

羊膜的特性及其在准分子激光屈光性角膜手术中的应用

杜娟 综述 刘祖国 肖启国 审校

Characteristics of amniotic membrane and its application in excimer laser refractive surgery

Du Juan, Liu Zuguo, Xiao Qigua Department of Ophthalmology, Affiliated Second Hospital of Nanhua University, Hengyang 421001, China

Abstract The special structure and biological viability of amniotic membrane (AM) makes it as an ideal biological material. Excimer laser refractive surgery is commonly used to treat ametropia, especially myopia. Current topics for the research include improving post-operative visual outcomes and minimizing side effects. Due to the special characteristics of the amniotic membrane, it has been gradually applied in clinic in ophthalmology. It is readily available and easy to handle. And now it has been widely used in post excimer laser refractive surgery and discussed in many reports. The histological structure, physiological characteristic, mechanism of action and the application in excimer laser refractive surgery are summarized and discussed in this paper.

Key words amniotic membrane; transplantation; excimer laser refractive surgery

摘要 准分子激光屈光性角膜手术是临床上最常见的矫治近视的手术方式,如何提高术后的视觉质量、减少并发症是研究的热点。由于羊膜具有独特的结构特性和生物学活性,而且来源广泛、处理相对简便,使其成为较理想的生物材料,在国内外已逐渐应用于眼科临床,特别是近年来在准分子激光屈光性角膜手术中的应用已见诸多报道。就羊膜的组织结构、特性、作用机制及近年来羊膜在准分子激光屈光性角膜手术中的应用及预后做一综述。

关键词 羊膜; 移植; 准分子激光屈光性角膜手术

分类号 R 779.62 **文献标识码** A **文章编号** 1003-0808(2008)01-0074-03

自 1995年 Kim等^[1]将羊膜用于兔眼化学烧伤模型的眼表重建获得成功,羊膜在眼科的应用逐渐开展。随后保存羊膜成功地用于临床重建眼表^[2-3],处理及保存方法得到不断的改善,应用也越来越广泛。准分子激光屈光性角膜手术是临床上最常见的矫治近视的手术方式,如何提高术后的视觉质量、减少并发症是研究的热点,羊膜应用于准分子激光屈光性角膜手术已有诸多报道。

1 羊膜的特性

1.1 羊膜的结构特性

羊膜是人胎盘的最内层,正常羊膜薄而透明,无血管及神经,厚度为 20~500 μm ^[4]。光镜下自外向内分

为 5层^[5]:上皮层、基底膜、致密层、纤维母细胞层及海绵层。在组织切片上将后 3层统称为基质层。上皮层表面有大量微绒毛结构,构成羊膜上皮细胞的外侧面。上皮细胞间由桥粒和半桥粒相连,羊膜细胞在基底膜上的半桥粒结构非常丰富^[6-7]。

1.2 羊膜的生物学特性

羊膜具有良好的生物学特性,主要表现在:(1)免疫原性极低,几乎不会引起机体针对羊膜植片的免疫排斥反应^[8-9]。(2)与角膜和结膜上皮的基底膜极为相似,可用作眼表上皮基底膜的替代物,为病变组织提供健康的上皮下基质环境,促进眼表上皮化^[10];羊膜本身分泌的多种生长因子也可促进眼表正常上皮形成,加速上皮修复^[11-12]。(3)含有多种炎症因子及新生血管抑制因子,能有效地产生抗炎和抗新生血管作用^[13-15]。(4)可抑制 TGF- β_1 等细胞因子的表达,减少成纤维细胞分化增生,减少瘢痕形成^[16]。(5)促进宿主自身的防御功能,增强局部的抗感染作用^[17]。

本课题为湖南省卫生厅基金资助(B2006-119)

作者单位:421001衡阳,南华大学附属第二医院眼科(杜娟、肖启国);361005厦门大学医学院眼科研究所(刘祖国)

通讯作者:肖启国(Email: qiguoxiao@yahoo.com.cn)

(6)具有良好的抗黏附性,用于穹隆部结膜囊的重建时可防止睑球粘连的发生,对泪膜的形成和稳定也有促进作用^[18]。这些生物学特性使羊膜在准分子激光屈光性角膜手术方面得到较多的应用。

2 羊膜在准分子激光屈光性角膜手术中的应用

2.1 羊膜用于 PRK术后

准分子激光屈光性角膜切削术 (photorefractive keratectomy, PRK)能够保留尽可能多的角膜厚度,安全性、有效性和良好的可预测性已得到肯定,是中低度近视的良好术式。但 PRK存在较高的角膜上皮雾状混浊 (haze)和近视回退 (myopic regression),发生率近 92%^[19]。Sippel等^[20]发现 PRK术后羊膜遮盖可减少 haze的形成及屈光回退的发生,提高视觉质量。

散光是 PRK术后的又一常见并发症,Zhou等^[21]采用羊膜移植治疗 10只兔 (20只眼)PRK术后所致的散光,用光学性柱镜矫正术 (PARK)制作散光模型,术毕立即在 1只眼行羊膜移植,另 1只眼用普通聚乙烯膜覆盖,10-0尼龙线间断缝合于切削区外的球结膜上。术前,术后 1、2、3个月分别行角膜地形图、角膜曲率等检查,结果发现两组术前,术后 1、2、3个月对比角膜曲率差异均无统计学意义,但第 3个月羊膜移植组比对照组散光明显减轻,认为羊膜不仅可以减轻 PRK术后所致的散光,推测对其他手术所致的散光也有一定疗效。其机制可能与羊膜移植使角膜表面更光滑平整,泪膜恢复更快速有关。

羊膜移植术后在羊膜融解前明显影响了患者的视力且增加了二次手术的风险,加重了患者的心理负担。为此 Kim等^[22]将羊膜制成羊膜软膏 (amniotic membrane ointment, AMO),应用于 10只兔 (20只眼)PRK术后,认为 AMO具有与羊膜移植类似的效果,且使用方便、缩短手术时间、减少手术的并发症、减轻患者痛苦,可应用于临床。并推测其可能机制与阻止多形核白细胞的聚集及角膜基质细胞凋亡从而进一步减轻细胞膜氧自由基的脂质过氧化反应有关。

2.2 羊膜用于 LASIK术后

准分子激光原位角膜磨镶术 (laser in situ keratomileusis, LASIK)不破坏角膜上皮及前弹力层,可以避免或减少 PRK术后的一些并发症,如 haze、屈光回退等,术后无明显的眼部不适、视力恢复快,目前已经成为屈光矫治手术中开展最多、应用最广泛的一种手术方式。术中角膜瓣的异常及术后瓣移位、皱褶、瓣下异物残留和瓣下上皮细胞植入是其主要并发症。羊膜在 LASIK术后瓣膜并发症预防方面显示出一定的

应用前景。Lee等^[23]报道 2例角膜瓣蒂断离的 LASIK患者应用羊膜移植取得良好的疗效。1例是术中产生一纵贯瞳孔的撕裂区,术后第 2 d发生上皮植入、不规则散光,去除长入的上皮细胞后将羊膜覆盖在瓣上,5 d后去除羊膜,术后 2周末再发生上皮植入且散光明显减轻。另 1例是术中出现角膜瓣穿孔,术后戴软性角膜接触镜治疗,术后 2周角膜上皮植入,3个月上皮植入达瞳孔缘。去除植入的上皮细胞,术后 2个月复发,且视力下降、植入细胞的密度及范围增加,角膜地形图提示不规则散光。处理瓣下植入的上皮细胞后,将羊膜覆盖在瓣上,再在此羊膜上盖一块更大的羊膜,术后 4 d去除上层羊膜,抗生素及糖皮质激素滴眼液点眼。3 d后去除下层羊膜发现无上皮植入,患者的视力较前明显提高,散光也大大减轻。认为羊膜移植解决了角膜瓣下上皮植入的难题,且减轻了将瓣直接缝合所致的散光。因为羊膜独有的弹性能对复位后的角膜瓣施压,减少新生上皮与眼睑的摩擦;且羊膜能促进角膜瓣愈合,可以有效地阻止角膜瓣下上皮细胞植入,减轻因上皮植入而导致的散光。

2.3 羊膜用于 LASEK术后

准分子激光上皮瓣下角膜磨镶术 (laser epithelial keratomileusis, LASEK)是介于 LASIK和 PRK之间的一种手术。它和 LASIK的不同就在于全层角膜上皮层构成 LASEK上皮瓣,而包含角膜浅基质至上皮层构成 LASIK瓣。LASEK的优点在于避免了 LASIK制作角膜瓣中可能发生的并发症,缩短了 PRK术后角膜上皮愈合时间,减轻患者的疼痛反应及 haze的程度。但 LASEK也同样存在着上皮瓣游离、溶解、碎片、滑动等并发症,如术中发生上皮瓣破损或高度水肿则相当于 PRK,且术后视力恢复及屈光力稳定速度比 LASIK慢。Lee等^[24]将 84例 LASEK患者分为羊膜移植组 54例 (94眼)与空白组 30例 (58眼),前者于 LASEK术后行羊膜移植,配戴软性角膜接触镜,待角膜上皮愈合后将羊膜及软性角膜接触镜去除,给予抗生素及糖皮质激素滴眼液点眼 1个月。结果发现羊膜组的上皮愈合时间明显短于空白组,裸眼视力优于对照组, haze的发生明显低于对照组。认为其可能与羊膜中含有的表皮生长相关因子可促进上皮再生和伤口愈合、抑制炎症因子的表达、减轻炎症细胞浸润和减少上皮细胞死亡有关,但羊膜促进上皮愈合的亚细胞机制尚有待进一步研究。

2.4 羊膜用于 PTK术后

准分子激光治疗性角膜切削术 (phototherapeutic keratectomy, PTK)是切削角膜浅表瘢痕,此术式已逐

渐应用于 PRK 术后 haze 的发生、浅层角膜白斑等。陈家祺等^[25]认为 PTK 术后行羊膜覆盖可减少角膜混浊,提高手术质量。

Lee 等^[26]报道 2 例关于准分子激光屈光性角膜手术后发生 haze 和屈光回退后的治疗。1 例患者行 PRK 术后 9 个月发生 haze 和屈光回退,行 PRK 和 PTK 治疗后 9 个月复发且加重,给予 PTK 治疗后将羊膜上皮面朝上铺于基质床后,配戴软性角膜接触镜,术后 3 d 去除羊膜,保留软性角膜接触镜,术后 1 个月 haze 消失,且视力明显提高。另一患者行 LASEK 术后 4 个月发生 haze 及视力下降,给予 PTK 治疗后 2 个月又复发,再给予 PTK 及羊膜移植治疗,术后屈光回退得以减轻,haze 消失。认为角膜细胞凋亡是角膜纤维化的第一步,羊膜能抑制角膜细胞凋亡从而发挥抗纤维化作用。

3 应用前景及存在的问题

羊膜是一种特殊的生物学材料,具有较强的促进上皮化、抗炎、抗新生血管及抗纤维化等特性。虽然目前对其在屈光手术方面作了大量的研究并取得了较好的效果,但其发挥作用的成分、具体作用机制至今仍不明确。目前研究大部分均仅局限于动物实验,离真正的临床应用还有很大的距离。另外羊膜移植虽然能够改善患者远期的视觉质量,但增加了二次手术风险并影响术后视觉质量的快速恢复。而 AMO、羊膜提取液尚处于开发研究阶段,国内外已有越来越多的学者投入此方面的研究,羊膜将在准分子激光屈光性角膜手术的临床应用上显示良好的应用前景。

参考文献

- Kim JC, Tseng SCG. Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas [J]. *Cornea*, 1995, 14 (5): 473 - 484
- Lee SH, Tseng SCG. Amniotic membrane transplantation for persistent epithelial defects with ulceration [J]. *Am J Ophthalmol*, 1997, 23 (3): 303 - 312
- Tseng SCG, Prabhasawat P, Lee SH. Amniotic membrane transplantation for conjunctival surface reconstruction [J]. *Am J Ophthalmol*, 1997, 124 (6): 765 - 774
- Danforth DN, Hull RW. The microscopic anatomy of the fetal membranes with particular reference to the detailed structure of the amnion [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1958, 75: 536 - 550
- Boume GL. The microscopic anatomy of the human amnion and chorion [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1960, 79: 1070 - 1073
- Lee SH, Tseng SCG. Amniotic membrane transplantation for persistent epithelial defects with ulceration [J]. *Am J Ophthalmol*, 1997, 85: 303 - 312
- 文道源, 李舒梅, 林卡莉, 等. 新鲜羊膜、冻干羊膜、羊膜细胞外基质的形态研究 [J]. *中国实用眼科杂志*, 2003, 21: 734 - 738
- Adinolfi M, Akle CA, Mccoll I. Expression of HLA antigens, beta 2-microglobulin and enzymes by human amniotic epithelial cells [J]. *Nature*, 1982, 295: 325 - 327
- Houlihan JM, Bin PA, Harper HM, et al. The human amnion is a site of MHC class IIb expression: evidence for the expression of HLA-E and HLA-G [J]. *J Immunol*, 1995, 154: 5665 - 5674
- Fukuda K, Chikama T, Nakamura M, et al. Differential distribution of subchains of the basement membrane components type IV collagen and laminin among the amniotic membrane, cornea, and conjunctiva [J]. *Cornea*, 1999, 18: 73 - 79
- Koizumi NJ, Inatomi TJ, Sotozono CJ, et al. Growth factor mRNA and protein in preserved human amniotic membrane [J]. *Curr Eye Res*, 2000, 20: 173 - 177
- Letko E, Stechschulte SU, Kenyon KR, et al. Amniotic membrane inlay and overlay grafting for corneal epithelial defects and stromal ulcers [J]. *Arch Ophthalmol*, 2001, 119: 659 - 663
- Zhou S, Chen J, Feng J. The effects of amniotic membrane on polymorphonuclear cells [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2003, 116: 788 - 790
- 马翔, Bazan H, 李军. 羊膜培养液抑制角膜新生血管的实验研究 [J]. *中华眼科杂志*, 2003, 39: 753 - 756
- Shimmura S, Shimazaki J, Ohashi Y, et al. Antiinflammatory effects of amniotic membrane transplantation in ocular surface disorders [J]. *Cornea*, 2001, 20: 408 - 413
- Tseng SCG, Li DQ. Down regulation of TGF- α , β ₁, β ₂, β ₃ and TGF-receptor expression in human corneal fibroblasts by amniotic membrane [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998, 39: 428 - 433
- Tahiri YP, Sigler L, Inge E. Antibacterial properties of human amniotic membranes [J]. *Placenta*, 1991, 12 (3): 285 - 288
- Tseng SCG, Prabhasawat P, Lee SH. Amniotic membrane transplantation for conjunctival surface reconstruction [J]. *Am J Ophthalmol*, 1997, 124 (7): 765 - 774
- Lavery FL. Photorefractive keratectomy in 472 eyes [J]. *Refract Com Surg*, 1993, 9: 98 - 100
- Sippel KC, Ma JJ, Foster CS. Amniotic membrane surgery [J]. *Curr Opin in Ophthalmol*, 2001, 12 (4): 269 - 281
- Zhou XT, Rho SH, Yoo KW, et al. Amniotic membrane corrects surgically induced astigmatism [J]. *Ophthalmologica*, 2006, 220: 389 - 392
- Kim TH, Lee DY, Rho JH, et al. Application of newly developed amniotic membrane ointment for photorefractive keratectomy in rabbits [J]. *Ophthalmic Res*, 2006, 38: 58 - 61
- Lee ES, Lee HK, Stephen M, et al. Amniotic membrane as a biologic pressure patch for treating epithelial ingrowth under a damaged laser in situ keratomileusis flap [J]. *Cataract Refract Surg*, 2006, 32: 162 - 165
- Lee HK, Kim JK, Kim SS, et al. Effect of amniotic membrane after laser-assisted subepithelial keratectomy on epithelial healing clinical and refractive outcomes [J]. *Cataract Refract Surg*, 2004, 30: 334 - 340
- 陈家祺. 眼前段严重烧伤活动期的手术治疗 [J]. *中华眼科杂志*, 2002, 38: 56 - 59
- Lee HK, Kim JK, Kim EK, et al. Phototherapeutic keratectomy with amniotic membrane for severe subepithelial fibrosis following excimer laser refractive surgery [J]. *Cataract Refract Surg*, 2003, 29: 1430 - 1435

(收稿: 2007 - 06 - 01 修回: 2007 - 11 - 23)

(本文编辑: 王莉红)