

0.05%环孢素 A 治疗干眼有效性和安全性 Meta 分析

田小辉,胡鹿梅,易湘龙,张 宏

引用: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.国际眼科杂志 2023;23(2):248-255

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81960181)

作者单位:(830000)中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市,新疆医科大学第一附属医院眼科

作者简介:田小辉,在读硕士研究生,研究方向:眼表疾病。

通讯作者:张宏,硕士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:白内障、眼表疾病. nature2735@163.com

收稿日期:2022-08-03 修回日期:2023-01-18

摘要

目的:对 0.05%环孢素 A (CsA) 滴眼液治疗干眼的安全性和有效性进行系统评价。

方法:检索 PubMed、Web of Science、Cochrane 图书馆、Embase、中国生物医学文献数据库、中国知网数据库、维普中文科技期刊数据库、万方数据库。纳入各数据库 2016-01-01/2022-03-28 0.05% CsA 滴眼液治疗干眼的随机对照试验。CsA 组采用 0.05% CsA 滴眼液治疗,对照组采用人工泪液、安慰剂等进行治疗。采用 ReMan 5.3 软件对治疗后泪液分泌试验(S I t)、泪膜破裂时间(BUT)、角膜荧光素染色(CFS)、眼表疾病指数(OSDI)、不良反应进行 Meta 分析。

结果:共纳入 13 篇文献,共 1164 例 2057 眼。与对照组相比,CsA 组 S I t 延长 ($MD = 2.04, 95\% CI: 1.75 \sim 2.33, P < 0.00001$), BUT 更久 ($MD = 1.32, 95\% CI: 0.87 \sim 1.76, P < 0.00001$), CFS 降低 ($MD = -0.79, 95\% CI: -1.20 \sim -0.39, P = 0.0001$), OSDI 降低 ($MD = -5.52, 95\% CI: -9.14 \sim -1.91, P = 0.003$)。但 CsA 组出现不良反应更多 ($OR = 1.69, 95\% CI: 1.06 \sim 2.72, P = 0.03$)。

结论:0.05% CsA 可改善干眼患者的主观症状及各项客观指标。但与人工泪液等药物相比,0.05% CsA 治疗后出现的眼部烧灼感等不良反应更多。

关键词:环孢素 A;干眼;效果;安全性;Meta 分析

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.2.14

Meta-analysis of the efficacy and safety of 0.05% cyclosporine A in the treatment of dry eye

Xiao - Hui Tian, Lu - Mei Hu, Xiang - Long Yi, Hong Zhang

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.81960181)

Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Hong Zhang. Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. nature2735@163.com

Received:2022-08-03 Accepted:2023-01-18

Abstract

• AIM: To systematically evaluate the safety and efficacy of 0.05% cyclosporine A (CsA) in the treatment of dry eye.

• METHODS: PubMed, Web of Science, Cochrane Library, Embase, Chinese Bio - Medical Literature Database, CNKI, VIP, and Wan Fang Database were retrieved. Randomized controlled trials related to the treatment of dry eye with 0.05%CsA from January 1, 2016 to March 28, 2022 in each database were included. The CsA group was treated with 0.05% CsA eye drops, and the control group was treated with artificial tears and placebo. ReMan 5.3 was used for Meta-analysis of post-treatment Schirmer I test (S I t), break up time (BUT), corneal fluorescein staining (CFS), ocular surface disease index (OSDI) and adverse effects.

• RESULTS: A total of 13 literatures were included, which included 1164 cases (2057 eyes). Compared with the control group, the S I t in the CsA group was prolonged ($MD = 2.04, 95\% CI: 1.75 \sim 2.33, P < 0.00001$), BUT was longer ($MD = 1.32, 95\% CI: 0.87 \sim 1.76, P < 0.00001$), CFS decreased ($MD = -0.79, 95\% CI: -1.20 \sim -0.39, P = 0.0001$) and OSDI decreased ($MD = -5.52, 95\% CI: -9.14 \sim -1.91, P = 0.003$). However, the CsA group had more adverse reactions ($OR = 1.69, 95\% CI: 1.06 \sim 2.72, P = 0.03$).

• CONCLUSION: 0.05% CsA can improve the subjective symptoms and various objective indicators of dry eye patients. However, 0.05% CsA seems to produce more adverse effects, like ocular burning sensation when compared to drugs such as artificial tears.

• KEYWORDS: cyclosporine A; dry eye; efficacy; safety; Meta analysis

Citation: Tian XH, Hu LM, Yi XL, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of 0.05% cyclosporine A in the treatment of dry eye. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(2):248-255

0 引言

干眼是由多种因素引起的泪膜不稳定或眼表微环境紊乱,导致眼表炎性反应或神经异常,造成眼部不适的疾病^[1],干眼可能会导致患者视觉功能和生活的障碍,严重影响患者日常活动的的能力。我国不同年龄干眼的发病率为 21.5%~52.4%^[2-3],已经成为日益严重的公共卫生问题。干眼的发病机制已经从泪液缺乏或质量受损的简单

概念发展到现在包括泪液高渗和眼表炎症的概念^[4-5]。打破干眼炎症循环是目前治疗干眼治疗的重要方向。环孢素 A (CsA) 是一种免疫调节剂,已被证明可以阻断 T 细胞的增殖和受体信号转导,细胞介导的炎症反应通过降低 IL-6 受体及 HLA-DR 的表达来控制炎症^[6]。由于上述特性,局部使用 CsA 被推荐用于治疗干眼,于 2003 年在美国上市用于干眼的治疗,我国用于干眼治疗的 0.05% CsA 滴眼液于 2020 年上市。自国内外上市以来,已经进行了许多临床试验来评估 0.05% CsA 的安全性和有效性。然而,结果却并不一致,本研究通过 Meta 分析系统评价 0.05% CsA 治疗干眼的有效性和安全性,为干眼在临床的治疗提供证据。

1 资料和方法

1.1 资料

检索 PubMed、Web of Science、Cochrane 图书馆、Embase、中国生物医学文献数据库、中国知网数据库、维普中文科技期刊数据库、万方数据库。英文检索词:“dry eye syndrome”“dry eye”“Keratoconjunctivitis”“xerophthalmia”“Sjogren syndrome”“evaporative dry eye disease”“cyclosporine A”“ciclosporin”“ciclosporin”。中文检索词:“干眼症”“干眼”“干眼综合征”“干眼病”“环孢素 A”。纳入各数据库 2016-01-01/2022-03-28 0.05% CsA 用于干眼治疗的随机对照试验。文献纳入标准:(1)研究类型:0.05% CsA 用于治疗干眼的随机对照试验。(2)研究对象:诊断明确的干眼患者。(3)干预措施:使用 0.05% CsA 治疗干眼(不限制 CsA 制剂类型)。(4)对照组措施使用人工泪液、空白对照、口服药物、安慰剂等。(5)结局评价指标至少包含以下指标之一:眼表疾病指数(ocular surface disease index, OSDI)、泪液分泌试验(Schirmer I test, S I t)、泪膜破裂时间(break up time, BUT)、角膜荧光素染色(corneal fluorescence staining, CFS)、不良反应。文献排除标准:(1)非随机对照试验研究。(2)相关动物实验、综述、系统评价等研究。(3)结局评定不规范的研究。(4)无法从原始数据中得到结局评价指标的研究。(5)过去 1a 内局部或全身使用 CsA 者或使用影响治疗效果的其他局部或全身药物的研究。

1.2 方法

1.2.1 文献筛选及数据提取

通过关键词检索数据库后按照纳入及排除标准对文献进行筛选,剔除重复研究,阅读文章标题及摘要,最终阅读全文筛选出符合本次研究的文献。两名研究评价者独立对文献进行筛选,数据提取及偏倚风险进行评价,对结果互相核对,如有分歧进行讨论决定。文献资料数据提取包括第一作者、发表年份、样本量、平均年龄、样本男女比例、干预措施、干预时间、结局指标等。

1.2.2 文献质量评价

采用 Cochrane 文献评价手册(The revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials) RoB2 对文献进行偏倚风险评价。RoB2 偏倚分析包括 5 个评价领域:随机化过程中的偏倚、偏离既定干预措施的偏倚、结局数据缺失的偏倚、结局测量的偏倚和选择性报告结果的偏倚。

统计学分析:应用 ReMan5.3 软件对数据进行 Meta 分析,计量资料采用加权均数差(weight mean difference, WMD)合并和评估,对计数资料采用优势比(odds ratio,

OR)合并和评估。采用 95% 置信区间(95% CI),检验水准为 $P \leq 0.05$ 评价合并结果的是否有统计学意义。对纳入文献采用 I^2 检验进行异质性检验,若异质性小($I^2 < 50\%$, $P > 0.05$)则采用固定效应模型进行合并分析;如各研究间存在较大异质性($I^2 \geq 50\%$, $P \leq 0.05$)采用随机效应模型进行合并分析,分析异质性来源。发表偏倚评估,纳入研究采用 Egger 检验评估发表偏倚, $P < 0.05$ 为具有统计学意义,既存在发表偏倚。对纳入研究根据患者样本量、干预措施、随访时间等分组进行亚组分析查找异质性来源。本次研究采取逐篇排除法剔除文献行敏感性分析,比较剔除文献后合并效应量变化是否具有统计学差异改变,若变化无统计学意义,则敏感性低,结果可信度高;否则结果敏感性高,可信度低。

2 结果

2.1 文献检索与质量评价

2.1.1 文献检索结果

通过检索共获得相关文献 390 篇,其中英文文献 287 篇,中文文献 103 篇,发表时间为 2016~2022 年,剔除重复 35 篇,阅读文章标题和摘要剔除 247 篇,全文阅读剔除 95 篇,最终纳入 13 篇文献(图 1),共 1164 例 2057 眼,其中 CsA 组 593 例 1050 眼;对照组 571 例 1007 眼,纳入研究^[7-19]一般特征见表 1。

2.1.2 纳入研究质量评价

所纳入研究中均做到盲法,基线一致,无偏离既定干预措施,无选择性报告风险,其中 1 篇研究随机化过程未做到随机原则^[16],仅 3 篇^[9-10, 12]研究明确分配隐藏的方法,1 篇^[8]研究数据缺失,且均无证据证明缺失数据是否对结局有影响。研究偏倚风险评价见图 2。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 两组患者治疗后 S I t 的 Meta 分析结果

共 12 篇^[7-13, 15-19]研究对 S I t 进行报告,异质性检验 $I^2 = 61\%$, $P = 0.003$,见图 3,文献间有较高异质性,分析异质性来源,通过敏感性检验剔除一篇文献(余素英等^[19])后, $I^2 = 40\%$, $P = 0.08$ 采用固定效应模型进行合并分析。去除异质性来源研究后两组患者治疗后 S I t 的 Meta 分析结果显示,差异有统计学意义($MD = 2.04$, 95% CI: 1.75~2.33, $P < 0.00001$),见图 4,结果显示 CsA 组 S I t 结果优于对照组。余素英等^[19]的研究可能是异质性来源。本次研究 Egger 检验结果显示 $P = 0.507$,说明本次纳入研究无明显发表偏倚。

2.2.2 两组患者治疗后 BUT 的 Meta 分析结果

共 12 篇^[7-13, 15-19]研究对 BUT 进行报告,进行异质性检验 $I^2 = 84\%$, $P < 0.00001$ 研究间有明显异质性,需对文献异质性来源进行分析。故采用随机效应模型进行合并分析。两组患者治疗后 BUT 的 Meta 分析结果差异有统计学意义($MD = 1.32$, 95% CI: 0.87~1.76, $P < 0.00001$),见图 5,结果显示 CsA 组对 BUT 的增加高于对照组。

亚组分析:异质性较大 $I^2 = 84\%$, $P < 0.00001$ 需分析异质性来源,根据样本量分为样本量 < 50 眼组及样本量 ≥ 50 眼组,其中样本量 ≥ 50 眼组研究 8 篇^[7-10, 13, 15, 18-19]异质性检验 $I^2 = 89\%$, $P < 0.00001$,样本量 ≥ 50 眼组中不同治疗方式治疗后 BUT 的 Meta 分析结果($MD = 1.15$, 95% CI: 0.59~1.7, $P < 0.00001$),而样本量 < 50 眼组研究 4 篇^[11, 12, 16-17],异质性检验 $I^2 = 0\%$, $P = 0.42$,样本量 < 50 眼组

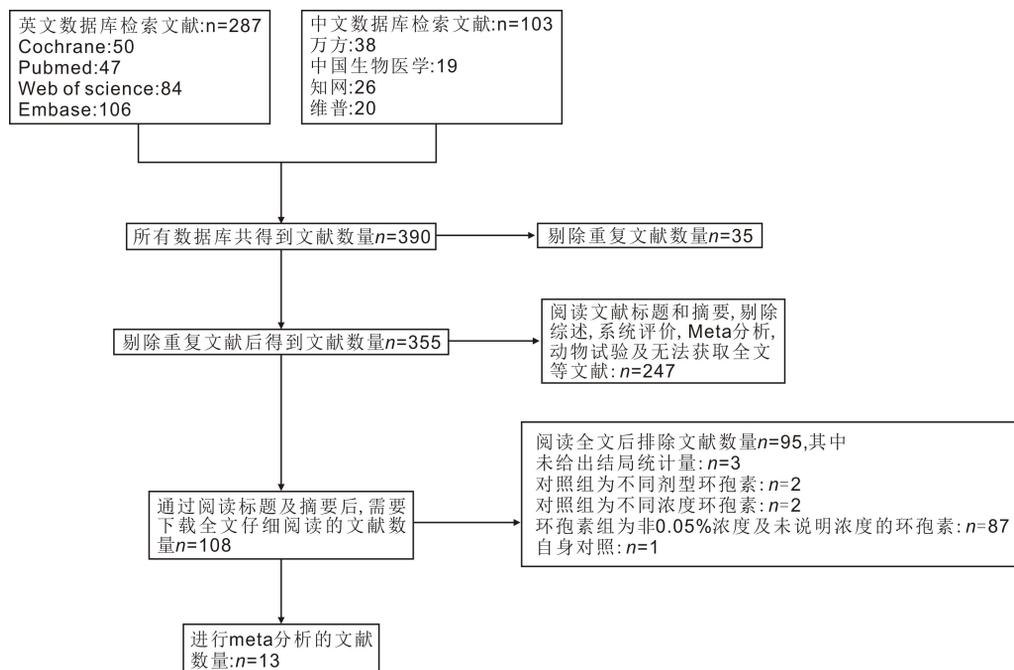
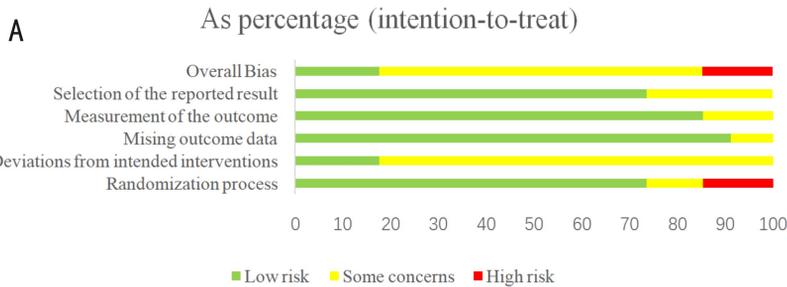


图 1 文献筛选流程图。

表 1 纳入研究一般特征

作者和年份	国家	例数(眼数)		性别(男/女,例)		年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		干预措施		干预时间 (wk)
		CsA 组	对照组	CsA 组	对照组	CsA 组	对照组	CsA 组	对照组	
Sangeeta 等 ^[7] 2017	尼泊尔	45(90)	45(90)	23/22	22/23	37.51±6.78	35.87±7.95	0.05%CsA bid	0.5%羧甲基纤维素钠 qid	6
Park 等 ^[8] 2019	韩国	58(116)	57(114)	6/52	7/50	47.21±15.91	43.86±16.74	0.05%CsA bid+0.15%透明质酸钠 qid	3%地夸磷索纳 q4h	12
Park 等 ^[9] 2017	韩国	45(90)	43(86)	11/34	6/37	45.22±15.42	44.77±16.17	0.05%CsA bid	0.1%透明质酸钠眼液 qid~q4h	12
Chen 等 ^[10] 2019	中国	119(238)	115(230)	22/97	26/89	46.3±12.5	45.0±12.4	0.05%CsA bid+羟丙甲纤维素眼液 tid	安慰剂 bid+羟丙甲纤维素眼液 tid	12
Moawad 等 ^[11] 2022	埃及	30(30)	30(30)	3/27	3/27	49.4±12.92	44.9±12.58	0.05%CsA bid	0.03%他克莫司眼液 qid	24
Rhim 等 ^[12] 2022	日本	26(26)	25(25)	1/25	4/21	36.9±7.9	40.1±8.7	0.05%CsA bid+0.15%透明质酸钠滴眼液 qid	0.15%透明质酸滴眼液 qid	12
Kim 等 ^[13] 2018	韩国	27(54)	16(32)	10/17	7/9	60.43±10.81	57.93±9.53	0.05%CsA qid	0.1%透明质酸滴眼液 qid	12
Wirta 等 ^[14] 2019	美国	53(106)	52(104)	13/40	13/39	62.8±11.90	61.3±10.45	0.05%CsA bid	安慰剂 bid	16
钟文慧 ^[15] 2016	中国	36(72)	36(72)	24/12	21/15	37.03±6.12	37.62±5.46	0.05%CsA tid+羧甲基纤维素钠眼液 q4h	羧甲基纤维素钠眼液 q4h	4
曾娟等 ^[16] 2017	中国	38(38)	38(38)	21/17	20/18	36.8±5.1	36.5±5.3	0.05%CsA tid	羧甲基纤维素钠眼液 q4h	4
韩二杰等 ^[17] 2017	中国	42(42)	42(42)	29/13	30/12	38.02±6.14	38.62±5.42	0.05%CsA tid+羧甲基纤维素钠眼液 q4h	羟甲基纤维素滴眼液 q4h	4
尹福梅 ^[18] 2019	中国	34(68)	32(64)	15/19	15/17	56.34±9.35	53.65±7.48	0.05%CsA qid+0.1%玻璃酸钠滴眼液 qid	安慰剂+0.1%玻璃酸钠滴眼液 qid	12
余素英等 ^[19] 2016	中国	40(80)	40(80)	N/A	N/A	N/A	N/A	0.05%CsA qid+羧甲基纤维素钠滴眼液 tid	羧甲基纤维素钠滴眼液 tid	12

注: bid;每天 2 次;tid;每天 3 次;qid;每天 4 次;q4h;每 4h 1 次;N/A=数据不可用。



B

Studies with intenti on-to-treat	Unique ID	Study ID	Outcome	Weight	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall	Risk Level	
Sangeeta 2017	-	0.05CsA	0.5%羧甲基纤维素钠	1	+	?	+	+	+	!	+	Low risk
Park 2019	KCT0002180	0.05NCsA	3%地夸磷索钠	1	+	?	+	+	+	!	+	Some concerns
Park YI 2016	KCT0001796	0.05NCsA	0.3%透明质酸钠	1	+	+	+	+	+	!	+	Some concerns
chen 2019	-	0.05NCsA	安慰剂	1	+	+	+	+	+	!	+	Some concerns
Moawad 2021	NCT03865888	0.05NCsA	0.03% 他克莫司	1	?	?	+	+	+	!	+	Some concerns
Rhim 2022	KCT0004199	0.05% CsA+0.15%透明质酸	0.15%透明质酸钠	1	+	+	+	+	+	!	+	Some concerns
Kim HY 2018	-	0.05% CSA+0.15%透明质酸	0.15%透明质酸滴	1	?	?	+	+	+	!	+	Some concerns
Virta 2019	NCT02617667	0.05NCsA	安慰剂	1	+	?	+	+	+	!	+	Some concerns
钟文慧 2016	-	0.05% CsA+羧甲基纤维素钠	羧甲基纤维素钠	1	+	?	+	+	+	!	+	Some concerns
曾娟 2017	-	0.05NCsA	羧甲基纤维素钠	1	+	?	+	+	+	!	+	Some concerns
韩二杰	-	0.05NCsA+羧甲基纤维素钠	0.05% CsA tid+羧甲基纤维素钠	1	+	?	+	+	!	!	+	Some concerns
尹福梅 2019	-	0.05NCsA+0.1%玻璃酸钠	安慰剂+0.1%玻璃酸钠	1	+	?	+	+	!	!	+	Some concerns
余素英 2016	-	0.05NCsA+羧甲基纤维素钠	羧甲基纤维素钠	1	+	?	+	+	!	!	+	Some concerns

图2 纳入研究的偏倚风险评估 A: 偏倚风险比例图; B: 偏倚风险总结图。

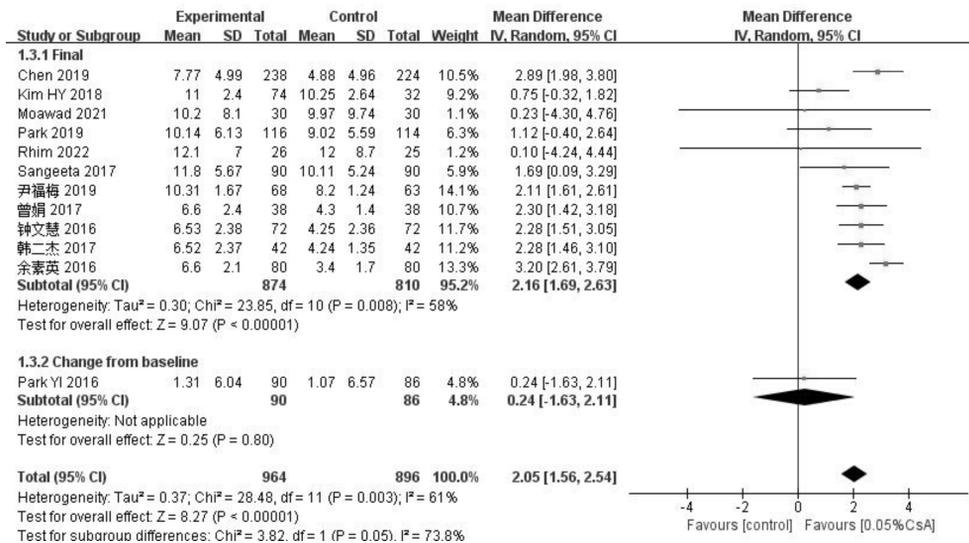


图3 两组患者治疗后 S I t 的 Meta 分析结果。

中不同治疗方式治疗后 BUT 的 Meta 分析结果 ($MD = 1.75, 95\%CI: 1.32 \sim 2.17, P < 0.00001$), 见图 6, 异质性明显减小, 但差异仍有统计学意义, 提示异质性来源可能是样本量引起。本次研究 Egger 检验结果示 $P = 0.665$, 说明本次纳入研究无明显发表偏倚。

2.2.3 两组患者治疗后 CFS 的 Meta 分析结果 共 13 篇^[7-19] 研究对 CFS 进行报告, 异质性检验显示 $I^2 = 88\% > 50\%, P < 0.00001$, 提示异质性较高, 故采用随机效应模型进行合并分析。两组患者治疗后 CFS 的 Meta 分析结果示, 差异有统计学意义 ($MD = -0.79, 95\%CI: -1.20 \sim$

$-0.39, P = 0.0001$), 见图 7, 结果示 CsA 组 CFS 结果优于对照组。

亚组分析: 根据 CsA 组的干预措施不同进行分组, CsA 组分为单纯用药组和联合用药组, 其中联合用药组研究 7 篇^[8,10,12,15,17-19] 异质性检验 $I^2 = 88\%, P < 0.00001$, 联合用药组中不同治疗方式治疗后 CFS 的 Meta 分析结果 ($MD = -1.12, 95\%CI: -1.87 \sim -0.37, P < 0.00001$), 而单纯用药组研究 6 篇^[7,9,11,13-14,16], 异质性检验 $I^2 = 0\%, P = 0.43$, 单纯用药组中不同治疗方式治疗后 CFS 的 Meta 分析结果为 ($MD = -0.42, 95\%CI: -0.58 \sim -0.27, P < 0.00001$), 见

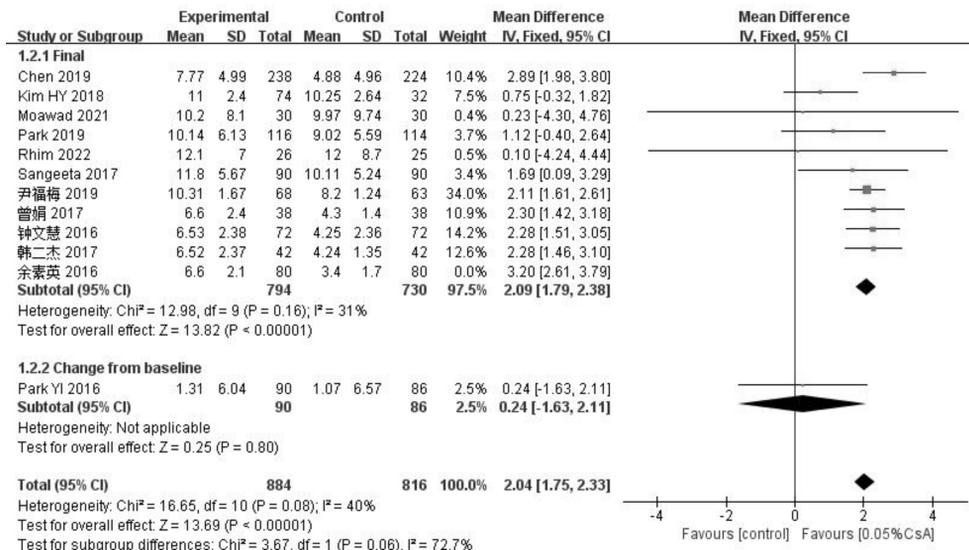


图4 去除异质性来源研究后两组患者治疗后 S I t 的 Meta 分析结果。

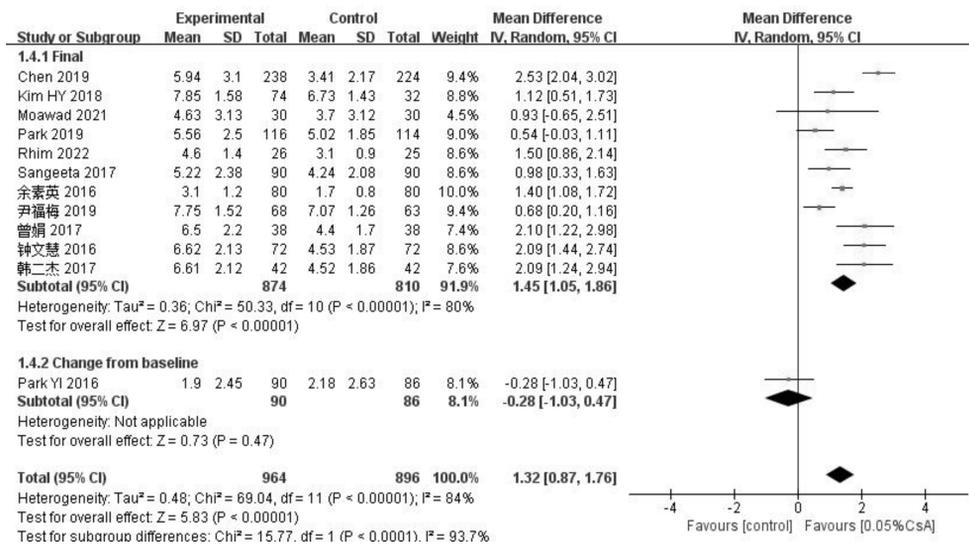


图5 两组患者治疗后 BUT 的 Meta 分析结果。

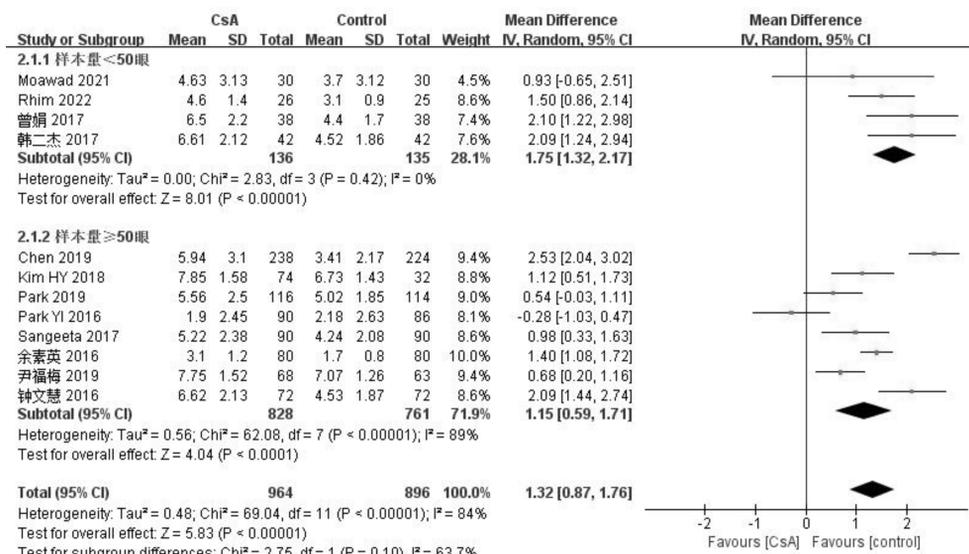


图6 根据样本量进行亚组分析治疗后 BUT 的 Meta 分析结果。

图8, 差异仍有统计学意义, 异质性来源可能由于 CsA 组的干预措施是否联合其他药物治疗。本次研究 Egger 检验结果示 $P = 0.991$, 说明本次纳入研究无明显发表偏倚。

2.2.4 两组患者治疗后 OSDI 的 Meta 分析结果 共有 7 篇^[8-9, 11-13, 18-19] 研究对 OSDI 进行报告。对所有研究进行异质性检验 $I^2 = 78%$, $P = 0.0001$, 提示研究间有明显异质性需对异质性进行分析, 采用随机效应模型进行合并分析,

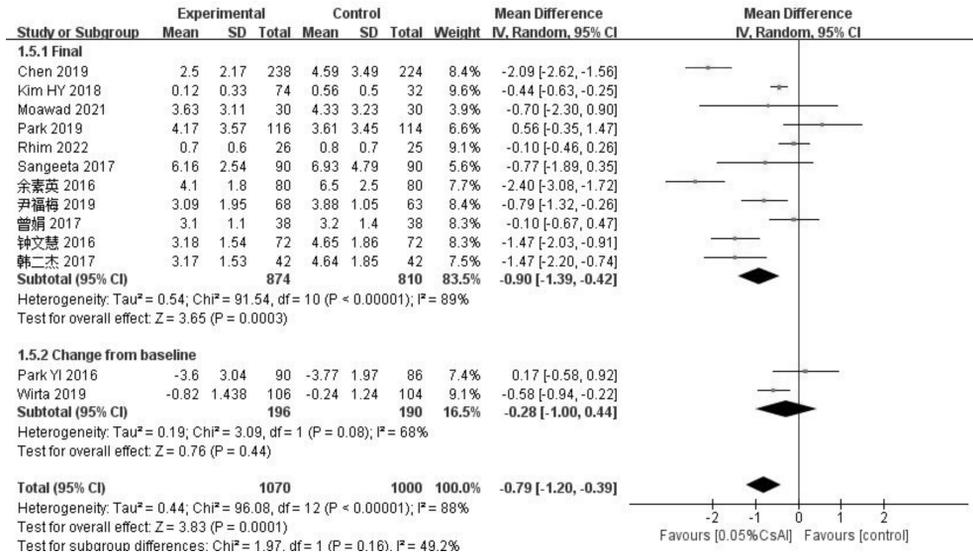


图 7 两组患者治疗后 CFS 的 Meta 分析结果。

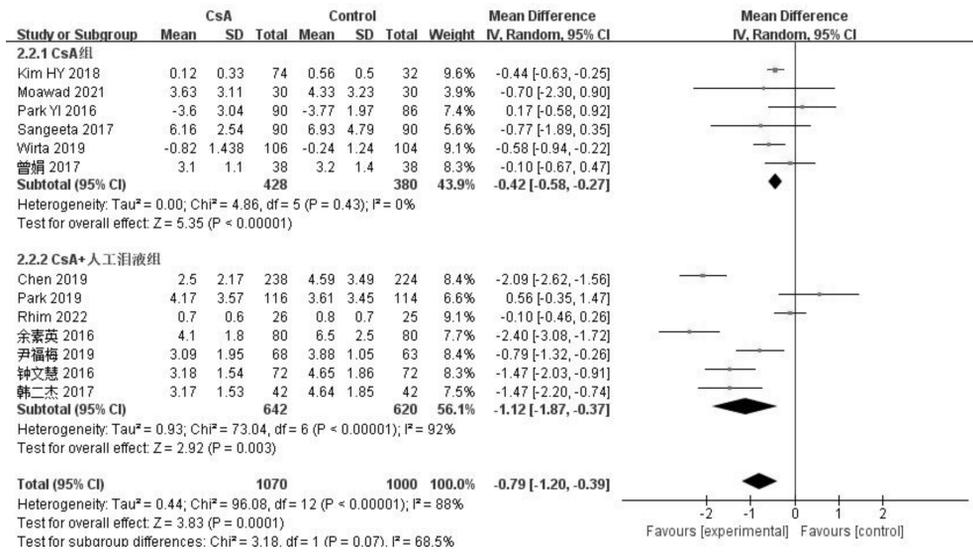


图 8 根据干预措施不同进行亚组分析治疗后 CFS 的 Meta 分析结果。

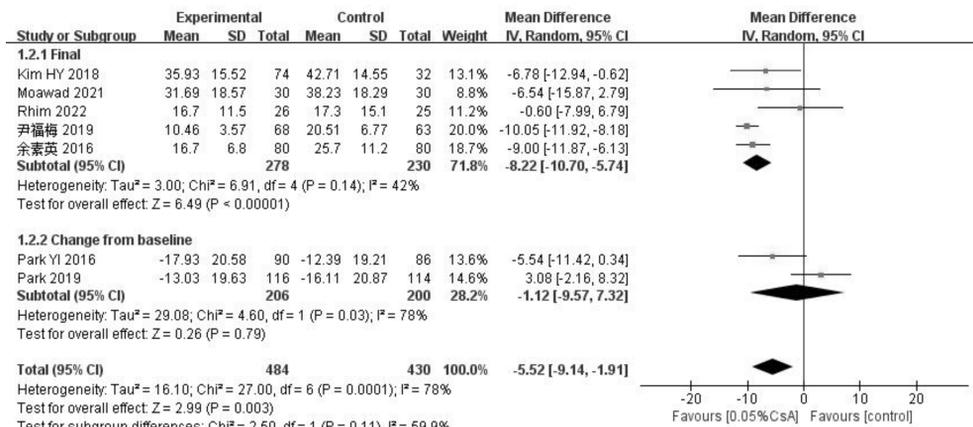


图 9 两组患者治疗后 OSDI 的 Meta 分析结果。

两组患者治疗后 OSDI 的 Meta 分析结果显示,差异有统计学意义 ($MD = -5.52, 95\% CI: -9.14 \sim -1.91, P = 0.003$), 见图 9, 结果显示 CsA 组对患者 OSDI 的降低优于对照组。

对 7 篇^[8-9, 11-13, 18-19] 研究进行敏感性检验, 发现去除两篇文献(尹福梅等^[18], Park 等^[8])后, $I^2 = 18\%, P = 0.3$, 去除异质性来源研究后两组患者治疗后 OSDI 的 Meta 分析结果 ($MD = -7.35, 95\% CI: -9.55 \sim -5.15, P < 0.00001$), 见

图 10, 差异仍有统计学意义, 提示结果稳定可靠。尹福梅等^[18] 及 Park 等^[8] 的研究可能是造成异质性的主要原因。本次研究 Egger 检验结果示 $P = 0.464$, 说明本次纳入研究无明显发表偏倚。

2.2.5 两组患者治疗后不良反应的 Meta 分析结果 共 5 篇^[8-10, 14, 19] 研究对 CsA 眼部相关不良反应进行了报告, 异质性检验 $I^2 = 0\%, P = 0.81$, 采用固定效应模型进行合并分

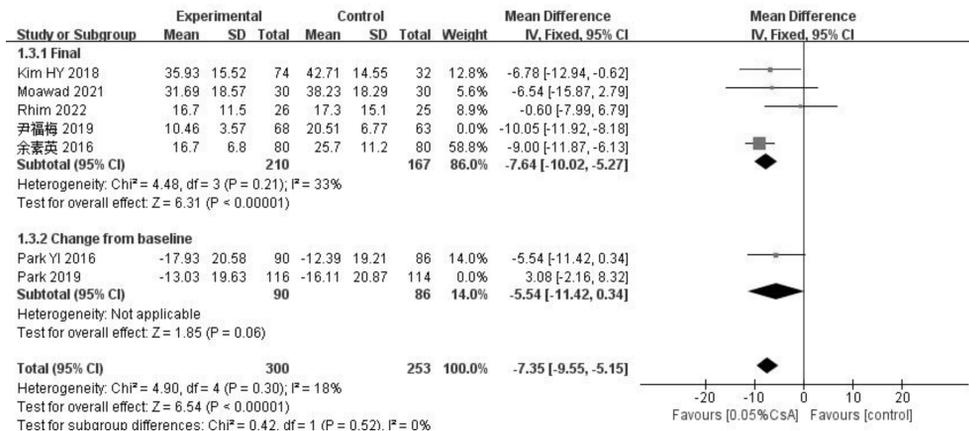


图 10 去除异质性来源研究后两组患者治疗后 OSDI 的 Meta 分析结果。

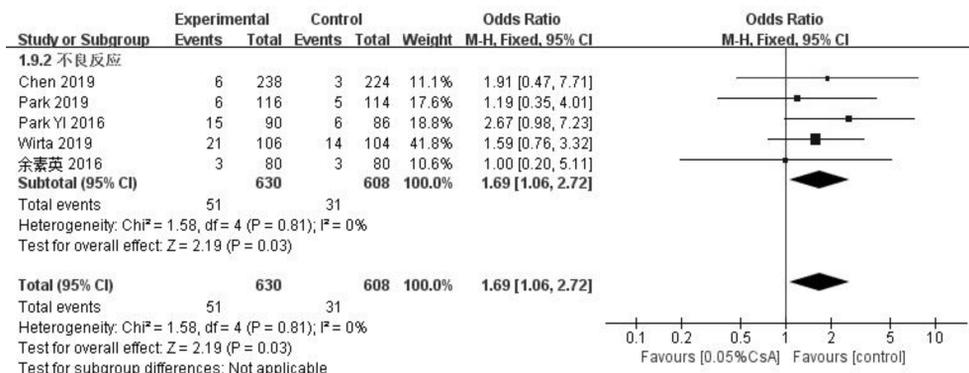


图 11 两组患者治疗后不良反应的 Meta 分析结果。

析。两组患者治疗后不良反应的 Meta 分析结果显示,差异有统计学意义 ($OR = 1.69, 95\% CI: 1.06 \sim 2.72, P = 0.03$), 见图 11。结果显示 CsA 组眼部相关的不良反应高于对照组。本次研究 Egger 检验结果显示 $P = 0.716$, 说明本次纳入研究无明显发表偏倚。

3 讨论

干眼的炎症反应是干眼发生发展的重要环节,新近发现炎症介质白介素-17 (interleukin-17, IL-17) 可通过诱导基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs) 的产生增加角膜通透性,使角膜上皮功能障碍形成干眼^[20]。免疫调节剂 CsA 可通过抑制淋巴细胞浸润阻断 T 细胞增殖达到控制炎症效果,同时可促进杯状细胞增加^[21], CsA 可调节转化生长因子- β (transforming growth factor- β 2, TGF- β 2) 和黏蛋白的分泌合成,防止角膜损伤,改善泪膜稳定性,控制干眼患者眼表炎症的进一步进展。

CsA 通过控制干眼患者眼部炎症,打破炎症循环,眼表微环境得到改善,使眼表对感觉刺激更为敏感,进而导致泪液反射性分泌增加,本次分析表明, CsA 组 S I t 结果优于对照组。睑板腺通过分泌脂质减缓泪膜水液层的蒸发,降低泪膜的表面张力来稳定泪膜。CsA 可减轻干眼患者睑板腺的炎症,缓解睑板腺口的阻塞,减少细菌在睑缘的增殖,促进睑板腺功能的恢复,改善泪膜的脂质的质量,促进泪膜更趋于稳定。本次分析中 CsA 组 BUT 相比于对照组更长。CsA 可以促进干眼患者中杯状细胞的分泌,而杯状细胞分泌的黏蛋白通过清除眼表异物保护角膜防止角膜损伤,在本次 Meta 结果中 CsA 组 CFS 评分显著改善。OSDI 是一项针对干眼发生发展危险因素及干眼患者临床特征设计的量表,在本次 Meta 分析中, CsA 组相比对照组对于干眼症状改善较为明显。但 OSDI 是一项主观的症状

评分,干眼的严重程度并不能与 OSDI 完美匹配,轻中度干眼患者可能 OSDI 评分更高,重度干眼评分反而更低,这可能是轻度干眼对眼部的不适更加敏感,而重度干眼时角膜对感觉刺激敏感性降低,对评分产生影响,因此可能存在一些偏差,但是 OSDI 的评分对评估 CsA 对干眼的治疗效果依然很重要,本次 Meta 分析结果显示 CsA 组相比于对照组药物治疗后干眼症状改善较明显。

在本次研究中结果提示 CsA 组出现的不良反应样本数多于对照组,出现不良反应均为眼部相关不良反应,全身出现的与 CsA 相关不良反应在我们纳入的研究中未见报道,最常见的不良反应是眼部烧灼感、刺激感及异物感,这些症状会随着停药后而逐渐消失。本次纳入的一项研究中发现,使用由半氟烷烃制成的非水新型 CsA 制剂 Eyesol 不良反应发生率为 35.3%,而使用水及表面活性剂制成的传统 CsA 制剂不良反应发生率为 39.6%^[14], 在一项关于不同剂型 CsA 治疗干眼的随机对照试验中,相同浓度的 CsA 基于不同载体 (纳米乳剂对比普通乳剂), 纳米乳剂相比于普通乳剂减少了患者不适症状^[22]。另外有相关研究也表明使用 CsA 出现的不良反应可能与 CsA 的制剂有关^[23], 考虑患者出现的眼部不良反应可能与 CsA 的剂型相关。

本次研究的局限性: (1) 本次纳入的研究中干预措施、样本量及统计学方法的差异,导致异质性较高,对研究结果产生一定影响。(2) 纳入研究的干眼病因无法做到统一, CsA 对不同病因引起的干眼效果可能不同,对分析结果产生影响。(3) 本次分析虽纳入了不同药物与 CsA 的对比试验,但研究较少,无法进行亚组分析,将来可根据对照组药物不同进行亚组分析,比较不同药物与 CsA 的疗效与不良反应。

综上所述,0.05%CsA 可通过控制干眼患者眼表炎症改善泪膜稳定性、眼表微环境,更好地促进角膜上皮恢复,改善泪液分泌情况,延长 BUT,最终缓解患者眼部干涩、异物感等不适主观症状降低 OSDI 评分。CsA 可导致部分患者出现烧灼感、异物感,但停药后症状即可好转。对干眼临床用药具有一定指导意义。

参考文献

- 1 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). 中华眼科杂志 2020;56(6): 418-422
- 2 王长娟. 简述眼科门诊 40 岁以下人群干眼症的危险因素. 国际感染病学(电子版) 2020;9(1): 56-57
- 3 储兆东, 姚勇, 傅东红, 等. 无锡市河埭街道 50 岁及以上人群干眼症流行病学调查. 中国实用眼科杂志 2011;29(1): 82-85
- 4 Baudouin C, Irkeç M, Messmer EM, et al. Clinical impact of inflammation in dry eye disease: proceedings of the ODISSEY group meeting. *Acta Ophthalmol* 2018;96(2):111-119
- 5 金子群, 纪海峰, 张明杰, 等. 眼表病理生理改变在干眼中的研究进展. 国际眼科杂志 2022; 22(1): 83-86
- 6 Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, et al. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. *Arch Ophthalmol* 2000;118(11):1489-1496
- 7 Shah S, Badhu BP, Lavaju P, et al. Efficacy of topical carboxymethyl cellulose 0.5% and cyclosporine A 0.05% in dry eye syndrome. *Cogent Med* 2017;4(1):1321869
- 8 Park CH, Lee HK, Kim MK, et al. Comparison of 0.05% cyclosporine and 3% diquafosol solution for dry eye patients: a randomized, blinded, multicenter clinical trial. *BMC Ophthalmol* 2019;19(1):131
- 9 Park Y, Song JS, Choi CY, et al. A randomized multicenter study comparing 0.1%, 0.15%, and 0.3% sodium hyaluronate with 0.05% cyclosporine in the treatment of dry eye. *J Ocul Pharmacol Ther* 2017;33(2):66-72
- 10 Chen D, Zhang SH, Bian AL, et al. Efficacy and safety of 0.05% cyclosporine ophthalmic emulsion in treatment of Chinese patients with moderate to severe dry eye disease: a 12 - week, multicenter, randomized, double - masked, placebo - controlled phase III clinical study. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(31):e16710

- 11 Moawad P, Shamma R, Hassanein D, et al. Evaluation of the effect of topical tacrolimus 0.03% versus cyclosporine 0.05% in the treatment of dry eye secondary to Sjogren syndrome. *Eur J Ophthalmol* 2022;32(1): 673-679
- 12 Rhim JW, Eom Y, Yoon EG, et al. Efficacy of a 0.05% cyclosporine topical nanoemulsion in dry eyes with obstructive meibomian gland dysfunction. *Jpn J Ophthalmol* 2022;66(3):254-263
- 13 Kim HY, Lee JE, Oh HN, et al. Clinical efficacy of combined topical 0.05% cyclosporine A and 0.1% sodium hyaluronate in the dry eyes with meibomian gland dysfunction. *Int J Ophthalmol* 2018;11(4):593-600
- 14 Wirta DL, Torkildsen GL, Moreira HR, et al. A clinical phase II study to assess efficacy, safety, and tolerability of waterfree cyclosporine formulation for treatment of dry eye disease. *Ophthalmology* 2019;126(6):792-800
- 15 钟文慧. 0.05%环孢素滴眼液治疗干眼病对泪液分泌及眼表环境的动态影响. 中外医学研究 2016;14(24):23-24
- 16 曾娟, 张玲霞, 雷丹, 等. 分析 0.05%环孢素滴眼液治疗干眼病对泪液分泌及眼表环境的动态影响. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊) 2017;17(10): 94-99
- 17 韩二杰, 庞彦英, 梁四妥, 等. 0.05%环孢素滴眼液用于治疗干眼患者对其泪液分泌及眼表环境的动态影响. 临床医药文献电子杂志 2017;36(4): 7091-7092
- 18 尹福梅. 环孢素 A 滴眼液治疗青光眼患者药源性干眼疗效的临床研究. 青岛大学 2019
- 19 余素英, 傅承蓉. 0.5g/L 环孢素 A 滴眼液对中重度干眼患者眼部症状及体征评分的影响. 国际眼科杂志 2016;16(5): 920-922
- 20 王岚, 李妍, 孙子雯, 等. IL-17 在眼部疾病中的作用研究进展. 国际眼科杂志 2021; 21(8): 1412-1416
- 21 Pflugfelder SC, De Paiva CS, Villarreal AL, et al. Effects of sequential artificial tear and cyclosporine emulsion therapy on conjunctival goblet cell density and transforming growth factor - beta2 production. *Cornea* 2008;27(1):64-69
- 22 Kim HS, Kim TI, Kim JH, et al. Evaluation of clinical efficacy and safety of a novel cyclosporin A nanoemulsion in the treatment of dry eye syndrome. *J Ocul Pharmacol Ther* 2017;33(7):530-538
- 23 Leonardi A, Messmer EM, Labetoulle M, et al. Efficacy and safety of 0.1% ciclosporin A cationic emulsion in dry eye disease: a pooled analysis of two double - masked, randomised, vehicle - controlled phase III clinical studies. *Br J Ophthalmol* 2019;103(1):125-131