

角膜移植术后使用他克莫司滴眼液、环孢素滴眼液对角膜厚度影响的分析

朱贺飞, 李 兰*, 曹 倩, 李云川, 李 勇, 董 洁, 田二苗, 邹 莹, 徐晓莉, 杨琪瑶

昆明市第一人民医院, 云南 昆明

Email: *804335015@qq.com, 641106144@qq.com

收稿日期: 2020年8月8日; 录用日期: 2020年8月25日; 发布日期: 2020年9月1日

摘 要

目的: 通过比较角膜移植术后使用他克莫司滴眼液与环孢素滴眼液后对中央角膜植片厚度的影响, 评价他克莫司滴眼液与环孢素滴眼液对角膜角膜移植术后角膜植片功能的影响。方法: 随机从2017年5月~2018年2月之间在昆明市第一人民医院行角膜移植手术的患者中选取38例患者, 随机分为2组, A组21名术后使用妥布霉素地塞米松眼液联合他克莫司滴眼液, B组17名使用妥布霉素地塞米松眼液联合环孢素滴眼液, 分别于术后1周、术后1月、术后3月、术后6月进行随访, 使用前节OCT对术眼中央角膜厚度测量进行测量。使用SPSS 21.0将结果作随机区组设计方差分析。结果: 1) 角膜移植术后1周角膜移植患者角膜厚度, 他克莫司组平均为530.583 μm , 环孢素组为631.545 μm , 差异无统计学意义($P > 0.05$), 但术后1周开始用眼液, 实则无意义; 2) 角膜移植术后1月角膜移植患者角膜厚度, 他克莫司组平均为529.300 μm , 环孢素组为558.500 μm , 差异无统计学意义($P > 0.05$); 3) 角膜移植术后3月角膜移植患者角膜厚度, 他克莫司组平均为532.636 μm , 环孢素组为501.500 μm , 差异无统计学意义($P > 0.05$); 4) 角膜移植术后6月角膜移植患者角膜厚度, 他克莫司组平均为559.143 μm , 环孢素组为444.625 μm , 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 从远期疗效、转归或进展恢复的程度来看, 他克莫司眼液对于角膜移植术后角膜厚度的稳定性优于环孢素眼液。

关键词

角膜移植, 角膜厚度, 他克莫司滴眼液, 环孢素滴眼液

Effects of Tacrolimus and Cyclosporin Eye Drops on Corneal Thickness after Corneal Transplantation

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

*通讯作者。

文章引用: 朱贺飞, 李兰, 曹倩, 李云川, 李勇, 董洁, 田二苗, 邹莹, 徐晓莉, 杨琪瑶. 角膜移植术后使用他克莫司滴眼液、环孢素滴眼液对角膜厚度影响的分析[J]. 眼科学, 2020, 9(3): 167-171. DOI: 10.12677/hjo.2020.93021

Abstract

Objective: To evaluate the effect of tacrolimus and cyclosporin on the thickness of central corneal graft after corneal transplantation. **Methods:** Randomly from May, 2017-February 2018 between the first people's hospital in the city of Kunming line from 38 cases of corneal transplant patients, randomly divided into 2 groups, group A 21 postoperative use of tobramycin dexamethasone eye drops combined tacrolimus eye drops, group B 17 using tobramycin dexamethasone eye drops joint ring spore eye drops, respectively in postoperative 1 week, 1 month after surgery, postoperative 3 months, 6 months follow-up after surgery, using anterior segment OCT to measure eye central corneal thickness measurement. SPSS 21.0 was used for random block group design an OVA. **Results:** 1) Corneal thickness was 530.583 m in tacrolimus group and 631.545 m in cyclosporine group 1 week after corneal transplantation, and the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). However, eye fluid was not significant after 1 week after corneal transplantation. 2) Corneal thickness was 529.300 m in tacrolimus group and 558.500 m in cyclosporine group 1 month after corneal transplantation, and the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). 3) Corneal thickness of patients 3 months after corneal transplantation was 532.636 m in tacrolimus group and 501.500 m in cyclosporine group, with no statistically significant difference ($P > 0.05$). 4) The corneal thickness of the patients 6 months after corneal transplantation was 559.143 m in tacrolimus group and 444.625 m in cyclosporine group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusion:** Tacrolimus solution is more stable than cyclosporine solution for corneal thickness after corneal transplantation.

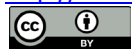
Keywords

Corneal Transplantation, Corneal Thickness, Tacrolimus Eye Drops, Cyclosporin Eye Drops

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

目前, 角膜盲疾病只有通过角膜移植手术才能得以治疗, 角膜移植手术是最终方法, 但此手术对眼表结构及角膜有一定影响。穿透角膜移植手术, 全层切开角膜, 同时也切断了角膜的神经, 严重影响了角膜的知觉和眼表的完整性。角膜移植手术能否成功取决于多方面的因素, 早期和晚期的并发症也有所不同, 角膜上皮愈合不佳是影响角膜移植术后疗效的主要并发症之一, 如果角膜上皮再生不能快速恢复将影响到角膜植片的透明性和预后, 排斥反应是角膜移植手术晚期失败的重要因素[1], 目前术后长期使用激素及免疫抑制剂可以减少排斥反应的发生。

一般正常中央角膜厚度约在 500 到 600 μm 之间。很多角膜疾病的诊断和治疗依赖角膜厚度。随着年龄, 病理形态的变化角膜厚度会发生相应变化。角膜厚度是一些眼科疾病诊疗的指标之一, 中央角膜厚

度(center corneal thickness, CCT)是常见致盲眼病青光眼的危险因素[2]。角膜厚度的测量,可用于指导临床眼科角膜方面疾病的诊疗。

角膜水肿程度是反应角膜移植排斥反应的重要指标之一,临床上常用前节 OCT 测量角膜厚度,从而客观反应角膜水肿程度。角膜移植术后角膜厚度的变化情况在国内外报道较少。为探索角膜移植术后使用他克莫司滴眼液与环孢素滴眼液后对中央角膜植片厚度的影响,随机选取 2017 年 5 月~2018 年 2 月之中在昆明市第一人民医院行角膜移植术的 38 例患者,分为 2 组, A 组 21 名术后使用妥布霉素地塞米松眼液联合他克莫司滴眼液, B 组 17 名使用妥布霉素地塞米松眼液联合环孢素滴眼液,分别于术后 1 周、术后 1 月、术后 3 月、术后 6 月进行随访,通过前节 OCT 对术眼中央角膜厚度测量进行测量。了解角膜移植术后角膜厚度的变化,可用于指导角膜移植术后预防排斥反应的临床用药。

2. 资料与方法

2.1. 病例选择

从 2017 年 5 月~2018 年 2 月之间在昆明市第一人民医院行角膜移植手术的患者中选取 38 例患者(该项目已通过医院伦理审核)。

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) 接受角膜移植手术的患者; 3) 无严重的心血管疾病,行动自如; 4) 能配合定期接受术前及术后检查和随访; 5) 能按方案要求应用抗排斥及眼表药物。

排除标准: 1) 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)影响术眼的睑功能; 2) 免疫性眼表疾病; 3) 急性化脓性角膜病变; 4) 孕妇、哺乳期妇女。

2.2. 方法

将 38 例患者分为 2 组, A 组为 21 名术后使用妥布霉素地塞米松眼液联合他克莫司滴眼液的患者, B 组为 17 名使用妥布霉素地塞米松眼液联合环孢素滴眼液的患者,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》[3]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。分别于术后 1 周、术后 1 月、术后 3 月、术后 6 月进行随访,通过前节 OCT 对术眼 CCT 测量进行测量。

选用前节 OCT 对术眼中央角膜厚度测量进行测量,患者坐立位,下颌放于下颌托,前额紧贴前额托,让患者注视前方注视灯,嘱患者睁大眼睛或用棉签扒开上眼睑使角膜暴露完全,完全暴露后仪器自动对焦后测量数据,每次至少测量 3 次,从中筛选最清晰图像,分析并记录中央角膜厚度值。

2.3. 统计学方法

使用 SPSS 21.0 将结果作随机区组设计方差分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

3. 结果

角膜移植术后 1 周角膜移植患者角膜厚度,他克莫司组平均为 530.583 μm ,环孢素组为 631.545 μm ,差异无统计学意义(P > 0.05),但术后 1 周开始用免疫抑制剂眼液,结果不能体现不同免疫抑制剂对角膜厚度的影响。角膜移植术后 1 月角膜移植患者角膜厚度,他克莫司组平均为 529.300 μm ,环孢素组为 558.500

μm , 差异无统计学意义($P > 0.05$); 角膜移植术后 3 月角膜移植患者角膜厚度, 他克莫司组平均为 $532.636 \mu\text{m}$, 环孢素组为 $501.500 \mu\text{m}$, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。角膜移植术后 6 月角膜移植患者角膜厚度, 他克莫司组平均为 $559.143 \mu\text{m}$, 环孢素组为 $444.625 \mu\text{m}$, 差异有统计学意义($P < 0.05$) (见表 1)。

Table 1. Comparison of tacrolimus and cyclosporine eye drops in corneal thickness

表 1. 他克莫司滴眼液、环孢素滴眼液对角膜厚度的变化对比

| 术后 | 角膜厚度(μm) | | | F 值 | P 值 |
|-----|-----------------------|-----------------------|--|--------|-------|
| | 他克莫司滴眼液 | 环孢素滴眼液 | | | |
| 1 周 | 530.583 ± 136.221 | 631.545 ± 260.110 | | 1.395 | 0.251 |
| 1 月 | 529.300 ± 109.681 | 558.500 ± 100.517 | | 0.339 | 0.569 |
| 3 月 | 532.636 ± 70.477 | 501.500 ± 56.899 | | 0.857 | 0.369 |
| 6 月 | 559.143 ± 85.760 | 444.625 ± 47.560 | | 11.981 | 0.002 |

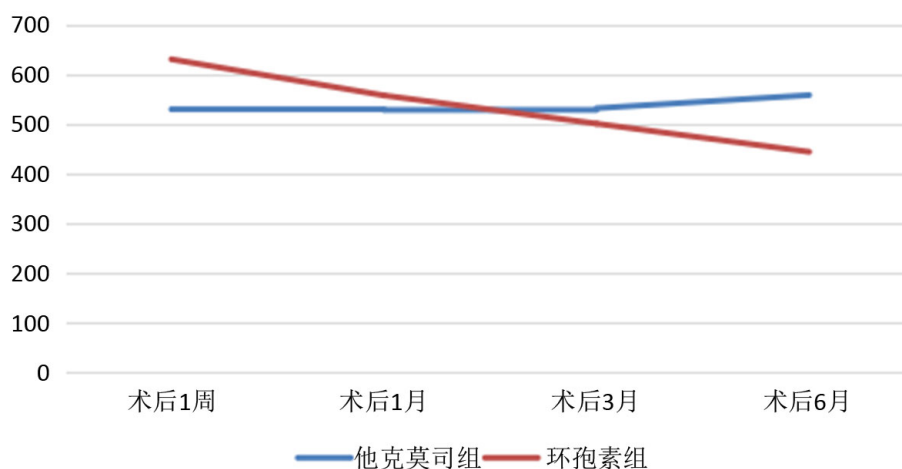


Figure 1. Trend comparison of tacrolimus and cyclosporin eye drops on corneal thickness

图 1. 他克莫司滴眼液、环孢素滴眼液对角膜厚度的变化趋势对比

图 1 结果显示: 术后 1 月~6 月使用他克莫司眼液患者的角膜厚度平均值在 $529.300 \sim 559.143 \mu\text{m}$ 之间, 术后 1 月~术后 6 月角膜厚度差异不显著 $P = 0.862$ ($P > 0.05$), 使用环孢素眼液患者的角膜厚度平均值在 $444.625 \sim 631.545 \mu\text{m}$ 之间, 他克莫司组总体趋势较平稳, 环孢素组总体呈递减趋势, 相对于环孢素眼液, 他克莫司眼液对于角膜移植术后患者角膜厚度更为稳定。

4. 讨论

一般正常中央角膜厚度约在 500 到 $600 \mu\text{m}$ 之间。角膜厚度是眼科疾病诊疗的重要指标之一。一般角膜移植术后要常规测量眼压, 眼压值测量正确与否与受测者的年龄、性别、中央角膜厚度、屈光度、体位及全身因素有关, 而 CCT 是影响眼压测量值准确性的最重要原因[4]。角膜移植术后角膜厚度的稳定可有利于眼压测量的准确性。

本研究在术后 1 周、1 月、3 周、6 月对患者进行角膜厚度测量, 他克莫司组在术后 1 周时角膜厚度比环孢素组角膜薄。免疫排斥反应是目前导致角移失败的重要原因, 据统计, 对于高危的穿透性角膜移植手术, 其术后的排斥率为 50%以上[5]。对于高危角膜移预防其排斥反应的主要方式有: 术中尽量减少大直径角移、反复多次进行角移, 处理植床上的新生血管, 及术后免疫抑制剂的使用, 其中免疫抑制剂的使用是

其最重要途径。角膜移植术后防治排斥反应的局部主要用药是糖皮质激素类药物。现阶段,用于临床的抑制角膜移植术后排斥反应的药物种类主要有皮质固醇类、环孢素、他克莫司等。相关研究表明:T淋巴细胞主导的细胞免疫是参与角膜移植术后免疫排斥的重要成分。环孢素是强效免疫抑制剂,对T淋巴细胞亚群具有选择性抑制作用,主要抑制静止期Th细胞的增殖和HLA-II类抗原的表达,从而抑制Th细胞的抗原递呈作用,并间接影响B淋巴细胞。因此在细胞及体液免疫方面环孢素都有作用。据研究,全身及局部使用环孢素对于角膜排斥反应都有一定的效果[6]。环孢素滴眼液局部主要不良反应表现为轻度眼部不适感等[7],但环孢素的全身用药所导致的不良反应较多,比如有肾脏、肝脏毒性损害,高血压、感染等各种不良反应。且全身用药因受血-眼屏障及血浆蛋白结合等各种原因影响,即使血药浓度较高,但到达眼部的作用却甚微。环孢素为中性亲脂性环寡肽,局部用药可通过角膜上皮并渗透作用于角膜基质层,从而达到一定的药效浓度[8]。对于一些排斥风险更高的穿透性角膜移植术,环孢素抑制排斥反应的作用较弱。据研究表明,他克莫司(Tacrolimus)亦是强力免疫抑制剂,抑制T淋巴细胞主导的细胞免疫效力是环孢素的10~100倍,对于预防器官或组织移植术后所致排斥反应的效果明显优于环孢素[9][10]。且临床观察研究,使用他克莫司滴眼液患者的眼部不适感及各种不良反应概率明显低于使用环孢素滴眼液患者。

因此,从远期疗效、转归或进展恢复的程度来看,他克莫司眼液对于角膜移植术后角膜厚度的稳定性优于环孢素眼液。

本研究的不足:在本研究中只是从他克莫司滴眼液、环孢素滴眼液对角膜厚度影响这单一方面因素,没关联其他因素,影响了总体效果的评价。所统计的数据中,由于有些患者未规律复查,导致部分数据未收录,存在部分统计缺失的情况,同样影响了效果的评价。此次研究只观察到患者术后6月,时间较短,需更长远的观察才能体现疗效的真实可靠性。

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] 张迪,张红. 角膜移植排斥基因治疗的研究进展[J]. 医学综述, 2016, 8(2): 216-220.
- [2] 孙成淑,张小兰,黄永志. CASIA SS-1000 OCT与Sirius眼前节分析系统测量角膜厚度的比较[J]. 国际眼科杂志, 2018(1): 123-127.
- [3] 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.
- [4] 张勇,谢琳. 眼压测量值的影响因素及常用眼压计比较[J]. 眼科, 2016, 25(2): 138-141.
- [5] 史伟云,谢立信. 重视角膜移植术后免疫排斥反应的防治[J]. 中华眼科杂志, 2006, 42(1): 3-5.
- [6] 张月琴,陈家琪,邹留河. CsA滴眼液治疗穿透角膜移植术后排斥反应的随机、双盲、多中心临床研究[J]. 中华实验眼科杂志, 2009, 27(5): 407-411.
- [7] 李玉凤,姚家琳,张静. 1%环孢素滴眼液防治角膜移植排斥反应的安全性分析[J]. 临床合理用药杂志, 2017(4): 43-45.
- [8] Daul, P., Lallemand, F., Philips, B., et al. (2013) Distribution of Cyclosporine A in Ocular Tissues after Topical Administration of Cyclosporine A Cationic Emulsions to Pigmented Rabbits. *Cornea*, 32, 345-354. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31825e83f4>
- [9] 张鲁天,李素霞,张娜. 他克莫司滴眼液预防高危角膜移植术后排斥反应的效果观察[J]. 中华眼外伤职业眼病杂志, 2018, 40(4): 245-248.
- [10] Yamazoe, K., Yamaguchi, T., et al. (2014) Efficacy and Safety of Systemic Tacrolimus in High-Risk Penetrating Keratoplasty after Graft Failure with Systemic Cyclosporine. *Cornea*, 33, 1157-1163. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000258>