

110 例穿透性角膜移植术后排斥反应危险因素分析*

邹莹,李兰[△],曹倩,李云川,李勇,梁毓琳,董洁,徐晓莉,范雅馨,孔令宇,田二苗
(云南省昆明市第一人民医院眼科 650000)

[摘要] **目的** 探讨穿透性角膜移植术后发生排斥反应的危险因素。**方法** 对 2014 年 1 月至 2017 年 6 月进行的穿透性角膜移植术后排斥反应发生情况进行回顾性分析,总结免疫排斥反应发生的时间、可能的原因及预后等。**结果** 110 眼中发生免疫排斥反应 34 眼,其中原发病为圆锥角膜 3 眼,角膜变性 3 眼,各种角膜感染后所致角膜白斑 19 眼,大疱性角膜炎 1 眼,角膜排斥 2 眼,其他 6 眼。排斥反应发生的时间与发生率同受体性别、供受体性别差异及受体糖尿病病史密切相关。**结论** 受体性别、供受体性别差异、受体糖尿病病史是穿透性角膜移植术后排斥反应的高危因素。

[关键词] 移植;移植物排斥;危险因素

[中图分类号] R779.65 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)35-4470-04

Clinic analysis on risk factors of rejection reaction in 110 cases of corneal penetrating keratoplasty*

ZOU Ying, LI Lan[△], CAO Qian, LI Yunchuan, LI Yong, LIANG Yulin, DONG Jie,
XU Xiaoli, FAN Yaxin, KONG Lingyu, TIAN Ermiao
(Department of Ophthalmology, Kunming Municipal First People's
Hospital, Kunming, Yunnan 650000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the risk factors of rejection reaction after corneal penetrating keratoplasty. **Methods** A retrospective analysis was carried out in rejection reaction occurrence situation after corneal penetrating keratoplasty from January 2014 to June 2017. The onset time of immune rejection reaction, possible causes and prognosis were summarized. **Results** Among 110 eyes, the immune rejection reaction occurred in 34 eyes, keratoconus occurred in 3 eyes, corneal degeneration in 3 eyes, albugo after corneal infections in 19 eyes, corneal endothelium dysfunction in 1 eye, heat and chemical injury in 2 eyes, and others in 6 eyes. The occurrence time of rejection reaction and occurrence rate were closely correlated with the receptor sex, sex difference between donor and receptor and diabetes history of receptor. **Conclusion** The receptor gender, donor gender and diabetes history of receptor are the high risk factors of rejection reaction after DCD keratoplasty.

[Key words] corneal transplantation; graft rejection; risk factors

我国是世界上盲人最多的国家之一[双眼盲人达(600~900)万],约 400 万角膜盲患者亟待手术^[1-2],而且每年以 10% 增加。角膜移植术是目前临床上治疗各种角膜疾病所致的角膜混浊、恢复视力的主要方法,是角膜盲的唯一复明手段。然而,高达 15%~20% 的术后排斥率是导致移植失败的一个重要原因^[3-4]。本文对 110 例穿透性角膜移植术后免疫排斥反应病例进行回顾性分析,以期进一步寻找有效的防治方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 1 月至 2017 年 6 月于眼科住院,施行穿透性角膜移植术并能坚持随访至

2017 年 7 月的患者。本组病例共 110 例 110 眼,其中男 78 例,女 32 例,年龄 11~81 岁,平均(46.87±17.75)岁。

1.2 方法

1.2.1 术中及术后 手术均由同一人以相同移植术式完成。所有供体均来自公民自愿捐献角膜。在死亡后 4 h 内摘除眼球并对新鲜角膜进行处理后保存至角膜保存液中。术后予全身静脉滴注氢化泼尼松龙 4 mL 及五水头孢唑林钠 2 g 3~5 d,并局部使用含激素的眼液、眼膏等抗炎、预防感染、抗排斥治疗。根据角膜植片情况,分次拆线。

1.2.2 排斥反应的诊断 排斥反应一般在成功手术

* 基金项目:昆明市科技局计划重点项目(2014-04-A-S-02-2091)。
[△] 通信作者, E-mail: 641106144@qq.com。

作者简介:邹莹(1986-),住院医师,硕士,主要从事眼表疾病及角膜移植研究。

后植片保持透明 10~14 d 后方能作出诊断。排斥反应分为四型^[2]。上皮排斥:为隆起的上皮排斥线,荧光素染色着色,系供体上的上皮被破坏,如不及时治疗可在数日至几周内导致全植片上皮缺损。上皮下浸润:发生在供体角膜的 Bowman 膜下,直径为 0.2~0.5 mm 的白色混浊,分布不规则,上皮下浸润常无自觉症状,使用激素治疗浸润可很快消失,有者可遗留疤痕。基质型:多在透明植片的周边突然全层模糊,呈雾状,伴睫状充血,免疫弧向中央进展,常与内皮排斥同时发生。内皮排斥:又分为内皮排斥线和弥漫性内皮排斥。内皮排斥线常起自植片周边部有新生血管或内皮与虹膜粘连处,伴有少许 KP 及房闪阳性。弥漫性内皮排斥主要表现为基质弥漫性水肿及少许 KP。内皮排斥反应出现的 KP,仅在供体内皮表面,如供、受体内皮表面同时出现 KP,应考虑术眼原有病变的复发^[5]。

1.2.3 排斥反应的治疗 术后排斥反应确诊后应立即治疗,主要采用氢化泼尼松龙首剂 20 mg 静脉滴注,每 5 天减量 5 mg,至 5 mg 后改为口服泼尼松片 1 mg/kg;局部球旁注射地塞米松 2~5 mg,每日 1 次,3 d 后改为隔日 1 次;0.1%地塞米松滴眼液每小时滴眼 1 次,症状好转后改为每日 6 次,植片恢复透明应每日 2 次,维持 6 个月。

1.2.4 数据收集 术前详细记录供、受体性别、年龄,受体病程,受体新生血管情况,植片保存时间,受体糖尿病病史、高血压病史、吸烟史,植片、植床直径,受体风险及受体过敏史,术后排斥出现时间等数据。数据收集均由 2 人交叉完成,手术均由同一术者完成。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行分析。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;计量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 *t* 检验,不符合正态分布的分组进行非参数检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基本情况 发生排斥反应 34 例 34 眼,男 29 例,女 5 例,年龄 14~81 岁,平均(50.45±13.26)岁,出现排斥反应时间为术后(1.65±3.25)个月。

表 1 各危险因素与角膜移植排斥相关性分析

项目	总人数	排斥人数(n)	排斥率 (%)	平均排斥出现时间(月)	χ^2/F	P
受体性别					4.937	0.026
男	78	29	37.18	5.42±4.15		
女	32	5	15.60	4.80±1.17		
供体性别					2.174	0.140
男	84	29	34.52	5.24±3.79		
女	26	5	19.23	5.80±3.60		
供受体性别					5.083	0.024

续表 1 各危险因素与角膜移植排斥相关性分析

项目	总人数	排斥人数(n)	排斥率 (%)	平均排斥出现时间(月)	χ^2/F	P
相同	74	28	38.36	5.43±3.48		
不同	36	6	16.67	4.83±3.44		
受体风险					13.090	0.596
有	54	19	35.19	6.02±3.96		
无	56	15	26.79	4.75±3.21		
植片直径(mm)					8.442	0.586
<7.6	36	8	22.22	7.56±5.03		
7.6~<8.0	18	7	38.89	4.75±2.62		
8.0	25	7	28.00	3.57±2.72		
>8.0	31	12	38.71	5.19±3.22		
植床直径(mm)					15.992	0.192
<7.6	68	19	27.94	5.88±3.62		
7.6~<8.0	20	6	30.00	3.83±4.92		
8.0	13	5	38.46	6.06±3.42		
>8.0	9	4	44.44	4.00±1.41		
受体病因					5.663	0.340
大疱性角膜炎	12	1	8.33	5.00±0.00		
角膜白斑	53	19	35.85	6.38±3.94		
角膜变性	9	3	33.33	5.00±1.41		
圆锥角膜	8	3	12.50	4.00±0.00		
角移排斥	9	2	22.22	3.50±0.50		
其他	19	6	31.58	4.07±3.25		
植床新生血管范围(象限)					4.911	0.297
0	34	10	29.41	4.63±2.61		
1	8	0	0	—		
2	15	5	33.33	8.80±4.71		
3	5	1	20.00	4.00±0.00		
4	48	18	37.50	4.82±3.59		
受体年龄(岁)					2.324	0.130
10~<20	10	1	9.09	9.00±0.00		
20~<30	12	4	33.33	8.00±2.92		
30~<40	11	0	0	—		
40~<50	23	9	39.13	2.86±1.99		
50~<60	26	12	46.15	5.78±4.23		
60~<70	19	4	21.05	8.25±3.03		
70~<80	8	3	37.50	2.33±0.47		
80~<90	1	1	100.00	5.00±0.00		
供体年龄(岁)					2.987	0.087
0~<10	7	4	57.14	8.25±4.03		
10~<20	15	5	33.33	3.80±1.33		
20~<30	22	8	36.36	3.54±2.96		
30~<40	22	4	18.18	6.75±3.56		
40~<50	34	10	29.41	5.68±4.29		
50~<60	10	3	30.00	5.67±2.87		
供受体年龄差(岁)					1.155	0.285
-40~<-30	2	2	50.00	9.00±0.00		
-30~<-20	10	1	10.00	9.00±0.00		
-20~<-10	6	1	16.67	12.00±0.00		
-10~<0	29	7	24.13	4.92±3.37		
10~<20	16	8	50.00	2.56±2.52		

续表 1 各危险因素与角膜移植排斥相关性分析

项目	总人数	排斥人数(n)	排斥率(%)	平均排斥出现时间(月)	χ^2/F	P		
20~<30	26	6	23.08	2.72±2.07	0.591	0.444		
30~<40	12	6	50.00	5.83±4.02				
40~<50	5	2	40.00	10.50±4.50				
50~<60	2	1	50.00	3.00±0.00				
70~<80	2	1	50.00	5.00±0.00				
受体病程(年)					1.223	0.271		
0~<10	68	22	32.35	4.81±3.28	1.223	0.271		
10~<20	15	4	26.67	7.00±1.22				
20~<30	9	2	22.22	2.50±0.50				
30~<40	5	0	0	—				
40~<50	5	2	60.00	4.76±4.00				
50~<60	4	2	50.00	8.00±7.00				
60~<70	4	1	25.00	12.00±0.00				
植片保存时间(d)							1.223	0.271
0	24	8	33.33	7.38±3.81				
1	8	3	37.50	6.00±3.27				
2	8	5	62.50	2.26±1.22				
3	10	3	33.33	5.67±3.30				
4	15	4	26.67	9.00±1.41				
5	14	5	35.71	2.25±1.98				
6	7	2	28.57	8.00±4.00				
7	6	1	16.67	4.00±0.00				
8	3	0	0	—				
9	6	1	16.67	4.00±0.00				
11	4	1	25.00	0.50±0.00				
12	2	1	50.00	2.00±0.00				
13	3	0	0	—				
受体高血压病史(年)					0.135			
0	98	28	28.57	5.64±3.81	0.135			
1~<10	10	5	50	5.25±3.11				
10~30	2	1	50	2.00±0.00				
受体糖尿病史(年)					0.014			
0	105	30	28.57	5.37±3.82	0.014			
1~<5	3	2	66.67	8.00±2.00				
5~10	2	2	100.00	2.00±0.00				
受体吸烟史(年)					0.688	0.409		
0	91	29	31.87	5.20±3.47	0.688	0.409		
1~<10	7	0	0	—				
10~<20	2	0	0	—				
20~<30	5	4	80.00	7.08±5.24				
30~<40	3	1	33.33	2.00±0.00				
40~50	2	0	0	—				

—:表示无数据;受体风险:术前植床角膜新生血管超过 2 个象限,2 次及以上角移病史;既往内眼手术史,如抗青光眼手术、白内障手术等;超过 2 个象限虹膜粘连

2.2 相关性分析 受体性别、供受体性别差异及受体糖尿病史与角膜移植术后发生排斥反应有明显相关性($P<0.05$);而与供受体年龄、供体性别、受体病因、受体风险、植床新生血管范围、植片保存时间、受体高血压病史、受体吸烟史无相关性($P>0.05$),见表 1。

3 讨 论

角膜移植排斥反应不同于其他大器官移植。这归结于角膜的无血管结构及角膜特殊的免疫状态:免疫偏离。然而,植床发生新生血管,可以活化角膜缘朗汉氏细胞,并促进淋巴管的生长,增加抗原及抗原提呈细胞向淋巴结转运,诱导发生 TH1 细胞介导的免疫排斥反应。所以在伴有新生血管的角膜植床及有角膜排斥病史的角膜移植中,其发生排斥反应概率却与大器官移植相似。BACHMANN 等^[6]的研究显示,角膜植床的新生血管与移植排斥的发生相关,而本次研究并未发现角膜植床新生血管与术后发生排斥反应有关,但根据国内外现有研究,不能明确术前植床新生血管与排斥反应的发生无关。

组织相容性抗原在角膜上皮细胞、基质及内皮细胞均有表达。WHITSETT 等^[7]的研究结果表明,在年轻人的角膜中,这些抗原含量较年长人多。而 PALAY 等^[8]的研究发现,来自年轻人的角膜植片在用于成年人的角膜移植术与发生排斥反应有很大的相关性,以此间接说明,移植排斥可能与供受体的年龄相关。然而在本次研究中,没有发现供受体年龄与角膜排斥概率有明显相关性。同时,也有一些文献认为供受体超过 40 岁,仍然是排斥发生的一个潜在危险因素^[9]。

本研究结果显示,受体的性别与角膜排斥的发生有明显相关性,而与供体性别无明显关系,这与文献^[10-11]的发现一致,但也有不同意见^[12]。有学者认为,大植片因为其上的抗原更接近植床角膜缘血管丛的淋巴组织,其术后发生排斥反应的概率增高^[13],而有研究并未发现。本研究显示,角膜移植排斥反应与大植片、偏中心移植与角膜移植术后排斥反应无相关性。不同的理论,正说明了角膜移植排斥反应是复杂的免疫反应过程,不是一种理论就能说明的。

本次研究得出受体糖尿病病史与排斥反应相关,而其高血压病史、吸烟史与排斥反应无关,而有研究结果中,糖尿病病史与排斥反应发生无明显相关性。本试验糖尿病、吸烟、高血压患者的比例均明显偏低,考虑为样本含量不足,存在偏倚,不能完全说明排斥反应与受体糖尿病史、高血压病史及吸烟史的关系。

本研究表明,定期术后复查的同时,迅速的发现和适当的治疗,能减少排斥反应进展为移植失败。

参考文献

- [1] PASCOLINI D, MARIOTTI S P. Global estimates of visual impairment 2010[J]. *Br J Ophthalmol*, 2012, 96: 614-618.
- [2] 潘志强, 梁庆丰. 重视角膜移植手术的供体材料问题[J]. *中华眼科杂志*, 2016, 52(9): 641-643.
- [3] GUILBERT E, BULLETT J, SANDALI O, et al. Long-term rejection incidence and reversibility after penetrating and lamellar keratoplasty[J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 155(3): 311-315.
- [4] PEDERSEN I B, IVARSEN A, HJORTDAL J, et al. Graft rejection and failure following endothelial keratoplasty (DSAEK) and penetrating keratoplasty for secondary endothelial failure[J]. *Acta Ophthalmologica*, 2015, 93(2): 172-177.
- [5] 朱斌良, 刘景棠, 张长宁. 103 例穿透角膜移植术后排斥反应的临床分析[J]. *中国实用眼科杂志*, 1995, 13(2): 79-81.
- [6] BACHMANN B, TAYLOR R S, CURSIEFEN C. Corneal neovascularization as a risk factor for graft failure and rejection after keratoplasty an Evidence-Based meta-analysis[J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(7): 1242-1300.
- [7] WHITSETT C F, STULTING R D. The distribution of HLA antigens on human corneal tissue[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1984, 25(5): 519-524.
- [8] PALAY D A, KANGAS T A, STULTING R D, et al. The effects of donor age on the outcome of penetrating keratoplasty in adults[J]. *Ophthalmology*, 1997, 104(10): 1576-1579.
- [9] TRIGUI A, SMAUUI M, MASMOUDI J, et al. Corneal graft rejection: donor and receiver implication[J]. *J Fr Ophthalmol*, 2005, 28: 631-634.
- [10] STULTING R D, SUGAR A, BECK R, et al. Effect of donor and recipient factors on corneal graft rejection[J]. *Cornea*, 2012, 31(10): 1141-1147.
- [11] ANSHU A, LIM L S, HTOON H M, et al. Postoperative risk factors in uencing corneal graft survival in the Singapore Corneal Transplant Study[J]. *Am J Ophthalmol*, 2011, 151(4): 442-448.
- [12] BACHMANN B, TAYLOR R S, CURSIEFEN C. Corneal neovascularization as a risk factor for graft failure and rejection after keratoplasty: an evidence-based meta analysis[J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(8): 1300-1305.
- [13] MAGUIRE M G, STARK W J, GOTTSCH J D, et al. Risk-factors for corneal graft failure and rejection in the collaborative corneal transplantation studies[J]. *Ophthalmology*, 1994, 101(9): 1536-1547.
- (收稿日期: 2018-06-12 修回日期: 2018-08-26)
- (上接第 4469 页)
- Controversies and a new challenge[J]. *Spine*, 1997, 22(15): 1791-1797.
- [6] 宋元进, 朱晓东, 李明. 生物植骨材料在脊柱融合术中的应用[J]. *中国矫形外科杂志*, 2005, 13(22): 1742-1744.
- [7] 路坦, 刘晓潭, 孙国兴, 等. 胸腰椎结核患者一期后路病灶清除、植骨融合内固定术后复发的相关因素分析[J]. *山东医药*, 2015, 55(46): 83-84.
- [8] 李江龙, 陈春, 刘继波, 等. 经后路一期病灶清除、自体植骨融合、内固定治疗胸腰椎结核 20 例[J]. *重庆医学*, 2013, 42(20): 2416-2418.
- [9] 冯江学, 杨渊, 马志芳, 等. 前路病灶清除植骨内固定术治疗胸腰椎结核 43 例[J]. *广西医科大学学报*, 2012, 29(3): 465-466.
- [10] 翟生, 王武, 吕青. 一期后路病灶清除椎间植骨融合内固定治疗胸腰椎结核[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2016, 26(9): 854-857.
- [11] 皮海菊, 肖森生, 尚晖. 前后入路法内固定治疗胸腰段脊柱结核临床探讨[J]. *中国临床研究*, 2016, 29(12): 1624-1626.
- [12] 马向阳, 杨进城, 邱锋, 等. 寰枢椎脱位后路植骨材料的选择与融合效果评价[J]. *中国骨科临床与基础研究杂志*, 2015, 7(1): 5-9.
- [13] 邹小宝, 马向阳, 杨进城, 等. 寰枢椎脱位不同植骨材料及内固定方式对植骨后融合时间的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21(11): 1689-1694.
- [14] KLIGMAN M, PADGETT D E, VERED R, et al. Cortical and cancellous morselized allograft in acetabular revision total hip replacement: minimum 5-year follow-up[J]. *J Arthroplasty*, 2003, 18(7): 907-913.
- [15] ATROSHI I, ORNSTEIN E, FRANZÉN H, et al. Quality of life after hip revision with impaction bone grafting on a par with that 4 years after primary cemented arthroplasty[J]. *Acta Orthop Scand*, 2004, 75(6): 677-683.
- [16] 罗昀, 将会平. 前路病灶清除椎间植骨联合内固定治疗脊柱结核[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2009, 7(12): 301-302.
- [17] CAVUSOĞLU H, KAYA R A, TÜRK MENOĞLU O N, et al. A long-term follow-up study of anterior tibial allografting and instrumentation in the management of thoracolumbar tuberculous spondylitis [J]. *J Neurosurg Spine*, 2008, 8(1): 30-38.
- [18] JAIN A K, DHAMMI I K. Tuberculosis of the spine: a review[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2007, 460(7): 39-49.
- (收稿日期: 2018-06-11 修回日期: 2018-09-21)