

· 临床研究 ·

0.05% 他克莫司滴眼液治疗难治性免疫相关角膜溃疡的疗效及安全性研究

祝磊 王丽娅 张俊杰 王璐璐 栗占荣 余晓菲 李金

【摘要】 **背景** 难治性免疫相关角膜溃疡的局部药物治疗难以奏效,全身使用糖皮质激素和免疫抑制剂有产生严重不良反应的可能。研究表明他克莫司局部用药可以抑制局部的免疫性炎症,但目前没有关于质量分数 0.05% 他克莫司滴眼液治疗难治性免疫相关角膜溃疡疗效和安全性的研究。**目的** 研究 0.05% 他克莫司滴眼液点眼治疗难治性免疫相关角膜溃疡的疗效及安全性。**方法** 采用观察性研究方法,对 2010 年 7 月至 2014 年 9 月于河南省立眼科医院用 0.05% 他克莫司滴眼液治疗的难治性免疫相关角膜溃疡患者 17 例 21 眼的疗效进行评估,其中男 11 例 14 眼,女 6 例 7 眼;平均年龄 52 岁。患者中 11 例未发现全身疾病,免疫学检测未见异常;6 例有全身免疫性疾病,包括 Wegener 肉芽肿 1 例,风湿性关节炎 4 例,溃疡性结肠炎 1 例,全身免疫性疾病经内科治疗病情已控制。单眼发病者 13 例,双眼发病者 4 例。病灶大于 3 个象限者 2 例 2 眼,2 个象限以下者 15 例 19 眼。患者均经局部质量分数 1% 环孢素 A 和糖皮质激素治疗后角膜溃疡不愈或持续进展。采用 0.05% 他克莫司滴眼液点眼,根据病情调整用药剂量,分别于治疗前、治疗后 1 周及 1、3、6、12 和 24 个月裂隙灯显微镜下动态观察角膜溃疡的病灶变化,采用激光扫描共焦显微镜 HRT-III 检查角膜病灶区炎性细胞密度的变化,评价 0.05% 他克莫司滴眼液的疗效。治疗期间观察和记录用药后眼部的不良反应,定期应用化学发光微粒子免疫法检测患者的血药质量浓度,实验室检查包括患者血常规、血糖水平和肝肾功能,评价药物的安全性。**结果** 本组患者治疗疗程为 8~24 个月,平均 18.1 个月。9 眼治疗 12 个月,12 眼治疗 24 个月。裂隙灯显微镜检查可见治疗后 1 个月 15 例 19 眼角膜溃疡面积缩小,2 例 2 眼因溃疡进展而行板层角膜移植术,术后继续给予 0.05% 他克莫司滴眼液治疗;治疗后 3 个月角膜溃疡愈合;治疗后 6 个月病灶部位角膜基质浸润及水肿均消失。激光扫描共焦显微镜检查结果显示,治疗前及治疗后 1 周、1 个月、3 个月、6 个月、12 个月、24 个月,患眼角膜病灶部位炎性细胞密度分别为 (958 ± 329) 、 (858 ± 339) 、 (459 ± 261) 、 (192 ± 124) 、 (98 ± 52) 、 (44 ± 24) 和 $(3 \pm 2)/\text{mm}^2$,随着治疗时间的延长,炎性细胞密度逐渐下降,总体比较差异有统计学意义 ($F=125.439, P=0.000$),其中治疗后 1、3、6、12 和 24 个月角膜炎性细胞密度较术前明显减少,差异均有统计学意义 (均 $P=0.000$)。患眼治疗期间 4 例出现一过性局部刺激感或烧灼感;患者血药质量浓度均在 1.0 ng/ml 以下,实验室检查未见异常。**结论** 0.05% 他克莫司滴眼液治疗后难治性免疫相关角膜溃疡愈合,炎症反应消失,不良反应轻微。

【关键词】 角膜溃疡/药物疗法; 滴眼剂; 他克莫司/治疗; 他克莫司/不良反应; 共焦显微镜; 治疗效果

Safety and efficacy of 0.05% tacrolimus eye drops for refractory ulcerative keratitis Zhu Lei, Wang Liya, Zhang Junjie, Wang Lulu, Li Zhanrong, Yu Xiaofei, Li Jin. Henan Eye Institute, Henan Eye Hospital, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Zhu Lei, Email: hnyks135@126.com

【Abstract】 **Background** Local medical treatment of refractory immunologic keratitis is unsuccessful, and systemic steroids and immunosuppressive agents could cause severe side-effects. Tacrolimus is a potent immunosuppressive drug, it has been proved that topical application of tacrolimus could reduce immunologic inflammation. The safety and efficacy of 0.05% tacrolimus eye drops for refractory immunologic keratitis has not been described. **Objective** This study was to evaluate efficacy and safety of 0.05% tacrolimus eye drops for refractory ulcerative keratitis. **Methods** A retrospective study was performed. Twenty-one eyes of 17 patients with refractory immunologic keratitis, which had uncontrolled inflammation despite initially treatment including topical steroids and 1% cyclosporine A, were enrolled, including 11 males and 6 females, with the mean ages of 52 years. Infectious ulcer

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.09.012

作者单位: 450003 郑州, 河南省眼科研究所 河南省立眼科医院

通信作者: 祝磊, Email: hnyks135@126.com

was excluded by laboratory tests. No systemic disease was found in 11 patients, and Wegener's granulomatosis, rheumatoid arthritis and ulcerative colitis were seen in 1 patient, 4 patients and 1 patient respectively before presentation and they were all in remission under conventional systemic therapy. Four patients got binocularly involved and thirteen patients were monocularly involved. Of the 21 eyes, 2 eyes with ulcer were ≥ 3 quarters of the limbus, and 19 eyes with ulcer were ≤ 2 quarters. All patients were treated with 0.05% tacrolimus eyedrops after discontinuing cyclosporine A. The dosage was adjusted according to the severity of inflammation and was gradually tapered when improvement occurred. The corneal lesions were examined under the slit lamp microscope and Heidelberg HRT3 Rostock Cornea Module regularly, and inflammatory cell infiltrations were analyzed with Cell Count[®] software (Heidelberg Engineering GmbH). The safety variables were monitored regularly, including adverse response of eye, tacrolimus blood concentrations measured by chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) and laboratory examinations of blood routine, blood glucose level, liver and kidney function. **Results** The patients were treated and followed-up for a mean duration of 18.1 months (range, 8–24 months). Corneal ulcer area was obviously reduced 1 month after treatment in 19 eyes, and 2 eyes of 2 cases received anterior lamellar keratoplasty due to progressive corneal destruction despite of tacrolimus therapy. Corneal ulcer was cured 3 months after treatment, and stromal edema and infiltration disappeared 6 months after treatment under the slit lamp microscope. The inflammatory cell densities at lesion zone were (958±329), (858±339), (459±261), (192±124), (98±52), (44±24) and (3±2)/mm² before treatment and 1 week, 1 month as well as 3, 6, 12, 24 months following treatment, respectively, showing a gradually decline as time lapse ($F=125.439, P=0.000$), and the inflammatory cells were significantly decreased in 1, 3, 6, 12 and 24 months following the administration of 0.05% tacrolimus eye drops in comparison with that before treatment (all at $P=0.000$). The therapy duration was 12 months in 9 eyes and 24 months in 12 eyes. Transient irritation sensation occurred in 4 eyes during the treating period. Blood concentrations of tacrolimus were below 1.0 ng/ml in all of the patients. No abnormality was found in laboratory tests. **Conclusions** The use of 0.05% tacrolimus eye drops is a safe and effective approach to refractory immunologic keratitis.

[**Key words**] Corneal ulcer/drug therapy; Ophthalmic solutions; Tacrolimus/therapeutic use; Tacrolimus/adverse effects; Microscopy, confocal; Treatment outcome

难治性免疫相关角膜溃疡通常位于角巩膜缘和周边角膜,呈持续进展,造成角膜组织的严重破坏,甚至导致角膜穿孔,部分患者也可累及巩膜,伴有全身免疫性疾病者,如类风湿关节炎及 Wegener 肉芽肿等,治疗更为棘手。目前,全身使用糖皮质激素和免疫抑制剂是较为有效的治疗方法,但长期使用可能发生全身不良反应。此外,这类药物的应用时间较长,需制定个体化治疗方案并进行严密监测,因此限制了其临床应用^[1-5]。质量分数 0.05% 他克莫司是一种强效免疫抑制剂,主要用于肝脏、肾脏等器官移植及免疫性疾病的治疗,但全身应用存在一定的不良反应^[6-8]。有研究表明,0.05% 他克莫司皮肤及眼部给药可抑制局部免疫性炎症反应,不良反应较少^[9-14],但迄今其用于难治性免疫相关角膜溃疡的疗效报道较少。本研究中应用 0.05% 他克莫司滴眼液对难治性免疫相关角膜溃疡进行治疗,研究其疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

对 2010 年 7 月至 2014 年 9 月于河南省立眼科医院用 0.05% 他克莫司滴眼液治疗的难治性免疫相关角膜溃疡患者 17 例 21 眼的临床资料进行回顾性分

析。难治性免疫相关角膜溃疡主要为边缘性角膜溃疡,经微生物检查排除感染性炎症,包括巩膜受累者,且局部应用糖皮质激素、环孢素 A 不能控制病情,以及全身相关疾病已治愈但角膜溃疡不愈或持续进展,或伴发糖皮质激素性青光眼者。排除有单纯疱疹角膜炎病史者。共纳入 17 例 21 眼,其中男 11 例 14 眼,女 6 例 7 眼;年龄 25~74 岁,平均 52 岁;4 例患者为双眼先后发病;2 例 2 眼的病灶 ≥ 3 个象限,其余 15 例 19 眼病灶均 ≤ 2 个象限;患者病程为 2~33 个月,平均 14.4 个月;患者均发病 1~4 次,平均复发 2.2 次。1 例患者 2 年前诊断为 Wegener 肉芽肿,眼部发病时全身病情已得到控制,角膜溃疡累及 3 个象限,邻近巩膜组织受累;1 例患者的溃疡性结肠炎已治愈;4 例类风湿关节炎患者全身病情控制较好;其余 11 例患者经免疫学检查,如类风湿因子、抗核抗体、ANCA 及胸部 X 射线摄片等均未发现异常。所有患者均接受过糖皮质激素、质量分数 1% 环孢素 A 滴眼液点眼和强的松片口服治疗,但边缘角膜溃疡不愈或持续进展。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 0.05% 他克莫司滴眼液由河南省立眼科医院药物研究室使用他克莫司注射剂(商品名:普乐可复,爱尔兰 Astellas Pharma Co. Limited 公

司)配制,患者均停用 1% 环孢素 A,给予 0.05% 他克莫司滴眼液点眼,每日 6 次,根据角膜炎症及溃疡愈合情况调整用药方法,2 眼因糖皮质激素性青光眼给予降眼压治疗,6 眼有全身疾病者维持内科治疗。

1.2.2 观察指标及检查方法 治疗期间定期裂隙灯显微镜检查,观察指标包括结膜充血程度、角膜溃疡及周围组织浸润情况、前房炎症、眼压和晶状体透明性变化等。使用 HRT-III 型激光扫描共焦显微镜(德国海德堡公司)分别于 0.05% 他克莫司滴眼液点眼前和点眼后 1 周及 1、3、6、12 和 24 个月检查角膜炎症较重部位,扫描范围为 $384\ \mu\text{m}\times 384\ \mu\text{m}$,水平和纵向分辨率均为 $1\ \mu\text{m}$,连续扫描,每帧图像间隔 $2\ \mu\text{m}$ 。应用 Heidelberg Tomograph III Cornea Module 图像分析软件,选取炎症细胞较多的 3 个光学切面计算炎症细胞的平均数量,动态观察炎症的变化。

患者分别于用药后 1 d、1 周及 3、12 和 24 个月应用化学发光微粒子免疫检测法(ARCHITECT i 2000 化学发光免疫分析仪,美国雅培公司)检测血药质量浓度,参照 Patel 等^[15]的方法收集患者血液标本,每个观察时间点收集 6~8 个血液标本,保证血样化验的稳定性和足够的数量参与统计,共 40 个样本。血药质量浓度低于 $1.5\ \text{ng/ml}$ 者视为药物的质量浓度是安全的。同时进行血常规、血糖水平、肝功能和肾功能检查,评价用药的安全性,并记录用药后眼局部的不良反应。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计学软件进行统计分析。本研究测量指标的数据资料经 K-S 检验符合正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示。采用患者治疗前后检测指标的自身对照试验设计,治疗前及治疗后各时间点间角膜病灶炎症细胞密度的总体差异比较采用重复测量的单因素方差分析,检验水准 $\alpha=0.05$;不同时间点间多重比较采用 Bonferroni 检验。校正检验水准 $\alpha'=0.05/(6-1)=0.01$ 。

2 结果

患者治疗疗程为 8~24 个月,平均 18.1 个月。治疗后 1 周,裂隙灯显微镜检查可见结膜充血略减轻,但角膜溃疡面积无明显变化;治疗后 1 个月,结膜充血明显减轻,15 例 19 眼角膜溃疡面积缩小,2 例 2 眼用 0.05% 他克莫司滴眼液治疗 1 个月后因角膜组织破坏严重,溃疡进展而行板层角膜移植术,术后继续给予 0.05% 他克莫司滴眼液治疗;治疗后 3 个月,角膜溃疡均愈合;治疗后 6 个月,病灶角膜基质浸润及水肿均消失。激光扫描共焦显微镜检查结果显示,0.05% 他克莫司滴眼液治疗前及治疗后 1 周、1 个月、3 个月、6 个

月、12 个月,患眼角膜病灶部位炎症细胞密度分别为 (958 ± 329) 、 (858 ± 339) 、 (459 ± 261) 、 (192 ± 124) 、 (98 ± 52) 、 (44 ± 24) 和 $(3\pm 2)/\text{mm}^2$,随着治疗时间的延长炎症细胞密度逐渐下降,总体比较差异有统计学意义($F=125.439, P=0.000$),其中治疗后 1 周与治疗前比较角膜炎性细胞密度的差异无统计学意义($P=0.278$);治疗后 1、3、6、12 和 24 个月角膜炎性细胞密度较术前分别减少 52.0%、80.0%、89.0%、95.4% 和 99.7%,差异均有统计学意义(均 $P=0.000$)(图 1)。患者治疗后 12 个月,有 11 例 15 眼(包括 2 眼手术的患者)偶见炎症细胞,停用 0.05% 他克莫司,但其中 2 眼分别于停药后 1 个月和 2 个月复发,给予 0.05% 他克莫司滴眼液,治疗 2 个月后炎症得到控制;6 例 6 眼治疗后 24 个月给予 0.05% 他克莫司滴眼液,每天 1 次。停药后 9 例随访至 36 个月,均未见复发(图 2,3)。

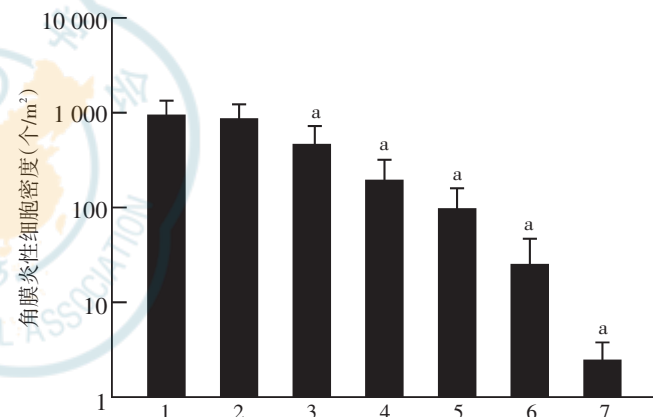


图 1 0.05% 他克莫司滴眼液治疗前后角膜炎症细胞密度的变化 $F=125.439, P=0.000$ 。与治疗前比较, $^a P=0.000$ (重复测量单因素方差分析, Bonferroni 检验, $n=21$) 1: 治疗前 2: 治疗后 1 周 3: 治疗后 1 个月 4: 治疗后 3 个月 5: 治疗后 6 个月 6: 治疗后 12 个月 7: 治疗后 24 个月

0.05% 他克莫司滴眼液点眼时有 4 例出现一过性局部刺激感或烧灼感,继续用药后逐渐消失。治疗期间,2 眼入组时因糖皮质激素性青光眼给予降眼压治疗,眼压控制正常。0.05% 他克莫司滴眼液治疗期间,17 例的血液样本中有 3 例未检测到他克莫司,1 例血药质量浓度为 $1.1\ \text{ng/ml}$,13 例血药质量浓度均在 $1.0\ \text{ng/ml}$ 以下,平均为 $(0.338\pm 0.305)\ \text{ng/ml}$ 。治疗期间患者血常规、血糖、肝功能和肾功能均未见异常。

3 讨论

免疫相关角膜溃疡的治疗目的是控制局部炎症,减少组织破坏,促进溃疡愈合,预防复发。目前糖皮质激素和其他免疫抑制剂是控制炎症的主要药物,首选局部用药,对于角膜炎症持续进展和溃疡不愈者需全

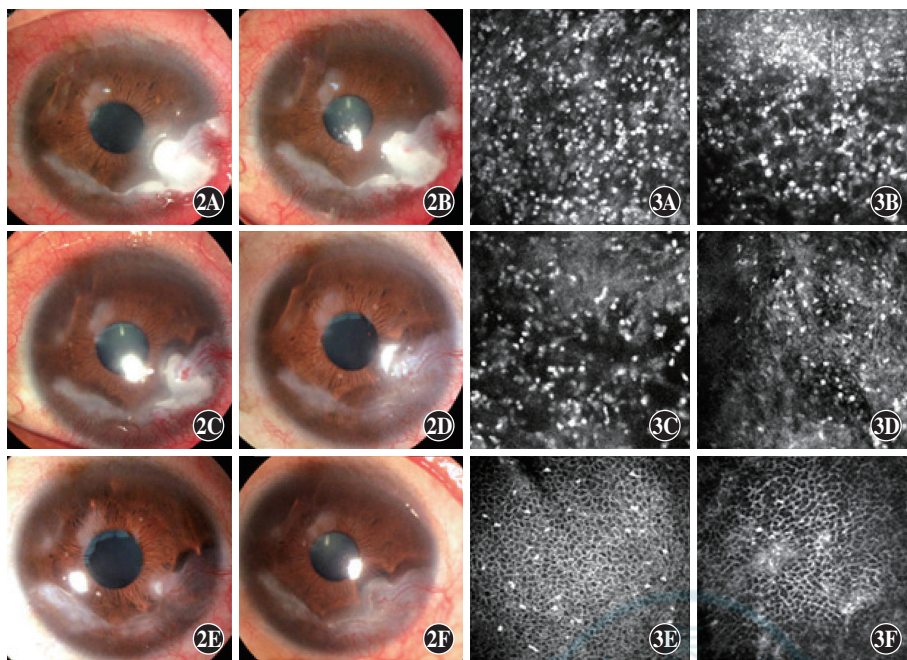


图 2 1 例类风湿关节炎免疫相关角膜溃疡患者 0.05% 他克莫司滴眼液治疗前后裂隙灯显微镜下表现 A: 治疗前右眼鼻侧及下方周边部角膜溃疡, 鼻下侧组织破坏较重, 部分病灶接近角膜光学区, 周围角膜基质浸润水肿明显 B: 治疗后 1 周周边角膜溃疡无明显变化, 但溃疡周围角膜基质浸润和水肿开始减轻 C: 治疗后 1 个月角膜溃疡开始愈合, 基质破坏较重区有新生血管长入, 浸润和水肿明显减轻 D: 治疗后 3 个月角膜溃疡基本愈合, 可见病灶角膜基质仍有轻度浸润和水肿 E: 治疗后 6 个月角膜溃疡完全愈合 F: 治疗后 24 个月病灶表现为血管化角膜白斑
图 3 与图 2 同一患者治疗前后激光扫描共焦显微镜检查 A: 治疗前病灶区可见角膜大量炎性细胞浸润 B: 治疗后 1 周角膜病灶区炎性细胞减少 C: 治疗后 1 个月角膜基质炎性细胞明显减少 D: 治疗后 3 个月角膜基质仍有少量炎性细胞浸润 E: 治疗后 6 个月角膜上皮细胞间仍有散在炎性细胞 F: 治疗后 1 年角膜上皮细胞排列规则, 炎性细胞消失

身给药。长期局部或全身使用糖皮质激素和环孢素 A 等免疫抑制剂都有出现并发症的可能^[4]。因此, 对于难治性、易复发的免疫相关角膜溃疡患者需寻找疗效好、不良反应少的药物。

他克莫司具有抑制抗原特异性 T 细胞的活化和增生、抑制免疫和炎性细胞中的细胞因子转录等作用, 主要用于心脏、肝脏、肾脏、造血干细胞等器官移植的预防排斥反应和自身免疫疾病的治疗。他克莫司的治疗窗比较窄, 全身用药时需要监测血药质量浓度以调整剂量, 限制了其临床应用^[16-17]。有研究显示, 他克莫司药膏局部用药治疗特应性皮炎、银屑病等有较好的疗效, 未发现明显不良反应, 表明该药的局部应用是安全且有效的^[9-10, 12]。

本研究使用 0.05% 他克莫司滴眼液治疗难治性免疫相关角膜溃疡, 21 眼中仅 2 眼因溃疡进展而行治疗性板层角膜移植术, 其他患眼治疗后 1 个月角膜炎症均明显减轻, 溃疡开始愈合, 病灶炎性细胞减少 52%; 继续治疗 3 个月时溃疡愈合, 炎性细胞减少 80%, 表明 0.05% 他克莫司滴眼液有明显疗效; 治疗后 6 个月, 裂隙灯显微镜检查显示角膜炎症完全控制,

但激光扫描共焦显微镜检查病灶处仍有炎性细胞, 提示除了裂隙灯显微镜检查外, 激光扫描共焦显微镜检查可以为判断炎症控制情况提供更为客观的依据, 为了防止复发, 给予 0.05% 他克莫司滴眼液点眼, 用药次数减为每日 2 次。治疗 12 个月时, 11 例 15 眼 (包括 2 眼手术患者) 激光扫描共焦显微镜检查偶见炎性细胞, 即停止治疗, 但是有 2 眼分别于停药后 1 个月和 2 个月复发, 经重新治疗炎症得到控制。本研究中所有病例治疗期间无复发, 而停药后 2 眼复发, 说明控制炎症后逐步减少用药量, 维持较长时间的治疗可能对于预防复发有一定帮助。

他克莫司是强效免疫抑制剂, 目前研究证实局部应用后全身吸收的量极少^[18]。一项关于特应性皮炎患者长期局部外用他克莫司软膏治疗的研究发现, 治疗后 1 周, 他克莫司血药质量浓度为 $(1.73 \pm 0.48) \text{ ng/ml}$, 治疗后 12 个

月血药质量浓度为 $(1.07 \pm 0.42) \text{ ng/ml}$, 总量为 0.27 ~ 0.7 g/年, 治疗前后 CD4^+ 细胞、 CD8^+ 细胞、自然杀伤细胞、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 比值及白细胞总数均无明显变化, 说明较长时间局部应用他克莫司软膏全身吸收少, 不会对免疫细胞造成影响^[19]。本研究对患者应用药物的不同时间进行的血药质量浓度的检测也表明 0.05% 他克莫司滴眼液点眼仅有很低水平的系统吸收。此外, 本组患者用药后未见不良反应, 表明 0.05% 他克莫司滴眼液治疗难治性免疫相关角膜溃疡是安全的。

本研究的方法和结果有一定的局限性, 如纳入的病例数较少, 观察时间有限, 此外, 本研究仅为描述性研究, 并未进行病例对照分析, 应进一步进行大样本、长期随访的临床对照研究验证 0.05% 他克莫司治疗难治性溃疡性角膜病变的优势及其安全性。

参考文献

- [1] Thorne JE, Jabs DA, Qazi FA, et al. Mycophenolate mofetil therapy for inflammatory eye disease[J]. *Ophthalmology*, 2005, 112(8): 1472-1477.
- [2] Baker KB, Spurrier NJ, Watkins AS, et al. Retention time for corticosteroid-sparing systemic immunosuppressive agents in patients with inflammatory eye disease[J]. *Br J Ophthalmol*, 2006, 90(12): 1481-1485. doi:10.1136/bjo.2006.097998.

- [3] Galor A, Thorne JE. Scleritis and peripheral ulcerative keratitis [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2007, 33 (4) : 835-854. doi:10.1016/j.rdc.2007.08.002.
- [4] Messmer EM, Foster CS. Vasculitic peripheral ulcerative keratitis [J]. *Surv Ophthalmol*, 1999, 43 (5) : 379-396.
- [5] Yagci A. Update on peripheral ulcerative keratitis [J]. *Clin Ophthalmol*, 2012, 6 : 747-754. doi:10.2147/OPTH.S24947.
- [6] Tung TH. Tacrolimus (FK506): Safety and Applications in Reconstructive Surgery [J]. *Hand (N Y)*, 2010, 5 (1) : 1-8. doi:10.1007/s11552-009-9193-8.
- [7] Hoekstra HJ, Hawkins K, de Boer WJ, et al. Gastrointestinal complications in lung transplant survivors that require surgical intervention [J]. *Br J Surg*, 2001, 88 (3) : 433-438. doi:10.1046/j.1365-2168.2001.01693.x.
- [8] Sloper CM, Powell RJ, Dua HS. Tacrolimus (FK506) in the treatment of posterior uveitis refractory to cyclosporine [J]. *Ophthalmology*, 1999, 106 (4) : 723-728.
- [9] Lo YH, Cheng GS, Huang CC, et al. Efficacy and safety of topical tacrolimus for the treatment of face and neck vitiligo [J]. *J Dermatol*, 2010, 37 (2) : 125-129. doi:10.1111/j.1346-8138.2009.00774.x.
- [10] Leibold M, Freeman AK, Chapman MS, et al. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2004, 51 (5) : 723-730.
- [11] Lee YJ, Kim SW, Seo KY. Application for tacrolimus ointment in treating refractory inflammatory ocular surface diseases [J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 155 (5) : 804-813. doi:10.1016/j.ajo.2012.12.009.
- [12] Schachner LA, Lamerson C, Sheehan MP, et al. Tacrolimus ointment 0.03% is safe and effective for the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in pediatric patients: results from a randomized, double-blind, vehicle-controlled study [J/OL]. *Pediatrics*, 2005, 116 (3) : e334-342 [2014-02-24]. <http://pediatrics.aappublications.org/content/116/3/e334.long>. doi:10.1542/peds.2004-2638.
- [13] Kheirkhah A, Zavareh MK, Farzod F, et al. Topical 0.005% tacrolimus eye drop for refractory vernal keratoconjunctivitis [J]. *Eye (Lond)*, 2011, 25 (7) : 872-880. doi:10.1038/eye.2011.75.
- [14] 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.
- [15] Patel RR, Vander Straten MR, et al. The safety and efficacy of tacrolimus therapy in patients younger than 2 years with atopic dermatitis [J]. *Arch Dermatol*, 2003, 139 (9) : 1184-1186. doi:10.1001/archderm.139.9.1184.
- [16] 于立新, 刘小友, 胡敏燕. FK506 的药代动力学及临床研究 [J]. *第一军医大学学报*, 2000, 20 (6) : 539-540. doi:10.3321/j.issn.1673-4254.2000.06.020.
- [17] Przepiorka D, Nash RA, Wingard JR, et al. Relationship of tacrolimus whole blood levels to efficacy and safety outcomes after unrelated donor marrow transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 1999, 5 (2) : 94-97.
- [18] Kalavala M, Dohil MA. Calcineurin inhibitors in pediatric atopic dermatitis: a review of current evidence [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2011, 12 (1) : 15-24. doi:10.2165/11319300-000000000-00000.
- [19] 蒋冲, 邓俐, 陈飏, 等. 长期外用他克莫司软膏对特应性皮炎患者免疫力的影响 [J]. *皮肤性病诊疗学杂志*, 2013, 20 (2) : 93-96. doi:10.3969/j.issn.1674-8468.2013.02.007.

(收稿日期:2015-04-12)

(本文编辑:尹卫靖 刘艳)

· 病例报告 ·

雷珠单抗玻璃体腔注射治疗新生血管性年龄相关黄斑变性一例

哈文静

患者,女,71岁,2013年3月因右眼视物遮挡1个月来诊,就诊时最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA) 0.3,裂隙灯显微镜下可见晶状体皮质局限性楔状混浊,间接检眼镜检查可见黄斑区视网膜下盘状出血,荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)及吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)检查可见黄斑中心凹区脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)性高荧光(图1)。临床诊断为右眼新生血管性年龄相关黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD),给予0.5 mg 雷珠单抗玻璃体腔注射。注射后3 d患者视力改善,未按要求复诊,至注射后3个月复诊,BCVA为0.6,黄斑区出血减少,OCT检查显示黄斑区视网膜形态接近正常(图2)。玻璃体腔注射后10个月,患者因右眼视力再次下降就诊,BCVA为0.02,OCT显示黄斑区视网膜增厚,内层可见不规则低反射暗区,为囊样水肿(图3)。再次给予雷珠单抗玻璃体腔注射治疗,剂量同前。注射后间接检眼镜下可见黄斑部出血、水肿均吸收(图4),但视力无明显改善。注射后4周,患眼接受第3次等剂量注射,注射后1个月OCT显示黄斑区视网膜下液吸收,视网膜变薄,但各层结构

紊乱,视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)反射带与高反射的纤维化组织融合(图5),视力无明显提高。患者再次失访。第3次注射后1年,患者因右眼遮挡感加重再次就诊,视力为手动/眼前,间接检眼镜下可见黄斑区大片瘢痕及新的出血(图6),故行第4次雷珠单抗玻璃体腔注射,剂量同前。注射后1个月、2个月分别行OCT检查,显示黄斑区大片瘢痕形成,呈弥散性、不规则高反射带(图7),患眼视力无改善。

讨论:AMD多发生于老年人,近年来发病率逐渐上升,严重损害视功能,尤其是新生血管性AMD^[1-2]。目前,玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物已经成为治疗新生血管性AMD的主要方法,通常采用初始治疗期后按需治疗方案联合每月监测的方案^[3-4],其疗效取决于治疗是否规范、患者的病程及对治疗的依从性。本例患者开始治疗后BCVA从0.3增加至0.6,由于对疾病的认知度较差未按照医嘱及时随访和规范治疗,病情反复并加重。研究表明,新生血管性AMD发病3个月视力即下降1行,病程持续1年视力可下降3行,病程2年者视力下降4行。20%的新生血管性AMD的患者基线视力<0.1,病程持续3年视力<0.1者可达76%,40%在确诊后3年视力下降6行以上^[5]。Anchor研究中,治疗起始期的3个月每月注射1次雷珠单抗后视力共提高了10.3个字母,此后每月注射1次直至24个月,患眼视力持续稳定提高,但较第3个月时仅提高了1.8个字母。Spitzer

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.09.013

作者单位:750001 银川爱尔眼科医院

通信作者:哈文静,Email:nx_hwj@126.com