

• 综述 •

睑缘炎相关性角结膜病变的诊断与治疗

苏静静¹ 郭萍¹ 赵善瑶² 刘欣华¹

(1 深圳市眼科医院,深圳眼科学重点实验室,深圳大学眼视光学院,广东 深圳 518040; 2 青岛大学附属医院眼科)

[摘要] 睑缘炎相关性角结膜病变(BKC)是由睑缘炎引起的一系列角结膜病变,临床主要表现为结膜充血、结膜滤泡形成、结膜乳头增生、点状角膜糜烂、泡性角结膜炎、角膜基质浸润、角膜溃疡、角膜新生血管生成等,易于与病毒性角膜炎等其他眼表疾病相混淆。目前国际上对该疾病尚无统一的诊疗常规,本文就 BKC 的病因及诊治方面作一综述。

[关键词] 睑腺炎;眼睑炎;角结膜炎;病因学;体征和症状;诊断;治疗;综述

[中图分类号] R777.12;R777.11;R777.31

[文献标志码] A

睑缘炎相关性角结膜病变(BKC)是临床上常见的眼表疾病,是由于睑缘部的炎症引起角膜、结膜病变,常累及角膜光学区,影响患者视力,尤其是对儿童患者,严重者会导致小儿弱视。但由于该病容易与其他角膜炎性疾病混淆,常易误诊,延误治疗。故本文从 BKC 的发病机制、临床表现、诊断及鉴别诊断、治疗等几个方面,概括介绍该病的特点,为临床诊治该病提供帮助。

1 BKC 的概念

睑缘炎是指睑缘部皮肤、皮下组织、睫毛毛囊及腺体等组织的炎症病变^[1]。病因复杂,与多种因素有关。根据发病的解剖部位,睑缘炎分为前部睑缘炎、后部睑缘炎和全睑缘炎。前部睑缘炎主要指的是累及睫毛根部与毛囊的炎症,传统分类的葡萄球菌性睑缘炎与脂溢性睑缘炎亦包括在内;后部睑缘炎指累及睑板腺及睑板腺开口的炎症,最常见的原因因为睑板腺功能障碍,最常见的症状为伴发的麦粒肿、霰粒肿等;全睑缘炎即同时合并的前、后部睑缘炎^[2]。当睑缘部的炎症累及到角膜和结膜,出现结膜充血、结膜滤泡形成、结膜乳头增生、点状角膜糜烂、泡性角结膜炎、角膜基质浸润、角膜溃疡、角膜新生血管长入等角结膜病变时,称为 BKC^[3]。

2 BKC 的病因

到目前为止,BKC 的发病机制尚不是非常明确,可能是多种因素共同作用的结果,例如局部感染、睑酯成分异常以及泪膜不稳定、免疫反应、全身性的疾病、遗传因素等等,均可能与本病的发生和发

展有关系。

2.1 感染

2.1.1 细菌感染 在睑缘炎患者中,可以分离出棒状杆菌、表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌等细菌^[4]。这些病原体产物的毒性可以介导产生免疫反应^[5]。现有研究发现,睑缘炎患者睑板腺细菌培养阳性率约为 62%,其眼表带菌量比正常人要高,尤其是睑板腺深部,从而提示菌群失调可能是致睑缘炎的原因之一^[6]。

2.1.2 蠕虫感染 睑缘炎患者的蠕形螨检出率可达 23.8%~90.0%,1 项 10 年随访调查研究发现睑缘炎患者的蠕虫阳性率为 62.4%^[7]。蠕虫可直接破坏睫毛囊及睑板腺腺管,导致腺体上皮过度增生及角化,造成脂质生成不足以及排除障碍。其作为异物抗原会引起迟发型超敏反应。另外作为病原微生物的载体,蠕虫引起睑缘局部菌群的失调或继发感染,导致机体的炎症反应^[8-9]。有研究发现蠕形螨睑缘炎患者结膜上皮细胞以鳞状化生为主要表现,病变部位位于眼球结膜上。蠕形螨睑缘炎患者发生鳞状化生的程度明显增高,且感染程度越高,其鳞状化生程度越严重。杯状细胞的鳞状化生导致组成泪膜的黏蛋白以及其他多种成分的分泌减少,可引起患者眼表面泪液成分的改变,从而严重破坏了眼表的健康状态^[10]。

2.2 局部机械摩擦

异常的睑缘的机械性刺激是 BKC 的另一个常见原因,睑缘炎尤其是反复发作的后部睑缘炎和全睑缘炎常导致眼表慢性刺激和炎症损伤^[5,11]。

2.3 免疫反应

对 BKC 患儿研究发现,其 BKC 的发生与炎症反应及免疫反应有关^[14]。细菌的感染可继发地通过 T 淋巴细胞引起Ⅳ型迟发超敏反应,介导细菌细

[收稿日期] 2019-08-27; [修订日期] 2019-09-27

[基金项目] 深圳医疗卫生三名工程(SZSM201812091)

[通讯作者] 郭萍,Email:2607212858@qq.com

胞壁抗原抗体反应,或介导细菌毒素免疫应答引起结膜和角膜的炎症反应,细菌产物以及其他抗原引起的迟发型超敏反应均可致眼表炎症^[12-14]。

2.4 遗传因素

日本学者 SUZUKI^[15]在 BKC 的患者中发现人类白细胞抗原(HLA)等位基因 *HLA-A26*、*HLA-B35* 和 *HLA-DR8* 的频率显著升高,提示 BKC 可能具有遗传倾向。

3 流行病学调查

在我国目前尚缺乏对该疾病的流行病学调查。美国一项调查研究结果表明,睑缘炎的人群发病率为 37%~47%^[16]。张晓玉等^[5]通过对 1 875 例睑缘炎患者及 172 例睑缘炎相关性角结膜病变的患者调查发现,女性及儿童睑缘炎患者更易发生 BKC。BKC 患者中儿童患病率高,可能与其免疫系统不稳定、防御屏障弱等因素有关,同时儿童对病情主诉不清、疾病的感知程度差、不配合检查、易被误诊等均会影响治疗和预后^[5]。

4 BKC 的临床表现

睑缘炎诊断主要依据体征有:①睑缘充血、睑缘新生血管生成;②睫毛根部鳞屑样物堆积、袖套样痂皮、睫毛脱失或乱生;③睑缘结痂、溃疡;④睑板腺开口处脂栓、睑脂形状改变(透明性下降或变为奶酪状)、板腺开口阻塞或闭锁;⑤睑缘增厚、瘢痕形成及睑缘不平滑。诊断标准:体征①再加上体征②~⑤中任何一项者即可诊断为睑缘炎^[5]。

BKC 的诊断标准:(1)患有睑缘炎;(2)反复发作或迁延性的睑缘炎病史;(3)具有下列典型体征之一:①结膜充血、结膜乳头增生、结膜的滤泡形成及泡性结膜炎,②点状角膜炎,角膜周边点状糜烂、浸润、溃疡形成甚至穿孔,或浅层新生血管形成,伴不同程度角膜混浊;(4)随睑缘炎治疗好转后,角结膜病变明显好转,角膜新生血管可迅速消退^[5]。BKC 的角膜病变最常见的表现为点状角膜上皮炎、角膜缘舌状浸润和角膜的扇形新生血管^[14,17]。

BKC 的鉴别诊断:①病毒性角膜炎:最常见是单纯疱疹病毒性角膜炎(HSV),其特点也有反复发作的角膜炎病史,常伴有角膜新生血管、角膜浸润,甚至角膜溃疡等体征,易与 BKC 相混淆。但 HSV 一般多为单眼发病,无明显睑缘炎表现,发病前常有疲劳、发热或精神压力等诱因,抗病毒治疗有效;BKC 常继发于睑缘炎之后,呈双眼发病,睑缘炎经

治疗并得到控制后,BKC 可好转。角膜感觉也可有助于鉴别诊断:对于反复发作的角膜结膜炎患者,角膜感觉减退应该高度怀疑 HSV,而不是 BKC^[5,18]。②过敏性结膜炎:该类患者多有过敏原接触史,发病有一定的季节性;主诉常为眼部奇痒,可出现结膜充血、乳头增生、滤泡形成等体征;结膜囊分泌物涂片可发现嗜酸性粒细胞增多,但通常无明显的睑缘炎症反应。③免疫性疾病相关的角膜病变:该类患者可以双眼发病,但多从角膜周边区起病,患者有全身其他症状,比如关节肿胀、变形等;同时风湿、类风湿等免疫相关因子呈阳性^[5]。

BKC 的分度:张晓玉等^[5]根据病变深度与累及范围,将 BKC 分为轻度、中度和重度:①轻度:病变仅累及角膜上皮层,如点状角膜上皮糜烂、浅层点状角膜炎,无基质瘢痕形成,无明显角膜新生血管形成;或结膜充血、轻度结膜乳头增生。②中度:病变累及角膜基质层,但未累及角膜中央 4 mm 内光学区,可伴有周边角膜浅层新生血管;或伴有结膜明显充血,结膜乳头或滤泡增生,以及孤立性泡性结膜炎。③重度:病变累及角膜基质层,并累及角膜光学区,伴或不伴角膜基质明显变薄,明显的角膜新生血管增生,或者合并角膜穿孔;或者伴有多灶性泡性角结膜炎。

5 治疗

BKC 的治疗有局部物理治疗、药物治疗和手术治疗几种方式。

5.1 局部物理治疗

①睑缘清洁:蠕形螨睑缘炎患者睫毛根部常伴有鳞屑,建议用卫生棉签蘸取对皮肤无刺激的稀释婴儿洗液或灭菌生理盐水,或用眼部清洁湿巾清洗睫毛根部,去除睫毛根部附着的鳞屑、结痂和分泌过多的脂质,每日 2 次^[8,19]。②眼部热敷及按摩:热敷可以使得局部的温度高于睑脂的熔点,软化睑板腺和皮脂腺内脂质,加速睑脂的排出。可以将热毛巾加热至 45℃ 热敷 4 min 以上,毛巾应充分与眼睑皮肤接触^[20]。可通过对睑板腺按摩挤压,排出睑板腺的阻塞物,目前常用的有玻璃棒法、睑板腺垫板法、棉签法以及手指挤压法等^[8,21]。③强脉冲光治疗(IPLT):IPLT 作用于皮肤组织后,产生光热与光化学作用,可用于治疗睑板腺功能障碍及相关性干眼。国际泪膜和眼表协会在 2017 年新版干眼诊疗指南(DEWS II)中,将 IPLT 作为推荐治疗方式之一^[21]。近年来出现了基于 IPLT 的优化脉冲技术(OPT),

OPT 利用光子的波长及能量,对睑板腺功能障碍起到较好的治疗作用。其能量可以减轻睑板腺炎症,激活睑板腺功能,减轻睑板腺开口堵塞,能明显改善干眼症状,但对蠕形螨睑缘炎的治疗效果还需要大量临床研究进一步验证^[19]。④LipiFlow 热脉动治疗:LipiFlow 热脉动治疗是将热敷和睑板腺按摩相结合作用于眼部周围组织的新治疗手段,但是其安全性和疗效也尚需要长期地临床观察和大量临床研究^[8,21]。

5.2 药物治疗

①驱螨治疗:对于蠕虫感染引起的 BKC,应去除病因。临床上可用适量的体积分数 0.02 甲硝唑眼膏蘸于棉签上,进行睑缘清洁^[8]。茶树油具有较强的杀螨及抗细菌、抗真菌、抗炎作用^[22],其有效成分是松油烯-4-醇^[23],故可用茶树油湿巾或者体积分数 0.05 茶树油眼膏或茶树油制剂与体积分数 0.02 甲硝唑眼膏联合进行清洁,两种药物的应用需间隔 15 min。茶树油眼贴每日需要贴敷 2 次,连用 2~3 个月^[8]。松油烯-4-醇比等量茶树油具有更好的抗炎、抗菌等作用,在其体积分数 0.01 时仍有杀菌效果^[9]。梁凌毅等^[24]研究认为,对确诊为蠕形螨性睑缘炎的患者,应给予足够疗程的眼局部抗螨治疗并联合局部抗炎治疗;对疑似蠕形螨性睑缘炎患者,应给予常规抗炎治疗;若疗效不理想或反复发作,应联合眼局部抗螨治疗。而对合并皮肤蠕形螨感染的确诊或疑似蠕形螨性睑缘炎的患者,应联合皮肤抗螨治疗。对蠕形螨携带者要随访观察。

②局部抗炎药物应用:对于轻度的 BKC 患者,可滴用适量的抗炎药如左氧氟沙星滴眼液(日本参天制药)及低浓度糖皮质激素眼液如氟米龙滴眼液(日本参天制药)治疗,每日 4 次,连用 2 周;必要时睑缘涂妥布霉素地塞米松眼膏(TobraDex,美国爱尔康公司)每日 2 次,连用 1 周。通常轻度 BKC 治愈后需继续用药治疗至少 1 个月时间^[2,5]。

对于中、重度 BKC 患者,选用高浓度糖皮质激素滴眼液治疗,每日 4 次;对于合并角膜溃疡的患者,夜间需要涂抹抗菌药物眼膏,治疗 1 个月后,再用低浓度糖皮质激素或刺激性小的非甾体抗炎药维持治疗。中、重度 BKC 治愈后仍需继续用药至少 3 个月^[2,5]。期间应注意避免长期使用激素所出现的不良反应,如眼压升高、青光眼、白内障、感染等^[25]。有研究表明,与典必殊滴眼液(Tobradex,美国爱尔康公司)相比,氯替泼诺妥布霉素滴眼液(Zylet,美国博士伦)在减少睑缘炎症状方面同样有效,但对眼

压的影响方面则安全性更高^[26-27]。

NGUYEN 等^[28]报道结膜下注射曲安奈德联合贝伐珠单抗注射治疗儿童 BKC,可减轻角膜新生血管生成及角膜瘢痕等情况,并缓解 BKC 导致的其他并发症。该方法适用于对视力造成影响的 BKC 患者和局部治疗依从性差的患者。

③人工泪液的应用:人工泪液可以缓解患者干眼症状,同时可降低泪液的高渗透性,减少睑结膜与眼表之间的摩擦,改善泪膜脂质层的扩散,稀释泪液中炎症因子的浓度^[25]。临床上建议使用不含防腐剂的人工泪液,以减少对眼表的刺激。

④局部免疫抑制剂的应用:对于重度 BKC 患者,环孢素 A(CSA)滴眼液和他克莫司(FK-506)滴眼液的局部应用,可以减少局部糖皮质激素滴眼液的使用,降低激素对眼表的不良影响,同时起到眼局部免疫调节和抗炎作用。0.5 g/L 的 CSA 滴眼液(美国艾尔建)局部应用,每日 2 次,同时联合典必殊滴眼液局部应用,每日 2 次,治疗 3 个月后可有效改善后睑缘炎的症状。对于口服抗生素治疗无效的儿童 BKC,局部应用 2 g/L 的 CSA 滴眼液,每日 4 次,联合应用激素类滴眼液,在 2 周内可有效控制角膜炎症^[29]。他克莫司的作用效果和作用机制与 CSA 相似,目前有应用质量分数 0.000 3 与 0.001 0 他克莫司软膏治疗的报道^[25,30-32]。

⑤全身抗生素治疗:对伴有系统性免疫功能低下者,同时合并严重酒渣鼻、红斑痤疮、脂溢性皮炎等疾病且单纯眼部药物治疗效果不佳者,可联合如大环内酯类及四环素类等抗生素全身用药,一般选择长期小剂量口服^[2,8]。儿童 BKC 患者口服药物治疗可能比局部治疗效果要更好,中、重度的儿童 BKC 患者全身服用红霉素 30~40 mg/kg,每日 3 次,持续 3 周,再改为每日 2 次维持 4~6 周^[17]。四环素类药物应禁用于 12 岁以下儿童,否则会引起胃肠道、牙齿等部位的不良反应^[33]。

⑥膳食改变:在患者饮食中补充 ω -3 有改善睑缘炎患者的症状及体征的作用^[1]。 ω -3 能竞争性抑制花生四烯酸途径,促进抗炎前列腺素(PGE₃)合成。 ω -3 主要来自于必需脂肪酸,如金枪鱼、鲑鱼、沙丁鱼等,在国外对于 BKC 的患儿可使用亚麻籽油作为食品添加剂^[14,25,33]。

5.3 手术治疗

轻、中度 BKC 患者通过物理治疗和(或)药物治疗虽可使病情得到有效缓解,但是对伴有深层角膜溃疡或者合并角膜穿孔的重度 BKC 患者,可以考虑

手术治疗。角膜移植术为目前临床上传统的手术治疗方法^[34],疗效肯定,但是受角膜供体的限制。在角膜材料缺乏情况下,BKC 引起的角膜痿或者直径小于 2.0 mm 的角膜小穿孔,羊膜填塞术(联合羊膜移植)是一种较为安全有效、预后稳定的治疗方法。羊膜组织来源广,无免疫原性,具有抗炎、抑制角膜新生血管、抑制纤维组织和瘢痕形成、促进上皮愈合作用。羊膜作为基底膜组织可以及时修复溃疡穿孔,保存角膜正常结构,为二期再次行角膜移植术创造条件^[34-35]。对于边缘的角膜穿孔,尤其在角膜和羊膜材料都缺乏的情况下,可以暂时选择球结膜瓣覆盖术,为二期治疗提供机会^[36-37]。

综上所述,BKC 的病因复杂,发病机制尚不明确,临床表现多样,容易与其他眼表疾病混淆。临床医师在接诊患者时不应忽略睑缘的各种症状,以免误诊、漏诊;治疗时要结合患者的病情综合考虑,在对因治疗的前提下,根据疾病严重程度进行个性化的治疗。

[参考文献]

- [1] DUNCAN K, JENG B H. Medical management of blepharitis [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2015, 26(4): 289-294.
- [2] 李林鸿,成拾明,张勇,等. 睑缘炎相关性角结膜病变诊治的临床观察[J]. *临床眼科杂志*, 2017, 25(1): 52-55.
- [3] LINDSLEY K, MATSUMURA S, HATEF E, et al. Interventions for chronic blepharitis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 16(5): CD005556.
- [4] BEZZA BENKAOUHA I, LE BRUN C, PISELLA P J, et al. Bacterial flora in blepharitis [J]. *J Fr Ophtalmol*, 2015, 38(8): 723-728.
- [5] 张晓玉,王智群,张阳,等. 睑缘炎相关角结膜病变 172 例的临床分析[J]. *中华眼科杂志*, 2016, 52(3): 174-179.
- [6] 高瑞,孙旭光,王智群,等. 睑缘炎患者眼表微生物检测及相关临床分析[J]. *眼科*, 2016, 25(2): 118-122.
- [7] BIERNAT M M, RUSIECKA-ZIÓŁKOWSKA J, PIAT-KOWSKA E, et al. Occurrence of Demodex species in patients with blepharitis and in healthy individuals: A 10-year observational study [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2018, 62(6): 628-633.
- [8] 亚洲干眼协会中国分会. 我国蠕形螨睑缘炎诊断和治疗专家共识[J]. *中华眼科杂志*, 2018, 54(7): 491-495.
- [9] 欧阳维杰. 蠕虫性睑缘炎研究进展[J]. *中华实验眼科杂志*, 2019, 37(3): 229-232.
- [10] 戴炳发,高莹莹,许锻炼. 蠕形螨睑缘炎眼表改变的研究[J]. *医学理论与实践*, 2018, 31(10): 1419-1421.
- [11] JACKSON W B. Blepharitis: Current strategies for diagnosis and management [J]. *Can J Ophthalmol*, 2008, 43(2): 170-179.
- [12] DOAN S, GABISON E, CHIAMBARETTA F, et al. Efficacy

- of azithromycin 1.5% eye drops in childhood ocular Rosacea with phlyctenular blepharokeratoconjunctivitis [J]. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2013, 3(1): 38.
- [13] SUZUKI T, TERAMUKAI S, KINOSHITA S. Meibomian glands and ocular surface inflammation [J]. *Ocul Surf*, 2015, 13(2): 133-149.
- [14] RODRÍGUEZ-GARCÍA A, GONZÁLEZ-GODÍNEZ S, LÓPEZ-RUBIO S. Blepharokeratoconjunctivitis in childhood: Corneal involvement and visual outcome [J]. *Eye (Lond)*, 2016, 30(3): 438-446.
- [15] SUZUKI T. Meibomitis-related keratoconjunctivitis: Implications and clinical significance of meibomian gland inflammation [J]. *Cornea*, 2012, 31(Suppl 1): S41-S44.
- [16] VELDMAN P, COLBY K. Current evidence for topical azithromycin 1% ophthalmic solution in the treatment of blepharitis and blepharitis-associated ocular dryness [J]. *Int Ophthalmol Clin*, 2011, 51(4): 43-52.
- [17] VISWALINGAM M, RAUZ S, MORLET N, et al. Blepharokeratoconjunctivitis in children: Diagnosis and treatment [J]. *Br J Ophthalmol*, 2005, 89(4): 400-403.
- [18] HAMMERSMITH K M. Blepharokeratoconjunctivitis in children [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2015, 26(4): 301-305.
- [19] 姜雷,张红. 蠕形螨睑缘炎的治疗进展[J]. *医学综述*, 2018, 24(7): 1329-1333.
- [20] BLACKIE C A, SOLOMON J D, GREINER J V, et al. Inner eyelid surface temperature as a function of warm compress methodology [J]. *Optom Vis Sci*, 2008, 85(8): 675-683.
- [21] 麻凯,李青松,张振永,等. 干眼症的物理治疗研究进展[J]. *国际眼科杂志*, 2018, 18(4): 660-663.
- [22] 陈石. 妥布霉素地塞米松眼膏联合茶树油治疗蠕形螨睑缘炎的观察[J]. *中国疗养医学*, 2018, 27(9): 973-975.
- [23] TIGHE S, GAO Y Y, TSENG S C. Terpinen-4-ol is the most active ingredient of tea tree oil to kill Demodex mites [J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2013, 2(7): 2.
- [24] 梁凌毅,李晶,刘艳. 对蠕形螨致睑缘炎诊断中问题的思考[J]. *中华眼科杂志*, 2017, 53(9): 648-652.
- [25] O'GALLAGHER M, BUNCE C, HINGORANI M, et al. Topical treatments for blepharokeratoconjunctivitis in children [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 2: CD011965.
- [26] COMSTOCK T L, DECORY H H. Loteprednol etabonate 0.5%/tobramycin 0.3% compared with dexamethasone 0.1%/tobramycin 0.3% for the treatment of blepharitis [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2017, 25(2): 267-274.
- [27] CHEN M J, GONG L, SUN X H, et al. A multicenter, randomized, parallel-group, clinical trial comparing the safety and efficacy of loteprednol etabonate 0.5%/tobramycin 0.3% with dexamethasone 0.1%/tobramycin 0.3% in the treatment of Chinese patients with blepharokeratoconjunctivitis [J]. *Curr Med Res Opin*, 2012, 28(3): 385-394.
- [28] NGUYEN C L, CHEN T S, TRAN K, et al. Simultaneous subconjunctival triamcinolone and bevacizumab injections for management of blepharokeratoconjunctivitis (下转第 469 页)

- [42] KITAZAWA T, IGAWA T, SAMPEI Z, et al. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model[J]. *Nat Med*, 2012,18(10):1570-1574.
- [43] SHIMA M, HANABUSA H, TAKI M, et al. Factor VIII-mimetic function of humanized bispecific antibody in hemophilia A[J]. *N Engl J Med*, 2016,374(21):2044-2053.
- [44] MAKRI S M. Prophylaxis in haemophilia should be life-long [J]. *Blood Transfus*, 2012,10(2):165-168.
- [45] FEIDMAN B M, FUNK S M, BERGSTROM B M, et al. Validation of a new pediatric joint scoring system from the International Hemophilia Prophylaxis Study Group: Validity of the hemophilia joint health score [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011,63(2):223-230.
- [46] GROEN W, VAN DER NET J, BOS K, et al. Joint health and functional ability in children with haemophilia who receive intensive replacement therapy[J]. *Haemophilia*, 2011,17(5):783-790.
- [47] LUNDIN B, PETTERSSON H, LJUNG R. A new magnetic resonance imaging scoring method for assessment of haemophilic arthropathy[J]. *Haemophilia*, 2004,10(4):383-389.
- [48] KESHAVA S, GIBIKOTE S, MOHANTA A, et al. Refinement of a sonographic protocol for assessment of haemophilic arthropathy[J]. *Haemophilia*, 2009,15(5):1168-1171.
- [49] POONNOSE P M, THOMAS R, KESHAVA S N, et al. Psychometric analysis of the functional independence score in haemophilia (FISH)[J]. *Haemophilia*, 2007,13(5):620-626.
- [50] VAN GENDEREN F R, VAN MEETREN N L, VAN DER BOM J G, et al. Functional consequences of haemophilia in adults: The development of the Haemophilia Activities List [J]. *Haemophilia*, 2004,10(5):565-571.
- [51] VON M S, BULLINGER M. Development and testing of an instrument to assess the Quality of Life of Children with Haemophilia in Europe (Haemo-QoL)[J]. *Haemophilia*, 2004,10 Suppl 1:17-25.
- [52] YOUNG N L, BRADLEY C S, BLANCHETTE V, et al. Development of a health-related quality of life measure for boys with haemophilia: The Canadian Haemophilia Outcomes—Kids Life Assessment Tool (CHO-KLAT)[J]. *Haemophilia*, 2004,10 (Suppl 1):34-43.
- [53] WATSON T. Current concepts in electrotherapy[J]. *Haemophilia*, 2002,8(3):413-418.
- [54] TSOUKAS C, EYSTER M E, SHINGO S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy[J]. *Blood*, 2006,107(5):1785-1790.
- [55] HARRIS S, BOGGIO L N. Exercise may decrease further destruction in the adult haemophilic joint [J]. *Haemophilia*, 2006,12(3):237-240.
- [56] QUEROL F, AZNAR J A, HAYA S, et al. Orthoses in haemophilia[J]. *Haemophilia*, 2002,8(3):407-412.
- [57] ARNOLD D M, JULIAN J A, WALKER I R. Mortality rates and causes of death among all HIV-positive individuals with hemophilia in Canada over 21 years of follow-up[J]. *Blood*, 2006,108(2):460-464.
- [58] FARRUGIA A, EVERS T, FALCOU P F, et al. Plasma fractionation issues[J]. *Biologicals*, 2009,37(2):88-93.
- [59] BICHOUPLAN K, TANDON N, CRISMALE J F, et al. Real-world cure rates for hepatitis C virus treatments that include simeprevir and/or sofosbuvir are comparable to clinical trial results[J]. *World J Virol*, 2017,6(4):59-72.
- [60] LUDLAM C A, MANNUCCI P M, POWDERLY W G. Addressing current challenges in haemophilia care: Consensus recommendations of a European Interdisciplinary Working Group[J]. *Haemophilia*, 2005,11(5):433-437.
- [61] FARRUGIA A, MANNO C S, EVATT B L. Emerging and receding risks of therapeutic regimens for haemophilia [J]. *Haemophilia*, 2004,10 (Suppl 4):47-54.
- [62] TAPPER M L. Emerging viral diseases and infectious disease risks[J]. *Haemophilia*, 2006,12 (Suppl 1):26-28.
- [63] NATHWANI A C, DAVIDOFF A M, EGD T. Gene therapy for hemophilia[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2017,31 (5):853-868.

(本文编辑 耿波 厉建强)

(上接第 463 页)

- in children [J]. *Case Rep Ophthalmol Med*, 2018,2018:2602487.
- [29] UTINE C A, STERN M, AKPEK E K. Clinical review: Topical ophthalmic use of cyclosporin A[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2010,18(5):352-361.
- [30] REINHARD T, REIS A, MAYWEG S, et al. Topical Fk506 in inflammatory corneal and conjunctival diseases. A pilot study[J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2002,219(3):125-131.
- [31] SAKASEGAWA-NAVES F E, RICCI H M M, MOSCOVICI B K, et al. Tacrolimus ointment for refractory posterior blepharitis[J]. *Curr Eye Res*, 2017,42(11):1440-1444.
- [32] MAYER K, REINHARD T, REIS A, et al. FK 506 ointment 0.1%—A new therapeutic option for atopic blepharitis. Clinical trial with 14 patients[J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2001,218(11):733-736.
- [33] O’GALLAGHER M, BANTEKA M, BUNCE C, et al. Systemic treatment for blepharokeratoconjunctivitis in children [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016(5):CD011750.
- [34] 周雄,曾波. 多层羊膜填塞治疗微小角膜溃疡穿孔[J]. *局解手术学杂志*, 2012,21(4):389-391.
- [35] 柯兰,杨燕宁. 多层羊膜移植治疗重度睑缘炎相关角结膜病变的临床观察[J]. *临床眼科杂志*, 2017,25(4):359-361.
- [36] 颜鲁宁,孙涛. 结膜瓣覆盖术治疗角膜溃疡穿孔的疗效观察 [J]. *吉林医学*, 2017,38(1):65-66.
- [37] 林叁强. 双层结膜瓣遮盖术治疗角膜溃疡并穿孔[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017,17(29):70,72.

(本文编辑 耿波 厉建强)