

丹参酮联合角膜缘干细胞移植术治疗翼状胬肉的临床观察[△]

桂平*,胡雪芬,张婵娟,费颀,谈伟(安徽人口职业学院附属医院眼耳鼻喉科,安徽池州 247099)

中图分类号 R276.7;R777.33 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)14-1942-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.14.19

摘要 目的:观察丹参酮联合角膜缘干细胞移植术治疗翼状胬肉的临床疗效和安全性。方法:采用回顾性分析方法,选取我院2010年2月—2014年9月收治的原发性翼状胬肉患者97例(118眼),根据用药情况分为观察组48例(57眼)和对照组49例(61眼)。两组患者均行自体角膜缘干细胞移植术。对照组患者于术前1周开始给予妥布霉素地塞米松滴眼液1~2滴,每4~6h 1次,行常规治疗;观察组患者在对照组基础上给予丹参酮胶囊0.5g,po,tid,连用3个月。比较两组患者角膜上皮修复时间和局部症状消退时间,观察两组患者术前及术后1、3个月角膜散光度和矫正视力情况,并统计两组患者复发和不良反应发生情况。结果:观察组患者角膜上皮修复时间、局部症状消退时间均显著短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者术前及术后1个月角膜散光、矫正视力比较,差异无统计学意义($P>0.05$);与术前比较,术后1、3个月两组患者角膜散光度显著降低、矫正视力显著升高,且术后3个月观察组显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者复发率为3.51%,显著低于对照组的14.75%,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:丹参酮联合自体角膜缘干细胞移植术治疗翼状胬肉,能显著缩短角膜上皮修复和局部症状消退时间,恢复患者视功能,降低复发率,且安全性好。

关键词 丹参酮;翼状胬肉;自体角膜缘干细胞移植术;复发率;视功能

Clinical Observation of Tanshinone Combined with Limbal Stem Cell Transplantation in the Treatment of Pterygium

GUI Ping, HU Xuefen, ZHANG Chanjuan, FEI Yi, TAN Wei (Dept. of Otorhinaryngology, the Affiliated Hospital of Anhui Vocational Institute of Population, Anhui Chizhou 247099, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of tanshinone combined with limbal stem cells transplantation in the treatment of pterygium. METHODS: Totally 97 cases (118 eyes) of primary pterygium admitted into our hospital during Feb. 2010-Sept. 2014 were analyzed retrospectively, and divided into observation group (48 cases, 57 eyes) and control group (49 cases, 61 eyes). Both groups received autologous limbal stem cell transplantation. The control began to give Tobramycin and dexamethasone eye drops 1-2 drop 1 week before surgery, every 4-6 h one times. Observation group was given Tanshinone capsules 0.5 g, po, tid, one week before surgery, for 3 months. Repair time of corneal epithelium and local symptom regression time were compared between 2 groups. Corneal astigmatism and corrected visual acuity were observed in 2 groups before and 1, 3 months after surgery. The occurrence of recurrence and ADR was analyzed statistically in 2 groups. RESULTS: The repairing time of corneal epithelial and local symptom regression time in observation group were significantly shorter than control group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in corneal astigmatism and corrected visual acuity between 2 groups before and one month after surgery ($P>0.05$). 1, 3 months after surgery, corneal astigmatism of 2 groups was decreased significantly and corrected visual acuity was increased significantly than before surgery, and 3 months after surgery the observation group was significantly better than the control group, with statistical significance ($P<0.05$). The recurrence rate of observation group was 3.51%, which was significantly lower than 14.75% of control group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Tanshinone combined with autologous limbal stem cell transplantation in the treatment of pterygium can shorten the time of corneal epithelial repair and local symptoms, restore the visual function of patients and reduce recurrence rate with good safety.

KEYWORDS Tanshinone; Pterygium; Autologous limbal stem cell transplantation; Recurrence rate; Visual function

翼状胬肉是一种眼科常见的结角膜表面纤维血管组织增生的眼表疾病,发病率高。虽然手术方式多样,但术后复发一直是困扰患者和医务工作的一大难题。近年来,翼状胬肉切除联合自体角膜缘干细胞移植有

效降低了翼状胬肉的复发率,但复发率仍未达到预期目标^[1]。我院在翼状胬肉切除联合自体角膜缘干细胞移植的同时,给予丹参酮胶囊,患者复发率大幅降低,且安全性好,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合翼状胬肉诊断标准^[2]者;(2)病变为进行期^[2]。

[△] 基金项目:安徽省高等学校省级质量工程项目(No.2014j-yxm683);安徽省教育厅高校自然科学研究重点项目(No.KJ2016 A249)

* 副主任医师,副教授。研究方向:角膜病。电话:0566-2613559。E-mail:guiqing7879@163.com

排除标准:(1)病变组织侵入角膜不足1 mm者;(2)合并其他眼部疾病,如结角膜炎、角膜瘢痕、眼底病变者;(3)伴有心脑血管疾病、胃炎、胃溃疡、皮肤病、自身免疫性疾病等全身疾病者。

1.2 资料来源

采用回顾性分析法,选取我院2010年2月—2014年9月收治的原发性翼状胬肉患者97例(118眼),根据用药情况,分为观察组48例(57眼)和对照组49例(61眼)。其中,观察组男性25例,女性23例;年龄38~73岁,平均年龄(56.40±11.24)岁;病程3~25年,平均病程(9.46±6.63)年。对照组男性22例,女性27例;年龄42~67岁,平均年龄(54.45±9.18)岁;病程2~18年,平均病程(8.33±4.39)年。两组患者性别、年龄、病程等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会批准。

1.3 治疗方法

两组患者均行自体角膜缘干细胞移植术,术前予视力检查、角膜散光检查、裂隙灯显微镜检查、眼底检查、眼压测量、泪道冲洗等眼科常规检查,以及血常规、肝肾功能等实验室检查。对照组患者于术前1周开始给予妥布霉素地塞米松滴眼液1~2滴,每4~6 h 1次,行常规治疗;观察组患者在对照组基础上给予丹参酮胶囊(河北兴隆希力药业有限公司,批准文号:国药准字Z13020110,规格:每粒装0.25 g)0.5 g,po,tid,连用3个月。

1.4 观察指标

(1)观察两组患者术后角膜上皮修复时间、局部症状消退时间,术前及术后1、3个月视功能指标角膜散光度和矫正视力情况。角膜上皮修复标准为角膜上皮荧光染色阴性。角膜散光测量均由同一人采用日本Topcon公司生产的电脑验光仪测量,并行视力矫正。(2)观察两组患者术后3个月复发情况。复发评定标准^[2]——治愈:手术部位角膜上皮愈合良好,角膜光滑洁净,结膜平复无充血,无增生物出现;复发:结膜增厚充血,并带血管膜样组织向角膜缘内生长。(3)观察两组患者不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

应用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。角膜上皮修复时间、局部症状消退时间、视功能指标等数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;复发、不良反应等数据以例数或率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术后角膜上皮修复时间、局部症状消退时间比较

观察组患者角膜上皮修复时间、局部症状消退时间均显著短于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者术后角膜上皮修复时间、局部症状消退时间比较($\bar{x}\pm s, d$)

Tab 1 Comparison of repair time of corneal epithelium and local symptom regression time between 2 groups after surgery($\bar{x}\pm s, d$)

组别	<i>n</i>	角膜上皮修复时间	局部症状消退时间
观察组	57	4.75±1.25	6.72±0.95
对照组	61	5.25±1.33	7.11±0.78
<i>t</i>		2.10	2.44
<i>P</i>		0.038	0.016

2.2 两组患者手术前后视功能指标比较

两组患者术前及术后1个月散光度和矫正视力组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。与术前比较,术后1、3个月两组患者散光度显著降低,矫正视力显著提高,且术后3个月观察组显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者手术前后视功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of visual function between 2 groups before and after surgery($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	术前		术后1个月		术后3个月	
		散光度	矫正视力	散光度	矫正视力	散光度	矫正视力
观察组	57	2.36±1.95	0.43±0.15	1.18±0.64*	0.74±0.21*	0.85±0.20*	1.22±0.44*
对照组	61	2.15±1.86	0.46±0.16	1.23±0.46*	0.68±0.19*	1.17±0.66*	1.05±0.32*
<i>t</i>		0.60	1.05	0.49	1.63	3.51	2.41
<i>P</i>		0.551	0.296	0.625	0.106	0.001	0.017

注:与术前比较,* $P<0.05$

Note: vs. preoperative,* $P<0.05$

2.3 两组患者术后3个月复发情况比较

观察组患者复发率为3.51%,显著低于对照组的14.75%;治愈率为96.49%,显著高于对照组的85.25%,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者术后3个月复发情况比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of recurrence between 2 groups 3 months after surgery[case(%)]

组别	<i>n</i>	复发	治愈
观察组	57	2(3.51)	55(96.49)
对照组	61	9(14.75)	52(85.25)
χ^2		4.41	3.88
<i>P</i>		0.036	0.015

2.4 不良反应

两组患者皮疹、胃肠道不适、发热、丙氨酸转氨酶升高等不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表4。

表4 两组患者不良反应发生率比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of the incidence of ADR between 2 groups [case(%)]

分组	<i>n</i>	皮疹	胃肠道不适	发热	丙氨酸转氨酶升高
观察组	48	5(10.42)	5(10.42)	2(4.17)	4(8.33)
对照组	49	1(2.04)	3(6.12)	4(8.16)	1(2.04)
χ^2		2.93	0.59	0.67	1.96
<i>P</i>		0.087	0.442	0.414	0.161

3 讨论

翼状胬肉以新生纤维血管组织由球结膜向角膜不断侵袭为特征,复发率高,可达20%~70%^[3]。翼状胬肉的发病机制尚无统一定论,病理学研究证明,翼状胬肉病变出现增生时,病变组织可见密集排列的胶原纤维,并且成纤维细胞迅速增殖,形成新生血管^[4],具有类似肿瘤发生前的性质^[5]。大量浆细胞和淋巴细胞浸润,同时肥大细胞反应显示翼状胬肉发病过程受到免疫因素的影响^[6]。目前,翼状胬肉的治疗仍然是以手术为主。手术方式有多种,如单纯切除术、头部转移术、巩膜暴露术、结膜移植法、角膜缘干细胞移植、羊膜移植等。

研究显示,有效修复角膜上皮的关键在于促进角膜缘基底层干细胞的增生分化^[6]。一般情况下,角膜缘的增生分化能抑制结膜上皮、血管向角膜的侵袭,从而发挥较强的屏障作用。如果角膜缘干细胞功能下降或缺乏,其屏障功能也明显降低,促使结膜组织侵入,导致新生血管形成、局部球结膜组织增生和胶原纤维变性。采用自体角膜缘上皮移植的方法为胬肉术区重新提供了角膜缘干细胞,使眼表的生理环境得以重建。自体角膜缘干细胞移植治疗翼状胬肉具有取材方便、费用低、副作用小、复发率低等优点^[7]。

丝裂霉素等抗代谢药物被认为能显著抑制眼部成纤维细胞的增殖,临床应用广泛,但是这类药物毒副作用大,并发症多^[8]。寻找能有效抑制成纤维细胞增殖且毒副作用小的药物多年来一直是临床致力研究的目标。丹参酮是丹参中的主要有效成分,包括丹参酮Ⅱ_A等多种有效成分^[9]。药理实验发现,丹参酮的作用范围较广,既可用于治疗心脑血管疾病,同时还具有抗菌消炎、抗肿瘤以及抗氧化的药理作用^[10]。相关文献指出,丹参酮Ⅱ_A能抑制炎症因子细胞间黏附分子1(ICAM-1)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)以及核转录因子(NF)- κ Bp65的表达,从而降低患者缺血损伤后的炎症反应^[11]。本研究结果显示,观察组患者角膜上皮修复、局部症状消退时间短于对照组,复发率低于对照组,在减少散光度和促进视力恢复方面都优于对照组,差异均有统计学意义($P>0.05$)。有研究认为,丹参酮的非醌结构是其细胞毒作用的基础,因为醌类结构能够合成自由基,导致DNA受损,抑制肿瘤细胞DNA的合成^[12]。丹参还可通过增加乏氧细胞的氧压作用,抑制肿瘤微血管的形成^[13]。吴志远等^[13]通过观察兔耳增生性瘢痕组织形成发现,丹参酮Ⅱ_A可抑制成纤维细胞增殖,并降低胶原纤维含量。祝绚等^[14]研究证实,丹参酮Ⅱ_A不仅具有抗肿瘤作用,还具有免疫调节作用。自体角膜缘干细胞移植术与丹参酮联合治疗翼状胬肉,一方面角膜缘干细胞移植术恢复了

角膜缘干细胞的数量、功能和屏障,另一方面丹参酮可能有效发挥了抑制成纤维细胞增殖的作用,同时丹参酮的抗炎、抗肿瘤及免疫调节作用也是减少复发率的重要因素。

综上所述,丹参酮联合自体角膜缘干细胞移植术治疗翼状胬肉,能显著缩短角膜上皮修复和局部症状消退时间,恢复患者视功能,降低复发率,且安全性好。但本研究样本较小,虽有随访,但并未对随访结果进行详细统计,有待后续研究进一步完善。

参考文献

- [1] 刘希才.翼状胬肉切除联合角膜缘干细胞移植与联合结膜瓣转移效果观察[J].河北医学,2014,20(2):237-239.
- [2] 赵堪兴,杨培增.眼科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:117.
- [3] 赵建浩,姚素芬.鸡胆子联合角膜缘干细胞移植治疗翼状胬肉[J].山西中医学院学报,2000,1(1):120-121.
- [4] 彭畅.环氧酶2在翼状胬肉新生血管形成中的作用及机制研究[D].合肥:安徽医科大学,2014.
- [5] 罗廷浩.兔角膜缘上皮细胞培养与移植的实验研究[J].中国中医眼科杂志,2012,22(2):84-87.
- [6] 罗康.自体角膜缘干细胞移植术治疗翼状胬肉创面愈合时间和复发率观察[J].临床合理用药杂志,2013,6(23):201-202.
- [7] Khakshoor H, Razavi MF, Daneshvar R, *et al*. Preoperative subpterygeal injection vs intraoperative mitomycin C for pterygium removal: comparison of results and complications[J]. *Am J Ophthalmol*, 2010,150(2):193-198.
- [8] 严荣.丹参酮药用进展分析[J].亚太传统医药,2013,9(12):85-86.
- [9] 夏鑫华,刘梅.丹参酮Ⅱ_A和丹酚酸B对肝癌HepG2细胞株的作用及其机制探讨[J].中药材,2014,37(4):652-655.
- [10] 马丙祥,董宠凯.丹参的药理作用研究新进展[J].中国药房,2014,25(7):663-665.
- [11] 罗厚蔚,韦苞洋,刘全海,等.丹参二萜醌的细胞毒活性及构效关系研究[J].中国药科大学学报,2012,33(1):6-13.
- [12] 汤芷妮,骆云鹏,葛菲,等.活血化痰抗肿瘤中草药作用机制的研究进展[J].中国药房,2016,27(8):1146-1149.
- [13] 吴志远,罗少军,汤少明,等.丹参酮Ⅱ_A对兔耳增生性瘢痕组织形成的影响[J].广东医学院学报,2012,20(4):255-257.
- [14] 祝绚,鲍依稀,李进,等.云芝糖肽、丹参酮Ⅱ_A对荷瘤小鼠的抗肿瘤及免疫调节作用[J].中国免疫学杂志,2013,24(6):526-529.

(收稿日期:2016-06-20 修回日期:2016-09-13)

(编辑:黄欢)