

复发性角膜上皮糜烂治疗方法的临床选择

林兰若¹ 综述 朱思泉² 审校

¹首都医科大学第六临床医学院, 北京 100029; ²首都医科大学附属北京安贞医院眼科, 北京 100029

林兰若现在北京大学医学部第一临床医学院眼科 100034

通信作者: 朱思泉, Email: siquanzhu@qq.com

【摘要】 复发性角膜上皮糜烂(RCE)是以角膜上皮反复剥脱所致的晨起突发眼痛为特征的常见疾病, 发病原因众多, 以外伤所致者多见, 其次是上皮基底膜营养不良。临床上通过特征性病史、眼部症状和裂隙灯显微镜下表现可以做出诊断。RCE 治疗方案主要分为保守治疗和手术治疗, 初发者首选保守治疗, 包括药物治疗、角膜绷带镜应用、血清滴剂点眼、低温保存羊膜覆盖等, 保守治疗无效者根据患者情况选择不同的手术治疗, 主要有上皮清创术、金刚石打磨抛光术、前基质针刺术、乙醇上皮分离术、准分子激光治疗性角膜切削术、准分子激光屈光性角膜切削术、飞秒激光辅助角膜板层切除术等。本文就 RCE 治疗方法的进展进行全面综述, 以期 RCE 临床治疗方案的选择提供参考。

【关键词】 角膜疾病; 角膜上皮; 治疗; 复发性角膜上皮糜烂; 角膜绷带镜; 准分子激光治疗性角膜切削术

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200331-00228

Clinical choice of treatment regimens for recurrent corneal erosion

Lin Lanruo¹, Zhu Siqun²

¹Sixth Clinical Medical College, Capital Medical University, Beijing 100029, China; ²Department of Ophthalmology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China

Lin Lanruo is working at the Department of Ophthalmology, First Clinical Medical College, Peking University Health Science Center, Beijing 100034, China

Corresponding author: Zhu Siqun, Email: Siquanzhu@qq.com

【Abstract】 Recurrent corneal erosion (RCE), a common disease caused by repeated episodes of corneal epithelial defects, is characterized by the sudden onset of eye pain, usually upon first awakening. Among many causes of the disease, trauma is the most common one, followed by epithelial basement membrane dystrophy. The disease can be diagnosed via the characteristic medical history, ocular symptoms and slit-lamp examination. Treatment of RCE includes both conservative management and surgical management. Conservative treatment is the first choice for the primary patients, including medication, bandage contact lens, application of serum drops, coverage of cryopreserved amniotic membrane, etc. The appropriate surgical procedures should be performed in patients when the conservative therapy failed. Surgical treatment mainly includes epithelial debridement, diamond burr polishing, anterior stromal puncture, alcohol delamination, phototherapeutic keratectomy, photorefractive keratectomy, femtosecond laser-assisted lamellar keratectomy, etc. RCE treatment progress was comprehensively reviewed in this article to provide references for clinical therapy.

【Key words】 Corneal diseases; Epithelium, corneal; Therapeutics; Recurrent corneal erosion; Contact lenses, bandage; Phototherapeutic keratectomy

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200331-00228

复发性角膜上皮糜烂(recurrent corneal erosion, RCE)也称复发性角膜糜烂综合征,是以反复发生角膜上皮剥脱导致晨醒后眼痛和流泪为特征的一种常见眼部疾病。RCE 发病年龄为 14~80 岁,主要影响 40 岁以上的成年人,男女患病率尚未证实

有显著差异。RCE 的常见病因是角膜外伤,以角膜表层擦伤为主,眼化学伤和热灼伤后角膜缘干细胞遭到破坏也会发生 RCE,其次是上皮基底膜营养不良(epithelial basement membrane dystrophy, EBMD),也可见于格子状角膜营养不良、颞

粒状角膜营养不良、角膜退行性病变(如带状角膜变性)、角膜屈光手术及其他眼部手术后。患有干眼、糖尿病、睑缘炎和眼部玫瑰痤疮的患者 RCE 发生率较正常人高^[1-4]。目前 RCE 的治疗方法很多,主要包括保守治疗和手术治疗,临床上如何根据患者情况选择恰当的治疗方法以促进角膜上皮愈合、减轻痛苦、提高生活质量、减少或避免复发,仍然是眼科界面临的难题和挑战。本文就 RCE 治疗方法的进展和选择进行综述,以期 RCE 临床治疗方案的选择提供参考。

1 RCE 的发病机制

RCE 发病机制尚不十分明确。RCE 发生时,部分或全部角膜上皮细胞脱落或松弛,与上皮细胞基底膜和前弹力层黏附不良有关,其超微结构表现为基底膜异常,上皮基底细胞与基底膜之间缺少半桥粒结构,导致基底细胞不能紧密附着^[5]。既往研究表明,一些蛋白质,包括半桥粒和 IV、V、VII、X 型胶原以及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs),可以调节上皮细胞和基底膜之间的黏附并促进伤口愈合^[6-7]。半桥粒位于角膜上皮基底细胞中,是锚定细胞-结缔组织复合体的一部分,其功能失调可导致角膜糜烂^[8]。RCE 患者角膜上皮 MMP-2 和 MMP-9 表达上调可促进 IV、V、VII 和 X 型胶原以及纤维黏连蛋白和层黏连蛋白的分解^[4,9-10]。

2 RCE 的临床表现和诊断

RCE 的主要症状有眼红、眼刺痛、异物感、畏光、流泪、睁眼困难等,部分患者有轻度视力下降。通常在晨起后突然出现眼部剧痛,可持续数分钟至数小时,这是由于夜间干燥的眼表面增加了睑结膜和角膜上皮之间的黏附,早晨睁眼产生的剪切力使结合不佳的角膜上皮细胞从基底膜上撕脱^[11-12]。持续性角膜上皮缺损患者可能疼痛数天,发生感染、溃疡的风险增加,出现眼部炎症表现。

裂隙灯显微镜检查可评估疏松或不规则脱落的角膜上皮范围、深度以及上皮逐渐愈合的程度,有时双眼角膜上皮内可见与 EBMD 相关的微囊样、地图样和指纹状改变,荧光素染色可更好地显示角膜病损情况。激光扫描共聚焦显微镜可观察到角膜上皮微囊和向前凸出的异常基底膜^[13]。眼前节光相断层扫描(optical coherence tomography, OCT)可显示角膜上皮层缺失的范围和深度,识别细微基底膜营养不良及前基质病变深度^[14]。根据 RCE 的特征性角膜外伤或疾病史、临床症状和裂隙灯显微镜检查所见即可诊断。无外伤史的 RCE 患者应仔细检查双眼是否存在 EBMD。

3 RCE 的治疗

RCE 的治疗目的是减轻症状、促进角膜上皮再生和重建有功能的基底膜复合体^[15],治疗方法可分为保守疗法和手术疗法,通常是采用阶梯式治疗方案。保守疗法对角膜组织损伤小,大多数患者通过保守治疗即可改善症状,故将其作为一线治疗选择。经保守治疗无效者可选择适当的手术治疗。此外,为促进修复和预防复发,还要进行病因治疗。

3.1 保守治疗

一线药物治疗包括无防腐剂的眼部润滑剂(即人工泪液)和抗生素滴眼液以及夜用的润滑眼膏或高渗盐膏的应用。根据患者眼部不适的程度可同时选用睫状肌麻痹剂或治疗性角膜绷带镜,也可采用冷敷法或口服非甾体类药缓解疼痛,如对乙酰氨基酚、布洛芬等^[2-3,11]。

无防腐剂人工泪液的主要作用是防止机械性损伤和促进角膜上皮细胞再生并黏附于基底膜,常用药物有玻璃酸钠滴眼液、羧甲基纤维素钠滴眼液、聚乙烯醇滴眼液;抗生素主要为氟喹诺酮类和大环内酯类,如左氧氟沙星、四环素、红霉素或杆菌肽,抗生素除可预防感染外,还有一定的抗蛋白酶作用,可防止黏附蛋白分解^[12,16]。RCE 急性发作者白天应用眼部润滑剂和抗生素眼膏,睡前用润滑眼膏(如卡波姆眼用凝胶)^[4]。角膜上皮愈合后,则白天用高渗氯化钠滴眼液,睡前用高渗氯化钠眼膏 6~12 个月^[1,3-4],可产生高渗透压,吸取角膜多余水分,减轻水肿,促进黏附,预防复发。RCE 角膜上皮的愈合、上皮细胞与基底膜之间黏附结构的修复以及预防复发是个长期的过程,因此眼部润滑剂需长期使用。

单独使用眼部润滑剂效果不佳且合并干眼的 RCE 患者可同时采用泪点塞或泪小管塞治疗,如泪小点硅胶塞、可吸收胶原蛋白泪小管塞^[4],以减少泪液或人工泪液的流失,增加泪泪高度,缓解干涩,更好地促进上皮愈合,防止 RCE 复发。

对一线药物治疗反应不佳者使用角膜绷带镜可取得较好效果。角膜绷带镜能保护受损角膜,迅速缓解疼痛,并为上皮愈合提供支架。Fraunfelder 等^[17]采用角膜绷带镜治疗 RCE 患者 12 例 12 眼,2 周更换 1 次,3 个月后 9 眼完全缓解,仅 3 眼有轻微症状,其中 1 眼复发并接受准分子激光治疗性角膜切削术治疗。Ahad 等^[18]将 29 例 29 眼 RCE 患者随机分为 2 个组,分别采用角膜绷带镜(14 眼,30 d 更换 1 次)和润滑滴眼液(15 眼,4 次/d)/眼膏(睡前)治疗 3 个月,随访 3 个月症状缓解率分别为 71%和 73%,2 个组比较差异无统计学意义,但角膜绷带镜缓解症状更快。角膜绷带镜简便易行,不影响生活,但价格较高,故有研究者更主张用润滑剂和抗生素眼膏后包扎双眼,取得较好效果。由于过夜或长期配戴角膜绷带镜存在角膜感染风险,应同时使用抗生素滴眼液或眼膏。

有研究采用巩膜镜代替角膜绷带镜治疗 RCE。巩膜镜由高透氧材料制成,可过夜配戴,稳定性好,不仅能保护眼表,还能与泪膜一起中和不规则散光而提高视力,但其安全性和有效性尚需进一步验证^[19]。

经以上常规治疗无效者可以采用自体血清治疗^[20-24]。血清中含有丰富的细胞因子,如 P 物质、胰岛素样生长因子 1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)和神经生长因子(nerve growth factor, NGF),是接近泪液天然润滑剂,可刺激上皮细胞增生和移行,促进眼表组织修复,减少复发。自体血清治疗顽固性 RCE 的成功率达 80%以上,并发症极少,偶见巩膜溶解和细菌性角膜炎。因血清是细菌的最佳培养基,需配合局部使用抗生素以避免角膜溃疡的发生。患者可因反复采血导致不适,限制了其广泛应用。无法取血的患者可选择异体血清,但

因其可引起排斥反应和刺激反应,不作为首选。异体血清可用脐带血清制成,它含有更多的生长因子和 NGF。Yoon 等^[21] 研究认为,20% 脐带血清滴眼液比经典的人工泪液疗效好,可减少复发次数,并发病与自体血清相似。脐带血清可一次性大量获取后冻存,以供慢性 RCE 患者长期使用。

低温保存羊膜可用于 RCE 的替代治疗。将羊膜覆盖于角膜及部分结膜上,不仅起保护作用,而且因其含有蛋白酶抑制剂,可促进上皮细胞移行和分化,加固基底细胞的黏附。Huang 等^[25] 采用羊膜覆盖治疗 9 例 RCE 患者 11 眼,只有 1 眼复发需二次治疗。该治疗效果优于角膜绷带镜,但操作复杂且花费较高。

上述治疗无效或伴有睑板腺功能障碍 (meibomian gland dysfunction, MGD) 的顽固性患者可增加口服四环素类药物 (如强力霉素) 和局部使用糖皮质激素滴眼液治疗。(1) 二者都是 MMPs 抑制剂,可通过抑制 MMP-9 的产生来阻止胶原蛋白和半桥粒的分解^[4]。Dursun 等^[26] 采用口服强力霉素 (50 mg, 2 次/d) 2 个月治疗 7 例顽固性 RCE (无 EBMD) 患者,同时糖皮质激素 (3 次/d) 点眼 2~3 周,治疗 2~10 d 后症状缓解,平均随访 21.9 个月未见复发。Hope-Ross 等^[27] 采用连续 3 个月口服四环素 (2 次/d) 治疗 30 例 RCE 患者,发现无论是否第 1 周内使用糖皮质激素,都可促进顽固性 RCE 的愈合。(2) MGD 与 RCE 密切相关,Hope-Ross 等^[27] 研究发现绝大部分顽固性 RCE 患者合并 MGD,口服四环素类药物和局部使用糖皮质激素可减少脂酶的产生及脂肪酸介导的上皮损害,治疗 MGD 的同时可促进上皮愈合。

3.2 手术治疗

经以上保守治疗失败者应考虑手术治疗,比较成熟的手术有角膜上皮清创术、金刚石打磨抛光术、前基质针刺术、乙醇上皮分离术、准分子激光治疗性角膜切除术 (phototherapeutic keratectomy, PTK)、经上皮准分子激光治疗性角膜切除术 (transepithelial phototherapeutic keratectomy, t-PTK)、准分子激光屈光性角膜切削术 (photorefractive keratectomy, PRK) 以及飞秒激光辅助角膜板层切除术 (femtosecond laser-assisted lamellar keratectomy, FLK) 等。因术后均有上皮缺损、疼痛,需要配戴角膜绷带镜并联合一线药物治疗。

3.2.1 上皮清创术 上皮清创术是通过去除异常疏松的角膜上皮来促进上皮再生。表面麻醉后用吸血海绵棒或上皮铲去除中央直径 7~10 mm 角膜上皮,然后配戴角膜绷带镜。该手术操作简单,成本低,但术后复发率高,常与其他手术联合应用,对角膜营养不良所致的 RCE 效果差^[1,15-16]。

3.2.2 金刚石打磨抛光术 金刚石打磨抛光术是与上皮清创术联合治疗 RCE 的常用方法。去除上皮后用金刚石抛光前弹力层,充分去除异常基底膜,使表面更光滑,促进再上皮化和纤维化,使上皮细胞与基底膜的黏附力更强。在防止 RCE 复发方面优于单用上皮清创术治疗,对 EBMD 引起的 RCE 治疗效果更好,而且术后最佳矫正视力和不规则散光均有改善。此外,该手术可以重复进行,无严重并发症^[28]。金刚石打磨抛光术后恢复时间长,可产生角膜上皮雾状混浊 (haze),但 haze 程

度较 PTK 轻,及时局部使用糖皮质激素可以使 haze 减轻或消除。Wong 等^[29] 建议抛光要轻柔、表浅,勿穿透前弹力层,可避免 haze 产生。

3.2.3 前基质针刺术 前基质针刺术是一种常用的 RCE 治疗方法,用针尖在病灶区域点刺角膜并穿透前弹力层,通过瘢痕增生和“锚定”作用来增强上皮细胞与基底膜和前弹力层的黏附^[1]。该手术简单、安全、成本低、并发症少,对于顽固性 RCE 效果较好,初次手术治愈率约为 80%,但精确度差,可引起较明显的 haze,产生医源性视力下降和眩光,所以仅用于视轴外 RCE 的治疗。前基质针刺术对外伤引起的 RCE 治疗效果比非外伤者好。术前可采用荧光素染色显示角膜上皮损伤范围,表面麻醉后用弯曲的针尖垂直点刺角膜,间距 0.5~1 mm,深达前弹力层和下方浅基质层。裂隙灯显微镜钴蓝光下可见上皮刺穿处多个气泡^[1,30]。Avni Zauberman 等^[30] 回顾性分析了接受 ASP 治疗的 RCE 患者 30 例 35 眼,平均随访 14 个月,结果显示 62.9% 患眼无症状,37.1% 有较轻症状,17% 需要治疗。

近年来,前基质针刺术得到进一步发展和完善,如采用眼前节 OCT 精准定位受损区域和深度,精准治疗,以及用 YAG 激光 (能量 0.3~0.6 MJ) 脉冲替代针头点刺角膜^[31-32]。这 2 种方法精确性和重复性好,穿刺基质较浅,haze 产生减少。

3.2.4 乙醇上皮分离术 乙醇上皮分离术可有效治疗 RCE。手术方法为表面麻醉后采用体积分数 20% 乙醇适量疏松上皮细胞,剥离上皮,露出光滑前弹力层。乙醇上皮分离术不破坏前弹力层,haze 发生很少,且剥离的上皮可行组织学检查^[33-34]。Mencucci 等^[35] 采用电子显微镜观察显示,经乙醇上皮分离术去除的角膜上皮组织,有效去除上皮细胞层后,外伤性 RCE 能保留完整的前弹力层,而地图-点状-指纹状营养不良引起的 RCE 可达前弹力层和前基质。Dua 等^[33] 和 Singh 等^[34] 分别采用乙醇上皮分离术对保守治疗失败的 RCE 患者 12 眼和 20 眼进行治疗,均恢复较好,无需二次手术。Chan 等^[36] 将 33 眼 RCE 随机分为 2 个组,分别采用乙醇上皮分离术 (17 眼) 和 PTK (16 眼) 进行治疗,平均随访时间分别为 16.25 个月和 17.25 个月,症状缓解率分别为 65% 和 63%,均无并发症发生。与 PTK 相比,乙醇上皮分离术价格低,手术简单,不需昂贵设备,但乙醇对眼表有一定毒性。所以,尽管乙醇上皮分离术治疗 RCE 效果很好,但通常推荐传统的前基质针刺术和金刚石打磨抛光术,后者治疗顽固和严重的 RCE 效果更好。

3.2.5 PTK PTK 是通过准分子激光直接打断分子间共价键来切削角膜,手术精确、可控、安全,对外伤、EBMD 和其他浅层营养不良引起的 RCE 均有很好疗效,一般不引起 haze 和医源性圆锥角膜,不影响视力和视觉质量^[4,11-12,33],但价格昂贵并受设备限制。手术方法为表面麻醉后采用 20% 乙醇去除中央上皮,然后激光消融 5~6 μm 或根据病变深度增加切削量,形成光滑表面,增加半桥粒密度,促进上皮愈合及基底细胞与基质的黏附。首次 PTK 切削不能过浅或过深,前者无法提供有效再上皮化的光滑表面,可能会复发,后者可出现 haze、散光和远视漂移^[37]。既往研究表明,PTK 手术的成功率为 60%~100%,复发率和金刚石打磨抛光术大致相同^[38-41]。低能量、低脉冲可

减少其不良反应。

3.2.6 t-PTK t-PTK 无需去除上皮,直接用准分子激光切削上皮、前弹力层和浅层基质。Holzer 等^[24]采用 t-PTK 联合自体血清滴眼液治疗 RCE 25 眼取得了良好效果,平均随访 15.5 个月,仅 1 眼需二次 t-PTK 治疗。Hütz 等^[42]选择 100 例对常规治疗无效的 RCE,分别采用 t-PTK(50 例)和 PTK(50 例)治疗,术后 2 个组疗效无显著差别,但 PTK 组有远视漂移。

3.2.7 PRK PRK 对于伴有近视和散光的 RCE 患者是一种很好的选择,治疗 RCE 的同时又解决了视力问题。Kremer 等^[43]和 Zaidman 等^[44]分别采用 PRK 治疗该类患者 16 眼和 19 眼,随访 6~42 个月,RCE 症状缓解无复发,屈光度在 ± 0.5 D 之内,裸眼视力明显改善。

3.2.8 FLK FLK 联合 PTK 治疗前基质角膜营养不良所致 RCE 取得了很好的效果。近年来,应用飞秒激光治疗角膜浅层病变增多,证实 FLK 比传统角膜板层切除效果好。Lee 等^[45]采用 FLK 联合 PTK、丝裂霉素(mitomycin C, MMC)治疗前部角膜营养不良(包括颗粒状 5 例和格子状 2 例)引起的 RCE 和视力下降患者 7 例 10 眼,取得了很好的疗效。采用 FLK 将中央直径 9 mm、深度 120~130 μm (OCT 测量混浊深度,总切削量 $< 30\%$ 角膜厚度)的板层角膜切除,然后行 PTK 手术将基质表面切削至规则且光滑,并用质量分数 0.02% MMC 棉片作用于基质床,术后随访 2.5~9.5 年,RCE 未见复发,裸眼视力明显提高,高阶像差减少,仅 1 例 2 眼颗粒状营养不良复发,症状较轻,未影响视力。FLK 联合 PTK 治疗前基质角膜营养不良所致 RCE 和角膜混浊效果较单独 FLK 好,与穿透角膜移植和板层角膜移植手术相比,损伤小,效果好。

3.3 其他疗法

近年来,一些新的 RCE 治疗思路被提出并进行了临床效果观察。(1)为了减少夜间眼球运动,防止复发,Mackie 等^[46]给予 3 例 RCE 患者眼睑注射肉毒杆菌毒素治疗。(2)P 物质是从角膜神经中释放出来的一种神经肽,是血清中的重要成分,在上皮细胞的迁移、增生和分化中起作用,可促进角膜愈合^[47]。Benitez-Del-Castillo 等^[48]采用 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的 P 物质衍生物与 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的 IGF-1 联合治疗 1 例 RCE 患者(4 次/d,共 2 个月),11 d 后角膜上皮愈合,随访 11 个月未见复发。未来 P 物质联合其他生长因子(如 NGF、IGF-1)有望成为治疗 RCE 的新选择。(3)Sayegh 等^[49]采用质量分数 4%可卡因替代 20%乙醇进行上皮清创术治疗基底膜营养不良 27 例 33 眼(17 眼表现 RCE 症状,16 眼出现不规则散光和视力下降),随访 1.3 个月~8 年,患者视力均有提高,仅 1 眼症状无缓解,1 眼出现 haze,显示局部应用可卡因辅助上皮清创术是治疗 EBMD 性 RCE 的一种简便、有效的方法。(4)Hodkin 等^[50]介绍一种可去除角膜中央直径 6.5 mm 浅表组织的上皮擦除刷,称为 Amoils 上皮刷,最初是为了 PRK 术前去除中央上皮和抛光前弹力层,后用于治疗 RCE 患者 23 例 26 眼,平均随访 21.2 个月,23 眼 RCE 症状完全消失,占 88%,25 眼 BCVA 改善或保持不变,占 96%,无明显并发症发生。(5)近年来,干细胞治疗在眼表损伤和退行性疾病方面也取得了一定进展。因角膜缘干细胞来源有限,临

床上常采用骨髓间充质干细胞(bone marrow derived mesenchymal stem cells, BMSCs)治疗眼表疾病。BMSCs 可分泌多种细胞因子,如 N-钙黏蛋白、碱性成纤维细胞生长因子、干细胞因子等^[51],减轻炎症反应,抑制新生血管,从而改善角膜微环境,促进角膜修复。研究表明, BMSCs 可以重建碱烧伤的眼表组织^[52]。干细胞移植为顽固性 RCE 的治疗提供了一个新思路。

以上治疗方法虽然初显成效且无明显并发症,有望成为治疗 RCE 的新途径,但因临床应用较少或相关研究样本量小,其应用的安全性和有效性尚未得到充分验证,对这些潜在治疗方法仍需进一步研究证实。

3.4 RCE 的治疗选择

目前治疗 RCE 的方法很多,临床医生应了解其各自的疗效、安全性、成本和便利性等,针对每例患者的病史、病情、检查结果等进行个性化选择,以获得最佳效果。初发者应首选人工泪液(和睡前眼膏)联合角膜绷带镜作为一线治疗方案,缺少角膜绷带镜者,眼膏覆盖加双眼包扎也是很好的选择。经一线治疗后仍反复发作者,可以选择自体血清滴眼液、糖皮质激素和低温保存的羊膜等治疗,其中自体血清疗效更好,不能取血者可选择异体/脐带血清滴剂。多次保守治疗后仍反复发作者,应考虑手术治疗。视轴之外的糜烂,ASP 是理想的选择;病灶位于角膜中央者,可以采用上皮清创术、乙醇上皮分离术、金刚石打磨抛光术、PTK 和 PRK 等,其中,金刚石打磨抛光术和前基质针刺术的长期效果更好,上皮清创术简单、愈合快,但易复发。乙醇上皮分离术效果优于单纯上皮清创术,复发率与 PTK 相似。严重的 RCE 患者可以行联合手术治疗。(1)上皮清创术联合金刚石打磨抛光术治疗在防止 RCE 复发方面优于单用上皮清创术治疗,而且治疗 EBMD 引起的 RCE 效果最好,金刚石打磨抛光术复发率低,必要时可重复;(2)RCE 伴有屈光不正者,可选择乙醇上皮分离术联合 PRK;(3)角膜营养不良相关的 RCE 或病灶在视轴区,乙醇上皮分离术联合 PTK 或 t-PTK,或 FLK 联合 PTK 疗效均很好,精确度高,愈合快,视觉质量好,复发率低,但设备昂贵且必须在手术室进行,不适合在基层医院开展。

总之,RCE 治疗的主要目标是尽快促进角膜上皮的愈合,减少患者痛苦和复发,临床医生应当根据患者的具体情况,综合考虑,制定最适合的个性化治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Suri K, Kosker M, Duman F, et al. Demographic patterns and treatment outcomes of patients with recurrent corneal erosions related to trauma and epithelial and bowman layer disorders [J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 156(6): 1082-1087. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.07.022.
- [2] Reidy JJ, Paulus MP, Gona S. Recurrent erosions of the cornea: epidemiology and treatment [J]. *Cornea*, 2000, 19(6): 767-771. DOI: 10.1097/00003226-200011000-00001.
- [3] Xu K, Kam KW, Young AL, et al. Recurrent corneal erosion syndrome [J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2012, 1(6): 349-354. DOI: 10.1097/APO.0b013e31827347ae.

- [4] Miller DD, Hasan SA, Simmons NL, et al. Recurrent corneal erosion: a comprehensive review [J]. *Clin Ophthalmol*, 2019, 13 : 325–335. DOI: 10.2147/OPTH.S157430.
- [5] Stanley JR, Woodley DT, Kratz SI, et al. Structure and function of basement membrane [J]. *J Invest Dermatol*, 1982, 79 (suppl 1) : 69–72. DOI:10.1111/1523-1747.ep12545830.
- [6] Rodrigues MM, Fine BS, Laibson PR, et al. Disorders of the corneal epithelium. A clinicopathologic study of dot, geographic, and fingerprint patterns [J]. *Arch Ophthalmol*, 1974, 92 (6) : 475–482. DOI: 10.1001/archophth.1974.01010010489005.
- [7] Gipson IK. Adhesive mechanisms of the corneal epithelium [J]. *Acta Ophthalmol Suppl*, 1992, 70 (202) : 13–17. DOI: 10.1111/j.1755-3768.1992.tb02162.x.
- [8] Torricelli AA, Singh V, Santhiago MR, et al. The corneal epithelial basement membrane: structure, function, and disease [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54 (9) : 6390–6400. DOI: 10.1167/iovs.13-12547.
- [9] Garrana RM, Zieske JD, Assouline M, et al. Matrix metalloproteinases in epithelia from human recurrent corneal erosion [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999, 40 (6) : 1266–1270.
- [10] Sakimoto T, Shoji J, Yamada A, et al. Upregulation of matrix metalloproteinase in tear fluid of patients with recurrent corneal erosion [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2007, 51 (5) : 343–346. DOI: 10.1007/s10384-007-0455-0.
- [11] Ramamurthi S, Rahman MQ, Dutton GN, et al. Pathogenesis, clinical features and management of recurrent corneal erosions [J]. *Eye (Lond)*, 2006, 20 (6) : 635–644. DOI: 10.1038/sj.eye.6702005.
- [12] Ewald M, Hammersmith KM. Review of diagnosis and management of recurrent erosion syndrome [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2009, 20 (4) : 287–291. DOI: 10.1097/ICU.0b013e32832c9716.
- [13] Labbé A, Nicola RD, Dupas B, et al. Epithelial basement membrane dystrophy: evaluation with the HRT II Rostock Cornea Module [J]. *Ophthalmology*, 2006, 113 (8) : 1301–1308. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.03.050.
- [14] Diez-Feijóo E, Durán JA. Optical coherence tomography findings in recurrent corneal erosion syndrome [J]. *Cornea*, 2015, 34 (3) : 290–295. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000334.
- [15] Prafulla KM, Aditi D, Vishal J, et al. The diagnosis and management of recurrent corneal erosion syndrome [J]. *Expert Rev Ophthalmol*, 2015, 10 (5) : 453–463. DOI: 10.1586/17469899.2015.1076335.
- [16] Das S, Seitz B. Recurrent corneal erosion syndrome [J]. *Surv Ophthalmol*, 2008, 53 (1) : 3–15. DOI: 10.1016/j.survophthal.2007.10.011.
- [17] Fraunfelder FW, Cabezas M. Treatment of recurrent corneal erosion by extended-wear bandage contact lens [J]. *Cornea*, 2011, 30 (2) : 164–166. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181e84689.
- [18] Ahad MA, Anandan M, Tah V, et al. Randomized controlled study of ocular lubrication versus bandage contact lens in the primary treatment of recurrent corneal erosion syndrome [J]. *Cornea*, 2013, 32 (10) : 1311–1314. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31829dec39.
- [19] Tappin MJ, Pullum KW, Buckley RJ. Scleral contact lenses for overnight wear in the management of ocular surface disorders [J]. *Eye (Lond)*, 2001, 15 (Pt 2) : 168–172. DOI: 10.1038/eye.2001.54.
- [20] Giannaccare G, Versura P, Buzzi M, et al. Blood derived eye drops for the treatment of cornea and ocular surface diseases [J]. *Transfus Apher Sci*, 2017, 56 (4) : 595–604. DOI: 10.1016/j.transci.2017.07.023.
- [21] Yoon KC, Choi W, You IC, et al. Application of umbilical cord serum eyedrops for recurrent corneal erosions [J]. *Cornea*, 2011, 30 (7) : 744–748. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31820d850f.
- [22] del Castillo JM, de la Casa JM, Sardiña RC, et al. Treatment of recurrent corneal erosions using autologous serum [J]. *Cornea*, 2002, 21 (8) : 781–783. DOI: 10.1097/00003226-200211000-00010.
- [23] Ziakas NG, Boboridis KG, Terzidou C, et al. Long-term follow up of autologous serum treatment for recurrent corneal erosions [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2010, 38 (7) : 683–687. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2010.02304.x.
- [24] Holzer MP, Auffarth GU, Specht H, et al. Combination of transepithelial phototherapeutic keratectomy and autologous serum eyedrops for treatment of recurrent corneal erosions [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2005, 31 (8) : 1603–1606. DOI: 10.1016/j.jcrs.2005.01.014.
- [25] Huang Y, Sheha H, Tseng SC. Self-retained amniotic membrane transplantation for recurrent corneal erosion [J/OL]. *J Clin Exp Ophthalmol*, 2013, 4 (2) : 272 [2021–05–15]. https://www.researchgate.net/publication/295688896_Self-retained_Amniotic_Membrane_Transplantation_for_Recurrent_Corneal_Erosion. DOI: 10.4172/2155-9570.1000272.
- [26] Dursun D, Kim MC, Solomon A, et al. Treatment of recalcitrant recurrent corneal erosions with inhibitors of matrix metalloproteinase-9, doxycycline and corticosteroids [J]. *Am J Ophthalmol*, 2001, 132 (1) : 8–13. DOI: 10.1016/s0002-9394(01)00913-8.
- [27] Hope-Ross MW, Chell PB, Kervick GN, et al. Oral tetracycline in the treatment of recurrent corneal erosions [J]. *Eye (Lond)*, 1994, 8 (Pt 4) : 384–388. DOI: 10.1038/eye.1994.91.
- [28] Vo RC, Chen JL, Sanchez PJ, et al. Long-term outcomes of epithelial debridement and diamond burr polishing for corneal epithelial irregularity and recurrent corneal erosion [J]. *Cornea*, 2015, 34 (10) : 1259–1265. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000554.
- [29] Wong VW, Chi SC, Lam DS. Diamond burr polishing for recurrent corneal erosions: results from a prospective randomized controlled trial [J]. *Cornea*, 2009, 28 (2) : 152–156. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31818526ec.
- [30] Avni Zauberman N, Artornsombudh P, Elbaz U, et al. Anterior stromal puncture for the treatment of recurrent corneal erosion syndrome: patient clinical features and outcomes [J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 157 (2) : 273–279. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.10.005.
- [31] Oikonomakis K, Petrelli M, Petrovic A, et al. Epithelial map-guided anterior stromal micropuncture for the treatment of recurrent corneal erosion syndrome [J]. *Int Ophthalmol*, 2019, 39 (4) : 943–948. DOI: 10.1007/s10792-018-0891-5.
- [32] Tsai TY, Tsai TH, Hu FR, et al. Recurrent corneal erosions treated with anterior stromal puncture by neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser [J]. *Ophthalmology*, 2009, 116 (7) : 1296–1300. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.01.037.
- [33] Dua HS, Lagnado R, Raj D, et al. Alcohol delamination of the corneal epithelium: an alternative in the management of recurrent corneal erosions [J]. *Ophthalmology*, 2006, 113 (3) : 404–411. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.10.049.
- [34] Singh RP, Raj D, Pherwani A, et al. Alcohol delamination of the corneal epithelium for recalcitrant recurrent corneal erosion syndrome: a prospective study of efficacy and safety [J]. *Br J Ophthalmol*, 2007, 91 (7) : 908–911. DOI: 10.1136/bjo.2006.112912.
- [35] Mencucci R, Paladini I, Brahimi B, et al. Alcohol delamination in the treatment of recurrent corneal erosion: an electron microscopic study [J]. *Br J Ophthalmol*, 2010, 94 (7) : 933–939. DOI: 10.1136/bjo.2009.174409.
- [36] Chan E, Jhanji V, Constantinou M, et al. A randomised controlled trial of alcohol delamination and phototherapeutic keratectomy for the treatment of recurrent corneal erosion syndrome [J]. *Br J Ophthalmol*, 2014, 98 (2) : 166–171. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-303276.
- [37] 史伟云. 角膜 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 1553–1559.
- [38] Maini R, Loughnan MS. Phototherapeutic keratectomy re-treatment for recurrent corneal erosion syndrome [J]. *Br J Ophthalmol*, 2002, 86 (3) : 270–272. DOI: 10.1136/bjo.86.3.270.
- [39] Nassaralla BR, Nassaralla Junior JJ. Ten-year results of phototherapeutic

- keratectomy on recurrent corneal erosions[J]. Arq Bras Oftalmol, 2012, 75(1): 33-37.
- [40] Baryla J, Pan YI, Hodge WG. Long-term efficacy of phototherapeutic keratectomy on recurrent corneal erosion syndrome[J]. Cornea, 2006, 25(10): 1150-1152. DOI:10.1097/01.ico.0000240093.65637.90.
- [41] Pogorelov P, Langenbucher A, Kruse F, et al. Long-term results of phototherapeutic keratectomy for corneal map-dot-fingerprint dystrophy (Cogan-Guerry) [J]. Cornea, 2006, 25(7): 774-777. DOI: 10.1097/01.ico.0000214801.02195.d4.
- [42] Hütz WW, Stachs O, Hengerer F, et al. Efficacy of different excimer laser techniques in the management of recurrent corneal erosions[J]. Ophthalmic Surg Lasers Imaging, 2010, 41(6): 635-641. DOI: 10.3928/15428877-20100830-01.
- [43] Kremer I, Blumenthal M. Combined PRK and PTK in myopic patients with recurrent corneal erosion [J]. Br J Ophthalmol, 1997, 81(7): 551-554. DOI: 10.1136/bjo.81.7.551.
- [44] Zaidman GW, Hong A. Visual and refractive results of combined PTK/PRK in patients with corneal surface disease and refractive errors[J]. J Cataract Refract Surg, 2006, 32(6): 958-961. DOI: 10.1016/j.jcrs.2005.11.046.
- [45] Lee J, Kim JH, Lee D, et al. Long-term clinical outcome of femtosecond laser-assisted lamellar keratectomy with phototherapeutic keratectomy in anterior corneal stromal dystrophy[J]. Br J Ophthalmol, 2018, 102(1): 31-36. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2017-310189.
- [46] Mackie IA. Successful management of three consecutive cases of recurrent corneal erosion with botulinum toxin injections [J]. Eye (Lond), 2004, 18(7): 734-737. DOI: 10.1038/sj.eye.6701307.
- [47] 万珊珊, 周庆军, 谢立信. 神经肽 P 物质与神经营养性角膜病变的关系及其临床应用现状 [J]. 中华实验眼科杂志, 2019, 37(3): 233-237. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.03.015.
Wan SS, Zhou QJ, Xie LX. Research advances in relationship between substance P and neurotrophic keratopathy and its application[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2019, 37(3): 233-237. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.03.015.
- [48] Benitez-Del-Castillo JM, Rodriguez-Bayo S, Fontan-Rivas E, et al. Treatment of recurrent corneal erosion with substance P-derived peptide and insulin-like growth factor I[J]. Arch Ophthalmol, 2005, 123(10): 1445-1447. DOI: 10.1001/archophth.123.10.1445.
- [49] Sayegh RR, Kouyoumjian PB, Vedula GG, et al. Cocaine-assisted epithelial debridement for the treatment of anterior basement membrane dystrophy[J]. Cornea, 2013, 32(6): 889-892. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318288ad4d.
- [50] Hodkin MJ, Jackson MN. Amoils epithelial scrubber to treat recurrent corneal erosions [J]. J Cataract Refract Surg, 2004, 30(9): 1896-1901. DOI: 10.1016/j.jcrs.2004.01.029.
- [51] 刘爽, 李海丽, 晏晓明. 骨髓间充质干细胞对角膜缘干细胞微环境的影响 [J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31(2): 141-146. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.02.008.
Liu S, Li HL, Yan XM. The impact of the bone marrow-derived mesenchymal stem cell on the microenvironment of the human limbal stem cell[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2013, 31(2): 141-146. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.02.008.
- [52] 刘国华, 晏晓明, 杨松霖, 等. 骨髓间充质干细胞移植重建碱烧伤眼表的实验研究 [J]. 中华实验眼科杂志, 2008, 26(11): 810-813. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2008.11.003.
Liu GH, Yan XM, Yang SL, et al. Experimental study on reconstruction of alkali burned corneal surface by transplantation of mesenchymal stem cells[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2008, 26(11): 810-813. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2008.11.003.

(收稿日期: 2021-06-10 修回日期: 2021-12-27)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

读者 · 作者 · 编者

本刊对来稿中作者署名的著录要求

作者向本刊投稿时署名应符合以下条件: (1) 参与课题的选题和实验设计, 参与实验资料的收集、分析和论证。 (2) 参与论文的起草或能够对论文中的方法学或关键部分进行修改。 (3) 能对审稿专家和编辑提出的修改意见进行核修, 能够答辩并承担责任。 (4) 对论文的诚信负责。 仅参与筹得资金或收集资料者以及仅对科研小组进行一般管理者均不宜署名为作者。 文中如有外籍作者, 应附外籍作者亲笔签名的在本刊发表的同意函。 集体署名的文章应于题名下列出署名单位, 于文末列出论文整理者的姓名, 并须明确该文的主要责任者。

作者署名的名次应按对论文贡献大小顺序排列于文题下方, 每篇论文须列出通信作者 1 名。 如无特殊约定, 则视第一作者为通信作者。 作者(包括通信作者)的署名及其排序应在投稿前由所有研究者共同讨论确定, 在编排过程中不宜变更或增减, 尤其是通信作者和前三名作者, 若确需变动者须提供所有署名作者的签名同意函并出示单位证明。 有英文文题的论著和综述应有全部作者姓名的汉语拼音, 列于英文文题之下。

本期英文缩略语名词解释

RORs: 视黄酸相关孤儿受体 (retinoic acid-related orphan receptors)

AMPK: 腺嘌呤核糖核苷酸活化的蛋白激酶 (adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase)

IL: 白细胞介素 (interleukin)

SANDE: 干眼症状评估 (symptom assessment in dry eye)

OSDI: 眼表疾病指数 (ocular surface disease index)

OCT: 光相干断层扫描 (optical coherence tomography)

(本刊编辑部)

