

· 临床研究 ·

羊膜加自体角膜缘干细胞移植治疗 上皮内上皮癌的临床观察

吴连升

【摘要】 目的 探讨羊膜加自体角膜缘干细胞移植治疗上皮内上皮癌的临床效果。方法 采用新鲜羊膜加自体角膜缘干细胞移植治疗上皮内上皮癌 5 例 5 眼随访 (6-13) m。结果 5 例上皮内上皮癌全部治愈, 随访 (6-13) m 无复发, 3 眼 6m 后遗留有角膜斑翳, 2 眼角膜透明。结论 羊膜加自体角膜缘干细胞移植是治疗上皮内上皮癌较理想的治疗方法。

【关键词】 上皮内上皮癌 羊膜 干细胞 移植

我院自 1999 年 12 月——2004 年 4 月对 5 例 5 眼上皮内上皮癌 (Bowen 病) 患者行羊膜移植加自体角膜缘干细胞移植, 取得满意疗效, 现报告如下:

资料与方法

1. 一般资料

5 例 5 眼男 4 例、女 1 例; 年龄 (29-65) 岁, 平均 55.2 岁。发病时间 10d ~ 3y, 平均 10.3m。(表 1)

表 1 5 例上皮内上皮癌的一般情况

| 性别 | 年龄 (岁) | 眼别 | 发病时间 | 视力 | 瘤体大小 (直径: mm) | 瘤体外观 | 生长位置 | 角膜情况 |
|----|--------|----|------|-----|---------------|------------|-----------|------|
| 男 | 59 | 右 | 10d | 0.8 | 2.0 | 乳头状 胶冻样 | 角膜缘 3点 | 透明 |
| 男 | 63 | 左 | 3y | 0.8 | 3.0 | 扁平 半透明 | 角膜缘 3点 | 透明 |
| 男 | 65 | 右 | 6m | 1.0 | 2.0 | 类圆形 半透明 | 角膜缘 9点 | 透明 |
| 男 | 55 | 右 | 2m | 1.2 | 2.0 | 扁平 灰白色 | 角膜缘 3点 | 透明 |
| 女 | 29 | 右 | 6m | 1.0 | 3.0 | 胶冻样 灰白色 | 角膜缘 9点 | 浸润 |

2. 羊膜制备: 无菌操作下取自健康剖宫产产妇, 排除 HB V、HCV、艾滋病、淋病、梅毒等。用生理盐水冲洗, 将表面羊水和血液冲洗干净, 置含青霉素 5×10^4 U/L、链霉素 5×10^4 U/L 和二性霉素

B2.5mg/L 的生理盐水中浸泡 10 分钟, 钝性剥离羊膜使其与绒毛分离。将羊膜平铺于纸片上, 羊膜的粗糙面与纸的粗糙面相贴, 羊膜上平面朝上, 将此纸片剪成大小适中, 置于含青霉素 1×10^4 U/L、链霉素 1×10^4 U/L 的 DMEN 培养基中, 4℃ 冰箱保存。

3. 手术方法: 常规麻醉术眼, 开睑器开睑, 距瘤体 (3-4) mm, 剪开球结膜, 稍作分离, 连同浅层巩膜及角膜上皮一起切除病体, 正常角膜侧切除距离瘤体 2mm, 取羊膜平铺在角巩膜缺损处, 折叠 2-3 层, 10 个 0 进口缝线将羊膜缝合在角巩膜上, 12 点处取相应大小的结膜瓣, 分离到角膜缘内 1-2mm, 深度不超过前弹力层, 剪取后平铺在羊膜面上, 所取的结膜植片的角膜缘与植床的角膜缘相对, 10 个 0 进口缝线缝合, 缝线要穿越羊膜和浅层巩膜。取下的瘤体送病检。

结果

术后第二天, 裂隙灯下观察, 5 眼新鲜羊膜植片完整无溃烂、融解和吸收。结膜植片贴附良好, 4w 后羊膜融解, 结膜植片愈合。病理报告显示肿瘤细胞局限于上皮内, 大部分增生的上皮细胞极性紊乱, 细胞异形性明显, 见巨大核或奇异核和核丛集细胞。提示 5 例均是 Bowen's 病。

随访 (6-13) m 无复发, 视力与术前一致有 3 眼, 术后 6m 后术区遗有角膜斑翳, 另 2 眼角膜透明。

讨论

上皮内上皮癌 (carcinoma in site) 也称原位癌, 是由美国皮肤科医生 Bowen 首先描述的, 所以

又称 Bowen 病,好发于中年以上和老年男性,本组 5 例中有 4 例为男性,也支持这一观点。角膜缘为好发部位可能与日光等紫外线的照射有关,病程缓慢。本病最应注意与角结膜鳞状上皮癌鉴别,角结膜鳞状上皮癌的病理活检见癌细胞突破上皮基底膜^[1,2]。

本病的治疗方法为手术切除及作部分板层角膜移植术,近年来,随着羊膜在眼科手术中应用的推广,越来越多的眼科医生在多种眼表疾病的治疗上获得成功^[3]。但羊膜在治疗 Bowen 病上的应用鲜见报道。

羊膜具有抗原性低^[4],移植在免疫赦免组织如正常角膜几乎不引起排斥反应的特点^[5]。羊膜中还含有免疫抑制成分,有抗纤维化、抗新生血管、抗炎的作用。羊膜能分泌多种细胞因子,如碱性成纤维细胞生长因子、肝细胞生长因子、转化生长因子等,在促进伤口愈合中起重要作用。羊膜能降低炎症反应,恢复正常角膜表型,提高干细胞移植的成功率。人羊膜中基底膜的 IV 型胶原结构与球结膜相似,可抑制白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 的表达,抵抗角膜自融^[6]。

角膜缘干细胞具有强大的分裂潜能,能自行繁衍引起细胞和组织的更新。Matsuda 的实验表明:角膜上皮缺损的修复是通过邻近细胞的增殖和向心性移行来完成的,当角膜上皮缺损的范围超过角膜缘时。用角膜缘干细胞移植来改善术眼的角膜上皮

状况是明智的^[1]。角膜缘干细胞主要分布在上、下角膜缘^[7]。单纯角膜缘移植可能因缺乏生长基底而失败^[8]。我们在完全切除病变组织后,将羊膜折叠填充于缺损处作基底,上覆带有角膜缘干细胞的结膜植片,减少了瘢痕的形成。从已经取得的效果来看,我们认为羊膜加自体角膜缘干细胞移植治疗原位癌是可行的。但更长时间的观察和更多样本的研究尚有待进一步探索。

参 考 文 献

- 1 李凤鸣,主编.眼科全书[M].北京:人民卫生出版社 1996, 1439-1441,1341-1346.
- 2 刘家琦,李凤鸣,主编.实用眼科学[M].北京:人民卫生出版社, 1990, 291
- 3 kim JC, Tsemg SC. Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit cornea[J]. Cornea, 1995, 14: 473-480
- 4 Lee SH, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for persistent epithelial defects with ulceration[J]. AM J Ophthalmol, 1997, 123 (3):303-310
- 5 Kubo M, Sonoda Y, Muramatsu R, et al. Immunogenicity of human amniotic membrane in experimental xenotransplantation. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001, 42:1539-1545
- 6 谢立信,眼表化学伤的手术治疗[J].眼外伤职业眼病杂志, 2003, 3 (25): 147-148
- 7 雷春燕,自体角膜缘干细胞移植治疗翼状胬肉[J],美国际眼科杂志, 2001.12 (2): 78
- 8 Shimazaki J, yang HY, Tsabota K. Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction in patients with chemical and thermal burns, ophthalmology, 1997, 104: 2068-2072

(收稿时间: 2006-03)