

# 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

余素英<sup>1</sup>,傅承蓉<sup>2</sup>

作者单位:<sup>1</sup>(621000)中国四川省绵阳市万江眼科医院眼科;

<sup>2</sup>(400030)中国重庆市,中国人民解放军95696部队医院

作者简介:余素英,毕业于四川省泸州医学院,主治医师,研究方向:眼表疾病治疗。

通讯作者:傅承蓉,毕业于四川省泸州医学院,主治医师。

83547459@qq.com

收稿日期:2015-11-27 修回日期:2016-04-11

## Effect of 0.5g/L cyclosporine A for symptom and sign scores in patients with moderate to severe dry eye

Su-Ying Yu<sup>1</sup>, Cheng-Rong Fu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Wanjiang Eye Hospital, Mianyang 621000, Sichuan Province, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, the 95696 Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Chongqing 400030, China

**Correspondence to:** Cheng - Rong Fu. Department of Ophthalmology, the 95696 Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Chongqing 400030, China. 83547459@qq.com

Received:2015-11-27 Accepted:2016-04-11

### Abstract

• **AIM:** To investigate the effect of 0.5g/L cyclosporine A for symptom and sign scores in patients with moderate to severe dry eye.

• **METHODS:** Eighty patients (160 eyes) with moderate to severe dry eye were divided into two groups by double-blind and random principles: 40 patients (80 eyes) in observation group were treated with 10g/L sodium carboxymethyl cellulose and 0.5g/L cyclosporine A eye drops, 40 patients (80 eyes) in the control group were treated with 10g/L sodium carboxymethyl cellulose eye drops. The changes of ocular sign and symptom scores were compared between the two groups.

• **RESULTS:** The total effective rate of observation group was 95.0%, which was significantly higher than that of control group (85.0%,  $P < 0.05$ ). Symptom scores before treatment in observation group and the control group were  $36.1 \pm 4.4$  and  $36.4 \pm 4.5$  points, respectively; symptom scores at 1 and 3mo after treatment were  $25.2 \pm 3.2$ ,  $11.09 \pm 3.9$  points in observation group,  $29.4 \pm 4.1$ ,  $22.05 \pm 3.1$  points in control group. The differences of the two groups before and after treatment were statistically significantly ( $P < 0.05$ ). The scores of observation group at 1 and 3mo after treatment were lower than those of control group ( $P < 0.05$ ). Before treatment, break-up time (BUT), Schirmer I test (S I t), fluorescein staining (FL) and ocular surface disease index (OSDI) scores had

no significant differences between the two groups ( $P > 0.05$ ). After treatment, the four parameters of observation group were improved significantly ( $P < 0.05$ ), while only FL and OSDI of control group were improved ( $P < 0.05$ ). The four parameters of observation group were higher than those of control group ( $P < 0.05$ ). Three eyes in observation group felt tingling during 14-28d of the drug using, 2 eyes in control group felt tingling and one eye in control group had conjunctival congestion. All the symptoms disappeared after 2d without stopping the drugs.

• **CONCLUSION:** The 0.5g/L cyclosporine A eye drops can effectively relieve the symptoms and signs of moderate to severe dry eye, promote tear secretion, and improve ocular surface environment. The treatment effect is good.

• **KEYWORDS:** cyclosporine A eye drops; dry eye syndrome; symptom score

**Citation:** Yu SY, Fu CR. Effect of 0.5g/L cyclosporine A for symptom and sign scores in patients with moderate to severe dry eye. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(5):920-922

### 摘要

**目的:**探讨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。

**方法:**中重度干眼症患者80例160眼依据随机双盲试验原则将其分为两组:观察组40例80眼,采用10g/L羧甲基纤维素钠和0.5g/L环孢素A滴眼液治疗,对照组40例80眼,采用10g/L羧甲基纤维素钠滴眼液治疗,比较两组患者眼部症状和体征评分变化。

**结果:**观察组治疗总有效率95.0%,显著高于对照组(85.0%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ );观察组和对照组患者未治疗时症状积分分别为 $36.1 \pm 4.4$ 、 $36.4 \pm 4.5$ 分,经治疗后,观察组1、3mo时症状积分下降至 $25.2 \pm 3.2$ 、 $11.09 \pm 3.9$ 分,对照组下降至 $29.4 \pm 4.1$ 、 $22.05 \pm 3.1$ 分,治疗前后差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),但观察组治疗1、3mo的症状积分显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗前,两组患者泪膜破裂时间(BUT)、泪液分泌试验(S I t)、角膜荧光素染色(FL)和生活质量(OSDI)评分之间无统计学差异( $P > 0.05$ );经治疗后,观察组四项指标均显著下降( $P < 0.05$ ),对照组仅FL和OSDI评分显著下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );观察组治疗后四项指标均显著高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );观察组在用药14~28d时3眼出现刺痛感,对照组2眼刺痛感,1眼结膜充血,继续用药时2d后全部消失。

**结论:**0.5g/L环孢素A滴眼液能够有效缓解中重度干眼患者症状和体征,促进泪液分泌,改善患者眼表环境,治疗效果良好。

**关键词:**环孢素 A 滴眼液;干眼症;症状评分

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.5.32

**引用:**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

## 0 引言

随着手机、电脑等视频终端的快速发展和普及,临床表现为眼部不适、泪膜不稳定、视觉障碍以及眼表炎症的干眼症疾病(dry eye syndrome, DES)发病率逐年增加<sup>[1]</sup>。据报道<sup>[2]</sup>,干眼症全球发病率为 5.5%~33.7%,而我国发病率为 21%~30%,发病率较高,给患者生活带来了一定负面影响。干眼症又被称为角结膜干燥症(keratoconjunctivitis sicca, KCS)<sup>[3]</sup>,是由于患者黏液分泌异常、睑板腺功能障碍等原因导致的泪液膜液性成分缺乏的一系列综合征。目前 DES 临床治疗以 SmartPlug 泪道栓塞植入<sup>[4]</sup>和人工眼泪<sup>[5]</sup>治疗为主,仅从症状上缓解,尚未从发病机制上进行药物控制。最新研究表明<sup>[6]</sup>,DES 是一种非感染性炎症,相关炎症因子在 DES 的发病过程中具有重要作用,因此可选用免疫抑制剂治疗 DES。环孢素<sup>[7]</sup>是一种免疫抑制剂,具有抑制炎症因子释放的作用,环孢素 A 滴眼液治疗 DES 疗效确切,不良反应少。本研究观察 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,旨在证实环孢素治疗中重度干眼患者疗效,为中重度干眼患者疾病治疗方案选择提供依据。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选择我院于 2014-05/2015-07 期间收治的中重度干眼症患者 80 例 160 眼作为研究对象,其中男 48 例,女 32 例,年龄 24~66(平均 42.1±10.5)岁,病程 3mo~5a,平均病程 2.6±0.5a。依据随机双盲试验原则将其分为两组:观察组 40 例 80 眼,采用 10g/L 羧甲基纤维素钠和 0.5g/L 环孢素 A 滴眼液治疗;对照组 40 例 80 眼,采用 10g/L 羧甲基纤维素钠滴眼液治疗。两组患者性别、年龄、病程等基本资料无统计学差异( $P>0.05$ ),具有可比性。纳入标准:(1)日常生活视力小于 0.1 患者;(2)有结膜角膜干燥症患者,且至少有一项为中度,症状总分高于 6 分;(3)符合下列三项中 2 项以上的患者:泪膜破裂时间低于 10s,角膜结膜染色(Oxford 法)总分高于 5 分,Shirmer I 低于 5mm/5min。排除标准:(1)合并影响本研究可靠性眼科疾病患者,如睑腺炎、感染等;(2)合并肝肾、血液系统疾病患者;(3)3mo 内眼部手术、使用免疫抑制剂患者;(4)妊娠期妇女和精神疾病患者。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方案** 观察组采用 10g/L 羧甲基纤维素钠和 0.5g/L 环孢素 A 滴眼液治疗,4 次/d,持续 3mo;对照组采用 10g/L 羧甲基纤维素钠滴眼液治疗,4 次/d,持续 3mo。

**1.2.2 观察指标** (1)疗效评价<sup>[8]</sup>:症状体征消失,且泪液分泌试验高于 10mm/5min 视为痊愈;症状体征消失,泪液分泌试验在 8~10mm/5min 之间视为显效;症状体征缓解,泪液分泌试验在 5~8mm/5min 之间视为有效;症状体征无缓解或加重,泪液分泌试验低于 5mm/5min 视为无效。(2)眼部症状评分:所有患者治疗前、治疗后 1wk,1,3mo 时通过问卷调查<sup>[9]</sup>获取患者眼部症状评分,主要分为眼痛、眼胀、眼干、畏光流泪、异物感和近距离阅

读模糊或重影 6 项,每项按重、中、轻、无记为 3、2、1、0 分,眼部症状评分为 6 项评分之和。(3)体征评分:所有患者于治疗前和治疗后 3mo 进行体征检查<sup>[10]</sup>,主要包括泪膜破裂时间(BUT)、角膜荧光素染色(FL)和泪液分泌试验(SIt),其具体操作参照文献进行,角膜荧光素染色评分采用 12 分法,即将角膜分为 4 个象限,每个象限 3 分,总分为 12 分。无染色记为 0 分,1~30 个点记为 1 分,高于 30 个点但未融合记为 2 分,高于 30 个点并出现融合记为 3 分。(4)患者生活质量(OSDI 评分)<sup>[11]</sup>:采用眼表疾病指数问卷调查进行评分,总分为 0~100 分,分数越高,生活质量越低。(5)记录患者用药期间不良反应。

统计学分析:研究的数据分析采用 SPSS 19.0 进行。采用 $\chi^2$ 检验比较计数资料, $t$ 检验比较计量资料,不同时间点症状积分比较采用重复测定数据方差分析,治疗前后体征评分比较采用配对样本  $t$  检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 疗效评价** 患者用药 3mo,观察组痊愈 16 眼,显效 48 眼,有效 12 眼,无效 4 眼,总有效率 95.0%,对照组痊愈 4 眼,显效和有效各 32 眼,无效 12 眼,总有效率 85.0%, $\chi^2$ 检验表明两组总有效率之间差异具有统计学意义( $\chi^2=4.44, P=0.04$ )。

**2.2 症状评分比较** 两组患者症状改善情况参见表 1。观察组和对照组患者治疗前症状积分分别为 36.1±4.4、36.4±4.5 分,经治疗后,观察组 1、3mo 时症状积分下降至 25.2±3.2、11.09±3.9 分,对照组下降至 29.4±4.1、22.05±3.1 分,治疗前后差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),但观察组治疗 1、3mo 的症状积分显著低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

**2.3 体征评分比较** 两组患者治疗前后各项体征指标和生活质量评分参见表 2。治疗前,两组患者 BUT、SIt、FL 和 OSDI 评分之间无统计学差异( $P>0.05$ );经治疗后,观察组四项指标均显著下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),对照组仅 FL 和 OSDI 评分显著下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组治疗后四项指标均显著高于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。

**2.4 不良反应** 观察组在用药 14~28d 时 3 眼出现刺痛感,对照组 2 眼刺痛感,1 眼结膜充血,继续用药 2d 时全部消失,两组患者不良反应率无统计学差异( $\chi^2=0.00, P=1.00$ )。

## 3 讨论

干眼症为眼科常见病,受手术、长期配戴隐形眼镜及荧屏终端综合征的影响,近年来发病率显著升高<sup>[12]</sup>。干眼症临床主要表现为结膜上皮损伤,进而导致患者怕光、异物感、眼涩等。轻度干眼症<sup>[13]</sup>临床多采用人工泪液治疗,其主要目的在于补充缺少的泪液,稀释炎症介质,降低泪液渗透压及渗透压引起的眼表面反应,可有效缓解眼部不适症状,但中重度患者<sup>[14]</sup>则需要辅助生长因子和抗炎药物治疗。近年来,越来越多的学者认为炎症是干眼症疾病发生和进展的核心机制<sup>[15]</sup>,而干眼症属于非感染性免疫性疾病。因此,选用安全高效低毒的抗炎药物辅助人工泪液治疗干眼症患者,对于缓解中重度干眼症患者病情尤为重要。

环孢素 A<sup>[16]</sup>是由 11 个氨基酸组成的多肽作为一种新的免疫抑制剂,具有抑制抗体形成和免疫反应的作用,同时,它还能够有效保护神经,抑制肝脏、肺和心脏等组织细胞凋亡等作用。目前,环孢素眼科主要用于角膜移

表1 两组患者治疗前后症状评分比较

组别	眼数					( $\bar{x} \pm s$ , 分)	
		治疗前	治疗 1wk	治疗 1mo	治疗 3mo	组内比较	组间比较
观察组	80	36.1±4.4	34.1±3.3	25.2±3.2 <sup>a,c</sup>	11.09±3.9 <sup>a,c,e</sup>	$F=9.67, P=0.00$	$F=9.73, P=0.00$
对照组	80	36.4±4.5	34.5±3.5	29.4±4.1 <sup>a,c</sup>	22.05±3.1 <sup>a,c,e</sup>	$F=5.32, P=0.02$	
<i>t</i>		0.23	0.78	5.32	9.32		
<i>P</i>		0.58	0.12	0.04	0.00		

注:观察组:采用 10g/L 羧甲基纤维素钠和 0.5g/L 环孢素 A 滴眼液治疗;对照组:采用 10g/L 羧甲基纤维素钠滴眼液治疗。<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 治疗前,<sup>c</sup> $P<0.05$  vs 治疗后 1wk,<sup>e</sup> $P<0.05$  vs 治疗后 1mo。

表2 两组患者体征评分比较

组别	眼数	BUT(s)		组内比较	S I t(mm/5min)		组内比较	FL(分)		组内比较	OSDI(分)		组内比较
		治疗前	治疗 3mo		治疗前	治疗 3mo		治疗前	治疗 3mo		治疗前	治疗 3mo	
观察组	80	1.4±0.8	3.1±1.2	$t=6.32$ $P=0.00$	3.1±1.8	6.6±2.1	$t=6.39$ $P=0.00$	8.8±3.1	4.1±1.8	$t=9.14$ $P=0.00$	44.5±12.3	16.7±6.8	$t=8.45$ $P=0.00$
对照组	80	1.5±0.9	1.7±0.8	$t=0.87$ $P=0.32$	3.0±1.5	3.4±1.7	$t=0.37$ $P=0.24$	7.9±2.9	6.5±2.5	$t=4.36$ $P=0.04$	43.5±13.1	25.7±11.2	$t=6.34$ $P=0.02$

注:观察组:采用 10g/L 羧甲基纤维素钠和 0.5g/L 环孢素 A 滴眼液治疗;对照组:采用 10g/L 羧甲基纤维素钠滴眼液治疗。

植手术后角膜溃疡、移植术抗宿主病等。有研究表明,环孢素可有效降低眼表组织的免疫激活标志物、凋亡标志物和炎性细胞因子,Kunert 等发现应用环孢素的干眼症患者结膜杯状细胞数量增加<sup>[17]</sup>,DaraStevenson 等采用不同浓度环孢素乳剂治疗干眼病,发现 0.5g/L 环孢素对症状改善最为明显,且没有发现显著的剂量-效应关系<sup>[18]</sup>。基于上述理论和临床结果,我们研究采用 0.5g/L 环孢素治疗中重度干眼症患者,发现治疗 3mo 的有效率为 95.0%,患者治疗后眼部症状和体征评分显著改善,从整体上改善了患者症状和泪液分泌,疗效较好,并显著优于人工泪液效果。另外,本研究所有患者均进行血常规和肝肾功能检查,未发现严重不良事件发生,说明 0.5g/L 环孢素安全性良好。据报道<sup>[19]</sup>,即便连续局部应用环孢素 12mo,血液中也难以检测血药浓度,提示环孢素局部用药安全性较好。眼部使用环孢素最大不良反应就是刺激性,但本组中仅 2 眼发生,且 2d 后缓解消失,不良反应率较低。

目前,干眼病发病机制研究尚未完善,我们仅能基于目前发病机制进行药物治疗。由于干眼病发病机制较为复杂,单一治疗方法是不完善的,干眼工作组提出首先应改善患者环境和饮食因素,采用人工泪液治疗,若效果不理想,可增加抗炎药物和泪道栓塞治疗,严重者可进行全身抗炎治疗和手术治疗。由此可见,抗炎治疗干眼症已经被列为指南。本组采用环孢素辅助羧甲基纤维素钠滴眼液治疗干眼症患者,患者症状和体征改善明显,患者泪液分泌增加,眼表环境改善,临床优势明显。

总之,干眼症疾病发生和进展受多种因素影响,我们应依据患者症状体征选择适宜治疗方式进行治疗,尽量控制炎症,维持泪膜完整性并提高泪膜稳定性,改善患者眼表情况,改善患者生活质量。0.5g/L 环孢素 A 滴眼液能够在眼部获得较好的血药浓度,中重度患者用药 3mo 后眼部症状体征显著改善,患者生活质量提高,临床疗效好,不良反应少,值得临床推广使用。

参考文献

1 Su MY, Perry HD, Barsam AM. The effect of decreasing the dosage of cyclosporine A 0.05% on dry eye disease after 1 year of twice-daily therapy. *Cornea* 2011;30(10):1098-1104  
 2 阎慧,赵少贞,魏瑞华,等.干眼症症状与体征的相关性研究.眼科研究 2010;28(7):670-673

3 张佳楠,李海丽,晏晓明,等.两种干眼症状问卷评分与干眼临床检查的关联性研究.中华实验眼科杂志 2012;30(4):362-366  
 4 Caffery B, Chalmers RL, Marsden H, et al. Correlation of tear osmolality and dry eye symptoms in convention attendees. *Optom Vis Sci* 2014;91(2):142-149  
 5 Lekhanont K, Chuckpaiwong V, Vongthongsri A, et al. Effects of sodium hyaluronate on wavefront aberrations in dry eye patients. *Optom Vis Sci* 2014;91(1):39-46  
 6 邵毅,余瑶,黄国栋,等.鬼针草治疗绝经期女性中重度干眼症临床初探.中国实用眼科杂志 2012;30(7):805-810  
 7 刘李平,宋徽,范银波,等.非甾体类抗炎药联合人工泪液治疗干眼症的疗效分析.中国实用眼科杂志 2011;29(7):728-730  
 8 Xiao X, Luo P, Zhao H, et al. Amniotic membrane extract ameliorates benzalkonium chloride-induced dry eye in a murine model. *Exp Eye Res* 2013;115:31-40  
 9 Azharuddin M, Bera SK, Datta H, et al. Thermal fluctuation based study of aqueous deficient dry eyes by non-invasive thermal imaging. *Exp Eye Res* 2014;120:97-102  
 10 赵江月,陆博,孙琦,等.普拉洛芬滴眼液治疗干眼症眼表炎症的临床评价.国际眼科杂志 2010;10(3):492-494  
 11 赵光明,赵平,倪宝玲,等.人工泪液联合普拉洛芬治疗青光眼术后干眼症的疗效.国际眼科杂志 2015;15(2):370-372  
 12 Waduthantri S, Yong SS, Tan CH, et al. Lubricant with gelling agent in treating dry eye in adult chinese patients. *Optom Vis Sci* 2012;89(11):1647-1653  
 13 Zhang X, DePaiva CS, Su Z, et al. Topical interferon-gamma neutralization prevents conjunctival goblet cell loss in experimental murine dry eye. *Exp Eye Res* 2014;118:117-124  
 14 王军明,孙旭芳,李贵刚,等.泪点栓塞后干眼患者视功能相关生存质量的改变.眼外伤职业眼病杂志 2010;32(10):751-754  
 15 吴众,余晓临,张颖,等.白内障手术前后干眼的临床分析.中华眼外伤职业眼病杂志 2013;35(11):821-822  
 16 Andrade AS, Salomon TB, Behling CS, et al. Alpha-lipoic acid restores tear production in an animal model of dry eye. *Exp Eye Res* 2014;120:1-9  
 17 马晓芸,朱剑锋,殷丽红,等.视频终端工作人群干眼流行特征分析.中华眼视光学与视觉科学杂志 2014;16(9):527-531  
 18 赵慧,刘祖国,肖辛野,等.非加热型湿房镜治疗干眼的临床疗效.中华眼视光学与视觉科学杂志 2014;16(9):517-521  
 19 Caffery BE, Joyce E, Heynen ML, et al. Quantification of conjunctival TNF- $\alpha$  in aqueous-deficient dry eye. *Optom Vis Sci* 2014;91(2):156-162