·文献综述·

干眼局部免疫调节治疗的研究进展

丛 聪[1],王 佩[2],王 升[1,2]

引用:丛聪,王佩,王升. 干眼局部免疫调节治疗的研究进展. 国际眼科杂志, 2026,26(12):2162-2167.

基金项目:秦创原中医药产业创新聚集区项目(No.L2024-QCY-ZYYJJQ-315)

作者单位:[1](712046)中国陕西省咸阳市,陕西中医药大学;[2](712000)中国陕西省咸阳市,陕西中医药大学第二附属医院眼科
作者简介:丛聪,在读硕士研究生,研究方向:干眼。
通讯作者:王升,主任医师,主任,硕士研究生导师,教授,研究方向:白内障、玻璃体切除、干眼. 873910289@qq.com

收稿日期: 2026-05-19 修回日期: 2026-10-13

摘要

干眼是全球广泛分布的多因素眼病,其病理生理核心在于先天与适应性免疫应答交互激活所驱动的慢性炎症循环。持续的炎症破坏泪膜稳态,并与泪液渗透压升高相互加剧,最终导致视功能下降和生活质量受损。文章以干眼的免疫病理机制为切入点,系统比较了环孢素 A、立他司特与他克莫司三种代表性局部免疫调节剂的作用靶点、临床证据与安全性特征。这三种药物通过在不同环节阻断 T 细胞的活化与增殖,中断了炎症的自我扩增环路,目前已成为中重度干眼长期管理的核心方案。通过分析现有研究的局限性,文章指出未来应着力开展更多头对头临床试验、寻找可预测疗效的生物标志物,以弥补当前的证据缺口,为临床合理选择药物提供参考。

关键词:干眼;眼表炎症;免疫调节;环孢素 A;立他司特;他克莫司
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.12.15

Research progress on topical immunomodulatory therapy for dry eye disease

Cong Cong[1], Wang Pei[2], Wang Sheng[1,2]

Foundation item: Qinchuangyuan Traditional Chinese Medicine Industrial Innovation Cluster Project (No.L2024-QCY-ZYYJJQ-315)

[1]Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi Province, China; [2]Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi Province, China
Correspondence to: Wang Sheng. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi Province, China; Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi Province, China. 873910289@qq.com

Received:2026-05-19 Accepted:2026-10-13

Abstract

• Dry eye disease (DED) is a widespread, multifactorial ocular disorder. Its core pathophysiological mechanism involves a self-perpetuating cycle of chronic inflammation driven by the reciprocal activation of innate and adaptive immune responses. Persistent inflammation disrupts tear film homeostasis, which in turn exacerbates elevated tear osmolarity in a mutually reinforcing manner, ultimately leading to a decline in visual function and impaired quality of life. Focusing on the immunopathogenesis of DED, this article systematically compares the therapeutic targets, clinical evidence, and safety profiles of three representative topical immunomodulators: cyclosporine A, lifitegrast, and tacrolimus. By blocking T-cell activation and proliferation at various stages, these agents interrupt the self-amplifying inflammatory loop and have become core regimens for the long-term management of moderate-to-severe DED. After analyzing the limitations of existing research, the article highlights the need for future head-to-head clinical trials and the identification of predictive biomarkers to bridge current evidence gaps and guide the rational clinical selection of medications.

• KEYWORDS: dry eye disease; ocular surface inflammation; immunomodulation; cyclosporine A; lifitegrast; tacrolimus

Citation: Cong C, Wang P, Wang S. Research progress on topical immunomodulatory therapy for dry eye disease. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026,26(12):2162-2167.

0 引言

人们对干眼核心发病机制的认识已经发生了转变。炎症不再被视为单纯的伴随现象,而是被确立为驱动疾病恶化的关键环节[1-3]。当各类理化因素长期刺激眼表,会诱导角膜上皮细胞产生强烈的应激反应,导致基质金属蛋白酶(MMPs)以及干扰素-γ(IFN-γ)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等促炎因子大量释放。随后,抗原呈递细胞(APCs)被募集、活化并迁移至区域淋巴结,进而激活 T 细胞介导的适应性免疫网络。大量活化的效应 T 细胞向眼表浸润,不仅直接侵袭角膜上皮屏障,还会加速结膜杯状细胞丢失和神经末梢退变。这种组织层面的继发性损伤,反过来又进一步破坏了泪膜的支撑基础,使眼表陷入炎症的恶性循环[2,4-5]。这种免疫级联反应同样是干眼炎症恶性循环得以持续的核心驱动力。因此,抗炎干预自然成为当前干眼临床管理的主线[6-7]。传统糖皮质激素在急性期能够快速压制炎症,但长期使用可能带来眼压升高和晶状体混浊等潜在致盲风险,限制了其在慢性维持治疗中的应用[7]。为了解决这一治疗瓶颈,研发兼具高靶向性和长

期安全性的局部免疫调节剂就成了重中之重。中医眼科将干眼归入“白涩症”范畴,认为其发病以阴液亏虚为根本,常兼见肝郁、脾湿等证候[8]。近年来,一些实验研究关注了中药活性成分及复方对核因子-κB(NF-κB)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等炎症通路的调节作用[9]。上述线索提示中医药在干眼抗炎方面具备一定的探索前景。但总体而言,现有工作对作用靶点的精确界定及其与现有免疫调节剂的协同关系尚待深入。限于本文以临床成熟的T细胞靶向药物为主线,中医药部分暂未纳入详细论述。干眼的病理进程中,炎症居于驱动疾病慢性化的核心地位。当泪液高渗、环境应激或过敏原等初始刺激因素作用于眼表时,角膜上皮细胞与常驻免疫细胞迅速被激活,释放白细胞介素-1β(IL-1β)、TNF-α等促炎因子,并上调主要组织相容性复合体(MHC)-Ⅱ类分子和细胞间黏附分子-1(ICAM-1)的表达[3]。随后,以树突状细胞(DCs)为代表的抗原呈递细胞被募集并迁移至区域淋巴结,将加工后的抗原呈递给初始T淋巴细胞,诱导其向辅助性T细胞1(Th1)、辅助性T细胞17(Th17)等效应细胞分化[1,4]。这些活化的T细胞归巢至眼表后,一方面通过释放IFN-γ直接诱导角膜上皮细胞凋亡并破坏紧密连接,另一方面抑制结膜杯状细胞的分化与黏蛋白分泌,进一步加剧泪膜失稳[4,10]。上述事件串联形成“炎症触发损伤、损伤放大炎症”的正反馈循环。正是基于对这一循环机制的深刻认识,抗炎与免疫调节已从辅助手段上升为干眼治疗的战略重心。人工泪液仅能短暂舒缓症状,对炎症进程无阻断作用;糖皮质激素虽可快速压制急性炎症,但长期用药面临眼压升高、晶状体混浊及继发感染等风险。相比之下,局部免疫调节剂通过精准干预T细胞活化或黏附的特定环节,从源头切断炎症循环,兼具可靠疗效与良好的长期耐受性。因此,对中重度干眼及伴有明确眼表炎症者,早期启用免疫调节治疗不仅是缓解症状之需,更是阻断疾病向不可逆损伤演进的关键策略。基于此,本文将系统梳理该领域的最新循证文献,深入分析环孢素A(CsA)、立他司特和他克莫司三大核心药物的作用机制、临床效能及递送系统的迭代路径,并在此基础上,对干眼潜在的新干预靶点和未来发展方向进行前瞻性探讨。

1 干眼的核心病理生理学

1.1 T细胞介导的免疫反应 应激状态下的上皮细胞会释放大量炎症介质,包括IL-1β和TNF-α,与此同时上调MHC-Ⅱ类分子和ICAM-1[1]。ICAM-1表达的上调,促进了它与T细胞表面的淋巴细胞功能相关抗原-1(LFA-1)结合,这一步对于T细胞的募集、活化和迁移至关重要[5,11-12]。以DCs为代表的抗原呈递细胞随之成熟,并迁移至区域淋巴结,在那里激活初始T淋巴细胞,推动其向Th1、Th17等效应细胞分化[10,12]。之后,这些活化的T细胞归巢至眼表,释放大量促炎细胞因子,其中最主要的是IFN-γ[4-5]。

1.2 炎症介质与组织损伤 IFN-γ是驱动眼表损伤的关键细胞因子。它既会诱导角膜上皮细胞凋亡,也会破坏上皮细胞之间的紧密连接,造成屏障功能受损。同时,它还抑制结膜杯状细胞的分化及其关键黏蛋白(如黏蛋白5AC)的分泌,进一步加剧泪膜的不稳定[2,13]。另一方面,MMPs,特别是MMP-9,由炎症细胞和上皮细胞共同产生。MMP-9能够降解细胞外基质成分和上皮连接蛋白,因此它在泪液中的水平升高,可作为反映眼表存在显著炎症的可靠生物标志物[12-14]。上述一连串病理事件共同构成了一个炎症恶性循环:炎症引起表面损伤,而表面损伤反过来又放大炎症反应,使疾病走向慢性和迁延不愈。

2 主要局部免疫调节剂的比较

靶向性免疫调节疗法通过抑制T细胞功能来打断这一炎症循环。在这类药物中,CsA、立他司特和他克莫司是三种主要代表,它们在作用机制、临床应用和耐受性方面各有特点,互不相同。以下将分别介绍这三种药物的作用机制与临床证据。

2.1 CsA

2.1.1 作用机制 CsA的免疫调节作用,核心在于干预T细胞内的信号传递。它进入细胞后,先与亲环蛋白结合形成复合物,这个复合物能够阻断钙调神经磷酸酶的活性。这一阻断的直接后果,是切断了活化T细胞核因子(NFAT)的激活通路,从而在转录层面就抑制了IL-2等关键炎症介质的产生[3,15-16]。除此之外,CsA还能增加结膜杯状细胞的密度,促进泪液分泌,并起到抗凋亡的作用[3]。

2.1.2 制剂迭代的临床意义 CsA本身是高度疏水的,这给它的眼部局部递送带来了很大的挑战,而各种制剂的更新换代,正是围绕着解决这个问题展开的。最早获批的0.05% CsA阴离子乳剂(Restasis®),虽然为免疫调节治疗打下了基础,但它的生物利用度不高,滴眼时的烧灼感也比较明显。后续每次制剂迭代,都带来了实实在在的临床改善:0.1%阳离子乳剂(Ikervis®),利用正电荷与眼表带负电的黏蛋白相互吸引,大大延长了药物在眼表的停留时间,因此能做到1 d用1次,并且在改善角膜荧光素染色(CFS)方面起效也相对更快[17-20]。随后问世的0.09%纳米胶束水溶液(Cequa®),则是把CsA包裹在胶束核心,提高了角膜穿透性和组织浓度,这为水液缺乏型干眼提供了一种更高效的递送方案[21]。而最新的无水半氟化烷烃(SFA)载体中的CsA 0.1%(Vevye®),不但提升了耐受性,还有可能帮助稳定泪膜脂质层,对于合并睑板腺功能障碍的混合型干眼患者可能尤其适用[22-23]。此外,更高浓度的配制制剂(如2% CsA)在一些难治性眼表疾病(OSD)中也显示了独特效果,比如腺病毒性角膜炎、丝状角膜炎和眼部移植物抗宿主病,但目前这些用法仍属于标示外用药。

2.1.3 临床证据与安全性考量 已有较多临床证据支持不同剂型CsA对中重度干眼的疗效。CsA对眼表疾病进展的影响及潜在并发症已有综述[24]。以0.05%阴离子乳剂为例,治疗6 mo后,Schirmer试验值平均增加约5 mm,而安慰剂组仅增加约1.8 mm;同时OSDI评分较基线下降10-15分,组间差异有统计学意义[20-21]。在客观体征方面,CFS的改善也较安慰剂明显,尤其以0.1%阳离子乳剂更为突出[18,21]。除干眼外,CsA亦被用于春季角结膜炎、翼状胬肉术后及屈光手术后干眼等眼表炎性疾病[7,25-29]。从现有证据看,CsA对泪液分泌和眼表损伤的改善较为一致,但不同制剂间起效速度和症状缓解程度仍有差异,提示剂型选择会影响临床获益的速度与幅度。烧灼感或刺痛感是最常见的局部不良反应,也是导致患者提前停药的主要原因之一。新型制剂如阳离子乳剂和无水半氟化烷烃载体在提升耐受性方面已显示优势,有望提高长期用药依从性[18,21]。

2.2 立他司特

2.2.1 作用机制 立他司特是一种小分子整合素拮抗剂,它的作用方式很直接:通过特异性阻断T细胞表面的

LFA-1与 ICAM-1 之间的结合,从上游抑制了 T 细胞的黏附、迁移和活化,也阻断了 T 细胞与 APCs 之间免疫突触的形成,进而广泛地阻断了后续的炎症级联反应[5,11-12,30-31]。

2.2.2 起效迅速的机制基础与临床意义 立他司特起效较快,部分原因在于其作用位点更靠上游:通过阻断 LFA-1 与 ICAM-1 的结合,从 T 细胞黏附与免疫突触形成环节即中断炎症级联反应。试验数据显示,5%立他司特滴眼液每日 2 次使用后,第 2 wk 眼干涩评分较基线下降约18 分,而安慰剂组下降不足 10 分;至第 12 wk,下方角膜染色评分也较安慰剂组出现统计学差异[32]。另有研究提示,立他司特对症状的早期缓解可能快于部分 CsA 制剂。因此,对于眼干症状突出、短期内希望明显改善的患者,立他司特具有明确优势。但值得注意的是,其体征改善(尤其是角膜染色)的幅度相对有限,这提示该药可能更多改善症状感知,而对眼表结构性损伤的修复作用可能不如其症状效应显著。临床上若以角膜上皮损伤为主要表现,仍需考虑与 CsA 或促修复药物联合。

2.2.3 不良事件特点与临床管理 从临床耐受性来看,立他司特的不良事件主要局限于滴注部位的瞬时刺激感与一过性味觉障碍[32]。这种味觉异常构成了该药物高度特异性的副作用标签。虽然体感较为特殊,但由于症状多呈明显的自限性,真实世界中极少出现因该反应而导致的非计划性停药。

2.3 他克莫司

2.3.1 作用机制与效价优势 他克莫司(FK506)和 CsA 同属钙调神经磷酸酶抑制剂,但两者的真正差距不在分类,而在效价。体外分子药理学数据表明,他克莫司对该靶酶的抑制强度是 CsA 的 10-100 倍[33]。这种数量级的差距,放到临床上就是一道分水岭:当面对那些病理机制复杂、对常规免疫抑制剂反应欠佳的重症眼表炎症时,他克莫司往往是方案中不能空缺的一环。

2.3.2 临床制剂与定位 目前临床上,他克莫司最常用的浓度在 0.03%-0.1%。在适应证覆盖上,他克莫司展现出极宽的干预谱。无论是应对棘手的儿童重症眼表炎症、春季角结膜炎(VKC)与特应性角结膜炎(AKC),还是近年来临床高频聚焦的度普利尤单抗相关眼表疾病(DIOSD),该分子均提供了确切的疾病控制证据。过敏性眼表炎症中,IL-33/ILC2 通路参与关键致病环节[34],这为他克莫司在 VKC/AKC 等疾病中的应用提供了机制背景。同时,作为一种强效的“激素节制剂”,它在驱动局部糖皮质激素的阶梯式减量乃至最终安全停药方面,发挥着关键的桥接作用[33-38]。目前,其临床应用版图已向 Thygeson 浅层点状角膜炎等相对罕见的眼表疾病稳步延伸[39];同时,长期使用时需警惕巨细胞病毒角膜内皮炎等机会性感染[40]。此外,特定的前房药代动力学特征赋予了它另一重优势:优异的房水穿透率。这提示他克莫司在处理合并眼表炎症的前葡萄膜炎时,可能具备同时靶向眼前段双重炎症闭环的潜在临床价值[41]。现有证据显示,他克莫司在眼表炎症治疗中具有一定的浓度分层特征:较低浓度(如 0.03%)可用于轻中度眼表炎症的初治或维持,较高浓度(如 0.1%)则多用于中重度活动期炎症及移植物抗宿主病相关干眼、VKC/AKC 等难治情形[33]。

2.3.3 超说明书用药的伦理考量与制剂学破局 他克莫司滴眼液/眼膏在多数国家尚未获批眼用适应证,其临床应用属于超说明书用药(off-label use)。实践中应遵循以下规范:(1)明确告知患者超说明书使用的性质、预期获益与潜在风险,并取得书面知情同意;(2)限于对常规免疫调节剂(如 CsA)应答不足或不耐受的重症眼表炎症[如 VKC、AKC、眼部移植物抗宿主病(GVHD)、DIOSD 等];(3)自 0.03%起始,依据疗效与耐受情况逐步上调,病情控制后降回最低有效量;(4)长期用药者需定期评估眼表状态,警惕机会性感染(如巨细胞病毒角膜内皮炎等)的发生。同时,脂质体、纳米胶束、纳米乳剂等新型递送系统正在积极研发中,有望提升其角膜穿透力与生物利用度,为未来获得正式眼用适应证奠定制剂学基础[42-45]。

2.4 三种药物的核心特征比较 三种药物的核心特征比较见表 1。综合表 1 的横向对比可见,CsA、立他司特与他克莫司尽管同属局部免疫调节药物,但在干预靶点的上下游位置、起效速度、效价强度及适用场景上存在明确分野,临床不可简单互换。从作用靶点来看,三者的干预逻辑可分为两个层级:立他司特作用于 T 细胞激活的最上游,通过竞争性阻断 LFA-1 与 ICAM-1 的结合,抑制免疫突触形成,从起始环节遏制炎症细胞的募集与活化;CsA 与他克莫司则作用于 T 细胞内部信号传导通路。二者均以钙调神经磷酸酶为靶点,阻断 NFAT 核转位,从而在转录水平抑制 IL-2 等炎症因子的生成。其中,他克莫司对该酶的抑制效价为 CsA 的 10-100 倍,这一数量级差异决定了两者在重症治疗中的不同角色。从临床定位来看,CsA 凭借多款剂型选择和长程安全性数据,是中重度干眼维持治疗的基础用药;立他司特以起效迅捷(约 2 wk)为核心优势,契合症状突出、需尽快缓解者的需求;他克莫司则以高效价为特征,专用于对常规免疫调节剂应答欠佳的顽固性重症(如 VKC、AKC、眼部 GVHD 等),常承担“激素节制剂”功能,在糖皮质激素的减量与撤停过程中发挥关键支撑作用。从安全性特征来看,三者最常见的不良事件均为滴眼局部刺激感,但各有特征性差异:CsA 的烧灼感随新型递送系统(阳离子乳剂、无水 SFA 载体)的迭代已有所减轻;立他司特最具标志性的不良反应为一过性味觉异常,虽体验特殊但多呈自限性,极少导致治疗中止;他克莫司因免疫抑制效价更高,长期应用时需对罕见机会性感染保持警惕[46]。上述差异提示,临床决策不应陷入“某一药物普遍优于另一药物”的简单化思维,而应依据患者的疾病亚型、严重程度、症状负担及耐受性进行综合权衡。

3 临床干预策略与前沿展望

3.1 局部糖皮质激素的诱导与桥接策略 局部免疫调节剂有一个绕不开的局限——起效滞后。面对重度眼表炎症,这个等待窗口如何妥善过渡,是初治阶段必须直面的课题。临床上最成熟的做法,是前置性引入局部糖皮质激素(如氯替泼诺或氟米龙),实施短期诱导[47]。该策略可概括为“先控制急性炎症,再重建眼表免疫稳态”。先依托激素的广谱抗炎作用快速遏制急性炎症风暴,为 CsA 这类慢作用药物争取起效时间。等后者的免疫调节屏障初步建立,激素即可启动阶梯式撤减。在可选的类固醇中,氯替泼诺的临床偏好度更高。它的药理设计极其特殊,属于“软药”:其酯类结构在眼内靶组织完成抗炎结合后,会被组织酯酶迅速水解成无活性的代谢产物。这种原位失活的特性,从机制上显著降低了诱发高眼压的风险,也让激素与免疫调节剂的早期联合方案在安全性上获得了更高的临床容错率。

表 1 三种关键局部免疫调节剂的比较特征

特征	典型用法	起效时间	关键疗效终点	主要不良反应	临床定位
CsA	常规剂型,每日 2 次;0.1%阳离子乳剂因在眼表滞留更久,可减至每日 1 次	传统乳剂起效偏慢,多在 8-12 wk;阳离子、纳米胶束等新剂型有望缩短这一周期[18]	终点覆盖多个维度:提升泪液分泌(Schirmer 试验)、改善角结膜染色、降低眼表疾病指数(OSDI)评分、恢复杯状细胞密度[21]	最常见的是滴药时烧灼/刺痛感;偶见一过性视物模糊[19]	中重度干眼的基础长期用药,核心目标是重塑眼表免疫稳态
立他司特	每日 2 次	起效较快是该药的显著特点——关键试验中,第 2 wk 即观察到主观症状出现有意义的改善[11,32]	最突出的优势在症状端,可快速缓解眼干;此外对下方角膜染色有改善,泪液炎症标志物有下调[32]	较特征性的是一过性味觉障碍;其次为滴药部位刺激,少数有一过性视力下降[32]	适合症状负担重、急需快速缓解的患者
他克莫司	多为每日 2 次,部分病例视炎症应答情况调整	缺少统一的起效数据;但难治性病例中常能观察到较快应答[35-36]	临床价值集中体现在“激素替代”上:对重症干眼及重度/难治性 OSDs(VKC、AKC、DIOSD 等)疗效明确,可显著消退巨乳头等顽固体征[35-37]	滴药部位烧灼/刺痛感同样常见;因免疫抑制效价高,长期使用时需警惕罕见机会性感染[40,46]	专攻重症干眼及难治性重症(VKC、AKC、GVHD 等),常作为激素撤减策略中的关键支撑

3.2 联合疗法 有些治疗方式单用效果有限,但跨机制搭配起来却能产生显著的协同效应。一个比较典型的例子是强脉冲光(IPL)联合 0.05% CsA。这套组合在睑板腺功能障碍(MGD)患者中已被证实能显著改善临床体征,同时也将泪液微环境中的 MMP-9 表达水平有效下调[48]。另一个思路是将泪点栓塞与 CsA 联用:通过物理手段延长了泪液和药物在眼表的滞留时间。跟单一疗法相比,无论是宏观临床参数还是微观炎症标志物,其改善的幅度都更为显著[49]。

4 现有挑战与未来方向

近年来,《国际眼科杂志》已刊发了多篇干眼免疫机制相关的综述,其中孙文鑫等[50]发表的《获得性免疫在干眼的启动与维持》一文系统阐述了获得性免疫在干眼发病中的启动与维持机制。与既往综述侧重于免疫病理机制描述不同,本文在系统梳理免疫机制的基础上,进一步聚焦于 CsA、立他司特与他克莫司三种已上市局部免疫调节剂的横向比较,从作用靶点、起效动力学、临床定位及安全性特征等维度进行差异化分析,体现了从“机制认识”向“临床决策”的延伸。

4.1 缺乏头对头比较试验 大多数局部免疫调节剂的注册试验,都是以安慰剂或载体作为对照,这固然是获得监管批准的必要条件,但这种设计也带来一个问题:临床医生在选择具体药物时,只能在不同的试验数据之间进行推断。目前明显缺少大规模、随机、头对头的比较试验,无论是不同 CsA 制剂之间,还是 CsA 与立他司特、他克莫司之间的直接比较,都十分匮乏。正是这一证据缺口,使得我们难以建立起真正数据驱动的分级治疗策略,也很难针对某一特定患者群体明确地说出哪一种药物更优[51]。今后应着力规划 CsA(涵盖不同剂型)对立他司特、CsA 对他克莫司的随机对照头对头试验,并按干眼亚型(水液缺乏型、蒸发过强型、混合型)进行亚组分层,为构建证据驱动的阶梯化治疗方案提供直接依据。

4.2 短期随访与长期安全性 大多数注册试验的随访期设定在 3-12 mo。这段时间对于全面评估长期的疾病修饰效应是不够的,也很难判断治疗停止后缓解能维持多久。尽管这些局部用药的全身安全性已经得到了比较充分的证实,但围绕长期眼部健康的随访数据仍然非常有限,尤其是在罕见机会性感染的风险,或者其他因长期局部免疫抑制而可能引发的不可预见后果方面,我们知道的还很少[40,46]。建议组建多中心长期随访协作网络,对局部免疫调节剂使用者开展至少 3-5 a 的前瞻性观察,系统记录眼表微生物谱变迁、机会性感染事件及角膜上皮稳态等指标,以充实长程安全性证据。

4.3 特定干眼亚型的代表性不足 许多干眼试验采用“一刀切”的研究框架,未能充分反映疾病本身的异质性。有两个亚型特别值得进一步深入研究:(1)神经病理性眼痛,指疼痛程度与临床体征不成比例的患者,他们常对常规抗炎治疗反应不佳。尽管已有部分研究涉及眼痛[31],但免疫调节剂在原发性神经病理性眼痛中的确切疗效仍不明确,这是临床亟待解决的难题。(2)MGD 主导的蒸发过强型干眼,虽然炎症被认为是 MGD 的组成部分,但 T 细胞调节剂在这一庞大人群中的核心疗效仍缺乏充分证据。联合疗法(如 IPL 联合 CsA)取得的成功也提示,仅靠抗炎可能不够,通常需要综合干预[48]。针对神经病理性眼痛患者,应设计以疼痛评分为核心终点的专项试验;针对 MGD 主导型干眼,可开展免疫调节剂与物理治疗的析因设计研究,以解析抗炎治疗的独立作用及其协同效应。

4.4 预测性生物标志物的临床缺口 迄今为止,尚无任何可靠的单一或复合生物标志物,能够用来精准预测特定个体对某类免疫调节剂的治疗应答。若能在此关键节点取得突破,深度确立一组与临床疗效高度偶联的遗传学、细胞学或分子特征谱,个性化精准治疗便真正具备了临床落地的支点。对患者而言,其最核心的现实获益,便是彻底免于传统“试错型”用药所带来的病程延误与经济耗损。建议推进泪液多组学数据与临床疗效的整合分析,借助机器学习筛选与治疗应答关联的生物标志物集合;在此基础上开发床旁即时检测设备,缩短实验室发现向临床决策转化的路径。

4.5 东西方治疗策略的差异 欧美和亚洲在 OSD 的初始治疗上,走的不是同一条路[52],见表2。欧美地区更倾向

表 2 东西方在干眼一线用药上的不同做法

类别	治疗目标	润滑剂之后怎么选药	免疫调节剂的治疗定位	循证依据与病理机制	药物可及性与临床经验
欧美	尽快压住炎症,防止炎症级联放大	免疫调节剂(如 CsA、立他司特)相对较早启用	一旦炎症证据比较明确(例如 MMP-9 阳性),或是到了中重度干眼,就会直接启用	主要遵循“炎症优先”的理论,早期干预能避免发展成慢性的、不可逆的眼表损伤[1,3]	立他司特和多种浓度的 CsA 都已经获批上市,临床使用便利
亚洲(以日本、韩国为代表)	首先修复泪膜稳定性,恢复眼表微环境	促分泌剂(地夸磷索、瑞巴派特等)放在第一位	多数情况下会放在第二步,促泌剂效果不理想,或者炎症体征明显时启用	针对亚洲高发的“短泪膜破裂时间型”干眼,核心为黏蛋白不足,侧重补充黏蛋白[52]	黏蛋白促泌剂上市时间较长,临床使用经验已较成熟

于将炎症视为干眼的核心驱动因素,因此通常较早启用立他司特或 CsA,以尽快控制炎症、防止眼表损伤进展。亚洲地区的治疗策略则更侧重于泪膜稳定性。地夸磷索、瑞巴派特等促分泌剂常被列为首选,免疫调节剂多作为促泌剂效果不理想或炎症体征明显时的后续选择。造成这种差异的原因包括:亚洲人群中“短泪膜破裂时间(TBUT)型”干眼比例较高;不同地区药物可及性不同;医生的用药习惯和经验也存在差异。

综上,局部免疫调节治疗在干眼中的核心地位已获公认,CsA、立他司特与他克莫司对中重度干眼的疗效已得到多项临床试验与综述支持[20,22,32-33]。但仍有若干争议未决:不同 CsA 制剂间的疗效差异是否有临床意义尚缺乏头对头证据;立他司特“症状改善先于体征改善”的机制尚不明确;他克莫司超说明书用药的长期机会性感染风险仅有少量病例报告支持[40];预测性生物标志物亦未获得一致验证[51]。这些争议正是当前证据缺口所在,也是未来研究需要优先回答的问题。

5 小结

局部免疫调节剂已从根本上改变了中重度干眼的长期管理方式。CsA、立他司特与他克莫司分别在不同环节阻断 T 细胞介导的炎症循环,各有侧重:CsA 适合长期维持,立他司特以症状快速缓解见长,他克莫司则专用于难治性重症。当前,高质量头对头研究和可靠的预测性生物标志物仍较缺乏,使个体化用药更多依赖经验判断。未来应在不同干眼亚型中开展分层随机对照研究,并整合泪液多组学数据,推动治疗从“经验选择”走向“精准决策”。中医药在干眼炎症调控中的探索,也可能为局部免疫调节治疗提供新的补充。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。
作者贡献声明:丛聪论文选题构思与修改,文献检索,初稿撰写;王佩论文审阅与修订;王升选题指导,论文审阅与定稿。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] Baudouin C, Irkeç M, Messmer EM, et al. Clinical impact of inflammation in dry eye disease: proceedings of the ODISSEY group meeting. Acta Ophthalmol, 2018,96(2):111-119.
[2] Pflugfelder SC, de Paiva CS. The pathophysiology of dry eye disease. Ophthalmology, 2017,124(11):S4-S13.
[3] Periman LM, Mah FS, Karpecki PM. A review of the mechanism of action of cyclosporine A: the role of cyclosporine a in dry eye disease and recentformulation developments. Clin Ophthalmol, 2020,14:4187-4200.
[4] Guimaraes de Souza R, Yu ZY, Stern ME, et al. Suppression of Th1-mediated keratoconjunctivitis sicca by lifitegrast. J Ocul Pharmacol Ther, 2018,34(7):543-549.
[5] Pflugfelder SC, Stern M, Zhang S, et al. LFA-1/ICAM-1 interaction as a therapeutic target in dry eye disease. J Ocul Pharmacol Ther, 2017,33(1):5-12.
[6] Ali A, Bielory L, Dotchin S, et al. Management of vernal keratoconjunctivitis: Navigating a changing treatment landscape. Surv Ophthalmol, 2024,69(2):265-278.
[7] Genovese R, Spelta S, Leonardi A, et al. Recent advances in targeted immunomodulatory therapies for chronic ocular surface diseases. Semin Ophthalmol, 2026,41(2):299-311.
[8] 余毅, 徐前炜. 滋阴补虚法治疗干眼症心得. 中国乡村医药, 2024,31(22):30-31.
[9] 罗悦, 陈亦霞, 曹雯媗, 等. 中药干预干眼炎症通路的研究进展. 中国中医眼科杂志, 2024,34(4):382-386.
[10] Periman LM, Perez VL, Saban DR, et al. The immunological basis of dry eye disease and current topical treatment options. J Ocul Pharmacol Ther, 2020,36(3):137-146.
[11] Semba CP, Gadek TR. Development of lifitegrast: a novel T-cell inhibitor for the treatment of dry eye disease. Clin Ophthalmol, 2016,10:1083-1094.
[12] Lollett IV, Galor A. Dry eye syndrome: developments and lifitegrast in perspective. Clin Ophthalmol, 2018,12:125-139.
[13] Qian WZ, Wu Y, Liu X, et al. Efficacy of 0.05% cyclosporine A on tear inflammatory cytokines and goblet cell function after corneal refractive surgery. J Ophthalmic Inflamm Infect, 2025,15(1):36.
[14] Soifer M, Mousa HM, Stinnett SS, et al. Matrix metalloproteinase 9 positivity predicts long term decreased tear production. Ocul Surf, 2021,19:270-274.
[15] Hossain P. Cyclosporine in ocular surface inflammation. Eye (Lond), 2017,31(5):665-667.
[16] Hansen MS, Klefter ON, Julian HO, etal. Management of patients with ocular manifestations in vesiculobullous disorders affecting the mouth. Oral Dis, 2017,23(7):849-853.
[17] Daull P, Baudouin C, Liang H, et al. Review of preclinical outcomes of a topical cationic emulsion of cyclosporine afor the treatment of ocular surface diseases. Ocul Immunol Inflamm, 2022,30(7-8):1945-1955.
[18] Labetoulle M, Leonardi A, Pisella PJ, et al. Ciclosporin a cationic emulsion 0.1% for the management of dry eye disease: facts that matter for eye-care providers. Ocul Immunol Inflamm, 2023,31(8):1707-1715.
[19] Deshmukh R, Ting DSJ, Elsahn A, et al. Real-world experience of using ciclosporin-a 0.1% in the management of ocular surface inflammatory diseases. Br J Ophthalmol, 2022,106(8):1087-1092.
[20] Hoy SM. Ciclosporin ophthalmic emulsion 0.1%: a review in severe dry eye disease. Drugs, 2017,77(17):1909-1916.
[21] Doctor MB, Kate A, Tallapelly HG, et al. The role of topical cyclosporine a in ocular surface inflammatory disorders. Semin Ophthalmol, 2026,41(1):119-130.
[22] Shen Lee B, Toyos M, Karpecki P, et al. Selective pharmacologic

therapies for dry eye disease treatment: efficacy, tolerability, and safety data review from preclinical studies and pivotal trials. Ophthalmol Ther, 2022,11(4):1333-1369.
[23] Agarwal P, Korward J, Krösser S, et al. Preclinical characterization of water-free cyclosporine eye drops-Factors impacting ocular penetration *ex vivo* and *in vivo*. Eur J Pharm Biopharm, 2023,188:100-107.
[24] Begimbayeva G, Botabekova T, Yelikbayeva A, et al. Impact of cyclosporine A on the progression of ocular surface diseases: treatment efficacy and potential complications. J Med Microbiol, 2025,74(3):001978.
[25] Mullick R, Annavajjhala S, Thakur P, et al. Efficacy of topical cyclosporine 0.05% and osmoprotective lubricating eye drops in treating dry eye disease and inflammation. Indian J Ophthalmol, 2021,69(12):3473-3477.
[26] 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.
[27] Barcsay-Veres A, Csorba A, Kovacs I, et al. Corticosteroid-sparing topical treatment with cyclosporin for juvenile keratoconjunctivitis. Sci Rep, 2025,15(1):4671.
[28] Güçlü ES, Metin T, Özer Ö, et al. Comparison of the effects of 0.05% topical cyclosporine A versus 0.1% topical cyclosporine A on recurrence and clinical parameters following pterygium surgery. Turk J Med Sci, 2024,54(4):675-681.
[29] Gum SI, Kim YH, Jung JC, et al. Cyclosporine A inhibits TGF-β2-induced myofibroblasts of primary cultured human pterygium fibroblasts. Biochem Biophys Res Commun, 2017,482(4):1148-1153.
[30] Zhao L, Chen JW, Duan HY, et al. Efficacy of topical 0.05% cyclosporine A and 0.1% sodium hyaluronate in post-refractive surgery chronic dry eye patients with ocular pain. BMC Ophthalmol, 2024,24(1):28.
[31] Perez VL, Pflugfelder SC, Zhang S, et al. Lifitegrast, a novel integrin antagonist for treatment of dry eye disease. Ocul Surf, 2016,14(2):207-215.
[32] Chan CC, Prokopich CL. Lifitegrast ophthalmic solution 5.0% for treatment of dry eye disease: overview of clinical trial program. J Pharm Pharm Sci, 2019,22(1):49-56.
[33] Alghamdi AH. Clinical applications oftacrolimus in the treatment of ocular diseases: a narrative literature review. Int Ophthalmol, 2026, 46:1.
[34] Hosotani Y, Yasuda K, Nagai M, et al. IL-33-induced keratoconjunctivitis is mediated by group 2 innate lymphoid cells in mice. Allergol Int, 2023,72(2):324-331.
[35] Koh K, Jun I, Kim TI, et al. Long-term results of topical 0.02% tacrolimus ointment for refractory ocular surface inflammation in pediatric patients. BMC Ophthalmol, 2021,21(1):247.
[36] 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.
[37] Li J, Luo XH, Ke HM, et al. Recalcitrant atopic keratoconjunctivitis in children: a case report and literature review. Pediatrics, 2018,141(Suppl 5):S470-S474.
[38] Yoon SY, Kim ES, Han GS, et al. Safety and efficacy of tacrolimus-coated silicone plates as an alternative to mitomycin C in a rabbit model of conjunctival fibrosis. PLoS One, 2019,14(7):e0219194.
[39] Shoughy SS, Tabbara KF. Topical tacrolimus in thygeson superficial punctate keratitis. Cornea, 2020,39(6):742-744.
[40] Yokogawa H, Kobayashi A, Takemoto Y, et al. Development of cytomegalovirus corneal endotheliitis during long-term topical tacrolimus and steroid treatment for chronic ocular surface inflammatory diseases. Cornea, 2021,40(11):1491-1497.
[41] Shoughy SS, Aljassar FM, Tabbara KF. Aqueous penetration of topical tacrolimus. Am J Ophthalmol Case Rep, 2020,17:100582.
[42] Chen X, Wu JC, Lin XQ, et al. Tacrolimus loaded cationic liposomes for dry eye treatment. Front Pharmacol, 2022,13:838168.
[43] Lin XQ, Yu XW, Chen X, et al. Inhibition of neovascularization and inflammation in a mouse model of corneal alkali burns using cationic liposomal tacrolimus. Front Bioeng Biotechnol, 2021,9:791954.
[44] Mohammad, Garg V, Nirmal J, et al. Topical tacrolimus progylcosomes nano-vesicles as a potential therapy for experimental dry eye syndrome. J Pharm Sci, 2022,111(2):479-484.
[45] Lin S, Ge CX, Wang DD, et al. Overcoming the anatomical and physiological barriers in topical eye surface medication using a peptide-decorated polymeric micelle. ACS Appl Mater Interfaces, 2019,11(43):39603-39612.
[46] Beckwith-Cohen B, Gasper DJ, Bentley E, et al. Protozoal infections of theCornea and conjunctiva in dogs associated with chronic ocular surface disease and topical immunosuppression. Vet Ophthalmol, 2016,19(3):206-213.
[47] Lee CY, Chang LC, Chang CK, et al. Improvement in signs and symptoms of severe dry eye disease after dual therapy with high-potency steroids and 0.05% cyclosporine. Ann Med, 2024,56:2391019.
[48] Jeon YY, Bae S, Chung HS, et al. Effects of combined intense pulsed light andcyclosporine 0.05% eyedrops in ocular surface matrix metalloproteinase-9 levels in patients with moderate-to-severe MGD. Lasers Med Sci, 2024,39(1):203.
[49] Feng CM, Wang WS, Gong L, et al. Efficacy of topical cyclosporine combined with punctal plugs in treating dry eye disease and inflammation. Curr Eye Res, 2025,50(2):148-161.
[50] 孙文鑫, 郭俞利, 刘祖国. 获得性免疫在干眼的启动与维持. 国际眼科杂志, 2024,24(4):534-538.
[51] Tong L, Liu ZG, Şahin A, et al. Topical pharmacologic treatments for dry eye disease: a systematic review. Ocul Surf, 2025,38:302-317.
[52] Kawahara A. Treatment of dry eye disease (DED) in Asia: strategies for short tear film breakup time-type DED. Pharmaceutics, 2023,15(11):2591.