

# 0.05%环孢素滴眼液在干眼治疗中的价值

吴炜纲, 邢冬霞, 杨雪莉\*

大理大学第一附属医院眼科, 云南 大理

收稿日期: 2023年7月30日; 录用日期: 2023年8月20日; 发布日期: 2023年8月31日

## 摘要

干眼是一种慢性眼表炎症疾病, 主要表现为眼部异物感、干燥感、烧灼感, 伴有畏光、视物模糊等眼部不适症状, 中重度干眼对日常生活和工作会有严重影响, 严重时甚至会引起患者抑郁、焦虑、失眠等精神问题, 传统的干眼治疗方法如人工泪液、非甾体类抗炎药等对症处理后效果有限, 因此, 寻找行之有效的治疗显得尤为重要。该综述主要就0.05%环孢素滴眼液治疗干眼的作用机制和临床应用进行详细阐述。

## 关键词

干眼, 环孢素滴眼液, 作用机制, 临床应用

# The Value of 0.05% Cyclosporin Eye Drops in the Treatment of Dry Eyes

Weigang Wu, Dongxia Xing, Xueli Yang\*

Ophthalmology Department of the First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: Jul. 30<sup>th</sup>, 2023; accepted: Aug. 20<sup>th</sup>, 2023; published: Aug. 31<sup>st</sup>, 2023

## Abstract

Dry eye is an inflammatory disease of the ocular surface, mainly characterized by foreign body sensation, dryness, burning sensation in the eyes, accompanied by symptoms such as photophobia and blurred vision. Moderate to severe dry eye can have a serious impact on daily life and work, and even cause mental problems such as depression, anxiety, and insomnia in patients. Therefore, effective treatment is particularly important. This review focuses on the mechanism and clinical application of 0.05% cyclosporin eye drops in the treatment of dry eyes.

\*通讯作者。

## Keywords

### Dry Eye Disease, Cyclosporin Eye Drops, Action Mechanism; Clinical Application

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

干眼是一种影响全球数亿人的慢性眼表疾病[1]。随着人口老龄化、电子产品的普遍使用及生活方式的改变,目前干眼患病率在不断增加。有研究报道显示中国人群的干眼发病率为 21%~50.1% [2]。我国 2020 年干眼专家共识[3]指出干眼是由多因素引起的慢性眼表疾病,它是由泪液的质、量及动力学异常导致的泪膜不稳定或眼表微环境失衡,可伴有眼表炎性反应、组织损伤及神经异常,造成眼部多种不适症状和(或)视功能障碍。研究证实,眼表炎症在干眼的发病中发挥至关重要的作用[4],第二次国际干眼研讨会中指出干眼是由于泪液高渗状态导致眼表上皮损伤,从而引起角膜神经末梢暴露和慢性刺激。因角膜逐渐变的不敏感而发生应激,最终导致眼表普遍性破坏和释放促炎因子,这些促炎因子又反过来作用于眼表,使眼表损伤进一步加重。因此除了传统干眼对症治疗外,抗炎治疗现已被认为是干眼治疗方案中重要的组成部分,同时在 2020 年中国干眼专家共识中免疫抑制剂(如环孢素)被推荐用于各种类型干眼的治疗,中长期维持用药建议使用 0.05%环孢素滴眼液。

环孢素是一种具有抗炎特性的免疫调节药物,不像糖皮质激素具有严重的药物不良反应,它是由 11 个氨基酸残基组成的环状多肽药物。起初是从真菌代谢产物中提取所得[5],用于抗真菌治疗,但由于其抗菌谱较窄,实用价值不大,随后发现其具有抗淋巴细胞的免疫抑制作用,且免疫作用强,故被常规用作免疫抑制剂。一项 2002 年的 III 期临床试验显示[6] [7],0.05%环孢素眼用乳剂(CsA OEs)在美国用于治疗中至重度干眼是有效且耐受性可。2003 年美国 FDA 批准了首个环孢素滴眼液(Restasis)用于治疗干眼[8]。2020 年中国首个 0.05%环孢素滴眼液(II)上市,用于干眼治疗[9]。0.05%环孢素滴眼液(II)是 CsA 的纳米微乳剂,该制剂均匀稳定,生物利用度高和功效佳。

## 2. 环孢素治疗干眼的作用机制

首先,环孢素选择性作用于 T 淋巴细胞活化的早期阶段,抑制淋巴细胞产生干扰素。它通过阻断钙调素/钙调磷酸酶诱导的活化 T 细胞核因子(NFAT)磷酸化,从而影响 T 细胞介导的炎症因子的转录,尤其是白细胞介素-2 (IL-2)和  $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ ) [7]。其次,环孢素可能通过抑制 T 淋巴细胞和炎症细胞因子来改善泪液分泌。临床证据表明,环孢素能引起干眼患者的反射性流泪[10]。另外,动物试验发现使用环孢素 6 周时干眼小鼠分泌的泪液显著增加[11]。再次,早期动物研究发现环孢素能抑制泪腺腺泡细胞和结膜上皮细胞凋亡,促进淋巴细胞凋亡[12]。最后,环孢素能使结膜杯状细胞密度增加或者其功能恢复。有动物研究发现,切除犬泪腺建立干眼模型,连续使用环孢素 4 周后发现黏蛋白含量明显增加,且结膜炎表现改善明显,提示在没有泪腺作用的情况下,环孢素可以恢复结膜杯状细胞分泌黏蛋白的功能[13]。另外,有研究发现 0.05%环孢素滴眼液可以使移植后发生干眼患者的结膜杯状细胞密度和黏蛋白数量显著增加,有效缓解干眼症状[14]。总之,环孢素滴眼液可以通过免疫抑制、增加泪液分泌、抗泪腺腺泡和结膜上皮细胞凋亡以及增加结膜杯状细胞密度和黏蛋白分泌等方式来治疗干眼。

### 3. 环孢素的在干眼治疗中的临床应用

Chang [15]等通过对 153 例中度干眼患者随机使用 0.05% 环孢素滴眼液和 3% 双喹福醇滴眼液, 这是一项随机、双盲、多中心临床试验的前瞻性研究, 研究发现使用 0.05% 环孢素滴眼液 12 周后, 角结膜染色评分较基线显著降低  $6.6 \pm 4.47$  分, 泪膜破裂时间较基线延长  $1.69 \pm 2.45$  s, 泪液分泌试验较基线长  $1.47 \pm 6.20$  mm, 得出结论: 0.05% 环孢素滴眼液能明显改善中度干眼患者的角膜和结膜染色评分、泪膜破裂时间和眼表疾病指数评分, 治疗干眼的效果确切。沈滢滢[16]等的研究纳入 100 例白内障术后中重度干眼患者, 结果发现 0.05% 环孢素滴眼液联合玻璃酸钠滴眼液可以明显改善干眼患者主观症状和客观指标, 即泪膜破裂时间明显延长、泪腺分泌试验提示泪液分泌增多、角膜荧光染色评分降低, 说明 0.05% 环孢素滴眼液联合人工泪液对术后中重度干眼患者治疗效果好。除此之外, 研究还发现联合治疗后睑板腺腺体完整度较前好, 且泪膜稳定。2015 年 Wan KH [17]等的 Meta 分析指出局部使用 0.05% 环孢素滴眼液在主观(OSDI)和客观结局(泪膜破裂时间、角膜荧光素染色、泪液分泌试验、结膜杯状细胞密度)方面均优于对照组, 表明 0.05% 环孢素滴眼液进行早期治疗可能延缓干眼疾病进展, 建议若常规干眼对症治疗无效的患者使用局部 0.05% 环孢素滴眼液联合人工泪液治疗特别重要。一项关于 0.05% 环孢素滴眼液治疗干眼的 Meta 分析[9]结果显示: 0.05% 环孢素滴眼液通过抑制眼表炎症反应改善眼表微环境, 保证泪膜稳定性, 促进角膜上皮恢复, 延长泪膜破裂时间, 增加泪液分泌, 降低患者眼表疾病指数(OSDI)评分, 最终使干眼患者的眼部干涩、异物感、烧灼感等症状缓解。总之, 大多数研究发现, 0.05% 环孢素滴眼液能明显改善中重度干眼患者的主观症状和客观特征, 且其最常见的不良反应为眼的局部表现, 即: 异物感、烧灼感和刺痛感, 但都能随治疗停止而消退, 且患者临床症状改善的可能超出其所经历的不适程度。

### 4. 结语

由于传统的干眼治疗方案如使用人工泪液等对症治疗虽可以改善干眼症状, 但不能解决与此相关的眼表炎症反应, 所以, 干眼患者治疗中抗炎治疗非常重要。众所周知, 眼局部滴用非甾体抗炎药可能导致眼表受损, 对于角膜上皮脱落或缺损者需慎用。局部外用皮质类固醇虽然效果尚可, 但是由于其长期使用会引起高眼压、激素性白内障等并发症, 故建议短期使用。因此, 0.05% 环孢素滴眼液长期、系统治疗是非常重要的和关键的。目前, 环孢素的作用机理和临床效果仍需进一步研究。

### 基金项目

大理市工业信息和科技局基金项目: 2021KBG028。

### 参考文献

- [1] Stapleton, F., Alves, M., Bunya, V.Y., et al. (2017) TFOS DEWS II Epidemiology Report. *The Ocular Surface*, **15**, 334-365. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.003>
- [2] Zhang, Y., Chen, H. and Wu, X. (2012) Prevalence and Risk Factors Associated with Dry Eye Syndrome among Senior High School Students in a County of Shandong Province, China. *Ophthalmic Epidemiology*, **19**, 226-230. <https://doi.org/10.3109/09286586.2012.670742>
- [3] 亚洲干眼协会中国分会, 海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组. 中国干眼专家共识: 定义和分类(2020 年) [J]. *中华眼科杂志*, 2020, 56(6): 418-422.
- [4] Bron, A.J., de Paiva, C.S., Chauhan, S.K., et al. (2017) TFOS DEWS II Pathophysiology Report. *The Ocular Surface*, **15**, 438-510. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.011>
- [5] De Paiva, C.S., et al. (2019) Topical Cyclosporine A Therapy for Dry Eye Syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **3**, 78-92. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010051.pub2>
- [6] Small, D.S., Acheampong, A., Reis, B., et al. (2002) Blood Concentrations of Cyclosporin A during Long-Term Treatment with Cyclosporin A Ophthalmic Emulsions in Patients with Moderate to Severe Dry Eye Disease. *Journal of*

- Ocular Pharmacology and Therapeutics*, **18**, 411-418. <https://doi.org/10.1089/10807680260362696>
- [7] Sall, K., Stevenson, O.D., Mundorf, T.K., *et al.* (2000) Two Multicenter, Randomized Studies of the Efficacy and Safety of Cyclosporine Ophthalmic Emulsion in Moderate to Severe Dry Eye Disease. *Ophthalmology*, **107**, 631-639. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(99\)00176-1](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(99)00176-1)
- [8] 杨怡然, 胡皎月, 刘祖国. 环孢素 A 在干眼治疗中的价值及应用前景[J]. 中华眼科杂志, 2020, 56(10): 787-795.
- [9] 田小辉, 胡鹿梅, 易湘龙, 等. 0.05%环孢素 A 治疗干眼有效性和安全性 Meta 分析[J]. 国际眼科杂志, 2023, 23(2): 248-255.
- [10] Chen, M., Gong, L., Sun, X., *et al.* (2010) A Comparison of Cyclosporine 0.05% Ophthalmic Emulsion versus Vehicle in Chinese Patients with Moderate to Severe Dry Eye Disease: An Eight-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Trial. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, **26**, 361-366. <https://doi.org/10.1089/jop.2009.0145>
- [11] Kilic, S. and Kulualp, K. (2016) Efficacy of Several Therapeutic Agents in a Murine Model of Dry Eye Syndrome. *Comparative Medicine*, **66**, 112-118.
- [12] Gao, J., Schwalb, T.A., Addeo, J.V., *et al.* (1998) The Role of Apoptosis in the Pathogenesis of Canine Keratoconjunctivitis Sicca: The Effect of Topical Cyclosporin A Therapy. *Cornea*, **17**, 654. <https://doi.org/10.1097/00003226-199811000-00014>
- [13] Moore, C.P., McHugh, J.B., Thorne, J.G., *et al.* (2001) Effect of Cyclosporine on Conjunctival Mucin in a Canine Keratoconjunctivitis Sicca Model. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **42**, 653-659.
- [14] Wang, Y., Ogawa, Y., Dogru, M., *et al.* (2008) Ocular Surface and Tear Functions after Topical Cyclosporine Treatment in Dry Eye Patients with Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Bone Marrow Transplantation*, **41**, 293-302. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705900>
- [15] Chang, H.P., Hyung, K.L., Mee, K.K., *et al.* (2019) Comparison of 0.05% Cyclosporine and 3% Diquafosol Solution for Dry Eye Patients: A Randomized, Blinded, Multicenter Clinical Trial. *BMC Ophthalmology*, **19**, Article No. 131.
- [16] 沈滢滢, 管怀进, 王立新, 沈晓瑛. 玻璃酸钠滴眼液联合兹润环孢素滴眼液对白内障术后中重度干眼症的疗效分析[J]. 海军医学杂志, 2022, 43(9): 978-982.
- [17] Wan, K.H., *et al.* (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>