

Stevens-Johnson 综合征眼部病变的研究进展

穆 祎,张 弘

引用:穆祎,张弘. Stevens-Johnson 综合征眼部病变的研究进展. 国际眼科杂志 2022;22(9):1458-1463

基金项目:国家自然科学基金项目(No.U20A20363,81970776);
黑龙江省自然科学基金项目(No.LH2020H039)

作者单位:(150001)中国黑龙江省哈尔滨市,哈尔滨医科大学附属第一医院眼科医院

作者简介:穆祎,哈尔滨医科大学在读硕士研究生,研究方向:眼表疾病。

通讯作者:张弘,毕业于哈尔滨医科大学,博士,教授,博士生导师,主任医师,研究方向:眼表疾病. zhanghong@hrbmu.edu.cn

收稿日期:2021-11-29 修回日期:2022-07-28

摘要

Stevens-Johnson 综合征(SJS)为一类主要由药物过敏引起的皮肤和黏膜的不良反 应,严重者可危及生命。对于 SJS 存活者,眼部损害被认为是最严重的并发症,近年来大量研究对其遗传易感性及免疫机制进行了探讨,已发现多个易感基因参与其发生发展,但鉴于较高的种族及药物特异性,相关机制仍需进一步明确。SJS 的眼部病变早期易被忽视,患者往往出现严重视力下降后才考虑眼科治疗,尤其在我国,一定数量的患者在就诊时眼表已遭到严重破坏,而现有治疗方法对此类患者的视力恢复并不理想。因此,本文主要针对病因及治疗对 SJS 眼部病变相关研究进展进行综述,以期提高临床医生对患者眼部病变的警惕性,并为疾病的诊疗及相关领域的研究提供参考。

关键词:Stevens-Johnson 综合征;眼部病变;易感基因;人类白细胞抗原;治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.9.08

Research progress on ocular lesions of Stevens-Johnson syndrome

Yi Mu, Hong Zhang

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.U20A20363, 81970776); Natural Science Foundation of Heilongjiang Province of China (No.LH2020H039)

Eye Hospital, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Hong Zhang. Eye Hospital, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. zhanghong@hrbmu.edu.cn

Received: 2021-11-29 Accepted: 2022-07-28

Abstract

• Stevens-Johnson syndrome (SJS) refers to a type of

adverse reactions of the skin and mucosa mainly caused by drug allergy, which can be life-threatening in serious cases. For SJS survivors, ocular damage are accepted as the most severe complications. In recent years, because of the extensive research of its genetic susceptibility and immune pathogenesis, varied susceptibility genes which are involved in the ocular complications of SJS have been discovered. However, further efforts are still needed to clarify relevant mechanisms due to the high ethnicity and drug specificity. Ocular lesions of SJS are prone to be neglected in the early stage, and patients often receive ophthalmic treatment after a severe visual loss. Especially in China, the ocular surface of most patients has already been seriously damaged when they went to the ophthalmology department, while existing treatments achieve unsatisfactory results in improving visual acuity. Therefore, recent research progress is reviewed in this article on etiology and treatment of SJS ocular lesions, in order to raise clinicians' awareness of ocular complications, and provide references for the diagnosis and treatment of diseases and research in related fields.

• **KEYWORDS:** Stevens - Johnson syndrome; ocular lesions; suspicious genes; human leukocyte antigen; treatment

Citation: Mu Y, Zhang H. Research progress on ocular lesions of Stevens-Johnson syndrome. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022; 22(9):1458-1463

0 引言

Stevens-Johnson 综合征(Stevens-Johnson syndrome, SJS)为一种由药物或感染等诱发的IV型超敏反应,除特征性的大疱性皮肤反应和表皮剥脱外,累及眼、口、外阴等黏膜组织的炎症也是 SJS 患者的显著特点^[1-2]。虽然每年每百万人口中仅有 1~6 人发病,但亚洲人的患病风险是白种人的 2 倍^[3]。SJS 患者的死亡率高达 1%~5%^[4],而 SJS 存活者在急性期存在广泛的黏膜受累,其中 80%表现为眼表炎症,20%~79%进展为严重损害视力的慢性眼部病变^[5]。因此,眼部损害作为 SJS 最严重的并发症,若能早期发现并及时治疗,将有助于患者视觉功能和生活质量的提高。本文主要就 SJS 眼部病变的发病机制和治疗方面的研究进展进行综述。

1 SJS 的概念

1922 年,Stevens 和 Johnson 报道了 2 例多形性红斑伴急性发热及眼部损害的病例,在仅累及皮肤的轻型多形性红斑的基础上,强调了严重化脓性结膜炎的发生,由 Thomas 将这一重型定义为 Stevens-Johnson 综合征^[6]。SJS 与中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)属于同一疾病谱,根据表皮剥脱面积不同分为:剥脱

面积小于10%体表面积称为SJS,大于30%称为TEN,介于二者之间则称为SJS与TEN共存^[7]。但由于大疱性皮肤损伤在慢性期多已愈合,且眼部病变程度无明显差异,从眼科医生的角度来看,可将SJS与TEN统称为“SJS”^[8]。

2 SJS眼部病变的发病机制

一般认为SJS主要由药物诱发,但并非所有服用这些药物的SJS患者都会发生严重眼部并发症(severe ocular complications,SOC),因此越来越多的学者关注SJS遗传易感性及其分子机制的研究,其中药物及种族特异性人类白细胞抗原(human leukocyte antigen,HLA)的分型成为当前的热点。随着基础研究方法的提高,目前已确定多个SJS合并SOC的易感基因,包括TLR3、PTGER3、IκBζ和IKZF1,并且证实这些基因之间存在相互作用^[9]。此外,有学者提出合并SOC的SJS患者可能存在异常的黏膜固有免疫^[10],以上易感基因可能参与其中^[9]。但鉴于较高的种族及药物特异性,相关机制仍需进一步明确。

2.1 易感基因

2.1.1 HLA 在SJS发病过程中,药物作为抗原肽被抗原提呈细胞识别、处理后,与HLA分子结合并提呈给特异性T细胞,使T细胞活化进而产生免疫反应,导致广泛的角质形成细胞凋亡,因此不同HLA基因型的表达可影响SJS的患病风险^[4]。我国SJS患者的主要诱发药物为抗生素、抗惊厥药和非甾体抗炎药^[11],目前已发现特定药物引起的SJS眼部病变与多种HLA分子相关。例如,在日本患者中,别嘌醇及卡马西平所致眼部病变较轻,分别与HLA-B*58:01和HLA-A*31:01相关。而感冒药物诱发的SJS/TEN(cold medicine-SJS/TEN,CM-SJS/TEN)患者中,SOC的发生率较高,与HLA-A*02:06、HLA-B*44:03显著相关^[12]。一项Meta分析显示,除上述两种HLA基因型外,HLA-B*33:03和HLA-C*05:01也是CM-SJS/TEN患者发生SOC的危险因素^[13]。而对于我国CM-SJS/TEN患者,HLA-A*02:07和HLA-B*46:01与SOC的发生密切相关^[14]。

2.1.2 TLR3 Toll样受体(Toll like receptor,TLR)表达于包括黏膜上皮细胞在内的大多数细胞表面,可识别微生物特定的模式分子结构,使细胞分泌促炎细胞因子和干扰素,从而消灭异己成分^[15]。人体中存在10种TLR,在结膜上皮细胞表面均有所表达,TLR3在眼表上皮细胞中的表达最高,而角膜上皮细胞表面不存在TLR3^[16]。Ueta^[17]已证明TLR3转基因小鼠的眼表炎症发生率显著增加,而TLR3敲除小鼠的眼表炎症发生率显著降低。TLR3在皮肤的表皮中也有表达,其对皮肤炎症的促进作用与眼表相同,推测TLR3可能参与了SJS中眼表炎症的发生。

2.1.3 PTGER3 前列腺素E2受体3(prostaglandin E receptor 3,PTGER3),即前列腺素E2(prostaglandin E2,PGE2)的四种受体亚型之一。已有研究证明,在哮喘小鼠模型中,PGE2可作用于呼吸道上皮中的PTGER3发挥炎症抑制作用;在接触性皮炎小鼠模型中,PTGER3可以抑制皮肤炎症;在过敏性结膜炎模型中,PTGER3敲除小鼠的结膜中嗜酸性粒细胞的浸润程度明显大于野生型小鼠^[18]。此外,正常人结膜上皮细胞表达PTGER3,而SJS患者的结膜上皮细胞中未发现PTGER3的存在^[10]。在Ueta^[12]的研究中,75%以上的SJS患者在发病前都服用过感冒药,其中非甾体抗炎药已被证明可抑制PGE2的产

生,并且PTGER3与SOC的发生密切相关,因此推测在CM-SJS/TEN患者中,非甾体抗炎药可能通过抑制PGE2的生成,减弱PTGER3对眼表炎症的负调节作用,从而促进SOC的发生。

2.1.4 IκBζ 核因子-κB(nuclear factor-κB,NF-κB)作为转录因子,在多种细胞功能中发挥重要作用,其活性受抑制剂IκB调节,IκBζ即为IκB蛋白家族成员之一。在静息细胞中,NF-κB二聚体与IκB以无活性复合物的形式存在于细胞质中,炎症刺激可致IκB降解,NF-κB随后被释放并转运入细胞核,激活靶基因,参与炎症、免疫反应等多种病理过程^[19]。IκBζ在正常人的结膜和角膜组织中均有表达。有文献报道,白介素(interleukin,IL)-6/8在IκBζ敲除的原代人角膜上皮细胞中表达增强,提示眼表上皮可通过IκBζ抑制IL-6/8等促炎细胞因子的产生^[20]。SJS患者的单核细胞中IκBζ的表达低于正常对照组,提示IκBζ基因的表达下调可能参与了SJS/TEN的病理生理过程^[16]。此外,IκBζ敲除小鼠发生了SOC,且结膜组织中的杯状细胞几乎全部丢失,口腔黏膜和腹部皮肤也出现了炎症等类似SJS并发症的表现^[17]。

2.1.5 IKZF1 IKZF1基因位于7号染色体短臂,编码锌指蛋白家族成员Ikaros^[21]。作为调控淋巴细胞多种生命活动的转录因子,Ikaros在适应性免疫中发挥重要的调控作用。Ueta等^[22]通过对IKZF1基因进行单核苷酸多态性分析,发现Ikaros亚型中Ik2/Ik1比例的改变可能与SOC的易感性显著相关,其中Ik2亚型缺乏DNA结合能力,其数量在发生SOC的CM-SJS/TEN患者中升高。Meta分析则显示在多个种族中,IKZF1都与CM-SJS/TEN患者中SOC的发生显著相关,表明它可能成为预测SOC易感性的全球性指标,这对于高度异质性的SJS来说是一项极大的突破^[22]。

2.2 固有免疫 适应性免疫在SJS致病性中的作用已有报道,Ueta等^[10]基于以下3点,认为SOC的发生可能与SJS患者眼表的固有免疫异常有关:(1)SJS的发病与药物、感染有关;(2)发生SOC的SJS患者多出现类似上呼吸道感染的前驱症状;(3)SJS患者发生眼表机会性感染的可能性高于其他破坏性眼表疾病患者,而在正常的免疫条件下,眼表上皮细胞通过不同的TLR选择性识别各种微生物成分,即使眼表上皮与细菌及其产物不断接触,也不引起眼表炎症。

此外,在慢性期SJS患者的结膜上皮细胞中,PIGR的表达减少,由于PIGR参与分泌型IgA的转运,保护眼表免受病原体的侵袭,推测PIGR转录下调可能影响眼表固有免疫的保护作用^[23]。还有研究表明,在人结膜上皮细胞中,PTGER3激动剂可显著抑制TLR3介导的眼表炎症^[24],TLR3配体可上调角质形成细胞和结膜上皮细胞中IKZF1的表达^[12]。可见,多种固有免疫相关基因可能组成一个平衡的网络,维持眼表环境稳定,若其中任何基因发生改变,均可能引起此网络失衡,导致SOC的发生。

3 SJS眼部病变的临床表现

目前SJS眼部病变的诊断与病情分级主要依据临床表现,但早期病变常由于可能危及生命的全身系统受累而被忽视。据文献报道,我国合并眼部受累SJS患者平均就诊时间近4a,此时患者多已出现严重的视力下降^[25],因此了解其临床特点十分重要。按照病程的进展,SJS的眼部表现可分为急性期和慢性期。

3.1 急性期 本期进展迅速,多持续 2wk,以结膜充血和假膜形成的卡他性结膜炎为特征^[26],具体分级标准见表 1^[27]。

3.2 慢性期 若未及时治疗急性期眼部病变,迁延不愈的炎症和溃疡会对眼表的结构和视功能造成持续而反复的损害,主要累及角膜、结膜及眼睑(表 1)。目前主要采用 Sotozono 评分对此期进行分级,其中每种病变都根据严重程度计为 0~3 分^[28]。经证实,对于我国慢性期 SJS 患者,该评分越高,视力预后越差^[29]。

眼干、异物感、畏光和视力波动等干眼症状为此期最主要的临床表现。干眼在 SJS 患者中的发病率大约为 46%~59%,另有 55.2% 患者出现严重的泪液缺乏,50%~100% 患者伴有睑板腺功能障碍 (meibomian gland dysfunction, MGD) 和泪膜脂质层异常^[30]。目前认为,其发生主要涉及三个重要机制:(1) 泪腺导管周围纤维化导致水液缺乏;(2) MGD 导致泪膜脂质层缺乏;(3) 鳞状上皮化生、角化等角膜病变导致眼表湿润度降低^[8,31]。了解其综合机制对于患者症状的缓解十分重要。

4 SJS 眼部病变的治疗

SJS 眼部病变的治疗应加强多学科合作,根据定期眼科检查所观察到的特征性病变,制定旨在防止视力不可逆性下降和改善眼表舒适度的个性化治疗方案,若错过相应的治疗时机,将导致患者发生不可逆转的角膜盲。相应眼部病变的干预措施总结于表 2^[26,32]。

4.1 急性期

4.1.1 局部治疗 本期炎症进展迅速,患者入院后应于 24h 内进行眼科会诊,并至少在发病 1wk 内每天对疾病的严重程度进行重新评估^[1]。局部药物治疗包括抗生素、糖皮质激素滴眼液以及人工泪液,具体用法见表 2。鉴于抗生素滴眼液中所含防腐剂对眼表的损害,及其本身对副泪腺的直接毒性,应以最低频率使用。其中氟喹诺酮类药物可能诱发 SJS,应避免使用^[33]。

急性期眼部病变 2 级以上的患者应进行羊膜移植 (amniotic membrane transplantation, AMT),最佳手术时机为首次出现症状后的 3~10d^[34]。Shanbhag 等^[35]对 29 例于急性期进行 AMT 的 SJS 患者进行随访,发现 87% 患眼的最佳矫正视力达 0.5 以上,相比于术前发生了显著提高,但仍分别有 78% 和 58% 患眼进展为睑板腺疾病和干眼,因此建议术后 3mo 内定期复查。AMT 的治疗效果肯定,但传统的手术方法无法覆盖穹窿部结膜以及眼睑,因此有医生进行创新,通过氰基丙烯酸酯黏合剂和自制环状装置,无需麻醉即可实现全部眼表的覆盖^[36]。虽然手术效果与传统方法相似,但手术时间大大缩短,甚至允许在床旁对儿童进行手术。此外,黏合剂的应用还避免了缝合所致的出血及瘢痕,并具有抑制炎症的作用。

4.1.2 全身性治疗 对于急性期进行包括激素冲击、静脉注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 及其他免疫抑制剂的全身性治疗是否可以减少慢性眼部并发症的发生尚无定论。

一项多中心回顾性研究纳入了 43 例急性期 SJS 患者,分为单纯局部药物治疗组和联合不同的全身性治疗 (激素、免疫球蛋白或其组合) 组,结果表明各组患者的最终视力和慢性眼部并发症的发生率并无明显差异^[37]。而 Mieno 等^[38]的研究发现,急性眼部受累的患者在发病 4d 内进行甲强龙冲击治疗 (500~1000mg/d) 后,慢性眼部

病变的发生率显著降低,视力预后也更佳。Kim 等^[39]也提出,对于急性期眼部和全身病变评分较高的患者应进行 IVIG 或大剂量激素治疗,这与我国专家意见一致^[40]。

此外,有研究表明急性期应用甲强龙联合依那西普皮下注射治疗可显著降低我国慢性期患者的 Sotozono 评分^[41],而环孢素 A [2.5mg/(kg·d)] 治疗虽可减缓表皮剥脱的进展,并降低死亡率,但对患者的眼部病变无益处^[42]。还有少量病例报告显示,硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、环磷酰胺等免疫抑制剂也成功应用于 SJS 患者眼部病变的治疗,并建议采用阶梯式治疗方案,首先应用安全性较高的免疫抑制剂,结膜充血减轻和眼表瘢痕化的稳定可作为治疗成功的标志^[43]。

4.2 慢性期

4.2.1 缓解干眼症状 由于干眼是最常见的慢性眼部病变之一,此期治疗的关键在于频繁使用不含防腐剂的人工泪液。自体血清不仅含有丰富的生长因子和重要的泪膜成分,还具有抑制炎症、促进眼表修复、不含防腐剂等优点^[44],但其生产在我国尚未经许可,且制备过程尚无标准,储备也受到极大挑战^[45]。还有报道称局部使用 2% 瑞巴派特 (4 次/天) 或 0.05% CsA (2 次/天) 滴眼液,也可减轻干眼患者的临床症状和体征^[46-47]。而对于严重的干眼患者,则应联合使用以上眼表润滑剂,必要时进行泪小点栓塞等手术治疗。

4.2.2 保护角膜上皮 对于存在持续性角膜上皮缺损 (persistent epithelial defect, PED) 的患者,应首选软性接触镜以维持眼表的完整性。这不仅减少了瞬目相关微创伤,还可改善因眼表不规则改变而造成的视力下降。其中,眼表微环境重建治疗 (prosthetic replacement of the ocular surface ecosystem, PROSE) 即通过个体化的巩膜镜覆盖角膜,内部的无菌盐水在眼表形成长期的“蓄水池”,保护角膜上皮免受机械性损伤,并防止泪液蒸发^[48]。但大多数巩膜镜出产于西方国家,而亚洲人的睑裂及穹窿深度较小,眼睑与眼球表面贴附紧密,常适配困难^[49]。因此定制直径较小的巩膜镜将有助于该治疗在我国的普及。

4.2.3 黏膜移植 睑缘角化是导致持续性眼表炎症的重要原因,眼睑的正常是进行角膜移植等视力恢复治疗、避免 PED 等术后并发症的前提,而黏膜移植 (mucous membrane grafting, MMG) 可有效解决这一问题。口唇黏膜作为非眼部的自体层状非角化黏膜上皮,不仅可以替代角化区域的结膜,还具有抑制眼表炎症及纤维化、增加上皮中杯状细胞密度的作用,成为近年来移植物的研究热点^[50]。Shanbhag 等^[51]比较了 MMG、PROSE 以及二者联合治疗的效果。结果表明,对于儿童,MMG 组的治疗效果优于 PROSE 组,而成人则相反,但无论年龄如何,联合治疗的患者视力预后均最佳,因此建议对于出现慢性睑缘角化相关角膜病变的患者,应进行 MMG 和 PROSE 联合治疗。

除了直接用于睑缘的修复,口腔黏膜上皮还可联合羊膜移植用于整个眼表的重建,称为自体培养的口腔黏膜上皮移植 (cultivated oral mucosal epithelial sheet transplantation, COMET)。研究表明,在 45 眼发生慢性病变的患眼中,COMET 不仅成功恢复了正常的眼表解剖学结构,还使 82.2% 患眼的视力在术后 1~2a 内逐步提高^[52]。

4.2.4 角膜移植 对于晚期不可逆性角膜盲患者,角膜移植是重新获得视力的唯一方法。但由于 SJS 患者术前存

表1 Stevens-Johnson 综合征眼部病变的临床表现

分期	眼部体征	
急性期	0级(无)	无眼部病变
	1级(轻度)	结膜充血
	2级(重度)	眼表上皮缺损或假膜形成
	3级(极重度)	眼表上皮缺损和假膜形成同时存在
慢性期	角膜	浅表点状角膜病变、上皮缺失、Vogt 栅栏结构丢失、结膜化、新生血管形成、混浊、鳞状上皮化生
	结膜	充血、睑球黏连
	眼睑	睑缘、睑板腺、泪小点受累以及倒睫

表2 Stevens-Johnson 综合征眼部病变的治疗方案

分期	眼部体征	治疗方法
急性期	无眼部病变	预防性使用人工泪液(4次/天),必要时分离穹窿部结膜,防止睑球黏连
	结膜充血	0.5%莫西沙星滴眼液(3次/天)、1%醋酸泼尼松龙滴眼液(6次/天)、0.1%氟米龙眼膏(6次/天)、人工泪液(1次/小时)
慢性期	眼表上皮缺损或假膜形成	在以上治疗方案基础上,进行羊膜移植
	干眼	润滑剂(人工泪液或自体血清)、泪小点栓塞/烧灼术、小唾液腺移植
	持续性上皮缺损	润滑剂、绷带镜/巩膜镜、羊膜移植/黏膜移植、睑缘缝合术
	睑缘角化	全反式维甲酸眼膏、巩膜镜、黏膜移植
	睑球黏连	黏连松解/穹窿重建联合羊膜/黏膜移植
	眼睑位置异常	外眦成形术/眼睑切除术、前板层成形术/后板层固定术、结膜瓣遮盖术、瘢痕松解术
	角膜盲	角膜移植联合多种术式

在干眼、眼表上皮异常分化以及眼表持续性炎症等严重并发症,常导致移植手术失败。因此很多研究者在探索人工角膜治疗的可行性。

波士顿1型人工角膜为最常见的类型,但这种角膜移植术容易发生表面破裂和溶解^[32],且并发症发生率较高,对于严重的眼表疾病患者,尤其伴有角化时,不宜使用,因此我国学者提出此型人工角膜并非SJS患者的最佳选择^[53]。骨-齿型人工角膜对此类患者的长期预后较好,但手术过程复杂、费用较高,仅在少数医院中开展,波士顿2型人工角膜是其替代品。此外,改良的骨-齿型人工角膜及骨型人工角膜也可作为此类患者的治疗方法^[54]。但我国尚无正式注册的相关自主知识产权产品,结合我国角膜植片缺乏的国情,相信不久的将来,无需角膜植片做载体、适应证更加广泛的人工角膜将获批并应用于临床^[55]。

4.2.5 其他 强脉冲光治疗可通过减少炎症细胞因子,稳定泪膜,减轻SJS患者的严重睑板腺阻塞^[56]。维替泊芬(6mg/m²)光动力治疗联合基质内注射贝伐珠单抗(2.5mg/0.1mL)具有血管破坏和抗血管生成的双重作用,可有效抑制SJS患者的角膜新生血管^[57]。结膜下注射0.5~1mL 5-FU(50mg/mL),并根据治疗情况间隔3~5wk重复注射,有益于伴发结膜瘢痕的SJS患者^[58]。

5 总结与展望

Stevens-Johnson 综合征为一种累及全身皮肤和黏膜的自身免疫性疾病,眼部病变发生率高,已作为SJS存活者的最严重并发症被广泛研究。目前发现多种HLA基因型与特异性的药物及种族发生SJS的易感性相关,多种免疫机制及细胞因子参与了SJS的发生,但鉴于SJS的高度

异质性,而我国对于SJS相关眼病的研究较少,且多为病例报告,还需要大量的临床样本来确定我国SJS易感者的HLA型别,相信分子机制的进一步理解还将对疾病不同阶段特异性生物标志物筛选、针对性靶向治疗及临床用药选择等有所启发。在SJS眼部病变中,持续存在的炎症为根本原因,角膜缘干细胞缺乏是导致视力严重下降的主要病变,干眼是促进慢性期进展的重要因素,也是保证其他治疗方法有效的前提。虽然现有的SJS分级系统已被广泛应用,但由于SJS的高度异质性,其准确性仍存在地域差异,这提示我国眼科工作者应对现有标准进行修正,以对不同分期的患者进行分级诊疗。在治疗方面,国内外已达成一定的共识。急性期,对SJS患者的眼部受累情况高度警惕,尽早诊断、控制炎症发展并密切随访是治疗关键,但对于激素的使用还存有争议。当疾病进入慢性期时,主要针对干眼症状采取相应措施,若已形成广泛的瘢痕性改变,只能通过手术方式重建眼表正常的解剖与功能,而多数治疗方案预后较差且在我国尚未普及。因此,制定更符合我国国情的标准治疗方案迫在眉睫,相关前瞻性研究的开展也将使更多的SJS患者获益。

参考文献

- 1 Creamer D, Walsh SA, Dzielwski P, et al. U.K. Guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *Br J Dermatol* 2016;174(6):1194-1227
- 2 Sharma N, Venugopal R, Maharana PK, et al. Multistep grading system for evaluation of chronic ocular sequelae in patients with Stevens-Johnson syndrome. *Am J Ophthalmol* 2019;203:69-77
- 3 Frey N, Jossi J, Bodmer M, et al. The epidemiology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the UK. *J Invest*

Dermatol 2017;137(6):1240-1247

4 Butt GF, Hassan A, Wallace GR, *et al.* Human leukocyte antigen B*0702 is protective against ocular Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in the UK population. *Sci Rep* 2021;11:2928

5 Thorel D, Ingen-Housz-Oro S, Royer G, *et al.* Management of ocular involvement in the acute phase of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: French national audit of practices, literature review, and consensus agreement. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15(1):259

6 Thomas BA. The so-called Stevens-Johnson syndrome. *Br Med J* 1950;1(4667):1393-1397

7 Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, *et al.* Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129(1):92-96

8 Sotozono C, Ueta M, Yokoi N. Severe dry eye with combined mechanisms is involved in the ocular sequelae of SJS/TEN at the chronic stage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(14):DES80-DES86

9 Ueta M. Pathogenesis of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis with severe ocular complications. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:651247

10 Ueta M, Kinoshita S. Ocular surface inflammation is regulated by innate immunity. *Prog Retin Eye Res* 2012;31(6):551-575

11 Yang L, Shou YH, Li F, *et al.* Retrospective study of 213 cases of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis from China. *Burns* 2020;46(4):959-969

12 Ueta M. Results of detailed investigations into Stevens-Johnson syndrome with severe ocular complications. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(14):DES183-DES191

13 Tangamornsuksan W, Chanprasert S, Nadee P, *et al.* HLA genotypes and cold medicine-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis with severe ocular complications: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2020;10:10589

14 Ma KSK, Chung W, Hsueh YJ, *et al.* Human leukocyte antigen association of patients with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis with severe ocular complications in Han Chinese. *Br J Ophthalmol* 2021;106(5):610-615

15 Kawai T, Akira S. TLR signaling. *Semin Immunol* 2007;19(1):24-32

16 Ueta M. Innate immunity of the ocular surface and ocular surface inflammatory disorders. *Cornea* 2008;27(Suppl 1):S31-S40

17 Ueta M. Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis with severe ocular complications. *Expert Rev Clin Immunol* 2020;16(3):285-291

18 Ueta M, Matsuoka T, Narumiya S, *et al.* Prostaglandin E receptor subtype EP3 in conjunctival epithelium regulates late-phase reaction of experimental allergic conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(2):466-471

19 Yamazaki S, Muta T, Takeshige K. A novel IkappaB protein, IkappaB-zeta, induced by proinflammatory stimuli, negatively regulates nuclear factor-kappaB in the nuclei. *J Biol Chem* 2001;276(29):27657-27662

20 Ueta M, Kinoshita S. Innate immunity of the ocular surface. *Brain Res Bull* 2010;81(2-3):219-228

21 Molnár A, Wu P, Largespada DA, *et al.* The Ikaros gene encodes a family of lymphocyte-restricted zinc finger DNA binding proteins, highly conserved in human and mouse. *J Immunol* 1996;156(2):585-592

22 Ueta M, Sawai H, Sotozono C, *et al.* IKZF1, a new susceptibility gene for cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis with severe mucosal involvement. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(6):1538-1545

23 Ueta M, Sotozono C, Nishigaki H, *et al.* Gene expression analysis of conjunctival epithelium of patients with Stevens-Johnson syndrome in the chronic stage. *BMJ Open Ophthalmol* 2019;4(1):e000254

24 Ueta M, Tamiya G, Tokunaga K, *et al.* Epistatic interaction between Toll-like receptor 3 (TLR3) and prostaglandin E receptor 3 (PTGER3) genes. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(5):1413-1416

25 何彦, 张爱雪, 王智群, 等. 45例 Stevens-Johnson 综合征眼部并发症的临床分析. *眼科* 2016;25(6):382-386

26 Jain R, Sharma N, Basu SY, *et al.* Stevens-Johnson syndrome: the role of an ophthalmologist. *Surv Ophthalmol* 2016;61(4):369-399

27 Sotozono C, Ueta M, Nakatani E, *et al.* Predictive factors associated with acute ocular involvement in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Am J Ophthalmol* 2015;160(2):228-237

28 Sotozono C, Ang LPK, Koizumi N, *et al.* New grading system for the evaluation of chronic ocular manifestations in patients with Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology* 2007;114(7):1294-1302

29 Chow LLW, Ng ALK, Chow SSW, *et al.* A cross-sectional comparative study on chronic ocular manifestations of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Chinese eyes: a 15-year case series. *Int Ophthalmol* 2018;38(3):1155-1160

30 Lekhanont K, Jongkhajornpong P, Sontichai V, *et al.* Evaluating dry eye and meibomian gland dysfunction with meibography in patients with Stevens-Johnson syndrome. *Cornea* 2019;38(12):1489-1494

31 Singh S, Mishra DK, Shanbhag S, *et al.* Lacrimal gland involvement in severe dry eyes after Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology* 2021;128(4):621-624

32 Saeed HN, Chodosh J. Ocular manifestations of Stevens-Johnson syndrome and their management. *Curr Opin Ophthalmol* 2016;27(6):522-529

33 Ganekal S, Nagarajappa A. Acute and chronic ophthalmic involvement, severity, and sequelae in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Korean J Ophthalmol* 2021;35(3):179-187

34 Yang YL, Fung SSM, Chew H, *et al.* Amniotic membrane transplantation for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: the Toronto experience. *Br J Ophthalmol* 2021;105(9):1238-1243

35 Shanbhag SS, Rashad R, Chodosh J, *et al.* Long-term effect of a treatment protocol for acute ocular involvement in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Am J Ophthalmol* 2019;208:331-341

36 Shanbhag SS, Chodosh J, Saeed HN. Sutureless amniotic membrane transplantation with cyanoacrylate glue for acute Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Ocular Surf* 2019;17(3):560-564

37 Kim DH, Yoon KC, Seo KY, *et al.* The role of systemic immunomodulatory treatment and prognostic factors on chronic ocular complications in Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology* 2015;122(2):254-264

38 Mieno H, Ueta M, Kinoshita F, *et al.* Corticosteroid pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis patients with acute ocular involvement. *Am J Ophthalmol* 2021;231:194-199

39 Kim MK, Yoon KC, Yoon SH, *et al.* Clinical aspects of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with severe ocular complications in south Korea. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:640360

40 高婷婷, 阳雪, 刘洁, 等. Stevens-Johnson 综合征或中毒性表皮坏死松解症 24 例分析. *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2015;17(9):561-564

41 Ma DHK, Tsai TY, Pan LY, *et al.* Clinical aspects of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis with severe ocular complications in Taiwan. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:661891

42 Hall LN, Shanbhag SS, Rashad R, *et al.* The effects of systemic cyclosporine in acute Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis on ocular disease. *Ocular Surf* 2021;19:128-132

43 Chang VS, Chodosh J, Papaliodis GN. Chronic ocular complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: the role of systemic immunomodulatory therapy. *Semin Ophthalmol* 2016;31(1-2):178-187

- 44 Azari AA, Rapuano CJ. Autologous serum eye drops for the treatment of ocular surface disease. *Eye Contact Lens* 2015;41(3):133-140
- 45 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 中国自体血清滴眼液治疗角膜及眼表疾病专家共识(2020年). *中华眼科杂志* 2020;56(10):735-740
- 46 Kinoshita S, Awamura S, Nakamichi N, *et al.* A multicenter, open-label, 52-week study of 2% rebamipide (OPC-12759) ophthalmic suspension in patients with dry eye. *Am J Ophthalmol* 2014;157(3):576-583
- 47 Prabhasawat P, Tesavibul N, Karnchanachetane C, *et al.* Efficacy of cyclosporine 0.05% eye drops in Stevens Johnson syndrome with chronic dry eye. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29(3):372-377
- 48 Wang Y, Rao R, Jacobs DS, *et al.* Prosthetic replacement of the ocular surface ecosystem treatment for ocular surface disease in pediatric patients with Stevens-Johnson syndrome. *Am J Ophthalmol* 2019;201:1-8
- 49 Moon J, Lee SM, Hyon JY, *et al.* Large diameter scleral lens benefits for Asians with intractable ocular surface diseases: a prospective, single-arm clinical trial. *Sci Rep* 2021;11:2288
- 50 Gurumurthy S, Iyer G, Srinivasan B, *et al.* Ocular surface cytokine profile in chronic Stevens-Johnson syndrome and its response to mucous membrane grafting for lid margin keratinisation. *Br J Ophthalmol* 2018;102(2):169-176
- 51 Shanbhag SS, Shah S, Singh M, *et al.* Lid-related keratopathy in Stevens-Johnson syndrome: natural course and impact of therapeutic interventions in children and adults. *Am J Ophthalmol* 2020;219:357-365
- 52 Venugopal R, Nagpal R, Mohanty S, *et al.* Outcomes of cultivated oral mucosal epithelial transplantation in eyes with chronic Stevens-Johnson syndrome sequelae. *Am J Ophthalmol* 2021;222:82-91
- 53 Zhang YY, Ou ZC, Zhou J, *et al.* Treatment of oculoplastic and ocular surface disease in eyes implanted with a type I Boston keratoprosthesis in Southern China: a retrospective study. *Adv Ther* 2020;37(7):3206-3222
- 54 Chhadva P, Cortina MS. Long-term outcomes of permanent keratoprosthesis. *Curr Opin Ophthalmol* 2019;30(4):243-248
- 55 王丽强, 黄一飞. 正确应对我国人工角膜植入手术发展中的问题及挑战. *中华眼科杂志* 2020;56(10):730-734
- 56 Choi M, Han SJ, Ji YW, *et al.* Meibum expressibility improvement as a therapeutic target of intense pulsed light treatment in meibomian gland dysfunction and its association with tear inflammatory cytokines. *Sci Rep* 2019;9:7648
- 57 Yoon HJ, Kim MK, Seo KY, *et al.* Effectiveness of photodynamic therapy with verteporfin combined with intrastromal bevacizumab for corneal neovascularization in Stevens-Johnson syndrome. *Int Ophthalmol* 2019;39(1):55-62
- 58 Jovanovic N, Russell WW, Heisel CJ, *et al.* Direct Injection of 5-Fluorouracil Improves Outcomes in Cicatrizing Conjunctival Disorders Secondary to Systemic Disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2021;37(2):145-153