

# 他克莫司治疗春季卡他性角结膜炎的疗效分析

张鑫,唐静,王琼,邓应平

作者单位:(610041)中国四川省成都市,四川大学华西医院眼科  
作者简介:张鑫,毕业于成都中医药大学,医学学士,护师,研究方向:临床护理。

通讯作者:邓应平,毕业于四川大学,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:角膜病、青光眼、屈光手术。dyp558@163.com

收稿日期:2013-12-12 修回日期:2014-03-11

## Analysis on tacrolimus efficacy in the treatment of vernal keratoconjunctivitis

Xin Zhang, Jing Tang, Qiong Wang, Ying - Ping Deng

Department of Ophthalmology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

**Correspondence to:** Ying - Ping Deng. Department of Ophthalmology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. dyp558@163.com

Received:2013-12-12 Accepted:2014-03-11

### Abstract

• **AIM:** To evaluate the curative effects of tacrolimus on vernal keratoconjunctivitis (VKC).

• **METHODS:** A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Sixteen ambulatory patients from department of ophthalmology in West China Hospital of Sichuan University were randomly divided into drug treatment group and control group. Patients in treatment group were treated with tacrolimus eye drops, and control group with the basic placebo eye drops. Observation period of the trial was 28 days after taking the drops. The signs and symptoms were recorded and marked respectively. Total variation of ocular signs before or after therapy was main therapeutic index but subjective symptoms were the secondary index.

• **RESULTS:** Comparison in groups: there were significant differences on the scores of signs and symptoms before and after medication. After the drug treatment group, consciousness of each period symptom score was lower than before the medication, and over time, symptom score gradually reduced, the difference was statistically significant, but the control group after the medication had no statistically significant differences between different periods. Compared between the groups: There were no significant differences of subjective symptoms and signs

before and after medication at the first review, but there were statistically significant differences during the other two reviews. Score variation (scores before or after medication) had no significant differences in the first review but had it in the following two times.

• **CONCLUSION:** Tacrolimus can be used to improve the signs and symptoms of VKC, especially for the severe patients who are nonresponse to the anti-anaphylaxis drops. Tacrolimus can be quick and excellent to improve the effects, so it can be applied into clinic.

• **KEYWORDS:** vernal keratoconjunctivitis; tacrolimus; anaphylaxis; curative effect analysis

**Citation:** Zhang X, Tang J, Wang Q, et al. Analysis on tacrolimus efficacy in the treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2014;14(4):666-669

### 摘要

**目的:**评价免疫抑制剂——他克莫司滴眼液治疗春季卡他性角结膜炎(vernal keratoconjunctivitis, VKC)的治疗效果。

**方法:**随机双盲试验,安慰剂对照。收集四川大学华西医院眼科16例门诊患者,将16例患者按就诊顺序随机分为治疗组与对照组。治疗组使用他克莫司滴眼液,对照组使用他克莫司滴眼液基础液,观察期为28d。对研究眼部体征和自觉症状分别进行单项评分,以治疗前后眼部体征总分变化量为主要疗效指标,主观症状为次要疗效指标。

**结果:**(1)组内比较:两组症状和体征在用药前后的差异具有统计学意义,治疗组用药后各个时期的自觉症状评分均低于用药前,且随着时间推移,症状评分逐渐降低,差异有统计学意义,对照组用药后不同时期之间的差异无统计学意义。(2)组间比较:两组患者的主观症状和体征在用药前和用药后第一次复查时差异无统计学意义,之后两次复查差异均具有统计学意义。评分变化量(用药前评分-用药后评分)在用药后第一次复查时差异无统计学意义,之后两次复查差异均具有统计学意义。

**结论:**他克莫司滴眼液能改善VKC患者的体征与症状,对于使用抗过敏滴眼液无明显改善的VKC,具有迅速、优良的改善效果,可应用于临床。

**关键词:**春季卡他性角结膜炎;他克莫司滴眼液;过敏;疗效分析

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.04.25

**引用:**张鑫,唐静,王琼,等.他克莫司治疗春季卡他性角结膜炎的疗效分析.国际眼科杂志2014;14(4):666-669

## 0 引言

春季角结膜炎 ( vernal keratoconjunctivitis, VKC) 又名春季卡他性角结膜炎, 是常见于儿童和青少年的过敏性眼表疾病。本研究采用随机、双盲研究设计方法, 评价免疫抑制剂——他克莫司滴眼液 ( 含 1g/L 他克莫司) 治疗 VKC 的治疗效果, 根据本中心观察结果, 汇报如下。

### 1 对象和方法

**1.1 对象** 收集四川大学华西医院眼科 16 例门诊患者, 年龄  $\geq 6$  岁, 性别不限, 确诊为 VKC。其中, 仅睑结膜型 ( 以睑结膜铺路石样乳头增生为主) 和混合型 ( 兼具明显的睑结膜乳头增生和角膜缘胶冻样增生) 入选, 16 例 32 眼均使用抗过敏药物 ( 肥大细胞稳定剂、组胺拮抗剂) 1a 以上且反复发作多次无改善的患者; 本研究中男 12 例, 女 4 例, 年龄 7 ~ 44 ( 平均  $12.56 \pm 8.97$  ) 岁。

**1.2 方法** 采用随机双盲设计。经签署知情同意后 ( 伦理会批件号: { [2010]-院伦审药临字第 (11) 号 } ), 将 16 例患者按就诊顺序随机分为治疗组与对照组。每组 8 例 16 眼。治疗组为他克莫司滴眼液, 对照组为他克莫司滴眼液基础液 ( 基础液体具体内容: 产品为上市前观察, 成份未公开, 基础液与试验药品之间差异在于不含他克莫司, 余成份相同)。两组药物使用方法相同, 1 滴/次, 每天 2 次, 观察期为 28d。对研究眼部体征 ( 睑结膜: 充血、肿胀、滤泡、乳头、巨大乳头; 球结膜: 充血、水肿; 角膜缘: 特兰塔斯斑、肿胀; 角膜: 上皮) 和自觉症状 ( 包括瘙痒、眼痛、异物感、流泪、畏光、分泌物) 分别进行单项评分, 单项指标均根据无、轻、中、重度评分为 0, 1, 2, 3 分, 以治疗前后眼部体征总积分变化量为主要疗效指标, 主观症状为次要疗效指标。

统计学分析: 采用 SPSS 16.0 软件统计分析, 两组在同一时期的差异比较采用成组 *t* 检验, 用药前后组内差异比较采用方差分析 ( ANOVA)。  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 裂隙灯检查** 用药前入组患者均存在巨大乳头 ( 图 1), 用药 1mo 后明显改善 ( 图 2)。

### 2.2 统计学结果

**2.2.1 组内比较** 两组用药前后自觉症状的变化评分见图 3, 体征评分变化见图 4。

**2.2.1.1 治疗组在不同时间自觉症状差异比较** 对两组患者用药前后的症状、体征评分进行方差分析, 治疗组症状在用药前后的差异具有统计学意义 (  $P = 0.000$  ), 可以认为用药后不同时期治疗组自觉症状与术前具有不同的统计学意义, 因此, 采用 SNK 法进行用药后不同时期与用药前的两两比较, 用药前、后各个时期自觉症状均不相同, 用药后各个时期的自觉症状评分均低于用药前, 且随着时间推移, 症状评分逐渐降低, 差异有统计学意义。

**2.2.1.2 对照组在不同时间自觉症状差异比较** 对照组症状在用药前后的差异具有统计学意义 (  $P = 0.000$  ), 可以认为用药后不同时期对照组自觉症状与术前具有不同或不完全相同的统计学意义。因此, 采用 SNK 法进行用



图 1 用药前上睑结膜铺路石样改变。



图 2 用药后上睑结膜巨大乳头得到明显改善。

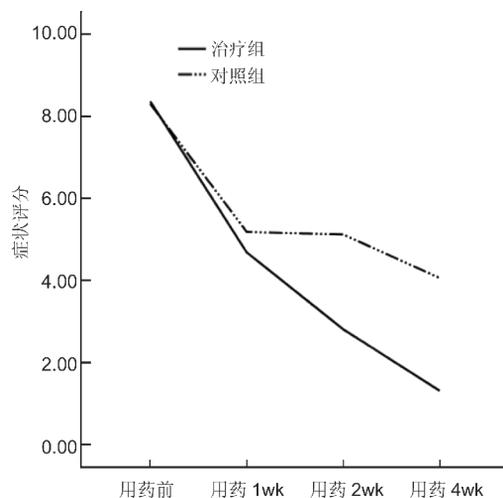


图 3 自觉症状的变化。

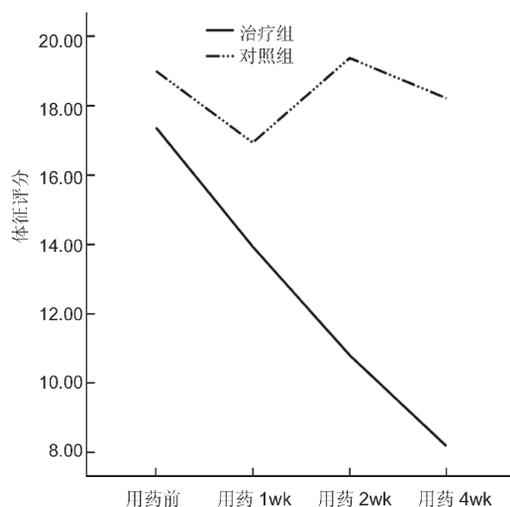


图 4 体征评分的变化。

药后不同时期与用药前的两两比较,用药后与用药前自觉症状均不相同,结合具体数据,用药后各个时期的自觉症状评分均低于用药前,但用药后不同时期之间的差异无统计学意义。

**2.2.1.3 治疗组在不同时间体征差异比较的方差分析** 治疗组体征在用药前后的差异具有统计学意义 ( $P=0.000$ ),可以认为用药后不同时期治疗组体征与用药前不同,因此,采用 SNK 法进行用药后不同时期与用药前的两两比较,用药前、后各个时期体征均不相同,结合具体数据可以看出,用药后各个时期的体征评分均低于用药前,且随着时间推移,体征评分逐渐降低,差异有统计学意义。

**2.2.1.4 对照组在不同时间体征差异比较** 对照组体征在用药前后的差异具有统计学意义 ( $P=0.049$ ),可以认为用药后不同时期对照组体征与术前不同或不完全相同,但是,采用 SNK 法进行用药后不同时期与用药前的两两比较,用药后与用药前体征差异并无统计学意义,因此,不能认为用药后体征评分低于术前。

**2.2.2 组间比较**

**2.2.2.1 治疗组和对照组症状和体征在不同时间段的比较** 治疗组和对照组症状和体征在不同时间段的比较见表 1。治疗组症状用药前评分均值  $8.3750 \pm 2.24722$ ;用药 1wk 评分均值  $4.6875 \pm 1.81544$ ;用药 2wk 评分均值  $2.8125 \pm 2.04022$ ;用药 4wk 评分均值  $1.3125 \pm 1.13835$ 。对照组症状用药前评分均值  $8.3125 \pm 2.21265$ ;用药 1wk 评分均值  $5.1875 \pm 1.37689$ ;用药 2wk 评分均值  $5.1250 \pm 2.39096$ ;用药 4wk 评分均值  $4.0625 \pm 3.64177$ 。

治疗组体征用药前评分均值  $17.3750 \pm 5.31507$ ;用药 1wk 评分均值  $13.9375 \pm 3.75000$ ;用药 2wk 评分均值  $10.8125 \pm 3.63719$ ;用药 4wk 评分均值  $8.1875 \pm 2.58763$ 。对照组体征用药前评分均值  $19.0000 \pm 5.57375$ ;用药 1wk 评分均值  $16.9375 \pm 7.62862$ ;用药 2wk 评分均值  $19.3750 \pm 6.08687$ ;用药 4wk 评分均值  $15.9375 \pm 8.70608$ 。从上述  $t$  检验结果可以看出,两组患者的主观症状和体征在用药前和用药后第一次复查时差异无统计学意义,之后两次复查均差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

**2.2.2.2 用药前后两组症状和体征评分变化量的差异比较** 用药前后两组症状和体征评分变化量(用药前评分)的差异比较见表 2。治疗组症状变化量用药 1wk 评分均值  $3.6875 \pm 2.67628$ ;用药 2wk 评分均值  $5.5625 \pm 3.11916$ ;用药 4wk 评分均值  $7.0625 \pm 2.29401$ 。对照组症状变化量用药 1wk 评分均值  $3.1250 \pm 2.52653$ ;用药 2wk 评分均值  $3.1875 \pm 2.48244$ ;用药 4wk 评分均值  $4.2500 \pm 2.59487$ 。治疗组体征变化量用药 1wk 评分均值  $3.4375 \pm 3.46350$ ;用药 2wk 评分均值  $6.5625 \pm 4.74649$ ;用药 4wk 评分均值  $9.1875 \pm 5.30684$ 。对照组体征变化量用药 1wk 评分均值  $2.0625 \pm 3.94071$ ;用药 2wk 评分均值  $2.3750 \pm 3.63089$ ;用药 4wk 评分均值  $3.0625 \pm 5.96063$ 。从上述  $t$  检验结果可以看出,两组患者的主观症状评分的变化量和体征评分的变化量在用药后第一次复查时差异无统计学意义,之后

表 1 不同时间段两组症状和体征评分的差异比较

时间	症状评分		体征评分	
	<i>t</i>	<i>P</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
用药前	0.079	0.937	-0.844	0.405
用药后 1wk	-0.878	0.388	-1.412	0.172
用药后 2wk	-2.943	0.006	-4.830	0.000
用药后 4wk	-2.883	0.010	-3.413	0.003

表 2 不同时间段两组症状和体征评分变化量的差异比较

	症状评分变化量		体征评分变化量	
	<i>t</i>	<i>P</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
用药前-用药后 1wk	0.611	0.546	1.048	0.303
用药前-用药后 2wk	2.383	0.024	4.644	0.000
用药前-用药后 4wk	3.248	0.003	3.070	0.005

两次复查差异均具有统计学意义。结合具体数据,两组评分均降低,治疗组的变化量较大。

**3 讨论**

与 VKC 相关的免疫反应是 I 型和 IV 型超敏反应。病变主要累及结膜和角膜,表现为结膜的巨乳头和角膜缘的胶冻样增生,主要是由于肥大细胞及嗜酸性粒细胞脱颗粒使成纤维细胞增殖,胶原沉积在上皮及上皮,导致结膜和角膜缘营养改变和纤维化<sup>[1]</sup>。主要症状为刺痒、畏光、异物感、流泪和丝状分泌物等。VKC 是自限性疾病,病程常持续数年甚至十余年,主要发病于春夏季,发病期间症状和体征常难以控制。治疗原则是去除过敏原、免疫治疗和症状治疗。由于脱敏治疗效果有限,临床上主要是应用药物进行局部、对症治疗,主要包括肥大细胞稳定剂、组胺拮抗剂、免疫抑制剂、糖皮质激素等。肥大细胞稳定剂能稳定肥大细胞脱颗粒,防止组胺或其他过敏介质释放,但仅对部分病例有效,严重病例无效;抗组胺药可拮抗已经释放的炎症介质的生物学活性,减轻患者症状;环孢素 A 能使 VKC 的结膜结缔组织细胞增殖和迁移明显降低并且介导纤维变性组织的凋亡,但对眼部组织的刺激性和较高的复发率限制了其在临床的应用;局部使用糖皮质激素可以抑制肥大细胞介质的释放、阻断炎症细胞的趋化、减少结膜中肥大细胞及嗜酸性粒细胞的数量、抑制磷脂酶 A2,但是长期作用后所带来的严重并发症也不容忽视。

他克莫司 (Tacrolimus) 又名 FK-506,是与环孢素类似却更为强效的免疫抑制剂,是从放线菌 *Streptomyces tsukubaensis* 中开发生产的大环内酯类免疫抑制剂。其药物机制是通过抑制脱磷酸酶的钙调神经磷酸酶特异性地阻碍 T 细胞活化,主要是通过抑制 Th 细胞释放 IL-2, IL-3, IL-4, IFN- $\gamma$ , 以及抑制 IL-2R 的表达而发挥免疫抑制作用<sup>[2,3]</sup>。体外环境中作用是环孢素的 30 ~ 100 倍,体内环境的作用是环孢素的 10 ~ 20 倍<sup>[4]</sup>。最先应用于抑制移植术后的免疫排斥反应,在眼科领域最主要用于角膜移植术后排斥反应,可作为难治性免疫排斥反应或环孢素不良反应后的有效治疗药物<sup>[5,6]</sup>。VKC 的组织病理学特点显示:结膜有单核细胞浸润,主要为 CD4<sup>+</sup>T 辅助淋巴

细胞浸润,这些均说明 T 细胞介导的细胞免疫在 VKC 的发生中起重要作用<sup>[7]</sup>。虽然 0.05% FK-506 可带来难治性 VKC 症状和体征的改善<sup>[8]</sup>,但药物浓度较低,用药时间较长。目前国内对 VKC 的治疗仍限于肥大细胞稳定剂和抗组胺药物的广泛使用,作为免疫抑制剂在该领域的应用和以及相关数据的支持仍非常少。

本研究中,1g/L 他克莫司被用于其它抗过敏药治疗无改善的严重 VKC 患者,用药前治疗组和对照组治疗前主观症状和体征差异均无统计学意义,表明两组具有良好的可比性。图 3 显示两组患者主观感觉的症状在用药后 1wk 均获得改善,但在更长时间的观察中,治疗组的继续改善是显著的,对照组则在一定范围内波动,考虑一方面与患者心理因素影响有关,另一方面基础液稀释和冲刷了结膜囊内炎症介质,对改善眼表环境有一定的积极效应。图 4 显示治疗组体征获得显著改善,对照组评分在初始值上下波动,与症状的改善没有明显的对应性。方差分析中,治疗组用药后体征和症状的评分均明显降低,且每次复查的改善都具有显著性,因此他克莫司治疗 VKC 具有良好的有效性。在对照组中,除主观症状在用药后 1wk 有改善外,其余复查评分的 SNK 比较中亦未提示有统计学差异的改变;*t* 检验中,每一次复查,两组间评分和评分变化量的差异亦是显著的,因此,他克莫司治疗 VKC 较基础液具有较好的优效性。用药中,治疗组有 1 例患者因自觉治疗无效而退出最后一次随访,其余患者治疗组最主要不适为眼部灼热感(5 例 9 眼),对照组为少量分泌物(1 例 2 眼),均未提示严重并发症,用药安全性良好。

因此,应用他克莫司滴眼液能够很好地改善 VKC 患者的体征与症状,验证了对于使用抗过敏滴眼液无明显改善的 VKC,治疗组比对照组具有优越性,显示了迅速、优良的改善效果,有条件成为临床上的有效治疗药。但是,用药观察期偏短,治疗组部分患者出现停药 1mo 内反弹,复发初始症状和体征(3 例 6 眼),提示在临床应用中,药物使用时间有待进一步观察和探讨。

#### 参考文献

- 1 费文雷,陈家祺,王智崇,等. FK-506 局部治疗顽固性春季角结膜炎. 中国实用眼科杂志 2004;22(11):916-918
- 2 Sakuma S, Higashi Y, Soato N, *et al.* Tacrolimus suppressed the production of cytokines involved in atopic dermatitis by direct stimulation of human PBMC system ( Comparison with steroids ). *Int Immunopharmacol* 2001;1(6):1219-1226
- 3 韩锐,贾立华,刘泽源,等. 几种常见免疫抑制剂的研究进展. 药学专论 2011;20(13):1-4
- 4 Peters DH, Fitton A, Plosker GL, *et al.* A review of its pharmacology, and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation. *Drugs* 1993;46(4):746-794
- 5 Attas-fox L, Barkana Y, Iskhakov V, *et al.* Topical tacrolimus 0.03% onitment for intractable allergic conjunctivitis; an open-label pilot study. *Curr Eye Res* 2008;33(7):545-549
- 6 史伟云,刘廷,谢立信,等. FK506 缓释系统前房植入抑制兔高位角膜移植术后排斥反应. 中华眼科杂志 2006;42(4):299-304
- 7 Uchio E, Ono SY, Ikezawa Z, *et al.* Tear levels of interferon-gamma, interleukin ( IL ) - 2, IL - 4 and IL - 5 in patients with vernal keratoconjunctivitis, atopic keratoconjunctivitis and allergic conjunctivitis. *Clin Exp Allerg* 2000;30(1):103-109
- 8 费文雷,陈家祺. 春季角结膜炎的研究进展. 眼科新进展 2003;23(5):377-379