

翼状胬肉切除联合自体球结膜或干细胞移植疗效的 Meta 分析

宋奔昊¹, 金倚如², 蒋自培¹

引用: 宋奔昊, 金倚如, 蒋自培, 等. 翼状胬肉切除联合自体球结膜或干细胞移植疗效的 Meta 分析. 国际眼科杂志 2022; 22(8): 1323-1332

作者单位:¹(325000) 中国浙江省温州市, 温州医科大学附属第一医院 浙江省立温州第一医院;²(325000) 中国浙江省温州市, 温州医科大学附属眼视光医院 浙江省眼科医院

作者简介: 宋奔昊, 毕业于温州医科大学, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 眼表疾病和眼底病。

通讯作者: 宋奔昊. 947843818@qq.com

收稿日期: 2021-12-06 修回日期: 2022-07-13

摘要

目的: 探究翼状胬肉切除联合自体球结膜移植 (CAG) 或干细胞移植 (LCAG) 的疗效对比分析。

方法: 系统性检索美国国立图书馆医学文献检索系统 (PubMed)、荷兰医学文摘数据库 (EMBASE)、科克伦图书馆 (The Cochrane Library)、美国临床试验注册中心 (The US trial registry), 从建库起至 2021-09 所有的文献。对复发率、角膜上皮愈合时间、基础泪液分泌试验 (S I t) 和泪膜破裂时间 (BUT) 进行分析。应用 Review Manager 5.3 进行统计学分析, 计数资料以相对危险度 (RR)、计量资料以标准化均数差 (SMD) 及其 95% 可信区间 (CI) 表示。

结果: 共计纳入 15 项研究, 接受手术眼数共 1883 眼, 其中 897 眼行 LCAG 术, 986 眼行 CAG 术。在复发率方面, LCAG 组显著低于 CAG 组 ($RR=0.33, 95\% CI: 0.15 \sim 0.71, P=0.004$); 在角膜上皮愈合时间方面, LCAG 组显著短于 CAG 组 ($SMD=-0.87, 95\% CI: -1.64 \sim -0.11, P=0.02$); 在 S I t 方面, 两组结果变化值相近 ($SMD=0.03, 95\% CI: -0.33 \sim 0.40, P=0.86$); 在 BUT 方面, LCAG 组较 CAG 组显著延长 ($SMD=0.40, 95\% CI: 0.09 \sim 0.70, P=0.01$)。

结论: 翼状胬肉切除联合 LCAG 较 CAG 的术后复发率更低, 角膜上皮愈合更快, 泪膜稳定性更好。

关键词: 翼状胬肉; 自体球结膜移植; 干细胞移植

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.8.17

Meta - analysis of the efficacy of conjunctival autograft and limbal conjunctival autograft for pterygium

Ben-Hao Song¹, Yi-Ru Jin², Zi-Pei Jiang¹

¹The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University; the First Provincial Wenzhou Hospital of Zhejiang, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China; ²the Eye Hospital of Wenzhou Medical University; Zhejiang Eye Hospital, Wenzhou 325000, Zhejiang

Province, China

Correspondence to: Ben-Hao Song, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University; the First Provincial Wenzhou Hospital of Zhejiang, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. 947843818@qq.com

Received: 2021-12-06 Accepted: 2022-07-13

Abstract

• AIM: To compare the analysis of conjunctival autograft (CAG) or limbal conjunctival autograft (LCAG) for treating pterygium.

• METHODS: Systematic search of the National Library of America Medical Literature Search System (PubMed), the Excerpta Medica Database (EMBASE), the Cochrane Library and the US Clinical Trial Registry which all literatures established of the database from September 2021. The rate of recurrence, corneal epithelial healing time, the change in Schirmer I test (S I t) and the change in tear break-up time (BUT) were analyzed. Statistical analysis was performed using Review Manager 5.3, count data were expressed as relative ratio (RR), measurement data were expressed as standardized mean difference (SMD) with 95% CI.

• RESULTS: There were 15 studies included with a total number of 1883 surgical eyes, among them, there were 897 eyes experienced LCAG while 986 eyes underwent CAG. For the rate of recurrence, LCAG group was lower than CAG group ($RR=0.33, 95\% CI: 0.15 \sim 0.71, P=0.004$). For corneal epithelial healing time, LCAG group seemed to behave better than CAG group ($SMD=-0.87, 95\% CI: -1.64 \sim -0.11, P=0.02$). No statistical significance was found for S I t ($SMD=0.03, 95\% CI, -0.33 \sim 0.40, P=0.86$) and as for BUT, LACG group showed longer times against CAG group ($SMD=0.40, 95\% CI: 0.09 \sim 0.70, P=0.01$).

• CONCLUSIONS: Pterygium resection combined with LCAG was with lower recurrence rate, faster corneal epithelial healing and more stable tear film rather than CAG.

• KEYWORDS: pterygium; conjunctival autograft; limbal conjunctival autograft

Citation: Song BH, Jin YR, Jiang ZP. Meta - analysis of the efficacy of conjunctival autograft and limbal conjunctival autograft for pterygium. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022; 22(8): 1323-1332

0 引言

翼状胬肉是一种常见的眼表疾病, 以其特征性的虫翅样纤维血管组织增生、突破角膜缘并侵及角膜的结膜慢性

炎症性病变。目前具体病因仍不明,认为与紫外线照射、烟尘刺激有一定关系^[1],且存在一定的遗传倾向^[2]。翼状胬肉发病率高,其全球流行率可达1%~30%以上^[3-5],2013年的一篇Meta文章中指出,全球平均发病率在10%左右^[6],而当前发病率最高值的报道出现在中国农村,达33%^[7]。手术切除是目前治疗翼状胬肉最有效的手段。手术方式包括单纯翼状胬肉切除术,或者术中联合局部辅助射线或抗代谢药物注射术,或者术中联合组织移植覆盖术。单纯翼状胬肉切除后由于术区巩膜裸露,术后翼状胬肉复发率可高达近90%^[8],并且容易出现巩膜坏死、感染等术后并发症,故此该术式在临床上已不作为常规应用。术中联合局部应用辅助射线如 β 射线或抗代谢药物如丝裂霉素C可有效降低术后复发率^[9-10],但易出现巩膜变薄甚至溃疡、角结膜上皮愈合延迟等相关并发症^[8,11-12]。术区组织覆盖物有自体球结膜(conjunctival autograft, CAG)、带角膜缘干细胞的球结膜(limbal conjunctival autograft, LCAG)和异体羊膜可供选择。异体羊膜由于具有抗新生血管、抗瘢痕化、抗炎反应等特性,在减少翼状胬肉术后复发方面发挥一定的作用^[13]。但有多项研究指出,术中联合羊膜覆盖术后翼状胬肉复发率仍明显高于球结膜覆盖^[14-15]。目前临床上以翼状胬肉切除联合CAG或LCAG应用最为广泛,对该两种术式安全性及有效性的研究不在少数,但研究结果并不完全一致。基于此,我们就这一问题进行Meta分析,以进一步阐明CAG和LCAG的优劣。

1 资料和方法

1.1 资料 文献检索策略:由两名研究者独立进行系统性的文献检索,检索数据库包括美国国立图书馆医学文献检索系统(PubMed)、荷兰医学文摘数据库(EMBASE)、科克伦图书馆(The Cochrane Library)、美国临床试验注册中心(The US trial registry),从建库至2021-09期间所有的文献均纳入检索,文献语种不限。数据库检索主题词为“Pterygium”“Conjunctiva”“Limbus”。此外还通过追踪相应的Meta分析和系统综述类文章的参考文献列表,将符合要求的文献进行补充纳入。对于检索所得文献,研究者根据纳入及排除标准,通过浏览阅读文献的标题及摘要或全文进行判断,若两名研究者出现分歧,则由第三名研究者参与进行沟通讨论以做出最终判断。

纳入标准:(1)研究类型为临床试验,包括前瞻性随机或非随机对照试验和回顾性队列研究;(2)研究对象为翼状胬肉患者,包括原发性和复发性翼状胬肉;(3)研究内容为翼状胬肉的手术治疗效果;(4)研究对象分组以手术方式为依据,即CAG组和LCAG组;(5)研究目的明确,术后各组随访观测指标可获得。排除标准:(1)综述或Meta类文献;(2)重复发表的文章;(3)动物实验或体外实验;(4)数据无法提取且无法联系文章作者。

1.2 方法

1.2.1 数据提取 由两名研究者分别独立阅读纳入的文献全文,确定所需要提取的数据类型后设计统一格式的表格,并进行数据提取。数据类型如下:文献作者、发表年份、国籍、研究类型、随访时间、研究分组、样本量、平均年龄、性别比例、术后复发率、角膜上皮愈合时间、基础泪液分泌试验(Schirmer I test, S I t)、泪膜破裂时间(tear break-up time, BUT)等数据。对于丢失或者无法直接提取的数据,我们将通过联系作者或使用GetData

GraphDigitizer 2.24 软件从图中获取所需的信息。

1.2.2 文献质量评价 由两名研究者独立对纳入文献进行质量评价。对于随机对照试验,通过科克伦协作的风险偏倚评估方法进行评价,分别从随机数列的生成和分配隐藏(选择偏倚)、实施者和参与者的盲法(实施偏倚)、结局评价者的盲法(测量偏倚)、结局数据的完整性(失访偏倚)、选择性发表(发表偏倚)、其他偏倚六个方面进行评估,将每项研究的风险偏倚评价为低风险、不确定风险、高风险^[16]。对于非随机对照试验或队列研究,通过Newcastle-Ottawa Scale(NOS)文献质量评价量表进行评价,分别从研究对象选择(4条款项共计4分)、组间可比性(1条款项共计2分)、结果测量(3条款项共计3分)三个方面进行量化评估,总计9分,分值越高,则文献偏倚越低、质量越高,一般认为分值高于7分则可认定高质量研究^[17]。

统计学分析:采用Review Manager 5.3进行统计学分析。采用 I^2 检验对纳入的研究进行异质性检验, $I^2 \leq 50\%$ 为研究间具有同质性,采用固定效应模型分析; $I^2 > 50\%$ 为研究间具有异质性,则采用随机效应模型合并效应量,并需要谨慎解释统计结果,同时分析异质性来源^[18]。本研究根据不同研究设计类型、翼状胬肉性质、植片固定方法等方面进行亚组分析。敏感性分析方面,我们分别对提取的数据应用固定效应模型和随机效应模型进行计算,同时也通过依次剔除1篇文献的方法进行分析。计数资料以相对危险度(relative ratio, RR)、计量资料以标准化均数差(standard mean difference, SMD)及其95%可信区间(confidence interval, CI)作为效应值指标。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。采用Stata 12.0软件进行Begg秩相关法和Egger回归法检验以评估发表偏倚。

2 结果

2.1 检索结果及纳入文献特征 共检索获得相关文章1150篇,剔除重复文献后剩余812篇,根据纳入及排除标准,最终纳入文献15篇^[19-33]。检索相关流程见图1。纳入15项研究共计总样本量1759例,合计共1883眼接受手术治疗,其中897眼实施LCAG术,986眼实施CAG术。15项研究中有9项为随机对照试验,6项为非随机对照试验和队列研究。文献具体特征见表1。

2.2 文献质量评价 本文纳入的研究中,随机对照试验的风险偏倚评估结果见图2。仅有两篇研究^[20,30]在分配隐藏方面描述到位,但所有研究均未发现选择性发表偏倚。对于非随机的对照试验和队列研究,NOS评分结果见表2。所有纳入研究的得分均不低于7分。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 两组患者复发率的Meta分析结果 共计有13项研究^[19-23,26-33]描述复发率。各项研究异质性检验结果 $I^2 = 66\%$,提示研究间存在统计学异质性,应采用随机效应模型进行统计学分析,最终合并效应量为 $RR = 0.33, 95\% CI: 0.15 \sim 0.71$,差异具有统计学意义($P = 0.004$,图3),表明LCAG组复发率显著低于CAG组。

2.3.2 两组患者角膜上皮愈合时间的Meta分析结果 共计有3项研究^[22,26-27]描述角膜上皮愈合时间。各项研究异质性检验结果 $I^2 = 89\%$,提示研究间存在统计学异质性,应采用随机效应模型进行统计学分析,最终合并效应量为 $SMD = -0.87, 95\% CI: -1.64 \sim -0.11$,差异具有统计学意义($P = 0.02$,图4),表明LCAG组角膜上皮愈合时间显著短于CAG组。

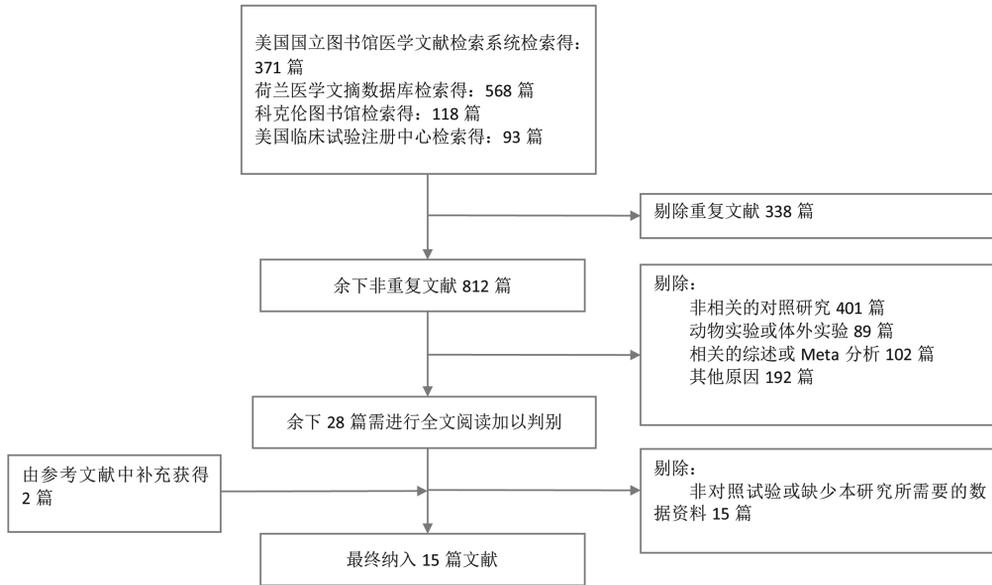


图 1 文献检索流程图。

表 1 纳入研究的基本特征

研究	分组	国家	眼数	年龄(岁)	复发眼数	角膜上皮愈合时间($\bar{x}\pm s, d$)	SIt 变化量* ($\bar{x}\pm s, mm/5min$)	BUT 变化量* ($\bar{x}\pm s, s$)
Al Favez ^[19] 2002	CAG	沙特阿拉伯	36	32.67±3.57	6	-	-	-
	LCAG		43	33.73±3.67	0	-	-	-
Al Favez ^[20] 2013	CAG	沙特阿拉伯	100	36.9±3.5	10	-	-	-
	LCAG		105	36.1±3.2	1	-	-	-
Anguria 等 ^[21] 2014	CAG	南非	101	46.6±10.2	29	-	-	-
	LCAG		89	46.1±11.5	23	-	-	-
白小龙等 ^[22] 2017	CAG	中国	34	47.56±6.49	1	4.18±0.76	1.7±1.6	1.27±2.6
	LCAG		34	45.65±7.77	0	4.09±0.79	1.71±1.54	3.03±2.15
蔡岩等 ^[23] 2016	CAG	中国	54	55.92±10.77	4	-	-	-
	LCAG		53		2	-	-	-
岑志敏等 ^[24] 2010	CAG	中国	30	57.82±9.36	-	-	0.28±2.48	-0.7±2.1
	LCAG		20	-	-	0.45±2.04	-0.6±1.86	
邓芳祝等 ^[25] 2015	CAG	中国	27	61.4±8.34	-	-	-	0±1.02
	LCAG		27	60.6±7.95	-	-	-	0.34±1.14
范惠雅等 ^[26] 2014	CAG	中国	41	53.2±17.5	8	5.07±1.29	-	-
	LCAG		43		2	3.89±0.93	-	-
胡竹林等 ^[27] 2000	CAG	中国	59	47.5	15	5.31±1.61	-	-
	LCAG		56		2	3.25±1.19	-	-
Malhotra 等 ^[28] 2015	CAG	印度	24	48.8±14.1	0	-	-	-
	LCAG		25	39.6±10.8	0	-	-	-
Mejia 等 ^[29] 2005	CAG	哥伦比亚	88	42.5	1	-	-	-
	LCAG		24		1	-	-	-
Sati 等 ^[30] 2019	CAG	印度	42	48.3±12.6	4	-	-	-
	LCAG		40	45.9±12.6	1	-	-	-
王英爽等 ^[31] 2009	CAG	中国	42	48.3±9.7	7	-	-	-
	LCAG		45	50.5±9.1	1	-	-	-
尹彩芳等 ^[32] 2007	CAG	中国	256	44	27	-	-	-
	LCAG		257	45	3	-	-	-
Yu 等 ^[33] 2011	CAG	中国	52	54±10	4	-	-	-
	LCAG		36	55.1±10.5	5	-	-	-

注: *: 变化量为末次随访与术前的差值。

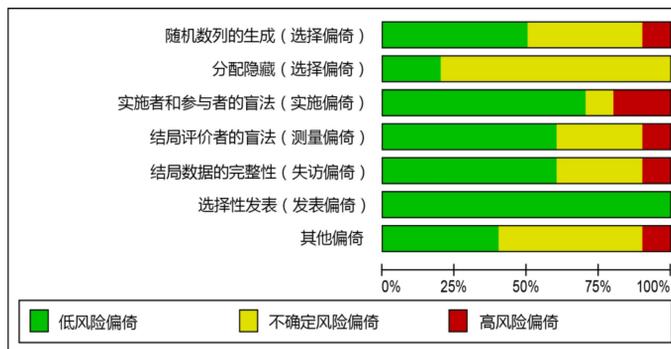


图2 纳入研究的质量评价。

表2 纳入研究的质量评价

研究	研究对象选择				组间可比性		结果测量			总分
	暴露队列的代表性	非暴露队列的选择	暴露的确定	研究开始时没有研究对象已发生所研究的疾病	暴露队列和非暴露队列在设计和分析阶段的可比性	结果测定方法	对于所研究的结局,随访时间是否足够	随访完整性		
白小龙等 ^[22] 2017	1	1	1	1	2	1	1	1	9	
胡竹林等 ^[27] 2000	1	1	1	0	2	1	1	1	8	
Mejía 等 ^[29] 2005	0	1	1	1	1	1	1	1	7	
王英爽等 ^[31] 2009	1	1	1	1	1	1	1	1	8	
Yu 等 ^[33] 2011	1	1	1	0	1	1	1	1	7	

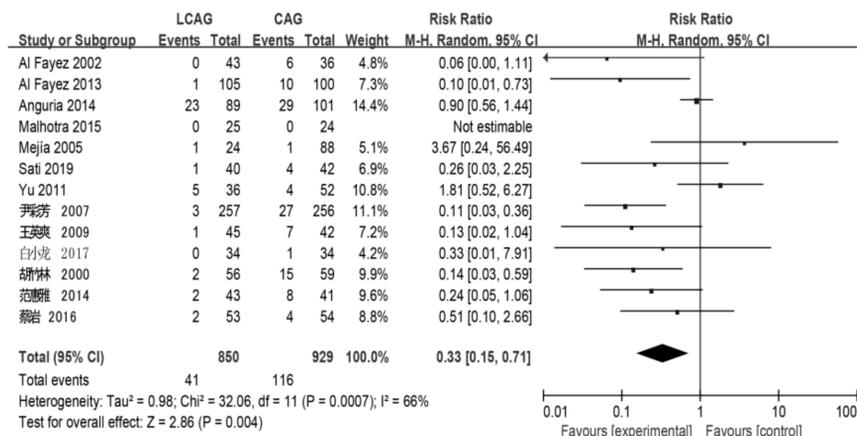


图3 两组患者复发率的 Meta 分析结果。

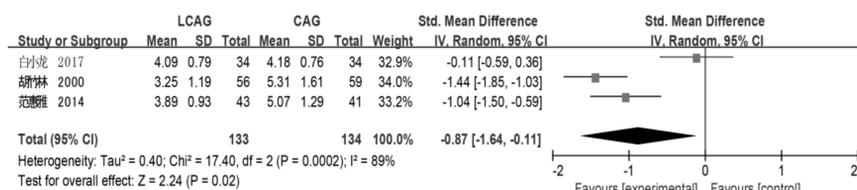


图4 两组患者角膜上皮愈合时间的 Meta 分析结果。

2.3.3 两组患者 S I t 的 Meta 分析结果 共计有 2 项研究^[22,24]描述 S I t。各项研究异质性检验结果 $I^2 = 0\%$, 提示研究间存在统计学同质性,应采用固定效应模型进行统计学分析,最终合并效应量为 $SMD = 0.03$, $95\% CI: -0.33 \sim 0.40$, 差异无统计学意义 ($P = 0.86$, 图 5), 表明 LCAG 组 S I t 变化值相于 CAG 组。

2.3.4 两组患者 BUT 的 Meta 分析结果 共计有 3 项研究^[22,24-25]描述 BUT。各项研究异质性检验结果 $I^2 = 40\%$, 提示研究间存在统计学同质性,应采用固定效应模型进行统计学分析,最终合并效应量为 $SMD = 0.40$, $95\% CI: 0.09 \sim 0.70$, 差异具有统计学意义 ($P = 0.01$, 图 6), 表明 LCAG 组较 CAG 组 BUT 显著延长。

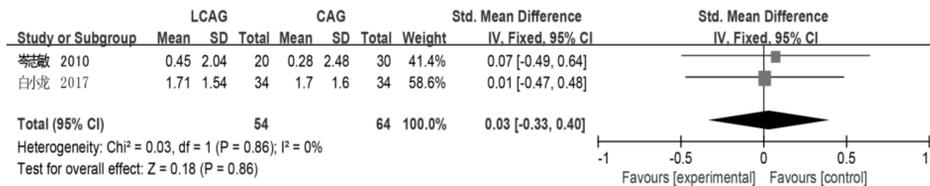


图5 两组患者 S I t 的 Meta 分析结果。

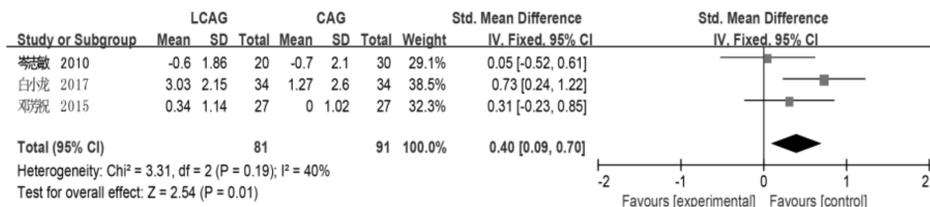


图6 两组患者 BUT 的 Meta 分析结果。

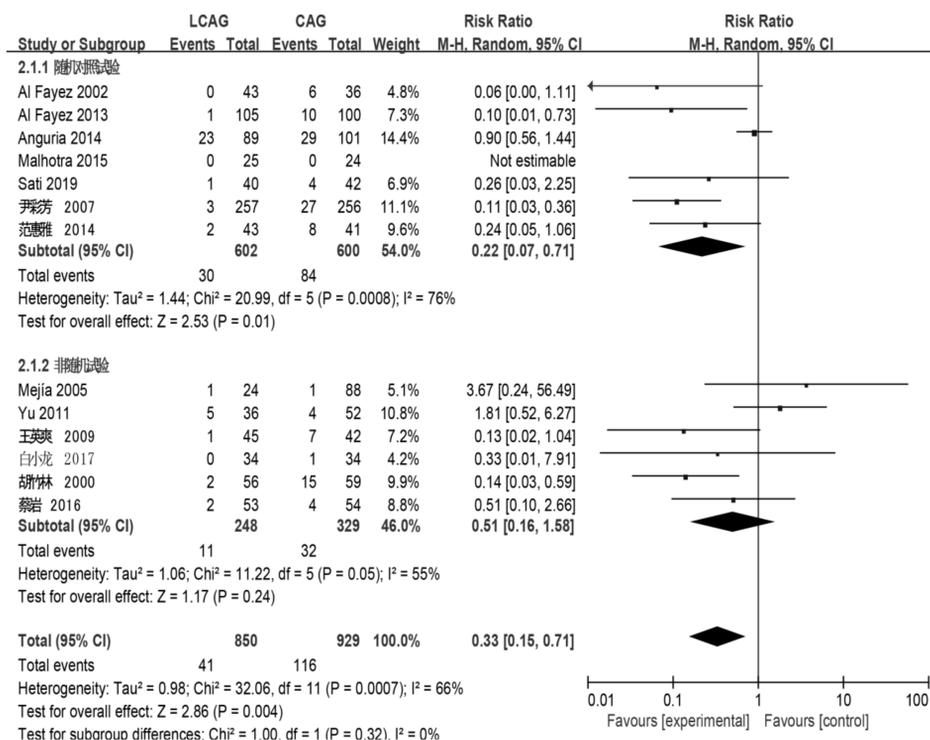


图7 按研究设计类型的亚组分析。

2.4 亚组分析 本文所分析的结局指标中,除复发率外所涉及的研究数量均较少,故此仅对复发率进行亚组分析。

2.4.1 按研究设计类型亚组分析 随机对照试验组 $I^2 = 76\%$,非随机试验组 $I^2 = 55\%$,异质性检验结果未见明显降低,最终统计效应量值结果见图7。

2.4.2 按翼状胬肉性质亚组分析 原发性组 $I^2 = 20\%$,复发性组 $I^2 = 0\%$,原发性+复发性混合组 $I^2 = 84\%$,其中原发性组和复发性组的异质性检验结果明显降低,最终统计效应量值结果见图8。

2.4.3 按植片固定方法亚组分析 缝线固定组 $I^2 = 68\%$,生物胶固定组 I^2 无法计算,异质性检验结果未见明显降低,最终统计效应量值结果见图9。

2.5 敏感性分析 本文所分析的结局指标中,复发率和角膜上皮愈合时间存在统计学异质性,故此对该两个指标进行敏感性分析。

2.5.1 复发率 首先对复发率采用固定效应模型进行分析,提示复发率: $RR = 0.39$, $95\% CI: 0.28 \sim 0.54$, $I^2 = 66\%$, $P < 0.00001$,结果与随机效应模型分析结果相一致。随后

通过分别依次剔除1项研究,结果见表3,发现当剔除研究 Anguria 等^[21]后,异质性检验结果降低至 $I^2 = 47\%$,固定效应模型下合并效应量为 $RR = 0.23$, $95\% CI: 0.15 \sim 0.37$,差异仍具有统计学意义 ($P < 0.00001$)。

2.5.2 角膜上皮愈合时间 对角膜上皮愈合时间采用固定效应模型进行分析,提示角膜上皮愈合时间: $SMD = -0.93$, $95\% CI: -1.18 \sim -0.67$, $I^2 = 89\%$, $P < 0.00001$,结果与随机效应模型分析结果相一致。随后通过分别依次剔除1项研究,结果见表4,发现当剔除研究白小龙等^[22]后,异质性检验结果降低至 $I^2 = 37\%$,固定效应模型下合并效应量为 $SMD = -1.26$, $95\% CI: -1.57 \sim -0.96$,差异仍具有统计学意义 ($P < 0.00001$)。

2.6 发表偏倚评价 涉及复发率指标的13项研究评价结果中,Begg 检验: $P > |Z|$ 值 = 0.945, Egger 检验: $P > |t|$ 值 = 0.075,提示差异无统计学意义,未见明显发表偏倚,见图10、11。角膜上皮愈合时间的 Begg 检验: $P > |Z|$ 值 = 0.296, Egger 检验: $P > |t|$ 值 = 0.292,差异无统计学意义,见图12、13; S I t 的 Begg 检验: $P > |Z|$ 值 = 1.00, Egger 检验

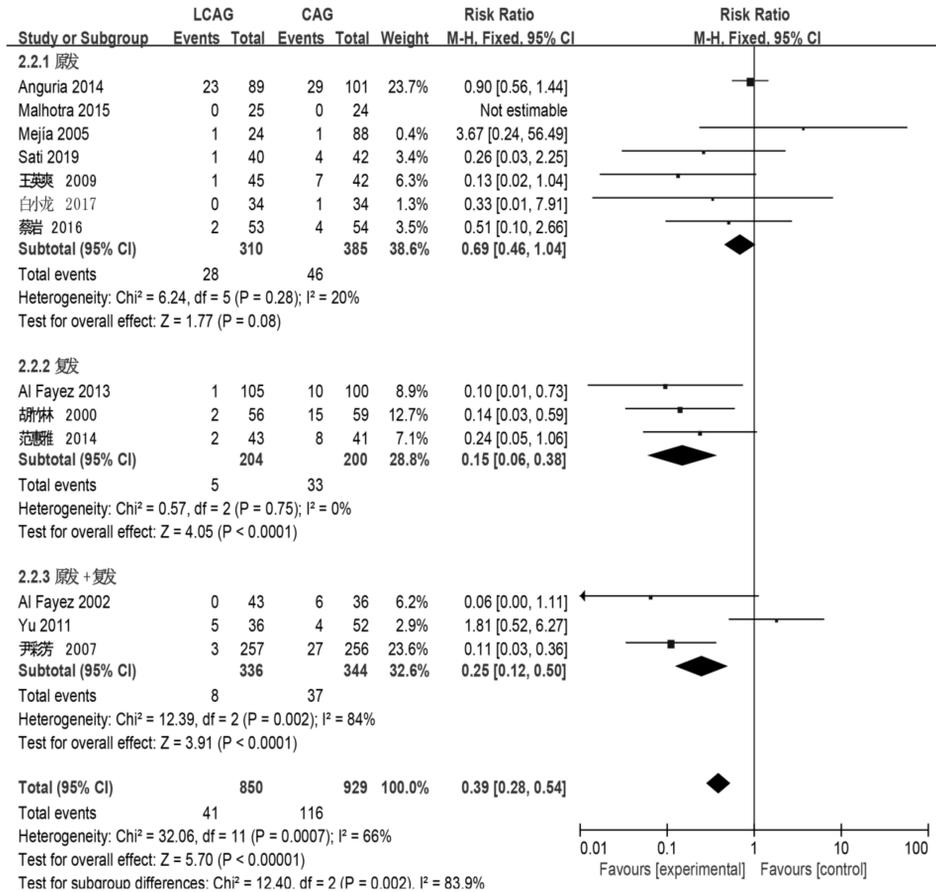


图8 按翼状胬肉质质的亚组分析。

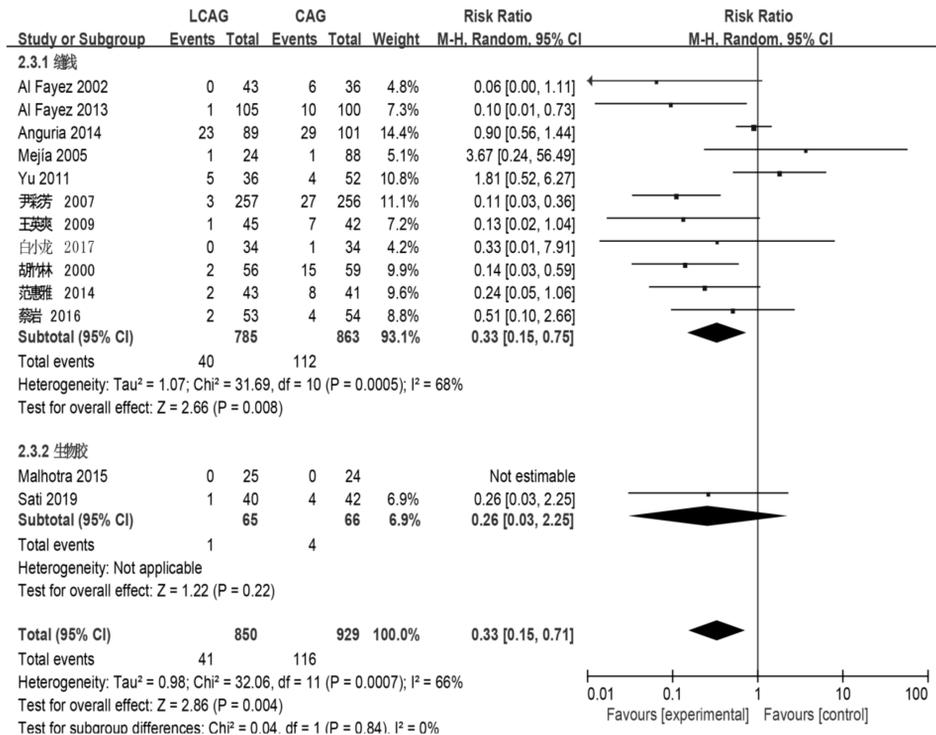


图9 按植片固定方法的亚组分析。

因研究数量过少而无法检出,见图14、15; BUT的Begg检验 $P > |Z|$ 值 = 0.296, Egger检验 $P > |t|$ 值 = 0.005, 提示存在发表偏倚的可能,见图16、17; 然而以上三个指标所涉及的研究数量较少,对发表偏倚的结果评价尚需谨慎。

3 讨论

单纯翼状胬肉切除后局部结膜缺损是临床上较为棘

手的问题,也是造成术后高复发率的主要原因。1985年Kenyon等^[34]提出以自体球结膜移植覆盖于翼状胬肉切除后的巩膜裸露区,能有效降低术后复发的风险,至今在临床上得以广泛应用。有研究认为球结膜下的Tenon组织会为纤维组织的增生提供生长支架,从而引起术后复发,故此所要移植的球结膜尽量要薄,避免带上Tenon筋膜组

表 3 复发率的敏感性分析

剔除 1 项研究	I^2	RR	95% CI	P	Z
Al Fayedz ^[19] 2022	66%	0.36	0.17~0.77	0.009	2.61
Al Fayedz ^[20] 2013	65%	0.37	0.17~0.79	0.01	2.55
Anguria 等 ^[21] 2014	47%	0.23	0.15~0.37	<0.00001	6.11
白小龙等 ^[22] 2017	69%	0.33	0.15~0.73	0.006	2.75
蔡岩等 ^[23] 2016	69%	0.31	0.14~0.72	0.006	2.73
范惠雅等 ^[26] 2014	68%	0.34	0.15~0.78	0.01	2.56
胡竹林等 ^[27] 2000	64%	0.36	0.16~0.80	0.01	2.50
Malhotra 等 ^[28] 2015	66%	0.33	0.15~0.71	0.004	2.86
Mejía 等 ^[29] 2005	67%	0.29	0.13~0.63	0.002	3.12
Sati 等 ^[30] 2019	68%	0.33	0.15~0.75	0.008	2.66
王英爽等 ^[31] 2009	67%	0.35	0.16~0.78	0.01	2.57
尹彩芳等 ^[32] 2007	57%	0.39	0.19~0.82	0.01	2.49
Yu 等 ^[33] 2011	64%	0.27	0.12~0.60	0.001	3.20

表 4 角膜上皮愈合时间的敏感性分析

剔除 1 项研究	I^2	SMD	95% CI	P	Z
白小龙等 ^[22] 2017	37%	-1.26	-1.57~-0.96	<0.00001	8.09
范惠雅等 ^[26] 2014	94%	-0.78	-2.08~0.52	0.24	1.18
胡竹林等 ^[27] 2000	87%	-0.58	-1.49~0.33	0.21	1.25

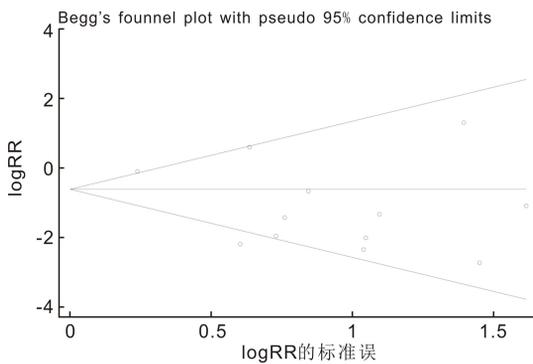


图 10 复发率的 Begg 发表偏倚评价。

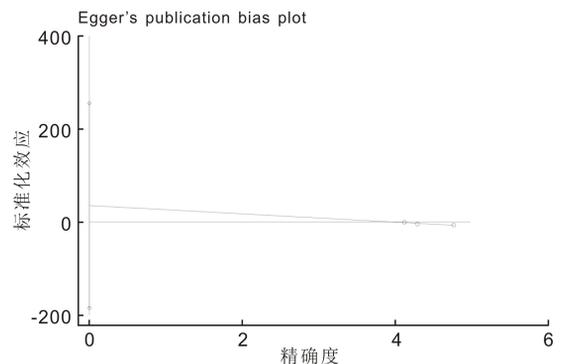


图 13 角膜上皮愈合时间的 Egger 发表偏倚评价。

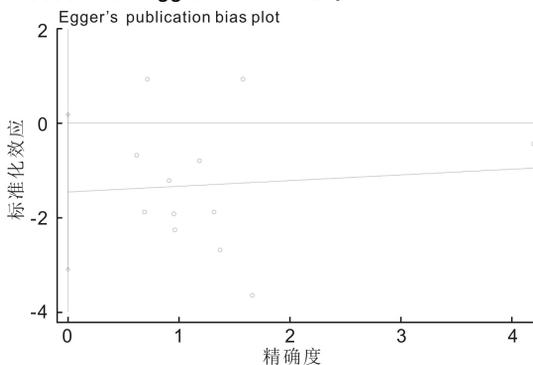


图 11 复发率的 Egger 发表偏倚评价。

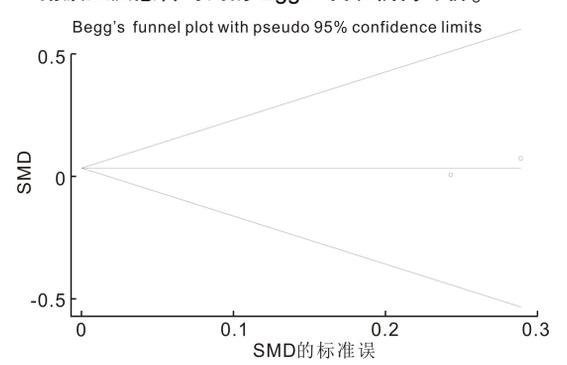


图 14 S | t 的 Begg 发表偏倚评价。

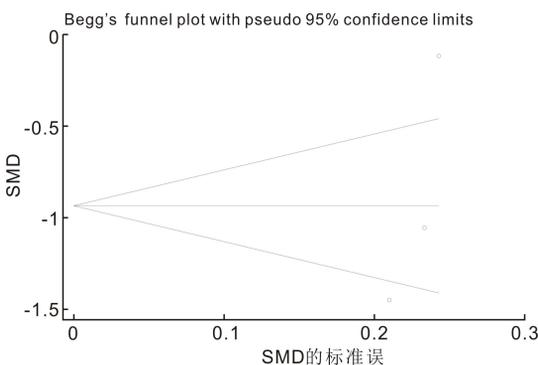


图 12 角膜上皮愈合时间的 Begg 发表偏倚评价。

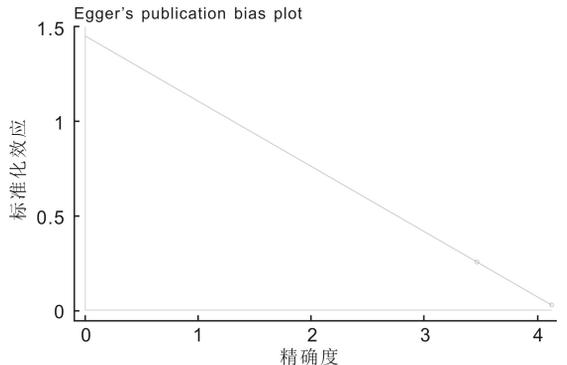


图 15 S | t 的 Egger 发表偏倚评价。

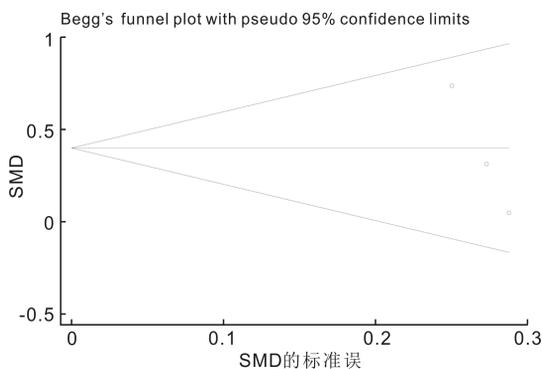


图 16 BUT 的 Begg 发表偏倚评价。

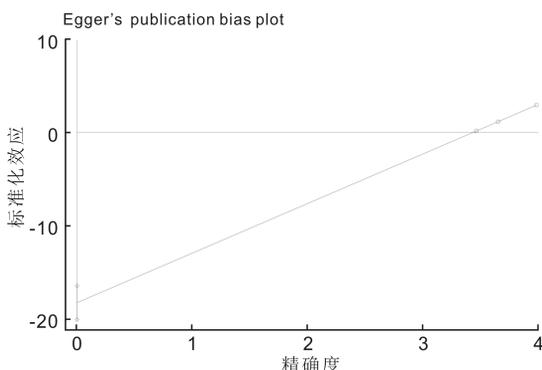


图 17 BUT 的 Egger 发表偏倚评价。

织^[35]。翼状胬肉的发病机制尚不完全明确,国外学者提出角膜缘干细胞功能的部分缺失引起角膜缘的正常结构和功能出现异常,促使局部结膜增生肥厚、纤维胶原变性导致翼状胬肉发生^[36],因此有研究建议在球结膜移植瓣中加入角膜缘干细胞,以恢复角膜缘的正常生理结构和功能,这便是 LCAG 可治疗翼状胬肉的理论基础^[37-38]。

本文共纳入 15 项研究,其中 13 项研究中涉及术后复发率。通过统计学分析后,发现 LCAG 术后复发率显著低于 CAG,差异有统计学意义。翼状胬肉复发是指角膜纤维血管组织重新增生侵入,与术后角膜的混浊与瘢痕有所区别。复发的主要原因是手术本身的创伤和术后的炎症反应刺激,使得术中残留的翼状胬肉成纤维组织及血管组织被激活,伴随着细胞外的基质蛋白沉积,导致纤维血管组织形成。Pulte 等^[39]和 Rao 等^[40]在早期的研究中发现 LCAG 应用于原发或复发性翼状胬肉患者,其术后复发率分别为 2.8% 和 3.8%,处于较低水平。Shimazaki 等^[38]在研究中发现 LCAG 治疗进展期翼状胬肉仅有 7.4% 患者出现了小于 1mm 的复发,未出现更大程度的复发,且这部分复发患者不需要进一步手术治疗。而后的另一项研究发现 LCAG 术后复发率低于 CAG (0 vs 8.3%),但差异无统计学意义^[19]。2012 年的一篇 Meta 分析中指出,LCAG 术后的复发率低于 CAG (95% CI: 0.04 ~ 0.23, 合并效应量 OR=0.10, $P < 0.01$),与本文的研究结果相一致^[41]。Al Fayez^[20]在前瞻性研究中证实,复发性翼状胬肉患者经 LCAG 治疗 (1%) 后的再次复发率低于 CAG 治疗组 (10%),差异具有统计学意义 ($P = 0.004$)。目前有较多研究均表明 LCAG 术后复发率一般不高于 5%,多波动于 0 ~ 3.7%^[42-44]。角膜缘干细胞因其具有组织细胞更新和再生的能力,不断进行分裂分化,重建眼表正常的结构和功能,有助于角膜缘屏障功能的恢复,阻止纤维结

缔组织增生和新生血管长入,从而达到抑制翼状胬肉复发的目的。

此外,本文还就术后创面愈合情况进行分析。统计结果提示 LCAG 术后角膜上皮愈合时间短于 CAG 组,差异有统计学意义 ($P = 0.02$)。范惠雅等^[26]对上述两种术式进行对比后发现,LCAG 组术后角膜上皮愈合显著快于 CAG 组,差异有统计学意义 ($t = 4.857, P < 0.05$),与本文结果相一致。汪锐等^[45]在研究中也发现同样的结论 ($P < 0.05$)。但白小龙等^[22]在研究中指出单纯翼状胬肉切除术后角膜上皮愈合时间显著长于 LCAG 组与 CAG 组,但两者对比差异无统计学意义 ($P = 0.937$)。对此,本文考虑移植的球结膜和角膜缘干细胞均可以达到覆盖裸露区以促进伤口修复的目的,并且角膜缘干细胞可以进行不断分裂增生补充术中刮除的角膜上皮细胞,加快其愈合。但因当前的研究中对该指标涉及甚少,将来需要更多高质量研究对此结论做进一步论证。

近年来,翼状胬肉相关的眼表微环境方面的研究逐渐引起重视。有学者认为翼状胬肉的生长会对角膜微环境造成影响,破坏泪膜稳定性,引起干眼症状^[46-47]。而对于翼状胬肉切除术后的眼表微环境状况尚无定论,部分学者认为手术以后泪膜稳定性进一步下降^[48-49],而部分学者则认为手术以后泪液功能得到一定程度的改善^[50-51]。崔文会等^[52]在研究中按照干眼诊断标准^[53],发现 LCAG 和 CAG 术后两组干眼阳性率并无显著差异。本文对 S I t 和 BUT 的变化值两个指标进行效应量合并分析后发现,LCAG 和 CAG 对眼表泪液分泌量的影响无显著差异,但 LCAG 术后泪膜破裂时间延长较 CAG 更加显著 ($P = 0.01$),提示 LCAG 术后眼表微环境恢复更快。本文认为翼状胬肉机械性切除过程中,结膜杯状细胞不可避免发生损伤,影响黏蛋白的分泌,从而对短期术后泪膜的稳定性造成一定的影响。而随着创面愈合,恢复平整光滑,眼表功能逐渐恢复,尤其是 LCAG 提供了正常生长的结膜和角膜上皮细胞,加速眼表的重建,因此泪膜的功能更加稳定。

本文纳入的研究对复发率指标进行统计分析时发现各研究间异质性偏高,因此根据研究设计类型、翼状胬肉性质、植片固定方法等不同因素进行亚组分析,结果显示翼状胬肉性质可能是造成高异质性的原因。在纳入的 13 项涉及复发率的研究中,7 项研究对象为原发性翼状胬肉,3 项为复发性翼状胬肉,3 项为原发性和复发性翼状胬肉同时纳入研究。基于此我们有理由推测研究对象中翼状胬肉的性质混杂造成了最终合并效应量的异质性升高。此外,在敏感性分析中,当分别剔除研究 Anguria 等^[21]和白小龙等^[22]后,复发率和角膜上皮愈合时间等两个指标的异质性分别明显降低,因此我们考虑该两项研究中纳入的对象本身所存在的差异是异质性的可能来源。研究 Anguria 等^[21]中所纳入的研究对象年龄相对较轻且范围广泛,波动于 22 ~ 65 岁之间,而既往研究^[54-56]曾指出年龄偏小的翼状胬肉患者术后复发的倾向性相对更高,因此我们推测 Anguria 研究中的低年龄人群是引起复发率指标分析中的高异质性出现的原因之一。而研究白小龙等^[22]所纳入的研究对象为糖尿病患者,王继红^[57]认为其因局部

微血管病变,组织血流量减少,组织细胞再生能力相对减弱,影响术后角膜上皮愈合,因此我们推测白小龙研究中的糖尿病患者是引起角膜上皮愈合时间指标分析中的高异质性出现的原因。

本研究的局限性主要如下:(1)本文的研究结论受到所纳入研究的本身质量所影响,其来源、展现的信息量和控制混杂因素等方面的客观因素将产生一定的制约;(2)共纳入15项研究,但除复发率外其余三个指标所涉及的研究数量相对不足,可能存在发表偏倚;(3)针对复发率的研究,未对复发的程度做更加深入的研究;(4)研究数据均来自已发表的文献,尚未正式发表的相关数据资料未能纳入研究。因此,期待将来更大样本量的、控制各项混杂因素的、多中心的、前瞻性的研究进行全方位的论证和评价。

综上,LCAG较CAG的术后复发率更低,角膜上皮愈合更快,泪膜稳定性更好,具有一定的临床优势。

参考文献

- 1 Droustas K, Sekundo W. Epidemiology of pterygium. A review. *Ophthalmologie* 2010;107(6):511-512, 514-516
- 2 Anguria P, Kitinya J, Ntuli S, et al. The role of heredity in pterygium development. *Int J Ophthalmol* 2014;7(3):563-573
- 3 Luthra R, Nemesure BB, Wu SY, et al. Frequency and risk factors for pterygium in the Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2001;119(12):1827-1832
- 4 West S, Muñoz B. Prevalence of pterygium in latinos: proyecto VER. *Br J Ophthalmol* 2009;93(10):1287-1290
- 5 Ma K, Xu L, Jie Y, et al. Prevalence of and factors associated with pterygium in adult Chinese: the Beijing Eye Study. *Cornea* 2007;26(10):1184-1186
- 6 Liu L, Wu JY, Geng J, et al. Geographical prevalence and risk factors for pterygium: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013;3(11):e003787
- 7 Wu KL, He MG, Xu JJ, et al. Pterygium in aged population in Doumen County, China. *Yan Ke Xue Bao* 2002;18(3):181-184
- 8 Kaufman SC, Jacobs DS, Lee WB, et al. Options and adjuvants in surgery for pterygium. *Ophthalmology* 2013;120(1):201-208
- 9 Frucht-Pery J, Ilisar M, Hemo I. Single dosage of mitomycin C for prevention of recurrent pterygium: preliminary report. *Cornea* 1994;13(5):411-413
- 10 Yanyali AC, Talu H, Alp BN, et al. Intraoperative mitomycin C in the treatment of pterygium. *Cornea* 2000;19(4):471-473
- 11 Lam DSC, Wong AKK, Fan DSP, et al. Intraoperative mitomycin C to prevent recurrence of pterygium after excision. *Ophthalmology* 1998;105(5):901-905
- 12 Hayasaka S, Noda S, Yamamoto Y, et al. Postoperative instillation of low-dose mitomycin C in the treatment of primary pterygium. *Am J Ophthalmol* 1988;106(6):715-718
- 13 Kim JC, Tseng SC. The effects on inhibition of corneal neovascularization after human amniotic membrane transplantation in severely damaged rabbit corneas. *Korean J Ophthalmol* 1995;9(1):32-46
- 14 Clearfield E, Muthappan V, Wang X, et al. Conjunctival autograft for pterygium. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2(2):CD011349
- 15 Tananuvat N, Martin T. The results of amniotic membrane transplantation for primary pterygium compared with conjunctival autograft. *Cornea* 2004;23(5):458-463

- 16 Higgins JP, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wiley-Blackwell 2008
- 17 Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2010;25(9):603-605
- 18 Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560
- 19 Al Fayed MF. Limbal versus conjunctival autograft transplantation for advanced and recurrent pterygium. *Ophthalmology* 2002;109(9):1752-1755
- 20 Al Fayed MF. Limbal-conjunctival vs conjunctival autograft transplant for recurrent pterygia: a prospective randomized controlled trial. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(1):11-16
- 21 Anguria P, Ntuli S, Carmichael T. Young patient's age determines pterygium recurrence after surgery. *Afr Health Sci* 2014;14(1):72-76
- 22 白小龙, 赵乐乐, 崔丽珺. 2型糖尿病患者不同翼状胬肉手术方式的疗效比较及其对泪膜的影响. *国际眼科杂志* 2017;17(10):1874-1877
- 23 蔡岩, 冀垒兵, 李鹏, 等. 两种方法治疗原发性翼状胬肉的疗效观察. *国际眼科杂志* 2016;16(7):1372-1374
- 24 岑志敏, 钟丘, 王青, 等. 不同手术方式对翼状胬肉患者泪液功能的影响. *国际眼科杂志* 2010;10(2):273-276
- 25 邓芳祝, 邝国平. 翼状胬肉切除联合不同移植术式后干眼症的临床观察. *国际眼科杂志* 2015;15(5):914-916
- 26 范惠雅, 陈子林, 宋青山. 翼状胬肉切除联合带自体角膜缘干细胞的结膜移植治疗复发性翼状胬肉. *国际眼科杂志* 2014;14(5):961-963
- 27 胡竹林, 郭玉敏. 自体角膜缘与结膜移植治疗复发性翼状胬肉. *眼科研究* 2000;18(4):356-357
- 28 Malhotra C, Jain AK, Sawhney A, et al. Outcomes of fibrin glue-assisted conjunctival versus conjunctivolimbal autograft in primary pterygia with a new technique of conjunctival resection and Tenon extended removal. *Cornea* 2015;34(2):193-198
- 29 Mejia LF, Sánchez JG, Escobar H. Management of primary pterygia using free conjunctival and limbal-conjunctival autografts without antimetabolites. *Cornea* 2005;24(8):972-975
- 30 Sati A, Banerjee S, Kumar P, et al. Mini-simple limbal epithelial transplantation versus conjunctival autograft fixation with fibrin glue after pterygium excision: a randomized controlled trial. *Cornea* 2019;38(11):1345-1350
- 31 王英爽, 沙倩, 吕大光. 两种自体结膜移植术治疗原发翼状胬肉疗效比较. *国际眼科杂志* 2009;9(7):1362-1364
- 32 尹彩芳, 姜丽平, 张乐, 等. 自体角膜缘干细胞移植联合胬肉切除与带蒂结膜瓣转移联合胬肉切除治疗翼状胬肉的效果比较. *中国组织工程研究与临床康复* 2007;11(28):5652-5653
- 33 Yu CM, Liang WL, Huang YY, et al. Comparison of clinical efficacy of three surgical methods in the treatment of pterygium. *Eye Sci* 2011;26(4):193-196
- 34 Kenyon KR, Wagoner MD, Hettinger ME. Conjunctival autograft transplantation for advanced and recurrent pterygium. *Ophthalmology* 1985;92(11):1461-1470
- 35 Kilic A, Gurler B. The efficiency of limbal conjunctival autografting in pterygium surgery. *Eur J Ophthalmol* 2006;16(3):365-370
- 36 Chen JJ, Tseng SC. Abnormal corneal epithelial wound healing in partial-thickness removal of limbal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32(8):2219-2233
- 37 Güler M, Sobaci G, Ilker S, et al. Limbal-conjunctival autograft transplantation in cases with recurrent pterygium. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994;72(6):721-726

- 38 Shimazaki J, Yang HY, Tsubota K. Limbal autograft transplantation for recurrent and advanced pterygia. *Ophthalmic Surg Lasers* 1996;27(11):917-923
- 39 Pulte P, Heiligenhaus A, Koch J, et al. Long-term results of autologous conjunctiva-limbus transplantation in pterygium. *Klin Monbl Augenheilkd* 1998;213(1):9-14
- 40 Rao SK, Lekha T, Mukesh BN, et al. Conjunctival-limbal autografts for primary and recurrent pterygia: technique and results. *Indian J Ophthalmol* 1998;46(4):203-209
- 41 Zheng KK, Cai JH, Jhanji V, et al. Comparison of pterygium recurrence rates after limbal conjunctival autograft transplantation and other techniques: meta-analysis. *Cornea* 2012;31(12):1422-1427
- 42 Young AL, Leung GYS, Wong AKK, et al. A randomised trial comparing 0.02% mitomycin C and limbal conjunctival autograft after excision of primary pterygium. *Br J Ophthalmol* 2004;88(8):995-997
- 43 Akinci A, Zilelioglu O. Comparison of limbal-conjunctival autograft and intraoperative 0.02% mitomycin - C for treatment of primary pterygium. *Int Ophthalmol* 2007;27(5):281-285
- 44 岳艳菊, 吴华. 联合自体角膜缘干细胞移植术和单纯切除术治疗翼状胬肉疗效比较. *中国实用眼科杂志* 2014;32(12):1457-1459
- 45 汪锐, 王丹, 张启明, 等. 三种手术方式治疗翼状胬肉的临床观察. *山东大学耳鼻喉眼学报* 2016, 30(2): 94-97
- 46 杨海燕. 翼状胬肉及其手术与眼表微环境关系的研究. 昆明医科大学 2016
- 47 王莹, 马林, 刘艳霞. 翼状胬肉切除联合角膜缘干细胞移植术对翼状胬肉患者泪膜功能的影响. *山东医药* 2015;55(9):77-78
- 48 Li M, Zhang M, Lin Y, et al. Tear function and goblet cell density after pterygium excision. *Eye* 2007;21(2):224-228
- 49 Esquenazi S. Autogenous lamellar scleral graft in the treatment of scleral meltafter pterygium surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(12):1869-1871
- 50 黎明, 林跃生, 张梅, 等. 翼状胬肉切除对泪液功能的影响. *中国实用眼科杂志* 2004;9:701-705
- 51 王时力, 顾扬顺. 翼状胬肉患者手术前后泪膜功能的变化. *中国中医眼科杂志* 2007;17(6):336-338
- 52 崔文会, 孟兆平. 原发性翼状胬肉几种手术方法术后引起干眼症的临床研究. *临床和实验医学杂志* 2012;11(3):214-215
- 53 刘祖国. 干眼的诊断. *中华眼科杂志* 2002;5: 318-320
- 54 Chen PP, Ariyasu RG, Kaza V, et al. A randomized trial comparing mitomycin C and conjunctival autograft after excision of primary pterygium. *Am J Ophthalmol* 1995;120(2):151-160
- 55 Fernandes M, Sangwan VS, Bansal AK, et al. Outcome of pterygium surgery: analysis over 14 years. *Eye* 2005;19(11):1182-1190
- 56 Mohan R, Nayan J, Jayasree N, et al. Outcome of surgical management of pterygium in Brunei Darussalam. *Brunei International Medical Journal* 2011;7(1):3-6
- 57 王继红. 丝裂霉素 C 在糖尿病患者翼状胬肉切除术中的应用. *中国民康医学* 2008;20(12):1257,1285