

从亚洲 VKC 专家共识看我国 VKC 的防治

晋秀明 蔡子轩 王宁

浙江大学医学院附属第二医院眼科中心, 杭州 310009

通信作者: 晋秀明, Email: lzyjxm@zju.edu.cn

【摘要】 亚洲专家工作组完成了 2022 年春季角结膜炎 (VKC) 共识, 对亚洲 VKC 的定义、分类、临床表现、诊断与治疗等做出了详细介绍, 确定了尚未满足的临床需求, 包括: (1) VKC 患者的诊断和治疗尚无明确的标准, 该病的发病机制尚不清楚, 且抗变态反应治疗对中度或重度患者往往无效; (2) 治疗和管理亟待规范, 亚洲各国对相同严重程度的患者所采用的治疗和管理策略差别很大, 缺乏明确的、标准化的指南和分级系统; (3) 安全性以及药物相关并发症; (4) 药物治疗的最佳剂量方案。本文将对上述内容进行解读, 并结合《我国过敏性结膜炎诊断和治疗专家共识 (2018 年)》进行分析, 以期对我国 VKC 防治有所帮助。

【关键词】 变应性结膜炎; 诊断; 治疗; 春季角结膜炎; 亚洲; 专家共识

基金项目: 国家自然科学基金 (82171013); 浙江省“尖兵”“领雁”研发攻关计划 (2022C03173)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230628-00027

Prevention and management of VKC in China from the Asian VKC expert consensus

Jin Xiuming, Cai Zixuan, Wang Ning

Eye Center, the Second Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310009, China

Corresponding author: Jin Xiuming, Email: lzyjxm@zju.edu.cn

【Abstract】 The Asian expert working group completed the 2022 consensus on vernal keratitis (VKC), which provides detailed information on the definition, classification, clinical manifestation, diagnosis and treatment of VKC in Asia and identifies unmet treatment needs, including: (1) lack of clear criteria for the diagnosis and treatment of patients with VKC. The pathogenesis of the disease is unclear, and anti-allergy therapy is often ineffective in patients with moderate or severe VKC; (2) the need for standardized treatment and management strategies. Treatment and management of patients with the same severity varies widely among Asian countries, with a lack of clear, standardized guidelines and grading systems; (3) safety and iatrogenic complications; (4) optimal dosing regimen for pharmacologic treatment. In this article, the aspects mentioned above were interpreted and analyzed in the context of the *Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Allergic Conjunctivitis in China (2018)*, with a view to helping the prevention and treatment of VKC in China.

【Key words】 Allergic conjunctivitis; Diagnosis; Treatment; Vernal keratoconjunctivitis; Asia; Expert consensus

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82171013); Major Science and Technology Projects of Zhejiang Province (2022C03173)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230628-00027

变应性结膜炎的发病率在我国逐年升高, 然而, 长期以来, 其诊断标准和治疗方法存在较大差异, 且多依赖于医生个人临床经验。相较于国外的指南和共识, 我国尚缺乏统一的认识和实践规范。《我国过敏性结膜炎诊断和治疗专家共识 (2018 年)》(简称《2018 年专家共识》) 为我国医疗实践提供了标准化的诊断和治疗框架^[1], 有助于提高变应性结膜炎的临床管理水平。春季角结膜炎 (vernal keratoconjunctivitis, VKC) 作

为变应性结膜炎中较为严重的一种亚型, 在亚洲不同地区的认知和诊断上还存在一定差距。2022 年制定的《亚洲春季角结膜炎的诊断、管理和治疗: 亚洲春季角结膜炎管理专家工作组的建议》(简称《亚洲共识》) 填补了这一空白, 其针对 VKC 提出了统一的定义、流行病学特征、诊断标准、治疗方法和预防措施等^[2], 为亚洲地区的医生提供了更为明确的诊疗依据, 有助于 VKC 的早期诊断和有效治疗, 从而改善患者的生活质

量。这些专家共识的发布是基于最佳现有证据,目的在于为临床眼科医生提供 VKC 的诊断和管理指导,促进将最佳证据融入临床实践,推动 VKC 临床实践向以证据为基础的模式迈进,以便为患者提供最佳的疾病控制策略。需注意的是,医生在实际诊疗中应根据患者的具体情况和国内实际情况做出决策。本文总结了《亚洲共识》专家组主张的建议,重点解读了 VKC 的诊断、分级和鉴别诊断以及治疗和管理策略,并结合《2018 年专家共识》进行了分析,以期为我国 VKC 临床诊疗工作和临床诊疗决策提供借鉴和参考。

1 背景

目前 VKC 存在诸多尚未满足的临床需求,比如:VKC 发病机制尚不清楚,其诊断和治疗尚无明确的标准;而且亚洲各国对相同严重程度患者所采用的治疗和管理策略差别很大,缺乏明确的、标准化的指南和分级系统;还存在药物治疗最佳剂量方案未明和相关并发症问题,因此 VKC 管理亟待规范。

1.1 VKC 的定义

VKC 是一种反复发作的变应性、眼表慢性炎症性疾病,通常双侧起病,若诊断和治疗不及时,可能会导致永久性眼表损伤或视力障碍。VKC 的确切发病机制尚未完全阐明,既往认为与 T 淋巴细胞介导的 IV 型超敏反应和免疫球蛋白 E (immunoglobulin, IgE) 介导的 I 型超敏反应共同参与有关^[3],炎症过程涉及嗜酸性粒细胞、肥大细胞、淋巴细胞和眼表结构细胞的激活等^[4-5]。

1.2 VKC 的流行病学

据估计,全球变应性结膜炎患病率为 6%~30%^[6],然而,由于 VKC 的认知和诊断尚不充分,其在亚洲地区的流行病学数据仍有限。最新研究表明,西欧 VKC 的总体患病率较低,为 3.2/10 000,合并角膜并发症的发生率为 0.8/10 000^[7],而在非洲国家, VKC 的患病率为 4.0%~11.1%^[8]。亚洲大部分地区 VKC 的患病率仍不明确。以日本为例, VKC 的患病率约为 1.2%。目前我国尚缺乏全国范围内的 VKC 流行病学研究,一项针对西北地区的调查数据显示 VKC 的患病率为 0.01%~1.42%^[9]。

VKC 好发于儿童,发病年龄常在 5~10 岁^[7],平均持续时间为 4~8 年,一般在青春期前后消退。然而,需要强调的是,在一些病情严重的案例中, VKC 可导致视力永久受损,这给儿童的眼健康和生活质量带来了重大威胁^[10]。

VKC 的发病与环境因素密切相关,在温暖、干燥

和多风的气候中发病率会明显增加。这种气候特点在我国的一些地区十分突出,例如西北地区和北方内陆地区,其气候干燥、日照强烈、风沙较多、温差较大,与 VKC 的发病条件相符^[9]。此外,我国部分地区还受到空气污染和沙尘暴等因素的影响,这可能会加重 VKC 患者的病情^[10-11]。需要注意的是,若季节性变应性结膜炎 (seasonal allergic conjunctivitis, SAC) 未进行适当治疗,则有可能在平均 3 年后演变为常年性变应性结膜炎 (perennial allergic conjunctivitis, PAC),这进一步强调了对 VKC 进行早期干预和治疗的重要性。

1.3 临床分型

VKC 的典型临床特征是上睑结膜和角膜缘处乳头状结节增生。根据这些乳头的位置, VKC 可以分为 3 种主要临床亚型,即睑结膜型、角膜缘型和混合型。睑结膜型 VKC 的特征在于上睑结膜可见鹅卵石状、大小不等、形状不规则的乳头,但直径通常 >1.0 mm^[4]。角膜缘型 VKC 则表现为角膜缘处的结膜下淋巴细胞和嗜酸性粒细胞浸润形成结节,其通常被白色的赘生物覆盖,称为 Horner-Trantas 结节^[4,12]。混合型 VKC 则结合了睑结膜型和角膜缘型的特征,患者同时呈现上述 2 种表现形式,结膜和角膜缘均受到不同程度累及。根据亚洲地区的临床经验,睑结膜型是临床中最常见的 VKC 亚型,混合型患者约占 1/3,单纯角膜缘型不常见。

1.4 VKC 的临床表现和并发症

VKC 早期典型的表现为眼痒、眼红和流泪,也可合并视物模糊、畏光、烧灼感,以及特征性的绳索状、细丝状粘液和/或浆液性分泌物等。其他常见症状包括中度至重度的结膜充血、轻度至中度的结膜水肿、异物感和疼痛,更严重的情况下则会危及视力。

眼睑反复的机械性摩擦和 VKC 相关的炎症会导致多种角膜并发症,包括浅层点状角膜病变 (superficial punctate keratopathy, SPK)、盾形溃疡、角膜瘢痕、圆锥角膜、干眼、角膜缘干细胞缺乏症和继发感染等。此外,重度 VKC 患者也可能出现与眼睑相关的并发症,如上睑下垂,通常伴随着变应性皮炎的症状。值得注意的是,在中国和印度等地报道了一种新的 VKC 临床特征,即角膜缘色素沉着,可观察到角膜缘周围的球结膜上出现细小的金黄色斑点状色素沉着。但是,由于角膜缘周围有丰富的黑色素细胞和肥大细胞,而 VKC 涉及复杂的免疫机制,因此任何角膜缘周围结膜色素沉着都可能是免疫反应的结果,仍需更多的研究来明确这一特征是否可以作为早期或轻度 VKC 的诊断指标^[13]。

2 就 VKC 诊断达成的共识

2.1 VKC 的诊断方法

VKC 的诊断通常基于患者的症状和体征。由于许多关键的临床特征位于角膜或睑结膜上,因此,裂隙灯显微镜检查和眼睑翻转检查至关重要。此外,荧光素钠染色可帮助识别中度或重度 VKC 患者的角膜受累情况。尽管《亚洲共识》提及视力、眼压、泪膜破裂时间、结膜刮片以及角膜激光扫描共聚焦显微镜等检查并非 VKC 诊断的必需检查项目,但它们作为辅助检查有助于更全面地评估患者的眼部情况。如条件具备,可以考虑通过多学科团队的协作,包括皮肤点刺试验、血液检查和变态反应专科检查,来帮助确认 VKC 的诊断。但需注意阴性检查结果并不能排除 VKC 诊断^[14]。笔者建议在临床工作中可以采用裂隙灯显微镜检查、眼睑翻转检查和荧光素钠染色进行初步检查,根据眼表和角结膜情况再进行进一步检查和诊断。

2.2 VKC 的鉴别诊断

除 VKC 外,变应性结膜炎还包括 SAC、PAC、特应性角结膜炎(atopic keratoconjunctivitis, AKC)、巨乳头状结膜炎(giant papillary conjunctivitis, GPC)等。表 1 中概括了《亚洲共识》和《2018 年专家共识》中有关 VKC 及其他常见变应性结膜炎的临床特征和鉴别诊断要点。

角膜受累通常仅见于 VKC 和 AKC 这 2 种严重的眼部变应性疾病,因此我国的诊断和治疗实践中,需要特别关注患者角膜情况。医生应详细记录患者的临床病史,并使用裂隙灯显微镜检查关键临床体征,尽早

做出诊断以明确个体的预后^[14,15-16]。需要特别指出的是,VKC 通常在青春期逐渐缓解,而 AKC 则常常在成年期继续发展。两者的临床表现相似,容易使儿童被误诊为 AKC。然而,AKC 通常伴随特应性皮炎或湿疹、皮肤干燥增厚,因此在初次检查时,医生应特别留意患者皮肤、肘部、颈部或眼角是否存在特应性皮炎等情况^[17]。

另一个需要与 VKC 区分的关键疾病是儿童睑缘炎相关角结膜病变(blepharokeratoconjunctivitis, BKC)。BKC 是由于睑缘炎导致的角结膜病变,在同一年龄段出现睑缘炎的儿童经常被误诊为眼部变应性疾病。通过对症状和角膜病变的评估,可以将其与 AKC 和 VKC 进行鉴别。BKC 患者会有霰粒肿反复发作史,早晨可能会出现眼睑结痂,但分泌物不是主要特征,少数患者会表现为无症状,直至出现畏光、视力下降和角膜混浊。BKC 累及角膜时可出现上皮点状糜烂、角膜炎、中央或旁中心混浊、伴或不伴角膜瘢痕,以及角膜新生血管。此外,结膜下(胆固醇)结晶也可能是 BKC 的一个特殊标志。

还有一些疾病需要与 VKC 进行鉴别,包括药物性结膜炎(用药史和临床病史)、感染性溃疡、巩膜炎(局部或广泛的水肿和紫红色斑点)、衣原体感染(或沙眼,以 Arlt 线和 Herbert 小窝为特征性表现)、角膜异物(去除后可出现角膜上皮缺损)等。有些变应性疾病患者可能因静脉充血导致下睑暗蓝色改变(也称为“变应性黑眼圈”),其通常与变应性鼻炎有关,应注意与 AKC 的典型表现——下睑 Dennie-Morgan 褶皱相鉴别。在临床实践中,正确识别不同类型结膜炎,是确保患者得到适当治疗的关键一步。

表 1 变应性结膜炎的主要临床特征及鉴别诊断

类型	《亚洲共识》	《2018 年专家共识》
VKC	持续性±间歇性加重;IgE 或非 IgE 介导;结膜巨乳头,充血;角膜缘出现 Horner-Trantas 结节;眼睑水肿,假性上睑下垂;SPK±盾形溃疡±春季斑块±角膜炎	I 型和 IV 型过敏反应共同参与;炎性增生性病变;以睑结膜的乳头增生和/或角膜缘的胶冻样增生为主;常累及角膜;
AKC	慢性;IgE 或非 IgE 介导;眼睑湿疹,睑板腺炎,睑缘炎, Dennie-Morgan 眶下皱褶;结膜乳头±纤维化;角膜缘 Horner-Trantas 结节;SPK,盾形溃疡,斑块,混浊,瘢痕,新生血管±角膜炎	I 型和 IV 型过敏反应共同参与;炎性增生性病变;伴有面部特异性皮炎
GPC	持续性;非变应性;结膜巨乳头;角膜缘充血;角膜病变少见	I 型和 IV 型过敏反应共同参与;炎性增生性病变;机械性刺激诱发的睑结膜炎性增生性病变,以上睑结膜为主;结膜乳头直径>1 mm
PAC	持续性;IgE 介导;眼睑±水肿,结膜滤泡化和/或乳头	I 型过敏反应为主;结膜及炎症细胞增生性病变更少或缺乏;缺乏特异性临床表现
SAC	间歇性;IgE 介导;眼睑水肿,结膜滤泡和/或乳头	I 型过敏反应为主;结膜及炎症细胞增生性病变更少或缺乏;好发于某个季节;眼痒,60%伴变应性鼻炎

注:VKC:春季角结膜炎;AKC:特应性角结膜炎;GPC:巨乳头状结膜炎;PAC:常年性变应性结膜炎;SAC:季节性变应性结膜炎;SPK:浅层点状角膜病变;IgE:免疫球蛋白 E;±:伴或不伴



3 就 VKC 临床分级达成的共识

针对 VKC 的临床分级,《亚洲共识》采用了 Bonini 量表^[18]。该量表基于眼表炎症的临床症状和体征将 VKC 按严重程度分为 0~5 级,是目前亚洲广泛应用的分级工具,通常被用来指导制定治疗策略,如果在 2~4 周内症状或体征无改善,则需要加强管理方法。依据该量表的标准,临床上常见的 VKC 严重程度是中度和重度。此外,《2018 年专家共识》也提供了一种程度分级方法,其根据变应性结膜炎的临床表现和所累及部位进行了程度分级。表 2 概述了 2 种分级方法。

《亚洲共识》和《2018 年专家共识》均基于累及眼表的不同部位、症状和体征进行了严重程度分级,这些系统的评估有助于医生更准确地判断 VKC 患者的病情,从而选择适当的治疗方案。笔者认为我国 VKC 患者的临床诊疗指导可参考上述 2 种分级方法。

4 就 VKC 的治疗和管理达成的共识

4.1 非药物治疗和管理

首先,应着重避免接触变应原以及可能加重病情的非特异性环境因素,如阳光、风和海水。此外,对患者进行健康教育在管理疾病方面起着重要作用,主要包括:(1)强烈建议患者经常洗手、洗脸,并保持眼部卫生^[15];(2)建议冷敷,可以减轻充血;(3)人工泪液起到稀释眼表炎性介质浓度的作用,有助于稳定泪膜以提供更好的泪膜屏障抵抗变应原;(4)告知患者和

照护者疾病预期的病程、预后教育以及可能的并发症。向患者及照护者解释药物的使用方法,避免因无人监督或过度使用某些药物而导致视力受损^[19-20]。(5)避免使用含有草药提取物的药品,如含有洋甘菊的滴眼液,因为它们可能与变应原,如艾蒿等发生交叉反应^[15];(6)对于重度 VKC 患者,应当给予心理支持。这些建议有助于改善患者的生活质量,并在治疗中起到辅助作用。

4.2 药物治疗和管理

局部药物应用是 VKC 治疗的主要方式,临床常见药物类别包括抗组胺药、肥大细胞稳定剂、双效药物(抗组胺药和肥大细胞稳定剂的联合)、 α -肾上腺素受体激动剂(血管收缩剂)、非甾体抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drug, NSAID)、免疫调节剂和糖皮质激素等。

针对已经确诊的患者,药物治疗应及早规划,治疗开始的时间可能因季节和变应原暴露情况而有所不同。临床医生应根据患者的病情和严重程度,并在评估治疗获益和风险后做出决定。

4.2.1 常规局部治疗 局部抗组胺药、肥大细胞稳定剂及双效药物均可一定程度上减轻轻度 VKC 患者的症状和体征,《亚洲共识》和《2018 年专家共识》建议将双效药物作为常规局部抗变应性疾病治疗中的首选。但需注意常规抗变态反应药物仅针对 IgE 介导的 I 型超敏反应,对 VKC 发病机制中 T 淋巴细胞介导的炎症反应作用甚微,因此根据患者病情,可考虑与免疫抑制剂或糖皮质激素联合使用^[3]。

表 2 VKC 严重程度分级

《亚洲共识》		《2018 年专家共识》	
分级	症状及体征	分级	症状及体征
0 级 (静止)	无症状;可出现乳头增生,无局部疾病活动性迹象(无结膜充血)	轻度	结膜:少量结膜血管扩张,区域性结膜水肿,结膜乳头累及区域<1/3 上睑结膜面积;角膜缘:出现 1~4 个 Horner-Trantas 结节;角膜:角膜点状上皮脱落
1 级 (轻度)	出现症状;轻度眼部炎症(轻度结膜充血及结膜乳头),无角膜受累,可能存在巨大乳头		
2 级 (中度)	症状同 1 级,但发作更频繁、剧烈;中度结膜充血及结膜乳头,中度角膜受累	中度	结膜:结膜充血介于轻度和重度之间,弥漫性全结膜轻度水肿且不高出结膜囊,结膜乳头累及区域为 1/3~1/2 上睑结膜面积;角膜缘:出现 5~8 个 Horner-Trantas 结节;角膜:角膜片状上皮脱落
3 级 (重度)	症状每天出现且影响日常活动;严重眼部炎症及结膜乳头;结膜充血和分泌物可能与 Horner-Trantas 结节有关;角膜可能出现 SPK		
4 级 (极重度)	每天瘙痒且畏光;严重累及角膜及眼表,眼表及乳头间有黏性分泌物;存在 Horner-Trantas 结节;常出现角膜并发症,如角膜糜烂和溃疡	重度	结膜:结膜血管明显扩张以至于无法区分血管走行,弥漫性全结膜轻度水肿且高出结膜囊,结膜乳头累及区域>1/2 上睑结膜面积;角膜缘:出现 >8 个 Horner-Trantas 结节;角膜:角膜盾形溃疡
5 级 (演变期)	季节性的偶尔发作;可能存在结膜乳头;角膜未受累;上睑结膜或穹窿部结膜纤维化		

注:VKC:春季角结膜炎;SPK:浅层点状角膜病变



局部抗组胺药通过拮抗组胺受体来阻断内源性组胺的炎症效应,从而减轻相关症状和体征,具有良好的安全性和耐受性。大多数用于治疗眼部变应性疾病的抗组胺药物是 H₁ 受体拮抗剂,通过抑制结膜上皮细胞分泌促炎细胞因子从而对包括 VKC 在内的变应性结膜炎发挥作用。第 1 代抗组胺药虽然长期安全性较好,但作用时间较短,效果有限。较新的抗组胺药,如 0.5% 左卡巴斯汀和 0.05% 富马酸依美斯汀等在作用时间和耐受性方面表现更佳。《2018 年专家共识》认为局部抗组胺药对于轻中度变应性结膜炎有效,但在严重或频发病例中可能需要与口服抗组胺药联合使用,尽管起效较慢。

肥大细胞稳定剂通过抑制肥大细胞释放炎症介质,对多种变应性疾病相关的细胞发挥作用,包括嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、肥大细胞和单核细胞等。这类药物通常用于变应性结膜炎间歇期的病情控制。肥大细胞稳定剂通常具有较好的耐受性,但某些制剂可能引起点眼时的轻度不适,在 VKC 治疗中尚缺乏长期疗效和安全性的数据^[15]。《2018 年专家共识》认为肥大细胞稳定剂局部点眼仅可有效减轻 I 型超敏反应中肥大细胞的脱颗粒反应,需 3~5 d 才能达到最佳效果,因此仅适用于变应性结膜炎发作期间的病情控制。

双效药物结合了抗组胺药和肥大细胞稳定剂的双重作用,对缓解急性发作期的炎症反应和控制间歇期的炎症活化有效,如奥洛他定和酮替芬可有效缓解眼痒、流泪、结膜充血、黏液分泌和畏光。双效药物耐受性良好,不会引起明显的眼干症状,优于单独使用抗组胺药或肥大细胞稳定剂。《2018 年专家共识》推荐急性期患者使用该类药物。

4.2.2 局部免疫调节剂 在 VKC 的治疗中,局部免疫调节剂发挥着关键作用,目前临床用药主要包括环孢素 A (cyclosporine A, CsA) 和他克莫司,经常用于对抗变态反应药物无效的急性期或持续发作、中度或重度的 VKC 患者。局部免疫调节剂在点眼时可能会引起眼部疼痛,可指导患者在点眼前使用人工泪液以最大程度地减少点眼时的眼部刺激^[21]。

《亚洲共识》认为,目前亚太地区趋于将 CsA 作为中度、重度或持续性 VKC 患者的一线治疗药物。局部 CsA 可以抑制 Th2 细胞增生和白细胞介素 2 的产生,以及降低眼表和结膜的免疫细胞和炎症介质的水平,可有效控制 VKC 的眼表炎症^[19]。不同浓度的 CsA (0.05%~2.0%) 目前在各个国家的临床适应证不同^[22]。0.1% CsA 阳离子乳剂(0.1% CsA CE)适用于

中度、重度或持续发作的 VKC 患者,可显著改善严重性 VKC 患者的症状、体征和生活质量,其安全性和有效性在近 7 年的多项临床研究中已得到证实^[23],已在亚洲多国上市。若患者仅出现结膜受累,建议单独使用 CsA 治疗,若患者对 CsA 反应不佳可采用糖皮质激素治疗。若患者出现急性加重或角膜并发症(或角膜缘炎)可采取 CsA 与糖皮质激素联合治疗,但由于其免疫抑制机制,CsA 可能需 1 周以上才能发挥作用。

他克莫司主要用于对 CsA 治疗无应答的难治性重度 VKC,也可考虑用于伴眼睑变应性疾病的重度 VKC 患者,但需注意超适应证^[1]。他克莫司通过与 T 淋巴细胞中的 FK506 结合蛋白结合并抑制钙调神经磷酸酶的活性,可改善眼痒、异物感和畏光,以及角膜缘炎症和角膜炎,并控制疾病进展^[24]。目前已发表的小规模临床研究数据证明了该药对 VKC 患者的有效性和耐受性^[25-26]。建议他克莫司(0.02%~0.1%)滴眼液主要用于重度 VKC、有眼睑变应性疾病或 CsA 应答不佳的难治性患者^[15]。

4.2.3 糖皮质激素 局部糖皮质激素冲击疗法可用于治疗持续性、急性加重或角膜受累的重度 VKC,如盾形溃疡或角膜缘结节,可根据 VKC 的严重程度采用低剂量或高剂量的糖皮质激素治疗^[15]。《2018 年专家共识》同样指出,糖皮质激素药物适用于严重变应性结膜炎和病情反复迁延的患者^[1]。然而,对于仅累及结膜的 VKC,不建议将糖皮质激素作为一线治疗。若免疫调节剂(如 CsA)无效或症状持续存在,可使用糖皮质激素治疗。若 VKC 病情急性加重或累及角膜,可考虑与 CsA 联用。

需要注意的是,糖皮质激素会增加眼部不良事件的发生风险,包括眼压升高、青光眼、白内障和感染等。这些不良事件的发生与所使用的糖皮质激素种类、剂量以及治疗持续时间有关。因此,不建议长期使用糖皮质激素。可在监测下选择短期冲击治疗(单独使用或与 CsA 联用),并且应及时逐渐减少剂量。在治疗期间,需要密切监测眼压的变化,以便及时采取措施控制眼压,防止视力严重下降或丧失。

4.2.4 血管收缩剂 局部血管收缩剂可有效缓解眼部充血,但不拮抗任何变应性炎症介质,因此对眼痒几乎无作用,且作用持续时间短。此外,血管收缩剂可能引发多种不良反应,包括反弹发红、慢性滤泡性结膜炎、药物快速耐受和点眼时灼烧或刺痛感,因此,不建议将其广泛用于儿童。《亚洲共识》也不推荐将血管收缩剂用于 VKC 的治疗,即使是用于治疗充血体征也应非常谨慎,不宜长期使用。因此,对于是否使用血管

收缩剂,应根据患者的具体病情慎重考虑,避免不必要的使用,以减少潜在的不良反应。

4.2.5 局部 NSAID NSAID 通常会通过抑制环氧合酶 1 (cyclooxygenase 1, COX-1) 和 COX-2 治疗眼部变应性疾病,其中一些药物还具有轻度抑制细胞间黏附分子 1 表达和泪液色氨酸酶水平的效果^[15]。《亚洲共识》不推荐在 VKC 治疗中使用 NSAID,主要原因是 NSAID 并不直接针对与 VKC 相关的特定炎症机制。此外,它们会产生局部不良反应,如灼烧或刺痛感,并可能增加诱发角膜炎的风险。《2018 年专家共识》也指出,NSAID 对于急性变应性结膜炎的疗效有限,因此在使用时需要谨慎。综合来看,应根据患者的具体情况和症状慎重考虑,以避免潜在的不适和风险。

4.2.6 全身药物治疗 VKC 急性发作时,可通过口服抗组胺药或抗白三烯类药物进行全身治疗,有助于减轻症状以及全身变态反应。第 2 代抗组胺药是首选,因为避免了第 1 代药物可能引发的镇静和抗胆碱能作用,相对安全和易耐受。

4.2.7 变应原特异性免疫疗法 只有在确定了特定变应原,并且存在明确全身超敏反应的情况下才推荐使用变应原特异性免疫疗法。需要接受变应原特异性免疫治疗的患者应转诊至变态反应专科,在选择是否进行免疫疗法时,应结合患者的临床病史、皮肤点刺试验和特异性血清 IgE 结果进行综合考虑^[15]。需要注意的是,目前还没有关于 VKC 变应原特异性免疫治疗的可靠研究数据。

4.3 手术治疗和管理

在极少数情况下,手术治疗可能对结膜鹅卵石样乳头、盾形溃疡、角膜斑块、角膜缘功能不全和其他对药物治疗无应答的 VKC 患者有益。

手术方法包括巨乳头切除、清除角膜斑块以去除毒性细胞,以及角膜移植等^[26]。与药物治疗相比,角膜斑块清除术短期再上皮化率更高、并发症数量更少,可用于中度至重度角膜溃疡的治疗^[27]。也有报道指出,手术治疗可用于角膜受累和存在导致上睑下垂(或机械性假性上睑下垂)的结膜巨乳头患者^[28]。Leonardi 等^[15]不建议使用冷冻疗法和/或巨乳头切除术,因为其仅能治疗 VKC 的并发症而非疾病本身,并且可能会引起不必要的瘢痕。

5 结论

VKC 是一种认知和诊断尚不充分的慢性眼部变应性疾病,是亚洲重要的公共卫生挑战,给患者和医疗人员带来了沉重负担。治疗不当会导致角膜和结膜损

伤加重,最终导致视力受损。因此,通过有效的患者教育以及定期的长期随访,实施充分和持续的治疗非常关键。

VKC 的治疗应该是一个渐进过程,包括明确诱因,对患者/看护者进行良好眼部健康教育,并对症治疗缓解症状。《亚洲共识》强调了在新的治疗和管理模式中,早期使用免疫调节药物以减轻 VKC 的炎症和慢性病变,以及采用局部糖皮质激素冲击疗法来治疗症状持续、急性加重或累及角膜的患者。然而,一旦症状得到控制,任何糖皮质激素的使用都应逐渐减量,以避免不良事件的发生。对于那些明确了变应原的患者,建议将他们转诊至变态反应专科以接受特异性免疫治疗。在极少数对药物治疗无效的患者中,可能需要考虑手术治疗。在实际的临床工作中,医生应根据患者的病情个性化选择治疗方案,对于糖皮质激素的使用应合理谨慎。

VKC 对患者的生活质量和日常生活有着实际的负面影响。近年来的流行病学数据表明,VKC 在儿童中的发病率显著上升,疾病往往会反复发作,严重时会影响视力,从而影响患儿的生活质量,同时也给患儿的家庭和社会带来了经济负担^[29]。儿童若受到变应原或非特异性诱因的暴露,可能会加重症状,导致无法进行正常户外活动,对儿童的日常生活和社交产生了严重的不良影响。我国一项变应性结膜炎与生活质量的前瞻性研究表明,VKC 患儿及其家庭的生活质量较 SAC 和 PAC 均显著下降^[30]。成人 VKC 患者相关的病程延长和持续的炎症状态会显著影响个人的生活和日常活动,并带来额外的经济负担。对于严重的 VKC 患者,可能需要心理支持。因此,对 VKC 患者进行充分的诊断和治疗管理至关重要。

《2018 年专家共识》主要针对变应性结膜炎的临床表现及程度分级、检查诊断、药物治疗进行了讨论,给出了适合我国变应性结膜炎患者的诊断标准和治疗方案。《亚洲共识》进一步明确了 VKC 在诊疗中的诊断标准及分级、治疗和管理策略、安全性及原发性并发症、药物治疗的最佳剂量方案等,这 2 份共识给我国 VKC 的临床诊疗工作提供了重要参考,然而在实际临床工作中,我们仍需根据患者的病情、经济状况和其他因素制定合理的诊疗决策,确保最佳的诊疗实践能够更好地服务于我国的 VKC 患者。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 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.
- [2] Mehta JS, Chen WL, Cheng ACK, et al. Diagnosis, management, and treatment of vernal keratoconjunctivitis in Asia: recommendations from the management of vernal keratoconjunctivitis in Asia Expert Working Group[J/OL]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 882240 [2023-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35979210/>. DOI: 10. 3389/fmed. 2022. 882240.
- [3] 李素霞, 史伟云. 春季角结膜炎的发病机制及治疗研究进展[J]. 中华实验眼科杂志, 2022, 40(5): 481-486. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20220413-00159. Li SX, Shi WY. Advance in mechanism and management study of vernal keratoconjunctivitis [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2022, 40(5): 481-486. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20220413-00159.
- [4] Addis H, Jeng BH. Vernal keratoconjunctivitis[J]. Clin Ophthalmol, 2018, 12: 119-123. DOI: 10. 2147/OPHTH. S129552.
- [5] Bruschi G, Ghiglioni DG, Osnaghi S, et al. Role of ocular cytology in vernal keratoconjunctivitis[J]. Immun Inflamm Dis, 2020, 8(1): 3-7. DOI: 10. 1002/iid3. 278.
- [6] Leonardi A, Castegnaro A, Valerio AL, et al. Epidemiology of allergic conjunctivitis: clinical appearance and treatment patterns in a population-based study[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2015, 15(5): 482-488. DOI: 10. 1097/ACI. 0000000000000204.
- [7] Bremond-Gignac D, Donadieu J, Leonardi A, et al. Prevalence of vernal keratoconjunctivitis: a rare disease? [J]. Br J Ophthalmol, 2008, 92(8): 1097-1102. DOI: 10. 1136/bjo. 2007. 117812.
- [8] Miyazaki D, Fukagawa K, Okamoto S, et al. Epidemiological aspects of allergic conjunctivitis[J]. Allergol Int, 2020, 69(4): 487-495. DOI: 10. 1016/j. alit. 2020. 06. 004.
- [9] 西北五省(区)春季卡他性角结膜炎研究协作组, 袁佳琴, 祁明信, 等. 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.
- [10] Zicari AM, Capata G, Nebbioso M, et al. Vernal keratoconjunctivitis: an update focused on clinical grading system[J/OL]. Ital J Pediatr, 2019, 45(1): 64 [2023-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31113464/>. DOI: 10. 1186/s13052-019-0656-4.
- [11] Hong J, Zhong T, Li H, et al. Ambient air pollution, weather changes, and outpatient visits for allergic conjunctivitis: a retrospective registry study[J/OL]. Sci Rep, 2016, 6: 23858 [2023-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27033635/>. DOI: 10. 1038/srep23858.
- [12] 涂娟, 李霞. 春季角结膜炎的诊疗进展[J]. 广西医学, 2015, 37(4): 520-521, 531. DOI: 10. 11675/j. issn. 0253-4304. 2015. 04. 26.
- [13] Luk FO, Wong VW, Rao SK, et al. Perilimbal conjunctival pigmentation in Chinese patients with vernal keratoconjunctivitis[J]. Eye (Lond), 2008, 22(8): 1011-1014. DOI: 10. 1038/sj. eye. 6702816.
- [14] Leonardi A, Doan S, Fauquet JL, et al. Diagnostic tools in ocular allergy[J]. Allergy, 2017, 72(10): 1485-1498. DOI: 10. 1111/all. 13178.
- [15] Leonardi A, Silva D, Perez Formigo D, et al. Management of ocular allergy[J]. Allergy, 2019, 74(9): 1611-1630. DOI: 10. 1111/all. 13786.
- [16] Takamura E, Uchio E, Ebihara N, et al. Japanese guidelines for allergic conjunctival diseases 2017[J]. Allergol Int, 2017, 66(2): 220-229. DOI: 10. 1016/j. alit. 2016. 12. 004.
- [17] Brémond-Gignac D, Nischal KK, Mortemousque B, et al. Atopic keratoconjunctivitis in children: clinical features and diagnosis[J]. Ophthalmology, 2016, 123(2): 435-437. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2015. 07. 012.
- [18] Bonini S, Sacchetti M, Mantelli F, et al. Clinical grading of vernal keratoconjunctivitis[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2007, 7(5): 436-441. DOI: 10. 1097/ACI. 0b013e3282efb726.
- [19] Gokhale NS. Systematic approach to managing vernal keratoconjunctivitis in clinical practice: severity grading system and a treatment algorithm [J]. Indian J Ophthalmol, 2016, 64(2): 145-148. DOI: 10. 4103/0301-4738. 179727.
- [20] Phulke S, Kaushik S, Kaur S, et al. Steroid-induced glaucoma: an avoidable irreversible blindness [J]. J Curr Glaucoma Pract, 2017, 11(2): 67-72. DOI: 10. 5005/jp-journals-10028-1226.
- [21] 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.
- [22] Lallemand F, Schmitt M, Bourges JL, et al. Cyclosporine A delivery to the eye: a comprehensive review of academic and industrial efforts[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2017, 117: 14-28. DOI: 10. 1016/j. ejpb. 2017. 03. 006.
- [23] 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.
- [24] Müller EG, Santos M, Freitas D, et al. Tacrolimus eye drops as monotherapy for vernal keratoconjunctivitis: a randomized controlled trial[J]. Arq Bras Oftalmol, 2017, 80(3): 154-158. DOI: 10. 5935/0004-2749. 20170038.
- [25] Liu FY, Liu HY, Chu HS, et al. Dermatologic tacrolimus ointment on the eyelids for steroid-refractory vernal keratoconjunctivitis [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2019, 257(5): 967-974. DOI: 10. 1007/s00417-019-04287-1.
- [26] Chatterjee S, Agrawal D. Tacrolimus in corticosteroid-refractory vernal keratoconjunctivitis[J]. Cornea, 2016, 35(11): 1444-1448. DOI: 10. 1097/ICO. 0000000000000918.
- [27] Stock RA, Lazzari S, Martins IP, et al. Surgical debridement of corneal shield ulcers in pediatric patients: two case reports and a review of the literature[J/OL]. J Med Case Rep, 2020, 14(1): 70 [2023-08-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7298766/>. DOI: 10. 1186/s13256-020-02407-8.
- [28] 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.
- [29] Artesani MC, Esposito M, Sacchetti M, et al. Health-related quality of life in children at the diagnosis of vernal keratoconjunctivitis [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2021, 32(6): 1271-1277. DOI: 10. 1111/pai. 13520.
- [30] Zhang SY, Li J, Liu R, et al. Association of allergic conjunctivitis with health-related quality of life in children and their parents [J]. JAMA Ophthalmol, 2021, 139(8): 830-837. DOI: 10. 1001/jamaophthalmol. 2021. 1708.

(收稿日期: 2023-09-10 修回日期: 2024-01-02)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

读者 · 作者 · 编者

本期英文缩略语名词解释

VDAC1: 电压依赖性阴离子通道 1 (voltage-dependent anion channel 1)

VKC: 春季角结膜炎 (vernal keratoconjunctivitis)

(本刊编辑部)

