

局部使用0.05%环孢素A滴眼液联合0.3%玻璃酸钠滴眼液治疗干眼症的疗效分析

陈景, 吴赛男, 齐晓暄, 张青*

安徽医科大学第二附属医院, 安徽 合肥

收稿日期: 2023年6月3日; 录用日期: 2023年6月28日; 发布日期: 2023年7月4日

摘要

研究目的: 评估0.05%环孢素A滴眼液每日两次联合0.3%玻璃酸钠滴眼液每日四次连续使用3个月治疗干眼症的疗效。研究方法: 门诊纳入符合研究标准的14例干眼患者, 使用0.05%环孢素A滴眼液每日2次联合0.3%玻璃酸钠滴眼液每日4次, 连续使用3个月。分别在基线、用药后1.5个月和用药后3个月时评估主观症状和客观体征, 包括中国干眼问卷量表(CDEQ)、泪液分泌II试验(Schirmer's II test)、下方角膜荧光素染色评分(ICSS)、荧光素染色泪膜破裂时间(FBUT)、非侵入性平均泪膜破裂时间(NITBUT-av)、泪河高度(TMH)和眼红指数(ORI), 研究结果做自身前后对照。研究结果: 连续治疗一个半月后, 与用药前相比, CDEQ ($P = 0.658$), Schirmer's II test ($P = 0.076$), TMH ($P = 0.473$), NITBUT-av ($P = 0.211$)和ORI ($P = 0.707$)数值差异无统计学意义, 而FBUT ($P = 0.008$)和ICSS ($P = 0.003$)与用药前的差异具有统计学意义。连续治疗三个月后, 与用药前相比, CDEQ ($P = 0.007$), Schirmer's II test ($P = 0.009$), FBUT ($P = 0.008$)和ICSS ($P < 0.001$)的数值差异具有统计学意义, 而TMH ($P = 0.182$), NITBUT-av ($P = 0.080$)和ORI ($P = 0.337$)数值差异无统计学意义。治疗三个月与治疗一个半月时相比, 仅有ORI ($P = 0.041$)的数值差异具有统计学意义。所有患者在治疗过程中, 均未出现明显不良反应。研究结论: 局部使用0.05%环孢素A滴眼液联合0.3%玻璃酸钠滴眼液, 能有效提高干眼症患者的泪膜稳定性并改善主观不适症状。

关键词

0.05%环孢素A, 0.3%玻璃酸钠, 干眼症

Analysis of the Efficacy of Local Use of 0.05% Cyclosporine A Eye Drops Combined with 0.3% Sodium Hyaluronate Eye Drops in the Treatment of Dry Eye Syndrome

*通讯作者。

文章引用: 陈景, 吴赛男, 齐晓暄, 张青. 局部使用 0.05%环孢素 A 滴眼液联合 0.3%玻璃酸钠滴眼液治疗干眼症的疗效分析[J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 10674-10679. DOI: 10.12677/acm.2023.1371490

Jing Chen, Sainan Wu, Xiaoxuan Qi, Qing Zhang*

The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

Received: Jun. 3rd, 2023; accepted: Jun. 28th, 2023; published: Jul. 4th, 2023

Abstract

Purpose: To evaluate the efficacy of 0.05% cyclosporine A eye drops twice a day combined with 0.3% sodium hyaluronate eye drops four times a day for three months in the treatment of dry eye. **Method:** 14 dry eye patients who met the research criteria were included in the outpatient department. 0.05% cyclosporine A eye drops were used twice a day in combination with 0.3% sodium hyaluronate eye drops four times a day for three consecutive months. Subjective symptoms and objective signs were evaluated at baseline, 1.5 months after medication, and 3 months after medication, including the Chinese Dry Eye Questionnaire (CDEQ), Tear Secretion II Test (Schirmer's II test), Lower Corneal Fluorescein Staining Score (ICSS), Fluorescein Stained Tear Film Rupture Time (FBUT), Non Invasive Mean Tear Film Rupture Time (NITBUT-av), Tear River Height (TMH), and Eye Red Index (ORI), and compare the research results before and after the study. **Results:** After continuous treatment for one and a half months, there was no statistically significant difference in CDEQ ($P = 0.658$), Schirmer's II test ($P = 0.076$), TMH ($P = 0.473$), NITBUT-av ($P = 0.211$), and ORI ($P = 0.707$) values compared to before medication, while FBUT ($P = 0.008$) and ICSS ($P = 0.003$) showed statistically significant differences compared to before medication. After three months of continuous treatment, there were statistically significant differences in the values of CDEQ ($P = 0.007$), Schirmer's II test ($P = 0.009$), FBUT ($P = 0.008$), and ICSS ($P < 0.001$) compared to before treatment, while there was no statistically significant difference in the values of TMH ($P = 0.182$), NITBUT-av ($P = 0.080$), and ORI ($P = 0.337$). Compared with one and a half months of treatment, only the numerical difference in ORI ($P = 0.041$) was statistically significant after three months of treatment. All patients did not experience any significant adverse reactions during the treatment process. **Conclusion:** Local use of 0.05% cyclosporine A eye drops combined with 0.3% sodium hyaluronate eye drops can effectively improve tear film stability and subjective discomfort symptoms in dry eye patients.

Keywords

0.05% Cyclosporine A, 0.3% Sodium Hyaluronate, Dry Eye Syndrome

Copyright © 2023 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

干眼症(Dry Eye, DE)是眼科门诊最常见的疾病之一,是一种多因素的眼表和泪膜疾病的总称,可导致眼部不适、视觉障碍和泪膜不稳定,并对角膜和结膜有潜在损伤[1]。多种因素与干眼症的发病相关,如性别、年龄、眼部手术史、眼表炎症性疾病、激素变化和自身免疫性疾病等[2] [3] [4] [5],严重影响患者的生活质量和视觉质量[6]。炎症被认为是干眼病发病和进展的重要机制[7],抗炎成为干眼病的重要治疗手段。

环孢素 A (Cyclosporin A, Cs A)是一种选择性免疫 T 细胞调节剂,具有作用性强,特异性高的特点,

临床上广泛用于器官移植术后受体的免疫排斥反应及免疫相关性疾病的一线治疗[8]。Cs A 在眼科学的应用最早可追溯到 1981 年,主要用于角膜移植术后的抗排斥治疗[9],随着药物制剂的发展和对环孢素作用机制的深入研究,逐渐在角膜炎、葡萄膜炎、春季角膜结膜炎和其他眼部炎症性疾病中也表现出有效的治疗作用[10] [11]。Cs A 在干眼症的临床治疗中,已有 20 余年的历史,疗效显著,研究表明连续使用 Cs A 可显著改善反射性泪液分泌、荧光素染色泪膜破膜时间、杯状细胞密度、角膜染色评分以及 OSDI 评分[12]。

本研究的目的是探讨环孢素联合玻璃酸钠滴眼液治疗干眼病的临床疗效。比较了 0.05%环孢素 A 滴眼液联合 0.3%玻璃酸钠滴眼液治疗后患者眼部症状和体征评分的变化,为干眼病患者的临床治疗选择提供了理论依据。

2. 资料和方法

2.1. 一般资料

于我院眼科门诊就诊的干眼症患者中选取符合研究标准的入组患者 14 例作为研究病例,其中男性 5 例,女性 9 例,平均年龄 26.57 ± 7.79 岁(范围 18~45 岁)。本研究得到医院伦理委员会批准,患者知情,并均于研究前签署同意书。

2.2. 纳入与排除标准

受试者纳入标准为:1) 年龄 18 周岁至 80 周岁,性别不限。2) 受试者满足①,且同时满足②或③中的任意一点,诊断为轻中度干眼:① 患者自诉有干眼症相关表现,使用中国干眼问卷量表评分 ≥ 7 分;② 裂隙灯检查眼表未见明显损害(角膜荧光素染色不超过 5 个点),BUT 在 2 秒及以上;③ 裂隙灯检查角膜损害不超过两个象限,和/或角膜荧光素染色 ≥ 5 个点但 <30 个点,BUT 在 2 秒及以上。3) 同意参加本研究并自愿签署知情同意书。排除标准包括:重度干眼患者,研究期间需要使用其他滴眼液的患者,全身或眼部的活动性感染,肝肾功能较差的患者等。

2.3. 研究方法

2.3.1. 用药方案

所有患者均按研究要求给予 0.05% Cs A 滴眼液每日两次联合 0.3%玻璃酸钠滴眼液每日四次,两种滴液需要间隔 10 分钟使用,连续用药 3 个月,用药前需使用 0.3%玻璃酸钠滴眼液每日四次洗脱 2 周。研究共有 3 次访视,分别为用药前一天、用药一个半月和用药三个月,记录为访视 1 (V1)、访视 2 (V2)和访视 3 (V3),每次访视均由同一名医生采集眼表参数数据,患者双眼均纳入研究。在研究过程中,若患者出现不适症状,需由评估不适症状是否与本次用药有关,并记录在病历当中,依据病情进行进一步治疗。

2.3.2. 研究指标检测

每次访视按从无创到有创的方式按照以下顺序进行检查:中国干眼问卷量表、泪液分泌 II 试验、泪膜破裂时间、角膜染色评分、眼表综合分析仪检测非侵入性平均泪膜破裂时间、泪河高度和眼红指数。具体检测方法为:① 中国干眼问卷量表(The Chinese Dry Eye Questionnaire, CDEQ): 问卷共包括 12 个问题,其中有 6 个病史相关条目和 6 个症状相关条目。该问卷在国际常用的眼表疾病指数评分的基础上,结合中国干眼症患者的工作和生活环境特点,针对性的调整了部分问题,更符合中国人群的使用习惯[13]。本问卷由检查医生向患者提问并评分,诊断干眼症的界值为总分数 ≥ 7 分。② 泪液分泌 II 试验(Schirmer's II test): 使用表面麻醉剂点眼后,用镊子把泪液检测滤纸条的一端折成直角,将其置于患者下睑中外侧

2/3 处的结膜囊内, 另一端在眼睑外自然悬挂, 嘱患者轻闭眼睑稍微向上视, 5 分钟后, 记录滤纸条湿润染色的长度。③ 泪膜破裂时间(Fluorescein staining tear film breaking time, FBUT): 荧光素钠眼表染色后, 在裂隙灯钴蓝滤过器下观察从最后一次眨眼至角膜上出现第一个黑斑或干燥斑的时间, 连续观测 3 次, 取平均值。④ 下方角膜染色评分(Inferior corneal staining scores, ICSS): 在进行荧光素染色之后, 继续在裂隙灯钴蓝光下评估角膜下方 1/3 区域的染色情况, 记录染色分值。⑤ Keratograph 5M 眼表综合分析仪: 使用 Keratograph 5M 眼表综合分析仪分别检测患者的检测非侵入性平均泪膜破裂时间(Noninvasive tear breakup time-average, NTBUT-av)、泪河高度(Tear meniscus height, TMH)和眼红指数(Ocular redness index, ORI), 结果由仪器自行得出。

2.4. 统计分析方法

所有数据采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析, 符合正态分布的数值以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 同组处理前后的比较采用 t 检验, 不符合正态分布的数据用中位数和四分位数来表示(M, P₂₅, P₇₅), 处理前后比较采用 Friedman 检验。P 值 < 0.05 认为差异有统计学意义。

3. 研究结果

所有受试者用药前一天、用药一个半月和用药三个月时检测的眼表参数如表 1 所示。连续治疗一个半月后, 与用药前相比, CDEQ, Schirmer's II test, TMH, NTBUT-av 和 ORI 数值差异无统计学意义, 而 FBUT 和 ICSS 与用药前的差异具有统计学意义。连续治疗三个月后, 与用药前相比, CDEQ, Schirmer's II test, FBUT 和 ICSS 的数值差异具有统计学意义, 而 TMH, NTBUT-av 和 ORI 数值差异无统计学意义。治疗三个月与治疗一个半月时相比, 仅有 ORI 的数值差异具有统计学意义。

Table 1. Comparison of self ocular surface parameters before and after treatment

表 1. 治疗前后自身眼表参数对比

	V1	V2	V3	P _{V1-V2}	P _{V1-V3}	P _{V2-V3}
CDEQ	13.50 (10.00, 8.63)	13.00 (7.75, 13.25)	9.50 (6.75, 14.00)	0.658	0.007	0.218
Schirmer's II test (mm)	4.75 (2.14, 8.63)	5.00 (2.23, 9.88)	6.50 (4.00, 12.63)	0.076	0.009	0.411
FBUT (s)	4.00 (2.00, 5.00)	5.00 (3.75, 7.25)	6.00 (4.00, 7.00)	0.008	0.001	0.504
ICSS	2.00 (1.25, 3.00)	1.00 (1.00, 1.25)	1.00 (0, 1.00)	0.003	<0.001	0.256
TMH (mm)	0.20 (0.16, 0.23)	0.21 (0.15, 0.23)	0.21 (0.19, 0.27)	0.473	0.182	0.148
NTBUT-av (s)	8.85 (6.55, 15.51)	11.60 (6.45, 15.36)	11.38 (8.55, 14.72)	0.211	0.080	0.927
ORI	0.60 (0.63, 1.25)	0.86 (0.68, 1.2)	0.95 (0.80, 1.20)	0.707	0.337	0.041

注: 治疗前后眼表参数, 分别做 V1 和 V2, V1 和 V3, V2 和 V3 的前后对比, P < 0.05 认为差异具有统计学意义。

4. 讨论

干眼症的发病率逐年升高, 根据分类不同, 临床上的治疗方式多种多样, 主要有熏蒸、热敷、泪点栓塞、湿房镜、腺体移植、人工泪液、皮质类固醇滴眼液等[14]。然而抗炎治疗仍是治疗大部分干眼症的重要手段[15]。

环孢素是一种免疫抑制剂, 能显著抑制抗体的形成和细胞调节的免疫反应, 保护神经, 治疗过敏性鼻炎[16]。Cs A 的抗炎作用早已通过多种机制被证实, 包括抑制 T 淋巴细胞活化及随之产生的细胞因子、

阻断上皮细胞凋亡标志物的表达、增加结膜杯状细胞密度,减少鳞状化生等[17][18][19][20],被广泛应用于干眼病的治疗中。研究表明局部应用 CsA 可减轻眼表及睑板腺的炎症[21],有效改善眼表环境。CsA 常常需要联合用药,发挥更好的治疗效果,最常见的是联合玻璃酸钠使用。玻璃酸钠又称透明质酸钠滴眼液,是最常见的人工泪液之一,可以与人纤连蛋白结合,促进上皮细胞的连接和延伸,还具有治疗角膜上皮损伤和促进角膜上皮延伸的作用[22]。双氯芬酸钠滴眼液属于非甾体抗炎药的一种,能有效抑制前列腺素和炎症因子的生成[23],一项研究表明环孢素联合双氯芬酸钠滴眼液比单用环孢素滴眼液更有效[24]。

综上所述,本研究结果显示连续使用 0.05%环孢素 A 滴眼液联合 0.3%玻璃酸钠滴眼液三个月治疗轻中度干眼症,能有效缓解患者的眼部不适,显著延长患者泪膜破裂时间,增强泪膜稳定性,并增加泪液分泌量,证实了环孢素与玻璃酸钠联合使用在干眼症治疗中发挥的显著作用,值得临床推广。但本文具有一定的局限性,首先样本量较少,且未对不同类型干眼症分型,未来将通过进一步扩大样本量,细化干眼症分型,进行进一步的研究和分析。

参考文献

- [1] 刘祖国, 杨文照. 干眼症的发病机制[J]. 眼科, 2005, 14(5): 342-345.
- [2] Benitez-del-Castillo, J.M., del Rio, T., Iradier, T., Hernández, J.L., Castillo, A. and Garcia-Sanchez, J. (2001) Decrease in Tear Secretion and Corneal Sensitivity after Laser *in Situ* Keratomileusis. *Cornea*, **20**, 30-32. <https://doi.org/10.1097/00003226-200101000-00005>
- [3] (2007) The Definition and Classification of Dry Eye Disease: *Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007)*. *The Ocular Surface*, **5**, 75-92. [https://doi.org/10.1016/S1542-0124\(12\)70081-2](https://doi.org/10.1016/S1542-0124(12)70081-2)
- [4] Qian, L. and Wei, W. (2022) Identified Risk Factors for Dry Eye Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **17**, e0271267. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271267>
- [5] Begley, C.G., Caffery, B., Nichols, K.K. and Chalmers R. (2000) Responses of Contact Lens Wearers to a Dry Eye Survey. *Optometry and Vision Science*, **77**, 40-46. <https://doi.org/10.1097/00006324-200001000-00012>
- [6] Johnson, M.E. (2009) The Association between Symptoms of Discomfort and Signs in Dry Eye. *The Ocular Surface*, **7**, 199-211. [https://doi.org/10.1016/S1542-0124\(12\)70187-8](https://doi.org/10.1016/S1542-0124(12)70187-8)
- [7] Ganesalingam, K., Ismail, S., Sherwin, T. and Craig, J.P. (2019) Molecular Evidence for the Role of Inflammation in Dry Eye Disease. *Clinical & Experimental Optometry*, **102**, 446-454. <https://doi.org/10.1111/cxo.12849>
- [8] Fahr, A. (1993) Cyclosporin Clinical Pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics*, **24**, 472-495. <https://doi.org/10.2165/00003088-199324060-00004>
- [9] Hunter, P.A., Wilhelmus, K.R., Rice, N.S. and Jones, B.R. (1981) Cyclosporin A Applied Topically to the Recipient Eye Inhibits Corneal Graft Rejection. *Clinical and Experimental Immunology*, **45**, 173-177.
- [10] Lallemand, F., Felt-Baeyens, O., Besseghir, K., Behar-Cohen, F. and Gurny, R. (2003) Cyclosporine A Delivery to the Eye: A Pharmaceutical Challenge. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **56**, 307-318. [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(03\)00138-3](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(03)00138-3)
- [11] Liang, H., Baudouin, C., Daull, P., Garrigue, J.-S. and Brignole-Baudouin, F. (2012) Ocular Safety of Cationic Emulsion of Cyclosporine in an *in Vitro* Corneal Wound-Healing Model and an Acute *in Vivo* Rabbit Model. *Molecular Vision*, **18**, 2195-2204.
- [12] Wan, K.H., Chen, L.J. and Young, A.L. (2015) Efficacy and Safety of Topical 0.05% Cyclosporine Eye Drops in the Treatment of Dry Eye Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Ocular Surface*, **13**, 213-225. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2014.12.006>
- [13] 赵慧, 刘祖国, 杨文照, 肖辛野, 陈景尧, 李奇渊, 钟桃玲. 我国干眼问卷的研制及评估[J]. 中华眼科杂志, 2015, 51(9): 647-654.
- [14] Şimşek, C., Doğru, M., Kojima, T. and Tsubota, K. (2018) Current Management and Treatment of Dry Eye Disease. *Turkish Journal of Ophthalmology*, **48**, 309-313. <https://doi.org/10.4274/tjo.69320>
- [15] Corbett, K.M., Ford, L., Warren, D.B., Pouton, C.W. and Chalmers, D.K. (2021) Cyclosporin Structure and Permeability: From A to Z and beyond. *Journal of Medicinal Chemistry*, **64**, 13131-13151.

- <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00580>
- [16] Hyun, S., Li, L., Yoon, K.C. and Yu, J. (2019) An Amphipathic Cell Penetrating Peptide Aids Cell Penetration of Cyclosporin A and Increases Its Therapeutic Effect in an *in Vivo* Mouse Model for Dry Eye Disease. *Chemical Communications*, **55**, 13657-13660. <https://doi.org/10.1039/C9CC05960A>
- [17] Brignole, F., Pisella, P.J., De Saint Jean, M., Goldschild, M., Goguel, A. and Baudouin, C. (2001) Flow Cytometric Analysis of Inflammatory Markers in KCS: 6-Month Treatment with Topical Cyclosporin A. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **42**, 90-95.
- [18] Kunert, K.S., Tisdale, A.S. and Gipson, I.K. (2002) Goblet Cell Numbers and Epithelial Proliferation in the Conjunctiva of Patients with Dry Eye Syndrome Treated with Cyclosporine. *Archives of Ophthalmology*, **120**, 330-337. <https://doi.org/10.1001/archophth.120.3.330>
- [19] Kunert, K.S., Tisdale, A.S., Stern, M.E., Smith, J.A. and Gipson, I.K. (2000) Analysis of Topical Cyclosporine Treatment of Patients with Dry Eye Syndrome: Effect on Conjunctival Lymphocytes. *Archives of Ophthalmology*, **118**, 1489-1496. <https://doi.org/10.1001/archophth.118.11.1489>
- [20] Strong, B., Farley, W., Stern, M.E. and Pflugfelder, S.C. (2005) Topical Cyclosporine Inhibits Conjunctival Epithelial Apoptosis in Experimental Murine Keratoconjunctivitis Sicca. *Cornea*, **24**, 80-85. <https://doi.org/10.1097/01.ico.0000133994.22392.47>
- [21] Kim, H.-Y., Lee, J.-E., Oh, H.-N., Song, J.-W., Han, S.-Y. and Lee, J.-S. (2018) Clinical Efficacy of Combined Topical 0.05% Cyclosporine A and 0.1% Sodium Hyaluronate in the Dry Eyes with Meibomian Gland Dysfunction. *International Journal of Ophthalmology*, **11**, 593-600.
- [22] 郭晓红, 吴越. 睑板腺按摩联合双氯芬酸钠滴眼液及玻璃酸钠滴眼液治疗睑板腺功能障碍性干眼症的疗效观察[J]. 现代实用医学, 2018, 30(9): 1214-1215.
- [23] 吴宝玲. 双氯芬酸钠联合玻璃酸钠滴眼液治疗白内障术后干眼症患者的疗效[J]. 中国药物经济学, 2021, 16(6): 56-58.
- [24] Bai, R., Liu, L.-P., Chen, Z. and Ma, Q. (2022) Cyclosporine (0.05%) Combined with Diclofenac Sodium Eye Drops for the Treatment of Dry Eye Disease. *Journal of Ophthalmology*, **2022**, Article ID: 2334077. <https://doi.org/10.1155/2022/2334077>