

## 他克莫司滴眼液治疗免疫性疾病相关性干眼的系统评价

王恩特, 李光耀, 李一曼, 宋智慧, 张韶<sup>1\*</sup>

首都医科大学附属北京同仁医院 药学部, 北京 100730

**【摘要】目的** 观察他克莫司滴眼液治疗免疫性疾病相关性干眼的有效性和安全性。**方法** 系统检索PubMed、Embase、The Cochrane Library、ClinicalTrials.gov、中国知网、万方等中英文数据库,对已发表的他克莫司滴眼液治疗干眼的随机对照试验进行系统分析。**结果** 最终纳入4项随机对照研究(RCT),其中2项RCT研究了0.1%他克莫司滴眼液与玻璃酸钠滴眼液联用治疗移植物抗宿主病相关干眼的疗效,他克莫司组的干眼症状评分、泪膜破裂时间、泪液分泌试验和角膜荧光染色均较治疗前显著改善,且明显优于玻璃酸钠组。另2项RCT单独使用0.03%他克莫司滴眼液治疗干燥综合征相关干眼,相较于安慰剂或载体,他克莫司治疗组的角膜染色评分明显改善。**结论** 他克莫司可改善免疫性疾病相关性干眼的症状和体征,尤其是角膜屏障功能。

**【关键词】** 他克莫司;干眼;移植物抗宿主病;干燥综合征

**【中图分类号】** R988.1

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2022)04-0055-05

**Doi:**10.3969/j.issn.1672-3384.2022.04.011

## Tacrolimus eye drops in the treatment of patients with dry eye associated immunologic diseases: a systematic review

WANG En-te, LI Guang-yao, LI Yi-man, SONG Zhi-hui, ZHANG Chao<sup>1\*</sup>

Department of Pharmacy, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

**【Abstract】 Objective** To evaluate the efficacy and safety of Tacrolimus eye drops in the treatment of dry eye (DE) related to immunologic diseases. **Methods** The systematic literatures were searched in PubMed, Embase, The Cochrane Library, Clinical Trials, CNKI, WanFang and other Chinese and English database. The randomized controlled trials (RCT) about Tacrolimus eye drops for the treatment of dry eye were included. The enrolled studies were qualitatively analyzed with descriptive analysis method. **Results** A total of 4 RCTs were enrolled. Two studies investigated the efficacy of combination therapy of 0.1% Tacrolimus eye drops and artificial tear on dry eye caused by graft versus host diseases. After the treatments, the ocular surface disease index score, tear break-up time, Schirmer's test and corneal fluorescein staining in the Tacrolimus group were significantly improved compared with those before treatment, and were significantly better than those in sodium hyaluronate group. In the other two RCTs, 0.03% Tacrolimus eye drops were used to treat dry eyes caused by Sjogren's syndrome. Compared with placebo or vehicle, the corneal staining score in tacrolimus group was significantly improved. **Conclusions** Tacrolimus eye drop has an effect on subjective symptoms, and can improve tear film indicators, especially the corneal barrier function.

**【Key words】** Tacrolimus; dry eye; graft versus host diseases; Sjogren's syndrome

干眼(dry eye, DE)是指由于泪液产生减少或泪膜不稳定引起的一组泪膜疾病<sup>[1]</sup>,以眼干、眼痛、畏光、眼部的异物感和刺激感为主要症状<sup>[2]</sup>,严重时可引起视物模糊甚至永久性损伤。我国干眼发病率不

同区域差别较大,Liu等<sup>[3]</sup>研究结果显示,干眼综合患病率高达17.0%。免疫性疾病相关性干眼是由免疫性疾病引起的干眼<sup>[4]</sup>,如干燥综合征(Sjogren's syndrome, SS)或移植物抗宿主病(graft versus host

\*通信作者:张韶,博士研究生,主任药师,研究方向:临床药学与临床药理学。E-mail:laural.zhang@yahoo.com

disease, GVHD)等免疫性疾病相关的干眼,多为伴有炎症的中重度干眼。与普通轻度干眼以人工泪液为主要治疗措施不同,免疫性疾病相关性干眼仅使用人工泪液治疗的效果有限,可能需要糖皮质激素或免疫抑制剂局部治疗<sup>[5-6]</sup>。

干眼的发病机制较为复杂。目前研究认为,泪液的高渗状态是干眼的核心驱动因素,而免疫性炎症是导致干眼持续发展的关键因素<sup>[7]</sup>。应用免疫抑制剂抑制T细胞活化和细胞因子产生等炎症通路,从而治疗干眼已成为有效的治疗途径,大量临床研究和Meta分析也证明了其临床效果<sup>[8-11]</sup>。他克莫司(Tacrolimus, FK506)与环孢素作用机制相似,且其免疫抑制作用高于环孢素<sup>[12]</sup>,同时,他克莫司的全身应用已被证明对治疗GVHD相关干眼有效<sup>[13]</sup>,因此使用他克莫司滴眼液治疗免疫性疾病相关性干眼可能是一种有效的选择。但目前这一治疗措施缺少相关研究证据支持,为验证他克莫司滴眼液治疗免疫性疾病相关性干眼的有效性和安全性,对已发表的相关临床研究进行文献综述和系统评价。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

搜集他克莫司滴眼液治疗干眼的有效性和安全性研究。纳入标准包括,①研究类型:随机对照试验(randomized controlled trials, RCT),语种限中、英文;②结局指标:有效性结局指标有主观结局指标眼表疾病指数(ocular surface disease index, OSDI)评分,客观结局指标包括泪膜破碎时间(tear break-Up Time, BUT)、角膜荧光素染色检查(corneal fluorescein staining, CFS)、泪液分泌试验(Schirmer I test, SIt);安全性结局指标主要包括不良事件发生率等。

### 1.2 方法

**1.2.1 检索策略** 计算机系统检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、ClinicalTrials.gov、中国知网和万方等中英文数据库,以他克莫司和干眼作为中文关键词、tacrolimus和dry eye作为英文关键词,采取主题词结合自由词进行检索。检索时限均从建库至2021年10月30日,必要时辅以手工检索纳入文献的参考文献作为补充。

**1.2.2 文献筛选及资料提取** 将文献去重后,由2位研究者通过阅读题目、摘要和全文进行独立筛选,确定纳入文献,并按照预先设计好的资料提取表独立提取文献基本资料,如遇分歧,与第3位研究者协商解决。如纳入文献资料不全,与原作者联系获取。

**1.2.3 质量评价** 使用Cochrane风险偏倚评估工具对RCT进行质量评价。评价内容包括以下7项:①随机序列产生方法是否正确;②是否进行分配隐藏;③是否采用研究者与试验者盲法;④是否采用结果评价者盲法;⑤结果数据是否完整;⑥是否选择性报道研究结果;⑦其他偏倚。采用是(低风险)、否(高风险)或不清楚(缺乏相关信息或偏倚情况不确定)。由2位研究者独立评价,如遇分歧与第3位研究者协商解决。

**1.2.4 统计分析** 采用EndNote X9软件进行文献的排重和筛选;Microsoft Excel软件对数据进行整理分析;Review Manager 5.3软件进行Meta分析。对于可合并的数据进行Meta分析,无法合并的数据进行定性分析。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

初筛获得文献644篇,经过依次阅读题目、摘要和全文,最终获得4项RCT研究<sup>[14-17]</sup>。其中2项中国研究纳入移植抗宿主病相关干眼(dry eye related to graft versus host disease, GVHD-DE)患者,观察玻璃酸钠滴眼液等基础疗法加用他克莫司滴眼液的有效性和安全性。另2项国外研究纳入干燥综合征相关干眼(dry eye related to Sjogren's syndrome, SS-DE)患者,试验组为单用他克莫司滴眼液,对照为安慰剂或载体。研究的基本信息详见表1。

### 2.2 质量评价

4项RCTs中,1项研究描述了具体随机分组方法,评为低风险;其余3项未描述随机方法,评为不清楚。1项研究对分组结果进行了隐藏,评为低风险;2项研究未描述分配隐藏情况,评为不清楚;1项未隐藏,评为高风险。2项研究对研究者、试验者及指标评价者施盲,评为低风险;1项研究未提供完整的施盲情况,评为不清楚;1项研究未对研究者施盲,评为高风险。

表1 纳入研究的基本特征

研究	国家	患者	样本量(眼, 治疗组/对 照组)	盲法	治疗组	对照组	随访时 间(d)	结局指标
唐旭园等 2020 <sup>[14]</sup>	中国	GVHD-DE	22/20	开放 标签	0.1% FK506 滴眼液、 0.1% 玻璃酸钠滴眼 液及卡波姆眼用凝胶	0.1% 玻璃酸钠 滴眼液、卡波 姆眼用凝胶	60	OSDI、Sit、 BUT、CFS、
顾正宇等 2017 <sup>[15]</sup>	中国	GVHD-DE	14/14	双盲	0.1% FK506 滴眼液、 0.3% 玻璃酸钠眼液 及佩戴角膜绷带镜	0.3% 玻璃酸钠 滴眼液、佩戴 角膜绷带镜	30	OSDI、Sit、 BUT、CFS
Moawad 等 2021 <sup>[16]</sup>	埃及	SS-DE	30/30	单盲	右眼 0.03% FK506 滴 眼液,左眼安慰剂	右眼 0.05% CsA 滴眼液,左眼 安慰剂	180	OSDI、Sit、 BUT、CFS、丽 丝胺绿染色
Moscovici 2015 <sup>[17]</sup>	巴西	SS-DE	12/12	双盲	0.03% FK506 (杏仁油 载体)	杏仁油载体	90	Sit、BUT、CFS、 玫瑰红染色

注:GVHD-DE表示移植抗宿主病相关干眼;SS-DE表示干燥综合征相关干眼;FK506表示他克莫司;CsA表示环孢素;OSDI表示眼表疾病指数;Sit表示泪液分泌试验;BUT表示泪膜破碎时间;CFS表示角膜荧光素染色检查

险。全部研究失访率均 $<10\%$ ,且未选择性报告结局,评为低风险。1项研究的数据报告前后矛盾,判定存在其他偏倚。纳入研究的整体偏倚风险一般,结果有一定可信性。

### 2.3 有效性和安全性系统评价结果

纳入的4篇RCT均对眼表疾病指数评分、泪液分泌试验、泪膜破碎时间及角膜荧光素染色检查等结局指标进行了研究,具体数值详见表2。其中Moscovici等<sup>[17]</sup>的研究,因数据前后矛盾,只纳入其CFS指标的结果进行讨论。几项研究均没有报道不良反应等安全性信息。

**2.3.1 眼表疾病指数评分** 干眼症状方面,唐旭园等<sup>[14]</sup>研究显示,他克莫司组治疗60 d后,OSDI评分比治疗前显著降低( $P<0.05$ );并且较对照组差异有统计学意义( $P<0.05$ )。顾正宇等<sup>[15]</sup>研究结果相似,他克莫司组治疗后的OSDI评分与治疗前,以及治疗后的对照组相比,差异有统计学意义。而Moawad等<sup>[16]</sup>仅在研究中比较了他克莫司和CsA的OSDI评分,差异无统计学意义。

**2.3.2 泪液分泌试验** 唐旭园<sup>[14]</sup>和顾正宇等<sup>[15]</sup>的研究中,他克莫司组治疗后的滤纸浸湿长度均比治疗前明显增长( $P<0.05$ ),与对照组相比,差异亦有统计学意义( $P<0.05$ )。而Moawad等<sup>[16]</sup>的研究,他克莫司组患者治疗180 d后,使用0.03%他克莫司滴眼液的眼睛泪液分泌改善情况和使用安慰剂的眼睛相比

差异无统计学意义( $P=0.112$ )。

**2.3.3 泪膜破碎时间** 唐旭园<sup>[14]</sup>和顾正宇等<sup>[15]</sup>的研究中,他克莫司组与对照组患者BUT基线差异无统计学意义,治疗后两组BUT均延长,而且,他克莫司组较对照组延长效果差异有统计学意义( $P<0.05$ )。而Moawad等<sup>[16]</sup>研究中,他克莫司组治疗前后BUT差异无统计学意义。

**2.3.4 角膜荧光素染色检查** 唐旭园<sup>[14]</sup>和顾正宇等<sup>[15]</sup>的研究中,他克莫司组患者较治疗前染色情况明显减轻( $P<0.05$ ),但仅在顾正宇等<sup>[15]</sup>的研究中,他克莫司组减轻效果明显优于对照组( $P<0.05$ )。Moawad等<sup>[16]</sup>和Moscovici等<sup>[17]</sup>的研究也得到了阳性结果,Moawad等<sup>[16]</sup>的研究,治疗90 d时,他克莫司治疗眼和安慰剂眼差异具有统计学意义( $P=0.007$ ),180 d后差异更显著( $P<0.001$ )。Moscovici<sup>[17]</sup>的研究中,他克莫司滴眼液治疗效果更佳,治疗7 d后,他克莫司组的染色评分显著降低( $P=0.008$ ),90 d后更低( $P<0.001$ )。

**2.3.5 他克莫司与环孢素的比较** Moawad等<sup>[16]</sup>研究还比较了他克莫司和CsA滴眼液治疗干眼症的疗效,治疗180 d后,两组患者的OSDI评分、Sit、BUT、CFS等结局指标的改善情况差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 3 讨论

本研究纳入的4篇RCT间的结果存在差异,其中

表2 纳入研究有效性评价结果

研究	OSDI		Slt		BUT		CFS	
	T	C	T	C	T	C	T	C
唐等 <sup>[14]</sup>								
D0	58.7±13.2	57.0±16.8	R:1.4±0.67 L:1.5±0.5	R:1.5±1.3 L:1.5±0.7	R:3.5±1.1 L:3.4±0.8	R:3.5±1.2 L:3.5±1.6	R:1.7±0.9 L:2.0±1.0	R:1.6±1.1 L:1.8±1.0
D60	33.3±2.8	41.1±7.9*	R:3.4±1.6 L:2.9±1.3	R:2.1±0.9 L:1.8±0.8*	R:5.9±2.0 L:5.8±1.9	R:4.2±1.5* L:4.2±1.4*	R:0.4±0.5 L:0.4±0.5	R:0.700.7 L:0.9±0.9
P值	<0.05	-	<0.05	-	<0.05	-	<0.05	-
顾等 <sup>[15]</sup>								
D0	72.2±6.9	72.3±6.7	4.0±10.0	3.8±0.8	3.6±0.8	3.3±1.0	10.2±1.2	10.35±1.1
D30	29.1±5.9	45.2±8.7	7.0±1.2	4.3±0.9*	7.1±1.3	5.9±1.2*	4.1±0.9	6.0±1.0*
P值	<0.05	-	<0.05	-	<0.05	-	<0.05	-
Moawad等 <sup>[16]</sup>								
较安慰剂								
D0	-	-	6.8±6.8	6.6±6.8	2.9±2.5	2.9±2.7	7.2±2.7	7.2±2.6
D180	-	-	10.0±10.0	6.6±6.9	3.7±3.1	2.9±2.6	4.3±3.2	7.1±2.7*
较环孢素								
D180-D0	38.2±18.3	31.7±18.6	3.5±4.3	4.1±4.2	1.0±1.2	1.4±1.4	3.0±1.9	2.3±2.0
Moscovici等 <sup>[17]</sup>								
D0	-	-	-	-	-	-	3.2±1.8	1.6±0.9
D90	-	-	-	-	-	-	1.0±1.1	-
P值	-	-	-	-	-	-	<0.001	-

注:OSDI表示眼表疾病指数;Slt表示泪液分泌试验;BUT表示泪膜破碎时间;CFS表示角膜荧光素染色检查;D0表示第0天;D30表示第30天;D60表示第60天;D90表示第90天;D180表示第180天;D180-D0表示第180天与第0天的变化量;T表示试验组;C表示对照组;-表示无数据;R表示右眼;L表示左眼;\*表示较观察组差异有统计学意义

唐旭园<sup>[14]</sup>和顾正宇等<sup>[15]</sup>的研究结果显示他克莫司滴眼液对于眼症状、BUT、Slt、CFS等皆有显著改善,而Moawad等<sup>[16]</sup>的研究结果不同,他克莫司组患者的治疗眼与安慰剂眼相比,各项结局指标,除染色检查外无统计学差异。

以检索到的3篇前瞻性队列研究<sup>[18-20]</sup>结果为佐证,讨论RCT研究结果存在差异的可能原因。第一:纳入患者人群。唐旭园<sup>[14]</sup>和顾正宇等<sup>[15]</sup>的研究纳入患者为GVHD-DE,而Moawad等<sup>[16]</sup>的研究纳入SS-DE,考虑是否他克莫司滴眼液对SS-DE患者效果不佳。但相关的前瞻性研究结果支持他克莫司对SS-DE患者有效。杨舒<sup>[18]</sup>的研究纳入的26例患者中,SS患者18例,最终试验结果显示OSDI评分、BUT、CFS明显改善。Moscovici等<sup>[19]</sup>的队列研究,16例SS-DE患者治疗90d后,Slt、BUT、CFS结果较治疗前改善,差异有统计学意义。因此患者人群可能不是导致差异的

主要原因。第二:关于他克莫司滴眼液浓度的问题。目前尚无研究表明0.1%他克莫司滴眼液与0.03%他克莫司滴眼液的眼内药物浓度差异及药动学参数比较,而两种浓度的他克莫司滴眼液均有有效性的报道,因此0.1%和0.03%浓度的他克莫司滴眼液在疗效和安全性方面的差异有待后续研究。第三:治疗方案。仔细对比几项研究方案发现,唐旭园<sup>[14]</sup>和顾正宇等<sup>[15]</sup>的研究治疗组治疗方案是他克莫司滴眼液联合玻璃酸钠滴眼液及其他,杨舒<sup>[18]</sup>的单臂研究采用他克莫司滴眼液合并人工泪液治疗,另一篇前瞻性队列研究Sanz-Marco等<sup>[20]</sup>的研究中也提到,允许所有患者他克莫司滴眼液治疗同时继续进行人工泪液、自体血清和泪点栓塞等基础干眼治疗,最终干眼症状和BUT、Slt、CFS的改善都有统计学意义( $P<0.05$ );而Moawad等<sup>[16]</sup>的研究中,患者仅使用他克莫司治疗。因此推测,单独使用他克莫司滴眼液治疗可能是



Moawad等<sup>[16]</sup>研究各项结局指标改善,但差异无统计学意义的原因。

单独使用他克莫司滴眼液治疗的研究中,Moawad等<sup>[16]</sup>研究的CFS和丽丝胺绿染色指标、Moscovici等<sup>[17]</sup>研究的CFS和玫瑰红染色指标治疗前后差异显著,具有统计学意义,说明他克莫司在改善角膜屏障功能方面疗效突出。

本研究也存在一定局限性,因相关RCT研究较少,且不同研究间的结局指标测量方法存在差异,数值异质性大,难以合并,因此只能进行定性分析,另已纳入研究质量一般,纳入患者例数也较少,且存在发表偏倚风险,还需要更严格的大型RCT研究支持他克莫司滴眼液于免疫性疾病相关性干眼中的应用。

综上所述,他克莫司滴眼液对免疫性疾病相关性干眼的症状和体征均有改善作用,与环孢素疗效相当,尤其是恢复角膜屏障功能方面疗效突出;他克莫司滴眼液与人工泪液等常规治疗合用时表现出了更好的疗效。

## 【参考文献】

- [1] Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report [J]. *Ocul Surf*, 2017, 15 (3): 276-283.
- [2] Clayton JA. Dry Eye [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(23):2212-2223.
- [3] Liu NN, Liu L, Li J, et al. Prevalence of and Risk Factors for Dry eye Symptom in Mainland China: a Systematic Review and Meta-analysis [J]. *J Ophthalmol*, 2014, 2014: 748654.
- [4] 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) [J]. *中华眼科杂志*, 2021, 57(12):898-907.
- [5] Akpek EK, Amescua G, Farid M, et al. Dry eye syndrome preferred practice Pattern<sup>®</sup> [J]. *Ophthalmology*, 2019, 126(1): 286-P334.
- [6] 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:治疗(2020年) [J]. *中华眼科杂志*, 2020, 56(12):907-913.
- [7] Pflugfelder SC, de Paiva CS. The pathophysiology of dry eye disease: what we know and future directions for research [J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(Suppl):S4-S13.
- [8] 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: 3616.
- [9] Wirta DL, Torkildsen GL, Moreira HR, et al. A clinical phase II study to assess efficacy, safety, and tolerability of waterfree cyclosporine formulation for treatment of dry eye disease [J]. *Ophthalmology*, 2019, 126(6):792-800.
- [10] Ervin AM, Law A, Pucker AD. Punctal occlusion for dry eye syndrome [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 26; 6 (6): CD006775.
- [11] Tuan HI, Chi SC, Kang YN. An updated systematic review with meta-analysis of randomized trials on topical cyclosporin a for dry-eye Disease [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 17 (14): 265-274.
- [12] Takeuchi H, Okuyama K, Konno O, et al. Optimal dose and target trough level in cyclosporine and tacrolimus conversion in renal transplantation as evaluated by lymphocyte drug sensitivity and pharmacokinetic parameters [J]. *Transplant Proc*, 2005, 37(4):17457.
- [13] Zheng X, Zhang X, Liu X, et al. Patient with neuromyelitis optica spectrum disorder combined with Sjögren's syndrome relapse free following tacrolimus treatment [J]. *Intern Med*, 2014, 53(20):2377-2380.
- [14] 唐旭园,夏建华,吴琴,等. 0.1%他克莫司滴眼液治疗慢性移植抗宿主病相关性干眼症的疗效评价 [J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2020, 22(3):172-179.
- [15] 顾正宇,廖荣丰. 0.1%他克莫司滴眼液治疗慢性移植抗宿主病相关性干眼症疗效的评估 [J]. *临床眼科杂志*, 2017, 25(4): 289-292.
- [16] Moawad P, Shamma R, Hassanein D, et al. Evaluation of the effect of topical tacrolimus 0.03% versus cyclosporine 0.05% in the treatment of dry eye secondary to Sjogren syndrome [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2022, 32(1):673-679.
- [17] Moscovici BK, Holzchuh R, Sakasagawa-Naves FE, et al. Treatment of Sjögren's syndrome dry eye using 0.03% tacrolimus eye drop: Prospective double-blind randomized study [J]. *Cont Lens Anterior Eye*, 2015, 38(5):373-378.
- [18] 杨舒. 0.1%他克莫司滴眼液治疗难治性重度干眼疗效评价 [D]. 福建:厦门大学, 2016.
- [19] Moscovici BK, Holzchuh R, Chiacchio BB, et al. Clinical treatment of dry eye using 0.03% tacrolimus eye drops [J]. *Cornea*, 2012, 31(8):945-949.
- [20] Sanz-Marco E, Udaondo P, García-Delpech S, et al. Treatment of refractory dry eye associated with graft versus host disease with 0.03% tacrolimus eyedrops [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2013, 29(8):776-783.

收稿日期:2022-01-26 本文编辑:杨昕