

引文格式:向小红,周琦,田敏,唐敏,曹阳,吕红彬. 微创玻璃体切割术后角膜上皮细胞功能障碍的临床分析[J]. 眼科新进展,2018,38(12):1172-1175. doi:10.13389/j.cnki.rao.2018.0277

【应用研究】

微创玻璃体切割术后角膜上皮细胞功能障碍的临床分析

向小红 周琦 田敏 唐敏 曹阳 吕红彬

Clinical analysis of corneal epithelial cell dysfunction after minimally invasive vitrectomy

XIANG Xiao-Hong, ZHOU Qi, TIAN Min, TANG Min, CAO Yang, LV Hong-Bin

[Abstract] Objective To explore the relative factors and treatment effects of corneal epithelial cell dysfunction (CED) after 25G + minimally invasive vitrectomy.

Methods Total 231 patients (231 eyes) was involved in this study, who underwent 25G + minimally invasive vitrectomy treatment in our hospital, from December 5, 2015 to February 6, 2017. Collection the clinical datas of subjects was conducted, such as general situation, with diabetes or not, the complications of the eye, surgical approach, the filler in the vitreous cavity, and the postoperative medication, and eyelid gland images. The information the of the patients, who complicated with CED, such as onset time of CED, treatment plan, recovery time, BCVA and curative effect before and after treatment were collected.

Results The incidence of CED of 231 eyes was 9.96% (23 eyes) after 25G + minimally invasive vitrectomy. Patients' age, sex, and surgical causes have no related with CED (all $P > 0.05$). Cataract combined with vitrectomy, silicone oil filling, complicated with diabetes and eyelid dysfunction, and postoperative combination of anti-glaucoma drugs are risk factors of postoperative CED (all $P < 0.05$). Onset time of CED were (26.82 ± 13.08) days, and average recovery time was (21.65 ± 12.32) days through treatment. LogMAR BCVA was enhanced after treatment, from (2.04 ± 0.74) LogMAR to (1.85 ± 0.75) LogMAR, and there was significant change ($P < 0.05$).

Conclusion The related factors of CED after operation includes diabetes, meibomian gland dysfunction, and cataract surgery combined with vitrectomy, drugs toxicity, silicone oil filling and so on. Exceptive results can be achieved treatment by drugs and corneal bandage mirror as well as autologous serum.

[Key words] minimally invasive vitrectomy; corneal endothelium dysfunction; clinical analysis

作者简介:向小红,女,1990年7月出生,硕士。主要研究方向:眼底病。联系电话:15228221772; E-mail:977810114@qq.com; ORCID:0000-0002-3477-8449

About XIANG Xiao-Hong: Female, born in July, 1990. Master degree. Research area: fundus disease. Tel: 15228221772; E-mail: 977810114@qq.com; ORCID:0000-0002-3477-8449

收稿日期:2018-04-03

修回日期:2018-09-02

本文编辑:方红玲

作者单位:646000 四川省泸州市,西南医科大学第一附属医院眼科

通讯作者:吕红彬, E-mail: oculistlvhongbin@163.com; ORCID:0000-0002-5414-593X

Received date: Apr 3, 2018

Accepted date: Sep 2, 2018

From the Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Responsible author: LV Hong-Bin, E-mail: oculistlvhongbin@163.com; ORCID:0000-0002-5414-593X

【摘要】 目的 探讨25G微创玻璃体切割术后患者发生角膜上皮细胞功能障碍(corneal epithelial dysfunction, CED)的相关因素及其治疗疗效。**方法** 将2015年12月至2017年1月在我院行25G微创玻璃体切割术患者231例(231眼)纳入本研究,收集所有患者的一般情况、眼部和全身合并症、手术方式、术中玻璃体内填充物及术后用药,分析CED发病的危险因素,并对术后发生CED患者治疗前后最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、发病时间、治疗方案、恢复时间及疗效等进行分析。**结果** 231例231眼行25G微创玻璃体切割术患者术后发生CED 23眼,发生率为9.96%。患者年龄、性别、手术原因与术后发生CED均无相关性(均为 $P > 0.05$);白内障联合玻璃体切割术、术中填充硅油、患者自身合并糖尿病及睑板腺功能障碍以及术后联合应用抗青光眼药物均是术后发生CED的危险因素(均为 $P < 0.05$)。23例23眼CED患者发病时间为(26.82 ± 13.08) d,经治疗恢复时间为(21.65 ± 12.32) d;治疗后CED患者BCVA为(2.04 ± 0.74) LogMAR,较治疗前BCVA[(1.85 ± 0.75) LogMAR]提高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 白内障联合玻璃体切割术、硅油填充、合并糖尿病、睑板腺功能障碍及局部药物毒性可能增加微创玻璃体切割术后CED的发生;CED患者经药物或联合角膜绷带镜或自体血清治疗可取得良好效果。

【关键词】 微创玻璃体切割术;角膜上皮细胞功能障碍;临床分析

【中图分类号】 R779.6

角膜上皮细胞功能障碍(corneal epithelial dysfunction, CED)指各种原因所致无角膜缘细胞功能失代偿的条件下,角膜上皮细胞再生、连接、黏附和移行功能异常^[1]。CED是眼部术后严重的并发症,严重影响术后视力恢复,增加患者术后不适感,显著降低患者对治疗效果的满意度。Lohmann等^[2]发现部

分白内障术后严重CED需要1a的时间才能完全恢复。近年来,白内障术后CED的发生备受眼科学者关注,而关于微创玻璃体切割术后CED的发生鲜有报道。本研究旨在通过收集并观察微创玻璃体切割术后CED患者的临床资料,探讨CED的危险因素及其疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入2015年12月至2017年1月在我院行25G微创玻璃体切割术患者231例(231眼),其中男98例98眼、女133例133眼;年龄(54.60±47.51)岁。其中术后发生CED患者23例(23眼),男7例,女16例,男:女比例为1.00:2.29,年龄37~74(52.52±9.64)岁。23眼CED患者中糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)11眼,视网膜脱离6眼,黄斑前膜3眼,玻璃体积血3眼。

收集所有患者一般情况、发病时间、眼部和全身合并症、手术方式、术中玻璃体内填充物、术后用药、治疗前后最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、恢复时间及治疗效果。

1.2 诊断标准 诊断标准参考文献[3]:(1)角膜上皮粗糙、水肿或点片状脱落,荧光素染色阳性,排除病原微生物感染;(2)有眼痛、流泪和异物感等不适症状;(3)排除眼内感染与眼前节毒性反应综合征等眼内异常引起的角膜毒性反应。

1.3 治疗方法 停用以往药物;予以1g·L⁻¹不含防腐剂的玻璃酸钠滴眼液滴眼,每天4次;小牛血去蛋白提取物眼用凝胶滴眼,每天3次。药物治疗1~2周后病情无好转者配戴角膜绷带镜(博士伦纯视)。配戴绷带镜1~2周后病情仍无好转者予以体

积分数30%自体血清治疗。

1.4 疗效评定标准 (1)治愈:角膜上皮完全修复,水肿消失,荧光素染色阴性,角膜透明,无或较轻微的眼部不适症状;(2)有效:角膜上皮病变面积及荧光素染色范围减小一半及以上,眼部不适症状明显减轻;(3)无效:角膜上皮病变面积及荧光素染色范围无缩小或扩大,甚至发展为角膜溃疡,并发感染或穿孔者,仍存在严重的眼部不适症状。

1.5 统计学方法 采用SPSS 19.0软件进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用单因素方差分析(one-ANOVA)或 χ^2 检验;计量资料用独立样本 t 检验,以比值比(F 值/ OR 值)及95%可信区间(CI)表示。对单因素分析结果有统计学差异的变量,应用Logistic回归分析CED的危险因素。检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般结果 231例231眼25G微创玻璃体切割术患者术后发生CED 23例23眼,发生率为9.96%。单因素分析结果显示,手术患者年龄、性别、手术原因与术后发生CED均无相关性(均为 $P > 0.05$);而手术方式、填充物类型、是否合并糖尿病及睑板腺功能障碍以及是否联合应用抗青光眼药物与术后发生CED均存在相关性(均为 $P < 0.05$)。见表1。

表1 术后发生CED的单因素分析结果

变量	CED组	非CED组	OR值	95%CI	P值
年龄/岁	52.52±9.64	54.87±7.55	2.042	5.590~0.890	0.154
性别	7/16	84/124	3.582	1.512~1.640	0.060
手术原因(DR、视网膜脱离、黄斑前膜、玻璃体出血)	11/6/3/3	75/63/33/37	0.418	0.072~0.235	0.741
手术方式(白内障联合玻璃体切割术、玻璃体切割术)	14/9	176/32	8.214	0.074~0.401	0.005
填充物类型(硅油、气体、平衡液)	19/2/2	103/82/23	5.039	0.065~0.630	0.007
合并糖尿病	14	78	4.776	0.023~0.444	0.030
合并睑板腺功能障碍	16	73	10.784	0.138~0.552	0.001
联合应用抗青光眼药物	13	52	10.553	0.124~0.506	0.001
使用药物>4种	23	208	-	-	-

多因素Logistic回归分析结果显示,白内障联合玻璃体切割术、术中填充硅油、患者自身合并糖尿病及睑板腺功能障碍以及术后联合应用抗青光眼药物是术后发生CED的危险因素(均为 $P < 0.05$)。见表2。

表2 术后发生CED的多因素Logistic回归分析结果

变量	P值	F值	95%CI
白内障联合玻璃体切割术	0.010	6.627	0.113~0.708
填充硅油	0.002	9.918	0.068~0.628
合并糖尿病	0.032	4.605	0.159~0.933
合并睑板腺功能障碍	0.001	10.113	0.093~0.601
联合应用抗青光眼药物	0.003	9.123	0.106~0.619

2.2 CED患者临床资料汇总 本组病例中CED患者的发病时间为(26.82±13.08)d,经治疗后恢复时

间为(21.65±12.32)d。23例23眼行25G微创玻璃体切割术后CED患者治疗前后视力比较,治疗前BCVA为(2.04±0.74)LogMAR,治疗后BCVA为(1.85±0.75)LogMAR,较治疗前提高,差异有统计学意义($t = 3.693, P = 0.0007$)。

对23例CED患者手术原因、手术方式、填充物类型、治疗方式、合并症情况、术后用药情况、发病时间及预后状况等几个方面分别进行统计,结果见表3。

3 讨论

眼部手术后角膜功能恢复与角膜上皮细胞的修复与再生密切相关。角膜上皮细胞的修复主要分为再生、移行、黏附和连接4个关键步骤。角膜修复过程如下:(1)角膜上皮细胞沿基底膜透明层增殖,并

表3 CED患者临床资料汇总

项目	眼数
治疗方式	药物 14 眼 (60.87%)
	药物 + 绷带镜 6 眼 (26.09%)
	药物 + 自体血清 3 眼 (13.04%)
全身合并症	糖尿病 14 例 (60.87%)
眼部合并症	倒睫 2 眼 (8.70%)
	睑板腺功能障碍 16 眼 (69.57%)
术后用药	≥4 种 23 眼 (100%)
	联合抗青光眼药物 13 眼 (56.52%)
发病时间	<1 周 3 眼 (13.04%)
	1~2 周 3 眼 (13.04%)
	2~4 周 12 眼 (52.17%)
	>4 周 5 眼 (21.74%)
预后	痊愈 12 眼 (52.17%)
	有效 9 眼 (39.13%)
	无效 2 眼 (8.70%)

移行到细胞缺损区；(2)通过半桥粒等结构在基底膜黏附；(3)多层细胞间以及同层细胞间通过多种结构相互连接，如桥粒、缝隙连接等^[4-5]。微创玻璃体切割术后角膜上述修复过程中某一个或多个环节被阻断，均可能诱发 CED。CED 早期主要表现为角膜上皮水肿及荧光素渗透，若不及时正确地处理可导致弥漫性角膜上皮缺损，晚期可发展成迁延性角膜溃疡或丝状角膜炎。当角膜上皮神经丛受损时，可发展为难治性神经营养性角膜病变。部分 CED 患者长期使用抗病毒或抗感染药物容易并发病毒、真菌和细菌等病原微生物感染。

本研究 CED 患者中全身合并糖尿病 14 例，提示糖尿病患者术后 CED 发生率高。有学者发现长期高血糖对角膜内皮细胞存在慢性毒性作用，70% 糖尿病患者存在糖尿病角膜病变，如角膜知觉减退、干眼症、持续性角膜上皮缺损、复发性角膜上皮糜烂、角膜上皮再生障碍等^[6]。糖尿病患者角膜上皮细胞半桥粒和紧密连接减少，提示角膜上皮连接及黏附功能下降^[7]，这可能是糖尿病患者术后发生 CED 的主要原因。本研究 CED 患者合并睑板腺功能障碍 8 眼，提示睑板腺功能障碍可能是 CED 的危险因素。睑板腺功能障碍患者大多合并干眼，泪液脂质层薄，泪液蒸发快，可诱发角膜上皮干燥、缺损，角膜通透性增加，因此容易发生 CED^[8]。本研究 CED 患者中玻璃体内填充硅油 19 眼，填充全氟化碳填充气体 2 眼，填充平衡盐溶液 2 眼。玻璃体内硅油填充患者较其他填充物 CED 患者多，占 82.61%，提示 CED 发生可能与硅油填充有关。有研究发现，兔眼角膜直接接触硅油 3 h 后可引起角膜上皮细胞轻度水肿，3~6 d 后角膜水肿明显，尤其是基底细胞，且角膜基质层厚度增加^[9-10]。另外，硅油溢入前房直接接触角膜内皮，阻断角膜内皮细胞的营养，可引起角膜内皮细胞功能障碍，阻塞房角诱发继发性青光眼，导致角膜上皮细胞水肿、缺损或失代偿，甚至发生大泡性

角膜病变^[11]。因此，硅油可以通过直接接触和间接作用损伤角膜上皮细胞形态及功能。

CED 患者的临床表现不具有特异性，常被临床医生漏诊或误诊，长时间应用抗炎药物、抗病毒药物或抗感染药物可促进 CED 发生发展。持续长时间使用多种滴眼液，其药物自身及防腐剂的毒性作用可破坏角膜上皮微绒毛，导致角膜上皮再生、黏附及连接功能障碍。本研究 CED 患者术后均使用 3~4 种局部滴眼液药物，且持续时间 4 周及以上，主要有非甾体抗炎药物、糖皮质激素、广谱抗生素、散瞳药物，13 眼还同时使用抗青光眼药物，上述药物对角膜上皮细胞均有不同程度的损伤作用^[12-16]。此外，局部滴眼液中防腐剂可降低泪膜功能，抑制细胞有丝分裂，直接损伤角膜上皮细胞微绒毛，破坏上皮细胞紧密连接^[17]，从而加重 CED。马成霞等^[3]发现白内障术后 CED 发病时间为(13.5 ± 7.4) d，本研究结果发现微创玻璃体切割术后 CED 发病时间为(21.65 ± 12.32) d，较白内障术后 CED 发病晚。其原因可能是白内障手术需行透明角膜切口，对角膜及相关神经造成直接损伤，故 CED 发病出现较早；而本研究对象中 14 例患者手术方式为白内障联合玻璃体切割术，9 例患者的手术方式为单纯玻璃体切割术，未做透明角膜切口，微创玻璃体切割术对角膜及其神经损伤小，故 CED 发生时间较白内障术后 CED 发病时间相对较晚。另外，我们推测微创玻璃体切割术后 CED 发生可能与药物毒性作用的累积亦有一定的联系。

随着微创玻璃体视网膜手术设备的不断更新及临床医师手术技巧的提高，临床治疗目标由保眼球转变为最大程度上提高视功能。术后并发 CED 显著增加患者术后不适感，部分患者长期被不适症状困扰，甚至可能产生心理焦虑。本研究发现 23 例 CED 患者经治疗恢复时间为(21.65 ± 12.32) d。其中予以单纯药物治疗 14 眼；药物联合角膜绷带镜治疗 6 眼；药物联合自体血清治疗 3 眼。治疗后 91.30% 患者角膜上皮修复，荧光素染色转阴，不适症状消失。本研究发现大部分 CED 患者经药物或联合角膜绷带镜或自体血清治疗可取得良好疗效，少数 CED 患者病情继续进展，严重者出现角膜穿孔或营养不良性角膜病变，甚至继发感染，需行手术治疗。白内障术后 CED 患者恢复时间为 2~4 周^[3]，本研究结果中 CED 患者恢复时间为(26.82 ± 13.08) d，较单纯白内障术后 CED 患者恢复时间长。一方面，可能是因为本组病例中 60.83% 患者同时联合白内障手术，较单纯白内障手术时间长、损伤大，直接对角膜及其神经造成损伤，故 CED 恢复需更长时间；另一方面，可能是因为微创玻璃体切割术对眼球创伤更大，或与玻璃体内替代物填充及术后炎症反应持续时间长等因素相关。需进一步观察对比单纯玻璃体切割术、单纯白内障手术、白内障联合微创

玻璃体切割术后并发 CED 患者的恢复时间,从而比较微创玻璃体切割术与白内障手术对角膜的损伤程度。孙旭光等^[1]将 CED 的治疗原则概括为以下几方面:(1)停用以往的药物、早期选用无防腐剂的玻璃酸钠和促进上皮愈合眼用凝胶等进行治疗,有炎症浸润时可加用少量低浓度糖皮质激素;(2)角膜上皮出现缺损时可配戴绷带式角膜接触镜,晚上涂抗生素眼用凝胶;(3)出现神经营养性角膜病变的患者可给予自体血清治疗;(4)对迁延性角膜溃疡,应注意晚上预防性应用抗生素眼用凝胶,必要时可以考虑行羊膜移植术。此外,有学者发现严重的 CED 患者经包贴患眼^[3]、睑裂缝合^[18]也可以取得良好的疗效。

早发现和早治疗是防止 CED 迁延的关键,围手术期的预防至关重要。对于存在 CED 危险因素的患者,术前、术中及术后应尤其谨慎,尽可能做好预防措施。术前合理控制血糖,合并睑板腺功能障碍及倒睫者对症治疗,病情改善后再行手术;术中减少对角膜的机械性损伤及物理暴露时间,并采取一定的保护性措施,如配戴角膜接触镜或人工泪液滴眼;术后减少药物种类及缩短使用时间,选择对角膜上皮细胞影响小的药物,慎用影响角膜上皮修复的药物,如非甾体抗炎药物^[12]及抗青光眼药物^[13]。目前,关于 CED 研究报道较少,该疾病缺乏特异性,常常被误诊或漏诊。临床医师应增加对 CED 的认识,熟练掌握 CED 的诊治原则,预防为主,早期发现及合理治疗是关键。

因玻璃体切割术的特殊性,手术时间相对其他内眼手术复杂且时间长,联合前段手术、玻璃体内长期填充替代物、术后特殊体位、术后药物维持治疗以及二次手术等均可能增加 CED 的发生。在治疗原有疾病的同时,应当采取保护措施,尽可能防范因药物或手术所致的不良反应及并发症。临床工作中应谨防 CED 发生,增加对 CED 的认识,切勿漏诊误诊,早期诊断和及早治疗可防止 CED 引起的不可逆性损害。

参考文献

[1] SUN C G, WANG S. Pay attention to the corneal epithelial cell dysfunction after cataract surgery[J]. *Chin J Ophthalmol*, 2015, 51(3):161-162.
孙旭光,王森.重视白内障术后角膜上皮细胞功能障碍[J].中华眼科杂志,2015,51(3):161-162.

[2] LOHMANN A M, VAN BEST J A, DE KEIZER R J. Corneal metabolism and epithelial barrier function after cataract sur-

gery and intraocular lens implantation: a fluorophotometric study[J]. *Int Ophthalmol*, 1995, 19(4):225-233.

[3] MA C X, CHEN G, YUAN C F, TAN F L, LI B B. Clinical observation of the corneal epithelial cell dysfunction following cataract surgery[J]. *Chin J Ocul Traumat Occupat Eye Dis*, 2016, 38(11):831-833.
马成霞,陈刚,袁超峰,谭凤玲,李彬彬.白内障术后角膜上皮细胞功能障碍的临床观察[J].中华眼外伤职业眼病杂志,2016,38(11):831-833.

[4] GONZALEZ ANDRADES M, ALONSO PASTOR L, MAURIE J, CRUZAT A H, DOHLMAN C, ARGUESO P. Establishment of a novel *in vitro* model of stratified epithelial wound healing with barrier function[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:19395.

[5] QU JH, SUN X G. Research progress of corneal epithelial basal cells and basement membrane[J]. *Chin J Ophthalmol*, 2016, 52(9):703-707.
曲景灏,孙旭光.角膜上皮层基底细胞及其基底膜的研究进展[J].中华眼科杂志,2016,52(9):703-707.

[6] DIDENKO T N, SMOLIALOYA G P, SOROKIN E L, EGOROV V V. Clinical and pathogenetic features of neurotrophic corneal disorders in diabetes[J]. *Vestn Oftalmol*, 1999, 115(6):7-11.

[7] STORR PAULSEN A, SINGH A, JEPPESEN H, NORREGAARD J C, THULESEN J. Corneal endothelial morphology and central thickness in patients with type II diabetes mellitus[J]. *Acta Ophthalmol*, 2014, 92(2):158-160.

[8] WANG Y C, LI S, CHEN X, MA B, HE H, LIU T, et al. Meibomian gland absence related dry eye in ectodysplasin a mutant mice[J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(1):32-42.

[9] BOSCIA F, CARDASCIA N, SBORGIA L, FURINO C, FERRARI T M, SBORGIA C, et al. Evaluation of corneal damage by combined phacoemulsification and passive efflux of silicone oil in vitrectomized eyes[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2003, 29(6):1120-1126.

[10] BARAC J, KATUSIC D, IVANCIC D, SISLJAGIC V, BRADVICA M. Effect of intraocular silicone oil on ocular tissue[J]. *Coll Antropol*, 2005, 29(Suppl 1):51-54.

[11] VINCENT S J, VINCENT R A, MANNING L M, LEE GA. Persistent anterior chamber silicone oil and myopia[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2015, 41(7):1527-1529.

[12] LEE J S, KIM Y H, PARK Y M. The toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory eye drops against human corneal epithelial cells *in vitro*[J]. *J Korean Med Sci*, 2015, 30(12):1856-1864.

[13] KADMIEL M, JANOSHAZI A, XU X, CIDLOWSKI J A. Glucocorticoid action in human corneal epithelial cells establishes roles for corticosteroids in wound healing and barrier function of the eye[J]. *Exp Eye Res*, 2016, 152(1):10-33.

[14] MATSUMOTO S, STERN M E. Effect of anti-infective ophthalmic solutions on corneal cells *in vitro*[J]. *Adv Ther*, 2000, 17(3):148-151.

[15] LI N, DENG X G. Animal models of dry eye[J]. *Int Rev Ophthalmol*, 2010, 34(5):298-304.
李娜,邓新国.干眼动物模型的研究现状[J].国际眼科纵览,2010,34(5):298-304.

[16] PINHEIRO R, PANFIL C, SCHRAGE N, DUTESCU RM. The impact of glaucoma medications on corneal wound healing[J]. *J Glaucoma*, 2016, 25(1):122-127.

[17] NAGAI N, YOSHIOKA C, TANINO T, SHIMOMURA Y. Decrease in corneal damage due to benzalkonium chloride by the addition of mannitol into timolol maleate eye drops[J]. *J Oleo Sci*, 2015, 64(7):743-750.

[18] SUN Y Z, GU F, SUN P, ZHANG H, LIU Z L. Discussion of treatment for persistent corneal epithelium defect after vitrectomy[J]. *Int Eye Sci*, 2011, 11(6):1035-1037.