

他克莫司与环孢素A对角膜移植术后泪河高度影响的对比研究

杨琪瑶, 李 兰*, 曹 倩, 李云川, 李 勇, 董 洁

昆明市第一人民医院甘美医院眼科, 云南 昆明

收稿日期: 2022年8月18日; 录用日期: 2022年8月28日; 发布日期: 2022年9月13日

摘 要

目的: 探讨角膜移植术后使用他克莫司滴眼液和环孢素A滴眼液抗排斥对患眼泪河高度的影响。方法: 选取38例(38眼)穿透性角膜移植术的患者为研究对象, 术后分别使用他克莫司滴眼液和环孢素A滴眼液, 并进行泪河高度测定。结果: 角膜移植术后6月使用他克莫司与环孢素A抗排斥, 对泪河高度的影响差异无统计学意义($P > 0.05$); 环孢素A组患者泪河高度术后6月较术前的差异有统计学意义, $P = 0.012$ ($P < 0.05$); 他克莫司组患者不同时期泪河高度差异均无统计学意义, $P > 0.05$; 术后使用他克莫司滴眼液的患者泪河高度趋于稳定, 而使用环孢素A滴眼液的患者术后泪河高度呈下降趋势。结论: 他克莫司滴眼液比环孢素A滴眼液对角膜移植术后泪河高度的影响更小, 更有利于眼表环境趋于稳定。

关键词

角膜移植, 他克莫司滴眼液, 环孢素A滴眼液, 泪河高度

Tacrolimus and Cyclosporine A after Keratoplasty Comparative Study on the Influence of the Tear Meniscus Height

Qiyao Yang, Lan Li*, Qian Cao, Yunchuan Li, Yong Li, Jie Dong

Department of Ophthalmology, Ganmei Hospital, Kunming First People's Hospital, Kunming Yunnan

Received: Aug. 18th, 2022; accepted: Aug. 28th, 2022; published: Sep. 13th, 2022

*通讯作者。

文章引用: 杨琪瑶, 李兰, 曹倩, 李云川, 李勇, 董洁. 他克莫司与环孢素A对角膜移植术后泪河高度影响的对比研究[J]. 眼科学, 2022, 11(3): 222-227. DOI: 10.12677/hjo.2022.113031

Abstract

Objective: To investigate the influence of tacrolimus eye drops and cyclosporin A eye drops on the tear meniscus height in patients with anti-rejection after keratoplasty. **Methods:** 38 patients (38 eyes) who underwent penetrating keratoplasty were selected as the research objects. They were treated with tacrolimus eye drops and cyclosporin A eye drops to resist rejection, and the tear meniscus height was measured. **Results:** 6 months after keratoplasty, tacrolimus and cyclosporine A had no significant effect on the height of the tear meniscus height ($P > 0.05$). The tear meniscus height of cyclosporine A group was statistically significant 6 months after surgery compared with that before surgery, $P = 0.012$ ($P < 0.05$). There was no significant difference in tear meniscus height in tacrolimus group at different periods, $P > 0.05$; the tear meniscus height tended to be stable in patients who received tacrolimus eye drops after surgery, while decreased in patients who received cyclosporine A eye drops. **Conclusion:** Compared with cyclosporine A eye drops, tacrolimus eye drops have a smaller effect on the tear meniscus height after keratoplasty, and it is easier to stabilize the ocular surface environment.

Keywords

Keratoplasty, Tacrolimus Eye Drops, Cyclosporin A Eye Drops, Tear Meniscus Height

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

角膜病是我国目前第二位致盲性眼病, 2021年谢立信[1]等, 对我国十省进行角膜病流行病学调查, 结果估计我国单眼盲约299万, 双眼盲约44万。角膜移植手术是治疗这类疾病的主要方法, 是挽救角膜病患者视力的终极措施。经过多年的医学实践探索发现, 目前角膜移植手术失败的主要原因是由于免疫排斥反应所导致的植片功能丧失。角膜基质无血管分布, 由于这一特殊的结构而使角膜具有免疫赦免优势, 因此, 角膜移植排斥发生率低于其他器官和组织移植[2]。移植术后全身及局部使用糖皮质激素类药物是临床常用的传统抗排斥方法, 角膜移植患者术后需要长期且足量使用糖皮质激素来预防免疫排斥反应, 但药物性白内障、激素性青光眼及角膜上皮损害等并发症限制了激素的应用, 因此需要联合使用免疫抑制类药物来共同抵抗排斥反应的发生[3]。环孢素A (cyclosporin A, C)滴眼液和他克莫司(tacrolimus)滴眼液是目前临床常用的两种免疫抑制类滴眼液, 他克莫司预防各种器官移植排斥反应的效果优于环孢素A [4], 但这两种药物对角膜移植术后患者泪河高度影响的报道不多。本研究将对角膜移植术后对患者使用上述两种抗排斥药物, 分别观察它们对患者泪河高度的影响, 为临床用药提供参考。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

本次研究选择的研究对象为2017年6月~2018年6月在昆明市第一人民医院行穿透性角膜移植的患者共38例(38眼), 男22例, 女16例, 年龄为6~66岁, 平均年龄43岁。根据术后使用免疫抑制剂不同, 分为他克莫司组21例(21只眼)和环孢素组17例(17只眼), 经昆明市第一人民医院伦理委员会批准, 所

有患者均签署知情同意书。观察时间：术前、术后1周、1月、3月、6月。

入选标准及排除标准：

入选标准：1) 年龄>5岁，性别和种族不限；2) 首次接受角膜移植手术的患者；3) 无严重的心、脑血管疾病，行动自如；4) 能定期接受术前及术后检查和随访；5) 能按方案要求规律使用抗排斥及眼表药物；6) 受试者、项目参与人员仔细阅读并同意知情同意书内容，双方已签名。

排除标准：1) 眼睑异常(如睑内翻、睑外翻、肿瘤、眼睑痉挛、眼睑闭合不全、严重倒睫，严重上睑下垂等)影响术眼的睑功能；2) 全身无代谢、免疫系统疾病或结缔组织病；3) 活动性炎症期手术患者；4) 孕妇、哺乳期妇女；5) 研究者判断受试者无法依从研究要求。

2.2. 方法

2.2.1. 手术方法

研究对象供体角膜均来源于昆明市第一人民医院，心脏死亡器官捐献(Donation after Cardiac Death, DCD)患者，供体年龄为20~40岁，既往无其他眼部疾病史。取材时使用粘弹剂保护角膜内皮，取下角膜后存放于中期保存液，每瓶保存液保存一片角膜，在1周内使用。

入组病例角膜移植手术全部采用全身麻醉，均由昆明市第一人民医院眼科同一医生在手术显微镜下完成。使用10/0不可吸收线间断缝合共16针，各象限切口密闭良好，角膜植片与植床对合整齐。术毕，妥布霉素地塞米松眼膏包封术眼。

2.2.2. 术后处理

根据我国2016年发表的《我国角膜移植手术用药专家共识角膜移植手术用药专家共识》[5]，该研究中全部研究对象术后规律使用激素、抗生素及免疫抑制剂眼液。糖皮质激素眼液术后每天4次，术后1个月减量为每天3次，术后3个月减量为每天2次，术后6个月改用中低浓度糖皮质激素维持，如0.1%氟米龙眼液，每天1或2次。他克莫司眼液与环孢素A眼液术后1周开始使用，术后前3个月，每天滴眼4次，之后逐渐减量，术后6个月减量为每天滴眼2次。

2.2.3. 术后检查

患者分别于术前、术后1周、1月、3月、6月运用德国OCULUS Keratograph4眼表综合分析仪进行非侵入式泪河高度测量，泪河高度值测量正常值为0.4~1.0 mm，小于0.35 mm者有干眼症的可能。

2.3. 统计方法

所有数据经SPSS21.0数据统计软件包采用配对 t 检验，采用Pearson卡方检验对他克莫司组和环孢素A组患者不同时期泪河高度与术前泪河高度进行对比，运用最小显著差异法(Least Significant Difference, LSD)进行事后检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 术后使用他克莫司和环孢素A的泪河高度对比

本研究共收集38例穿透性角膜移植患者，其中他克莫司组21例、环孢素A组17例。运用配对样本 t 检验，角膜移植术后半年内局部使用他克莫司与环孢素A抗排斥，对泪河高度的影响差异无统计学意义($P > 0.05$)。(详见表1)

3.2. 术后不同时期较术前泪河高度对比

运用Pearson卡方检验分别对他克莫司组和环孢素A组患者术后不同时期泪河高度与术前泪河高度

进行对比。他克莫司组患者不同时期泪河高度差异无统计学意义, $P = 0.119 (P > 0.05)$, 环孢素 A 组患者不同时期泪河高度差异无统计学意义, $P = 0.069 (P > 0.05)$ 。运用 LSD 法进行事后两两比较, 环孢素 A 组患者术前与术后 6 月相比泪河高度差异具有统计学意义, $P = 0.012 (P < 0.05)$, 而他克莫司组患者术前及术后不同时期泪河高度差异均无统计学意义, $P > 0.05$ 。两组患者不同时期泪河高度变化情况见图 1, 由图可知角膜移植术后使用他克莫司滴眼液的患者泪河高度趋于稳定, 而使用环孢素 A 滴眼液的患者术后泪河高度呈下降趋势。

Table 1. Effect of tacrolimus and cyclosporine A on the height of lacrimal river after operation

表 1. 术后使用他克莫司和环孢素 A 之间对泪河高度的影响

检测时间	泪河高度(mm)			
	他克莫司组	环孢素 A 组	<i>t</i>	<i>P</i>
术前	0.246 ± 0.114	0.316 ± 0.180	-1.322	0.209
术后 1 周	0.231 ± 0.089	0.240 ± 0.088	-2.008	0.085
术后 1 月	0.240 ± 0.055	0.354 ± 0.218	-1.178	0.301
术后 3 月	0.246 ± 0.103	0.214 ± 0.115	0.286	0.801
术后 6 月	0.242 ± 0.098	0.177 ± 0.050	1.792	0.123

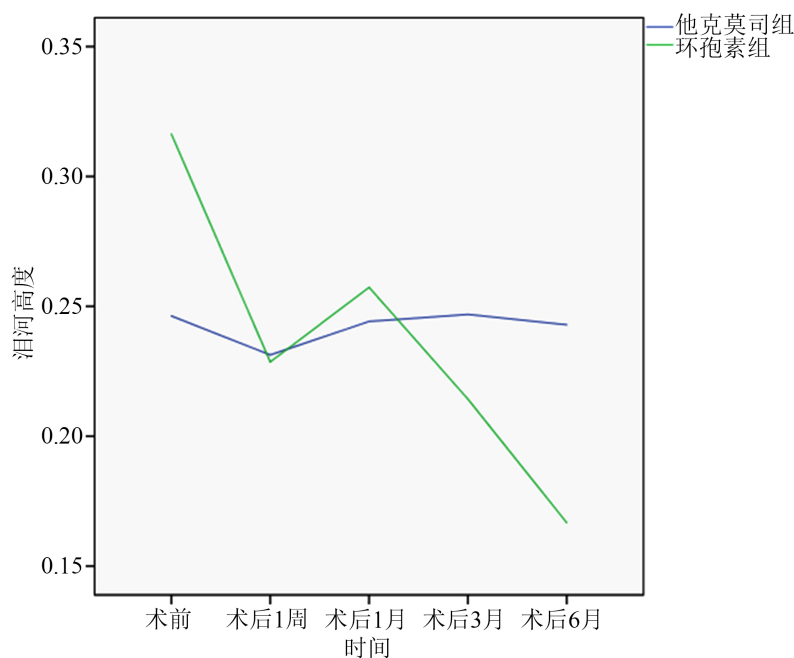


Figure 1. Effect of postoperative use of tacrolimus and cyclosporin A on the height of lacrimal river

图 1. 术后使用他克莫司和环孢素 A 泪河高度的影响

4. 讨论

泪河是泪液的补给站, 每次瞬目后在眼球表面形成泪膜, 泪河储存了大约 75%~90%的总泪液量[6]。角膜去神经支配和泪膜稳定性下降是角膜移植术后干眼病发生发展的潜在危险因素[7]。泪膜稳定的患者

角膜移植术后角膜上皮修复更快,有助于促进眼表结构与功能的恢复[8]。

本研究中,他克莫司组患者和环孢素 A 组患者不同时期泪河高度差异均无统计学意义($P > 0.05$),提示两种药物对角膜移植术后泪河高度的影响无明显差异。泪河高度很大程度上取决于泪液的分泌量,间接说明两种药物对泪液的分泌量没有显著影响。

在术后 1 月至术后 6 月期间,使用环孢素 A 滴眼液组患者泪河高度呈逐渐下降趋势,考虑可能与药物毒性导致的角膜上皮功能障碍有关。角膜移植患者需长期使用滴眼液滴眼,造成滴眼液中的药物毒副作用累积叠加,致使患者发生药物毒性角膜上皮功能障碍[9],Wilson 等[10]研究发现,在 1024 例角膜上皮功能障碍的患者中有 134 例(占 13.09%)为药物毒性作用所致。环孢素 A 作为器官移植的一线药物,效果显著,用于角膜移植术后,能够明显延长角膜植片的存活时间。但环孢素 A 影响钙调节神经磷酸酶的活力,其肾毒性和神经毒性随着剂量的增加而增加[11]。且环孢素 A 对眼表刺激性较大,很多患者无法耐受。

在该研究中,同样在术后 1 月至术后 6 月期间,使用他克莫司滴眼液的患者泪河高度趋于稳定,说明他克莫司与环孢素 A 相对角膜移植术后泪河高度的影响更小,原因有可能是他克莫司药物毒性更小,引起角膜上皮功能障碍的概率更低。他克莫司滴眼液属于新型大环内酯类免疫抑制剂,其发挥免疫抑制作用的机制与环孢素 A 类似,但作用强度是环孢素 A 的 100 倍。他克莫司滴眼液疗效强,作用范围广,对体液免疫和细胞免疫均有显著的抑制作用[12]。国内外多个研究表明他克莫司滴眼液具有临床疗效好、刺激性小且无全身吸收等特性,可有效抑制角膜水肿及混浊、新生血管的生成和假性胬肉的再生,抗排斥效果总体优于环孢素 A [13] [14]。此外,角膜移植术后应用他克莫司眼液可减少激素眼液的使用时间,避免长时间激素应用所造成的毒副作用[15]。

综上所述,他克莫司滴眼液比环孢素 A 滴眼液对角膜移植术后泪河高度的影响更小,更有利于维持眼表环境的稳定性。

角膜移植术后眼表的功能和结构重建对于手术是否成功以及术后是否发生排斥反应至关重要,泪液的分泌、分布及储存量又是影响眼表功能的重要因素[16],因此,术后选用对泪液影响较小的药物是角膜移植手术的关键所在。合理的选用抗排斥药物可以改善角膜移植术后泪膜的功能,提高角膜移植手术的成功率,降低术后排斥反应的发生发生率。

基金项目

云南省卫生和计划生育委员会项目,项目编号:2016NS333。

参考文献

- [1] 史伟云,高华.中国角膜病诊疗技术 70 年发展回顾[J].中华眼科杂志,2020,56(6):401-408.
- [2] Li, S., Li, L., Zhou, Q., *et al.* (2019) Blood Vessels and Lymphatic Vessels in the Cornea and Iris after Penetrating Keratoplasty. *Cornea*, **38**, 742-747. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001922>
- [3] 李旭,张樱楠,尹明阳,等.0.1%他克莫司滴眼液防治高危角膜移植术后免疫排斥反应的临床观察[J].中华眼科杂志,2019,55(6):419-427.
- [4] 于立新,姚冰,杜传福,等.肾移植术后他克莫司替换环孢素 A 的临床观察[J].中华泌尿外科杂志,2003,24(3):169-171.
- [5] 中华医学会眼科学分会角膜病学组.我国角膜移植手术用药专家共识(2016 年)[J].中华眼科杂志,2016,52(10):733-737.
- [6] 王春筱,刘奕志,袁进,等.眼前节相干光断层扫描测量下方泪河高度及其在干眼症诊断中的应用[J].中华眼科杂志,2009,45(7):616-620.
- [7] Lin, X., Xu, B., Sun, Y., *et al.* (2014) Comparison of Deep Anterior Lamellar Keratoplasty and Penetrating Keratop-

- lasty with Respect to Postoperative Corneal Sensitivity and Tear Film Function. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **252**, 1779-1787. <https://doi.org/10.1007/s00417-014-2748-6>
- [8] 孔令宇, 李兰. 泪膜破裂时间与角膜移植术后上皮修复的相关性分析[J]. 云南医药, 2018(3): 211-213.
- [9] Arto, U. (2006) Challenges and Obstacles of Ocular Pharmacokinetics and Drug Delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **58**, 113-115. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.07.027>
- [10] Wilson, S.L., Ahearne, M. and Hopkinson, A. (2015) An Overview of Current Techniques for Ocular Toxicity Testing. *Toxicology*, **327**, 32-46. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2014.11.003>
- [11] Armitage, W., Goodchild, C., Griffin, M., *et al.* (2019) High-Risk Corneal Transplantation: Recent Developments and Future Possibilities. *Transplantation*, **103**, 2468-2478. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002938>
- [12] Luaces-Rodríguez, A., *et al.* (2018) Preclinical Characterization and Clinical Evaluation of Tacrolimus Eye Drops. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **120**, 152-161. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.04.038>
- [13] Shin, H.C., *et al.* (2019) Pharmacokinetic Study of 3-in-1 Poly(ethylene glycol)-block-poly(D, L-lactic acid) Micelles Carrying Paclitaxel, 17-Allylamino-17-Demethoxygeldanamycin, and Rapamycin. *Journal of Controlled Release*, **163**, 93-99. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.04.024>
- [14] 廖雪梅, 冯晓, 上官国涵. 他克莫司滴眼液对高危角膜移植术后免疫排斥反应的影响观察[J]. 中国药师, 2020, 23(3): 481-484.
- [15] Reza, G., Hamed, G., Mehran, Z., *et al.* (2017) Tacrolimus Eye Drops as Adjunct Therapy in Severe Corneal Endothelial Rejection Refractory to Corticosteroids. *Cornea*, **36**, 1195-1199. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001298>
- [16] 许红昌, 马悦, 黄丽颖, 等. 角膜移植术后干眼的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2021, 21(2): 253-256.