

· 文献计量学 ·

基于 Web of Science 的 0.05% 环孢素 A 研究态势文献计量学分析

田璐 郭雅图 杨晓艳 魏树瑾

天津市眼科医院 天津市眼科学与视觉科学重点实验室 南开大学附属天津市眼科医院, 天津 300020

通信作者: 田璐, Email: 15522457729@163.com

【摘要】 目的 运用文献计量学方法, 系统分析 0.05% 环孢素 A (CsA) 在眼表疾病领域的研究现状及发展趋势。**方法** 以 Web of Science 核心合集数据库为数据来源, 检索 2000 年 1 月至 2024 年 9 月收录的 0.05% CsA 相关文献, 对符合纳入标准的 244 篇文献, 结合 CiteSpace 可视化工具, 分析发文量、核心作者、研究机构、国家分布和关键词共现、突现、聚类及文献共被引等指标。**结果** 2000 年 1 月至 2024 年 9 月整体发文量呈波动上升趋势, 2022 年达历史高峰。覆盖 513 位作者, 其中 Yoon Kyung Chul 发文量最高。研究机构包括 331 个, 全南大学和哈佛大学等表现突出。涉及 39 个国家, 美国以 93 篇发文量居首, 具有显著的中心度和合作优势; 中国发文量 19 篇, 位居第五, 近年来研究活跃度快速提升。关键词共现分析显示, 干眼和 0.05% CsA 为最核心研究主题, 其他热点包括变应性结膜炎、睑板腺功能障碍、干燥综合征及术后干眼管理; 聚类和时间线分析揭示研究方向已从基础治疗逐步拓展至新型制剂、联合治疗及个性化疗法; 文献共被引分析表明, 高突现文献在领域内具有较大影响力, 近 3 年高被引文献体现了对新型制剂和长期疗效评估的持续关注。**结论** 0.05% CsA 在多种眼表疾病治疗中具有重要性, 未来需重点关注新型制剂的开发、联合治疗策略及大规模长期临床试验, 以优化治疗方案, 推动该领域进一步发展。

【关键词】 环孢素 A; 文献计量学; CiteSpace; 可视化分析

基金项目: 河北省中医药管理局科研计划 (T2025030); 南开大学视光科学研究院开放项目 (NKSGP202306); 天津市卫生健康委员会中医中西医结合科研课题 (2023208); 天津市医学重点建设学科建设项目 (TJYXZDXK-3-004A-3)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20241126-00325

Bibliometric analysis of research trends on 0.05% cyclosporine A based on Web of Science

Tian Lu, Guo Yatu, Yang Xiaoyan, Wei Shujin

Tianjin Eye Hospital, Tianjin Key Lab of Ophthalmology and Visual Science, Nankai University Affiliated Tianjin Eye Hospital, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Tian Lu, Email: 15522457729@163.com

[Abstract] Objective To systematically analyze the current research landscape and development trends of 0.05% cyclosporine A (CsA) in the field of ocular surface diseases using bibliometric methods. **Methods** Relevant literature on 0.05% CsA published between January 2000 and September 2024 was retrieved from the Web of Science Core Collection. A total of 244 articles that met the inclusion criteria were analyzed using the bibliometric visualization tool CiteSpace. The analysis included publication volume, core authors, research institutions and country distribution, keyword co-occurrence, burst detection, clustering, and co-citation patterns. **Results** From January 2000 to September 2024, the overall number of publications showed a fluctuating upward trend, peaking in 2022. A total of 513 authors were identified, with Yoon Kyung Chul contributing the most publications. The research involved 331 institutions, with Chonnam National University and Harvard University showing outstanding performance. A total of 39 countries were involved, with the United States leading in publication volume (93 articles) and demonstrating high centrality and collaboration strength. China ranked fifth with 19 articles and has shown rapid growth in recent years. Keyword co-occurrence analysis revealed that the most central research themes were dry eye disease and 0.05% CsA.



Other hotspots included allergic conjunctivitis, meibomian gland dysfunction, Sjögren syndrome, and postoperative dry eye management. Clustering and timeline analyses indicated that research directions have expanded from basic therapy to novel formulations, combination treatments, and personalized approaches. Co-citation analysis showed that highly cited references had a significant influence on the field. Highly cited publications from the past three years reflected a sustained focus on novel formulations and long-term efficacy evaluation. **Conclusions** 0.05% CsA plays a crucial role in the treatment of various ocular surface diseases. Future research should focus on developing novel formulations, combination therapy strategies, and conducting large-scale, long-term clinical trials to optimize treatment outcomes and advance the field.

[**Key words**] Cyclosporine A; Bibliometrics; CiteSpace; Visual analysis

Fund program: Hebei Administration of Traditional Chinese Medicine Research Project (T2025030); Open Project of Institute of Optometry and Vision Science in Nankai University (NKSGP202306); Traditional Chinese Medicine and Integrated Traditional and Western Medicine Research Project of the Tianjin Health Commission (2023208); Tianjin Key Medical Discipline Construction (TJYXZDXK-3-004A-3)

DOI:10. 3760/cma. j. cn115989-20241126-00325

0.05% 环孢素 A (cyclosporine A, CsA) 是一种用于治疗干眼的局部用药,近年来在眼科领域获得了广泛关注。作为一种免疫调节剂,CsA 能够通过抑制 T 细胞活化和减少炎症因子的释放,显著减轻眼表的炎症反应,缓解干眼症状,改善泪液分泌和眼表健康。不同于传统的人工泪液治疗,0.05% CsA 不仅能使干眼患者的症状得到短期缓解,还可以通过改善泪膜环境,获得较好的长期疗效。随着滴眼液制剂技术的进步,0.05% CsA 在生物利用度、安全性和耐受性方面得到显著提升,可为干眼患者提供更有效和个体化且患者依从性更高的治疗选择。此外,研究还发现 CsA 在其他眼表疾病中也展现出一定的应用潜力,如后睑缘炎、眼型玫瑰痤疮、术后干眼、角膜接触镜不耐受和特应性角结膜炎等^[1],从而进一步拓展了其在眼科的临床应用。然而,国内对于 0.05% CsA 的研究较少,目前研究主要集中在干眼治疗的临床应用和效果比较方面,其他相关领域的探索仍然有限。本研究拟采用文献计量学方法,客观分析近年来关于 0.05% CsA 研究的文献数量、分布情况和研究热点,系统评估其研究现状和未来发展方向,以期为后续研究和临床实践提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索

基于 Web of Science 核心合集数据库,精确检索条件:主题词限定为“cyclosporine A 0.05%” OR “cyclosporin A 0.05%” OR “CsA 0.05%” OR “cyclosporine 0.05%” OR “cyclosporin 0.05%” OR “0.05% cyclosporine A” OR “0.05% cyclosporin A” OR “0.05% CsA” OR “0.05% cyclosporine” OR

“0.05% cyclosporin”,出版时间限定为 2000 年 1 月 1 日至 2024 年 9 月 30 日。排除文献类型为非研究类和非综述类文献,语言类型限定为英语,进一步排除重复发表、被撤稿文献和会议论文,以及在阅读后发现内容与研究主题相关度低的文献,最终 244 篇文献纳入分析(图 1)。检索时间为 2024 年 10 月 5 日。

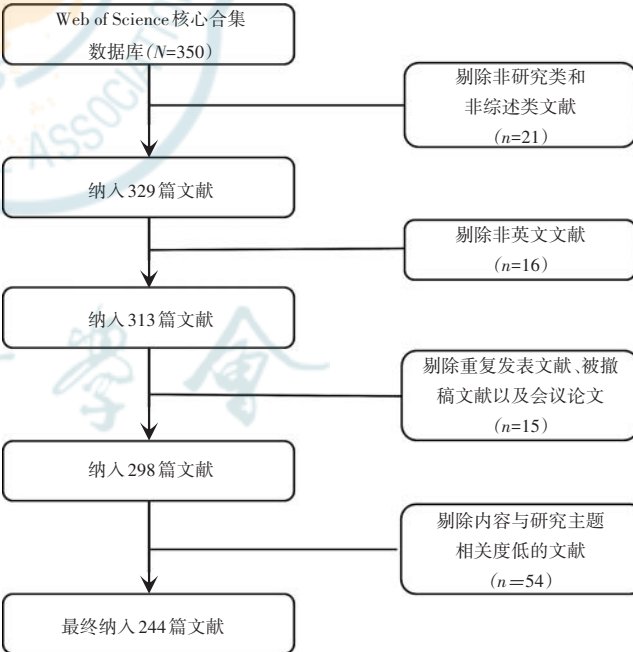


图 1 0.05% CsA 相关文献筛选流程图
Figure 1 Flowchart of literature selection related to 0.05% CsA

1.2 数据处理

将 Web of Science 核心合集数据库中检索的文献相关数据导出为 TXT 文本格式,然后将数据导入 Citespace6.2. R3 软件中进行可视化分析。

1.3 评价指标

选取年发文量、核心作者、研究机构、国家分布,以及关键词共现、聚类分析、时间线演化、突现词分析与高突现文献等指标,系统揭示 0.05% CsA 研究的知识结构与发展态势。利用 Excel 2021 软件绘制年发文量统计图,由于 2024 年发表文献仅统计至 9 月 30 日,该年发文量统计不完整,故对该领域整体的文献增长情况进行线性拟合回归分析,得到趋势线及决定系数 R^2 以估计未来发文量趋势。通过 CiteSpace 软件对发文的作者、机构、国家、关键词进行可视化分析,构建共现图谱,不同年份用不同颜色的圆环表示,每个圆环代表其所示年份是否有文献发表,根据普赖斯定律 $M \approx 0.749 \times \sqrt{N_{max}}$ (N_{max} 指发表论文数量最多的作者的论文数量)计算核心作者最低发文量。在关键词共现基础上,绘制文献关键词聚类及突现图谱。关键词聚类采取 LLR 计算方法,并用该软件的 Timeline View 功能对聚类结果进行时间线图展示。关键词聚类分析通常涉及 2 个关键指标,即聚类模块值(Q 值)和平均轮廓值(S 值),用于衡量聚类结构的显著性和合理性。 $Q > 0.3$ 表示聚类结构显著; $S > 0.5$ 表示聚类结果合理; $Q > 0.3$ 且 $S > 0.5$ 说明该图谱的聚类结构显著且合理; $S > 0.7$ 则表明该聚类内部一致性极高,说明研究主题聚焦明确,关键词之间关联性强。关键词时间线图展示关键词在不同时间段内的演化趋势及其出现的热点,以时间为横轴,显示每个聚类的关键词随时间的变化情况,帮助识别领域中的研究热点和研究主题演化趋势。短时间内出现频次突然增加的关键词为突现词,关键词突现通常反映出该主题的研究热度或学术界的关注度激增;使用 CiteSpace 的突现词检测功能,将 CiteSpace 面板 Burstness 中的 $[0,1]$ 默认阈值 1 改为 0.4,以提高突现词的检测灵敏度,从而更准确地捕捉研究焦点的动态变化。统计 0.05% CsA 文献相关疾病中心度 ≥ 0.05 的关键词,分析与 0.05% CsA 相关的主要眼部疾病。突现文献指引用量突然增长的关键文献,突现强度值越高,表示该文献在特定时期内引用增长越快、影响越大,将 CiteSpace 面板的 Burstness 阈值设为 1,以筛选出突现强度高、代表性强的文献^[2]。

2 结果

2.1 年发文量分布

自 2000 年以来,该领域的发文量整体呈现波动上升趋势,最高年发文量为 21 篇。2000—2005 年是该领域研究的起步阶段,发文量维持在较低水平,增长较为缓慢。2006—2018 年,发文量稳定增加,年均 10~13 篇。2019 年之后,发文量增长更为显著,并伴随一

定的波动,在 2022 年达高峰(图 2)。对该领域的发文量进行指数回归分析,得到决定系数 $R^2 = 0.6582$,表明回归曲线对数据的拟合程度具有一定解释力。尽管部分年份的发文量出现波动或短期下降,但整体趋势线仍呈上升态势。

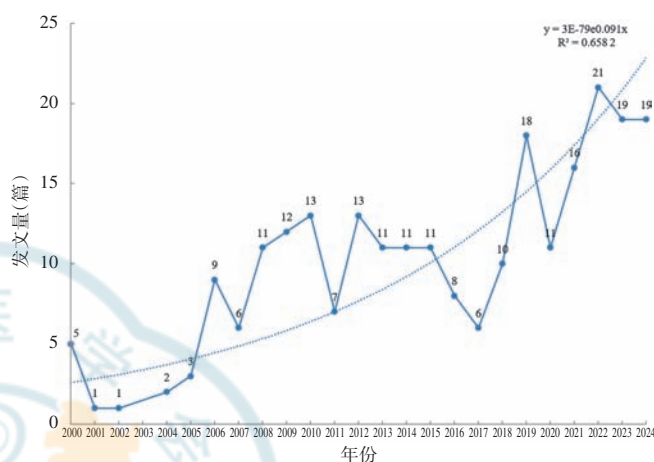


图 2 2000 年 1 月至 2024 年 9 月 0.05% CsA 相关文献发表量年度分布情况

Figure 2 Annual distribution of literature related to 0.05% CsA from January 2000 to September 2024

2.2 核心作者分布

核心作者图谱显示,共有 513 个节点。其中,Yoon Kyung Chul 发文量最高,共 8 篇,在该领域中具有重要地位,其研究成果对该领域产生了显著影响;依据普赖斯定律对作者分布进行分析,计算得出该领域核心作者的最低发文量为 2 篇,因此将发文量不低于 2 篇的作者视为 0.05% CsA 研究领域的核心作者,共计 57 位;Yoon Kyung Chul 和 Choi Chul Young 等作者之间的合作较为密切;Yoon Kyung Chul 和 Choi Chul Young 等作者在较长时间内保持了研究活跃度,而 Perry HD 和 Donnfeld Eric D 的研究主要集中在中期。总体上国内作者之间的合作较为明显,但跨国合作仍有待提升(图 3)。

2.3 研究机构分布

0.05% CsA 的主要研究机构图谱显示,共包含 331 个节点,666 条连线。发文量排名前 5 位的研究机构分别是全南大学、哈佛大学、韩国加图立大学、哈佛医学院和贝勒医学院,说明这些机构在 0.05% CsA 研究领域具有较高的产出和影响力。其中,哈佛大学以 10 篇发文量排名第 2,并且具有较高的中心度,显示其在研究合作中的重要地位;哈佛大学和哈佛医学院之间存在频繁且密切的合作,全南大学和韩国加图立大学也形成了稳固的合作网络。此外,美国艾伯维和艾尔建公司作为制药公司也出现在核心机构中(图 4,5)。

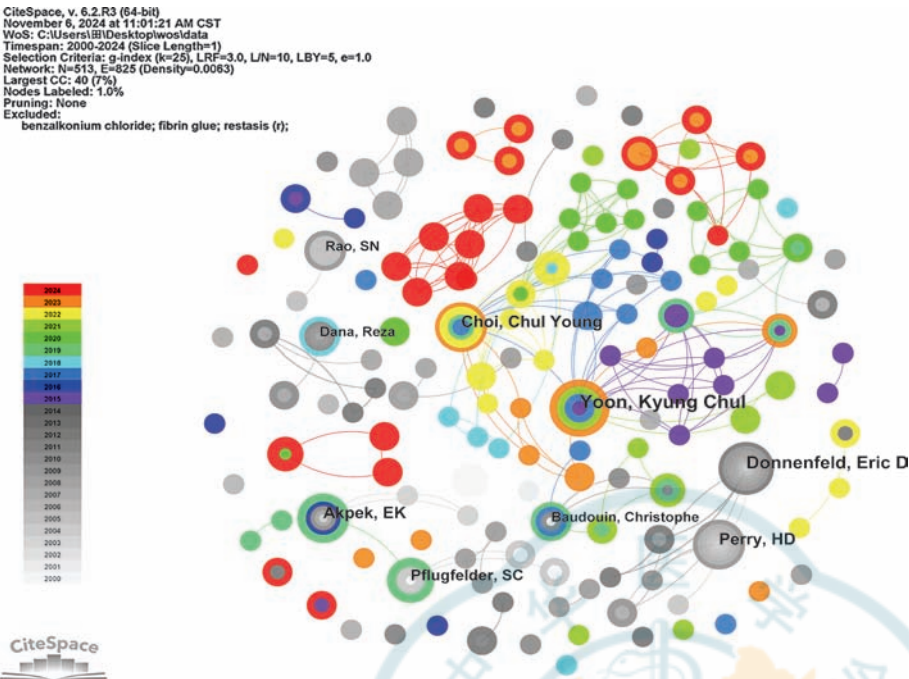


图 3 2000 年 1 月至 2024 年 9 月 0.05% CsA 相关文献核心作者图谱 每个节点代表 1 位作者；图中节点之间的线条表示作者之间的合作关系，线条越粗表明合作越频繁；圆环的颜色代表作者的活跃时间段，红色和橙色圆环表示这些作者在最近 2 年比较活跃，灰色圆环则表示这些作者在较早期（2014 年以前）活跃

Figure 3 Core authors mapping of publications related to 0.05% CsA from January 2000 to September 2024 Each node represented an individual author. Lines between nodes indicated collaborative relationships, the thicker the lines, more frequent the collaboration. The color of the node rings reflected the authors' active publication periods. Red and orange rings signified activity within the past two years, while gray rings indicated earlier activity (before 2014)

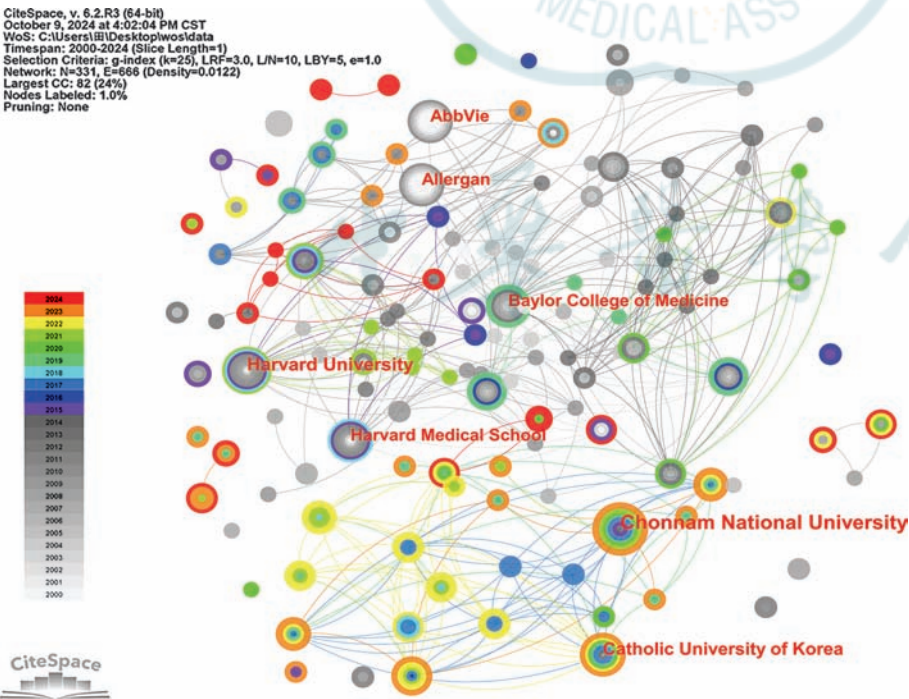


图 4 2000 年 1 月至 2024 年 9 月 0.05% CsA 主要研究机构图谱 节点之间连线的粗细反映了机构合作关系或共现关系的紧密程度与出现频率

Figure 4 Major research institution mapping of 0.05% CsA from January 2000 to September 2024 The thickness of the lines between nodes indicated the strength and frequency of institutional collaboration or co-occurrence relationships

2.4 文献作者国家分布

此分析涵盖 39 个国家，美国节点的紫圈最大，其次是英国，两国在该领域具有较大中心度（图 6）。美国在该领域中与其他国家保持了密切的合作关系，是国际合作的核​​心。美国发表文献最多，为 93 篇；中国发文 19 篇，位居第 5 位，但中国在近年发表相关研究文献逐渐增多（图 7）。

2.5 0.05% CsA 研究方向和热点分析

2.5.1 0.05% CsA 研究方向

关键词共现视图共包括 228 个节点，488 条连线，出现频次居前 5 位的节点分别为 dry eye disease（干眼）、0.05% cyclosporine A（0.05% CsA）、allergic conjunctivitis（变应性结膜炎）、meibomian gland dysfunction（睑板腺功能障碍）、Sjögren syndrome（干燥综合征）；此外，ocular surface（眼表）、artificial tears（人工泪液）、ocular graft-versus-host disease（眼移植抗宿主病）、goblet cell（杯状细胞）、cationic emulsion（阳离子乳液）、cataract surgery（白内障手术）等关键词出现频次也较高。Dry eye disease（干眼）和 0.05% cyclosporine A（0.05% CsA）是图中最显著的 2 个核心关键词，节点最大，且年轮颜色多层，说明这 2 个主题在整个研究领域中具有持续的研究热度；allergic conjunctivitis（变应性结膜炎）和 Sjögren syndrome（干燥综合征）也是较为重要的关键词，显示了 0.05% CsA 在治疗眼表疾病和免疫相关疾病中的广泛应用；meibomian gland dysfunction（睑板腺功能障碍）显示出持续的研究热度，尤其是在 2018 年以后，显示出红色年轮，表明研究热度和临床关注度持续上升（图 8）。

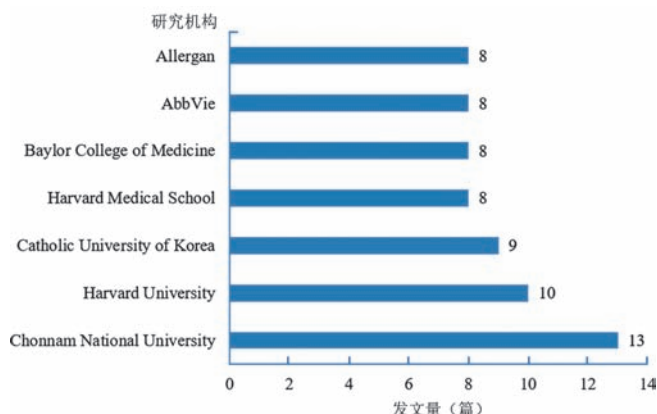


图 5 2000 年 1 月至 2024 年 9 月 0.05% CsA 主要研究机构发文数量

Figure 5 Publication counts of major research institutions on 0.05% CsA from January 2000 to September 2024

CiteSpace, v. 5.2.R3 (64-bit)
October 10, 2024 at 11:17:44 AM CST
Web: C:\Users\W\OneDrive\data
Timespan: 2000-2024 (Slice Length=1)
Selection Criteria: g-index (s=0.5, LRF=3.0, L/N=10, LBY=5, em=1.0)
Network: N=39, E=64 (Density=0.0664)
Largest CC: 29 (74%)
Nodes Labeled: 1.0%
Pruning: None



图 6 2000 年 1 月至 2024 年 9 月 0.05% CsA 相关文献作者国家分布 圆圈越大说明发文量越大;连线越粗,说明合作联系越紧密;红色年轮越厚,说明近年发表文献逐渐增多

Figure 6 Distribution of nations of authors of publications related to 0.05% CsA from January 2000 to September 2024 Larger circles indicated a higher number of publications. Thicker lines represented stronger collaborative relationships. Thicker red rings suggested an increasing number of publications in recent years

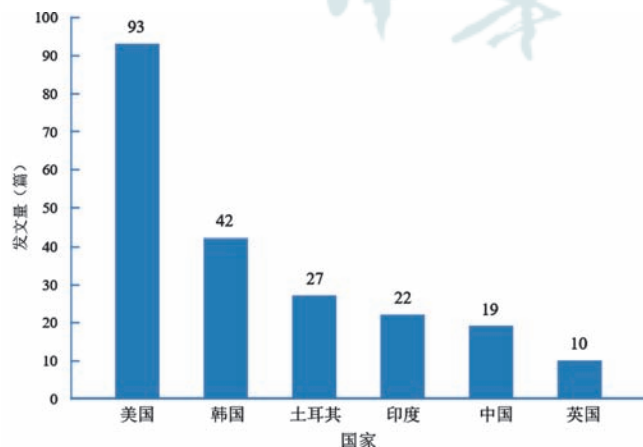


图 7 2000 年 1 月至 2024 年 9 月 0.05% CsA 相关文献发表数量前 6 位的国家发表文献数量

Figure 7 Publication counts of the top 6 countries on 0.05% CsA from January 2000 to September 2024

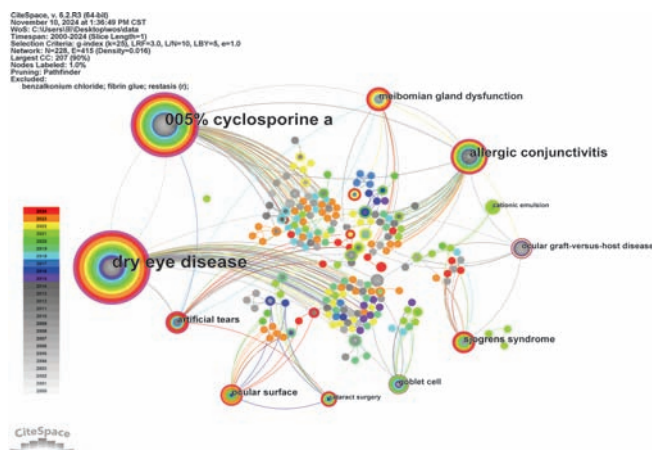


图 8 2000 年 1 月至 2024 年 9 月 0.05% CsA 研究领域关键词共现

图谱 节点大小代表关键词出现的频率,节点之间连线的粗细表示关键词之间的共现强度。图中“dry eye disease”和“0.05% cyclosporine A”等关键词处于核心位置,具有较高的频率和中心性。节点外圈的彩色年轮反映了关键词出现的时间分布,红色、橙色等暖色调表示近年研究的热点主题

Figure 8 Keyword co-occurrence map in the research field of 0.05% CsA from January 2000 to September 2024 Larger nodes indicated higher keyword frequency. Thicker links between nodes represented stronger co-occurrence relationships. Keywords such as "dry eye disease" and "0.05% cyclosporine A" appeared as core topics with high frequency and centrality. The multicolored rings reflected the temporal distribution of keywords, where warmer colors like red and orange indicated more recent occurrences

2000 年 1 月至 2024 年 9 月 0.05% CsA 研究领域的主要关键词聚类分析结果显示,排在前 7 位的聚类分别是#0 dry eye disease(干眼)、#1 cyclosporine(环孢素)、#2 vernal keratoconjunctivitis(春季角结膜炎)、#3 ocular surface(眼表)、#4 ocular inflammation(眼部炎症)、#5 Sjögren syndrome(干燥综合征)、#6 goblet cells(杯状细胞)。图中聚类模块值 $Q = 0.8198$,表明聚类结构显著;聚类平均轮廓值 $S = 0.9666$,表明聚类内部同质性较好,结果可信度高(图 9)。

2000 年 1 月至 2024 年 9 月 0.05% CsA 研究领域关键词时间线图分析结果显示,2000—2005 年的研究主要集中在干眼、0.05% CsA、变应性结膜炎;2006 年后,研究热点不仅继续深入探索前期关注的核心主题,还逐步拓展至不同病因引起的干眼,如睑板腺功能障碍和干燥综合征。同时,关于 0.05% CsA 在预防翼状胬肉术后复发和白内障术后干眼管理方面的研究也受到了明显关注。此外,研究趋势还表现出对眼表炎症和结膜杯状细胞等生理机制的深入探讨,这些领域的相关研究逐渐增多,显示出对眼表健康及其保护机制的关注和重视(图 10)。



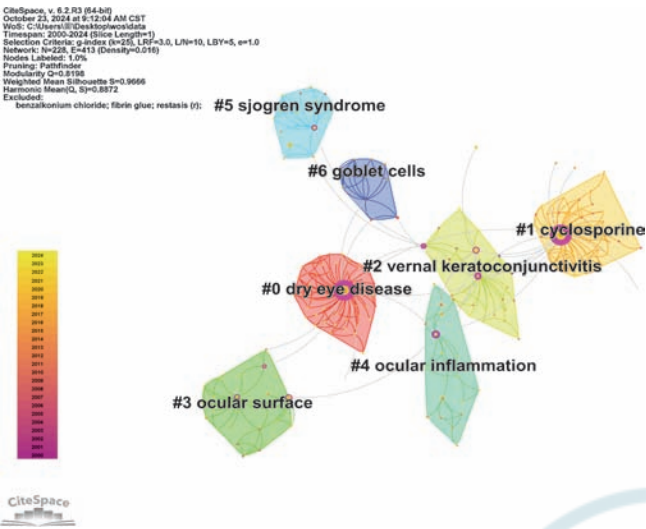


图 9 2000 年 1 月至 2024 年 9 月 0.05% CsA 研究领域关键词聚类图谱 节点大小和颜色代表了关键词的重要性和活跃时间段。聚类编号越小,说明聚类的重要性越高

Figure 9 Keyword clustering map of the 0.05% CsA research field from January 2000 to September 2024 The size and color of the nodes represented the importance of the keywords and their active time periods. A smaller cluster number indicated a higher level of significance for that cluster

2.5.2 0.05% CsA 热点分析 2000 年 1 月至 2024 年 9 月 0.05% CsA 相关突现词动态分析结果显示,0.05% cyclosporine A (0.05% CsA) 和 dry eye disease (干眼)是最早出现且持续时间较长的关键词,反映了该研究领域最初的重点集中在干眼的治疗效果上,并且研究持续至 2009 年。Ocular graft-versus-host disease (眼移植术抗宿主病)在 2006—2012 年显示出较高的

突现强度,表明这一时期研究者对该疾病的关注度逐渐增加。Impression cytology (印迹细胞学)和 allergic conjunctivitis (变应性结膜炎)分别在 2008 年和 2013 年出现,反映出眼表细胞学分析和变应性结膜炎逐渐成为新的研究热点。此外,cationic emulsion (阳离子乳剂)在 2020 年后显示出较高的突现强度(为 2.19),表明新型药物制剂在干眼治疗中引起了越来越多的关注和研究(表 1)。

2.6 0.05% CsA 在现阶段的应用

0.05% CsA 文献相关疾病中心度 ≥ 0.05 的关键词分析结果显示,其相关的主要眼部疾病包括:(1)干眼 中心度为 0.91,是所有关键词中最高值,表明干眼是 0.05% CsA 研究领域的核心关注点,该药物的主要临床应用也集中在干眼的治疗上,尤其是其对眼表炎症和泪液分泌功能的改善作用;(2)变应性结膜炎 中心度为 0.32,该疾病与眼表炎症密切相关。CsA 的免疫调节作用在缓解眼表炎症、减轻过敏症状方面表现出一定疗效;(3)眼移植术抗宿主病 中心度为 0.27,出现在 2006 年,该病涉及免疫反应和炎症反应,使用 CsA 的免疫抑制作用来控制疾病进展;(4)睑板腺功能障碍 中心度为 0.16,出现在 2006 年,作为干眼的主要致病因素之一,睑板腺功能障碍引起的眼表疾病越来越受到重视,CsA 被用于改善睑板腺功能和泪液质量。(5)手术相关关键词 白内障手术中心度为 0.16,出现在 2016 年,术后干眼是一种常见并发症,使用 CsA 滴眼液有助于缓解术后干眼症状和眼表炎症;屈光手术中心度为 0.05,出现在 2013 年,屈光手术后也常见干眼症状,CsA 对于术后眼表健康的恢复有一定帮助。综合分析显示,0.05% CsA 的研究热点围绕着干眼及相关眼表疾病,并扩展至术后护理、免疫相关疾病等领域。高中心度的关键词表明,这些疾病是研究的重点,且可能是 CsA 临床应用的主要适应证(表 2)。

2.7 文献共被引突现分析

2000—2024 年的突现文献见表 3,反映出该研究领域的兴起和关注的变化。有多篇高突现强度的文献,例如 2017 年 Craig JP 发表的文献突现强度为 8.10,为最高突现强度值,反映其在短期内

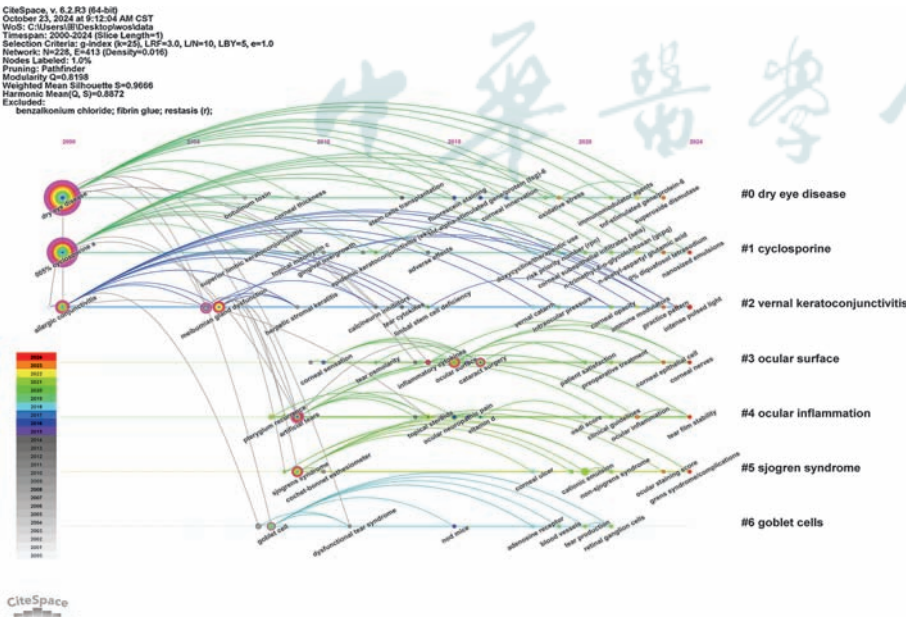


图 10 2000 年 1 月至 2024 年 9 月 0.05% CsA 研究领域关键词时间线图

Figure 10 Timeline visualization of keywords in the research field of 0.05% CsA from January 2000 to September 2024

获得了较高的引用和关注。Sall K 在 2000 年发表的文献 2000—2005 年有显著的突现,表明其在这一时间段内对后续研究产生了较大影响。de Paiva CS (2019)、Periman LM (2020)、Kang MJ (2020) 发表的 3 篇文献受到关注持续至今,表明其可能在未来研究中继续发挥引导作用,推动该领域的进一步发展。

3 讨论

本研究基于近年 Web of Science 核心合集数据库收录的 0.05% CsA 相关研究文献,运用文献计量学方法对其进行可视化分析。通过对发文量、核心作者、研究机构及国家分布、关键词聚类 and 突现、文献共被引突现等多维度的综合分析,揭示了该领域的研究现状和发展趋势。

3.1 文献分析

2000 年 1 月至 2024 年 9 月 0.05% CsA 领域的整体发文量呈现波动上升的趋势,尤其在 2019 年出现了首次显著的高峰。2020 和 2021 年,发文量有所回落,这一变化可能与新型冠状病毒感染疫情的爆发及其对全球科研活动带来的影响有关。随着对疫情的逐步认识和控制,以及中国 0.05% CsA 的上市,中国相关领域的研究活跃,显著促进了学术产出的增长,至 2022 年,发文量再次达到历史高点。根据对发文量的指数

回归分析,该领域仍具备较大的发展潜力,预示着未来该领域的研究将持续保持活跃状态。

从发表文献的国家来看,美国以最多的发文量和广泛的国际合作网络展示了其在该领域的中心地位,其次为韩国;中国在 0.05% CsA 相关研究领域的表现显示出强劲的增长趋势,尽管总发文量在统计范围内位居第 5 位(19 篇),但代表中国的节点中红色年轮最为显著,表明中国在近年来(尤其是 2020 年之后)发表了大量相关研究,呈现出快速发展趋势,反映了我国在该领域研究投入的增加以及研究能力的逐步提升。

从发表文献的研究机构来看,全南大学、哈佛大学、韩国加图立大学等机构的高发文量和中心性显示了其在该领域的引领作用;此外,制药公司,如艾伯维和艾尔建也因其与学术机构的广泛合作在推动临床研究和药物开发方面发挥了关键作用。核心作者分析显示,韩国的 Yoon Kyung Chul 在干眼领域的研究主要集中在 0.05% CsA 及其新型制剂的应用,特别是与玻璃酸钠和地夸磷索钠等药物的联合应用,探索了个性化治疗的可能性^[3-4];其研究深入探索了纳米乳剂和阳离子乳剂技术在提升 CsA 疗效和患者依从性方面的作用,证实了基于纳米乳剂的 CsA 制剂在干眼治疗中的优越疗效^[5-6];此外,Yoon 还开发了新型抗炎药

表 1 2000 年 1 月至 2024 年 9 月 0.05% CsA 相关的突现词
Table 1 Burst keywords related to 0.05% CsA from January 2000 to September 2024

关键词	突现强度	开始年份	结束年份	2000—2024
0.05% CsA	2.00	2000	2009	
干眼	1.52	2004	2007	
眼移植植物抗宿主病	2.05	2006	2012	
印迹细胞学	1.67	2008	2011	
变应性结膜炎	1.96	2013	2014	
阳离子乳剂	2.19	2020	2021	

注:红色部分表示关键词的突现阶段(即关键词热度的激增),蓝色部分表示该关键词在后期仍然保持一定的研究活跃度 CsA:环孢素 A
Note:The red segments represented the burst period of the keywords,indicating a sharp increase in research attention. The blue segments indicated that the keywords maintained a certain level of research activity in the later stages CsA;cyclosporine A

表 2 2000 年 1 月至 2024 年 9 月 0.05% CsA 相关疾病中心度 ≥ 0.05 的关键词
Table 2 Keywords with centrality ≥ 0.05 in 0.05% CsA-related diseases from January 2000 to September 2024

序号	关键词	中文名	中心度	出现年份
1	dry eye disease	干眼	0.91	2000
2	allergic conjunctivitis	变应性结膜炎	0.32	2000
3	ocular graft-versus-host disease	眼移植植物抗宿主病	0.27	2006
4	meibomian gland dysfunction	睑板腺功能障碍	0.16	2006
5	Sjögren syndrome	干燥综合征	0.16	2009
6	cataract surgery	白内障手术	0.16	2016
7	refractive surgery	屈光手术	0.05	2013

注:CsA:环孢素 A
Note:CsA;cyclosporine A

表 3 2000 年 1 月至 2024 年 9 月 0.05% CsA 突现文献
Table 3 Burst references of 0.05% CsA from January 2000 to September 2024

作者	出版年份	突现强度	开始年份	结束年份	2000—2024
Sall K	2000	4.69	2000	2005	
Akpek EK	2004	3.47	2007	2009	
Behrens A	2006	3.45	2007	2011	
Perry HD	2006	3.84	2008	2010	
Barber LD	2005	5.27	2009	2010	
Strong B	2005	4.09	2009	2010	
Lemp MA	2007	3.96	2009	2012	
Donnenfeld E	2009	4.62	2010	2013	
Wilson SE	2007	3.33	2010	2012	
Baudouin	2013	3.58	2014	2018	
Wan KH	2015	5.88	2016	2019	
Craig JP	2017	8.10	2018	2022	
Jones L	2017	4.19	2018	2022	
Stapleton F	2017	5.38	2019	2022	
Bron AJ	2017	4.54	2019	2022	
Baudouin C	2017	3.29	2019	2022	
de Paiva CS	2019	4.88	2021	2024	
Periman LM	2020	4.57	2022	2024	
Kang MJ	2020	3.54	2022	2024	

注:突现强度表示文献在特定时间段内引用量的增长速度,数值越高说明文献在该期间的影响力越大;突现开始和结束的年份显示了文献的关注持续时间,红色线段表示突现持续时长,持续时间越长,说明文献对该领域的影响力越持久 CsA:环孢素 A
Note:Burst strength reflected the rate at which a publication's citations increased within a specific time period. A higher value indicated greater influence during that interval. The start and end years of the burst represented how long the publication received attention, and the length of the red line segment indicated how long the burst period. Longer burst periods suggested more sustained influence within the field CsA:cyclosporine A

物,并提出了用 0.1% 阳离子乳剂替代传统制剂以改善治疗效果^[7-10];总体而言,Yoon 的研究为干眼的个性化治疗提供了全面的理论依据。Donnenfeld Eric D 是 0.05% CsA 研究的重要开拓者之一,其确立了 CsA 作为局部免疫调节剂的显著疗效,并推动了临床应用。其团队还提出了 CsA 联合短期糖皮质激素的预处理策略,提高了患者依从性,并探索了长期用药的剂量调整,为个体化治疗提供了可靠依据^[11-13]。

3.2 研究现状与未来趋势分析

通过文献中关键词中心度分析,0.05% CsA 在眼科治疗领域的广泛应用可以归纳为几个主要类别:首先是干眼和睑板腺功能障碍;其次为免疫介导的眼表疾病,如变应性结膜炎、干燥综合征和眼移植植物抗宿主病;此外,0.05% CsA 在术后干眼管理中也展现了重要的临床价值,尤其是在白内障手术后干眼和屈光手术后眼表健康恢复方面。其中,干眼是当前研究的核心主题。关键词共现分析显示,干眼的中心度最高(为 0.91),并且在相关领域的引用频次也居于首位。干眼作为一种多因素引发的眼表疾病,主要表现为泪膜稳定性破坏、高渗透性、炎症反应及泪液分泌不足等

病理生理过程。CsA 通过抑制 T 细胞活化、减少炎症因子分泌,能够有效改善泪膜功能与眼表健康^[14-15]。根据关键词时间线图,自 2000 年以来,对干眼的研究持续深入,尤其自 2006 年起,研究热点进一步聚焦于泪膜功能恢复和眼表保护机制。同时,0.05% CsA 的应用逐步从干眼扩展至其他免疫介导的眼表疾病,如变应性结膜炎(中心度为 0.32)、干燥综合征(中心度为 0.16)及眼移植植物抗宿主病(中心度为 0.27)。这些疾病通常伴随免疫反应和眼表炎症,CsA 凭借其显著的免疫调节作用在治疗这些疾病中展现出良好的疗效^[16-18]。例如,CsA 被证明是一种可有效治疗严重或耐药性变应性结膜炎的方法,并能减少类固醇药物的使用^[19-20]。局部应用 CsA 还可能通过减轻泪腺炎症反应来改善眼移植植物抗宿主病^[21]。此外,睑板腺功能障碍作为干眼的主要致病因素之一,亦成为研究的重点。研究表明,CsA 能够有效减轻睑板腺炎症,改善泪液分泌与泪膜稳定性,从而显著改善由睑板腺功能障碍引起的眼表症状^[22-23]。未来的研究可能会进一步探索 CsA 与其他治疗手段,如强脉冲光疗法或新型药物的联合应用,以优化患者治疗体验和舒适度^[24]。另

外,有研究指出 CsA 纳米乳剂相较于传统乳剂,在快速缓解症状和恢复泪膜功能方面表现出更优的效果,因此成为需要迅速缓解症状的睑板腺功能障碍患者的理想治疗选择^[25]。从次高频关键词,如 ocular surface (眼表)、artificial tears (人工泪液)和 cationic emulsion (阳离子乳剂)可以看出,研究者对眼表健康和新型药物制剂的关注日益增加。特别是阳离子乳剂,凭借其显著的药物滞留时间和生物利用度优势,突现强度达 2.19,为药物制剂技术的进一步探索提供了新的研究方向。

聚类分析和时间线图进一步揭示了研究主题的发展轨迹。早期研究(2000—2005 年)主要集中于干眼和变应性结膜炎的基础治疗;自 2006 年起,研究热点逐渐向睑板腺功能障碍、干燥综合征以及术后干眼管理等细化方向延伸,特别是在使用 CsA 进行综合治疗方面显示出重要进展^[26-29]。这种趋势表明,研究者不仅关注传统病因,还在探索不同病因导致的干眼及免疫相关疾病的多样化治疗方法。“眼表炎症”反映了研究者对眼表免疫疾病的重视,“杯状细胞”则表明了 CsA 在调节泪液分泌和眼表修复机制中的潜力,CsA 在保护杯状细胞和促进眼表修复方面的独特作用将成为未来的研究重点。

文献共被引突现结果显示,未来研究热点可能集中在新型药物制剂的开发和应用上,特别是纳米乳剂和阳离子乳剂的创新配方。近年来,这些新型制剂因其在药物输送、组织浓度及疗效改善方面的优势,受到广泛关注并显示出较高的突现强度^[30-31];此外,CsA 与其他免疫调节剂或抗炎药物的联合治疗也是一个潜在趋势,尤其是在提高患者依从性和改善临床疗效方面具有重要意义;进一步的大规模长期临床试验将有助于验证 0.05% CsA 在不同干眼亚型和复杂免疫相关眼表疾病中的疗效及安全性,为优化治疗方案和临床应用提供更加科学的依据^[32]。

研究显示,0.05% CsA 用于治疗干眼时的不良事件发生率较低,且大多数为轻度或中度。例如,一项为期 8 周的研究中报道了 0.05% CsA 组和安慰剂组的不良事件累计频率分别为 11.21% 和 8.55%,差异无统计学意义,且患者未出现视力下降等不良反应,显示其安全性较好^[33]。另一项为期 12 周的研究中,药物相关不良事件在 0.05% CsA 组和安慰剂组中发生率分别为 5% 和 2.5%,差异无统计学意义,主要为轻中度眼痛^[34]。以上 2 项研究均未观察到显著视力下降、眼压升高或其他系统性不良反应,进一步验证了 0.05% CsA 在治疗干眼中的安全性。因此,0.05%

CsA 作为治疗干眼的药物,整体安全性良好,不良事件通常为可耐受的短暂轻微反应。

需要指出的是,自 2020 年以来,来自中国的研究者在 0.05% CsA 研究领域的贡献显著增加。尽管早期由于该药物在中国的上市时间较晚以及其他客观因素,导致中国研究者的相关研究产出较少,但随着 0.05% CsA 的上市及中国研究者在临床实践中的不断积累,研究活动得到了迅速发展。然而,由于语言障碍及大量研究成果发表在中文期刊等原因,这些研究未能完全反映在 Web of Science 数据库中。因此,未来研究应结合中英文文献及其他数据库,全面评估中国研究者在该领域的贡献。

综上,本研究基于 Web of Science 核心数据库近年相关文献,采用文献计量学方法和可视化分析工具,系统梳理了 0.05% CsA 在眼表疾病领域的研究现状与热点。结果表明,0.05% CsA 在干眼、变应性结膜炎、睑板腺功能障碍及免疫相关性眼表疾病的治疗中应用广泛,其研究趋势逐步从基础治疗扩展到新型制剂开发、联合治疗及精准医学等方向。本研究不仅为 CsA 领域的研究提供了重要参考依据,还为未来研究的深入探索提供了科学支持和方向指引。尽管本研究较全面地揭示了 0.05% CsA 的研究现状与发展趋势,未来仍可通过扩展文献来源、结合多学科视角及引入专家意见,进一步提高研究的全面性和科学性。此外,关于 0.05% CsA 与其他免疫抑制剂在不同病种中的对比研究,尤其是在病种特异性和疗效差异方面的探讨,预计将成为后续研究的重要方向,进一步为临床应用提供更多科学依据和治疗选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 田璐:酝酿和设计试验、实施研究、采集数据、分析/解释数据、统计分析、起草文章;郭雅图:分析解释数据、统计分析、对文章的知识性内容作批评性审阅;杨晓艳、魏树瑾:对文章的知识性内容作批评性审阅

参考文献

- [1] Donnenfeld E, Pflugfelder SC. Topical ophthalmic cyclosporine: pharmacology and clinical uses [J]. *Surv Ophthalmol*, 2009, 54 (3): 321-338. DOI: 10. 1016/j. survophthal. 2009. 02. 002.
- [2] 黄鲁成,张璐,吴菲菲,等.基于突现文献和 SAO 相似度的新兴主题识别研究 [J]. *科学学研究*, 2016, 34 (6): 814-821. DOI: 10. 3969/j. issn. 1003-2053. 2016. 06. 003.
Huang LC, Zhang L, Wu FF, et al. The identification research of emerging topics based on burst articles and similarity of SAO [J]. *Studies Sci Sci*, 2016, 34 (6): 814-821. DOI: 10. 3969/j. issn. 1003-2053. 2016. 06. 003.
- [3] Yang JM, Choi W, Kim N, et al. Comparison of topical cyclosporine and diquafosol treatment in dry eye [J/OL]. *Optom Vis Sci*, 2015, 92 (9): e296-e302 [2025-03-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26107023/>. DOI: 10. 1097/OPX. 0000000000000657.

- [4] Park Y, Song JS, Choi CY, et al. A randomized multicenter study comparing 0.1%, 0.15%, and 0.3% sodium hyaluronate with 0.05% cyclosporine in the treatment of dry eye[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2017, 33(2): 66–72. DOI: 10.1089/jop.2016.0086.
- [5] Eom Y, Yoon KC, Kim HK, et al. A multicenter, randomized, double-blind evaluation of the efficacy of TJO-087 versus 0.05% cyclosporine A in moderate to severe dry eye[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2023, 39(1): 27–35. DOI: 10.1089/jop.2022.0119.
- [6] Kim HS, Kim TI, Kim JH, et al. Evaluation of clinical efficacy and safety of a novel cyclosporin A nanoemulsion in the treatment of dry eye syndrome[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2017, 33(7): 530–538. DOI: 10.1089/jop.2016.0164.
- [7] Sung MS, Li Z, Cui L, et al. Effect of topical 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1- β -D-ribofuranoside in a mouse model of experimental dry eye[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(5): 3149–3158. DOI: 10.1167/iovs.14-16153.
- [8] Yoon HJ, Jin R, Yoon HS, et al. Bacillus-derived manganese superoxide dismutase relieves ocular-surface inflammation and damage by reducing oxidative stress and apoptosis in dry eye[J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023, 64(12): 30 [2025-03-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37721740/>. DOI: 10.1167/iovs.64.12.30.
- [9] 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]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2021, 37(8): 472–478. DOI: 10.1089/jop.2020.0146.
- [10] Jin R, Li Y, Li L, et al. Comparative analysis of 0.1% cyclosporin A cationic emulsion and 0.05% cyclosporin A emulsion in murine dry eye cases with different severities[J/OL]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(6): 1363 [2025-03-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34659509/>. DOI: 10.3892/etm.2021.10797.
- [11] Sheppard JD, Donnenfeld ED, Holland EJ, et al. Effect of loteprednol etabonate 0.5% on initiation of dry eye treatment with topical cyclosporine 0.05%[J]. *Eye Contact Lens*, 2014, 40(5): 289–296. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000049.
- [12] Su MY, Perry HD, Barsam A, et al. The effect of decreasing the dosage of cyclosporine A 0.05% on dry eye disease after 1 year of twice-daily therapy[J]. *Cornea*, 2011, 30(10): 1098–1104. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318206caee.
- [13] Donnenfeld ED, Solomon R, Roberts CW, et al. Cyclosporine 0.05% to improve visual outcomes after multifocal intraocular lens implantation[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2010, 36(7): 1095–1100. DOI: 10.1016/j.jcrs.2009.12.049.
- [14] Turner K, Pflugfelder SC, Ji Z, et al. Interleukin-6 levels in the conjunctival epithelium of patients with dry eye disease treated with cyclosporine ophthalmic emulsion[J]. *Cornea*, 2000, 19(4): 492–496. DOI: 10.1097/00003226-200007000-00018.
- [15] Gürdal C, Genç I, Saraç O, et al. Topical cyclosporine in thyroid orbitopathy-related dry eye: clinical findings, conjunctival epithelial apoptosis, and MMP-9 expression[J]. *Curr Eye Res*, 2010, 35(9): 771–777. DOI: 10.3109/02713683.2010.490320.
- [16] Oray M, Toker E. Tear cytokine levels in vernal keratoconjunctivitis: the effect of topical 0.05% cyclosporine A therapy[J]. *Cornea*, 2013, 32(8): 1149–1154. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318288ffdf.
- [17] Keklikci U, Soker SI, Sakalar YB, et al. Efficacy of topical cyclosporin A 0.05% in conjunctival impression cytology specimens and clinical findings of severe vernal keratoconjunctivitis in children[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2008, 52(5): 357–362. DOI: 10.1007/s10384-008-0577-z.
- [18] Dastjerdi MH, Hamrah P, Dana R. High-frequency topical cyclosporine 0.05% in the treatment of severe dry eye refractory to twice-daily regimen[J]. *Cornea*, 2009, 28(10): 1091–1096. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181a16472.
- [19] Ozcan AA, Ersoz TR, Dulger E. Management of severe allergic conjunctivitis with topical cyclosporine 0.05% eyedrops[J]. *Cornea*, 2007, 26(9): 1035–1038. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31812dfab3.
- [20] Yücel OE, Ulus ND. Efficacy and safety of topical cyclosporine A 0.05% in vernal keratoconjunctivitis[J]. *Singapore Med J*, 2016, 57(9): 507–510. DOI: 10.11622/smedj.2015161.
- [21] Malta JB, Soong HK, Shtein RM, et al. Treatment of ocular graft-versus-host disease with topical cyclosporine 0.05%[J]. *Cornea*, 2010, 29(12): 1392–1396. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181e456f0.
- [22] Perry HD, Doshi-Carnevale S, Donnenfeld ED, et al. Efficacy of commercially available topical cyclosporine A 0.05% in the treatment of meibomian gland dysfunction[J]. *Cornea*, 2006, 25(2): 171–175. DOI: 10.1097/01.ico.0000176611.88579.0a.
- [23] Prabhasawat P, Tesavibul N, Mahawong W. A randomized double-masked study of 0.05% cyclosporine ophthalmic emulsion in the treatment of meibomian gland dysfunction[J]. *Cornea*, 2012, 31(12): 1386–1393. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31823cc098.
- [24] Jeon YY, Bae S, Chung HS, et al. Effects of combined intense pulsed light and cyclosporine 0.05% eyedrops in ocular surface matrix metalloproteinase-9 levels in patients with moderate-to-severe MGD[J/OL]. *Lasers Med Sci*, 2024, 39(1): 203 [2025-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39088100/>. DOI: 10.1007/s10103-024-04154-4.
- [25] Jo YJ, Lee JE, Lee JS. Clinical efficacy of 0.05% cyclosporine nano-emulsion in the treatment of dry eye syndrome associated with meibomian gland dysfunction[J]. *Int J Ophthalmol*, 2022, 15(12): 1924–1931. DOI: 10.18240/ijo.2022.12.05.
- [26] Ahmadi H, Tahmasbian S, Janbazi M, et al. Evaluation of cyclosporine 0.05% and artificial tears for the management of dry eye disease following cataract surgery: a randomized controlled trial[J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2024, 86(4): 1983–1988. DOI: 10.1097/MS9.0000000000001795.
- [27] Titiyal JS, Goswami A, Kaur M, et al. Impact of topical cyclosporine-A or topical chloroquine on post-LASIK ocular surface stability - a randomized controlled trial[J]. *Curr Eye Res*, 2023, 48(6): 557–563. DOI: 10.1080/02713683.2023.2182747.
- [28] Kim J, Kim MK, Ha Y, et al. Improved accuracy of intraocular lens power calculation by preoperative management of dry eye disease[J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2021, 21(1): 364 [2025-03-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34645396/>. DOI: 10.1186/s12886-021-02129-5.
- [29] Fakhraie G, Lopes JF, Spaeth GL, et al. Effects of postoperative cyclosporine ophthalmic emulsion 0.05% (Restasis) following glaucoma surgery[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2009, 37(9): 842–848. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2009.02134.x.
- [30] de Paiva CS, Pflugfelder SC, Ng SM, et al. Topical cyclosporine A therapy for dry eye syndrome[J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 9(9): CD010051 [2025-03-27]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6743670/>. DOI: 10.1002/14651858.CD010051.pub2.
- [31] 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 recent formulation developments[J]. *Clin Ophthalmol*, 2020, 14: 4187–4200. DOI: 10.2147/OPHT.S279051.
- [32] Kang MJ, Kim YH, Chou M, et al. Evaluation of the efficacy and safety of A novel 0.05% cyclosporin A topical nanoemulsion in primary Sjögren's syndrome dry eye[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2020, 28(3): 370–378. DOI: 10.1080/09273948.2019.1587470.
- [33] Chen M, Gong L, Sun X, et al. A comparison of cyclosporine 0.05% ophthalmic emulsion versus vehicle in Chinese patients with moderate to severe dry eye disease: an eight-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group trial[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2010, 26(4): 361–366. DOI: 10.1089/jop.2009.0145.
- [34] Chen D, Zhang S, Bian A, 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 [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98 (31): e16710 [2025-03-27]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6709181/>. DOI: 10.

1097/MD.000000000016710.

(收稿日期:2025-04-10 修回日期:2025-07-07)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

· 临床经验 ·

谲诈腐霉菌性角膜炎实验室检查特征分析

杜满 齐晓琳 鹿秀海 李晓凤

山东第一医科大学附属眼科研究所 山东第一医科大学附属眼科医院(山东省眼科医院)

山东省眼科学重点实验室-省部共建国家重点实验室培育基地 山东第一医科大学眼科学院, 济南 250021

通信作者:鹿秀海, Email:xiuhailu@163.com

基金项目:国家自然科学基金(81900907)

Analysis of the characteristics of laboratory examination of keratitis caused by *Pythium insidiosum*

Du Man, Qi Xiaolin, Lu Xiuhai, Li Xiaofeng

Eye Institute of Shandong First Medical University, Eye Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Eye Hospital),

State Key Laboratory Cultivation Base, Shandong Key Laboratory of Eye Disease, School of Ophthalmology,

Shandong First Medical University, Jinan 250021, China

Corresponding author: Lu Xiuhai, Email:xiuhailu@163.com

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81900907)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20210324-00203

腐霉菌属是一种水生藻类卵菌^[1],其和瓜果腐霉菌是该属中仅有的可引起哺乳动物发生疾病的菌种^[2]。该菌对临床常用的抗真菌和抗细菌药物反应差,早期诊断和手术十分重要,但手术复发率可高达70%,严重者需行眼内容物摘出术^[3]。谲诈腐霉菌与真菌形态相似,实验室检查易将该菌误诊为真菌。目前关于谲诈腐霉菌性角膜炎实验室检查特征尚缺乏大样本报道,本研究对7例患者的实验室检查特征进行总结。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用系列病例观察方法,收集2017年1月至2020年8月在山东第一医科大学附属眼科医院就诊的腐霉菌性角膜炎患者7例,其中男5例,女2例;年龄34~72岁,平均(55.1±13.9)岁;均为单眼发病。所有病例均对真菌的内转录间隔区(internal transcribed spacer, ITS)进行测序,引物序列分别为ITS1正向:5'-TCCGTAGGTGAACCTGCGG-3',ITS4反向:5'-TCCTCCGCTTATTGATATGC-3',明确感染病原体为谲诈腐霉菌。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,经山东第一医科大学附属眼科医院伦理委员会审核批准(批文号:SDSYKYY-2018021)。

1.2 方法 使用裂隙灯显微镜观察患者角膜病灶及眼前节情况。使用激光扫描共聚焦显微镜(HRT-III,德国海德堡公司)检查角膜病灶中心及边缘情况。患者平卧位,用盐酸丙美卡因滴眼液进行表面麻醉后,进行角膜刮片检查,共制备2张涂片,其中1张加1滴钙荧光白染液或10%氢氧化钾溶液,制备湿片,用荧光显微镜或普通光学显微镜观察有无菌丝,另外1张行革兰染色,油镜下观察有无细菌。然后进行组织病理学

检查,角膜组织经固定、脱水、透明、浸蜡,4 μm厚切片,行苏木精-伊红染色、过碘酸希夫染色和钙荧光白染色,分别置于普通光学显微镜和荧光显微镜下观察病原体的形态特点。最后,将刮取的角膜病灶组织分别接种于葡萄糖马铃薯琼脂培养基和哥伦比亚血琼脂平板,分别置于28和37℃温箱中进行培养,观察菌落生长速度、外观及菌丝在普通光学显微镜下的形态特征;待菌丝生长以后,将其接种于水草培养基,用普通光学显微镜观察游动孢子囊及藏卵器的形态。

2 结果

2.1 患者临床特点 7例患者均为农民。患者就诊时表现为眼红、眼痛、视物模糊、畏光流泪,裂隙灯显微镜下角膜溃疡灶与真菌感染类似,溃疡呈灰白色,周边可见伪足及卫星灶,均可见前房积脓(图1)。所有患者均常规抗真菌治疗效果不佳后行角膜移植手术,具体临床资料及治疗转归见表1。

2.2 激光扫描共聚焦显微镜下患眼的特征性表现 7例患者均可观察到菌丝结构,菌丝呈高亮反光,在角膜基质中生长密集。与丝状真菌不同,谲诈腐霉菌以纵横交错的放射状方式生长,常可见2或3条并排生长的菌丝,菌丝连续且少见分隔(图2)。

2.3 患眼角膜刮片检查特征性表现 7例患者角膜刮片镜检均为阳性,镜下特征性表现为菌丝分隔稀疏,分隔处易断,粗细不均,局部膨大,菌丝壁薄,易褶皱,呈绶带样(图3)。

2.4 患眼角膜组织病理学检查特征性表现 7例患者角膜组织呈化脓性炎症改变,病变处角膜上皮缺损,基质变性坏死。

