

角膜绷带镜在生物工程角膜移植术后应用的效果和安全性研究

黎彦宏, 桑可欣, 王小东

西安市第一医院眼科 陕西省眼科研究所 西北大学附属第一医院眼科, 陕西 西安 710002

【摘要】 目的 研究角膜绷带镜在生物工程角膜移植术后应用的临床效果和安全性。方法 收集 2017 年 3 月至 2019 年 6 月于西安市第一医院眼科行生物工程角膜移植术的感染性角膜溃疡患者共 42 例 42 眼, 按随机数表法分为对照组和观察组各 21 例 21 眼。两组患者术后持续包眼至角膜植片完全上皮化, 观察组在角膜上皮化后佩戴角膜绷带镜, 对照组在上皮化后开放点眼。分别于角膜上皮化后 0 d、1 周、1 个月、3 个月和 6 个月时评估所有患者眼表刺激症状评分、结膜充血情况评分、角膜荧光素染色评分, 进行泪膜破裂时间(BUT)测定, 统计植片存活率和并发症发生情况。**结果** 观察组患者在角膜上皮化后的 0 d、1 周、1 个月、3 个月、6 个月的眼表刺激症状评分分别为 (4.76±1.23)分、(4.38±1.20)分、(4.42±1.22)分、(4.53±1.18)分、(4.73±0.88)分, 对照组分别为 (11.48±2.80)分、(5.76±1.87)分、(5.11±1.37)分、(5.27±1.34)分、(5.20±0.94)分, 两组患者在 0 d 和 1 周时的评分比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 但 1 个月、3 个月和 6 个月时的评分比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 两组患者的结膜充血程度评分在各个时间点均比较接近, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 在角膜上皮化后 1 周、1 个月、3 个月时, 观察组患者的角膜荧光素染色评分明显低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 但上皮化后 0 d 和 6 个月时, 两组患者的评分比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 观察组患者的 BUT 在 0 d、1 周、1 个月、3 个月、6 个月时分别为 (6.52±1.75) s、(7.90±1.22) s、(8.00±1.00) s、(8.18±0.64) s、(8.27±0.88) s, 对照组分别为 (6.76±1.41) s、(7.10±0.83) s、(7.32±0.82) s、(7.56±0.73) s、(8.07±0.80) s, 上皮化后 1 周、1 个月、3 个月时的 BUT 比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 但 0 d 和 6 个月时的 BUT 比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 至上皮化后 6 个月时, 观察组和对照组患者的植片成活率分别为 71.43%、66.67%, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 生物工程角膜移植术后佩戴角膜绷带镜可以缓解术后早期的眼表刺激症状, 增加泪膜稳定性, 有利于保护角膜上皮完整, 并且不增加感染和炎症的发生率。

【关键词】 生物工程角膜; 角膜绷带镜; 角膜上皮; 感染复发; 泪膜破裂时间; 角膜溃疡

【中图分类号】 R779 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)16-2108-04

Role and safety of corneal bandage lens in keratoplasty with bioengineered cornea. LI Yan-hong, SANG Ke-xin, WANG Xiao-dong. Department of Ophthalmology, Xi'an No.1 Hospital/Shaanxi Institute of Ophthalmology/the First Affiliated Hospital of Northwestern University, Xi'an 710002, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To study the clinical effect and safety of corneal bandage lens after keratoplasty with bioengineered cornea. **Methods** The clinical data of 42 cases (42 eyes) of infection corneal ulcer treated by lamellar keratoplasty with bioengineered cornea at Xi'an First Hospital from March 2017 to June 2019 were collected. The patients were divided into the observation group ($n=21$) and control group ($n=21$) according to random number table method. The patients in the observation group wore corneal bandage lens after corneal epithelial healing. The patients in the control group did not wear corneal bandage lens. All the patients were examined and evaluated at 0 d, 1 week, 1 month, 3 months and 6 months after corneal epithelium formation. The evaluated indicators included ocular surface irritation symptoms score, conjunctival hyperemia score, corneal fluorescein staining score, the tear film break-up time (BUT) measurement, graft survival rate and complications. **Results** In the observation group, the ocular surface irritation symptoms of 0 d, 1 week, 1 month, 3 months, 6 months after corneal epithelization were (4.76±1.23) points, (4.38±1.20) points, (4.42±1.22) points, (4.53±1.18) points, (4.73±0.88) points, respectively, and in the control group, the scores were (11.48±2.80) points, (5.76±1.87) points, (5.11±1.37) points, (5.27±1.34) points, (5.20±0.94) points, respectively. The scores of 0 d and 1 week were significantly different ($P<0.05$) and there was no statistical difference in the scores at 1 month, 3 months and 6 months (all $P>0.05$). The conjunctival congestion in the observation group were similar as the control group and there was no significant difference at each time point ($P>0.05$). The corneal fluorescein staining scores of the observation group at 1 week, 1 month and 3 months were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$), while there were no significant difference at 0 d and 6 months ($P>0.05$). BUT in the observation group were (6.52±1.75) seconds, (7.90±1.22) seconds, (8.00±1.00) seconds, (8.18±0.64) seconds, (8.27±0.88) seconds at 0 d, 1 week, 1 month, 3 months and 6 months, respectively, while those in the control group were (6.76±1.41) seconds, (7.10±0.83) seconds, (7.32±0.82) seconds, (7.56±0.73) seconds, (8.07±0.80) seconds, respectively. The BUT of the observation

group at 1 week, 1 month, 3 months were significantly higher than those of the control group (all $P < 0.05$), but the BUT at 0 d and 6 months in two groups had no significant difference ($P > 0.05$). The survival rate of the graft in observation group was 71.43% versus 66.67% in the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** Wearing corneal bandage lens after keratoplasty with bioengineered cornea can alleviate ocular surface irritation symptoms in the early postoperative time, increase the stability of tear film, help to protect the integrity of the corneal epithelium and do not increase the incidence of infection and inflammation.

【Key words】 Bioengineered cornea; Corneal bandage lens; Corneal epithelium; Infection recurrence; Tear film break-up time; Corneal ulcer

在我国,角膜盲患者约500万人,是位列第二的致盲眼病。感染性角膜溃疡是导致角膜盲的主要原因^[1]。角膜移植术不仅能控制感染,还可使患者复明,是感染性角膜溃疡治疗的最佳术式。但我国同种异体角膜材料非常匮乏,限制了角膜移植术的进行。艾欣瞳-猪角膜脱细胞基质自2015年获得批准用于临床以来,已被证实可代替人角膜供体行板层移植术,用于治疗各种感染性角膜疾病。但生物角膜材料毕竟不同于人角膜供体,由于缺乏上皮细胞和基质细胞,移植后的辅助治疗与人角膜供体移植后也存在差异。本研究旨在观察角膜绷带镜在生物工程角膜移植术后应用的效果和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2017年3月至2019年6月诊断为感染性角膜溃疡,于西安市第一医院眼科行生物工程角膜移植术的患者共42例42眼。纳入标准:(1)给与抗感染药物治疗后症状减轻,但溃疡持续不愈;(2)细菌性角膜溃疡、真菌性角膜溃疡,或根据病史及临床表现确定为病毒性角膜溃疡;(3)溃疡直径为4~8 mm,病变仅累及后弹力层之前的角膜组织。排除标准:(1)药物治疗后炎症反应未减轻,或伴有前房积脓的溃疡;(2)伴有严重眼表疾病,如睑缘炎、干眼、睑板腺功能障碍等,或眼部既往有手术史;(3)伴有严重的全身疾病,尤其伴发眼部病变者,未控制的严重高血压和糖尿病患者。所有患者按随机数表法分为观察组和对照组,每组21例21眼。两组患者的年龄、性别、病灶直径比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。本研究经医院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

表1 两组患者的一般资料比较

组别	例数	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	男/女(例)	病灶直径($\bar{x} \pm s$, mm)
观察组	21	55.9±16.0	12/9	6.62±0.93
对照组	21	58.7±11.0	11/10	6.43±1.10
t/χ^2 值		-0.653	0.096	0.605
P 值		0.517	0.757	0.548

1.2 方法

1.2.1 手术方法 术前根据病原学检查给予相应的抗感染、抗炎药物治疗。在球后阻滞麻醉下,用直径大于溃疡病灶0.5~1 mm的环钻在角膜植床上刻

痕,板层刀剖切植床至完全清除溃疡组织,生物工程角膜植片复水30 s,用与植床等大的环钻钻取植片,16针间断缝合。供体材料均为“艾欣瞳”-猪角膜脱细胞基质,统一由中国生物医学再生科技有限公司提供。

1.2.2 术后处理 所有患者术后第1天开始用小牛血去蛋白提取物眼用凝胶联合典必殊眼膏(真菌感染者改用妥布霉素眼膏)包眼,每日观察角膜植片上皮愈合情况,完成角膜植片上皮化(3~7 d)后停止包眼。观察组患者戴角膜绷带镜(博士伦 Pure Vision, 纯视),对照组患者直接开放点眼。两组患者局部用药相同:左氧氟沙星滴眼液4次/d,持续2周;醋酸泼尼松滴眼液4次/d,每月减量,至术后半年改用0.1%氟米龙滴眼液,真菌感染者不用糖皮质激素类药物;溴芬酸钠滴眼液2次/d,持续2周;玻璃酸钠滴眼液4次/d,长期维持;真菌感染者给予伏立康唑滴眼液4次/d,至术后2周无感染复发迹象停用,同时给予他克莫司滴眼液4次/d并逐渐减量;病毒感染患者给予更昔洛韦眼用凝胶4次/d至术后3个月。观察组患者每2周更换一次绷带镜,至上皮化后3个月拆除角膜缝线后2周停戴。

1.3 观察指标 两组患者自角膜植片上皮化后0 d、1周、1个月、3个月、6个月时分别进行裂隙灯显微镜检查和眼表刺激症状评估。观察指标包括眼表刺激症状评分、结膜充血情况评分、角膜荧光素染色评分、泪膜破裂时间(the tear film break-up time, BUT)、植片存活率和并发症发生率。并发症包括感染复发、植片溶解、植片排斥、植片上皮缺失等。

1.4 评价方法 (1)眼表刺激症状评分^[2]:包含畏光、异物感、眼痛不适、烧灼感、眼部干涩感和分泌物增加6项,根据程度不同评分为0~4分,6项评分相加的结果即为眼表刺激症状总评分。0分:无症状;1分:症状偶尔出现;2分:症状约一半时间出现;3分:症状大部分时间出现;4分:症状持续存在。(2)结膜充血程度评价^[2],0分:结膜无充血,呈瓷白色;1分:极轻度,只在靠近穹窿或内外眦处发现少量纤细的、呈现淡红色的结膜血管;2分:轻度,靠近穹窿部或内外眦处的血管呈现鲜红色,数量较前增加;3分:中度,2/3球结膜血管扩张,充血血管较密集,色深红;4分:重度,整个球结膜血管扩张,色暗红。(3)角膜荧光素染色得分^[3]:使用1%荧光素钠溶液染色,在裂隙灯显微镜下观察

角膜表面荧光素分布和角膜着染范围。0分:角膜无着色;1分:角膜点状着色 $\leq 1/8$ 象限;2分:角膜点状着色 $\leq 1/4$ 象限;3分:角膜着色 $\leq 1/2$ 象限;4分:角膜着色范围 $>1/2$ 象限。

1.5 统计学方法 应用SPSS22.0统计软件进行数据分析,计量资料经检验符合正态分布的以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,不符合正态分布的计量资料以M(P25,P75)表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表2 两组患者不同时间点的眼表刺激症状评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	上皮化0 d	上皮化后1周	上皮化后1个月	上皮化后3个月	上皮化后6个月
观察组	21	4.76 \pm 1.23	4.38 \pm 1.20	4.42 \pm 1.22	4.53 \pm 1.18	4.73 \pm 0.88
对照组	21	11.48 \pm 2.80	5.76 \pm 1.87	5.11 \pm 1.37	5.27 \pm 1.34	5.20 \pm 0.94
t 值		-9.705	-2.848	-1.628	-1.660	-1.400
P 值		0.000 1	0.007	0.112	0.107	0.172

2.2 两组患者不同时间点的结膜充血程度比较 两组患者的结膜充血程度在各个时间点均比较接近,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表3。

2.3 两组患者不同时间点的角膜荧光素染色评分比较 在角膜上皮化后1周、1个月、3个月时,观察组患者的角膜荧光素染色评分明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。但上皮化后0 d和6个月

2 结果

2.1 两组患者不同时间点的眼表刺激症状评分比较 观察组患者在角膜上皮化后0 d佩戴角膜绷带镜后进行眼表刺激症状评分,对照组患者不佩戴绷带镜进行评分。结果显示,观察组在角膜上皮化后0 d和1周时眼表刺激症状明显弱于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。随着术后眼表环境的恢复,对照组角膜刺激症状减弱,在1个月、3个月和6个月时两者的评分接近,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表2。

时,两组患者的角膜荧光素染色评分比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表4。

2.4 两组患者不同时间点的BUT比较 观察组患者在角膜上皮化后的1周、1个月、3个月时的BUT明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者在角膜上皮化0 d和6个月时的BUT比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表5。

表3 两组患者不同时间点的结膜充血评分比较[M(P25,P75),分]

组别	例数	上皮化后0 d	上皮化后1周	上皮化后1个月	上皮化后3个月	上皮化后6个月
观察组	21	3 (2, 3)	2 (2, 2.5)	2 (1, 2)	2 (1, 2)	1 (1, 1)
对照组	21	2 (2, 3)	2 (2, 3)	2 (1, 2)	1 (1, 2)	1 (1, 1)
U 值		-1.80	-1.392	-0.599	-1.314	-0.309
P 值		0.857	0.164	0.549	0.189	0.757

表4 两组患者不同时间点的角膜荧光素染色评分比较[M(P25,P75),分]

组别	例数	上皮化后0 d	上皮化后1周	上皮化后1个月	上皮化后3个月	上皮化后6个月
观察组	21	0 (0, 1)	1 (0, 1)	1 (0, 1)	1 (0, 1)	1 (1, 1)
对照组	21	1 (0, 1)	1 (1, 2)	1 (1, 1)	1 (1, 1)	1 (1, 2)
U 值		-1.210	-3.142	-2.255	-2.472	-0.836
P 值		0.226	0.002	0.024	0.013	0.403

表5 两组患者不同时间点的BUT比较($\bar{x}\pm s$,s)

组别	例数	上皮化后0 d	上皮化后1周	上皮化后1个月	上皮化后3个月	上皮化后6个月
观察组	21	6.52 \pm 1.75	7.90 \pm 1.22	8.00 \pm 1.00	8.18 \pm 0.64	8.27 \pm 0.88
对照组	21	6.76 \pm 1.41	7.10 \pm 0.83	7.32 \pm 0.82	7.56 \pm 0.73	8.07 \pm 0.80
t 值		-0.485	2.512	2.306	2.586	0.650
P 值		0.63	0.016	0.027	0.015	0.521

2.5 两组患者的角膜植片存活率和并发症发生率比较 观察组有2例患者在术后40 d、2个月时分别出现感染复发,给予抗感染药物治疗后1例患者接受结膜瓣遮盖术,另一例患者行同种异体角膜移植术;2例患者在术后2个月、3个月时出现角膜植片溶解,再次接受生物工程角膜移植术,术后情况稳定;1例患者在术后4个月时出现角膜植片排斥,给予抗炎、抗排斥

药物治疗;1例患者在术后5个月时出现角膜植片上皮无菌性缺损,再次佩戴角膜绷带镜。观察组患者至角膜上皮化后6个月时植片成活率为71.43%。对照组有1例患者在术后50 d出现感染复发,再次行结膜瓣遮盖术;3例患者分别在术后1个月、1.5个月、2个月时出现角膜植片溶解,其中1例患者接受同种异体角膜移植术,另2例患者接受结膜瓣遮盖术;1例患者术后

5个月时出现植片排斥,药物治疗后稳定;2例患者在术后2个月和4个月时分别出现角膜植片上皮无菌性缺失,再次行羊膜移植术。对照组植片存活率为66.67%。两组患者的植片成活率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.111, P=0.739$)。

3 讨论

生物工程角膜取材于猪眼角膜,经过病毒灭活后去除细胞成分制备而成,主要成分为胶原骨架。由于只保留了细胞外基质,所以生物角膜移植物的耐受性良好,这是生物工程角膜用于临床的免疫学基础。移植于人角膜植床后,患者的角膜细胞可以附着于植片与植床边缘,进而发生移行、增生,完成对生物工程角膜的改建,形成与人眼角膜相似的透明结构。自生物工程角膜材料被用于临床替代人角膜材料供体行板层角膜移植术后,虽然总有效率已达到94.44%^[3-4],但仍然有部分患者出现角膜植片溶解、角膜感染复发、角膜植片脱落、角膜植片排斥、角膜上皮脱落或延迟不愈等并发症,影响术后复明。术后出现并发症的原因除了与生物工程角膜材料本身的缺陷、手术技术、患者术前感染病原菌种类、病变深度、病史长短、用药等情况外,也与术后的上皮化进程、眼表环境的修复、泪膜稳定性等息息相关。因此,术后尽快促进角膜植片上皮化、恢复植片完整性和泪膜稳定性是提高手术成功率的重要措施。

角膜绷带镜通过提供光滑的光学界面,避免眼睑闭合摩擦角膜上皮,能够缓解疼痛,提供机械性支持与保护,促进角膜上皮愈合。除此之外,绷带镜还可维持眼表湿润,也可作为药物载体在眼表疾病中得到广泛应用^[5-6]。角膜绷带镜在非感染性角膜病变包括复发性角膜上皮糜烂、大泡性角膜病变、丝状角膜炎、圆锥角膜急性水肿期、神经麻痹性角膜炎等疾病中应用的安全性和有效性已达成共识^[7-9],但在感染性角结膜炎中的应用仍存在争议,部分学者认为绷带镜可以增加感染的风险,对疾病治疗不利^[10-12]。

本研究结果显示,在角膜植片上皮化完成后,两组患者停止包眼,佩戴绷带镜的观察组患者眼表刺激症状评分低于对照组,持续至上皮化后1周,随着眼表环境的恢复,对照组刺激症状减轻接近于观察组。说明角膜绷带镜可以有效缓解患者术后初期的眼表刺激症状。观察组患者的角膜荧光素染色在佩戴角膜绷带镜期间(上皮化后1周、1个月、3个月)明显低于对照组,而停止佩戴绷带镜后两组的角膜染色评分接近,说明角膜绷带镜能够保护新生的角膜上皮,避免脱落、水肿等。同时,观察组患者在上皮化后1周、1个月、3个月时的BUT明显长于对照组,说明角膜绷带镜可减少泪液的蒸发,提高泪膜稳定性。既往研究结果也显示新一代亲水性的硅水凝胶角膜绷带镜具有良

好的吸水能力,可以模拟脂质层,帮助锁住水分,减少泪液蒸发^[13-15]。在是否会增加感染等具有争议的热点问题上,本研究结果显示佩戴角膜绷带镜的患者术后的感染复发、角膜植片溶解等常见的并发症与对照组并无显著差异,结膜充血的程度与对照组也无明显差异,说明角膜绷带镜在生物工程角膜移植术后的应用是安全的。但应该注意,须告知患者按时随访,及时更换绷带镜,如出现眼红、畏光、分泌物增多等炎症性情况时应中止佩戴。由于本研究纳入的样本量较少,结果可能存在偏倚,需要后期多中心、大样本、更深层次的研究。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 沈歆雪. 普拉洛芬滴眼液对轻中度干眼的临床疗效观察[D]. 衡阳: 南华大学, 2017.
- [3] 郝兆芹, 马强, 王小东, 等. 角膜绷带镜对生物工程角膜移植术后的临床治疗作用[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(18): 2900-2904.
- [4] 郑钦象, 华闪闪, 赵泽林, 等. 生物人工角膜治疗感染性角膜炎的安全性和有效性[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2016, 18(4): 215-218, 225.
- [5] PLAKA A, GRENTZELOS MA, ASTYRAKAKIS NI, et al. Efficacy of two silicone-hydrogel contact lenses for bandage use after photorefractive keratectomy [J]. Cont Lens Anterior Eye, 2013, 36(5): 243-246.
- [6] EFTIMOV P, YOKOI N, PEEV N, et al. Impact of air exposure time on the water contact angles of daily disposable silicone hydrogels [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(6): 1313.
- [7] TRIHARPINI NN, GEDE JAYANEGARA IW, HANDAYANI AT, et al. Comparison between bandage contact lenses and pressure patching on the erosion area and pain scale in patients with corneal erosion [J]. Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2015, 4(2): 97-100.
- [8] AMBROZIAK AM, SZAFLIK JP, SZAFLIK J. Therapeutic use of a silicone hydrogel contact lens in selected clinical cases [J]. Eye Contact Lens, 2004, 30(1): 63-67.
- [9] SUN YZ, GUO L, ZHANG FS. Curative effect assessment of bandage contact lens in neurogenic keratitis [J]. Int J Ophthalmol, 2014, 7(6): 980-983.
- [10] DART JK, RADFORD CF, MINASSIAN D, et al. Risk factors for microbial keratitis with contemporary contact lenses: a case-control study [J]. Ophthalmology, 2008, 115(10): 1647-1654.
- [11] STAPLETON F, KEAY L, EDWARDS K, et al. The incidence of contact lens-related microbial keratitis in Australia [J]. Ophthalmology, 2008, 115(10): 1655-1662.
- [12] SAINI A, RAPUANO CJ, LAIBSON PR, et al. Episodes of microbial keratitis with therapeutic silicone hydrogel bandage soft contact lenses [J]. Eye Contact Lens, 2013, 39(5): 324-328.
- [13] SIDDIREDDY JS, VIJAY AK, TAN J, et al. The eyelids and tear film in contact lens discomfort [J]. Cont Lens Anterior Eye, 2018, 41(2): 144-153.
- [14] CHEN X, YUAN R, SUN M, et al. Efficacy of an ocular bandage contact lens for the treatment of dry eye after phacoemulsification [J]. BMC Ophthalmol, 2019, 19(1): 13.
- [15] VIDAL-ROHR M, WOLFFSOHN JS, DAVIES LN, et al. Effect of contact lens surface properties on comfort, tear stability and ocular physiology [J]. Cont Lens Anterior Eye, 2018, 41(1): 117-121.

(收稿日期: 2020-02-21)