

《欧洲干眼专家组干眼炎症控制治疗推荐》 解读

宋文静 晏晓明

北京大学第一医院眼科, 北京 100034

通信作者: 晏晓明, Email: yanxiaoming7908@163.com

【摘要】 干眼是目前影响视觉与生活质量最常见的眼表疾病之一。国际干眼工作组报告中建议尽早使用局部糖皮质激素或/和环孢素 A 进行抗炎治疗。然而,目前在临床诊疗中应该何时使用、如何使用局部环孢素 A 和糖皮质激素治疗干眼,尚缺少的相关指导内容。欧洲干眼专家组通过问卷调查的方式就干眼疾病严重程度和进展、干眼患者的管理、环孢素的疗效、安全性和耐受性以及患者教育达成共识,并提出了糖皮质激素和环孢素 A 治疗干眼的具体治疗方案。目前我国开展大规模干眼抗炎治疗的时间较短,相关经验有限。为此,本文结合欧洲干眼专家组抗炎共识的内容及其相关文献,从炎症在干眼疾病发展中的作用、干眼患者的炎症表现方面阐述干眼抗炎治疗的必要性,并汇总分析干眼抗炎药物的使用方法,以期指导我国临床诊疗中干眼的抗炎治疗。

【关键词】 干眼; 炎症; 抗炎治疗; 共识解读

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20231212-00208

Interpretation of Management of inflammation in dry eye disease: recommendations from a European panel of experts

Song Wenjing, Yan Xiaoming

Department of Ophthalmology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: Yan Xiaoming, Email: yanxiaoming7908@163.com

【Abstract】 Dry eye disease (DED) is a common ocular surface disease with significant impact on vision and quality of life. Early anti-inflammatory therapy with topical glucocorticoids and/or cyclosporine A (CsA) is recommended by the Tear Film & Ocular Surface Society Dry Eye Workshop (TFOS DEWS) II report. Currently, there is no clear guidance on several aspects of the use of glucocorticoids and CsA in the management of DED, such as when and how to start therapy. Therefore, a European panel of dry eye experts developed a consensus through a questionnaire covering disease and progression, patient management, efficacy, safety and tolerability of CsA, patient education and criteria that are easy to apply in the clinic, and proposed specific treatment protocols for glucocorticoids and CsA in the treatment of DED. China has just started anti-inflammatory therapy for DED with little information to guide clinical practice. Hence, combining the consensus and relevant literature, this article interprets the role of inflammation in the development of DED, the inflammatory manifestations of DED and the anti-inflammatory therapy to guide the ophthalmologists in clinical practice.

【Key words】 Dry eye; Inflammation; Anti-inflammatory treatment; Consensus interpretation

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20231212-00208

干眼是目前影响视觉与生活质量最常见的眼表疾病之一。2017 年第 2 次国际干眼工作组报告(Dry Eye Workshop II, DEWS II)中提出干眼是以泪膜稳态失衡为主要特征并伴有眼部不适症状的多因素眼表疾病,泪膜不稳定、泪液渗透压升高、眼表炎症反应与损伤以及神经异常是其主要的病理生理学机制^[1]。2020

年中国干眼专家共识定义中也强调了眼表炎症反应在干眼病理生理中的作用^[2]。目前针对干眼患者的管理目标是通过打破干眼病理生理学的恶性循环来恢复眼表的自然稳态,DEWS II 中建议尽早开始使用局部糖皮质激素或/和环孢素 A 进行抗炎治疗^[3]。然而,关于在临床诊疗中应该何时使用、如何使用局部环孢

素 A 和糖皮质激素治疗干眼的相关指导目前较少。因此,欧洲干眼专家组就干眼疾病严重程度和进展,干眼患者的管理,环孢素的疗效、安全性和耐受性以及患者教育相关问题设置问卷,统计调查来自欧洲多个国家的 22 名眼科专家的相关意见并形成共识,提出了糖皮质激素和环孢素 A 治疗干眼的具体治疗方案^[4]。环孢素在我国应用于干眼治疗的时间较短,经验较少。本文结合欧洲干眼专家组抗炎共识的内容,回顾炎症在干眼发生和发展中作用机制的相关文献,阐述干眼抗炎的必要性,并汇总分析干眼抗炎药物的使用方法,以期为我国临床诊疗中干眼的抗炎治疗提供参考。

1 炎症在干眼发生和发展中的作用

泪液蒸发过强和/或泪液分泌不足所致的泪液渗透压升高被认为是干眼的主要机制^[5]。干眼相关的危险因素均可成为泪液渗透压升高的始动因素,而高泪液渗透压可激活眼表上皮细胞和固有免疫细胞的信号通路,触发炎症因子的释放,从而引起干眼炎症的恶性循环,导致泪液功能进一步下降和干眼的恶化^[6]。

1.1 干眼的免疫性炎症机制

发生在眼表的免疫反应机制包括先天性免疫和适应性免疫^[7]。这些免疫反应发生在角膜表面、眼表组织和淋巴组织中,多种 T 细胞参与^[8]。其中淋巴细胞功能相关抗原(lymphocyte function-associated antigen 1, LFA-1)及其相关配体细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1) 之间的相互作用是免疫细胞增殖和浸润的关键^[9]。炎症过程中,急性期细胞因子白细胞介素(interleukin, IL)-1 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 可诱导多种细胞的 ICAM-1 表达上调,ICAM-1 与 LFA-1 结合形成复合体并在眼表炎症和眼免疫反应中发挥重要功能,包括促进树突状细胞向区域淋巴结迁移,诱导 T 细胞分化迁移,结膜上皮和眼表募集 T 细胞等^[10]。因此,LFA-1 与 ICAM-1 的相互作用已成为干眼治疗的靶点之一。

1.2 炎症导致眼表黏膜及泪腺发生改变

眼表黏膜是一层特殊的复层上皮,可作为环境、微生物和炎症损伤的屏障。正常状态下,角膜屏障功能完整,结膜杯状细胞可分泌黏蛋白和耐受因子以维持眼表免疫防御,泪腺可生成正常的泪液,共同维持眼表微环境的平衡。干燥引起的眼部应激会激活丝裂原活化蛋白激酶,诱导促炎因子、趋化因子和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP) 的分泌,诱导眼表细胞特别是杯状细胞的凋亡^[11]。炎症持续存在,角膜和结膜上皮可能停止分泌跨膜黏蛋白和分泌蛋白,同

时分泌的 MMP-9 可以溶解眼表上皮中细胞的紧密连接,造成眼表屏障的破坏^[12-13]。

此外,干眼患者的泪腺也会受到炎症的影响。干燥综合征动物模型中泪腺腺泡上皮细胞中核转录因子 κ B 信号传导通路表达增强,诱导泪腺腺泡凋亡,同时泪腺组织中 CD4⁺T 细胞和 B 细胞浸润并产生 γ 干扰素(interferon γ , IFN- γ),引起泪腺腺泡凋亡^[14-18]。在衰老的泪腺组织中也可以观察到自身反应型 T 细胞浸润和氧化应激,表明泪腺的衰老不仅是一个退行性变化,还与炎症有关^[19-20]。与眼表炎症类似,泪腺细胞内的炎症和浸润的炎症细胞引起的炎症恶性循环持续破坏泪腺组织,导致泪腺组织的功能障碍。

1.3 干眼患者眼部炎症的评估方法

受访专家们一致认为患者症状的严重程度、角膜结膜染色情况、泪膜破裂时间及泪液分泌量可以帮助区别干眼炎症及其他眼表疾病引起的炎症,其中结膜染色情况可以表明干眼的严重程度。国内外对于干眼炎症评估常用的方法包括观察结膜充血、角膜染色和结膜染色的情况。其中通过裂隙灯显微镜直接评估结膜充血状态较为简单易行,还可以通过眼表综合分析仪等设备直接评估眼红指数^[21];角膜荧光素染色已被最新的中国干眼专家共识纳入用于中度干眼的诊断,即角膜荧光素染色 ≥ 5 个点就代表是中度干眼^[22];由于炎症会导致结膜上皮细胞和杯状细胞的凋亡可以采用结膜丽丝胺绿染色评估干眼炎症程度^[23]。

研究者们还尝试了多种方法评估干眼炎症,包括 MMP-9 检测^[24]、泪液细胞因子和趋化因子分析^[25]、眼表免疫标记物定量分析、泪液渗透压检测^[26]以及活体共聚焦显微镜检查等^[27]。虽然目前并没有公认的评估干眼炎症的金标准,但相信随着研究的不断扩展和深入,最终会找到最合适的干眼炎症评估方法。

2 抗炎药物在干眼治疗中的应用

根据 DEWS II 中干眼的定义,泪膜不稳定是干眼发生和发展的关键因素;亚洲干眼协会也提出以“泪膜为导向”的治疗策略(tear film oriented therapy, TFOT)^[28]。抑制眼表炎症可以增加泪液和黏蛋白分泌,改善睑板腺功能障碍,因此在 TFOT 的治疗策略中,炎症的控制也非常重要^[28]。DEWS II 专家组根据患者的病因及严重程度给予对应的治疗方案,同时建议尽早开始使用局部糖皮质激素和/或环孢素 A 进行抗炎治疗,尤其是对人工泪液治疗效果不佳的患者^[3]。我国 2013 年及 2020 年干眼共识中也提出了类似的分级治疗方案^[27,29]。然而,上述共识均没有提出

具体的干眼抗炎治疗方案。欧洲干眼专家组在共识中针对干眼的抗炎治疗进行了重点讨论。

2.1 糖皮质激素及环孢素在干眼抗炎治疗中的应用

目前各种专家共识中提到的关于临床上用于干眼治疗的抗炎药主要包括糖皮质激素、0.05%~0.1%环孢素滴眼液、0.03%他克莫司滴眼液、非甾体抗炎药、LFA-1 拮抗剂立他司特、四环素类药物、阿奇霉素及生物制剂等^[3,22]。其中最常用的主要是 0.05%~0.1%环孢素滴眼液及糖皮质激素滴眼液,这也是欧洲干眼专家组在共识中讨论的重点。

环孢素通过与亲环素形成细胞内复合物来抑制钙调神经磷酸酶途径发挥作用^[30]。它可以增加干眼患者的泪液分泌和杯状细胞密度,抑制 T 细胞活化,降低亲环素介导的 *IL-2*、*IL-6* 和 *IFN-γ* 基因转录,减少上皮细胞和杯状细胞凋亡^[31-32]。欧洲干眼专家组在共识中提出环孢素滴眼液治疗干眼炎症的主要指征包括干眼患者角膜及结膜染色的炎症程度(中重度干眼患者往往存在炎症^[33])、存在免疫相关的全身性疾病、对糖皮质激素类药物治疗的反应不佳、对常规治疗反应不佳等^[4]。如患者存在进展为重度干眼的风险,如原发性 Sjögren 综合征、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、小纤维神经病或糖尿病、其他自身免疫性疾病、瘢痕性类天疱疮等,即使角膜及结膜的染色阴性,也应该尽早使用环孢素滴眼液进行治疗^[4]。

欧洲干眼专家组在共识中推荐糖皮质激素联合环孢素进行干眼的抗炎治疗^[4]。一方面局部应用糖皮质激素起效快,补足环孢素抗炎作用缓慢的缺点;另一方面相比于长期局部应用糖皮质激素的不良反应,长期使用环孢素被认为是安全有效的抗炎方法。欧洲干眼专家组强调环孢素应在糖皮质激素治疗同时或治疗后 1 周内开始使用,患者干眼的相关症状和体征能得到迅速改善,局部对环孢素的耐受性也可以得到提高。糖皮质激素使用 4~8 周后逐渐减量(每 1~2 周减 1 次)至停药^[34-35];环孢素滴眼液每日 2 次维持使用。在激素和环孢素的联合治疗过程中,应定期检查患者治疗效果及监测不良反应^[34],具体检查频率应视使用激素的种类、频率以及患者的具体情况而定^[3,34-35]。

共识认为应在使用环孢素治疗 1 个月及 3 个月后评估患者的治疗反应以确认治疗效果^[4]。研究表明,局部应用环孢素可以作为干眼安全有效治疗的手段长期使用^[3,34,36],甚至有患者在经过环孢素的长期治疗后,干眼的症状和体征可以得到充分和持续的改善,可以选择减少药物使用剂量或者停止治疗,但要注意病情复发的风险^[36]。干眼的诱因之一是眼部手术,为了

提高患者对眼部手术的满意度,需要关注围手术期对眼表的管理。如果患者需要进行相关眼科手术,如白内障手术、青光眼手术等,围手术期可以持续使用环孢素治疗,如出现术后干眼的情况,可继续使用^[37]。

共识中提示环孢素治疗干眼的过程中最常见的不良反应是眼部烧灼感^[38];其他不良反应包括视力模糊、眼痒、结膜充血、分泌物增多、异物感和刺痛感^[31,38]。在给药前和/或给药后 15~20 min 联合使用人工泪液治疗可以显著改善环孢素带来的烧灼、刺痛和刺激症状^[39];将药物预冷使用也可以增加患者用药的舒适度^[34],但要注意满足药物本身需要的储存条件,避免冷冻。考虑到环孢素起效较慢且本身存在的刺激,在使用环孢素治疗的过程中,对患者的教育显得尤为重要,患者对持续治疗的依从性会影响环孢素的治疗效果^[39]。如果患者不能耐受或治疗效果不佳时应及时停药。

糖皮质激素作为多种炎症介质的有效抑制剂,可有效阻断炎症反应^[40]。我国专家共识推荐糖皮质激素用于伴眼部炎症的中重度干眼^[22]。使用原则为低浓度、短疗程、炎症反应控制后停药。使用频率、药物选择及用药时间视眼表炎症反应的严重程度而定,每天 1~4 次,维持治疗 2~4 周,炎症反应减轻后逐渐减少使用频率和用药时间,不作为长期维持用药^[22]。用药期间需密切监测不良反应,包括眼压升高、白内障、伤口愈合能力下降和易感染等,一旦出现,立即停药。

2.2 其他干眼抗炎治疗药物

除了欧洲干眼共识中阐述的糖皮质激素及环孢素外,临床上还使用他克莫司滴眼液、非甾体抗炎药、LFA-1 拮抗剂立他司特、四环素类药物、阿奇霉素及生物制剂等用于干眼抗炎治疗^[3,22]。

他克莫司为链霉菌产生的大环内酯类抗生素,可阻断 T 淋巴细胞活性。目前他克莫司滴眼液更多的应用在春季卡他性角结膜炎的治疗中^[41]。也有研究显示使用 0.03% 他克莫司滴眼液用于原发性干燥综合征患者的治疗,可以提高患者泪膜的稳定性,改善干眼相关症状及体征^[42]。目前我国专家共识推荐他克莫司滴眼液用于重症免疫相关性干眼(急性期)和较为严重的眼表炎症反应,使用频率多为每日 2 次;其抗炎效能强于环孢素,起效快于环孢素,可作为重症患者的冲击治疗药物^[22]。他克莫司主要不良反应为眼部的刺激症状。

立他司特是一种 T 细胞 LFA-1 拮抗剂,可特异性阻断 ICAM-1 与 LFA-1 的结合^[8]。临床研究显示立他司特滴眼液局部点眼可减轻干眼患者的症状,用药后

2 周起效,使用频率为每日 2 次,目前可作为长期治疗干眼的药物^[43]。立他司特主要的不良反应为轻中度的眼部刺激和味觉障碍^[44]。

四环素类药物是一种抑菌剂,低剂量局部应用可治疗睑板腺功能障碍,主要作用机制为抗炎,抗氧化,抗凋亡,降低 MMP,调节脂质,抑制血管新生,下调 IL-8、IL-1b 和 TNF 的表达^[25]。四环素类药物还能抑制细菌脂酶的活性,抑制表皮葡萄球菌、痤疮丙酸杆菌和金黄色葡萄球菌脂酶的产生,减少炎症前游离脂肪酸的释放。目前四环素类药物适用于脂质异常型干眼,如合并有痤疮、玫瑰痤疮、睑板腺功能障碍、慢性睑缘炎等患者^[3]。常用四环素类药物为米诺环素及多西环素,多西环素是目前四环素类药物中的首选药物,推荐米诺环素的成人剂量为每天 100 mg,用药时间为 3 个月。多西环素的成人剂量为每次 200 mg,每日 2 次;1 个月后减少为每日 1 次;2 周后改为 100 mg,每日 1 次,维持 2 个半月;或每日 20 mg,长期维持用药。由于四环素类药物为口服给药,尚无局部制剂,用药时间较长,治疗过程中需注意出现菌群失调、胃肠道反应、光敏反应等全身不良反应,长期使用还需监测肝肾功能,安全性和疗效有待进一步研究^[22]。

阿奇霉素是一种可以用于局部点眼和口服的大环内酯类抗生素,半衰期长,对革兰阳性菌的抗菌活性强,对革兰阴性菌的活性较红霉素强。阿奇霉素还具有免疫调节作用,其可阻断核转录因子 κB 通路,抑制 IL-6、IL-8、MMP 等促炎因子的释放,减轻眼表炎症^[45]。此外,阿奇霉素具有刺激人睑板上皮细胞分化、促进脂质聚集的作用^[3]。阿奇霉素适用于重度或难治性脂质异常型干眼,尤其对全身应用其他抗菌药不耐受者。阿奇霉素的主要不良反应胃肠道刺激症状,如腹泻、恶心、呕吐等,另外还需要注意阿奇霉素的心血管不良事件,主要是表现为心电图 QT 间期延长。

2.3 人工泪液对于干眼炎症的作用

人工泪液是天然泪膜的替代品或补充品,其主要功能是润滑眼表,是干眼治疗的一线用药,理论上不能缓解潜在的炎症^[3,27]。但有研究显示,人工泪液通过减轻眼表摩擦或通过非特异性(低渗滴眼液)/特异性(渗透保护剂)缓解泪液高渗状态,从而减轻眼表炎症反应^[46]。以润滑剂为主要成分或含 0.5% 羧甲基纤维素钠的人工泪液或透明质酸和海藻糖合剂均可减轻炎症^[22]。具体效果还需要进一步研究。

3 小结

随着干眼抗炎治疗的开展,在临床工作中会遇到

如对什么类型患者进行抗炎治疗,如何选择抗炎药物,如何设计抗炎治疗疗程,如何处理抗炎治疗过程中可能出现的问题等亟待解决的问题。目前我国开展的大规模干眼抗炎治疗的时间较短,相关经验有限。相对而言,国外环孢素已上市多年,并有多种抗炎新药用于临床,已积累了较多的临床经验。通过学习欧洲干眼抗炎共识及相关文献,可以帮助临床医生了解目前干眼抗炎治疗的现状,结合我国的实际情况,更好地指导我国临床诊疗中干眼抗炎治疗的具体应用。当然,临床治疗切忌生搬硬套,眼科医师在临床诊疗应该“以人为本”,结合患者的情况辨证施药。随着干眼抗炎治疗在我国的开展,未来能够获得更多适用于我国患者的临床经验,进一步规范我国干眼的治疗工作。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report [J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(3): 276-283. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.008.
- [2] 亚洲干眼协会中国分会,海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组,中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组. 中国干眼专家共识:定义和分类(2020年)[J]. *中华眼科杂志*, 2020, 56(6): 418-422. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20200316-00190.
- [3] Jones L, Downie LE, Korb D, et al. TFOS DEWS II management and therapy report [J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(3): 575-628. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.006.
- [4] Messmer EM, Ahmad S, Benitez Del Castillo JM, et al. Management of inflammation in dry eye disease: recommendations from a European panel of experts [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2023, 33(3): 1294-1307. DOI: 10.1177/11206721221141481.
- [5] Begley C, Simpson T, Liu H, et al. Quantitative analysis of tear film fluorescence and discomfort during tear film instability and thinning [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(4): 2645-2653. DOI: 10.1167/iovs.12-11299.
- [6] Pflugfelder SC, Stern ME. Mucosal environmental sensors in the pathogenesis of dry eye [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2014, 10(9): 1137-1140. DOI: 10.1586/1744666X.2014.944163.
- [7] Schaumburg CS, Siemasko KF, De Paiva CS, et al. Ocular surface APCs are necessary for autoreactive T cell-mediated experimental autoimmune lacrimal keratoconjunctivitis [J]. *J Immunol*, 2011, 187(7): 3653-3662. DOI: 10.4049/jimmunol.1101442.
- [8] Perez VL, Pflugfelder SC, Zhang S, et al. Lifitegrast, a novel integrin antagonist for treatment of dry eye disease [J]. *Ocul Surf*, 2016, 14(2): 207-215. DOI: 10.1016/j.jtos.2016.01.001.
- [9] Periman LM, Perez VL, Saban DR, et al. The immunological basis of dry eye disease and current topical treatment options [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2020, 36(3): 137-146. DOI: 10.1089/jop.2019.0060.
- [10] Marlin SD, Springer TA. Purified intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is a ligand for lymphocyte function-associated antigen 1 (LFA-1) [J]. *Cell*, 1987, 51(5): 813-819. DOI: 10.1016/0092-8674(87)90104-8.
- [11] De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye [J]. *Exp Eye Res*, 2006, 83(3): 526-535. DOI: 10.1016/j.exer.2006.02.004.

- [12] Roat MI, Ohji M, Hunt LE, et al. Conjunctival epithelial cell hypermitosis and goblet cell hyperplasia in atopic keratoconjunctivitis [J]. *Am J Ophthalmol*, 1993, 116 (4) : 456-463. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)71404-7.
- [13] Murube J, Rivas L. Impression cytology on conjunctiva and cornea in dry eye patients establishes a correlation between squamous metaplasia and dry eye clinical severity [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2003, 13 (2) : 115-127. DOI: 10.1177/112067210301300201.
- [14] de Valle E, Grigoriadis G, O'Reilly LA, et al. NF κ B1 is essential to prevent the development of multiorgan autoimmunity by limiting IL-6 production in follicular B cells [J]. *J Exp Med*, 2016, 213 (4) : 621-641. DOI: 10.1084/jem.20151182.
- [15] Okuma A, Hoshino K, Ohba T, et al. Enhanced apoptosis by disruption of the STAT3-I κ B- ζ signaling pathway in epithelial cells induces Sjögren's syndrome-like autoimmune disease [J]. *Immunity*, 2013, 38(3) : 450-460. DOI: 10.1016/j.immuni.2012.11.016.
- [16] Lieberman SM, Kreiger PA, Koretzky GA. Reversible lacrimal gland-protective regulatory T-cell dysfunction underlies male-specific autoimmune dacryoadenitis in the non-obese diabetic mouse model of Sjögren syndrome [J]. *Immunology*, 2015, 145(2) : 232-241. DOI: 10.1111/imm.12439.
- [17] Bian F, Barbosa FL, Corrales RM, et al. Altered balance of interleukin-13/interferon-gamma contributes to lacrimal gland destruction and secretory dysfunction in CD25 knockout model of Sjögren's syndrome [J/OL]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17(1) : 53 [2023-10-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25889094>. DOI: 10.1186/s13075-015-0582-9.
- [18] Meng W, Li Y, Xue E, et al. B-cell tolerance defects in the B6. Aec1/2 mouse model of Sjögren's syndrome [J]. *J Clin Immunol*, 2012, 32(3) : 551-564. DOI: 10.1007/s10875-012-9663-6.
- [19] Coursey TG, Bian F, Zaheer M, et al. Age-related spontaneous lacrimal keratoconjunctivitis is accompanied by dysfunctional T regulatory cells [J]. *Mucosal Immunol*, 2017, 10(3) : 743-756. DOI: 10.1038/mi.2016.83.
- [20] McClellan AJ, Volpe EA, Zhang X, et al. Ocular surface disease and dacryoadenitis in aging C57BL/6 mice [J]. *Am J Pathol*, 2014, 184(3) : 631-643. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.11.019.
- [21] Ferrari G, Rabiolo A, Bignami F, et al. Quantifying ocular surface inflammation and correlating it with inflammatory cell infiltration *in vivo*: a novel method [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(12) : 7067-7075. DOI: 10.1167/iovs.15-17105.
- [22] 亚洲干眼协会中国分会, 海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组. 中国干眼专家共识: 治疗 (2020 年) [J]. *中华眼科杂志*, 2020, 56(12) : 907-913. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20200925-00618.
- [23] Rose-Nussbaumer J, Lietman TM, Shiboski CH, et al. Inter-grader agreement of the ocular staining score in the Sjögren's International Clinical Collaborative Alliance (SICCA) registry [J]. *Am J Ophthalmol*, 2015, 160(6) : 1150-1153. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.08.021.
- [24] Lanza NL, McClellan AL, Batawi H, et al. Dry eye profiles in patients with a positive elevated surface matrix metalloproteinase 9 point-of-care test versus negative patients [J]. *Ocul Surf*, 2016, 14(2) : 216-223. DOI: 10.1016/j.jtos.2015.12.007.
- [25] Lam H, Bleiden L, de Paiva CS, et al. Tear cytokine profiles in dysfunctional tear syndrome [J]. *Am J Ophthalmol*, 2009, 147(2) : 198-205. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.08.032.
- [26] Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II diagnostic methodology report [J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(3) : 539-574. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.001.
- [27] 亚洲干眼协会中国分会, 海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组. 中国干眼专家共识: 检查和诊断 (2020 年) [J]. *中华眼科杂志*, 2020, 56(10) : 741-747. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20200714-00477.
- [28] Tsubota K, Yokoi N, Shimazaki J, et al. New perspectives on dry eye definition and diagnosis: a consensus report by the Asia Dry Eye Society [J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(1) : 65-76. DOI: 10.1016/j.jtos.2016.09.003.
- [29] 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 干眼临床诊疗专家共识 (2013 年) [J]. *中华眼科杂志*, 2013, 49(1) : 73-75. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2013.01.020.
- [30] Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine [J]. *Immunopharmacology*, 2000, 47(2-3) : 119-125. DOI: 10.1016/s0162-3109(00)00192-2.
- [31] Stonecipher KG, Torkildsen GL, Ousler GW 3rd, et al. The IMPACT study: a prospective evaluation of the effects of cyclosporine ophthalmic emulsion 0.05% on ocular surface staining and visual performance in patients with dry eye [J]. *Clin Ophthalmol*, 2016, 10 : 887-895. DOI: 10.2147/OPTH.S101627.
- [32] Stern ME, Schaumburg CS, Dana R, et al. Autoimmunity at the ocular surface: pathogenesis and regulation [J]. *Mucosal Immunol*, 2010, 3(5) : 425-442. DOI: 10.1038/mi.2010.26.
- [33] Yang S, Lee HJ, Kim DY, et al. The use of conjunctival staining to measure ocular surface inflammation in patients with dry eye [J]. *Cornea*, 2019, 38(6) : 698-705. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001916.
- [34] Pleyer U, Geerling G, Schrader S, et al. If artificial tears aren't enough. the importance of inflammatory processes in dry eye disease. practical aspects of an anti-inflammatory therapy of dry eye disease [J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2020, 237(5) : 655-668. DOI: 10.1055/a-1115-4756.
- [35] Singla S, Sarkar L, Joshi M. Comparison of topical cyclosporine alone and topical loteprednol with cyclosporine in moderate dry eye in indian population: a prospective study [J]. *Taiwan J Ophthalmol*, 2019, 9(3) : 173-178. DOI: 10.4103/tjo.tjo_15_18.
- [36] Labetoulle M, Leonardi A, Amrane M, et al. Persistence of efficacy of 0.1% cyclosporin a cationic emulsion in subjects with severe keratitis due to dry eye disease: a nonrandomized, open-label extension of the SANSIKA Study [J]. *Clin Ther*, 2018, 40(11) : 1894-1906. DOI: 10.1016/j.clinthera.2018.09.012.
- [37] Mikalauskiene L, Grzybowski A, Zemaitiene R. Ocular surface changes associated with ophthalmic surgery [J/OL]. *J Clin Med*, 2021, 10(8) : 1642 [2024-10-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33921534>. DOI: 10.3390/jcm10081642.
- [38] Mah F, Milner M, Yiu S, et al. PERSIST: physician's evaluation of restasis[®] satisfaction in second trial of topical cyclosporine ophthalmic emulsion 0.05% for dry eye: a retrospective review [J]. *Clin Ophthalmol*, 2012, 6 : 1971-1976. DOI: 10.2147/OPTH.S30261.
- [39] Epitropoulos AT, Therattil A, Periman LM, et al. Improving tolerance and compliance with topical immunomodulators using micro-emulsion lipid layer artificial tears [J]. *Clin Ophthalmol*, 2020, 14 : 1921-1929. DOI: 10.2147/OPTH.S258983.
- [40] De Paiva CS, Villarreal AL, Corrales RM, et al. Dry eye-induced conjunctival epithelial squamous metaplasia is modulated by interferon-gamma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(6) : 2553-2560. DOI: 10.1167/iovs.07-0069.
- [41] Heikal MA, Soliman TT, Abousaif WS, et al. A comparative study between ciclosporine A eye drop (2%) and tacrolimus eye ointment (0.03%) in management of children with refractory vernal keratoconjunctivitis [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2022, 260(1) : 353-361. DOI: 10.1007/s00417-021-05356-0.
- [42] Moscovici BK, Holzchuh R, Sakasagawa-Naves FE, et al. Treatment of Sjögren's syndrome dry eye using 0.03% tacrolimus eye drop: prospective double-blind randomized study [J]. *Cont Lens Anterior Eye*, 2015, 38(5) : 373-378. DOI: 10.1016/j.clae.2015.04.004.
- [43] Tauber J. A 6-week, prospective, randomized, single-masked study of lifitegrast ophthalmic solution 5% versus thermal pulsation procedure for treatment of inflammatory meibomian gland dysfunction [J]. *Cornea*,

2020, 39(4): 403-407. DOI: 10. 1097/ICO. 0000000000002235.

[44] Nichols KK, Donnenfeld ED, Karpecki PM, et al. Safety and tolerability of lifitegrast ophthalmic solution 5.0%: pooled analysis of five randomized controlled trials in dry eye disease[J]. Eur J Ophthalmol, 2019, 29(4): 394-401. DOI: 10. 1177/1120672118791936.

[45] Goyal S, Chauhan SK, Zhang Q, et al. Amelioration of murine dry eye disease by topical antagonist to chemokine receptor 2 [J]. Arch Ophthalmol, 2009, 127(7): 882-887. DOI: 10. 1001/archophthalmol.

2009. 125.

[46] Messmer EM. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease[J]. Dtsch Arztebl Int, 2015, 112(5): 71-81; quiz 82. DOI: 10. 3238/arztebl. 2015. 0071.

(收稿日期: 2023-12-12 修回日期: 2024-06-20)

(本文编辑: 张宇 骆世平)

· 病例报告 ·

青光眼滤过手术后圆锥角膜 1 例

谭凡¹ 邓应平²¹四川大学华西广安医院眼科, 广安 638500; ²四川大学华西医院眼科, 成都 610041

谭凡于四川大学华西医院接受住院医师规范化培训

通信作者: 邓应平, Email: dyp558@163.com

Keratoconus after trabeculectomy for glaucoma: a case report

Tan Fan¹, Deng Yingping²¹Department of Ophthalmology, West China-Guang'an Hospital, Sichuan University, Guang'an 638500, China;²Department of Ophthalmology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Tan Fan received the standardized training of residents at West China Hospital, Sichuan University

Corresponding author: Deng Yingping, Email: dyp558@163.com

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200803-00558

患者,男,39岁,汉族,因“双眼抗青光眼术后1年,视力下降3个月”于四川大学华西医院眼科就诊。就诊前1年,患者于外院诊断为“双眼青光眼、双眼屈光不正”,并行“右眼小梁切除+周边虹膜切除术及左眼青光眼引流钉植入术”。患者自术后于外院复查时双眼矫正视力为0.4,眼压仍高(具体不详),行局部降眼压治疗(贝美前列素滴眼液+布林佐胺噻吗洛尔滴眼液+酒石酸溴莫尼定滴眼液点双眼;左眼加用布林佐胺滴眼液)。此外,患者自双眼青光眼滤过手术后长期进行眼球按摩以稳定滤过泡及眼压。就诊前3个月视力出现明显下降,未予重视。既往双眼高度近视戴镜矫正30余年。患者全身检查未见明显异常,父母非近亲结婚,否认过过敏性眼病史、家族史。眼科检查:矫正视力右眼为0.1,左眼为0.15;非接触式眼压计测量右眼为10.0 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),左眼为14.9 mmHg;眼前节照相及裂隙灯显微镜检查(图1)显示双眼上方结膜滤过泡平坦,双眼中下方角膜可见线状斑翳,角膜向前隆起变薄,角膜后沉着物(-),前房中深,房水闪辉(-),右眼虹膜可见周切孔,双眼瞳孔直径为4 mm,对光反射稍迟钝,晶状体轻度混浊;眼底检查显示高度近视眼底改变,杯盘比约为1.0。三维眼前节分析仪(Pentacam,德国Oculus公司)显示:双眼角膜均为不规则散光,鼻下方角膜变薄,曲率明显增加,右眼、左眼最薄点角膜厚度分别为447、430 μm,角膜前表面最大屈光力分别升高至65.2、57.7 D,角膜前表面最薄点高度分别为+66、+36 μm,角膜后表面高度分别为+160、+117 μm(图2、表1)。角膜生物力学眼压分析仪(Corvis ST,德国Oculus公司)显示双眼Corvis生物力学指数(CBI)为1.0,双眼生物力学

指数(TBI)为0.98,右眼、左眼Belin/Ambrosio综合偏差值(BAD-D)分别为16.92、14.89(表1)。结合患者青光眼术后长期揉眼史及裂隙灯显微镜检查可见角膜变薄并呈锥形前突等典型临床体征,角膜地形图检查发现角膜旁中央明显变薄及角膜生物力学检查示角膜滞后量和阻力因子量等生物力学指标下降,最终诊断:双眼圆锥角膜,双眼高度近视,双眼抗青光眼术后。治疗上予以双眼验配硬性角膜接触镜提高矫正视力,如患者不能耐受配戴或无法长时间舒适配戴,可考虑试行角膜交联术,同时继续局部点眼控制眼压。患者回当地医院验配硬性角膜接触镜且未再次来我院就诊。

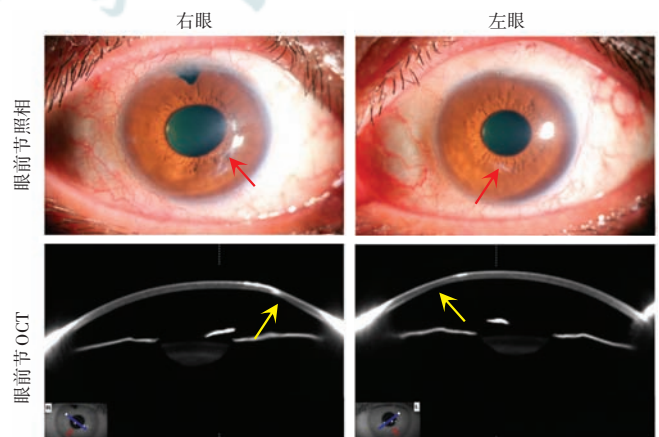


图1 患者双眼眼前节照相及角膜形态 眼前节照相可见双眼下方角膜线状斑翳(红色箭头),右眼虹膜可见周切孔。眼前节OCT可见双眼角膜局部前突变薄(黄色箭头)