

· 临床研究 ·

重组人表皮生长因子对角膜交联术后上皮修复及泪膜稳定性促进作用的随机对照研究

林志荣 吴护平 罗顺荣 谢智文 方頔 肖显文 闫蕾 董诺 商旭敏 刘昭升

厦门大学附属厦门眼科中心 福建省眼表与角膜疾病重点实验室 361003

通信作者:吴护平, Email: wuhuping123@163.com

【摘要】 目的 评估重组人表皮生长因子(rh-EGF)滴眼液对圆锥角膜患者接受强化的跨上皮角膜交联术后早期上皮修复及泪膜稳定性的影响。**方法** 采用随机对照临床试验,连续收集 2016 年 10 月至 2017 年 1 月于厦门大学附属厦门眼科中心住院治疗的原发性进展期圆锥角膜并拟进行强化的离子电渗法跨上皮角膜交联术的患者 66 例 66 眼,其中男 37 例,女 29 例,平均年龄(21.27 ± 3.80)岁。采用随机数字表法将患者随机分为对照组和试验组,每组 33 例 33 眼,分别使用羧甲基纤维素钠滴眼液和 rh-EGF 滴眼液点眼。在术前和术后第 1、3、5、7、14、28 天时对 2 个组患者分别行眼表疾病指数(OSDI)问卷评估、裂隙灯生物显微镜检查、角膜荧光素钠染色评分、非接触式眼压测量、裸眼视力(UCVA)和最佳矫正视力(BCVA)检查、球结膜充血程度评估、泪液分泌试验、非接触式泪膜破裂时间(NIBUT)测定、泪河高度测定并比较。**结果** 术后第 7 天,2 个组患眼 OSDI 值均较术前显著增加,试验组患眼 OSDI 值较对照组低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。2 个组角膜胶原交联手术前后不同时间点患眼角膜上皮染色评分值的总体比较差异均有统计学意义($F_{\text{组别}} = 16.701, P < 0.01; F_{\text{时间}} = 454.418, P < 0.01$),其中术后第 3 天和第 5 天,试验组患眼角膜上皮染色评分分别为 1.79 ± 0.65 和 0.91 ± 0.46 ,明显低于对照组的 2.70 ± 0.68 和 1.55 ± 0.51 ,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。术后第 3 天和第 5 天,试验组患眼球结膜充血程度分值明显低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。2 个组手术前后不同时间点患眼 NIBUT 值比较差异均有统计学意义($F_{\text{组别}} = 13.084, P < 0.01; F_{\text{时间}} = 34.383, P < 0.01$)。2 个组术后第 7、14 和 28 天时 NIBUT 值均较术前有所下降,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$),但随着术后时间的延长而逐渐回升;术后第 7 天和第 14 天,试验组患眼的 NIBUT 值分别为 (8.18 ± 2.26) s 和 (9.49 ± 1.95) s,明显高于对照组的 (5.93 ± 2.33) s 和 (7.52 ± 2.27) s,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。2 个组手术前后各时间点患眼的视力变化以及泪液分泌量、泪河高度比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。**结论** rh-EGF 对圆锥角膜患者接受强化的跨上皮角膜交联术后上皮修复具有明显促进作用,可在一定程度上改善患眼角膜交联术后早期不适,促进泪膜稳定性的恢复。

【关键词】 重组人表皮生长因子;圆锥角膜;角膜胶原交联;角膜上皮缺损;泪膜

基金项目: 国家自然科学基金项目(81570815、81570816);福建省自然科学基金面上项目(2015D013);福建省自然科学基金杰出青年基金项目(2020D029);福建省医学创新课题项目(2014-CXB-50);厦门市科技惠民计划项目(3502Z20174003)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200917-00651

Effects of recombinant human epidermal growth factor on epithelial recovery and tear film stability after enhanced transepithelial corneal crosslinking

Lin Zhirong, Wu Huping, Luo Shunrong, Xie Zhiwen, Fang Xie, Xiao Xianwen, Yan Lei, Dong Nuo, Shang Xumin, Liu Zhaosheng

Xiamen Eye Center Affiliated to Xiamen University, Fujian Key Laboratory of Ocular Surface and Corneal Disease, Xiamen 361003, China

Corresponding author: Wu Huping, Email: wuhuping123@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the impact of recombinant human epidermal growth factor (rh-EGF) on the epithelial recovery and the tear film stability after trans-epithelial corneal collagen crosslinking in patients with progressive keratoconus. **Methods** A randomized controlled clinical trial was designed. Consecutive 66 patients (37 males and 29 females) with an average age of (21.27 ± 3.80) years old diagnosed with primary progressive keratoconus and hospitalized in Xiamen Eye Center Affiliated to Xiamen University from October, 2016 to January, 2017 were enrolled and treated with unilateral enhanced transepithelial corneal crosslinking surgery by iontophoresis, and the patients were randomly divided into control group and experimental group according to random number table method, with 33 patients 33 eyes in each group. The eyes in the control group were treated with carboxymethylcellulose sodium lubricant eye drops and the eyes in the experimental group were treated with rh-EGF eye

drops. The ocular surface disease index (OSDI) questionnaire, slit lamp examination, Schirmer I test, corneal fluorescein sodium staining scoring, non-contact tonometry, uncorrected visual acuity, best corrected visual acuity, bulbar conjunctival congestion scoring, lacrimal secretion test, non-invasive break-up time of tear film (NIBUT), as well as tear meniscus height analysis were performed before surgery, and on day 1, day 3, day 5, day 7, day 14 and day 28 after surgery. This study followed the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Xiamen Eye Center Affiliated to Xiamen University (No. 2016-ME-003). **Results** On day 7 after surgery, the OSDI values were increased in both groups than the preoperative value, while the value in the experimental group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). There were statistically significant differences in the overall corneal epithelial staining score values between the two groups at different time points ($F_{\text{group}} = 16.701, P < 0.01; F_{\text{time}} = 454.418, P < 0.01$). The corneal epithelial staining score in the experimental group on day 3 and day 5 after surgery were significantly lower than those in the control group (1.79 ± 0.65 vs. $2.70 \pm 0.68; 0.91 \pm 0.46$ vs. 1.55 ± 0.51) (both at $P < 0.01$). The conjunctival congestion score in the experimental group was significantly lower than that of the control group on day 3 and day 5 after surgery (both at $P < 0.05$). There were statistically significant differences in the overall NIBUT values between the two groups at different time points ($F_{\text{group}} = 13.084, P < 0.01; F_{\text{time}} = 34.383, P < 0.01$). The NIBUT values were significantly decreased rapidly on day 7, day 14 and day 28 after surgery in both groups (all at $P < 0.01$), but gradually recovered. The NIBUT of the experimental group on day 7 and day 14 after surgery were significantly higher than those of the control group ($[8.18 \pm 2.26]$ seconds vs. $[5.93 \pm 2.33]$ seconds; $[9.49 \pm 1.95]$ seconds vs. $[7.52 \pm 2.27]$ seconds) (both at $P < 0.01$). No statistical differences were found in the tonometry value, visual acuity, value of Schirmer I test as well as tear meniscus height at any time point before or after surgery between the two groups (all at $P > 0.05$). **Conclusions** Recombinant human epidermal growth factor has positive effects in the patients received enhanced transepithelial corneal crosslinking surgery, presenting with promotion of epithelial healing, relief of post-operative discomfort, and the recovery of tear film stability.

[Key words] Recombinant human epidermal growth factor; Keratoconus; Corneal collagen crosslinking; Corneal epithelial defect; Tear film

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81570815, 81570816); Natural Science Foundation of Fujian Province (2015D013); Fujian Provincial Fund for Distinguished Young Scholars (2020D029); Fujian Provincial Creative Fund (2014-CXB-50); Xiamen Science and Technology Program for Public Wellbeing (3502Z20174003)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200917-00651

角膜胶原交联疗法是近年来逐渐开展的一种光化学疗法,可增加角膜生物力学强度,1999 年首次报道用于圆锥角膜的治疗^[1]。由于角膜的生物力学特性取决于胶原纤维及其空间结构,通过角膜交联可增加角膜生物力学强度和硬度,延缓甚至阻止角膜扩张的进展,在国外已经成为圆锥角膜的标准治疗手段之一^[2-3]。Wollensak 等^[4]研究了紫外光核黄素交联对角膜基质细胞和内皮细胞的促凋亡作用,发现兔眼角膜胶原交联治疗后 24 h,300 μm 深度内角膜基质出现了细胞凋亡。使用传统去除上皮法进行核黄素紫外光交联术后,患者极易出现眼部干燥感、异物感、畏光、视力模糊或波动等干眼症状,其眼表改变可能与细胞损伤和凋亡有关。若使用离子电渗等方法进行跨上皮角膜交联,则可减少角膜上皮损伤及相关并发症。但标准参数下进行离子电渗法跨上皮角膜交联的交联深度较浅(约 120 μm),对角膜生物力学的强化不足^[5]。故有研究改良了离子电渗的参数,将离子电渗的时间由标准参数的 5 min 增加至 10 min,有效增加了交联深度和有效性,但这种“强化的离子电渗介导的跨上

皮角膜交联术”术后早期存在一定程度的角膜上皮缺损,导致术后早期的刺痛、流泪、异物感,患者依从性也受到一定影响^[6]。因此,如何减轻术后症状并加快上皮修复成为重要的临床问题。表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)是一类可以使细胞分裂、增生、分泌及移行等的蛋白质,对结膜及角膜上皮具有非常强的促分裂及增生功能。重组人表皮生长因子(recombinant human EGF, rh-EGF)衍生物滴眼液是一种由 56 个氨基酸构成的单链多肽经高度纯化之后研制而成的滴眼液。本研究对部分原发性圆锥角膜患者术后在抗炎药物的基础上联合使用 rh-EGF 滴眼液或单纯使用人工泪液进行术后观察和评估。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用随机对照临床试验,连续收集 2016 年 10 月至 2017 年 1 月于厦门大学附属厦门眼科中心住院治疗的原发性圆锥角膜并拟进行单眼角膜交联术的患者 66 例 66 眼,其中男 37 例,女 29 例;年龄 16~28 岁,平

均(21.27 ± 3.80)岁。圆锥角膜诊断标准^[7]:有近视、散光病史;裂隙灯生物显微镜检查至少存在角膜基质变薄、锥状前膨隆、Vogt 线、Fleischer 环、上皮或上皮下角痕的其中 1 项体征;角膜地形图角膜前表面中央屈光度 >47 D,角膜中心下方 3 mm 处与上方 3 mm 处屈光度差值 >3 D;双眼角膜中央屈光度差值 >1 D。研究对象纳入标准:角膜上皮最薄处厚度(含上皮的全层角膜厚度)为 380~420 μm 的进展期圆锥角膜患者(1 年内散光进展 >0.5 D),角膜曲率最大值为 48.0~60.0 D,且无角膜瘢痕者。排除标准:(1)患者依从性差。(2)伴有重度干眼、Sjögren 综合征、瘢痕性类天疱疮等严重影响眼表结构或功能的全身疾病;有青光眼或高眼压症、葡萄膜炎、视网膜脱离等眼内疾病患者;有其他眼部手术或外伤史,或其他严重损伤眼睑、结膜、角膜及眼表其他组织的手术者。(3)有全身疾病史,如糖尿病和高血压病未控制、酒糟鼻、心肺功能严重受损或其他不能耐受手术的疾病者;有中枢神经系统疾病影响患者感知觉,如三叉神经炎、三叉神经痛、舌咽神经痛、偏头痛及牙痛发作期者;有非甾体类抗炎药物、妥布霉素、麻醉药等药物变态反应史者;嗜烟、嗜酒者。(4)治疗后随访观察不足 2 次者;研究期间接受其他眼部或全身手术者;新出现排除标准或无资料者。采用随机数字表法将患者随机分为对照组和试验组,每组各 33 例 33 眼,分别使用羧甲基纤维素钠滴眼液和 rh-EGF 滴眼液点眼。对照组男 19 例,女 14 例,试验组男 18 例,女 15 例,2 个组性别构成比差异无统计学意义($\chi^2 = 0.06, P > 0.05$)。对照组和试验组平均年龄分别为(21.4 ± 4.3)岁和(21.1 ± 3.4)岁,差异无统计学意义($t = 0.319, P > 0.05$)。详细告知所有患者手术及术后用药相关事宜并签署知情同意书。本研究遵循赫尔辛基宣言,并经厦门大学附属厦门眼科中心医学伦理委员会批准(批文号:2016-ME-003)。

1.2 方法

1.2.1 术前准备 (1)患者准备 术前点用氧氟沙星滴眼液(日本参天制药有限公司)每 2 小时 1 次,共 1 d,术前 1 h 使用生理盐水冲洗结膜囊 2 次。术前完成眼表疾病指数(ocular surface disease index, OSDI)评分,裸眼视力(uncorrected visual acuity, UCVA)及最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、非接触式眼压、角膜荧光素钠染色、基础泪液分泌试验(Schirmer I test, SIt)、球结膜充血程度评分、非接触式泪膜破裂时间(non-invasive break-up time of tear film, NIBUT)以及泪河高度检查。(2)仪器准备 术前先校正角膜交联仪紫外光照度。采用 UVX-2000 型角膜交联仪(瑞士 Iroc 公

司),辐射强度为(9.0 ± 1.0) mW/cm^2 。(3)离子电渗系统及药品 离子电渗系统包括电流发生器、返流电极、导线、离子导入杯和质量分数 0.1% 离子化核黄素溶液(RICROLIN[®]+,意大利 Sooft 公司)。

1.2.2 手术方法 手术参照文献[8]的方法,术前 30 min 点用质量分数 1% 毛果芸香碱(山东博士伦福瑞达制药有限公司)3 次。患者取平卧体位,双眼垂直向上注视并保持相对静止。点用质量分数 0.5% 盐酸丙美卡因滴眼液(美国爱尔康公司)3 次进行表面麻醉。体积分数 70% 乙醇棉球擦拭前额部皮肤,待干燥后将返流电极贴于额部。常规消毒铺巾,开睑后用吸血海绵吸除角膜表面过多泪液,将离子导入杯底部用负压吸附于角膜,关闭负压阀门。将核黄素溶液注入离子导入杯中,使液面高于金属网。在金属网边缘插入另一电极,形成电流回路。连接电流发生器,选择 1 mA 电流档,离子导入时间持续 5 min 后,再次导入 5 min。吸除残留核黄素,取下导入杯。使用角膜交联仪紫外光照射 10 min,能量为 9 mW/cm^2 。照射过程中使用平衡盐溶液滴于角膜表面保持其湿润,每分钟 1 次。照射完毕后,结膜囊内涂妥布霉素地塞米松眼膏(美国爱尔康公司)后包扎术眼,不使用治疗性角膜接触镜。

1.2.3 术后用药 2 个组患者术后均使用氯替泼诺妥布霉素滴眼液(美国博士伦公司)点眼,每天 4 次,妥布霉素地塞米松眼膏每晚涂术眼 1 次,依照术后反应情况酌情调整。在抗炎治疗的基础上,试验组使用 15 000 IU/ml rh-EGF 衍生物滴眼液(深圳市华生元基因工程发展有限公司),每天 4 次,对照组使用质量分数 0.5% 羧甲基纤维素钠滴眼液点眼(美国艾尔建公司),每天 4 次。

1.2.4 术后观察 术后第 1、3、5、14、28 天行术眼 UCVA 及 BCVA 检查、非接触式眼压检查、角膜荧光素钠染色及照相、球结膜充血程度评分、NIBUT 以及泪河高度检查。术后第 7、14、28 天进行 OSDI 评分。每项术后检查评估均相应地由同一位未参与本试验且不清楚患者术后处理及分组情况的辅助检查医师/眼科医师进行。

1.2.5 疗效评价 (1)主观症状评分 使用主观 OSDI 中文量表进行问卷调查^[9]。于术前及术后第 7、14、28 天详细询问患者最近 1 周的症状、生活影响及环境触发,共计 12 个问题,各问题得分均为 0~4 分。以回答问题总得分/回答问题总个数 $\times 25$ 作为最后 OSDI 得分。(2)眼压及视力检查 非接触式眼压计(日本 Topcon 公司)测量眼压。采用对数视力表记录

患者 UCVA 及 BCVA。(3)S I t 测定 在安静暗室内进行。将泪液分泌检测试纸条(天津晶明新技术开发有限公司)按使用说明置于结膜囊中外 1/3 处,嘱患者轻闭眼 5 min 后取下,将试纸条变色读数记为泪液分泌量。(4)裂隙灯生物显微镜检查眼前节 使用裂隙灯显微镜照相系统(BQ900IM9900,瑞士 Haag-Streit 公司)进行眼前节照相,角膜荧光素钠染色(荧光素钠眼科检测试纸,天津晶明新技术开发有限公司)以观察角膜上皮缺损、球结膜及植片炎症反应。(5)角膜荧光素钠染色评分 按角膜荧光素钠染色的形态进行评分:无着染记为 0 分;着染点<30 个点状着染记为 1 分;30 个≤着染点<100 个点状着染记为 2 分;弥散点状着染记为 3 分;小片状上皮着染且着染面积<1/3 角膜记为 4 分;片状上皮着染,1/3 角膜<着染面积<2/3 角膜记为 5 分;大片上皮着染,着染面积>2/3 角膜记为 6 分^[10]。(6)球结膜充血程度、NIBUT 及泪河高度检查 使用眼前节分析系统(Keratograph 5M,德国 Oculus 公司)进行以上 3 个指标的检查。其中,拍摄睑裂区外眼像后由仪器自带的 R-scan 软件分析球结膜及角膜缘区充血程度后自动计算球结膜充血程度分值^[11-12],由软件自动给出最终分值;NIBUT 和泪河高度检查^[13]的时间点为术前及术后 7、14、28 d。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计学软件对 2 个组手术前后指标进行统计分析。计量资料的数据经 Shapiro-Wilk 检验证实呈正态分布,以 mean±SD 表示,组间均数经 Levene 检验证实方差齐。2 个组间性别构成比的差异比较采用卡方检验,2 个组间年龄的差异比较采用独立样本 *t* 检验。2 个组不同时间点 OSDI、角膜上皮染色评分、眼压、球结膜充血程度评分、泪液分泌量、NIBUT、泪河高度的总体差异比较采用重复测量两因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 个组角膜胶原交联手术前后不同时间点患眼 OSDI 值比较

2 个组手术前后不同时间点患眼 OSDI 值的总体比较差异均有统计学意义($F_{\text{组别}}=8.168, P<0.01$; $F_{\text{时间}}=428.169, P<0.01$)。术前 2 个组患眼 OSDI 值比较差异无统计学意义($P>0.05$)。角膜交联术后,患者明显异物感、刺痛等症状持续 2~3 d 后迅速减轻。术后第 7 天,2 个组患眼 OSDI 值均较术前显著增加,其中试验组患眼 OSDI 值较对照组低,差异均有统计

学意义(均 $P<0.05$)。术后第 14 天及第 28 天时患眼 OSDI 值较第 7 天显著下降,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),但这 2 个时间点组间差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)(表 1)。

表 1 2 个组角膜胶原交联手术前后患眼 OSDI 值的变化(mean±SD)
Table 1 Comparison of OSDI before and after enhanced transepithelial corneal crosslinking (mean±SD)

组别	眼数	不同时间点 OSDI 值			
		术前	术后第 7 天	术后第 14 天	术后第 28 天
对照组	33	13.52±3.46	45.45±9.38 ^a	14.76±4.06 ^b	12.55±2.76 ^b
试验组	33	13.27±3.45	38.30±0.10 ^{ac}	14.30±3.66 ^b	11.79±2.48 ^b

注: $F_{\text{组别}}=8.168, P<0.01$; $F_{\text{时间}}=428.169, P<0.01$ 。与术前比较,^a $P<0.05$;与术后第 7 天比较,^b $P<0.05$;与对照组比较,^c $P<0.05$ (重复测量的两因素方差分析, LSD-*t* 检验) OSDI:眼表疾病指数

Note: $F_{\text{group}}=8.168, P<0.01$; $F_{\text{time}}=428.169, P<0.01$. Compared with those before treatment, ^a $P<0.05$; compared with those on day 7 after surgery, ^b $P<0.05$; compared with those of control group, ^c $P<0.05$ (two-way repeated-measures ANOVA, LSD-*t* test) OSDI:ocular surface disease index

2.2 2 个组角膜胶原交联手术前后不同时间点患眼角膜上皮染色评分比较

2 个组手术前后不同时间点患眼角膜上皮染色评分值的总体比较差异均有统计学意义($F_{\text{组别}}=16.701, P<0.01$; $F_{\text{时间}}=454.418, P<0.01$)。术后第 1 天,2 个组患眼中央角膜上皮呈小片状缺损,中周部上皮呈明显的点状着染,但试验组与对照组患眼角膜上皮染色评分比较差异无统计学意义($P>0.05$);术后第 3 天和第 5 天时,试验组患眼角膜上皮染色评分明显低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.01$)(图 1,表 2)。

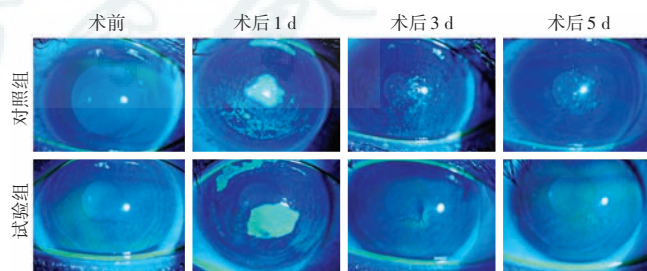


图 1 2 个组角膜胶原交联手术前后不同时间点患眼角膜上皮缺损变化 术后第 1 天,2 个组中央角膜上皮呈小片状缺损,中周部上皮呈明显的点状着染;术后第 3 天及第 5 天,对照组角膜上皮仍可见中量点状着染,试验组上皮仅见微小局灶性点状着染

Figure 1 Changes of the corneal epithelial defect after enhanced transepithelial corneal crosslinking in both groups On day 1 after surgery, positive small fluorescein plaque in the central cornea and diffuse punctate fluorescein staining in the mid-peripheral cornea could be observed in both groups. On day 3 and day 5, moderate punctate fluorescein staining was observed in the control group, while only mild punctate staining was observed in the experimental group

表 2 2 个组角膜胶原交联手术前后不同时间点患眼角膜上皮染色评分变化 (mean±SD)

Table 2 Comparison of corneal fluorescence staining scores before and after enhanced transepithelial corneal crosslinking

组别	眼数	不同时间点角膜上皮染色评分			
		术前	术后第 1 天	术后第 3 天	术后第 5 天
对照组	33	0.33±0.48	3.67±0.78	2.70±0.68	1.55±0.51
试验组	33	0.30±0.47	3.88±0.65	1.79±0.65 ^a	0.91±0.46 ^a

注: $F_{\text{组别}} = 16.701, P < 0.01$; $F_{\text{时间}} = 454.418, P < 0.01$ 。与对照组比较, ^a $P < 0.01$ (重复测量的两因素方差分析, LSD-*t* 检验)

Note: $F_{\text{group}} = 16.701, P < 0.01$; $F_{\text{time}} = 454.418, P < 0.01$. Compared with those of control group, ^a $P < 0.01$ (two-way repeated-measures ANOVA, LSD-*t* test)

2.3 2 个组角膜胶原交联手术前后不同时间点患眼视力及眼压变化的比较

术后 28 d 内 2 个组患眼 UCVA 和 BCVA 均存在一定波动。术后 5 d 内多数患者视力较术前有所下降, 术后 1 周逐渐稳定。术后第 28 天时, 对照组和试验组患者 UCVA 保持不变者分别为 22 眼和 21 眼, 提高 1 行者分别为 4 眼和 5 眼, 提高 2 行者分别为 4 眼和 5 眼, 降低 1 行者分别为 3 眼和 2 眼。对照组和试验组 BCVA 保持不变者分别为 18 眼和 16 眼, 提高 1 行者分别为 7 眼和 8 眼, 提高 2 行者分别为 4 眼和 3 眼, 提高 3 行者分别为 3 眼和 5 眼, 降低 1 行者分别为 1 眼和 1 眼。2 个组患眼不同 UCVA 和 BCVA 变化眼数分布比较差异均无统计学意义 ($\chi^2 = 0.445, 0.827$, 均 $P > 0.05$)。2 个组手术前后各时间点患眼眼压总体比较差异均无统计学意义 ($F_{\text{组别}} = 0.002, P > 0.05$; $F_{\text{时间}} = 0.205, P > 0.05$) (表 3)。

2.4 2 个组角膜胶原交联手术前后不同时间点患眼球结膜充血程度比较

2 个组角膜胶原交联手术前后不同时间点球结膜充血程度分值总体比较差异均有统计学意义 ($F_{\text{组别}} = 7.156, P < 0.01$; $F_{\text{时间}} = 608.639, P < 0.01$)。术后第 1、3、5 天 2 个组患眼球结膜充血程度较术前显著增加, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。随着术后随访时间的延长, 充血程度下降较快, 各组内术后第 14 天和第 28 天与术前比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。术后第 3 天和第 5 天时, 试验组患眼球结膜充血程度明显低于对照组, 差异均有统计学意

义 (均 $P < 0.05$)。其余各随访时间点 2 个组患眼球结膜充血程度比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$) (表 4)。

2.5 2 个组角膜胶原交联手术前后不同时间点患眼泪膜参数比较

2 个组患眼泪液分泌量总体比较差异无统计学意义 ($F_{\text{组别}} = 0.003, P = 0.959$)。手术前后患眼泪液分泌量总体比较差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 21.755, P < 0.01$)。2 个组术后第 7 天患眼泪液分泌量均较术前增加, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。各组内术后第 14 天和第 28 天患眼泪液分泌量逐渐恢复至术前水平, 与术前比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$) (表 5)。

2 个组手术前后不同时间点患眼 NIBUT 比较差异均有统计学意义 ($F_{\text{组别}} = 13.084, P < 0.01$; $F_{\text{时间}} = 34.383, P < 0.01$)。2 个组术后各时间点患眼 NIBUT 值均较术前有所下降, 但随术后时间延长而逐渐回升; 其中术后第 7、14 和 28 天时患眼 NIBUT 均低于术前, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.01$)。2 个组术前患眼 NIBUT 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。术后第 7 天和第 14 天, 试验组患眼 NIBUT 值明显高于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.01$)。术后第 28 天时, 试验组患眼 NIBUT 仍高于对照组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 6)。

表 3 2 个组角膜胶原交联手术前后不同时间点患眼非接触眼压值的变化 (mean±SD)

Table 3 Intraocular pressure using non-contact tonometer before and after enhanced transepithelial corneal crosslinking (mean±SD)

组别	眼数	不同时间点非接触眼压值				
		术前	术后第 3 天	术后第 5 天	术后第 14 天	术后第 28 天
对照组	33	14.36±1.98	14.48±2.37	14.36±2.45	14.36±2.50	14.45±2.37
试验组	33	14.48±1.68	14.18±2.65	14.45±2.55	14.24±2.55	14.55±1.99

注: $F_{\text{组别}} = 0.002, P > 0.05$; $F_{\text{时间}} = 0.205, P > 0.05$ (重复测量的两因素方差分析, LSD-*t* 检验)

Note: $F_{\text{group}} = 0.002, P > 0.05$; $F_{\text{time}} = 0.205, P > 0.05$ (two-way repeated-measures ANOVA, LSD-*t* test)

表 4 2 个组角膜胶原交联手术前后不同时间点患眼球结膜充血程度的变化 (mean±SD)

Table 4 Comparison of bulbar conjunctival congestion scoring before and after transepithelial corneal crosslinking (mean±SD)

组别	眼数	不同时间点球结膜充血程度评分					
		术前	术后第 1 天	术后第 3 天	术后第 5 天	术后第 14 天	术后第 28 天
对照组	33	1.05±0.30	4.76±0.68 ^a	4.14±0.55 ^a	3.06±0.85 ^a	1.13±0.49	1.08±0.40
试验组	33	1.05±0.31	4.66±0.71 ^a	3.76±0.47 ^{ab}	2.62±0.67 ^{ab}	1.14±0.42	1.07±0.28

注: $F_{\text{组别}} = 7.156, P < 0.01$; $F_{\text{时间}} = 608.639, P < 0.01$ 。与术前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组比较, ^b $P < 0.05$ (重复测量的两因素方差分析, LSD-*t* 检验)

Note: $F_{\text{group}} = 7.156, P < 0.01$; $F_{\text{time}} = 608.639, P < 0.01$. Compared with those before treatment, ^a $P < 0.05$; compared with those of control group, ^b $P < 0.05$ (two-way repeated-measures ANOVA, LSD-*t* test)

2 个组患眼泪河高度总体比较差异无统计学意义 ($F_{\text{组别}} = 0.138, P = 0.711$); 不同时间点患眼泪河高度总体比较差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 17.93, P < 0.01$)。2 个组术后第 7 天患眼泪河高度较术前有所增加, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 2 组术后第 14 天和第 28 天时患眼泪河高度与术前比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$) (表 7)。

表 5 2 个组角膜胶原交联手术前后不同时间点患眼泪液分泌量的变化 (mean±SD, mm)

Table 5 Comparison of tear volume before and after transepithelial corneal crosslinking (mean±SD, mm)

组别	眼数	不同时间点泪液分泌量			
		术前	术后第 7 天	术后第 14 天	术后第 28 天
对照组	33	12.39±4.03	17.21±4.81 ^a	12.33±2.94	12.42±3.59
试验组	33	12.97±3.93	15.79±5.78 ^a	13.24±3.81	12.52±3.67

注: $F_{\text{组别}} = 0.003, P = 0.959; F_{\text{时间}} = 21.755, P < 0.01$ 。与术前比较, ^a $P < 0.05$ (重复测量的两因素方差分析, LSD-*t* 检验)
Note: $F_{\text{group}} = 0.003, P = 0.959; F_{\text{time}} = 21.755, P < 0.01$ 。Compared with those before treatment, ^a $P < 0.05$ (two-way repeated-measures ANOVA, LSD-*t* test)

表 6 2 个组角膜胶原交联手术前后不同时间点患眼 NIBUT 的变化 (mean±SD, s)

Table 6 Comparison of NIBUT before and after transepithelial corneal crosslinking (mean±SD, s)

组别	眼数	不同时间点 NIBUT			
		术前	术后第 7 天	术后第 14 天	术后第 28 天
对照组	33	11.08±3.63	5.93±2.33 ^a	7.52±2.27 ^a	8.98±3.15 ^a
试验组	33	11.74±3.79	8.18±2.26 ^{ab}	9.49±1.95 ^{ab}	10.10±2.11 ^a

注: $F_{\text{组别}} = 13.084, P < 0.01; F_{\text{时间}} = 34.383, P < 0.01$ 。与术前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组比较, ^b $P < 0.05$ (重复测量的两因素方差分析, LSD-*t* 检验) NIBUT: 非接触式泪膜破裂时间 Note: $F_{\text{group}} = 13.084, P < 0.01; F_{\text{time}} = 34.383, P < 0.01$ 。Compared with those before treatment, ^a $P < 0.05$; compared with those of control group, ^b $P < 0.05$ (two-way repeated-measures ANOVA, LSD-*t* test) NIBUT: non-invasive break-up time of tear film

表 7 2 个组角膜胶原交联手术前后不同时间点患眼泪河高度的变化 (mean±SD, mm)

Table 7 Comparison of tear meniscus height before and after transepithelial corneal crosslinking (mean±SD, mm)

组别	眼数	不同时间点泪河高度			
		术前	术后第 7 天	术后第 14 天	术后第 28 天
对照组	33	0.22±0.09	0.27±0.10 ^a	0.22±0.06	0.22±0.05
试验组	33	0.22±0.06	0.30±0.08 ^a	0.20±0.06	0.20±0.05

注: $F_{\text{组别}} = 0.138, P = 0.711; F_{\text{时间}} = 17.93, P < 0.01$ 。与术前比较, ^a $P < 0.05$ (重复测量的两因素方差分析, LSD-*t* 检验)
Note: $F_{\text{group}} = 0.138, P = 0.711; F_{\text{time}} = 17.93, P < 0.01$ 。Compared with those before treatment, ^a $P < 0.05$ (two-way repeated-measures ANOVA, LSD-*t* test)

3 讨论

完整的角膜上皮具有足量的紧密连接, 是影响核黄素扩散、穿透入基质的重要屏障。去除上皮是经典角膜交联术中的必需步骤, 其缺点是术后早期明显疼痛、异物感、畏光、流泪、有并发感染的风险, 且需要更长的恢复时间才能耐受硬性透气性角膜接触镜。离子电渗是利用电场效应形成电位梯度, 主动增加药物渗透的一种无创性物理技术。通过特殊工艺使核黄素携带负电荷后, 在电场的作用下穿透完整上皮。离子电渗介导下的核黄素分子跨上皮渗透十分迅速, 导入电流总量为 1 mA、时间为 5 min 的离子电渗即可使基质内核黄素达到与常规去上皮法相当的深度^[8]。离子电渗法不仅可在上皮完整的情况下使基质内核黄素达到足够深度, 还将使用核黄素的时间由经典角膜交联法的 30 min 缩短至 5 min。

然而, 多数研究显示离子电渗法交联深度小于经典去上皮法, 我们前期的研究也显示标准参数下离子电渗法交联深度仅约为 120 μm , 通过将电流导入时间由标准的 5 min 延长至 10 min, 发现该参数下交联深度可接近 250 μm ^[5]。但这种方法在术后早期将出现一定程度的上皮细胞脱落, 造成术后刺激感、流泪等不适, 同时也合并一定程度的泪膜异常, 影响患者的依从性。实际上, 不同的交联手术方案术后角膜上皮修复存在显著差异。经典去上皮交联法点用核黄素前需刮除直径 9 mm 角膜的中央上皮, 尽管上皮更新及自我修复的功能基本正常, 但此法术后角膜上皮修复时间达 4 d, 甚至更长, 术后 3 个月时才能恢复至接近术前厚度, 不适症状较明显且持续。对去上皮状态下的高能量加速交联同样如此。标准参数离子电渗法或促渗透药物法跨上皮交联术后上皮通常在 1~3 d 能较快修复。由于圆锥角膜交联术后用药尚未形成诊疗常规, 用药多样, 总体而言侧重于抗炎抗感染治疗, 但这些治疗对术后早期的不适症状并无明显改善作用。本研究发现 rh-EGF 滴眼液点眼有助于减轻圆锥角膜患者接受强化的跨上皮角膜交联术后的疼痛及不适感, 加速术后早期的角膜上皮修复和泪膜功能的恢复。

角膜上皮损伤修复涉及细胞增生、分化、迁徙以及浅层基质结构重建等一系列过程, 而这些过程由不断释放的 EGF、成纤维细胞生长因子等进行复杂的细胞信号调控。临床常用的促上皮修复制剂包括生长因子类, 如碱性成纤维细胞生长因子、rh-EGF 等, 以及角膜润滑剂, 如羧甲基纤维素钠、玻璃酸钠等^[14-16], 这些药物都具有一定的促上皮修复效果, 而且有相应的特点。

其中,EGF 促修复的机制主要是与邻近创面基底细胞膜上的 EGF 受体结合,促进角膜缘基底膜细胞向表层移行,先形成单细胞层,然后经进一步增生形成复层上皮,从而加速创面上皮化^[17],但 EGF 诱导产生的上皮与基质间的黏附相对不足。碱性成纤维细胞生长因子主要是通过促分裂效应和激素样活性,同时刺激角膜基质细胞和上皮细胞增生,引起毛细血管增多及管腔扩张,新形成的胶原纤维常失去正常排列,长期使用可能导致角膜新生血管形成^[18-19]。常规的角膜润滑剂则主要通过改善泪膜及眼表微环境发挥作用,本质上属于“被动”修复。

本研究结果显示 rh-EGF 在促进上皮修复方面的效果显著优于羧甲基纤维素钠,在术后第 3 天和第 5 天时角膜上皮染色评分差异均有统计学意义。本研究认为,在上皮提前修复的基础上,不仅反应性的球结膜充血减轻,更重要的是角结膜上皮细胞黏蛋白层修复增加,有利于微绒毛锚定功能及泪膜稳定性的恢复。由于术后 5 d 内对照组患者角膜上皮仍存在明显缺损,难以进行准确的 NIBUT 检查;而且术后上皮缺损及炎症诱发的疼痛、流泪症状明显,此时测量泪液分泌及泪河高度亦无意义,故本研究的泪膜各参数测定时间点为术前及术后第 7、14、28 天,目的是评估上皮基本修复后的泪膜功能差异,以间接反映不同用药是否存在潜在影响泪膜的效应。使用 rh-EGF 的患者 NIBUT 在术后第 7 天和第 14 天时显著优于对照组。尽管 2 个组患眼泪液分泌量和泪河高度差异无统计学意义,但使用 rh-EGF 患者的 OSDI 值恢复时间早于对照组。

综上所述,圆锥角膜患者接受强化的跨上皮角膜交联术后在使用糖皮质激素等抗炎药物的基础上联合应用 rh-EGF 滴眼液能较快减轻患眼疼痛等不适症状,加速上皮修复,进而促进泪膜功能恢复,其总体效应优于羧甲基纤维素钠滴眼液,且所有观察对象均未见术后感染等并发症。因此,rh-EGF 滴眼液是角膜交联术后上皮缺损患者用药的良好选择之一。当前在不同交联术式相应的术后用药方面还未形成个性化用药的概念,本研究为交联术后用药的规范化和精细化提供了一定的参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Spoerl E, Seiler T. Techniques for stiffening the cornea [J]. J Refract Surg, 1999, 15(6): 711-713.
- [2] Kymionis GD, Grentzelos MA, Liakopoulos DA, et al. Long-term follow-up of corneal collagen cross-linking for keratoconus—the Cretan study [J]. Cornea, 2014, 33(10): 1071-1079. DOI: 10.1097/ICO.
- [3] Kolli S, Aslanides IM. Safety and efficacy of collagen crosslinking for the treatment of keratoconus [J]. Expert Opin Drug Saf, 2010, 9(6): 949-957. DOI: 10.1517/14740338.2010.495117.
- [4] Wollensak G, Iomdina E. Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement [J]. J Cataract Refract Surg, 2009, 35(3): 540-546. DOI: 10.1016/j.jcrs.2008.11.036.
- [5] 林志荣, 吴护平, 罗顺荣, 等. 离子电渗介导的跨上皮角膜交联术治疗较薄型圆锥角膜的早期疗效观察 [J]. 中华眼科杂志, 2015, 51(9): 677-682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2015.09.008.
- [6] Lin ZR, Wu HP, Luo SR, et al. Transepithelial iontophoresis corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus: one year results [J]. Chin J Ophthalmol, 2015, 51(9): 677-682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2015.09.008.
- [7] Gore DM, O'Brart DP, French P, et al. A comparison of different corneal iontophoresis protocols for promoting transepithelial riboflavin penetration [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(13): 7908-7914. DOI: 10.1167/iovs.15-17569.
- [8] Maguire LJ, Bourne WM. Corneal topography of early keratoconus [J]. Am J Ophthalmol, 1989, 108(2): 107-112.
- [9] Mastropasqua L, Nubile M, Calienno R, et al. Corneal cross-linking: intrastromal riboflavin concentration in iontophoresis-assisted imbibition versus traditional and transepithelial techniques [J]. Am J Ophthalmol, 2014, 157(3): 623-630. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.11.018.
- [10] 赵慧, 刘祖国, 杨文照, 等. 我国干眼问卷的研制及评估 [J]. 中华眼科杂志, 2015, 51(9): 647-654. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2015.09.003.
- [11] Zhao H, Liu ZG, Yang WZ, et al. Development and assessment of a dry eye questionnaire applicable to the Chinese population [J]. Chin J Ophthalmol, 2015, 51(9): 647-654. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2015.09.003.
- [12] Pauly A, Brignole-Baudouin F, Labbé A, et al. New tools for the evaluation of toxic ocular surface changes in the rat [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48(12): 5473-5483. DOI: 10.1167/iovs.06-0728.
- [13] Wu S, Hong J, Tian L, et al. Assessment of bulbar redness with a newly developed keratograph [J]. Optom Vis Sci, 2015, 92(8): 892-899. DOI: 10.1097/OPX.0000000000000643.
- [14] Downie LE, Keller PR, Vingrys AJ. Assessing ocular bulbar redness: a comparison of methods [J]. Ophthalmic Physiol Opt, 2016, 36(2): 132-139. DOI: 10.1111/opo.12245.
- [15] Koh S, Ikeda C, Watanabe S, et al. Effect of non-invasive tear stability assessment on tear meniscus height [J/OL]. Acta Ophthalmol, 2015, 93(2): e135-139 [2020-02-21]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25308575/. DOI: 10.1111/aos.12516.
- [16] 刘院斌, 武忠华, 郭俊儿, 等. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子对白内障超声乳化联合 IOL 植入术后干眼的治疗 [J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34(2): 175-180. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.02.017.
- [17] Liu YB, Wu ZH, Guo JE, et al. Efficacy of recombinant bovine basic fibroblast growth factor in treatment of dry eye following phacoemulsification with IOL implantation [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2016, 34(2): 175-180. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.02.017.
- [18] 张珍珍, 张辉, 吴星伟, 等. 表皮生长因子在白内障超声乳化术后眼表损伤修复过程中的作用 [J]. 中华实验眼科杂志, 2012, 30(6): 553-556. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.06.017.
- [19] Zhang ZZ, Zhang H, Wu XW, et al. The effects of recombinant human epithelial growth factor on ocular surface injury after phacoemulsification [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2012, 30(6): 553-556. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.06.017.
- [20] 魏红领, 李展宗, 李雅芳. 玻璃酸钠滴眼液治疗干眼临床随机对照试验的 Meta 分析 [J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31(5): 496-500. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.05.020.
- [21] Wei HL, Li ZZ, Li YF. Meta-analysis of randomized controlled trials of sodium hyaluronate eye drops treating dry eye [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2013, 31(5): 496-500. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.05.020.
- [22] Zieske JD, Wasson M. Regional variation in distribution of EGF receptor in developing and adult corneal epithelium [J]. J Cell Sci, 1993, 106

(Pt 1): 145-152.

[18] Chang LK, Garcia-Cardena G, Farnebo F, et al. Dose-dependent response of FGF-2 for lymphangiogenesis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(32): 11658-11663. DOI: 10.1073/pnas.0404272101.

[19] Cao R, Eriksson A, Kubo H, et al. Comparative evaluation of FGF-2-, VEGF-A-, and VEGF-C-induced angiogenesis, lymphangiogenesis, vascular fenestrations, and permeability[J]. Circ Res, 2004, 94(5):

664-670. DOI: 10.1161/01.RES.0000118600.91698.BB.

(收稿日期: 2020-09-17 修回日期: 2020-11-03)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

· 病例报告 ·

结核性霜样树枝状视网膜血管炎诊疗一例

李欣¹ 黄剑云² 张勇¹ 成拾明¹ 项勇刚¹¹十堰市太和医院眼科(湖北医药学院附属医院) 442000; ²湖北省十堰市卫生健康委员会 442000

通信作者: 黄剑云, Email: 18007280888@163.com

基金项目: 太和医院博士启动课题项目(2017GXL-014); 湖北省卫生厅项目(WJ2019M056)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20201116-00773

Diagnosis and treatment of tuberculous frosted branch angiitis: a case report

Li Xin¹, Huang Jianyun², Zhang Yong¹, Cheng Shiming¹, Xiang Yonggang¹¹Department of Ophthalmology, Taihe Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China;²Shiyan Municipal Health Commission, Shiyan 442000, China

Corresponding author: Huang Jianyun, Email: 18007280888@163.com

Fund program: Initiating Project of Dr. Zhang Yong at the Taihe Hospital (2017GXL-014); Project of Hubei Province

Health Department (WJ2019M056)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20201116-00773

患者,女,17岁,因双眼视力下降2d于2017年10月6日至十堰市太和医院就诊。患者2d前突然出现双眼无痛性视力下降,无咳嗽、咳痰、低热表现。既往史无特殊。眼部检查:视力右眼0.04,矫正不提高,左眼0.04,矫正0.3;眼压右眼19 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),左眼20 mmHg;双眼球结膜下大片出血(图1),散在尘状角膜后沉着物(keratic precipitates, KP)(+),房水闪辉(-),玻璃体透明。眼底检查:双眼视盘充血、水肿,边界欠清晰,视网膜水肿,后极部及周边部视网膜可见血管白鞘,呈霜样树枝状改变;视网膜可见点状、小片状出血(图2)。

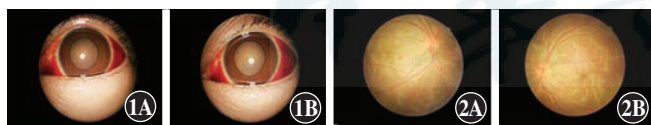


图1 治疗前患者双眼彩色眼前节像 可见双眼结膜下大片出血 A:右眼 B:左眼 图2 治疗前患者双眼彩色眼底像 双眼视盘充血、水肿,边界欠清晰,视网膜水肿,后极部及周边部视网膜可见血管白鞘,呈霜样树枝状改变;可见点状、小片状视网膜出血 A:右眼 B:左眼

2017年10月6日荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)检查示动静脉早期未见明显异常,中期可见视网膜静脉管壁着色,晚期视盘高荧光,大量荧光素渗漏,以视盘周围较明显,考虑双眼视网膜血管炎(图3)。光相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查示双眼黄斑区及视盘周围视网膜神经上皮层隆起,层下见液性暗区,右眼显著(图4)。胸部透视正常。入院后行地塞米松10mg静脉滴注治疗3d,患者病情加重。2017年10月9日,患者视力右眼0.04,矫

正不提高;左眼0.04,矫正视力0.1;眼压右眼29 mmHg,左眼38 mmHg;眼底照相检查示右眼视盘及视网膜可见大量火焰状出血灶,左眼视网膜见散在片状出血灶(图5),考虑眼部合并感染性疾病。血清学检查:血常规、血沉、血生化、病毒5项检查均正常,抗弓形虫抗体、抗核抗体谱、结核抗体、风湿3项检查均呈阴性。2017年10月11日结核菌素试验结果示结节大小为11 mm×15 mm,呈阳性。胸部CT检查提示左肺门占位。请呼吸内科医生会诊,考虑左肺门占位性病变(肿瘤?结核?结节病?)。建议完善胸部增强CT及结核菌感染T细胞斑点试验(T cell spot test for tuberculosis infection, T-spot)检查。2017年10月19日T-spot检查结果呈阳性。2017年10月23日胸部增强CT示左肺下叶感染病变伴纵隔、左肺门淋巴结肿大(图6),提示结核感染可能性大。结合患者临床表现及检查结果,考虑为结核性视网膜血管炎。诊断:双眼结核性霜样树枝状视网膜血管炎。治疗:异烟肼5mg/(kg·d)、利福平10mg/(kg·d)、吡嗪酰胺30mg/(kg·d)和乙胺丁醇20mg/(kg·d)4种抗结核药物联合使用,治疗后2周加用醋酸泼尼松片30mg,每日顿服,以减轻眼部渗出病变。治疗后1个月眼部检查:视力右眼1.0,左眼0.2,矫正0.8;眼压右眼18 mmHg,左眼21 mmHg。双眼球结膜下出血消失, KP(-),房水闪辉(-),眼底检查可见双眼视盘边界清楚,视网膜平伏,视网膜血管管周未见明显白鞘,出血及渗出明显减轻(图7),OCT检查示双眼黄斑区视网膜神经上皮层下积液消失,视网膜复位(图8)。治疗后2个月复查胸部CT,可见胸部病变较前无明显变化。