

我国角膜上皮损伤临床诊治专家共识 (2016年)

中华医学会眼科学分会角膜病学组

一、定义

角膜上皮损伤是指由于各种因素导致的角膜上皮屏障功能与完整性被破坏,引起角膜上皮细胞层部分或全层缺失的病理状态。临床上可表现为角膜上皮弥漫性点状脱失或糜烂,角膜上皮的反复剥脱与缺损,并伴有不同程度的眼表炎性反应,严重者可导致角膜基质病变,影响视功能。

二、角膜上皮损伤的致病因素和病理机制

引起角膜上皮损伤的致病因素繁多,可分为先天性和后天性两大类。

(一) 先天性致病因素

主要指个体基因突变所致的各种类型角膜上皮和基底膜营养不良以及可以引起角膜上皮损伤的角膜基质营养不良,如格子状角膜营养不良等。目前认为发病机制是基因异常导致角膜上皮或基质细胞受到进行性损伤,病变后期可出现角膜上皮的反复剥脱或糜烂。角膜内皮营养不良晚期发生角膜内皮细胞功能失代偿,引起角膜持续水肿,可导致角膜上皮下水泡形成,容易引发角膜上皮大范围缺损。

(二) 后天性致病因素

临床上更为常见,主要包括以下几类。

1. 外伤:机械性外伤造成的角膜上皮缺失,部分患者因损伤致基底膜异常,角膜上皮出现反复剥脱,如复发性角膜上皮糜烂^[1]。酸性、碱性化学物质以及热物质损伤角膜,往往可导致角膜上皮大范围损伤,若角膜缘干细胞功能受损严重,可出现持续性角膜上皮缺损,甚至角膜溃疡形成,后期可形成角膜上皮结膜化。

2. 感染性损伤:病原微生物突破角膜上皮屏障,病原体的自身侵袭力及其引起的局部炎性反应,造成角膜上皮细胞及角膜基质融解坏死,导致

角膜上皮损伤及基质溃疡形成。

3. 泪膜功能异常:各种类型的干眼,由于泪液分泌量下降或者泪液成分改变,引起泪膜稳定性异常,导致泪膜对角膜上皮的保护作用受损,引起持续存在或反复出现的角膜上皮缺损。

4. 角膜神经功能异常:可导致角膜敏感性下降,影响泪液的分泌和角膜神经对上皮细胞的营养和支持作用,角膜上皮容易脱落。临床多见于反复发作的单纯疱疹病毒性角膜炎、糖尿病及面神经或三叉神经手术后的患者^[2]。

5. 眼表炎性反应:多种原因导致的持续性或严重的眼表炎性反应,可导致黏蛋白减少、角膜上皮修复速度下降,新生角膜上皮反复丢失,如严重的结膜炎和反复的过敏性眼表炎性反应^[3]。还有免疫相关的炎性反应,如Steven-Johnson综合征、Sjögren综合征、瘢痕性类天疱疮等。

6. 眼睑或睑缘病变:睑缘功能和结构的病理性变化可引起角膜上皮损伤,如内翻倒睫可引起角膜上皮不同程度点状脱失;睑缘炎或睑板腺功能障碍导致睑缘上皮粗糙、不同程度角化或者鳞状上皮化生,在瞬目过程中刮擦角膜上皮,可造成角膜上皮损伤,甚至持续存在角膜上皮脱失。各种原因导致眼睑闭合不全,可导致角膜上皮干燥、脱失,严重者可发生暴露性角膜炎。

7. 角膜变性及内皮损伤:继发于炎性反应、外伤、代谢性疾病的角膜变性,可由于基质微环境异常或者角膜代谢障碍,出现角膜上皮脱失或者糜烂,如角膜带状变性、Salzmann结节状角膜变性等。或者由于角膜内皮细胞功能失代偿,失去液体屏障功能,引起角膜长期水肿,角膜上皮大泡形成,导致角膜上皮大范围剥脱。

8. 药物及其他:眼科手术时局部麻醉药的使用、角膜上皮持续暴露及损伤、手术导致角膜神经损伤、术后炎性反应等,均对角膜上皮修复有影响,可导致角膜上皮细胞功能障碍。不规范的药物使用、药物本身及赋形剂中添加的防腐剂,也可导致

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2016.09.002

通信作者:史伟云,250021 济南,山东省眼科研究所 山东省眼科医院,Email:weiyunshi@163.com

角膜上皮更新与修复功能受损^[2,4-5]。

配戴角膜接触镜者,由于镜片的力学影响、镜片的透氧率等因素,可造成角膜上皮脱失,具有长期镜片配戴史、不规范配戴史或者存在眼表泪液疾病者,发生角膜上皮损伤的危险性增加^[6]。

全身代谢性疾病,如糖尿病,由于长期受到血糖浓度异常的影响,角膜上皮细胞增殖修复能力下降,容易出现角膜上皮脱失及愈合延迟。维生素A缺乏等可引起角膜上皮不同程度角化,上皮发生脱失的风险增加。

临床上上述引起角膜上皮损伤的危险因素可以单独存在,但多数情况下是数个因素同时存在,并相互关联。分析其病理机制需要从眼表整体观入手,对影响泪膜稳定性、角膜上皮功能及角膜神经的多种危险因素及其相关作用进行整体评估。

三、临床表现

先天性因素者多双眼发病,后天性因素者多单眼发病。

(一) 症状

角膜上皮损伤的临床症状无特异性,主要包括:(1)眼部刺激症状:主要有眼红、眼刺痛、畏光流泪、异物感、干涩感;部分患者可因角膜神经功能异常而自觉症状轻微。(2)视功能相关症状:视物模糊、视力波动或下降。

(二) 体征

1.角膜上皮病变:临床表现形式多样化。早期为角膜上皮水肿或角膜荧光素点状染色,随病变发展会出现角膜持续的弥漫性粗大点状脱失、角膜上皮反复糜烂、角膜上皮片状缺损,甚至角膜浅基质溃疡^[7-8]。

药物性损伤发生时,早期角膜出现弥漫性上皮缺失及糜烂,以中下方显著,后期睑裂区角膜出现假树枝或裂缝样角膜上皮病变或旋涡样改变,部分患者可出现片状缺损乃至角膜浅基质溃疡形成^[9]。

角膜上皮基底膜营养不良患者,可发生角膜上皮反复剥脱,同时,在上皮层及基底膜内可见灰白色小点或斑片、地图样或指纹状细小线条混浊^[5]。

2.结膜充血:球结膜血管扩张、光泽差或水肿、皱褶,严重者可出现睫状充血。

3.泪膜异常:角膜上皮弥漫性脱失或糜烂患者可出现泪膜稳定性下降,泪膜破裂时间缩短;伴有明显炎性反应时,结膜囊会出现黏性丝状分泌物^[7]。

4.角膜知觉减退:当患者出现反复角膜上皮剥脱、迁延性角膜溃疡,需注意检查角膜知觉;伴有糖

尿病、频繁发作的单纯疱疹病毒性角膜炎以及神经麻痹性角膜炎的患者,可出现角膜知觉下降甚至丧失,部分患者可出现无痛性溃疡。活体角膜共焦显微镜检查可发现角膜上皮神经纤维丛形态异常或密度降低^[10-11]。

注:第3、4项为角膜上皮损伤时可能的伴随体征,即在出现持续角膜上皮不愈合时要注意检测是否伴随此两种体征。

四、角膜上皮损伤病变程度分级

在各种损伤因素作用下,借助角膜荧光素染色可划分角膜上皮损伤程度。轻度:角膜上皮点状缺失;中度:角膜上皮大范围缺失糜烂融合成片;重度:角膜上皮大范围缺损或者角膜基质溃疡形成(图1)。

五、角膜上皮损伤的诊断

(一) 诊断原则

主要根据病史、角膜上皮层的病变特征及相应的辅助检查结果,如荧光素染色等,进行综合评估,作出诊断。前节OCT(anterior segment optical coherence tomography, AS-OCT)可显示角膜上皮层缺失的范围和程度,角膜共焦显微镜则可帮助判断角膜神经形态特征及分布规律。

(二) 角膜上皮损伤的临床诊断标准

- 1.有眼部症状。
- 2.角膜上皮特征性损伤:弥漫性点状缺失、糜烂、上皮缺损等。
- 3.AS-OCT提示角膜上皮层缺失。
- 4.角膜敏感性下降或角膜共焦显微镜提示角膜神经纤维形态及密度异常。

其中第2或第3项出现即可诊断为角膜上皮损伤。单纯出现第4项,只说明角膜神经功能异常,还需要结合其他辅助检查进行判断。

六、角膜上皮损伤的治疗

(一) 治疗原则

- 1.寻找可能的病因或致病因素,并加以祛除。
- 2.局部治疗为主,有全身相关病史者,联合全身治疗原发病。
- 3.促进角膜上皮损伤的修复。
- 4.预防感染。

(二) 角膜上皮损伤的治疗方案

1.给予促进角膜上皮修复的药物。人工泪液的使用有助于稳定泪膜,保护角膜上皮,如玻璃酸钠眼液^[11,8,12-16]。针对角膜上皮损伤程度可给予小牛血去蛋白提取物眼液或凝胶、生长因子类眼液、

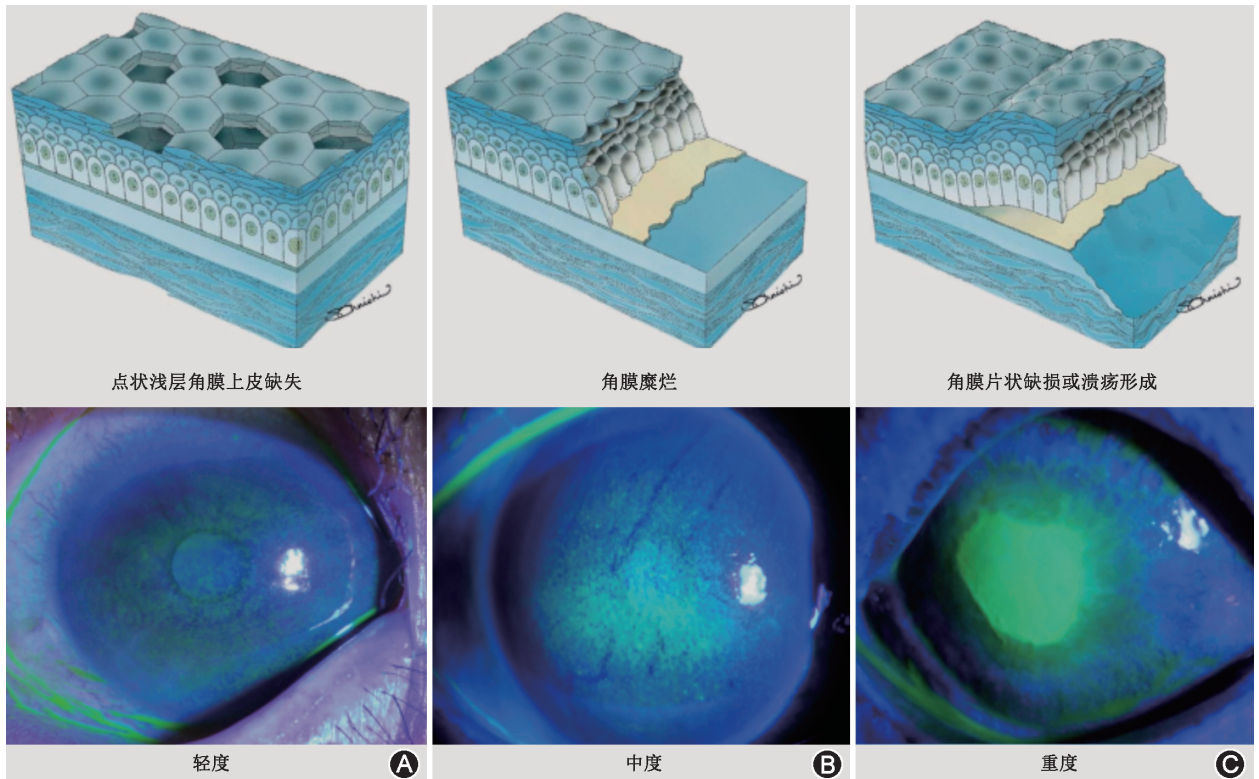


图1 角膜上皮损伤程度分级模式图及对应裂隙灯检查法观察图像(A、B、C分别示轻、中、重度角膜上皮损伤)

20%~100%自体血清治疗。对于感染因素造成的角膜上皮损伤,应在感染控制的情况下给予促进角膜上皮化的药物。

2. 有眼表炎性反应者,同时给予低浓度的糖皮质激素或免疫抑制剂进行抗炎治疗,如0.02%氟米龙眼液或0.05%环孢素A眼液等。轻度炎性反应者可局部应用非甾体抗炎药,如0.1%普拉洛芬眼液或不含防腐剂的双氯芬酸钠眼液等^[14,17]。抗炎治疗过程中需密切观察角膜上皮损伤的变化情况,调整用药方案。

3. 片状角膜上皮缺损或角膜知觉下降患者,给予小牛血去蛋白眼液或凝胶、20%~40%自体血清治疗,同时根据情况给予湿房镜或眼部局部包扎、绷带式角膜接触镜治疗;严重者可考虑临时性睑缘医用胶带封闭、临时或永久性睑裂缝合。同时注意全身补充维生素B₁和甲钴胺片^[1,13,16,18-20]。反复角膜上皮丝状剥脱(丝状角膜炎)同时伴有泪液异常者,在药物治疗的同时,可给予绷带式角膜接触镜或暂时性泪点栓治疗^[21-22]。

4. 对重度或伴有全身免疫性疾病者,应及时请内科或风湿免疫科会诊,给予相应治疗。

5. 老年患者、营养状况不良的儿童患者,注意全身给予维生素B₂、维生素A和维生素C以及蛋白

营养物质等。

6. 角膜溃疡药物治疗无效的严重患者,或已经严重影响视功能的患者,应及时考虑手术治疗。对于严重上皮糜烂或大范围角膜上皮缺损者,可考虑羊膜覆盖、睑裂缝合术。上皮基底膜功能异常引起角膜上皮糜烂反复发作、进行性发展或药物治疗无效者,可考虑行准分子激光治疗性角膜切削术、角膜上皮清创术等^[8,15,23-26]。

根据角膜上皮损伤程度的不同,可选择不同的眼部治疗方案进行联合干预。分级治疗方案见表1。

表1 角膜上皮损伤临床治疗分级方案

损伤分级	治疗方案
轻度	日间局部使用人工泪液、小牛血去蛋白提取物眼液、生长因子眼液点眼,夜间使用抗生素眼膏或凝胶
中度	在轻度损伤治疗方案的基础上,夜间加用小牛血去蛋白眼用凝胶,局部可加压包扎或使用治疗性角膜接触镜
重度	自体血清点眼或小牛血去蛋白眼液或凝胶点眼。考虑手术介入,包括羊膜覆盖、临时或永久性睑裂缝合。抗生素眼液预防感染。上皮反复剥脱糜烂者可考虑准分子激光治疗性角膜切削术或角膜上皮清创术

形成共识意见的专家组成员:

- 谢立信 山东省眼科研究所(前任角膜病学组组长)
- 史伟云 山东省眼科研究所 山东省眼科医院(角膜病学组组长)

孙旭光 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心
北京市眼科研究所(角膜病学组副组长,执笔)

刘祖国 厦门大学医学院眼科研究所(角膜病学组副组长)

李莹 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院
眼科(角膜病学组副组长)

徐建江 复旦大学附属耳鼻喉医院眼科(角膜病学组副
组长)
(以下角膜病学组委员按姓氏拼音排序)

陈蔚 温州医科大学附属眼视光医院

陈百华 中南大学湘雅二医院眼科

邓应平 四川大学华西医院眼科(前任委员)

杜之渝 重庆医科大学附属第二医院眼科

傅瑶 上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科

傅少颖 哈尔滨医科大学附属第一医院眼科医院(前任
委员)

高华 山东省眼科研究所

高明宏 沈阳军区总医院眼科

高晓唯 解放军第四七四医院眼科医院

洪晶 北京大学第三医院眼科

黄挺 广东省眼库

黄一飞 解放军总医院眼科

贾卉 吉林大学第一医院眼科

晋秀明 浙江大学医学院附属第二医院眼科

李炜 厦门大学医学院厦门眼科中心

李海丽 北京大学第一医院眼科

李明武 北京大学人民医院眼科

潘志强 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科
中心

王丽娅 河南省眼科研究所(前任委员)

王骞 福州眼科医院

王雁 天津市眼科医院

王勤美 温州医科大学附属眼视光学院

王智崇 中山大学中山眼科中心

吴洁 西安市第一医院眼科

谢汉平 第三军医大学西南医院眼科(前任委员)

晏晓明 北京大学第一医院眼科(前任委员)

杨燕宁 武汉大学人民医院眼科

张红 哈尔滨医科大学附属第一医院眼科医院

张慧 昆明医科大学第一附属医院眼科

张明昌 华中科技大学同济医学院协和医院眼科(前任
委员)

赵敏 重庆医科大学附属第一医院眼科

赵少贞 天津医科大学眼科医院

祝磊 河南省立眼科医院

袁进 中山大学中山眼科中心(非学组委员,执笔)

龚岚 复旦大学附属耳鼻喉科医院眼科(非学组委员)

声明 本共识内容与相关产品的生产和销售厂商无经济利益关
系;本文仅为专家意见,为临床医疗服务提供指导,不是在各种情

况下都必须遵循的医疗标准,也不是为个别特殊个人提供的保健
措施

参 考 文 献

- [1] Hykin PG, Foss AE, Pavesio C, et al. The natural history and management of recurrent corneal erosion: a prospective randomised trial[J]. *Eye (Lond)*, 1994, 8 (Pt 1): 35-40. DOI: 10. 1038/eye. 1994. 6.
- [2] Tabatabay CA, Bumbacher M, Baumgartner B, et al. Reduced number of hemidesmosomes in the corneal epithelium of diabetics with proliferative vitreoretinopathy[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1988, 226(4): 389-392.
- [3] 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.
- [4] Jeng BH, Downs-Kelly E, Langston RH. Superficial hypertrophic dendritic epitheliopathy occurring before and after penetrating keratoplasty in a patient with psoriasis[J]. *Cornea*, 2006, 25(9): 1097-1099. DOI: 10. 1097/01. ico. 0000244874. 85255. 7c.
- [5] 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/iov. 13-12547.
- [6] Bullimore MA, Sinnott LT, Jones-Jordan LA. The risk of microbial keratitis with overnight corneal reshaping lenses[J]. *Optom Vis Sci*, 2013, 90(9): 937-944. DOI: 10. 1097/OPX. 0b013e31829cac92.
- [7] Kaido M, Matsumoto Y, Shigeno Y, et al. Corneal fluorescein staining correlates with visual function in dry eye patients[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(13): 9516-9522. DOI: 10. 1167/iov. 11-8412.
- [8] Brown N, Bron A. Recurrent erosion of the cornea[J]. *Br J Ophthalmol*, 1976, 60(2): 84-96.
- [9] Hollander DA, Aldave AJ. Drug-induced corneal complications[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2004, 15(6): 541-548.
- [10] Tavakoli M, Begum P, McLaughlin J, et al. Corneal confocal microscopy for the diagnosis of diabetic autonomic neuropathy [J]. *Muscle Nerve*, 2015, 52(3): 363-370. DOI: 10. 1002/mus. 24553.
- [11] Örnek N, Dağ, Örnek K. Corneal sensitivity and tear function in neurodegenerative diseases[J]. *Curr Eye Res*, 2015, 40(4): 423-428. DOI: 10. 3109/02713683. 2014. 930154.
- [12] Chen YA, Hirschschall N, Findl O. Comparison of corneal wetting properties of viscous eye lubricant and balanced salt solution to maintain optical clarity during cataract surgery[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2011, 37(10): 1806-1808. DOI: 10. 1016/j. jcrs. 2011. 07. 001.
- [13] Ziakas NG, Boboridis KG, Terzidou C, et al. Long-term follow up of autologous serum treatment for recurrent corneal erosions [J]. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2010, 38(7): 683-687. DOI: 10. 1111/j. 1442-9071. 2010. 02304. x.
- [14] 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.
- [15] Reidy JJ, Paulus MP, Gona S. Recurrent erosions of the cornea: epidemiology and treatment[J]. *Cornea*, 2000, 19(6):

767-771.

[16] del CJM, de la Casa JM, Sardiña RC, et al. Treatment of recurrent corneal erosions using autologous serum[J]. Cornea, 2002, 21(8): 781-783.

[17] 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.

[18] Donnenfeld ED, Selkin BA, Perry HD, et al. Controlled evaluation of a bandage contact lens and a topical nonsteroidal anti-inflammatory drug in treating traumatic corneal abrasions[J]. Ophthalmology, 1995, 102(6): 979-984.

[19] Blackmore SJ. The use of contact lenses in the treatment of persistent epithelial defects[J]. Cont Lens Anterior Eye, 2010, 33(5): 239-244. DOI: 10.1016/j.clae.2010.06.004.

[20] Mély R. Therapeutic and cosmetic indications of lotrafilcon a silicone hydrogel extended-wear lenses[J]. Ophthalmologica, 2004, 218 Suppl 1: 29-38, DOI: 10.1159/000079465.

[21] 李学民, 张君, 王薇. 泪道栓塞术治疗干眼症的临床效果[J]. 中华眼科杂志, 2005, 41(12): 1098-1102.

[22] Marcet MM, Shtein RM, Bradley EA, et al. Safety and efficacy of lacrimal drainage system plugs for dry eye syndrome: a report by the american academy of ophthalmology[J]. Ophthalmology, 2015, 122(8): 1681-1687. DOI: 10.1016/j.optha.2015.04.034.

[23] Pal-Ghosh S, Pajooesh-Ganji A, Tadvalkar G, et al. Removal of the basement membrane enhances corneal wound healing [J]. Exp Eye Res, 2011, 93(6): 927-936. DOI: 10.1016/j.exer.2011.10.012.

[24] O'Brart DP, Muir MG, Marshall J. Phototherapeutic keratectomy for recurrent corneal erosions[J]. Eye (Lond), 1994, 8 (Pt 4): 378-383. DOI: 10.1038/eye.1994.90

[25] Cavanaugh TB, Lind DM, Cutarelli PE, et al. Phototherapeutic keratectomy for recurrent erosion syndrome in anterior basement membrane dystrophy[J]. Ophthalmology, 1999, 106 (5): 971-976. DOI: 10.1016/S0161-6420(99)00540-0.

[26] Katshev DA, Kincaid MC, Fouraker BD, et al. Recurrent corneal erosion: pathology of corneal puncture[J]. Cornea, 1991, 10(5): 418-423.

(收稿日期:2016-06-12)

(本文编辑:黄翊彬)

·图片精粹·

结膜鳞状上皮乳头状瘤

王博 赵红 赵云

患者女性,89岁。因发现右眼表肿物生长伴视物不见20余年,于2015年4月3日就诊于天津市眼科医院。曾于2015年3月27日就诊于天津市西青医院眼科,行右眼结膜肿物活体检查,组织病理学诊断:右眼结膜鳞状上皮乳头状瘤。既往患高血压病15年,冠心病10年,全身体检未见明显异常。眼部检查:双眼视力检查不能配合;右眼结膜无充血,角膜及球结膜表面可见乳头状新生物,内侧缘起自内眦部,体积约为20 mm×8 mm×3 mm,呈粉红色,表面光滑,可见大量迂曲血管,质软,边界欠清,不可推动(精粹图片1);眼内其他结构不能窥入。双眼横轴位CT检查:双侧眼睑增厚,右眼角膜前可见类圆形软组织密度影,边界欠清,均质,CT值约44 HU。临床诊断:右眼结膜鳞状上皮乳头状瘤。

拍摄技巧探讨 使用BX900型裂隙灯显微镜(Canon EOS30D型照相机)照相系统拍摄眼前节图像,采用弥散光

源照明,尽可能暴露右眼结膜肿物,可清晰显示患者结膜鳞状上皮乳头状瘤表面结构。



精粹图片1 使用裂隙灯弥散光照明检查法观察右眼结膜鳞状上皮乳头状瘤患者,角膜及球结膜表面可见乳头状新生物

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2016.09.003

作者单位:300020 天津市眼科医院 天津医科大学眼科临床学院 天津市眼科研究所 天津市眼科学与视觉科学重点实验室

通信作者:赵红,Email:zhaohongeye@126.com

(收稿日期:2015-12-12)

(本文编辑:黄翊彬)