

兔自体静脉移植修复泪小管吻合口区的病理变化

张小鹏 李志刚 刘芳 朱豫

The pathological change of anastomotic region in repair of lacrimal canalicular by autogenous vein graft in rabbits

Zhang Xiaopeng, Li Zhigang, Liu Fang, Zhu Yu. Department of Ophthalmology, Affiliated First Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Abstract Objective A fewer literature reported the research on repairing of canaliculus by vein graft, but relevant experimental and clinical studies are seldom at present. This study was to observe the healing process of canaliculus repair by autogenous vein graft and provide some experimental data for clinical application. **Methods** Animal model with lacrimal canaliculus disjunction was made by cutting off the lacrimal canaliculus in 66 Japanese white rabbits. The models were divided into two groups and further into 7 subgroups according to the different killed time. The disjunction was repaired by the direct anastomosis (direct anastomosis group) and by autogenous vein graft (autogenous vein graft group). The pathological changes of anastomosis region and the grafted vein were observed by routine HE stain and immunohistochemistry at 1, 3, 5, 7, 14, 28 days postoperatively. **Results** In graft group, anastomosis region was covered with canalicular epithelia in 7 days postoperatively, but the fibroblast proliferation of propria lamina could still be seen at 28 days. In direct anastomosis group, anastomosis region was covered with epithelia in 5 days postoperatively, and the healing of propria lamina was complete in 28 days postoperatively. The endothelial cell of the graft vein became to fall off at 3 days postoperatively, and the intine of the whole vein was covered with canalicular epithelia at postoperative 7 days. The fibroblast proliferation of propria lamina was seen at 28 days. The canaliculus recovered the lacrimal drainage function at 7 days and 5 days after operation in graft group and direct anastomosis group, respectively. No significant differences in the positive time of fluorescein disappearance test (FDT) between two groups at above time points. **Conclusion** After autogenous vein graft, pathological repairing of lacrimal canaliculus anastomosis region is at postoperative 7 day, but the rebuilding of the propria lamina of anastomosis region require more than 28 days.

Key words autogenous vein graft; canaliculus repair; pathological examination

摘要 目的 观察兔自体静脉移植修复泪小管后吻合口区的病理变化。**方法** 切断 60 只兔(120 只眼)泪小管制作泪小管断裂模型,一侧为自体静脉移植组,对侧眼为直接吻合对照组,6 只兔(12 只眼)作为正常对照组。常规病理学及免疫组织化学染色观察术后吻合口区的病理改变。**结果** 自体静脉移植组术后 7 d 新生泪小管上皮完全覆盖吻合口管腔,上皮下层组织结构恢复需 28 d 以上;直接吻合对照组术后 5 d 泪小管上皮覆盖完全,第 28 天愈合过程基本结束。**结论** 自体静脉搭桥修复泪小管术后 7 d,新生泪小管上皮完全覆盖吻合口管腔,管壁组织结构改建需 28 d 以上。

关键词 自体静脉移植;泪小管修复;病理学检查

分类号 R 777.2 **文献标识码** A **文章编号** 1003-0808(2009)06-0481-05

对于创伤严重、瘢痕增生明显、局部解剖结构严重破坏的泪小管撕裂或断裂伤二次手术的病例,临床往往无法对端吻合。Olson 等^[1]首先报道了应用血管移植修复泪小管,随后,国内外陆续有散在的临床病例报

道^[2-5],但未见相关基础研究和系统的临床研究,故该手术方式的推广受到限制。本研究建立兔泪小管断裂模型,自体静脉移植搭桥修复泪小管断裂,观察吻合口愈合过程及病理生理改变,为临床应用自体静脉移植修复泪小管损伤提供实验依据。

1 材料与方 法

1.1 实验动物及分组 健康日本大耳白兔 66 只,体

作者单位:450052 郑州大学第一附属医院眼科(张小鹏,硕士研究生,现在焦作煤业集团中央医院眼科 454000;刘芳,硕士研究生,现在驻马店市中心医院眼科 463000)

通讯作者:朱豫 (Email: zhuyu6@yahoo.com.cn)

重 2.0 ~ 2.5 kg, 3 ~ 4 月龄, 雌雄兼用。无溢泪、结膜炎、泪囊炎、眼睑异常、眼球异常等眼部疾患及头面部异常, 泪道冲洗通畅。其中 6 只兔(12 只眼)作为正常泪小管增生对照, 为正常对照组; 60 只兔(120 只眼)一侧为静脉移植组, 对侧为直接吻合对照组。分别于 6 个时间点处死 10 只兔, 进行观察。

1.2 主要试剂及仪器

泪道专用硅胶管(外径 0.6 mm, 北京橡胶制品研究院); 增生细胞核抗原(proliferation cell nuclear antigen, PCNA)试剂盒及相关试剂购自武汉博士德生物制品公司(本实验采用 1:100 稀释鼠抗兔 PCNA 抗体)。

1.3 动物模型的制作及手术方法

1.3.1 泪小管的离断 10% 乌拉坦 4 mL/kg 耳缘静脉注射麻醉。切开耳缘处皮肤, 分离暴露耳缘静脉, 外径约 0.8 mm, 剪取 8 ~ 12 mm 长度, 套入 0.6 mm 硅胶管备用。由泪点插入泪道探针达鼻泪管, 剪开分离结膜, 暴露泪小管。距泪点约 3 mm 处, 垂直探针横断泪小管。

1.3.2 自体静脉移植修复泪小管 修剪获取的耳缘静脉, 长度为 5 ~ 6 mm。修剪泪小管两断端, 分离周围结缔组织, 使植入的血管不扭曲。由探针引导置入硅胶管, 将移植静脉两端分别与泪小管两断端吻合, 缝合结膜。

1.3.3 直接吻合对照组 先于两断端下壁缝线一针, 暂不打结。由泪道探针做引导, 将硅胶管一端由泪点穿出, 一端送入鼻泪管。置入支撑管后, 拉紧结扎下壁缝线使断端合拢, 再在前壁、后壁和上壁各缝一针做端端吻合, 缝合结膜。吻合均使用 10-0 尼龙缝线, 四针缝合法。泪点引出的一端硅胶管 3-0 黑丝线缝合固定于下眼睑。

1.4 观察时间点及项目

分别于术后 1、3、5、7、14、28 d, 拔除术中置入的硅胶管, 行荧光素排泄实验、泪道冲洗实验, 观察并记录泪道通畅情况, 观察吻合口区病理修复过程及细胞增生情况。

1.4.1 标本的采集及切片的制备 在每个时间点, 对 1 组 10 只兔采用空气栓塞法处死, 处死后立即取吻合口区组织。将取材标本沿泪小管纵轴剖开, 平铺固定于 10% 甲醛溶液中。常规方法制备石蜡组织切片, 切片厚 3 μm。

1.4.2 吻合口区的组织学观察 大体观察结合常规苏木精 - 伊红染色光镜下观察吻合口区的组织学变化。

1.4.3 吻合口区增生细胞变化的观察 PCNA 作为

一抗行免疫组织化学 SABC 法染色, 用于 PCNA 阳性细胞计数, 以胞核中出现黄色或棕黄色颗粒为阳性。以吻合口为中心(静脉移植组选用染色较清晰的吻合口), 每 400 倍视野连续计数 100 个细胞, 共计 5 个高倍视野, 以阳性细胞总数除以计数的总细胞数(500)得出该标本的阳性率^[6]。采用分层计数的方法, 分别计算上皮细胞及间质层纤维细胞的阳性率。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 11.0 统计学软件进行分析。计量资料数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组兔泪小管修复术后各时间点吻合口上皮细胞及成纤维细胞 PCNA 阳性率的比较采用独立样本的 *t* 检验, 以 $\alpha = 0.05$ 作为显著性检验标准。

2 结果

2.1 吻合口区组织的大体观察

术后 1 d、3 d 吻合口裂隙明显, 局部红肿, 有渗出。术后 5 d, 已无明显红肿及渗出物。自体静脉移植组, 仍可见吻合口裂隙; 直接吻合对照组, 吻合口已经模糊。术后 7 d, 2 组吻合口均不明显。术后 14 d, 吻合口肉眼辨认困难。术后 28 d, 仅能通过缝线判断吻合口位置, 缝线大多松弛, 部分已脱落。

2.2 泪小管修复术后泪道通畅实验结果

2.2.1 荧光素排泄实验结果 正常 6 只兔(12 只眼)荧光素排泄阳性时间为 (4.48 ± 1.09) min。自体静脉移植组术后 7 d、直接吻合对照组术后 5 d, 荧光素排泄试验均为阳性。

2.2.2 泪道冲洗结果 静脉移植组术后第 7 天开始, 泪道冲洗全部通畅; 直接吻合组术后第 5 天开始, 泪道冲洗全部通畅。

2.3 吻合口区的组织病理学观察 术后 1 d, 2 组吻合口可见渗出坏死区, 大量炎性细胞浸润, 以中性粒细胞为主, 周围小血管充血(图 1)。术后 3 d, 单核巨噬细胞明显增多; 静脉移植组吻合口处移植血管内皮细胞开始脱落(图 2); 直接吻合组上皮细胞移行覆盖于吻合口。术后 5 d, 2 组吻合口区渗出坏死物及炎性细胞减少; 静脉移植组血管内膜层坏死脱落, 新生泪小管上皮细胞向血管内移行, 静脉中膜层平滑肌细胞肿胀退化, 成纤维细胞增生(图 3); 直接吻合对照组吻合口被新生泪小管上皮完全覆盖, 上皮下层出现典型肉芽组织。术后 7 d, 2 组吻合口均被新生上皮覆盖, 为多层细胞, 排列紊乱; 自体静脉移植组上皮下成纤维细胞增生明显(图 4); 直接吻合对照组上皮下开始产生胶原纤维。术后 14 d, 自体静脉移植组上皮下层细

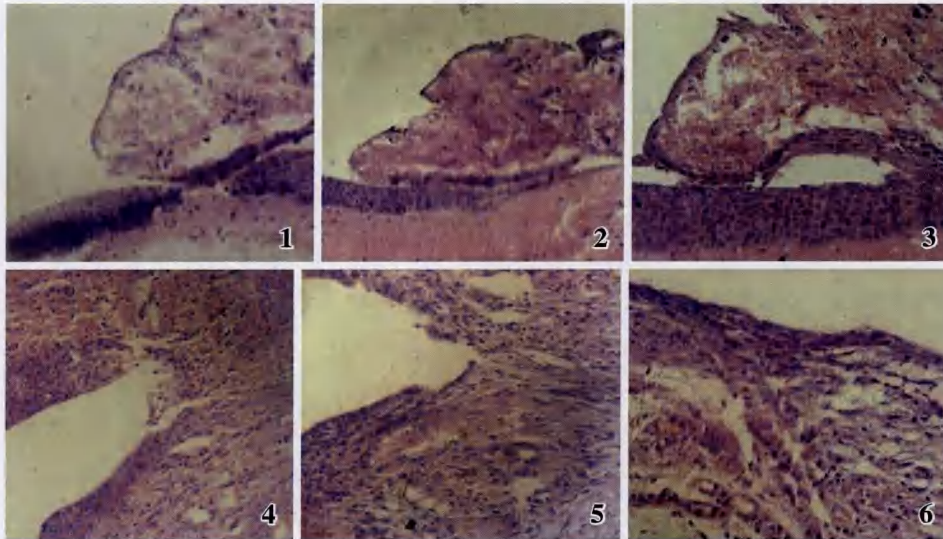


图 1 自体静脉移植组术后 1 d 大量炎性细胞浸润(中性粒细胞为主),血管充血,较大范围无上皮覆盖,上皮水肿变性(HE × 400) 图 2 自体静脉移植组术后 3 d 吻合口处移植血管内皮细胞开始脱落(HE × 400) 图 3 自体静脉移植组术后 5 d 吻合口处移植血管内膜坏死脱落。泪道上皮细胞移行,中膜外膜层平滑肌细胞退化,纤维细胞增生(HE × 400) 图 4 自体静脉移植组术后 7 d 可见典型肉芽组织,原血管中膜外膜层纤维细胞增生明显(HE × 400) 图 5 自体静脉移植组术后 14 d 上皮下层细胞成分较多,纤维成分较少(HE × 400) 图 6 自体静脉移植组术后 28 d 上皮下层可见胶原纤维平行或交错分布,但纤维细胞仍较多(HE × 400)

Fig. 1 Infiltration of a lot of inflammatory cells and vascular congestion were exhibited in graft group at the 1st day postoperatively (HE × 400) Fig. 2 Endothelial cells of autograft vein began to fall off at the 3rd day postoperatively (HE × 400) Fig. 3 Endomembrane of autograft vein fell off, and new endothelial cells of lacrimal canaliculus migrated and smooth muscle cells degenerated at the 5th day postoperatively (HE × 400) Fig. 4 There were lots of fibroblast cells in propria lamina at the 7th day postoperatively (HE × 400) Fig. 5 The fibroblast cells proliferated in propria lamina at the 14th day postoperatively (HE × 400) Fig. 6 The epithelial proliferation stabilized, and there were still many fibroblasts in propria lamina (HE × 400)

胞成分较多、胶原纤维成分较少(图 5);直接吻合对照组上层形态基本恢复,上皮下层存在大量胶原纤维。术后 28 d,2 组吻合口区内皮层形态基本恢复;自体静脉移植组上皮下可见胶原纤维,以及较多的成纤维细胞增生(图 6)。

2.4 吻合口区细胞增生情况

正常对照组上皮细胞 PCNA 阳性率为 (30.23 ± 5.46)%,成纤维细胞 PCNA 阳性率为 (16.30 ± 4.59)%。术后第 3 天,自体静脉移植组和直接吻合对照组 PCNA 阳性率开始明显升高。自体静脉移植组于术后 7 d,直接吻合对照组于术后 5 d,上皮细胞及成纤维细胞的 PCNA 阳性率均达到高峰,以后逐渐下降。术后 5 d,自体静脉移植组上皮细胞及成纤维细胞 PCNA 阳性率均低于直接吻合对照组,差异有统计学意义。术后 28 d,自体静脉移植组的成纤维细胞 PCNA 阳性率均高于直接吻合对照组,差异有统计学意义,直

接吻合对照组与正常对照组比较,上皮细胞及成纤维细胞阳性率差异均无统计学意义(图 7-9,表 1)。

表 1 兔泪小管修复术后各时间点吻合口上皮细胞及成纤维细胞 PCNA 阳性率(̄x ± s, %)

Table 1 The PCNA positive rate of epithelia and fibroblasts of anastomosis region at different time postoperatively (̄x ± s, %)

Post-op time(d)	Autogenous vein graft group		Direct anastomosis group	
	Epithelial cells	Fibroblasts	Epithelial cells	Fibroblasts
1	30.92 ± 5.06	17.84 ± 4.89	32.04 ± 5.49	18.98 ± 2.99
3	68.50 ± 9.60	26.78 ± 8.40	72.86 ± 8.01	28.16 ± 6.12
5	72.88 ± 3.60 ^f	52.76 ± 2.85 ^c	84.38 ± 3.63	64.54 ± 3.91
7	73.56 ± 6.89	66.36 ± 4.98	76.22 ± 5.12	63.16 ± 5.31
14	67.66 ± 9.46	51.02 ± 6.97	63.64 ± 4.83	49.60 ± 4.11
28	31.98 ± 7.44	23.08 ± 8.07 ^b	30.12 ± 4.40	16.76 ± 5.47

^b P < 0.05, ^c P < 0.01 vs respective fibroblasts value in direct anastomosis group; ^f P < 0.01 vs respective epithelial cells value in direct anastomosis group (Student's t test)

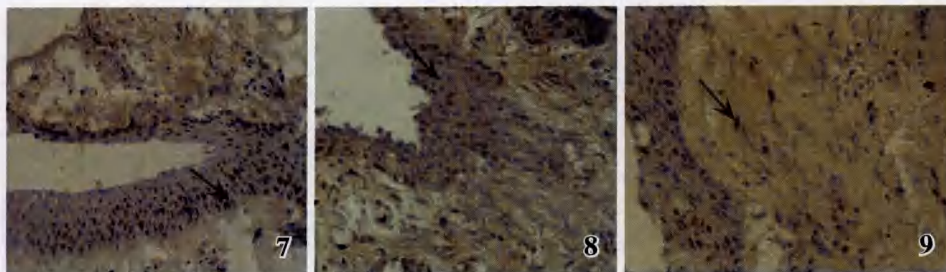


图 7 自体静脉移植组术后 5 d 新生泪小管上皮细胞增生活跃(箭头)(× 400) 图 8 自体静脉移植组术后 7 d 新生泪小管上皮细胞及成纤维细胞增生活跃(箭头)(× 400) 图 9 自体静脉移植组术后 28 d 上皮成纤维细胞增生仍活跃(箭头)(× 400)

Fig. 7 PCNA was positively expressed in a lot of new canalicular epithelia in graft group at the 5th day postoperatively (black arrow) (× 400) Fig. 8 The proliferation of new canalicular epithelia and fibroblasts were seen in graft group at the 7th day postoperatively ,presenting the positive reaction for PCNA(black arrow) (× 400) Fig. 9 The fibroblast proliferation of propria lamina was seen in graft group at the 28th day postoperatively, showing the brown-yellow staining for PCNA (black arrow) (× 400)

3 讨论

3.1 泪小管断裂及治疗

严重的眼睑外伤多合并泪小管断裂,尤其是下泪小管断裂,如不能手术吻合并保持通畅,会引起终身流泪,影响患者的工作及生活。目前认为,治疗泪小管断裂的标准方法是泪小管吻合术^[6-8]。由于致伤原因及受伤情况不同,断端可以是损伤较轻而整齐,也可以是严重撕裂和缺损。对于创伤严重、瘢痕增生明显、泪小管部分缺损及局部解剖结构破坏的二次手术病例,因缺少了必要的导泪管,无法实行直接吻合术。使用自体的具有膜性管腔组织来修复泪小管应当是一个较好的方法。身体浅表部位的血管是一个良好的候选组织。

自体静脉生物学性质可靠,不会产生移植排斥反应。同时,自体静脉取材简单、经济方便、容易操作,是理想的修补自体生物管腔的替代物。目前,血管移植已经作为一种成熟的手术方法广泛应用于血管外科。自体血管移植,不仅用于替代动静脉治疗血管损伤和闭塞性脉管疾病,还可应用于替代淋巴管、输尿管桥接修复神经缺损,补片修复肝外胆管等众多领域^[9-11]。Olson等^[1]首先报道了应用血管移植修复泪小管,随后,国内外陆续出现散在的相关文献报道^[2-5]。但这些报道多为临床应用病例分析,未见相关基础实验研究。本实验建立了兔泪小管断裂模型,采用自体静脉搭桥移植及直接对端吻合修复泪小管断裂,观察了吻合口区组织学变化以及细胞增生情况,为自体静脉修复泪道损伤提供实验研究的基础资料。

3.2 吻合口区的组织病理学变化及其意义

正常血管的内1/3由管腔内血液氧份渗透供给营养而血管壁由滋养血管供给营养。静脉移植于不同的环境,管壁结构可发生不同的改变。静脉移植于动脉后,因高压搏动的动脉血流的冲击会引起内皮细胞脱落,在移植后30s血管内皮丧失可达20%,移植后2d丧失达40%,一般在6周内可见内皮再生^[12]。新生的内皮细胞可由移植静脉内膜层残存的内皮细胞增生而来,并向周围裸露的内皮下层及机化的血栓表面扩展,吻合口附近则可由内皮细胞跨过吻合口移行进入移植静脉腔面。内皮再生的同时,内皮下胶原纤维和细胞周围嗜酸性基质增多,积聚在内弹力膜内侧,构成了内膜增生的病理特点,这是导致管腔狭窄、闭塞的原因之一。汤海云等^[13]报道静脉移植代替淋巴管后,扫描电镜观察静脉壁发现,术后第1周内皮细胞开始修复,第4周完全内皮细胞化,新生细胞形态、大小及排列方向基本恢复正常。赵瑜等^[14]研究静脉代替输精管示,术

后第1周内皮细胞开始退变、脱落,11周以后逐渐修复,再生的内皮细胞来源于内膜层残存的内皮细胞增生。中膜平滑肌细胞术后1~2周有轻度退变,9周以后逐渐恢复正常,无管腔增厚和明显纤维化的表现。自体静脉移植加内支撑修复胆管缺损的动物实验发现,移植血管内皮退变、脱落,同时,典型的胆管柱状上皮逐步移行覆盖^[15-16]。

在本实验中,术后1~5d,吻合口区组织可见渗出坏死及大量炎性细胞浸润,以中性粒细胞为主,周围小血管充血。术后7d,血管内皮细胞脱落,吻合口被新生的多层排列紊乱的上皮细胞覆盖;中膜层平滑肌细胞退化,炎性细胞减少,成纤维细胞增生活跃。术后14d,上皮下层仍有较多的细胞成分,胶原纤维成分较少。术后28d,吻合口为典型的泪小管复层扁平上皮覆盖,上皮下层见胶原纤维平行或交错分布,有较多的增生细胞存在。

根据创伤愈合规律,通过常规病理组织学及免疫组织化学染色观察发现,静脉移植修复泪小管后吻合口区,术后1~7d为创伤愈合的炎症反应期,7d后进入细胞增生期,术后28d仍处于细胞增生期向基质重建期的过渡。直接吻合组手术吻合口区,于术后1~5d处于炎症反应期,而后进入细胞增生期,术后14d开始基质重建,28d愈合基本结束。

本研究显示,自体静脉移植修复泪小管术后7d,吻合口血管内皮细胞全部脱落,由新生的泪小管上皮完全覆盖(恢复导泪功能),上皮下层管壁组织结构改建需28d以上。自体静脉移植修复泪小管吻合口的愈合,较直接吻合术的愈合过程复杂,持续时间长。这一结果提示,采用静脉移植修复治疗泪小管损伤,术后应当相对延长置管时间,防止过早拔除置入管,引起泪小管再次阻塞。但究竟术后何时为拔管的最佳时期,仍需要进行相关研究。

参考文献

- Olson JR, Youngs NA. Canaliculus reconstruction with homologous vein graft[J]. Am J Ophthalmol, 1966, 62(4): 676-677
- Hanna DC, Clairmont AA. Nasolacrimal duct reconstruction with a vein graft: a noninvasive technique[J]. Plast Reconstr Surg, 1978, 62(1): 85-88
- Soll DB. Vein grafting in nasolacrimal system reconstruction [J]. Ophthalmic Surg, 1983, 14(8): 656-660
- 刘凯波. 静脉移植泪道重建术[J]. 眼外伤职业眼病杂志, 1989, 25(4): 216-219
- 乔磊. 泪湖泪囊处大隐静脉移植再造下泪小管[J]. 中国实用眼科杂志, 1999, 19(5): 306-307
- 张效房, 杨进献. 眼外伤学[M]. 郑州: 河南医科大学出版社, 1997: 172-185
- 刘祖国. 眼表疾病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 258-285
- 李绍珍. 眼科手术学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 210-211

9 Martens TP, Argenziano M, Oz MC. New technology for surgical coronary revascularization[J]. *Circulation*, 2006, 114(6): 606-614
 10 李圣利, 陈守正, 王善良, 等. 带瓣膜的静脉移植代替淋巴管治疗乳腺癌根治术后上肢淋巴水肿[J]. *上海医学*, 2000, 23(7): 393-395
 11 Heistermann HP, Palmes D, Stratmann U, et al. A new technique for reconstruction of the common bile duct by an autologous vein graft and a biodegradable endoluminal stent[J]. *Invest Surg*, 2006, 19(1): 57-60
 12 Fuchs JCA, Mitchener JS, Hagen P. Postoperative change in autologous vein graft[J]. *Ann Surg*, 1978, 188: 1
 13 汤海云, 朱家恺, 于中国, 等. 静脉移植重建淋巴通路的实验研究[J]. *中华外科杂志*, 1985, 23: 6
 14 赵瑜, 时德, 廖晓刚. 自体静脉移植替代输精管的实验研究[J]. *普外*

基础与临床杂志, 1997, 4(3): 145-149
 15 Capitanich P, Herrera J, Iovaldi ML, et al. Bile duct replacement using an autologous femoral vein graft; an experimental study[J]. *Gastrointest Surg*, 2005, 9(3): 369-373
 16 Heistermann HP, Palmes D, Stratmann U, et al. A new technique for reconstruction of the common bile duct by an autologous vein graft and a biodegradable endoluminal stent[J]. *Invest Surg*, 2006, 19(1): 57-60

(收稿: 2008-03-23 修回: 2009-03-16)

(本文编辑: 刘 艳)

· 病例报告 ·

适利达致角膜上皮糜烂一例

马 林 邱德来 王小强

患者, 女, 75 岁。主诉: 右眼红、畏光、流泪、异物感 3 d。患者全身一般情况良好。眼部检查: 右眼视力: 数指/20 cm, 上眼睑轻度肿胀, 眼睑痉挛, 结膜混合充血(+), 角膜上皮弥漫粗糙, 中央偏鼻下方上皮呈树枝状隆起(图 1), 荧光素染色(+)。角膜基质无水肿, 前房深度正常, 房水清, 瞳孔圆, 对光反射正常。晶状体皮质轻度混浊, 眼底视盘边界清, C/D = 0.9。眼压 18 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)。左眼视力: 0.8, 眼前节正常, 晶状体皮质轻度混浊, 眼底视盘边界清, C/D 约 0.8, 眼压



图 1 角膜中央偏鼻下方上皮呈树枝状粗糙、微隆起

16 mmHg。房角镜检查及 UBM 检查提示双眼房角为宽角。右眼视野呈向心性缩窄, 左眼视野出现旁中心暗点。3 年前在外院诊断为原发性开角型青光眼, 右眼曾局部应用多种抗青光眼药物(具体药物不详)。此次入院前右眼连续应用适利达(xalatan)滴眼液 1 个

月, 每日 1 次, 未联合其他降眼压药物。既往无相关病史。入院诊断: 右眼角膜上皮糜烂; 双眼原发性开角型青光眼; 双眼年龄相关性白内障(初期)。入院后给予自体血清点右眼, 每日 6 次, 2% 美开朗滴眼液(每日 2 次)和派立明滴眼液(每日 2 次)联合应用控制眼压。治疗后第 5 天角膜刺激症状消失, 角膜上皮完整光滑, 荧光素染色(-)。双眼眼压均在正常范围内。

讨论: 适利达, 化学名称为拉坦前列腺素(latanoprost), 是前列腺素 F_{2α} 的衍生物之一, 是一种选择性前列腺素 FP 受体激动剂, 通过增加色素膜巩膜的房水外流而降低眼压。每日 1 次局部给药可使各种类型的青光眼患者眼压降低 25% ~ 35%。该药物只需夜间 1 次点药, 降眼压效果较日间好, 因此对青光

眼治疗具有重要意义^[1-2]。

根据本例患者的体征及用药史可排除角膜感染性病变, 角膜上皮出现树枝样改变是由于药物的毒性作用致使角膜上皮细胞脱落, 随后角膜上皮发生代偿性修复, 即出现了上皮细胞的向心性运动和细胞增生性代谢共存过程的表现^[3]。病变位于角膜中央偏鼻下方, 近内眦部, 此处为泪液滞留, 进而通过泪道排除的部位, 因此局部用药也容易在此部位存留。本例患者通过停用所有药物, 给予自体血清局部治疗, 体征改善, 症状消失, 证实该患者角膜上皮病变与长期应用适利达滴眼液有关。

适利达滴眼液对眼表毒性作用的报道表明^[4], 0.005% 的适利达可作为有效的抗青光眼药物终身使用, 但用药超过 6 个月, 可以发生睫毛生长增多, 眼部色素沉积; 用药 1 年以上, 可出现虹膜的色素沉积。约 30% 的患者会出现无症状结膜充血。此外也有该药激活潜伏于角膜组织中的单纯疱疹病毒的报道^[5]。但国内外尚未见有关于拉坦前列腺素药物致角膜上皮不良反应的报道。

青光眼患者应用降眼压药物, 医师在指导患者用药观察疗效的同时, 应该重视药物可能会对角膜及眼表产生的不良反应, 以便及时发现、有效治疗, 以免给患者带来药物源性眼部病变。

参考文献

1 Drake MV. New medfeat thempies for glaucoma[J]. *Int Ophthalmol Clin*, 1996, 36: 5
 2 Alm A, Stjernchantz J. The Xcandinavian Latanoprost Study Group. Effects on intraocular pressure and slide effects of 0.005% Latanoprost applied once daily, evening or morning[J]. *Ophthalmology*, 1995, 102: 1743
 3 刘祖国, 主编. 眼表疾病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 550
 4 Schlote T. Side-effects and risk profile of latanoprost 0.005% (Xalatan)[J]. *Ophthalmology*, 2002, 99(9): 724-729
 5 Gordon YJ, Yates KA, Mah FS, et al. The effects of Xalatan on the recovery of ocular herpes simplex virus type 1 (HSV-1) in the induced reactivation and spontaneous shedding rabbit models[J]. *J Ocul Pharmacol Therap*, 2003, 19(3): 233-245

(收稿: 2008-10-20)

(本文编辑: 尹卫靖)