

## 地夸磷索钠滴眼液的作用机制及临床应用

王怡丽 综述 龚岚 审校

复旦大学附属眼耳鼻喉科医院, 上海 200031

通信作者: 龚岚, Email: 13501798683@139.com

**【摘要】** 2020 年中国干眼专家共识完善了干眼的定义和分类, 仍将泪膜稳定性异常作为干眼的核心, 并保留了泪膜成分异常的分类。地夸磷索钠是一种 P2Y<sub>2</sub> 受体激动剂, 是一种干眼治疗的新药物。地夸磷索钠滴眼液可促进黏蛋白、水液、脂质的分泌, 同时改善泪膜各层成分, 全面提高泪膜稳定性; 其还具有角膜上皮修复作用, 因此可用于治疗干眼引起的眼表损伤; 针对参与干眼发病机制中的炎症环节, 其可以抑制炎症通路和炎症因子的表达。目前已有多个中心临床试验证明了地夸磷索钠滴眼液治疗干眼的优势和有效性, 亚洲干眼共识将其作为目前水液缺乏型干眼的一线治疗药物, 以及治疗黏蛋白缺乏型干眼的首选之一。本文就地夸磷索钠的作用机制、综述其临床应用于不同类型干眼的疗效与安全性、不同泪膜成分异常的干眼治疗以及最新版中国干眼专家共识中的地夸磷索钠的应用, 深入了解其在干眼领域治疗的新进展。

**【关键词】** 干眼; 泪膜; P2Y<sub>2</sub> 受体激动剂

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200804-00560

### Mechanism and clinical application of diquaphosol sodium ophthalmic solution in dry eye patients

Wang Yili, Gong Lan

Department of Ophthalmology, Eye and ENT Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China

Corresponding author: Gong Lan, Email: 13501798683@139.com

**【Abstract】** Chinese dry eye consensus 2020 updated the definition and classification of dry eye, stressing tear-film instability as the core mechanism of dry eye. The classification criteria are complemented with tear component abnormality as an important category. As a P2Y<sub>2</sub> receptor agonist, diquaphosol sodium is a novel pharmaceutical agent for dry eye treatment. Diquaphosol sodium eye drops can promote the secretion of mucin, fluid and lipid, improve the composition of each layer of tear film, and comprehensively improve the stability of tear film. It also has the function of repairing corneal epithelium, so it can be used to treat ocular surface injury caused by dry eye. Targeting at the inflammation involved in the pathogenesis of dry eye, it can inhibit the inflammatory pathways and the expression of inflammatory factors. The advantages and effectiveness of diquaphosol sodium eye drops in the treatment of dry eye have been demonstrated in multi-center clinical trials, and the Chinese dry eye consensus 2020 has identified diquaphosol sodium eye drops as the first-line treatment for fluid deficient dry eyes and one of the first choices in the treatment of mucin-deficient dry eyes. In this paper, the mechanism, clinical efficacy and safety of diquaphosol sodium in different types of dry eyes, the treatment of different abnormal tear film components and the application of diquaphosol sodium in the Chinese dry eye consensus 2020 were reviewed, so as to deepen its new progress in the treatment of dry eye.

**【Key words】** Dry eye; Tear film; P2Y<sub>2</sub> receptor agonist

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200804-00560

干眼属于涉及多因素的综合眼科疾病, 其在全球范围内的患病率为 5%~34%<sup>[1]</sup>。2020 年新版中国干眼专家共识将干眼定义为多因素引起的慢性眼表疾病, 是由泪液的质、量及动力学异常导致的泪膜不稳定或眼表微环境失衡, 可伴有眼表炎症、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。该定义中干眼核心的发病机制仍为泪膜不稳定。新版共识在 2013 版的基础上完善了干眼分类, 保留了泪液主要成

分及功能异常的分类。泪膜不同成分质或量异常均导致泪膜稳定性下降进而引起不同类型干眼<sup>[2]</sup>。亚洲干眼协会共识提出的泪膜导向型诊断及治疗均基于泪膜成分异常。地夸磷索钠滴眼液作为泪膜导向治疗的代表药物, 不同于传统人工泪液, 其通过促进泪膜各成分的分泌, 改善泪膜稳定性, 可用于不同泪液成分异常干眼的治疗<sup>[3]</sup>。本文就地夸磷索钠的作用机制及临床研究数据进行综述, 提高对该药物的全面认知。

## 1 地夸磷索钠的作用机制

地夸磷索钠是三磷酸尿苷衍生物,作用于眼表不同部位的 P2Y<sub>2</sub> 受体,调节眼表泪液以及黏蛋白的分泌。P2Y<sub>2</sub> 受体分布于眼部不同部位,例如睑结膜和球结膜上皮、角膜上皮和睑板腺等<sup>[4]</sup>。P2Y<sub>2</sub> 受体激活后,通过激活眼表上皮细胞氯离子通道,促进液体的跨浓度梯度转运,进而促进水液及黏蛋白分泌<sup>[5]</sup>。

### 1.1 促进黏蛋白分泌

地夸磷索钠可同时促进分泌型和跨膜型黏蛋白的表达,二者对维持眼表稳态至关重要。研究表明,P2Y<sub>2</sub> 受体激动剂在家兔和大鼠干眼模型中可刺激杯状细胞分泌黏蛋白<sup>[6-7]</sup>。在家兔正常眼球结膜囊内灌注 INS365 溶液(地夸磷索钠)或生理盐水后进行结膜印迹细胞学检查后发现,INS365 能够降低家兔结膜杯状细胞过碘酸希夫染色(periodic acid Schiff,PAS)染色面积。Fujihara 等<sup>[6]</sup>通过泪腺摘除构建 SD 大鼠干眼模型结果显示,质量分数 1.0% 的 INS365 滴眼液能够使 PAS 染色区域最大瞬时降低 30%。在比较地夸磷索钠与另一种促分泌滴眼液对家兔泪液和结膜杯状细胞中分泌型黏蛋白 MUC5AC 浓度影响的实验中,在进行 15 min 的试剂灌注后,仅有地夸磷索钠组泪液中 MUC5AC 浓度增加<sup>[8]</sup>。临床研究中,Shigeyasu 等<sup>[9]</sup>分析了地夸磷索钠治疗后泪液中蛋白及黏液样物质的浓度变化,25 例患者在接受 4 周的质量分数 3% 地夸磷索钠滴眼液治疗后对临床各项指标进行评价,并对泪液中的 4 种主要蛋白质浓度进行测定,结果显示地夸磷索钠对干眼患者多项临床参数有所改善,包括泪膜破裂时间(tear film break-up time,BUT)、角膜结膜染色评分、Schirmer 试验评分,同时泪液中黏蛋白浓度明显增加。

地夸磷索钠可增加跨膜型黏蛋白的表达。体外培养人离体角膜上皮细胞,分别加入不同浓度地夸磷索钠溶液,孵育 3 h 后测定 mRNA 表达水平,评估 MUC1、MUC4 和 MUC16 基因的表达。与空白对照组相比,100 μmol/L 地夸磷索钠溶液处理后角膜上皮细胞 MUC1、MUC4 和 MUC16 基因的表达明显增加。

### 1.2 促进水液分泌

动物研究中,P2Y<sub>2</sub> 激动剂能够明显增加眼表的泪液体积<sup>[10]</sup>。临床研究中,Yokoi 等<sup>[11]</sup>对质量分数 3% 地夸磷索钠对正常人水液分泌的作用进行了研究。在这项前瞻性随机对照试验中,受试者双眼分别滴注地夸磷索钠以及人工泪液,地夸磷索钠滴眼液使用 15 min 后,眼球湿润感明显增加,对眼球表面的水液增加有明显作用。在另一项泪液分泌量相关临床试验中,对 2 种滴眼液使用 10 min 后的 Schirmer 试验评分比较后发现,3% 地夸磷索钠给药 10 min 后泪液分泌体积与基线相比明显增加,且显著优于人工泪液组(均  $P < 0.05$ )<sup>[12]</sup>。

### 1.3 促进脂质分泌

此前已有动物实验证实,地夸磷索钠点眼 2 周后能够增加小鼠睑板腺腺泡细胞分泌的脂滴数量并促进泪液的生成,从而对眼表上皮细胞起到积极的稳定作用<sup>[13]</sup>。Fukuoka 等<sup>[14]</sup>进行的随机临床试验中,对纳入的 47 例睑板腺功能障碍患者进行

3% 地夸磷索钠和人工泪液的对照研究后发现,患者使用 3% 地夸磷索钠 1 h 内,泪膜中的脂质层厚度均明显增加(均  $P < 0.05$ )。另一项试验中同样显示,正常人滴注 3% 地夸磷索钠滴眼液后 1 h 内各观察点泪膜脂质层厚度明显增加( $P < 0.05$ )<sup>[15]</sup>。

### 1.4 促进角膜上皮修复

地夸磷索钠作用机制类似胞外核苷酸,激活 P2Y<sub>2</sub> 受体介导细胞内 Ca<sup>2+</sup> 转运以及表皮生长因子受体和胞外信号调节酶的磷酸化,促进上皮细胞的增生修复<sup>[16]</sup>。Byun 等<sup>[16]</sup>研究了地夸磷索钠对角膜上皮损伤的修复作用,并对作用机制进行一系列体内及体外信号通路实验。在大鼠角膜上皮缺损的模型中,使用 3% 地夸磷索钠溶液 12 h、24 h 后,角膜上皮缺损闭合率显著高于对照组,分别为(63.4±2.0)%和(98.1±1.1)%。

### 1.5 抑制炎症反应

地夸磷索钠能够通过抑制人角膜上皮细胞高渗透应激诱导的炎症因子转录和蛋白表达,从而有效治疗炎症性角结膜疾病<sup>[17]</sup>。动物研究显示,对眼部炎症性细胞因子升高的 SD 大鼠局部外用 3% 地夸磷索钠显著增加了分泌型黏蛋白 MUC5AC 浓度,同时抑制了泪液中乳酸脱氢酶活性,促进泪液分泌,改善角膜不规则评分、荧光素染色评分、角膜上皮细胞脱落<sup>[18]</sup>。

## 2 多中心临床研究

### 2.1 III 期临床研究

日本、新加坡以及中国分别进行了 2 项 III 期临床试验,比较 3% 地夸磷索钠滴眼液和质量分数 0.1% 玻璃酸钠滴眼液治疗干眼患者的疗效及安全性<sup>[19-20]</sup>。入组患者随机接受 3% 地夸磷索钠滴眼液或 0.1% 玻璃酸钠滴眼液,6 次/d,维持 4 周,结果显示 2 项研究中 3% 地夸磷索钠组的虎红染色评分均显著低于 0.1% 玻璃酸钠组(均  $P < 0.05$ )。日本 III 期临床研究中,3% 地夸磷索钠组角膜中部荧光素染色清除率和虎红染色清除率均显著高于 0.1% 玻璃酸钠组(均  $P < 0.05$ ),同时,3% 地夸磷索钠和 0.1% 玻璃酸钠均能够延长 BUT 和改善主观症状<sup>[19]</sup>。

### 2.2 真实世界研究

Yamaguchi 等<sup>[21]</sup>和 Ohashi 等<sup>[22]</sup>进行了 2 项真实世界前瞻性研究,分别纳入 3 196 例和 589 例干眼患者,对地夸磷索钠滴眼液治疗的疗效及安全性分别进行 2 个月和 12 个月的随访观察。在接受 3% 地夸磷索钠滴眼液治疗的 3 196 例患者中,76.0% 的患者自评症状有所改善,随访期间患者的荧光素染色评分、BUT、主观症状评分均较基线明显改善(均  $P < 0.05$ ),主要的不良反应为眼分泌物、眼刺激感和眼痛<sup>[21]</sup>。为期 12 个月的真实世界疗效研究中发现,与基线相比,治疗后 3 个月起,所有患者角膜和结膜荧光素染色评分显著下降,BUT 显著延长,主观症状评分显著下降(均  $P < 0.01$ ),未发现严重或重度不良事件,大多数药物不良反应为轻度<sup>[22]</sup>。

## 3 不同泪膜成分异常的干眼治疗

### 3.1 水液缺乏型干眼

一项为期 3 个月的开放随机临床试验中,将 150 例水液缺

乏型干眼患者随机分为 3 个组, 每组 50 例, 分别比较应用含防腐剂的质量分数 0.1% 玻璃酸钠、3% 地夸磷索钠, 以及不含防腐剂的 0.1% 玻璃酸钠和 3% 地夸磷索钠联合应用的治疗效果。随访结束后, 接受 3% 地夸磷索钠单药治疗的患者各项指标均较接受 0.1% 玻璃酸钠(含防腐剂)治疗患者明显改善(均  $P < 0.05$ )<sup>[23]</sup>。Koh 等<sup>[24]</sup> 研究中纳入 16 例轻度或中度水液缺乏型干眼患者, 其中 14 例干燥综合征干眼患者, 连续使用 3% 地夸磷索钠 4 周, 患者主观症状、BUT、角膜染色评分较使用前明显改善(均  $P < 0.01$ )。Koh 等<sup>[25]</sup> 针对轻至中度水液缺乏型干眼患者长期使用 3% 地夸磷索钠, 结果显示 1 个月后, 患者干眼症状、角膜染色评分以及泪河高度均明显改善(均  $P < 0.01$ ), 3 个月后结膜染色评分改善( $P < 0.05$ ), 疗效持续至 6 个月。

### 3.2 蒸发过强型干眼

在一项定量分析睑板腺形态及其他泪膜参数的试验中, 10 例确诊为阻塞型睑板腺障碍的干眼患者接受 4 次/d 的 3% 地夸磷索钠滴眼液治疗后, 患者的 BUT 延长、睑板腺面积增加(均  $P < 0.01$ ), 认为地夸磷索钠对睑板腺障碍干眼患者有积极治疗作用<sup>[26]</sup>。另一项针对睑板腺功能障碍干眼患者的研究中, 患者接受 3% 地夸磷索钠滴眼液, 6 次/d, 连续用药 3 个月, 治疗 1 个月后, 各观察点均显示睑板腺阻塞较基线明显减少, BUT 延长, 荧光素染色评分降低(均  $P < 0.01$ )<sup>[27]</sup>。

### 3.3 黏蛋白缺乏型(短 BUT 型)干眼

针对此类干眼患者, 地夸磷索钠在改善干眼主观症状和客观眼表指标的同时, 对不同视功能指标也具有改善作用。Kaido 等<sup>[28]</sup> 对 24 例短 BUT 患者应用 3% 地夸磷索钠, 结果显示治疗后 1 个月, BUT 延长, 其中干眼症状阳性的 11 例患者视觉质量指标(视敏度和高阶相差)均显著改善(均  $P < 0.05$ )。Kobashi 等<sup>[29]</sup> 研究中, 20 例短 BUT 干眼患者(TBUT  $\leq 5$  s, 存在干眼相关症状, 荧光素染色阴性或评分小于 3 分), 使用 3% 地夸磷索钠点眼 2 周后, BUT 显著延长, 荧光素染色评分、Schirmer 试验评分和眼内散射均得到了改善(均  $P < 0.01$ )。Shimazaki-Den 等<sup>[30]</sup> 研究中入组 39 例短 BUT 干眼患者(存在干眼症状, BUT  $< 5$  s, 无角结膜上皮损伤), 使用 3% 地夸磷索钠治疗后 3 个月, 主观症状和 BUT 在用药后 1 个月和 3 个月均有显著改善(均  $P < 0.01$ )。

### 3.4 混合型干眼

白内障或角膜屈光术后干眼患者因围手术期相关因素会导致混合型干眼。在一项随机对照临床试验中, 纳入 86 例接受白内障手术后确诊干眼的患者, 分别使用 3% 地夸磷索钠和 0.1% 玻璃酸钠对照干预, 地夸磷索钠治疗组 BUT、角膜荧光素染色评分、结膜染色评分在整个试验观察期均优于玻璃酸钠治疗组(均  $P < 0.05$ )<sup>[31]</sup>。而在另一项回顾性观察研究中, 2 个组接受白内障手术的患者围术期分别使用或不使用 3% 地夸磷索钠, 地夸磷索钠治疗组术后眼表症状恢复较快, 术后 3 个月时, 地夸磷索钠治疗组 BUT 以及眼表疾病指数均有明显改善(均  $P < 0.05$ )<sup>[32]</sup>。除了白内障手术外, 一项前瞻性研究对地夸磷索钠在准分子激光原位角膜磨镶术(laser in situ keratomileusis, LASIK)术后持续干眼患者的治疗效果进行了研究。该项研究

中对 LASIK 术后 12 个月仍旧持续有干眼症状并且经人工泪液或玻璃酸钠治疗症状无改善的 15 例患者进行了 3% 地夸磷索钠滴眼液治疗, 结果显示在接受地夸磷索钠治疗后 12 周, 患者荧光素染色和丽丝胺绿染色评分降低, 干眼主观症状得到改善(均  $P < 0.05$ )<sup>[33]</sup>。

近年来随着视频终端(visual display terminal, VDT)的广泛使用, VDT 相关干眼的发生率逐渐增加。其病因复杂, 泪膜不同成分均受到影响, 主要为混合型干眼。在日本进行的一项研究对比了 VDT 相关干眼患者从现行治疗方案转为地夸磷索钠治疗的疗效, 在换用 3% 地夸磷索钠治疗后 4 周, 眼表客观指标及患者主观症状均得到一定程度改善(均  $P < 0.05$ )。

## 4 干眼共识中的地夸磷索钠的应用

亚洲干眼共识中强调泪膜稳定性, 干眼分类基于泪膜各层成分和角膜上皮异常的理论建立, 该共识中干眼的治疗原则为针对泪膜异常成分进行针对性治疗。当水液生成缺乏时, 如干燥综合征等水液缺乏型干眼, 可通过补充水液成分, 如人工泪液、玻璃酸钠、促泪液分泌剂地夸磷索钠治疗, 或在药物治疗基础上联合泪点栓塞。但人工泪液和玻璃酸钠在眼表作用时间较短, 因此, 亚洲干眼共识认为促泪液分泌剂地夸磷索钠为目前水液缺乏型干眼的一线治疗药物。当分泌型黏蛋白或跨膜型黏蛋白异常时, 可通过促黏蛋白分泌药物, 如地夸磷索钠或瑞巴派特进行治疗, 是治疗黏蛋白缺乏型干眼的首选<sup>[3]</sup>。

国际干眼共识中地夸磷索钠的定位是泪液分泌不足治疗中刺激泪液分泌的治疗药物<sup>[34]</sup>。不同于传统人工泪液的补充作用, 地夸磷索钠属于局部使用的促泪液分泌剂, 可同时促进水液和黏蛋白的分泌。

## 5 总结

不同于传统人工泪液, 地夸磷索钠滴眼液可促进水液和黏蛋白的分泌, 是目前中国唯一具有促进黏蛋白分泌作用的局部促泪液药物。地夸磷索钠滴眼液可以同时改善泪膜各层成分, 全面提高泪膜稳定性。因其具有修复角膜上皮的作用可治疗干眼引起的眼表损伤。此外, 针对参与干眼发病机制中的炎症环节, 地夸磷索钠滴眼液可抑制炎症通路和炎症因子的表达。由此可见, 地夸磷索钠滴眼液在干眼治疗方面拥有广阔的前景, 我们期待其用于各种类型干眼患者的治疗。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Messmer EM. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease[J]. Dtsch Arztebl Int, 2015, 112(5): 71-81; quiz 82. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0071.
- [2] 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)[J]. 中华眼科杂志, 2020, 56(6): 418-422. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20200316-00190.
- [3] Tsubota K, Yokoi N, Shimazaki J, et al. New perspectives on dry eye definition and diagnosis: a consensus report by the Asia Dry Eye Society

- [J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(1) : 65–76. DOI: 10. 1016/j. jtos. 2016. 09. 003.
- [4] von Kugelgen I. Pharmacology of P2Y receptors[J]. *Brain Res Bull*, 2019, 151 : 12–24. DOI: 10. 1016/j. brainresbull. 2019. 03. 010.
- [5] Li Y, Kuang K, Yerxa B, et al. Rabbit conjunctival epithelium transports fluid, and P<sub>2</sub>Y<sub>2</sub> (2) receptor agonists stimulate Cl<sup>-</sup> and fluid secretion[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2001, 281(2) : C595–602. DOI: 10. 1152/ajpcell. 2001. 281. 2. C595.
- [6] Fujihara T, Murakami T, Fujita H, et al. Improvement of corneal barrier function by the P<sub>2</sub>Y(2) agonist INS365 in a rat dry eye model[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42(1) : 96–100.
- [7] Fujihara T, Murakami T, Nagano T, et al. INS365 suppresses loss of corneal epithelial integrity by secretion of mucin-like glycoprotein in a rabbit short-term dry eye model[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2002, 18(4) : 363–370. DOI: 10. 1089/10807680260218524.
- [8] Hori Y, Kageyama T, Sakamoto A, et al. Comparison of short-term effects of diquafosol and rebamipide on mucin 5ac level on the rabbit ocular surface[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2017, 33(6) : 493–497. DOI: 10. 1089/jop. 2016. 0092.
- [9] Shigeyasu C, Yamada M, Akune Y, et al. Diquafosol sodium ophthalmic solution for the treatment of dry eye: clinical evaluation and biochemical analysis of tear composition[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2015, 59(6) : 415–420. DOI: 10. 1007/s10384-015-0408-y.
- [10] Murakami T, Fujita H, Fujihara T, et al. Novel noninvasive sensitive determination of tear volume changes in normal cats[J]. *Ophthalmic Res*, 2002, 34(6) : 371–374. DOI: 10. 1159/000067042.
- [11] Yokoi N, Kato H, Kinoshita S. Facilitation of tear fluid secretion by 3% diquafosol ophthalmic solution in normal human eyes[J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 157(1) : 85–92. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2013. 09. 009.
- [12] Miyake H, Kawano Y, Tanaka H, et al. Tear volume estimation using a modified Schirmer test: a randomized, multicenter, double-blind trial comparing 3% diquafosol ophthalmic solution and artificial tears in dry eye patients[J]. *Clin Ophthalmol*, 2016, 10 : 879–886. DOI: 10. 2147/OPHT. S105275.
- [13] Ikeda K, Simsek C, Kojima T, et al. The effects of 3% diquafosol sodium eye drop application on meibomian gland and ocular surface alterations in the Cu, Zn-superoxide dismutase-1 (Sod1) knockout mice[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018, 256(4) : 739–750. DOI: 10. 1007/s00417-018-3932-x.
- [14] Fukuoka S, Arita R. Tear film lipid layer increase after diquafosol instillation in dry eye patients with meibomian gland dysfunction: a randomized clinical study[J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9(1) : 9091 [2020-07-14]. <https://www.nature.com/articles/s41598-019-45475-7>. DOI: 10. 1038/s41598-019-45475-7.
- [15] Fukuoka S, Arita R. Increase in tear film lipid layer thickness after instillation of 3% diquafosol ophthalmic solution in healthy human eyes[J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(4) : 730–735. DOI: 10. 1016/j. jtos. 2017. 03. 005.
- [16] Byun YS, Yoo YS, Kwon JY, et al. Diquafosol promotes corneal epithelial healing via intracellular calcium-mediated ERK activation[J]. *Exp Eye Res*, 2016, 143 : 89–97. DOI: 10. 1016/j. exer. 2015. 10. 013.
- [17] Kim YH, Yang IJ, Nguyen L, et al. Effect of diquafosol on hyperosmotic stress-induced tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 expression in human corneal epithelial cells[J]. *Korean J Ophthalmol*, 2020, 34(1) : 1–10. DOI: 10. 3341/kjo. 2019. 0046.
- [18] Li X, Kang B, Eom Y, et al. The protective effect of a topical mucin secretagogue on ocular surface damage induced by airborne carbon black exposure[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(1) : 255–264. DOI: 10. 1167/iiov. 18-25964.
- [19] Takamura E, Tsubota K, Watanabe H, et al. A randomised, double-masked comparison study of diquafosol versus sodium hyaluronate ophthalmic solutions in dry eye patients[J]. *Br J Ophthalmol*, 2012, 96(10) : 1310–1315. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2011-301448.
- [20] Gong L, Sun X, Ma Z, et al. A randomised, parallel-group comparison study of diquafosol ophthalmic solution in patients with dry eye in China and Singapore[J]. *Br J Ophthalmol*, 2015, 99(7) : 903–908. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2014-306084.
- [21] Yamaguchi M, Nishijima T, Shimazaki J, et al. Clinical usefulness of diquafosol for real-world dry eye patients: a prospective, open-label, non-interventional, observational study[J]. *Adv Ther*, 2014, 31(11) : 1169–1181. DOI: 10. 1007/s12325-014-0162-4.
- [22] Ohashi Y, Munosue M, Shimazaki J, et al. Long-term safety and effectiveness of diquafosol for the treatment of dry eye in a real-world setting: a prospective observational study[J]. *Adv Ther*, 2020, 37(2) : 707–717. DOI: 10. 1007/s12325-019-01188-x.
- [23] Hwang HS, Sung YM, Lee WS, et al. Additive effect of preservative-free sodium hyaluronate 0. 1% in treatment of dry eye syndrome with diquafosol 3% eye drops[J]. *Cornea*, 2014, 33(9) : 935–941. DOI: 10. 1097/ICO. 0000000000000213.
- [24] Koh S, Maeda N, Ikeda C, et al. Effect of diquafosol ophthalmic solution on the optical quality of the eyes in patients with aqueous-deficient dry eye[J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2014, 92(8) : e671–675 [2020-07-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24863298/>. DOI: 10. 1111/aos. 12443.
- [25] Koh S, Ikeda C, Takai Y, et al. Long-term results of treatment with diquafosol ophthalmic solution for aqueous-deficient dry eye[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2013, 57(5) : 440–446. DOI: 10. 1007/s10384-013-0251-y.
- [26] Arita R, Suehiro J, Haraguchi T, et al. Topical diquafosol for patients with obstructive meibomian gland dysfunction[J]. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97(6) : 725–729. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2012-302668.
- [27] Amano S, Inoue K. Effect of topical 3% diquafosol sodium on eyes with dry eye disease and meibomian gland dysfunction[J]. *Clin Ophthalmol*, 2017, 11 : 1677–1682. DOI: 10. 2147/OPHT. S148167.
- [28] Kaido M, Uchino M, Kojima T, et al. Effects of diquafosol tetrasodium administration on visual function in short break-up time dry eye[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2013, 29(6) : 595–603. DOI: 10. 1089/jop. 2012. 0246.
- [29] Kobashi H, Kamiya K, Igarashi A, et al. Intraocular scattering after instillation of diquafosol ophthalmic solution[J/OL]. *Optom Vis Sci*, 2015, 92(9) : e303–309 [2020-07-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25551688/>. DOI: 10. 1097/OPX. 0000000000000490.
- [30] Shimazaki-Den S, Iseda H, Dogru M, et al. Effects of diquafosol sodium eye drops on tear film stability in short BUT type of dry eye[J]. *Cornea*, 2013, 32(8) : 1120–1125. DOI: 10. 1097/ICO. 0b013e3182930b1d.
- [31] Park DH, Chung JK, Seo DR, et al. Clinical effects and safety of 3% diquafosol ophthalmic solution for patients with dry eye after cataract surgery: a randomized controlled trial[J]. *Am J Ophthalmol*, 2016, 163 : 122–131. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2015. 12. 002.
- [32] Lee H, Kim SM, Choi S, et al. Effect of diquafosol three per cent ophthalmic solution on tear film and corneal aberrations after cataract surgery[J]. *Clin Exp Optom*, 2017, 100(6) : 590–594. DOI: 10. 1111/cxo. 12521.
- [33] Mori Y, Nejima R, Masuda A, et al. Effect of diquafosol tetrasodium eye drop for persistent dry eye after laser in situ keratomileusis[J]. *Cornea*, 2014, 33(7) : 659–662. DOI: 10. 1097/ICO. 0000000000000136.
- [34] Jones L, Downie LE, Korb D, et al. TFOS DEWS II management and therapy report[J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(3) : 575–628. DOI: 10. 1016/j. jtos. 2017. 05. 006.

(收稿日期: 2020-08-04 修回日期: 2020-10-12)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)