

不同浓度氟米龙滴眼液治疗儿童重度混合型春季角结膜炎

王江维¹, 刘茂雄¹, 洪利¹, 李双²

引用:王江维,刘茂雄,洪利,等. 不同浓度氟米龙滴眼液治疗儿童重度混合型春季角结膜炎. 国际眼科杂志 2023; 23(12): 2092-2095

作者单位:¹(430070)中国湖北省武汉市,武汉爱尔眼科医院洪山医院;²(430014)中国湖北省武汉市,华中科技大学同济医学院附属武汉市中心医院眼科

作者简介:王江维,毕业于湖北中医药大学,硕士,主治医师,研究方向:眼表及角膜疾病。

通讯作者:刘茂雄,博士,副主任医师,眼底病科主任,硕士研究生导师,研究方向:眼底病. 1093256136@qq.com

收稿日期:2023-01-10 修回日期:2023-11-09

摘要

目的:观察不同浓度氟米龙滴眼液治疗儿童重度混合型春季角结膜炎的临床效果。

方法:选取2022-03/09于我院门诊就诊的重度混合型春季角结膜炎儿童患者50例100眼,随机分为两组,A组患者25例50眼给予0.1%氟米龙滴眼液联合0.05%环孢素滴眼液(Ⅱ)治疗;B组患者25例50眼给予0.02%氟米龙滴眼液联合0.05%环孢素滴眼液(Ⅱ)治疗。治疗1mo,观察两组患者SPEED问卷评分及角膜荧光素染色(FL)评分、泪膜破裂时间(TBUT)、泪液分泌试验(SIt)、眼红分析、非侵入式泪河高度(NIKTMH)、角膜光密度等眼部参数,记录不良反应发生情况。

结果:治疗1mo,两组患者SPEED评分、FL评分及眼红分析结果均有显著差异(均 $P < 0.05$),TBUT、SIt及NIKTMH结果均无差异(均 $P > 0.05$),但角膜不同深度、不同直径范围角膜光密度具有差异性(均 $P < 0.05$)。治疗1mo,两组患者眼压无显著差异($16.21 \pm 2.90\text{mmHg}$ vs $16.05 \pm 2.75\text{mmHg}$, $P > 0.05$),且治疗过程中均未出现明显不良反应。

结论:0.1%氟米龙滴眼液可有效治疗儿童重度混合型春季角结膜炎,效果优于0.02%氟米龙滴眼液。

关键词:春季角结膜炎;炎症;干眼;泪膜破裂时间;氟米龙滴眼液;儿童

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.12.29

Different concentrations of fluorometholone eye drops on the treatment of children with severe mixed vernal keratoconjunctivitis

Jiang - Wei Wang¹, Mao - Xiong Liu¹, Li Hong¹, Shuang Li²

Hospital of Wuhan, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, Hubei Province, China
Correspondence to: Mao - Xiong Liu. Wuhan Aier Hongshan Eye Hospital, Wuhan 430070, Hubei Province, China. 1093256136@qq.com

Received:2023-01-10 Accepted:2023-11-09

Abstract

• AIM: To observe the clinical effect of different concentration of fluorometholone eye drops on severe mixed vernal keratoconjunctivitis in children.

• METHODS: A total of 50 cases (100 eyes) of children with severe mixed vernal keratoconjunctivitis treated in the outpatient department of our hospital from March to September, 2022 were selected and randomly divided into two groups. Group A consisted of 25 cases (50 eyes) who were treated with 0.1% fluorometholone eye drops combined with 0.05% cyclosporine eye drops (Ⅱ), while 25 patients (50 eyes) in group B were treated with 0.02% fluorometholone eye drops combined with 0.05% cyclosporine eye drops (Ⅱ). After 1mo of treatment, SPEED questionnaire score, corneal fluorescein staining (FL) score, tear break-up time (TBUT), Schirmer I test (SIt), R - scan, non - invasive tear meniscus height (NIKTMH), corneal optical density and other ocular parameters of the two groups were observed, and the occurrence of adverse reactions were recorded.

• RESULTS: After 1mo of treatment, there were significant differences in SPEED score, FL score and R - scan results between the two groups (all $P < 0.05$), and no differences in TBUT, SIt and NIKTMH results (all $P > 0.05$). However, there were statistical significance in corneal optical density in different corneal depth and diameter ranges (all $P < 0.05$). After 1mo of treatment, there was no significant difference in intraocular pressure between the two groups ($16.21 \pm 2.90\text{mmHg}$ vs. $16.05 \pm 2.75\text{mmHg}$, $P > 0.05$), and no obvious adverse reactions occurred during treatment.

• CONCLUSION: The 0.1% fluorometholone eye drops can effectively treat severe mixed vernal keratoconjunctivitis in children, and its effect is better than 0.02% fluorometholone eye drops.

• KEYWORDS: vernal keratoconjunctivitis; inflammation; dry eye; tear break - up time; fluorometholone eye drops; children

Citation: Wang JW, Liu MX, Hong L, et al. Different concentrations of fluorometholone eye drops on the treatment of children with severe mixed vernal keratoconjunctivitis. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2023;23(12):2092-2095

¹Wuhan Aier Hongshan Eye Hospital, Wuhan 430070, Hubei Province, China; ²Department of Ophthalmology, the Central

0 引言

春季角结膜炎 (vernal keratoconjunctivitis, VKC) 是一种慢性、双眼反复发作的变态反应性眼表疾病,好发于儿童,其发病与季节性相关。VKC 的发病率和类型因地理区域而异,经常发生在热带地区。根据眼部体征不同,临床中 VKC 常分为睑结膜型、角膜缘型及混合型三种类型。该疾病具有明显自限性,通常会在青春后期痊愈,但一些患者也会出现眼部并发症,常出现干眼及角膜病变^[1-2]。本研究通过干眼问卷评分 (SPEED) 量表^[3]、泪膜破裂时间 (tear break-up time, TBUT) 测定、角膜荧光素染色 (fluorescein staining, FL) 评分、Keratograph 5M 眼表综合分析仪检查获取相关参数及角膜光密度对我院门诊重度 VKC 儿童患者进行临床研究,以评估不同浓度氟米龙滴眼液治疗儿童重度混合型 VKC 的效果,为临床 VKC 的治疗提供理论依据。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2022-03/09 于我院门诊就诊的重度混合型 VKC 儿童患者 50 例 100 眼,随机分为两组,A 组患者 25 例 50 眼给予 0.1% 氟米龙滴眼液联合 0.05% 环孢素滴眼液 (II) 治疗;B 组患者 25 例 50 眼给予 0.02% 氟米龙滴眼液联合 0.05% 环孢素滴眼液 (II) 治疗。纳入标准:(1) 年龄 9~17 岁;(2) 临床表现奇痒,伴畏光、流泪、异物感等不适症状,并有黏性分泌物增加,季节性发作 2 次以上;(3) 结膜充血(+++),结膜伪膜形成,乳头增生呈铺路石样改变,Horner-Trantas 结节及大于 1/2 周角膜缘胶样增生;(4) 实验室检查发现嗜酸性粒细胞。排除标准:(1) 存在影响本研究检查结果的活动性眼病,如严重睑缘炎、角膜炎及葡萄膜炎等眼部疾病;(2) 长期配戴角膜塑形镜的患者;(3) 具有全身免疫性疾病的患者。本研究遵循《赫尔辛基宣言》伦理学原则,经本院伦理委员会审核批准,并获得患者及其监护人知情同意。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 A 组患者给予 0.1% 氟米龙滴眼液,B 组患者给予 0.02% 氟米龙滴眼液,每日 4 次,逐渐递减,每周减量 1 次;两组患者均给予 0.05% 环孢素滴眼液 (II),每日 4 次。两组患者均持续治疗 1mo。

1.2.2 观察指标 治疗 1mo,两组患者均进行主观症状评分、TBUT 检测、FL 评分、泪液分泌试验 (S I t)、非侵入式泪河高度 (NIKTMH) 检测和眼红分析,并测量角膜光密度,观察并记录两组患者治疗期间不良反应发生情况。

1.2.2.1 主观症状评分 采用 SPEED 量表进行主观症状评分,评分内容包括是否有干涩感、异物感、疼痛或刺激感、烧灼感或流泪 4 个维度,其中无症状为 0 分,偶尔发生为 1 分,经常发生为 2 分,持续存在为 3 分,总分为 4 种眼部症状评分之和,评分越高提示干眼越重。

1.2.2.2 TBUT 检测 使用无菌生理盐水湿润荧光素钠眼科检测试纸,轻触患者下穹窿部结膜,嘱轻轻眨眼数次至荧光素在角膜表面分布均匀,裂隙灯显微镜下观察并记录眨眼后泪膜出现第一个黑斑的时间,即 TBUT,每眼测量 3 次,取平均值。

1.2.2.3 FL 评分 TBUT 检查结束后裂隙灯钴蓝光下观察角膜上皮着色情况,将角膜分 4 个象限,每个象限根据着色情况分为 0~3 分,无着色为 0 分,着色 ≤ 5 个点为 1 分,着色 > 5 个点但未出现丝状或块状着色为 2 分,出现丝状或块状着色为 3 分,整个角膜的染色评分为 4 个象限评分之和。

1.2.2.4 S I t 试验 在安静与暗光环境下进行,将试纸放在患眼下结膜囊中外 1/3 交界处,嘱患者轻闭眼 5min 后将试纸取出测量湿润长度,若结果大于 10mm/5min 则为正常。

1.2.2.5 NIKTMH 检测和眼红分析 用 Keratograph 5M 眼表综合分析仪检测 NIKTMH,并进行眼红分析。

1.2.2.6 角膜光密度 采用 Pentacam 眼前节分析仪附加角膜光密度分析软件测量角膜光密度,由同一操作熟练的医师在暗室内以角膜顶点为中心,测量 0~2、2~6、6~10、0~12mm 直径范围角膜光密度,并将角膜厚度分为前层 (120μm)、后层 (60μm) 和中间层 (前后层之间厚度) 分别进行测量,角膜光密度以灰度值表示,赋值 0~100,即从完全透明 (0)~完全不透光 (100),每眼测量 3 次取平均值。

统计学分析:采用 SPSS 27.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内治疗前后比较采用配对样本 *t* 检验。计数资料采用 *n* 表示,两组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线情况比较 A 组患者 25 例 50 眼,其中男 12 例,女 13 例,平均年龄 12.96 ± 2.68 岁,平均眼压 15.18 ± 2.50 mmHg;B 组患者 25 例 50 眼,其中男 11 例,女 14 例,平均年龄 12.76 ± 2.76 岁,平均眼压 15.61 ± 2.85 mmHg。两组患者性别构成、年龄、基线眼压比较,差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.081, P = 0.777; t = 0.260, P = 0.796; t = 0.627, P = 0.549$)。治疗前,两组患者主观症状评分、FL 评分、TBUT、S I t 及 Keratograph 5M 非侵入式眼表综合分析仪检查参数比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

2.2 两组患者治疗 1mo 主观症状评分和眼表参数比较 治疗 1mo,两组患者 SPEED 评分、FL 评分及眼红分析结果比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),TBUT、S I t 及 NIKTMH 比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 2。

表 1 两组患者基线主观症状评分和眼表参数比较

组别	例数/眼数	SPEED 评分(分)	FL 评分(分)	TBUT(分)	S I t (mm/5min)	眼红分析	NIKTMH(mm)
A 组	25/50	14.20±2.94	5.20±2.74	5.20±2.01	6.16±2.88	2.20±0.78	0.15±0.03
B 组	25/50	13.36±2.14	5.80±2.86	4.64±2.15	5.00±3.26	2.50±1.02	0.14±0.04
χ^2/t		1.154	1.072	1.347	1.884	-1.655	1.375
<i>P</i>		0.254	0.287	0.181	0.063	0.101	0.172

注:A 组:给予 0.1% 氟米龙滴眼液联合 0.05% 环孢素滴眼液 (II) 治疗;B 组:给予 0.02% 氟米龙滴眼液联合 0.05% 环孢素滴眼液 (II) 治疗。

表2 两组患者治疗1mo主观症状评分和眼表参数比较

组别	例数/眼数	SPEED 评分(分)	FL 评分(分)	TBUT(分)	S I t(mm/5min)	眼红分析	NIKTMH(mm)
A组	25/50	8.42±1.73	0.70±0.65	10.02±1.27	15.60±5.92	0.73±0.15	0.23±0.01
B组	25/50	9.22±2.22	1.12±1.00	9.4±1.85	14.36±5.93	0.80±0.18	0.22±0.03
<i>t</i>		-2.243	-2.489	-1.953	1.047	-2.011	1.740
<i>P</i>		0.026	0.015	0.054	0.298	0.047	0.085

注:A组:给予0.1%氟米龙滴眼液联合0.05%环孢素滴眼液(Ⅱ)治疗;B组:给予0.02%氟米龙滴眼液联合0.05%环孢素滴眼液(Ⅱ)治疗。

2.3 两组患者治疗1mo角膜光密度比较 治疗1mo,两组患者角膜不同深度、不同直径范围角膜光密度比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 不良反应 治疗1mo,两组患者眼压均较治疗前轻度升高,2例患者眼压升高($>21\text{mmHg}$),其中1例患者眼压升高至 22mmHg ,1例患者眼压升高至 24.7mmHg ,停用药物后眼压好转;A组患者眼压由治疗前 $15.18\pm 2.50\text{mmHg}$ 升高至 $16.21\pm 2.90\text{mmHg}$,差异无统计学意义($t=1.896$, $P=0.061$),B组患者眼压由治疗前 $15.61\pm 2.85\text{mmHg}$ 升高至 $16.05\pm 2.75\text{mmHg}$,差异无统计学意义($t=0.792$, $P=0.430$),且治疗1mo两组患者眼压比较,差异无统计学意义($t=0.269$, $P=0.789$)。另有3例患者使用0.05%环孢素滴眼液(Ⅱ)后出现一过性轻微刺痛,但随时间延长,刺激症状逐渐缓解,未对治疗产生影响。

3 讨论

VKC是一种自限性疾病,是体液免疫和细胞免疫共同参与的超敏反应,短期局部用药可减轻症状,治疗方法的选择需取决于患者的症状和眼表病变损害程度。物理治疗包括冷敷、移居寒冷地区等。非甾体类、肥大细胞稳定剂、免疫抑制剂及糖皮质激素等药物均可根据病情酌情使用。

局部使用氟米龙可阻断炎症趋化因子,有效抑制肥大细胞释放介质,降低结膜细胞和嗜酸性粒细胞数量,明显缓解患者的临床症状,改善眼部体征,但长期高浓度使用有导致青光眼及白内障发生的风险^[3]。本研究使用低浓度短效激素氟米龙滴眼液治疗VKC,并逐渐减量,能明显改善患者眼部症状和体征,虽然部分患者眼压轻度升高,但治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$),故短期使用低浓度氟米龙滴眼液治疗儿童重度混合型VKC并定期检测眼压,安全性是有保证的。氟米龙虽然存在使用风险,但与地塞米松等激素类药物相比,免疫反应相对较轻,又为短中效药物,半衰期短,到达眼内比例少,在体内很少蓄积,不良反应相对较少。环孢素滴眼液(Ⅱ)属于强效免疫抑制剂,能有效阻止眼部炎症细胞浸润,抑制I型和IV型变态反应的发生。氟米龙联合环孢素滴眼液(Ⅱ)治疗儿童VKC可协同控制眼部不适症状和体征,还可避免因停用激素而出现病情反复的问题。本研究两组患者均使用相同浓度的0.05%环孢素滴眼液(Ⅱ),因此,对研究结果无明显影响。

过敏性眼病可以和干眼同时存在,并相互影响^[4-5]。眼过敏和干眼是最常见的眼表疾病,严重影响患者的生活质量。眼过敏会出现泪膜、角膜上皮屏障和角膜神经支配改变,并由此影响干眼,干眼可能加重过敏反应,眼表炎症反应是其共同因素。治疗过敏性结膜炎的重要方法就是

表3 两组患者治疗1mo不同直径范围角膜光密度比较 $\bar{x}\pm s$

组别	眼数	角膜前层			
		0~2mm	2~6mm	6~10mm	0~12mm
A组	50	20.33±1.24	18.76±1.17	19.30±2.42	21.42±1.58
B组	50	20.90±0.99	19.30±0.91	20.47±3.33	22.38±2.40
<i>t</i>		-2.517	-2.586	-2.014	2.355
<i>P</i>		0.013	0.011	0.047	0.021
组别	眼数	角膜中间层			
		0~2mm	2~6mm	6~10mm	0~12mm
A组	50	13.65±0.85	12.59±0.71	13.34±1.68	14.81±1.13
B组	50	14.15±0.68	12.99±0.52	14.17±2.09	15.37±1.25
<i>t</i>		-3.214	-3.172	2.196	-2.357
<i>P</i>		0.002	0.002	0.030	0.020
组别	眼数	角膜后层			
		0~2mm	2~6mm	6~10mm	0~12mm
A组	50	12.05±0.79	11.23±0.73	12.46±1.48	13.02±0.97
B组	50	12.39±0.64	11.53±0.56	13.08±1.54	13.50±0.93
<i>t</i>		-2.343	-2.298	2.057	2.514
<i>P</i>		0.021	0.024	0.042	0.014

注:A组:给予0.1%氟米龙滴眼液联合0.05%环孢素滴眼液(Ⅱ)治疗;B组:给予0.02%氟米龙滴眼液联合0.05%环孢素滴眼液(Ⅱ)治疗。

抑制炎症反应并辅助人工泪液。本研究通过不同浓度氟米龙滴眼液联合0.05%环孢素滴眼液(Ⅱ)治疗VKC,评估不同浓度氟米龙滴眼液治疗VKC的效果,结果显示,两组患者SPEED评分、FL评分及眼红分析结果差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)。眼红分析是一项实时活体检查,反应结膜及睫状血管的充血情况,可作为分析炎症的指标,对检查过敏性结膜炎的炎症轻重有参考价值。本研究结果显示,经过氟米龙治疗后,眼红评分下降,炎症得到缓解,0.1%氟米龙滴眼液显示出更好的治疗作用;TBUT、S I t及NIKTMH比较差异虽无统计学意义(均 $P>0.05$),但从检测结果来看,0.1%氟米龙滴眼液较0.02%氟米龙滴眼液治疗效果要好。上述研究结果提示,经过治疗后,患者症状和体征均有明显好转,本研究结论与许中等^[6]研究结果基本一致。因此,建议在临床治疗VKC的过程中使用0.1%氟米龙滴眼液,临床效果可能更好。

角膜光密度与角膜透明度有关,是一种角膜组织的生物学性质,临床研究常用作描述角膜的透明度^[7]。角膜光密度已应用于角膜疾病(如角膜炎、角膜上皮营养不良、圆锥角膜及影响角膜的全身疾病)的辅助诊断与评估角膜病变的严重程度^[8]。Pentacam角膜地形图自带软件测定角膜光密度是一种无创、客观评估角膜光密度的方法,

对角膜和全身病变的监测均有重要的临床参考价值。VKC 患者常存在不同程度的角膜并发症^[9]。既往研究发现过敏性结膜炎儿童的平均角膜密度高于健康儿童,过敏性结膜炎有引起圆锥角膜发生的风险^[10-11]。Kim 等^[12]研究发现,睑结膜巨大乳头反复地机械性磨擦角膜产生炎症反应而出现角膜上皮及基质的病变,角膜光密度增加,角膜基质透明度下降,也会导致圆锥角膜的产生。Pourazizi 等^[13]发现角膜炎症细胞减少和角膜光密度降低表现基本一致,表明角膜光密度可作为角膜对治疗反应的监测指标。本研究发现,经过氟米龙治疗后,角膜透明度增加,患者临床症状及体征均明显减轻,0.1% 氟米龙滴眼液较 0.02% 氟米龙滴眼液在增加角膜透明度及抑制炎症反应方面效果更佳。

此外, VKC 患者应用氟米龙滴眼液有眼压升高的风险,本研究纳入患者用药观察期偏短,收集样本量偏少,以后研究需扩大样本量,进一步观察和分析氟米龙对眼压的影响,避免出现眼部并发症。

综上所述,应用 0.1% 氟米龙滴眼液较 0.02% 氟米龙滴眼液联合 0.05% 环孢素滴眼液(Ⅱ)治疗儿童重度混合型 VKC 能够更好地改善症状和体征,较高浓度的氟米龙显示出治疗优越性,体现出迅速且优良的治疗效果,有条件成为 VKC 有效治疗药物。

参考文献

- 1 Sabu S, Gupta N, Raj N, *et al.* Ocular surface characteristics in pediatric vernal keratoconjunctivitis; a clinico-cytological study. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2022;26(5):240. e1-e6
- 2 Salami E, Righetti G, Cavarzeran F, *et al.* Efficacy and satisfaction of

cyclosporine 0.1% in patients with vernal keratoconjunctivitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2023;31(9):1870-1872

3 金梅, 罗晓燕, 曲利利. 19 例合并 2 型糖尿病的干眼症患者干眼症症状、角膜神病变观察及相关性分析. *山东医药* 2022; 62(12):64-67

4 Villani E, Rabbio G, Nucci P. Ocular allergy as a risk factor for dry eye in adults and children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018;18(5):398-403

5 Leonardi A, Modugno RL, Salami E. Allergy and dry eye disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2021;29(6):1168-1176

6 许中中, 余晓菲. 环孢素 A 滴眼液联合氟米龙滴眼液治疗儿童春季角结膜炎的临床效果. *河南医学研究* 2020;29(19):3481-3483

7 Pakbin M, Khabazkhoob M, Pakravan M, *et al.* Corneal Scheimpflug densitometry in photorefractive keratectomy candidates. *Cornea* 2020;39(11):1381-1388

8 Ramm L, Spoerl E, Pillunat LE, *et al.* Corneal densitometry in diabetes mellitus. *Cornea* 2020;39(8):968-974

9 Feizi S, Javadi MA, Alemzadeh-Ansari M, *et al.* Management of corneal complications in vernal keratoconjunctivitis; a review. *Ocul Surf* 2021;19:282-289

10 Akil H, Celik F, Ulas F, *et al.* Dry eye syndrome and allergic conjunctivitis in the pediatric population. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2015;22(4):467-471

11 Lapid-Gortzak R, Rosen S, Weitzman S, *et al.* Videokeratography findings in children with vernal keratoconjunctivitis versus those of healthy children. *Ophthalmology* 2002;109(11):2018-2023

12 Kim WJ, Rabinowitz YS, Meisler DM, *et al.* Keratocyte apoptosis associated with keratoconus. *Exp Eye Res* 1999;69(5):475-481

13 Pourazizi M, Peyman A. Scheimpflug-based optical densitometry for assessment of corneal opacity: an objective method to monitor interstitial keratitis. *J Ophthalmic Vis Res* 2018;13(2):207-209