

·临床观察与报道·

## 他克莫司滴眼液治疗眼碱烧伤

罗益文, 万尚韬, 李 婷

(中山大学中山眼科中心//眼科学国家重点实验室, 广东 广州, 510060)

**摘要:**【目的】观察质量浓度 1 g/L 他克莫司滴眼液点眼治疗眼碱烧伤的临床效果。【方法】采用自身前-后对照研究方法, 对 2016 年 5 月 23 日至 2017 年 1 月 18 日就诊于中山大学中山眼科中心用质量浓度 1g/L 他克莫司滴眼液治疗的眼碱烧伤 12 例患者的疗效进行评估。本组患者治疗疗程为 1~18 周, 平均(8.91 ± 5.56)周。按 Roper-Hall 眼烧伤分类法评价患者眼碱烧伤程度。Ⅱ级烧伤 2 例, Ⅲ级烧伤 5 例, Ⅳ级烧伤 5 例。接诊后用质量浓度 1g/L 他克莫司滴眼液点眼, 2 次/d。分别于治疗前、治疗后 1 周、2 周、3 周、4 周、6 周和 8 周进行裂隙灯显微镜和角膜荧光素钠染色检查, 并拍照记录, 动态观察角膜上皮修复及眼前段病变情况, 采用 Adobe Photoshop CS6 图片处理软件计算角膜上皮修复面积。根据角膜上皮修复情况、视力、有无并发症判断治疗效果, 采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。【结果】本组患者预后良好, 角膜上皮愈合, 视力大于 0.3 有 4 例, 其中 Ⅱ级烧伤 2 例、Ⅲ级烧伤 2 例; 预后欠佳者 5 例, 其中 Ⅲ级烧伤 3 例、Ⅳ级烧伤 2 例, 2 例角膜上皮愈合, 3 例角膜上皮修复率大于 50%, 角膜新生血管形成或角膜结膜化, 视力 < 0.3; 预后不良 3 例, 均为 Ⅳ级烧伤, 1 例角膜穿孔, 1 例角膜溃疡长期不愈, 1 例继发青光眼。12 例病例中, 角膜上皮愈合率达到 99% 的占 50%, 愈合率 > 50% 的占 75%; 治疗后视力提高三行以上者占 33.3%; 66.6% 病例发生并发症。影响预后的因素主要有: 角膜及角膜缘烧伤严重程度、并发症发生和角膜上皮修复率。【结论】质量浓度 1g/L 他克莫司滴眼液可减轻眼碱烧伤的炎症反应, 降低青光眼的发生率, 促进角膜溃疡愈合和角膜上皮修复, 减少因角膜缘烧伤所导致的并发症的发生。

**关键词:** 他克莫司滴眼液; 碱烧伤

中图分类号: R779.13

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2017)05-0784-07

## Tacrolimus Eye Drops in Treatment of Ocular Alkali Burns

LUO Yi-wen, WAN Shang-tao, LI Ping

(Zhongshan Ophthalmic Center//State key Laboratory of Ophthalmology, SunYat-sen University, Guangzhou, 510060, China)

Corresponding to: LUO Yi-wen, E-mail: gzluoyiwen@163.com

**Abstract:** 【Objective】 To evaluate the efficacy of topical use of 1 g/L tacrolimus eye drops in the treatment of ocular alkali burns. 【Methods】 A prospective study was performed to evaluate the efficacy of 1 g/L tacrolimus eye drops in the treatment of 12 patients with ocular alkali burns admitted in Zhongshan Ophthalmic Center of Sun Yat-sen University between May 23, 2016 and January 18, 2017. The patients were treated for 1~18 weeks, with an average of 8.91 ± 5.56 weeks. The degree of ocular alkali burns was evaluated according to Roper-Hall classification system. In this group of patients, there were 2 cases of grade Ⅱ burns, 5 cases of grade Ⅲ burns and 5 cases of grade Ⅳ burns. Each patient was given 1 g/L tacrolimus eye drops 2 times a day after admission. The slit lamp microscope and corneal fluorescein sodium staining examination were performed before and 1th week, 2nd week, 3rd week, 4th week, 6th week, 8th week respectively after performing topical tacrolimus treatment. Photos were taken to keep records to dynamically observe the epithelial repair and anterior segment lesions. Adobe Photoshop CS6 image processing software was used to calculate the area of corneal epithelium repair. The therapeutic effect was evaluated according to the corneal epithelial repair, visual acuity and complications. The statistical analysis was carried out by SPSS 19.0 software. 【Results】 4 cases reached good prognosis, including 2 cases of grade Ⅱ and 2 cases of grade Ⅲ burns, the corneal epithelium healed and the visual acuity was greater than 0.3. 5 cases had guarded prognosis, including 3 cases of grade Ⅲ and 2 cases of grade Ⅳ burns, corneal epithelium healed in 2 cases, corneal epi-

收稿日期: 2017-06-12

基金项目: 广东省科技计划项目(2014A020209030)

作者简介: 罗益文, 通信作者, 学士, 副主任医师, 研究方向: 眼外伤, E-mail: gzluoyiwen@163.com

thelial repair rate was greater than 50% in 3 cases, in which corneal neovascularization or corneal conjunctiva occurred, and the visual acuity was less than 0.3. 3 cases of grade IV burns had poor prognosis: 1 had corneal perforation, 1 had long term corneal ulcer, and 1 had secondary glaucoma. In 12 cases, the corneal epithelial healing rate reached 99% in 50% patients, and the healing rate was greater than 50% in 75% patients. The visual acuity of 33.3% patients increased by more than three lines, and 66.6% cases had complications. The main factors affecting the prognosis are: The degree of corneal and corneal limbal burns, complication and corneal epithelial repair rate. 【Conclusion】 1 g/L tacrolimus eye drops can reduce the inflammatory reaction of ocular alkali burns, reduce the incidence of glaucoma, promote corneal ulcer healing and corneal epithelial repair, and reduce complications caused by corneal limbal burns.

**Key words:** tacrolimus eye drops; alkali burns

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2017, 38(5):784-790;796]

眼碱烧伤常发生角膜顽固性溃疡,甚至溶解穿孔等严重的并发症。目前治疗眼碱烧伤主要采用抗炎、抗角膜新生血管<sup>[1]</sup>和自体血清联合维生素C等药物治疗,但效果不理想,角膜溃疡长期愈合不良,角膜新生血管膜形成,导致视力严重受损。眼碱烧伤的病理机制除了碱性物质的直接损伤外,免疫系统的参与也起着非常重要的作用。皮质类固醇滴眼液具有局部强效的抗炎抗免疫作用<sup>[2]</sup>,由于眼碱性烧伤常伴有角膜上皮损伤角膜溃疡,角膜的抗感染能力下降,使用皮质类固醇滴眼液治疗容易引起感染性角膜病变和角膜溶解,使皮质类固醇滴眼液的使用受到限制。他克莫司是大环内酯类新型免疫抑制剂,通过抑制炎症细胞的活化和增殖从而抑制免疫排斥反应和免疫性炎症反应,临床上已广泛用于器官移植后免疫排斥反应的防治和自身免疫性疾病的治疗。实验证实<sup>[3]</sup>质量浓度 1g/L 他克莫司滴眼液对碱烧伤所致大鼠非特异性角膜炎有效,但用于治疗眼碱烧伤的临床研究国内外未见报道。本研究选取就诊于中山大学中山眼科中心诊断为眼碱烧伤患者为

研究对象,采用自身前-后对照研究方法,应用质量浓度 1 g/L 他克莫司滴眼液对眼碱烧伤进行治疗,观察其疗效与安全性。由于本组病例数较少(12例),降低了统计学结果的可信度,应在今后的研究中加大样本量,以提高研究的可靠性。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

选取2016年5月23日至2017年1月18日就诊于中山大学中山眼科中心诊断为眼碱烧伤患者为研究对象。入选标准:(1)Roper-Hall眼烧伤分类法<sup>[4]</sup>烧伤程度Ⅱ级以上;(2)年龄>16岁;(3)曾接受常规药物治疗无效的患者。纳入本研究患者12例,其中男性10例,女性2例;年龄21~65岁,平均(48.54±10.93)岁;石灰烧伤9例,氢氧化钠溶液烧伤3例。Ⅱ级烧伤2例,Ⅲ级烧伤5例,Ⅳ级烧伤5例。标本收集均取得研究对象签字同意,并获得中山大学眼科中心伦理委员会的批准。Roper-Hall眼烧伤程度分类法见表1。

表1 Roper-Hall眼烧伤程度分类法

Table 1 Classification of severity of ocular burns by Roper-Hall

Grade	Prognosis	Cornea	Conjunctiva/limbus
I	Good	Corneal epithelial damage	No limbus ischemia
II	Good	Corneal haze, iris details visible	< 1/3 limbus ischemia
III	Guarded	Total epithelial loss, stromal haze, iris details obscured	1/3 ~ 1/2 limbus ischemia
IV	Poor	Cornea opaque, iris and pupil details obscured	> 1/2 limbus ischemia

### 1.2 治疗方案

根据质量浓度 1 g/L 他克莫司滴眼液(日本千寿制药株式会社)药物使用指导,接诊后开始用质

量浓度 1 g/L 他克莫司滴眼液点眼,每日2次。同时用质量浓度 5 g/L 左氧氟沙星滴眼液(参天制药株式会社)点眼,每日4次;质量浓度 1 g/L 溴芬

酸钠滴眼液(日本千寿制药株式会社)点眼,每日2次;质量浓度200 g/L小牛血去蛋白提取物滴眼液(沈阳兴齐眼药股份有限公司)点眼,每日4次;21 000 IU/5 mL重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液(珠海亿胜生物制药有限公司)点眼,每日4次;质量浓度5 g/L四环素眼膏(广东白云山制药股份有限公司白云山何济公制药厂)涂眼,睡前1次。本次患者治疗疗程为1~18周,平均( $8.91 \pm 5.56$ )周。

### 1.3 观察指标

视力、眼压、裂隙灯检查及角膜荧光素钠染色检查,并拍照记录,动态观察角膜上皮缺损及眼前段病变情况。角膜荧光素钠着色区域表示角膜上皮缺损的范围。

### 1.4 测量上皮缺损面积

拍摄正面角膜图片,采用 Adobe Photoshop CS6 图片处理软件,调用度量工具,测出荧光素钠染色后角膜上皮缺损区域长和宽,作为近长方形的长和宽,根据长方形面积公式( $S_2 = \text{长} \times \text{宽}$ )计算出角膜上皮缺损面积和角膜上皮修复率(用药前着色面积-观察周着色面积)/用药前着色面积 $\times 100\%$ )。

### 1.5 疗效判定

预后良好,角膜上皮愈合,视力 $\geq 0.3$ ;预后欠佳,角膜上皮愈合,角膜血管化,视力 $< 0.3$ ;预后不良,角膜溃疡长期不愈,角膜穿孔,眼压控制不良。眼压正常范围1.33~2.80 KPa,视力改善指视力提高三行。

### 1.6 研究项目及统计方法

本文采用自身前-后对照研究方法分析12例眼碱烧伤相关因素的相关性。角膜烧伤程度、角膜缘烧伤程度作为等级资料按照严重程度由高级别向低级别分别赋予1-4的权重,角膜烧伤严重程度为患者角膜烧伤程度、角膜缘烧伤程度的权重相加。角膜烧伤严重程度、预后与碱烧伤相关因素之间的相关性使用 Spearman 相关分析,他克莫司/常规药物治疗时间与烧伤相关因素分析选择 Pearson 相关分析;治疗前后眼压、上皮修复面积的改善使用配对 T 检验比较,治疗前后视力及术后愈合程度的差异使用相关样本的 Wilcoxon 检验。检验方法均采用双侧检验,统计结果以  $P < 0.05$  为统计学差异,使用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。

## 2 结果

### 2.1 角膜上皮修复情况

患者使用质量浓度1g/L他克莫司滴眼液治疗后各时间点角膜上皮修复情况详见表2。

### 2.2 治疗效果

预后良好,角膜上皮愈合,视力大于0.3有4例,其中Ⅱ级烧伤2例、Ⅲ级烧伤2例;预后欠佳者5例,其中Ⅲ级烧伤3例、Ⅳ级烧伤2例,2例角膜上皮愈合,3例角膜上皮修复率大于50%,角膜新生血管形成或角膜结膜化,视力 $< 0.3$ ;预后不良3例,均为Ⅳ级烧伤,1例角膜穿孔,1例角膜溃疡长期不愈,1例继发青光眼。12例病例中,50%的患者角膜上皮愈合率达到99%,75%的患者愈合率高于50%,治疗后视力提高三行以上者占33.3%,66.6%病例发生并发症。详见表3及图1。

### 2.3 并发症

2例前房积脓,未做特殊处理,1周后前房积脓消退。2例继发性青光眼,1例眼压控制良好,另1例眼压控制不良。1例角膜穿孔。3例角膜血管化。3例角膜溃疡不愈。无出现感染性角膜溃疡病例。

### 2.4 统计结果

角膜烧伤和角膜缘烧伤的 Spearman 相关系数为 $\rho = 0.685, P = 0.014$ ,二者有显著相关性,在分析眼睑烧伤相关因素的相关分析时选择综合二者的指标(烧伤严重程度)作为角膜烧伤分级的评价指标。

#### 治疗前后对比

配对  $t$  检验:他克莫司治疗前后眼压无差异  $t = -0.731, P = 0.480$ (双侧),他克莫司治疗前后角膜上皮修复  $t = 3.633, P = 0.004$ (双侧)。

Wilcoxon 检验:他克莫司治疗前后视力有改善  $Z = -2.000, P = 0.046$ (双侧),他克莫司治疗前后角膜愈合良好  $Z = -2.739, P = 0.006$ (双侧)。

#### 12例眼碱烧伤相关因素的相关分析

Spearman 相关分析角膜烧伤与预后、并发症、视力提高有相关性,与常规药物治疗时间没有相关性;角膜缘烧伤程度与预后相关( $P = 0.001$ ),而与治疗时间、常规药物治疗时间没有相关性。

Pearson 相关分析发现:常规药物治疗时间影响患者就诊时的眼压,伤后接受药物治疗时间

表2 12例眼碱烧伤治疗后各时间点角膜上皮修复情况

Table 2 Repair of corneal epithelium at 12 cases of ocular alkali burns after treatment at different time points

Case number	Ocularburns			Corneal epithelial defect area before treatment(mm <sup>2</sup> )	Corneal epithelial repair rate at various time points during the treatment with tacrolimus eye drops							
	grade	cornea	limbus		1th week (%)	2nd week (%)	3rd week (%)	4th week (%)	6th week (%)	8th week (%)	Last visit (%)	Treatment time (weeks)
1	II	Corneal haze	1/4 limbaischemia	14.00	53.57	80.71	83.57	95.00	100		100	6
2	II	Corneal haze	1/4 limbaischemia	2.36	100						100	1
3	III	Corneal haze	1/3 limbaischemia	35.2	0	81.09	97.30	99.19	100		100	6
4	III	stromal haze	1/4 limbaischemia	46			89.13	99.13	100		100	6
5	III	stromal haze	1/3 limbaischemia	26	0	0			56.54		56.54	6
6	III	stromal haze	1/3 limbaischemia	10.4	0	0	33.56	99.12	100		100	8
7	III	stromal haze	1/3 limbaischemia	21.13	28.73		18.76				18.76	3
8	IV	Total epithelial loss	1/2 limbaischemia	95		0	50.47	69.47			69.47	6
9	IV	Total epithelial loss	1/2 limbaischemia	95		13.01	21.84	25.26	87.53	93.47	99.78	18
10	IV	Total epithelial loss	2/3 limbaischemia	95		0	0	0	0		0	6
11	IV	Cornea opaque	2/3 limbaischemia	75.36	0	5.15		1.65	36.31	34.14	34.14	8
12	IV	Cornea opaque	2/3 limbaischemia	95	58.41	62.34		62.49	77.72	72.54	60.29	14
effective rate					50.0%	55.6%	83.3%	77.85	90.0%	75.0%		
healing cases						1			3	1		

越晚发生高眼压的可能越大,相关性  $r = 0.602$ ,  $P = 0.038$ 。

Spearman 相关分析发现:烧伤严重程度与预后 ( $\rho = 0.927, P = 0.000$ )、术后并发症 ( $\rho = 0.836, P = 0.001$ )、角膜上皮修复率 ( $\rho = 0.688, P = 0.013$ ) 有关。

影响预后的因素主要有:术后并发症发生 ( $\rho = 0.873, P = 0.000$ )、角膜上皮修复率 ( $\rho = 0.811, P = 0.001$ ) 和烧伤严重程度 ( $\rho = 0.927, P = 0.000$ ) 有关。

影响术后并发症的發生的主要因素是:角膜

上皮修复率 ( $\rho = 0.743, P = 0.006$ ) 和烧伤严重程度 ( $\rho = 0.836, P = 0.001$ ; 表4-5)。

### 3 讨论

实验研究表明眼碱烧伤的病理损伤机制不仅是浸润为主的非特异性炎症反应,免疫系统也参与其中的炎症反应。Paterson<sup>[5]</sup>的实验显示角膜碱烧伤后24h虹膜、睫状体、角膜上检测出有大量髓过氧化物(myeloperoxidase, MPO), 伤后48~72h, MPO含量减退, 14d时角膜MPO含量又增加

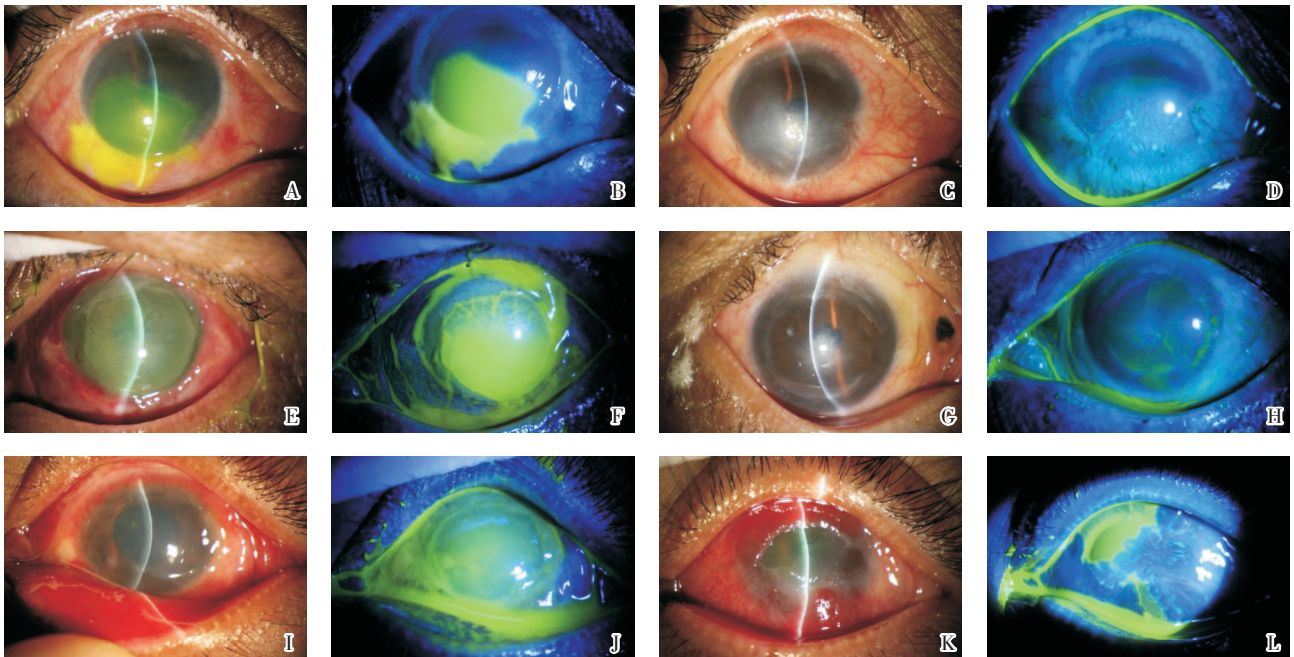
表3 12例眼碱烧伤治疗效果评价  
Table 3 Evaluation of therapeutic effect of ocular alkali burns in 12 cases

Case number	Ocular burns		Conventional drug treatment time(d)	Visual acuity		intraocular pressure		Last Visit corneal epithelium repair rate(%)	Treatment time (week)	The curative effect	complications	
	grade	cornea		limbus	Begin	Final	Begin (KPa)					Final (KPa)
1	II	Corneal haze	1/4limbal ischemia	21	0.6	1.2	1.07	1.11	100	6	Good	none
2	II	Corneal haze	1/4limbal ischemia	7	0.05	0.8	0.93	1.20	100	1	Good	none
3	III	Corneal haze	1/3limbal ischemia	17	0.08	0.5	1.33	1.07	100	5	Good	none
4	III	Corneal haze	1/4limbal ischemia	30	0.07	0.3	0.93	0.93	100	6	Good	none
5	III	stromal haze	1/3limbal ischemia	26	HM	HM	0.93	0.93	56.54	5	Guarded	Corneal vascularization
6	III	stromal haze	1/3limbal ischemia	75	CF	0.07	1.33	1.64	100	14	Guarded	Corneal opacity
7	III	stromal haze	1/3limbal ischemia	45	0.07	0.05	2.27	2.80	18.76	1	Guarded	Corneal opacity Corneal
8	IV	stromal haze	1/2limbal ischemia	7	0.7	0.6	1.20	1.07	69.47	6	Guarded	limbus granulation tissue growth
9	IV	Total epithelial loss	1/2limbal ischemia	13	0.05	0.03	1.03	1.16	99.78	18	Guarded	Corneal vascularization
10	IV	Total epithelial loss	2/3limbal ischemia	7	0.07	0.01	1.24	1.16	0	5	Poor	Corneal limbus granulation tissue growth Glaucoma
11	IV	Total epithelial loss	2/3limbal ischemia	18	HM	HM	0.93	4.80	34.14	8	Poor	Corneal vascularization
12	IV	Cornea opaque	2/3limbal ischemia	75	HM	NLP	3.47	1.95	60.29	14	Poor	Corneal perforation

CF: counts fingers; HM: hand movement; LP: Light Perception

21 d达到高峰,此时角膜正处于溃疡期。MPO含量的多少,代表着多形核白细胞(polymorphonuclear leukocytes, PMN)的浸润的程度。进入角膜基质的PMN不断吞噬坏死组织碎片,最终发生破裂,其溶酶体中的胶原酶、弹性蛋白酶、组织蛋白酶G和D进入组织,对胶原组织进行溶解。此外PMN还分泌纤维蛋白溶解酶原激活因子,激活为纤维蛋白溶解酶后,降解纤维蛋白和纤维连接蛋

白,从而使已修复的创面再次出现缺损。Zhao<sup>[6]</sup>在大鼠角膜碱烧伤早期(3 d),发现角膜缘淋巴细胞增多,以CD3<sup>+</sup>淋巴细胞为主,角膜溶解穿孔期(7 d)角膜及角膜缘淋巴细胞显著增多,在溃疡及溶解区,可见CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>淋巴细胞,CD4<sup>+</sup>淋巴细胞高于CD8<sup>+</sup>淋巴细胞。激活后的CD4<sup>+</sup>细胞释放大量淋巴因子,诱导免疫分子如组织相容性复合体-II类抗原、细胞间粘附分子和巨噬细胞



A: Ocular surface burns grade II before treatment; B: Ocular surface burns grade II before treatment (fluorescein staining); C: Ocular surface burns grade II after treatment; D: ocular surface burns grade II after treatment (fluorescein staining); E: Ocular surface burns grade III before treatment; F: Ocular surface burns grade III before treatment (fluorescein staining); G: Ocular surface burns grade III after treatment; H: Ocular surface burns grade III after treatment (fluorescein staining); I: Ocular surface burns grade IV before treatment; J: Ocular surface burns grade IV before treatment (fluorescein staining); K: Ocular surface burns grade IV after treatment; L: Ocular surface burns grade IV after treatment (fluorescein staining)

图1 3例碱烧伤患者治疗前与治疗6周后角膜上皮的变化

Fig.1 The changes of corneal epithelium at 6 weeks before and after treatment in 3 cases of alkali burns

表4 12例眼碱烧伤程度相关因素的相关分析

Table 4 Correlation analysis of related factors of ocular alkali burns in 12 cases

	The prognosis	Complications	IOP	VI	CERR
Burn severity	0.927 (0.000)	0.836 (0.001)	-0.445 (0.147)	-0.548 (0.065)	0.688 (0.013)

IOP: Intraocular pressure; VI: Vision improvement; CERR: Corneal epithelium repair rate

表5 12例眼碱烧伤预后与术后并发症相关因素的相关分析

Table 5 Correlation analysis of related factors of prognosis and complications of ocular alkali burns in 12 cases

	The prognosis	Complications	IOP	TTD	CDTD	CERR	Burn severity
The prognosis		0.873 (0.000)	-0.419 (0.175)	-0.373 (0.232)	-0.101 (0.754)	0.811 (0.001)	0.927 (0.000)
Complications	0.873 (0.000)		-0.213 (0.506)	-0.339 (0.281)	-0.155 (0.631)	0.743 (0.006)	0.836 (0.001)

IOP: Intraocular pressure; TTD: Tacrolimus treatment duration; CDTD: Conventional drug treatment duration; CERR: Corneal epithelium repair rate

的浸润,从而导致T细胞介导的免疫反应,形成长期不愈的角膜溃疡或角膜穿孔。

他克莫司是一种新型免疫抑制剂,是链霉菌株代谢产物中提纯的大环内酯类抗生素,通过抑

制钙调磷酸酶(calcineurin, CaN)的活性发挥免疫抑制作用。MacMillan<sup>[7]</sup>认为:他克莫司进入T淋巴细胞与FKBP12和FKBP12.6结合形成药物-FKBP复合物,能有效遏制CaN的肽脯氨酰顺反异构酶活性,抑制T淋巴细胞特异性转录因子去磷酸化移入细胞核内,直接抑制T细胞活化及白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)等细胞因子的合成。他克莫司还可以通过干预树突状细胞的成熟及其抗原呈递功能,发挥间接免疫调控作用,而且能显著抑制辅助性T细胞产生白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10),最终减少B细胞产生自身抗体,抑制B细胞活化<sup>[8]</sup>。他克莫司临床上广泛用于器官移植后免疫排斥反应的防治和自身免疫性疾病的治疗。他克莫司滴眼液同样具有抑制T细胞活化及IL-2等淋巴因子合成的作用。每天四次的他克莫司结膜囊给药方式可以使其的房水浓度保持在 $2 \times 10^{-6}$  g/L(最低起效浓度)以上,且连续给药7 d能使他克莫司在房水中的浓度达到稳态,结膜、角膜、虹膜和前部巩膜中的药物浓度比全血的药物浓度高50~300倍<sup>[9]</sup>,达到治疗眼表及眼前段疾病的要求,避免了全身用药的副作用。他克莫司滴眼液已广泛用于角膜移植排斥<sup>[10]</sup>,移植物抗宿主病<sup>[11]</sup>,蚕食性角膜溃疡<sup>[12]</sup>,春季角结膜炎<sup>[13]</sup>。幸正茂<sup>[14]</sup>的实验证实:不同质量浓度的他克莫司滴眼液均可降低大鼠角膜碱烧伤中角膜基质的PMN和CD4<sup>+</sup>细胞的浸润数量,在角膜碱烧伤早中期点眼可阻止角膜融解,改善角膜瘢痕形成,维持角膜透明,并且质量浓度1 g/L他克莫司滴眼液4次/d治疗效果最佳,是推荐的治疗角膜碱烧伤药物干预模式。

本组临床研究显示质量浓度1 g/L他克莫司滴眼液治疗眼碱性化学伤效果确切。2例Ⅱ级烧伤和2例Ⅲ级烧伤患者预后良好,角膜上皮愈合,视力大于0.3;3例Ⅲ级烧伤和2例Ⅳ级烧伤患者,2例角膜上皮愈合,3例角膜上皮修复率大于50%。另外,结膜囊给药1周,50%的病例角膜上皮开始修复,给药4周,77%的病例疗效显著,3例患者角膜上皮修复完成或接近完成。2例患者治疗过程中,曾出现前房积脓,在无改变治疗方案下,继续观察治疗1周,前房积脓消退,提示质量浓度1 g/L他克莫司具有抗非特异炎症作用。本组病例治疗效果与角膜缘烧伤程度相关,3例角膜基质混浊角膜缘缺血范围 $< 1/2$ 的Ⅲ级烧伤患

者较3例角膜基质混浊角膜缘缺血范围 $> 1/2$ Ⅳ级烧伤的患者预后好。1986年Schemer等<sup>[15]</sup>观察到角膜缘干细胞位于角膜缘基底部,具有转化为角膜上皮细胞,修复损伤的角膜上皮,维持角膜上皮稳定的作用。Schwartz<sup>[16]</sup>认为,严重的碱烧伤,角膜缘干细胞的总量丧失50%。实验显示:家兔角膜缘中度碱烧伤可残存一些恢复功能的干细胞,而家兔角膜缘重度碱烧伤已完全破坏了角膜缘干细胞。角膜缘干细胞的缺乏,可导致角膜上皮反复缺损、角膜溃疡长期不愈、角膜穿孔、角膜缘新生血管长入,形成角膜结膜化和角膜盲。

本组数据的统计学分析显示:质量浓度1 g/L他克莫司滴眼液可减轻眼碱烧伤的非感染性炎症反应,减少青光眼的发生,促进角膜溃疡愈合和角膜上皮修复。由于本研究病例数较少(仅12例),观察时间短。今后应加大样本量,采用前瞻性随机对照临床研究,验证使用质量浓度1 g/L他克莫司滴眼液、4次/d的药物干预模式治疗眼碱烧伤的临床效果。

#### 参考文献

- [1] Su W, Li Z, Li Y, et al. Doxycycline enhances the inhibitory effects of bevacizumab on corneal neovascularization and prevents its side effects [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(12):9108-9115.
- [2] Hos D, Saban DR, Bock F, et al. Suppression of inflammatory corneal lymphangiogenesis by application of topical corticosteroids [J]. Arch Ophthalmol, 2011, 129(4):445-452.
- [3] Yan YH, Li JY, Chen MG, et al. The efficacy and safety of tacrolimus for treating nonspecific keratitis in rats caused by alkali burn [J]. Chin J Optom Ophthalmol Vis Sci, 2016, 18(1):33-40.
- [4] Roper-Hall MJ. Thermal and chemical burns [J]. Trans Ophthalmol Soc UK, 1965, 85(9):631-653.
- [5] Paterson CA, Williams RN, Parker AV. Characteristics of polymorphonuclear leukocyte infiltration into the alkali burned eye and the influence of sodium citrate [J]. Exp Eye Res, 1984, 39(6):701-708.
- [6] Zhao M, Chen J, Yang P. Immunologic experimental studies on the alkali burn of cornea in rats Zhonghua Yan Ke Za Zhi [J]. 2000, 36(1):40-42.
- [7] MacMillan D. FK506 binding proteins: cellular regulators of intracellular Ca<sup>2+</sup> signalling [J]. Eur J Pharmacol, 2013, 700(1-3):181-193.

(下转第796页 to page 796)