

## 他克莫司和环孢素滴眼液治疗蚕食性角膜溃疡有效性和安全性的系统评价

李一曼,李光耀,王恩特,宋智慧,张韶\*

首都医科大学附属北京同仁医院 药学部,北京 100730

**【摘要】目的** 系统评价他克莫司和环孢素滴眼液治疗蚕食性角膜溃疡的有效性与安全性。**方法** 计算机系统检索PubMed、Embase、Cochrane Library、ClinicalTrials.gov、中国知网、万方数据库等,对已发表的他克莫司和环孢素滴眼液治疗蚕食性角膜溃疡的相关文献进行系统评价。**结果** 他克莫司滴眼液共纳入2篇病例系列,环孢素滴眼液共纳入1篇队列研究和6篇病例系列,结果进行描述性分析。有效性方面,他克莫司和环孢素滴眼液治疗后患者角膜溃疡愈合效果较为确切,角膜溃疡愈合率为61%~100%;他克莫司和环孢素滴眼液可不同程度改善患者视力状况;患者治疗后未复发或复发率较低。安全性方面,他克莫司和环孢素滴眼液治疗后患者偶发眼部不良事件,整体发生率较低。**结论** 他克莫司和环孢素滴眼液用于治疗蚕食性角膜溃疡的有效性和安全性较好,但仍需开展更多高质量的研究,以进一步探讨其临床应用价值。

**【关键词】** 他克莫司;环孢素;蚕食性角膜溃疡;系统评价

**【中图分类号】** R979.5

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2022)09-0042-05

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.09.008

### The efficacy and safety of tacrolimus and cyclosporine eye drops in the treatment of Mooren ulcer: a systematic review

LI Yi-man, LI Guang-yao, WANG En-te, SONG Zhi-hui, ZHANG Chao\*

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

**【Abstract】 Objective** To evaluate the efficacy and safety of Tacrolimus and Cyclosporine Eye Drops in the treatment of Mooren ulcer. **Methods** PubMed, Embase, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, CNKI, and Wanfang database were searched to systematically evaluate the published literature on Tacrolimus and Cyclosporine Eye Drops in the treatment of Mooren ulcer. **Results** Tacrolimus Eye Drops included two case series, Cyclosporine Eye Drops included one cohort study and six case series. The results were descriptively analyzed. In terms of effectiveness, the effect of Tacrolimus and Cyclosporine Eye Drops on the treatment of Mooren ulcer was more accurate, and the corneal ulcer healing rate was 61%~100%. Tacrolimus and Cyclosporine Eye drops can improve the visual acuity of patients in different degrees. After treatment, there was no recurrence or the recurrence rate was low. In terms of safety, Tacrolimus and Cyclosporine Eye Drops were used to treat patients with occasional eye adverse events, and the overall incidence was low. **Conclusion** Tacrolimus and Cyclosporine Eye Drops are effective and safe in the treatment of Mooren ulcer, but more high-quality studies are still needed to further explore.

**【Key words】** tacrolimus; cyclosporine a; Mooren ulcer; systematic review

蚕食性角膜溃疡是一种慢性、进行性、疼痛性角膜病,1867年Mooren首次详细描述了该病的临床特征,并建立了临床诊断标准,因此该病又称为Mooren溃疡(Mooren ulcer)<sup>[1]</sup>。该病在世界范围内属于少见疾病,

其在北半球发病率很低,在南部非洲、印度及远东地区较为多见<sup>[2]</sup>,在我国的发病率相对较高,既往文献报道大约为0.03%<sup>[3]</sup>。蚕蚀性角膜溃疡是一种细胞免疫和体液免疫均参与的自身免疫性疾病<sup>[4]</sup>。该病好发于角

\*通信作者:张韶,女,博士,主任药师,研究方向:临床药学、循证药学。E-mail:laural.zhang@yahoo.com

巩膜缘及周边角膜,病情持续进展、反复发作,造成角膜组织的破坏,最终导致角膜瘢痕,甚至失明<sup>[5]</sup>。糖皮质激素局部使用是传统的治疗方法,但激素类滴眼液会引起患者眼内压升高,临床用药存在局限性。钙调磷酸酶抑制剂他克莫司和环孢素(cyclosporin A, CsA)是器官移植术后最常用的免疫治疗药物,其应用大大降低了移植术后排斥反应的发生<sup>[6]</sup>。他克莫司和CsA滴眼液局部使用在治疗免疫相关性春季角膜炎、结膜炎、预防及治疗角膜移植术后免疫排斥反应等具有较好的疗效,但其在蚕食性角膜溃疡领域的报道较少<sup>[7-8]</sup>。本文就应用他克莫司和CsA滴眼液治疗蚕食性角膜溃疡的有效性和安全性进行系统评价。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

选取他克莫司或环孢素滴眼液治疗蚕食性角膜溃疡的相关文献。纳入标准:①研究类型为随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)、队列研究、病例对照研究、病例系列等;②给药方案明确,观察组药物详细阐述给药剂量;③结局指标包括有效性和安全性。有效性指标为角膜溃疡的愈合情况、视力改善情况、是否复发等;安全性指标为眼部不良事件(角结膜炎、刺激、疼痛、眼压高等);④语种为英文或中文。排除标准:①重复发表的文献;②数据指标缺失或不全的文献;③动物实验、基础研究、综述、会议论文、评论、病例报告。

### 1.2 方法

**1.2.1 检索策略** 检索PubMed、Embase、Cochrane Library、ClinicalTrials.gov等英文数据库和知网、万方数据库等中文数据库。中文检索词为:他克莫司、环孢素、蚕食性角膜溃疡等。英文检索词包括Tacrolimus、FK506、Cyclosporin A、CsA、Mooren ulcer、Corneal Ulcer等。检索时限为建库至2022年5月20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 文献筛选与资料提取** 运用EndNote X9.1文献管理软件对检索结果进行汇总分析。文献去重后,由2名研究者按照事先设计好的表格独立筛选文献、提取资料并交叉核对。如有分歧,则通过讨论或

与第3人协商解决。

**1.2.3 质量评价** 采用Joanna Briggs Institute (JBI)评价标准对纳入研究的队列研究和病例系列的质量进行评价,每个条目均采用是、否、不清楚、不适用进行判定<sup>[9]</sup>。

**1.2.4 分析方法** 采用系统评价的方法进行定性分析。通读文献后,运用Microsoft Excel软件对文献报道的研究人群、研究设计及研究结局进行汇总,针对他克莫司和CsA滴眼液用于治疗蚕食性角膜溃疡的有效性和安全性进行定性分析和总结。

## 2 结果

### 2.1 检索结果

初筛获得文献802篇,经过依次去重,阅读题目、摘要和全文,最终纳入他克莫司滴眼液的研究共2篇病例系列(50只患眼),CsA滴眼液的研究共1篇队列研究(273只患眼)及6篇病例系列(89只患眼)。

### 2.2 纳入研究的基本特征

**2.2.1 使用他克莫司滴眼液的研究** 本研究共纳入2篇病例系列,均为中国研究,治疗药物为0.1%他克莫司滴眼液。患者均接受过板层角膜移植术,且给予妥布霉素地塞米松眼膏及重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼凝胶作为辅助用药。纳入研究的基本特征见表1。

**2.2.2 使用环孢素滴眼液的研究** 本研究共纳入1篇队列研究,6篇病例系列,1项研究来自印度,6项研究来自中国。队列研究的对照组用药为0.3%新霉素+0.1%地塞米松滴眼液,观察组用药为1%CsA+0.3%新霉素+0.1%地塞米松滴眼液。病例系列研究的治疗药物为0.5%~2.0%CsA滴眼液。纳入研究的蚕食性角膜溃疡患者大部分接受了手术治疗,且均给予不同类别的局部或全身辅助用药治疗方案。纳入研究的基本特征<sup>[10-18]</sup>,见表1。

### 2.3 纳入研究的质量评价

**2.3.1 队列研究** 本研究共纳入1篇队列研究。该研究对两组招募是否同一人群、暴露方式、暴露的测量方式、结局、衡量结果的方式、随访时间、随访完整性、统计方法有明确的描述,评为是;但未对混杂因素及应对混杂因素的策略进行描述,评为否。

表1 纳入研究的基本特征及有效性评价

纳入研究	年龄(岁)	男性占比 (%)	患眼数 (只)	随访时长 (月)	给药方案	角膜溃疡愈合率 (%)	视力改善情况	复发率 (%)
赵京城 1992 <sup>[13]</sup>	24~72	56.3	18	12~19	0.5% CsA, qid	61.1	视力提高较明显(大于2~3行)占55.6% (10/18)	未复发
李冰杨 1997 <sup>[17]</sup>	29~73	53.8	14	6~12	1% CsA, qid	57.1	—	—
廖荣丰 2001 <sup>[15]</sup>	36.8	80.0	10	12~60	1% CsA, tid	100.0	术后6个月, 视力下降2行1只眼, 下降1行1只眼, 视力不变5只眼, 视力提高1行1只眼, 提高2行1只眼	未复发
林慧 2002 <sup>[16]</sup>	—	69.6	23	6	1% CsA, tid	61.0	视力提高23行的13只眼	39.1
Tandon 2008 <sup>[18]</sup>	50.0±13.3	80.0	17	12	2% CsA, qid	94.1	与治疗前相比, BCVA有明显改善( $P=0.004$ )	5.9
刘明娜 2013 <sup>[14]</sup>	63.9±3.9	42.9	7	24	1% CsA, qid	85.7	—	未复发
张娜 2017 <sup>[10]</sup>	41~79	—	10	12	0.1% 他克莫司滴眼液, qid	100.0	增视6只眼, 无变化3只眼, 下降1只眼	未复发
陈雪 2020 <sup>[11]</sup>	—	—	40	12	0.1% 他克莫司滴眼液, qid	90.0	视力检查综合评分为(8.23±1.34)	—
张桐 2020 <sup>[12]</sup>	45.3±12.2 <sup>C</sup> / 45.6±12.4 <sup>I</sup>	58.0	136 <sup>C</sup> / 137 <sup>I</sup>	3	激素 <sup>C</sup> /1%CsA+ 激素 <sup>I</sup> , qid	—	—	18 <sup>C</sup> /8 <sup>I</sup>

注: C表示对照组; I表示观察组; —表示未提及; tid表示每日3次; qid表示每日4次; CsA表示环孢素; BCVA表示最佳矫正视力

**2.3.2 病例系列** 本研究共纳入8篇病例系列。所有的研究均对纳入标准、确定及确诊病例的疾病或健康问题、研究对象是否连贯、研究对象的临床信息、病例的结局或随访结果、统计分析方法均有明确的描述, 评为是。所有研究的研究对象不够全面, 且未清晰报道病例的地理/社会学信息, 评为否。有5篇研究清晰报道了人口学信息, 评为是; 1篇研究未清晰描述人口学信息, 评为不清楚; 2篇研究未报道人口学信息, 评为否。

## 2.4 有效性分析

**2.4.1 角膜溃疡愈合率** 他克莫司滴眼液治疗蚕食性角膜溃疡效果较好, 可有效促进病变部位的溃疡愈合, 2篇研究<sup>[10-11]</sup>纳入的患者其角膜溃疡愈合率分别为100%和90%。

队列研究试验结果表明, 激素与环孢素A联用组的治疗有效率高于激素单用组(78.1%比66.2%), 差异具有统计学意义( $\chi^2=4.832, P=0.028$ )<sup>[19]</sup>。联用组患者溃疡愈合时间低于单用激素组[(30.41±

8.16)d比(47.73±10.32)d], 差异有统计学意义( $t=13.160, P<0.05$ )。

本研究纳入的6个病例系列<sup>[10-11, 13-18]</sup>其角膜溃疡愈合率为61%~100%, 应用CsA滴眼液用于治疗蚕食性角膜溃疡, 可有效减轻患者眼表炎症反应, 促进角膜溃疡愈合。

**2.4.2 视力改善情况** 他克莫司滴眼液: 张娜等<sup>[10]</sup>的研究表明视力改善的患者占比为60%。陈雪<sup>[11]</sup>的研究表明患者视力水平具有较明显提升, 其视力检查综合评分为(8.23±1.34)分。

环孢素滴眼液: 赵京城等<sup>[13]</sup>、廖荣丰等<sup>[15]</sup>、林慧等<sup>[16]</sup>研究报道的患者使用CsA滴眼液治疗后视力提高率分别为55.6%、20%和56.5%。Tandon等<sup>[18]</sup>报道患者治疗前平均最佳矫正视力(best-corrected visual acuity, BCVA)为0.095±0.120(范围为0.001~0.33)。角膜穿孔患者行全层角膜移植术后经2% CsA滴眼液治疗, 随访12个月时平均BCVA为0.33±0.27(范围为0.001~0.67), 较之前有明显改善( $P=$



0.004)。由此可见,CsA滴眼液用于治疗蚕食性角膜溃疡可不同程度改善患者视力水平。

**2.4.3 复发率** 他克莫司滴眼液:张娜等<sup>[10]</sup>研究表明,使用1%他克莫司滴眼液治疗蚕食性角膜溃疡,所有患者眼表情况稳定,未见原发病复发或再发病灶。

环孢素滴眼液:纳入的1篇队列研究报道了两组患者蚕食性角膜溃疡的复发情况<sup>[19]</sup>,1%环孢素滴眼液与激素联用组的复发率低于单用组(5.8%比13.2%),差异具有统计学意义( $\chi^2=4.332, P=0.037$ )。赵京城等<sup>[13]</sup>、刘明娜等<sup>[14]</sup>、廖荣丰等<sup>[15]</sup>的研究均表明在随访期间内未见复发病例。林慧等<sup>[16]</sup>和Tandon等<sup>[18]</sup>的报道患者在随访期内出现复发,其复发率分别为39.1%和5.9%。

## 2.5 安全性分析

**2.5.1 他克莫司滴眼液** 张娜等<sup>[10]</sup>研究报道1例患者术后眼压升高,给予盐酸卡替洛尔滴眼液治疗后眼压恢复正常,所有患者未见他克莫司滴眼液相关的不良事件。陈雪<sup>[11]</sup>研究报道患者眼部不良事件发生率为13.64%(3/22),其中青光眼1例、白内障1例、角膜移植后排斥反应1例。由此可见,他克莫司滴眼液治疗蚕食性角膜溃疡的安全性较好。

**2.5.2 环孢素滴眼液** 纳入的1篇队列研究报道了眼部不良事件的发生情况<sup>[19]</sup>。CsA与激素滴眼液联用组的眼部不良事件发生率低于激素单用组(9.5%比16.9%),但差异无统计学意义( $\chi^2=3.285, P=0.070$ )。赵京城等<sup>[13]</sup>、刘明娜等<sup>[14]</sup>、李冰杨<sup>[17]</sup>、Tandon等<sup>[18]</sup>报道所有患者在治疗过程中均未出现不良事件,CsA滴眼液用于治疗蚕食性角膜溃疡的安全性较好。

## 3 讨论

蚕蚀性角膜溃疡是一种自身免疫性可致盲眼病,如何有效控制炎症,促进角膜损伤修复,预防复发成为此类疾病治疗的关键,他克莫司和CsA是临床常用且效果较好的免疫抑制剂。本研究采用系统评价的方法,总结了他克莫司和CsA滴眼液在蚕食性角膜溃疡患者中的有效性和安全性,其在溃疡愈合方面效果较为肯定,但2种滴眼液的溃疡愈合率差别较大,且视力改善情况和复发率一致性不高,针对可能原因进行以下探讨。

他克莫司和CsA眼液治疗蚕食性角膜溃疡的溃疡愈合效果较为肯定,这与现有的研究一致<sup>[20]</sup>,但其愈合率分别为90%~100%及61%~100%,造成2种药物角膜溃疡愈合率差异较大的原因考虑可能有以下2个方面,①他克莫司免疫抑制效果强于CsA:他克莫司与CsA主要作用机制为抑制T细胞增殖与活化;此外他克莫司还能破坏T细胞上的IL-2受体表达。有研究表明其体外抑制淋巴细胞活性的作用是CsA的10~100倍<sup>[21]</sup>,因此他克莫司的角膜溃疡愈合率较高;②研究样本量有差异:他克莫司滴眼液治疗仅纳入2篇病例系列研究,其证据质量较低且样本量小,结论有待临床的进一步观察和讨论。

纳入文献中评价患者视力改善情况方法不尽相同,包括对数视力检查法、视力综合评分、检查患者视力提高或下降行数、BCVA等。视力改善情况的评价指标不统一,各研究间较难对比,因此在一定程度上影响了结论的准确性。

复发仍是蚕蚀性角膜溃疡治疗中碰到的最为棘手的难题,而恶性溃疡患者复发率更高。本研究中共有3篇病例系列<sup>[14-16]</sup>的患者为难治性蚕食性角膜溃疡,刘明娜等<sup>[14]</sup>和林慧等<sup>[16]</sup>研究均使用1% CsA滴眼液治疗难治性蚕食性角膜溃疡,但复发率却差距较大(未复发比39.1%),其原因可能为以下两点,①纳入的患者严重程度不同:刘明娜等<sup>[14]</sup>研究中仅有1例患者行板层角膜移植术治疗复发后再治疗,其余6例均为首次接受治疗;而林慧等<sup>[16]</sup>研究中所有患者均接受过多种药物治疗(如环磷酰胺、糖皮质激素等)或手术治疗,病情虽获得一度缓解,但仍反复发作。该研究中患者整体患病较严重,因此1% CsA滴眼液治疗后复发率相对偏高;②研究样本量有差距:刘明娜等<sup>[14]</sup>研究仅纳入7只患眼,而林慧等<sup>[16]</sup>研究的患眼数为23只,样本量差距较大,导致结论可能存在一定偏差。

本研究的局限性在于:①纳入原始研究大多为观察性研究,证据数量有限,质量较低,可能影响结论的可靠性;②仅纳入中英文文献,纳入人群主要为中国人,影响结论在其他人群的推广;③病例系列中研究对象的纳入不够全面,未能多中心、多级别机构全面分析。

综上所述,他克莫司和CsA滴眼液治疗蚕食性角膜溃疡效果确切,安全性较好,可改善患者临床症状,

降低炎症反应,提高患者生活质量,降低复发。本研究结论有待更多设计优良和样本量大的研究的证实,以期促进他克莫司和CsA滴眼液在蚕食性角膜溃疡治疗中的合理使用。

### 【参考文献】

- [1] Zhang YN, Dong YL, Hao WP, et al. Increased cGAS/STING signaling components in patients with Mooren's ulcer[J]. Int J Ophthalmol, 2021, 14(11):1660-1665.
- [2] Rich, Larry F. Corneal surgery: theory, technique, and tissue [J]. Arch Ophthalmol, 2009, 6:3
- [3] Chen J. Mooren's ulcer in China: a study of clinical characteristics and treatment[J]. Br J Ophthalmol, 2000, 84 (11): 1244-1249.
- [4] Dong Y, Zhang Y, Xie L, et al. Risk factors, clinical features, and treatment outcomes of recurrent mooren ulcers in China [J]. Cornea, 2016, 36 (2):202.
- [5] Yang L, Xiao J, Wang J, et al. Clinical characteristics and risk factors of recurrent mooren's ulcer [j]. J Ophthalmol, 2017, 2017: 8978527.
- [6] 姚婧, 榆杰. 钙调磷酸酶抑制剂环孢素A和他克莫司药效的监测方法进展[J]. 药学与临床研究, 2019, 27 (1):3.
- [7] Shinomiya K, Ueta M, Sotozono C, et al. Immunohistochemical analysis of inflammatory limbal conjunctiva adjacent to Mooren's ulcer[J]. Br J Ophthalmol, 2013, 97 (3):362-366.
- [8] Guindolet D, Reynaud C, Clavel G, et al. Management of severe and refractory Mooren's ulcers with rituximab [J]. Br J Ophthalmol, 2017, 101 (4):418-422.
- [9] 李柄辉, 訾豪, 李路遥, 等. 医学领域一次研究和二次研究的方法学质量(偏倚风险)评价工具[J]. 医学新知, 2021, 31 (1):8.
- [10] 张娜, 李素霞, 张鲁天, 等. 0.1%他克莫司滴眼液治疗难治性免疫相关性角膜病疗效观察[J]. 临床眼科杂志, 2017, 25 (3):5.
- [11] 陈雪. 分析0.1%他克莫司滴眼液治疗难治性免疫相关性角膜病的临床效果[J]. 首都食品与医药, 2020, 27(21):48-49.
- [12] 张桐, 祝天辉, 林宝涛. 环孢素A联合糖皮质激素治疗蚕食性角膜溃疡的疗效[J]. 国际眼科杂志, 2020, 20 (2):4.
- [13] 赵京城, 金秀英. 环孢霉素A滴眼液治疗重症蚕蚀性角膜溃疡[J]. 中华眼科杂志, 1992, 28 (3):3.
- [14] 刘明娜, 孙秀丽, 史伟云. 难治性蚕蚀性角膜溃疡合并坏死性巩膜炎的临床治疗[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2013, 15(8):4.
- [15] 廖荣丰, 朱美玲, 张晓峰, 等. 不规则移植片板层角膜移植治疗蚕蚀性角膜溃疡[J]. 临床眼科杂志, 2001, 9 (1):14-15.
- [16] 林慧, 郝燕燕, 丁顺英, 等. 难治性蚕蚀性角膜溃疡23眼治疗体会[J]. 郑州大学学报(医学版), 2002, 37 (5):699-700.
- [17] 李冰杨. 环孢霉素A在蚕蚀性角膜溃疡中的应用[J]. 山西医药杂志, 1997:26 (2): 2.
- [18] Tandon R, Chawla B, Verma K, et al. Outcome of treatment of mooren ulcer with topical cyclosporine a 2%[J]. Cornea, 2008, 27(8):859-861.
- [19] 张桐, 祝天辉, 林宝涛. 环孢素A联合糖皮质激素治疗蚕食性角膜溃疡的疗效[J]. 国际眼科杂志, 2020, 20 (2):286-289.
- [20] 项俊, 徐建江. 难治性蚕食性角膜溃疡的新药物治疗[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2010, 10(4):258-260.
- [21] Matsuda S, Koyasu S. Regulation of MAPK signaling pathways through immunophilin-ligand complex [J]. Curr Top Med chem, 2003, 3(12)1358-1367.

收稿日期:2022-04-13 本文编辑:杨昕