

春季角结膜炎的发病机制及治疗研究进展

李素霞 综述 史伟云 审校

山东第一医科大学附属眼科研究所 山东第一医科大学附属眼科医院 山东省眼科医院 山东省眼科学重点实验室-省部共建国家重点实验室培育基地 山东第一医科大学眼科学院, 济南 250021

【摘要】 春季角结膜炎(VKC)是一种慢性变应性角结膜炎,常见于学龄期儿童,临床上根据病变累及的组织分为睑结膜型、角膜缘型及混合型。尽管不同类型的变应性结膜炎大多数不引起视力下降,但 VKC 除了引起结膜病变外还可能发生角膜损害,进而导致视力下降,年龄较小的儿童一旦发生角膜损害还可能导致弱视。虽然 VKC 疾病名称似有季节性指向,但研究发现 20%~60% 的患者可能会全年发病,误诊或者不规范的治疗可引起病情迁延甚至导致眼部并发症。既往认为 VKC 是一种 I 型和 IV 型超敏反应共同参与的疾病,目前发现免疫学因素、遗传因素和内分泌因素均参与疾病的发生和发展。VKC 的诊断主要依据患者主观症状、角膜和结膜的特征性体征、激光共焦显微镜下组织中树突状细胞浸润和变应原检测试验。VKC 的治疗以药物对症治疗为主,除了常规抗过敏、抗炎及人工泪液治疗,免疫抑制剂治疗成为新的趋势。本文对发病机制和治疗研究进展进行综述。

【关键词】 春季角结膜炎; 发病机制; 治疗

基金项目: 山东省重点研发计划 (2022CXGC010505)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220413-00159

Advance in mechanism and management study of vernal keratoconjunctivitis

Li Suxia, Shi Weiyun

Eye Institute of Shandong First Medical University, Eye Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Eye Hospital) State Key Laboratory Cultivation Base, Shandong Provincial Key Laboratory of Ophthalmology, School of Ophthalmology, Shandong First Medical University, Jinan 250021, China

【Abstract】 Vernal keratoconjunctivitis (VKC) is a chronic, bilateral allergic conjunctivitis common in school children. VKC is classified into palpebral-conjunctival type, limbal type and mixed type primarily based on clinical findings. Most allergic conjunctivitis does not impair vision, however, VKC probably causes visual impairment because of the involvement of cornea besides conjunctiva. Corneal lesions of VKC would lead to amblyopia in younger children. The term "vernal" in VKC indicates a seasonal onset, but 20%~60% patients are found onset throughout the year. In addition, misdiagnosis and improper treatment often lead to persistence or recurrence of VKC and other complications. Previous study has suggested that VKC is a hypersensitivity disease involved both type I and type IV, however, recent researchers found that immune factor, genetic factor and endocrine factor show close associations with the pathogenesis of VKC. The diagnosis of VKC depends on the clinical symptoms, pathological findings, infiltration of dendritic cells by laser scanning confocal microscopy and allergen tests. The treatment of VKC mainly focuses on symptom relief. In addition to anti-allergy, anti-inflammation and artificial tears, immunosuppressor has become a new trend. The pathogenesis and treatment progress of VKC are reviewed.

【Key words】 Vernal keratoconjunctivitis; Pathogenesis; Therapy

Fund program: Shandong Provincial Key Research and Development Program (2022CXGC010505)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220413-00159

春季角结膜炎(vernal keratoconjunctivitis, VKC)是一种慢性、双眼反复发作的变态反应性疾病,多发于儿童,其发病与春季明显相关。VKC 可表现为上睑结膜乳头增生和/或角膜巩膜缘典型乳头样上皮病变,严重者引起角膜病变,包括角膜混浊、

角膜盾形溃疡等,导致视力下降,年龄较小的儿童发生角膜损害还可能导致弱视。不规范的治疗可引起病情迁延或反复发作。虽然 VKC 有明显的季节性倾向,但有报道 20%~60% 的患者为全年性发生^[1-3]。VKC 的确切发病机制尚未完全阐明^[4],

既往认为与 IgE 介导的 I 型超敏反应和 T 淋巴细胞介导的 IV 型超敏反应相关。近年来,对于 VKC 的流行病学、病理特征、临床特点、诊断等,尤其是发病机制和治疗的研究都取得了一定的进展。

1 VKC 流行病学研究

VKC 的发病年龄可从 5 个月至 38 岁不等^[5],其中以 4~7 岁的儿童最为多见,平均持续时间 4~8 年,往往在青春期后逐渐消退。患者通常双侧起病,少数患者亦可单侧起病^[6]。VKC 的发病存在性别倾向,20 岁以前的患者中男女比例为 4:1~3:1,>20 岁的患者男女比为 1:1^[6-7]。VKC 呈现广泛的地理分布特点,热带、干燥气候是 VKC 的高发区。目前我国仍缺乏全国性流行病学调查资料,西北地区的相关流行病学研究显示 VKC 的患病率为 0.01%~1.42%^[8]。VKC 是由非特异性刺激,如风、灰尘及阳光等引起的非特异性超敏反应。也有回顾性报道显示约 50% 的 VKC 受检者血清特异性 IgE 对至少一种变应原呈阳性反应^[6]。

2 VKC 发病机制研究进展

VKC 的确切发病机制仍不明确,目前认为 VKC 是一种 I 型和 IV 型超敏反应共同参与的疾病。VKC 的特征是以嗜酸性粒细胞为主的多种炎症细胞浸润结膜组织,既往研究认为 VKC 是由 IgE 介导的疾病,但新的发现证明其他免疫途径也参与了其发病过程。VKC 患者结膜内 CD4⁺ 辅助 T 细胞 2 (Th2) 数量明显增加,表明存在对未知病原体的超敏反应^[5]。实验室检查发现在 VKC 患者泪液和血清中存在大量的炎症细胞因子,如白细胞介素 (interleukin, IL)-3, IL-4 和 IL-5 及其受体^[9-10],其中 IL-4 可诱导人角膜缘干细胞和结膜成纤维细胞分泌趋化因子。Leonardi 等^[11] 也报道 VKC 患者泪液中细胞因子 IL-8、IL-4、IL-5 和 IL-10 以及血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF)、角质细胞生长因子 (keratinocyte growth factor, KGF)、肝素结合上皮生长因子 (heparin-binding epithelial growth factor, HB-EGF) 和基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)-9、MMP-1、MMP-2、MMP-3 以及 MMP-10 均较正常人显著增高,其中 MMP-9 活性与角膜受累和结膜巨乳头形成显著相关^[12]。结膜乳头增生的主要机制是上皮增厚和成纤维细胞增生,而角膜缘结节的出现与炎症细胞的浸润相关^[13]。上述细胞因子、生长因子和蛋白酶均参与 VKC 的炎症反应,与细胞迁移、细胞增生以及组织重塑可能存在关联。

活体激光共焦显微镜检查发现, VKC 主要累及角膜上皮层、上皮下神经和浅基质层,可观察到角膜上皮表层的高亮多角形细胞缺失、浅基质层内大量基质细胞活化等细胞异常,以及角膜神经丛密度降低和相邻炎症细胞的浓度增加^[5]。Liu 等^[14] 通过激光共焦显微镜检查发现, VKC 患者结膜和角膜组织中树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 数量明显多于正常受试者,并且表现出明显的分枝状外观,药物治疗 3 个月以上,球结膜、角膜缘和角膜外周的 DCs 密度均显著降低,其中结膜 DCs

密度与正常对照相似,而角膜缘中 DCs 密度仍然高于正常眼,并且表现为体积小、分枝不明显的形态特点。这一现象提示 VKC 患者角膜中 DCs 在免疫原刺激下可以转变为能够向淋巴细胞呈递抗原和共刺激信号的成熟表型,并且残留在 VKC 患者眼表的 DCs 可能未来对抗原刺激更敏感,容易被重新激活,进而导致 VKC 复发。

近年来,遗传因素在 VKC 中的作用也日益受到关注。一项中东地区的研究对 100 名 VKC 患者和 98 名健康对照者进行了基因型鉴定,发现相较于对照者, VKC 患者一氧化氮合酶基因启动子区 (CCTTT)₁₂ 的频率显著增加^[15]。

除免疫学和遗传因素外,内分泌因素也与 VKC 的发生有关。VKC 发病存在性别差异,患者结膜嗜酸性粒细胞过度表达雌激素和孕激素受体,同时相较于正常人, VKC 患者血清和泪液中生长因子、神经肽和前列腺素水平较高,这些发现都表明 VKC 的发生与发展受内分泌作用的影响^[16]。此外,正常眼表微生物的异常可能在 VKC 发病机制中起作用,研究显示,在 VKC 患眼眼表更容易检测到金黄色葡萄球菌,而表皮葡萄球菌在健康对照眼中更常见,这可能是导致疾病恶化的重要原因^[17]。

3 VKC 临床特点

VKC 的眼部症状是持续性瘙痒、发红和流泪,也有合并畏光和异物感者^[4,18],强风、灰尘、空气污染物和强光刺激可导致病情加重。VKC 可分为睑结膜型、角膜缘型及混合型 3 种类型,睑结膜型 VKC 典型的体征是睑结膜乳头增生,常见于上睑结膜。增生的结膜乳头直径大小不一,可呈铺路石样,按照直径大小分为微小乳头 (<1 mm)、大乳头 (1~3 mm) 和巨大乳头 (>3 mm)^[19],乳头间隙可见黏液样分泌物。组织病理学检查证实乳头由增生的结膜上皮和纤维血管组成,有正常结膜中不存在的嗜酸性粒细胞、肥大细胞和中性粒细胞浸润^[20]。角膜缘型 VKC 的主要体征是角膜缘处结膜下炎性浸润,形成胶样的 Horner-Trantas 结节,多出现于上方和下方角巩膜缘,重者累及角膜全周,甚至形成角膜缘浸润隆起,并向角膜中央进展 (图 1)。混合型 VKC 同时兼有以上两种表现,眼表刺激症状更为明显^[21] (图 1)。

虽然 VKC 是自限性疾病,但长期慢性炎症可导致角膜并发症,包括盾形溃疡、感染性角膜炎、圆锥角膜和角膜缘干细胞缺乏症等。发生角膜损害是 VKC 严重性表现,一方面与活化嗜酸性粒细胞释放的上皮毒性因子有关,另一方面可能与结膜乳头的机械性损伤有关^[22]。最常见的为表层点状角膜炎,可合并明显的角膜上皮缺损或角膜糜烂,但 Bowman 层完整。横椭圆形的角膜上皮缺损称为盾形溃疡,常位于视轴上半部,愈合后可能会留下上皮环状瘢痕,如不及时治疗,含有纤维蛋白和黏液的斑块会沉积在上皮缺损处 (图 1)。角膜斑块常影响角膜盾形溃疡的正常上皮化,因此需要及早刮除。据报道,3%~20% 的 VKC 患者可形成盾形溃疡,可能导致永久的视力下降^[23-24]。持续性角膜上皮损伤及长期使用糖皮质激素可能继发角膜感染,是 VKC 最严重的并发症之一,发生于 10% 的盾

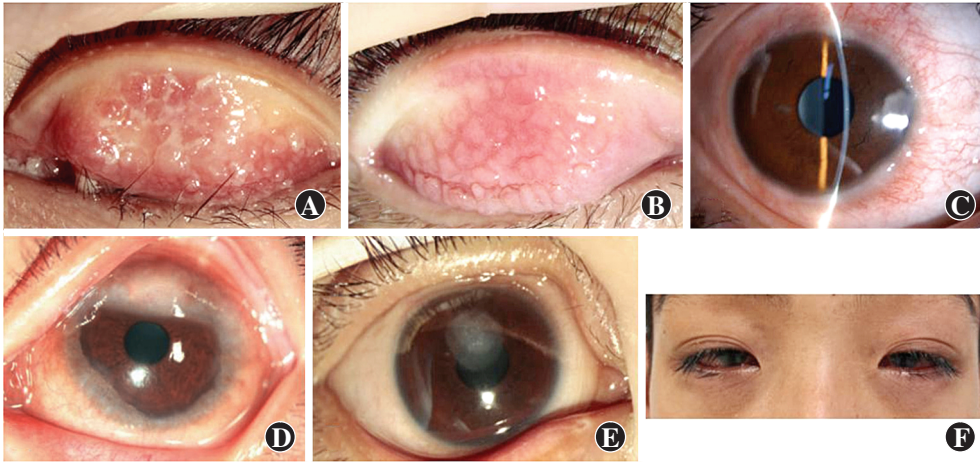


图 1 A、B: 上睑结膜大量铺路石样乳头增生, 治疗前乳头间隙可见黏液样分泌物; C: 角膜缘胶样结节, 累及角膜全周; D: 严重的角膜缘浸润隆起混浊, 向角膜中央侵犯; E: 角膜盾形溃疡愈合后留下瘢痕; F: 严重的 VKC 反复发作, 导致上睑下垂

形溃疡患者^[24]。持续的炎症和频繁揉眼还可能导致圆锥角膜, 频繁的摩擦使炎症因子释放量增加及溶酶体酶水平升高, 引发角膜基质细胞凋亡^[25]。此外, 长期、反复发作的角膜缘型损害可导致角膜缘干细胞缺乏以致失代偿^[9], 激光共焦显微镜下表现为不规则的角膜上皮高反光, 缺乏角膜缘 Vogt 栅栏样结构和角膜结膜化。VKC 也可造成眼睑的改变, 如上睑下垂, 可能与巨大乳头造成眼睑重量增加、长期揉眼或上睑提肌的炎症损伤有关(图 1)。

4 VKC 诊断与鉴别诊断

一般情况下 VKC 的诊断并不困难, 主要依靠与季节相关的眼痒反复发作病史和睑结膜乳头增生、角膜缘胶样结节等典型的临床体征^[26]。结膜细胞学检查可用于诊断或监测疾病的转归以及评估局部治疗效果。研究表明与使用糖皮质激素或免疫抑制剂滴眼液治疗的患儿比较, 未经局部治疗的 VKC 患儿眼表上皮细胞、中性粒细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞更多^[21](图 2)。近年来激光共焦显微镜在 VKC 的诊疗中受到越来越多的关注, 激光共焦显微镜下发现角膜和结膜中高密度的、形态典型的 DCs 可协助诊断, 同时, 激光共焦显微镜对判断 VKC 的疾病转归有较大意义, 当局部药物治疗好转后结膜和角膜中 DCs 密度会有所下降, DCs 呈现为体积小、分枝不明显的形态^[14](图 3)。此外, 皮肤点刺

试验、血清和泪液 IgE 测定、泪液中特异性蛋白质的检测等实验室检查也能帮助诊断, 但须注意 VKC 患者对特异性变应原检测敏感度较低, 约 50% 的患者皮肤点刺试验呈阴性结果^[4]。另一方面, 年幼的患儿往往难以正确地表达症状, 不能配合辅助检查, 因此临床实践中仍需要注意可能出现的漏诊或误诊^[27]。

5 VKC 的治疗新进展

VKC 的治疗原则是避免接触变应原、药物对症治疗与特

异性免疫治疗。此外, 应积极治疗哮喘、变应性鼻炎等合并症。然而对于医生和患儿家长而言, 避免患儿接触强风、灰尘、空气污染物和强光等非特异性诱因十分困难, 同时由于具体的变应原难以确定, 尚无有效的脱敏制剂^[28]。对于致敏原明确的患者可以采取免疫疗法。VKC 的治疗周期较长, 可达数月甚至数年^[4, 29]。目前的主要治疗手段是局部药物治疗, 抑制 I 型和 IV 型超敏反应炎症介质的释放。肥大细胞稳定剂、抗组胺和双效作用药物针对 I 型超敏反应, 是变应性结膜炎的基础用药, 但对 VKC 的复杂免疫反应影响甚微。VKC 患者可根据严重程度加用糖皮质激素和/或免疫抑制剂滴眼液, 但长期使用糖皮质激素可引起诸多并发症, 因此免疫抑制剂治疗已成为 VKC 治

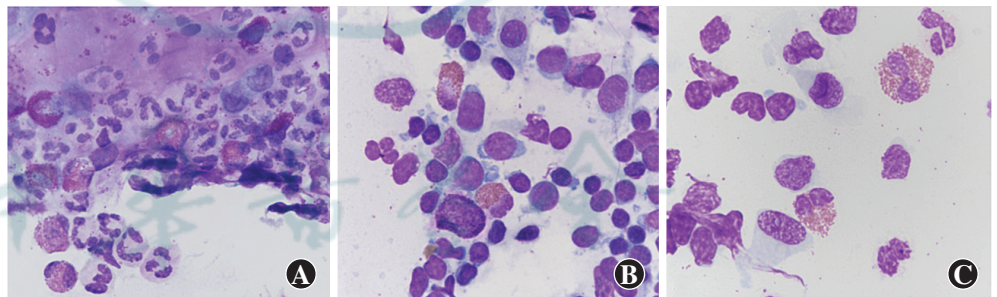


图 2 VKC 病理组织学检查 A: 结膜刮片高倍视野可见多个橙色的嗜酸性粒细胞, 未脱颗粒, 部分嗜酸性粒细胞可见胞浆; B: 可见嗜酸性粒细胞和肥大细胞; C: 高倍视野可见 2 个嗜酸性粒细胞, 已脱颗粒

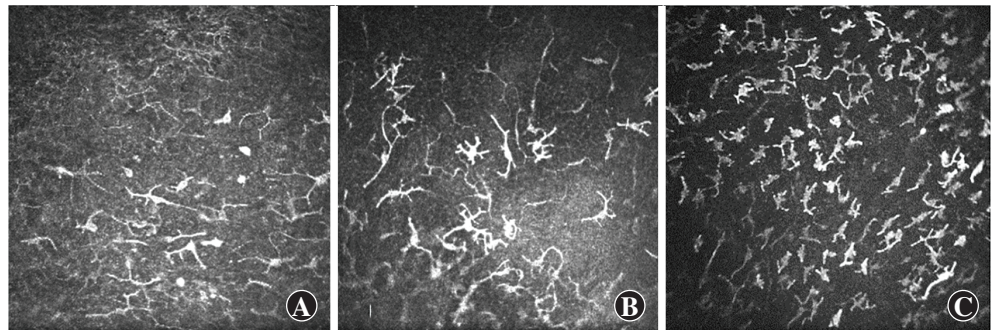


图 3 VKC 的激光共焦显微镜检查 A: 可见结膜中有大量不规则 DCs, 形态细长; B-C: 角膜中的大量不规则形 DCs, 形态不规则

疗的新趋势。出现角膜并发症的患者应在药物治疗的基础上根据角膜损害的类型和特点选择手术治疗。治疗的目标是减轻患者症状,减少复发,逆转结膜和角膜的病理损害,保护视力。

5.1 常规药物治疗

常规治疗以局部抗炎、抗过敏治疗为主,包括抗组胺药和糖皮质激素等药物治疗。肥大细胞脱颗粒是 IgE 介导的 I 型超敏反应的基础,其释放的组胺、前列腺素、白三烯等是导致患者出现变应性结膜炎症状和体征的原因。肥大细胞稳定剂可以抑制肥大细胞膜脱颗粒,其机制可能是阻断钙离子通道以调节肥大细胞的活性,从而减缓组胺的释放及后续嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和单核细胞的激活和聚集,但对已释放的组胺及细胞因子无拮抗作用,故用药后不能立即缓解症状^[9]。肥大细胞稳定剂的代表性药物是吡嘧司特钾滴眼液(每日 2 次)和色甘酸钠滴眼液(每日 4 次)。抗组胺药大多是 H₁ 受体拮抗剂(如依美斯汀滴眼液点眼每日 2 次和左卡巴斯汀滴眼液点眼每日 2 次),少数为 H₂ 受体拮抗剂,分别竞争性与结膜细胞上的 H₁ 和 H₂ 受体结合,阻止组胺与其受体结合而缓解症状,但对其他炎症介质如前列腺素、白三烯等无明显的抑制作用。可同时起到稳定肥大细胞和拮抗组胺双重作用的药物被称为双效作用药物,如奥洛他定滴眼液(每日 2 次)、酮替芬滴眼液(每日 4 次)、氮卓斯汀滴眼液(每日 2 次)等。这些药物的耐受性良好,且解决了使用肥大细胞稳定剂不能立即缓解和使用 H₁ 受体阻断剂不能持续缓解症状的问题,且用药次数少,患者依从性较好。

糖皮质激素能抑制白细胞磷脂酶活性,减少炎症介质,起效快、效果好,是目前最常用的抗炎、抗过敏药物。急性加重期较为严重的 VKC 患者推荐采用糖皮质激素冲击疗法,如 0.1% 氟米龙滴眼液,0.1% 地塞米松滴眼液或 1% 泼尼松龙滴眼液点眼,每天 6~8 次,1 周后逐渐减量,4~6 周停药。但是由于糖皮质激素用药后产生不良反应的风险较大,使用时须密切随访,关注眼压变化,避免青光眼、白内障或继发性感染等不良反应发生^[27-28]。

5.2 免疫抑制剂治疗

日本变应性结膜炎指南(2020)认为,VKC 治疗中免疫抑制剂和糖皮质激素有同等或更好的效果^[30]。我国变应性结膜炎诊断和治疗专家共识(2018)提出,免疫抑制剂可作为 VKC 首选用药,待症状和体征缓解可逐渐减量,至临床症状消失后考虑逐渐停药^[27]。多篇临床研究显示,使用免疫抑制剂 1 个月后 VKC 症状和体征即显著改善,3 个月后症状明显缓解^[31-32]。同时可加用抗组胺药、肥大细胞稳定剂或双效药物以提高疗效^[27]。

一项 2021 年发表的关于 VKC 药物治疗的荟萃分析显示,自 2010 年起全球 VKC 药物治疗的研究主要集中于免疫抑制剂^[33]。目前获批治疗 VKC 的免疫抑制剂包括 0.1% 环孢素 A 阳离子乳剂(Japan, Santen)和 0.1% 他克莫司滴眼液(Japan, Senju)。环孢素 A 是 T 细胞钙调神经磷酸酶通路抑制剂,通过抑制 CD4⁺T 细胞受体信号转导下调 IL-2 受体表达,还可抑制细胞凋亡、嗜酸性粒细胞和肥大细胞的激活以及过敏性炎症介质(IL-2、IL-1 β 和 IL-5)的释放。环孢素 A 滴眼液在临床中的

应用已有约 30 年的历史,治疗 VKC 时需持续使用 4~6 个月,以避免停药 2 个月内复发^[19]。近年来,亲脂性药物递送载体 Novasorb[®] 的开发解决了具有疏水特性的环孢素 A 滴眼液的眼表组织通透性问题,搭载这一新型载体的 0.1% 环孢素 A 阳离子乳剂(0.1% CsA CE)^[34] 在眼部的生物利用度更高,患者耐受性良好,不含防腐剂,儿童用药更安全。一项在欧洲进行的 12 个月的多中心、随机、载体对照三期临床研究显示,在前 4 个月治疗期中,0.1% 环孢素 A 阳离子乳剂可显著改善严重性 VKC 患儿的角膜上皮损伤、症状以及生活质量,每日 4 次用药组较每日 2 次组改善更明显;后 8 个月安全随访期显示,80% 以上的患儿未再使用糖皮质激素。0.1% 环孢素 A 阳离子乳剂局部点眼疼痛是常报告的药物相关不良事件,两组患儿均未出现眼压升高、视力下降或眼前节异常,无其他药物相关严重不良事件。这种新型环孢素药物剂型可控制 VKC 的进展,减少糖皮质激素药物的使用量,对治疗儿童 VKC 安全、有效^[31]。

他克莫司与环孢素 A 作用机制相似,主要通过和细胞内 FKBP(FK-binding protein)结合,抑制钙调神经磷酸酶的活性,干扰 T 细胞的激活和细胞因子转录,研究表明他克莫司与环孢素 A 临床获益相似^[35-37]。临床常用的相关药物是 0.1% 他克莫司滴眼液(Senju, Japan)每日 2 次点眼,目前尚无其在 VKC 治疗方面的随机对照临床循证证据。一项为期 4 周的随机、对照临床研究显示^[37],包括 15 名 VKC 患者在内的 58 名经抗过敏和糖皮质激素治疗无效的严重变应性结膜炎患者(VKC 和 AKC)随机接受 0.1% 他克莫司混悬滴眼液(Astellas, Japan)或安慰剂治疗,0.1% 他克莫司滴眼液治疗组患者客观体征评分和症状改善均显著优于安慰剂组,安全性良好,约 40% 仅有局部点眼不适。

5.3 其他药物治疗

VKC 的其他治疗药物包括非甾体类抗炎药和人工泪液。常用的非甾体类抗炎药如酮咯酸滴眼液点眼(每日 3 次)和双氯芬酸钠滴眼液点眼(每日 4 次),可抑制前列腺素 E₂ 及 I₂ 的合成,减少与变应性结膜炎相关的瘙痒和结膜充血^[38],适用于部分轻度患者,以减少局部糖皮质激素药物的使用,对于急性发作期疗效有限。人工泪液的润滑作用可帮助患者缓解不适症状,同时具有清除变应原、稀释泪液中炎症介质的作用,减轻炎症反应,保护角膜上皮^[39]。

5.4 VKC 的免疫疗法

免疫疗法是一种使身体对特定变应原逐渐脱敏的长期疗法,可减少局部或全身用药,降低药物相关并发症的发生,但前提条件是要有明确的引起症状的变应原。一项针对 VKC 患者的研究表明,皮下免疫疗法比传统的抗组胺药、肥大细胞稳定剂及糖皮质激素滴眼液治疗更有效,分别使临床症状改善 72% 和 59%^[40]。

5.5 VKC 治疗生物制剂

一项病例系列报道用环孢素 A 和他克莫司滴眼液局部治疗失败的 4 例 VKC 患者接受奥马珠单抗治疗后,眼部瘙痒、流泪以及结膜充血等症状和体征均有改善^[41],提示单克隆抗体类药物治疗 VKC 有较好应用前景。

5.6 VKC 角膜并发症的治疗

即使是最轻微的 VKC 角膜并发症,延迟治疗都可能会因感染性角膜炎、角膜瘢痕和血管化,甚至角膜穿孔而导致视力损害,因此早期诊断和及时治疗至关重要。角膜并发症首先应用药物控制 VKC 活动性炎症,减轻进一步组织损害,预防复发。药物无法控制的损害可采取手术治疗。睑结膜铺路石样巨乳头药物治疗不理想且反复发作,可导致角膜受累,引起盾形溃疡,可考虑行手术切除。切除睑结膜巨乳头不仅可以消除对角膜的机械性摩擦,还可以减少结膜中的炎性细胞和炎症介质,有利于角膜病变的改善。有角膜盾形溃疡者,结膜巨乳头引起的机械和化学损伤可以用有润滑作用的滴眼液、肥大细胞稳定剂和糖皮质激素类药物进行治疗。药物治疗可改善无明显炎症的 1 级至 2 级盾形溃疡症状,最终遗留轻微瘢痕;伴有炎症斑块的 3 级盾形溃疡则需要进行手术清创,必要时配戴绷带镜或联合羊膜移植手术治疗^[9]。绷带镜可覆盖角膜病变区,避免机械摩擦所致的角膜上皮脱落,防止角膜病变加重,减轻对角膜神经的刺激,缓解眼表病变及手术创面带来的眼痛、异物性刺激等症状^[42],但不宜长期佩戴。圆锥角膜者应先对患者进行避免揉眼的宣教,早期圆锥角膜可采取角膜胶原交联疗法以预防其进展,晚期圆锥角膜则考虑角膜移植手术。角膜缘干细胞缺乏(Limbal stem cell deficiency, LSCD)是 VKC 的罕见并发症,处理方法类似于其他原因引起的 LSCD,但值得注意的是 VKC 引起的 LSCD 往往双眼发病,自体结膜角膜缘移植手术无法实现,可行同种异体活体结膜、角膜缘移植术^[9]。

6 小结

VKC 是一种慢性复发性过敏性炎症性疾病,主要影响儿童和青少年,发病机制尚不完全清楚。不同于其他变应性结膜炎, VKC 不仅引起结膜病变,还可以导致角膜损害,存在威胁视力的风险。VKC 的治疗主要是药物疗法,除常规应用的抗组胺药和糖皮质激素类药物外,免疫抑制剂已成为治疗 VKC 的首选,在稳定病情、降低复发和减少其他药物使用产生的不良反应方面发挥重要的作用。合并角膜并发症的患者应在药物治疗的基础上采取适当的手术疗法。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Alemayehu AM, Yibekal BT, Fekadu SA. Prevalence of vernal keratoconjunctivitis and its associated factors among children in Gambella town, southwest Ethiopia, June 2018 [J/OL]. PLoS One, 2019, 14(4): e0215528 [2022-01-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30998721>. DOI: 10.1371/journal.pone.0215528.
- [2] Marey HM, Mandour SS, El Morsy OA, et al. Impact of vernal keratoconjunctivitis on school children in Egypt [J]. Semin Ophthalmol, 2017, 32(5): 543-549. DOI: 10.3109/08820538.2015.1123737.
- [3] Vichyanond P, Pacharn P, Pleyer U, et al. Vernal keratoconjunctivitis: a severe allergic eye disease with remodeling changes [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2014, 25(4): 314-322. DOI: 10.1111/pai.12197.
- [4] Esposito S, Fior G, Mori A, et al. An update on the therapeutic approach to vernal keratoconjunctivitis [J]. Paediatr Drugs, 2016, 18(5): 347-355. DOI: 10.1007/s40272-016-0185-1.
- [5] Chigbu DI, Labib BA. Immunopharmacology in vernal keratoconjunctivitis: current and future perspectives [J/OL]. Pharmaceuticals (Basel), 2021, 14(7): 658 [2022-02-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

- pubmed/34358085. DOI: 10.3390/ph14070658.
- [6] Leonardi A, Busca F, Motterle L, et al. Case series of 406 vernal keratoconjunctivitis patients: a demographic and epidemiological study [J]. Acta Ophthalmol Scand, 2006, 84(3): 406-410. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2005.00622.x.
- [7] Dahal P, Bhattarai S. Clinical presentation of vernal keratoconjunctivitis in Bharatpur Medical College [J]. JCMS-Nepal, 2015, 11(2): 17-19.
- [8] 西北五省(区)春季卡他性角结膜炎研究协作组. 西北地区春季卡他性角结膜炎流行病学研究 [J]. 中华眼科杂志, 1986, 22(1): 43-45.
- [9] Feizi S, Javadi MA, Alemzadeh-Ansari M, et al. Management of corneal complications in vernal keratoconjunctivitis: a review [J]. Ocul Surf, 2021, 19: 282-289. DOI: 10.1016/j.jtos.2020.10.005.
- [10] 姚娟, 李冰, 郑晓汾. 不同类型过敏性结膜炎患者眼表组织中白细胞介素-4、5 和 13 的表达 [J]. 中华实验眼科杂志, 2015, 33(10): 924-929. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.10.013.
- [11] Leonardi A, Sathe S, Bortolotti M, et al. Cytokines, matrix metalloproteinases, angiogenic and growth factors in tears of normal subjects and vernal keratoconjunctivitis patients [J]. Allergy, 2009, 64(5): 710-717. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01858.x.
- [12] Leonardi A, Brun P, Abatangelo G, et al. Tear levels and activity of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-9 in vernal keratoconjunctivitis [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44(7): 3052-3058. DOI: 10.1167/iovs.02-0766.
- [13] Addis H, Jeng BH. Vernal keratoconjunctivitis [J]. Clin Ophthalmol, 2018, 12: 119-123. DOI: 10.2147/OPTH.S129552.
- [14] Liu M, Gao H, Wang T, et al. An essential role for dendritic cells in vernal keratoconjunctivitis: analysis by laser scanning confocal microscopy [J]. Clin Exp Allergy, 2014, 44(3): 362-370. DOI: 10.1111/cea.12264.
- [15] Aali F, Barjui SP, Aali F, et al. Investigation of the association between (CCTTT)_n polymorphism in NOS2 gene and serum IgE level in patients with vernal keratoconjunctivitis in Chaharmahal va Bakhtiari Province [J]. Gene Reports, 2018, 12: 165-170. DOI: 10.1016/j.genrep.2018.06.010.
- [16] De Smedt S, Wildner G, Kestelyn P. Vernal keratoconjunctivitis: an update [J]. Br J Ophthalmol, 2013, 97(1): 9-14. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-301376.
- [17] Al-Hakami AM, Al-Amri A, Abdulrahim I, et al. Is there is an association between the presence of *Staphylococcus* species and occurrence of vernal keratoconjunctivitis? [J]. Saudi J Ophthalmol, 2015, 29(4): 255-258. DOI: 10.1016/j.sjopt.2015.05.002.
- [18] 李炜炜, 王智群, 张阳, 等. 745 例变应性结膜炎的临床特点 [J]. 中华实验眼科杂志, 2017, 35(7): 645-650. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.07.015.
- [19] Li WW, Wang ZQ, Zhang Y, et al. Clinical characteristics of 745 cases of allergic conjunctivitis [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2017, 35(07): 645-650. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.07.015.
- [20] Ghigliani DG, Zicari AM, Parisi GF, et al. Vernal keratoconjunctivitis: an update [J]. Eur J Ophthalmol, 2021, 31(6): 2828-2842. DOI: 10.1177/11206721211022153.
- [21] Bruschi G, Ghigliani D G, Osagnoli S, et al. Role of ocular cytology in vernal keratoconjunctivitis [J]. Immunity, inflammation and disease, 2020, 8(1): 3-7.
- [22] 刘家琦, 李凤鸣. 实用眼科学 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 264-265.
- [23] Azari AA, Arabi A. Conjunctivitis: a systematic review [J]. J Ophthalmic Vis Res, 2020, 15(3): 372-395. DOI: 10.18502/jovr.v15i3.7456.
- [24] Feizi S, Javadi MA, Alemzadeh-Ansari M, et al. Management of corneal complications in vernal keratoconjunctivitis: a review [J]. Ocul Surf, 2021, 19: 282-289. DOI: 10.1016/j.jtos.2020.10.005.
- [25] Reddy JC, Basu S, Saboo US, et al. Management, clinical outcomes, and complications of shield ulcers in vernal keratoconjunctivitis [J]. Am J Ophthalmol, 2013, 155(3): 550-559. DOI: 10.1016/j.ajo.2012.09.014.
- [26] Wajnsztajn D, Solomon A. Vernal keratoconjunctivitis and keratoconus [J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2021, 21(5): 507-514. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000765.
- [27] 吴开力, 李坤珂. 重视过敏性结膜炎的诊断与治疗 [J]. 中华实验眼科杂志, 2018, 36(9): 661-665. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.09.002.
- [28] Wu KL, Li KK. Attaching importance to diagnosis and treatment of allergic conjunctivitis [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2018, 36(9): 661-665. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.09.002.
- [29] 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 我国过敏性结膜炎诊断和治疗专家共识 (2018 年) [J]. 中华眼科杂志, 2018, 54(6): 409-414. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2018.06.003.

- [28] Kumar S, Gupta N, Vivian AJ. Modern approach to managing vernal keratoconjunctivitis [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2010, 10 (3) : 155-162. DOI: 10.1007/s11882-010-0101-7.
- [29] Manti S, Parisi GF, Papale M, et al. Clinical efficacy and safety of omalizumab in conventional treatment-resistant vernal keratoconjunctivitis: our experience and literature review [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2021, 9 (1) : 3-7. DOI: 10.1002/iid3.384.
- [30] Miyazaki D, Takamura E, Uchio E, et al. Japanese guidelines for allergic conjunctival diseases 2020 [J]. *Allergol Int*, 2020, 69 (3) : 346-355. DOI: 10.1016/j.alit.2020.03.005.
- [31] Leonardi A, Doan S, Amrane M, et al. A randomized, controlled trial of cyclosporine A cationic emulsion in pediatric vernal keratoconjunctivitis: the VEKTIS study [J]. *Ophthalmology*, 2019, 126 (5) : 671-681. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.12.027.
- [32] Bremond-Gignac D, Doan S, Amrane M, et al. Twelve-month results of cyclosporine A cationic emulsion in a randomized study in patients with pediatric vernal keratoconjunctivitis [J]. *Am J Ophthalmol*, 2020, 212 : 116-126. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.11.020.
- [33] Rasmussen M, Schou MG, Bach-Holm D, et al. Comparative efficacy of medical treatments for vernal keratoconjunctivitis in children and young adults: a systematic review with network meta-analyses [J]. *Acta Ophthalmol*, 2022, 100 (1) : 35-44. DOI: 10.1111/aos.14858.
- [34] Lallemand F, Daull P, Benita S, et al. Successfully improving ocular drug delivery using the cationic nanoemulsion, novasorb [J/OL]. *J Drug Deliv*, 2012, 2012 : 604204 [2022-03-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22506123>. DOI: 10.1155/2012/604204.
- [35] Pucci N, Caputo R, di Grande L, et al. Tacrolimus vs. cyclosporine eyedrops in severe cyclosporine-resistant vernal keratoconjunctivitis: a randomized, comparative, double-blind, crossover study [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2015, 26 (3) : 256-261. DOI: 10.1111/pai.12360.
- [36] Caputo R, Marziali E, de Libero C, et al. Long-term safety and efficacy of tacrolimus 0.1% in severe pediatric vernal keratoconjunctivitis [J]. *Cornea*, 2021, 40 (11) : 1395-1401. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002751.
- [37] Ohashi Y, Ebihara N, Fujishima H, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial of tacrolimus ophthalmic suspension 0.1% in severe allergic conjunctivitis [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2010, 26 (2) : 165-174. DOI: 10.1089/jop.2009.0087.
- [38] 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.
- [39] AlHarkan DH. Management of vernal keratoconjunctivitis in children in Saudi Arabia [J]. *Oman J Ophthalmol*, 2020, 13 (1) : 3-12. DOI: 10.4103/ojo.OJO_263_2018.
- [40] Mahdy RA, Nada WM, Marei AA. Subcutaneous allergen-specific immunotherapy versus topical treatment in vernal keratoconjunctivitis [J]. *Cornea*, 2012, 31 (5) : 525-528. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181eae270.
- [41] Occasi F, Duse M, Nebbioso M, et al. Vernal keratoconjunctivitis treated with omalizumab: a case series [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2017, 28 (5) : 503-505. DOI: 10.1111/pai.12737.
- [42] 中国健康管理协会接触镜安全监控与视觉健康专业委员会. 中国治疗用绷带镜临床应用专家共识 (2019 年) [J]. *中华眼科杂志*, 2019, 55 (6) : 405-412. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2019.06.002.

(收稿日期:2022-04-13 修回日期:2022-05-10)

(本文编辑:尹卫靖)

消息

中译版《RETINA RYAN 视网膜(原书第 6 版)》正式出版

英文原著《Ryan's Retina Sixth Edition》是誉冠全球的经典视网膜研究专著,自 1989 年首版以来,一直被欧洲和美国的眼底病医生誉为眼底病领域的“圣经”,至今已 5 次再版,目前为第 6 版。中译版《RETINA RYAN 视网膜(原书第 6 版)》由首都医科大学附属北京同仁医院眼科周楠博士独立翻译,由北京同仁医院眼科魏文斌教授主审,并有幸邀请学贯中西的惠延年教授为此译本做序,将于 2022 年 6 月 6 日(国际爱眼日)正式出版发行。

原著《Ryan's Retina Sixth Edition》由 Andrew P. Schachat, C. P. Wilkinson, David R. Hinton, Srinivas R. Sadda, Peter Wiedemann 等教授联合国际著名眼底病领域的专家倾力编著,是国际上公认为经典、实用的关于眼底病诊断与治疗的眼科学巨著,由 Elsevier 出版社出版,目前仅第 4 版有中文译版。本译著为原书第 6 版中译版,周楠博士在翻译过程中秉承认真、严谨的科学态度,力求在忠于原著的基础上做到信·达·雅。

该书分为上、中、下 3 卷本,共 159 篇。上卷共 4 篇 41 章,对视网膜影像及诊断、解剖学及生理学、视网膜损伤机制、遗传学、基础科学及临床转化进行深入论述;中卷共 55 章,详尽阐释视网膜变性和营养不良、视网膜血管病、脉络膜血管/Bruch 膜病、炎症性病变/葡萄膜炎及药物相关、光损伤、妊娠相关、视盘发育异常及外伤性视网膜病变的发生机制和诊疗方法;下卷共 63 章,详细介绍视网膜脱离巩膜扣带手术和玻璃体切除手术方法和机制以及视网膜、脉络膜和玻璃体肿瘤的诊疗原则和临床实践。

该书全面展示当今眼底病检查、诊断、治疗的最新理念和技术,代表了目前国际眼底病临床诊疗和应用基础进展的前沿研究,新版原著在既往经典知识的基础上更新了国际上相关的标准诊疗规范,增加了近年来眼科在 OCTA、视网膜干细胞移植、人工视网膜、人工智能等里程碑式突破性创新的国际前沿科技知识和进展,融入了创新药物的临床试验结果,是眼底病知识体系经典与创新的融合和发展。

该书是国际经典眼科学译著,由中国科学技术出版社出版,印刷精美,包含大量高清美图,便于广大眼科医师直观地理解深奥的眼科学知识和手术的精细操作,是眼科研究生、住院医师和视网膜内、外科医生学习眼底病基础知识和最新临床实践的力作。

《RETINA RYAN 视网膜(原书第 6 版)》共 2 683 页,铜版纸彩色印刷,定价 1 980 元;全国各大书店和网上商城均可订购。

(本刊编辑部)

