

关注 0.1%CsA 阳离子乳剂在眼表免疫性疾病中的合理选择及应用

陆以腾 周旭娇 洪佳旭

复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科, 上海 200031

通信作者: 洪佳旭, Email: Jiaxu.hong@fdeent.org

【摘要】 眼表免疫性疾病(OSID)是由全身免疫性疾病引起,或是有局部免疫系统参与的慢性炎性眼部疾病,通过在眼及其附属器产生持续性炎症而引起泪液高渗环境和眼表上皮损伤,从而导致或加重干眼。常见的免疫炎性相关眼表疾病包括春季角结膜炎(VKC)、干燥综合征、移植物抗宿主病、干眼、免疫性角膜疾病等,严重影响患者的视觉功能和生活质量。目前,OSID 主要采用人工泪液和糖皮质激素滴眼液进行治疗,但治疗效果欠佳且不良反应风险较大,因此 OSID 的有效治疗一直面临很大挑战。环孢素 A(CsA)是一种临床常用的免疫抑制剂,具有很强的免疫调节作用,但由于其既有眼用剂型的通透性低,在临床上的应用受到一定限制。CsA 眼用制剂的研发改变了 OSID 的治疗策略,近来研发的 0.1%CsA 阳离子乳剂显著提高了 CsA 局部应用的作用效果及安全性,值得临床医生关注。眼科医生应该充分认识各种 OSID 的免疫相关病理机制,充分了解 0.1%CsA 阳离子乳剂对 OSID 的疗效、适应证、眼表局部应用方法、不良反应等,进而在各种 OSID 的治疗中进行合理选择。

【关键词】 环孢素 A; 眼表免疫性疾病; 干眼; 春季角结膜炎; 疗效; 不良反应; 阳离子乳剂

基金项目: 国家自然科学基金项目(81970766、82171102); 上海市科技创新行动计划医学创新研究专项项目(22Y21900900)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20230331-00115

Focusing on the rational application of 0.1% CsA cationic emulsion in ocular surface inflammatory disorder

Lu Yiteng, Zhou Xujiao, Hong Jiaxu

Department of Ophthalmology, Shanghai Eye & ENT Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China

Corresponding author: Hong Jiaxu, Email: Jiaxu.hong@fdeent.org

[Abstract] Ocular surface inflammatory disorder (OSID) is a chronic ocular disease caused by systemic disorders or involving the local immune system. OSID induces persistent inflammatory reaction in the ocular adnexal connective tissues which in turn give rise to tear hypertonicity and ocular surface epithelial damage, leading to dry eye formation or progression. Common immune-related ocular surface diseases include vernal keratoconjunctivitis, Sjögren syndrome, graft versus host disease, dry eye and immune-related corneal disease, all of which can significantly impact the visual function and quality of life of patients. Current treatments including the use of artificial tears and glucocorticoid eye drops are not always effective and have the risk of adverse events. Cyclosporine A (CsA) is a commonly utilized immunosuppressant that has a strong immunomodulatory effect, but its clinical application is somewhat limited due to the low permeability of its current ophthalmic dosage form. The development of CsA ophthalmic agents has changed the treatment strategy for OSID. The development of 0.1% CsA cationic emulsion has significantly improved the efficacy and safety of topical CsA treatment, which is worth the attention. In order to rationally apply 0.1% CsA cationic emulsion to OSID, ophthalmologists should fully understand the immune-related pathogenesis of each OSID and comprehend the curative effect, indication, application methods and adverse events of topical CsA treatment.

[Key words] Cyclosporine A; Ocular surface inflammatory disorder; Dry eye disease; Vernal keratoconjunctivitis; Curative effect; Adverse event; Cationic emulsion

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81970766, 82171102); Shanghai Science and Technology Innovation Plan Medical Innovation Research (22Y21900900)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20230331-00115

眼表免疫性疾病 (ocular surface inflammatory disorder, OSID) 是涉及角膜、结膜和睑板腺相关功能及结构异常的一类疾病,引起 OSID 的常见全身性疾病主要包括移植物抗宿主病、干燥综合征和变态反应性疾病等,参与眼表局部免疫炎症性疾病包括变应性结膜炎、免疫性角膜病变、严重干眼等,免疫炎症反应是 OSID 的基本病理特点,炎症细胞浸润结膜、睑板腺、泪腺等组织,导致眼表免疫失衡,对眼表组织造成长期慢性损伤^[1],成为 OSID 治疗棘手的主要原因。近年来随着对 OSID 发病机制认识的逐渐深入,环孢素 (cyclosporin A, CsA) 在 OSID 治疗中的应用受到关注。CsA 是 20 世纪 70 年代发现的一种免疫抑制剂,主要通过抑制 T 细胞增生和活化及促炎细胞因子的产生而发挥显著的免疫抑制作用^[2],最初用于银屑病、克罗恩病和器官移植等全身免疫性疾病的治疗,在眼科, CsA 最初用于角膜移植排斥反应的防治,目前广泛用于干眼、严重变应性结膜炎等 OSID 的治疗,但由于其分子量及疏水性的限制,仍存在眼部生物利用度低的问题^[3],因此 OSID 的临床有效治疗移至面临很大挑战。目前 CsA 新剂型——0.1% CsA 阳离子乳剂应运而生,为 OSID 的临床治疗带来了新的选择。

1 OSID 及 CsA 作用机制

CsA 是一种环十一氨基酸多肽,疏水性极强(溶解度为 6.6~106 $\mu\text{g}/\text{ml}$),相对分子质量较大(1202.6),最初由山德士公司从真菌代谢产物中提取。研究发现,CsA 滴眼液点眼后泪液中白细胞介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等细胞因子的表达量显著降低^[4]。目前认为 CsA 可选择性抑制 T 淋巴细胞的活化,对 T 细胞激活的早期阶段作用更强^[5];其可针对 OSID 的关键机制发挥免疫抑制作用,从而调控局部免疫反应,达到治疗效果。

干眼是多因素眼表疾病,主要病理机制是泪膜不稳定、泪液高渗状态和眼表炎症互为因果,形成恶性循环^[6]。变态反应、移植物抗宿主病、干燥综合征等 OSID 可在眼及其附属器产生持续性的炎症反应,均可导致干眼。在 OSID 的免疫炎症机制中,T 细胞介导的免疫反应起着关键作用,CD4⁺的 Th-1 细胞和 Th-17 细胞为干眼发病的重要炎症介质^[7]。抑制眼表免疫炎症反应,打破炎症的恶性循环是干眼治疗的方向之一。CsA 可逆性调节 Th 淋巴细胞亚群,抑制淋巴细胞在抗原或分裂原刺激下的分化或增生,阻断细胞生长周期。CsA 还可阻断 p38 和 cJunK 9 末端激酶途径,有效降低眼表组织的免疫激活标志物、凋亡标志物和细胞因子含量,尤其是可抑制结膜杯状细胞和泪腺的腺泡细胞的凋亡,缓解眼表氧化应激反应及免疫反应^[8]。

春季角结膜炎(vernal keratoconjunctivitis, VKC)是一种复杂的、慢性炎症性眼表疾病,常见于儿童及青少年,是常见的 OSID 之一,主要症状是眼部瘙痒、异物感,可伴畏光、流泪、眼痛等,严重影响患者生活质量。与单纯 IgE 介导的变应性结膜炎不同, VKC 存在较高的角膜损害风险。据统计,25%~50%的 VKC 患者出现角膜盾形溃疡、圆锥角膜等并发症,年龄较小的儿童发生角膜并发症还可能致弱视^[8]。目前一致认为免疫炎症是 VKC 发病的主要原因, Th2 淋巴细胞介导的慢性免疫炎

症反应是 VKC 主要的发病机制可介导结膜成纤维细胞活化和增生,导致结膜上皮过度增生,形成结膜巨乳头; Th2 介导趋化因子表达上调,导致角膜缘胶样增生以及嗜酸性粒细胞的激活聚集,引发角膜病变^[9]。CsA 可从上游抑制 Th2 细胞的激活,从源头控制免疫炎症反应,还可影响 IL-1、IL-2 等的释放,抑制细胞毒性 T 细胞与巨噬细胞活性^[10]。

CsA 还用于角膜移植排斥反应的防治。CsA 药物全身应用能有效减轻穿透角膜移植术后免疫排斥反应,但长期用药对肝、肾和神经组织均具有毒性作用,还引发高血压等并发症,因此从术后 3~7 日开始直到 8~12 个月均以局部点眼作为主要给药途径。发生角膜移植排斥反应时,角膜移植体和虹膜睫状体中 CD4⁺ T 细胞密度、 γ 干扰素(interferon gamma, IFN- γ)、IL-2、IL-6、CD80 和 CD86 的转录水平以及房水中 IL-2 蛋白水平均显著增加。CsA 可下调活化 T 细胞核因子的易位,进而减少包括 IL-2 在内的各种淋巴因子的分泌,改善角膜移植体、虹膜睫状体和房水的免疫微环境^[11]。有研究者将间充质干细胞联合 CsA 用于异体角膜移植术后大鼠,发现联合疗法可增强 CsA 对于 Th1 细胞的抑制作用,减少 IFN- γ 、IL-2 等细胞因子的释放,延长角膜移植植片存活时间^[12]。

2 局部 CsA 阳离子乳剂提高 CsA 眼部递送效率

CsA 有相对分子质量大、溶解度低的特性,临床应用存在一定的局限性。以往常以花生油、蓖麻油等植物油作为载体以增加其溶解度,但植物油载体眼部刺激性强,患者治疗的依从性差。局部生物利用度低是 CsA 滴眼液局部用药的另一短板,大量研究针对 CsA 剂型和用药途径进行探索。目前常见的 CsA 递送方式包括胶体载体、新型辅剂、结膜下植入物、载药角膜接触镜等。Novasorb 系统是以十六烷基氯化铵(cetalkonium chloride, CKC)作为阳离子剂制备的一种新型纳米载体,亲脂性 CsA 可基于其胶体载体形成水包油型阳离子纳米乳剂,其中含有的脂质成分是泪膜中天然的脂质成分,因此可增加泪膜脂质层厚度,进而增强泪膜稳定性,减少泪液的蒸发。纳米级油滴与眼表细胞形成较大的接触表面积,而阳离子 CKC 能与带负电荷的眼表产生静电吸引作用,有助于其在眼表快速均匀扩散,并显著延长 CsA 在眼表的存留时间,进一步增强药物的局部生物利用度^[13]。研究表明,与 2% 蓖麻油制剂的传统 CsA 滴眼液相比,0.1% 的 CsA 阳离子乳剂能在降低药物剂量的同时达到相似的治疗效果^[14]。此外,与水包油阴离子乳剂相比,阳离子纳米乳剂的角膜生物利用度也更高,且眼表清除率更低^[15-16]。CKC 还可通过特异性抑制蛋白激酶 C- α (protein kinase C- α , PKC- α) 和核因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 的作用减少炎症细胞浸润及促炎细胞因子的产生,从而缓解眼表的免疫炎症反应,重建眼表稳态^[17-18]。此外,阳离子纳米乳剂具有低渗透压或等渗透压的特点,有助于调节泪膜的高渗透压状态。常用的滴眼液中的防腐剂可诱发眼表炎症细胞浸润,破坏泪膜稳定性,从而影响滴眼液的治疗效果,而 0.1% CsA 阳离子乳剂不含防腐剂,长期使用更安全。

3 0.1%CsA 阳离子乳剂滴眼液治疗 OSID 的局部及全身安全性

OSID 呈慢性病程,需长期局部用药,因此滴眼液的安全性至关重要。肾毒性是 CsA 长期全身用药最常见的不良反应,但眼表局部应用 0.1%CsA 阳离子乳剂后血液中 CsA 水平极低甚至检测不到,且未发现全身毒性作用。0.1%CsA 阳离子乳剂 III 期临床试验 VEKIS 证实,在 4 个月的治疗期间,所有患者的谷丙转氨酶、天冬氨酸转氨酶、肌酐、血压、脉搏或呼吸频率等均未发生异常。治疗 4 个月后,高剂量组 14 例(28.0%)及低剂量组 5 例(10.6%)患者血液中可检测到 CsA,随治疗时间延长血液中 CsA 含量逐渐下降,认为可忽略不计^[9]。该研究中也评估了 0.1%CsA 阳离子乳剂的局部安全性,结果显示,高剂量组与药物相关的最常见的不良事件(treatment-emergent adverse events, TEAEs)是点眼部位疼痛(13.9%)和瘙痒(6.9%),低剂量组最常见的 TEAEs 是点眼部位疼痛(7.1%)。一项对于包含 0.1%CsA 阳离子乳剂在内的 7 种商用 CsA 制剂的 Meta 分析中也表明,绝大多数商用 CsA 制剂都存在 TEAEs,以眼部疼痛为主,但大部分是轻中度或一过性且可耐受的^[19]。

4 0.1%CsA 阳离子乳剂治疗 OSID 的临床疗效

SICCANOVE 和 SANSIKA 是两项欧洲的多中心、双盲、平行对照 III 期临床试验,对 0.1%CsA 阳离子乳剂治疗干眼的效果及安全性进行评估,2 个组干眼患者在 6 个月内分别接受每日一次的 0.1%CsA 阳离子乳剂或空白载体滴眼液点眼。SICCANOVE 研究纳入中-重度干眼患者,SANSIKA 研究纳入重度干眼患者,治疗的第 6 个月采用角膜荧光素染色(cornea fluorescein staining, CFS)评分和眼表疾病指数(Ocular Surface Disease Index, OSDI)量表评估症状改善情况,同时以人类白细胞 DR 抗原(human leukocyte antigen DR, HLA-DR)的表达水平作为眼表面免疫生物标志物。研究结果表明,从治疗后第 1 个月起,与对照相比较,0.1%CsA 阳离子乳剂组患者 CFS 和 OSDI 改善显著,疗效维持至治疗后 6 个月,眼表 HLA-DR 表达量明显下降^[20-21]。另一项欧洲的前瞻性多中心观察性研究发现,0.1%CsA 阳离子乳剂治疗合并重度角膜炎的干眼后第 4 周 CFS 评分开始改善,维持至 12 个月^[22]。上述研究结果证实,0.1%CsA 阳离子乳剂治疗后 6 个月干眼患者总体 CFS-OSDI 应答率为 21.6%,而空白载体组患者仅有 13.1%,其中,重度干眼组中应答率为 29.5%,说明 0.1%CsA 阳离子乳剂对重度干眼疗效更好^[23]。

2018 年 10 月,欧盟委员会批准了 0.1%环孢素阳离子乳剂用于 VKC 的治疗。VEKTIS 研究是一项随机、多中心、双盲、平行对照的 III 期临床试验,主要评估 0.1%环孢素阳离子乳剂每日 2 次(低剂量组)或每日 4 次(高剂量组)治疗儿童严重性 VKC 的有效性,随访期为 1 年,采用 4 个月复合疗效评分(包括角膜上皮损伤评分、补救药物使用量和角膜溃疡发生率)作为主要疗效终点。研究结果表明,治疗 4 个月后,高剂量组与低剂量组患者复合疗效评分均显著优于载体对照组,0.1%CsA 阳离子乳剂可减轻 VKC 患者眼部症状,高剂量组对

生活质量评分以及畏光、流泪、瘙痒等症状的改善更显著,眼部症状及生活质量评分改善持续至 12 个月^[24]。另一项用 0.1%环孢素阳离子乳剂治疗儿童 VKC 的临床试验 NOVATIVE 的结果与此一致^[25]。在一项同时纳入儿童与成人 VKC 患者的临床试验中,接受 0.1%CsA 阳离子乳剂治疗的患者可减少糖皮质激素药物的使用,且患者满意度较好^[26]。此外,0.1%CsA 阳离子乳剂治疗 Sjögren 综合征合并重度干眼患者后 CFS 评分及 OSDI 改善情况优于载体对照组,CFS-OSDI 的应答率达到 23.4%^[23]。0.1%CsA 阳离子乳剂治疗变应性眼病、眼黏膜类天疱疮、Steven-Johnson 综合征等超适应证 OSID 中也得到了应用^[27]。0.1%CsA 阳离子乳剂对多种 OSID 均具有较好疗效,可作为糖皮质激素的替代疗法。但对于严重的 OSID,尤其是眼黏膜类天疱疮或角膜移植术后,0.1%CsA 阳离子乳剂需与其他抗炎药物联合应用。

0.1%CsA 滴眼液还可减轻角膜移植术后患者的移植排斥反应。一项前瞻性病例系列研究纳入接受穿透角膜移植的真菌性角膜炎患者,接受 0.1%CsA 滴眼液治疗并与术后用醋酸泼尼松龙滴眼液进行常规治疗的患者疗效进行比较,发现术后局部用 0.1%CsA 滴眼液可提高移植存活率和术后视力,降低真菌性角膜炎眼部原发感染复发的风险^[28]。另一项研究对比干眼患者或移植抗宿主病患者中 0.1%CsA 阳离子乳剂与两种 0.05%CsA 制剂的有效性和耐受性^[29],发现尽管几种制剂均能缓解眼红、眼痛等症状,对于移植抗宿主病患者,0.1%CsA 阳离子乳剂的耐受性要低于其他两种 0.05%CsA 制剂,这与单纯干眼患者组中的结果相反。研究强调,不同种类的 OSID 发病机制不同,可能导致 0.1%CsA 阳离子乳剂耐受性的差异,因此在临床选择剂型时需进一步考虑耐受性问题。此外,研究发现 0.1%CsA 阳离子乳剂对移植排斥反应具有预防效果,接受异体造血干细胞移植的患者在移植前规律使用 3~5 周 0.1%CsA 阳离子乳剂并持续至移植后 12 个月,可保持结膜中的 T 细胞呈稳定状态,显著降低移植抗宿主病的发生率^[30]。

5 0.1%CsA 阳离子乳剂的应用方法

0.1%CsA 阳离子乳剂相比其他剂型的 CsA 滴眼制剂在改善干眼体征上效果最为显著,因此中至重度干眼可以使用,其他干眼患者可根据实际情况酌情使用。常用方案为 1 次/d,最多不超过 4 次/d。对 0.1%CsA 阳离子乳剂不耐受的干眼患者可改用 0.05%CsA 滴眼液或其他抗炎药物^[31]。4~18 岁 VKC 患者 0.1%CsA 阳离子乳剂的推荐使用剂量为 4 次/d,可根据治疗情况逐渐减量,年龄超过 18 岁的患者建议每日睡前使用 1 次。严重的 OSID,如眼黏膜类天疱疮与角膜移植术后的患者以及单纯使用 0.1%CsA 阳离子乳剂无法控制病情者需联合使用其他抗炎药物,如短期联合糖皮质激素,以尽快缓解症状。

目前 OSID 的主要治疗策略是抗炎,临床上常用非甾体类抗炎药、糖皮质激素等药物,但非甾体类抗炎药用于 VKC 尚存在争议,亚洲 VKC 共识 MOVIA (Management of Vernal Keratoconjunctivitis in Asia)专家组认为非甾体类抗炎药无法靶向 VKC 的炎症靶点^[32],糖皮质激素类药物也因其不良反应在

应用上受到限制。0.1% CsA 阳离子乳剂通过补充泪液的脂质成分、提高 CsA 溶解度、延长药物眼表存留时间、增加抗炎效果等多种途径弥补传统 CsA 滴眼液的不足,改善 OSID 眼表免疫炎症反应,缓解患者症状,提高患者的生活质量。目前多个国家药监管理机构已批准 0.1% CsA 阳离子乳剂用于临床,眼科临床医生应充分了解不同 OSID 的免疫性炎症致病基础,充分认识眼表保护性免疫调节机制破坏及过度炎症反应在 VKC、变应性角结膜炎、变应性角膜病变、干眼等发病中的关键作用及疾病转归的关键环节,充分掌握 0.1% CsA 阳离子乳剂 OSID 治疗中的适应证、对不同疾病的应答率、作用机制、疗效和安全性、应用方法等,从而在临床工作中合理地进行药物选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Soifer M, Azar NS, Mousa HM, et al. Ocular surface inflammatory disorders (OSID): a collective of systemic etiologies which cause or amplify dry eye syndrome [J/OL]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 949202 [2022-02-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35872765>. DOI: 10.3389/fmed.2022.949202.
- [2] Bai X, Yang W, Li H, et al. Cyclosporine A regulates influenza A virus-induced macrophages polarization and inflammatory responses by targeting cyclophilin A [J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 86129 [2022-02-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35693825>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.861292.
- [3] Uwaezuoke O, Du Toit LC, Kumar P, et al. Linoleic acid-based transferosomes for topical ocular delivery of cyclosporine A [J/OL]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(8): 1695. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36015321>. DOI: 10.3390/pharmaceutics14081695.
- [4] Shetty R, Ghosh A, Lim RR, et al. Elevated expression of matrix metalloproteinase-9 and inflammatory cytokines in keratoconus patients is inhibited by cyclosporine A [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(2): 738-750. DOI: 10.1167/iovs.14-14831.
- [5] Patel D, Wairkar S. Recent advances in cyclosporine drug delivery: challenges and opportunities [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2019, 9(6): 1067-1081. DOI: 10.1007/s13346-019-00650-1.
- [6] Pflugfelder SC, de Paiva CS. The pathophysiology of dry eye disease: what we know and future directions for research [J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(11S): S4-S13. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.07.010.
- [7] Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. F20S DEWS II pathophysiology report [J]. 2017, 15(3): 438-510.
- [8] Singhal D, Sahay P, Maharana PK, et al. Vernal keratoconjunctivitis [J]. *Surv Ophthalmol*, 2019, 64(3): 289-311. DOI: 10.1016/j.survophthal.2018.12.001.
- [9] Leonardi A, Modugno RL, Salami E. Allergy and dry eye disease [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2021, 29(6): 1168-1176. DOI: 10.1080/09273948.2020.1841804.
- [10] Vichayanond P, Kosriukovs P. Use of cyclosporine A and tacrolimus in treatment of vernal keratoconjunctivitis [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2013, 13(3): 308-314. DOI: 10.1007/s11882-013-0345-0.
- [11] Zhang T, Li Z, Liu T, et al. Cyclosporine a drug-delivery system for high-risk penetrating keratoplasty: Stabilizing the intraocular immune microenvironment [J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0196571 [2023-02-22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29734357>. DOI: 10.1371/journal.pone.0196571.
- [12] 贾喆, 李斐, 吕瑛, 等. 间充质干细胞联合低剂量环孢素 A 对角膜移植排斥的抑制作用 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2018, 36(11): 834-838. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.11.004. Jia Z, Li F, Lyu Y, et al. Synergism of mesenchymal stem cells and low-dose cyclosporine A on corneal allograft rejection [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2018, 36(11): 834-838. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.11.004.
- [13] Lallemand F, Daull P, Benita S, et al. Successfully improving ocular drug delivery using the cationic nanoemulsion, novasorb [J/OL]. *J Drug Deliv*, 2012, 2012: 604204 [2023-02-22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22506123>. DOI: 10.1155/2012/604204.
- [14] Bourcier T, Dory A, Dormegny L, et al. Efficacy and safety of 0.1% cyclosporine versus 2% cyclosporine in the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis in children [J]. *Clin Ophthalmol*, 2022, 16: 3589-3596. DOI: 10.2147/OPHT.S370414.
- [15] Daull P, Lallemand F, Philips B, et al. Distribution of cyclosporine A in ocular tissues after topical administration of cyclosporine A cationic emulsions to pigmented rabbits [J]. *Cornea*, 2013, 32(3): 345-354. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31825e83f4.
- [16] Hwang SB, Park JH, Kang SS, et al. Protective effects of cyclosporine A emulsion versus cyclosporine A cationic emulsion against desiccation stress in human corneal epithelial cells [J]. *Cornea*, 2020, 39(4): 508-513. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002244.
- [17] Eroglu YI. A comparative review of Haute Autorité de Santé and National Institute for Health and Care Excellence health technology assessments of Ikervis® to treat severe keratitis in adult patients with dry eye disease which has not improved despite treatment with tear substitutes [J/OL]. *J Mark Access Health Policy*, 2017, 5(1): 1336043 [2023-02-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28839524>. DOI: 10.1080/20016689.2017.1336043.
- [18] Daull P, Amrane M, Ismail D, et al. Cationic emulsion-based artificial tears as a mimic of functional healthy tear film for restoration of ocular surface homeostasis in dry eye disease [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2020, 36(6): 355-365. DOI: 10.1089/jop.2020.0011.
- [19] Gao D, Da Z, Yang K, et al. Comparison of seven cyclosporine A formulations for dry eye disease: a systematic review and network meta-analysis [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 882803 [2023-02-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36419623>. DOI: 10.3389/fphar.2022.882803.
- [20] Baudouin C, Figueiredo FC, Messmer EM, et al. A randomized study of the efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in treatment of moderate to severe dry eye [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2017, 27(5): 520-530. DOI: 10.5301/EJO.5000952.
- [21] Labetoulle M, Leonardi A, Amrane M, et al. Persistence of efficacy of 0.1% cyclosporin A cationic emulsion in subjects with severe keratitis due to dry eye disease: a nonrandomized, open-label extension of the SANSIKA Study [J]. *Clin Ther*, 2018, 40(11): 1894-1906. DOI: 10.1016/j.clinthera.2018.09.012.
- [22] Geerling G, Hamada S, Trocmé S, et al. Real-world effectiveness, tolerability and safety of cyclosporine A 0.1% cationic emulsion in severe keratitis and dry eye treatment [J]. *Ophthalmol Ther*, 2022, 11(3): 1101-1117. DOI: 10.1007/s40123-022-00487-x.
- [23] Leonardi A, Messmer EM, Labetoulle M, et al. Efficacy and safety of 0.1% cyclosporin A cationic emulsion in dry eye disease: a pooled analysis of two double-masked, randomised, vehicle-controlled phase III clinical studies [J]. *Br J Ophthalmol*, 2019, 103(1): 125-131. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2017-311801.
- [24] Bremond-Gignac D, Doan S, Amrane M, et al. Twelve-month results of cyclosporine A cationic emulsion in a randomized study in patients with pediatric vernal keratoconjunctivitis [J]. *Am J Ophthalmol*, 2020, 212: 116-126. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.11.020.
- [25] Leonardi A, Doan S, Aragona P, et al. Topical cyclosporine A cationic emulsion in paediatric vernal keratoconjunctivitis: pooled analysis of randomised NOVATIVE and VEKTIS trials [J/OL]. *Eye (Lond)*, 2022 [2023-03-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36564576>. DOI: 10.1038/s41433-022-02342-6. (published online ahead of print).
- [26] Salami E, Righetti G, Cavarzeran F, et al. Efficacy and satisfaction of cyclosporine 0.1% in patients with vernal keratoconjunctivitis [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2022: 1-3. DOI: 10.1080/09273948.2022.2103833.
- [27] Deshmukh R, Ting D, Elshah A, et al. Real-world experience of using cyclosporine-A 0.1% in the management of ocular surface inflammatory diseases [J]. *Br J Ophthalmol*, 2022, 106(8): 1087-1092. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-317907.
- [28] Chatterjee S, Agrawal D. Use of topical cyclosporine 0.1% in therapeutic penetrating keratoplasty for fungal keratitis [J]. *Cornea*, 2022, 41(9): 1116-1121. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002827.
- [29] Gehlsen U, Siebelmann S, Steven P. Tolerance and adherence to cationic 0.1% cyclosporine in ocular graft-versus-host disease [J]. *Ophthalmic Res*, 2021, 64(1): 77-84. DOI: 10.1159/000509034.
- [30] Tong L, Lim E, Yeo S, et al. Conjunctival T cell profile in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients after instilling topical cyclosporine-A 0.1% cationic emulsion [J/OL]. *Ophthalmol Ther*, 2023 [2023-03-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36856978>. DOI: 10.1007/s40123-023-00686-0. (published online ahead of print).
- [31] 马可, 吕仲平, 廖晋英, 等. 0.05% 环孢素 A 滴眼液治疗干眼的有效性和安全性临床评价 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2015, 33(7): 655-659. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.07.018. Ma K, Lyu ZP, Liao JY, et al. Efficacy and safety of 0.05% cyclosporine A ophthalmic emulsion in treatment of dry eye [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2015, 33(7): 655-659. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.07.018.
- [32] Mehta JS, Chen WL, Cheng A, et al. Diagnosis, management, and treatment of vernal keratoconjunctivitis in Asia: recommendations from the management of vernal keratoconjunctivitis in Asia expert working group [J/OL]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 882240 [2023-03-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35979210>. DOI: 10.3389/fmed.2022.882240.

(收稿日期: 2023-03-31 修回日期: 2023-04-29)

(本文编辑: 尹卫靖)

