

·标准与规范探讨·

我国糖皮质激素眼用制剂在角膜和眼表疾病治疗中应用的专家共识(2016 年)

中华医学会眼科学分会角膜病学组

糖皮质激素(以下简称激素)类眼用制剂是目前治疗眼部炎性反应最常用和最有效的药物之一。在角膜和眼表炎性反应疾病中,合理应用激素眼用制剂能够快速有效控制炎性反应和病情。但是,不规范使用可能导致疗效差,甚至出现严重副作用,如使病情迁延、角膜感染加重等。强调眼科医师应掌握激素眼用制剂使用的适应证和用法,对角膜及眼表疾病的治疗有重要的临床意义。因此,中华医学会眼科学分会角膜病学组对激素眼用制剂在角膜和眼表疾病中的应用进行了探讨并形成共识,为临床眼科医师治疗相关疾病提供参考。

一、临床常用激素眼用制剂及其分类

按药物作用时间,激素眼用制剂可分为短效、中效和长效 3 个种类。短效类有氢化可的松眼液,作用时间为 8~12 h;中效类有 1%醋酸泼尼松龙眼液、0.5%醋酸可的松眼液、0.5%氯替泼诺眼液、0.1%和 0.02%氟米龙眼液,作用时间为 12~36 h;长效类有 0.025%地塞米松磷酸钠眼液等,作用时间为 36~54 h^[1]。此外,还有激素联合抗生素的复方制剂,如妥布霉素+地塞米松眼液(0.1%)和眼膏,复方新霉素+多黏菌素+醋酸泼尼松龙眼液(0.5%)等。一般而言,眼液或眼膏的药物浓度越高,进入眼内的药物浓度就越高。醋酸配方制剂具有亲脂性特点,较磷酸盐制剂具有更好的角膜渗透性。研究表明激素与抗生素合用,激素的生物利用度会出现不同程度降低。

二、激素眼用制剂的适应证

1. 免疫相关性角膜及眼表疾病:过敏性角结膜炎、中重度干眼、免疫相关性角膜炎,周边部角膜溃疡可在排除感染的情况下密切观察使用。

2. 感染性角膜病:单纯疱疹病毒性角膜炎基质型和内皮型、细菌性角膜炎感染控制后、病毒性角结膜炎伴有伪膜形成、钱币状角膜炎。

3. 角膜移植手术后预防及治疗免疫排斥反应。
4. 激光角膜屈光手术后,常见角膜和眼表手术后。
5. 各种类型角结膜烧伤的早期(1 周内)和恢复期。

三、激素眼用制剂的副作用

1. 诱发激素性眼压升高和青光眼:针对儿童眼部滴用 0.1%地塞米松眼液的研究发现,少数儿童短至 1 周可出现显著的眼压升高^[2]。还有一些激素容易引起继发性青光眼。有原发性开角型青光眼或青光眼家族史者、高度近视眼患者、糖尿病患者等为敏感人群。

2. 病毒、真菌、棘阿米巴和诺卡菌感染加重以及诱发新的感染。

3. 角膜上皮修复和伤口愈合延迟,角膜基质溶解,甚至角膜溃疡、穿孔等。

4. 诱发激素性白内障。

四、激素眼用制剂的使用原则

1. 角膜感染病因不明者不用或慎用。

2. 中央角膜溃疡者慎用或不用;周边免疫相关性角膜炎伴浅溃疡者可试用,建议先小剂量使用低浓度和半衰期短的眼液,慎用眼膏和结膜下注射给药方式;周边免疫相关性角膜溃疡、病毒性角膜炎基质坏死型者,可在行角膜坏死组织清除联合羊膜覆盖术或结膜瓣移植术后应用激素眼用制剂^[3-5]。

3. 符合适应证的角膜及眼表疾病者,初始可使用足量高浓度制剂,有效后逐渐减量。首选单纯激素眼用制剂。

4. 用药后应密切观察随诊,减少并发症发生。慎用激素者在使用激素后建议 48 h 内随访。

五、激素眼用制剂的禁忌证

1. 感染性角膜溃疡:包括真菌、棘阿米巴^[6]和诺卡菌感染角膜溃疡;病毒性角膜炎上皮型及急性淋球菌角结膜炎。

2. 眼部热烧伤和化学烧伤致角膜自融期。

3. 相对禁忌证:细菌性角膜溃疡,一般不使用激素眼用制剂;若病情已得到控制,可在足量、有效

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2016.12.005

通信作者:史伟云, 250021 济南, 山东省眼科研究所 山东省眼科医院, Email: weiyunshi@163.com

的抗生素治疗基础上,选用小剂量、低浓度和短效激素眼液。

六、激素眼用制剂在常见角膜及眼表疾病中的应用

(一)春季角结膜炎

研究表明细胞免疫反应在该病中扮演重要的角色。抗复发治疗是临床工作中的难题。抗细胞免疫反应的疗效可能更佳。结膜刮片检查和共聚焦显微镜检查对诊治有指导意义。

1. 急性期治疗:(1)激素局部应用是十分有效的对症处理方法,但不能治愈该病;常用中效类激素眼液,每天3或4次;症状严重者,激素眼膏每晚1次;待结膜充血减轻,眼液改为每天2次,眼膏逐渐减量;至临床症状消失才考虑逐渐停药(激素使用时间约为2周)。联合使用色苷酸钠眼液可增加疗效。(2)1%环孢素A眼液,每天3或4次,或0.1%他克莫司(tacrolimus, FK506)眼液,每天2次,同时加用非甾体类抗炎眼药,可减少激素眼用制剂的用量。

2. 预防复发:(1)应用低浓度激素眼液,如0.02%氟米龙眼液,每天1或2次,根据病情治疗时间可延长至2~3个月^[7]。(2)临床症状和体征均消失后,1%环孢素A眼液或0.1%FK506眼液,每天1或2次,维持3~6个月^[8]。

(二)结膜炎

1. 急性细菌性结膜炎:若病变累及角膜,在使用足量抗生素的前提下,可局部联合使用激素眼液,以减轻炎性反应及避免出现角膜并发症^[9]。常用复方或低浓度激素眼液。症状明显改善后,若角膜仍有浸润,应继续使用激素眼液,时间一般不超过2周。

2. 病毒性角结膜炎:在炎性反应基本控制,但发现已累及角膜,出现如钱币状角膜炎,尤其病灶累及瞳孔区时,应在使用抗病毒药物的前提下,较高频率使用较高浓度激素眼用制剂。在角膜钱币状混浊消散、角膜恢复透明时,激素眼用制剂开始减量,并持续使用低浓度、低剂量激素眼用制剂,维持3~4周后停药,以防止复发。

(三)干眼

轻度干眼不需要使用激素眼液。中、重度干眼伴眼表炎性反应患者,局部使用小剂量、低浓度激素眼液对干眼的治疗有效,建议在炎性反应控制后逐渐停药^[10]。对于慢性睑板腺功能障碍引起的干眼,需要进行物理治疗,在使用抗生素的同时,可联

合局部使用小剂量、低浓度激素眼液。

(四)蚕蚀性角膜溃疡和边缘性角膜溃疡

对于这两种初发于角膜周边部的角膜溃疡,只在溃疡面积较小且表浅时考虑局部使用激素眼用制剂。

1. 按照角膜溃疡激素眼用制剂禁用的原则,只能在医师的严密随访下使用低浓度、小剂量激素眼液。若使用后角膜溃疡变小,炎性反应减轻,可考虑加大剂量和使用高浓度激素眼部制剂;若使用后角膜溃疡面积扩大或加深,应立即停药。应在行羊膜、游离结膜瓣或部分板层角膜移植术后,再使用激素眼用制剂^[11]。

2. 联合使用1%环孢素A眼液或0.1%FK506眼液,可以有效减轻炎性反应和减少激素眼液的用量。

3. 伴有全身自身免疫性疾病的患者,需要请风湿免疫科会诊,考虑使用全身免疫抑制剂。

(五)单纯疱疹病毒性角膜炎

1. 单纯疱疹病毒性角膜内皮炎:包括盘状角膜炎和角膜内皮虹膜炎。虽然目前临床诊断标准并不统一,但可以肯定的是该病除了病毒感染造成损伤外,免疫因素也同时参与了病理过程。激素局部应用:(1)全身和局部进行抗病毒治疗时,联合使用激素眼用制剂十分重要^[12]。高浓度激素眼液每天使用4次,每晚使用激素眼膏。(2)1周后改为使用低浓度激素眼液,每天3或4次,眼膏也可逐渐减少次数,如0.02%氟米龙眼液每天使用2次、1次到隔天使用1次至停用,可持续使用3个月。

2. 单纯疱疹病毒性角膜基质炎:(1)在治疗中激素眼用制剂的使用方法同单纯疱疹病毒性角膜内皮炎,即在全身和局部进行抗病毒治疗时,联合使用激素眼用制剂^[13]。(2)当基质坏死型角膜炎出现溃疡时,局部慎重使用激素眼用制剂。为了尽快控制角膜的炎性反应,应行角膜溃疡清创联合羊膜覆盖或结膜瓣移植术,术后即可局部常规使用激素眼用制剂^[3]。

(六)角膜移植手术后预防及治疗免疫排斥反应

1. 预防用药:角膜移植手术后局部常规使用激素眼用制剂的原则是术后即使用大剂量和高浓度激素眼用制剂,约1个月后再根据眼部情况逐渐减少用药次数,降低药物浓度,并维持使用。建议穿透性角膜移植术后中、低浓度和低剂量激素眼用制剂维持使用约1年时间^[14],同时联合使用1%环孢素A眼液或0.1%FK506眼液以减少免疫排斥反应的发生。但对于真菌、棘阿米巴感染者,一般在角膜移

植手术后 2 周内不使用激素眼用制剂, 2 周后无复发迹象开始低浓度、小剂量使用激素眼液, 若使用后炎症反应减轻并确认未出现复发, 可考虑增加激素眼用制剂的剂量和浓度^[6]。

2. 治疗用药: 无论出现角膜上皮型、基质型还是内皮型免疫排斥反应, 原则上全身和局部(眼部)均应使用激素。尤其出现内皮型免疫排斥反应时, 及时、快速使用高浓度激素眼用制剂, 对挽救角膜移植片的内皮细胞非常重要^[15]。治疗方案: (1) 全身用药: 静脉给药多在术后 1~3 d 静脉滴注短效激素, 如氢化可的松注射液, 每天 100 mg (成人) 或每天每千克体重 2 mg。静脉给药结束后改为口服给药, 如醋酸泼尼松, 原则上使用约 1 个月后逐渐减量至停用。(2) 局部用药: 1% 醋酸泼尼松龙眼液是激素含量最高的眼液, 故常用于控制角膜移植手术后的免疫排斥反应。早期每 1~2 h 使用 1 次, 每天使用 6 次或以上, 激素眼膏每晚使用 1 次, 同时可联合使用 1% 环孢素 A 眼液或 0.1% FK506 眼液。1~2 周后根据角膜移植片恢复情况, 减少激素眼用制剂的使用频次, 免疫排斥反应控制后降低激素眼用制剂的浓度和使用频次, 并维持应用。

角膜移植手术后预防和治疗免疫排斥反应, 激素的使用量大, 用药时间长, 易诱发激素性眼压升高和青光眼, 建议在使用激素的过程中, 每月监测眼压变化。角膜移植围手术期激素的使用建议见《我国角膜移植术专家共识(2015 年)》^[16]。

(七) 角膜和眼表烧伤(包括酸、碱化学烧伤和热烧伤)

只要角膜上皮有缺损和角膜缘有缺血, 原则上在行羊膜移植覆盖术后应使用激素眼用制剂。烧伤后 1 周内使用激素眼用制剂较为安全, 2 周后胶原酶和金属蛋白酶激活, 易发生角膜融解, 故应根据角膜是否出现溃疡和融解, 决定是否继续使用激素。若角膜上皮仍有缺损或已出现溃疡, 应再行羊膜移植覆盖术, 术后可低频率使用低浓度激素眼液, 维持 3~4 周。

(八) 激光角膜屈光手术

1. 预防用药: 角膜基质手术后第 1 天开始使用激素眼用制剂, 根据屈光度数越高激素使用浓度越高的原则, 可选择 1 种激素眼液, 如地塞米松眼液、醋酸泼尼松龙眼液或氟美龙眼液, 每天 4 次, 使用 7~10 d 停药。角膜表层手术后建议首先使用高浓度激素眼液, 7~10 d 后改用低浓度激素眼液, 如 0.1% 氟美龙眼液, 每天 4 次, 1 个月后逐渐减为每天

3 次、2 次、1 次, 每次 1 或 2 滴, 使用 2~3 个月。对高度和超高度屈光度数患者, 建议在使用激素眼用制剂过程中, 适量加用降眼压药物, 并每月监测眼压变化。

2. 治疗用药: 使用范围包括角膜表层手术后角膜上皮混浊; 角膜基质手术、飞秒激光制瓣角膜手术后角膜层间混浊; 非正常 LASIK, 包括纽扣瓣、碎瓣、不均匀瓣、超薄瓣; 轻度(2 级及以下)弥漫性层间角膜炎(diffuse lamellar keratitis, DLK)、层间碎屑等。2 级及以下 DLK 使用激素眼用制剂预防量达不到治疗目的, 需要增加激素眼用制剂的用量和时间, 并同时口服激素^[17]。

冲击疗法: 严重的角膜上皮混浊(3 级及以上的 haze)、角膜明显瘢痕、严重 DLK、治疗一段时间无效果或效果不明显、视力低于预期矫正视力 3 行以上者, 需要对眼部进行激素冲击治疗。冲击疗法的用药量通常为治疗量的 3 倍, 每天使用 3 或 4 组, 每组 3 或 4 次, 每次 1 滴, 间隔 5 min。用药时间与病程多呈正相关, 患病时间越长, 用药时间相对越长, 同时与患者的个体敏感性具有一定关系。

形成共识意见的专家组成员:

- 谢立信 山东省眼科研究所(前任角膜病学组组长)
史伟云 山东省眼科研究所 山东省眼科医院(角膜病学组组长, 执笔)
李莹 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院眼科(角膜病学组副组长)
刘祖国 厦门大学眼科研究所(角膜病学组副组长)
孙旭光 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心 北京市眼科研究所(角膜病学组副组长)
徐建江 复旦大学附属眼耳鼻喉医院眼科(角膜病学组组长)
(以下角膜病学组委员按姓氏拼音排序)
陈蔚 温州医科大学附属眼视光医院
陈百华 中南大学湘雅二医院眼科
邓应平 四川大学华西医院眼科(前任委员)
杜之渝 重庆医科大学附属第二医院眼科
傅瑶 上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科
傅少颖 哈尔滨医科大学附属第一医院眼科医院(前任委员)
高华 山东省眼科研究所
高明宏 沈阳军区总医院眼科
高晓唯 解放军第四七四医院眼科医院
洪晶 北京大学第三医院眼科
黄挺 广东省眼库
黄一飞 解放军总医院眼科

贾 卉 吉林大学第一医院眼科
晋秀明 浙江大学医学院附属第二医院眼科
李 炜 厦门大学附属厦门眼科中心
李海丽 北京大学第一医院眼科
李明武 北京大学人民医院眼科
潘志强 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心
王丽娅 河南省眼科研究所(前任委员)
王 骞 福州眼科医院
王 雁 天津市眼科医院
王勤美 温州医科大学眼视光学院
王智崇 中山大学中山眼科中心
吴 洁 西安市第一医院眼科
谢汉平 第三军医大学西南医院眼科(前任委员)
晏晓明 北京大学第一医院眼科(前任委员)
杨燕宁 武汉大学人民医院眼科
张 红 哈尔滨医科大学附属第一医院眼科医院
张 慧 昆明医科大学第一附属医院眼科
张明昌 华中科技大学同济医学院协和医院眼科(前任委员)
赵 敏 重庆医科大学附属第一医院眼科
赵少贞 天津医科大学眼科医院
祝 磊 河南省立眼科医院

声明 本共识内容与相关产品的生产和销售厂商无经济利益关系;本文仅为专家意见,为临床医疗服务提供指导,不是在各种情况下都必须遵循的医疗标准,也不是为个别特殊个人提供的保健措施

参 考 文 献

- [1] 陈祖基. 眼科临床药理学[M]. 北京: 化学工业出版社, 2002: 175-178.
- [2] Kwok AK, Lam DS, Ng JS, et al. Ocular-hypertensive response to topical steroids in children[J]. Ophthalmology, 1997, 104(12): 2112-2116.
- [3] Shi W, Chen M, Xie L. Amniotic membrane transplantation combined with antiviral and steroid therapy for herpes necrotizing stromal keratitis[J]. Ophthalmology, 2007, 114(8): 1476-1481. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2006. 11. 027.
- [4] Gao H, Jia Y, Li S, et al. Conjunctival flap covering combined with antiviral and steroid therapy for severe herpes simplex virus necrotizing stromal keratitis[J]. ScientificWorldJournal, 2015, 2015: 565964. DOI: 10. 1155/2015/565964.
- [5] Jia Y, Gao H, Li S, et al. Combined anterior chamber washout, amniotic membrane transplantation, and topical use of corticosteroids for severe peripheral ulcerative keratitis[J]. Cornea, 2014, 33(6): 559-564. DOI: 10. 1097/ICO. 0000000000000130.
- [6] Shi W, Liu M, Gao H, et al. Perioperative treatment and prognostic factors for penetrating keratoplasty in Acanthamoeba keratitis unresponsive to medical treatment[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2009, 247(10): 1383-1388. DOI: 10. 1007/s00417-009-1103-9.
- [7] Liu M, Gao H, Wang T, et al. An essential role for dendritic cells in vernal keratoconjunctivitis: analysis by laser scanning confocal microscopy[J]. Clin Exp Allergy, 2014, 44(3): 362-370. DOI: 10. 1111/cea. 12264.
- [8] Fukushima A, Ohashi Y, Ebihara N, et al. Therapeutic effects of 0. 1% tacrolimus eye drops for refractory allergic ocular diseases with proliferative lesion or corneal involvement[J]. Br J Ophthalmol, 2014, 98(8): 1023-1027. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2013-304453.
- [9] Tallab RT, Stone DU. Corticosteroids as a therapy for bacterial keratitis: an evidence-based review of "who, when and why"[J]. Br J Ophthalmol, 2016, 100(6): 731-735. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2015-307955.
- [10] Pinto-Fraga J, López-Miguel A, González-García MJ, et al. Topical fluorometholone protects the ocular surface of dry eye patients from desiccating stress: a randomized controlled clinical trial[J]. Ophthalmology, 2016, 123(1): 141-153. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2015. 09. 029.
- [11] Liu J, Shi W, Li S, et al. Modified lamellar keratoplasty and immunosuppressive therapy guided by in vivo confocal microscopy for perforated Mooren's ulcer[J]. Br J Ophthalmol, 2015, 99(6): 778-783. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2014-306012.
- [12] Guess S, Stone DU, Chodosh J. Evidence-based treatment of herpes simplex virus keratitis: a systematic review[J]. Ocul Surf, 2007, 5(3): 240-250.
- [13] Wilhelmus KR, Gee L, Hauck WW, et al. Herpetic eye disease study: a controlled trial of topical corticosteroids for herpes simplex stromal keratitis[J]. Ophthalmology, 1994, 101(12): 1883-1895, discussion 1895-1896.
- [14] Shimazaki J, Iseda A, Satake Y, et al. Efficacy and safety of long-term corticosteroid eye drops after penetrating keratoplasty: a prospective, randomized, clinical trial[J]. Ophthalmology, 2012, 119(4): 668-673. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2011. 10. 016.
- [15] Shi W, Wang T, Zhang J, et al. Clinical features of immune rejection after corneal transplantation[J]. Am J Ophthalmol, 2008, 146(5): 707-713. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2008. 05. 051.
- [16] 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 我国角膜移植术专家共识(2015 年)[J]. 中华眼科杂志, 2015, 51(12): 888-891. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2015. 12. 003.
- [17] MacRae SM, Rich LF, Macaluso DC. Treatment of interface keratitis with oral corticosteroids[J]. J Cataract Refract Surg, 2002, 28(3): 454-461.

(收稿日期:2016-06-22)

(本文编辑:黄翊彬)