

角膜移植术后植片融解的防治

邹留河

作者单位：首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 (Email: zouliuhe@yahoo.com.cn)

【摘要】角膜移植术后发生植片融解虽不多见，一旦发生处理却非常困难。术前明确其发生的危险因素及其发病机理，可做到有效预防。已发生植片融解，早期应用免疫抑制剂、肝素、胶原酶抑制剂等药物可有效地控制植片融解。对融解造成角膜穿孔者可再次行角膜移植术。(眼科, 2009, 18: 148-149,152)

【关键词】角膜移植；植片融解

Treatment and prevention of corneal graft melting after keratoplasty. Eye Center of Beijing Tongren Hospital Attached to Capital Medical University, Beijing 100730, China

Corresponding author: ZOU Liu-he, Email: zouliuhe@yahoo.com.cn

【Abstract】 Corneal graft melting after keratoplasty is rare to happen, however, once corneal graft melting had happened, it is difficult to manager. It would be precluded effectively by confirming the risk factors and pathogenesis for corneal graft melting. Progression of graft melting also can be well-controlled using immune depressant, heparin, collagenase inhibitor at the early stage. Those patients with melted graft can be treated with keratoplasty for the second time. (Ophthalmol CHN, 2009, 18: 148-149,152)

【Key words】 keratoplasty; graft melting

角膜移植手术是人类最成功的组织移植手术，其成功率可高达95%。随着角膜移植手术的广泛开展，术后仍有较多的角膜移植片发生混浊，不可逆的移植片水肿将导致移植失败。其中最令手术医生棘手的问题是术后植片发生无菌性溃疡、融解甚至穿孔。

无论是穿透性角膜移植，还是板层角膜移植，治疗性或光学性的角膜移植，均有可能发生术后植片融解。有关其流行病学资料，目前尚无报告。

一、角膜移植术后植片发生融解的危险因素

术前充分估计术后是否会发生植片融解，可有效地预防术后植片融解的发生。对有发生植片融解危险因素的患者，术前充分向患者交代病情，可避免不必要的纠纷。

1. 高危植床：高危植床发生术后植片排斥反应的发生率达40%~65%^[1]。高危植床由于植床大量新生血管形成，极易发生急性排斥反应，导致植片基质坏死、融解，甚至穿孔。

2. 术前存在干眼：干眼患者由于泪液缺乏、泪膜不稳定或无泪膜，角膜常有大量新生血管形成，这些患者如行角膜移植极易发生植片坏死、融解。常见的病变如眼表化学性或热烧伤、Steven-Johnson综合征、Sjogren综合征等。

3. 风湿类相关疾病^[2]：风湿类疾病有很多种，能够引起眼部病变者有类风湿性疾病，如类风湿性关节炎、Reiter综合征等；血管性疾病如Wegener肉芽肿、结节性动脉炎、多形性红斑等。结缔组织病如复发性多软骨素、系统性红斑狼疮等。这些患者约70%合并泪腺分泌功能障碍，部分患者可发生自发性角膜融解症，或合并虹膜炎、坏死性巩膜炎等。这些患者如行角膜移植术极易发生植片坏死、融解，有的甚至发生植床融解。

4. 移植植物抗宿主病：全身的大器官移植均可发生排斥反应，导致全身移植植物抗宿主病，涉及眼部反应的以骨髓移植较为常见。骨髓移植后发生排斥反应的眼部常见表现为干眼、角

膜上皮缺损、溃疡、角膜坏死、融解甚至穿孔、葡萄膜炎等。笔者曾遇到一例17岁女性患者，骨髓移植术后发生严重的排斥反应，眼部发生眼睑皮肤及睫毛脱色素、干眼，葡萄膜炎、角膜溃疡融解。此类角膜溃疡融解的患者如行角膜移植手术，术后极易发生植片融解。

5. 三叉神经麻痹：缺乏感觉神经支配的角膜，常可发生角膜上皮脱落、基质融解，甚至造成角膜穿孔。许多眼部及其他系统的疾病均可造成角膜感觉障碍，最常见的原因眼部单纯疱疹病毒感染、带状疱疹病毒感染。耳鼻喉科及神经系统肿瘤压迫或手术、颌面部外伤均可造成三叉神经眼支损伤，导致角膜感觉障碍。先天性角膜知觉减退或长期配戴接触镜者，因角膜无知觉而瞬目减少，可引起角膜上皮缺损、溃疡。三叉神经营养障碍的患者在角膜移植术后，常因植片植床知觉丧失，容易发生植片上皮剥脱、溃疡、基质融解甚至穿孔。

6. 眼睑闭合不全：三叉神经麻痹、眼睑的外伤、先天性眼睑缺损、甲亢等眼部及全身性疾病均可造成眼睑闭合不全。角膜失去眼睑的保护而暴露在空气中，可引起角膜上皮干燥、脱落、溃疡甚至融解。眼睑闭合不全患者角膜移植术后极易发生植片上皮缺损、溃疡，甚至基质坏死融解。

7. 术后用药：角膜移植术尤其穿透性角膜移植术后多采用糖皮质激素或非甾体类消炎药点眼，以减轻前房炎症反应。术后长期应用糖皮质激素除发生青光眼、白内障等并发症外，还可引起植片上皮缺损、溃疡甚至融解穿孔。非甾体类消炎药长期应用亦可导致角膜融解。Lin等^[3]报告4例白内障术后局部应用非甾体抗炎药物发生角膜融解穿孔的病例。

8. Moom 角膜溃疡：Moorn 角膜溃疡为一种自身免疫性疾病，临床上分为两型：良性型及恶性型。良性型多发生于年长患者，多为单眼发病，病变进展缓慢。恶性型多为双眼发病，病变进展迅速，常可造成角膜溃疡或穿孔，药物或手术治疗的疗效均较差。

9. 自体颌下腺移植术后：自体颌下腺移植术后，患者眼部有了唾液泪液湿润，干眼症状得到缓解。为了达到有用视力，角膜移植手术不可避免。自体颌下腺移植术后患者多为高危植床，唾液泪液成分改变均可导致术后植片融解。吴珺等^[4]报告自体颌下腺移植术后角膜板层移植15例，仅5例植片保持透明。

10. 植片融解后再手术：角膜移植术后发生植片融解，虽经各种方法进行治疗，仍有部分植片发生穿孔，需要再次行穿透或板层角膜移植术。二次角膜移植手术的患者发生植片再融解的几率较高。术前首先要去除第一次手术发生植片融解的病因，术后及早采取措施避免植片融解。笔者曾有一例化学伤患者，曾行睑球粘连分离+唇粘膜移植+颊粘膜上皮移植重建眼表。由于患者眼表情况较好，行板层角膜移植术，术后1个月植片融解，并有3mm直径的穿孔而再次行板层角膜移植术，再次手术后1个月又发生植片融解穿孔，直径达5~6mm，伴虹膜脱出。再次行直径为9mm的穿透性角膜移植术联合白内障囊外摘出术，术后第1天即局部应用1%环孢霉素A（6次/日），0.5%肝素（6次/日）。术后1个月植片再次混浊，但未再发生融解。

二、角膜移植术后植片融解的鉴别诊断

角膜移植术后植片融解需与术后的植片感染鉴别。早期植片出现上皮缺损、溃疡，裂隙灯下形态学上很难确定是否为植片融解，可通过溃疡灶刮片进行细胞学检查、细菌培养鉴别。植片融解为无菌性溃疡，细菌培养为阴性。也可通过共焦显微镜检查进行鉴别。

三、角膜植片融解的发生机理

角膜移植术后植片融解的确切发生机制尚缺乏系统研究，可能与下列因素有关。

1. 角膜缘微血管炎^[2]

角膜缘和角膜周边免疫复合物的沉积，通常伴补体系统活化，造成角膜缘微血管炎，导致角膜缘缺血性改变。角膜缘炎性细胞可分泌胶原酶，促进角膜融解。

2. 基质金属蛋白酶激活^[5]

角膜损伤或溃疡时, 泪液中的基质金属蛋白酶呈高表达, 一旦基质金属蛋白酶的平衡抑制被打破, 将会导致角膜融解。

四、角膜植片融解的防治

角膜移植手术前要对患者进行评估, 有可能发生植片融解的危险因素要适当处理。高危植床患者, 术后尽早使用免疫抑制剂, 以延长植片存活, 避免发生植片融解。神经营养性角膜炎患者术后要同时做睑缘缝合术。术后避免长期使用激素及非甾体消炎药。患有风湿相关性疾病者, 要待全身情况稳定后再行手术。

五、角膜植片融解的治疗

角膜移植术后植片融解病因不同可根据不同情况选择以下药物或手术。

1. 免疫抑制剂: 环孢霉素 A 是目前国内已上市的局部应用的免疫抑制剂。1%环孢霉素 A 可作为预防用药, 每日点眼 4 次。如出现免疫排斥反应或发生植片融解可增加点药次数。也可应用 0.05%FK506, 目前仅限于医院制剂, 尚无上市成药。其他免疫抑制剂如雷帕霉素, 环磷酰胺等, 因无成药不再赘述。

糖皮质激素在植片融解中尽量慎用, 因其除免疫抑制作用外, 尚能激活胶原纤维溶解酶原成为溶解酶, 加速植片融解。

2. 肝素: 0.5%肝素点眼, 每日 4~6 次, 与免疫抑制剂合用可延缓植片融解的速度, 甚至可控制植片融解。作用机理是溶解角膜缘微血栓, 临床应用疗效较好。但可加速植片新生血管的形成。

3. 胶原酶抑制剂: 胶原酶抑制剂可抑制金属蛋白酶活性, 减轻或抑制植片的融解。已知的胶原酶抑制剂有枸橼酸钠^[1]、半胱氨酸、四环素、强力霉素、羧基合成肽、巯基合成肽及 GM6001。这些药物以 GM6001 抑制力最强。该药为一种羧氨酸修饰的二肽, 其作用与基质金属蛋白酶作用底物中的基质金属蛋白酶识别部位相连, 在酶的活性部位与催化所需的 Zn^{++} 配位, 从而抑制其活性。目前尚无成药问世。

4. 其他药物: 可给予抗生素预防感染, 成年人可选用喹诺酮类药物点眼, 儿童可用妥布霉素点眼。局部点用成纤维细胞生长因子有利于融解的愈合, 目前上市药有贝复舒滴眼液, 每日 4 次。

植片融解经上述保守治疗无效, 植片融解发展有穿孔倾向或已穿孔的患者, 需再次行角膜移植术。根据病变范围、深度选择板层或穿透性角膜移植术。术后要及早用药预防再次发生植片融解。

参 考 文 献

- [1] 谢立信, 史伟云. 角膜病学. 北京: 人民卫生出版社. 2009: 495.
- [2] 邹留河. 充分认识风湿相关疾病的眼表病变. 眼科, 2006, 15: 159-160.
- [3] Lin JC, Rapuano CJ, Laibson PR, et al. Corneal melting associated with use of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs after ocular surgery. Architecture Ophthalmol, 2000, 118: 1129-1131.
- [4] 吴珺, 邹留河, 吕岚, 等. 重症角结膜干燥症自体颌下腺移植术后角膜移植的临床观察. 眼科, 2008, 17: 160-162.
- [5] 刘海霞. 基质金属蛋白酶及其抑制剂与角膜. 国外医学眼科分册, 1999, 23: 361-365.

(收稿日期: 2009-04-01)