

0.05%环孢素滴眼液(Ⅱ)联合玻璃酸钠滴眼液治疗糖尿病合并中重度干眼

史灿灿^{1,2}, 刘昕舒¹, 陈舒文¹, 赵颖奕¹, 于小凡¹, 王 贺^{1,2}, 李明新^{1,2}

引用:史灿灿,刘昕舒,陈舒文,等. 0.05% 环孢素滴眼液(Ⅱ)联合玻璃酸钠滴眼液治疗糖尿病合并中重度干眼. 国际眼科杂志, 2025, 25(6): 886-893.

基金项目:徐州医科大学附属医院临床研究专项(No. LCZX202408)
作者单位:¹(221004) 中国江苏省徐州市,徐州医科大学研究生院;
²(221002) 中国江苏省徐州市,徐州医科大学附属医院眼科
作者简介:史灿灿,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:眼表、眼底疾病。
通讯作者:李明新,毕业于北京大学,博士,主任医师,副教授,硕士研究生导师,研究方向:眼外伤、眼底疾病. lmhixin@139.com;
王贺,毕业于厦门大学,博士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:眼表疾病的临床和基础研究. wanghe1111@163.com
收稿日期:2024-11-22 **修回日期:**2025-04-28

摘要
目的:观察 0.05% 环孢素滴眼液(Ⅱ)联合玻璃酸钠滴眼液治疗 2 型糖尿病合并中重度干眼的临床疗效。
方法:选取 2024 年 1 月至 2024 年 9 月于徐州医科大学附属医院内分泌科及眼科就诊的 2 型糖尿病合并中重度干眼患者 120 例 120 眼为研究对象,采用随机数字法分为联合组[采用 0.05% 环孢素滴眼液(Ⅱ)联合玻璃酸钠滴眼液治疗]和对照组(采用玻璃酸钠滴眼液治疗),各 60 例 60 眼。分别在基线,治疗 1、2、3 mo 进行眼表疾病指数(OSDI)评分、非接触式泪河高度(NITMH)、首次非侵入式泪膜破裂时间(NIBUTf)、睑板腺缺失评分、脂质层厚度分级、结膜等级、角膜荧光素钠染色评分(FL)等检查;并观察 3 mo 后泪液中炎症因子变化,采用角膜共聚焦显微镜(IVCM)分析角膜基底下神经丛(SBN)中角膜神经纤维形态及密度改变。
结果:治疗 1、2、3 mo 后两组患者 NITMH、NIBUTf 均较基线时升高(均 $P<0.05$),且联合组升高幅度大于对照组(均 $P<0.05$);OSDI 评分、FL 较基线降低(均 $P<0.05$),且联合组降低幅度大于对照组(均 $P<0.05$);两组患者睑板腺缺失评分与基线相比无明显改善(均 $P>0.05$);治疗 3 mo 后两组患者泪液中炎症因子 IL-6、MMP-9 较基线时降低(均 $P<0.001$),且联合组下降幅度大于对照组(均 $P<0.001$);治疗 3 mo 后联合组分支神经数量、角膜神经密度较基线时升高,神经弯曲度评分、树突状细胞(DC)密度较基线时降低(均 $P<0.001$),对照组较基线比较无明显变化(均 $P>0.05$)。
结论:0.05% 环孢素滴眼液(Ⅱ)联合玻璃酸钠滴眼液治疗 2 型糖尿病合并中重度干眼效果显著,能有效控制眼表炎症,改善角膜神经形态与数量,且无严重并发症出现。

关键词:干眼;糖尿病;0.05% 环孢素滴眼液(Ⅱ);玻璃酸钠滴眼液;眼表;炎症因子;角膜神经;临床疗效
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.6.03

0. 05% cyclosporine eye drops (Ⅱ) combined with sodium hyaluronate eye drops in the treatment of moderate to severe dry eye associated with diabetes mellitus

Shi Cancan^{1,2}, Liu Xinshu¹, Chen Shuwen¹, Zhao Yingyi¹, Yu Xiaofan¹, Wang He^{1,2}, Li Mingxin^{1,2}

Foundation item: Clinical Research Project of Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University (No.LCZX202408)
¹Graduate School, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, Jiangsu Province, China; ²Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Li Mingxin. Graduate School, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, Jiangsu Province, China; Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China. lmhixin@139.com; Wang He. Graduate School, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, Jiangsu Province, China; Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China. wanghe1111@163.com
Received:2024-11-22 Accepted:2025-04-28

Abstract
• **AIM:** To evaluate the clinical efficacy of 0. 05% cyclosporine eye drops (Ⅱ) combined with sodium hyaluronate eye drops in treating patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and moderate - to - severe dry eye.
• **METHODS:** A total of 120 T2DM patients (120 eyes) with moderate-to-severe dry eye, treated at the endocrinology and ophthalmology departments at the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2024 to September 2024, were enrolled in the study. The patients were randomly divided into two groups: combination group [0. 05% cyclosporine eye drops (Ⅱ) + sodium hyaluronate eye drops] and control group (sodium hyaluronate eye drops alone), with 60 cases (60 eyes) in each group. Assessments were conducted at baseline and at 1, 2, and 3 mo post-treatment, including the ocular surface disease index (OSDI), non-contact tear meniscus

height (NITMH), first non-invasive tear breakup time (NIBUTf), meibomian gland loss score, lipid layer thickness grade, conjunctival hyperemia grade, and corneal fluorescein staining (FL) score. At 3 mo after treatment, changes in tear inflammatory factors were observed, and corneal subbasal nerve plexus (SBN) morphology/density were analyzed using *in vivo* confocal microscopy (IVCM).

• **RESULTS:** At 1, 2, and 3 mo post-treatment, both groups showed statistically significant increases in NITMH and NIBUTf compared to baseline (all $P < 0.05$), with greater improvement observed in the combination group (both $P < 0.05$). OSDI and FL scores significantly decreased from baseline (all $P < 0.05$), with more pronounced reductions in the combination group (both $P < 0.05$). Meibomian gland loss scores showed no significant improvement in either group (all $P > 0.05$). At 3 mo after treatment, tear levels of interleukin 6 (IL-6) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) significantly decreased in both groups (all $P < 0.001$), with a greater reduction noted in the combination group (both $P < 0.001$). The combination group displayed increased corneal nerve branch density and nerve fiber density, along with decreased nerve tortuosity and dendritic cell (DC) density compared to baseline (all $P < 0.001$), while the control group did not show significant changes (all $P > 0.05$).

• **CONCLUSION:** The combination of 0.05% cyclosporine eye drops (II) and sodium hyaluronate eye drops significantly improves clinical outcomes in T2DM patients with moderate-to-severe dry eye. This treatment effectively alleviates ocular surface inflammation, restores corneal nerve morphology and density, and demonstrates a favorable safety profile.

• **KEYWORDS:** dry eye; diabetes mellitus; 0.05% cyclosporine eye drops (II); sodium hyaluronate eye drops; ocular surface; inflammatory factors; corneal nerves; clinical efficacy

Citation: Shi CC, Liu XS, Chen SW, et al. 0.05% cyclosporine eye drops (II) combined with sodium hyaluronate eye drops in the treatment of moderate to severe dry eye associated with diabetes mellitus. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2025,25(6):886-893.

0 引言

《中国干眼专家共识:定义与分类(2020年)》^[1]将干眼(dry eye, DE)定义为由泪液的质、量及动力学异常导致的泪膜不稳定或眼表微环境失衡,可伴有眼表炎性反应、组织损伤及神经异常,造成眼部多种不适症状和(或)视功能障碍。研究表明干眼是一种炎症性疾病,与自身免疫性疾病有许多共同点,促炎因子常导致自身反应性T淋巴细胞增殖,浸润泪腺、睑板腺、结膜等眼表组织导致其损伤^[2]。既往研究证实,糖尿病(diabetes mellitus, DM)是干眼发生的危险因素,糖尿病与干眼的患病率显著相关,约50%以上的糖尿病患者合并干眼^[3]。周围神经损伤、眼表炎症、泪膜不稳定性及泪液高渗性往往是其发病机制^[4],与其他类型干眼相比,糖尿病合并干眼(diabetes related dry eye, DM-DED)发病机制更为复杂,加之糖尿病患者往

往伴随角膜神经异常^[5],因此糖尿病合并干眼临床表现更为严重。

然而目前关于糖尿病合并干眼的治疗方案与其他类型干眼相似,主要以人工泪液对症支持治疗为主,缺乏针对性,往往治疗效果不佳,导致病情的进一步加重,影响患者视觉质量。环孢素(cyclosporine, CsA)滴眼液是一种强效免疫抑制剂,通过抑制T淋巴细胞活化增殖,刺激黏蛋白分泌,进而改善干眼症状^[6]。中国于2020年批准上市的国产0.05% CsA滴眼液(II)Ⅲ期临床实验表明,国产0.05% CsA滴眼液(II)对中重度干眼具有良好的治疗效果^[7]。但目前关于0.05% CsA滴眼液对糖尿病合并中重度干眼的临床研究并不多,尤其是对于治疗后眼表炎症改变及其角膜神经变化缺乏临床研究,本研究通过观察使用0.05% CsA滴眼液(II)对糖尿病合并中重度干眼的治疗效果,以期寻找糖尿病相关干眼更为有效的治疗方案。

1 对象和方法

1.1 对象 本研究为前瞻性对照研究,选取2024年1月至2024年9月于徐州医科大学附属医院内分泌科及眼科就诊并确诊为2型糖尿病合并中重度干眼患者120例120眼作为研究对象,随机分为联合组[采用0.05% CsA滴眼液(II)联合玻璃酸钠滴眼液治疗]和对照组[采用玻璃酸钠滴眼液治疗],各60例60眼。研究眼选定:选择较重的一眼为研究眼。联合组:男15例,女45例,平均年龄 59.23 ± 7.52 岁,糖化血红蛋白(7.89 ± 1.25)%,空腹血糖 7.34 ± 1.86 mmol/L;对照组:男19例,女41例,平均年龄 60.37 ± 6.58 岁,糖化血红蛋白(8.05 ± 1.43)%,空腹血糖 7.57 ± 1.21 mmol/L,两组患者一般资料具有可比性(均 $P > 0.05$)。纳入标准:(1)符合《中国干眼专家共识:检查和诊断(2020年)》^[8]中关于干眼的诊断标准;(2)符合《中国干眼专家共识:定义与分类(2020年)》^[1]中关于干眼严重程度分类;(3)符合《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》^[9]中关于2型糖尿病的诊断标准;(4)年龄18-80岁,性别不限;(5)自愿接受本研究的随访。排除标准:(1)近期有感染性角结膜炎、虹膜炎、睑腺炎、睑缘炎等眼部急慢性炎症;(2)有引起眼表泪膜异常的其他眼部疾病,如眼睑位置异常、倒睫、翼状胬肉等;(3)有可能影响泪液分泌的全身免疫性疾病,如干燥综合征、甲状腺功能亢进、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等;(4)有其他可能诱发或加重干眼的全身用药史;(5)在过去6 mo中有眼部外伤史、化学伤、手术史或治疗期间需要治疗糖尿病其他相关眼部并发症者;(6)妊娠期、哺乳期妇女、老年痴呆无法配合者;(7)有其他病因引起神经病变以及使用有神经毒性作用的药物患者;(8)对使用药物严重过敏无法继续者。本研究已取得医学伦理委员会审查批准(批准号:XYFY2024-KL325-01),所有参与者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者研究期间均接受规范化的糖尿病系统治疗,控制好血糖血压。联合组患者给予CsA滴眼液(II)(国药准字H20203239,规格0.05%,0.4 mL:0.2 mg×30支)点双眼,1次1滴,每天2次;玻璃酸钠滴眼液(国药准字H20173248,规格0.3%,5 mL:每支15 mg)点双眼,1次1滴,每天4次,两种眼药水间隔15 min;对照组单纯使用玻璃酸钠滴眼液点双眼,1次1滴,每天4次,两组患者均持续用药3 mo。

1.2.2 观察指标 分别在基线,治疗 1、2、3 mo 进行眼表疾病指数(OSDI)评分、非接触式泪河高度(NITMH)、首次非侵入式泪膜破裂时间(NIBUTf)、睑板腺缺失评分、脂质层厚度分级、结膜等级评分、角膜荧光素钠染色评分(FL)等检查;分别在基线,治疗 3 mo 进行泪液中炎性因子IL-6、MMP-9 检测;分别在基线,治疗 3 mo 使用角膜共聚焦显微镜对中央角膜基底神经丛主干神经数量、分支神经数量、角膜神经密度、神经弯曲度评分、树突状细胞(DC)密度进行分析。眼表检查及角膜共聚焦显微镜(*in vivo* confocal microscopic, IVCM)检测由同一名眼科医生按照非接触性到接触性检查顺序完成,泪液检测由实验室 1 名工作人员完成。

1.2.2.1 OSDI 评分 共 12 项,每项为 0-4 分,包括“眼部症状”“视觉功能”“环境触发因素”三个维度,OSDI 评分=所有回答问题的总分×25/回答的问题数,总分为 0-100 分。评分标准:正常:<13 分;轻度干眼:13-22 分;中度干眼:23-32 分;重度干眼:33-100 分;分数越高表明患者主观干眼症状越严重^[10]。

1.2.2.2 眼表检查 使用眼表综合分析仪进行 NITMH、NIBUTf、睑板腺缺失评分、脂质层厚度分级、结膜等级评分检查。(1)NITMH:使用红外线照相功能对患者的泪河高度进行拍摄,并用系统自带的测量工具对正下方的泪河高度进行测量。(2)NIBUTf:嘱患者眨眼 2 次后保持注视,仪器自动检测泪膜破裂时间,重复测量 3 次取平均值。(3)睑板腺缺失评分:仪器自动评分,评分标准:0 分:睑板腺无缺失;1 分:睑板腺缺失比例<1/3;2 分:睑板腺缺失比例为 1/3-2/3;3 分:睑板腺缺失比例>2/3。(4)脂质层厚度分级:聚焦于脂质层,患者瞬目后进行动态拍摄,根据脂质层的结构、颜色、清晰度等进行自动分级,分 1-7 级(对应记为 1-7 分),评分标准:等级 1:<15 nm;等级 2:≈15 nm;等级 3:≈30 nm;等级 4:>30 nm,且<80 nm;等级 5:≈80 nm;等级 6:>80nm,且≤120 nm;等级 7:>120 nm,且≤160 nm。(5)结膜等级评分:自动评分,≤2 分为正常,>2分为异常。

1.2.2.3 FL 用生理盐水将荧光素钠染色试纸顶端沾湿,用拇指轻轻向外轻翻患者下睑,将湿润后的试纸条与下睑结膜囊内 1/3 轻接触,嘱患者自然眨眼后睁开,移去试纸条,再次嘱患者眨眼 1 次后睁开,保持注视,用钴蓝光在 16 倍镜下观察角膜荧光素染色,记录染色点数。将角膜分为 4 个象限,每个象限为 0-3 分,无染色为 0 分,1-30 个点状着色为 1 分,>30 个点状着色但染色未融合为 2 分,3 分为出现角膜点状着色融合、丝状物及溃疡等,总分为所有象限分数的总和,最低分为 0 分,最高分为 12 分^[11]。

1.2.2.4 泪液中炎性因子检测 在受试者内眦内滴入 0.9% 氯化钠生理盐水 1 滴,嘱受试者瞬目数次,使泪液与生理盐水充分混合后用毛细塑料管收集下眼睑穹窿部泪液,保存于-20℃冰箱内。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测受试者泪液中 IL-6、MMP-9 浓度,检测过程严格按照试剂盒配套说明书进行操作。

1.2.2.5 角膜神经参数和 DC 密度 使用 IVCN(HRT3)扫描所有参与者的中央角膜。对参与者使用盐酸奥布卡滴眼液进行眼表麻醉(国药准字 HJ20215002,规格 0.4%,0.5 mL:2 mg×10 支),检查前告知参与者注意事项,将卡

波姆滴眼液(国药准字 J20160001,规格 0.2%,10 g:20 mg)涂于内窥镜表面,严格佩戴无菌帽,无菌帽与内窥镜镜头接触紧密,开睑器开眼,嘱参与者保持向前看,操作者调整下巴和额头支架,使参与者的眼睛与显微镜探头垂直对齐,并将角膜与物镜的距离调整到 5-10 mm。使用连续的共焦断层扫描技术获取中央角膜各层组织和细胞的图像。在连拍模式下,每个序列记录 100 张数字图像,速度为每秒 3 帧。在中央角膜的角膜基底神经丛层(约 50-80 μm),平均记录 6-8 个非重叠区域的序列扫描,使用 400 μm×400 μm 的帧尺寸,像素 380×380,放大倍数 800 倍,拍摄神经丛的图像。我们根据最佳对比度、成像清晰以及无运动伪影的原则,挑选每位参与者角膜基底神经纤维层的 3 张最具代表性的图片,使用 Image J 软件对主干神经数量、分支神经数量、角膜神经密度、神经弯曲度评分、DC 密度进行定量和定性分析,取 3 者平均值,神经密度=每平方毫米神经纤维的总长度,神经弯曲度评分根据 Oliveira-Soto 等^[12]报道的参考图像将神经弯曲度计为 0-4 分。

统计学分析:采用 SPSS 26.0 对数据进行统计分析。计量资料经正态性检验,符合正态分布的资料均采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。三个及以上时间点比较的参数,两组间不同时间点指标比较采用双因素重复测量数据的方差分析,相同时间点两组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内不同时间点进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验;不符合正态分布的资料均采用中位数(四分位数)表示,两组间不同时间点指标比较采用广义估计方程,两两比较采用 Wald χ^2 。泪液炎症因子、角膜神经参数中符合正态分布的资料,相同时间点两组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内治疗 3 mo 与基线比较采用配对样本 *t* 检验;不符合正态分布的资料组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验,组内治疗前后比较采用 Wilcoxon 符号秩检验;计数资料采用例数表示,比较采用 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者不同时间 OSDI 评分比较 治疗前后不同时间两组患者 OSDI 评分比较,差异有统计学意义($F_{\text{时间}} = 4217.382, P_{\text{时间}} < 0.001$; $F_{\text{组别}} = 3.957, P_{\text{组别}} = 0.049$; $F_{\text{交互}} = 108.453, P_{\text{交互}} < 0.001$),见表 1。两组患者基线,治疗 1 mo 时 OSDI 评分差异均无统计学意义(*P*>0.05),联合组治疗 2、3 mo 时的 OSDI 评分明显低于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.01)。两组患者组内各时间两两比较,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。

2.2 两组患者不同时间 NITMH 比较 治疗前后不同时间两组患者 NITMH 比较,差异有统计学意义($F_{\text{时间}} = 1139.863, P_{\text{时间}} < 0.001$; $F_{\text{组别}} = 10.296, P_{\text{组别}} = 0.002$; $F_{\text{交互}} = 60.703, P_{\text{交互}} < 0.001$),见表 2。两组患者基线时 NITMH 差异无统计学意义(*P*>0.05),治疗 1、2、3 mo 联合组的 NITMH 明显高于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.01)。两组患者组内各时间两两比较,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。

2.3 两组患者不同时间点 NIBUTf 比较 治疗前后不同时间两组患者 NIBUTf 比较,差异有统计学意义($F_{\text{时间}} = 909.308, P_{\text{时间}} < 0.001$; $F_{\text{组别}} = 41.194, P_{\text{组别}} < 0.001$; $F_{\text{交互}} = 210.391, P_{\text{交互}} < 0.001$),见表 3。两组患者基线时 NIBUTf 差异无统计学意义(*P*>0.05),治疗 1、2、3 mo 联合组的

NIBUTf 明显高于对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.01$)。两组患者组内各时间两两比较,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.4 两组患者不同时间睑板腺缺失评分比较 治疗前后不同时间两组患者睑板腺缺失评分比较,差异无统计学意义($F_{\text{时间}} = 1.951, P_{\text{时间}} = 0.139; F_{\text{组别}} = 0.057, P_{\text{组别}} = 0.812; F_{\text{交互}} = 1.511, P_{\text{交互}} = 0.220$),见表 4。

2.5 两组患者不同时间脂质层厚度分级比较 治疗前后不同时间两组患者脂质层厚度分级比较,差异有统计学意义($\text{Wald } \chi^2_{\text{时间}} = 329.638, P_{\text{时间}} < 0.001; \text{Wald } \chi^2_{\text{组别}} = 4.852, P_{\text{组别}} = 0.028; \text{Wald } \chi^2_{\text{交互}} = 77.169, P_{\text{交互}} < 0.001$),见表 5。两组患者基线,治疗 1 mo 时脂质层厚度分级差异均无统计学意义($P > 0.05$),联合组治疗 2、3 mo 时脂质层厚度分级明显高于对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.01$)。对照组与联合组治疗 3 mo 的脂质层厚度分级明显高于基线,1、2 mo,联合组治疗 1、2 mo 的脂质层厚度分级明显高于基线,治疗 2 mo 的脂质层厚度分级明显高于治疗 1 mo,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.6 两组患者不同时间结膜等级评分比较 治疗前后不同时间两组患者结膜等级评分比较,差异有统计学意义($F_{\text{时间}} = 315.956, P_{\text{时间}} < 0.001; F_{\text{组别}} = 8.298, P_{\text{组别}} = 0.005; F_{\text{交互}} = 91.690, P_{\text{交互}} < 0.001$),见表 6。两组患者基线,治疗 1 mo 时结膜等级评分差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),联合组治疗 2、3 mo 时结膜等级评分均明显低于对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.01$)。对照组与联合组治疗 2、3 mo 的结膜等级评分均明显低于基线,治疗 1 mo,联合组治疗 3 mo 的结膜等级评分明显低于治疗 2 mo,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.7 两组患者不同时间 FL 比较 治疗前后不同时间两组患者 FL 比较,差异有统计学意义($\text{Wald } \chi^2_{\text{时间}} = 3614.320, P_{\text{时间}} < 0.001; \text{Wald } \chi^2_{\text{组别}} = 28.100, P_{\text{组别}} < 0.001; \text{Wald } \chi^2_{\text{交互}} = 221.026, P_{\text{交互}} < 0.001$),见表 7。两组患者基线时 FL 差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗 1、2、3 mo 联合组的 FL 明显低于对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.01$)。两组患者组内各时间两两比较,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

表 1 两组患者不同时间 OSDI 评分比较 (x̄±s,分)

组别	眼数	基线	治疗 1 mo	治疗 2 mo	治疗 3 mo
对照组	60	29.38±3.21	25.55±3.03 ^a	24.25±2.96 ^{a,c}	22.63±2.86 ^{a,c,e}
联合组	60	29.22±3.31	24.90±3.26 ^a	22.28±3.34 ^{a,c}	20.48±3.26 ^{a,c,e}
<i>t</i>		0.280	1.130	3.416	3.841
<i>P</i>		0.780	0.261	0.001	<0.001

注:联合组采用 0.05% 环孢素滴眼液联合玻璃酸钠滴眼液治疗;对照组采用玻璃酸钠滴眼液治疗。^a $P < 0.05$ vs 基线;^c $P < 0.05$ vs 治疗 1 mo;^e $P < 0.05$ vs 治疗 2 mo。

表 2 两组患者不同时间点 NITMH 比较 (x̄±s,mm)

组别	眼数	基线	治疗 1 mo	治疗 2 mo	治疗 3 mo
对照组	60	0.17±0.03	0.18±0.03 ^a	0.19±0.03 ^{a,c}	0.20±0.03 ^{a,c,e}
联合组	60	0.17±0.02	0.20±0.03 ^a	0.21±0.03 ^{a,c}	0.22±0.03 ^{a,c,e}
<i>t</i>		0.609	-3.988	-4.303	-3.877
<i>P</i>		0.544	<0.001	<0.001	<0.001

注:联合组采用 0.05% 环孢素滴眼液联合玻璃酸钠滴眼液治疗;对照组采用玻璃酸钠滴眼液治疗。^a $P < 0.05$ vs 基线;^c $P < 0.05$ vs 治疗 1 mo;^e $P < 0.05$ vs 治疗 2 mo。

表 3 两组患者不同时间点 NIBUTf 比较 (x̄±s,s)

组别	眼数	基线	治疗 1 mo	治疗 2 mo	治疗 3 mo
对照组	60	4.16±0.54	4.51±0.57 ^a	4.62±0.56 ^{a,c}	4.77±0.59 ^{a,c,e}
联合组	60	4.08±0.56	4.98±0.61 ^a	5.51±0.57 ^{a,c}	6.00±0.60 ^{a,c,e}
<i>t</i>		0.797	-4.294	-8.625	-11.299
<i>P</i>		0.427	<0.001	<0.001	<0.001

注:联合组采用 0.05% 环孢素滴眼液联合玻璃酸钠滴眼液治疗;对照组采用玻璃酸钠滴眼液治疗。^a $P < 0.05$ vs 基线;^c $P < 0.05$ vs 治疗 1 mo;^e $P < 0.05$ vs 治疗 2 mo。

表 4 两组患者不同时间睑板腺缺失评分比较 (x̄±s,分)

组别	眼数	基线	治疗 1 mo	治疗 2 mo	治疗 3 mo
对照组	60	3.07±0.54	3.06±0.56	3.06±0.57	3.06±0.55
联合组	60	3.08±0.56	3.05±0.56	3.02±0.57	3.00±0.58
<i>t</i>		-0.116	0.049	0.354	0.628
<i>P</i>		0.908	0.961	0.724	0.531

注:联合组采用 0.05% 环孢素滴眼液联合玻璃酸钠滴眼液治疗;对照组采用玻璃酸钠滴眼液治疗。

2.8 两组患者不同时间炎症因子比较 两组患者基线时 IL-6、MMP-9 水平差异无统计学意义(均 $P>0.05$),联合组治疗 3 mo 时的 IL-6、MMP-9 水平均明显低于对照组,差异有统计学意义(均 $P<0.01$)。对照组与联合组治疗 3 mo 的 IL-6、MMP-9 水平均明显低于基线,差异有统计学意义(均 $P<0.01$),见表 8。

2.9 两组患者不同时间角膜神经参数和 DC 密度比较 治疗 3 mo,联合组时的 DC 密度明显低于对照组,角膜神经密度明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);联合组 DC 密度明显低于基线,角膜神经密度明显高于基线,差异均有统计学意义($P<0.001$)。治疗 3 mo,联合组分支神经数量明显高于对照组,角膜神经弯曲度评分明显低于对照组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$);联合组分支神经数量明显高于基线,角膜神经弯曲度评分明显低于基线,差异有统计学意义(均 $P<0.001$)。对照组治疗 3 mo 各指标与基线相比差异无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 9。

3 讨论

近年来,糖尿病已经成为一个重要的公共卫生问题,

糖尿病可导致各种眼部并发症,除了常见的糖尿病视网膜病变外,糖尿病相关眼表病变也越来越受到人们重视。相关研究发现,泪腺表面有胰岛素受体表达,高血糖水平会降低相关胰岛素受体表达,导致泪腺缺乏营养,并伴随炎症浸润导致其纤维化,进而导致泪液分泌减少^[13]。糖尿病患者体内高血糖水平及免疫机制异常往往导致眼表泪液渗透压升高,相比于正常干眼患者有更为严重的眼表炎症反应,而眼表炎症反应会导致睑板腺开口阻塞,腺体萎缩,泪膜脂质层分泌减少,泪膜稳定性降低^[14]。眼表炎症反应还会进一步加重角膜上皮及结膜损伤,损伤角膜神经,导致角膜敏感性降低,反射性泪液进一步减少,泪液渗透压进一步升高,加重眼表炎症反应,如此恶性循环^[15-16],严重损害患者视力,影响其生活质量。CsA 是一种免疫抑制剂,通过免疫调节抑制 T 淋巴细胞浸润,阻断其增殖,控制炎症反应,改善眼表微环境。同时也有研究表明 CsA 滴眼液可以直接刺激泪液和黏蛋白的分泌^[17],改善泪膜稳定性。已有一部分研究证实了 0.05% CsA 滴眼液(Ⅱ)在普通干眼及自身免疫性相关干眼中的疗效^[18-19],但对于糖尿病合并干眼研究甚少,尤其是对角膜

表 5 两组患者不同时间脂质层厚度分级比较 [$M(P_{25},P_{75})$,分]

组别	眼数	基线	治疗 1 mo	治疗 2 mo	治疗 3 mo
对照组	60	3.00(3.00,3.00)	3.00(3.00,3.00)	3.00(3.00,3.00)	3.00(3.00,4.00) ^{a,e}
联合组	60	3.00(3.00,3.00)	3.00(3.00,4.00) ^a	3.00(3.00,4.00) ^{a,c}	4.00(3.00,4.00) ^{a,e,e}
Wald χ^2		0.131	1.601	6.977	16.961
P		0.717	0.206	0.008	<0.001

注:联合组采用 0.05% 环孢素滴眼液联合玻璃酸钠滴眼液治疗;对照组采用玻璃酸钠滴眼液治疗。^a $P<0.05$ vs 基线;^c $P<0.05$ vs 治疗 1 mo;^e $P<0.05$ vs 治疗 2 mo。

表 6 两组患者不同时间结膜等级评分比较 ($\bar{x}\pm s$,分)

组别	眼数	基线	治疗 1 mo	治疗 2 mo	治疗 3 mo
对照组	60	1.74±0.31	1.73±0.34	1.64±0.32 ^{a,c}	1.61±0.32 ^{a,c}
联合组	60	1.75±0.32	1.66±0.33 ^a	1.38±0.34 ^{a,c}	1.27±0.31 ^{a,e,e}
t		-0.174	1.144	4.260	5.892
P		0.862	0.255	<0.001	<0.001

注:联合组采用 0.05% 环孢素滴眼液联合玻璃酸钠滴眼液治疗;对照组采用玻璃酸钠滴眼液治疗。^a $P<0.05$ vs 基线;^c $P<0.05$ vs 治疗 1 mo;^e $P<0.05$ vs 治疗 2 mo。

表 7 两组患者不同时间 FL 比较 [$M(P_{25},P_{75})$,分]

组别	眼数	基线	治疗 1 mo	治疗 2 mo	治疗 3 mo
对照组	60	9.00(8.00,10.00)	6.00(5.25,7.00) ^a	5.00(4.00,6.00) ^{a,c}	2.00(2.00,3.00) ^{a,e,e}
联合组	60	9.00(8.00,10.00)	5.00(4.00,6.00) ^a	3.00(2.00,3.00) ^{a,c}	1.00(1.00,1.00) ^{a,e,e}
Wald χ^2		0.112	22.567	101.992	64.102
P		0.738	<0.001	<0.001	<0.001

注:联合组采用 0.05% 环孢素滴眼液联合玻璃酸钠滴眼液治疗;对照组采用玻璃酸钠滴眼液治疗。^a $P<0.05$ vs 基线;^c $P<0.05$ vs 治疗 1 mo;^e $P<0.05$ vs 治疗 2 mo。

表 8 两组患者不同时间炎症因子比较 $\bar{x}\pm s$

组别	眼数	IL-6(ng/L)		t	P	MMP-9(ng/mL)		t	P
		基线	治疗 3 mo			基线	治疗 3 mo		
对照组	60	22.72±5.34	17.63±5.30	7.412	<0.001	13.28±2.85	9.67±2.68	10.014	<0.001
联合组	60	23.53±5.39	13.04±5.26	15.448	<0.001	13.73±2.79	6.89±2.67	19.411	<0.001
t		0.827	4.758			0.874	5.692		
P		0.410	<0.001			0.384	<0.001		

注:联合组采用 0.05% 环孢素滴眼液联合玻璃酸钠滴眼液治疗;对照组采用玻璃酸钠滴眼液治疗。

表 9 两组患者角膜神经参数和 DC 密度不同时间比较

指标	时间	对照组 (n=60)	联合组 (n=60)	t/Z	P
主干神经数量[$M(P_{25},P_{75})$,支/帧]	基线	2.00(1.00,3.00)	2.00(1.25,2.00)	-0.394	0.693
	治疗 3 mo	2.00(2.00,3.00)	2.00(1.25,2.75)	-0.256	0.798
	Z	-1.314	-1.508		
	P	0.257	0.132		
分支神经数量[$M(P_{25},P_{75})$,支/帧]	基线	6.00(4.00,8.00)	5.50(4.00,8.00)	-0.018	0.985
	治疗 3 mo	6.00(4.00,8.00)	7.00(5.00,10.00)	-2.079	0.038
	Z	-1.380	-5.886		
	P	0.167	<0.001		
角膜神经密度($\bar{x}\pm s$,mm/mm ²)	基线	14.54±5.84	15.60±5.84	-0.994	0.322
	治疗 3 mo	15.86±5.82	18.20±6.07	-2.153	0.033
	t	1.313	3.917		
	P	0.195	<0.001		
角膜神经弯曲度评分[$M(P_{25},P_{75})$,分]	基线	3.00(2.00,3.00)	3.00(2.00,3.00)	-0.169	0.866
	治疗 3 mo	3.00(2.00,3.00)	2.00(2.00,3.00)	-3.588	<0.001
	Z	-1.508	-6.021		
	P	0.132	<0.001		
DC 密度($\bar{x}\pm s$,cells/mm ²)	基线	44.15±13.73	43.20±13.65	0.380	0.705
	治疗 3 mo	42.52±13.88	32.50±12.14	4.206	<0.001
	t	1.192	6.462		
	P	0.239	<0.001		

注:联合组采用 0.05% 环孢素滴眼液联合玻璃酸钠滴眼液治疗;对照组采用玻璃酸钠滴眼液治疗。

神经的影响较为欠缺。本研究通过对比研究 0.05% CsA 滴眼液(Ⅱ)治疗糖尿病合并中重度干眼,观察其临床疗效。对照组使用玻璃酸钠滴眼液是临床较为常见的人工泪液,可改善泪膜稳定性,增强眼表湿润度,作为目前干眼的一线用药^[20]。

本研究发现,0.05% CsA 滴眼液(Ⅱ)可以显著改善患者临床症状及体征,降低眼表炎症反应,并促进角膜神经恢复。OSDI 评分是一项非常重要的评估患者治疗效果及其满意程度的一项主观指标,本研究中,两组患者在治疗 1、2、3 mo 后 OSDI 评分都较基线时降低,差异有统计学意义(均 $P<0.05$),且联合组下降幅度更大,说明 0.05% CsA 滴眼液(Ⅱ)联合玻璃酸钠滴眼液更能有效改善糖尿病合并干眼患者主观症状,起效更快,效果更好;泪液分泌减少及泪膜不稳定是糖尿病相关干眼发病的两大重要机制^[21],NITMH、NIBUTf、脂质层厚度分级、睑板腺缺失评分是常用评价泪膜稳态的常用指标,在本研究中,两组患者在治疗 1、2、3 mo 后 NITMH、NIBUTf 均较基线时升高,且联合组明显优于对照组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$),这与 Chen 等^[7]既往研究一致,分析其原因,可能是因为 CsA 通过促使蛋白激酶 A 催化水通道蛋白的丝氨酸磷酸化,提高水通道蛋白通透性,加大泪液分泌^[22],通过免疫抑制,减少杯状细胞凋亡,促进其再生从而提高泪膜稳定性^[23]。本研究中,联合组治疗 1、2、3 mo 时脂质层厚度分级较基线时升高,差异有统计学意义(均 $P<0.05$),而对照组仅在 3 mo 时才出现明显改善,说明相比较于传统的人工泪液,0.05% CsA 滴眼液(Ⅱ)更能有效改善睑板腺开口的炎症反应,并通过增加瞬目反射有利于睑板腺脂质的分泌,增加泪膜脂质层的厚度,提高泪膜稳定性^[24];但与商旭敏等^[25]研究结果不同的是两组患者治疗 3 mo 后睑板

腺缺失评分未见明显改变,考虑可能是由于糖尿病合并中重度干眼患者睑板腺缺失较严重,单纯用药短期内较难恢复,后期可考虑联合睑板腺热敷加按摩或脉冲光治疗;本研究结果显示治疗 1、2、3 mo 后两组患者 FL 都较基线时降低,且联合组改善更为明显,这可能与 CsA 可调节转化生长因子- β (TGF- β)和黏蛋白合成,防止角膜损伤,促进角膜上皮屏障功能恢复有关^[26],且能更好地改善眼红症状。

研究发现 0.05% CsA 滴眼液(Ⅱ)可以改善糖尿病合并干眼患者的眼表炎症指标,并促进角膜神经再生。IL-6、MMP-9 是两种由多种细胞分泌的一种有多重效应的炎症因子,可以通过多种途径激活 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞等多种免疫相关细胞,参与机体免疫炎症反应^[27]。IL-6、MMP-9 作为促炎因子已经被证实在糖尿病合并干眼患者眼表中浓度更高,加重眼表胰岛素抵抗,促进单核细胞、巨噬细胞分泌其他炎症因子,加重眼部炎症反应,且与干眼严重程度呈正相关^[28],但对于 0.05% CsA 滴眼液(Ⅱ)对于其影响尚无明确证据,故本文纳入 IL-6、MMP-9 炎症指标,分析 0.05% CsA 滴眼液(Ⅱ)对其影响,为 0.05% CsA 滴眼液(Ⅱ)抗炎提供直接客观证据。两组患者治疗 3 mo 后与基线相比,泪液中炎性指标 IL-6、MMP-9 均下降,相比于对照组,联合组下降幅度更大,且两组差异有统计学意义(均 $P<0.001$),这与 So 等^[29]、徐家窃等^[30]的研究结果相一致。同时眼表炎症及微环境的改变也有利于角膜神经的恢复^[31],在本研究中,治疗 3 mo 后联合组角膜神经密度由 15.60 ± 5.84 mm/mm² 增加至 18.20 ± 6.07 mm/mm²,分支神经数量由 5.50(4.00,8.00)支/帧增加至 7.00(5.00,10.00)支/帧,与基线相比,差异均有统计学意义($P<0.001$);角膜神经弯曲度评分及 DC

密度均较基线时降低,差异有统计学意义($P<0.001$),但对照组治疗前后基本无较大改善(均 $P>0.05$)。这与Levy等^[32]研究相一致,表明0.05% CsA滴眼液(Ⅱ)可以通过增加泪液分泌,降低泪液渗透压,减少眼表炎症因子等方面促进角膜神经的恢复^[31],也可能与其可诱导神经生长因子表达有关^[33],但其对于角膜神经是否有直接促进作用还有待于进一步临床研究。在本研究中,两组患者角膜主干神经数量治疗3 mo后均无较大改善,这可能与治疗时长有关,角膜神经的恢复需要一定的时间,并且研究证实0.05% CsA滴眼液(Ⅱ)起效时常往往在1-3 mo,对于角膜神经严重受损的患者来说,角膜神经的恢复甚至往往需要更久^[34],DC密度的减少对眼表炎症反应的改善是有利的。此外在本研究过程中联合组出现了2眼用药后眼红症状,1眼眼表异物感,并且随着用药时间的延长症状逐渐缓解,对照组未发现明显不适,证实了0.05% CsA长期用药的安全性^[35]。

综上所述,本研究表明0.05% CsA滴眼液(Ⅱ)联合玻璃酸钠滴眼液对于糖尿病合并中重度干眼具有较好疗效,改善患者症状和体征,具有较好临床应用前景。并通过检测泪液中炎症因子变化,为0.05% CsA滴眼液(Ⅱ)显著的抗炎效果提供了直接证据;由于糖尿病患者往往伴随角膜神经纤维受损,本研究证实使用0.05% CsA滴眼液(Ⅱ)有利于角膜神经的恢复,未来0.05% CsA滴眼液(Ⅱ)可能是糖尿病合并干眼患者的一线选择,但需要进一步大样本的临床研究;但本研究尚有不足之处,如未考虑糖尿病病程对研究结果的影响,角膜神经纤维分析采取手动测量存在误差,研究周期较短等。后期可考虑根据干眼严重程度进一步具体分组,研究不同程度干眼患者对CsA滴眼液的治疗反应,采用LiPiview等仪器进行脂质层厚度测量,采用全自动完全自动化的图像分析软件ACCMetrics对角膜神经进行分析^[36],进一步延长随访周期。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:史灿灿论文选题与修改,文献检索,初稿撰写;刘昕舒、赵颖奕数据收集;陈舒文数据采集分析;于小凡数据分析;王贺、李明新选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] 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:定义和分类(2020年). 中华眼科杂志, 2020,56(6):418-422.

[2] Stevenson W, Chauhan SK, Dana R. Dry eye disease: an immune-mediated ocular surface disorder. Arch Ophthalmol, 2012, 130(1): 90-100.

[3] Manaviat MR, Rashidi M, Afkhami-Ardekani M, et al. Prevalence of dry eye syndrome and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. BMC Ophthalmol, 2008,8:10.

[4] 张照委, 王贺, 赵凯, 等. P2Y2受体激动剂局部滴眼治疗糖尿病相关干眼的临床分析. 国际眼科杂志, 2023,23(4):557-562.

[5] Markoulli M, Flanagan J, Tummanapalli SS, et al. The impact of diabetes on corneal nerve morphology and ocular surface integrity. Ocul Surf, 2018,16(1):45-57.

[6] Akpek EK, Wirta DL, Downing JE, et al. Efficacy and safety of a water-free topical cyclosporine, 0.1%, solution for the treatment of moderate to severe dry eye disease: the ESSENCE-2 randomized clinical trial. JAMA Ophthalmol, 2023,141(5):459-466.

[7] Chen MJ, Gong L, Sun XH, 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 Ocul Pharmacol Ther, 2010,26(4):361-366.

[8] 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:检查和诊断(2020年). 中华眼科杂志, 2020,56(10):741-747.

[9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版). 中华糖尿病杂志, 2021,13(4):315-409.

[10] Miller KL, Walt JG, Mink DR, et al. Minimal clinically important difference for the ocular surface disease index. Arch Ophthalmol, 2010, 128(1):94-101.

[11] 中华医学会眼科学分会角膜病学组, 谢立信. 干眼临床诊疗专家共识(2013年). 中华眼科杂志, 2013,49(1):73-75.

[12] Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. Cornea, 2001,20(4):374-384.

[13] 唐颖, 田甜, 葛红岩. 干眼症发病机制与发病因素的研究进展. 医学综述, 2019,25(11):2196-2201.

[14] 金姬, 陈丽红, 刘秀伦, 等. 糖尿病患者泪膜功能的研究. 中华眼科杂志, 2003,39(1):13-16.

[15] 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. Clin Ophthalmol, 2020, 14: 4187-4200.

[16] 姚孟雪, 俞莹, 王蕾蕾. 2型糖尿病合并周围神经病变患者的干眼临床特征. 国际眼科杂志, 2023,23(6):977-980.

[17] Kunert KS, Tisdale AS, Gipson IK. Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. Arch Ophthalmol, 2002, 120(3): 330-337.

[18] 罗启惠, 熊洁, 周青青, 等. 0.05%环孢素滴眼液治疗原发性干燥综合征相关干眼病的临床观察. 重庆医学, 2023, 52(12): 1827-1832.

[19] Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, et al. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. Ophthalmology, 2000,107(4):631-639.

[20] 冯淑杰. 玻璃酸钠滴眼液联合贝复舒滴眼液改善干眼症患者临床症状的效果分析. 临床合理用药杂志, 2015,8(27):62-63.

[21] 马若楠, 吴正正, 高明雪, 等. 糖尿病患者干眼病理机制的研究进展. 中国中医眼科杂志, 2023,33(4):388-391.

[22] 郭珊珊, 徐宁宁, 刘柄君. 兹润环孢素滴眼液辅助治疗白内障术后中重度干眼症的效果. 临床医药实践, 2023,32(11):811-814.

[23] Zhang FD, Hao ZQ, Gao W, et al. Effect of topical 0.05% cyclosporine A on the tear protein lacritin in a rat model of dry eye. Int J Ophthalmol, 2019,12(2):189-193.

[24] 田小辉, 胡鹿梅, 易湘龙, 等. 0.05%环孢素A治疗干眼有效性和安全性meta分析. 国际眼科杂志, 2023,23(2):248-255.

[25] 商旭敏, 方颖, 吴护平. 0.05%环孢素滴眼液联合玻璃酸钠在睑板腺功能障碍相关干眼中的应用效果. 中国当代医药, 2022, 29(35):132-135.

[26] Daull P, Barabino S, Feraille L, et al. Modulation of inflammation-

related genes in the Cornea of a mouse model of dry eye upon treatment with cyclosporine eye drops. *Curr Eye Res*, 2019,44(5):476-485.

[27] 相琳, 翟俊涛, 张石华, 等. 基于 IL-6、TNF- α 、HbA1c 的 2 型糖尿病并发干眼预测模型构建. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2023,23(6):441-445,469.

[28] 王士云, 成雅, 武传红, 等. 2 型糖尿病干眼症患者泪液 IL-6、MMP-9、TGF- β 1 表达及其临床意义. *现代生物医学进展*, 2024,24(9):1672-1677.

[29] So HR, Baek J, Lee JY, et al. Comparison of matrix metalloproteinase - 9 expression following cyclosporine and diquafosol treatment in dry eye. *Ann Med*, 2023,55(1):2228192.

[30] 徐家窃, 郑海生, 陈海燕, 等. 基于炎症和氧化应激探讨固本明目颗粒联合玻璃酸钠滴眼液治疗白内障超声乳化术后干眼症的疗效及作用机制. *现代生物医学进展*, 2024,24(7):1388-1391,1374.

[31] Tepelus TC, Chiu GB, Huang JY, et al. Correlation between corneal innervation and inflammation evaluated with confocal microscopy and symptomatology in patients with dry eye syndromes; a preliminary

study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017,255(9):1771-1778.

[32] Levy O, Labbé A, Borderie V, et al. Increased corneal sub-basal nerve density in patients with Sjögren syndrome treated with topical cyclosporine A. *Clin Exp Ophthalmol*, 2017,45(5):455-463.

[33] Lee JH, Kim JW, Im YS, et al. Cyclosporine A induces nerve growth factor expression via activation of MAPK p38 and NFAT5. *Cornea*, 2011,30(Suppl 1):S19-S24.

[34] de Oliveira RC, Wilson SE. Practical guidance for the use of cyclosporine ophthalmic solutions in the management of dry eye disease. *Clin Ophthalmol*, 2019,13:1115-1122.

[35] 陈迪, 张顺华, 卞爱玲, 等. 0.05% 环孢素滴眼液(Ⅱ)治疗干燥综合征相关中重度干眼的有效性和安全性: 随机、双盲、安慰剂对照亚组研究. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2021,15(3):299-304.

[36] Giannaccare G, Pellegrini M, Sebastiani S, et al. In vivo confocal microscopy morphometric analysis of corneal subbasal nerve plexus in dry eye disease using newly developed fully automated system. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2019,257(3):583-589.

2024 版《中国科技期刊引证报告》核心版眼科期刊主要指标及排名 (以综合评价总分为序)

期刊名称	核心总被引频次		核心影响因子		综合评价总分	
	数值	排名	数值	排名	数值	排名
中华眼科杂志	2013	2	1.328	1	63.8	1
国际眼科杂志	2806	1	1.125	2	58.2	2
眼科新进展	1208	3	0.826	3	52.7	3
中国眼耳鼻喉科杂志	423	7	0.542	7	40.9	4
中华眼科医学杂志电子版	173	11	0.318	10	32.0	5
中华实验眼科杂志	924	4	0.614	5	30.2	6
中华眼底病杂志	684	6	0.549	6	29.1	7
临床眼科杂志	336	8	0.278	11	23.0	8
中华眼视光学与视觉科学杂志	764	5	0.767	4	22.9	9
眼科	292	9	0.323	9	19.8	10
中国斜视与小儿眼科杂志	236	10	0.385	8	13.4	11

摘编自 2024 版《中国科技期刊引证报告》核心版