

0.05%环孢素滴眼液(Ⅱ)对中重度干眼患者角膜神经的影响

余兰慧*,熊蕊*,艾丽珍,古学军

引用:余兰慧,熊蕊,艾丽珍,等. 0.05%环孢素滴眼液(Ⅱ)对中重度干眼患者角膜神经的影响. 国际眼科杂志 2023; 23(4): 682-688

作者单位:(330006)中国江西省南昌市,南昌大学附属眼科医院江西省眼科疾病临床医学研究中心

*:余兰慧和熊蕊对本文贡献一致。

作者简介:余兰慧,硕士,住院医师,研究方向:白内障、角膜及眼表疾病;熊蕊,毕业于南昌大学,硕士,主治医师,研究方向:角膜疾病。

通讯作者:古学军,毕业于南昌大学,博士,主任医师,教授,研究方向:白内障、眼表疾病. guxuejun1204@sina.com;艾丽珍,本科,副主任医师,研究方向:眼表疾病. 1036992710@qq.com

收稿日期:2022-08-14 修回日期:2023-03-13

摘要

目的:通过观察中重度干眼患者使用0.05%环孢素(CsA)滴眼液(Ⅱ)治疗前后角膜上皮神经(SBN)数量及形态的改变,探讨国产CsA对干眼的治疗效果和对SBN的影响。

方法:前瞻性研究。选取2020-12/2022-01来南昌大学附属眼科医院就诊的中重度干眼患者20例20眼,接受国产CsA治疗,完成3mo随访。分别于治疗前,治疗后3mo进行临床评估。观察临床症状、体征、SBN形态数量的变化。

结果:治疗3mo后,眼表疾病指数(OSDI)量表评分、TBUT、Schirmer I、CFS均得到显著改善。共聚焦显微镜数据分析显示,治疗3mo后,SBN密度由 $13.49 \pm 5.43 \text{ mm/mm}^2$ 增加至 $14.93 \pm 5.34 \text{ mm/mm}^2$ ($P < 0.001$),神经弯曲度评分由 2.86 ± 0.92 分减少至 2.31 ± 0.75 分 ($P < 0.001$),串珠结构数量由 1.45 ± 0.67 个/100微米减至 1.07 ± 0.45 个/100微米 ($P < 0.001$),树突细胞(DC)数量由 5.83 ± 3.28 个/帧减少至 3.67 ± 2.24 个/帧 ($P < 0.001$)。DC数量与分支神经数量、神经弯曲度评分、神经串珠结构数量呈正相关($r_s = 0.27, P = 0.045; r_s = 0.407, P < 0.01; r_s = 0.486, P < 0.01$)。

结论:神经损伤与干眼引起的角膜炎症相关,而0.05% CsA滴眼液(Ⅱ)能有效抑制炎症,改善SBN形态和数量;通过共聚焦显微镜观察角膜SBN可以作为干眼治疗疗效评估的有效方法。

关键词:中重度干眼;0.05%环孢素滴眼液(Ⅱ);角膜上皮神经;树突细胞

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.4.30

Effects of 0.05% cyclosporine eye drops (Ⅱ) on corneal nerves of patients with moderate to severe dry eye

Lan-Hui Yu*, Rui Xiong*, Li-Zhen Ai, Xue-Jun Gu

Affiliated Eye Hospital of Nanchang University; Jiangxi Clinical Research Center for Ophthalmic Disease, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Co-first authors: Lan-Hui Yu and Rui Xiong

Correspondence to: Xue-Jun Gu. Affiliated Eye Hospital of Nanchang University; Jiangxi Clinical Research Center for Ophthalmic Disease, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. guxuejun1204@sina.com; Li-Zhen Ai. Affiliated Eye Hospital of Nanchang University; Jiangxi Clinical Research Center for Ophthalmic Disease, Nanchang 330000, Jiangxi Province, China. 1036992710@qq.com

Received:2022-08-14 Accepted:2023-03-13

Abstract

• **AIM:** To investigate the efficacy of domestic cyclosporine A (CsA) in dry eye and its effect on sub-basal nerves (SBN) by observing quantitative and morphological changes in corneal SBN of patients with moderate to severe dry eye before and after the treatment with 0.05% CsA eye drops (Ⅱ).

• **METHODS:** In this prospective study, a total of 20 patients (20 eyes) with moderate to severe dry eye who admitted to the ophthalmology department of the Affiliated Eye Hospital of Nanchang University from December 2020 to January 2022 were selected. They were treated with domestic CsA and followed up for 3mo. Clinical evaluation was carried out at baseline and at 3mo after treatment. The changes in clinical symptoms, signs and morphology and quantity of SBN were observed.

• **RESULTS:** The ocular surface disease index (OSDI) score, the tear break-up time (TBUT), Schirmer I, corneal fluorescein staining (CFS) score were significantly improved at 3mo after treatment. Confocal microscopy data analysis showed that SBN density increased from $13.49 \pm 5.43 \text{ mm/mm}^2$ to $14.93 \pm 5.34 \text{ mm/mm}^2$ ($P < 0.001$), nerve curvature scores decreased from 2.86 ± 0.92 to 2.31 ± 0.75 ($P < 0.001$), number of beaded structure decreased from $1.45 \pm 0.67/100\mu\text{m}$ to $1.07 \pm 0.45/100\mu\text{m}$ ($P < 0.001$), and the number of dendritic cell (DC) decreased from 5.83 ± 3.28 per frame to 3.67 ± 2.24 per frame at 3mo after treatment ($P < 0.001$). The number of DC was positively correlated with the number of branch nerves, the grade of nerve curvature and the number of nerve

bead. ($r_s = 0.27$, $P = 0.045$; $r_s = 0.407$, $P < 0.01$; $r_s = 0.486$, $P < 0.01$).

• **CONCLUSIONS:** Nerve injury was positively correlated with corneal inflammation caused by dry eye, and 0.05% CsA eye drops (II) could effectively inhibit inflammation and improve the morphology and quantity of corneal SBN. Observation of corneal SBN *via in vivo* confocal microscopy can be used as an effective method to evaluate the therapeutic effect of dry eye patients.

• **KEYWORDS:** moderate to severe dry eye; 0.05% cyclosporine eye drops (II); corneal sub-basal nerve; dendritic cells

Citation: Yu LH, Xiong R, Ai LZ, *et al.* Effects of 0.05% cyclosporine eye drops (II) on corneal nerves of patients with moderate to severe dry eye. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023; 23(4):682-688

0 引言

2020年中国干眼专家共识^[1]定义干眼为多因素引起的慢性眼表疾病,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,可伴有眼表炎症反应、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。有研究资料证实^[2-6]炎症反应在干眼的发生发展中起到重要作用,导致眼表上皮缺损、杯状细胞功能障碍和丢失,以及神经刺激(感觉异常)和损伤。环孢素A(cyclosporine, CsA)是一种强效免疫抑制剂,因其疗效好、价格低廉、副作用小,广泛运用到干眼治疗中。CsA能够抑制T细胞活化、促进凋亡,减少炎症因子释放,同时保护正常眼表细胞,增加结膜杯状细胞数量,促进黏蛋白分泌、缓解干眼症状^[7-8]。大量国外临床研究表明,局部应用CsA可以有效改善干眼患者的泪液分泌和泪膜稳定性^[9-10]。中国于2020年批准上市的国产CsA—0.05% CsA滴眼液(II)3期临床试验表明国产CsA滴眼液对于中重度干眼具有良好的治疗效果^[11]。相关研究表明,局部应用CsA具有稳定的生物安全性,不会对角膜地形图结果、角膜生物力学参数、中央角膜厚度和内皮细胞密度造成显著的改变^[12-13]。但目前有关CsA对于角膜神经影响的研究并不多,有关治疗后角膜上皮下神经(corneal sub-basal nerves, SBN)数量变化的结论更为矛盾, Iaccheri等^[14]观察到干燥综合征(Sjögren syndrome, SS)患者使用CsA滴眼液治疗6mo后SBN数量减少,相反的是, Levy等^[15]发现SS患者使用CsA局部治疗6mo后SBN数量增加。同时现有研究也没有进一步探讨炎症对神经的影响。而国内关于国产CsA对干眼SBN影响目前处于空白阶段。本研究通过应用眼表活体共聚焦显微镜(*in vivo* confocal microscopic, IVCN)观察中重度干眼患者0.05% CsA滴眼液治疗前后SBN的数量和形态结构的变化、树突细胞(dendritic cell, DC)的数量改变,以及DC和SBN形态、数量之间关系,探讨国产CsA临床疗效和对SBN的影响。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2020-12/2022-01期间来南昌大学附属眼科医院就诊,并需国产CsA局部治疗的中重度干眼患者20例20眼,其中男6例,女14例,平均年龄 47.6 ± 11.70 (24~69)岁,非SS干眼患者14例,SS患者(包括原发和继发)6例。纳入标准:(1)诊断为干眼伴或不伴SS的患者,且对常规治疗无效者,年龄 > 18 岁;(2)泪液分泌试验

(Schirmer I检查) < 5 mm/5min,泪膜破裂时间(tear break-up time, TBUT) < 5 s;(3)裂隙灯显微镜检查角膜损伤范围2个象限及以上,角膜荧光素染色(corneal fluorescein sodium staining, CFS)评分 > 5 分或角膜荧光素染点融合成粗点、片状或伴有丝状物;(4)眼表疾病指数(the ocular surface disease index, OSDI)评分 ≥ 23 分。排除标准:(1)3mo内与干眼无关的眼外伤、睑炎、感染或炎症史;(2)合并肝肾、血液系统疾病患者;(3)12mo内眼部手术;配戴隐形眼镜者;(4)妊娠期妇女和精神疾病患者;(5)眼球突出、眼睑闭合不全者;(6)对研究药物或其中任一成份过敏者;(7)全身或局部应用可能会影响本研究结果评估的药物(其他免疫抑制剂、糖皮质激素等)的患者;(8)正在参加或3mo内参加其他药物临床研究者。研究眼选择:若入选的病例只有1眼符合纳入标准,则该眼为研究眼;若入选的病例双眼均符合入选标准,则症状体征较重的1眼为研究眼;若双眼严重程度相同,则选右眼为研究眼。本研究通过南昌大学附属眼科医院伦理委员会批准,所有研究对象均签订知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 患者接受0.05% CsA滴眼液局部治疗,每天4次,配合使用0.3%玻璃酸钠滴眼液,每天4次,治疗持续3mo。

1.2.2 观察指标 所有入选的患者在开始治疗前(基线)和治疗后3mo进行临床评估。评估项目包括:(1)OSDI量表^[16-17]:评估干眼患者的生活质量,共12个问题,分数值0~100分,分值越高,生活质量越低;TBUT;Schirmer I;CFS;(2)IVCM(HRT-III, Heidelberg)检查,使用海德堡共焦激光角膜显微镜进行角膜神经检查,采用670nm激光光源断层扫描,扫描范围 $400 \mu\text{m} \times 400 \mu\text{m}$,像素 380×380 ,放大倍数800倍。IVCM检查分别按顺序选取患者角膜的中央部、上方、下方、鼻侧和颞侧5个方位进行观察(图1),每个方位各成一序列,每序列至少采集100张图。SBN见于上皮下区, Bowman层前方,通常位于 $50 \sim 80 \mu\text{m}$ 的深度。各方位中分别选择3张随机的、重叠率小于20%的高分辨率和对比度的角膜SBN图像进行分析,取3者平均值。由1名研究员对所有选定的图像进行匿名和随机化。另1名研究员用使用Image J软件(Bethesda, MD)对SBN和DC进行定量和定性分析。IVCM分析的所有指标的定义见表1。神经弯曲度评分,对角膜神经的曲折进行评分。0分,神经纤维呈笔直状态;1分,神经纤维略微曲折;2分,神经纤维呈中度弯曲,纤维方向有改变,但幅度较小;3分,神经纤维高度曲折,纤维方向的变化幅度较大;4分,神经纤维非常曲折,在神经纤维方向上表现为突变和频变(图2)。

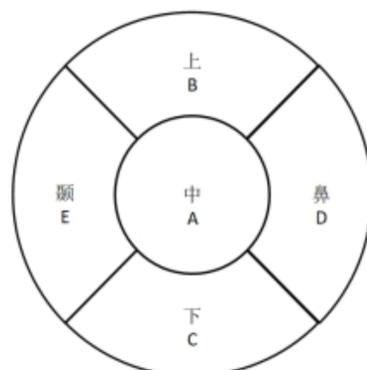


图1 角膜不同部分划分及对应英文样标。

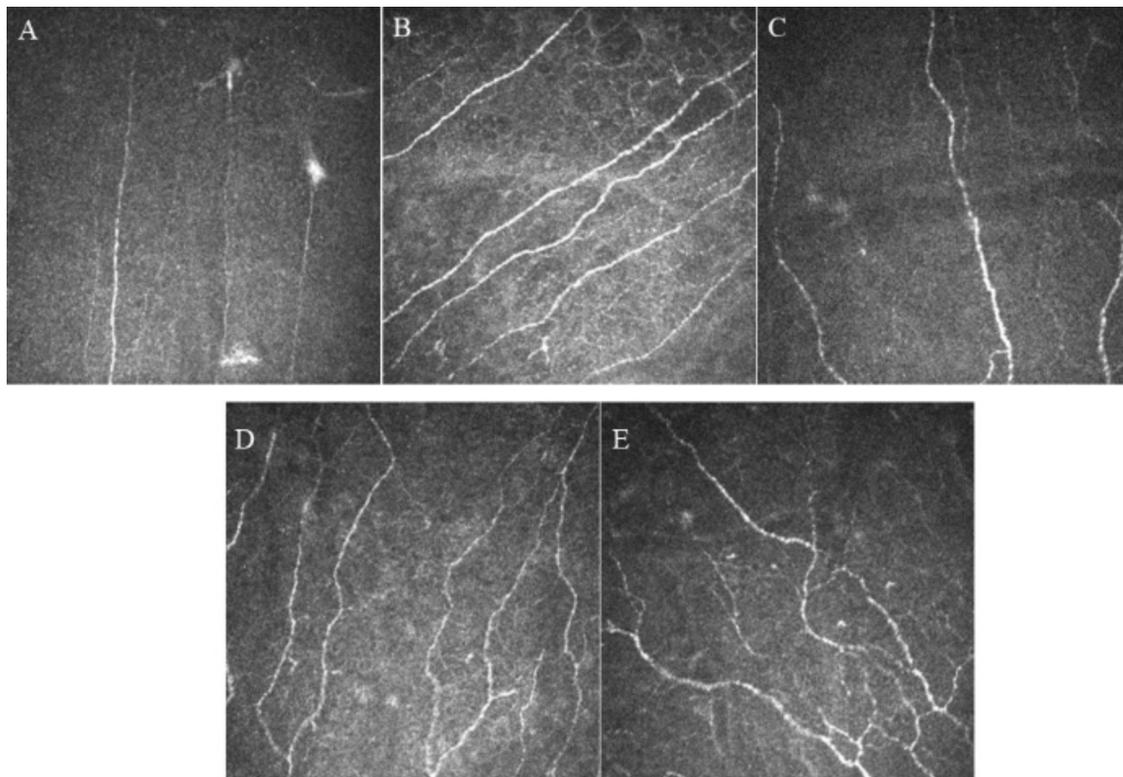


图2 神经弯曲度评分 A:0分;B:1分;C:2分;D:3分;E:4分。

表1 眼表活体共聚焦显微镜观察指标定义

观察指标	定义	单位
神经总数量	一幅图像中存在的所有神经数量的总和	支/帧
神经分支数量	神经分支数量	支/帧
神经密度	每毫米神经纤维的总长度	mm/mm ²
神经弯曲度评分	按 Oliveira-Soto 等 ^[18] 报道的参考图像将神经弯曲度计为0~4分	分
串珠结构数量	100微米神经纤维中形成珠状的数目	个/100微米
树突细胞数量	一帧内树突状细胞的数量	个/帧

注:1帧=400μm×400μm。

统计学分析:所有数据采用 SPSS 26.0 进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对样本 *t* 检验或 Wilcoxon 符号秩检验,采用 Spearman 相关分析和线性回归分析 DC 数量和神经纤维总数量、分支数量、神经密度、神经弯曲度评分、串珠结构数量之间的关系。检验水准: $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 主观症状量表 本研究纳入的 20 例中重度干眼患者中 8 例患者滴注 0.05% CsA 后有明显烧灼感、疼痛感,持续用药 2wk 后缓解,其余患者刺激症状不显著。OSDI 量表评分由 54.2 ± 8.19 分降至 34.95 ± 8.57 分,差异具有统计学意义 ($t = 15.48, P < 0.001$)。

2.2 眼表分析指标改变 治疗前到治疗后 3mo, TBUT 由 $2.13 \pm 1.13s$ 增加至 $3.92 \pm 1.30s$ ($t = -9.42, P < 0.001$), Schirmer I 试验由 $2.93 \pm 1.49mm/5min$ 增加至 $7.21 \pm 3.37mm/5min$ ($t = -3.79, P < 0.001$), CFS 评分由 7.25 ± 2.71 分降至 4.00 ± 2.79 分 ($t = 9.37, P < 0.001$)。

2.3 角膜上皮神经改变 IVCN 结果显示,经 0.05% CsA 治疗 3mo 后神经密度较治疗前显著增加 ($13.49 \pm 5.43mm/mm^2$ 至 $14.93 \pm 5.34mm/mm^2, P < 0.001$),且上方、颞侧两个

部位的神经密度增加均具有统计学意义 ($P < 0.05$);神经弯曲度评分、串珠结构数量、DC 细胞数量较治疗前明显下降(分别为 2.86 ± 0.92 分至 2.31 ± 0.75 分、 1.45 ± 0.67 个/100微米至 1.07 ± 0.45 个/100微米、 5.83 ± 3.28 个/帧至 3.67 ± 2.24 个/帧),除颞侧外,其余各部位弯曲度评分较治疗前显著下降,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);除鼻侧以外,中、上、下、颞侧的串珠结构数量、DC 细胞数量下降,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2,图 3、4。

2.4 角膜 DC 细胞数量与角膜上皮各神经形态的相关性

在角膜上皮神经丛中,DC 数量与神经分支数量、神经弯曲度评分、串珠结构数量呈正相关 ($r_s = 0.27, P = 0.045$; $r_s = 0.407, P < 0.01$; $r_s = 0.486, P < 0.01$),见图 5。角膜上皮神经丛的 DC 细胞数量与神经总数量、神经密度均无相关性 ($r_s = 0.179, P = 0.336$; $r_s = -0.02, P = 0.669$)。

3 讨论

干眼是多因素引起的慢性眼表疾病,其病理生理基础是一个不断进展的炎症循环^[1]。干眼治疗的最终目标是通过打破这一病理性的恶性循环并防止其复发,以此来恢复眼表的动态平衡^[19]。长期使用 CsA 治疗干眼已被证明是一种有效和安全的治疗方法^[11,20]。

表2 0.05%环孢素滴眼液 II 治疗 3mo 前后不同部位神经形态改变

指标	部位	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
神经总数量(支/帧)	总	9.34±4.55	9.67±4.21	-1.41	0.158
	中	9.53±4.38	9.71±4.79	-0.17	0.866
	上	10.53±6.65	12.00±5.10	-1.64	0.100
	下	8.99±3.63	8.84±3.78	0.23	0.824
	鼻	9.20±3.60	8.96±3.36	0.44	0.665
	颞	8.46±3.97	8.86±3.15	-0.55	0.585
神经分支数量(支/帧)	总	4.87±3.84	4.74±3.11	-0.13	0.899
	中	4.78±3.06	5.31±4.09	-0.70	0.486
	上	6.02±6.06	5.71±3.10	-0.09	0.926
	下	4.59±3.20	4.28±2.59	0.43	0.672
	鼻	4.47±2.66	3.98±2.29	0.81	0.429
	颞	4.50±3.39	4.44±3.15	-0.02	0.983
神经密度(mm/mm ²)	总	13.49±5.43	14.93±5.34	-4.17	<0.001
	中	14.13±6.35	14.24±5.58	-1.31	0.191
	上	14.20±5.83	17.56±5.93	-3.03	0.007
	下	13.59±5.14	14.27±5.44	-1.24	0.229
	鼻	13.67±4.41	14.26±4.39	-1.05	0.306
	颞	11.87±5.43	14.33±4.95	-2.69	0.007
神经弯曲度评分(分)	总	2.86±0.92	2.31±0.75	5.55	<0.001
	中	2.99±0.85	2.53±0.85	2.32	0.032
	上	2.71±0.87	2.25±0.62	2.50	0.022
	下	2.76±1.07	2.18±0.71	2.32	0.032
	鼻	3.01±0.90	2.28±0.75	3.13	0.006
	颞	2.83±0.98	2.32±0.84	2.06	0.053
串珠结构数量(个/100微米)	总	1.45±0.67	1.07±0.45	-4.74	<0.001
	中	1.51±0.65	1.10±0.36	3.23	0.004
	上	1.38±0.67	1.02±0.44	-2.13	0.033
	下	1.36±0.52	0.99±0.54	-2.43	0.015
	鼻	1.40±0.73	1.14±0.47	1.70	0.105
	颞	1.58±0.80	1.08±0.43	-2.24	0.025
DC 数量(个/帧)	总	5.83±3.28	3.67±2.24	-5.66	<0.001
	中	6.34±3.88	3.28±1.48	-3.07	0.002
	上	5.67±3.70	3.58±2.22	-2.13	0.033
	下	6.20±3.02	3.67±1.65	-3.12	0.002
	鼻	5.46±2.35	4.38±3.63	-1.48	0.140
	颞	5.47±3.45	3.45±1.51	-2.66	0.008

目前有关国产 CsA 治疗干眼效果的报道,结论相对统一。中国一项为期 12wk 的大型双盲随机试验中,使用 0.05% CsA 滴眼液(II)治疗 28d 后,中重度干眼患者的 TBUT、Schirmer I、眼表染色评分即得到了显著改善,并且明显优于对照(载体)组^[11]。我们的结果支持了先前的研究^[11,21],即局部使用国产 CsA,可通过其免疫抑制活性有效控制眼表炎症,增加泪液分泌,改善干眼患者的症状和体征。但在重度干眼中,症状改善情况较中度干眼患者稍差,这是由于结膜杯状细胞大量凋亡,泪腺功能严重恶化甚至不可逆转所致。Kim 等^[22]研究中,重度的 SS 患者的 Schirmer I 和 TBUT 改善无统计学意义也证实了该点。

TFOS DEWS II^[23]报告指出,当泪膜变得不稳定时,眨眼等相关的机械创伤会损害角膜上皮细胞,导致角膜末梢神经分支暴露、损伤,启动退化、再生循环,进一步引起角膜和结膜神经纤维的结构变化。以往的报道中,与正常人相比,干眼患者角膜神经分布明显异常,神经数量减少、神经密度降低、神经弯曲度增高,且与临床严重程度相关^[5,15,24-25]。

在本研究中,中重度干眼患者使用 0.05% CsA 滴眼液治疗 3mo 后,角膜神经总数量及分支数量无明显改变,但在 Levy 等^[15]的研究中,30 例 SS 患者经 0.05% CsA 治疗 6mo 后,神经总数量增加(4.10±1.79 支/帧增加至 6.00±

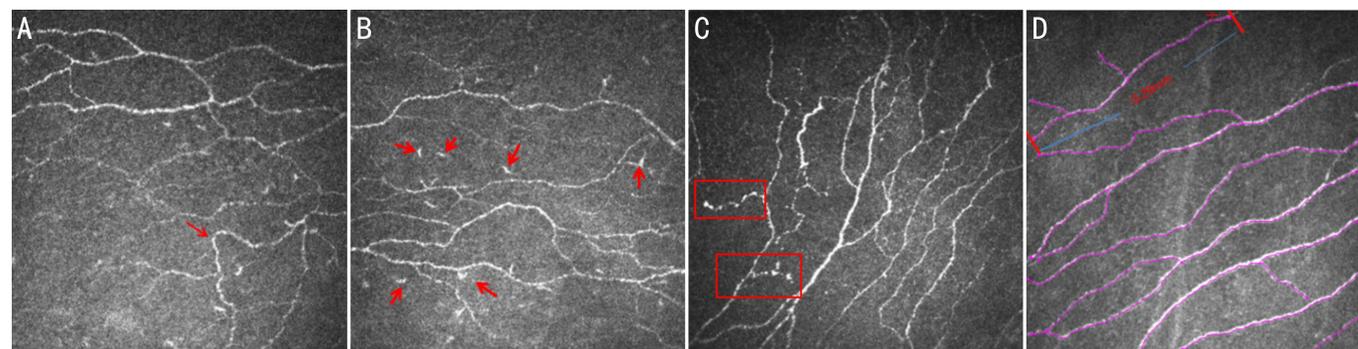


图3 中重度干眼患者角膜上皮神经形态改变 A:神经弯曲度增加(箭头所指);B:DC(红色箭头所指);C:串珠结构(红色方框圈选处);D:角膜上皮神经纤维,使用Image J插件 Simple Neurite Trace 对SBN进行追踪和长度测量。

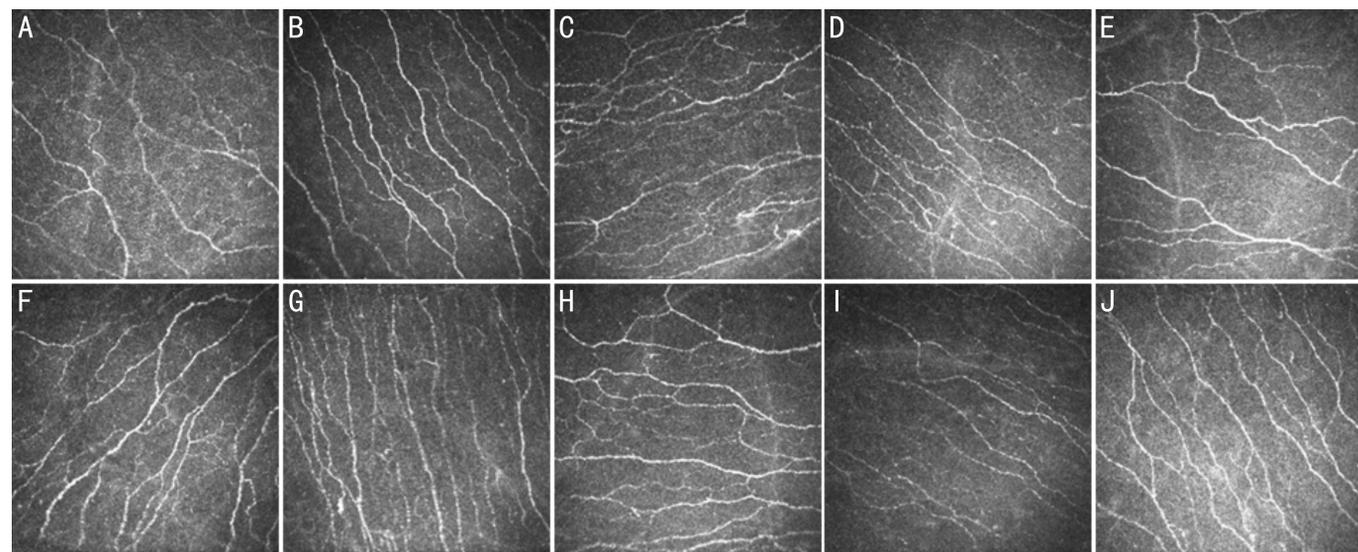


图4 38岁重度干眼女性患者右眼角膜5个部位治疗前后的角膜SBN对比图 A~E:治疗前中央、上、下、鼻、颞角膜上皮神经;F~J:治疗3mo中央、上、下、鼻、颞角膜上皮神经。对比可见治疗3mo后神经弯曲度评分较前下降,神经密度增加。

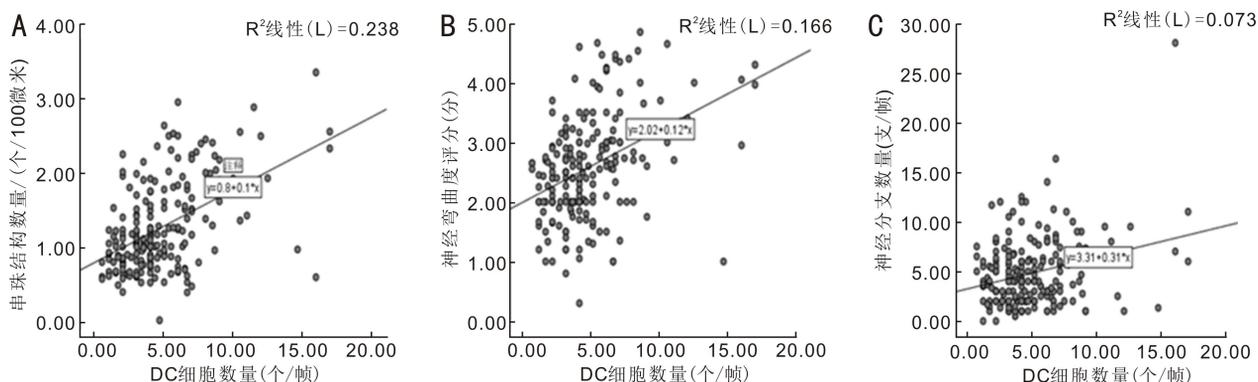


图5 中重度干眼患者DC细胞数量与角膜上皮各神经形态的相关性 A:串珠结构数量;B:神经弯曲度评分;C:神经分支数量。

2.00支/帧),而Iaccheri等^[14]的研究中,使用0.05% CsA治疗SS患者6mo后,神经数量呈现下降趋势(由 5.3 ± 0.2 支/帧减少至 2.6 ± 0.2 支/帧),三者结论各不相同。我们的结论不具有统计学意义的原因可能与治疗时长有关,神经的生长与修复需要时间,研究表明神经修复时间需要4~6mo,CsA也存在时间-剂量效应,CsA的疗效通常在治疗1mo后开始,3~6mo的治疗证明是有效的,时间越长改善越大^[10]。本研究时间较短,结果未显示出明显的统计学意义,但神经总数量呈现增加趋势,与Levy等^[15]的结论相似;而有趣的是,Levy等^[15]与Iaccheri等^[14]关于SBN数量的结论是完全相反的,推测造成这种矛盾的结论的原因可能是:患者病程进展不同,虽然均为SS患者,但病程较长的患者,神经破坏较多,对CsA的免疫应答较差,而

神经的改变是在破坏和重组共同作用下产生的,神经数量、密度改变依赖二者之间的“竞争”,当破坏>修复时,神经数量可能会下降,而破坏<修复时,神经数量则会增加。

本研究中,神经密度由 $13.49 \pm 5.43 \text{mm}^2$ 增至 $14.93 \pm 5.34 \text{mm}^2$,结果与Levy等^[15]的研究保持一致($12.4 \pm 4.5 \text{mm}^2$ 至 $16.5 \pm 5.9 \text{mm}^2$);Iaccheri等^[14]的研究中并未纳入神经密度、分支神经数量等观察指标,故而神经总数下降无法体现神经长度和数量的总体变化,无法全面展示CsA对神经的影响。

本研究为了减少偶然性,选取包括中央角膜在内共计5部分,而Levy等^[15]和Iaccheri等^[14]的研究仅取中央角膜部分,较为片面。同时我们观察发现,在CsA治疗下,治疗前神经损伤较小的患者密度增加程度更大。这一结

果表明,在神经发生不可逆损伤之前尽早开始治疗,治疗效果可能会更好,这个结论和 Levy 等^[15]的研究结果保持一致。

本研究中,局部 CsA 治疗后角膜 DC 数量显著降低,提供了组织炎症消退的直接证据,这与 Levy 等^[15]及 Levine 等^[26]的观察结果一致。同时,我们发现 DC 数量与神经分支数量、神经弯曲度评分、串珠结构数量呈正相关关系($r_s = 0.27, P = 0.045; r_s = 0.407, P < 0.01; r_s = 0.486, P < 0.01$),提示我们较高水平的角膜炎症可能造成较多的神经丢失和形态学改变。这与 Benítez del Castillo 等^[27]及 Villani 等^[28]的结果一致,即不同人群研究中发现,患有干眼的个体 DC 数量的增加往往伴随着更高的神经弯曲度评分和串珠结构。免疫炎症激活神经生长因子过度表达,进一步造成周围神经纤维的激活、重组和肥大。当炎症反应加重时,神经纤维的串珠结构数量和弯曲度评分也会升高,也从侧面印证了神经和 DC 不断地相互作用和联系。

本研究具有以下优点:(1)首次应用 IVCM 观察国产 CsA 对中国中重度干眼患者 SBN 形态和数量影响,为此类患者治疗的有效性提供新的观察指标。(2)为干眼治疗增加了新思路:本研究利用 IVCM 印证 DC 与神经数量和形态具有相关性,直接证实了炎症在干眼发病机制中的作用,将抗炎治疗纳入干眼治疗环节中。本研究的局限性包括:(1)横断面设计和小样本量。(2)没有设置载体对照组和健康对照组进行进一步的研究和分析。(3)观察时间较短,未有 6mo 及以上的环境因素的效果观察和 IVCM 检查。(4)DC 计数是在二维上手动计算的,因此,树突位于 Z 轴内的 DC 可能没有被计算在内,存在 DC 数据偏小的情况。(5)同时,IVCM 固有的缺陷是无法精确定位,以及缺乏内置系统的神经分析软件。我们将在未来的研究中延长试验的观察期限,在每个时间节点重复 IVCM 检查,观察 CsA 的起效时间和作用效果的剂量-时间反应;同时设置安慰对照组和健康对照组。

综上所述,神经损伤与角膜炎症相关,而 0.05% CsA 能有效抑制炎症,改善 SBN 形态和数量;通过 IVCM 观察角膜 SBN 可以作为干眼患者治疗疗效评估的有效方法。

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 Hwang J, Dermer H, Galor A. Can *in vivo* confocal microscopy differentiate between sub-types of dry eye disease? A review. *Clin Exp Ophthalmol* 2021;49(4):373-387
- 3 Messmer EM. Pathophysiology of dry eye disease and novel therapeutic targets. *Exp Eye Res* 2022;217:108944
- 4 Shetty R, Sethu S, Deshmukh R, et al. Corneal dendritic cell density is associated with subbasal nerve plexus features, ocular surface disease index, and serum vitamin D in evaporative dry eye disease. *Biomed Res Int* 2016;2016:4369750
- 5 Matsumoto Y, Ibrahim OMA, Kojima T, et al. Corneal *in vivo* laser-scanning confocal microscopy findings in dry eye patients with Sjögren's syndrome. *Diagnostics (Basel)* 2020;10(7):497
- 6 Guerrero - Moreno A, Liang H, Moreau N, et al. Corneal nerve abnormalities in painful dry eye disease patients. *Biomedicines* 2021;9(10):1424
- 7 Daull P, Baudouin C, Liang H, et al. Review of preclinical outcomes

- of a topical cationic emulsion of cyclosporine A for the treatment of ocular surface diseases. *Ocul Immunol Inflamm* 2022;30(7-8):1945-1955
- 8 Gao JP, Sana R, Calder V, et al. Mitochondrial permeability transition pore in inflammatory apoptosis of human conjunctival epithelial cells and T cells: effect of cyclosporin A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(7):4717-4733
- 9 Kanda M, Nowak V. Re: Goldberg, et al.: a phase 3, randomized, double-masked study of OTX-101 ophthalmic solution 0.09% in the treatment of dry eye disease (*Ophthalmology*. 2019;126:1230-1237). *Ophthalmology* 2020;127(7):e43
- 10 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
- 11 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
- 12 Pérez-Rico C, Germain F, Castro-Rebollo M, et al. Effect of topical 0.05% cyclosporine A on corneal endothelium in patients with dry eye disease. *Int J Ophthalmol* 2013;6(4):471-474
- 13 Kara N, Altinkaynak H, Goker Y, et al. Evaluation of corneal morphologic and functional parameters after use of topical cyclosporine-a 0.05% in dry eye. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012;28(6):593-597
- 14 Iaccheri B, Torroni G, Cagini C, et al. Corneal confocal scanning laser microscopy in patients with dry eye disease treated with topical cyclosporine. *Eye (Lond)* 2017;31(5):788-794
- 15 Levy O, Labbé A, Borderie V, et al. Increased corneal sub-basal nerve density in patients with Sjögren syndrome treated with topical cyclosporine A. *Clin Exp Ophthalmol* 2017;45(5):455-463
- 16 Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol* 2000;118(5):615-621
- 17 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: 检查和诊断(2020年). 中华眼科杂志 2020;56(10):741-747
- 18 Oliveira - Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea* 2001;20(4):374-384
- 19 de Oliveira RC, Wilson SE. Practical guidance for the use of cyclosporine ophthalmic solutions in the management of dry eye disease. *Clin Ophthalmol* 2019;13:1115-1122
- 20 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
- 21 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
- 22 Kim J, Moon TK, Yoon HJ, et al. Efficacy of switching from cyclosporine A 0.05% anionic emulsion to cyclosporine A 0.1% cationic emulsion in patients with dry eye associated with Sjögren's syndrome. *J Ocul Pharmacol Ther* 2021;37(8):472-478
- 23 Craig JP, Nelson JD, Azar DT, et al. TFOS DEWS II report executive summary. *Ocular Surf* 2017;15(4):802-812
- 24 Zhang FD, Hao ZQ, Gao W, et al. Effect of topical 0.05% cyclosporine A on the tear protein lacritin in a rat model of dry eye. *Int J Ophthalmol* 2019;12(2):189-193
- 25 杨钊, 陈琦. 活体共聚焦显微镜下干燥综合征眼角膜潜基质神经纤维变化与临床症状相关性分析. 国际眼科杂志 2020;20(5):749-753
- 26 Levine H, Hwang J, Dermer H, et al. Relationships between

activated dendritic cells and dry eye symptoms and signs. *Ocul Surf* 2021; 21:186-192
 27 Benítez del Castillo JM, Wasfy MA, Fernandez C, et al. An *in vivo* confocal masked study on corneal epithelium and subbasal nerves in

patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(9):3030-3035
 28 Villani E, Galimberti D, del Papa N, et al. Inflammation in dry eye associated with rheumatoid arthritis: cytokine and *in vivo* confocal microscopy study. *Innate Immun* 2013;19(4):420-427

2022 中科院期刊分区表全球眼科学期刊分区及排名

2022年中国科学院文献情报中心 眼科学期刊分区表				
序号	刊名	ISSN	分区	
1	PROGRESS IN RETINAL AND EYE RESEARCH	1350-9462	1区	
2	OPHTHALMOLOGY	0161-6420	1区	
3	JAMA Ophthalmology	2168-6165	1区	
4	AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY	0002-9394	1区	
5	BRITISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY	0007-1161	1区	
6	Ocular Surface	1542-0124	1区	
7	Eye and Vision	2326-0254	1区	
8	SURVEY OF OPHTHALMOLOGY	0039-6257	2区	
9	Annual Review of Vision Science	2374-4642	2区	
10	RETINA-THE JOURNAL OF RETINAL AND VITREOUS DISEASES	0275-004X	2区	
11	CLINICAL AND EXPERIMENTAL OPHTHALMOLOGY	1442-6404	2区	
12	INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY & VISUAL SCIENCE	0146-0404	2区	
13	CURRENT OPINION IN OPHTHALMOLOGY	1040-8738	2区	
14	JOURNAL OF REFRACTIVE SURGERY	1081-597X	2区	
15	JOURNAL OF CATARACT AND REFRACTIVE SURGERY	0886-3350	2区	
16	Contact Lens & Anterior Eye	1367-0484	2区	
17	Asia-Pacific Journal of Ophthalmology	2162-0989	2区	
18	OPHTHALMIC AND PHYSIOLOGICAL OPTICS	0275-5408	2区	
19	EXPERIMENTAL EYE RESEARCH	0014-4835	2区	
20	Ophthalmology and Therapy	2193-8245	3区	
21	OPHTHALMOLOGICA	0030-3755	3区	
22	ACTA OPHTHALMOLOGICA	1755-375X	3区	
23	EYE	0950-222X	3区	
24	CORNEA	0277-3740	3区	
25	VISION RESEARCH	0042-6989	3区	
26	Eye & Contact Lens-Science and Clinical Practice	1542-2321	3区	
27	GRAEFES ARCHIVE FOR CLINICAL AND EXPERIMENTAL OPHTHALMOLOGY	0721-832X	3区	
28	OPHTHALMIC RESEARCH	0030-3747	3区	
29	Translational Vision Science & Technology	2164-2591	3区	
30	JOURNAL OF GLAUCOMA	1057-0829	3区	
31	JOURNAL OF NEURO-OPHTHALMOLOGY	1070-8022	3区	
32	JOURNAL OF VISION	1534-7362	3区	
33	OCULAR IMMUNOLOGY AND INFLAMMATION	0927-3948	3区	
34	OPHTHALMIC PLASTIC AND RECONSTRUCTIVE SURGERY	0740-9303	3区	
35	International Journal of Ophthalmology	2222-3959	3区	
36	MOLECULAR VISION	1090-0535	4区	
37	Clinical and Experimental Optometry	0816-4622	4区	
38	Seminars in Ophthalmology	0882-0538	4区	
39	JAPANESE JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY	0021-5155	4区	
40	CURRENT EYE RESEARCH	0271-3683	4区	
41	JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS	1080-7683	4区	
42	BMC Ophthalmology	1471-2415	4区	
43	CANADIAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY-JOURNAL CANADIEN D OPHTHALMOLOGIE	0008-4182	4区	
44	VISUAL NEUROSCIENCE	0952-5238	4区	
45	INTERNATIONAL OPHTHALMOLOGY	0165-5701	4区	
46	OPHTHALMIC EPIDEMIOLOGY	0928-6586	4区	
47	Journal of Ophthalmology	2090-004X	4区	
48	Cutaneous and Ocular Toxicology	1556-9527	4区	
49	INDIAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY	0301-4738	4区	
50	DOCUMENTA OPHTHALMOLOGICA	0012-4486	4区	
51	OPTOMETRY AND VISION SCIENCE	1040-5488	4区	
52	EUROPEAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY	1120-6721	4区	
53	PERCEPTION	0301-0066	4区	
54	JOURNAL OF PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY & STRABISMUS	0191-3913	4区	
55	Journal of Eye Movement Research	1995-8692	4区	
56	JOURNAL OF AAPOS	1091-8531	4区	
57	Ophthalmic Surgery Lasers & Imaging Retina	2325-8160	4区	
58	OPHTHALMIC GENETICS	1381-6810	4区	
59	OPHTHALMOLOGE	0941-293X	4区	
60	ARQUIVOS BRASILEIROS DE OFTALMOLOGIA	0004-2749	4区	
61	JOURNAL FRANCAIS D OPHTHALMOLOGIE	0181-5512	4区	
62	KLINISCHE MONATSBLATTER FUR AUGENHEILKUNDE	0023-2165	4区	

引自 *Eye and Vision*。