

# 未累及眶区的头颈部肿瘤调强放射治疗对角膜内皮细胞的影响

赵萍<sup>1</sup> 刘瑞<sup>1</sup> 苏玉丹<sup>1</sup> 万欣<sup>2</sup> 徐芳<sup>3</sup> 王艳芳<sup>3</sup>

<sup>1</sup>河北医科大学第四医院眼科, 石家庄 050011; <sup>2</sup>河北医科大学第四医院头颈放疗科, 石家庄 050011; <sup>3</sup>河北医科大学第四医院体检部, 石家庄 050011

通信作者: 赵萍, Email: 47400556@hebm. edu. cn

**【摘要】** 目的 探讨未累及眶区的头颈部肿瘤患者行头颈部调强放射治疗 (IMRT) 对角膜内皮细胞的影响。方法 采用前瞻性队列研究, 选取 2023 年 8 月至 2024 年 1 月于河北医科大学第四医院接受头颈部 IMRT 的未累及眶区头颈部肿瘤患者 31 例 60 眼作为放射治疗组, 分别测量并记录放射治疗前及放射治疗后 1 d、3 个月、6 个月的角膜内皮细胞变异系数 (CV)、六边形细胞百分比 (HEX)、角膜内皮细胞密度 (ECD) 及中央角膜厚度 (CCT); 同时选取健康志愿者 30 例 60 眼作为正常对照组, 测量 CV、HEX、ECD、CCT。比较正常对照组和放射治疗组治疗前及放射治疗组放射治疗前后各指标变化情况。结果 放射治疗组放射治疗前与正常对照组年龄和 CV、HEX、ECD、CCT 比较差异均无统计学意义 ( $t=0.294, 0.704, 0.752, 0.023, 0.059$ , 均  $P>0.05$ )。放射治疗组放射治疗前后不同时间点 CV 总体比较差异有统计学意义 ( $Z=12.087, P=0.007$ ), 其中放射治疗后 6 个月 CV 较放射治疗结束后 1 d 降低, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。放射治疗组放射治疗前后不同时间点 HEX 总体比较差异有统计学意义 ( $F=6.632, P<0.001$ ), 其中放射治疗后 3 个月 HEX 较放射治疗前和放射治疗后 1 d 均下降, 放射治疗后 6 个月 HEX 较放射治疗后 1 d 下降, 差异均有统计学意义 (均  $P<0.05$ )。放射治疗前及放射治疗后 1 d、3 个月、6 个月 ECD 分别为  $2\ 675(2\ 575, 2\ 844)$ 、 $2\ 597(2\ 507, 2\ 740)$ 、 $2\ 601(2\ 501, 2\ 768)$ 、 $2\ 609(2\ 544, 2\ 755)$  个/ $\text{mm}^2$ , 总体比较差异有统计学意义 ( $Z=42.727, P<0.001$ ), 其中放射治疗后不同时间点 ECD 均较放射治疗前降低, 差异均有统计学意义 (均  $P<0.001$ )。放射治疗组治疗前后不同时间点 CCT 总体比较差异无统计学意义 ( $Z=6.458, P=0.091$ )。放射治疗组放射治疗后 1 d、3 个月、6 个月所有受试者均未出现视力下降、角膜荧光素染色阳性, 且裂隙灯显微镜检查未见明显异常。结论 未累及眶区的头颈部肿瘤患者接受头颈部 IMRT, 会引起角膜内皮细胞形态的短期变化, 随后逐渐恢复正常; 角膜 ECD 下降, 但未引起角膜厚度改变。

**【关键词】** 头颈部肿瘤; 调强放射治疗; 角膜内皮; 内皮细胞变异系数; 角膜内皮细胞密度

基金项目: 河北省省级科技计划 (22377739D)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20250125-00025

## Impact of intensity-modulated radiation therapy on corneal endothelial cell for head and neck tumors not involving the orbital area

Zhao Ping<sup>1</sup>, Liu Rui<sup>1</sup>, Su Yudan<sup>1</sup>, Wan Xin<sup>2</sup>, Xu Fang<sup>3</sup>, Wang Yanfang<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China;

<sup>2</sup>Department of Radiation Oncology, The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China;

<sup>3</sup>Department of Physical Examination, The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China

Corresponding author: Zhao Ping, Email: 47400556@hebm. edu. cn

**【Abstract】 Objective** To explore the impact of intensity-modulated radiotherapy (IMRT) on corneal endothelial cells in patients with head and neck tumors that do not involve the orbital area. **Methods** A prospective cohort study was conducted. Thirty-one patients (60 eyes) with head and neck tumors not involving the orbital area who received head and neck IMRT at the Fourth Hospital of Hebei Medical University from August 2023 to January 2024 were selected as the radiotherapy group. The coefficient of variation (CV) of corneal endothelial cells, hexagonality (HEX), corneal endothelial cell density (ECD), and central corneal thickness (CCT) were measured

and recorded before radiotherapy and 1 day, 3 months, and 6 months after radiotherapy. Meanwhile, 30 normal subjects (60 eyes) were selected as the normal control group for measuring CV, HEX, ECD, and CCT. The differences in the above indicators between the normal control group and the radiotherapy group before radiotherapy were compared, as well as the changes in the above indicators in the radiotherapy group before and after radiotherapy. The study adhered to the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by The Fourth Hospital of Hebei Medical University (No. 2023ks120). All subjects were aware of the study purpose and signed written informed consent. **Results** No significant differences were observed in age or corneal parameters between the radiotherapy group prior to treatment and the normal control group ( $t = 0.294, 0.704, 0.752, 0.023, 0.059$ ; all  $P > 0.05$ ). There were significant differences in the overall comparison of CV and HEX, at different time points before and after radiotherapy in the radiotherapy group ( $Z = 12.087, P = 0.007$ ;  $F = 6.632, P < 0.001$ ). CV at 6 months post-radiotherapy decreased compared to at 1 day post-treatment, showing a statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). HEX at 3 months post-treatment was decreased compared to pre-treatment and 1 day post-treatment, and the HEX at 6 months post-radiotherapy was decreased compared to 1 day post-treatment, showing statistically significant differences (all  $P < 0.05$ ). The ECD values before treatment, at 1 day, 3 months, and 6 months post-radiotherapy were 2 675(2 575, 2 844), 2 597(2 507, 2 740), 2 601(2 501, 2 768), and 2 609(2 544, 2 755) cells/mm<sup>2</sup>, respectively, with a statistically significant difference, and ECD at different time points after treatment were lower than pre-treatment ( $Z = 42.727, P < 0.001$ ), showing statistically significant differences (all  $P < 0.001$ ). There was no statistically significant difference in the overall comparison of CCT at different time points before and after radiotherapy ( $Z = 6.458, P = 0.091$ ). At 1 day, 3 months, and 6 months after radiotherapy, none of the subjects in the radiotherapy group exhibited visual acuity decline, positive corneal fluorescein staining, or abnormal findings under slit-lamp microscopy. **Conclusions** Patients with head and neck tumor not involving the orbital area receiving head and neck IMRT experience short-term morphological changes in corneal endothelial cells, which gradually return to normal, and the corneal ECD decrease without causing change in corneal thickness.

**[Key words]** Head and neck cancer; Intensity modulated radiation therapy; Corneal endothelium; Endothelial cells coefficient of variation; Corneal endothelial cell density

**Fund program:** Hebei Provincial Science and Technology Program (22377739D)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20250125-00025

据 2018 年国际癌症研究机构统计,头颈部肿瘤全球发病率位列第 7 位<sup>[1]</sup>。在我国,头颈部肿瘤占全身肿瘤的 5%<sup>[2]</sup>。放射治疗是肿瘤的有效治疗手段之一,但其在治疗肿瘤的同时,也会带来一些并发症。随着放射治疗技术的进步,调强放射治疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)等先进放射治疗技术显著降低了对正常组织的毒性作用,减轻了对视功能的损伤<sup>[3-4]</sup>。但由于眶周软组织解剖结构的独特性和眼球组织对放射线的敏感性,头颈部 IMRT 所引起的眼部并发症仍不可避免,轻者引起视力下降,重者可造成不可逆性视功能损害,严重影响患者的生活质量。既往国内外研究者在研究头颈部 IMRT 所致眼表疾病时,更多关注睑板腺和泪腺功能异常<sup>[5-7]</sup>,鲜有针对角膜内皮细胞的研究。本研究通过观察未累及眶区的头颈部肿瘤患者接受 IMRT 前后角膜内皮细胞变异系数(coefficient of variation, CV)、六边形细胞百分比(hexagonality, HEX)、角膜内皮细胞密度(corneal endothelial cell density, ECD)、中央角膜厚度(central

corneal thickness, CCT)等指标,分析随访过程中角膜内皮细胞的变化及转归情况,旨在探讨头颈部 IMRT 对角膜内皮细胞的影响,以期在临床症状出现前更早发现角膜内皮细胞的变化,为临床防控放射性角膜病变提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用前瞻性队列研究,选取 2023 年 8 月至 2024 年 1 月就诊于河北医科大学第四医院,经术后病理检查或组织活检确诊的未累及眶区的头颈部恶性肿瘤患者 31 例 60 眼作为放射治疗组,其中男 18 例 34 眼,女 13 例 26 眼;年龄 25~71 岁,平均(54.39±11.19)岁;口腔癌 17 例、鼻咽癌 8 例、下咽癌 3 例、鼻腔肿瘤 1 例、喉癌 1 例、前颅底肿瘤 1 例。同期选取健康志愿者 30 例 60 眼作为正常对照组,其中男 14 例 28 眼,女 16 例 32 眼;年龄 25~83 岁,平均(53.43±14.07)岁。放射治疗组纳入标准:(1)最佳矫正视力(best

corrected visual acuity, BCVA)  $\geq 1.0$ ; (2) 等效球镜度  $< -3$  D; (3) 眼压  $< 21$  mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa); (4) 眼底无明显异常; (5) 年龄  $\geq 18$  岁。排除标准: (1) 患有高血压、糖尿病等全身血管性及免疫系统疾病者; (2) 有眼外伤史、眼部手术史及患有青光眼、眼表疾病等眼部疾病者; (3) 肿瘤发生眼部及眶周转移者; (4) 曾经或同期接受对角膜副作用大的传统化学治疗者; (5) 角膜接触镜配戴者; (6) 不能配合检查或定期随访者。正常对照组纳入标准: (1) BCVA  $\geq 1.0$ ; (2) 等效球镜度数  $< -3$  D; (3) 眼压  $< 21$  mmHg; (4) 眼底无明显异常; (5) 年龄  $\geq 18$  岁。排除标准: (1) 有高血压、糖尿病等全身血管性及免疫系统疾病, 肿瘤病史者; (2) 有眼外伤史、眼部手术史及眼部疾病者。2 个组患者年龄比较差异无统计学意义 ( $t = 0.294, P = 0.770$ )。本研究遵循《赫尔辛基宣言》, 研究方案经河北医科大学第四医院伦理委员会审核批准 (批文号: 2023KS120), 受试者均知情并签署书面知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 常规检查** 所有受试者均进行病史采集和相关眼科检查, 包括 BCVA、裂隙灯显微镜、角膜荧光素染色、眼底检查等。

**1.2.2 放射治疗组治疗方法** 放射治疗组行规范的头颈部 IMRT (美国瓦里安 Vital Beam 智能直线加速器, 6MV-X 射线照射), 总剂量为 60~69 Gy, 分 30 次照射, 每次 2.0~2.3 Gy, 每周 5 次。

**1.2.3 观察指标** 分别对正常对照组和放射治疗组放射治疗前和放射治疗后 1 d、3 个月、6 个月进行检查。所有受试者均采用角膜内皮显微镜 (CEM-530, 日本 Nidek 公司) 测量 CV、HEX 和 ECD。测量方法: 受试者下颌置于角膜内皮镜颌托上, 嘱其注视中央指示灯, 手动将中央指示框置于角膜中央位置, 仪器三维自动追踪, 可拍摄 16 张图像, 并根据质量和进行分析的能力自动分类, 适合分析且成像质量较好的图像以橙色加亮区显示。重复 3 次, 取平均值。采用光学生物测量仪 (LS 900, 瑞士 Haag-Streit Lensta 公司) 测量 CCT。所有检查均由同一经验丰富的眼科医师完成。

## 1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件进行统计分析。计量资料数据经 Shapiro-Wilk 检验证实符合正态分布者以  $\bar{x} \pm s$  表示, 2 个组间各指标比较采用独立样本  $t$  检验。放射治疗组治疗前后不同时间点各参数总体比较采用重复测量单因素方差分析, 两两比较采用 LSD- $t$  检验; 不符合正态性分布者以  $M(Q_1, Q_3)$  表示, 放射治疗组治疗前后不同时间点各参数比较采用 Friedman 检验;

两两比较采用 Nemenyi 检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。校正后检验水准为 0.05/比较次数。

## 2 结果

### 2.1 放射治疗组放射治疗前与正常对照组 CV、HEX、ECD 及 CCT 比较

放射治疗组放射治疗前 CV、HEX、ECD 和 CCT 与正常对照组比较, 差异均无统计学意义 ( $t = 0.704, 0.752, 0.023, 0.059$ , 均  $P > 0.05$ ) (表 1)。

表 1 2 个组放射治疗前角膜内皮细胞 CV、HEX、ECD 及 CCT 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of corneal endothelial cell CV, HEX, ECD and CCT before radiotherapy between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	眼数	CV	HEX (%)	ECD (个/mm <sup>2</sup> )	CCT ( $\mu$ m)
正常对照组	60	28.2 $\pm$ 4.4	66.52 $\pm$ 4.07	2 675 $\pm$ 291	536 $\pm$ 28
放射治疗组	60	28.8 $\pm$ 5.1	67.18 $\pm$ 5.53	2 676 $\pm$ 307	536 $\pm$ 24
$t$ 值		0.704	0.752	0.023	0.059
$P$ 值		0.483	0.454	0.982	0.953

注: (独立样本  $t$  检验) CV: 变异系数; HEX: 六边形细胞百分比; ECD: 内皮细胞密度; CCT: 中央角膜厚度

Note: (Independent samples  $t$ -test) CV: coefficient of variation; HEX: hexagonality; ECD: endothelial cell density; CCT: central corneal thickness

### 2.2 放射治疗组放射治疗前后不同时间点角膜内皮细胞 CV、HEX、ECD 及 CCT 比较

放射治疗组放射治疗前及放射治疗后 1 d、3 个月、6 个月角膜内皮细胞 CV 总体比较, 差异有统计学意义 ( $Z = 12.087, P = 0.007$ ), 其中放射治疗后 6 个月 CV 较放射治疗后 1 d 减小, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 其余时间点比较差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ) (表 2)。

放射治疗组放射治疗前及放射治疗后 1 d、3 个月、6 个月 HEX 总体比较, 差异有统计学意义 ( $F = 6.632, P < 0.001$ ), 其中放射治疗后 3 个月 HEX 较放射治疗前和放射治疗后 1 d 下降, 放射治疗后 6 个月 HEX 较放射治疗后 1 d 下降, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ) (表 2)。

放射治疗组放射治疗前及放射治疗后 1 d、3 个月、6 个月 ECD 总体比较, 差异有统计学意义 ( $Z = 42.727, P < 0.001$ ), 其中放射治疗后 1 d、3 个月、6 个月 ECD 均较放射治疗前降低, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.001$ ) (表 2)。

放射治疗组放射治疗前及放射治疗后 1 d、3 个月、6 个月 CCT 总体比较, 差异无统计学意义 ( $Z = 6.458, P = 0.091$ ) (表 2)。

表 2 放射治疗组放射治疗前后不同时间点角膜内皮细胞 CV、HEX、ECD 及 CCT 比较 ( $n=60$ )  
Table 2 Comparison of corneal endothelial cell CV, HEX, ECD and CCT at different time points before and after radiotherapy in the radiotherapy group ( $n=60$ )

时间	CV [ $M(Q_1, Q_3)$ ] <sup>a</sup>	HEX (% , $\bar{x} \pm s$ ) <sup>#</sup>	ECD [个/mm <sup>2</sup> , $M(Q_1, Q_3)$ ] <sup>a</sup>	CCT [ $\mu\text{m}$ , $M(Q_1, Q_3)$ ] <sup>a</sup>
放射治疗前	28.0 (25.0, 32.5)	67.18 ± 5.53	2 675 (2 575, 2 844)	533 (516, 556)
放射治疗后 1 d	28.0 (26.0, 33.0)	67.93 ± 5.60	2 597 (2 507, 2 740) <sup>c</sup>	534 (514, 551)
放射治疗后 3 个月	28.0 (26.0, 30.5)	65.37 ± 5.12 <sup>ab</sup>	2 601 (2 501, 2 768) <sup>c</sup>	531 (515, 553)
放射治疗后 6 个月	27.5 (26.0, 31.0) <sup>b</sup>	65.53 ± 5.57 <sup>b</sup>	2 609 (2 544, 2 755) <sup>c</sup>	531 (514, 552)
Z/F 值	12.087	6.632	42.727	6.458
P 值	0.007	<0.001	<0.001	0.091

注:与放射治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ,<sup>c</sup> $P<0.001$ ;与放射治疗后 1 d 比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ (\*: Friedman 检验, Nemenyi 检验; #: 重复测量单因素方差分析, LSD-*t* 检验) CV: 变异系数; HEX: 六边形细胞百分比; ECD: 内皮细胞密度; CCT: 中央角膜厚度

Note: Compared with before radiotherapy, <sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>c</sup> $P<0.001$ ; compared with 1 day after radiotherapy, <sup>b</sup> $P<0.05$  (\*: Friedman test, Nemenyi test; #: Repeated measures one-way ANOVA, LSD-*t* test) CV: coefficient of variation; HEX: hexagonality; ECD: endothelial cell density; CCT: central corneal thickness

### 2.3 放射治疗组放射治疗后不同时间点眼部一般情况

放射治疗后 1 d、3 个月、6 个月放射治疗组受试者均未出现视力下降、角膜荧光素染色阳性,裂隙灯显微镜检查未见明显异常。

### 3 讨论

角膜内皮细胞位于角膜最内层,为单层六边形细胞结构排列,其屏障功能及  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP 酶泵功能使角膜处于相对脱水状态,角膜内皮细胞结构和功能的完整对维持角膜透明性和正常生理功能具有重要作用<sup>[8-10]</sup>。角膜内皮细胞没有再生能力,小范围内皮损伤可由损伤区域周围正常的内皮细胞迁移进行代偿<sup>[11]</sup>。这些细胞会变得肥大并在此过程中失去六边形形状,内皮细胞丢失越多,肥大细胞多形性的频率越高,细胞形态的多样性也越大<sup>[12]</sup>。内皮细胞损伤可导致正常角膜内皮细胞比例下降,而平均细胞面积增加<sup>[13]</sup>。角膜内皮细胞缺乏有丝分裂能力,因此其密度的改变备受关注。成年后 ECD 随年龄增长以每年 0.3%~0.6% 的速度下降<sup>[14]</sup>。10 岁儿童平均 ECD 约为 3 300 个/mm<sup>2</sup>,85 岁时降至 2 200 个/mm<sup>2</sup><sup>[15]</sup>。正常角膜内皮细胞 CV 约为 0.25,角膜内皮 HEX 为 70%~80%<sup>[13]</sup>。角膜内皮细胞除自发减少外,全身因素(如糖尿病、高血压等<sup>[16-17]</sup>)和眼部因素(如角膜原发疾病、屈光因素、青光眼、炎症反应、感染和外伤等),均可导致角膜内皮细胞缺失<sup>[14]</sup>。

IMRT 作为一种先进的三维适形放射治疗技术,其特点是采用立体定位技术对肿瘤组织进行精确的三维定位,能够向目标区域提供优化的非均匀放射线强度,增加目标组织与周围正常组织之间辐射剂量梯度,从而提高局部肿瘤控制率,同时减少并发症的发生,大

大提高了照射的精准性,有利于对病灶周围正常组织的保护<sup>[18-19]</sup>。国内外关于头颈部肿瘤 IMRT 后角膜内皮细胞的变化鲜有报道。Tiwari 等<sup>[20]</sup>研究显示,眼球恶性肿瘤行放射治疗后有 20.8% 的患者发生了放射性角膜病变。Zhao 等<sup>[21]</sup>报道了 1 例在保留眼球手术后接受 IMRT 的泪腺肿瘤患者出现了无法愈合的角膜溃疡,最终摘除眼球。角膜已成为放射治疗中的剂量限制性组织,需仔细规划放射治疗计划以降低放射性角膜病变的发生风险<sup>[22]</sup>。

目前很难确定放射治疗对角膜损伤的限制剂量,但已有文献指出,放射治疗剂量超过 40 Gy 的患者会出现角膜穿孔、角膜炎和角膜混浊<sup>[6]</sup>。在总放射治疗剂量为 30~50 Gy 的分次照射后,角膜点状上皮缺损较常见,而在总放射治疗剂量达 40~50 Gy 后可出现角膜水肿,可能与完整角膜上皮屏障丧失或内皮功能障碍有关<sup>[22]</sup>。分析放射线损伤角膜内皮细胞的机制,可能与放射线直接损害角膜上皮、深层基质层和内皮细胞有关,干眼也可能是继发性损伤的结果<sup>[6]</sup>。另外,在角膜缘干细胞缺乏的情况下,急性或慢性炎症过程中角膜上皮基底膜损伤,也可能导致角膜表面出现浅表血管化<sup>[22]</sup>。

CV、HEX、ECD 是反映角膜内皮损伤程度的重要指标。本研究结果显示放疗治疗组前与正常对照组年龄和角膜各项参数比较差异均无统计学意义,排除年龄及患者原发病对角膜参数的影响。CV 表示角膜内皮细胞面积值的变异性,可真实反映细胞面积大小的离散程度形状变异值,是衡量角膜内皮功能损伤的主要指标。内皮细胞的另一重要参数为 HEX,即六边形细胞在角膜内皮细胞中所占的比例。本研究中,在接受 IMRT 后 1 d, CV 有小幅向上波动趋势,放射治疗后 3 和 6 个月均恢复到放射治疗前水平;放射治疗后

3 个月 HEX 较放射治疗前下降,但放射治疗后 6 个月恢复到放射治疗前水平,考虑与放射线暂时性损伤后再修复有关,表明 IMRT 对角膜内皮细胞形态存在短期影响,随着时间的推移可以自行修复。

李晓峰等<sup>[23]</sup>研究结果显示,鼻咽癌患者行传统的外照射治疗后 CV 与放射剂量有关,当放射剂量为 51~70 Gy 时, CV 值增大,与本研究结果略有不同。分析可能的原因为,本研究患者均接受的是标准 IMRT,虽然放射治疗总剂量为 60~69 Gy,但 IMRT 技术能够对几乎任何形状的目标进行高度精确的剂量分布照射,与传统的放射治疗方法相比,其能够更好覆盖靶区,同时减少对正常组织的损伤<sup>[18,24]</sup>。徐萌等<sup>[25]</sup>研究报告,局部晚期鼻咽癌患者在 IMRT 下视神经及视交叉的剂量限制或许可以适当放宽,从另一角度验证了 IMRT 可减少正常组织损伤的优势。

当 ECD 低于 700 个/mm<sup>2</sup><sup>[26]</sup>、CV 大于 0.40 或 HEX 小于 50% 时,应判定为异常,术后发生角膜水肿的风险增高<sup>[13]</sup>,可导致角膜基质含水量增加,进而出现角膜水肿及混浊。本研究结果显示,放射治疗后 1 d、3 个月、6 个月 ECD 均较放射治疗前降低,提示放射线可能影响单位面积角膜内皮细胞的数量,但 CCT 在放射治疗前后无明显差异,推测其原因可能为 IMRT 后角膜内皮细胞虽有受损,但其不足以引发角膜内皮功能异常和角膜水肿。角膜内皮细胞具有强大的储备功能,因此仅当损伤因素超过失代偿的临界点时才会出现临床表现<sup>[27]</sup>。

本研究放射治疗组受试者均为未累及眶区的头颈部肿瘤患者,即患者眼球未直接接受放射线照射。结果显示,放射治疗后所有患者均未出现角膜荧光素染色阳性及裂隙灯显微镜检查异常,提示患者未直接接受放射线照射的情况下,在出现临床可见的放射性角膜病变之前,角膜内皮细胞参数已有变化,为观察放射性角膜损伤的亚临床表现提供了理论依据。Chen 等<sup>[28]</sup>研究结果显示,单侧眼眶放射治疗不仅会对病变眼睑板腺的结构和功能造成显著损害,还会对对侧眼造成显著损害,与本研究结果相似。

本研究的不足之处在于未对放射治疗部位不同的患者进行眼别分组研究,未比较右侧头颈部放射治疗对右眼角膜内皮细胞影响是否比左眼更显著;此外,由于放射性损伤潜伏期从数月数年不等,本研究随访时间短,缺乏关于 IMRT 对角膜内皮细胞影响的长期安全性观察,仍需延长随访时间以进一步验证研究结论。

综上所述,本研究结果显示未累及眶区的头颈部

肿瘤患者接受头颈部 IMRT 时,会引起角膜内皮细胞形态的短期变化,随后逐渐恢复正常;角膜 ECD 下降,但未引起角膜厚度改变。随着医学逐渐步入个体化、精细化治疗及精确放射治疗的年代,在有效控制肿瘤的同时最大限度地保护好周围正常组织势在必行。对于放射性损伤来说防重于治,本研究旨在探索头颈部肿瘤患者未直接接受眼部放射线照射时,放射线对角膜内皮细胞的影响。根据本研究结果,建议头颈部肿瘤患者在接受放射治疗前应先评估角膜内皮细胞状态,并进行密切监测和随访,以便及时发现问题并处理。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 赵萍:试验设计、文章撰写及修改;刘瑞:试验设计、实施研究、采集/分析数据;苏玉丹:试验设计、实施研究、采集数据;万欣:试验设计、资料收集;徐芳、王艳芳:文章修改

## 参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68 (6) : 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66 (2) : 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [3] Claus F, Boterberg T, Ost P, et al. Short term toxicity profile for 32 sinonasal cancer patients treated with IMRT. Can we avoid dry eye syndrome? [J]. *Radiother Oncol*, 2002, 64 (2) : 205-208. DOI: 10.1016/s0167-8140(02)00172-x.
- [4] Nuzzi R, Trossarello M, Bartoncini S, et al. Ocular complications after radiation therapy: an observational study [J]. *Clin Ophthalmol*, 2020, 14 : 3153-3166. DOI: 10.2147/OPHT.S263291.
- [5] Chen X, Badian RA, Hynne H, et al. Alterations in meibomian glands in patients treated with intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1) : 22419. DOI: 10.1038/s41598-021-01844-9.
- [6] Akagunduz OO, Yilmaz SG, Tavlayan E, et al. Radiation-induced ocular surface disorders and retinopathy: ocular structures and radiation dose-volume effect [J]. *Cancer Res Treat*, 2022, 54 (2) : 417-423. DOI: 10.4143/crt.2021.575.
- [7] Westgaard KL, Hynne H, Amdal CD, et al. Oral and ocular late effects in head and neck cancer patients treated with radiotherapy [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1) : 4026. DOI: 10.1038/s41598-021-83635-w.
- [8] 方菲, 邵春益, 傅瑶. 角膜内皮失代偿的治疗研究进展 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2025, 43 (4) : 373-377. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20221008-00470.
- [9] Fang F, Shao CY, Fu Y. Advances in therapy of corneal endothelial decompensation [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2025, 43 (4) : 373-377. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20221008-00470.
- [10] Klyce SD. Endothelial pump and barrier function [J]. *Exp Eye Res*, 2020, 198 : 108068. DOI: 10.1016/j.exer.2020.108068.
- [11] Sridhar MS. Anatomy of cornea and ocular surface [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2018, 66 (2) : 190-194. DOI: 10.4103/ijo. IJO\_646\_17.
- [12] 吴益明, 李炜. 角膜内皮功能失代偿治疗的现状及研究进展 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2025, 43 (6) : 577-584. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20211014-00561.
- [13] Wu YM, Li W. Current status and research progress in the treatment of corneal endothelial decompensation [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2025, 43 (6) : 577-584. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20211014-00561.
- [14] Cruz G, Júnior M, Goldiano J, et al. Donation process and evaluation of corneal tissue in a slit lamp [J]. *Transplant Proc*, 2022, 54 (5) :



- 1190-1196. DOI: 10.1016/j.transproceed.2022.03.030.
- [13] Mark J. Mannis, Edward J. Holland. 角膜: 第 4 版[M]. 史伟云, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 15-177.
- [14] 任志超, 李宗义, 谢立信. 人角膜内皮细胞再生的研究进展[J]. 中华眼科杂志, 2022, 58(10): 821-830. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20220109-00007.
- Ren ZC, Li ZY, Xie LX. Research advances in human corneal endothelial cell regeneration[J]. Chin J Ophthalmol, 2022, 58(10): 821-830. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20220109-00007.
- [15] 王霜宁, 李霞. 角膜内皮功能紊乱的易患因素[J]. 中华实验眼科杂志, 2017, 35(7): 669-672. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.07.020.
- Wang SN, Li X. Risk factors for corneal endothelium dysfunction[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2017, 35(7): 669-672. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.07.020.
- [16] Aldrich BT, Schlötzer-Schrehardt U, Skeie JM, et al. Mitochondrial and morphologic alterations in native human corneal endothelial cells associated with diabetes mellitus[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(4): 2130-2138. DOI: 10.1167/iov.16-21094.
- [17] Shih KC, Lam KS, Tong L. A systematic review on the impact of diabetes mellitus on the ocular surface[J/OL]. Nutr Diabetes, 2017, 7(3): e251 [2025-06-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28319106/>. DOI: 10.1038/nutd.2017.4.
- [18] Grégoire V, De Neve W, Eisbruch A, et al. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck carcinoma[J]. Oncologist, 2007, 12(5): 555-564. DOI: 10.1634/theoncologist.12-5-555.
- [19] Dirix P, Vanstraelen B, Jorissen M, et al. Intensity-modulated radiotherapy for sinonasal cancer: improved outcome compared to conventional radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 78(4): 998-1004. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.067.
- [20] Tiwari S, Bhatt A, Nagamodi J, et al. Aqueous deficient dry eye syndrome post orbital radiotherapy: a 10-year retrospective study[J]. Transl Vis Sci Technol, 2017, 6(3): 19. DOI: 10.1167/tvst.6.3.19.
- [21] Zhao Z, Frank SJ, Ning J, et al. Visual outcome and ocular complications in patients with lacrimal gland carcinoma after eye-sparing surgery and adjuvant radiation therapy[J]. Br J Ophthalmol, 2023, 107(12): 1914-1919. DOI: 10.1136/bjo-2022-321889.
- [22] Barabino S, Raghavan A, Loeffler J, et al. Radiotherapy-induced ocular surface disease[J]. Cornea, 2005, 24(8): 909-914. DOI: 10.1097/01.ico.0000154235.64359.d3.
- [23] 李晓峰, 李淑艳, 王君影, 等. 鼻咽癌放射治疗引起眼角膜内皮细胞面积变异[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2015, 15(5): 327-330. DOI: 10.14166/j.issn.1671-2420.2015.05.007.
- Li XF, Li SY, Wang JY, et al. Nasopharyngeal carcinoma radiotherapy induced corneal endothelial cell size variation[J]. Chin J Ophthalmol and Otorhinolaryngol, 2015, 15(5): 327-330. DOI: 10.14166/j.issn.1671-2420.2015.05.007.
- [24] Abd Ali Khaleel AA, Abdullah SS, Al-Bayaty SS, et al. An efficacy of protection the organs at risks comparison between the intensitymodulated radiotherapy therapy (IMRT) and the three-dimensional conformal radiotherapy (3DCRT) [J]. J Pak Med Assoc, 2024, 74(10 (Supple-8)): S298-S301. DOI: 10.47391/JPMA-BAGH-16-68.
- [25] 徐萌, 黄路路, 胡凯, 等. 局部晚期鼻咽癌 IMRT 下视神经及视交叉耐受剂量探讨[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2017, 26(11): 1248-1252. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2017.11.002.
- Xu M, Huang LL, Hu K, et al. Dose constraints of optic nerves and chiasm in locally advanced nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy[J]. Chin J Radiat Oncol, 2017, 26(11): 1248-1252. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2017.11.002.
- [26] Seifert A, Seitz B, Wagenpfeil G, et al. Phakovitrectomie-Einfluss des Zeitpunktes der Kunstlinsenimplantation auf das korneale Endothel[J]. Ophthalmologie, 2022, 119(6): 591-598. DOI: 10.1007/s00347-021-01533-y.
- [27] 吴子东, 钟景贤, 麦圣龙, 等. 白内障超声乳化对糖尿病患者角膜内皮的影响[J]. 国际眼科杂志, 2008, 8(9): 1908-1909.
- Wu ZD, Zhong JX, Mai SL, et al. Influence of cataract phacoemulsification on corneal endothelial cells in diabetes[J]. Int Eye Sci, 2008, 8(9): 1908-1909.
- [28] Chen D, Liu X, Li Y, et al. Impact of unilateral orbital radiotherapy on the structure and function of bilateral human meibomian gland[J]. J Ophthalmol, 2018, 2018: 9308649. DOI: 10.1155/2018/9308649.

(收稿日期:2025-07-04 修回日期:2025-11-27)

(本文编辑:骆世平 刘艳)

读者·作者·编者

## 本刊对论文中统计学方法描述的要求

研究论文如有量化测试指标时须有统计学分析的内容,并在方法部分提供统计学方法的描述,反应变量为单变量时请提供测量指标数据资料的性质(如计量数据资料及计数数据资料的表达方式)、多个样本计量数据资料正态分布检验方法的名称及方差齐性检验方法的名称、实(试)验设计方法及与之相匹配的统计学设计(如配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等)、与统计设计相应的统计方法名称(如  $t$  检验、方差分析)以及检验水准。选择方差分析统计设计时应根据单因素或多因素设计选择正确的方法,不宜简单套用单因素方差分析。反应变量为双变量时,应根据实(试)验设计正确选择简单直线相关分析、回归分析或其他方法,不宜简单套用直线相关分析。统计学的检验水准请提供为双侧检验或单侧检验。论文结果部分的统计学分析内容可用相应的图表表达。

统计学符号的著录执行 GB/T 3358.1—2009/ISO 3534-1:2006《统计学词汇及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体,如样本量用  $n$ ;中位数用英文斜体大写  $M$ ,样本均数的标准误用英文小写  $\sigma_{\bar{x}}$ ,  $t$  检验用英文小写  $t$ ,  $F$  检验用英文大写  $F$ ,卡方检验用希文小写  $\chi^2$ ,相关系数用英文小写  $r$ ,秩相关分析相关系数用  $r_s$ ,确定系数用  $R^2$ ,自由度用希文小写  $v$ ;概率用英文大写  $P$ ;检验水准用  $\alpha$ 。统计结果的解释和表达采用对比组或比较对象之间差异有统计学意义的描述方法,而不用对比组之间差异具有显著性(或非常显著性)的描述。论文的统计学分析结果提倡提供统计学检验量值和  $P$  值的具体数据,如不能提供  $P$  值的具体数据时,必须提供统计学检验量值如  $\chi^2$  值、 $t$  值、 $F$  值等。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,请给出 95%可信区间(CI)。

(本刊编辑部)