

# 环孢素 A 临床应用的研究进展

杨燕宁<sup>1</sup>, 朱伽月<sup>1,2</sup>, 宋秀胜<sup>2</sup>, 李霞<sup>2</sup>, 李拓<sup>2</sup>, 李家璋<sup>2</sup>

作者单位:<sup>1</sup>(430060)中国湖北省武汉市,武汉大学人民医院眼科;<sup>2</sup>(445000)中国湖北省恩施市,恩施州中心医院眼科中心  
作者简介:杨燕宁,博士,主任医师,眼科副主任,硕士研究生导师,研究方向:角膜病与炎症性眼病。

通讯作者:宋秀胜,博士,主任医师,眼科副主任,硕士研究生导师,研究方向:角膜病与炎症性眼病. aep993@126.com

收稿日期:2016-09-19 修回日期:2017-01-22

## Current progress on clinical application of cyclosporine A

Yan - Ning Yang<sup>1</sup>, Jia - Yue Zhu<sup>1,2</sup>, Xiu - Sheng Song<sup>2</sup>, Xia Li<sup>2</sup>, Tuo Li<sup>2</sup>, Jia-Zhang Li<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, the Central Hospital of Enshi Autonomous Prefecture, Enshi 445000, Hubei Province, China

Correspondence to: Xiu - Sheng Song. Department of Ophthalmology, the Central Hospital of Enshi Autonomous Prefecture, Enshi 445000, Hubei Province, China. aep993@126.com

Received:2016-09-19 Accepted:2017-01-22

## Abstract

• Cyclosporine A is a new and potent immunosuppressant with high specificity and is widely used in controlling a variety of immunological rejection after organ transplantation. Research found that cyclosporine A suppresses the immune rejection in moderate to severe dry eye syndrome treatment. For mooren ulcers and autoimmune eye diseases, it has a significant effect. The application progress of Cyclosporine A in clinical ophthalmology is now reviewed.

• KEYWORDS: cyclosporine A; immunosuppressant; dry eye; mooren ulcer

Citation: Yang YN, Zhu JY, Song XS, et al. Current progress on clinical application of cyclosporine A. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(3):463-466

## 摘要

环孢素 A 是一种新型强效的免疫抑制剂,以其作用强、特异性高而广泛应用于防治多种器官移植术后的免疫排斥反应。研究发现环孢素 A 对抑制免疫排斥反应、中重度干眼症治疗、蚕食性角膜溃疡及自身免疫性眼病等疾病均有显著疗效。现对目前环孢素 A 在眼科临床上的应用进展作一综述。

关键词:环孢素 A;免疫抑制;干眼症;蚕食性角膜溃疡

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.3.18

引用:杨燕宁,朱伽月,宋秀胜,等.环孢素 A 临床应用的研究进展.国际眼科杂志 2017;17(3):463-466

## 0 引言

环孢素 A 是一种从真菌代谢产物中提取得到的第三代免疫抑制剂,结构为环状多肽,由 11 个氨基酸组成<sup>[1]</sup>。环孢素 A 具有特异性高及作用强的特点,广泛应用于异体器官移植术后的辅助治疗,抑制术后免疫排斥反应及促进角膜上皮修复<sup>[2]</sup>。

### 1 环孢素 A 在角膜移植术后免疫排斥抑制中的作用

1.1 抑制免疫排斥的机制 近年来,角膜移植术的成功率已明显提高,但术后的免疫排斥反应仍较难避免,且成为手术失败的首要原因<sup>[3]</sup>。此外,术后新生血管的生成可直接影响角膜透明程度,进一步导致术后排斥反应的发生。以往的预防及治疗方法主要是采用糖皮质激素类药物,但长期大量应用糖皮质激素,既延缓角膜伤口愈合时间,又可导致白内障及青光眼等疾病的发生<sup>[4]</sup>。目前治疗角膜移植术后免疫排斥的有效方法是联合应用类糖皮质激素及免疫抑制剂,后者主要成分是环孢素 A。

环孢素 A 针对 T 淋巴细胞亚群起选择性抑制作用,可以有效抑制辅助性 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞的活性<sup>[5]</sup>。主要机制是抑制静止期 Th 细胞的分化、增殖和 HLA-II 抗原的表达,从而减少 Th 细胞释放淋巴因子的合成与分泌,间接影响 B 细胞<sup>[6]</sup>。环孢素 A 可与细胞内免疫嗜素亲环蛋白结合,从而抑制辅助性 T 细胞的活化,降低对白细胞介素-2 的反应性,进一步影响 B 淋巴细胞的分化,抑制由其介导的免疫反应的发生,对细胞和体液免疫均有较好的抑制作用,所以环孢素 A 可同时作用于细胞和体液免疫<sup>[7]</sup>。

环孢素 A 可通过 2 种机制抑制凋亡<sup>[8-9]</sup>:(1)环孢素 A 使眼表组织的淋巴细胞凋亡增加,抑制泪腺腺泡细胞和结膜杯状细胞的凋亡,使活化的 T 淋巴细胞减少。(2)环孢素 A 可抑制一氧化氮等信号激活的通透性转换孔(mito-chondria permeability transition, MPT)的开放。其中 MPT 会破坏细胞内线粒体内外膜,引起膜通透性增高,使可溶性蛋白进入细胞质,活化核酸酶和活化半胱氨酸蛋白酶,从而引发凋亡。

有研究发现<sup>[10]</sup>,角膜损伤可导致 VEGF 表达上调,激活 VEGF/VEGF-R 信号传导途径,从而促进血管平滑肌细胞、内皮细胞的生长和分化。术后应用类糖皮质激素联合环孢素 A,可明显降低机体炎症反应因子的释放,降低炎症反应因子对角膜组织的进一步损伤。

李福强等<sup>[11]</sup>通过临床对照试验发现,环孢素 A 可能对抑制角膜内的新生血管,移植细胞因子的释放,并促进新生血管萎缩,从而改善术后角膜的透明度。而服用环孢素 A 联合类糖皮质激素的高危角膜移植术后患者,可显著提高治疗效果,有效减轻角膜水肿,且促进视力恢复。

### 1.2 用药方式的选择

1.2.1 口服环孢素 A 临床观察发现,患者术后口服环孢素 A 6mo 免疫排斥反应发生率为 31%,较滴眼后发生

率稍高,而随着服用时间增多,排斥反应发生率呈下降趋势<sup>[12]</sup>。单从效果方面看,使用滴眼液更降低术后排斥反应的发生率,原因可能与环孢素A滴眼比口服能够直接快速、针对性地到达患处有关,从而直接发挥免疫抑制功能。术后全身应用环孢素A时疗效明显,但毒副作用也十分显著,不但导致全身的不良反较多,长期用药后可引起肾脏、肝脏毒性损害及高血压、感染等症状,且疗效与用药量的比例也不理想<sup>[13]</sup>。全身用药受血-眼屏障、血浆蛋白结合等多因素的影响,虽然血药浓度可达到较高治疗浓度,但达到眼部,尤其是房水后的眼后段部分却极少。从经济角度考虑,全身用药费用也较高,故普遍用药条件受限。

### 1.2.2 眼局部应用环孢素A

**1.2.2.1 普通环孢素A滴眼液** 抗角膜移植排斥反应眼局部常应用0.5%~2%环孢素A<sup>[14]</sup>。环孢素A为中性亲脂性环寡肽,易于通过角膜上皮并积蓄于角膜基质,从而达到有效治疗浓度<sup>[15]</sup>。在角膜免疫排斥反应的类型中,最常见的为内皮型排斥。环孢素A属于大分子物质,水溶性差,导致滴眼剂的眼内通透性较差,故环孢素A滴眼液多以油质作为载体。使用含高浓度的环孢素A蓖麻油溶液点眼后,角膜和结膜中均发现高浓度的环孢素A蓄积,相反,全身组织和血液中的浓度则相对较低。实施全角膜移植术后,采用含同样浓度环孢素A的油溶液点眼,可检测到环孢素A的全血质量浓度更低,而眼部浓度仍高<sup>[16]</sup>。环孢素A滴眼液对肾损害极小,对肝脏有轻度影响,但经实验对照观察发现,实验组与对照组无统计学差异。环孢素A滴眼液局部用药可在角膜中保持高浓度,从而提高疗效,可减少全身用药的不良反<sup>[17]</sup>。

但油质成分常引起眼局部充血、痒感、疼痛等不适,甚至会导致角膜上皮细胞的损害。从角膜表面停留时间来看,滴眼剂留驻时间较短,如要达到最佳治疗效果,患者需长期、频繁点用环孢素A滴眼液,可能影响治疗依从性<sup>[18]</sup>。

**1.2.2.2 环孢素A纳米粒滴眼液** 马科等<sup>[18]</sup>利用生物相容及可降解的纳米材料,对环孢素A包裹后制备成环孢素A纳米粒的水溶制剂,减缓药物释放,延长了药物的作用时间,有利于其发挥作用,且增加了患者滴用环孢素A的舒适度。大鼠角膜移植术后观察14d后发现,0.5%、1%及2%环孢素A纳米粒滴眼液(3次/d,1滴/次)均可明显抗角膜移植术后排斥反应,且在较低浓度下就可显示出抗排斥作用,2%环孢素A纳米粒滴眼液组的效果可能优于0.5%环孢素A纳米粒滴眼液组。环孢素A纳米粒滴眼液具有良好临床应用前景,而对其抗免疫反应的具体机制,尚需进一步研究。

**1.2.2.3 环孢素A缓释系统植入前房** 刘昭升等<sup>[19]</sup>发现应用高浓度环孢素A滴眼液后,仅可在角膜浅层及结膜等处测得高浓度的环孢素A,到达角膜内皮细胞层的成分达不到滴眼液浓度的9%。角膜移植术后,前房中环孢素A的浓度与植片存活状况直接相关。前房植入环孢素A缓释系统(cyclosporine A drug delivery system, CycA DDS)可以持续释放药物,维持环孢素A在前房内的浓度,延长植片存活时间。前房中高浓度环孢素A可以直接移植T淋巴细胞对植片内皮的损害,使其抗原不能被睫状体、虹膜途径识别,有效抑制角膜移植术后免疫排斥反应。

陈梦等<sup>[5]</sup>的研究中由环孢素A与载体材料PLGA组成CycA DDS,微球剂量为1.2mg,质量浓度12g/L,发现早期便可在房水中达到较高的环孢素A药物浓度。此系统暂未发现毒性反应,对眼局部组织有轻度慢性炎性反应,但这些反应可随时间延长而减轻,针对角膜、晶状体

及视网膜则未见毒性反应,可见此系统具有较好的眼内生物相容性,从而减少排斥反应的发生。

随着技术不断完善,前房植入不同释药速率的CycA DDS有望实现,经过更进一步的探索后,可成为临床防治高危角膜移植术后免疫排斥反应的一条新且更为有效的局部用药途径。

### 2 环孢素A在中重度干眼症治疗中的应用

水通道蛋白统称“aquaporins, AQP3”,分布于多个组织器官,在眼结膜的上皮细胞、杯状细胞和腺样层,角膜上皮及内皮层含有丰富的AQP3<sup>[20]</sup>。低浓度环孢素A滴眼液治疗干眼症的机制包括抑制淋巴细胞、增加结膜杯状细胞、上调结膜上皮细胞和杯状细胞及腺样层AQP3的表达量<sup>[21]</sup>,从而修复角膜上皮。上调AQP3可有效增加水和甘油的转运,足以保证角膜上皮愈合过程中的能量代谢所需。

既往研究中,局部应用0.05%环孢素A是治疗干眼的有效方法<sup>[22]</sup>,抗炎和免疫抑制治疗适合于中重度干眼伴眼表炎症反应的患者。

在马可等<sup>[23]</sup>的随机双盲安慰剂平行对照试验中,发现0.05%环孢素A滴眼液(II)点眼3次/d,1滴/次,持续治疗84d,可有效缓解干眼的症状,减轻结膜充血症状,增加泪液基础分泌,从而减少角膜上皮的损害,且有效提高视觉质量。此治疗方法对视力不产生影响,患者无不适感,未见全身不良反应。除单独应用以外,环孢素A和质量分数1%甲基强的松龙可联合使用,其治疗效果优于单独应用使用糖皮质激素<sup>[24]</sup>。低浓度环孢素A滴眼液能够在眼部获得较理想的血药浓度,不良反应少,中重度干眼症患者可显著改善眼部症状,从而提高生活质量。

### 3 环孢素A在蚕食性角膜溃疡治疗中的应用

蚕蚀性角膜溃疡可单眼或双眼发病,是一种进行性的慢性疼痛性角膜溃疡,溃疡可沿角膜缘或向角膜中央进展,边缘呈穿凿状,最终导致角膜变薄、瘢痕化及血管化,甚至引起角膜穿孔,是目前临床上治疗最为棘手的致盲性眼病之一。

近年来,随着药物的研究发展及手术技巧的提高,治愈率也得到明显提高。但对于重症患者,尤其是累及巩膜的难治性蚕蚀性角膜溃疡,依然存在复发率高的情况。目前认为蚕蚀性角膜溃疡仍是一种自身免疫性疾病。蚕蚀性角膜溃疡术后复发原因除了与自身的免疫因素相关,未规律的用药是重要原因之一。

蚕蚀性角膜溃疡周围辅助性和抑制性T细胞的比值明显高于正常组织,病理检查见大量T、B淋巴细胞、浆细胞和多形性粒细胞浸润,提示蚕蚀性角膜溃疡患者存在全身免疫反应异常<sup>[25]</sup>,因此免疫抑制剂的应用在治疗中起关键作用。

糖皮质激素是最早用于治疗蚕蚀性角膜溃疡的药物,能针对自身免疫反应的多个环节发挥作用。但由于该病常较难控制且反复发作,单用糖皮质激素效果并不理想<sup>[26]</sup>,且长期使用易导致多种全身系统疾病。

现提倡全身应用环孢素A联合糖皮质激素治疗<sup>[27]</sup>,口服环孢素A每日4mg/kg分两次,症状好转后减至50mg,2次/d,持续6mo直到无复发;强的松每日1mg/kg,好转后减至10mg维持量;局部滴用1%环孢素A滴眼液4次/d,缓解后改2次/d;妥布霉素地塞米松滴眼液4次/d,充血消失则2次/wk。但用药期间一定要规律监测血压、血常规、尿常规、肝肾功能等。环孢素A能有效降低免疫反应强度,减少术后复发,从而提高治愈率。全身应用免疫抑制剂联合局部



手术治疗是安全有效的,术后全身和局部合理的免疫抑制剂应用是保证手术成功、提高手术成功率的重要措施。

#### 4 环孢素 A 在葡萄膜疾病治疗中的应用

**4.1 葡萄膜炎的治疗** 葡萄膜炎是指发生在葡萄膜、视网膜、视网膜血管及玻璃体的炎症,属于全身性自身免疫性疾病,易复发,易引起并发症。以往为预防实验中发生的自体免疫性葡萄膜炎,Nussenblatt 等<sup>[28]</sup>经扁平部注入环孢素 A 到玻璃体腔。后因为环孢素 A 半衰期短在体内消除快,要维持药物浓度就必须反复穿刺注入,不适合临床应用。

Gilger 等<sup>[29]</sup>将环孢素 A 缓释系统植入兔玻璃体腔后,证明对葡萄膜炎性反应有较好的移植效果,但由于该载体不可降解,需手术取出,不适合临床应用。在董晓光等<sup>[30]</sup>的试验中,切除兔玻璃体建立全葡萄膜炎模型后植入环孢素 A DDS,以可眼内降解的新型生物降解缓释剂 PLAG 为载体材料,克服上述难题,玻璃体切除后眼内的液体环境进一步加强环孢素 A 的有效分布和扩散。同时需配合全身葡萄膜炎治疗,才能更理想地解决复发问题。

**4.2 难治性免疫相关角膜溃疡的治疗** 难治性免疫相关角膜溃疡是指进展持续、部分累及巩膜、对角膜破坏严重甚至穿孔的角膜缘溃疡,患者多伴有全身免疫性疾病,易复发,治疗困难。目前多使用全身糖皮质激素及免疫抑制剂的有效方法,但需长期应用并严密监测,限制了临床应用<sup>[31]</sup>。有研究表明,强效免疫抑制剂他克莫司滴眼,可抑制局部免疫性炎症反应,全身吸收量少,因此导致的不良反应较少<sup>[32]</sup>。炎症控制后逐步减少用量可有效防止复发<sup>[33]</sup>,但未进行较长时间的随访跟踪及大数据分析。

**4.3 白塞病的治疗** 白塞病 (Behcet Disease, BD) 是一种以复发性葡萄膜炎、口腔溃疡、皮肤损害和生殖器溃疡为特征的疾病,常累及多系统,可导致闭塞性血管炎。以 HLA-B51 表达较高的人群多见,多为 20~40 岁男性患者<sup>[34]</sup>。目前治疗方法主要有糖皮质激素、免疫抑制剂及生物制剂治疗。既往每日使用糖皮质激素泼尼松治疗,好转后每周递减剂量;重症患者每日静脉甲基泼尼松龙冲击治疗,3~5d 后改口服泼尼松;曲安奈德注入玻璃体也是预防 Behcet 病复发的有效方法<sup>[35]</sup>。糖皮质激素可控制急性期炎症反应,但长期应用常导致消化道溃疡、糖尿病、骨质疏松等全身不良反应,不是理想的治疗手段。

生物制剂主要有干扰素  $\alpha$  及抗肿瘤坏死因子制剂等,主要适用于对免疫抑制治疗不敏感或不耐受的患者<sup>[36]</sup>。能有效抑制炎症反应,但副作用较多且严重。Comarmond 等<sup>[37]</sup>通过对比英孚利昔与环孢素治疗,证明新型生物制剂对难治性白塞病葡萄膜炎的效果好于传统环孢素单一治疗。

免疫抑制剂常用的药物包括环孢素、硫唑嘌呤和苯丁酸氮芥等。其中环孢素 A 是应用最广泛治疗白塞病的药物,其联合 0.2~0.4mg/kg 糖皮质激素是首选治疗方案,起始治疗为每天 3~5mg/kg,疗效明显后可逐步减轻剂量,维持量为每天 2mg/kg,不可突然停药。Özdamar 等<sup>[38]</sup>使用此方案治疗 38mo 后疗效显著,只有 17.3% 患者因高血压等严重反应中断治疗。Akman 等<sup>[39]</sup>使用环孢素 A 与环磷酰胺对比试验,结果显示前者能迅速抑制炎症反应并有效提高视敏度。吴红华等<sup>[40]</sup>对 100 例葡萄膜炎予以激素联合环孢素 A 治疗,77% 患者均症状好转,治疗不佳者使用新型生物制剂治疗,效果较好。但环孢素 A 可能使神经系统基础疾病加重,因此在神经型白塞病应用中需注意避免。

**4.4 Vogt-小柳原田综合征** Vogt-小柳原田综合征 (VKH) 是累及皮肤、内耳、脑膜及眼部的全身多系统免

疫性疾病,起病急、病因复杂、治疗困难且预后不佳,常表现为双眼弥漫性肉芽肿性全葡萄膜炎和浆液性视网膜脱离<sup>[41]</sup>。治疗原则是早期足量和足够长时间的糖皮质激素应用,根据眼底及视力情况逐渐减量并维持 6mo 以上<sup>[42]</sup>。能有效控制炎症,但部分患者无法控制脉络膜炎,仍存在致盲可能。针对此类患者应辅助免疫抑制剂治疗,其中环孢素 A 和硫唑嘌呤最常用。Cuchacovich 等<sup>[43]</sup>对比环孢素 A (3~5mg/kg) 及硫唑嘌呤 (2~3mg/kg) 治疗复发性 VKH 患者,用药 1a 以上后发现,免疫抑制剂控制炎症效果均好,环孢素组更佳。裴锦云等<sup>[44]</sup>对 37 例患者实用糖皮质激素联合环孢素或硫唑嘌呤平均治疗 18mo,86.5% 患者炎症得到控制且未复发。

**4.5 交感性眼炎** 交感性眼炎 (SO) 是一眼眼球穿孔或内眼手术后,导致的双眼非坏死性肉芽肿型葡萄膜炎,多认为属于刺激眼引发的自身免疫反应。传统治疗为早期大剂量的糖皮质激素应用,炎症控制后逐渐减量,达维持量后继续用药 3~6mo 再试行停药<sup>[45]</sup>。针对难治性、不耐受或不敏感糖皮质激素、复发病例,免疫抑制剂一般为补充治疗方案,联合治疗在激素减量前执行,对难治性病例推荐联合使用多种免疫抑制剂,如环孢素 A 每天 5mg/kg 联合麦考酚酯每天 2 次 1g 口服,其中环孢素 A 维持剂量每天 1mg/kg<sup>[46]</sup>。由于其联合治疗的毒副作用,治疗中应严密监测血红蛋白、血细胞及肝肾功能<sup>[47]</sup>。

#### 5 小结

环孢素 A 是一种新型强效的免疫抑制剂,以其作用强、特异性高而广泛应用于防治多种器官移植术后的免疫排斥反应。因更直接快速针对性到达患处,局部滴用环孢素 A 普遍比口服更降低术后排斥反应的发生率,经济角度考虑也更胜一筹。普通环孢素 A 滴眼液易于达到有效治疗浓度,但其油脂成分常引起眼局部不适,且在角膜停留时间较短,需频繁滴用,易影响治疗依从性。环孢素 A 纳米滴眼液则可消除此不便,其相关免疫排斥机制还需进一步研究。环孢素 A 缓释系统植入前房有较好的眼内生物相容性,有望成为临床防治高危角膜移植术后免疫排斥反应的新型局部用药途径。0.05% 环孢素 A 滴眼液规律滴眼,是缓解干眼症状的有效治疗手段。除单独应用外,与糖皮质激素联合使用则能达到更理想的治疗效果。目前提倡全身应用环孢素 A 联合糖皮质激素治疗蚕食性角膜溃疡,可有效降低免疫反应强度,提高治愈率。针对葡萄膜炎,玻璃体切除后植入环孢素 A DDS,配合全身葡萄膜炎治疗,可有效加强环孢素 A 分布和扩散,更理想地解决复发问题。对于难治性免疫相关角膜溃疡、白塞病、Vogt-小柳原田综合征、交感性眼炎等葡萄膜疾病,以传统疗法搭配环孢素 A 口服全身治疗,并严密监测血红蛋白、血细胞及肝肾功能,可进一步加强治疗,控制炎症及复发。

总之,近年来针对环孢素 A 对眼部疾病的应用研究已有较大进展,仍需进一步对疗效及排斥反应进行研究,以期进行更安全有效的广泛应用。

#### 参考文献

- 1 白鹤. 环孢素 A 对免疫功能的影响. 中国实用医药 2015;23: 277-278
- 2 Prabhasawat P, Tesavibul N, Mahawong W. A randomized double-masked study of 0.05% cyclosporine ophthalmic emulsion in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2012; 31(12): 1386-1393
- 3 Li Q, Xi XH. Research development of the preventions and treatments of immunological rejection after corneal transplantation. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2006; 6(5): 1126-1129
- 4 Costa DC, De Castro RS, Kara-Jose N. Case-control study of subconjunctival triamcinolone acetonide injection vs intravenous

methylprednisolone pulse in the treatment of endothelial corneal allograft rejection. *Eye* 2009; 23(3): 708-714

5 陈梦, 洪晶, 曲洪强, 等. 环孢素 A 不同给药方式抑制兔眼穿透角膜移植术后免疫排斥反应的研究. *中华实验眼科杂志* 2013; 31(11): 1021-1025

6 王洋, 刑春生, 周星, 等. 免疫抑制剂用于角膜移植排斥反应的临床应用评价. *中国组织工程研究* 2012; 16(31): 5853-5860

7 沈亚君, 吕学峰, 黄新潮. 盐酸奥洛他定联合环孢素 A 治疗特应性角膜结膜炎临床观察. *中华实验眼科杂志* 2012; 30(1): 81-82

8 Solomon A, Dursun D, Liu Z, et al. Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(10): 2283-2292

9 Ferrand-Drake M, Zhu C, Gido C, et al. Cyclosporin A prevents calpain activation despite increased intracellular calcium concentrations, as well as translocation of apoptosis-inducing factor, cytochrome C and caspase-3 activation in neurons exposed to transient hypoglycemia. *J Neurochem* 2003; 85(6): 1431-1442

10 Sekelj S, Dekaris I, Balog T, et al. Vascular endothelial growth factor in a recipient cornea acts as a prognostic factor for corneal graft reaction development. *Curr Eye Res* 2015; 40(4): 407-414

11 李福强, 李宇, 熊雅红. 环孢素 A 对高危角膜移植术患者房水炎症因子影响及临床效果研究. *临床眼科杂志* 2016; 24(3): 203-206

12 Yamazoe K, Yamazoe K, Yamaguchi T, et al. Efficacy and safety of systemic tacrolimus in high-risk penetrating keratoplasty after graft failure with systemic cyclosporine. *Cornea* 2014; 33(11): 1157-1163

13 Shen J, Deng Y, Jin X, et al. Thiolated nanostructured lipid carriers as a potential ocular drug delivery system for cyclosporine A; improving in vivo ocular distribution. *Int J Pharmaceutics* 2010; 402(1): 248-253

14 Sinha R, Jhanji V, Verma K, et al. Efficacy of topical cyclosporine A 2% in prevention of graft rejection in high-risk keratoplasty: a randomized controlled trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248(8): 1167-1172

15 Utine CA, Stern M, Akpek EK. Clinical review: topical ophthalmic use of cyclosporin A. *Ocular Immunol Inflamm* 2010; 18(5): 352-361

16 Lee J, Pelis RM. Drug transport by the blood-aqueous humor barrier of the eye. *Drug Metabolism Disposition* 2016; 44(10): 1675-1681

17 Zhang MC, Bian F. Emphasizing the prevention and anti-inflammation research of dry eye disease. *China J Ophthalmol* 2013; 49(1): 6-7

18 马科, 张海娟, 吴雁, 等. 环孢素 A 纳米粒滴眼液抗大鼠角膜移植术后排斥反应的实验研究. *眼科* 2012; 21(1): 55-59

19 刘昭升, 谢立信, 史伟云, 等. 环孢素 A 缓释系统的眼内释药性和生物相容性的实验研究. *中华眼科杂志* 2004; 40(2): 108-112

20 Tan X, Sun S, Liu Y, et al. Analysis of Th17-associated cytokines in tears of patients with dry eye syndrome. *Eye* 2014; 28(5): 608-613

21 Corrales RM, de Paiva CS, Li DQ, et al. Entrapment of conjunctival goblet cells by desiccation-induced cornification. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(6): 3492-3499

22 Sacchetti M, Mantelli F, Lambiase A, et al. Systematic review of randomised clinical trials on topical cyclosporin A for the treatment of dry eye disease. *Br J Ophthalmol* 2014; 98(8): 1016-1022

23 马科, 吕仲平, 廖晋英, 等. 0.05% 环孢素 A 滴眼液治疗干眼的有效性和安全性临床评价. *中华实验眼科杂志* 2015; 33(7): 655-658

24 Byun Y, Kwon SM, Seo KY, et al. Efficacy of combined 0.05% cyclosporine and 1% methylprednisolone treatment for chronic dry eye. *Cornea* 2012; 31(5): 509-513

25 Shinomiya K, Ueta M, Sotozono C, et al. Immunohistochemical analysis of inflammatory limbal conjunctiva adjacent to Mooren's ulcer.

*Br J Ophthalmol* 2013; 97(3): 362-366

26 Saw VPJ, Cornelius N, Salama AD, et al. Infliximab therapy for aggressive Mooren ulceration. *Arch Ophthalmol* 2008; 126(5): 734-735

27 刘明娜, 孙秀丽, 史伟云. 难治性蚕蚀性角膜溃疡合并坏死性巩膜炎的临床治疗. *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2013; 15(8): 475-478

28 Nussenblatt RB, Dinning WJ, Fujikawa LS, et al. Local cyclosporine therapy for experimental autoimmune uveitis in rats. *Arch Ophthalmol* 1985; 103(10): 1559-1562

29 Gilger BC, Malok E, Stewart T, et al. Effect of an intravitreal cyclosporine implant on experimental uveitis in horses. *Veterinary Immunol Immunopathol* 2000; 76(3): 239-255

30 董晓光, 徐玉梅, 原公强, 等. 环孢素 A 缓释系统眼内植入治疗葡萄膜炎的实验研究. *中华眼科杂志* 2005; 41(7): 636-641

31 Yagci A. Update on peripheral ulcerative keratitis. *Clin Ophthalmol* 2012; 6(5): 747-754

32 Lee Y J, Kim SW, Seo K Y. Application for tacrolimus ointment in treating refractory inflammatory ocular surface diseases. *Am J Ophthalmol* 2013; 155(5): 804-813

33 祝磊, 王丽娅, 张俊杰, 等. 0.05% 他克莫司滴眼液治疗难治性免疫相关角膜溃疡的疗效及安全性研究. *中华实验眼科杂志* 2015; 33(9): 823-827

34 Mesquida M, Molins B, Llorenç V, et al. Current and future treatments for Behçet's uveitis: road to remission. *Int Ophthalmol* 2014; 34(2): 365-381

35 Yalçındag FN, Can E, Özdemir Ö. Intravenous methylprednisolone pulse therapy for acute posterior segment uveitis attacks in Behçet's disease. *Ann Ophthalmol* 2007; 39(3): 194-197

36 Imrie FR, Dick AD. Biologics in the treatment of uveitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2007; 18(6): 481-486

37 Comarmond C, Wechsler B, Cacoub P, et al. Approaches to immunosuppression in Behçet's disease. *Immunotherapy* 2013; 5(7): 743-754

38 Özdal PÇ, Ortaç S, Taskintuna I, et al. Long-term therapy with low dose cyclosporin A in ocular Behçet's disease. *Documenta Ophthalmologica* 2002; 105(3): 301-312

39 Akman DG, Ayranci O, Kurtuncu M, et al. Cyclosporine for Behçet's uveitis: Is it associated with an increased risk of neurological involvement? *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26(4): S84

40 吴红华, 李国华, 陈华, 等. 白塞病眼病 111 例临床分析. *中华内科杂志* 2014; 53(1): 44-47

41 Greco A, Fusconi M, Gallo A, et al. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Autoimmunity Reviews* 2013; 12(11): 1033-1038

42 郑曰忠. Vogt-小柳-原田病的诊治进展及存在问题. *中华眼科杂志* 2012; 48(6): 572-576

43 Cuchacovich M, Solanes F, Díaz G, et al. Comparison of the clinical efficacy of two different immunosuppressive regimens in patients with chronic Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ocular Immunol Inflamm* 2010; 18(3): 200-207

44 裴锦云, 郑曰忠. Vogt-小柳-原田病诊治分析. *中国实用眼科杂志* 2015; 33(9): 1013-1017

45 Bansal R, Gupta V, Gupta A. Current approach in the diagnosis and management of panuveitis. *Indian J Ophthalmol* 2010; 58(1): 45-54

46 Vote BJ, Hall A, Cairns J, et al. Changing trends in sympathetic ophthalmia. *Clin Exp Ophthalmol* 2004; 32(5): 542-545

47 Attia S, Jenzeri S, Chtioui I, et al. Sympathetic ophthalmia manifesting with conjunctival chemosis. *Int Ophthalmol* 2010; 30(5): 607-609