

环孢素 A 在眼表疾病中的应用及进展

李月, 李锦芬, 黄慧, 蓝倩倩, 徐帆, 蒋莉

引用: 李月, 李锦芬, 黄慧, 等. 环孢素 A 在眼表疾病中的应用及进展. 国际眼科杂志, 2024, 24(6): 890-894.

基金项目: 广西卫生健康委自筹经费科研课题 (No. Z-A20230133); 广西科技计划项目 (No. 桂科 AD19245193)

作者单位: (530021) 中国广西壮族自治区南宁市, 广西壮族自治区人民医院 广西眼健康重点实验室 广西壮族自治区卫生健康委员会眼部与相关全身疾病人工智能筛查技术重点实验室 广西医学科学院眼科疾病医学研究所

作者简介: 李月, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼表疾病。

通讯作者: 徐帆, 男, 博士, 副教授, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 白内障与眼表疾病. oph_fan@163.com; 蒋莉, 女, 博士, 主治医师, 研究方向: 眼表疾病. eyejiangLi@163.com

收稿日期: 2023-09-26 修回日期: 2024-04-23

摘要

环孢素 A 是一种具有强免疫抑制活性的环状多肽, 作用机制广泛, 包括免疫抑制作用、抗炎、抑制细胞凋亡、促进上皮愈合及杯状细胞功能恢复和增加泪液分泌, 与修复眼表疾病的损伤密切相关。由于其疗效显著、抑制疾病复发且副作用较小, 近年来, 越来越多的眼表疾病如干眼、角膜移植术后排斥反应、春季角结膜炎、非感染性角膜炎、单纯疱疹病毒性角膜基质炎等在临床中使用环孢素 A。然而, 不同浓度和剂型的环孢素 A 对眼表炎症性疾病的治疗具有选择性差异。因此, 为了系统地了解环孢素 A 对眼表疾病的影响, 文章对其展开综述。

关键词: 环孢素 A; 眼表疾病; 炎症

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.6.09

Application and progress of cyclosporine A in ocular surface diseases

Li Yue, Li Jinfen, Huang Hui, Lan Qianqian, Xu Fan, Jiang Li

Foundation items: Self-funded Research Project of Guangxi Health Commission (No.Z-A20230133); Science and Technology Planning Project of Guangxi (No.GuikAD19245193)

The People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region; Guangxi Key Laboratory of Eye Health; Guangxi Health Commission Key Laboratory of Ophthalmology and Related Systemic Diseases Artificial Intelligence Screening Technology; Institute of Ophthalmic Diseases, Guangxi Academy of Medical Sciences, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Xu Fan. The People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region; Guangxi Key Laboratory of Eye Health; Guangxi Health Commission Key Laboratory of

Ophthalmology and Related Systemic Diseases Artificial Intelligence Screening Technology; Institute of Ophthalmic Diseases, Guangxi Academy of Medical Sciences, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. oph_fan@163.com; Jiang Li. The People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region; Guangxi Key Laboratory of Eye Health; Guangxi Health Commission Key Laboratory of Ophthalmology and Related Systemic Diseases Artificial Intelligence Screening Technology; Institute of Ophthalmic Diseases, Guangxi Academy of Medical Sciences, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. eyejiangLi@163.com
Received: 2023-09-26 Accepted: 2024-04-23

Abstract

• Cyclosporine A, a cyclic polypeptide, exhibits potent immunosuppressive activity and exerts its effects through various mechanisms including immunosuppression, anti-inflammatory, inhibition of apoptosis, promotion of epithelial healing and goblet cell function recovery, enhancement of tear secretion, and close association with ocular surface disease repair. Owing to its significant efficacy, inhibition of disease recurrence and few side effects, the clinical application of cyclosporine A in the management of ocular surface diseases, including dry eye, corneal graft rejection following penetrating keratoplasty, vernal keratoconjunctivitis, noninfective keratitis and herpes simplex virus keratitis, has witnessed a substantial rise in recent years. Nevertheless, variations exist in the management of ocular surface inflammatory diseases when utilizing distinct concentrations and dosage forms of cyclosporine A. Therefore, the paper provides an overview of impacts of cyclosporine A on ocular surface diseases.

• **KEYWORDS:** cyclosporine A; ocular surface diseases; inflammation

Citation: Li Y, Li JF, Huang H, et al. Application and progress of cyclosporine A in ocular surface diseases. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024, 24(6): 890-894.

0 引言

角膜上皮细胞位于眼表的最外层, 是眼表先天免疫反应的中心。在各种应激或损伤环境下, 通过激活天然免疫反应增加泪膜不稳定性和高渗性, 从而损伤上皮细胞引发炎症反应, 诱导眼表非感染性炎症性疾病如干眼、变应性角结膜炎和眼化学伤等眼科常见病的发生^[1-3]。长期用眼不良习惯引起眼表干燥, 诱发眼表炎症, 进一步破坏泪膜稳态, 加剧干眼症状^[3]。严重的眼表炎症性疾病会导致角膜白斑, 从而造成角膜盲。因此, 通过抑制炎症治疗此

类疾病是从根本上阻断疾病的发生发展。目前常用的抗炎药物包括非甾体类抗炎药、糖皮质激素以及免疫抑制剂。非甾体类抗炎药通过非选择性抑制环氧化酶抑制前列腺素生成发挥抗炎作用,但其角膜、结膜上皮细胞损伤大,刺激性强,且抗炎效果较其余两种较低^[4]。激素类药物可以通过多种途径发挥抗炎作用,效果确切,但长期使用会产生大量不良反应,如眼压高、增加易感性及耐药性等^[5]。免疫抑制剂如他克莫司(tacrolimus, FK506)、环孢素A(cyclosporine A, CsA)等,其作用时间长,刺激性小^[6]。Nahum等^[7]的一项回顾性研究显示,度普利尤单抗诱导的4例睑结膜炎在眼周0.03% FK506软膏治疗后数天症状和体征明显消退。

CsA是一种中性、疏水性的环状多肽(C62H111N11O12),在1971年首次从多孔木霉菌和光泽柱孢菌的代谢产物中提取出来,最早用于抗真菌治疗^[8]。现有的研究表明,CsA通过阻断Ca²⁺/钙调神经磷酸酶/活化T细胞核因子(calcineurin/nuclear factor of activated T cells, NFAT)信号通路进一步限制T细胞活化^[9-10],并上调Fas/FasL和caspase水平促进其凋亡^[11],在免疫抑制、调控结膜上皮凋亡及减少炎症因子的释放中发挥作用。并且,CsA价格相较于FK506更低,自2003年美国FDA批准以来,CsA眼用制剂已广泛用于眼表疾病中。现就CsA在眼表疾中的应用进展作一综述。

1 CsA在眼表疾病中的作用机制

1.1 免疫抑制作用

CsA因其作用效果显著、特异性高而被广泛应用于预防和治疗多器官移植术后排斥反应。CsA可阻断细胞毒性T细胞的活化,阻止IL-2的基因表达和转录,参与辅助性T细胞的分化和存活^[12]。这提示它可能具有诱导选择性免疫抑制的潜能。目前的研究表明,当抗原与细胞膜上的T细胞受体结合时,会引发细胞内钙离子水平升高,从而诱发钙调磷酸酶(CaN)/NFAT途径去磷酸化,去磷酸化后的NFAT被运送到细胞核,促进下级基因转录和表达,T细胞被激活。在这一过程中,CsA能够与细胞质蛋白亲环素A(cyclophilin A, CyPA)结合形成CsA-CyPA复合物,阻断CaN作用,抑制NFAT去磷酸化及核内转移,从而抑制T淋巴细胞激活^[13]。一项随机对照实验显示,术后应用0.1% CsA滴眼液,给药方式为每天4次,持续2 mo,之后减为每天3次,持续2 mo,后维持每天2次,总计持续1 a以上,能明显减轻高危角膜移植术后患者角膜水肿和新生血管形成^[14]。

1.2 抗炎作用

眼部免疫性疾病通常由于长期慢性的炎症导致慢性疾病状态,CsA可以调节炎症基因的表达。体外实验结果表明,在应激诱导的细胞模型中,CsA明显抑制INF- γ 、IL-17A、CXCL-9和TNF- α 的表达^[15]。一项最近的研究表明,敲除钙调神经磷酸酶亚基A(calcineurin subunit A, CnA α)的小鼠在诱导过敏性炎症反应中通过调节NF- κ B信号介导肥大细胞发挥抗炎作用,减少嗜碱性粒细胞脱颗粒和炎症细胞因子如TNF、IL-4、IL-6和IL-13的分泌(均 $P < 0.05$)^[16]。这些分子的抑制在炎症性疾病中促进炎症消退和组织损伤修复。同样地,Choi等^[17]在诱导兔干眼模型中,使用酶联免疫吸附法测定IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和INF- γ 水平。结果显示,2 wk后同单纯配戴角膜绷带镜相比,滴用0.05% CsA(每天2次)

具有更低的炎症细胞因子水平(均 $P < 0.05$)。此外,在临床中,干眼患者用0.05% CsA滴眼液(每天4次)治疗1 mo后,泪液中炎症因子IL-4、IL-5等产生减少^[11]。

1.3 抑制细胞凋亡

在细胞应激或损伤后,线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)打开是细胞凋亡级联启动的早期关键步骤。当MPTP打开后,线粒体蛋白从膜间隙释放出来,部分蛋白质如核酸酶降解DNA直接作用于细胞凋亡;此外,细胞色素C会激活细胞质中潜在的凋亡特异性蛋白酶caspases。CsA通过与CyPD结合,形成CsA-CyPD复合物并阻止MPTP的打开,防止膜间蛋白释放入胞浆,从而抑制细胞凋亡或程序性死亡^[18]。动物实验发现,每周1次,连续2 wk的2 mg/kg CsA治疗Sjögren综合征能抑制泪腺腺泡细胞和结膜上皮细胞凋亡^[18],CsA处理后,结膜上皮细胞分泌的caspase-3明显降低,凋亡数量减少^[19]。

1.4 促进上皮愈合及杯状细胞功能恢复

结膜杯状细胞位于上皮层,其主要功能是合成和分泌黏蛋白,是泪膜的重要成分。干眼早期,由于泪液高渗透压和炎症因子增加等因素,引起结膜杯状细胞功能下降,黏蛋白分泌减少,病情持续加重,最终引起角膜、结膜上皮损伤。在切除泪腺的犬角膜、结膜干燥症模型中,连续用2% CsA滴眼液4 wk,黏蛋白浓度显著增加,结膜炎得到缓解^[20]。在临床中,用0.05% CsA滴眼液(每天4次)治疗移植抗宿主病(ocular graft-versus-host disease, oGVHD)4 wk后患者的杯状细胞密度和黏蛋白显著增加^[21]。CsA滴眼液还能通过促进角膜上皮细胞中水通道蛋白(aquaporins, AQP)s 3的表达,加速上皮愈合过程,Levin等^[22]研究发现AQP3缺失小鼠在角膜再上皮化过程中,角膜上皮细胞向心性迁移能力受损和基底细胞增殖能力减退,最终导致上皮愈合延迟。

1.5 增加泪液分泌

Sjögren综合征是一种以外分泌腺功能障碍为特征的慢性炎症性疾病,患者泪腺功能下降,泪液分泌减少^[23]。有研究表明,CsA刺激泪腺感觉神经末梢释放神经介质P物质,激活毒蕈碱受体,增加泪液分泌、减轻眼表微环境炎症细胞的浸润,最终改变泪液高渗状态^[24]。同时,泪腺和位于眼表的三叉神经通路互相作用,随着眼表炎症和上皮完整性的改善,共同促进泪腺的神经信号正常化,有效提升腺体产生泪液的质和量^[25]。在干眼小鼠模型中,CsA治疗组显著增加泪液量,增加泪膜稳定性,改善眼表微环境^[18]。

2 CsA在眼表疾病中的应用现状

CsA由于没有骨髓毒性,最早在全身被广泛应用于实体器官移植手术后的免疫抑制,同时,也被用于治疗多种包括眼部受累的自身免疫性疾病。近年来,局部应用CsA治疗眼表疾病越来越多。

2.1 干眼

干眼是一种复杂的眼表疾病,各种原因造成的泪膜不稳定、泪液渗透压升高、眼表炎症与损伤和神经感觉异常为共同特征^[26]。CsA作为一种干眼二线用药,在临床应用中备受关注^[27]。Stonecipher等^[28]研究发现,32%的干燥性角结膜炎(keratoconjunctivitis sicca, KCS)患者使用0.05% CsA滴眼液7 d后症状缓解,60%患者治疗30 d后减少了人工泪液的使用,在持续治疗12 mo后,94%的患者症状得到明显改善。然而,通过印迹细胞学技

术发现,CsA可能对重度干眼患者疗效不佳^[25]。这可能是由于更严重的泪腺功能破坏和角膜结膜损伤,患者眼部刺激感增强,可局部联合应用糖皮质激素增加患者的耐受程度,加速炎症消退^[29]。近年来,青光眼药物源性干眼受到广泛关注,由于长期药物作用、防腐剂或自身免疫原因引起的药物毒性、过敏反应或炎症,造成泪膜不稳定和眼表损伤^[30]。研究表明外用0.1% CsA制剂可以降低青光眼药物源性干眼T细胞活性,治疗药物毒性和干眼相关变化,同时,由于药物的安全性良好,适合长期应用治疗^[30]。此外,过敏性结膜炎相关性干眼患者应用0.05% CsA滴眼液治疗1 mo后,通过与亲环素D结合阻止MPTP的开放,细胞密度和黏蛋白表达明显增加^[11],泪膜破裂时间延长^[31]。因此,CsA在减轻眼部变态反应,改善眼表及泪腺功能方面具有显著的疗效。

2.2 角膜移植术后排斥反应 正常角膜由于无血管、无淋巴管,被认为是免疫赦免器官。在角膜移植术后,正常的免疫环境被破坏,供体角膜作为抗原被树突状细胞、巨噬细胞等识别,提呈给T细胞,诱发迟发性过敏反应,角膜移植术后排斥反应是角膜移植失败的最主要原因,尤其在高危移植患者中,排斥率可高达60%~65%^[32]。CsA能选择性抑制T细胞活化和增殖,同时抑制IL-2和T细胞生长因子等释放,来发挥强效的免疫抑制作用。在抑制角膜移植排斥反应方面,CsA的给药方式包括全身用药和局部用药2个方面。Coster等首次报道了全身应用CsA可明显延长家兔角膜移植片的存活期,随后被用于移植排斥反应的预防和治疗^[33]。穿透性角膜移植术后全身应用CsA 1 a后,首次负荷剂量为15 mg/(kg·d),连续2 d;随后7.5 mg/(kg·d),连续2 d;此后,调整剂量3~4 mg/(kg·d)以维持治疗性血液水平,发生不可逆性排斥反应为7.1%,大大降低排斥率,但是由于全身给药时间长,不良反应大,因此受到限制^[34]。随着眼用制剂的发展,CsA滴眼液及软膏等逐步应用到眼科。CsA的疏水性使得滴眼液能顺利通过角膜上皮,但是很难通过角膜基质,Inoue等^[35]报道长期应用2% CsA滴眼液后,高危和低危角膜移植术后植片存活率均无明显差异。并且,为了提高CsA的可用度,多种载体被使用,CsA脂质体-胶原罩的应用显著增加动物角膜及巩膜中CsA的药物浓度,有效提高角膜植片的存活率^[36]。

2.3 春季角结膜炎 春季角结膜炎(vernal keratoconjunctivitis, VKC)是一种严重的慢性过敏性疾病,主要影响青春前期儿童和青少年男性,通常有特异性反应病史。临床表现以上睑结膜铺路石样乳头状突起和角膜缘胶冻样改变为特征,严重的并发中央上皮性角膜炎和角膜溃疡。VKC主要发病机制为由IgE介导的超敏反应和Th2型免疫反应。肥大细胞稳定剂、抗组胺药、非甾体抗炎药、免疫抑制剂及糖皮质激素等常用于治疗VKC。近年来,多篇研究报道局部应用0.05% CsA(每天4次)滴眼液2 wk后对缓解VKC症状效果明显,继续使用可改善局部炎症,控制病情发展^[37-39]。CsA主要通过阻断Th2淋巴细胞增殖,减少IL-2、IL-5的产生,抑制组胺释放,达到控制变应性炎症的作用;CsA还可以通过稳定肥大细胞,抑制嗜酸性粒细胞募集,减轻过敏反应^[40]。同时,促进成纤维细胞的凋亡,促进结膜结缔组织细胞增殖和迁移,减

少胶原生成。临床上Leonardi等^[41]分别用0.05% CsA(每天4次)和0.1% CsA(每天4次)眼用乳剂治疗中、重度VKC,1 mo后两种不同浓度的CsA对角膜荧光素染色评分和主观瘙痒症状均有明显改善,差异无统计学意义($P>0.05$),并且观察到这种改善是从治疗1 wk后开始的。继续治疗3 mo后,两组不同浓度CsA对VKC的主观症状和客观体征进一步改善,但在重度角结膜炎患者中,0.1% CsA组改善最为显著($P<0.05$),并且表现出和较低的0.05% CsA浓度一致的安全性。

2.4 非感染性角膜炎 非感染性角膜炎的典型特征是由免疫介导的中心性或旁中心性无菌性角膜溃疡,常发生在合并全身免疫性疾病患者中,最常见的是类风湿性关节炎或Sjögren综合征。这些角膜溃疡通常与角膜缘血管炎无关,因此不同于周围溃疡性角膜炎。免疫组化显示非感染性角膜炎的角膜中有大量巨噬细胞、T淋巴细胞浸润,并表达HLA II类抗原,提示存在角膜的潜在细胞免疫反应。系列病例研究结果表明,局部应用CsA能抑制非感染性角膜溃疡、角膜溶解和促进溃疡的再上皮化。Thygeson浅层点状角膜炎是一种慢性复发性的角膜上皮病变,0.1% CsA(每天2次)滴眼液持续治疗6 mo明显降低病灶复发^[42]。Hill等^[43]应用CsA治疗严重的Mooren角膜溃疡,CsA最初以8 mg/(kg·d)的负荷剂量分2 d给药;此后,剂量降至3~4 mg/(kg·d),调整剂量维持血药浓度在200~400 ng/mL,治疗6 wk后显示显著抑制角膜的免疫反应,促进溃疡愈合。值得注意的是,由于CsA长期全身用药有不可忽略的肝毒性和肾毒性风险,因此,仍需要更多研究数据支持局部CsA眼用制剂对非感染性角膜炎的应用效果。

2.5 单纯疱疹病毒性角膜基质炎 单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)引起的角膜基质炎和水肿与T细胞介导的免疫反应密切相关,T细胞介导的免疫反应被认为是角膜瘢痕和感染性失明的重要原因^[44]。此外,病毒感染引起的炎症反应可能导致角膜神经损伤,IL-6在其病理改变中起重要作用。在急性HSV感染的小鼠模型中,免疫反应早期产生的IL-6有助于角膜去神经化,而中和IL-6可保留部分角膜神经结构^[45]。Heiligenhaus等^[46]应用局部2% CsA(每天3次)联合抗病毒治疗HSV引起的单纯疱疹性角膜炎(herpes simplex keratitis, HSK),能缓解角膜局部症状、减轻炎症和抑制瘢痕形成。一项前瞻性临床研究中,每天2次的0.05% CsA滴眼液治疗12例类固醇激素无效的HSK患者,用药1 mo后10例患者角膜损伤范围减小,角膜新生血管消退,所有患者未继发感染^[47]。这表明CsA可能是皮质类固醇的更安全的替代品。长期局部使用CsA的HSK患者是否会出现其他不良反应及用药禁忌,尚需要进行进一步临床研究。此外,Hernández等^[48]研究发现在200 ng/mL CsA处理的人血管内皮细胞中,选择性地抑制了血管内皮生长因子(VEGF)诱导的血管生成,从而减少T细胞进入角膜基质的机会,并且这种作用是通过抑制NFAT和环氧化酶(Cox)-2介导的。

3 不同浓度和剂型CsA在眼表疾病中的应用与不足

尽管CsA具有强大的免疫抑制作用,但尚未解决移植中的所有问题。大多数患者在移植后需要长期使用高剂量的免疫抑制剂,有研究表明,CsA眼用制剂引起全身

不良反应较少^[12],只在角膜、结膜上保留短暂的较高浓度,偶发眼视物模糊、流泪、烧灼感等不良反应,这是由于药剂中的油性物质对角膜上皮细胞的刺激所致。

0.05% CsA 眼用乳剂由于其高亲脂性,局部使用短时间内难以达到治疗浓度,每天2次的0.05% CsA 眼用乳剂在治疗角结膜干燥症相关眼部炎症至少6 mo才能够对其效果进行评估,常常因患者依从性不佳而使用受限。近年来,一种含有更高浓度的CsA 纳米乳剂(1 mg/mL)已被批准用于治疗成人干眼并发的严重角膜炎^[49],与现有的0.05% CsA 制剂表现出相同的免疫抑制机制,通过抑制CaN 减轻继发的炎症,并且因其更佳的亲水性显著延长药物的作用时间。此外,Wolska 等^[50]研究出一种新的药物载体自乳化油(self-emulsifying oil, SEO),它是油与表面活性剂的混合物,可以在与水的接触中自发乳化,原位生成乳液。由于这种特性,研究者将含有高浓度的0.5% CsA 的SEO 局部给药免眼后,观察到Cs-SEO 制剂在接触泪液后自发形成乳状液,这大大减轻了眼表刺激性。同时观察到CsA 广泛分布于眼部组织和体液中,具有延长药物释放的能力。然而,尽管Cs-SEO 制剂在兔眼中表现出良好的耐受性,但SEO 接触泪液乳化的机制及药物载体在泪液中释放活性物质的安全性还需进一步阐明。

0.1% CsA 滴眼液(每天1次)治疗过敏性眼病过程中发现年龄>70 岁的患者表现出更好的耐受性,这很可能是由于不同年龄对痛阈敏感性不同所致^[51]。一项回顾性研究显示,0.1% CsA 滴眼液在oGvHD 中的耐受性较差,应谨慎考虑其使用^[52]。慢性oGvHD 中广泛的炎症反应和特有的结膜或眼睑疾病的严重程度可能是导致严重刺痛和难以忍受的副作用的原因,对出现严重刺痛或疼痛的患者不得不终止使用CsA,这为疾病的结局增加了不确定性。

此外,0.05% CsA 滴眼液治疗中重度干眼患者具有较强认同感,有效减轻干燥感、视物模糊及角膜染色^[53];而0.05% CsA 滴眼液治疗轻度干眼易引起眼部灼烧和刺激感^[54],这可能是因为不同程度干眼导致的角膜敏感性不同,在停药后往往不适症状消失^[55]。因此,改善未来CsA 制剂的耐受性是提高总体疗效不可或缺的因素。

4 结论

CsA 因为不良反应少、疗效显著等优点,在眼表炎症性疾病中备受关注。本文系统阐述了眼表炎症性疾病的损伤机制,并探讨CsA 参与的反应通路及作用效果。然而,由于CsA 的水溶性差,很难穿透角膜基质发挥作用。因此,促进CsA 可以在靶向细胞内积累的纳米制剂载体的应用,实现药物的长时间释放和部位特异性,将极大提高CsA 治疗眼表炎症性疾病的安全性和有效性。

参考文献

[1] Ouyang WJ, Wang SB, Yan D, et al. The cGAS-STING pathway-dependent sensing of mitochondrial DNA mediates ocular surface inflammation. *Signal Transduct Target Ther*, 2023,8(1):371.
 [2] Baradaran-Rafii A, Eslani M, Haq Z, et al. Current and upcoming therapies for ocular surface chemical injuries. *Ocul Surf*, 2017,15(1):48-64.
 [3] Messmer EM. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. *Dtsch Arztebl Int*, 2015,112(5):71-81.
 [4] Dang DH, Riaz KM, Karamichos D. Treatment of non-infectious

corneal injury: review of diagnostic agents, therapeutic medications, and future targets. *Drugs*, 2022,82(2):145-167.

[5] Murray MD. Glucocorticoid use and risks of ocular hypertension and glaucoma. *JAMA*, 1997,277(24):1930.
 [6] Bohner A, Topham C, Strunck J, et al. Dupilumab-associated ocular surface disease: clinical characteristics, treatment, and follow-up. *Cornea*, 2021,40(5):584-589.
 [7] Nahum Y, Mimouni M, Livny E, et al. Dupilumab-induced ocular surface disease (DIOSD) in patients with atopic dermatitis: clinical presentation, risk factors for development and outcomes of treatment with tacrolimus ointment. *Br J Ophthalmol*, 2020,104(6):776-779.
 [8] Cho EK, Lee YK, Hong CB. A cyclophilin from *Griffithsia japonica* has thermoprotective activity and is affected by CsA. *Mol Cells*, 2005,20(1):142-150.
 [9] Patel D, Wairkar S. Recent advances in cyclosporine drug delivery: challenges and opportunities. *Drug Deliv Transl Res*, 2019,9(6):1067-1081.
 [10] Gui QY, Jiang ZZ, Zhang LY. Insights into the modulatory role of cyclosporine A and its research advances in acute inflammation. *Int Immunopharmacol*, 2021,93:107420.
 [11] Jiao XT, Qi YY, Gao N, et al. Exploration of efficacy and mechanism of 0.05% cyclosporine eye drops (II) monotherapy in allergic conjunctivitis-associated dry eye. *Eye*, 2024,38(5):937-944.
 [12] Patočka J, Nepovimova E, Kuca K, et al. Cyclosporine A: chemistry and toxicity - A review. *Curr Med Chem*, 2021,28(20):3925-3934.
 [13] Friedman J, Weissman I. Two cytoplasmic candidates for immunophilin action are revealed by affinity for a new cyclophilin: one in the presence and one in the absence of CsA. *Cell*, 1991,66(4):799-806.
 [14] Li X, Zhang YN, Yin MY, et al. The effectiveness and safety of topical 0.1% tacrolimus after high-risk penetrating keratoplasty. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, 2019,55(6):419-427.
 [15] Ambroziak AM, Szaflik J, Szaflik JP, et al. Immunomodulation on the ocular surface: a review. *Cent Eur J Immunol*, 2016,41(2):195-208.
 [16] Leong E, Pang Z, Stadnyk AW, et al. Calcineurin α contributes to IgE-dependent mast-cell mediator secretion in allergic inflammation. *J Innate Immun*, 2022,14(4):320-334.
 [17] Choi JH, Li Y, Jin RJ, et al. The efficiency of cyclosporine A-eluting contact lenses for the treatment of dry eye. *Curr Eye Res*, 2019,44(5):486-496.
 [18] Guo H, Ju YP, Choi M, et al. Supra-lacrimal protein-based carriers for cyclosporine A reduce Th17-mediated autoimmunity in murine model of Sjögren's syndrome. *Biomaterials*, 2022,283:121441.
 [19] Strong B, Farley W, Stern ME, et al. Topical cyclosporine inhibits conjunctival epithelial apoptosis in experimental murine keratoconjunctivitis sicca. *Cornea*, 2005,24(1):80-85.
 [20] Moore CP, McHugh JB, Thorne JG, et al. Effect of cyclosporine on conjunctival mucin in a canine keratoconjunctivitis sicca model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001,42(3):653-659.
 [21] Wang Y, Ogawa Y, Dogru M, et al. Ocular surface and tear functions after topical cyclosporine treatment in dry eye patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*, 2008,41(3):293-302.
 [22] Levin MH, Verkman AS. Aquaporin-3-dependent cell migration and proliferation during corneal re-epithelialization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006,47(10):4365-4372.
 [23] Bjordal O, Norheim KB, Rødahl E, et al. Primary Sjögren's syndrome and the eye. *Surv Ophthalmol*, 2020,65(2):119-132.

- [24] 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.
- [25] Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, et al. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *CsA Phase 3 Study Group. Ophthalmology*, 2000,107(4):631-639.
- [26] Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf*, 2017,15(3):276-283.
- [27] O'Neil EC, Henderson M, Massaro-Giordano M, et al. Advances in dry eye disease treatment. *Curr Opin Ophthalmol*, 2019,30(3):166-178.
- [28] Stonecipher KG, Torkildsen GL, Ousler GW 3rd, et al. The IMPACT study: a prospective evaluation of the effects of cyclosporine ophthalmic emulsion 0.05% on ocular surface staining and visual performance in patients with dry eye. *Clin Ophthalmol*, 2016, 10: 887-895.
- [29] 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:免疫性疾病相关性干眼(2021年). *中华眼科杂志*, 2021,57(12):898-907.
- [30] Boboridis KG, Konstas AGP. Evaluating the novel application of cyclosporine 0.1% in ocular surface disease. *Expert Opin Pharmacother*, 2018,19(9):1027-1039.
- [31] Malta JB, Soong HK, Shtein RM, et al. Treatment of ocular graft-versus-host disease with topical cyclosporine 0.05%. *Cornea*, 2010,29(12):1392-1396.
- [32] Di Zazzo A, Kheirkhah A, Abud TB, et al. Management of high-risk corneal transplantation. *Surv Ophthalmol*, 2017,62(6):816-827.
- [33] Parlakpinar H, Gunata M. Transplantation and immunosuppression; a review of novel transplant-related immunosuppressant drugs. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2021, 43(6):651-665.
- [34] Hill JC. Systemic cyclosporine in high-risk keratoplasty. Short-versus long-term therapy. *Ophthalmology*, 1994,101(1):128-133.
- [35] Inoue K, Amano S, Kimura C, et al. Long-term outcome of topical cyclosporine treatment following penetrating keratoplasty. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 1999,103(4):306-310.
- [36] Pleyer U, Elkins B, Rückert D, et al. Ocular absorption of cyclosporine A from liposomes incorporated into collagen shields. *Curr Eye Res*, 1994,13(3):177-181.
- [37] 尚庆丽, 王鑫, 马红蕾, 等. 环孢素 A 滴眼液联合氯替泼诺滴眼液治疗春季角结膜炎的疗效. *中国新药杂志*, 2017, 24: 2960-2963.
- [38] Leonardi A, Doan S, Amrane M, et al. A randomized, controlled trial of cyclosporine A cationic emulsion in pediatric vernal keratoconjunctivitis; the VEKTIS study. *Ophthalmology*, 2019,126(5):671-681.
- [39] Mehta JS, Chen WL, Cheng ACK, et al. Diagnosis, management, and treatment of vernal keratoconjunctivitis in Asia; recommendations from the management of vernal keratoconjunctivitis in Asia expert working group. *Front Med*, 2022,9:882240.
- [40] Singhal D, Sahay P, Maharana PK, et al. Vernal Keratoconjunctivitis. *Surv Ophthalmol*, 2019,64(3):289-311.
- [41] Leonardi A, Pisella PJ, Benítez-del-Castillo JM, et al. NOVATIVE: a phase II/III, multicenter, double-masked, randomized study of cyclosporine A 0.05% and 0.1% ophthalmic cationic emulsion versus vehicle in patients with vernal keratoconjunctivitis. *Clin Ther*, 2023,45(12):1284-1288.
- [42] Mandal N, Yeung SN, Tadrous C, et al. Thygeson's superficial punctate keratitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2022,260(6):1837-1841.
- [43] Hill JC, Potter P. Treatment of Mooren's ulcer with cyclosporin A: report of three cases. *Br J Ophthalmol*, 1987,71(1):11-15.
- [44] Yun HM, Rowe AM, Lathrop KL, et al. Reversible nerve damage and corneal pathology in murine herpes simplex stromal keratitis. *J Virol*. 2014,88(14):7870-7880.
- [45] Wu ML, Hill LJ, Downie LE, et al. Neuroimmune crosstalk in the cornea: the role of immune cells in corneal nerve maintenance during homeostasis and inflammation. *Prog Retin Eye Res*, 2022,91:101105.
- [46] Heiligenhaus A, Steuhl KP. Treatment of HSV-1 stromal keratitis with topical cyclosporin A: a pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1999,237(5):435-438.
- [47] Rao SN. Treatment of herpes simplex virus stromal keratitis unresponsive to topical prednisolone 1% with topical cyclosporine 0.05%. *Am J Ophthalmol*, 2006,141(4):771-772.
- [48] Hernández GL, Volpert OV, Iñiguez MA, et al. Selective inhibition of vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis by cyclosporin A: roles of the nuclear factor of activated T cells and cyclooxygenase 2. *J Exp Med*, 2001,193(5):607-620.
- [49] 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.
- [50] Wolska E, Sznitowska M, Chorażewicz J, et al. Microscopic and biopharmaceutical evaluation of emulsion and self-emulsifying oil with cyclosporine. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023,16(12):1713.
- [51] Deshmukh R, Ting DSJ, Elshah A, et al. Real-world experience of using cyclosporin - a 0.1% in the management of ocular surface inflammatory diseases. *Br J Ophthalmol*, 2022,106(8):1087-1092.
- [52] Gehlsen U, Siebelmann S, Steven P. Tolerance and adherence to cationic 0.1% cyclosporine in ocular graft-versus-host disease. *Ophthalmic Res*, 2021,64(1):77-84.
- [53] Akpek EK, Wirta DL, Downing JE, et al. Efficacy and safety of a water-free topical cyclosporine, 0.1%, solution for the treatment of moderate to severe dry eye disease: the ESSENCE-2 randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*, 2023,141(5):459-466.
- [54] 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.
- [55] McCann P, Kruoch Z, Lopez S, et al. Interventions for dry eye: an overview of systematic reviews. *JAMA Ophthalmol*, 2024,142(1):58-74.