

引文格式:邵毅,郭楚祎,石文卿. 亚洲春季角结膜炎的诊疗规范: 2022 年亚洲专家共识解读[J]. 眼科新进展, 2023, 43(3): 169-172. doi:10. 13389/j. cnki. rao. 2023. 0034

【述评】

亚洲春季角结膜炎的诊疗规范: 2022 年亚洲专家共识解读[△]

邵毅 郭楚祎 石文卿



作者简介:邵毅 (ORCID:0000-0003-1571-2433),男,1982 年 10 月出生,江西上饶人,主任医师,博士研究生导师,博士后指导老师,井冈学者,赣江学者。研究方向:角膜病和眼表疾病。E-mail: freebee99@163.com



作者简介:郭楚祎 (ORCID:0000-0003-0418-3898),女,2002 年 9 月出生,黑龙江哈尔滨人。研究方向:角膜病及眼表疾病。E-mail: 2679636647@qq.com
注:邵毅与郭楚祎为共同第一作者。

收稿日期:2022-10-10
修回日期:2023-02-14
本文编辑:申蓝,刘雪立
[△]基金项目:国家自然科学基金项目(编号:82160195);中央引导地方科技发展资金项目(编号:20211ZDG02003)
作者单位:330006 江西省南昌市,南昌大学第一附属医院眼科

【摘要】 春季角结膜炎(VKC)是一种反复发作的眼部过敏性疾病,其特征表现为双侧眼表慢性炎症,若不及时干预,可导致眼表不可逆性损伤甚至失明。《亚洲春季角结膜炎的诊断、管理和治疗:亚洲春季角结膜炎管理专家工作组的建议》详细介绍了 VKC 的最新管理方法。本文就该共识进行全面解读,旨在进一步提高广大医务工作者诊断和治疗 VKC 的水平,以便更好地服务于广大眼病患者。
【关键词】 春季角结膜炎;诊断和治疗;指南解读
【中图分类号】 R777.31

春季角结膜炎(VKC)是一种眼表疾病,目前对它的诊断认识不足,而且 VKC 在亚洲的流行病学数据十分有限,该病的发病机制尚不明确,既往在抗过敏治疗中,由于中、重度患者的治疗效果不佳,因此,无法建立准确的诊断标准。对此,亚洲流行性角膜炎管理(MOVIA)专家工作组完成了一项针对 VKC 的共识计划,以评估、审查和制定亚洲 VKC 的诊断与管理的最佳实践建议。《亚洲春季角结膜炎的诊断、管理和治疗:亚洲春季角结膜炎管理专家工作组的建议》总结了 MOVIA 专家主导的建议共识,包含了当前获批治疗 VKC 药物的全面概述与可供选择的检查手段和治疗方案。本文就该共识进行全面解读,旨在提高广大医务工作者对 VKC 的诊断和治疗水平。

1 VKC 的定义及流行病学

VKC 是一种由 T 淋巴细胞和免疫球蛋白 E 共同介导的疾病,其特征是眼表出现严重的慢性炎症,并且常涉及双侧眼,如果不能充分认识和治疗,可能会导致眼表的不可逆性损伤甚至失明^[1,4]。
VKC 在亚洲、中非、西非和南美最为常见,但由于 VKC 的临床症状相对较轻,且亚洲各国家的医疗资源差异较大,许多患者可能并未选择就诊,因此,亚洲大部分地区 VKC 的患病率尚不明确。近期的一项流行病学调查揭示了 VKC 在欧洲的患病率为 1.0/10 000~3.2/10 000,合并角膜并发症的患病率为 0.8/10 000^[5]。在非洲各国,VKC 的患病率为 4.0%~11.1%^[6];VKC 多发于儿童,通常在 5~10 岁发病,平均持续 4~8 年^[5],在青春期前后自发消退^[7]。VKC 往往会导致盾状溃疡、微生物性角膜炎等并发症和不可逆转的眼表损伤;同时,环境因素在 VKC 的发展中也起着重要作用,MOVIA 专家工作组发现,相较于季节性发作,常年性 VKC 患者的占比更高,约占亚洲不同地区 VKC 患者的 50%~100%。但在我国香港,季节性 VKC 更为常见。VKC 发病特点有差异,这可以由过敏原类型的不同来解释,例如,花粉可能是季节性 VKC 发生的原因,而尘螨或其他室内过敏原可能是常年性 VKC 发生的原因。

2 VKC 的病理生理学特征及临床表现

VKC 是一种 2 型辅助性 T 淋巴细胞驱动的疾病,其特征是多种类型的炎症细胞对结膜的浸润,包括嗜酸性粒细胞、肥大细胞和 T 淋巴细胞^[3,4]。肥大细胞和嗜碱性粒细胞引起即时反应和炎症细胞的募集,导致白细胞介素 4 等促炎细胞因子的释放,这些细胞因子的释放介导了与 VKC 相关的眼部炎症和瘙痒,导致角膜损伤^[4,8]。
VKC 最常见的眼部特征是发痒、发红和流泪,其他常见特征包括视力模

糊、畏光、灼热,以及特有的绳状黏液和浆液性分泌物^[9]。典型的体征和症状包括中度到重度的结膜充血、轻度到中度的结膜肿胀、异物感和疼痛。这些症状在晨起时均会表现明显,导致所谓的“早晨痛苦”^[11]。反复眼睑创伤和 VKC 相关炎症造成的眼表损伤可导致角膜并发症,如浅层点状角膜病变、盾状溃疡、圆锥角膜、干眼、角膜缘干细胞缺乏和继发感染^[10-12]。值得注意的是,来自印度和中国患者的报告中发现了一种新的 VKC 临床症状:鳞缘周围色素沉着^[13]。以上研究中观察到的 VKC 患者的角膜缘的球结膜均存在细小的金黄色斑点状色素沉着。

3 VKC 的诊断

MOVIA 专家工作组建议在 VKC 的初步诊断中使用裂隙灯检查和眼睑内翻检查,这是因为许多关键的临床特征如角膜缘霍-特二氏点和结膜乳头状增生通常出现在眼睑或结膜上,另外,荧光素染色也有助于识别角膜病变。

3.1 鉴别诊断 影响眼表和结膜的一系列眼部过敏性疾病称为过敏性结膜炎^[14],除 VKC 外,属于这类疾病的其他疾病包括接触性睑结膜炎、季节性过敏性结膜炎、常年性过敏性结膜炎、特应性角结膜炎(AKC)和巨乳头性结膜炎^[14]。角膜受累通常仅限于两种最严重的眼部过敏,即 VKC 和 AKC。通过全面的临床病史和眼科检查,VKC 可以与其他眼部过敏性疾病或药物引起的结膜炎区分开^[15]。但单独观察任何单一的临床特征均不能准确区分 AKC 和 VKC。仔细记录患者的临床病史并使用裂隙灯检查,结合眼睑、结膜、角膜缘和角膜的临床表现进行鉴别诊断才能得出较为准确的结果^[16-17]。

3.2 辅助检查 条件允许的情况下,可使用荧光素染色来评估泪膜的稳定性和破裂时间,通过观察角膜内是否出现大量树突状细胞、上皮病变(假性树突)以及角膜溃疡来判断角膜是否发生异常;结膜刮片或泪液细胞学检查有助于显示结膜中白细胞的增加,特别是嗜酸性粒细胞水平的变化^[1];活体共聚焦显微镜可以观察到患者结膜和角膜上树突状细胞的动态变化,如形态和分布^[18]。这可以用于疾病的评估、诊断和监测;在多学科团队背景下,可以考虑辅助检查,包括皮肤点刺试验、血液试验和结膜过敏原激发试验。根据诊断标准,可以定义两个 VKC 人群:测试结果为阳性者,一般还伴有其他的过敏性表现,如哮喘、鼻炎或湿疹;测试结果为阴性者,个人和家族的过敏史为阴性。

3.3 分级量表 在亚洲,Bonini 分级是被广泛使用的分级模型^[19],其评分系统根据症状表现分为 0-5 级。0 级为无症状,体征为结膜的乳头状增生,无局部疾病活动迹象(无结膜充血);1 级开始出现症状,体征为轻度眼部炎症(轻度结膜充血及结膜乳头状增生),无角膜受累,可能存在结膜的巨大乳头状增

生;2 级症状同 1 级,但发作更频繁且更剧烈,体征为中度结膜充血及结膜乳头状增生,中度角膜受累;3 级症状同 2 级,且发作频率上升至每天,并影响日常活动,体征为严重眼表炎症伴结膜乳头状增生,结膜充血,且可能出现浅层点状角膜病变;4 级患者表现为每天出现眼部瘙痒且畏光,体征为眼表炎症严重累及角膜,眼表及结膜的乳头状增生间产生黏性分泌物,存在霍-特二氏点,并出现角膜并发症,如角膜糜烂或溃疡;5 级症状为季节性的偶发症状,其体征存在结膜乳头状增生,角膜未受累,上睑结膜或穹隆部结膜纤维化。

4 VKC 治疗方案的选择和管理共识

4.1 非药物治疗 共识指出,VKC 的一线治疗方法应包括确定相关的过敏原、避免非特定的环境因素(如阳光、风)加重疾病^[1]。此外,人工泪液可以帮助稳定泪膜以提供更好的黏膜屏障对抗过敏原,起到洗眼剂的作用,并能稀释与眼表接触的泪膜中介质的浓度^[15]。值得注意的是,患者应避免使用含有草药提取物的产品,如含有洋甘菊的滴眼液,因为这可能会与过敏原发生交叉反应^[11]。对于严重的 VKC 患者,应及时接受评估,必要时进行心理疏导。

4.2 药物治疗

4.2.1 传统的局部治疗 抗组胺药、肥大细胞稳定剂和抗组胺及肥大细胞稳定剂双效药物(以下简称双效药物)均可有效减轻轻度或中度 VKC 患者的症状和体征。抗组胺药通过组胺受体拮抗剂来阻断内源性组胺的炎症效应^[20],肥大细胞稳定剂通过抑制跨膜 Ca^{2+} 外流和环磷腺苷酸产生,稳定肥大细胞和嗜碱性粒细胞膜,从而减少细胞内炎症介质的释放^[21]。双效药物结合了上述二者的优势,在治疗各种形式的眼部过敏方面显示出明显的益处。但部分抗组胺药和肥大细胞稳定剂存在耐受性问题,包括滴注时有灼热感和刺痛感,造成视物模糊。而双效药物可以通过减轻瘙痒和红肿快速缓解症状^[22],耐受性好且不会引起明显的眼部干燥效应,因此,MOVIA 专家工作小组建议,双效药物治疗应优先考虑于单独使用抗组胺药或肥大细胞稳定剂。

4.2.2 免疫抑制剂滴眼液 共识指出,环孢素 A(CsA)有成为中、重度或持续性 VKC 患者的一线治疗药物的趋势。临床研究显示,CsA 通过了长达 7 年的临床安全性和疗效检测,被证明对 VKC 患者产生有益的治疗效果,中、重度或持续性 VKC 患者应考虑外用 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 环孢素 A 阳离子乳液制剂^[23];他克莫司可以改善 VKC 患者瘙痒、异物感和畏光等症,缓解角膜炎症。当 CsA 治疗无效时,可考虑使用他克莫司^[24],但其作为强效免疫抑制剂,长期使用可能增加角膜感染的风险,应密切监测^[25]。

4.2.3 皮质类固醇 局部皮质类固醇可有效治疗急性加重或累及角膜的 VKC,通常只在病情较严重

的患者中联合 CsA 使用,且根据 VKC 的严重程度,可以适当调整皮质类固醇的给药剂量。对于仅累及结膜的患者,不推荐使用皮质类固醇作为一线治疗手段。激素作为抢救药物,仅在急性加重期或累及角膜时使用,患者必须避免无人监督或过度使用皮质类固醇,因为这可能导致患者视力受损或失明^[23,26]。

4.2.4 血管收缩药和非甾体抗炎药 该共识不推荐血管收缩药用于 VKC 患者的治疗。尽管局部血管收缩药可以有效地缓解结膜充血,但其对瘙痒几乎没有缓解作用,而且持续时间较短。血管收缩药还可能会引起几种副作用,包括反跳性红肿、慢性滤泡性结膜炎和快速反应。如果使用,应谨慎使用,并且只能短时间使用(不超过 5~7 d),否则会产生不良反应^[15];该共识也不推荐使用非甾体抗炎药治疗 VKC,因为其没有针对 VKC 相关的特定炎症机制,且会产生局部副作用,如应用后的灼热或刺痛^[26]。

4.2.5 过敏原特异性免疫疗法 仅当患者对已确定的过敏原存在全身性超敏反应时,MOVIA 专家组才建议医生采取过敏原特异性免疫疗法。在选择免疫治疗时,患者应转诊至过敏专科,结合临床病史、皮肤点刺试验结果和血清特异性抗体检测后进行治疗^[27]。

4.3 手术治疗 在极少数情况下,手术治疗可能有利于患有结膜铺路石样巨乳头、盾状溃疡、角膜斑块、角膜缘功能障碍和其他对药物治疗无效的患者^[28-30]。手术方法包括切除巨大结膜乳头状增生,清除角膜斑块以及羊膜移植^[31]。手术治疗,尤其是去除角膜斑块,对于中、重度溃疡的患者可能更为适合^[32]。

5 结论

VKC 是一种慢性眼部炎症,如果治疗不当,可能导致患者角膜和结膜的严重损害,甚至影响其视力。MOVIA 专家组建议医生及早考虑使用免疫调节剂(如局部 CsA)来控制 VKC 的炎症与疾病进展,并局部使用皮质类固醇作为急性加重期间或角膜受累患者的短期治疗手段。一旦症状得到控制,应逐渐减少皮质类固醇的使用,以避免不良事件的发生;对于确认为过敏的患者,建议转诊至过敏专科进行系统治疗;在对药物治疗无反应的罕见患者中,可考虑手术治疗。

参考文献

[1] LEONARDI A. Management of vernal keratoconjunctivitis [J]. *Ophthalmol Ther*, 2013, 2(2): 73-88.
[2] BRUSCHI G, GHIGLIONI D G, OSNAGHI S, ROSAZZA C, MARAFON D P, LANDI M, et al. Role of ocular cytology in vernal keratoconjunctivitis [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2020, 8(1): 3-7.
[3] ADDIS H, JENG B H. Vernal keratoconjunctivitis [J]. *Clin Ophthalmol*, 2018, 12: 119-123.
[4] HALL A, SHILLO B. Vernal keratoconjunctivitis [J]. *Community Eye Health*, 2005, 18(53): 76-78.
[5] BREMOND-GIGNAC D, DONADIEU J, LEONARDI A, POU-

LIQUEN P, DOAN S, CHIAMBARRETTA F, et al. Prevalence of vernal keratoconjunctivitis: a rare disease [J]. *Br J Ophthalmol*, 2008, 92(8): 1097-1102.
[6] MIYAZAKI D, FUKAGAWA K, OKAMOTO S, FUKUSHIMA A, UCHIO E, EBIHARA N, et al. Epidemiological aspects of allergic conjunctivitis [J]. *Allergol Int*, 2020, 69(4): 487-495.
[7] ZICARI A M, CAPATA G, NEBBIOSO M, DE CASTRO G, MIDULLA F, LEONARDI L, et al. Vernal keratoconjunctivitis: an update focused on clinical grading system [J]. *Ital J Pediatr*, 2019, 45(1): 64.
[8] LEONARDI A. Vernal keratoconjunctivitis: pathogenesis and treatment [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2002, 21(3): 319-339.
[9] SACCHETTI M, BAIARDINI I, LAMBIASE A, ARONNI S, FASSIO O, GRAMICIONI C, et al. Development and testing of the quality of life in children with vernal keratoconjunctivitis questionnaire [J]. *Am J Ophthalmol*, 2007, 144(4): 557-563.
[10] KATELARIS C H. Ocular allergy in the Asia Pacific region [J]. *Asia Pac Allergy*, 2011, 1(3): 108-114.
[11] CAMERON J A. Shield ulcers and plaques of the cornea in vernal keratoconjunctivitis [J]. *Ophthalmology*, 1995, 102(6): 985-993.
[12] REDDY J C, BASU S, SABOO U, MURTHY S I, VADDAVALLI P K, SANGWAN V S. Management, clinical outcomes, and complications of shield ulcers in vernal keratoconjunctivitis [J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 155(3): 550-559.
[13] MEHTA J S, CHEN W L, CHENG A C K, CUNG LX, DUALAN I J, KEKUNNAYA R, et al. Diagnosis, management, and treatment of vernal keratoconjunctivitis in Asia: recommendations from the management of vernal keratoconjunctivitis in Asia expert working group [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 882240.
[14] MISHRA G P, TAMBOLI V, JWALA J, MITRA A K. Recent patents and emerging therapeutics in the treatment of allergic conjunctivitis [J]. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*, 2011, 5(1): 26-36.
[15] LEONARDI A, SILVA D, PEREZ FORMIGO D, BOZKURT B, SHARMA V, ALLEGRI P, et al. Management of ocular allergy [J]. *Allergy*, 2019, 74(9): 1611-1630.
[16] TAKAMURA E, UCHIO E, EBIHARA N, OHNO S, OHASHI Y, OKAMOTO S, et al. Japanese guidelines for allergic conjunctival diseases 2017 [J]. *Allergol Int*, 2017, 66(2): 220-229.
[17] LEONARDI A, DOAN S, FAUQUERT J L, BOZKURT B, ALLEGRI P, MARMOUZ F, et al. Diagnostic tools in ocular allergy [J]. *Allergy*, 2017, 72(10): 1485-1498.
[18] LIU M, GAO H, WANG T, WANG S, LI S, SHI W. An essential role for dendritic cells in vernal keratoconjunctivitis: analysis by laser scanning confocal microscopy [J]. *Clin Exp Allergy*, 2014, 44(3): 362-370.
[19] BONINI S, SACCHETTI M, MANTELLI F, LAMBIASE A. Clinical grading of vernal keratoconjunctivitis [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2007, 7(5): 436-441.
[20] SIMONS F E, SIMONS K J. The pharmacology and use of H1-receptor-antagonist drugs [J]. *N Engl J Med*, 1994, 330(23): 1663-1670.
[21] LEURS R, CHURCH M K, TAGLIALATELA M. H1-antihistamines; inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects [J]. *Clin Exp Allergy*, 2002, 32(4): 489-498.
[22] 刘昕. 过敏性结膜炎药物治疗研究进展 [J]. 现代养生, 2018, 325(12): 106-107.
LIU X. Progress in drug treatment of allergic conjunctivitis [J]. *Health Prot Prom*, 2018, 325(12): 106-107.
[23] GOKHALE N S. Systematic approach to managing vernal keratoconjunctivitis in clinical practice: severity grading system and a treatment algorithm [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2016, 64(2): 145-148.
[24] MÜLLER G G, JOSÉ N K, DE CASTRO R S, DE HOLANDA E C. Long-term use of topical tacrolimus ointment: a safe and effective option for the treatment of vernal keratoconjunctivitis [J]. *Arq Bras Oftalmol*, 2019, 82(2): 119-123.
[25] FUKUSHIMA A, OHASHI Y, EBIHARA N, UCHIO E, OKAMOTO S, KUMAGAI 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.
[26] PHULKE S, KAUSHIK S, KAUR S, PANDAV S S. Steroid-in-

duced glaucoma; an avoidable irreversible blindness [J]. *J Curr Glaucoma Pract*, 2017, 11 (2) : 67-72.

[27] CALDERON M A, PENAGOS M, SHEIKH A, CANONICA G W, DURHAM S R. Sublingual immunotherapy for allergic conjunctivitis; cochrane systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Exp Allergy*, 2011, 41 (9) : 1263-1272.

[28] LIN H Y, YEH P T, SHIAO C S, HU F R. Surgical management and immunohistochemical study of corneal plaques in vernal keratoconjunctivitis [J]. *J Formos Med Assoc*, 2013, 112 (9) : 569-573.

[29] PELEGRIN L, GRIS O, ADÁN A, PLAZAS A. Superficial keratectomy and amniotic membrane patch in the treatment of corneal plaque of vernal keratoconjunctivitis [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2008, 18 (1) : 131-133.

[30] SOLOMON A, ZAMIR E, LEVARTOVSKY S, FRUCHT-PERY J. Surgical management of corneal plaques in vernal keratoconjunctivitis; a clinicopathologic study [J]. *Cornea*, 2004, 23 (6) : 608-612.

[31] STOCK R A, LAZZARI S L, MARTINS I P, BONAMINGO E L. Surgical debridement of corneal shield ulcers in pediatric patients; two case reports and a review of the literature [J]. *J Med Case Rep*, 2020, 14 (1) : 70.

[32] ALHARAN D H. Management of vernal keratoconjunctivitis in children in Saudi Arabia [J]. *Oman J Ophthalmol*, 2020, 13 (1) : 3-12.

Guide to diagnosis and treatment of vernal keratoconjunctivitis in Asia: interpretation of the consensus of Asian experts in 2022

SHAO Yi, GUO Chuyi, SHI Wenqing

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

[Abstract] Vernal keratoconjunctivitis (VKC) is a recurrent ocular allergic disease characterized by chronic bilateral ocular surface inflammation, which can result in irreversible damage to the ocular surface and even blindness if not timely recognized and treated. Diagnosis, Management, and Treatment of Vernal Keratoconjunctivitis in Asia; recommendations from the Management of Vernal Keratoconjunctivitis in Asia Expert Working Group details the latest VKC management methods. This paper comprehensively interprets the consensus, aiming to improve VKC diagnosis and treatment levels among medical workers and serve eye disease patients better.

[Key words] vernal keratoconjunctivitis; diagnosis and treatment; guide interpretation