况。同组植片的组织病理学表现还与二次移植的手术时机和患眼的原发病相关。

2.1 A 组的组织病理学表现

原发病复发的角膜植片呈现与原发病相似的组织病理学表现。真菌感染复发植片以角膜组织坏死溶解为特点(图 1)。过碘酸希夫染色可见菌丝。HSK 复发植片以大量慢性炎性细胞浸润、成纤维细胞增生和 CNV 长入为特点(图 2)。

2.2 B 组的组织病理学表现

B 组植片的各层结构基本存在,可伴有炎性细胞、成纤维细胞活跃和 CNV 生长。根据原发病和二次手术时机的不同,又各有不同特点。

2.2.1 8 例原发病为角膜烧伤 取自排斥发生后 1 个月~3 年不等,结构破坏较明显,均以大量慢性炎性细胞浸润和 CNV 生长为特点。植片上皮萎缩脱落,前弹力层消失,可见局部融合、纤维化甚至坏死;后弹力层皱褶,内皮细胞缺失。每高倍视野可见慢性炎性细胞 15~40 个,以淋巴细胞和浆细胞为主,中性粒细胞 0~2 个,成纤维细胞 6~20 个, CNV 3~10 个(图 3)。

2.2.2 8 例原发病为真菌感染 均取自排斥反应发生后半年~1 年,角膜各层结构改变较大,以成纤维细胞活跃和 CNV 大量生长为显著特点。上皮层萎缩、脱落和增生、角化并存,部分植片存在上皮大泡;前弹力层消失;基质板层结构紊乱,成纤维细胞活跃,50~80 个/高倍视野;大量 CNV 弥散分布,4~15 个/高倍视野;炎性细胞较少,淋巴细胞、浆细胞均为 0~2 个/高倍视野,未见中性粒细胞;后弹力层皱褶明显,内皮细胞缺失,代之以粗细不一的纤维化条带。另有 2 例原发病为病原不确定的化脓性角膜炎患者的排斥植片的组织病理学表现与此相同,亦取自排斥反应发生后半年~1 年。

2.2.3 12 例原发病为角膜破裂、圆锥角膜、细菌感染及病原不确定化脓性角膜炎 角膜各层结构改变较小,以少量炎性细胞、成纤维细胞和 CNV 为主要表现。其中 4 例植片取自排斥反应发生后 2 个月,上皮层萎缩,前弹力层消失,基质板层紊乱,部分内皮细胞缺失。每高倍视野见慢性炎性细胞 4~6 个,以淋巴细胞为主,成纤维细胞 5~10 个, CNV 1~2 个,中性粒细胞 4~10 个(图 4)。另外 8 例植片取自排斥发生后 8 个

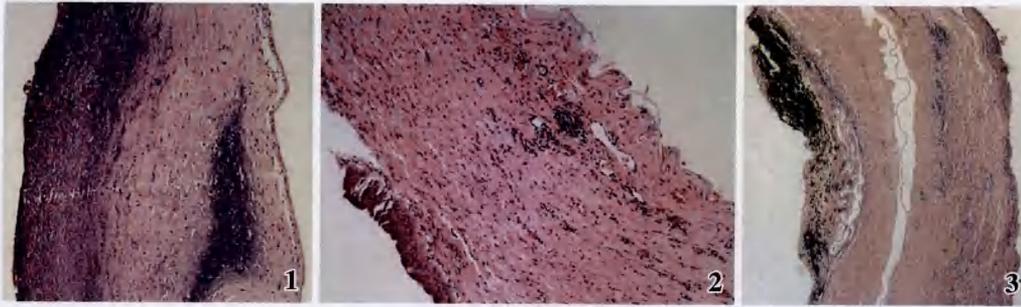


图 1 A 组真菌感染复发植片 角膜上皮、前弹力层、浅层基质和局部深层基质大片坏死灶,细胞核固缩、碎裂,伴大量急慢性炎性细胞浸润(HE × 100) **图 2** A 组 HSV 复发植片 上皮层增生角化,部分脱落,前弹力层消失,基质板层紊乱,可见大量慢性炎性细胞、成纤维细胞和 CNV,后弹力层皱褶,内皮细胞

缺失(HE × 100) **图 3** B 组植片原发病为角膜烧伤 可见上皮萎缩、脱落,前弹力层消失,基质板层紊乱,大量慢性炎性细胞浸润和 CNV 生长,后弹力层皱褶,内皮细胞缺失,其后见纤维条索,并有虹膜前粘连(HE × 100)

Fig. 1 Corneal graft in group A with recurrence of fungal infection Necrosis could be seen in epithelium, Bowman's membrane and stroma, with abundant acute and chronic inflammatory cells infiltration (HE × 100) **Fig. 2** Corneal graft in group A with recurrence of HSV Hyperplasia and shedding in epithelium, absence of Bowman's membrane and endothelium, turbulence in stroma, flexural Descemet's membrane and abundant chronic inflammation cells infiltration, fibroblasts and CNVs are displayed(HE × 100) **Fig. 3** Graft in group B with primary disease of corneal burns The atrophy and shedding in epithelium, absence of Bowman's membrane and endothelium, turbulence in stroma, flexural Descemet's membrane with fibrous membrane and abundant chronic inflammation cells infiltration and CNVs are seen(HE × 100)

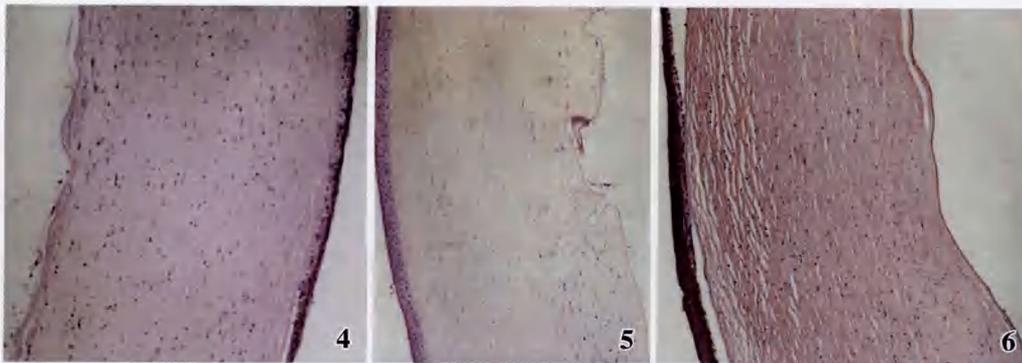


图 4 B 组植片原发病为细菌感染 取自排斥后 2 个月,上皮层萎缩,基底细胞空泡变性,前弹力层不清,基质板层紊乱,见较多急慢性炎性细胞浸润,部分内皮细胞缺失(HE × 100) **图 5** B 组植片原发病为细菌感染 取自排斥后 9 个月,可见上皮层萎缩,前弹力层尚可辨,基质板层紊乱,见少量慢性炎性细胞和成纤维细胞,后弹力层皱褶,部分内皮细胞缺失(HE × 100)

图 6 B 组植片原发病为大泡性角膜病变 可见上皮萎缩、大泡,前弹力层可辨,基质板层紊乱,见较多炎性细胞浸润,以中性粒细胞为主。后弹力层少许皱褶,内皮缺失(HE × 100)

Fig. 4 Graft in group B with primary disease of bacterial infection 2 months after rejection, the epithelium atrophy, disappearance of Bowman's membrane and partial endothelium, stromal turbulence, relatively abundant acute and chronic inflammation cells infiltration were exhibited(HE × 100) **Fig. 5** Graft in group B with primary disease of bacterial infection 9 months after rejection, epithelium atrophy, stromal turbulence and mild chronic inflammation cells infiltration and fibroblasts were found(HE × 100) **Fig. 6** Graft in group B with primary disease of bullous keratopathy The epithelium atrophy and shedding, stromal turbulence, mildly flexural Descemet's membrane, disappearance of endothelium, abundant inflammation cells infiltration were seen(HE × 100)

月~2年,组织形态无明显变化,炎症反应轻微,仅见淋巴细胞 0~1 个/高倍视野,成纤维细胞和 CNV 分别为 10~25 个和 2~5 个/高倍视野(图 5)。

2.2.4 17 例原发病为 HSK、角膜白斑、角膜营养不良

原发病为 HSK 的 6 例植片中 1 例植片取自排斥反应发生后 3 个月内,以大量急慢性炎性细胞浸润和成纤维细胞活跃为特点,每个高倍视野见慢性炎性细胞 20~40 个,以单核巨噬细胞为主,其中部分已转化为类上皮细胞,中性粒细胞 5~15 个,成纤维细胞 5~20 个,未见 CNV。原发病为角膜白斑的 8 例植片中 1 例取自排斥发生后 3 个月内,以大量急慢性炎性细胞浸润和成纤维细胞活跃为特点;其余 5 例原发病为 HSK 的植片、7 例原发病为角膜白斑的植片及 3 例原发病为角膜营养不良的植片均取自排斥发生后半年~2 年,结构较完整,基质存在局灶性纤维化或板层融合,

内皮细胞全部或部分保留,无炎性细胞浸润、成纤维细胞活跃和 CNV 生长。

2.2.5 7 例原发病为大泡性角膜病变 均取自排斥反应发生半年后,光镜下主要表现为内皮衰竭,部分植片存在较多急性炎性细胞浸润。植片均存在上皮萎缩、大泡,前弹力层消失或增厚,浅基质局部呈网状,深基质板层融合,后弹力层皱褶明显,内皮细胞缺失,成纤维细胞 0~20 个/高倍视野,CNV 未见。4 例植片见慢性炎性细胞 0~2 个/高倍视野,未见中性粒细胞。3 例植片以中性粒细胞浸润为主,6~15 个/高倍视野(图 6)。

2.3 C 组的组织病理学表现

发生溃疡或溶解的植片光镜下表现为角膜正常结构明显破坏,上皮增生角化或脱失,前弹力层消失,基质大量变性、溶解,内皮细胞缺失。未溶解组织中可见 CNV 生长。不同原发病的角膜植片均伴有剧烈炎症

反应,但炎性细胞种类有所不同。

2.3.1 以慢性炎性细胞浸润为主的溃疡植片 4例原发病为真菌和棘阿米巴感染,二次 PKP 的平均时间为首次 PKP 后 12.5 个月。溃疡早期表现为慢性炎性细胞为主的大量炎性浸润,后期以成纤维细胞增生和 CNV 形成为主要表现。其中 1 例植片取自溃疡发生 1 个月内,可见慢性炎性细胞 90~120 个/高倍视野,包括单核巨噬细胞、淋巴细胞和浆细胞,以单核巨噬细胞为主,且大部分已转化为类上皮细胞;中性粒细胞 10~15 个/高倍视野;成纤维细胞 20~30 个/高倍视野;未见 CNV(图 7)。另有 1 例原发病为病原不确定的化脓性角膜炎的溃疡植片镜下表现与此相同。其他 3 例植片取自溃疡发生 3 个月,炎性细胞明显减少,每高倍视野仅余淋巴细胞 0~1 个,成纤维细胞更为活跃,40~50 个, CNV 2~4 个。

2.3.2 以急性炎性细胞浸润为主的溃疡植片 原发

病为 HSK、大泡性角膜病变、角膜白斑、角膜破裂和角膜烧伤,二次 PKP 的平均时间为首次 PKP 后 14.6 个月。均以大量中性粒细胞浸润为特点。每高倍视野可见中性粒细胞 40~60 个,慢性炎性细胞 8~20 个,包括淋巴细胞、单核巨噬细胞等,成纤维细胞 5~15 个,未见 CNV(图 8)。此外,尚有 1 例原发病为病原不确定的化脓性角膜炎的溃疡植片呈脓疡表现,角膜组织大量坏死、溶解,大量炎性细胞浸润,以中性粒细胞为主,未见成纤维细胞活跃和 CNV 形成。

2.4 D 组的组织病理学表现

D 组植片结构破坏较轻,均以上皮大泡和基质板层变性为其主要病理学表现,伴后弹力层皱褶、内皮全部或部分缺失,部分植片伴前弹力层增厚。成纤维细胞 0~10 个/高倍视野,未见 CNV。炎性细胞极少或不存在,一般为淋巴细胞 0~2 个/高倍视野,仅 1 例植片见中性粒细胞 3~10 个/高倍视野(图 9)。

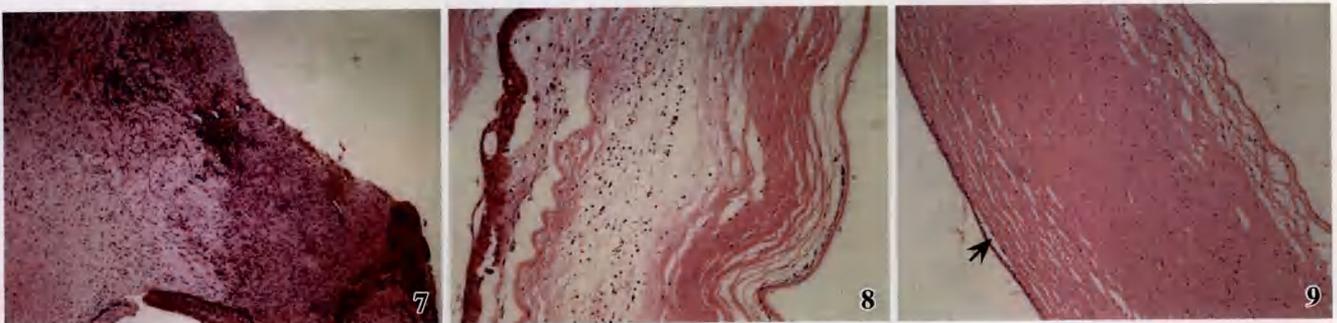


图 7 C 组植片原发病为真菌感染 取自溃疡发生后 1 个月,角膜正常结构完全破坏,上皮增生与脱落并存,前弹力层消失,基质大量变性、溶解,大量淋巴细胞、单核巨噬细胞、类上皮细胞浸润,内皮细胞缺失(HE×100) **图 8 C 组植片原发病为大泡性角膜病变** 上皮增生角化,上皮下纤维增生,前弹力层尚可辨,浅-中层基质变性、溶解,大量中性粒细胞浸润,未见新生血管(HE×100) **图 9 D 组植片原发病为圆锥角膜** 上皮萎缩、大泡(箭头),前弹力层与基质层融合,基质板层变性,可见弥散中性粒细胞浸润,内皮部分缺失(HE×100)

Fig. 7 Graft in group C with primary disease of fungal infection 1 month after occurrence of ulcer, normal corneal structure were destroyed. Eepithelium hyperplasia and shedding, absence of Bowman's membrane and endothelium, deneturation and meltage in stroma, abundant lymphocytes, microphages and epithelioid cell infiltration were displayed(HE×100) **Fig. 8** Graft in group C with primary disease of bullous keratopathy Epithelium hyperplasia, fibrosis beneath epithelium, flexural Bowman's membrane, stromal denaturalization and meltage, abundant neutrophil granulocyte infiltration were seen. No CNVs were found(HE×100) **Fig. 9** Graft in group D with primary disease of keratoconus The epithelium bullous, absence of Bowman's membrane and endothelium, stromal denaturalization, and neutrophil granulocyte infiltration were exhibited(HE×100)

3 讨论

角膜移植失败植片的组织病理学表现可提示各种失败原因的发生发展过程,此前的动物实验^[4-7]及个别病例^[8]曾进行报道,但较大样本量的人 PKP 失败植片的组织病理学观察未见报道。本研究发现不同移植失败病因具有不同的病理学演变过程,且这种演变受到患眼原发疾病和二次移植手术时机的影响。

3.1 排斥反应

角膜移植排斥反应是以 T 淋巴细胞介导为主的迟发型超敏反应(delayed type hypersensitivity, DTH)^[9]。

DTH 在组织病理学上表现为 3 个阶段,非特异性炎症 10 d 消退,特异性炎症的诱导 2 周达高峰,最后是吞噬阶段。由于本研究中排斥植片均取自排斥发生 1 个月,故未见明显的中性粒细胞浸润,植片以慢性炎性细胞浸润为主,单核巨噬细胞仅在排斥发生后 3 个月内的植片中可见,而淋巴细胞、浆细胞的浸润则可长时间维持,与角膜移植排斥相关理论和动物实验结果相一致^[4-7]。

本研究观察到,人角膜移植排斥反应在组织病理学表现上存在 3 种转归,且与患者的原发病相关。取自排斥发生后 1 个月~3 年、原发病为角膜烧伤的植

片表现为 DTH 炎症持续,以大量慢性炎性细胞浸润为特点,同时伴有 CNV 的大量生长,植片组织结构严重破坏。取自排斥发生后半年~1 年的原发病为真菌感染的植片炎性细胞数量少,但以成纤维细胞活跃为特点,出现纤维血管化。其他原发病的植片随时间推移表现为炎性细胞减少、成纤维细胞及 CNV 较少或未见,表现为 DTH 炎症消退。

本研究结果提示排斥植片的组织结构破坏程度、炎性细胞和 CNV 数量与其原发病的表现相一致。角膜烧伤和真菌感染患者的角膜和前房中活动性炎症剧烈,部分患者伴有大量 CNV,打破了角膜的免疫赦免环境,大量炎性细胞和炎性因子可经 CNV 传递、经植片植床交界处或自前房通过内皮不断进入角膜,刺激 DTH 的发生发展。淋巴细胞和巨噬细胞对植片组织造成破坏,同时其细胞因子能刺激纤维母细胞增生并产生大量胶原^[10-14],并能刺激血管新生^[15-18]。因此,这两种疾病的角膜排斥植片中炎症反应、组织破坏程度和 CNV 生长程度与其他原发病的排斥植片相比更为强烈。由于植片的组织病理学表现代表了再次手术的眼表和植床环境,这也提示其再次角膜移植术的预后可能依然不佳。

其他原发病的 PKP 排斥植片则倾向于炎症的消退和组织修复。因此,这些患者宜先采取抗排斥药物治疗,待排斥发生半年后、眼表环境较稳定时进行再次手术。此外,原发病为大泡性角膜病变的排斥植片亦均出现上皮大泡,系因导致上皮大泡的眼内环境仍然存在,并与排斥反应相互促进,加重植片内皮的失代偿所致。少数此类植片可见急性炎性细胞浸润,考虑为较严重上皮大泡导致刺激性炎症反应的可能。

3.2 植片溃疡或溶解

目前植片溃疡形成的具体机制尚不明确。溃疡发生在术后 2 周后,病原学检查往往为阴性,临床治疗困难,如合并细菌或真菌感染极易出现溃疡穿孔。溃疡形成的原因可能包括植片神经再生和泪膜重建困难、免疫排斥反应、术后长期使用滴眼液的毒性作用、继发感染等多方面因素^[1]。

溃疡植片的组织病理学研究尚未见报道。本研究可见不同原发病的溃疡植片的组织病理学改变特别是炎性细胞种类有所不同,可提示不同的溃疡形成机制。原发病为真菌和棘阿米巴的溃疡植片早期表现为慢性炎性细胞为主的炎性浸润,后期表现为成纤维细胞增生和 CNV 形成。这与排斥反应植片的组织病理学演变相一致,提示溃疡与排斥反应关系较大。而其他原发病的植片中则以中性粒细胞浸润为主,提示植片中

存在急性炎症,可能与角膜神经与泪膜功能恢复不良、滴眼液的毒性作用等引起的刺激性炎症相关。另有 1 例呈现脓疡表现,提示可能继发细菌感染。由于原发病对植片溃疡原因存在提示作用,故可帮助临床医师针对病因用药,有利于溃疡的缓解和稳定,同时可为再次手术准备较好的植床环境。

3.3 非排斥引起的植片内皮失代偿

该类植片的结构改变一致,角膜组织破坏最小,炎症反应、成纤维细胞活动和 CNV 极少或不存在,提示此类患者再次移植预后较好。

了解角膜移植失败植片的组织病理学改变有助于揭示角膜移植失败的机制,在一定程度上可提示再次移植手术的预后,对选择适当的再次移植手术对象和手术时机具有一定提示作用。

参考文献

- 1 谢立信,史伟云. 穿透性角膜移植术后并发症及其处理. // 谢立信,史伟云. 角膜病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:493-506
- 2 谢立信,王富华,史伟云. 1997 至 2002 年山东省眼科研究所穿透性角膜移植术的原因分析[J]. 中华眼科杂志,2006,42(8):704-708
- 3 冯春茂,陈家祺,李永平,等. 眼化学伤患者角膜移植失败原因分析[J]. 中华眼科杂志,1994,30(4):277-279
- 4 Larkin DF, Takano T, Standfield SD, et al. Experimental orthotopic corneal xenotransplantation in the rat: Mechanisms of graft rejection[J]. Transplantation, 1995, 60(5):491-497
- 5 Gronemeyer U, Pulhorn G, Muller-Ruchholtz W. Allogeneic corneal grafting in inbred strains of rats. Histology of graft reaction[J]. Albrecht Von Graefe's Arch Klin Exp Ophthalmol, 1978, 208(4):247-262
- 6 史伟云,谢立信. 环孢素 A 缓释系统植入前房抑制角膜移植免疫排斥反应机制的研究[J]. 中华眼科杂志,2002,38(8):502-505
- 7 史伟云,谢立信. 细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 免疫球蛋白抑制鼠高危险角膜移植免疫排斥反应的实验研究[J]. 中华眼科杂志,2004,40(10):696-700
- 8 魏湛云,张淑红,林瑞杰. 穿透角膜移植发生排斥反应后再行角膜移植[J]. 中国实用眼科杂志,1995,13(2):118-119
- 9 谢立信,史伟云. 角膜免疫学. // 谢立信,史伟云. 角膜病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:125-130
- 10 Selman M, Pardo A. The epithelial/fibroblastic pathway in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2003, 29(3):S93-97
- 11 Kunkel SL, Lukacs NW, Strieter RM, et al. Th1 and Th2 responses regulate experimental lung granuloma development[J]. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 1996, 13(2):120-128
- 12 Wangoo A, Sparer T, Brown IN, et al. Contribution of Th1 and Th2 cells to protection and pathology in experimental models of granulomatous lung disease[J]. J Immunol, 2001, 166(5):3432-3439
- 13 Jakubzick C, Choi ES, Kunkel SL, et al. Impact of interleukin-13 responsiveness on the synthetic and proliferative properties of Th1 and Th2 type pulmonary granuloma fibroblasts[J]. Am J Pathol, 2003, 162(5):1475-1486
- 14 Chiaramonte MG, Donaldson DD, Cheever AW, et al. An IL-13 inhibitor blocks the development of hepatic fibrosis during a T-helper type 2-dominated inflammatory response[J]. J Clin Invest, 1999, 104(6):777-785
- 15 Strieter RM, Kunkel SL, Elnor VM, et al. Interleukin-8, a corneal factor that induces neovascularization[J]. Am J Pathol, 1992, 141:1279-1284
- 16 Dana MR, Zhu SN, Yamada J, et al. Topical modulation of interleukin-1 activity in corneal neovascularization[J]. Cornea, 1998, 17(4):403
- 17 Fukushi JT, Morisaki T, Shono A, et al. Novel biological functions of interleukin-4 formation of tub-like structures by vascular endothelial cells in vitro and angiogenesis in vivo[J]. Biochem Biophys Res Commun,

1998,250(2):444-448

18 Fukushi J, Ono M, Morikawa W, et al. The activity of soluble VCAM-1 in angiogenesis stimulated by IL-4 and IL-13 [J]. J Immunol, 2000, 165 (5): 2818-2823

(收稿:2008-06-12 修回:2009-02-19)

(本文编辑:王莉红)

· 临床经验 ·

硅油注入术后继发青光眼的临床分析

张苗苗 李 彬

硅油注入术后继发青光眼是硅油注入术后的常见并发症。本文就硅油注入术后继发青光眼的患病率、患病相关因素及治疗方法进行探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2006 年 4 月~2007 年 9 月在我院行玻璃体切割硅油注入术的患者 152 例(152 眼)。排除原发性青光眼、眼外伤、葡萄膜炎、急性视网膜坏死和术眼虹膜新生血管患者。术前即为无晶状体眼及硅油手术同时行晶状体切割术共 63 眼。无晶状体眼注入硅油后术中一律行虹膜周边切除术。

1.2 应用硅油种类 德国 Acric. tec. 公司生产的 Adatomed 纯化硅油,黏度为 5 000 cSt,体积质量为 0.97 g/cm³,屈光系数为 1.404。

1.3 方法 所有患者随访时间平均为 10 个月。患者术后常规行压平眼压、裂隙灯及眼底检查,部分患者行前房角镜检查。术后青光眼发生时间定为硅油注入时间至复查发现 Goldman 眼压计测量眼压 ≥ 21 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 的时间间隔。采用 SPSS 10.0 统计学软件进行分析,统计学方法采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后眼压 152 眼中术后眼压 ≥ 21 mmHg 者 51 例(51 眼)。其中同时健侧眼眼压也 ≥ 21 mmHg 者 1 例,新生血管性青光眼 1 例,虹膜完全后粘连、瞳孔闭锁者 3 例,其余 46 例未见明确青光眼原发因素及除硅油填充以外的其他继发因素的证据。其中 3 例术后眼压持续高于 21 mmHg,经术后糖皮质激素等治疗后眼压未降至正常范围;35 例在术后 1 周内出现一过性眼压升高,占硅油眼的 76.1%;21 例术后眼压一度降至正常范围后再次升高,占硅油眼的 13.8%。随访过程中眼压 21~25 mmHg 者 19 例,26~30 mmHg 者 11 例,31~35 mmHg 者 9 例,36~40 mmHg 者 4 例,40~45 mmHg 者 1 例,≥ 45 mmHg 者 2 例;平均为 (29.63 ± 7.76) mmHg。

2.2 硅油注入术后继发青光眼的发病时间 硅油填充术后患者高眼压发生在 2 个时间点:多数患者发生在术后 1 周内,术后第 1 d 出现 38 例高眼压,发生率为 25%,此后逐渐递减,在术后 1 周~3 个月新增 2 例高眼压,情况稳定。随着时间的延长术后 3 个月发生例数逐渐增多(表 1)。

2.3 有无晶状体对患病率的影响 无晶状体眼 63 例中 21 例患病,占 33.3%,有晶状体眼 89 例,其中 30 例患病,占 33.7%。二者比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.005, P > 0.05$)。

2.4 硅油乳化对患病率的影响

硅油注入的 152 例中发生硅油乳化者 59 例,其中 20 例患病,占 33.9%;无硅油乳化者 93 例,其中 13 例患病,占 14.0%。二者比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 8.823, P < 0.01$)。

2.5 房角情况

硅油注入术后继发青光眼患者中 26 例曾行前房角镜检查,其中除 3 例房角广泛粘连外,其余 23 例前房角功能区开放。此 23 例中有 9 例房角可见乳化硅油颗粒附着。

2.6 治疗 35 例高血压仅在术后 1 周内发生,属一过性眼压增高,药物治疗后可降至正常。10 例高血压药物控制不佳即行硅油取出术,术后 7 例眼压正常,1 例眼压低于 5 mmHg,2 例眼压仍高于 21 mmHg。1 例经反复玻璃体腔灌注及 2 次小梁切除术,其后加用药物可控制。

3 讨论

本组病例硅油继发青光眼的患病率为 30.26%,因为包含了术后第 1 周内的眼压数据,患病率较以往统计数据(5%~25%)高。本研究表明硅油填充患者术后高血压发生在 2 个时间点,多数患者发生在术后 1 周内,多与手术刺激、术中出血、术后体位、术中合并环扎等有关。一些特殊类型的硅油填充术,如裂孔源性视网膜脱离可以使葡萄膜巩膜通道房水引流增加,而房水通过小梁网流出减少,当术后视网膜复位时,视网膜裂孔和葡萄膜、巩膜流出途径迅速封闭,小梁网来不及增加引流量,导致眼压升高。术后 1 周内发生的眼压升高大多数能够药物控制。术后 1 周~3 个月情况比较稳定,术后 3 个月后随时间延长,发生例数增多。因此对术后高血压患者应注意长期观察眼压,而对术后早期眼压不高的患者需要观察术后晚期的眼压。术后晚期高血压发生的原因可能与硅油乳化的关系。本研究提示硅油乳化组的青光眼患病率明显高于非硅油乳化组,乳化硅油颗粒更易迁移至房角,阻塞房水引流通道,部分患者房角可见硅油乳化颗粒,硅油长期眼内存留对房水引流通道产生慢性毒性作用;本组病例中有晶状体眼与无晶状体眼患病率比较差异无统计学意义,考虑与无晶状体眼患者常规行下方虹膜周边切除术有关。

表 1 硅油注入术后青光眼发生时间及比率

注油时间(d)	n	比率(%)
1	38	25.0
2	26	17.1
3	21	13.8
7	3	2.0
90	5	3.3
180	10	6.6
360	21	13.8

作者单位:250001 济南市第二人民医院眼科
通讯作者:张苗苗 (Email:zmm_333@126.com)

(收稿:2008-11-26)

(本文编辑:王莉红)