

· 临床研究 ·

# CsA 滴眼液治疗穿透角膜移植术后排斥反应的随机、 双盲、多中心临床研究

张月琴 陈家琪 邹留河 史伟云 王丽娅 王印其 贺焱 赵东卿 李家臣 祝磊 黄挺  
金涛 潘志强 赵靖 姚家琳 李玉凤

## The randomized, double blindness, multi-center clinical trail for CsA on rejection following PRK

Zhang Yueqin, Chen Jiaqi, Zhou Liuhe, et al. Henan Eye Institute, Zhengzhou 450003, China

**Abstract Objective** The majority cause of penetrating keratoplasty (PRK) failure was proved to be the graft rejection. Application of cyclosporin A (CsA), a immunosuppress drug, have been thought to associate with a severe adverse action during its systemic administration for treating graft rejection. Present study was to evaluate the clinical value and safety of 1% cyclosporin A (CsA) drops in prevention and treatment of the graft rejection following PRK. **Methods** A multi-center, randomized, double blindness and control clinical trial of 1% CsA drops in prevention and treatment of the graft rejection was carried out in 240 patients with graft rejection after PRK. In 120 subjects of experimental group, 1% CsA drops was used topically 4 times per day for 180 days, and the placebo was used at the same way in the control group (120 patients). 0.1% dexamethasone drops was simultaneously used in both groups. The subjects were clinically examined and followed-up for 180 days. The intraocular pressure, visual acuity, corneal transparency, manifestations under the slit-lamp and adverse effects were assessed during the follow-up. Written informed consent was obtained from all patients before initiation of any medication. This trail was approved by the Ethic Committee of this hospital. **Results** The lossing subjects were 1 and 9 in 1% CsA group and placebo group respectively during the trail. No significant differences were found in the demography of subjects between 1% CsA group and placebo group ( $P > 0.05$ ). There were remarkable difference in the score of symptom and sign between these two groups ( $P > 0.05$ ). The acute rejection rate in 1% CsA group and placebo group was 7 cases (5.89%) and 17 cases (14.17%) respectively, indicating a obvious increase in placebo group compared with 1% CsA group ( $P = 0.0251$ ). A similar result of graft rejection was seen in two groups ( $P > 0.05$ ). After administration of 1% CsA drops and placebo, the score of symptom and sign showed an insignificant improvement in comparison with usage of drugs ( $P > 0.05$ ). The incidence of adverse effect during the treatment was 1 case and 6 cases in 1% CsA group and placebo group respectively, showing an insignificant difference between them ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** 1% CsA drops is safe and effective in the prevention and treatment of graft refract after keratoplasty.

**Key words** penetrating keratoplasty; graft rejection; cyclosporin A; placebo; random; double blindness; multicenter

**摘要 目的** 评估 1% 环孢素 A (CsA) 滴眼液防治穿透角膜移植术后排斥反应的价值和安全性。 **方法** 对 240 例穿透角膜移植术后患者采用 1% CsA 滴眼液进行多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床研究。实验组与对照组各 120 例。实验组滴用 1% CsA 滴眼液, 对照组滴用安慰剂, 2 组每日滴眼 4 次, 每次 2 滴, 共 180 d。同时 2 组患者术后均滴用 0.1% 地塞米松滴眼液, 每日 4 次, 2 周后改为每日 3 次, 30 d 后每日 2 次, 60 d 后每日 1 次, 直至试验完成。出现植片排斥反应时, 按常规排斥反应标准进行治疗处理, 受试者定期随访 180 d。进行裂隙灯眼前节检查、眼压测定、记录视力的变化、角膜透明度、生命体征和不良事件等。 **结果** 试验组完成试验 119 例, 对照组 111 例。试验结束后, 试验组发生排斥反应 7 例, 对照组 17 例, 发生率为试验组 5.89%、对照组 14.17%, 2 组间差异有统计学意义 ( $P = 0.025$ )。随访期发生不良事件试验组 4 例, 对照组 5 例。试验组眼压升高 1 例、对照组 6 例。 **结论** 1% CsA 滴眼液对于防治角膜移植术后的排斥反应是有效和安全的。

**关键词** 穿透角膜移植; 移植排斥反应; 环孢素 A; 安慰剂; 随机; 双盲; 多中心

**分类号** R 779.65 R 988.1 **文献标识码** A **文章编号** 1003-0808(2009)05-0407-05

作者单位: 450003 郑州, 河南省眼科研究所 河南省角膜病重点实验室 (张月琴、王丽娅、王印其、贺焱、赵东卿、李家臣、祝磊); 510060 广州, 中山大学中山眼科中心 (陈家琪、黄挺); 100730 北京, 首都医科大学附属北京同仁医院眼科 (邹留河、金涛、潘志强); 266071 济南, 山东省眼科研究所 (史伟云、赵靖); 050015 石家庄, 华北制药集团新药研究开发有限责任公司 (姚家琳、李玉凤)

通讯作者: 张月琴 (Email: ykzhangyq@126.com)

穿透角膜移植术 (penetrating keratoplasty, PKP) 术后的免疫排斥反应是导致手术失败的主要原因。预防 PKP 术后角膜植片免疫排斥反应的发生, 并有效地治疗术后角膜植片的免疫排斥反应, 是提高 PKP 手术成功率的关键因素。环孢素 A (cyclosporin A, CsA) 作为一种免疫抑制剂, 以其作用强、特异性高已广泛用于角膜移植和其他组织器官的移植。研制 CsA 眼用制剂使其既能发挥良好治疗效果, 又可避免全身用药带来的诸多不良反应, 是眼科和药学专家研究的目标<sup>[1-3]</sup>。鉴于此, 华北制药集团新药研究开发有限责任公司研制了 1% CsA 滴眼液并得到国家食品药品监督管理局临床验证的批号 (2003L00760), 为确定其对 PKP 术后免疫排斥反应的防治价值和安全性<sup>[4-6]</sup>, 我们进行了随机、双盲、平行对照、多中心临床研究, 报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料与分组

本研究为多中心随机双盲、安慰剂平行对照的多中心临床研究。采用随机数字表法将 240 例受试者按 1:1 比例分入 1% 环孢素 + 糖皮质激素组和安慰剂 + 糖皮质激素组, 由与试验无关人员对药物进行编盲及完成应急信件的工作, 盲底由河南省眼科研究所国家药品临床研究基地和药厂存放。试验分别在河南省眼科研究所、广东省中山眼科中心、北京同仁医院眼科和山东省眼科研究所 4 家临床单位进行, 各分中心纳入样本各 30 对。患者纳入标准: (1) 因下列原因已接受 PKP 患者, 包括圆锥角膜、角膜白斑、单纯疱疹病毒性角膜炎 (静止期)、角膜变性、角膜营养不良、大泡性角膜病变及真菌性角膜炎 (真菌性角膜炎患者术后 2 周开始滴用 0.1% 地塞米松滴眼液); (2) 年龄 18 ~ 65 岁, 性别不限; (3) 症状体征总评分应 < 6 分。排除标准: (1) 对使用滴眼液中任何成分过敏者; (2) 妊娠及哺乳期妇女; (3) 术后合并其他感染性眼表疾病者; (4) 原发性角膜内皮功能衰竭者; (5) 严重心、肺、肝、肾功能障碍者 (ALT 超过正常上限 1.5 倍, Cr、BUN 超过正常上限); (6) 有不能同时治愈的青光眼、葡萄膜炎及角膜缘干细胞异常性眼病, 严重的角膜、结膜化学灼伤等; (7) 角膜植片 > 8 mm 者。符合本试验的患者均签署知情同意书并经医院伦理委员会批准。

### 1.2 治疗方法

**1.2.1 药品名称及规格** 1% CsA 滴眼液 (3 mL: 30 mg) 及安慰剂 (华北制药集团新药研究开发有限责任公司生产并提供); 1% 地塞米松滴眼液 (5 mL: 5 mg), 由山东正大福瑞达制药有限公司生产。

**1.2.2 剂量与用法** (1) 基础用药: 术后 0.1% 地塞米松滴眼液每日 4 次点眼, 每次 1 ~ 2 滴。2 周后改为每日 3 次, 30 d 后每日 2 次, 60 d 后每日 1 次, 直至试验完成; (2) 试验药品: 术后即开始点 1% CsA 滴眼液或安慰剂。将药物滴入结膜囊内, 每日 4 ~ 6 次, 每次 2 滴, 共用药 6 个月。出现植片排斥反应时的治疗措施, 按常规排斥反应标准进行治疗处理, 包括继续滴用 1% CsA 滴眼液和 0.1% 地塞米松滴眼液。在试验随访的 6 个月内, 不得接受除本试验药物和基础用药之外的其他药物。

### 1.3 疗效观察指标及评分标准

**1.3.1 主要疗效指标** (1) 角膜植片透明度: 无睫状充血、角膜植片完全透明、厚度正常的患者视为有效。(2) 是否发生植片排斥反应及出现排斥反应的时间。排斥反应的诊断和评分标准见表 1。

表 1 角膜植片排斥反应评分标准  
Table 1 Score criteria of corneal graft rejection

Symptom	Grade of graft rejection			
	0	1	2	3
Photophobia	No	Tear for strong light	Tear for natural light	Severe
Foreign body sensation	No	Mild	Moderate	Severe
Ciliary congestion	No	+	++	+++
Graft edema	No	Mild (<1/2CT)	Moderate (1/2CT - 1CT)	Severe (>1CT)
Neovascularization	No	Focal	New vessels of central graft	A lots of new vessels
Epithelial rejection line	No			Being seen under slim-lamp
Endothelial rejection line	No			Being seen under slim-lamp
Graft cloudy	No	Mild	Moderate	Complete

Corneal graft rejection; total score  $\geq 6$

**1.3.2 次要疗效指标** 出现排斥反应后治疗的结果, 即综合疗效评价。(1) 痊愈: 体征消失或明显减轻, 角膜水肿消退、排斥线消失, 无睫状充血、角膜植片完全透明、新生血管萎缩、视力完全恢复、荧光素染色植片上皮未见明显着色; (2) 显效: 体征明显好转, 睫状充血、植片水肿、新生血管和排斥线基本消失、视力基本恢复; (3) 好转: 体征减轻, 结膜中度充血, 角膜植片中度水肿, 新生血管和角膜排斥线裂隙灯下仍可见, 视力较治疗前稍有好转; (4) 无效: 体征无好转或加重, 结膜充血未消失, 角膜植片水肿未消退或完全混浊, 植片布满新生血管。有效率为痊愈和显效数之和除以总眼数。

**1.3.3 有效性评估** 包括术后 6 个月内的角膜植片排斥反应率、出现排斥反应的中位时间及角膜植片透明度。

**1.3.4 安全性评估** 全身安全性评价的项目有血常规、尿常规和肝、肾功能, 眼局部安全性评价的项目为患者主观感觉如烧灼感、眼刺痛等。

### 1.4 统计学方法

采用 SAS 6.12 统计学软件进行统计学分析。对所有受试者均采用意向性分析,所有的统计学检验均采用双侧检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。不同治疗组各次就诊的计量资料均采用  $\bar{x} \pm s$  表示,与筛选期基础值进行比较,采用配对  $t$  检验比较组内前后差异。2 组患者治疗后的基线症状和体征评分比较采用 Wilcoxon 秩和检验和独立样本的  $t$  检验,角膜植片排斥反应的治疗效果采用 CMH- $\chi^2$  检验,2 组治疗前后的视力变化比较采用 Ridit 分析。不同治疗组各次就诊的计数资料采用频数(构成比)进行统计描述。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

入选试验组和安慰剂组病例各 120 例,完成临床研究的试验组 119 例,安慰剂组 111 例。2 组接受角

膜移植的患者原发疾病包括圆锥角膜 23 眼(24%)、真菌性角膜溃疡 24 眼(21%)、单纯疱疹病毒性角膜溃疡 20 眼(15%)、角膜白斑 13 眼(18%)、角膜内皮功能失代偿 14 眼(18%)、粘连性角膜白斑 7 眼(6%)、角膜营养不良 9 眼(7%)。角膜移植术后植片混浊、细菌性角膜溃疡、角膜穿透伤及其他角膜溃疡分别为 3、4、1、2 眼。入选病例基线资料表明,试验组和安慰剂组患者年龄、性别比、平均植片直径、手术眼别和病程的差异均无统计学意义(表 2)。2 组术前症状、体征评分情况差异均无统计学意义(表 3)。

表 2 纳入病例人口学和临床基线统计资料  
Table 2 Demography of subjects in different groups

Group	n	Age ( $\bar{x} \pm s, y$ ) *	Graft size ( $\bar{x} \pm s, mm$ ) *	Course ( $\bar{x} \pm s, d$ ) *	Gender (F/M, n) #	Eye (right/left, n) #
1% CsA	120	36.61 ± 14.71	7.66 ± 0.23	11.89 ± 12.10	36/84	58/62
Placebo	120	37.41 ± 14.68	7.66 ± 0.25	10.56 ± 8.86	27/93	57/63
P		0.674	0.872	0.337	0.188	0.796

\* : Wilcoxon rank sum test, #:  $\chi^2$  test

表 3 2 组患者基线症状和体征评分( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 3 Score of symptom and sign in two groups( $\bar{x} \pm s$ )

Group	Score of symptom				
	Photophobia *	Foreign body sensation *	Ciliary congestion *	Graft edema *	Neovascularization *
1% CsA	0.81 ± 0.55	0.93 ± 0.51	1.14 ± 0.52	0.34 ± 0.56	0.04 ± 0.24
Placebo	0.93 ± 0.50	0.98 ± 0.44	1.20 ± 0.48	0.43 ± 0.50	0.04 ± 0.20
P	0.239 0	0.364 6	0.614 5	0.098 8	0.238 1
Group	Score of sign				Total #
	Epithelial rejection line *	Endothelial rejection line *	Graft cloudy *		
1% CsA	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00		3.27 ± 1.10
Placebo	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00		3.57 ± 0.96
P	1.000	1.000	1.000		0.499

\* : Wilcoxon rank sum test, #: Student's  $t$  test

### 2.2 有效性评价

2.2.1 角膜植片排斥反应率 采用生存分析的方法对角膜植片排斥反应发生率和发生时间进行分析。试验组 6 个月内共发生排斥反应 7 例,排斥反应率为

5.89%,安慰剂组 6 个月内共发生排斥反应 17 例,排斥反应率为 14.17%。从排斥反应发生率可以看出,1% CsA 滴眼液点眼抗角膜植片排斥的作用明显优于安慰剂组( $P = 0.025$ )(表 4)。

表 4 1% CsA 组和安慰剂组不同时间角膜植片急性排斥反应率(眼数/%)  
Table 4 Acute rejection rate in 1% CsA and placebo groups in different time(eye/%)

Group	Acute rejection rate in different time					
	1 month	2 months	3 months	4 months	5 months	6 months
1% CsA	0/120(0.00)	1/120(0.83)	1/120(0.83)	3/120(2.51)	5/120(4.19)	7/120(5.89)
Placebo	4/120(3.38)	6/120(5.09)	9/120(7.65)	12/120(10.22)	14/120(11.67)	17/120(14.17)

ITT:  $\chi^2 = 5.02, P = 0.025 (n_{total} = 240)$ ; PP:  $\chi^2 = 5.02, P = 0.025 (n_{CsA} = 78, n_{placebo} = 75)$  (LogRank test)

ITT: intention-to-treat; PP: per-protocol population

2.2.2 角膜植片排斥反应的治疗效果 发生排斥反应的 24 例经治疗有 10 例治愈(CsA 组 2 例,安慰剂组

8 例),显效者 9 例(CsA 组 4 例,安慰剂组 5 例),有效率为 79.2% (CsA 组 85.71%,安慰剂组 76.47%),2

组间的差异有统计学意义(表 5)。

2.2.3 角膜植片透明率 6 个月试验观察结果显示角膜植片透明共 219 例,透明率 91.25%,其中 CsA 组 112 例,透明率 93.33%,安慰剂组 107 例,透明率 89.17%。CsA 组和安慰剂组间的差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 1.321, P = 0.250$ ),但 2 组仍有 4% 的差值,说明 CsA 滴眼液对预防和治疗角膜排斥反应起重要作用(表 6)。

表 5 角膜植片排斥反应的治疗效果[眼数(%)]  
Table 5 The treatment result of graft rejection[eyes(%)]

Group	Cure	Effective	Improved	Noneffectiveness	Total
1% CsA	2(28.57)	4(57.14)	1(14.29)	0	7
Placebo	8(47.05)	5(29.41)	2(11.76)	3(17.65)	17

$\chi^2 = 3.226, P = 0.070$  (CMH-CHI<sup>2</sup> test)

表 6 1% CsA 组和安慰剂组角膜植片透明率[眼数/(%)]  
Table 6 The transparency of graft in 1% CsA group and placebo group[eyes/(%)]

Group	Unclear	Clear	Total
1% CsA	8(6.67)	112(93.33)	120
Placebo	13(10.83)	107(89.17)	120

$\chi^2 = 3.226, P = 0.070$  (CMH-CHI<sup>2</sup> test)

2.2.4 视力变化 角膜移植术后视力均有所改善,但 2 组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(表 7)。

表 7 治疗前后 2 组视力变化(n)

Table 7 The visual acuity change between before and after trail(n)

Vision	1% CsA		Placebo	
	Pre-trail	Post-trail	Pre-trail	Post-trail
LP or FC	27	12	19	6
0.02 - 0.1	55	41	65	47
0.2 - 0.3	25	39	27	30
0.4 - 0.5	12	18	8	23
0.6 - 0.8	1	9	1	6

$P > 0.05$  (Ridit analysis)

LP:light perception, FC:finger counting

2.2.5 症状、体征评分 在滴用 CsA 滴眼液和安慰剂的访视期内,受试眼症状和体征的积分明显减轻,2 组间差异无统计学意义(表 8)。

表 8 试验结束与术前症状、体征评分差值比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 8 Comparison of the difference value of symptom score between end of trail and pre-trail( $\bar{x} \pm s$ )

Group	Difference value of symptom score between end of trail and pre-trail								
	Photophobia	Foreign body sensation	Ciliary congestion	Graft edema	Neovascularization	Graft cloudy	Epithelial rejection line	Endothelial rejection line	Total
1% CsA	-0.70 ± 0.59 <sup>c</sup>	-0.77 ± 0.57 <sup>c</sup>	-1.08 ± 0.59 <sup>c</sup>	-0.28 ± 0.66 <sup>c</sup>	0.12 ± 0.42 <sup>c</sup>	0.07 ± 0.28 <sup>b</sup>	0.00	0.03 ± 0.28	-2.62 ± 1.66
Placebo	-0.74 ± 0.60 <sup>c</sup>	-0.81 ± 0.49 <sup>c</sup>	-1.10 ± 0.54 <sup>c</sup>	-0.37 ± 0.57 <sup>c</sup>	0.18 ± 0.49 <sup>c</sup>	0.13 ± 0.47 <sup>c</sup>	0.00	0.00	-2.72 ± 1.59
Z	1.475	-0.335	1.206	0.408	0.983	0.685	0.000	-0.961	
P	0.140	0.737	0.227	0.683	0.325	0.493	1.000	0.336	

<sup>b</sup> $P < 0.05, ^c P < 0.01$ ; comparison of difference value between end of trail and pre-trail(Paired t test, Wilcoxon rank sum test)

### 2.3 安全性评价

2.3.1 实验室检查 血常规、尿常规和血生化检查显示 2 组患者治疗前后的差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。表明局部滴用 1% CsA 滴眼液是安全的。

2.3.2 不良事件 2 组间患者试验后的不良事件发生率的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(表 9)。2 组间与研究药物有关的不良事件发生率间的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(表 10)。眼压升高者安慰剂组 6 例, CsA 组 1 例,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 9 1% CsA 组和安慰剂组不良事件比较  
Table 9 Comparison of adverse event in 1% CsA group and placebo group

Adverse event	1% CsA group			Placebo group			P
	Times	n	Incidence (%)	Times	n	Incidence (%)	
Total	12	9	7.50	19	14	11.67	0.380 8
Relevant to drug	4	4	3.33	5	5	4.17	1.000 0
Severe	0	0	0.00	0	0	0.00	1.000 0
Relevant to loss	2	1	0.83	2	2	1.67	1.000 0

(Fisher Exact test)

表 10 1% CsA 组和安慰剂组与药物有关的不良事件比较  
Table 10 Comparison of relevant-drug adverse event in 1% CsA group and placebo group

Adverse event	1% CsA group			Placebo group			P
	Times	n	Incidence (%)	Times	n	Incidence (%)	
Conjunctiva congestion	1	1	0.83	3	3	2.50	0.621 8
Ocular stimulate symptom	3	3	2.50	2	2	1.67	1.000 0
Total	4	4	3.33	5	5	4.17	1.000 0

(Fisher Exact test)

### 3 讨论

角膜移植排斥反应是导致移植失败的主要原因,以往主要采用糖皮质激素类药物进行预防和治疗,但长期大量应用糖皮质激素,既延缓角膜伤口的愈合又可导致白内障和青光眼的发生<sup>[7-9]</sup>。CsA 是新型强效免疫抑制剂,为 11 个氨基酸组成的环状多肽,是从真菌代谢产物中提取而获得的。其作用机制是对 T 淋巴细胞亚群具有选择性抑制作用,主要抑制静止期 Th 细胞的分化增生和 HLA-II 类抗原的表达,从而抑制 Th 细胞的抗原递呈作用,并间接影响 B 淋巴细胞。所以 CsA 为同时作用于细胞免疫和体

液免疫的免疫抑制剂。CsA 为中性亲脂性环寡肽,易于通过角膜上皮并积蓄于角膜基质,从而达到有效治疗浓度。CsA 的发现为防治角膜移植术后排斥反应开辟了新的途径,临床报告 CsA 全身及局部应用对预防和治理角膜移植排斥反应、眼部多种免疫性疾病均有一定的效果,尤其是局部应用可避免全身用药的不良反应。目前市场上尚无 CsA 滴眼液,本研究系对华北制药集团新药研究开发有限责任公司研制的 1% CsA 滴眼液进行随机、双盲、平行对照、多中心临床研究,选择 0.1% 地塞米松滴眼液作为基础用药,主要使安慰剂组能获得一定治疗,以符合伦理学原则,在此基础上突出治疗组 CsA 滴眼液的效果<sup>[6-7,11-12]</sup>。

本研究经过半年的试验观察发现 240 例患者中共发生排斥反应 24 例,其中 CsA 组 7 例,排斥反应率为 5.89%,安慰剂组 17 例,排斥反应发生率为 14.17%,2 组差异有统计学意义,1% CsA 滴眼液组抗角膜植片排斥的作用明显优于安慰剂组,与国内外相关临床研究报道结果相似。而在角膜植片透明率,试验前后视力变化及实验结束及术前症状、体征分值比较方面 2 组差异无统计学意义。

本试验 240 例在 6 个月的随访期内,2 组发生与研究药物有关的不良事件均为眼部刺激症状,各事件发生率 2 组间差异无统计学意义。短暂停药后症状消失。2 组出现的眼部刺激症状,可能与 CsA 滴眼液和安慰剂的溶媒有关。本研究未发生与研究药物相关的全身不良事件,与 CsA 滴眼液点眼后全身吸收较少有关。BenEzra 等<sup>[18]</sup>研究发现使用 2% CsA 蓖麻油溶液点鼠眼后,角膜和结膜中有高浓度的 CsA 蓄积,而全身组织和血液中的浓度较低<sup>[19]</sup>;日本井上等人观察全角膜移植术后采用 2% CsA 滴眼液(油溶液)点眼的效果,检测到 CsA 的全血质量浓度在 10 ng/mL 以下。赵京城等<sup>[10]</sup>临床应用 CsA 滴眼液治疗角膜移植术后排斥反应和重症蚕蚀性角膜溃疡,点眼 1~9 个月后检测全血中 CsA 质量浓度平均 <28.95 ng/mL 和 50 ng/mL。故 CsA 滴眼液主要通过抑制眼局部免疫而发挥作用,局部用药是安全有效的。

真菌性角膜炎角膜移植术后抗排斥治疗是非常棘手的问题,由于糖皮质激素有潜在的促真菌生长的因素,临床医师作出使用糖皮质激素类滴眼液的决定是非常慎重的。CsA 滴眼液为眼科医师提供了一种治疗真菌性角膜炎移植术后抗排斥反应安全有效的药物。国外学者也报道了甲基强的松龙和 CsA 对体外真菌性角膜炎常见致病菌种生长的影响,发现 CsA 对体外培养的真菌生长具有明显的抑制作用。伍桂军等<sup>[9]</sup>

报道了 CsA 和糖皮质激素联合应用治疗真菌性角膜溃疡行角膜移植术后抗排斥反应的疗效,显示真菌性角膜溃疡复发率未见明显增高。本组入选的 240 例中,真菌性角膜溃疡 45 例(CsA 组 24 例,对照组 21 例)占 20%,治疗后 CsA 组中均无复发,本研究提示 CsA 和糖皮质激素联合眼局部应用是预防和治理角膜移植术后排斥反应的有效方法之一<sup>[13-14,17]</sup>。

(志谢:感谢陈祖基教授对本文进行审校和指导)

## 参考文献

- 1 赵靖,谢立信,史伟云,等.口服环孢素 A 防治高危角膜移植免疫排斥反应的研究[J].眼科,2005,14(3):147-150
- 2 莫斌斌,向大雄.环孢霉素 A 在眼科应用的研究进展[J].中南药学,2008,6(4):463-465
- 3 张妍霞,朱志忠,朱莉,等.环孢素 A 在眼表移植和角膜炎症中的应用[J].中国实用眼科杂志,2005,23(4):372-374
- 4 李家泰.临床药理学[M].第 2 版,北京:人民卫生出版社,1998:300-330
- 5 田少雷.药物临床试验与 GCP[M].北京:北京大学医学出版社,2003:147-175
- 6 田少雷,曹彩.临床试验研究者的资格和职责[J].中国医药导刊,2000,2(4):56
- 7 周晓洁,孔丽萍,张秀华,等.环孢素滴眼液防治兔角膜移植术后的免疫排斥反应[J].中国新药杂志,2006,15(12):977-979
- 8 席兴华,秦波,姜德咏,等.环孢素 A 联合地塞米松长期滴眼对高危角膜移植术后免疫排斥反应的影响[J].中国现代医学杂志,2004,14(6):30-36
- 9 伍桂军,丁伟,杨方耀,等.真菌性角膜溃疡角膜移植术后免疫抑制剂和糖皮质激素的应用[J].眼科研究,2001,19(1):64-66
- 10 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(5):128-140
- 11 Slepova OS, Bykova GN, Makarov PV, et al. Study of the efficacy of cyclosporine used in patients at high risk of keratograft rejection. Communication 2. Immunological treatment monitoring [J]. Vestn Oftalmol, 2007, 123(4): 19-22
- 12 Price MO, Price FW, Jr. Efficacy of topical cyclosporine 0.05% for prevention of cornea transplant rejection episodes [J]. Ophthalmology, 2006, 113(10): 1785-1790
- 13 Unal M, Yücel I. Evaluation of topical cyclosporin 0.05% for prevention of rejection in high-risk corneal grafts [J]. Br J Ophthalmol, 2008, 92(10): 1411-1414
- 14 Tabbara KF. Pharmacologic strategies in the prevention and treatment of corneal transplant rejection [J]. Int Ophthalmol, 2008, 28(3): 223-232
- 15 Randleman JB, Stulting RD. Prevention and treatment of corneal graft rejection; current practice patterns (2004) [J]. Cornea, 2006, 25(3): 286-290
- 16 Birnbaum F, Reis A, Reinhard T. Topical immunosuppressives after penetrating keratoplasty [J]. Ophthalmologie, 2007, 104(5): 381-387
- 17 Perry HD, Doshi SJ, Donnenfeld ED, et al. Topical cyclosporine A in the management of therapeutic keratoplasty for mycotic keratitis [J]. Cornea, 2002, 21(2): 161-163
- 18 BenEzra D, Maftzir G. Ocular penetration of cyclosporine A in the rat eye [J]. Arch Ophthalmol, 1990, 108(4): 584-587
- 19 Inoue K, Amano S, Kimura C, et al. Long-term outcome of topical cyclosporine treatment following penetrating keratoplasty [J]. Nippon Gonka Gakkai Zasshi, 1999, 130(4): 306-310

(收稿:2008-10-28 修回:2009-02-10)

(本文编辑:尹卫靖)