

# 环孢素联合泪点栓塞治疗原发性干燥综合征患者干眼的临床疗效

安琳, 韦秋红, 蔡晶晶, 杨赅雯, 张荣

引用: 安琳, 韦秋红, 蔡晶晶, 等. 环孢素联合泪点栓塞治疗原发性干燥综合征患者干眼的临床疗效. 国际眼科杂志, 2025, 25(1): 128-133.

基金项目: 保定市科技计划项目 (No.2241ZF233)

作者单位: (071000) 中国河北省保定市第一中心医院眼一科

作者简介: 安琳, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 眼科临床。

通讯作者: 安琳. [yzxyykal@163.com](mailto:yzxyykal@163.com)

收稿日期: 2024-03-28 修回日期: 2024-12-02

## 摘要

**目的:** 分析环孢素联合泪点栓塞治疗原发性干燥综合征患者干眼患者的临床效果。

**方法:** 回顾性分析 2022-06/2023-09 就诊于保定市第一中心医院经眼科与风湿免疫科多学科会诊后确诊为原发性干燥综合征干眼患者 60 例 120 眼临床资料。所有患者均进行原发性干燥综合征常规治疗, 根据干眼治疗方法不同分为三组: A 组 20 例 40 眼使用 0.3% 玻璃酸钠滴眼液治疗; B 组 20 例 40 眼使用 0.3% 玻璃酸钠滴眼液+0.05% 环孢素滴眼液治疗; C 组 20 例 40 眼使用 0.3% 玻璃酸钠滴眼液+0.05% 环孢素滴眼液联合双眼上下泪点行泪点栓塞治疗。比较三组患者治疗前, 治疗后 4、8、12 wk 眼表疾病评分指数 (OSDI) 评分、结膜充血评分、泪膜破裂时间 (BUT)、泪河高度 (TMH)、角膜荧光素染色 (FL) 评分和泪液分泌量, 治疗前及治疗后 12 wk 检测泪液中炎症因子白介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和白介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 含量, 观察不良反应发生情况。

**结果:** 治疗后 4、8、12 wk, 三组患者 OSDI 评分、结膜充血评分和 FL 评分均低于治疗前, BUT、TMH 和泪液分泌量均高于治疗前 (均  $P < 0.001$ ), C 组患者 OSDI 评分均低于 A 组和 B 组, B 组低于 A 组 (均  $P < 0.001$ ), C 组患者 BUT、TMH 和泪液分泌量均高于 A 组和 B 组, B 组均高于 A 组 (均  $P < 0.001$ )。治疗后 12 wk, 三组患者泪液中 IL-6、TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  水平均较治疗前降低, 且 C 组低于 A 组和 B 组, B 组低于 A 组 (均  $P < 0.001$ )。治疗随访期间三组患者不良反应发生率比较无差异 ( $P > 0.05$ )。

**结论:** 联合应用环孢素和泪点栓塞治疗可改善中重度干眼患者临床症状, 提高其泪膜和角膜功能, 增加泪液分泌量, 降低泪液炎症因子水平, 安全有效。

**关键词:** 干眼; 环孢素; 泪点栓塞; 结膜充血评分; 泪液炎症因子; 原发性干燥综合征

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2025.1.23

## Clinical outcomes of cyclosporine combined with lacrimal plug in the treatment of dry eye in patients with primary Sjögren's syndrome

An Lin, Wei QiuHong, Cai Jingjing, Yang Chengwen, Zhang Rong

**Foundation item:** Baoding City Science and Technology Plan Project (No.2241ZF233)

First Department of Ophthalmology, Baoding No.1 Central Hospital, Baoding 071000, Hebei Province, China

**Correspondence to:** An Lin. First Department of Ophthalmology, Baoding No.1 Central Hospital, Baoding 071000, Hebei Province, China. [yzxyykal@163.com](mailto:yzxyykal@163.com)

Received: 2024-03-28 Accepted: 2024-12-02

## Abstract

• **AIM:** To analyze the clinical outcomes of cyclosporine combined with lacrimal plug in the treatment of dry eye in patients with primary Sjögren's syndrome.

• **METHODS:** The clinical data of 60 patients (120 eyes) who were admitted to the ophthalmology department and rheumatology and immunology department of Baoding No. 1 Central Hospital and were diagnosed with Sjögren's syndrome dry eye after multidisciplinary consultation from June 2022 to September 2023 were retrospectively analyzed. All the patients received regular treatment of primary Sjögren's syndrome, and they were divided into three groups according to treatment methods: A, B and C, with 20 cases (40 eyes) in each group. The group A received 0.3% sodium hyaluronate eyedrops, the group B received 0.3% sodium hyaluronate eyedrops plus 0.05% cyclosporine eyedrops, and the group C received 0.3% sodium hyaluronate eyedrops plus 0.05% cyclosporine eyedrops combined with binocular lacrimal plugs. The ocular surface disease index (OSDI) score, conjunctival hyperemia score, tear film breakup time (BUT), tear meniscus height (TMH), corneal fluorescein staining (FL) score and tear secretion of the three groups of patients were compared before and at 4, 8 and 12 wk after treatment. The contents of inflammatory factors such as interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) in tears were detected before and at 12 wk after treatment.

• **RESULTS:** At 4, 8 and 12 wk after treatment, the scores of OSDI, conjunctival hyperemia score and FL in the three

groups of patients were lower than those before treatment, and the BUT, TMH and tear secretion were higher than those before treatment (all  $P < 0.001$ ). The OSDI score of the group C was lower than that of the group A and B, and the group B was lower than the group A (all  $P < 0.001$ ). The BUT, TMH and tear secretion of the group C were higher than those of the group A and B, with the group B higher than the group A (all  $P < 0.001$ ). At 12 wk after treatment, the levels of IL-6, TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in the tears of the three groups of patients were lower than those before treatment, with the group C lower than the group A and B, and the group B lower than the group A (all  $P < 0.001$ ). There was no statistical significant difference in the incidence of adverse reactions among the three groups of patients ( $P > 0.05$ ).

• **CONCLUSION:** The combined use of cyclosporine and lacrimal plug is safe and effective in improving the clinical symptoms of patients with moderate and severe dry eye, promoting the function of tear film and cornea, increasing tears secretion, and reducing the level of tear inflammatory factors.

• **KEYWORDS:** dry eye; cyclosporine; lacrimal plug; conjunctival hyperemia score; tear inflammatory factor; Sjögren's syndrome

**Citation:** An L, Wei QH, Cai JJ, et al. Clinical outcomes of cyclosporine combined with lacrimal plug in the treatment of dry eye in patients with primary Sjögren's syndrome. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2025,25(1):128-133.

## 0 引言

据报道干眼发生率在 21%–30%，医疗机构门诊就诊的干眼患者占眼科总就诊人数的 30% 以上，已成为继近视之后又一国民眼健康问题<sup>[1]</sup>。2020 年《中国干眼专家共识：定义和分类（2020 年）》提出，我国干眼分类为五类：水液缺乏型、脂质异常型、黏蛋白异常型、泪液动力学异常型、混合型干眼<sup>[2]</sup>。目前干眼领域，脂质异常型及相关的混合型干眼的治疗研究热度高，但水液缺乏型为主及相关的混合型干眼的病因探究与治疗关注度稍低，而往往这种类型干眼就诊时已是中重度，尤其是免疫相关性干眼，重视度低，漏诊率高，治疗周期长，普通干眼治疗效果差。近年来随着干眼门诊的规范化开展，以及眼科与风湿免疫科的双向转诊合作化趋势增强，干眼门诊接诊免疫相关性干眼患者越来越多，尤其是以眼干为首诊的干燥综合征患者日益增多。国际上一般将干燥综合征分为原发性和继发性两类，其中原发性干燥综合征多见于中老年女性，约占全部病例的 90%<sup>[3]</sup>。眼干发生于 85% 的原发性干燥综合征患者，常主诉双眼干涩、痒痛、砂粒样磨擦感，严重时发生角膜结膜炎，故急需探究更适宜的治疗方案提高此类患者诊治水平。0.05% 环孢素滴眼液作为近期干眼治疗领域新兴的免疫抑制剂药物在临床逐渐开展使用，泪点栓塞通过特制的栓子阻塞泪道，延长眼表自身泪液的停留时间，同时可降低泪液渗透压，恢复和维持眼表健康环境，已被国际干眼工作组推荐为中重度干眼的治疗措施之一<sup>[4]</sup>。既往鲜有研究探讨泪点栓塞联合环孢素滴眼液治疗中重度干眼的临床疗效，鉴于此，本研究对比二者联合应用与

单独应用的临床效果，旨在探讨何种综合治疗方案对中重度干眼的治疗效果更优，现报告如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 回顾性收集 2022-06/2023-09 就诊于保定市第一中心医院经眼科与风湿免疫科多学科会诊后确诊为原发性干燥综合征的干眼患者 60 例 120 眼临床资料。所有患者均进行原发性干燥综合征常规治疗，根据干眼治疗方法不同分为三组：A 组 20 例 40 眼使用 0.3% 玻璃酸钠滴眼液治疗；B 组 20 例 40 眼使用 0.3% 玻璃酸钠滴眼液+0.05% 环孢素滴眼液治疗；C 组 20 例 40 眼使用 0.3% 玻璃酸钠滴眼液+0.05% 环孢素滴眼液联合双眼上下泪点进行泪点栓塞治疗。纳入标准：(1) 符合美国风湿病学会 (American College Rheumatology, ACR) 与欧洲风湿病联盟 (European League Against Rheumatism criteria, EULAR) 联合推出的原发性干燥综合征分类新标准<sup>[5]</sup>，且均为双眼患病的中度干眼患者；(2) 入组前 3 mo 无眼部手术史或外伤史；(3) 已签署知情同意书者。排除标准：(1) 已植入泪点栓或入组前 3 mo 中有使用过糖皮质激素及免疫抑制剂；(2) 严重睑板腺功能障碍；(3) 长期使用隐形眼镜者；(4) 患有泪点闭锁、泪点狭窄、泪小管炎、泪囊炎等泪器疾病者；(5) 合并严重糖尿病、高血压及甲状腺疾病者；(6) 合并急性炎症期眼病及翼状胬肉、睑裂斑等影响眼表结构疾病者；(7) 存在眼睑畸形、睑内翻、睑外翻患者；(8) 严重过敏体质，或对泪点植入材料过敏者；(9) 合并其他全身免疫性疾病或免疫力低下者。本研究已获得医院伦理委员会批准。所有参与者均对治疗方案知情同意。

**1.2 方法** 所有患者均进行原发性干燥综合征常规治疗。A 组患者使用 0.3% 玻璃酸钠滴眼液缓解眼干症状，每次 1 滴，每天 4 次，持续治疗 20 d。B 组患者使用 0.3% 玻璃酸钠滴眼液+0.05% 环孢素滴眼液，每次 1 滴，每天 4 次，持续治疗 20 d。C 组患者在 B 组基础上联合双眼上下泪点进行泪点栓塞治疗。泪点栓塞手术步骤：术前冲洗泪道并给予抗生素滴眼液，应用盐酸奥布卡因滴眼液进行表面麻醉。开展泪点栓塞时，先进行下泪点栓塞。充分显露泪点后，应用显微镜手术镊夹取泪点栓子一端，将另一端置入泪点。轻推栓子，直至端头消失。

所有患者均于治疗前及治疗后 4、8、12 wk 观察以下指标：(1) 眼表疾病评分指数 (ocular surface disease index, OSDI) 评分，该量表包含 12 个问题，积分之和  $\times 25$  / 答题数，满分为 100 分，分数越高干眼程度越严重<sup>[6]</sup>。(2) 裂隙灯显微镜检查结膜充血程度，结膜无充血计 0 分，穹窿处血管呈鲜红色计 1 分，结膜充血部位达到睑裂部且血管呈深红色计 2 分，结膜充血呈弥漫性且血管颜色为紫红色计 3 分。(3) 眼表综合分析仪检测泪膜破裂时间 (break up time, BUT)、泪河高度 (tear meniscus height, TMH) 和角膜荧光素钠染色 (fluorescence staining, FL) 评分：将角膜分为 4 个象限 (上、下、鼻、颞侧)，每个象限为 0–3 分，无染色为 0 分，1–30 个点状着色为 1 分，>30 个点状着色但染色未融合为 2 分，3 分为出现角膜点状着色融合、丝状物及溃疡等。(4) 泪液分泌试验测量泪液分泌量，检查方法：于患者眼结膜囊内滴入 1 滴盐酸奥布卡因，吸除多余泪液后，将检测滤纸条悬挂于下眼睑穹窿内 1/3 处，5 min 后取出滤纸条，记录滤纸条的湿染长度。(5) 治疗前及治疗

后 12 wk 检测泪液中炎性因子白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和白介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ):应用定量分析滤纸片收集患者泪液,将其置于 EP 管中,采用酶联免疫吸附法检测各指标水平,试剂盒货号 70-EK106、70-EK182HS-24、70-EK101BHS-24。检测步骤:从冰箱取出试剂盒进行复温,配备样本。标准品稀释,加样后温育 60 min。反复洗板 5 次,在吸水纸上拍干。用微量加样器每孔先加入显色剂 A 液 50  $\mu$ L,再加入显色剂 B 液 50  $\mu$ L,微量振荡仪以 100 r/min 的速度混匀 30 s,避光显色 10 min。每孔加终止液 50  $\mu$ L,终止反应。以空白孔调零,在终止后 10 min 内,用 450 nm 波长测量各孔的 OD 值。(6)记录三组患者治疗期间不良反应发生情况,包括角膜上皮点状病变、眼周皮炎、角膜上皮缺损、眼睑瘙痒、过敏性结膜炎、溢泪等。

统计学分析:采用 SPSS 26.0 软件进行分析,符合正态分布的计量资料采用( $\bar{x}\pm s$ )描述,多组间比较采用方差分析,重复测量数据采用重复测量方差分析,进一步两两比

较采用 LSD- $t$  检验;非正态分布计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,采用秩和检验;计数资料以  $n(\%)$  表示,采用 Fisher 确切概率法。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 三组患者治疗前一般资料比较 三组患者治疗前一般资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

2.2 三组患者治疗前后 OSDI 评分比较 三组患者治疗前后 OSDI 评分比较差异有统计学意义( $F_{组别} = 378.438, P_{组别}<0.05; F_{时间} = 3369.997, P_{时间}<0.05; F_{组别\times时间} = 145.450, P_{组别\times时间}<0.05$ ),进一步两两比较结果见表 2。

2.3 三组患者治疗前后结膜充血评分比较 三组患者治疗前后结膜充血评分比较差异有统计学意义( $F_{组别} = 719.960, P_{组别}<0.05; F_{时间} = 3242.474, P_{时间}<0.05; F_{组别\times时间} = 237.291, P_{组别\times时间}<0.05$ ),进一步两两比较结果见表 3。

2.4 三组患者治疗前后 BUT 比较 三组患者治疗前后 BUT 比较差异有统计学意义( $F_{组别} = 22.350, P_{组别}<0.05; F_{时间} = 584.829, P_{时间}<0.05; F_{组别\times时间} = 32.792, P_{组别\times时间}<0.05$ ),进一步两两比较结果见表 4。

表 1 三组患者治疗前一般资料比较

组别	例数(眼数)	性别(男/女,例)	年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	病程[ $M(P_{25}, P_{75})$ , a]
A 组	20(40)	2/18	60.25 $\pm$ 11.83	3.0(2.0, 5.0)
B 组	20(40)	0/20	57.34 $\pm$ 12.25	3.0(2.0, 3.0)
C 组	20(40)	2/18	60.38 $\pm$ 11.64	3.0(2.0, 5.0)
Fisher/ $F/Z$			0.830	1.868
$P$		0.343	0.437	0.393

注:A 组使用 0.3%玻璃酸钠滴眼液治疗;B 组使用 0.3%玻璃酸钠滴眼液+0.05%环孢素滴眼液治疗;C 组使用 0.3%玻璃酸钠滴眼液+0.05%环孢素滴眼液联合双眼上下泪点行泪点栓塞治疗。

表 2 三组患者治疗前后 OSDI 评分比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 4 wk	治疗后 8 wk	治疗后 12 wk
A 组	40	60.76 $\pm$ 7.54	41.91 $\pm$ 5.32 <sup>a</sup>	30.59 $\pm$ 4.17 <sup>a,c</sup>	20.17 $\pm$ 2.44 <sup>a,c,e</sup>
B 组	40	61.18 $\pm$ 7.63	30.52 $\pm$ 4.71 <sup>a,g</sup>	20.96 $\pm$ 4.61 <sup>a,c,g</sup>	11.10 $\pm$ 1.69 <sup>a,c,e,g</sup>
C 组	40	61.94 $\pm$ 7.47	26.11 $\pm$ 4.55 <sup>a,g,i</sup>	15.41 $\pm$ 2.15 <sup>a,c,g,i</sup>	9.08 $\pm$ 1.52 <sup>a,c,e,g,i</sup>

注:A 组使用 0.3%玻璃酸钠滴眼液治疗;B 组使用 0.3%玻璃酸钠滴眼液+0.05%环孢素滴眼液治疗;C 组使用 0.3%玻璃酸钠滴眼液+0.05%环孢素滴眼液联合双眼上下泪点行泪点栓塞治疗;<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 治疗前;<sup>c</sup> $P<0.05$  vs 治疗后 4 wk;<sup>e</sup> $P<0.05$  vs 治疗后 8 wk;<sup>g</sup> $P<0.05$  vs A 组;<sup>i</sup> $P<0.05$  vs B 组。

表 3 三组患者治疗前后结膜充血评分比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 4 wk	治疗后 8 wk	治疗后 12 wk
A 组	40	2.17 $\pm$ 0.25	1.74 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>	1.30 $\pm$ 0.11 <sup>a,c</sup>	1.28 $\pm$ 0.15 <sup>a,c,e</sup>
B 组	40	2.18 $\pm$ 0.29	1.52 $\pm$ 0.18 <sup>a,g</sup>	1.18 $\pm$ 0.12 <sup>a,c,g</sup>	0.74 $\pm$ 0.12 <sup>a,c,e,g</sup>
C 组	40	2.16 $\pm$ 0.24	1.34 $\pm$ 0.11 <sup>a,g,i</sup>	0.66 $\pm$ 0.12 <sup>a,c,g,i</sup>	0.35 $\pm$ 0.06 <sup>a,c,e,g,i</sup>

注:A 组使用 0.3%玻璃酸钠滴眼液治疗;B 组使用 0.3%玻璃酸钠滴眼液+0.05%环孢素滴眼液治疗;C 组使用 0.3%玻璃酸钠滴眼液+0.05%环孢素滴眼液联合双眼上下泪点行泪点栓塞治疗;<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 治疗前;<sup>c</sup> $P<0.05$  vs 治疗后 4 wk;<sup>e</sup> $P<0.05$  vs 治疗后 8 wk;<sup>g</sup> $P<0.05$  vs A 组;<sup>i</sup> $P<0.05$  vs B 组。

表 4 三组患者治疗前后 BUT 比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 4 wk	治疗后 8 wk	治疗后 12 wk
A 组	40	4.16 $\pm$ 1.26	5.29 $\pm$ 1.34 <sup>a</sup>	6.33 $\pm$ 1.71 <sup>a,c</sup>	6.52 $\pm$ 1.25 <sup>a,c,e</sup>
B 组	40	4.19 $\pm$ 1.23	5.56 $\pm$ 1.41 <sup>a,g</sup>	6.68 $\pm$ 1.67 <sup>a,c,g</sup>	7.38 $\pm$ 1.39 <sup>a,c,e,g</sup>
C 组	40	4.15 $\pm$ 1.23	5.91 $\pm$ 1.43 <sup>a,g,i</sup>	6.79 $\pm$ 1.63 <sup>a,c,g,i</sup>	8.34 $\pm$ 1.12 <sup>a,c,e,g,i</sup>

注:A 组使用 0.3%玻璃酸钠滴眼液治疗;B 组使用 0.3%玻璃酸钠滴眼液+0.05%环孢素滴眼液治疗;C 组使用 0.3%玻璃酸钠滴眼液+0.05%环孢素滴眼液联合双眼上下泪点行泪点栓塞治疗;<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 治疗前;<sup>c</sup> $P<0.05$  vs 治疗后 4 wk;<sup>e</sup> $P<0.05$  vs 治疗后 8 wk;<sup>g</sup> $P<0.05$  vs A 组;<sup>i</sup> $P<0.05$  vs B 组。

**2.5 三组患者治疗前后 TMH 比较** 三组患者治疗前后 TMH 比较差异有统计学意义 ( $F_{\text{组别}} = 90.324, P_{\text{组别}} < 0.05$ ;  $F_{\text{时间}} = 1009.461, P_{\text{时间}} < 0.05$ ;  $F_{\text{组别} \times \text{时间}} = 12.097, P_{\text{组别} \times \text{时间}} < 0.05$ ), 进一步两两比较结果见表 5。

**2.6 三组患者治疗前后 FL 评分比较** 三组患者治疗前后 FL 评分比较差异有统计学意义 ( $F_{\text{组别}} = 25.367, P_{\text{组别}} < 0.05$ ;  $F_{\text{时间}} = 624.895, P_{\text{时间}} < 0.05$ ;  $F_{\text{组别} \times \text{时间}} = 28.383, P_{\text{组别} \times \text{时间}} < 0.05$ ), 进一步两两比较结果见表 6。

**2.7 三组患者治疗前后 S I t 比较** 三组患者治疗前后

S I t 比较差异有统计学意义 ( $F_{\text{组别}} = 17.703, P_{\text{组别}} < 0.05$ ;  $F_{\text{时间}} = 1224.483, P_{\text{时间}} < 0.05$ ;  $F_{\text{组别} \times \text{时间}} = 10.389, P_{\text{组别} \times \text{时间}} < 0.05$ ), 进一步两两比较结果见表 7。

**2.8 三组患者治疗前后泪液中 IL-6 和 TNF- $\alpha$  及 IL-8 水平比较** 治疗前, 三组患者泪液中 IL-6 和 TNF- $\alpha$  及 IL-8 水平比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后 12 wk, 三组患者泪液中 IL-6 和 TNF- $\alpha$  及 IL-8 水平均较治疗前降低, 且 C 组低于 A 组和 B 组, B 组低于 A 组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.001$ ), 见表 8-10。

表 5 三组患者治疗前后 TMH 比较

( $\bar{x} \pm s, \text{mm}$ )

组别	眼数	治疗前	治疗后 4 wk	治疗后 8 wk	治疗后 12 wk
A 组	40	0.16 $\pm$ 0.02	0.23 $\pm$ 0.04 <sup>a</sup>	0.36 $\pm$ 0.08 <sup>a,c</sup>	0.38 $\pm$ 0.11 <sup>a,c,e</sup>
B 组	40	0.17 $\pm$ 0.02	0.28 $\pm$ 0.05 <sup>a,g</sup>	0.40 $\pm$ 0.04 <sup>a,c,g</sup>	0.45 $\pm$ 0.02 <sup>a,c,e,g</sup>
C 组	40	0.18 $\pm$ 0.01	0.35 $\pm$ 0.08 <sup>a,g,i</sup>	0.42 $\pm$ 0.04 <sup>a,c,g,i</sup>	0.52 $\pm$ 0.13 <sup>a,c,e,g,i</sup>

注: A 组使用 0.3% 玻璃酸钠滴眼液治疗; B 组使用 0.3% 玻璃酸钠滴眼液+0.05% 环孢素滴眼液治疗; C 组使用 0.3% 玻璃酸钠滴眼液+0.05% 环孢素滴眼液联合双眼上下泪点行泪点栓塞治疗; <sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 治疗前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 治疗后 4 wk; <sup>e</sup> $P < 0.05$  vs 治疗后 8 wk; <sup>g</sup> $P < 0.05$  vs A 组; <sup>i</sup> $P < 0.05$  vs B 组。

表 6 三组患者治疗前后 FL 评分比较

( $\bar{x} \pm s, \text{分}$ )

组别	眼数	治疗前	治疗后 4 wk	治疗后 8 wk	治疗后 12 wk
A 组	40	8.76 $\pm$ 1.24	7.51 $\pm$ 1.15 <sup>a</sup>	6.28 $\pm$ 1.30 <sup>a,c</sup>	6.34 $\pm$ 1.27 <sup>a,c,e</sup>
B 组	40	8.74 $\pm$ 1.28	7.32 $\pm$ 1.16 <sup>a,g</sup>	5.31 $\pm$ 1.18 <sup>a,c,g</sup>	4.98 $\pm$ 1.33 <sup>a,c,e,g</sup>
C 组	40	8.75 $\pm$ 1.25	7.08 $\pm$ 1.19 <sup>a,g,i</sup>	5.39 $\pm$ 1.21 <sup>a,c,g,i</sup>	3.91 $\pm$ 1.08 <sup>a,c,e,g,i</sup>

注: A 组使用 0.3% 玻璃酸钠滴眼液治疗; B 组使用 0.3% 玻璃酸钠滴眼液+0.05% 环孢素滴眼液治疗; C 组使用 0.3% 玻璃酸钠滴眼液+0.05% 环孢素滴眼液联合双眼上下泪点行泪点栓塞治疗; <sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 治疗前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 治疗后 4 wk; <sup>e</sup> $P < 0.05$  vs 治疗后 8 wk; <sup>g</sup> $P < 0.05$  vs A 组; <sup>i</sup> $P < 0.05$  vs B 组。

表 7 三组患者治疗前后 S I t 比较

( $\bar{x} \pm s, \text{mm/5 min}$ )

组别	眼数	治疗前	治疗后 4 wk	治疗后 8 wk	治疗后 12 wk
A 组	40	5.31 $\pm$ 0.52	6.58 $\pm$ 1.14 <sup>a</sup>	8.46 $\pm$ 1.28 <sup>a,c</sup>	9.76 $\pm$ 1.34 <sup>a,c,e</sup>
B 组	40	5.34 $\pm$ 0.57	7.35 $\pm$ 1.25 <sup>a,g</sup>	9.14 $\pm$ 1.07 <sup>a,c,g</sup>	10.89 $\pm$ 1.33 <sup>a,c,e,g</sup>
C 组	40	5.30 $\pm$ 0.53	7.96 $\pm$ 1.31 <sup>a,g,i</sup>	9.89 $\pm$ 1.25 <sup>a,c,g,i</sup>	11.61 $\pm$ 1.26 <sup>a,c,e,g,i</sup>

注: A 组使用 0.3% 玻璃酸钠滴眼液治疗; B 组使用 0.3% 玻璃酸钠滴眼液+0.05% 环孢素滴眼液治疗; C 组使用 0.3% 玻璃酸钠滴眼液+0.05% 环孢素滴眼液联合双眼上下泪点行泪点栓塞治疗; <sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 治疗前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 治疗后 4 wk; <sup>e</sup> $P < 0.05$  vs 治疗后 8 wk; <sup>g</sup> $P < 0.05$  vs A 组; <sup>i</sup> $P < 0.05$  vs B 组。

表 8 三组患者治疗前后泪液中 IL-6 水平比较

( $\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$ )

组别	眼数	治疗前	治疗后 12 wk	<i>t</i>	<i>P</i>
A 组	40	111.52 $\pm$ 18.69	45.32 $\pm$ 9.52	19.961	<0.001
B 组	40	110.34 $\pm$ 18.76	40.08 $\pm$ 8.14 <sup>a</sup>	21.729	<0.001
C 组	40	112.28 $\pm$ 18.53	33.92 $\pm$ 8.73 <sup>a,c</sup>	24.195	<0.001
<i>F</i>		0.050	8.380		
<i>P</i>		0.947	<0.001		

注: A 组: 使用 0.3% 玻璃酸钠滴眼液治疗; B 组: 使用 0.3% 玻璃酸钠滴眼液+0.05% 环孢素滴眼液治疗; C 组: 使用 0.3% 玻璃酸钠滴眼液+0.05% 环孢素滴眼液联合双眼上下泪点行泪点栓塞治疗; <sup>a</sup> $P < 0.05$  vs A 组; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs C 组。

表 9 三组患者治疗前后泪液中 TNF- $\alpha$  水平比较

( $\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$ )

组别	眼数	治疗前	治疗后 12 wk	<i>t</i>	<i>P</i>
A 组	40	45.32 $\pm$ 5.28	30.14 $\pm$ 4.67	13.620	<0.001
B 组	40	46.71 $\pm$ 5.31	24.95 $\pm$ 4.33 <sup>a</sup>	20.086	<0.001
C 组	40	45.88 $\pm$ 5.17	19.98 $\pm$ 3.15 <sup>a,c</sup>	27.057	<0.001
<i>F</i>		0.350	30.680		
<i>P</i>		0.703	<0.001		

注: A 组: 使用 0.3% 玻璃酸钠滴眼液治疗; B 组: 使用 0.3% 玻璃酸钠滴眼液+0.05% 环孢素滴眼液治疗; C 组: 使用 0.3% 玻璃酸钠滴眼液+0.05% 环孢素滴眼液联合双眼上下泪点行泪点栓塞治疗; <sup>a</sup> $P < 0.05$  vs A 组; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs C 组。

表 10 三组患者治疗前后泪液中 IL- $\beta$  水平比较( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)

组别	眼数	治疗前	治疗后 12 wk	<i>t</i>	<i>P</i>
A 组	40	40.93 $\pm$ 6.33	18.81 $\pm$ 1.62	21.411	<0.001
B 组	40	41.85 $\pm$ 6.51	15.08 $\pm$ 1.35 <sup>a</sup>	25.466	<0.001
C 组	40	40.74 $\pm$ 6.48	10.33 $\pm$ 1.28 <sup>a,c</sup>	29.118	<0.001
<i>F</i>		0.170	178.110		
<i>P</i>		0.844	<0.001		

注:A组:使用0.3%玻璃酸钠滴眼液治疗;B组:使用0.3%玻璃酸钠滴眼液+0.05%环孢素滴眼液治疗;C组:使用0.3%玻璃酸钠滴眼液+0.05%环孢素滴眼液联合双眼上下泪点行泪点栓塞治疗;<sup>a</sup>*P*<0.05 vs A组;<sup>c</sup>*P*<0.05 vs C组。

**2.9 三组患者不良反应情况** A组出现1例(5%)疑似过敏性结膜炎,B组出现2例轻度眼睑瘙痒,C组1例溢泪和1例眼睑瘙痒,A组、B组和C组不良反应发生率分别为5%、10%和10%,三组不良反应发生率比较差异无统计学意义(*P*=0.804)。所有出现不良反应的患者即刻停药,停药3d后疑似过敏性结膜炎及轻度眼睑瘙痒患者相关症状消失,溢泪患者在冲出上泪点栓子后缓解。

### 3 讨论

近年来国内外干眼领域研究热度趋高,国内各地纷纷开展干眼诊疗中心,倡导干眼规范化诊疗。随着干眼门诊的规范化建设及与风湿免疫科合作的增多,眼科医师对免疫因素相关干眼关注度日益增强。免疫因素相关干眼包括干燥综合征相关干眼、移植物抗宿主病相关干眼、Stevens-Johnson综合征相关干眼等,多数患者临床症状和体征以泪液分泌减少、杯状细胞凋亡、泪液及眼表炎症因子表达增多等为主<sup>[7]</sup>。随着临床对干眼多因素机制相关研究的不断深入,针对干眼的治疗也逐渐由单纯的短暂的缓解症状而转变为改善潜在的缺陷和炎症<sup>[8]</sup>。

本研究对三种不同治疗方案治疗干眼患者临床转归进行观察,其中仅接受常规治疗的A组无论是OSDI评分、结膜充血评分、BUT、TMH、FL评分和S I t,还是泪液炎症因子水平的改善程度均不及接受联合0.05%环孢素滴眼液治疗的B组和接受泪点栓塞联合0.05%环孢素滴眼液治疗的C组显著,这提示常规基础治疗无法有效控制病情。干眼的发病机制尚未完全明确,研究发现免疫功能紊乱、遗传、环境及微生物感染等多种因素均参与其中,而T细胞与B细胞调节紊乱造成的自身抗体改变及炎症反应,是造成泪液分泌减少最主要的原因<sup>[9-11]</sup>。因此,采用免疫抑制剂可有效改善临床症状。环孢素是一种特异性免疫抑制剂,早在1981年就被用于抑制角膜移植术后的移植排斥反应<sup>[12]</sup>。随着对环孢素机制的深入了解,研究发现其可抑制钙调神经磷酸酶的活性,以及阻断线粒体通透性转换孔开放,进而促进T淋巴细胞凋亡,降低促炎因子表达,减少眼表上皮细胞凋亡<sup>[13]</sup>。同时,环孢素还可通过防止泪腺和结膜内的淋巴细胞浸润,优化眼表,增加杯状细胞数量和泪液产生,从而改善干眼症状<sup>[14-15]</sup>。除此之外,0.05%的环孢素有助于增加结膜杯状细胞密度,上调结膜上皮细胞、杯状细胞和腺层水通道蛋白的表达,加速上皮愈合,同时抑制炎症反应和免疫失调,已被陈迪等<sup>[16]</sup>研究验证其可适用于中重度干眼患者。

对比B组和C组治疗前后各临床指标可发现,治疗后4、8、12wk时,C组OSDI均低于B组,BUT、TMH和

S I t均高于B组。治疗后12wk,C组患者泪液中IL-6、TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 水平低于B组(均*P*<0.001)。三组不良反应发生率比较无统计学意义(*P*>0.05)。研究表明与单独应用0.05%环孢素治疗相比,联合应用泪点栓塞可显著改善泪膜、眼表功能,增加泪液分泌量,改善炎症反应。泪点栓塞是治疗中度及以上干眼最有效的方法之一,通过对上下泪点进行机械性栓塞可阻止泪液排出,促使眼表泪液恢复正常平衡,维持正常的眼表环境,进而减轻患者干涩、异物感、视疲劳、眼红等症状<sup>[17-19]</sup>。因此在环孢素药物治疗基础上,增用泪点栓塞这一物理治疗更有助于修复泪膜、角膜损伤,并稳定维持这一良好状况<sup>[20]</sup>。同时,本研究显示三组患者不良反应发生率比较无统计学意义,则证实了联合治疗方案的安全性。

此外,尽管本研究证实了联合应用0.05%环孢素和泪点栓塞治疗中重度干眼的有效性,但在临床研究中仍需要注意以下事项:(1)本研究中C组所有患者均进行了上下泪点栓塞,然而其中有1例患者出现溢泪现象,在冲出上泪点栓子后才得以缓解。这提示对于中重度的干眼患者,为了有效提高泪液质量,在治疗过程中需先进行下泪点栓塞,在加用人工泪液后观察BUT、TMH和S I t,根据实际情况决定是否进行上泪点栓塞;(2)目前临床已研制出多种泪点栓子,不同的泪点栓子的材质、临床疗效及经济成本均存在差异,因此还需要根据患者实际情况进行选择。此外,由于样本量有限,未来还需进一步完善研究方案以得到更加深入的研究结果。

综上所述,联合应用0.05%环孢素和泪点栓塞可改善中重度干眼患者临床症状,提高其泪膜和角膜功能,增加泪液分泌量,降低泪液炎症因子水平,安全有效,利于基层医院开展。

**利益冲突声明:**本文不存在利益冲突。

**作者贡献声明:**安琳论文选题与修改,手术操作,初稿撰写;韦秋红协助选题;蔡晶晶文献检索,数据分析;杨赅雯,张荣选题指导,数据分析,论文修改。所有作者阅读并同意最终的文本。

#### 参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 武建国.干燥综合征.临床检验杂志,2022,40(2):138-140.

- [4] Sapkota J, Rana R. Bilateral keratomalacia secondary to xerophthalmia. *Nepal J Ophthalmol*, 2022,14(28):161-165.
- [5] Aringer M, Brinks R, Dörner T, et al. European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR) SLE classification criteria item performance. *Ann Rheum Dis*, 2021,80(6):775-781.
- [6] Khan SI, Kumar A, Panda PK, et al. Xerophthalmia with secondary malabsorption syndrome in a young lady. *J Family Med Prim Care*, 2021,10(9):3515-3518.
- [7] 陆海, 王兴, 闫瑾, 等. 干眼症患者药物治疗管理模式的建立和评价. *中国医院药学杂志*, 2023,43(14):1624-1628.
- [8] O'Neil EC, Henderson M, Massaro-Giordano M, et al. Advances in dry eye disease treatment. *Curr Opin Ophthalmol*, 2019,30(3):166-178.
- [9] Gong XW, Yao HB, Wu J. Sodium hyaluronate combined with rhEGF contributes to alleviate clinical symptoms and Inflammation in patients with Xerophthalmia after cataract surgery. *BMC Ophthalmol*, 2022,22(1):58.
- [10] Alberti LR, Vasconcellos LS, Petroianu A. Cyclosporine reduces the spleen dimensions in rabbits. *Acta Cir Bras*, 2021,36(4):e360402.
- [11] 刘李芳. 强脉冲光联合重组牛 bFGF 凝胶治疗睑板腺功能障碍相关性干眼的效果观察. *现代实用医学*, 2023,35(1):47-50.
- [12] Tong L, Sun CC, Yoon KC, et al. Cyclosporine anionic and cationic ophthalmic emulsions in dry eye disease: a literature review. *Ocul Immunol Inflamm*, 2021,29(7-8):1606-1615.
- [13] Padjasek M, Qasem B, Cisło-Pakuluk A, et al. Cyclosporine A delivery platform for veterinary ophthalmology – a new concept for advanced ophthalmology. *Biomolecules*, 2022,12(10):1525.
- [14] 陈岳尧, 周仕群, 符妹丽. 百令胶囊联合环孢素 A 治疗肾病综合征疗效及对凝血和免疫功能的影响. *中南医学科学杂志*, 2021,49(4):468-472.
- [15] Sharma S, Murthy SI, Bhate M, et al. Xerophthalmia due to vitamin A deficiency following Frey's procedure for chronic calcific pancreatitis. *BMJ Case Rep*, 2021,14(5):e242710.
- [16] 陈迪, 张顺华, 卞爱玲, 等. 0.05% 环孢素滴眼液(II)治疗干燥综合征相关中重度干眼的有效性和安全性: 随机、双盲、安慰剂对照亚组研究. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2021,15(3):299-304.
- [17] 庄靖玲, 王伟鹏, 严汉银. 玻璃酸钠滴眼液联合睑板腺按摩对睑板腺功能障碍性干眼症患者的治疗效果. *川北医学院学报*, 2021,36(11):1488-1492.
- [18] 阮远飞. 泪点栓塞术联合羊膜移植术治疗干眼症并发角膜溃疡的临床疗效与安全性分析. *当代医学*, 2022,28(13):119-122.
- [19] Wang XJ, Sun WL. Radiotherapy-induced bilateral hypoglossal nerve palsy with xerostomia and xerophthalmia. *Oral Oncol*, 2022,133:106022.
- [20] Marek S, Forbes G, Avery RA, et al. Potential blindness from nutritional xerophthalmia in autistic patients. *J AAPOS*, 2023,27(4):198.e1-198.e4.