

· 综 述 ·

唾液腺移植手术对严重干眼的治疗研究进展

白天一¹ 陈嘉怡² 综述 冯云¹ 审校¹北京大学第三医院眼科,北京 100191;²北京大学口腔医学院,北京 100081

白天一、陈嘉怡对本文有同等贡献

通信作者:冯云,Email:fengyun@bjmu.edu.cn

【摘要】 作为一种多因素引起的慢性眼表疾病,干眼的治疗应根据病因和严重程度进行长期和个体化设计。对于泪腺分泌功能丧失,常规药物治疗及物理治疗效果不佳且有可能导致视力严重受损的严重干眼患者,若其唾液腺并未遭受严重破坏,自体唾液腺移植手术可为这部分患者带来希望。据文献报道,三大唾液腺及小唾液腺都被尝试过用作移植物,其中下颌下腺移植后不仅有较高的腺体成活率,还可保持分泌活性,在随访期间(长达 180 个月)有效改善干眼所致眼部干涩、异物感等主观症状及视力、泪膜破裂时间等干眼相关客观指标,因此成功作为泪腺替代物。众多小唾液腺中,唇腺被证明能够在移植术后随访期间(文献报道最长达 10 年)维持足够润滑眼表的分泌功能,因此成为了一种可选择的泪腺替代物,近年来唇腺移植术相关技术取得了新进展。本文就近年来对三大唾液腺(腮腺、下颌下腺和舌下腺)和小唾液腺(唇腺应用最多)移植手术的适应证、技术、临床实践评价、腺体术后分泌的药物调控及并发症等方面的研究进展进行综述。

【关键词】 干眼; 移植; 唾液腺; 手术技术**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81700799、82070926、82271051)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20210423-00270

Update on salivary gland transplantation in severe dry eyeBai Tianyi¹, Chen Jiayi², Feng Yun¹¹Department of Ophthalmology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; ²Peking University School of Stomatology, Beijing 100081, China

Bai Tianyi and Chen Jiayi contributed equally to this work

Corresponding author: Feng Yun, Email:fengyun@bjmu.edu.cn

【Abstract】 As a chronic eye disease caused by multiple factors, the treatment of dry eye disease (DED) should be individualized according to the cause and severity of the disease. In patients with severe DED who have lost lacrimal secretion but have not suffered severe damage to the salivary glands, autologous salivary gland transplantation may help bring hope to these patients if conventional treatments are not effective enough. According to the literature, the three major salivary glands and the minor salivary glands have been used as lacrimal gland replacements. Studies have shown that submandibular glands not only have a high gland survival rate after transplantation, but also maintain secretory activity after transplantation and therefore successfully serve as lacrimal gland replacement. During the up to 180-month follow-up period, the subjective symptoms and signs of DED such as dryness, foreign body sensation, and other objective indicators related to DED such as visual acuity and tear film break-up time are effectively improved. Among the minor salivary glands, the labial glands have been proven to maintain secretory function during the up to ten-year follow-up period after transplantation according to the literature, and have therefore become an alternative lacrimal gland replacement. This review summarized the indications, surgical techniques, efficacy evaluation, modulation of salivary flow and complications of the surgery, involving three major salivary glands, parotid, submandibular and sublingual glands, and minor salivary glands among which labial glands are most commonly used.

【Key words】 Dry eye syndromes; Transplantation; Salivary glands; Surgical technique**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81700799, 82070926, 82271051)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20210423-00270



干眼是多因素引起的慢性眼表疾病,由泪液的质、量及动力学异常导致泪膜不稳定或眼表微环境失衡,可伴有眼表炎症反应、组织损伤及神经异常,造成眼部多种不适症状和/或功能障碍^[1]。2020 年发布的中国干眼专家共识^[2]及 2017 年发布的第 2 次国际干眼工作小组报告(Dry Eye Workshop II, DEWS II)^[3]均按干眼的严重程度推荐了治疗方案。对于 Stevens-Johnson 综合征等少数泪液分泌量为零的重症干眼及按指南常规治疗效果不佳的严重干眼患者,治疗仍具有挑战。干眼的治疗方法主要有人工泪液、抗炎药物、自体血清、巩膜镜、湿房镜等,但仍无法达到良好的治疗效果。对于合并角膜损害的重症干眼患者,进行角膜移植也有相当大的困难,过干的眼表环境可导致角膜移植手术失败。自体移植的唾液腺可作为泪腺替代物持续分泌润滑眼表的物质以及正常泪液中的生物活性物质,使唾液腺移植术已成为治疗指南均提及的针对严重干眼患者的可行疗法。本文对常用唾液腺移植手术的适应证、技术、临床实践评价、腺体术后分泌的药物调控及并发症等进行综述。

1 唾液腺移植手术

1.1 唾液腺移植手术治疗严重干眼的适应证

我国专家共识根据体征的严重程度将干眼分为轻度、中度、重度。裂隙灯显微镜检查角膜损伤范围 ≥ 2 个象限和/或角膜荧光染色点 ≥ 30 个,泪膜破裂时间(tear film breakup time, BUT) < 2 s,角膜荧光素染色融合成粗点、片状或伴丝状物,或 Schirmer 试验 I 结果为 0,即可认为是重度干眼。满足上述条件或对常规治疗,即药物治疗、物理治疗等针对病因的非手术治疗反应不佳,存在视力严重受损风险的患者均可考虑行手术治疗。目前有研究者提出以 Schirmer 试验 I ≤ 5 mm/5 min 或 ≤ 2 mm/5 min 作为手术适应证的量化指标^[4-5]。唾液腺功能严重受损或有明显口干症状或体征,以及继发于免疫系统疾病(尤其是干燥综合征)的患者不能行该手术^[6]。针对自体下颌腺移植手术,术前应常规进行^{99m}Tc-显像以确定下颌腺的功能正常,保证在移植后能够产生足够的分泌量^[7]。

1.2 术前检查及术后评估

手术前后应对患者的干眼症状和体征进行全面检查。术前对干眼症状的评估应通过问卷进行,其中眼表疾病指数量表在临床试验中广泛使用^[8]。对干眼相关体征的评估应包含视力、角膜上皮状态和泪液量。角膜透明度检查通过裂隙灯显微镜完成。对于泪液分泌严重缺乏患者,建议将 Schirmer 试验 I 作为诊断性检查,但因其具有侵袭性难以作为常规测试方法。Vazirani 等^[9]发明了一种适用于长期检测移植植物功能的方法,即对待检测部位的腺体进行荧光素染色。该方法不仅可用于检查移植植物分泌活性,还可通过荧光素染色可视化小唾液腺的分布及分泌量,从而选择获取移植物的合适位置。关于术后评估时机,Sant'Anna 等^[10]建议术后 1 个月和 6 个月进行评估,而罗顺荣等^[5]建议术后 1 周及第 1、3、6 个月进行评估。重症干眼病因复杂,仅通过唾液腺移植手术是不够的,还应针对已知的干眼相关因素进行治疗,如改善患者生活环境、对焦虑患者

行心理疏导及给予个性化治疗方案。我国专家亦提出精准医疗将成为未来干眼研究的发展方向,医疗大数据或将成为为重症干眼患者筛选个性化最佳治疗方案的手段^[11]。

2 下颌腺移植

2.1 手术技术

2.1.1 常规手术技术 经典的下颌腺移植手术在全身麻醉下于口外和口内术区共同进行。首先,在下颌下三角术区游离出移植眼同侧下颌腺及供应血管,并向口内方向分离下颌腺导管。为避免味觉反射性溢泪,术中应对供体下颌腺行去神经化处理。随后在颞窝处预备下颌腺受体床,并抬高颞部皮瓣为移植植物创造足够空间。移植植物和受体床准备就绪后可通过显微外科技术将供体下颌腺血管与颞部血管吻合。最后,将下颌腺导管经皮下隧道缝合至结膜穹隆上外处切口^[12]。

2.1.2 血管处理技术的改良 血运重建对术后下颌腺的存活至关重要。随着临床实践中血管处理技术不断改进,手术成功率有了很大提高。下颌腺移植术后,早期静脉血栓形成是导致手术失败的重要原因,而通畅、充分的静脉引流是避免血栓形成的必要条件。下颌腺的主要引流静脉存在变异,可能包括面前静脉(anterior facial vein, AFV)、面动脉的伴随静脉或靠近下颌腺导管的静脉。Yu 等^[6]通过术中切开 3 条静脉对比其出血量,以及术中向面动脉内注射肝素盐水,即可确认其中出血量或盐水流出血最大的静脉为主引流静脉。但有时下颌腺供体静脉 AFV 直径过大,难以与颞部受体静脉颞浅静脉(superficial temporal vein, STV)吻合。传统技术无法预知这种变异,术中往往转而移植对侧下颌腺,增加手术创伤。Su 等^[13]利用增强 CT 静脉成像技术,使在术前准确诊断出 AFV 和 STV 直径不匹配(AFV:STV 直径比 ≥ 3)的情况成为可能。以术中实际所见为对照,这种方法的灵敏度和特异度均为 100%。该术前检查为精准的手术设计提供了有力的技术支持。此外,CT 静脉成像也可在术前识别出下颌腺的主要引流静脉非 AFV 的情况,灵敏度为 94.7%,特异度达 100%。颞部静脉过细的患者,血管吻合难度增加,吻合后受区发生静脉血栓的概率更高。对此,可采取血管端侧吻合、腺体静脉缩窄术、前臂头静脉搭桥术以桥接下颌腺静脉和颈外静脉。这些血管处理技术减少了血管吻合相关的早期并发症,将下颌腺移植的手术成功率从 80%左右提升至 95.2%^[6,13]。

2.2 临床实践结果

1994 年, Murube 首次提出用血管化的自体下颌腺移植治疗重症干燥性角结膜炎(keratoconjunctivitis sicca, KCS)并进行临床实践^[14]。但在术后 3 个月的随访中,患者 Schirmer 试验结果并无改善。目前,这一术式已相对成熟,成功率较高。

2.2.1 客观检查指标 多个中心的临床研究皆显示,成功的下颌腺移植术对改善干眼相关指标疗效确切。其中, Schirmer 试验 I 改善显著,往往从 < 2 mm/5 min 增加至术后 3~4 个月的 17~18 mm/5 min^[15-16]。由于下颌腺是混合性腺,其分泌物中含有黏蛋白,因此 BUT 延长,孟加拉玫瑰红染色面

积减小^[10,17]。同时,由于眼表润滑度的增加,患者畏光、畏风等干眼症状改善,使用人工泪液的频率减少,甚至可逐渐停用^[6]。然而,Borrelli 等^[18]进行的持续 5 年的队列研究结果显示,14 例接受下颌下腺移植的 KCS 患者相比 11 例接受保守治疗的患者,结膜充血度和角膜上皮的荧光素通透性、化生程度、结膜炎细胞浸润并未改善。对于干眼患者下颌下腺移植后视力是否有提高,不同研究之间也存在争议。Borrelli 等^[18]研究结果显示,移植组与保守治疗组视力差异无统计学意义,但未给出移植组术后视力改善人数或比例。然而 Ge 等^[19]在术后 1 年以上的随访中观察到下颌下腺移植术后 163 例患者中 56.3% 视力改善,其推测可能是由于 2 个研究中患者术前角膜损伤程度不同,Borrelli 等^[18]纳入的 KCS 患者角膜损伤普遍更重。因此,一旦严重干眼患者发生不可逆性角膜损伤,即使进行下颌下腺移植也可能无法改善视力^[20]。然而,后续并无验证这一假设的进一步研究,故干眼患者能否通过下颌下腺移植术改善视力仍无定论。为预测术后视力改善的可能性,应制定一种统一、标准化的方法,在术前记录角膜损伤程度。

2.2.2 主观感受指标 与客观检查指标相比,患者主观感受指标同样重要,但文献中却很少涉及。Borrelli 等^[18]曾评价下颌下腺移植术后干眼患者对自我症状严重程度的评价,5 年间从“非常严重”好转为“中度”,而采取保守治疗的患者严重程度评分无明显变化。Su 等^[20]通过使用干眼相关的生活质量问卷对比了下颌下腺移植患者术前和术后的生活质量和满足感,结果显示术后患者主观感受干眼症状好转,对日常活动、情绪和工作的影响显著减轻,满足感亦显著增加。

2.3 移植下颌下腺的分泌模式及其调控

2.3.1 移植下颌下腺的分泌模式 Yu 等^[6]和 Geerling 等^[21]描述了自体下颌下腺移植术后唾液-泪液的特殊分泌模式。术后 1 周内,移植腺体有分泌过多倾向,这是由于切断交感神经和节后副交感神经导致神经递质释放。随后,是持续约 3 个月的“休眠期”,其间分泌逐渐减少。术后 6 个月,分泌量逐渐稳定,33 例患者的 Schirmer 试验 I 结果为 8~30 mm/5 min,平均为 17 mm/5 min,但部分病例在术后 1 年发生溢泪^[21-22]。

2.3.2 “休眠期”联用辣椒素和卡巴胆碱促进分泌 下颌下腺移植后的“潜伏期”期间,由于分泌减少,移植腺体导管阻塞的发生率升高。Su 等^[17]认为,该时期联用辣椒素和卡巴胆碱可显著增加腺体分泌的唾液-泪液流率。该团队的家兔实验结果显示,“休眠期”期间,辣椒素受体和毒蕈碱受体表达下调,但辣椒素和卡巴胆碱可激活这 2 种受体介导的信号转导^[23-24]。临床上,辣椒素乳膏每日涂抹于腺体表面的皮肤上,可以温和地促进腺体分泌;卡巴胆碱可从脐下 5 cm 处皮下注射,间歇性注射可短期内大大促进腺体分泌,起到冲洗导管、防止结石的目的。联用辣椒素和卡巴胆碱后导管阻塞率从 18.2% 降至 6.2%。

2.3.3 溢泪的药物控制和手术预防 下颌下腺移植晚期并发症主要是溢泪。传统全下颌下腺移植术后 24%~60% 患者发生溢泪^[22],运动、摄入咖啡因或天气炎热时尤其明显。溢泪的病例中,由于术后下颌下腺分泌的唾液-泪液渗透压较低,对角膜

上皮产生细胞毒性,因此溢泪常导致角膜暂时性的微囊性水肿^[25]。严重角结膜水肿可导致患者视力持续恶化,Wang 等^[15]报道 2 例患者因此摘除移植腺体。轻至中度溢泪可联用改良阿托品和肉毒素 A,以达到较好的控制效果^[15,19,26];重度溢泪只能再行腺体减量手术,效果可能仍不理想。基于此,Yu 等^[6]发明了部分下颌下腺移植术,在保证移植成活率与传统术式无显著差异的情况下,可显著降低严重溢泪的发生率。Yu 等^[6]指出,1/3 下颌下腺的分泌量已足以缓解 KCS 症状。此外,他们还分别揭示了家兔和人人下颌下腺血管和导管彼此平行排列的树样走行方式^[27-28],表明以腺叶为单位行部分下颌下腺移植的可行性。Ge 等^[19]进行了一项临床随机对照试验,20 眼接受部分移植,22 眼接受传统术式。在保证移植成活率与传统术式无显著差异的情况下,部分下颌下腺移植成功率达 100%,干眼症状充分缓解且严重溢泪的发生率显著降低。

2.4 自体下颌下腺移植术并发症

术后早期并发症有静脉血栓、感染、舌下囊肿和导管瘢痕收缩。改进手术技术、术中静脉注射右旋糖酐 40 或复方丹参可预防血栓形成^[4]。为防止感染,围手术期和术后可常规使用抗生素。术中损伤舌下腺可导致舌下囊肿,通过在舌下腺内侧作切口可避免。术后 3 个月是导管阻塞、结石的高发期,而术后 6 个月至 1 年约一半患者可发生溢泪,通过药物或手术可防控。

2.5 自体下颌下腺移植术后的角膜移植

Borrelli 等^[18]曾报道 1 例 Stevens-Johnson 综合征患者下颌下腺移植术后接受了 2 次穿透性角膜移植,但都因术后角膜上皮出现缺损而失败。Gu 等^[29]也进行了 1 例下颌下腺移植后接受波士顿角膜移植的尝试,在随访的 12 个月中最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 保持在 20/100。对移植腺体后唾液-泪液的质量能否支持角膜移植等需进一步探索。

3 小唾液腺移植治疗重症干眼

3.1 手术技术

3.1.1 小唾液腺及其选择 每个人有 600~1 000 个小唾液腺,分布在唇、颊、腭和舌黏膜^[30]。这些腺体通过短导管将唾液分泌至黏膜表面,小唾液腺所分泌的唾液主要为黏液性,且成分与泪液相似^[14]。小唾液腺移植术供体以唇腺为主,数量较多,在唇方肌和口腔黏膜之间形成了一层紧密排列的腺体小叶,此解剖基础使得在尽量减少创伤的同时获取含有足够唇腺的移植体成为可能^[14]。此外,Geerling 等^[14]建议,由于从下唇黏膜处获取腺体较上唇更容易,且下唇黏膜单位面积所含有的小唾液腺数量大于上唇,因此下唇黏膜可能是更好的取材部位。罗顺荣等^[5]建议从患眼同侧获取小唾液腺组织,可减少唇部创面,利于下次取材,且能减少唇部并发症。因此目前小唾液腺移植术最佳取材部位为患眼同侧的下唇黏膜。

3.1.2 关键手术步骤 手术在全身麻醉下由口腔科和眼科医师共同完成。具体步骤如下:(1)从患眼同侧下唇黏膜处获取富含唾液腺的组织。(2)制作植床 在上下眼睑准备植床,经注射生理盐水或麻醉药物将结膜与 Müller 肌分开,沿上下穹隆

部水平剪开结膜。(3)将唇腺移植片平均分为 2 份。推荐均分后的 2 个唇腺移植片大小约为 2.5 cm×1.0 cm。分好的移植片使用 7-0 或 8-0 可吸收线缝合至上下眼睑^[5,14]。

3.1.3 改良小唾液腺移植术 Sant' Anna 等^[10]介绍了改良小唾液腺移植术,同时完成了纠正睑球粘连和小唾液腺移植,即在取黏膜下腺体组织前应先分离唇黏膜层用于纠正睑球粘连。Vazirani 等^[9]介绍了另一改进技术,移植植物包含唇黏膜、小唾液腺及周围结缔组织,推荐使用 6-0 聚乳酸缝线将移植植物缝合于眼球上表面,将移植植物中部肌纤维固定于下方的上直肌。该方法不仅能为患眼移植更多的小唾液腺,也能通过黏膜下结缔组织为腺体组织提供使其免受炎症反应破坏的屏障。Su 等^[31]提出,移植术后分泌量及疗效与作为移植植物的小唾液腺在术前的唾液分泌流率呈正相关。因此,术前对小唾液腺流率进行测定并据此选择合适的移植植物取材位置非常重要。此外,与其他研究者相比,其选取的移植植物大小(平均 8.1 cm²)要大得多,是为了补偿移植植物从供体部位切除后发生的体积收缩。对于供体部位,推荐术后早期使用局部旋转瓣修复唇部伤口,后期再使用脱细胞真皮基质修复伤口。获取小唾液腺的切口深度应控制在小唾液腺叶与肌层之间,从而保护神经,减轻术后唇部的感觉异常并减小唇部瘢痕。

3.2 小唾液腺移植的临床效果

通过移植小唾液腺治疗严重干眼的概念最早由 Murube^[32]于 1998 年提出。在小唾液腺中选择将唇腺移植到重症干眼患者的结膜穹隆部,可用较小的手术风险获得较高的移植术后腺体存活率(多项研究成功率皆可高达 100%),且客观指标(Schirmer 试验、BUT、视力)和患者主观症状均普遍改善^[33-36]。多项针对非干燥综合征患者小唾液腺移植的结果都显示 Schirmer 试验 I 测量值明显升高,且移植植物中含 10 个以上小唾液腺的眼增加更显著^[10]。但由于小唾液腺移植后腺体分泌较密集,因此 Schirmer 试验 I 测量值可能被低估^[30]。

也有研究者注意到小唾液腺移植术后患者视力改善^[9-10,35]。Vazirani 等^[9]报道了 19 例 21 眼非干燥综合征重度泪液缺乏患者术后 1 年 BCVA 中位数由基线值 20/500 提高到 20/125,3 年后为 20/80。BCVA≥20/200 的比例由术前 38% 提高至术后 1 年的 67%、术后 2 年的 78% 和术后 3 年的 93%。该研究揭示了小唾液腺移植术后视力随时间推移而普遍趋于好转的现象。与下颌下腺移植术相比,小唾液腺移植术后患者视力、角膜透明度和新生血管形成情况改善更显著^[10]。其是否与 2 种腺体分泌物的成分有关,哪种成分更利于远期的眼表健康、更能于干眼缓解后的角膜移植提供支持亟待深入探索。

Wakamatsu 等^[30]报道了 4 例 Steven-Johnson 综合征患者自体移植小唾液腺后免疫组织化学检测显示唾液腺表达的特异性蛋白腺体乳铁蛋白、溶菌酶、MUC1 和 MUC16 染色阳性,这些黏液蛋白和活性成分可保护腺泡和导管免受感染。在移植数年之后,组织学切片显示小唾液腺组织纤维化加重,腺泡和腺体出现不同程度萎缩,淋巴细胞增多,但移植腺体功能却未受影响。因此,可能需要更长时间的随访才能进一步了解移植的小唾液腺是否能在更长时间内维持稳定的功能。

3.3 唇腺移植术并发症

唇腺移植术可能的并发症有暂时性唇部麻痹、移植植物部分坏死、单纯疱疹病毒性角膜炎、溢泪和眼睑下垂^[14,35]。移植瘢痕可导致唇腺泡消失和分泌物流失。恒河猴唇腺自体移植术后出现严重的移植植物瘢痕化。Qin 等^[37]指出,由于瘢痕化的移植植物发生了炎症反应,抗炎药物可能有助于预防移植植物瘢痕化。如果此手术在没有因既往手术或疾病本身所造成的瘢痕的患眼进行,术后发生移植植物瘢痕化更少,预后也更好^[10]。

4 小结

据 DEWS II 国际共识,目前仍在使用的 2 种唾液腺自体移植手术为血管化自体下颌下腺移植和小唾液腺自体移植,临床实践结果都显示术后眼表润滑度有所改善。术前 CT 静脉造影等血管处理技术成功地提高了微血管化的下颌下腺移植术成功率,减少了早期并发症,也使自体下颌下腺的适用范围更广泛。此外,研究者对移植腺体术后唾液-泪液的分泌模式已有较清晰的认识,静脉血栓、溢泪等并发症也得到了解决。因此,下颌下腺移植术已形成较成熟的体系,这些成果的临床转化和进一步广泛应用将有益于重症干眼患者的远期预后。小涎腺移植以其并发症少、手术风险小等优点成为治疗重症干眼患者的选择。由于该术式仍在改进中,因此需进行前瞻性对照研究,验证移植腺体的长期存活率,评估唾液-泪液形成的泪膜稳定性及其对眼表的影响。用于长期检测移植腺体功能的无创性检测手段及应对移植植物瘢痕化的方法亟待探索。此外,Stevens-Johnson 综合征所致重症干眼患者角膜移植仍面临泪液缺乏、微生物环境紊乱等挑战,唾液腺 2 种术式有望改善其所致泪液严重缺乏的问题。同时,腺体移植前的角膜损伤程度仍缺乏标准化的评估方法,统一标准的制定或许可更好地预测术后视力改善程度,为评估预后提供新维度。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 亚洲干眼协会中国分会,海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组,中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组. 中国干眼专家共识:定义和分类(2020 年)[J]. 中华眼科杂志, 2020, 56(6): 418-422. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112142-20200316-00190.
- [2] 亚洲干眼协会中国分会,海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组,中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组. 中国干眼专家共识:治疗(2020 年)[J]. 中华眼科杂志, 2020, 56(12): 907-913. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112142-20200925-00618.
- [3] Jones L, Downie LE, Korb D, et al. TFOS DEWS II management and therapy report[J]. Ocul Surf, 2017, 15(3): 575-628. DOI: 10. 1016/j. jtos. 2017. 05. 006.
- [4] 血管化自体颌下腺移植治疗重症角结膜干燥症研究项目组. 血管化自体颌下腺移植治疗重症角结膜干燥症指南[J]. 中华口腔医学杂志, 2010, 45(7): 391-393. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1002-0098. 2010. 07. 003.
Project Group for Studies on Microvascular Autologous Submandibular Gland Transfer for Severe Cases of Keratoconjunctivitis Sicca. The guideline for microvascular autologous submandibular gland transfer for severe cases of keratoconjunctivitis sicca[J]. Chin J Stomatol, 2010, 45(7): 391-393. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1002-0098. 2010. 07. 003.

- [5] 罗顺荣, 邹留河, 闫超, 等. 自体唇腺移植治疗重症干眼[J]. 中华眼科杂志, 2013, 49(1): 22-26. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2013. 01. 007.
Luo SR, Zou LH, Yan C, et al. Transplantation of autologous labial salivary glands for severe dry eye [J]. Chin J Ophthalmol, 2013, 49(1): 22-26. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2013. 01. 007.
- [6] Yu GY, Zhu ZH, Mao C, et al. Microvascular autologous submandibular gland transfer in severe cases of keratoconjunctivitis sicca[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2004, 33(3): 235-239. DOI: 10. 1006/ijom. 2002. 0438.
- [7] Zhang L, Su JZ, Cai ZG, et al. Factors influencing the long-term results of autologous microvascular submandibular gland transplantation for severe dry eye disease[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2019, 48(1): 40-47. DOI: 10. 1016/j. ijom. 2018. 07. 006.
- [8] Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II diagnostic methodology report[J]. Ocul Surf, 2017, 15(3): 539-574. DOI: 10. 1016/j. jtos. 2017. 05. 001.
- [9] Vazirani J, Bhalekar S, Amescua G, et al. Minor salivary gland transplantation for severe dry eye disease due to cicatrizing conjunctivitis: multicentre long-term outcomes of a modified technique [J]. Br J Ophthalmol, 2021, 105(11): 1485-1490. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2020-316611.
- [10] Sant' Anna AE, Hazarbasanov RM, de Freitas D, et al. Minor salivary glands and labial mucous membrane graft in the treatment of severe symblepharon and dry eye in patients with Stevens-Johnson syndrome [J]. Br J Ophthalmol, 2012, 96(2): 234-239. DOI: 10. 1136/bjo. 2010. 199901.
- [11] 王华, 刘祖国. 亚洲干眼协会干眼共识解读[J]. 中华实验眼科杂志, 2020, 38(10): 871-876. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200828-00614.
Wang H, Liu ZG. Dry eye consensus by Asian Dry Eye Society: interpretation [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2020, 38(10): 871-876. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200828-00614.
- [12] Ciudad P, Manrique OJ, Agko M, et al. Simple methods to optimize the success in microsurgical submandibular gland transplantation for the treatment of patients with keratoconjunctivitis[J]. Microsurgery, 2018, 38(5): 586-588. DOI: 10. 1002/micr. 30308.
- [13] Su JZ, Yu HK, Sun ZP, et al. Effect of computed tomographic venography on donor selection in submandibular gland transplantation in patients with severe dry eye [J]. J Craniomaxillofac Surg, 2017, 45(10): 1692-1697. DOI: 10. 1016/j. jcms. 2017. 07. 019.
- [14] Geerling G, Raus P, Murube J. Minor salivary gland transplantation [J]. Dev Ophthalmol, 2008, 41: 243-254. DOI: 10. 1159/000131093.
- [15] Wang DK, Zhang SE, Su YX, et al. Microvascular submandibular gland transplantation for severe keratoconjunctivitis sicca: a single-institution experience of 61 grafts [J]. J Oral Maxillofac Surg, 2018, 76(11): 2443-2452. DOI: 10. 1016/j. joms. 2018. 05. 008.
- [16] Schröder C, Hakim SG, Collin JR, et al. Long-term follow-up after autologous submandibular gland transplantation in scarring keratoconjunctivitis with absolute dry eyes [J]. Ophthalmologie, 2003, 100(12): 1079-1084. DOI: 10. 1007/s00347-003-0861-8.
- [17] Su JZ, Liu XJ, Wang Y, et al. Effects of capsaicin and carbachol on secretion from transplanted submandibular glands and prevention of duct obstruction[J]. Cornea, 2016, 35(4): 494-500. DOI: 10. 1097/ICO. 0000000000000752.
- [18] Borrelli M, Schröder C, Dart JK, et al. Long-term follow-up after submandibular gland transplantation in severe dry eyes secondary to cicatrizing conjunctivitis[J]. Am J Ophthalmol, 2010, 150(6): 894-904. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2010. 05. 010.
- [19] Ge XY, Yu GY, Fu J, et al. An experimental study of the management of severe keratoconjunctivitis sicca with autologous reduced-sized submandibular gland transplantation [J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 2012, 50(6): 562-566. DOI: 10. 1016/j. bjoms. 2011. 10. 004.
- [20] Su JZ, Zheng B, Liu XJ, et al. Quality of life and patient satisfaction after submandibular gland transplantation in patients with severe dry eye disease[J]. Ocul Surf, 2019, 17(3): 470-475. DOI: 10. 1016/j. jtos. 2019. 04. 007.
- [21] Geerling G, Garrett JR, Paterson KL, et al. Innervation and secretory function of transplanted human submandibular salivary glands [J]. Transplantation, 2008, 85(1): 135-140. DOI: 10. 1097/01. tp. 0000296060. 39823. a4.
- [22] Geerling G, Sieg P. Transplantation of the major salivary glands [J]. Dev Ophthalmol, 2008, 41: 255-268. DOI: 10. 1159/000131094.
- [23] Shi L, Cong X, Zhang Y, et al. Carbachol improves secretion in the early phase after rabbit submandibular gland transplantation [J]. Oral Dis, 2010, 16(4): 351-359. DOI: 10. 1111/j. 1601-0825. 2009. 01633. x.
- [24] Zhang Y, Cong X, Shi L, et al. Activation of transient receptor potential vanilloid subtype 1 increases secretion of the hypofunctional, transplanted submandibular gland [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2010, 299(1): G54-62. DOI: 10. 1152/ajpgi. 00528. 2009.
- [25] Geerling G, Daniels JT, Dart JK, et al. Toxicity of natural tear substitutes in a fully defined culture model of human corneal epithelial cells [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001, 42(5): 948-956.
- [26] Shan XF, Lv L, Cai ZG, et al. Botulinum toxin A treatment of epiphora secondary to autologous submandibular gland transplantation [J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2019, 48(4): 475-479. DOI: 10. 1016/j. ijom. 2018. 07. 003.
- [27] Qin J, Zhang L, Cai ZG, et al. Microvascular autologous transplantation of partial submandibular gland for severe keratoconjunctivitis sicca [J]. Br J Ophthalmol, 2013, 97(9): 1123-1128. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2013-303280.
- [28] Xu H, Mao C, Liu JM, et al. Microanatomic study of the vascular and duct system of the submandibular gland [J]. J Oral Maxillofac Surg, 2011, 69(4): 1103-1107. DOI: 10. 1016/j. joms. 2010. 03. 006.
- [29] Gu J, Zhai J, Liao G, et al. Boston type I keratoprosthesis implantation following autologous submandibular gland transplantation for end stage ocular surface disorders [J]. Ocul Immunol Inflamm, 2018, 26(3): 452-455. DOI: 10. 1080/09273948. 2016. 1234624.
- [30] Wakamatsu TH, Sant'Anna A, Cristovam PC, et al. Minor salivary gland transplantation for severe dry eyes [J]. Cornea, 2017, 36 Suppl 1: S26-S33. DOI: 10. 1097/ICO. 0000000000001358.
- [31] Su JZ, Wang Z, Liu XJ, et al. Use of saliva flow rate measurement in minor salivary glands autotransplantation for treatment of severe dry eye disease [J]. Br J Ophthalmol, 2022, 106(7): 902-907. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2020-317552.
- [32] Murube J. Labial salivary gland transplantation in severe dry eye [J]. Oper Tech Oculoplast Orbit Reconstr Surg, 1998, 1: 104-110.
- [33] Murube J. Surgical treatment of dry eye [J]. Orbit, 2003, 22(3): 203-232. DOI: 10. 1076/orbi. 22. 3. 203. 15614.
- [34] Güerriess JO, Belmonte J. Surgical treatment of dry eye syndrome: conjunctival graft of the minor salivary gland [J]. J Craniomaxillofac Surg, 2004, 15(1): 6-10. DOI: 10. 1097/00001665-200401000-00004.
- [35] Soares EJ, França VP. Transplantation of labial salivary glands for severe dry eye treatment [J]. Arq Bras Oftalmol, 2005, 68(4): 481-489. DOI: 10. 1590/s0004-27492005000400012.
- [36] Marinho DR, Burmann TG, Kwitko S. Labial salivary gland transplantation for severe dry eye due to chemical burns and Stevens-Johnson syndrome [J]. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2010, 26(3): 182-184. DOI: 10. 1097/IOP. 0b013e3181b8c3ad.
- [37] Qin Y, Zhang Y, Liang Q, et al. Labial salivary gland transplantation for severe dry eye in a Rhesus monkey model [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(6): 2478-2486. DOI: 10. 1167/iov. 18-23966.

(收稿日期: 2022-05-13 修回日期: 2022-01-02)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

