

角膜移植术后病毒性角膜内皮炎与内皮型排斥反应的临床特征

孙晓楠 肖格格 冯云 裴涌 洪晶

100191 北京大学第三医院 北京大学眼科中心 [孙晓楠(现在沈阳市第四人民医院眼科)、肖格格、冯云、洪晶]; 110031 沈阳市第四人民医院眼科(裴涌)

通信作者:洪晶, Email: hongjing1964@sina.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.11.009

【摘要】 **背景** 角膜移植术后由于糖皮质激素类药物和免疫抑制剂的长期使用而导致眼组织的免疫能力下降,从而引起炎性病变,主要表现为术眼角膜内皮炎反应,常见有病毒性角膜内皮炎和内皮型排斥反应,二者的临床症状相似,但治疗方法和预后有所不同,因此二者的鉴别诊断至关重要,但目前相关研究较少。**目的** 观察和比较角膜移植术后病毒性角膜内皮炎和内皮型移植排斥反应的临床特征,为临床诊断和治疗提供参考依据。**方法** 对 2011 年 1 月至 2013 年 9 月在北京大学眼科中心接受角膜移植术后发生内皮炎反应的 29 例患者的病历资料进行回顾性分析,检查项目包括裂隙灯显微镜检查、激光扫描共焦显微镜检查、病毒血清学检测,并采用 Goldmann 眼压计测量眼压,根据临床症状将患者分为病毒性角膜内皮炎组 17 例和内皮型排斥反应组 12 例,分别行抗病毒药物联合糖皮质激素治疗和局部糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗,眼压升高者局部用酒石酸溴莫尼定滴眼液和/或马来酸噻吗心安滴眼液点眼,根据二者的临床表现、检查结果和治疗结果总结 2 种病变的鉴别点。**结果** 2 个组患者接受的术式均为穿透角膜移植术,组间患者术前不同角膜原发病例数的差异有统计学意义($P=0.000$);内皮型排斥反应组患者眼压为(16.00 ± 3.19) mmHg ($1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$),明显低于病毒性角膜内皮炎组的(34.00 ± 3.84) mmHg,差异有统计学意义($t=13.298$, $P=0.000$);内皮型排斥反应组患者术后发病时间为(21.92 ± 8.60)个月,明显长于病毒性角膜内皮炎组的(14.41 ± 5.79)个月,差异有统计学意义($t=-2.816$, $P=0.009$);内皮型排斥反应组患者平均年龄为(44.00 ± 16.71)岁,明显小于病毒性角膜内皮炎组的(57.24 ± 12.66)岁,差异有统计学意义($t=2.429$, $P=0.022$)。病毒性角膜内皮炎眼角膜后沉着物(KP)呈色素羊脂状,排列散乱,角膜严重水肿,可累及植片和植床,朗格汉斯巨细胞分布无规律,角膜内皮细胞水肿,治疗后多不能恢复;而内皮型排斥反应组角膜后 KP 排列规律,角膜内皮层洁净,角膜水肿仅累及植片,朗格汉斯巨细胞分布密集且规律,角膜内皮细胞损害轻微,治疗后可恢复正常。2 个组间患者血清 IgG 水平和性别分布的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论** 角膜移植术后病毒性角膜内皮炎的角膜水肿、KP 和炎症反应均重于内皮型排斥反应,且眼压升高主要发生于病毒性角膜内皮炎患者;发病年龄可作为鉴别诊断的重要参考,大于 70 岁的患者并发病毒性角膜内皮炎的可能性更大;角膜移植术后内皮型排斥反应发生时间晚于病毒性角膜内皮炎,术前角膜原发病对二者的鉴别有重要的参考价值。

【关键词】 角膜移植;角膜内皮/病理;穿透角膜移植/不良反应;抑制物排斥反应;角膜炎/并发症;术后并发症;角膜内皮炎

基金项目: 国家自然科学基金项目(31271045)

Clinical characteristics of corneal endotheliitis and endothelial rejection following corneal transplantation

Sun Xiaonan, Xiao Gege, Feng Yun, Pei Yong, Hong Jing

Department of Ophthalmology, Peking University Third Hospital, Peking University Eye Center, Beijing 100191, China (Sun XN, Xiao GG, Feng Y, Hong J); Department of Ophthalmology, the 4th People's Hospital of Shenyang, Shenyang 110031, China (Pei Y)

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

【Abstract】 **Background** The administration of glucocorticoid drugs and immunosuppressor results in reducing immune competence and therefore induces inflammatory lesions, such as corneal endotheliitis and endothelial rejection. Corneal endotheliitis and endothelial rejection have rather similar clinical manifestations, but their managements are different, therefore, their differential diagnosis is very important. **Objective** This study aimed to observe and compare the clinical characteristics of viral corneal endotheliitis and endothelial rejection following corneal transplantation. **Methods** The clinical data of 29 cases with corneal endothelial inflammatory reaction following corneal transplantation from January 2011 to September 2013 were retrospectively analyzed in Peking University Eye Center. The examinations included ocular anterior segment findings by slit lamp microscope and

confocal laser scanning microscope, intraocular pressure (IOP) measurement by Goldmann tonometer and serum IgG detection. The patients were divided into corneal endotheliitis group 17 patients and endothelial rejection group 12 patients according to clinical findings. The combination of antiviral therapy with glucocorticoid drugs or the combination of topical glucocorticoid drugs with immunosuppressor was carried out on the two groups, respectively. Brimonidine tartrate eye drops or timolol eye drops was used to lower IOP. The clinical characteristics between corneal endotheliitis and endothelial rejection after corneal transplantation were compared and differentiated. **Results** The patients received penetrating corneal transplantation, and the number of different corneal diseases was significant different between the two groups ($P=0.000$). The IOP in the endothelial rejection group was (16.00 ± 3.19) mmHg, which was significantly lower than (34.00 ± 3.84) mmHg in the corneal endotheliitis ($t=13.298, P=0.000$). The onset time after operation was (21.92 ± 8.60) months and the age was (44.00 ± 16.71) years in the endothelial rejection group, and those in the corneal endotheliitis group were (14.41 ± 5.79) months and (57.24 ± 12.66) years, showing significant differences between the two groups ($t=-2.816, P=0.009; t=2.429, P=0.022$). In the corneal endotheliitis group, the eyes with corneal endotheliitis showed scatter-arranged pigmented keratic precipitates (KP) and edema of grafts and recipient bed, and many irregularly arranged Langhans cells were seen in the stroma. The damage of corneal endothelial cells was irreversible; while in the endothelial rejection group, the corneal endothelium was clear with regularly arranged KP. Only graft edema and regularly distributing Langhans cells were found, and the damage of endothelial cells was reversible after treatment. There were not significant differences in the serum IgG level and gender between the two groups (both at $P>0.05$). **Conclusions** The corneal edema, KP and inflammatory reaction are more serious in the corneal endotheliitis eyes in comparison with endothelial rejection following penetrating corneal transplantation. IOP raising primarily appears in corneal endotheliitis eyes. Over 70-year old patients are likely diagnosed as corneal endotheliitis. The onset of corneal endothelial inflammation is later in endothelial rejection than that in corneal endotheliitis. The initial corneal diseases should be considered in the process of differential diagnosis.

[Key words] Corneal transplantation; Endothelium, corneal/pathology; Keratoplasty, penetrating/adverse effects; Graft rejection; Keratitis/complications; Postoperative complications; Corneal endotheliitis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (31271045)

角膜移植术后因需长期应用糖皮质激素及免疫抑制剂,降低了局部组织的抵抗力,增加感染风险。临床工作中发现,角膜移植术后内皮出现眼内炎症反应的患者中,很多与病毒感染有关。病毒性角膜内皮炎与内皮型排斥反应的临床表现较为相似,但二者在治疗方法上有一定的差异,因此病毒性角膜内皮炎与内皮型排斥反应的鉴别诊断对改善患者的预后和转归至关重要。本研究分析角膜移植术后内皮炎症反应的临床特点及治疗预后,为临床诊治提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

对 2011 年 1 月至 2013 年 9 月在北京大学眼科中心行穿透角膜移植后出现内皮型炎症反应 29 例患者 29 眼的病历资料进行回顾性分析。患者年龄 20~88 岁,包括男 18 例,女 11 例。根据病毒性角膜内皮炎和内皮型排斥反应的临床表现将患者分为病毒性角膜内皮炎组 17 例和内皮型排斥反应组 12 例。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 对于临床诊断为病毒性角膜内皮炎患者进行全身抗病毒药物治疗,包括更昔洛韦胶囊(武汉科益制药公司)1 g 口服,每日 3 次,局部醋酸泼尼松龙滴眼液(美国艾尔健公司)点眼,每日 4 次;更

昔洛韦眼用凝胶(深圳瑞霖公司)点眼,每日 4 次,局部药物联合应用;对于诊断为内皮型排斥反应者给予局部糖皮质激素及 FK506 滴眼液(日本千寿公司)联合应用,观察治疗效果,并调整用药。眼压升高者局部用酒石酸溴莫尼定(商品名:阿法根)滴眼液和/或马来酸噻吗心安滴眼液。

1.2.2 观察及判断指标 (1)采用 BQ900 型裂隙灯显微镜观察角膜水肿的部位和范围以及角膜内皮面角膜后沉着物(keratic precipitates, KP)并拍照。(2)采用 HRT3 型激光扫描共焦显微镜(德国海德堡公司)观察角膜内皮形态及内皮面 KP。(3)对所有患者进行病毒血清学检测,包括弓形虫 IgM 抗体、IgG 抗体、风疹病毒 IgM 及 IgG 抗体、巨细胞病毒 IgM 及 IgG 抗体、单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)-2 IgM 及 IgG 抗体。(4)Goldmann 眼压计测量眼压。(5)治疗性诊断 在应用糖皮质激素抗炎的同时联合使用抗病毒药物,观察抗病毒药物是否对控制病情有效。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析。本研究测定中的计量指标数据资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数指标的数据资料以频数表达。采用均衡分组两水平研究设计,病毒性角膜内皮炎组与内皮型排斥反应组间眼压、年龄和发病时间的差异比较均采用独立样本 t 检验;

2 个组间患者不同眼部原发病眼数分布、血清 IgG 升高例数和性别构成的例数差异比较均采用 Fisher 精确概率法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 角膜移植术后内皮炎症反应的临床表现

角膜移植术后有内皮炎症反应患者 29 例中,内皮炎症发生时间为术后 6~35 个月,表现为不同程度的角膜水肿、KP 及前房渗出物,17 眼眼压升高,为 28~42 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。诊断为角膜移植术后内皮炎症的 17 例中男 10 例,女 7 例;年龄 42~88 岁,平均 57.2 岁;术后内皮炎症发生时间为 6~28 个月;均行穿透角膜移植术;术前原发病为病毒性角膜炎/角膜白斑 12 眼,角膜内皮失代偿 1 眼,角膜营养不良 2 眼,外伤性角膜白斑 2 眼。诊断为内皮型排斥反应患者 12 例,其中男 8 例,女 4 例;年龄 20~72 岁,平均 44.0 岁;术后发生内皮炎症反应的时间为 9~35 个月;均行穿透角膜移植术;术前原发病为病毒性角膜炎/角膜白斑 2 眼,外伤性角膜白斑 1 眼,真菌性角膜炎 5 眼,角膜化学伤 4 眼。2 个组间术前原发病的构成差异有统计学意义($P=0.000$) (表 1)。

本研究中病毒性角膜内皮炎症组患者眼压为 28~42 mmHg,平均(34.00±3.84) mmHg;内皮型排斥反应组患者的眼压为 12~21 mmHg,平均(16.00±3.19) mmHg。2 个组间患者眼压、发病时间和年龄比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$) (表 2)。病毒性角膜内皮炎症组血清 IgG 水平升高者 13 例,内皮型排斥反应组为 9 例,2 个组间差异无统计学意义($P=1.000$);2 个组间性别分布的差异无统计学意义($P=0.717$)。

表 1 病毒性角膜内皮炎症组与内皮型排斥反应组术前原发病眼数分布比较 (n)

组别	总例数	病毒性角膜炎/角膜白斑	角膜内皮失代偿	角膜营养不良	外伤性角膜白斑	真菌性角膜炎	角膜化学烧伤
病毒性角膜内皮炎症组	17	12	1	2	2	0	0
内皮型排斥反应组	12	2	0	0	1	5	4
P				0.000			

(Fisher 精确概率法)

表 2 2 个组患者年龄、发病时间及眼压的比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	样本量	年龄(岁)	时间(月)	眼压(mmHg)
病毒性角膜内皮炎症组	17	57.24±12.66	14.41±5.79	34.00±3.84
内皮型排斥反应组	12	44.00±16.71	21.92±8.60	16.00±3.19
t		2.429	-2.816	13.298
P		0.022	0.009	0.000

(独立样本 t 检验)

2.2 病毒性角膜内皮炎症及角膜内皮型排斥反应的病变特点

2.2.1 裂隙灯显微镜下表现 角膜移植术后内皮型排斥反应眼可见睫状充血,病变常累及植片,可见角膜植片水肿增厚、角膜后弹力层皱褶、前房闪辉表现,裂隙灯显微镜下可见角膜植片内皮面 KP 分布规律,常呈线状分布(排斥线)(图 1);而病毒性角膜内皮炎症眼可见睫状充血,角膜水肿区常同时累及植片和植床,角膜水肿区对应的角膜内皮出现散在的或斑块状色素 KP, KP 分布无规律,呈现羊脂状,角膜后表面附着物污秽,后弹力层皱褶,并出现前房闪辉(图 2)。

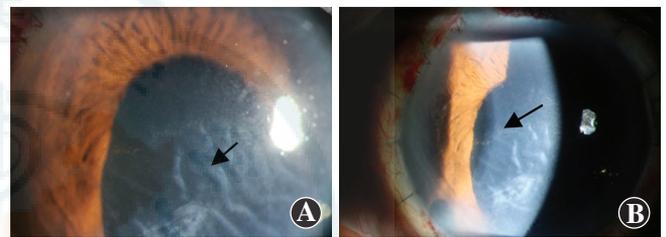


图 1 角膜移植术后内皮型排斥反应的裂隙灯显微镜下表现 A:可见角膜植片水肿增厚,后弹力层皱褶(箭头) B:角膜植片内皮面可见排斥线和 KP(箭头)

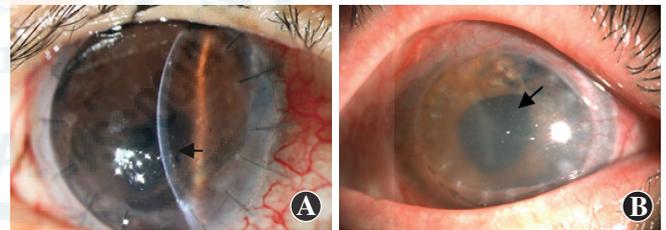


图 2 角膜移植术后角膜内皮炎症的裂隙灯显微镜下表现 A:可见角膜水肿较重,角膜后表面附着物污秽(箭头) B:角膜水肿对应的内皮面出现色素羊脂状 KP(箭头),分布无规律

2.2.2 激光扫描共焦显微镜下表现 角膜移植术后内皮型排斥反应眼可见 KP 周围的内皮细胞面有朗格汉斯巨细胞附着,角膜基质细胞水肿,角膜基质中朗格汉斯巨细胞排列均匀且密集,有时可见由高反光的免疫细胞和组织碎片混合组成的内皮排斥线,未受累的内皮细胞结构正常(图 3);角膜内皮炎症患眼可见角膜水肿区对应的植片与植床的内皮面均有大量炎性细胞浸润,角膜基质中朗格汉斯巨细胞排列分散,可见大小不一、形态各异的高反光 KP,分布散在且无规律,角膜内皮细胞水肿,失去其规则的六边形结构,边界模糊,细胞核增大(图 4)。

2.3 治疗性诊断

角膜内皮炎症患者给予全身抗病毒药物治疗、局部糖皮质激素联合抗病毒药物、局部应用降眼压药物治疗方案,治疗后 1 周复诊可见 17 例患者眼部症状均好

转,术眼眼压下降,除调整降眼压的药物外,其他治疗方案不变。治疗后 1 个月药物逐渐减量,治疗后 2 个月 17 例患者角膜植片均恢复透明。内皮型排斥反应患者采用局部糖皮质激素及免疫抑制剂联合应用治疗方案,治疗后 1 周 10 例症状好转,1 例症状无变化,1

例症状加重,症状无变化及加重的 2 例患者年龄均大于 70 岁,经全身及局部加用抗病毒药物,随诊 1 个月好转,2 个月后角膜植片基本恢复透明。根据病例资料分析,病毒性角膜内皮炎与角膜内皮型排斥反应临床表现的鉴别点见表 3。

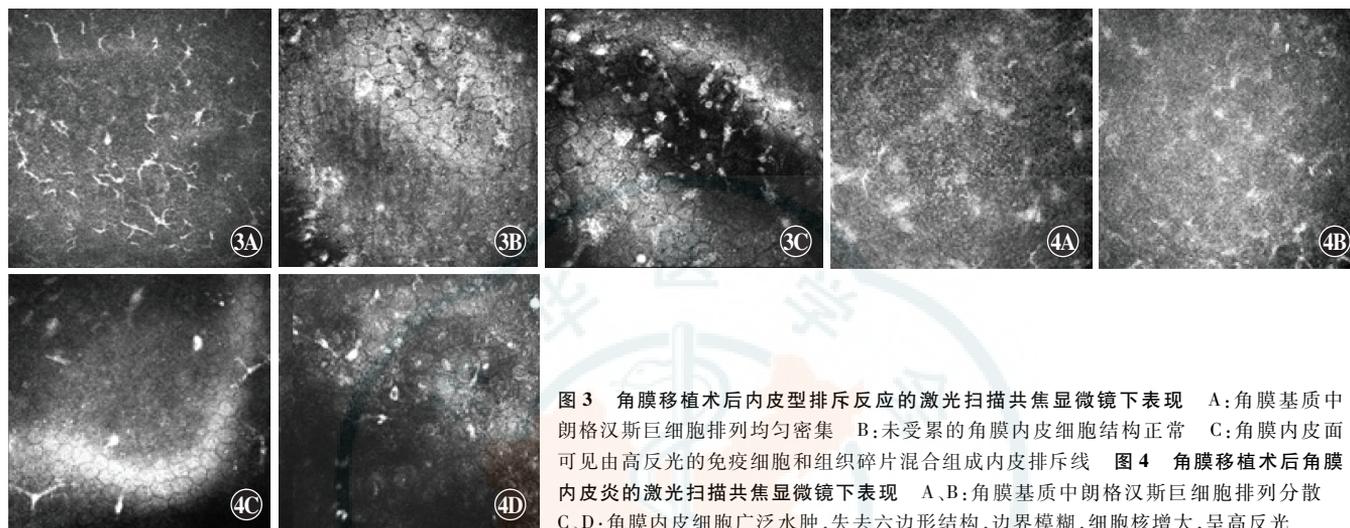


图 3 角膜移植术后内皮型排斥反应的激光扫描共焦显微镜下表现 A:角膜基质中朗格汉斯巨细胞排列均匀密集 B:未受累的角膜内皮细胞结构正常 C:角膜内皮面可见由高反光的免疫细胞和组织碎片混合组成内皮排斥线 图 4 角膜移植术后角膜内皮炎的激光扫描共焦显微镜下表现 A、B:角膜基质中朗格汉斯巨细胞排列分散 C、D:角膜内皮细胞广泛水肿,失去六边形结构,边界模糊,细胞核增大,呈高反光

表 3 病毒性角膜内皮炎与角膜内皮型排斥反应临床表现的鉴别

观察指标	病毒性角膜内皮炎	内皮型排斥反应
症状	眼红,畏光,视物模糊	眼红,畏光,视物模糊
发病年龄	较年长,体弱	年轻
角膜形态特征	严重水肿,内皮层污秽	以水肿为主
KP	泥沙样,色素羊脂状,污秽,分布无规律	呈线状排列,表面洁净
朗格汉斯巨细胞	分布分散,层次均可见,无规律	分布均匀,密集
内皮细胞	广泛受累,水肿,结构不清,可见高反光的细胞核,炎症控制后大部分细胞结构可恢复	排斥线经过处受累明显,无法辨别细胞结构,治疗后细胞不能恢复
病毒血清学检测	巨细胞病毒 IgG 升高	巨细胞病毒 IgG 升高
眼压	正常或升高	正常或降低

注:KP:角膜后沉着物

3 讨论

角膜移植术后病毒性角膜内皮炎与内皮型排斥反应的临床表现较为相似,且在部分患者中 2 种病变可能合并存在,如果没有病原学的基因检测很难将 2 种病变完全区分开。研究发现,免疫排斥反应本身并不引起病毒感染,然而病毒感染是否能引起免疫排斥反应尚不清楚^[1]。本研究中从角膜移植术后病毒性角膜内皮炎与内皮型排斥反应临床表现及治疗性诊断方面探讨二者的区别。

病毒性角膜内皮炎的发生与角膜移植术后局部糖皮质激素和免疫抑制剂的频繁点眼而激活机体潜在的病毒有关,一般认为病毒性内皮炎的病理损害是由病毒感染直接侵害和病毒抗原的迟发性超敏反应共同造

成的。当病变发展到一定程度时,病毒的侵袭常常波及与角膜毗邻的睫状体及小梁网组织,常合并小梁网炎及睫状体炎,出现眼压升高及虹膜睫状体炎的表现,然而这些表现在角膜内皮排斥反应中并不常见。角膜移植排斥反应是一个免疫应答过程,先天性免疫的病原模式识别受体在角膜免疫应答中发挥诱导和调控作用^[2]。由抗原递呈细胞将供体抗原递呈给受体特异性的 T 淋巴细胞,从而启动一系列的迟发性超敏反应,通过多种途径对异体角膜发动免疫攻击。这种免疫应答反应属于获得性免疫,其变化具有明显的年龄依赖性^[3]。随着年龄增长,免疫细胞的活性有减弱趋势,所以年轻患者机体免疫排斥反应更为剧烈。然而也正是因为机体免疫功能的减弱,高龄患者发生病毒感染的机会要高于低龄患者,在本研究收集病例中,2

例患者因鉴别诊断的体征不典型,也没有眼压升高的症状,故临床诊断疑似内皮型排斥反应,单纯抗排斥治疗后症状未好转的患者年龄均大于 70 岁,联合全身抗病毒药物治疗后好转,这一结果提示,在眼压正常的患者中也可能合并存在病毒性角膜内皮炎,患者的年龄可以作为鉴别诊断的参考因素。HSV 在原发感染时被机体迅速清除,两部分 HSV 可潜伏于三叉神经节、角膜基质和角膜内皮^[4-6],一定条件下再次活化,从三叉神经元移至角膜的神经纤维^[7],引起角膜炎^[4-7]。由于 HSV 的嗜神经性,病毒性角膜炎不易根治,易复发,即使行穿透角膜移植术,三叉神经节中潜伏的 HSV 仍然有可能在宿主抵抗力下降等因素的诱发下引起角膜炎复发。所以,在对角膜移植术后病毒性角膜内皮炎和内皮型排斥反应进行鉴别时,应考虑到术前原发病的影响。

Sundmacher^[8]认为角膜内皮炎不是单一的疾病,而是具有相同临床特征的一组疾病的总称。Holland 等^[9]根据角膜后 KP 的分布情况和基质水肿的形状将角膜内皮炎分为盘状角膜内皮炎、弥散性角膜内皮炎和线性角膜内皮炎。事实上角膜移植术后因病毒感染或复发引起角膜内皮炎的临床表现常不十分典型。Garcia 等^[10]认为内皮排斥反应的角膜后 KP 多位于植片后,而植床上较少见。Cheng 等^[11]发现病毒复发时内皮线可越过植片与植床的交界,且植片与植床均可见到角膜基质水肿。内皮形态改变发生的原因:内皮滴状改变、内皮细胞边缘不清以及细胞间隙增宽都是细胞内或细胞间水肿所致^[12-14],在内皮层观察到的点状空洞是单个内皮细胞脱失的表现,内皮剥脱则是更大面积内皮细胞丢失的情况,浸润的炎性细胞被证实是单核细胞或中性粒细胞^[15-17]。本研究中观察发现病毒性角膜内皮炎的特征表现是角膜污秽且水肿,角膜后 KP 的特征为泥沙样和色素羊脂状;而内皮型排斥反应的角膜形态以水肿为主,KP 呈线状排列,表面洁净。激光扫描共焦显微镜下病毒性角膜内皮炎者可见角膜水肿区对应的植片与植床的内皮面有较多炎性细胞浸润和内皮细胞水肿,内皮面可见散在或成堆聚集、大小不一的高反光沉积物,角膜后基质细胞活跃,呈网状和蜂窝状,朗格汉斯巨细胞多位于浅层基质。而内皮型排斥反应的患者角膜 KP 常为弥漫性或呈链状排列,内皮线向前推进,未累及的部分角膜植片保持透明,激光扫描共焦显微镜下可见内皮线经过的区域内皮细胞破坏明显,六边形结构消失,而排斥线未累及的内皮细胞可保持正常的结构,基质中朗格汉斯巨细胞排列均匀。

病毒性角膜内皮炎患者常合并小梁网炎及虹膜睫

状体炎,出现眼压升高。角膜、小梁网和睫状体均受三叉神经分出的鼻睫神经支配,在多种诱因,如疲劳、焦虑、拆线以及免疫抑制剂的应用和免疫缺陷等的存在下,均可诱导病毒活化,使其随神经轴浆流运输到达角膜和小梁网,引发内皮炎症和小梁网炎症。本研究中内皮炎组患者眼压为中等程度的眼压升高,而患者角膜水肿的程度却类似严重高眼压下(大于 50 mmHg)角膜水肿或角膜内皮失代偿的表现,此种情况下角膜水肿的原因常由眼压升高和内皮直接受到病毒攻击以及免疫因素共同引起;而内皮型排斥反应患者的眼压正常。患者的角膜水肿由内皮细胞受到免疫攻击引起,因此病毒性角膜内皮炎的角膜水肿程度更为严重。

角膜移植术后内皮型排斥反应与角膜移植术后病毒性角膜内皮炎的临床表现有很多相似之处,但二者的治疗侧重点有所不同。作为临床医师应注意鉴别诊断,在临床鉴别困难、单纯抑制免疫治疗效果不明显时可试行治疗性诊断以控制病情,减少角膜内皮的损害,最大限度保护植片功能,而二者鉴别的金标准仍是病原体的基因检测。

参考文献

- [1] Larkin DF. Corneal transplantation for herpes simplex keratitis[J]. Br J Ophthalmol, 1998, 82(2): 107-108.
- [2] 周鹏宇,白浪. Toll 样受体对角膜免疫调节的研究进展[J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31(5): 501-504. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2013. 05. 021.
- [3] Zhou PY, Bai L. Research progress in corneal immune regulation of Toll-like receptors. Chin J Exp Ophthalmol, 2013, 31(5): 501-504. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2013. 05. 021.
- [4] Malaguamera L, Cristaldi E, Lipari H, et al. Acquired immunity: immunosenescence and physical activity[J]. Eur Rev Aging Phys Act, 2008, 5(2): 61-68.
- [5] Liesegang TJ. Herpes simplex virus epidemiology and ocular importance[J]. Cornea, 2001, 20(1): 1-13.
- [6] Brandt CR. The role of viral and host genes in corneal infection with herpes simplex virus type 1[J]. Exp Eye Res, 2005, 80(5): 607-621. DOI: 10. 1016/j. exer. 2004. 09. 007.
- [7] 谢立信,史伟云. 角膜病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2007: 159-160.
- [8] Ohara PT, Chin MS, Lavail J. The spread of herpes simplex virus type 1 from trigeminal neurons to the murine cornea: an immunoelectron microscopy study[J]. J Virol, 2000, 74(10): 4776-4786. DOI: 10. 1128/JVI. 74. 10. 4776-4786. 2000.
- [9] Sundmacher R. Corneal endotheliitis definition and clinical classification[J]. Klin Monatsbl Augenheilk, 1984, 184: 163-167.
- [10] Holland EJ, Schwartz GS. Classification of herpes simplex virus keratitis[J]. Cornea, 1999, 18(2): 144-154.
- [11] Garcia DD, Shtein RM, Musch DC, et al. Herpes simplex virus keratitis: histopathologic neovascularization and corneal allograft failure[J]. Cornea, 2009, 28(9): 963-965. DOI: 10. 1097/ICO. 0b013e31819e4e55.
- [12] Cheng CK, Chang SW, Hu FR. Acyclovir treatment for linear endotheliitis on grafted corneas[J]. Cornea, 1995, 14(3): 311-315.
- [13] Inoue K, Amano S, Oshika T, et al. A 10-year review of penetrating keratoplasty[J]. Jpn J Ophthalmol, 2000, 44(2): 139-145.
- [14] Niederhorn JY. The immune privilege of corneal allografts[J]. Transplantation, 1999, 67(12): 1503-1508.
- [15] Tham VM, Abbott RL. Corneal graft rejection: recent updates[J]. Int Ophthalmol Clin, 2002, 42(1): 105-113.
- [16] Zheng X, Yamaguchi M, Goto T, et al. Experimental corneal endotheliitis in rabbit[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2000, 41(2): 377-385.
- [17] Moorthy S, Graue E, Jhanji V, et al. Microbial keratitis after penetrating keratoplasty: impact of sutures[J]. Am J Ophthalmol, 2011, 152(2): 189-194. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2011. 01. 038.

[17] Trinh L, Brignole-Baudouin F, Labbe A, et al. The corneal endothelium in an endotoxin-induced uveitis model: correlation between *in vivo* confocal microscopy and immunohistochemistry [J]. Mol Vis, 2008, 14: 1149-1156.

(收稿日期:2016-03-16)
(本文编辑:尹卫靖 杜娟)

· 病例报告 ·

复发性息肉状脉络膜血管病变一例

闫明 宋艳萍

广州军区武汉总医院 全军眼科中心

通信作者:宋艳萍, Email: songyanping@medmail.com.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.11.010

患者,女,68岁,因左眼视物模糊伴眼前黑影于2012年10月10日至广州军区武汉总医院就诊。既往史:患2型糖尿病2年,现口服瑞格列奈片1mg,每日3次,嚼服阿卡波糖片50mg,每日3次,血糖控制佳。眼科检查:视力右眼1.0,左眼0.2,矫正后不能提高。眼压:右眼17mmHg(1mmHg=0.133kPa),左眼13mmHg。双眼外眼及眼前节检查未见异常。眼底检查:双眼视盘色淡红,边界清,杯盘比约为0.3,右眼黄斑中心凹反光可见;左眼可见黄斑部大片橘红色病灶,周围有环形出血。荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)检查可见左眼黄斑部大片荧光素渗漏,晚期荧光呈囊样积存,其周可见片状出血遮蔽荧光。吲哚青绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)检查可见左眼黄斑部息肉样强荧光灶,其周片状出血遮蔽荧光。OCT检查左眼黄斑区可见视网膜层间水肿及层下积液,同时可见视网膜色素上皮脱离(pigment epithelial detachment, PED)(图1)。诊断:左眼息肉样脉络膜血管病变(polypoidal choroidal vasculopathy, PCV)。

给予左眼光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)初始联合玻璃体腔注射10mg/ml雷珠单抗0.05ml(含雷珠单抗0.5mg)治疗。PDT按6mg/m²的剂量一次性注射维替泊芬,激光波长为689nm,能量为50J/cm²,功率密度为600mW/cm²,照射时间为83s。1次PDT联合每月1次,共4次玻璃体腔注射雷珠单抗治疗后,2013年4月24日复查视力右眼1.0,左眼0.6;左眼黄斑部橘红色病灶消退,出血吸收。ICGA检查可见左眼黄斑部息肉状病灶消退,出血吸收。OCT检查可见左眼黄斑区视网膜层间水肿及层下积液消退, PED减轻(图2)。

2013年10月31日患者因左眼再次视力下降于广州军区武汉总医院就诊,眼科检查:视力右眼1.0,左眼0.25,左眼黄斑部再次出现橘红色病灶。ICGA检查,左眼黄斑部可见息肉状结节样高荧光,小片状出血遮蔽荧光。OCT检查可见左眼黄斑区视网膜层下大量积液, PED高度隆起(图3)。给予左眼单纯玻璃体腔注射雷

珠单抗治疗,每月按需给药。9次治疗后,2014年12月24日复诊,视力右眼1.0,左眼0.5;左眼黄斑部橘红色病灶消退。OCT检查可见左眼黄斑区视网膜层下积液吸收, PED几乎消退。2015年4月9日复诊,视力右眼1.0,左眼0.8。ICGA检查可见左眼黄斑部息肉状病灶消退,出血吸收(图4)。

2015年6月1日患者左眼视力再次下降,视力右眼1.0,左眼0.4;左眼黄斑部鼻下方出现新的橘红色病灶及周围出血。ICGA检查可见左眼黄斑部鼻下方息肉状结节样高荧光,其旁片状出血遮蔽荧光。OCT检查可见左眼黄斑区鼻下方 PED 高度隆起(图5)。给予左眼玻璃体腔注射10mg/ml康柏西普0.05ml,每月1次,连续2个月,及1次玻璃体腔注射雷珠单抗。治疗后息肉状病灶未消退,再给予左眼PDT治疗1次,继续玻璃体腔注射雷珠单抗治疗2次。2015年12月15日复诊,视力右眼1.0,左眼0.6;左眼黄斑部鼻下方橘红色病灶消退,出血吸收。ICGA检查可见左眼黄斑部鼻下方息肉状病灶消退,出血吸收。OCT检查可见左眼黄斑区鼻下方 PED 明显减轻(图6)。

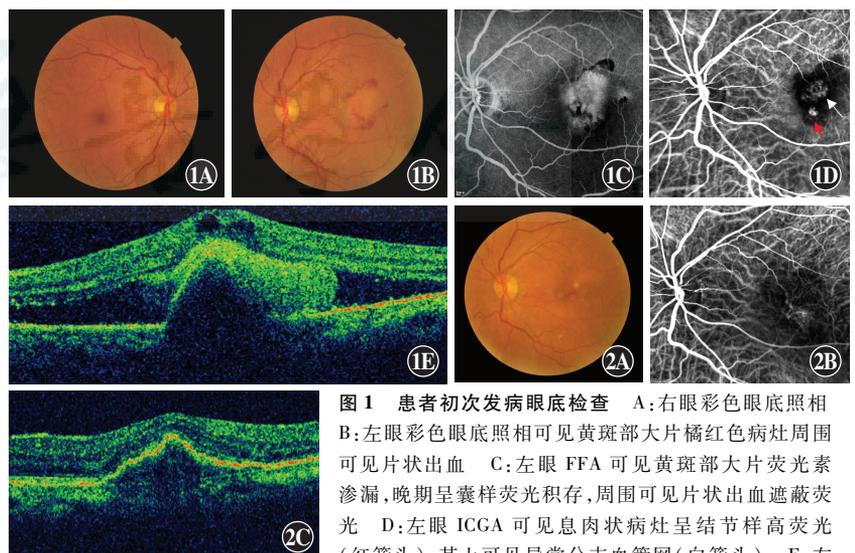


图1 患者初次发病眼底检查 A:右眼彩色眼底照相 B:左眼彩色眼底照相可见黄斑部大片橘红色病灶周围可见片状出血 C:左眼FFA可见黄斑部大片荧光素渗漏,晚期呈囊样荧光积存,周围可见片状出血遮蔽荧光 D:左眼ICGA可见息肉状病灶呈结节样高荧光(红箭头),其上可见异常分支血管网(白箭头) E:左眼OCT检查可见黄斑区视网膜层间囊样暗腔,视网膜层下可见低信号暗区及高反射团, RPE呈指状突起

图2 左眼初次治疗后眼底检查 A:彩色眼底照相可见黄斑区橘红色病灶消退 B:ICGA可见残留小片异常血管网 C:OCT检查可见黄斑区囊腔、暗区及高信号团消失, RPE隆起明显减轻