

# 环孢素 A 联合糖皮质激素治疗蚕食性角膜溃疡的疗效

张桐, 祝天辉, 林宝涛

引用: 张桐, 祝天辉, 林宝涛. 环孢素 A 联合糖皮质激素治疗蚕食性角膜溃疡的疗效. 国际眼科杂志 2020;20(2):286-289

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金项目 (No.B2019006)

作者单位: (518034) 中国广东省深圳市眼科医院

作者简介: 张桐, 男, 博士, 副主任医师, 研究方向: 眼科学。

通讯作者: 张桐. bia7819@163.com

收稿日期: 2019-09-02 修回日期: 2020-01-04

## 摘要

**目的:** 研究环孢素 A 联合糖皮质激素对蚕食性角膜溃疡的疗效。

**方法:** 选取 2015-05/2018-05 在我院就诊的蚕食性角膜溃疡患者 200 例, 根据治疗方式的不同分为联合组和糖皮质激素组, 各 100 例。糖皮质激素组给予糖皮质激素进行治疗, 联合组在糖皮质激素组的基础上给予环孢素 A 治疗。检测患者 C 反应蛋白 (CRP)、白介素-6 (IL-6) 水平, 评估生存质量, 检查临床症状, 比较两组治疗有效率、复发率、不良反应发生率。

**结果:** 两组治疗后 CRP、IL-6 水平低于治疗前, 生存质量高于治疗前 ( $P < 0.05$ )。联合组治疗后 CRP、IL-6 水平低于糖皮质激素组治疗后, 生存质量高于糖皮质激素组治疗后 ( $P < 0.05$ )。联合组结膜充血消退时间、眼痛消失时间、溃疡愈合时间低于糖皮质激素组 ( $P < 0.05$ )。联合组治疗有效率高于糖皮质激素组, 复发率低于糖皮质激素组 ( $P < 0.05$ )。

**结论:** 环孢素 A 联合激素治疗蚕食性角膜溃疡效果显著, 能改善患者临床症状, 降低炎症反应, 提高患者生活质量, 降低复发。

**关键词:** 环孢素 A; 糖皮质激素; 蚕食性角膜溃疡; 复发

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2020.2.21

## Effect of cyclosporine A combined with glucocorticoid in the treatment of corneal ulcer

Tong Zhang, Tian-Hui Zhu, Bao-Tao Lin

**Foundation item:** Medical Science and Technology Research Found of Guangdong Province (No.B2019006)

Shenzhen Ophthalmological Hospital, Shenzhen 518034, Guangdong Province, China

**Correspondence to:** Tong Zhang. Shenzhen Ophthalmological Hospital, Shenzhen 518034, Guangdong Province, China. bia7819@163.com

Received: 2019-09-02 Accepted: 2020-01-04

## Abstract

• **AIM:** To study the effect of cyclosporine A combined

with glucocorticoid in the treatment of corneal ulcer.

• **METHODS:** From May 2015 to May 2018, 200 patients with corneal ulcer were selected and divided into combined group and glucocorticoid group according to different treatment methods, 100 cases each. In the combined group, cyclosporine A was given on the basis of the glucocorticoid group. C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6) were measured to evaluate the quality of life, clinical symptoms, treatment efficiency, recurrence rate and incidence of adverse reactions.

• **RESULTS:** After treatment, the levels of CRP and IL-6 in the two groups were lower than that before treatment, and the quality of life was higher than that before treatment ( $P < 0.05$ ). The level of CRP and IL-6 in the combined group was lower than that in the glucocorticoid group, and the quality of life was higher than that in the glucocorticoid group ( $P < 0.05$ ). The time of conjunctival hyperemia, ophthalmalgia and ulcer healing in the combined group were lower than those in the glucocorticoid group ( $P < 0.05$ ). The effective rate of combined group was higher than that of glucocorticoid group, and the recurrence rate of combined group was lower than that of glucocorticoid group ( $P < 0.05$ ).

• **CONCLUSION:** Cyclosporine a combined with hormone is effective in the treatment of corneal ulcer, which can improve the clinical symptoms, reduce the inflammation, improve the quality of life and reduce the recurrence.

• **KEYWORDS:** cyclosporin A; glucocorticoid; mooren's corneal ulcer; recurrence

**Citation:** Zhang T, Zhu TH, Lin BT. Effect of cyclosporine A combined with glucocorticoid in the treatment of corneal ulcer. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(2):286-289

## 0 引言

蚕食性角膜溃疡是一种自身免疫性疾病, 患者常伴有严重疼痛, 慢性进行, 复发性较高。溃疡主要是从其角膜缘发病, 早期临床表现为角膜缘充血, 伴有灰色浸润, 呈纵深发展, 向周围逐渐发展并进行融合, 产生剧烈的疼痛<sup>[1]</sup>。目前临床中缺乏治疗蚕食性角膜溃疡的特效药。糖皮质激素在眼科疾病治疗中应用范围较广, 具有消炎、抗过敏以及免疫抑制作用, 长时间服用会引发并发症, 加重患者感染和溃疡, 影响患者恢复<sup>[2]</sup>。环孢素 A 属于第三代免疫抑制剂, 主要从真菌代谢产物中提取, 其特点是特异性高、作用强, 近年来在眼科疾病治疗中发挥着重要作用<sup>[3]</sup>。本文旨在研究环孢素 A 联合激素对蚕食性角膜溃疡患者复发情况的影响, 为临床治疗蚕食性角膜溃疡提供理论依据。

表1 两组患者治疗前后炎症因子和生存质量比较

 $\bar{x} \pm s$ 

| 组别       | 眼数  | CRP(mg/L)  |           |          |          | IL-6(ng/L) |            |          |          | 生存质量(分)    |            |          |          |
|----------|-----|------------|-----------|----------|----------|------------|------------|----------|----------|------------|------------|----------|----------|
|          |     | 治疗前        | 治疗后       | <i>t</i> | <i>P</i> | 治疗前        | 治疗后        | <i>t</i> | <i>P</i> | 治疗前        | 治疗后        | <i>t</i> | <i>P</i> |
| 糖皮质激素组   | 136 | 10.29±1.12 | 5.38±1.15 | 30.590   | <0.05    | 62.15±5.32 | 35.52±3.26 | 42.680   | <0.05    | 23.14±1.97 | 42.16±4.55 | 28.360   | <0.05    |
| 联合组      | 137 | 10.32±1.06 | 3.15±0.26 | 65.690   | <0.05    | 62.46±5.16 | 12.97±2.15 | 88.530   | <0.05    | 23.27±1.59 | 55.55±3.22 | 89.890   | <0.05    |
| <i>t</i> |     | 0.195      | 18.910    |          |          | 0.418      | 57.740     |          |          | 0.514      | 24.020     |          |          |
| <i>P</i> |     | 0.845      | <0.05     |          |          | 0.676      | <0.05      |          |          | 0.608      | <0.05      |          |          |

注:糖皮质激素组:给予糖皮质激素进行治疗;联合组:在糖皮质激素组的基础上给予环孢素 A 治疗。

表2 两组患者临床症状比较

 $(\bar{x} \pm s, d)$ 

| 组别       | 眼数  | 结膜充血消退时间   | 眼痛消失时间     | 溃疡愈合时间      |
|----------|-----|------------|------------|-------------|
| 糖皮质激素组   | 136 | 18.59±3.52 | 20.38±4.12 | 47.73±10.32 |
| 联合组      | 137 | 7.62±2.12  | 10.55±2.26 | 30.41±8.16  |
| <i>t</i> |     | 26.700     | 20.920     | 13.160      |
| <i>P</i> |     | <0.05      | <0.05      | <0.05       |

注:糖皮质激素组:给予糖皮质激素进行治疗;联合组:在糖皮质激素组的基础上给予环孢素 A 治疗。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选取 2015-05/2018-05 在我院就诊的蚕食性角膜溃疡患者 200 例 273 眼,男 116 例,女 84 例,年龄 20~78(平均 45.3±12.2)岁,病程 0.5~6(平均 3.2±1.1)mo。根据治疗方式的不同分为联合组和糖皮质激素组,各 100 例。糖皮质激素组 100 例 136 眼,其中男 57 例,女 43 例,平均年龄 45.5±12.3 岁,平均病程 3.0±1.2mo;联合组 100 例 137 眼,其中男 59 例,女 41 例,平均年龄 45.6±12.4 岁,平均病程 3.1±1.2mo。两组患者性别比例、平均年龄、平均病程等比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

**纳入标准:**所有患者均经过裂隙灯检测符合典型的溃疡形态。**排除标准:**全身免疫性疾病导致的周边溃疡性角膜炎患者;其他原因导致的局部角膜溃疡患者;精神异常患者;对妥布霉素地塞米松滴眼液、氟米龙滴眼液、环孢素 A 滴眼液过敏患者;妊娠期患者。本研究患者及其家属均知情,签署知情通知书,经过我院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

**1.2.1 药物治疗** 糖皮质激素组给予糖皮质激素进行治疗,3g/L 新霉素和 1g/L 地塞米松滴眼,3~5 次/d。联合组在糖皮质激素组的基础上给予环孢素 A 治疗,局部采用 10g/L 环孢素 A 滴眼液治疗,4 次/d,待患者症状缓解后改为 2 次/d。两组患者在治疗过程中时刻监测患者的血压、血常规以及心电图等。连续治疗 3mo 后观察患者角膜病变以及溃疡的修复状况,根据患者的恢复效果及时调整患者药量,如果患者未见恢复,需要结合手术对患者进行治疗。

**1.2.2 炎症因子、生存质量评估** 抽取所有患者治疗前和治疗后清晨空腹静脉血 3mL,放置在干净的离心(eppendorf, EP)管中,经过冷凝处理后,用离心机以 2 500r/min 的转速分离,取上层血清保存至 -70℃ 的冰箱中,冷藏待测。采用 ELISA 检测患者 CRP、IL-6 水平。采用生存质量(QOL)进行评估,总分为 60 分,60~51 分为良好,50~41 分为较好,40~31 分为一般,30~21 分为差,<20 分为极差。

**1.2.3 临床症状检查** 统计两组患者结膜充血消退时间、眼痛消失时间、溃疡愈合时间,统计患者发生人数。

**1.2.4 治疗有效率、复发率、不良反应发生率统计** 患者治疗有效率主要包括痊愈、好转和无效,其评估标准:治愈:患者溃疡完全愈合,未见复发,患者临床症状完全消失;好转:患者溃疡面积大部分修复,临床症状缓解;无效:患者溃疡面积无修复,反而扩大,患者病情复发。蚕食性角膜溃疡复发标准<sup>[4]</sup>:患者伴有眼红、眼痛、流泪、畏光等刺激症状,其中眼痛最明显。统计两组患者治疗有效率以及复发率。观察两组患者在治疗过程中出现的不良反应,主要包括低眼压、感染、恶心、眼球穿孔,统计患者不良反应发生率。

**统计学分析:**采用统计软件 SPSS20.0 进行分析,其中计数资料采用百分率描述,组间比较采用  $\chi^2$  检验;计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  进行描述,组内比较采用配对样本 *t* 检验,组间比较采用独立样本 *t* 检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组治疗前后炎症因子和生存质量的比较** 联合组和糖皮质激素组两组患者治疗前 CRP、IL-6、生存质量比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。联合组和糖皮质激素组两组治疗后 CRP、IL-6 水平均低于两组治疗前,生存质量均高于两组治疗前,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。联合组治疗后 CRP、IL-6 水平低于糖皮质激素组治疗后,生存质量高于糖皮质激素组治疗后,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

**2.2 两组治疗后临床症状的改善效果** 联合组患者结膜充血消退时间、眼痛消失时间、溃疡愈合时间低于糖皮质激素组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

**2.3 两组治疗有效率和复发率的比较** 联合组治疗有效率高于糖皮质激素组,联合组复发率低于糖皮质激素组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

**2.4 两组不良反应的比较** 联合组不良反应发生率低于糖皮质激素组,差异无统计学意义( $\chi^2 = 3.285, P = 0.070$ ),见表 4。

表3 两组患者治疗有效率、复发率比较

| 组别       | 眼数  | 治愈       | 好转       | 无效       | 治疗有效率     | 复发率      |
|----------|-----|----------|----------|----------|-----------|----------|
| 糖皮质激素组   | 136 | 60(44.1) | 30(22.1) | 46(33.8) | 90(66.2)  | 18(13.2) |
| 联合组      | 137 | 67(48.9) | 40(29.2) | 30(21.9) | 107(78.1) | 8(5.8)   |
| $\chi^2$ |     |          |          |          | 4.832     | 4.332    |
| $P$      |     |          |          |          | 0.028     | 0.037    |

注:糖皮质激素组:给予糖皮质激素进行治疗;联合组:在糖皮质激素组的基础上给予环孢素A治疗。

表4 两组患者不良反应发生率比较

| 组别     | 眼数  | 低眼压     | 感染     | 眼球穿孔   | 不良反应发生率  |
|--------|-----|---------|--------|--------|----------|
| 糖皮质激素组 | 136 | 10(7.4) | 8(5.9) | 5(3.7) | 23(16.9) |
| 联合组    | 137 | 5(3.6)  | 5(3.6) | 3(2.2) | 13(9.5)  |

注:糖皮质激素组:给予糖皮质激素进行治疗;联合组:在糖皮质激素组的基础上给予环孢素A治疗。

### 3 讨论

蚕蚀性角膜溃疡患者单眼、双眼均会发病,溃疡由角膜缘向角膜中央发展,角膜变薄,向瘢痕化、血管化发展,严重的会导致角膜穿孔,致盲性较高<sup>[5-6]</sup>。相关研究显示,较为严重的蚕蚀性角膜溃疡复发率高<sup>[7]</sup>。蚕蚀性角膜溃疡发病较快,病情很难控制,与患者自身免疫反应改变以及自身抗原的稳定变化有关<sup>[8]</sup>。

在蚕蚀性角膜溃疡患者病变组织中发现大量的T、B淋巴细胞、多形性粒细胞、浆细胞浸润,患者全身免疫反应出现异常<sup>[9]</sup>,因此采用免疫抑制剂治疗对患者来说具有重要意义。糖皮质激素主要是通过肾上腺皮质合成、分泌的药物,参与正常的物质代谢过程,发挥抗炎、免疫抑制效果<sup>[10]</sup>。李莹<sup>[11]</sup>研究指出,糖皮质激素能抑制胶原合成,导致局部胶原酶活性提高,加快组织破坏速度。因此,长时间服用糖皮质激素会给患者带来消化系统、心血管系统并发症。环孢素A不仅能抑制机体的免疫反应,还能降低患者手术后的复发,从而促进治疗率的提高。本文研究结果显示,联合组治疗后CRP、IL-6水平低于糖皮质激素组,生存质量高于糖皮质激素组,说明环孢素A联合糖皮质激素能降低患者炎症反应,提高患者生活质量。

糖皮质激素在蚕蚀性角膜溃疡治疗中应用时间较长,通过自身免疫反应参与多个环节发挥作用,目前大量研究指出,受蚕蚀性角膜溃疡病情以及反复发作的影响,单纯地采用糖皮质激素进行治疗,效果不明显,患者也容易发生多种全身系统疾病<sup>[12-13]</sup>。环孢素A属于一种中性亲脂性环寡肽,通过角膜上皮作用,在角膜基质中积蓄,起到一定的治疗效果<sup>[14]</sup>。本文结果指出,联合组患者结膜充血消退时间、眼痛消失时间、溃疡愈合时间降低,说明环孢素A联合糖皮质激素能有效地改善患者临床症状,缩短患者治疗时间,促进患者恢复。分析原因:采用局部滴注,经过泪液稀释后从泪道排出,有助于延长药物在病灶中存留时间,对患者角膜缘淋巴细胞产生直接作用,从而发挥治疗效果<sup>[15-16]</sup>。张娜等<sup>[17]</sup>指出糖皮质激素和环孢素滴眼液治疗蚕蚀性角膜溃疡有5例患者效果不理想,与本文研究不一致,可能是因为患者无法耐受环孢素局部刺激症状。环孢素A滴眼液通过局部用药有助于维持高浓度,从而提高患者的治疗效果,并且能减少不良反应发生<sup>[18]</sup>。本文

研究证实,联合组治疗有效率升高,复发率降低,说明环孢素A联合糖皮质激素能有效地提高患者治疗有效率,降低复发率。刘明娜等<sup>[19]</sup>研究指出,局部应用10g/L环孢素滴眼液和妥布霉素地塞米松滴眼液能降低患者复发,与本文研究结果保持一致。Bhandari等<sup>[20]</sup>指出,蚕蚀性角膜溃疡患者手术后给予全身和局部免疫抑制剂干预,能有效地提高患者手术成功率。本文结果显示,患者治疗过程中无严重的并发症,说明环孢素A联合糖皮质激素临床安全性较高。

综上所述,环孢素A联合激素治疗蚕蚀性角膜溃疡效果显著,能改善患者临床症状,降低炎症反应,提高患者生活质量,降低复发。

#### 参考文献

- Li L, Dong YL, Liu T, et al. Increased succinate receptor GPR91 involved in the pathogenesis of Mooren's ulcer. *Int J Ophthalmol* 2018; 1(11):1733-1740
- 时晖东. 与《我国糖皮质激素眼用制剂在角膜和眼表疾病治疗中应用的专家共识(2016年)》的几点商榷. *中华眼科杂志* 2018;54(6):419-420
- Smith WM. Cyclosporine: A Historical Perspective on Its Role in the Treatment of Noninfectious Uveitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2017;33(4):247-262
- 董燕玲, 张阳阳, 王晓川, 等. 蚕蚀性角膜溃疡治疗方式变迁及临床特征与疗效观察. *中华眼科杂志* 2019;55(2):127-133
- Aaltonen V, Alavesas M, Pirilä L, et al. Case report: bilateral Mooren ulcer in association with hepatitis C. *BMC Ophthalmol* 2017;17(1):239
- Acharya M, Dave A, Mathur U. Unusual Case of Acute Corneal Hydrops in Mooren's Ulcer Treated with Intracameral Injection of Perfluoropropane. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2017;24(2):106-108
- Kim DH, Kim MK, Wee WR, et al. Mooren's Ulcer in a Cornea Referral Practice in Korea. *Ocul Immunol Inflamm* 2016;24(1):55-59
- Das S, Mohamed A, Sangwan VS. Clinical course and outcomes in patients with Mooren ulcer who had cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2017;43(8):1044-1049
- Kim J, Kim MK, Wee WR, et al. Mooren Ulcer in a Child Wearing Orthokeratology Contact Lenses. *Eye Contact Lens* 2018;44(4):e13-e15
- 李清海, 刘钰鑫, 邵毅. 吸入性糖皮质激素与眼部疾病相关性. *中国老年学杂志* 2018;38(17):4306-4308
- 李莹. 糖皮质激素在非感染性角膜疾病和角膜屈光手术中的应用. *食品与药品* 2009;11(4):74-76
- Acharya M, Dave A, Mathur U. Unusual Case of Acute Corneal

Hydrops in Mooren's Ulcer Treated with Intracameral Injection of Perfluoropropane. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2017;24(2):106-108

13 Lal I, Shivanagari SB, Ali MH, *et al.* Efficacy of conjunctival resection with cyanoacrylate glue application in preventing recurrences of Mooren's ulcer. *Br J Ophthalmol* 2016;100(7):971-975

14 Hajkova M, Jaburek F, Porubska B, *et al.* Cyclosporine A promotes the therapeutic effect of mesenchymal stem cells on transplantation reaction. *Clin Sci (Lond)* 2019;133(21):2143-2157

15 Zhou BZ, Zhang DH, Yu WM, *et al.* Protective effect of cyclosporine A in the treatment of severe hydronephrosis in a rabbit renal pelvic perfusion model. *Turk J Med Sci* 2019;49(5):1590-1598

16 叶汉元, 何金梅. 1g/L 环孢霉素 A 滴眼液在预防胬肉复发中的临

床应用. *国际眼科杂志* 2016;16(10):1965-1967

17 张娜, 李素霞, 张鲁天, 等. 0.1% 他克莫司滴眼液治疗难治性免疫相关性角膜病疗效观察. *临床眼科杂志* 2017;25(3):197-201

18 Wan KH, Chen LJ, Young AL. Efficacy and Safety of Topical 0.05% Cyclosporine Eye Drops in the Treatment of Dry Eye Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ocul Surf* 2015;13(3):213-225

19 刘明娜, 孙秀丽, 史伟云. 难治性蚕蚀性角膜溃疡合并坏死性巩膜炎的临床治疗. *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2013;15(8):475-478

20 Bhandari V, Siddharthan KS. Bilateral Mooren's ulcer - Customised corneal graft with additional amniotic membrane graft. *Saudi J Ophthalmol* 2015;29(3):235-237

## 国际眼科杂志中文版 (IES) 近 5 年影响因子趋势图

