

# 不同剂量他克莫司滴眼液对角膜结膜炎患者临床疗效及安全性的对比研究<sup>△</sup>

汪权志<sup>1\*</sup>, 刘杨<sup>2</sup>, 李加鹏<sup>3</sup>(1. 江汉大学附属湖北省第三人民医院眼科, 武汉 430033; 2. 黔东南苗族侗族自治州人民医院眼科, 贵州黔东南苗族侗族自治州 556000; 3. 武汉爱尔眼科医院眼科, 武汉 430061)

中图分类号 R988.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)09-1063-04  
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.09.009



**摘要** 目的:探讨不同剂量他克莫司滴眼液对角膜结膜炎患者的临床疗效及安全性。方法:采用随机、开放的队列研究方法,选取2021年3月至2023年3月就诊于江汉大学附属湖北省第三人民医院门诊的角膜结膜炎患者89例,采用随机数字表法分为低剂量组( $n=44$ )和常规剂量组( $n=45$ )。低剂量组患者给予他克莫司滴眼液1日1次,常规剂量组患者给予他克莫司滴眼液1日2次,所有患者均连续治疗6个月。比较两组患者治疗前,治疗1、3及6个月后的眼部症状评分及眼部体征评分;比较两组患者治疗前、治疗6个月后的炎症指标[C反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-2和IL-6]水平、视力及眼压;比较两组患者的临床疗效及不良事件发生情况。结果:治疗1、3个月后,常规剂量组患者眼部症状评分、眼部体征评分显著低于低剂量组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );但治疗6个月后,两组患者眼部症状评分、眼部体征评分的差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗6个月后,两组患者血清CRP、IL-2和IL-6水平,眼压及最佳矫正视比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。常规剂量组、低剂量组患者的临床治疗总有效率分别为91.11%(41/45)、88.64%(39/44),差异无统计学意义( $P>0.05$ );低剂量组患者的不良事件发生率为4.55%(2/44),低于常规剂量组的11.11%(5/45),但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:低剂量他克莫司在短期内改善角膜结膜炎患者临床症状及体征的效果不及常规剂量方案,但长期临床治疗效果并未受影响,且应用低剂量他克莫司的不良事件发生率更低,具有一定的临床应用前景。

**关键词** 他克莫司;角膜结膜炎;不同剂量;不良反应

## Comparative Study on Clinical Efficacy and Safety of Different Doses of Tacrolimus Eye Drops in the Treatment of Patients with Keratoconjunctivitis<sup>△</sup>

WANG Quanzhi<sup>1</sup>, LIU Yang<sup>2</sup>, LI Jiapeng<sup>3</sup>(1. Dept. of Ophthalmology, Hubei Third People's Hospital Affiliated to Jiangnan University, Wuhan 430033, China; 2. Dept. of Ophthalmology, Qiandongnan Miao and Dong Autonomous Prefecture People's Hospital, Guizhou Qiandongnan Miao and Dong Autonomous Prefecture 556000, China; 3. Dept. of Ophthalmology, Wuhan Aier Ophthalmology Hospital, Wuhan 430061, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To probe into clinical efficacy and safety of different doses of tacrolimus eye drops in the treatment of patients with keratoconjunctivitis. **METHODS:** A randomized, open cohort study was adopted. Totally 89 patients with keratoconjunctivitis admitted into Hubei Third People's Hospital Affiliated to Jiangnan University from Mar. 2021 to Mar. 2023 were extracted to be divided into low-dose group ( $n=44$ ) and conventional dose group ( $n=45$ ) by random number table method. Tacrolimus eye drops were used once a day in the low-dose group and twice a day in the conventional dose group. All patients were treated continuously for 6 months. The scores of ocular symptoms and signs were compared between two groups before treatment, after treatment of 1 month, 3 months and 6 months. The inflammation levels [C-reactive protein (CRP), interleukin (IL)-2, IL-6], best corrected vision and intraocular pressure (IOP) were compared between two groups before treatment and after treatment of 6 months. The clinical efficacy and adverse events were compared between two groups. **RESULTS:** After treatment of 1 month and 3 months, the scores of ocular symptoms and signs in the conventional dose group were significantly lower than those in the low-dose group, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). After treatment of 6 months, there was no statistically significant difference between two groups in the scores of ocular symptoms and signs ( $P>0.05$ ). After treatment of 6 months, there was no statistically significant difference in serum CRP, IL-2, IL-6, IOP and best

△ 基金项目:湖北省卫生健康委青年人才项目(No. WJ2021Q019)

\* 主治医师。研究方向:白内障、青光眼、眼表疾病。E-mail:18771929603@163.com

corrected vision between two groups ( $P>0.05$ ). The total effective rate of conventional dose group and low-dose group was respectively 91.11% (41/45) and 88.64% (39/44), with no statistically significant difference ( $P>0.05$ ). The incidence of adverse events in the low-dose group was 4.55% (2/44), lower than 11.11% (5/45) in the conventional dose group, the difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: The effects of low-dose tacrolimus in improving the clinical symptoms and signs of keratoconjunctivitis in the short term is less than that of conventional dose regimen, yet the long-term clinical efficacy is not affected, and the incidence of adverse events is lower when using low-dose tacrolimus, which has certain clinical application prospects.

**KEYWORDS** Tacrolimus; Keratoconjunctivitis; Different doses; Adverse drug reactions

角膜结膜炎是免疫相关的严重眼表疾病,会影响视力,并引起不同程度的炎症反应<sup>[1]</sup>。该病通常在春季和夏季发作,并且持续时间较长,严重程度也会逐渐加重<sup>[2]</sup>。角膜结膜炎的发生、发展与免疫球蛋白E、非特异性过敏反应、CD4<sup>+</sup>T细胞和嗜酸性粒细胞等相关,但具体机制仍不明晰<sup>[3-4]</sup>。角膜结膜炎通常会出现严重的眼痒、流泪、异物感和光敏等症状,可能伴随不同程度的角膜损伤,晚期患者甚至会出现角膜新生血管、结膜纤维化<sup>[5]</sup>。目前,治疗角膜结膜炎除了远离环境中过敏原的刺激外,使用抗组胺药、局部肥大细胞稳定剂和非甾体抗炎药也是重要的治疗方法<sup>[6-7]</sup>。然而,上述药物只适用于轻度角膜结膜炎的控制,病情严重者大多局部使用类固醇治疗,但可能引起眼压升高、白内障和局部真菌感染等不良反应,限制了局部类固醇在角膜结膜炎患者中的短期应用<sup>[8]</sup>。他克莫司作为免疫抑制剂,可替代类固醇治疗眼部多种过敏性疾病,但其在角膜结膜炎中尚未形成统一的最佳使用剂量标准<sup>[9]</sup>。基于此,本研究旨在探讨不同剂量他克莫司滴眼液对角膜结膜炎患者的临床疗效及安全性,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选取2021年3月至2023年3月就诊于江汉大学附属湖北省第三人民医院(以下简称“我院”)门诊的角膜结膜炎患者89例作为研究对象。纳入标准:具有明确的眼红、眼痒、异物感、流泪、畏光或分泌物的眼部临床症状;视诊或眼科检查发现存在睑结膜或角膜病变;成年患者;高倍镜下上睑结膜刮片细胞中嗜酸性粒细胞 $>2$ 个/视野;既往未接受过非甾体类或糖皮质激素类滴眼液。排除标准:合并眼部及头面部恶性肿瘤者;入院前1个月内接受过眼部手术治疗者;长期佩戴隐形眼镜或角膜塑形镜者;合并青光眼、葡萄膜炎等其他眼部基础病者;处于妊娠期或哺乳期者;无法接受本研究制定的治疗方案或无法来我院随访者。通过随机数字表法将患者分为低剂量组( $n=44$ )和常规剂量组( $n=45$ )。低剂量组患者平均年龄为(41.23 $\pm$ 3.45)岁;男性27例,女性17例;平均角膜结膜炎病程为(19.34 $\pm$ 2.36)个月;平均体重指数为(22.13 $\pm$ 1.13) kg/m<sup>2</sup>;配戴眼镜29例,合并高血压10例,合并糖尿病12例。常规剂量组患者平均年龄为(40.19 $\pm$ 4.02)岁;男性29例,女性16例;平均角膜结膜炎病程为(19.00 $\pm$ 3.31)个月;平均体重指数为(22.42 $\pm$ 1.30) kg/m<sup>2</sup>;配戴眼镜27例,合并高血压11例,合并糖尿病13例。两组患者一般临床资料相似,具有可比性。本研究已通过我院伦理委员会审批(伦理批号:

20210218-046),所有入组患者均签署知情同意书。

### 1.2 方法

所有入组患者均接受眼部卫生宣教,避免接触花粉、灰尘、动物毛发等过敏原,注意手卫生。低剂量组患者常规应用玻璃酸钠滴眼液[规格:0.3%(5 mL:15 mg)]滴眼,1次1滴,1日5次;盐酸奥洛他定滴眼液[规格:0.1%(5 mL:5 mg,以C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>计)]滴眼,1次1滴,1日2次;他克莫司滴眼液[规格:0.1%(5 mL:5 mg,以他克莫司计)]滴眼,1次1滴,1日1次。常规剂量组患者玻璃酸钠滴眼液、盐酸奥洛他定滴眼液的使用剂量及频率与低剂量组一致,他克莫司滴眼液(规格同上)使用频率为1日2次。所有患者均连续治疗6个月,分别于治疗1、3及6个月后来院随访。

### 1.3 观察指标

(1)眼部症状评分:分别于治疗前、治疗1、3及6个月后,通过眼部症状评分量表评估患者眼部症状严重程度的变化<sup>[10]</sup>。眼部症状评分量表主要包括畏光、眼痒、眼红、异物感、流泪及分泌物6个方面,根据症状严重程度从轻至重分为0~3分,总分为0~18分,分值越高表示患者眼部症状越严重。(2)眼部体征评分:分别于治疗前、治疗1、3及6个月后,通过眼部体征评分量表评估患者眼部体征严重程度的变化<sup>[11]</sup>。眼部体征评分量表主要包括充血、乳头状病变、水肿、角膜上皮病变及角膜缘胶样结节5个方面,根据体征严重程度从轻至重分为0~3分,总分为0~15分,分值越高表示患者眼部体征越严重。(3)炎症水平:分别于治疗前、治疗6个月后,抽取患者外周静脉血并分离上层血清,通过酶联免疫吸附试验测定血清中C反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)2和IL-6的表达水平。所有检测用的商品化试剂盒均购自上海蕊莪生物技术有限公司,货号分别为CS-1797E、CS-1573E和CS-5033E。(4)视力及眼压:分别于治疗前、治疗6个月后,通过非接触式眼压计测定患者双侧眼压,每只眼睛均测量3次取平均值。最佳矫正视力采用标准化对数视力表检查,以最小分辨角对数记录患者视力情况。(5)不良事件:记录患者治疗期间出现的不良事件及其发生率,主要包括头痛、失眠、心律失常和肾功能异常等。

### 1.4 疗效评定标准

根据患者治疗6个月后眼部症状评分及眼部体征评分改善程度评定临床疗效<sup>[12]</sup>。眼部症状、体征评分均为0分,为治疗显效;眼部症状、体征评分降低70%~90%,为治疗有效;眼部症状、体征评分降低 $<70%$ 或评分增加,为治疗无效。临床总有效率=治疗显效率+治疗有效率。

## 1.5 统计学方法

所有数据均通过 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。年龄、病程、体重指数、眼部体征评分、眼部症状评分、炎症水平、视力及眼压等计量资料经过 K-M 检验符合正态性,采用  $\bar{x}\pm s$  描述,组间比较采用独立样本  $t$  检验,治疗前后比较采用配对样本  $t$  检验;患者一般临床资料、临床疗效及不良事件发生率等计数资料采用率(%)描述,组间比较采用  $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者眼部症状评分变化比较

治疗 1、3 个月后,常规剂量组患者平均眼部症状评分较 低剂量组显著降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );但治疗 6 个月后两组患者平均眼部症状评分的差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后眼部症状评分变化比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

组别	治疗前	治疗 1 个月后	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后
常规剂量组( $n=45$ )	12.82±2.33	7.83±2.01 <sup>a</sup>	4.14±1.11 <sup>ab</sup>	2.82±0.58 <sup>abc</sup>
低剂量组( $n=44$ )	12.39±2.58	9.53±1.88 <sup>a</sup>	5.63±1.27 <sup>ab</sup>	2.80±0.66 <sup>abc</sup>
$t$	0.129	3.786	3.239	0.167
$P$	0.755	0.006	0.010	0.681

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与治疗 1 个月后比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与治疗 3 个月后比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后炎症水平变化比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	CRP/(mg/L)		IL-2/(ng/L)		IL-6/(ng/L)	
	治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后
常规剂量组( $n=45$ )	3.71±1.25	2.21±0.42 <sup>a</sup>	17.78±5.40	16.84±5.72	24.28±8.82	19.23±5.12 <sup>a</sup>
低剂量组( $n=44$ )	3.78±1.31	2.30±0.48 <sup>a</sup>	17.01±5.07	16.91±5.16	23.62±9.01	19.57±5.73 <sup>a</sup>
$t$	0.113	0.166	0.169	0.135	0.352	0.213
$P$	0.821	0.681	0.740	0.801	0.622	0.713

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

表 4 两组患者眼压、视力变化比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	眼压/mm Hg		最佳矫正视力	
	治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后
常规剂量组( $n=45$ )	18.23±1.35	15.48±1.00 <sup>a</sup>	0.612±0.103	0.685±0.087 <sup>a</sup>
低剂量组( $n=44$ )	18.03±1.45	15.59±1.03 <sup>a</sup>	0.620±0.110	0.678±0.090 <sup>a</sup>
$t$	0.170	0.137	0.187	0.154
$P$	0.740	0.800	0.702	0.771

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;1 mm Hg=0.133 kPa。

表 5 两组患者不良事件发生情况比较[例(%)]

组别	头痛	失眠	心律失常	肾功能异常	合计
常规剂量组( $n=45$ )	2(4.44)	1(2.22)	1(2.22)	1(2.22)	5(11.11)
低剂量组( $n=44$ )	1(2.27)	1(2.27)	0(0)	0(0)	2(4.55)

### 2.2 两组患者眼部体征评分变化比较

### 2.2 两组患者眼部体征评分变化比较

治疗 1、3 个月后,常规剂量组患者平均眼部体征评分较 低剂量组显著降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );但治疗 6 个月后两组患者平均眼部体征评分的差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后眼部体征评分变化比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

组别	治疗前	治疗 1 个月后	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后
常规剂量组( $n=45$ )	10.12±1.79	6.83±1.91 <sup>a</sup>	4.12±1.55 <sup>ab</sup>	2.86±0.49 <sup>abc</sup>
低剂量组( $n=44$ )	10.33±2.01	8.36±2.11 <sup>a</sup>	5.29±1.60 <sup>ab</sup>	2.89±0.51 <sup>abc</sup>
$t$	0.123	3.646	3.331	0.152
$P$	0.758	0.007	0.010	0.699

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与治疗 1 个月后比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与治疗 3 个月后比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ 。

### 2.3 两组患者炎症水平变化比较

治疗 6 个月后,两组患者血清 CRP、IL-2 和 IL-6 水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 3。

### 2.4 两组患者眼压、视力变化比较

治疗 6 个月后,两组患者平均眼压、最佳矫正视力比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 4。

### 2.5 两组患者不良事件发生情况比较

与常规剂量组比较,低剂量组患者不良事件发生率较低,但差异无统计学意义( $\chi^2=1.323,P=0.250$ ),见表 5。

管生成。角膜结膜炎很容易复发,甚至会导致角膜穿孔和失明,因此治疗也非常困难<sup>[13]</sup>。角膜结膜炎的免疫反应主要包括 I 型和 IV 型超敏反应,主要与肥大细胞、嗜酸性粒细胞的脱颗粒作用导致成纤维细胞增殖,从而改变结膜和角膜边缘的营养状况并引起纤维化有关<sup>[14]</sup>。组织病理学研究结果显示,角膜结膜炎患者的结膜中存在单核细胞、CD4<sup>+</sup> T 辅助淋巴细胞等免疫细胞浸润,因此,针对患者免疫、炎症调控的治疗至关重要。传统的治疗方法以糖皮质激素滴眼液、环孢素滴眼液点眼为主<sup>[15]</sup>。然而,长期大剂量使用可能引起继发性青光眼等眼部并发症。另外,环孢素滴眼液由于刺激性较强,患者的依从性可能较差,进而影响了患者预后<sup>[16]</sup>。他克莫司作为新型免疫抑制剂,多项临床实践均证实该药在器官移植后免疫排斥反应和自身免疫性疾病的防治方面具有重要应用前景,但其在角膜结膜炎等免疫相关性角膜病方面的研究尚少。

既往针对角膜结膜炎患儿的研究发现,0.1%他克莫司滴眼液可有效改善患儿眼睛发痒、发红等症状<sup>[17]</sup>。而在另一项前瞻性的非随机对照临床研究中,常规治疗无效且已合并结膜增生性病变和角膜受累的角膜结膜炎患儿应用 0.03%他克莫司眼膏治疗,患儿眼部发痒、畏光和流泪等症状及临床体征都有明显改善<sup>[18]</sup>。而应用 0.1%环孢素滴眼液和 0.03%他克莫司眼膏治疗对类固醇不耐受、重症角膜结膜炎患者的研究中,发现患者的症状减轻,主观症状评分较治疗前显著降低<sup>[19]</sup>。

## 3 讨论

角膜边缘和周边是角膜结膜炎的主要发生部位,随着病情持续进展会导致角膜组织受损,最终可能诱发角膜瘢痕和新血

尽管 0.03% 他克莫司可以改善难治性角膜炎的症状和体征,但有研究认为该药浓度较低,患者使用时间可能会延长<sup>[20]</sup>。因此,他克莫司在角膜炎中应用的疗效、推荐剂量等的支撑仍非常有限。本研究中,治疗 1、3 个月后,常规剂量组患者平均眼部症状评分、眼部体征评分显著低于低剂量组;但治疗 6 个月后两组患者平均眼部症状评分、眼部体征评分,血清 CRP、IL-2 和 IL-6 水平,眼压及最佳矫正视比较的差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ );两组患者临床治疗总有效率的差异无统计学意义 ( $P>0.05$ );低剂量组患者不良事件发生率相对常规剂量组更低,但差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。分析原因,他克莫司的作用类似于环孢素 A,通过抑制特异性抗原的 T 淋巴细胞的激活和增殖,阻碍细胞间黏附因子,以及降低 IL-2、肿瘤坏死因子  $\alpha$  和  $\gamma$  干扰素的表达,从而降低角膜基质细胞、上皮细胞和浸润免疫活性细胞的聚集。他克莫司通过与 T 细胞内的相应受体结合,能够形成复合物,并抑制 T 细胞早期基因的激活,该作用在较低剂量或血药浓度时也可实现。既往研究已经验证了他克莫司对 T 细胞的作用不依赖于 T 细胞受体,并且对于糖皮质激素依赖的患者仍然可以发挥作用<sup>[21]</sup>。此外,他克莫司滴眼液表现出良好的耐受性,其引起的最常见不良反应是轻微且短暂的眼部刺激症状。虽然部分患者使用后会引发轻微灼烧感,但通常无需暂停治疗,而在减少药物用量后相关不良反应发生率会更低。既往研究发现,接受他克莫司局部治疗的患者常见的不良反应类型包括细菌性角膜炎、疱疹性角膜溃疡等<sup>[22-23]</sup>,但在本研究中未观察到上述不良反应。尽管如此,在保证治疗效果的基础上对患者进行长期、低剂量他克莫司局部治疗可能临床安全性更高。

由于患者需长期随访并具有较高的依从性,因此经过筛选后本研究纳入的样本量较少。同时,不同剂量他克莫司是否可能影响其他辅助性滴眼液的治疗效果,进而引起不同组间患者出现短期症状、体征改善的差异,仍需通过队列研究进行探索。尽管如此,本研究仍认为低剂量他克莫司在短期内改善角膜结膜炎患者临床症状及体征的效果不及常规剂量方案,但长期临床治疗效果并未受影响,且应用低剂量他克莫司的不良事件发生率更低,具有一定的临床应用前景。

## 参考文献

- [1] 涂娟,李霞. 春季角结膜炎的诊疗进展[J]. 广西医学, 2015, 37(4): 520-521, 531.
- [2] 苏静静,郭萍,赵善瑶,等. 睑缘炎相关性角结膜病变的诊断与治疗[J]. 精准医学杂志, 2019, 34(5): 460-463, 469.
- [3] 王海涛,陈伟,赵黎明. 糖皮质激素眼液治疗流行性角结膜炎的效果观察[J]. 中国城乡企业卫生, 2023, 38(9): 117-119.
- [4] SACCHETTI M, PLATEROTI R, BRUSCOLINI A, et al. Understanding vernal keratoconjunctivitis: beyond allergic mechanisms[J]. *Life (Basel)*, 2021, 11(10): 1012.
- [5] ABU EL-ASRAR A M, AL-MANSOURI S, TABBARA K F, et al. Immunopathogenesis of conjunctival remodelling in vernal keratoconjunctivitis[J]. *Eye (Lond)*, 2006, 20(1): 71-79.
- [6] KOVALYUK N, KAISERMAN I, MIMOUNI M, et al. Treatment of adenoviral keratoconjunctivitis with a combination of povidone-iodine 1.0% and dexamethasone 0.1% drops: a clinical prospective controlled randomized study[J]. *Acta Ophthalmol*, 2017, 95(8):

e686-e692.

- [7] 吴斯琪,杨林红,赵薇,等. 流行性角结膜炎的药物治疗效果分析[J]. 云南医药, 2021, 42(6): 536-538.
- [8] 李志杰. 春季角结膜炎的免疫病理机制和免疫治疗[J]. 眼科新进展, 2002, 22(3): 153-157.
- [9] ZHAO M, HE F Z, YANG Y, et al. Therapeutic efficacy of tacrolimus in vernal keratoconjunctivitis: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Eur J Hosp Pharm*, 2022, 29(3): 129-133.
- [10] 曾晓波,许江涛,邓敏,等. 儿童春季卡他性角结膜炎伴干眼状态与病情严重程度的相关性[J]. 昆明医科大学学报, 2020, 41(12): 89-93.
- [11] 曹雨金,钟晖,陈仁典,等. 盐酸奥洛他定联合普拉洛芬滴眼液治疗儿童春季角结膜炎的临床研究[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2018, 32(6): 476-478.
- [12] LIU S H, HAWKINS B S, NG S M, et al. Topical pharmacologic interventions versus placebo for epidemic keratoconjunctivitis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 3(3): CD013520.
- [13] BRUSCHI G, GHIGLIONI D G, COZZI L, et al. Vernal keratoconjunctivitis: a systematic review[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2023, 65(2): 277-329.
- [14] DI ZAZZO A, BONINI S, FERNANDES M. Adult vernal keratoconjunctivitis[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2020, 20(5): 501-506.
- [15] JERKINS G W, PATTAR G R, KANNARR S R. A review of topical cyclosporine a formulations-a disease-modifying agent for keratoconjunctivitis sicca[J]. *Clin Ophthalmol*, 2020, 14: 481-489.
- [16] 马可,吕仲平,廖晋英,等. 0.05% 环孢素 A 滴眼液治疗干眼的有效性和安全性临床评价[J]. 中华实验眼科杂志, 2015, 33(7): 655-659.
- [17] CAPUTO R, MARZIALI E, DE LIBERO C, et al. Long-term safety and efficacy of tacrolimus 0.1% in severe pediatric vernal keratoconjunctivitis[J]. *Cornea*, 2021, 40(11): 1395-1401.
- [18] ELTAGOURY M, ABOU SAMRA W, GHONEIM E. Safety and efficacy of topical tacrolimus 0.03% in the management of vernal keratoconjunctivitis: a non-randomized controlled clinical trial[J]. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*, 2022, 11(2): 52-63.
- [19] MAHARANA P K, SINGHAL D, RAJ N, et al. Role of combined immunomodulator therapy in severe steroid intolerant vernal keratoconjunctivitis[J]. *Eye (Lond)*, 2021, 35(3): 979-987.
- [20] CHATTERJEE S, AGRAWAL D. Tacrolimus in corticosteroid-refractory vernal keratoconjunctivitis[J]. *Cornea*, 2016, 35(11): 1444-1448.
- [21] NIVENIUS E, VAN DER PLOEG I, JUNG K, et al. Tacrolimus ointment vs steroid ointment for eyelid dermatitis in patients with atopic keratoconjunctivitis[J]. *Eye (Lond)*, 2007, 21(7): 968-975.
- [22] 祝磊,王丽娅,张俊杰,等. 0.05% 他克莫司滴眼液治疗难治性免疫相关角膜溃疡的疗效及安全性研究[J]. 中华实验眼科杂志, 2015, 33(9): 823-827.
- [23] 梁凌毅,林丽霞,刘祖国. 他克莫司点眼治疗单纯疱疹病毒性盘状角膜基质炎的疗效及其对泪膜的影响[J]. 中华实验眼科杂志, 2015, 33(1): 60-65.

(收稿日期:2023-12-29 修回日期:2024-06-14)