

# 重视过敏性角结膜炎治疗药物的选择

洪晶

100191 北京大学第三医院

通信作者:洪晶,Email:hongjing1964@sina.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.09.001

**【摘要】** 过敏性角结膜炎是临床常见过敏性疾病,但在临床工作中仍见到一些病例特别是儿童不能得到及时正确的诊治。过敏性角结膜炎主要由 I 型和 IV 型变态反应引起,其治疗以局部用药为主。目前临床常用的治疗过敏性角结膜炎抗过敏药包括抗组胺药、肥大细胞稳定剂、双效抗过敏药物、非甾体抗炎药、糖皮质激素及免疫抑制剂。了解各抗过敏药物的作用机制,并根据变态反应的类型选择不同的药物组合对于临床合理治疗过敏性角结膜炎至关重要。临床医师需重视基于过敏性角结膜炎的发病机制选择不同药物的原则,逐步规范用药方案,提高药物疗效。

**【关键词】** 抗过敏药物; 过敏性结膜炎, 治疗

**基金项目:** 国家自然科学基金 (81650027)

**Pay attention to the drug selection for allergic keratoconjunctivitis** Hong Jing

Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: Hong Jing, Email: hongjing1964@sina.com

**[Abstract]** Allergic keratoconjunctivitis is a common allergic disease, but some patients, especially children, cannot be diagnosed and treated timely and correctly. Allergic keratoconjunctivitis is mainly caused by type I and IV allergy, and its treatment is mainly based on topical administration. At present, antiallergic drugs used for the treatment of allergic keratoconjunctivitis include Histamine antagonists, mast cell stabilizers, double effect antiallergic drugs, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids and immunosuppressants. It is essential to understand the mechanism of various antiallergic drugs and to choose different combinations according to the type of allergy to treat allergic keratoconjunctivitis. Clinicians should pay attention to the principle of choosing different drugs based on the pathogenesis of allergic keratoconjunctivitis, gradually standardize the drug regimen and improve the efficacy of drugs.

**[Key words]** Antiallergic drugs; Conjunctivitis, Allergic/therapy

**Fund program:** National Natural Science Fundation of China (81650027)

过敏性角结膜炎也称为变应性角结膜炎<sup>[1]</sup>,是临床常见的过敏性疾病。以往报道,约 15%~40%的人口受到过敏性角结膜炎的影响<sup>[2]</sup>,且有 40%~60% 过敏性疾病的患者出现眼部症状<sup>[3]</sup>,患者的生活质量受到明显的影响<sup>[4-5]</sup>,严重的病例可对视力造成明显的损伤<sup>[6]</sup>。尽管过敏性角结膜炎非常常见,但在临床工作中仍见到一些患者特别是儿童患者不能得到及时正确的诊治。近年来抗过敏药物不断涌现,给临床提供了更多的治疗选择。然而这些药物种类繁多,特点各异,优劣特点突出,如何筛选? 本文将基于过敏性角结膜炎的发病机制来分析药物的作用点,明确不同发病机制患者的药物筛选原则,为临床治疗提供指导和建议。

## 1 过敏性角结膜炎的病因、发病机制和分类

过敏性结膜炎是一种临床表现多样的疾病,发病因素包括自身内在因素和环境因素。既往变应原主要包括花粉和尘螨等,近年来随着生活方式和气候环境的变化,变应原的种类也被赋予了时代的特征。目前城市的空气污染、宠物的饲养、眼部的化妆、接触镜的佩戴和电子产品应用等都与过敏性角结膜炎发病率增加密切相关<sup>[7-8]</sup>。

过敏性角结膜炎主要由 I 型和 IV 型变态反应引起<sup>[9]</sup>。I 型变态反应又称速发型变态反应,是 IgE 介导的肥大细胞反应。当变应原与肥大细胞表面的 IgE

受体结合后会导致肥大细胞脱颗粒,释放组织胺、趋化因子、蛋白酶和白介素等炎症介质引起眼部不适症状,如眼部刺痒、充血、水肿、溢泪和畏光等<sup>[5]</sup>。IV型变态反应是由T细胞介导的免疫反应。T细胞被激活后不但引起炎症因子的释放,同时会侵犯眼表组织,造成组织不可逆损伤,导致结膜组织的大量增生、角膜缘干细胞的破坏、角膜溃疡甚至溶解、视力损伤,严重影响患者生活和工作。

过敏性角结膜炎包括季节性过敏性结膜炎(seasonal allergic conjunctivitis, SAC)、常年性过敏性结膜炎(perennial allergic conjunctivitis, PAC)、巨乳头性结膜炎(giant papillary conjunctivitis, GPC)、春季角结膜炎(vernal keratoconjunctivitis, VKC)、特应性角结膜炎(atopic keratoconjunctivitis, AKC)等,这几种疾病发病机制及治疗方法不完全相同<sup>[10]</sup>。为了便于指导治疗,临床上将由I型变态反应参与的类型归为非增生性过敏性结膜炎,包括SAC和PAC;而将I型及IV型变态反应共同参与的类型归为增生性过敏性角结膜炎,包括GPC、VKC和AKC。

## 2 过敏性结膜炎的局部药物种类

过敏性角结膜炎以局部治疗为主,目前临床常用的局部抗过敏药包括抗组胺药、肥大细胞稳定剂、双效抗过敏药物、非甾体抗炎药、糖皮质激素及免疫抑制剂。

### 2.1 抗组胺药

抗组胺类药物是过敏性角结膜炎的常用药,主要作用环节是拮抗肥大细胞释放的组织胺。组织胺是过敏性角结膜炎中主要的炎症介质,将其阻断可以改善大部分患者的症状。因此在过敏性角结膜炎发作期应用抗组胺药可以快速有效地缓解眼痒及结膜充血症状,但是药物持续时间较短。临床常见的抗组胺药包括富马酸依美斯汀滴眼液。

### 2.2 肥大细胞稳定剂

肥大细胞稳定剂的作用机制是阻断钙离子内流,从而阻止致敏的肥大细胞脱颗粒,抑制I型超敏反应<sup>[11]</sup>。临床常见的肥大细胞稳定剂有质量分数2%色甘酸钠和质量分数0.1%吡嘧司特钾。但肥大细胞稳定剂于肥大细胞脱颗粒之前应用方有效<sup>[12]</sup>,所以,它不能缓解已经出现的症状,单独应用肥大细胞稳定剂对急性发作期通常无效。肥大细胞稳定剂可减少过敏性角结膜炎的复发率<sup>[13]</sup>,或在过敏性角结膜炎高发季节前作为预防性用药<sup>[14]</sup>。

### 2.3 双效抗过敏药物

双效抗过敏药物指组织胺拮抗剂和肥大细胞稳定

剂的结合产品,具有优势互补的作用,药物的效果远优于单用肥大细胞稳定剂或抗组胺药<sup>[15]</sup>。临床常用双效抗过敏药物有质量分数0.1%和0.2%盐酸奥洛他定和质量分数0.05%氮卓斯汀。

### 2.4 非甾体抗炎药

非甾体抗炎药主要通过抑制环氧合酶(cyclooxygenase, COX),阻止前列腺素的生物合成及释放,阻止炎症介质对眼部的刺激及损害,从而发挥抗过敏、缓解瘙痒、消炎及止痛的作用<sup>[16]</sup>。过敏性角结膜炎治疗常用的非甾体抗炎药物有溴芬酸钠滴眼液、普拉洛芬滴眼液、双氯芬酸钠滴眼液等。这类药物有较好的安全性,没有眼压升高的风险,但部分患者会出现一过性刺激感、眼痛及表层点状角膜炎。非甾体抗炎药局部长期应用应警惕角膜糜烂和眼险炎等不良反应。

### 2.5 糖皮质激素药物

糖皮质激素具有强效抗炎和抗过敏的效果,通过抑制肥大细胞脱颗粒,阻断炎症细胞趋化,减少结膜中肥大细胞和嗜酸性粒细胞数量,抑制磷脂酶A2,继而大量降低参与炎症反应介质的浓度<sup>[17]</sup>。糖皮质激素还抑制T淋巴细胞活化和淋巴因子释放,促进炎症细胞的凋亡。目前已有的眼用糖皮质激素包括质量分数0.1%地塞米松、质量分数1%醋酸泼尼松龙、质量分数0.02%或0.1%氟米龙、质量分数0.5%氯替泼诺。糖皮质激素虽然具有强效的抗过敏作用,但激素性青光眼、白内障及诱发病毒发作等不良反应也不容忽视,故其临床上不宜长期应用。

### 2.6 眼部免疫抑制剂

他克莫司(FK506)和环孢素A(Cyclosporin A, CsA)是临床常用的强效免疫抑制剂。CsA对嗜酸细胞活化、颗粒蛋白和细胞因子的释放有直接抑制作用;对肥大细胞活化、细胞因子和过敏介质的释放有直接及间接的抑制作用,因而在过敏性炎症治疗中起重要作用<sup>[18-19]</sup>。FK506通过抑制脱磷酸酶的钙调神经磷酸酶来特异性地阻碍T细胞活化,主要是通过抑制辅助性T(helper T, Th)细胞释放白细胞介素(interleukin, IL)-2、IL-3、IL-4和干扰素- $\gamma$ (Interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ),以及抑制IL-2R的表达而发挥免疫抑制作用<sup>[20-21]</sup>。FK506在体外环境中的作用强度是CsA的30~100倍,在体内环境的作用强度是CsA的10~20倍<sup>[22-23]</sup>。

## 3 不同类型过敏性角结膜炎药物选择的原则

### 3.1 基础治疗及患者宣教

过敏性角结膜炎的基础治疗非常重要,如果明确过敏的原因,避开变应原是最根本的解决方法。然而

由于大多数患者变应原难以明确或变应原的种类繁多,无法规避,因此药物治疗就不可避免。由于炎热的环境更容易引起血管扩张、炎症因子的释放,因此在凉爽的环境中更有利于缓解过敏症状。局部应用的药物储存在冰箱中会增加滴眼时患者的舒适感。避免揉眼以减少眼球和眼睑的摩擦,从而减少炎症因子的释放。

### 3.2 药物的选择原则

抗过敏药物的选择要根据过敏性角结膜炎的类型而定。过敏性角结膜炎根据临床表现、发病速度及预后分为不同的亚型,根据发病机制的不同又分为非增生性和增生性两大类。针对上述诸多的抗过敏药物,临床选择用药遵循的原则应该注重疾病的发病机制。

**3.2.1 非增生性过敏性结膜炎的治疗原则** SAC 和 PAC,因其发病机制主要为 I 型变态反应,故首选的药物为双效抗过敏药或抗组胺药与肥大细胞稳定剂的组合。该治疗方案可以快速抑制组织胺的释放,缓解眼痒、眼红等不适的症状,又通过稳定肥大细胞达到较持久的抗过敏效果。该治疗方案对于大多数非增生性过敏性结膜炎的患者是有效的,然而双效抗过敏药物并不能阻断肥大细胞释放的如花生四烯酸和前列腺素等炎性介质的作用,因此部分患者在应用双效抗过敏药物后仍有眼痒等不适症状,此时可以加用非甾体抗炎药或低浓度糖皮质激素等二线用药。当症状缓解后,逐渐停用糖皮质激素类药物,应用双效抗过敏药和非甾体抗炎药物维持治疗。在应用抗过敏药物的同时可加用人工泪液以冲刷和稀释变应原,并能缓解干眼症状。如果患者除眼部过敏外还伴有全身其他部位的过敏症状,如过敏性鼻炎、过敏性皮炎、哮喘等,应该联合应用全身抗过敏药物。

**3.2.2 增生性过敏性角结膜炎的治疗原则** VKC、AKC 和 GPC 主要由 I 型及 IV 型变态反应共同引起,故在治疗药物的选择上要兼顾这 2 种变态反应类型。增生性过敏性角结膜炎首选的药物为糖皮质激素或免疫抑制剂联合应用双效抗过敏药物。局部应用糖皮质激素是控制炎症的首选药物。糖皮质激素从多靶点抑制炎症反应,因此有很强的抗炎效果,但由于其长期使用可能出现并发症,因此在症状控制后应随症状起伏而给予脉冲式的剂量。由于 VKC 主要发生于儿童,因此糖皮质激素的应用要格外慎重。对于过敏持续时间长的患儿,由于糖皮质激素无法停药且眼压有升高趋势应首选免疫机制剂联合双效抗过敏药。对于持续存在的重症或耐药性 VKC 患者,质量分数 0.1% FK506 局部滴眼可替代糖皮质激素。研究报道 FK506 可以快速消除症状,减少甚至消除结膜的乳头,完全抑制角

膜缘增生及组织浸润,同时无眼压升高的风险,是治疗 VKC 的另一种重要的选择<sup>[24]</sup>。同时 FK506 滴眼可抑制嗜酸性粒细胞和淋巴细胞的结膜上皮浸润,从而抑制结膜上皮细胞的丢失和结膜杯状细胞的减少。对于人工泪液和全身抗过敏药物的应用原则等同于急性过敏性结膜炎。

## 4 小结

过敏性角结膜炎的治疗要根据变态反应的类型选择不同的药物组合,其重要的原则是选择治疗效果良好、不良反应小的药物。非增生性过敏性结膜炎首选双效抗过敏类药物;增生性过敏性角结膜炎首选糖皮质激素或免疫抑制剂以快速抑制炎症反应,减少组织的损伤,然后再逐渐减少糖皮质激素剂量并过渡到安全性更好的免疫抑制药物维持治疗。VKC 可首选免疫抑制剂如他克莫司,既发挥其强效的抗免疫作用,又避免了糖皮质激素的不良反应。所有眼部过敏的患者在应用局部抗过敏药物的同时均可同时加用人工泪液,伴有全身过敏症状者可联合应用口服抗过敏药物。

## 参考文献

- [1] 李凤鸣,谢立信. 中华眼科学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2014: 1227-1231.
- [2] O'Brien TP. Allergic conjunctivitis: an update on diagnosis and management[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2013, 13(5): 543-549. DOI:10.1097/ACI.0b013e328364ec3a.
- [3] Petricek I, Prost M, Popova A. The differential diagnosis of red eye: a survey of medical practitioners from Eastern Europe and the Middle East[J]. Ophthalmologica, 2006, 220(4): 229-237. DOI:10.1159/000093076.
- [4] Geraldini M, Chong NHJ, Riedi CA, et al. Epidemiology of ocular allergy and co-morbidities in adolescents[J]. J Pediatr (Rio J), 2013, 89(4): 354-360. DOI:10.1016/j.jpeds.2013.01.001.
- [5] Mantelli F, Lambiase A, Bonini S, et al. Clinical trials in allergic conjunctivitis: a systematic review[J]. Allergy, 2011, 66(7): 919-924. DOI:10.1111/j.1398-9995.2010.02536.x.
- [6] Gomes PJ. Trends in prevalence and treatment of ocular allergy[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2014, 14(5): 451-456. DOI:10.1097/ACI.0000000000000100.
- [7] Leonardi S, Miraglia dGM, La Rosa M, et al. Atopic disease, immune system, and the environment[J]. Allergy Asthma Proc, 2007, 28(4): 410-417. DOI:10.2500/aap.2007.28.2954.
- [8] Kumah DB, Lartey SY, Yemanyi F, et al. Prevalence of allergic conjunctivitis among basic school children in the Kumasi Metropolis (Ghana): a community-based cross-sectional study[J]. BMC Ophthalmol, 2015, 15: 69 [2018-06-11]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26134507>. DOI:10.1186/s12886-015-0053-8.
- [9] La Rosa M, Lionetti E, Reibaldi M, et al. Allergic conjunctivitis: a comprehensive review of the literature[J]. Ital J Pediatr, 2013, 39: 18 [2018-06-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23497516>. DOI:10.1186/1824-7288-39-18.
- [10] Leonardi A, Bogacka E, Fauquert JL, et al. Ocular allergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface[J]. Allergy, 2012, 67(11): 1327-1337. DOI:10.1111/all.12009.
- [11] Schultz BL. Pharmacology of ocular allergy[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2006, 6(5): 383-389. DOI:10.1097/01.all.0000244801.79475.66.



- [12] Bilku PS, Wolffsohn JS, Naroo SA. A review of non-pharmacological and pharmacological management of seasonal and perennial allergic conjunctivitis[J]. *Cont Lens Anterior Eye*, 2012, 35(1): 9-16. DOI: 10.1016/j.clae.2011.08.009.
- [13] 彭薇, 李霞. 过敏性结膜炎的诊疗进展[J]. *中国实用眼科杂志*, 2014, 32(10): 1147-1150. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2014.010.004.
- [14] 刘祖国, 肖启国. 过敏性结膜炎的诊治[J]. *中华眼科杂志*, 2004, 40(7): 500-502. DOI: 10.3760/j.issn:0412-4081.2004.07.019.
- [15] Gong L, Sun X, Qu J, et al. Loteprednol etabonate suspension 0.2% administered QID compared with olopatadine solution 0.1% administered BID in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis: a multicenter, randomized, investigator-masked, parallel group study in Chinese patients[J]. *Clin Ther*, 2012, 34(6): 1259-1272. DOI: 10.1016/j.clinthera.2012.04.024.
- [16] 李莹. 重视变态反应性结膜炎治疗中非甾体抗炎药物的应用[J]. *中华实验眼科杂志*, 2014, 32(3): 196-199. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.03.002.
- Li Y. Consideration of application of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of allergic conjunctivitis [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2014, 32(3): 196-199. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.03.002.
- [17] 韦企平. 糖皮质激素在眼科的应用——用好激素这把双刃剑[J]. *中国中医眼科杂志*, 2014, 24(1): 2-4.
- [18] Kiliç A, Gürlü B. Topical 2% cyclosporine A in preservative-free artificial tears for the treatment of vernal keratoconjunctivitis[J]. *Can J Ophthalmol*, 2006, 41(6): 693-698. DOI: 10.3129/i06-061.
- [19] Spadavecchia L, Fanelli P, Tesse R, et al. Efficacy of 1.25% and 1% topical cyclosporine in the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis in childhood[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2006, 17(7): 527-532. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2006.00427.x.
- [20] Sakuma S, Higashi Y, Sato N, et al. Tacrolimus suppressed the production of cytokines involved in atopic dermatitis by direct stimulation of human PBMC system. (Comparison with steroids) [J]. *Int Immunopharmacol*, 2001, 1(6): 1219-1226.
- [21] 张鑫, 唐静, 王琼, 等. 他克莫司治疗春季卡他性角结膜炎的疗效分析[J]. *国际眼科杂志*, 2014, (4): 666-669. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2014.04.25.
- Zhang X, Tang J, Wang Q, et al. Analysis on tacrolimus efficacy in the treatment of vernal keratoconjunctivitis [J]. *Intern Eye Sci*, 2014, (4): 666-669. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2014.04.25.
- [22] 史伟云, 刘廷, 谢立信, 等. FK506 缓释系统前房植入抑制兔高角膜移植术后的免疫排斥反应[J]. *中华眼科杂志*, 2006, 42(4): 299-304. DOI: 10.3760/j.issn:0412-4081.2006.04.004.
- Shi WY, Liu T, Xie LX, et al. Implantation of FK506 drug delivery system into the anterior chamber for inhibiting corneal rejection in high risk rabbit corneal allograft [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2006, 42(4): 299-304. DOI: 10.3760/j.issn:0412-4081.2006.04.004.
- [23] Attas-Fox L, Barkana Y, Iskhakov V, et al. Topical tacrolimus 0.03% ointment for intractable allergic conjunctivitis: an open-label pilot study [J]. *Curr Eye Res*, 2008, 33(7): 545-549. DOI: 10.1080/02713680802149115.
- [24] Sengoku T, Sakuma S, Satoh S, et al. Effect of FK506 eye drops on late and delayed-type responses in ocular allergy models [J]. *Clin Exp Allergy*, 2003, 33(11): 1555-1560.

(收稿日期: 2018-06-22 修回日期: 2018-08-08)

(本文编辑: 张宇)

读者 · 作者 · 编者

## 本刊对来稿中电子版图片的要求

自我刊开通网上投稿以来, 作者均采用将 Word 文档从网上在线投稿的方式, 但部分来稿中所包含的图片像素较低, 这些图片便于网上审稿, 并不能用于制版印刷。因为显示器与彩印纸品的色彩形成截然不同, 显示器应用红、绿、蓝的三原色原理发射光线形成图像, 这种色彩形成的原理被称为 RGB 模式; 而彩色印刷品是蓝、红、黄、黑四色油墨印制在纸制品上来形成彩色图像, 这种原理被称为 CMYK 模式。那些在显示器上看起来比较清晰但分辨率较低的图片在实际印刷时不能转换为高质量 CMYK 模式的图片。为了保证论文的刊出质量及本刊的印刷出版质量, 如果作者的来稿中附有组织病理图、免疫荧光染色图、免疫组织化学图、细胞图, 请作者将原图保存为 TIFF 格式或 JPG 格式, 图片的分辨率至少 300 dpi。

## 本刊稿件处理流程

本刊实行以同行审稿为基础的三级审理制度(编辑初审、专家外审、编委会终审)稿件评审。编辑部在稿件审理过程中坚持客观、公平、公正的原则, 郑重承诺审稿过程中尊重和保护审稿专家、作者及稿件的私密权。专家审理认为不宜刊用的稿件, 编辑部将告知作者专家的审理意见, 对稿件处理有不同看法的作者有权向编辑部申请复议, 但请写出申请理由和意见。

稿件审理过程中作者可通过“中华医学会杂志社远程稿件管理系统”查询稿件的审理结果。作者如需要采用通知或退稿通知可与编辑部联系。编辑部发给作者修改再版的稿件, 如 2 个月没有修回, 视为作者自行撤稿。编辑部的各种通知将通过 Email 发出, 投稿后和稿件审理期间请作者留意自己的电子信箱。作者自收到采用通知之日起, 即视为双方建立合约关系, 作者如撤稿必须向编辑部申诉理由并征得编辑部同意。一旦稿件进入编排阶段, 作者不应提出自撤稿件, 在此期间因一稿两投或强行撤稿而给本刊造成不良影响和/或经济损失者, 编辑部有权给以公开曝光、通报并实施经济赔偿, 作者自行承担一切责任和后果。

根据《中华人民共和国著作权法》的相关条文, 本刊编辑可对待发表的来稿按照编辑规范和专业进行文字加工、修改和删减, 修改后的稿件作者须认真校对核实, 修改涉及文章的核心内容时双方应进行沟通并征得作者同意。除了编辑方面的技术加工以外, 作者对已经发表论文的全部内容文责自负。稿件编辑流程中编辑退回作者修改的稿件逾期 2 个月不修回者, 视作自行撤稿。

(本刊编辑部)