

# 《神经营养性角膜病的识别、诊断和治疗的专家共识》解读

郭楚祎<sup>1</sup> 石文卿<sup>2</sup> 邵毅<sup>1</sup>

<sup>1</sup>南昌大学第一附属医院眼科,南昌 330006;<sup>2</sup>复旦大学附属金山医院眼科,上海 201500

通信作者:邵毅,Email:freebee99@163.com

**【摘要】** 神经营养性角膜病(NK)是一种相对少见的退行性角膜疾病,随着时间的推移,可造成不同程度的眼表损害,导致角膜溃疡、穿孔甚至致盲。改善眼表损害的最佳时机在 NK 的早期阶段,而早期 NK 患者的典型症状较少,导致其诊断往往被延误。2021 年《BMC Ophthalmology》于 21 卷第 1 期发布了《神经营养性角膜病的识别、诊断和治疗的专家共识》。本文通过对该共识中 NK 筛查时机以及最佳的诊断和治疗方案进行解读,以期进一步提高眼科医生对筛查和治疗 NK 的认识,并优化 NK 诊断和治疗方案的管理规范。

**【关键词】** 角膜疾病; 角膜炎; 角膜上皮; 三叉神经疾病; 共识

**基金项目:** 中央引导地方科技发展项目(20211ZDG02003); 江西省重点研发项目(20181BBG70004、20203BBG73059)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220829-00399

## Interpretation of Expert Consensus on the Identification, Diagnosis and Treatment of Neurotrophic Keratopathy

Guo Chuyi<sup>1</sup>, Shi Wenqing<sup>2</sup>, Shao Yi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Jinshan District Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 201500, China  
Corresponding author: Shao Yi, Email: freebee99@163.com

**【Abstract】** Neurotrophic keratopathy (NK) is a relatively rare degenerative corneal disease. Over time, it can cause varying degrees of ocular surface damage, leading to corneal ulcers, perforations and even blindness. The best opportunity to reverse ocular surface damage is in the earliest stage of NK. However, patients experience few typical symptoms and diagnosis is often delayed. In 2021, *BMC Ophthalmology* published the *Expert Consensus on the Identification, Diagnosis and Treatment of Neurotrophic Keratopathy* in Volume 21. Through the interpretation of the consensus, this paper hopes to further improve ophthalmologists' understanding of the screening and treatment of NK, and optimize the management norms of NK diagnosis and treatment.

**【Key words】** Corneal diseases; Keratitis; Corneal epithelium; Trigeminal nerve diseases; Consensus

**Fund program:** The Central Government Guides Local Science and Technology Development Foundation (20211ZDG02003); Key Research Foundation of Jiangxi Province (20181BBG70004, 20203BBG73059)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220829-00399

神经营养性角膜病变(neurotrophic keratopathy, NK)是由不同水平三叉神经损伤所引起的角膜神经支配受损,从而导致角膜感觉缺失和营养功能异常,继而引起角膜上皮损害的一种角膜退行性疾病<sup>[1]</sup>。面神经分支的损伤也可能影响自主神经系统,减少泪液的产生和分泌,并可能导致干眼和 NK<sup>[2]</sup>。随着时间的推移, NK 患者可出现角膜上皮细胞破裂,角膜溃疡,角膜穿孔甚至致盲<sup>[3-5]</sup>。改善眼表损伤的最佳时机是在 NK 的早期阶段,但该阶段患者通常很少出现症状,导

致诊断往往被延误。由 9 名角膜专家,1 名综合眼科医生和 1 名验光师组成的 11 人专家小组就何时筛查以及如何更好地诊断和治疗 NK 达成共识,并提出了考虑角膜敏感性测试的建议以及对怀疑 NK 的患者进行诊断测试和 NK 治疗方案的建议,最终形成了《Expert Consensus on the Identification, Diagnosis, and Treatment of Neurotrophic Keratopathy》(《神经营养性角膜病的识别、诊断和治疗的专家共识》)并发表于《BMC Ophthalmology》杂志 21 卷第 1 期<sup>[6]</sup>。本文将对

该共识进行解读,旨在进一步提高医务工作者对 NK 的诊断和治疗水平,从而更好地服务于广大 NK 患者。

## 1 共识制定的方案

制定该共识的专家小组由来自不同地区的 11 名成员组成,他们使用了兰德/加州大学洛杉矶分校制定的德尔菲法<sup>[7-9]</sup>达成共识。德尔菲法是一种群体共识过程,通过要求小组成员对各种患者情景进行会议前评分、会议讨论、会议后重新评分,然后系统地、定量地结合专家意见和已发表的文献,就何时筛查以及如何更好地诊断和治疗 NK 形成共识。专家小组回顾了相关文献的摘要,然后对 735 种患病情景进行了详细的评估,并按 1~9 级对各个症状进行评级。专家小组成员在 646 个情景中评估了角膜敏感度测量的必要性(1=不需要测量,9=非常有必要测量),在 20 个情景中考虑了特定测试和检查方法对 NK 诊断和分期的充分性(1=不充分,9=最佳),在 69 个情景中评估了 NK 治疗的适合性(1=不适合,5=有效但不是最优,9=最优);意见不一致(分歧)被定义为有 2 个及以上小组成员对该症状评级为 1~3 分和 7~9 分<sup>[9]</sup>。对于意见一致的情景,根据其评分的中位数将其分为 3 类(1~3 分、4~6 分、7~9 分);专家小组根据症状评分来制定临床建议,并提供了怀疑为 NK 的临床特征,以及 NK 的诊断和治疗方法。最终,专家小组成员对 94% 的症状评级方案达成一致,而对 7% 的适合测量角膜敏感度情景、10% NK 诊断和分期的特定测试和检查情景以及 3% 的 NK 治疗方案存在分歧。

## 2 NK 诊断和治疗共识

### 2.1 角膜敏感度测量的时机

该共识强烈建议对无痛角膜上皮缺损或上皮缺损持续 14 d 没有改善的患者进行角膜敏感度测量<sup>[10]</sup>。该小组还强烈建议对有疱疹性眼病史的患者和接受过可能损害三叉神经的手术(如脑膜瘤手术、神经鞘瘤手术、射频消融术或腮腺手术)或相关疾病(如中风、多发性硬化症或颅内占位性肿块)的患者进行角膜敏感度测量。患眼疼痛患者被诊断为 NK 可能性较低;然而,对于一部分同时伴有多种并发风险因素的患者,如长期血糖控制不佳以及眨眼次数少或有角膜手术史的患者,该共识强烈建议对其进行检查以确定是否神经性角膜疼痛或全身炎症诱导的疼痛。对于新观察到的角膜上皮荧光素钠染色患者、长期血糖控制不佳的糖尿病患者以及获得性角膜缘干细胞缺乏症患者,诊断为 NK 的可能性较低,该共识建议考虑但并不强烈

建议对其进行角膜敏感度测量。

NK 通常在角膜上皮出现症状的情况下被诊断出来。然而,为了尽早检测出角膜感觉丧失,该共识建议考虑对长期血糖控制不佳的糖尿病患者、非糖尿病视网膜病变或白内障导致的视力下降的患者进行角膜敏感度测量。

### 2.2 NK 诊断和分期的特定测试和检查

根据 Mackie 分类可将 NK 分为 3 个阶段,相对轻微的 1 期(角膜上皮改变)、中度 2 期(角膜上皮缺损)、严重的 3 期(角膜溃疡、穿孔、变薄)<sup>[3-4]</sup>。Dua 等<sup>[1]</sup>建议对 Mackie 分类进行优化,结合可以反映严重程度和预后的角膜感觉检查结果更具有临床意义;该研究将轻度疾病定义为仅有角膜上皮改变,但无上皮缺损,表现为浅表斑点状角膜病变和泪膜不稳定,角膜感觉减弱或缺失;中度疾病定义为角膜感觉缺失合并上皮缺损;严重疾病定义为角膜基质受累、角膜溃疡或穿孔、角膜感觉缺失。该共识认为,NK 诊断和分期的最佳方法是进行角膜神经功能的定量或定性测试,同时通过裂隙灯显微镜检查角膜活体染色和上皮缺损。

对 NK 患者进行回顾性分析发现,常见的病因或相关疾病有疱疹性眼病、手术或相关疾病引起的神经损伤、可能减少眨眼的综合征,如贝尔麻痹或帕金森病,以及重复的角膜手术<sup>[1,11,12-15]</sup>。虽然研究并未明确估计 NK 在糖尿病患者中的发病率,但有报道糖尿病是 NK 的一个常见原因<sup>[13]</sup>,且随着糖尿病的进展,出现糖尿病神经病变和终末器官损伤等病变,这些病变对 NK 的发生有预测作用<sup>[16-23]</sup>。此外,在一项大型回顾性队列研究中,糖尿病患者发生角膜溃疡的可能性是对照组的 1.31 倍<sup>[24]</sup>。

### 2.3 不同分期 NK 中的治疗

对于所有阶段 NK,该共识认为,最佳处理方式包括尽可能停止使用含防腐剂的外用药物;而对一些不含防腐剂替代品的必需外用药物,该共识建议尽可能减少其用药剂量。该共识还建议,对所有阶段 NK 患者的最佳治疗应根据具体情况单独或联合使用无防腐剂的泪液替代物或润滑剂(包括凝胶和软膏)、泪点阻塞和血液制品滴眼液(自体血清滴眼液、脐带血清滴眼液、血小板丰富的血浆滴眼液)<sup>[22-27]</sup>。对于 2 期 NK 患者,该共识建议附加塞奈吉明滴眼液(Cenegermin)(美国食品药品监督管理局唯一批准的 NK 治疗药物)、局部预防性应用无防腐剂抗生素、口服基质金属蛋白酶抑制剂如强力霉素等四环素类药物、治疗性角膜接触镜和新鲜冷冻自保留羊膜治疗<sup>[28-29]</sup>。对于 3 期 NK,除 2 期推荐的治疗方法之外,

应用合成组织粘合剂、睑缘缝合术、羊膜移植和促进角膜神经再生是最佳治疗方法。

### 3 总结与展望

由于早期的患者几乎没有症状, NK 的诊断常常会延误, 造成眼表不可逆的损伤。为提高早期诊断率, 眼科医生需强化对角膜敏感性降低和上皮异常的认识。专家小组就何时筛查角膜敏感度以及如何更好地诊断和治疗 NK 达成共识。该共识通过对特定临床情况下是否需要角膜敏感度测量的 NK 患者进行分类, 阐明了 NK 诊断的最佳实践并提供了一线治疗的选择以及切换治疗方案时机。该共识可以帮助临床医师及早诊断 NK 并提高 NK 患者的护理质量, 从而减缓或阻止疾病进展, 并为不同疾病阶段推荐循证治疗方案。广大眼科医师应根据 NK 患者自身情况进行个性化管理, 尽早对患者进行诊断以最大限度地防控眼表损伤。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Dua HS, Said DG, Messmer EM, et al. Neurotrophic keratopathy [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2018, 66 : 107-131. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2018.04.003.
- [2] Labetoulle M, Baudouin C, Calonge M, et al. Role of corneal nerves in ocular surface homeostasis and disease [J]. *Acta Ophthalmol*, 2019, 97(2) : 137-145. DOI: 10.1111/aos.13844.
- [3] Wright P, Mackie IA. Mucus in the healthy and diseased eye [J]. *Trans Ophthalmol Soc U K (1962)*, 1977, 97(1) : 1-7.
- [4] Mastropasqua L, Nubile M, Lanzini M, et al. *In vivo* microscopic and optical coherence tomography classification of neurotrophic keratopathy [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5) : 6108-6115. DOI: 10.1002/jcp.27345.
- [5] Versura P, Giannaccare G, Pellegrini M, et al. Neurotrophic keratitis: current challenges and future prospects [J]. *Eye Brain*, 2018, 10 : 37-45. DOI: 10.2147/EB.S117261.
- [6] Dana R, Farid M, Gupta PK, et al. Expert consensus on the identification, diagnosis, and treatment of neurotrophic keratopathy [J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2021, 21(1) : 327 [2022-08-08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34493256>. DOI: 10.1186/s12886-021-02092-1.
- [7] Fink A, Kosecoff J, Chassin M, et al. Consensus methods: characteristics and guidelines for use [J]. *Am J Public Health*, 1984, 74(9) : 979-983. DOI: 10.2105/ajph.74.9.979.
- [8] Campbell SM, Braspenning J, Hutchinson A, et al. Research methods used in developing and applying quality indicators in primary care [J]. *Qual Saf Health Care*, 2002, 11(4) : 358-364. DOI: 10.1136/qhc.11.4.358.
- [9] Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, et al. The Rand/UCLA appropriateness method user's manual [M]. Santa Monica: RAND, 2001 : 12-48.
- [10] Vaidyanathan U, Hopping GC, Liu HY, et al. Persistent corneal epithelial defects: a review article [J]. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*, 2019, 8(3) : 163-176.
- [11] Boukdedid R, Abdoul H, Loustau M, et al. Using and reporting the Delphi method for selecting healthcare quality indicators: a systematic review [J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6(6) : e20476 [2022-08-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21694759>. DOI: 10.1371/journal.pone.0020476.
- [12] Sacchetti M, Lambiasi A. Diagnosis and management of neurotrophic keratitis [J]. *Clin Ophthalmol*, 2014, 8 : 571-579. DOI: 10.2147/OPHT.S45921.
- [13] Bonini S, Rama P, Olzi D, et al. Neurotrophic keratitis [J]. *Eye (Lond)*, 2003, 17(8) : 989-995. DOI: 10.1038/sj.eye.6700616.
- [14] Hsu HY, Modi D. Etiologies, quantitative hypoesthesia, and clinical outcomes of neurotrophic keratopathy [J]. *Eye Contact Lens*, 2015, 41(5) : 314-317. DOI: 10.1097/ICL.000000000000133.
- [15] Nemet AY, Vinker S. Considerations and complications after Bells' palsy [J]. *J Clin Neurosci*, 2015, 22(12) : 1949-1953. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.04.030.
- [16] Dehghani C, Pritchard N, Edwards K, et al. Risk factors associated with corneal nerve alteration in type 1 diabetes in the absence of neuropathy: a longitudinal *in vivo* corneal confocal microscopy study [J]. *Cornea*, 2016, 35(6) : 847-852. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000760.
- [17] Hafner J, Zadrazil M, Grisold A, et al. Retinal and corneal neurodegeneration and their association with systemic signs of peripheral neuropathy in type 2 diabetes [J]. *Am J Ophthalmol*, 2020, 209 : 197-205. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.09.010.
- [18] Papanas N, Ziegler D. Corneal confocal microscopy: recent progress in the evaluation of diabetic neuropathy [J]. *J Diabetes Investig*, 2015, 6(4) : 381-389. DOI: 10.1111/jdi.12335.
- [19] Mocan MC, Durukan I, Irkeç M, et al. Morphologic alterations of both the stromal and subbasal nerves in the corneas of patients with diabetes [J]. *Cornea*, 2006, 25(7) : 769-773. DOI: 10.1097/OI.ico.0000224640.58848.54.
- [20] Ferdousi M, Kalteniece A, Petropoulos I, et al. Diabetic neuropathy is characterized by progressive corneal nerve fiber loss in the central and inferior whorl regions [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(3) : 48 [2022-08-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32232351>. DOI: 10.1167/iovs.61.3.48.
- [21] Saito J, Enoki M, Hara M, et al. Correlation of corneal sensation, but not of basal or reflex tear secretion, with the stage of diabetic retinopathy [J]. *Cornea*, 2003, 22(1) : 15-18. DOI: 10.1097/00003226-20030100-000004.
- [22] Jiang MS, Yuan Y, Gu ZX, et al. Corneal confocal microscopy for assessment of diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis [J]. *Br J Ophthalmol*, 2016, 100(1) : 9-14. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-306038.
- [23] Sitompul R. Corneal sensitivity as a potential marker of diabetic neuropathy [J]. *Acta Med Indones*, 2017, 49(2) : 166-172.
- [24] Chang YS, Tai MC, Ho CH, et al. Risk of corneal ulcer in patients with diabetes mellitus: a retrospective large-scale cohort study [J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10(1) : 7388 [2022-08-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32355281>. DOI: 10.1038/s41598-020-64489-0.
- [25] Erdem E, Yagmur M, Harbiyeli I, et al. Umbilical cord blood serum therapy for the management of persistent corneal epithelial defects [J]. *Int J Ophthalmol*, 2014, 7(5) : 807-810. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2014.05.12.
- [26] Yoon KC, You IC, Im SK, et al. Application of umbilical cord serum eyedrops for the treatment of neurotrophic keratitis [J]. *Ophthalmology*, 2007, 114(9) : 1637-1642. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.12.014.
- [27] Huang CT, Chu HS, Hung KC, et al. The effect of human platelet lysate on corneal nerve regeneration [J]. *Br J Ophthalmol*, 2021, 105(6) : 884-890. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-314408.
- [28] Suri K, Kosker M, Raber IM, et al. Sutureless amniotic membrane ProKera for ocular surface disorders: short-term results [J]. *Eye Contact Lens*, 2013, 39(5) : 341-347. DOI: 10.1097/ICL.0b013e3182a2f8fa.
- [29] Brocks D, Mead OG, Tighe S, et al. Self-retained cryopreserved amniotic membrane for the management of corneal ulcers [J]. *Clin Ophthalmol*, 2020, 14 : 1437-1443. DOI: 10.2147/OPHT.S253750.

(收稿日期: 2022-09-26 修回日期: 2023-02-16)

(本文编辑: 张宇 骆世平)