

Terrien 角膜边缘退行性变 56 例的临床特征分析

方箴军, 罗康生, 吴志勇, 魏巍, 杨茂俊, 赵小丽

作者单位: (628017) 中国四川省广元市第一人民医院眼科
作者简介: 方箴军, 男, 主治医师, 研究方向: 青光眼、白内障、眼部整形。
通讯作者: 方箴军. fzhj1981@sina.com
收稿日期: 2016-04-25 修回日期: 2016-07-13

Analysis of clinical features of 56 cases with Terrien's marginal degeneration

Zhen-Jun Fang, Kang-Sheng Luo, Zhi-Yong Wu, Wei Wei, Mao-Jun Yang, Xiao-Li Zhao

Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Guangyuan, Guangyuan 628017, Sichuan Province, China

Correspondence to: Zhen - Jun Fang. Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Guangyuan, Guangyuan 628017, Sichuan Province, China. fzhj1981@sina.com
Received: 2016-04-25 Accepted: 2016-07-13

Abstract

• **AIM:** To analyze the clinical features of Terrien marginal degeneration (TMD).

• **METHODS:** Fifty-six patients (90 eyes) admitted in our hospital from January 2013 to January 2015 were selected as observation group. At the same period, 56 healthy (88 eyes) for corneal examination were as control group to analyze the clinical features of TMD. With immunohistochemistry and enzyme linked immunoassay method (ELISA), the levels of HLA-DR, HLA-DQ and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in blood samples of TMD patients were tested.

• **RESULTS:** The transparent degree of the eye, lipid deposition in TMD patients with early, advanced, swelling and hole-wearing period were significantly different ($\chi^2 = 10.85$, $\chi^2 = 65.32$, $P < 0.05$). Astigmatism in TMD patients with early and advanced, swelling and hole-wearing period were significantly different ($P < 0.05$). The levels of HLA-DR, HLA-DQ and TNF- α in blood samples between the two groups were significantly different ($t = 45.326$, $t = 23.564$, $t = 19.86$, $P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** Terrien's marginal degenerative is an inflammatory disease characterized by increased levels of TNF- α , HLA-DQ, and HLA-DR in peripheral blood, decreased corneal transparency, astigmatism and lipid deposition. This research provides experiment evidence for the mechanism of TMD.

• **KEYWORDS:** Terrien's marginal degeneration; clinical features; inflammatory factors; immune factors

Citation: Fang ZJ, Luo KS, Wu ZY, et al. Analysis of clinical

features of 56 cases with Terrien's marginal degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(8):1548-1550

摘要

目的: 分析 Terrien 角膜边缘退行性变(TMD)的临床特征。
方法: 选取我院 2013-01/2015-01 收治的 56 例 90 眼 TMD 患者作为观察组, 选取同期进行眼角膜健康检查的健康人 56 例 88 眼作为对照组, 分析 Terrien 角膜边缘退行性变患者的临床特征, 使用免疫组织化学术及酶联免疫法(ELISA)对两组研究对象血液中 HLA-DR、HLA-DQ 以及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的表达量进行分析。

结果: TMD 患者早期、进展期、膨隆期、穿孔期的眼部透光程度、脂质沉积程度有统计学差异($\chi^2 = 10.85$ 、65.32, 均 $P < 0.05$); TMD 患者早期、进展期、膨隆期、穿孔期的眼部散光有统计学差异($P < 0.05$); 观察组患者的炎症因子 TNF- α 的表达量显著高于对照组, 差异有统计学意义($t = 19.86$, $P < 0.05$); HLA-DQ、HLA-DR 表达差异有统计学意义($t = 23.564$ 、45.326, 均 $P < 0.05$)。

结论: Terrien 角膜边缘退行性变是一种以外周血 TNF- α 升高, 伴有 HLA-DQ、HLA-DR 水平增高, 以眼透明度下降, 散光及脂质沉着为主要临床特征的炎症性病变, 本研究为进一步解释 Terrien 角膜边缘退行性变发病机制提供试验依据。

关键词: Terrien 角膜边缘退行性变; 临床特征; 炎症因子; 免疫因子

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.8.39

引用: 方箴军, 罗康生, 吴志勇, 等. Terrien 角膜边缘退行性变 56 例的临床特征分析. 国际眼科杂志 2016;16(8):1548-1550

0 引言

Terrien 角膜边缘退行性变(简称 TMD)是临床上较为少见的角膜病变类型, 具体表现在单/双眼角膜边缘出现不同程度的基质变薄、浅层组织有新生血管侵入、边缘逐渐混浊, 且伴有脂质沉着现象^[1]。TMD 病变组织累及范围随着时间推移不断扩张而导致视力下降, 严重者会出现失明, 使得患者的生活质量显著下降^[2]。TMD 早在 1880 年代就被研究者发现, 目前已经确认其发病主要与自体免疫炎症因子相关, 但是直至目前临床依然没有安全性高、效果显著的治疗方法。本文则对我院近年来收治的 TMD 患者进行严密监视和观察, 详细分析患者的临床特征; 同时采集 TMD 患者和健康人静脉血液分析血样中免疫炎症因子的表达情况, 现将患者的临床特征和检测结果总结如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取我院 2013-01/2015-01 间收治的 TMD 患者 56 例 90 眼为观察组, 其中男 23 例 36 眼, 女 33 例 54

眼,单眼 22 例(39%),双眼 34 例(61%),年龄 15~73(46.5±2.7)岁;青少年(15~20岁)患者 4 例 7 眼,中青年(21~40岁)13 例 22 眼,中老年(41~60岁)26 例 41 眼,老年(>60岁)13 例 20 眼;病程 1~7(平均 4.8±0.6)a;鼻上/第一象限 19 例 30 眼,鼻下/第二象限 13 例 20 眼,颞上/第三象限 9 例 15 眼,颞下/第四象限 15 例 25 眼。选取同时期进行角膜检查的健康人 56 例 88 眼作为对照组,单眼 24 例(42%),双眼 32 例(58%),其中男 25 例 39 眼,女 31 例 49 眼,年龄 19~62(46.5±2.7)岁;青少年 5 例 9 眼,中青年 14 例 23 眼,中老年 24 例 38 眼,老年 13 例 18 眼;鼻上/第一象限 18 例 28 眼,鼻下/第二象限 14 例 22 眼,颞上/第三象限 10 例 16 眼,颞下/第四象限 14 例 22 眼。两组患者的基本资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.1.1 临床诊断标准 患者符合以下眼球体征:(1)周围角膜混浊变薄;(2)混浊区被细小新生血管侵入;(3)病灶区角膜上皮完整但有黄白色的脂质沉淀。根据其累及的深度和范围分为 4 个级别:(1)0 度,未出现脂质沉着,或沉着现象不明显;(2)1 度,病灶内缘有点状脂质沉着情况,但是密度小、颜色较淡;脂质沉着多在浅层范围,累及前角膜厚度 $<1/4$;(3)2 度,病灶内缘点状脂质密度增大、颜色由浅转深,累及角膜前厚度在 $1/4 \sim 1/2$ 之间;(4)3 度,脂质形状由点状变为线状,累及范围逐渐触及病灶内部,密度和颜色明显更浓,且累及的深度超过 $1/2$ ^[3]。

1.1.2 临床病情分期 TMD 患者病情进展缓慢,依据其病情进展情况可以分为 4 期,并按照超声生物显微镜(UBM)对眼部组织结构进行成像,并据此获得角膜厚度(corneal thickness,CT)数值,以健康人的角膜平均厚度为参考计数记为 CT0,患者的角膜厚度记为 CT1:(1)早期,角膜局部基质层(substrate layer,SL)变薄,CT1/CT0=2/3;(2)进展期,CT 厚度持续变薄,CT1/CT0=1/4,未出现膨隆状态;(3)膨隆期:CT1/CT0 $<1/4$,透明膜有明显的突出现象,部分患者弹力膜发生破裂;(4)穿孔期,角膜组织损伤严重表现为组织穿孔,有虹膜粘连、嵌顿的情况^[4-5]。

1.1.3 排除标准 (1)患有心理疾病,正在服用精神类药物者;(2)直接外部创伤导致的眼部受损者;(3)患者依从性差,中途间断者。

1.2 方法 统计分析 TMD 患者的临床特征差异;检测并分析两组受检者外周血液中 HLA-DQ、HLA-DR 表达和 TNF- α 表达量的异常情况。

1.2.1 临床症状评述 评价不同分期患者眼部透光度情况:经眼部特异性临床角膜(眼球前端约 $1/6$ 处);评价不同分期患者眼部脂质沉积情况:统计 0~3 度各个级别患者人数;个别患者眼睛发红,并伴有疼痛(或有异物感)、畏光等表现^[6-7],不计入评价内容。

1.2.2 炎症因子检测方法 叮嘱患者清晨空腹,采集约 2mL 的静脉血液,送至检验室经离心处理后静置于 -70°C 的环境中保存,然后使用免疫组织化学法^[8]检测两组研究对象外周静脉血液中单个核细胞中的 HLA-DQ 和 HLA-DR 表达情况,采用 ELISA 法对 TNF- α 表达量进行检测^[9]。免疫组织化学法:(1)首先制备单个核细胞外周血图片:取外周血肝素抗凝,加缓冲液离心分离单个核细胞,离心机涂片 1cm,丙酮固定后 -20°C 保存。(2)应用链霉卵白素-过氧化物酶法染色,显示 HLA-DQ、HLA-DR 抗原,DAB 显色。其单克隆抗体试剂盒购自南京建成公司。ELISA 法显色 TNF- α ;试剂盒为南京建成公司生产,按说明书操作,显色反应成后,在 450nm 处测吸光值 A。

表 1 TMD 患者早期、进展期、膨隆期、穿孔期的眼部透光程度及散光度情况

分期	透光良好	透光差	合计	散光度($\bar{x}\pm s, D$)
早期	15	3	18	0.85±0.13
进展期	14	34	48	1.92±2.08
膨隆期	2	14	16	5.59±3.20
穿孔期	2	6	8	6.24±4.05
合计	33	57	90	

表 2 TMD 患者早期、进展期、膨隆期、穿孔期的眼部脂质沉积情况

分期	0 度	1 度	2 度	3 度	合计
早期	9	7	2	0	18
进展期	10	29	7	2	48
膨隆期	2	5	8	1	16
穿孔期	0	0	3	5	8
合计	21	41	20	8	90

表 3 TMD 患者和对照组免疫炎症因子表达量对比 $\bar{x}\pm s$

组别	眼数	HLA-DQ ⁺	HLA-DR ⁺	TNF- α
对照组	88	405.67±8.57	205.07±15.40	0.106±0.024
TMD 组	90	516.08±8.09	362.82±13.55	0.528±0.025
<i>t</i>		88.405	72.603	114.843
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

统计学分析:采用 SPSS 20.0 统计学软件进行分析处理,计数资料使用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间进行两独立样本 *t* 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义, $P<0.01$ 为差异有显著统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征分析结果 TMD 患者早期、进展期、膨隆期、穿孔期的比较眼部透光程度、脂质沉积程度有统计学差异($\chi^2=10.85/65.32, P<0.05$)。散光度早期与进展期无统计学差异($t=1.610, P>0.05$),膨隆期、穿孔期比较有统计学差异($t=4.650, P<0.05$);进展期与膨隆期比较有统计学差异($t=5.096, P<0.05$);穿孔期与膨隆期之间比较无统计学差异($t=0.465, P>0.05$),穿孔期与进展期比较有统计学差异($t=3.958, P<0.05$)。综上可知,穿孔期与早期、进展期及膨隆期比较有统计学差异($P<0.05$,表 1,2)。

2.2 免疫炎症因子表达量 观察组患者的炎症因子 TNF- α 的表达量显著高于对照组,差异有统计学意义($t=19.86, P<0.05$);两组 HLA-DQ、HLA-DR 表达差异有统计学意义($P<0.05$,表 3)。

3 讨论

TMD 患者的主诉主要有两个方面,其一是缓慢且无痛性视力下降,其二是眼红、眼痛等症状频繁发生,病情进展缓慢且病程较长,国外文献资料显示病程最长可到 60a^[10-11]。由于早期往往被患者忽视,尤其是非炎症性患者不会感知任何不适,所以造成治疗最佳时机延误,影响最终的治疗效果。

本次试验中共选取 56 例 TMD 患者,其中居住在农村的患者 32 例,居住在城镇的患者 24 例,农村患者的比重较大的主要原因是农村医疗卫生条件较差,人们的健康意

识也相对较差,不能定期进行身体检查,希望地方政府加强对农村医疗卫生教育普及和健康体检的推广。本次试验对选取的56例TMD患者的早期、进展期、膨隆期、穿孔期的眼部透光程度及散光度情况、眼部脂质沉积情况进行分析,结果显示TMD患者早期、进展期、膨隆期、穿孔期的眼部透光程度、脂质沉积程度有统计学差异($\chi^2 = 10.85, 65.32, P < 0.05$);以选取同期进行眼角膜健康检查的健康人56例88眼为对照组,56例TMD患者90眼为观察组,使用免疫组织化学术及酶联免疫法(ELISA)对两组研究对象血液中HLA-DR、HLA-DQ以及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的表达量进行分析,结果表明观察组患者的炎症因子TNF- α 的表达量显著高于对照组,差异有统计学意义($t = 19.86, P < 0.05$);HLA-DQ、HLA-DR表达差异有统计学意义。TMD是一种以眼透明度下降,散光及脂质沉着为主要临床特征的炎症性病变^[1],本试验的观察数据在一定程度上也表明了TMD患者的散光、脂质沉着的临床症状是逐渐加深的,病程较漫长,临床症状较为特异。Iwamoto报道显示13例患者中出现6例缓和伴有反复发作的严重性炎症反应,并且在患者的角膜病理切片中发现一定量的炎症细胞,据此推断TMD是炎症的结果。而本文通过研究发现,TMD患者炎症因子的表达量显著高于健康人群,自体免疫因子显著低于健康人群($P < 0.05$)。TNF- α 是一种促炎因子,随着其大量释放,炎症细胞聚集浸润到眼部,引起炎症反应,长时间作用会导致眼睛感染,HLA-DQ和HLA-DR存在T淋巴细胞的表面,起到激活T淋巴细胞和递呈抗原作用,从而启动人体免疫应答,并进行免疫调节,对炎症因子TNF- α 起到抑制作用,从而启动人体免疫应答,并进行免疫调节,对炎症因子TNF- α 起到抑制作用,两者与TNF- α 在人体内此消彼长,最终引发TMD,与Iwamoto报道结果相

一致。本文受患者人数限制,研究结论还需进一步的循证医学研究。

综上所述,通过对TMD患者的病因和临床特征的分析,可以为后期该病的诊断治疗提供理论参考。

参考文献

- 1 彭云,严涛,黎明. Terrien 边缘性角膜变性发生隐匿性穿孔的临床研究. 中国实用眼科杂志 2014;32(5):629-630
- 2 曾圆圆,张凌,杨于力. 板层角膜移植术治疗 Terrien's 角膜边缘变性的临床观察. 第三军医大学学报 2012;15(20):270-272
- 3 Dan Huang, Wen-ya Qiu, Bei Zhang, et al. Peripheral deep anterior lamellar keratoplasty using a cryopreserved donor cornea for Terrien's marginal degeneration. *J Zhejiang Univ-Sci B (Biomed & Biotechnol)* 2014;15(12):1055-1063
- 4 凡文博. 临床观察25年 Terrien 角膜边缘变性1例. 临床军医杂志 2014;10(27):510-512
- 5 曹婷,杨燕宁,袁静. 板层角膜移植术治疗角膜边缘变性的临床疗效观察. 眼科新进展 2014;27(14):307-308
- 6 梁凌毅. 国人 Terrien 角膜边缘变性临床特点、手术治疗效果及其发病机制初探. 中山大学学报 2013;15(10):447-448
- 7 王向华,赵宏,丁相奇. 带巩膜瓣的指环状角膜移植治疗膨隆期边缘性角膜变性的临床观察. 医药论坛杂志 2012;13(25):1882-1884
- 8 孙东杰,陈东明,聂芳菲,等. HLA-DR、HLA-DQ 分子在瘢痕疙瘩患者外周血单个核细胞中的变化. 中国美容医学 2008;17(3):370-373
- 9 李军,李丹,范春霞,等. 干眼症患者结膜上皮细胞和泪液中 TNF- α 、IL-1 β 的表达及意义. 细胞与分子免疫学杂志 2010;26(11):1128-1129
- 10 Wang T, Shi W, Ding G, et al. Ring-shaped corneal lamellar keratoplasty guided by high-definition optical coherence tomography and Scheimpflug imaging for severe Terrien's marginal corneal degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250(12):1795-1801
- 11 M R K. Iatrogenic corneal perforation in Terrien Marginal Degeneration. *Med J Malaysia* 2013;68(2):173-174