

羊膜移植治疗不同阶段和不同程度眼碱化学烧伤的效果

李莹, 陈颖欣, 高明宏

<https://doi.org/10.12307/2023.128>

投稿日期: 2022-03-18

采用日期: 2022-05-13

修回日期: 2022-06-13

在线日期: 2022-07-13

中图分类号:

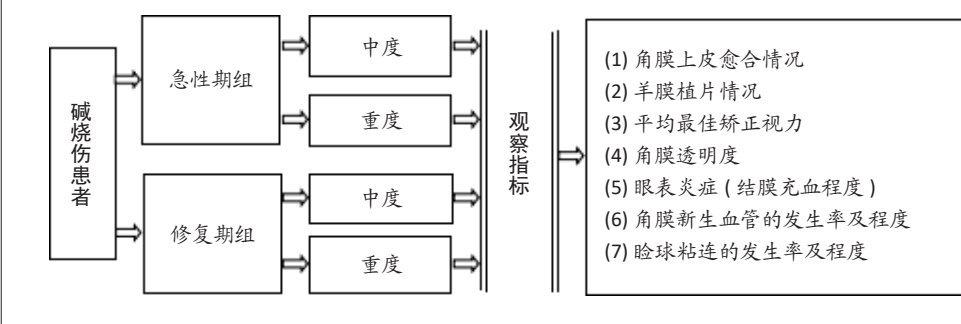
R446; R496; R318

文章编号:

2095-4344(2023)11-01772-08

文献标识码: B

文章快速阅读: 羊膜移植在伤后7 d急性期和8-21d修复期眼碱化学烧伤中的作用



文题释义:

羊膜移植术: 用羊膜修复眼结膜、角膜缺损区的创面, 可提供一个理想的基底膜, 使其迅速上皮化及创口愈合, 已受到眼科学界的广泛重视。此法保存的羊膜其上皮细胞已经灭活, 移植后羊膜需要受眼的眼表上皮细胞增殖、移行并覆盖才能完成眼表病灶区的上皮化。

角膜缘干细胞: 角膜缘为角膜和结膜、巩膜交界部分, 与角膜鉴别的标志是Bowman氏膜的终止处; 与结膜的鉴别标志是不含杯状细胞。

角膜缘干细胞主要功能是更新修复角膜上皮, 保持角膜上皮的完整性, 抑制免疫炎症及新生血管浸润, 并维持眼表的稳定。

摘要

背景: 羊膜移植已被用于治疗各阶段眼部化学烧伤, 它能促进角膜上皮化、减轻炎症并恢复眼表完整性, 防止眼组织融化。

目的: 通过分析羊膜移植在急性期(伤后7 d)和修复期(8 d-21 d)眼碱化学烧伤中的疗效, 以及比较羊膜移植对不同程度眼碱化学烧伤的治疗效果, 以探讨羊膜移植在治疗眼碱化学烧伤中的最佳应用时机和作用机制。

方法: 对2015年11月至2021年12月在北部战区总医院采用羊膜移植治疗的眼碱化学烧伤共47例(59眼)临床资料进行回顾性分析; 急性期组26例(35眼), 伤后0.5 h-7 d; 修复期组21例(24眼), 伤后8-21 d。59眼中39眼为II-III级(中度烧伤), 20眼为IV-VI级(重度烧伤)。两组患者均于入院后次日行羊膜移植术。于术前及术后3周, 1, 2, 3个月时观察和记录角膜上皮缺损愈合率、视力、角膜透明度、眼表炎症程度、角膜血管化程度及睑球粘连情况, 并进行统计学分析。

结果与结论: ①术后平均上皮缺损面积、角膜上皮化率、平均完全上皮愈合时间、术后3个月最佳矫正视力、术后角膜透明度分级、睑球粘连发生率及角膜血管化程度、成功率, 急性期组均优于修复期组($P < 0.05$); ②随访结束时, 两组组内比较中度组羊膜移植成功率显著高于重度组($P < 0.05$); 羊膜移植失败者中多数(65.2%)为重度的眼碱化学烧伤, 伴有角膜缘缺血面积较大, 经反复多次的羊膜移植眼表无法恢复稳定性, 发展为角膜结膜化, 伴有角膜中央新生血管浸润及重度睑球粘连, 视力降为手动; ③结论: 急性期是羊膜移植治疗眼碱化学烧伤的最佳应用时机; 对于角膜上皮缺损经久不愈的重度眼碱化学烧伤患者, 需早期多次行羊膜移植, 方可起到支持创面修复的作用; 对于术后行多次羊膜移植后仍出现持续性上皮缺损、角结膜有溶解倾向的重度眼碱化学烧伤患者, 应停止羊膜移植, 需改为永久性睑缘粘连术或结膜瓣遮盖术, 稳定后进行眼表的二期重建。

关键词: 羊膜移植; 眼碱化学烧伤; 眼表重建; 急性期; 修复期

Therapeutic efficacy of amniotic membrane transplantation in different stages and degrees of ocular alkali chemical burns

Li Ying, Chen Yingxin, Gao Minghong

General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110000, Liaoning Province, China

Li Ying, Master, Physician, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110000, Liaoning Province, China

Corresponding author: Chen Yingxin, MD, Associate chief physician, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110000, Liaoning Province, China

Abstract

BACKGROUND: Amniotic membrane transplantation has been used to treat chemical burns of the eyes at various stages. It promotes corneal epithelialization, reduces inflammation, and restores the integrity of the ocular surface, preventing thawing of the ocular tissue.

OBJECTIVE: To analyze the efficacy of amniotic membrane transplantation in ocular alkali chemical burns in the acute phase (7 days after injury) and in the

北部战区总医院, 辽宁省沈阳市 110000

第一作者: 李莹, 女, 1994年生, 辽宁省沈阳市人, 满族, 2020年锦州医科大学毕业, 硕士, 医师, 主要从事角膜病相关研究。

通讯作者: 陈颖欣, 博士, 博士后, 副主任医师, 北部战区总医院, 辽宁省沈阳市 110000

<https://orcid.org/0000-0003-3993-8314> (李莹)

引用本文: 李莹, 陈颖欣, 高明宏. 羊膜移植治疗不同阶段和不同程度眼碱化学烧伤的效果 [J]. 中国组织工程研究, 2023,

27(11):1772-1779.



repair phase (8–21 days) and to compare the effects of amniotic membrane transplantation in ocular alkali chemical burns with different degrees, in order to explore the optimal timing and mechanism of amniotic membrane transplantation for ocular alkali chemical burns.

METHODS: A retrospective analysis was performed in 47 cases (59 eyes) undergoing amniotic membrane transplantation for ocular alkali chemical burns in the General Hospital of Northern Theater Command, China from November 2015 to December 2021. There were 26 patients (35 eyes), 0.5 hours–7 days (including 7 days) after injury, in acute phase group and 21 patients (24 eyes), 8–21 days after injury, in repair period group. Of the 59 eyes, 39 eyes were grade II–III (moderate burns) and 20 eyes were grade IV–VI (severe burns). Patients from both groups underwent amniotic membrane transplantation the next day after admission. The corneal epithelial defect healing rate, vision, corneal clarity, degree of ocular surface inflammation, degree of corneal vascularization, and symblepharon were observed and recorded at preoperative and postoperative 3 weeks, 1 month, 2 months, and 3 months in the two groups. Statistical analyses were then performed.

RESULTS AND CONCLUSION: The acute phase group was superior to the repair period group in terms of average epithelial defect area, corneal epithelialization rate, average complete epithelial healing time, best corrected visual acuity at 3 months after operation, postoperative corneal transparency grading, incidence of symblepharon, degree of corneal vascularization, and success rate after operation ($P < 0.05$). By the end of the follow-up, the success rate of amniotic membrane transplantation was significantly higher in the moderate burn group than the severe burn group ($P < 0.05$). Most of the patients with failed amniotic membrane transplantation (65.2%) suffered from severe ocular alkali chemical burns, accompanied by a large area of limbal ischemia. The ocular surface could not be stabilized after repeated amniotic membrane transplantation, corneal conjunctivization appeared with central corneal neovascular infiltration and severe symblepharon, and visual acuity was reduced to manual. To conclude, the acute phase is the optimal timing to apply amniotic membrane transplantation for ocular alkali chemical burns. For patients with severe corneal epithelium defects who suffer from severe ocular alkali chemical burns, amniotic membrane transplantation needs to be performed multiple times in the early stage, thereby supporting wound repair. For patients with severe ocular alkali chemical burns who still have persistent epithelial defect after a series of amniotic membrane transplantation and have a tendency to dissolve the cornea and conjunctiva, amniotic membrane transplantation should be terminated, and permanent blepharoplasty or conjunctival flap masking should be used. After stabilization, second-phase ocular surface reconstruction should be conducted.

Key words: amniotic membrane transplantation; ocular alkali chemical burn; ocular surface rebuilding; acute stage; repair stage

How to cite this article: LI Y, CHEN YX, GAO MH. Therapeutic efficacy of amniotic membrane transplantation in different stages and degrees of ocular alkali chemical burns. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2023;27(11):1772-1779.

0 引言 Introduction

近年来,眼碱化学烧伤已成为眼科医生遇到的最具挑战性眼部急症之一,损伤后发生的化学毒性、热效应和炎症过程可对眼表造成广泛性损害,导致角膜缘干细胞缺乏、持续性上皮缺损、角膜融化、穿孔、角膜新生血管形成和结膜化^[1]。严重的结膜烧伤还可广泛损害结膜上皮细胞、结膜干细胞和杯状细胞,伴有结膜下微血管血栓形成,导致严重的干眼症、结膜角化和睑球粘连。此外,如伤及眼睑和泪道,可出现眼睑畸形、眼睑闭合不全、溢泪等,显著降低患者的生活质量,甚至给患者的外貌带来难以恢复的损毁^[2]。

根据组织的炎症反应,可以将眼碱化学烧伤分为轻、中、重度:轻度烧伤是由浓度较低的酸或碱造成,主要表现为眼睑轻度红肿、球结膜轻度充血水肿,角膜上皮的点状缺损或水肿,数日眼表可恢复正常,无明显并发症,视力恢复较好;中度烧伤主要由浓度较强的酸或碱性物质造成,眼睑皮肤可起水疱或糜烂,结膜中度充血水肿,可伴有小面积缺血坏死,角膜上皮大部分或完全缺损,或全层呈白色凝乳状,基质水肿浑浊,预后欠佳,易形成角膜斑翳,造成视力下降;重度大多为强碱造成,结膜因缺血坏死面积较大,呈灰白色逐渐溶解,角膜全层灰白或瓷白色^[3]。决定碱性物质眼毒性的关键因素是 pH 值,若 $\text{pH} > 11.5$ 会导致严重的组织损伤,碱性结膜上皮的损伤则会在修复阶段形成假性翼状胬肉或者睑球粘连。碱性物质有很强的渗透性,相反,浓酸会导致角膜上皮和前基质蛋白的变性和凝固,形成白色凝固层,这种皂化反应也是一种屏障,限制了酸向角膜基质的深层渗透。因此,酸性物质通常比碱性烧伤造成的伤害小^[4-6]。

决定眼碱化学烧伤预后的关键因素有很多,包括其严重程度分级、给予治疗的方式和采取治疗的时机^[7]。充分和即时的眼部紧急冲洗仍然是减轻眼碱化学烧伤严重程度的最重要因素^[8]。MCCULLEY^[9]将眼碱化学烧伤的临床过程可分为烧伤期、急性期(0–7 d)、早期修复期(8–21 d)和晚期修复期

(> 21 d 至数月)。在严重眼碱化学烧伤进程中的急性期,炎症起到主要因素,可导致角膜组织的融化,上皮细胞能否再生成功是受多方面影响的,比如角膜缘干细胞的健康状况、生长因子是否存在、角膜干燥程度等。角膜透明度的快速变化发生在受伤后的 7 d,急性期的主要治疗目的是促进上皮细胞愈合,减轻炎症,防止组织的进行性融化,缩小瘢痕,通过药物或尽早进行羊膜移植等外科治疗减少并发症的发生以挽救视力,并缓解患者的痛苦;早期修复阶段是眼表愈合的过渡期,此期可以看到延迟的角膜上皮化,缺损的角膜上皮及溃疡经久不愈,损伤的角膜组织会在恢复过程中释放胶原酶,角膜缘屏障功能下降,使新生血管长入角膜;晚期修复期的炎症可以在损伤发生后持续数月,轻度化学烧伤有较好的愈合能力,炎症可自行消退。伴有局部角膜缘干细胞缺乏的患者可能出现假性翼状胬肉或睑球粘连的形成。在更严重的化学损害中,持续性上皮缺损可能导致永久性的角膜白斑和继发的角膜感染。角膜新生血管的形成、眼压的持续升高、干燥的眼表导致的角结膜化等等都对视力造成了不可逆的影响。

羊膜是位于胎儿胎盘内侧的一层薄膜,具有抗炎、抗纤维增生和瘢痕形成、无免疫原性以及抗血管生成和促凋亡的特性^[10]。羊膜是角膜上皮化的促进剂^[11],其应用没有伦理问题,由于其独特的性能,且其取材相对方便,被广泛应用于泌尿生殖系统、皮肤、头部、颈部以及各个阶段的眼表重建等外科手术中^[12-15]。在羊膜的眼科应用中,有研究者认为羊膜的三维立体结构形似海绵,是由胶原纤维和网状纤维交织而成的立体纤维网架,其中还有多种营养因子、蛋白多糖黏附在嵌于胶原蛋白中,因此羊膜可以作为一种理想的基底膜,修复缺损的角膜及结膜创面,加速其上皮细胞迁移^[16]。到目前为止,已有多位研究者对羊膜移植在急性眼烧伤治疗中的作用进行了报道,羊膜在减轻炎症及改善预后方面有显著作用,在眼表烧伤中可恢复部分角膜缘干细胞功能^[17]。

该研究旨在通过分析羊膜移植在急性期(伤后7 d)和修复期(8-21 d)眼碱化学烧伤中的疗效,以及比较羊膜移植对不同程度眼碱化学烧伤的治疗效果,以探讨羊膜移植在治疗眼碱化学烧伤中的最佳应用时机和作用机制。

1 对象和方法 Subjects and methods

1.1 设计 分组对照观察,盲法评估。组间比较采用 t 检验、卡方检验和 Wilcoxon 符号秩和检验等非参数检验。

1.2 时间及地点 选择北部战区总医院 2015 年 11 月至 2021 年 12 月临床诊断为中、重度眼碱性化学烧伤的患者为观察对象。

1.3 对象 研究遵循《赫尔辛基宣言》的原则,并经北部战区总医院伦理委员会批准。参与试验的患者及其家属对治疗方案完全知情同意,并签署了“知情同意书”。

1.3.1 纳入标准 ①因碱性化学物质造成的眼部烧伤程度为 II 度及以上的患者(根据 Dua 分级标准^[18],见表 1); ②年龄≥18 岁; ③发生眼碱化学烧伤处于急性期或早期修复期的患者:出现角膜上皮缺损或有角膜溶解倾向、结膜缺血性坏死; ④眼压在 10-21 mmHg; 对于眼压 > 21 mmHg,使用降眼压药物后眼压可降至正常水平者。

表 1 | Dua 提出的对眼表烧伤严重程度的分级

Table 1 | Dua's classification of ocular surface burn severity

分级	预后	角膜缘受累程度(钟时)	结膜累及程度(%)	模拟评分
I	非常好	0	0	0/0%
II	很好	≤ 3	≤ 30	0.1-3/1%-29.9%
III	良好	> 3 且 ≤ 6	> 30 且 ≤ 50	3.1-6/31%-50%
IV	好或不良	> 6 且 ≤ 9	> 50 且 ≤ 75	6.1-9/51%-75%
V	不良或较差	> 9 且 < 12	> 75 且 < 100	9.1-11.9/75.1%-99.9%
VI	极差	12(全部角膜缘)	100(全部结膜)	12/100%

表注:模拟评分法准确记录角膜缘受累钟时/结膜受累百分比。在计算结膜受累百分比时,只考虑球结膜受累,包括结膜穹隆

1.3.2 排除标准 ①陈旧性眼碱化学烧伤处于晚期修复期患者:出现睑球粘连、角膜假性胬肉入侵,角膜结膜化等并发症者; ②眼睑缺损异常; ③眼 B 超检查提示伴有视网膜脱离的患者; ④对治疗有排斥性或泪液分泌过低者; ⑤全身感染者; ⑥全身情况较差,不适合手术患者。

该研究纳入碱性化学烧伤 47 例(59 眼),首先根据 MCCULLEY 的分期^[9],按照受伤时间进行分组:急性期组 26 例(35 眼)0.5 h < 伤后时间 ≤ 7 d; 修复期组 21 例(24 眼)7 d < 伤后时间 ≤ 21 d,随访时间为 1-3 个月。纳入患者均为男性,年龄 18-81(51.56±14.12)岁。所有患者均于入院后次日行羊膜移植术。其次按照 Dua 分级对眼表化学烧伤进行分度,39 眼为 II-III 级烧伤(中度烧伤),20 眼 IV-VI 级烧伤(重度烧伤),平均烧伤程度为 2-6(4.12±1.18)级。平均最佳矫正视力(LogMAR)为 0-4(1.98±1.24);角膜上皮缺损面积为(51.10±30.99)mm²;角膜透明度为 0-3(1.76±0.79);眼表炎症程度 0-3(2.51±0.54)。

1.4 材料 羊膜均为生物羊膜,由江西瑞济生物工程技术有限公司生产,常用型号为 15 mm×15 mm,见表 2。

表 2 | 临床试验应用的生物材料介绍

Table 2 | Introduction of biomaterials used in the clinical trial

项目	生物羊膜
材料来源	江西瑞济生物工程技术有限公司
批准号	国食药监械(准)字 2010 第 3460894 号
组成成分	人类胎盘的基底膜胶原组织
材料外型	无滤纸(凹凸面)型
制备方法	经冷冻干燥, ⁶⁰ Co 辐照灭菌后保存
理化性质	同种来源的生物材料
材料与人的生物相容性	组织相容性好,黏附性好,目前尚未发现免疫排斥反应事件的报告
材料不良反应对人类来源体外细胞的影响	未见不良反应
材料不良反应对在体细胞与组织的影响	未见不良反应

1.5 方法

1.5.1 术前准备 两组患者入院后根据受伤时间采取急救措施,使用生理盐水充分冲洗眼表 30 min,尽量减少进一步的眼部伤害。所有患者需详细询问病史,进行分级评估,完善术前常规检查包括: X 射线胸片、心电图、常规血液分析、传染病 4 项、凝血功能、每日监测血压血糖等进行全身状态评估,以排除手术禁忌证。患眼需进行的术前准备包括眼科常规检查:视力、裂隙灯下检查眼表及眼附属器、眼前段照相(荧光素钠染色)、泪液分泌量检测、泪道冲洗、眼 B 超、视觉诱发电位(VEP)等,术前给予左氧氟沙星滴眼液点眼,避免感染。

1.5.2 常规药物治疗 所有患者均于入院时给予常规药物治疗,左氧氟沙星滴眼液 4 次/d,羟糖苷滴眼液 4 次/d,体积分数 20% 自体血清 4 次/d(术前及术后持续使用);对于烧伤后 1 周内的患者,给予醋酸泼尼松龙滴眼液 3 次/d 联合妥布霉素低塞米松眼膏 1 次/晚(持续 1 周);伴有结膜坏死面积较大,角膜缘血供不好的重度患者给予肝素钠滴眼液(1:1 000)滴眼,30 min/次(持续 1 周);全身静脉输液维生素 C(500 mg)每 6 h 1 次(持续 1 周);抗青光眼治疗包括酒石酸溴莫尼定滴眼液 2 次/d 和口服乙酰唑胺联合碳酸氢钠片 2 次/d(眼压降至正常停药)。

1.5.3 羊膜移植方法 所有患者均于入院后次日行羊膜移植术。眼部常规局部 III 型碘伏消毒,爱尔卡因表面麻醉,必要时辅以 2% 利多卡因球后阻滞麻醉。清除创面的坏死组织,包括坏死的角膜和结膜上皮组织;如果已经发生了结膜缺血区组织坏死,适当剪除坏死组织,将周围结膜(一般为相对健康的穹窿部结膜)分离后拉拢至创面处掩盖,以 8-0 尼龙缝线将血供充分的结膜组织固定于巩膜浅层。按照烧伤创面的大小,选用合适型号的生物羊膜平铺于角膜(基底面向下)。对于轻中度烧伤程度,仅以单层羊膜覆盖;对于角膜上皮缺损面积较大、溃疡深度达浅基质层的重度病例,予以双层羊膜覆盖。以 10-0 尼龙缝线将羊膜间断缝合于角膜缘内侧 3 mm 角膜上。对于创面较大的病例,如睑结膜和眼睑皮肤均有不同程度烧伤,羊膜覆盖的范围要适当扩大,甚至达睑结膜和睑缘处。

1.5.4 多次羊膜移植的适应证 对于轻度和部分中度病例，首次羊膜移植术一般就可达到促进角膜上皮愈合的目的，羊膜植片无快速溶解及脱落倾向，一般在两三周溶解，拆除缝线后，眼表炎症程度(结膜充血)减轻，角膜透明度改善，上皮恢复完整，此时则无行二次手术的必要，术后仅需常规用药观察。对于首次羊膜移植术后植片很快溶解而创面尚未愈合的病例；或是拆除缝线后，角膜上皮持续缺损，且面积大于 2 mm×2 mm、眼表炎症程度仍无减轻、角膜透明度无改善合并水肿较重、角膜缘受缺血范围≥3 点钟方位，此时则需行二次羊膜移植。术后 3 个月行多次羊膜移植后仍出现持续性上皮缺损、角膜有溶解穿孔倾向，结膜持续溶解者，应停止羊膜移植，需改为永久性睑缘粘连术或结膜瓣遮盖术。

1.5.5 术后处理 所有术眼术后佩戴治疗性角膜绷带镜(博士伦公司产品)，术后包扎术眼两三天，每日常规换药，裂隙灯下查看羊膜植片在位情况、视力、角膜上皮愈合情况及角膜透明度。一般在术后 3 d 予以开放点眼；局部应用抗炎、促进上皮修复等药物继续改善眼表治疗；如左氧氟沙星滴眼液 4 次/d；羟糖苷滴眼液 4 次/d；小牛血去蛋白眼用凝胶 2 次/d；自体血清滴眼液 4 次/d；角膜缘周围血供不好的重度患者给予肝素钠滴眼液(1:1000)滴眼每 30-60 min 1 次，用药时间持续到缺血的角膜缘血管得到改善；在伤后出现创面组织溶解和坏死的阶段(一般烧伤后两三周)，要及时停用局部糖皮质激素，在创面基本愈合后再恢复激素滴眼液的使用；羊膜植片溶解时拆除缝线。术后次日出院前每日裂隙灯下观察，出院后 1 个月内每周复查 1 次，1 个月后每 2 周复查 1 次，直到 3 个月后改为每月 1 次，可根据患者术后病情恢复情况对随访时间进行调整。

1.5.6 评估标准

(1) 角膜新生血管分级根据及角膜透明度分级^[19-21]：见表 3。

表 3 | 角膜新生血管分级根据及角膜透明度分级

分级	角膜血管密度	中心度	角膜透明度
0 级	无血管生成	无或延伸不超过 2 mm	角膜透明，清晰见虹膜纹理
1 级	低血管生成活性(<3 条可见血管)	延伸 2-4 mm	虹膜纹理部分模糊
2 级	中度血管活性(可见 3-8 条血管)	延伸至视轴/中央区 3 mm 的角膜	虹膜纹理看不清，但可见瞳孔缘
3 级	高度血管活性(>8 条可见血管或/和角膜组织内的小动脉间有吻合微血管)	角膜血管化伴角膜中央纤维化	虹膜纹理及瞳孔缘均看不清

表注：中心度指角膜新生血管从角膜缘延伸到视轴的距离

(2) 睑球粘连程度及眼表炎症程度分级^[22]：见表 4。

表 4 | 睑球粘连程度及眼表炎症程度分级

Table 4 | The degree of symblepharon and the severity of ocular surface inflammation

分级	长度	宽度	炎症活动	结膜充血
I	≥睑结膜长度	无睑球粘连	0 无	0 级血管正常；
II	<睑结膜的长度但 ≥睑板的长度	1/3 或者更短	1 轻度	1 级血管轻度充血，<2 个象限，不伴有结膜水肿；
III	<睑板的长度	眼睑粘连长度 1/3-2/3	2 中度	2 级血管充盈迂曲明显，伴有球结膜水肿，面积 >2 个象限
IV	接近于零或者睑缘粘连	眼睑粘连长度 >2/3	3 重度	3 级全部球结膜血管充血迂曲，伴有球结膜水肿和睫状充血。

(3) 羊膜移植治疗眼碱化学烧伤的成功标准：为术后获得稳定的眼表^[23]，包括：①角膜上皮恢复完整；②角膜中央无血管化或纤维血管组织浸润；③无或轻度结膜炎症；④瞳孔区域没有睑球粘连。

(4) 治疗失败标准为术后眼表不稳定，包括：①对所有治疗均无效的复发性或持续性角膜上皮缺损；②角膜新生血管形成或涉及瞳孔区域的纤维血管组织浸润；③出现中、重度睑球粘连。

(5) 角膜上皮修复情况：为便于最终分析，将角膜上皮修复情况利用荧光素钠染色在裂隙灯上测量上皮缺损的大小，用最大直径和垂直于最大直径的乘积得到上皮缺损的面积^[23]，尽可能行荧光素钠染色后眼前段照相。每次随访时都保存数码照片，以便于进行对照评估。在羊膜移植的患者中，如果能在羊膜下看到角膜上皮缺损的边缘，则测量并记录下来，与术前基线比较上皮缺损面积有无减少。

1.6 主要观察指标

1.6.1 主要指标 ①羊膜移植术后 21 d 角膜上皮缺损面积、角膜完全上皮化率和上皮愈合时间(术后拆除羊膜缝线第 1 次行荧光素钠染色开始)；②观察眼表炎症程度(用结膜充血程度表示，分为 0-3 级，对应评分 0-3 分)。

1.6.2 次要指标 ①最佳矫正视力(BCVA, Log Mar)；②睑球粘连的比例(睑球粘连分级为 0-3 级，对应评分 0-3 分)；③角膜中角膜新生血管情况(分为 0-3 级^[19-20]，对应评分为 0-3 分)；④角膜透明度改善情况(分为 0-3 级^[21]，对应评分 0-3 分)；⑤并发症发生情况，如角膜感染、角膜溶解穿孔等。

1.7 统计学分析 用 SPSS 26.0 统计学软件进行统计分析，采用 t 检验、卡方检验和 Wilcoxon 符号秩和检验等非参数检验对不同阶段及程度眼碱化学烧伤的上皮化率、上皮愈合情况、视力、角膜透明度、眼表炎症、角膜新生血管及睑球粘连发生率等差异进行检验，差异有统计学意义时则 P < 0.05。文章的统计学方法已经锦州医科大学专家审核。

2 结果 Results

2.1 参与者数量分析 纳入患者共 47 例(59 眼)，随访无脱落，全部进入结果分析。

2.2 两组患者基本资料 见表 5。

表 5 | 患者术前基本情况

Table 5 | Basic information of patients before surgery

项目	急性期组(n=35)	修复期组(n=24)	t/Z/x ² 值	P 值
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	51.3±14.0	51.9±14.6	-0.178	0.859
Dua 分级($\bar{x}\pm s$ [范围])	4.11±0.26(2-6)	4.13±0.76(2-6)	-0.280	0.779
术前平均最佳矫正视力 Log MAR($\bar{x}\pm s$)	2.01±1.37	1.93±1.06	0.237	0.813
眼表炎症程度($\bar{x}\pm s$ [范围])	2.54±0.56(1-3)	2.46±0.51(2-3)	-0.726	0.468
角膜缺损面积($\bar{x}\pm s$, mm ²)	52.76±31.44	48.75±30.88	0.482	0.631
角膜透明度($\bar{x}\pm s$ [范围])	1.80±0.83(1-3)	0.71±0.75(0-3)	-0.206	0.836
角膜新生血管程度($\bar{x}\pm s$)	0.00±0.00	0.00±0.00		
睑球粘连程度($\bar{x}\pm s$)	0.00±0.00	0.00±0.00		

表注：年龄、术前平均最佳矫正视力、角膜缺损面积均采用 t 检验；病因采用卡方检验；其余采用非参数检验

2.3 羊膜移植情况 羊膜移植术后 1 d 观察所有羊膜植片贴附良好, 呈半透明, 缝线在位。

2.3.1 急性期组 35 眼中有 18 眼羊膜植片在一两周内出现溶解脱落, 其中 III 度烧伤 2 眼, IV 度烧伤 1 眼, 眼表炎症基本控制, 荧光素钠染色证明角膜上皮完整愈合, 角膜恢复透明, 无需二次移植, 仅常规用药继续观察; III 度烧伤 4 眼, V 度烧伤 3 眼, VI 度烧伤 8 眼, 角膜上皮缺损面积仍较大, 眼表炎症无明显减轻, 角膜水肿混浊较重, 角膜缘缺血无改善, 故再次行第 2 次羊膜移植术。有 6 眼行第 3 次羊膜移植, 其中, 2 眼 VI 度烧伤在第 3 次羊膜移植后角膜缘缺血仍大于 6 个钟位, 持续出现角膜溶解趋势, 故改行睑缘粘连术。

2.3.2 修复期组 24 眼中有 16 眼羊膜植片在一周内出现溶解脱落, 其中 II 度烧伤 1 眼, III 度烧伤 2 眼, 眼表情况基本稳定, 未予以特殊处置; III 度烧伤 5 眼, V 度烧伤 5 眼, VI 度烧伤 3 眼, 角膜上皮缺损面积仍较大, 眼表炎症无明显减轻, 角膜水肿混浊较重, 角膜缘缺血无改善, 故再次行第 2 次羊膜移植术。其中 4 眼行第 3 次羊膜移植, 2 眼 VI 度烧伤在行第 4 次羊膜移植后角膜出现溶解穿孔和角膜真菌感染, 故行角膜移植术。

两组患者术后 3 个月以上 59 眼均保持最终眼球完整。

2.4 角膜上皮愈合情况 术后 21 d 时, 急性期组、修复期组的平均上皮缺损面积分别为 (6.23±7.52) mm² 和 (7.43±8.65) mm², 差异有显著性意义 (Z=-1.926, P=0.044); 在之后的所有观察节点上, 两组之间均存在显著差异。急性期组角膜正常上皮化 28 眼 (80%), 修复期组 11 眼 (46%), 比较两组上皮化率, 差异有显著性意义 ($\chi^2=9.778$, P=0.002)。对于完全上皮化病例, 急性期组、修复期组的上皮完全愈合平均时间分别为 7-63(23.00±16.15) d 和 21-56(31.18±10.08) d, 差异有显著性意义 (Z=-2.102, P=0.036), 两组角膜上皮化时间 Kaplan-Meier 生存曲线, 见图 1。

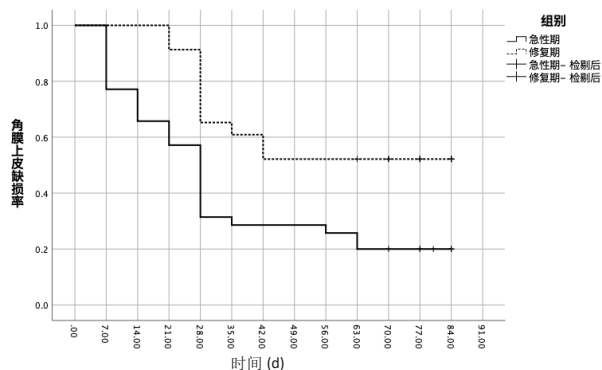


图 1 | 两组角膜上皮缺损生存曲线
Figure 1 | Survival curve of corneal epithelial defects in two groups

2.5 最佳矫正视力 急性期组平均最佳矫正视力术前与术后 1, 2, 3 个月比较, 差异均有显著性意义 (均为 P=0.001); 修复期组术前与术后 1, 2 个月比较, 差异无显著性意义 (P=0.107, P=0.064), 与术后 3 个月比较差异有显著性意义 (P=0.014), 见表 6。

表 6 | 术后随访两组最佳矫正视力比较 [x̄±s(范围)]
Table 6 | Comparison of the best corrected visual acuity between the two groups during postoperative follow-up

时间	急性期组 (n=35)	修复期组 (n=24)	Z 值	P 值
术前	2.01±1.37	1.93±1.06	0.237	0.813
术后 1 个月	1.13±1.10 (0-4) ^a	1.72±0.82(0.4-3)	-1.116	0.264
术后 2 个月	1.30±1.72(0-4) ^a	1.68±1.11(0.4-4)	-1.547	0.122
术后 3 个月	1.22±1.21 (0-4) ^a	1.65±1.24 (0-4) ^b	-1.925	0.045

表注: 与术前比较, ^aP<0.01, ^bP<0.05

2.6 眼表炎症 (结膜充血程度) 急性期组、修复期组炎症程度术前与术后 1, 2, 3 个月比较差异均有显著性意义 (均为 P=0.00)。两组术后随访比较差异无显著性意义, 见表 7。

表 7 | 术后随访眼表炎症程度比较 [x̄±s(范围)]
Table 7 | Comparison of ocular surface inflammation degree during postoperative follow-up

时间	急性期组 (n=35)	修复期组 (n=24)	Z 值	P 值
术前	2.54±0.56(1-3)	2.46±0.51(2-3)	-0.726	0.468
术后 1 个月	1.03±0.89(0-3) ^a	1.42±0.83(0-3) ^a	-1.682	0.093
术后 2 个月	0.63±0.87(0-2) ^a	0.96±0.75(0-2) ^a	-1.583	0.113
术后 3 个月	0.40±0.65(0-2) ^a	0.62±0.71(0-2) ^a	-1.365	0.172

表注: 与术前比较, ^aP<0.01

2.7 角膜透明度 急性期组角膜透明度术前与术后 1, 2, 3 个月比较, 差异均有显著性意义 (P=0.00), 修复期组角膜透明度术前与术后 1, 2, 3 个月比较, 差异均有显著性意义 (P=0.00、0.012 和 0.012), 见表 8。

表 8 | 术后随访角膜透明度比较 [x̄±s(范围)]
Table 8 | Comparison of corneal transparency during postoperative follow-up

时间	急性期组 (n=35)	修复期组 (n=24)	Z 值	P 值
术前	1.80±0.83(1-3)	0.71±0.75(0-3)	0.206	0.836
术后 1 个月	1.12±0.93 (0-3) ^a	1.38±0.88(0-3) ^b	-2.307	0.021
术后 2 个月	1.16±1.11 (0-3) ^a	1.29±0.86(0-3) ^b	-2.537	0.011
术后 3 个月	1.32±1.25 (0-3) ^a	1.54±1.06(0-3) ^b	-2.293	0.022

表注: 与术前比较, ^aP<0.01, ^bP<0.05

2.8 角膜新生血管的发生率及程度 急性期组出现角膜新生血管 13 眼 (43%), 修复期组出现角膜新生血管 17 眼 (57%), 差异有显著性意义 ($\chi^2=6.465$, P=0.011), 见表 9。

表 9 | 术后随访两组角膜新生血管程度比较 [x̄±s(范围)]
Table 9 | Comparison of the degree of corneal neovascularization between the two groups during postoperative follow-up

时间	急性期组 (n=35)	修复期组 (n=24)	Z 值	P 值
术后 1 个月	0.000±0.000(0-0)	0.083±0.408(0-2)	-1.028	0.227
术后 2 个月	0.000±0.000(0-0)	0.375±0.875(0-3)	-2.497	0.013
术后 3 个月	0.686±1.022(0-3)	1.667±1.390(0-3)	-2.683	0.008

2.9 睑球粘连的发生率及程度 急性期组出现睑球粘连 7 眼 (20%), 修复期组出现睑球粘连 11 眼 (46%), 差异有显著性意义 ($\chi^2=5.714$, P=0.017), 见表 10。

2.10 羊膜移植成功病例组内及组间对比 到随访结束时, 羊膜移植失败者发展为全部角膜结膜化, 伴有角膜中央新生血管浸润和重度睑球粘连, 视力降为手动。急性期组内中度化

表 10 | 术后随访两组睑球粘连程度比较 [x̄±s(范围)]
Table 10 | Comparison of the degree of symblepharon between the two groups during the postoperative follow-up

时间	急性期组 (n=35)	修复期组 (n=24)	Z 值	P 值
术后 1 个月	0.000±0.000(0-0)	0.000±0.000(0-0)		
术后 2 个月	0.125±0.612(0-3)	0.286±0.825(0-3)	-2.497	0.013
术后 3 个月	0.342±0.906(0-4)	0.876±1.154(0-3)	-2.683	0.008

学烧伤眼的羊膜移植成功率为 22/23(96%)，重度烧伤眼的成功率为 5/12(42%)，根据 Fisher 确切概率法统计，中度组和重度组间差异有显著性意义 ($\chi^2=8.768, P=0.002$)。修复期组内中度化学烧伤眼的羊膜移植成功率为 9/16(56%)，重度烧伤眼的成功率为 0/8(0%)，根据 Fisher 确切概率法统计，中度组和重度组间差异有显著性意义 ($\chi^2=9.437, P=0.004$)，两组内比较见表 11。急性期组内总体羊膜移植成功率为 27/35(77%)，修复期组内总体成功率为 9/24(38%)，两组比较差异有显著性意义 ($\chi^2=9.406, P=0.002$)。根据临床稳定眼表的定义，两组内各项指标中度组疗效优于重度组，两组间急性期组优于修复期组。羊膜移植失败者主要为重度的眼碱化学烧伤，伴有角膜缘缺血面积较大，经反复多次的羊膜移植眼表无法恢复稳定性。

表 11 | 不同程度化学烧伤羊膜重建眼表疗效分布
Table 11 | Distribution of efficacy of amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction in different degrees of chemical burns

指标	急性期组 (n=35)		修复期组 (n=24)	
	中度 (n=23)	重度 (n=12)	中度 (n=16)	重度 (n=8)
手术次数				
2 次 (n)	4	11	5	8
3 次 (n)	0	6	0	4
4 次 (n)	0	0	0	2
角膜完整上皮化 (n/%)	23/100	5/42	11/69	0/0
角膜透明度	20 眼角膜透明 3 眼角膜云翳	1 眼角膜斑翳 11 眼角膜白斑	5 眼角膜透明 9 眼角膜云翳 2 眼角膜斑翳	8 眼角膜白斑
并发症发生 (角膜新生血管 / 睑球粘连)(n/%)	3/13	10/83	8/50	8/100
成功率 (n/%)	22/96	5/42	9/56	0/0
中度与重度比较	$\chi^2=8.768, P=0.002$		$\chi^2=9.437, P=0.004$	

2.11 生物相容性 两组患者术后未发现免疫排斥反应。

3 讨论 Discussion

3.1 眼碱化学烧伤的病程进展 对于眼组织化学烧伤，目前国内外对于其分期标准并无统一意见，谢立信^[24]结合受伤时间、病情及治疗原则将其分为 3 期：急性期 (早期)、修复和损伤共存期 (中期)、病情稳定期 (后期)。急性期主要指伤后 1 周内，表现为组织的急性缺血坏死和无菌性炎症渗出，角膜上皮缺损的区域会出现大量多形核细胞浸润，导致角膜基质水肿、上皮脱落，1 周内可出现 2 次多形核细胞浸润高峰，第 1 次高峰在伤后 24 h，可在 3 d 后减弱，第 2 次高峰则在伤后 7 d，此时的炎症细胞主要是在角膜周边的深基质和上皮缺损区域的浅中层。而在修复期和损伤共存期 (中期) 主要是伤后第 2 周至 3-6 个月，炎性细胞浸润释放大量炎性因子，胶原纤维被胶原酶溶解，此期常因角膜基质蛋白

溶解出现角膜溃疡甚至穿孔，缺损的角膜上皮及溃疡经久不愈，组织不断的增生和修复过程不可避免的会出现角膜新生血管长入角膜甚至伴有严重的睑球粘连发生，进而对视力造成进一步损害。病情稳定期 (后期) 是指在伤后 3-6 个月，患者的预后情况主要取决于烧伤的程度及早期给予治疗的方式，此期的组织创伤修复已趋于稳定，由于角膜缘干细胞的缺损，重度烧伤患者可出现角膜血管翳覆盖整个烧伤区域，睑球黏连及继发性青光眼。

3.2 羊膜移植治疗眼表化学烧伤的评价 对于眼碱化学烧伤的患者，临床上以往传统的治疗方法是给予常规的药物疗法，只有在角膜即将溶解穿孔时才给予清创或角膜移植术，但术后往往由于角膜缘干细胞功能的缺乏或角膜缘周围血管血供不足导致植片再次溶解或植片血管化。现如今羊膜已成功用于部分角膜缘干细胞缺乏状态的眼表重建 (继发于化学烧伤、热烧伤、stevens-johnson 综合征和各种病因的持续性上皮缺损)^[16-17]。据文献报道，羊膜移植在 II 级和 III 级化学烧伤的早期 (5 d 内) 预后更好，角膜混浊、上皮愈合速度和角膜缘干细胞缺乏发生率都较中晚期理想^[25]。羊膜治疗急性和慢性化学眼损伤，轻度至中度损伤成功率达 80%。在重度损伤中，羊膜移植可重建结膜表面，避免睑球粘连的发生并减轻角膜缘基质炎症。因此对于慢性且严重的化学损伤，在使用诸如角膜缘干细胞移植之类的难度系数较高且排斥风险较高的治疗措施之前，羊膜移植是一种可尝试的简单治疗方法。

此次研究所选择的急性期和修复期进行羊膜移植治疗的眼碱化学烧伤患者，角膜上皮化率为 66%，低于 PRABHASAWAT 等^[25]的研究得出羊膜移植治疗的角膜上皮化率为 69.2%，可能是由于其研究纳入的病例数较少 (21 眼)，且纳入研究时间基线不同，此次研究纳入的部分患者受伤时间较长，错过促进最佳上皮愈合时机，导致病情迁延。GOMES 等^[26]和 SHIMAZAKI 等^[27]的研究也报告了较高的成功率，但其在手术中使用了羊膜移植联合同种异体或自体角膜缘干细胞移植。

此次研究术后眼表炎症程度、角膜透明度、疼痛缓解度及术后 3 个月最终稳定的矫正视力均较术前有所改善，同其他文献报道一致。根据不同程度化学烧伤羊膜重建眼表疗效分布 (表 11) 观察，中度眼碱化学烧伤的预后相比重度要好。角膜新生血管和睑球粘连是重度眼碱化学烧伤后的主要并发症，由 TANDON 等^[28]进行的临床试验评估了 100 例患者：50 例 II 级和 III 级损伤 (中度病例) 和 50 例 IV 级损伤 (重度病例)，将常规眼药水点眼治疗和羊膜移植手术治疗对比。他们得出结论，由于广泛的角膜缘缺血和干细胞缺乏，羊膜移植在严重化学损伤中的作用受到限制。两组之间在最终的睑球粘连形成或血管形成方面无差异。继而得出结论：羊膜移植的短期益处不太可能防止化学损伤后继发的长期并发症。羊膜移植在重度眼部化学损伤病例中的作用，一些文献也报道过^[29-30]，重度烧伤患者本身角膜上皮缺损面积较大，角膜基质炎症细胞浸润更为严重，若单次单层的羊膜植片可

能无法及时发挥作用,通过多次、复层的羊膜植片,也可使羊膜作用于角膜基质,使基质蛋白黏附,促进角膜上皮细胞的移行,首先稳定眼表微环境,为二期眼表重建打造基础。

3.3 多次羊膜移植 相比于轻中度的眼碱化学烧伤,重度烧伤往往是由于强碱造成,且由强碱造成的角结膜组织的损伤修复进程十分漫长。由于角膜持续性上皮缺损形成的溃疡深度可能达基质层,角膜间质细胞和炎性细胞释放出的炎性因子和蛋白水解酶异常丰富,从而诱导移植过去的羊膜早期出现溶解脱落^[30]。由于连续的组织破坏以及移植下方炎症反应,这将阻碍上皮细胞重新黏附于上皮基底细胞的纤维连接蛋白。因此,当初次移植的羊膜植片发生溶解或脱落后,角膜上皮可能仍会表现为大面积的缺失,甚至会伴有较重的眼表炎症反应和角膜基质水肿。另外,角膜缘干细胞和完整的神经支配对于修复和维持眼表完整性是必不可少的,邻近区域的正常角膜细胞对于评估羊膜移植后的基质完整性也很重要。因此,进行反复多次的羊膜移植十分必要,只有创造良好的眼表微环境,并持续为角膜缘干细胞的分化提供营养因子,角膜上皮化才能得以实现。否则可能会造成已经缩小的上皮缺损面积因为炎症反应的影响再次扩大,甚至出现溃疡加深最终导致角膜穿孔^[31]。需要注意的是,在进行反复的羊膜植片更换时,应注意动作轻柔,避免造成已经上皮化的角膜组织出现副损伤。但对于重度且就诊时间不及时超出急性期的眼碱化学烧伤患者,羊膜移植的作用也并非万能。术后3个月行多次羊膜移植后仍出现持续性上皮缺损、角膜有溶解穿孔倾向,角膜新生血管形成,角膜结膜化,结膜持续溶解者,应停止羊膜移植,需改为永久性睑缘粘连术或结膜瓣遮盖术,稳定后进行眼表的二期重建^[30]。

3.4 手术时机的选择 此次研究所选择的急性期行羊膜移植治疗的眼碱化学烧伤患者,在伤后7d内行手术治疗,由于角膜持续性上皮缺损21d后会增加角膜基质融化的风险,因此临床上有意义^[32],结果显示:在第21天的角膜上皮化面积、角膜上皮化时间、角膜上皮化率,急性期羊膜移植组均优于修复期羊膜移植组,两组角膜上皮愈合时间平均7-63(23.00±16.15)d和21-56(31.18±10.08)d,相比其他文献报道时间[(7.0±2.2)和(19.5±0.7)d]相对较长^[26],可能的原因是此次研究羊膜拆线时间以溶解时间为标准(约为术后3周),此时才进行染色评估,且角膜上皮愈合的测量方法可能造成数据的偏倚,在部分羊膜移植病例中角膜上皮缺损的边缘无法在羊膜下方辨认,无法确切掌握随访患者的上皮完整修复的确切时间,因此这可能导致数据的估算。

角膜透明度的改善、角膜新生血管化(新血管的数量及范围反应组织缺氧指数)和睑球粘连程度(睑球粘连会限制眼球正常运动,是预后严重程度的指标),两组术后1,2,3个月比较均有显著统计学差异,急性期组均明显优于修复期组,证明在发生中重度的眼碱化学烧伤后,尽早的手术治疗十分必要,治疗时间越早,术后疗效越好^[33-34]。早期羊膜移植术(小于伤后7d)可以更为有效地减轻炎症细胞浸润,

改善眼表微环境,有助于眼表重建,减少可能出现的并发症。但在对于视力的改善方面,两组并无明显差异,考虑的原因一方面是一些中重度烧伤患者角膜本身受累较重,角膜在化学损伤和化学反应产生的热能效应下发生部分变性,角膜基质内的胶原纤维失去原有的结构,从而遗留大面积的角膜斑翳、半/全层的角膜混浊;另一方面即使角膜透明度得到改善,但进入眼内的碱性物质往往会导致组织的进一步损伤,造成并发白内障,对视力造成较大的影响。KOBAYASHI等^[35]最近的一项研究也强调,立即进行羊膜移植对轻度至中度急性化学烧伤很有用,可以保持眼表的完整性,尤其是角膜内皮功能轻度受损的中度烧伤,在经过羊膜移植后大部分角膜表面为透明或仅遗留薄翳,但对角膜内皮功能受损严重、角膜内皮已失代偿的患者,羊膜移植则无效;对于重度烧伤,更应主张尽早进行羊膜移植手术,去除坏死组织,抑制胶原酶,防止角膜穿孔及结膜溶解,使处于休克状态的角膜缘干细胞在羊膜的特殊生物活性下,得以慢慢修复,从而保住眼球,为之后的角膜移植创造条件。对于去除睑球粘连的最佳手术时间,根据文献可知,为伤后6-12个月。

3.5 羊膜移植的不足及局限 羊膜移植在眼表应用广泛,单纯羊膜移植对大部分眼表疾病有很好的疗效^[36],但对于完全或部分角膜缘干细胞缺乏的患者治疗效果则较为局限,在角膜缘干细胞缺乏较为严重的情况下,单纯行羊膜移植治疗会伴有结膜上皮细胞的移行,导致角膜结膜化^[37]。印迹细胞学是监测眼表炎症状态的理想方法,可以检测结膜上皮表达的MHC II类炎症标志物HLA-DR,并评估覆盖的上皮究竟是起源于角膜还是结膜^[38]。严重烧伤的眼睛中HLA-DR的表达明显上调,角膜的上皮细胞整体都变的小而紧密,正常情况下角膜上皮细胞由基底细胞、翼状细胞、扁平细胞3种细胞组成,此时可见大量来自结膜上皮细胞的杯状细胞覆盖在角膜表面。严重眼碱化学烧伤的患者往往会伴有较重的角膜缘干细胞受损,对于这类患者,羊膜移植仅是恢复眼表微环境,进行眼表重建的第一步。国内有学者报道重症晚期的眼烧伤患者单纯行羊膜移植在角膜新生血管及角膜透明度方面无明显改善^[39]。JOSEPH等^[37]显示眼烧伤中的羊膜移植失败,因为所有患者均有严重的烧伤,并伴有完全上皮缺损和100%的角膜缘缺血。

此外,单纯羊膜移植治疗伴有严重干眼的患者(Schirmer I < 10 mm)术后疗效也不会很理想,因此在术前检测患者的基础泪液分泌量和泪道功能对判断预后是否良好至关重要。而眼碱化学烧伤程度越重的患者,往往伴有的干眼症状越重,严重的干眼会造成上皮细胞无法正常增殖和移行,此种患者对临床治疗产生了很大的难度,造成可能需要反复多次的羊膜移植,才能减轻其眼表的炎症程度。术后人工泪液的应用和治疗性绷带镜的佩戴都是改善羊膜移植重建眼表远期效果的必要手段,治疗性绷带镜可以保护羊膜植片暴露于干燥的眼表,减缓羊膜的自溶和脱落,同时可以防止羊膜植片受到瞬目产生的运动剪切,联合人工泪液的应用,可以扩散眼表

的泪液, 给患者更好的舒适度。

综上所述, 此次研究突出表明羊膜移植在眼碱化学烧伤不同阶段的治疗中具有重要作用; 且通过对比发现, 在发生急性眼碱化学烧伤后, 尽早的手术治疗十分必要, 治疗时间越早, 术后疗效越好。

结论: ①急性期是羊膜移植治疗眼碱化学烧伤的最佳应用时机, 与修复期手术相比, 对角膜上皮形成有更好的促进作用, 可以更有效地减轻患者眼表炎症, 降低角膜新生血管和睑球粘连的发生概率; ②对于角膜上皮缺损经久不愈的重度眼碱化学烧伤患者来说, 由于炎症刺激, 羊膜植片易溶解脱落, 需早期多次行羊膜移植, 羊膜移植方可起到支持创面修复的作用; ③对于术后行多次羊膜移植后仍出现持续性上皮缺损、角结膜有溶解倾向的重度眼碱化学烧伤患者, 应停止羊膜移植, 需改为永久性睑缘粘连术或结膜瓣遮盖术, 稳定后进行眼表的二期重建。

作者贡献: 实验设计为李莹、高明宏, 实施为陈颖欣、高明宏, 评估者为陈颖欣、李莹。

利益冲突: 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范: 文章撰写遵守了《非随机对照临床试验研究报告指南》(TREND 声明)。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

- [1] ESLANI M, BARADARAN-RAFII A, MOVAHEDAN A, et al. The Ocular Surface Chemical Burns. *J Ophthalmol*. 2014;2014:1968-27.
- [2] RENARD G. Physiopathology of eye burns. *J Fr Ophtalmol*. 2004;27(10):1164-1169.
- [3] 李凤鸣. 眼科全书 [M] 北京: 人民卫生出版社, 1996:3998.
- [4] 李厚刚, 赵霞, 肖凤芝. 眼部碱烧伤的早期治疗 [J]. *中华眼外伤职业眼病杂志*, 2010,32(5):369-370.
- [5] 陈剑, 徐锦堂, 李辰. 眼前部碱烧伤后眼内组织的前列腺素 E2 测定及病理学观察 [J]. *中华眼底病杂志*, 1996,12(2):126-127.
- [6] KENYON KR, BERMAN M, ROSE J, et al. Prevention of stromal ulceration in the alkali-burned rabbit cornea by glued-on contact lens. Evidence for the role of polymorphonuclear leukocytes in collagen degradation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1979;18(6):570-587.
- [7] WAGONER MD. Chemical injuries of the eye: Current concepts in pathophysiology and therapy. *Surv Ophthalmol*. 1997;41(4):275-313.
- [8] SPECTOR J, FERNANDEZ WG. Chemical, Thermal, and Biological Ocular Exposures. *Emerg Med Clin North Am*. 2008;26(1):125-136.
- [9] MCCULLLEY JP. Ocular hydrofluoric acid burns: Animal model, mechanism of injury and therapy. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1990;88:649-684.
- [10] MCQUILLING JP, VINES JB, MOWRY KC. In vitro assessment of a novel, hypothermally stored amniotic membrane for use in a chronic wound environment. *Int Wound J*. 2017;14(6):993-1005.
- [11] ADZICK NS, LORENZ HP. Cells, Matrix, Growth Factors, and the Surgeon The Biology of Scarless Fetal Wound Repair. *Ann Surg*. 1994;220(1):10-18.
- [12] LIU J, SHEHA H, FU Y, et al. Update on amniotic membrane transplantation. *Expert Rev Ophthalmol*. 2010;5(5):645-661.
- [13] SIPPPEL KC, MA JJ, FOSTER CS. Amniotic membrane surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2001;12(4):269-281.

- [14] JIRSOVA K, JONES GLA. Amniotic membrane in ophthalmology: properties, preparation, storage and indications for grafting-a review. *Cell Tissue Bank*. 2017;18(2):193-204.
- [15] FAIRBAIRN NG, RANDOLPH MA, REDMOND RW. The Clinical Applications of Human Amnion in Plastic Surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014;67(5):662-675.
- [16] LEE SH, TSENG SC. Amniotic Membrane Transplantation for Persistent Epithelial Defects With Ulceration. *Am J Ophthalmol*. 1997;123(3):303-312.
- [17] DUA HS, GOMES JA, KING AJ, et al. The amniotic membrane in ophthalmology. *Surv Ophthalmol*. 2004;49(1):51-77.
- [18] DUA H, KING A, JOSEPH A. A new classification of ocular surface burns. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(11):1379-1383.
- [19] KILIÇ K, KONYA D, KURTKAYA O, et al. Inhibition of angiogenesis induced by cerebral arteriovenous malformations using Gamma Knife irradiation. *J Neurosurg*. 2007;106(3):463-469.
- [20] BAHAR I, KAISERMAN I, MCALLUM P, et al. Subconjunctival Bevacizumab Injection for Corneal Neovascularization in Recurrent Pterygium. *Curr Eye Res*. 2008;33(1):23-28.
- [21] PRABHASAWAT P, EKPO P, UIPRASERTKUL M, et al. Long-term result of autologous cultivated oral mucosal epithelial transplantation for severe ocular surface disease. *Cell Tissue Bank*. 2016;17(3):491-503.
- [22] KHEIRKHAH A, BLANCO G, CASAS V, et al. Surgical Strategies for Fornix Reconstruction Based on Symblepharon Severity. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(2):266-275.
- [23] SHARMA N, LATHI SS, SEHRA SV, et al. Comparison of umbilical cord serum and amniotic membrane transplantation in acute Ocular alkali chemical burns. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(5):669-673.
- [24] 谢立信. 眼前段碱性化学伤的后期治疗 [J]. *眼外伤职业眼病杂志*, 1994,16(3):237-239.
- [25] PRABHASAWAT P, TESAVIBUL N, PRAKAIRUNGTHONG N, et al. Efficacy of amniotic membrane patching for acute chemical and thermal ocular burns. *J Med Assoc Thai*. 2007;90(2):319-326.
- [26] GOMES JA, DOS SANTOS MS, CUNHA MC, et al. Amniotic membrane transplantation for partial and total limbal stem cell deficiency secondary to chemical burn. *Ophthalmology*. 2003;110(3):466-473.
- [27] SHIMAZAKI J, YANG HY, TSUBOTA K. Amniotic Membrane Transplantation for Ocular Surface Reconstruction in Patients with Chemical and Thermal Burns. *Ophthalmology*. 1997;104(12):2068-2076.
- [28] TANDON R, GUPTA N, KALAIIVANI M, et al. Amniotic membrane transplantation as an adjunct to medical therapy in acute ocular burns. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(2):199-204.
- [29] IAKIMENKO SA, BUZNYK OI, RYMGAYLLO-JANKOWSKA B. Amniotic Membrane Transplantation in Treatment of Persistent Corneal Ulceration after Severe Chemical and Thermal Eye Injuries. *Eur J Ophthalmol*. 2013;23(4):496-503.
- [30] 庄宪丽, 史伟云, 王婷, 等. 重度眼部碱烧伤早期多次羊膜移植治疗疗效分析 [J]. *临床眼科杂志*, 2008,16(3):217-220.
- [31] 徐剑容, 李斌, 江惠燕, 等. 早期多次新鲜羊膜移植治疗重度眼表烧伤的疗效 [J]. *国际眼科杂志*, 2013,13(5):1000-1002.
- [32] TSUBOTA K, TODA I, SAITO H, et al. Reconstruction of the Corneal Epithelium by Limbal Allograft Transplantation for Severe Ocular Surface Disorders. *Ophthalmology*. 1995;102(10):1486-1496.
- [33] MILIUDIN ES. Evaluation of the efficiency of amnioplasty in the surgical treatment of severe ocular burn injury. *Vestn Oftalmol*. 2007;123(3):13-17.
- [34] ARORA R, MEHTA D, JAIN V. Amniotic membrane transplantation in acute chemical burns. *Eye (Lond)*. 2005;19(3):273-278.
- [35] KOBAYASHI A, SHIRAO Y, YOSHITA T, et al. Temporary amniotic membrane patching for acute chemical burns. *EYE*. 2003;17(2):149-158.
- [36] PRABHASAWAT P, KOSRIRUKVONGS P, BOORANAPONG W. Application of Preserved Human Amniotic Membrane for Corneal Surface Reconstruction. *Cell Tissue Bank*. 2000;1(3):213-222.
- [37] JOSEPH A, DUA HS, KING AJ. Failure of amniotic membrane transplantation in the treatment of acute ocular burns. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(7):831.
- [38] CAMERON JD. Cellulose Acetate Impressions of the Ocular Surface. *Arch Ophthalmol*. 1983;101(12):1869-1872.
- [39] 陈俊洪, 林跃生. 羊膜移植重建眼表治疗陈旧性化学伤的临床研究 [J]. *中国实用眼科杂志*, 2003,21(5):372-373.

(责任编辑: WZH, ZN, ZJP)