

Changes of Eye Surface Disease Score Index of Tacrolimus Eye Drops and 1% Cyclosporine Eye Drops after Penetrating Keratoplasty

Qian Cao, Lan Li*, Yunchuan Li, Yong Li, Ermiao Tian, Ying Zou, Xiaoli Xu, Jie Dong, Qiyao Yang, Hefei Zhu

The First People's Hospital of Kunming, Kunming Yunnan
Email: sunshine360@163.com, *641106144@qq.com

Received: Feb. 15th, 2020; accepted: Mar. 3rd, 2020; published: Mar. 10th, 2020

Abstract

Objective: To investigate the changes of tacrolimus (FK506) and 1% cyclosporine A, 1% CsA in patients with dry eye (Standard Patient Evaluation of Eye Dryness, SPEED) and Ocular Surface Disease Index, OSDI in patients with dry eye after non-high-risk penetrating corneal transplantation. **Methods:** In the prospective case-control study, 38 patients with non-high-risk penetrating corneal transplantation were selected, 38 eyes were randomly divided into group A (0.1% FK506 group) 21 cases, group B (1% CsA group) 17 cases. **Results:** The difference of SPEED and OSDI scores in group A and B was not statistically significant in preoperative, postoperative 1 week, 1 month and 3 month, and the difference of SPEED scores in postoperative 6 month was significant ($P = 0.017$), and the difference of OSDI score was statistically significant ($P = 0.042$). **Conclusion:** The comfort of FK506 group was higher than that of 1% CsA group after non-high-risk penetrating corneal transplantation, which could provide reference for the selection of immunosuppressant after non-high-risk corneal transplantation.

Keywords

Penetrating Keratoplasty, Tacrolimus (FK506), 1% Cyclosporin A (1% CsA), SPEED Questionnaire, OSDI Questionnaire

角膜移植术后使用他克莫司眼液与1%环孢素A眼液眼表疾病评分指数的变化

曹倩, 李兰*, 李云川, 李勇, 田二苗, 邹莹, 徐晓莉, 董洁, 杨琪瑶, 朱贺飞

*通讯作者。

文章引用: 曹倩, 李兰, 李云川, 李勇, 田二苗, 邹莹, 徐晓莉, 董洁, 杨琪瑶, 朱贺飞. 角膜移植术后使用他克莫司眼液与 1%环孢素 A 眼液眼表疾病评分指数的变化[J]. 眼科学, 2020, 9(1): 31-36. DOI: 10.12677/hjo.2020.91005

昆明市第一人民医院, 云南 昆明
Email: sunshine360@163.com, 641106144@qq.com

收稿日期: 2020年2月15日; 录用日期: 2020年3月3日; 发布日期: 2020年3月10日

摘要

目的: 探讨非高危穿透性角膜移植术后使用他克莫司眼液(Tacrolimus, FK506)与1%环孢素A眼液(1% cyclosporine A, 1% CsA)干眼患者标准评分(Standard Patient Evaluation of Eye Dryness, SPEED)、眼表疾病评分(Ocular Surface Disease Index, OSDI)的变化。方法: 采用前瞻性病例对照研究, 选取非高危穿透性角膜移植手术患者共38例, 38眼, 按照区组随机原则分为A组(FK506组) 21例、B组(1% CsA组) 17例, 术后同时使用抗生素、激素眼液, 分别于术前、术后进行裂隙灯观察植片透明度, 并完成SPEED、OSDI问卷调查表, 结果采用SPSS 19.0软件进行统计分析。结果: A、B组SPEED、OSDI评分在术前、术后1周、1月、3月差异无统计学意义, 术后6月SPEED评分差异有显著统计学意义($P = 0.017$), OSDI评分差异有统计学意义($p = 0.042$)。结论: 非高危穿透性角膜移植术后6月使用FK506组舒适度较1% CsA组高, 可为非高危角膜移植术后免疫抑制剂的选择提供参考依据。

关键词

穿透性角膜移植, 他克莫司眼液(FK506), 1%环孢素A眼液(1% CsA), SPEED问卷调查表, OSDI问卷调查表

Copyright © 2020 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

角膜移植手术是治疗角膜盲的唯一方法, 也是对角膜和眼表损伤较大的手术之一, 术中角膜感觉神经末梢被切断、术后炎症、免疫排斥反应、角膜缝线以及角膜曲率变化均会引起泪液质、量及流动性改变[1]。无论是手术本身、还是术后长期所用激素、免疫抑制剂眼液均对角膜、眼表或睑板腺产生影响, 加上眼表微环境的变化使干眼成为角膜移植术后常见的并发症, 患者会有眼红、痒等不适症状[2] [3] [4]。目前患者术后使用的免疫抑制剂主要是 FK506 及 1% CsA。评价角膜移植术后是否存在干眼及眼表损伤主要诊断依据为裂隙灯检查、泪河高度、角膜荧光素钠染色、睑板腺脂质层厚度检查。眼表疾病评分指数(SPEED、OSDI)问卷调查作为无创性的辅助评价标准尚无文献报道应用于角膜移植术后患者的干眼症状评估。本文通过统计非高危角膜移植患者分别使用 FK506、1% CsA 眼液 1 月、3 月、6 月眼表疾病评分指数(SPEED 及 OSDI)问卷调查评分, 为非高危角膜移植术后局部免疫抑制剂的选择提供临床参考。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

选取 2016 年 1 月 01 日至 2017 年 12 月 31 日就诊于昆明医科大学附属甘美医院眼科行穿透性角膜移植手术的患者共 38 例, 38 眼, 男 23 例, 女 15 例, 年龄: 18~66 岁, 平均 42.21 ± 6.75 岁。按照区组随

机原则随机分为 A 组 21 例(FK506 组)、B 组 17 例(1% CsA 组), 受体均为非高危角膜移植患者, 具体角膜病种见表 1。

入选标准: 1) 年龄 ≥ 18 岁, 性别和种族不限; 2) 接受第一次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) 能定期接受术后检查和随访; 5) 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: 具备下列情况之一者即排除: 1) 眼表如下异常之一: 如沙眼、类天疱疮、化学伤、热烧伤、放射损伤等; 2) 眼睑异常(如睑内翻、睑外翻、肿瘤、水肿、眼睑痉挛、眼睑闭合不全、严重倒睫、严重上睑下垂)影响任一眼的睑功能; 3) 既往曾行过内眼手术及角膜移植手术; 4) 感染性角膜病变活动期; 5) 研究者判断受试者无法依从研究要求; 6) 孕妇、哺乳期妇女。

Table 1. Species of receptor keratopathy

表 1. 受体角膜病种情况

组别	受体原发角膜病种类				合计
	角膜白斑	先天性角膜营养不良	圆锥角膜	大泡性角膜病变	
KF506	11	3	4	3	21 例
1% CsA	9	4	3	1	17 例

2.2. 方法

所有患者由我院同一角膜移植专家完成穿透性角膜移植术, 术后按照我国 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]使用抗生素、激素、免疫抑制剂眼液, 激素眼液。术后 1 月用药频度由每天 4 次逐渐减为每天 3 次, 术后 3 个月改为每天 2 次, 术后 6 个月改为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。A、B 两组术后联合糖皮质激素眼液应用, FK506 与 1% CsA 眼液在角膜移植手术后的前 3 个月, 每天点眼 4 次, 以后逐渐减量, 术后 6 月改为每天点眼 2 次。分别于术前、术后 1 月、3 月、6 月进行随访裂隙灯检查角膜情况并完成 SPEED、OSDI 问卷调查表。该问卷由干眼工作小组(DEWS) 2007 年制定, 并在全球推荐使用其中文版。SPEED 问卷可以很好地筛选出潜在的干眼患者; OSDI 问卷评估眼表疾病症状的严重程度、干眼发生的相关环境因素等。SPEED 评分标准如下: 0~5 分(无症状), 6~14 分(轻、中度症状), 15~28 分(严重症状); OSDI 评分标准如下: 0~12 (无症状), 13~32 (轻、中度症状), 33~100 (严重症状) [6] [7]。结果应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析, 采用 Wilcoxon 秩和检验, $p < 0.05$ 结果有统计学意义。

3. 结果

本研究中年龄平均 42.21 ± 6.75 岁, 男性患者占 60%, 性别与年龄差异无统计学意义。38 例患者在随访过程中失访人数 FK506 组有 4 例、1% CsA 组有 3 例。其余患者均未发生角膜溃疡, 其中 FK506 组有 2 例在术后 6 月时发生内皮型轻度排斥反应, 角膜轻度水肿, 1% CsA 组有 3 例在术后 3 月时发生基质型排斥反应, 经全身静滴激素及球旁注射激素后排斥反应好转。

1) 穿透性角膜移植术前使用 SPEED 问卷调查表评分表评分, A 组(FK506 组)、B 组(1% CsA 组)比较差异无统计学意义, ($p = 0.149$); 术后 1 月比较两组间差异无统计学意义, ($p = 0.849$); 术后 3 月比较两组间差异无统计学意义, ($p = 0.810$); 术后 6 月比较两组间差异有统计学意义, ($p = 0.017$) (如表 2 所示)。

2) 穿透性角膜移植术前使用 OSDI 问卷调查表评分表评分, A 组(FK506 组)、B 组(1% CsA 组)比较两组间差异无统计学意义($p = 0.343$); A、B 组 SPEED 问卷调查表评分表评分术后 1 月差异无统计学意义($p = 0.175$)、术后 3 月差异无统计学意义($p = 0.231$); 术后 6 月差异有统计学意义($p = 0.042$) (如表 3 所示)。

Table 2. Comparison of SPEED scores between FK506 and 1% CsA after corneal transplantation**表 2.** 角膜移植术后 FK506 与 1% CsA 治疗不同时间症状 SPEED 评分比较

时间	治疗	例数	无症状	轻、中重	严重	z 值	P 值
术前	FK506	21	10	10	1	-1.444	0.149
	CsA	17	13	2	2		
术后 1 月	FK506	19	14	5	0	-0.190	0.849
	CsA	17	17	0	0		
术后 3 月	FK506	19	17	2	0	-0.240	0.810
	CsA	17	14	1	2		
术后 6 月	FK506	17	17	0	0	-2.382	0.017
	CsA	14	10	3	1		

Table 3. Comparison of OSDI scores between FK506 and 1% CsA after corneal transplantation**表 3.** 角膜移植术后 FK506 与 1% CsA 治疗不同时间症状 OSDI 评分比较

时间	治疗	例数	无症状	轻、中重	严重	z 值	P 值
术前	FK506	21	13	8	0	-0.948	0.343
	CsA	17	13	4	0		
术后 1 月	FK506	19	17	2	0	-1.357	0.175
	CsA	17	17	0	0		
术后 3 月	FK506	19	17	2	0	-1.199	0.231
	CsA	17	15	1	1		
术后 6 月	FK506	17	17	0	0	-2.031	0.042
	CsA	14	11	3	0		

4. 讨论

既往研究表明[8]角膜移植术后干眼可于术后短时间内出现,术前有干眼症状的患者术后表现会更严重,其临床表现包括干涩感、异物感、视疲劳伴视力波动等。而干眼导致的泪膜不稳定又将影响角膜植片上皮的修复延迟、加重眼表炎症反应,从而加大了术后上皮型角膜移植排斥反应的发生率,因此保证角膜移植术后眼表状态的稳定尤为重要。角膜移植患者术后早期存在不同程度上皮点片状缺损,频繁使用荧光素钠染色检查可能影响角膜上皮的愈合与修复,我们在前期研究中发现角膜移植患者术后因为角膜曲率的改变导致泪膜破裂时间无法准确测出。SPEED 及 OSDI 评分表可以作为临床实践和流行病学研究中的一种衡量干眼症严重程度的指标[9] [10]。我们使用无创的 SPEED 问卷及 OSDI 问卷评估眼表疾病症状的严重程度、干眼发生的相关环境因素等,有助于筛查出早期干眼症患者,为及时做处理提供有价值的诊断依据。

目前患者角膜移植术后使用的免疫抑制剂主要为 FK506、1% CsA。FK506 作用部位在 T 淋巴细胞激活过程中的特异性的配体和早期的基因转录之间,它的免疫抑制强度是 CsA 的 10~100 倍[11],孢素 A 滴眼液为油性制剂,具有包括刺激、视力模糊、角膜毒性等的局部副作用[12]。使用 0.1% 他克莫司滴眼液的高危角膜移植患者免疫排斥反应发生率低,同时发生不良反应较少[13]。这两种眼液对眼表的影响有研究提示 1% CsA、FK506、雷帕霉素的角膜上皮细胞毒性均随浓度、时间的增加而加大,FK506、雷帕

霉素的角膜上皮细胞毒性均小于 1% 环孢霉素[14] [15]。有文献报道治疗严重干眼症选择的是 0.05% CsA, 0.03% FK506 [16], 本文中角膜移植患者术后使用的为 1% CsA, 0.1% FK506, 此浓度对于治疗干眼症的有效性 & 安全性, 对角膜移植术后眼表的影响尚未见报道。

本研究发现角膜移植术后使用 FK506 及 1% CsA 后 SPEED、OSDI 问卷调查表评分表评分在术后 1 月、3 月差异无统计学意义, 术后 6 月差异有统计学意义。考虑与术后 6 月内患者角膜植床与植片之间的神经纤维连接尚未完全恢复, 角膜知觉减退, 对于外界环境改变不敏感有关。本研究术后 6 月患者基本停用抗生素眼液, 使用激素类眼液频率也减少为隔日 1 次甚至停用, 仅使用免疫抑制剂眼液 1~2 次/日, 体现出使用不同种类免疫抑制剂眼液对眼表的影响。本实验结果提示在植片植床神经感受没有恢复的阶段(术后 3 月)轻中度不适的人数偏多, 而恢复了之后人数反而减少。考虑与术后 3 月内患者使用激素眼液、眼膏、抗生素眼液的频次较术后 6 月明显增多, 滴眼液本身所含防腐剂会导致眼表不适感有密切关系。

本研究中的纳入病例均不是高危角膜移植患者, 术后选择免疫抑制剂眼液没有特殊要求。发现术后 6 月使用 FK506 患者 SPEED、OSDI 评分明显低于使用 1% CsA 组, 提示角膜移植术后 6 月患者使用 FK506 舒适度更好, 可结合患者耐受及经济情况为术后长期使用免疫抑制剂眼液提供依据。由于角膜供体严重匮乏, 本研究的样本量偏少, 且两组患者在随访期共有 7 例患者失访, 在今后的临床工作中将继续扩大样本量及尽量减少失访量进行观察。

致 谢

感谢所有角膜供体捐献患者及参加随访患者对问卷调查填写的积极配合。

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] 潘玥吉, 贾卉. 角膜移植术后干眼的研究进展[J]. 眼科新进展, 2015, 35(11): 1094-1098.
- [2] Hori, J., Yamaguchi, T., Keino, H., *et al.* (2019) Immune Privilege in Corneal Transplantation. *Progress in Retinal and Eye Research*, **72**, Article ID: 100758. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2019.04.002>
- [3] Trufanov, S.V., Subbot, A.M., Malozhen, S.A., *et al.* (2016) Risk Factors, Clinical Presentations, Prevention, and Treatment of Corneal Graft Rejection. *Vestnik Oftalmologii*, **132**, 108-116. <https://doi.org/10.17116/oftalma20161326108-116>
- [4] Chen, W.-L., Chen, Y.-M., *et al.* (2014) Mechanisms Controlling the Effects of Bevacizumab (Avastin) on the Inhibition of Early but Not Late Formed Corneal Neovascularization. *PLoS ONE*, **9**, e94205. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094205>
- [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] Craig, J.P., Nichols, K.K., Akpek, E.K., Caffery, B., Dua, H.S., Joo, C.-K., Liu, Z., Nelson, J.D., Nichols, J.J., Tsubota, K., *et al.* (2017) TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *The Ocular Surface*, **15**, 276-283. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.008>
- [7] Nelson, J.D., Craig, J.P., Akpek, E.K., Azar, D.T., Belmonte, C., Bron, A.J., Clayton, J.A., Dogru, M., Dua, H.S. and Foulks, G.N. (2017) TFOS DEWS II Introduction. *The Ocular Surface*, **15**, 269-275. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.005>
- [8] 吴娜, 张蕊, 孙丰源. 穿透性角膜移植术后干眼的分析[J]. 中华眼外伤职业眼病杂志, 2013, 35(3): 215-217.
- [9] Asiedu, K., Kyei, S., Mensah, S.N., *et al.* (2016) Ocular Surface Disease Index (OSDI) versus the Standard Patient Evaluation of Eye Dryness (SPEED): A Study of a Nonclinical Sample. *Cornea*, **35**, 175-180. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000712>
- [10] Asiedu, K. (2017) Rasch Analysis of the Standard Patient Evaluation of Eye Dryness Questionnaire. *Eye Contact Lens*, **43**, 394-398. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000288>

- [11] (2018) Topical Tacrolimus as Adjuvant Therapy to Corticosteroids in Acute Endothelial Graft Rejection after Penetrating Keratoplasty: A Randomized Controlled Trial: Erratum. *Cornea*, **37**, 1345.
<https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001708>
- [12] Li, X., Zhang, Y.N., *et al.* (2019) The Effectiveness and Safety of Topical 0.1% Tacrolimus after High-Risk Penetrating Keratoplasty. *Chinese Journal of Ophthalmology*, **55**, 419-427.
- [13] 李旭, 张樱楠, 尹明阳, 潘志强. 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.
- [14] 赵佳佳. FK506、雷帕霉素滴眼液的药物毒性和药效学研究[D]: [硕士学位论文]. 天津: 南开大学, 2012: 1-62.
- [15] 杨燕宁, 朱伽月, 宋秀胜, 等. 环孢素 A 临床应用的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2017, 17(3): 463-466.
- [16] 林超, 柯大观. 免疫抑制剂在干眼治疗应用中的进展[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2018, 20(6): 380-384.