

干眼药物研究的沿革与展望

王明武¹ 于莉²

¹NeuVision 医学研究所 亚利桑那大学医学院眼科学和视觉科学系,美国亚利桑那州图桑市 85710;² 深圳市眼科医院 暨南大学附属深圳眼科医院 深圳眼科学重点实验室 518004

通信作者:王明武,Email:mingwuwang@hotmail.com

【摘要】 干眼是一种多因素诱导的眼部常见病和多发病,严重的干眼不但给患者的工作和生活带来影响,同时也增加了其他眼疾并发症的风险。由于发病机制比较复杂,治疗周期较长,干眼已成为一个重要的社会公共卫生问题。传统的干眼治疗药物通常可以减轻干眼症状但不能彻底消除干眼症状,因而远远不能满足临床的需要。国内外新上市的抑制 T 细胞功能的抗炎药物以及促进泪液分泌的干眼药物一定程度上标志着干眼药剂研究的快速进展,但临床上干眼治疗的局面尚未因此明显改善。干眼的治疗仍面临着很大挑战,干眼新药的研发仍有很大空间。对于眼发病机制的深入研究是今后干眼靶向治疗的基础,目前干眼药物研发取得的进展为临床上干眼的治疗方案设计提供了新的选择。眼科医生应密切关注干眼相关的研究进展和干眼药物的作用机制,以更好地服务于广大患者。

【关键词】 干眼; 环孢素 A; 他克莫司; Xiidra; 氨溴索; 全氟己基辛烷

基金项目: 深圳市科创委自由探索项目 (JCYJ20170306140638792); 深圳市科创委国际合作项目 (GJHZ20180929145202083)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200204-00049

Evolution and outlook of dry eye pharmaceutical research

Mingwu Wang¹, Yu Li²

¹NeuVision Medical Institute, Department of Ophthalmology and Vision Science, University of Arizona College of Medicine, Tucson 85710, USA; ²Shenzhen Eye Hospital, Jinan University Affiliated Shenzhen Eye Hospital, Shenzhen Key Laboratory of Ophthalmology, Shenzhen 518004, China

Corresponding author: Mingwu Wang, Email: mingwuwang@hotmail.com

【Abstract】 Dry eye is a common, highly prevalent and multifactorial ocular disease. Severe dry eye not only has a serious impact on the patient's work performance and quality of life, but also increases the risk of other ocular disease complications. Due to its complex pathogenesis and prolonged treatment cycle, dry eye has become an important social and public health problem. Traditional dry eye drugs can usually alleviate, but not completely eliminate, the symptoms of dry eye, and are far from meeting current clinical demands. Newly marketed domestic and foreign anti-inflammatory drugs that inhibit T cell function as well as drugs that promote tear secretion represent, to some extent, the rapid progress of dry eye drug research. Even so, the overall state of clinical dry eye management has not been significantly improved. Dry eye treatment still faces great challenges; a huge gap exists between clinical needs and the development of new drugs. Insightful research on the pathogenesis of dry eye is the basis for identifying new pharmaceutical targets. Progress in the research and development of dry eye drugs brings about new options for treatment strategies. Ophthalmologists should keep updated to the research progress in dry eye and to the mechanism of actions of new drugs in order to better serve dry eye patients.

【Key words】 Dry eye; Cyclosporin A; Tacrolimus; Xiidra; Ambroxol; Perfluorohexyloctane

Fund program: Shenzhen Scientific Development Commission Freedom of Exploration Fund (JCYJ20170306140638792); Shenzhen Scientific Development Commission International Collaboration Project (GJHZ20180929145202083)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200204-00049

干眼是常见的眼表疾病,其病因复杂,病情受年龄、用眼强度、激素水平、自身免疫性疾病、药物、角膜屈光手术、环境等诸多因素的影响。中国干眼的发病

率为 21%~30%^[1],严重影响各个年龄层的人群。干眼会导致角膜炎及视力下降,重症干眼可引起角膜溃疡,甚至致盲,目前已成为重要的社会公共卫生问题。

干眼是一种多因素疾病,主要特征是不同原因造成的泪膜稳态失衡,继而导致泪液渗透压升高、眼表的炎症反应和神经功能异常,此外,除了干眼的器质性病变外,功能性干眼的概念也逐渐引起重视。随着对于干眼发病机制认识的不断深入,干眼治疗药物研发面临新的挑战。泪膜由水、脂类、黏蛋白和抗菌物质组成,是保护角结膜不受外源性微生物、化学物质和环境影响的屏障,有利于维持清晰视觉所需的光滑折光表面,其中盐、水、黏蛋白等成分占绝大部分,表层的脂类层有防止水液蒸发的作用。由于细胞膜脂质成分天然的疏水性,黏蛋白可将泪膜固定在眼表并起润滑和保护眼表组织的作用,凝胶状黏蛋白则决定上皮黏液层的流变特性。MUC5AC 是由结膜上皮中杯状细胞分泌的一种主要的凝胶状黏蛋白,能够起表面活性剂的作用,使泪膜均匀地铺展湿润疏水性上皮细胞表面,瞬目则有利于均匀分布的结膜黏蛋白清除眼表的杂物和病原体,因此泪液中黏蛋白的重要性不可低估。眼表疾病可造成结膜杯状细胞密度和黏蛋白数量的改变,引起严重干眼,如 Sjögren 综合征甚至可以表现为杯状细胞的完全丧失伴终末期角化^[2]。目前中国按泪液来源组织的不同将干眼细分为水液缺乏型、脂类缺乏型、黏蛋白缺乏型、泪液动力学异常型和混合型干眼^[1]。干眼症状主要表现为干涩感、异物感、烧灼感、痒感、视物模糊、眼红、角膜接触镜不耐受等。国内外治疗干眼的方法主要包括保护黏膜的眼表润滑剂(包括人工泪液)和抗眼表炎症药物的应用、泪小点塞置放以减少泪液流失以及眼睑的物理疗法以恢复睑板腺的脂类分泌功能,但是各种方法仅能够减轻却无法彻底消除干眼症状,更不能治愈干眼。因此对于干眼发病机制进行深入研究以发现新的干眼药物十分重要。

1 人工泪液替代疗法和润滑剂

人工泪液点眼属于替代疗法,可相对增加眼表湿度和改善干眼症状,甚至有助于改善患眼视力。当前临床上应用的人工泪液种类繁多,剂型包括溶液、凝胶和软膏,各剂型间的主要差别在于黏度、成分及是否含防腐剂。低黏度的人工泪液往往是治疗轻度干眼的一线选择,高黏度的人工泪液和软膏则更适用于中、重度干眼的治疗。另外,含有油性成分的人工泪液有利于睑板腺功能障碍引起的脂类缺乏型干眼的治疗。

2 黏液溶解剂

常用的黏液溶解剂类药物为质量分数 5%~10% 乙酰半胱氨酸,主要用于严重干眼的并发症——丝状

角膜炎的治疗。这类制剂可溶解角膜上附着的由变性上皮细胞和黏液构成的细丝状物,缓解患眼的视物模糊、疼痛等症状。目前国内外市场尚无商品出售,治疗用药可用商用乙酰半胱氨酸注射液临时配制。

3 维生素 A 类制剂

维生素 A 对于正常角膜上皮的生长和分化十分重要,维生素 A 的缺乏可引起眼表和其他器官、组织的干燥。许多食物中富含维生素 A,而且多数营养成分在人体内都有储备,因此除非有肠道吸收障碍疾病者,人群中维生素 A 缺乏者并不常见。迄今全身或眼表补充维生素 A 有助于干眼治疗的临床证据并不充分。

4 血清制剂

血清中含有多种生长因子和抗炎因子,能够抑制与干眼发生和进展有关的促炎症分子,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)。自体或亲属血清,甚至供体脐带血清在无菌条件下制备的滴眼液可用于干眼的治疗,临床上亦有明显疗效。然而,血清滴眼液的来源有一定困难,需要定期采集血液样本,此外血清在冰箱中保存的时间短,且有微生物污染的风险。因此血清滴眼液常用于比较严重的干眼,比如 Sjögren 综合征以及移植抗宿主病的患者^[3]。

5 眼表抗炎药

眼表炎症参与干眼的疾病过程。临床证据表明,抗炎药物局部应用可抑制眼表炎症介质,减轻干眼症状和体征。传统的眼局部抗炎药物包括四环素类、糖皮质激素和非甾体类抗炎药。四环素类药物可抑制眼表组织中的 MMP-9 活性,下调炎症因子白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和 TNF- α 的表达,口服后对眼睑炎症,如眼型酒渣鼻有肯定疗效。多西环素和米诺环素为常用的眼表抗炎药,目前没有达成共识的标准剂量,医生可根据患者情况做相应调整。糖皮质激素类药物治疗干眼的效果有充分的临床研究证据支持,但长期应用会出现不良反应,因此临床上主要用于在其他疗法效果显现之前阶段对于干眼症状的应急性缓解。非甾体类抗炎药对于干眼的治疗效果有限,甚至可能造成角膜上皮损伤,因此不是干眼治疗的首选药物。

较新的治疗干眼的免疫抑制剂包括环孢素 A(cyclosporine A, CsA)^[4]、他克莫司(tacrolimus, FK506)和 Xiidra(lifitegrast 5%)。CsA 是钙调神经磷酸酶抑制剂,可下调活性 T 细胞的核转录因子,阻止

其释放炎症细胞介素。CsA 通过抑制结膜和泪腺的炎症促进泪液分泌。还有研究显示, CsA 可增加结膜杯状细胞密度, 抑制结膜上皮细胞凋亡。但美国的临床应用疗效结果显示, 0.05% CsA (Restasis) 对于眼的疗效并不明显^[5]。他克莫司的作用机制与 CsA 类似, 但其抑制 T 细胞增生反应的能力却增强约 100 倍。他克莫司滴眼液未在美国批准上市, 口服他克莫司可增加慢性移植物抗宿主病患者的泪液分泌量。顾正宇等^[6]研究发现, 质量分数 0.1% FK506 滴眼液可改善慢性移植物抗宿主病相关干眼的主观症状和客观指标, 如减轻干眼症状, 提高泪液分泌量及泪膜稳定性, 减轻角膜上皮损伤。目前美国市场上只有他克莫司皮肤外用软膏, 虽然用其治疗干眼仍属超适应证用药, 但对慢性 Sjögren 综合征及移植物抗宿主病等引起的干眼有较好的效果^[7]。Xiidra 是美国 FDA 于 2016 年 7 月批准的干眼治疗新药, 属于淋巴细胞功能相关抗原-1 阻断剂, 可阻断 T 淋巴细胞通过该抗原与组织表面的细胞间黏附分子-1 的结合, 从而抑制 T 淋巴细胞的激活和增生, 进而减少炎症介质的释放^[8]。Xiidra 的疗效与 0.05% CsA 类似, 二者除不良反应不同外, Xiidra 用药后约 6 周即可判断疗效, 而 0.05% CsA 则需 3~6 个月。由此可见, 上述新药的出现并没有显著改善干眼临床治疗的局面, 主要原因是抑制淋巴细胞的药物局部应用后见效慢且疗效有限。干眼抗炎新药的开发仍有很大空间, 对 CsA 浓度和剂型的改良也在继续研究中。

HBM9036 是经分子工程改造的全人源 TNF 受体-1 片段, 具有局部中和 TNF 的作用。2019 年 10 月, 和铂医药结束了 HBM9036 在中国的 II 期临床试验, 结果显示 0.25% HBM9036 用于中重度干眼患者, 每天点眼 2 次, 8 周后角膜染色评分即有显著改善。该研究结果已于 2020 年 11 月在厦门举行的中华医学会第 25 次全国眼科学术大会上发表 (<https://ccos2020.sciconf.cn/cn/web/index/1090>, Poster No. : 1719932)。

6 促进泪液分泌类药物

硝酸毛果芸香碱和盐酸西维美林已被 FDA 批准用于口服治疗 Sjögren 综合征患者的口干症状, 这类药物通过与乙酰胆碱 M 受体结合刺激腺体的分泌功能。临床应用结果显示, 用药后患眼部症状及孟加拉玫瑰红染色指标改善, 但 Schirmer 试验结果显示泪液分泌量并未增加, 常见的不良反应包括多汗、头痛、恶心和呕吐, 西维美林比硝酸毛果芸香碱不良反应少。

嘌呤能 P2Y₂ 受体广泛分布于眼表上皮细胞, 可

调节黏膜对黏蛋白、盐、水等泪液成分的分泌。P2Y₂ 受体激动剂是一种全新机制的干眼治疗药物, 有望调节结膜黏膜功能, 达到黏蛋白、盐、水等泪液成分的平衡, 综合改善眼表水合作用, 从而维护眼表泪膜的稳态。地夸磷索钠和瑞巴派特都属于此类药物。目前的研究发现, 处于研究阶段的药物 JBP485 (源自胎盘提取物的二肽) 可增强兔结膜上皮杯状细胞中 MUC5AC 的表达, 以剂量依赖性的方式促进泪液分泌。近年还有研究表明, 地夸磷索钠滴眼液可改善与睑板腺功能异常相关的睑缘病变。因为 P2Y₂ 受体也分布于睑板腺泡及导管, 因此推测其对睑缘病变的疗效可能是药物直接作用于睑板腺的结果^[9]。2019 年 11 月日本参天制药株式会社在中国上市的质量分数 3% 地夸磷索钠滴眼液的临床观察结果显示, 3% 地夸磷索钠滴眼液可减轻角膜染色程度和干眼症状, 促进眼表正常结构完整性的恢复^[10]。该药物的实际效果仍需大规模的临床试验进行验证, 但所建议的每天 6 次的点眼频次可能会影响患者的依从性。

在许多组织中, 水通道蛋白 (aquaporin, AQP) 参与由渗透压驱动的穿细胞膜水运输过程, 以维持体腔液体量和盐介质的平衡, 人结膜上皮只有 AQP4 和 AQP5 蛋白发挥选择性转运的作用。我们实验室对双侧切除主泪腺、哈氏腺体和瞬膜的新西兰白兔模型进行观察, 发现术后模型兔泪液分泌并没有下降, 而这种代偿性泪液分泌的增加大部分由结膜组织完成, 其主要分子基础是结膜上皮中 AQP4 和 AQP5 表达的显著上调^[11]。后续研究又提示, 结膜上皮 AQP5 和 MUC5AC 共同存在于同一蛋白复合体中, 二者在眼表组织存在着密切的依赖性调节机制, 即当结膜组织中 AQP5 的表达被激活且表达上调时, MUC5AC 的表达也随即上调^[12]。基于此机制, 我们最近发现小分子化合物氨溴索及其衍生物溴己新具有激活和上调结膜细胞中 AQP5 和 MUC5AC 的作用, 因此可能对干眼有治疗作用。在双侧手术切除主泪腺和瞬膜的新西兰白兔干眼模型上, 与玻璃酸钠和生理盐水比较, 氨溴索和溴己新皆可显著地促进结膜泪液的分泌并加速角膜表面荧光染色指数的改善。我们的研究还证明氨溴索和溴己新有抑制 TNF- α 的作用, 甚至可能促进细胞中性脂质 (睑板腺的主要成分) 的合成。这些结果表明, 与 P2Y₂ 受体类似, 结膜细胞中 AQP 参与维持眼表泪液量和盐介质平衡, 促进黏蛋白分泌, 甚至可能参与刺激睑板腺脂类的合成, 是可利用的药物分子靶点。我们发现, 氨溴索每天 2 次点眼, 在 2 周内即可达到显著刺激兔泪液分泌的效果^[12]。

7 纯油性的新型干眼治疗药物

全氟己基辛烷(perfluorohexyloctane, NOV03)是针对睑板腺功能异常性干眼的在研新药,属纯油性,具有很多潜在优点。因为无水,微生物不易生长,因而不需防腐剂。因为无 pH 值,因此不会影响泪液渗透压,患者应该更容易耐受。油的表面张力低,无需添加表面活性物质,与盐溶液比较,纯油性药物在眼表面更容易扩散,有助于泪膜的稳定。另外,NOV03 可以溶解脂类,可能有助于阻塞在睑板腺口的脂类的融化。2018 年 5 月结束的多中心、随机分组、双盲测试的 2 期临床试验显示,患者用药后 2 周干眼症状以及角膜损伤分数均以剂量依赖性的方式明显改善,且疗效持续了整个试验期(8 周)^[13]。但一个稍早进行的临床试验同样是每天点眼 4 次,在 4 周的试验期内却仅观察到了泪液厚度增加,未见角膜荧光染色、泪膜破裂时间和干眼症状评分的显著改善^[14]。值得指出的是,2 个临床试验均以生理盐水作为对照。我们认为 NOV03 应与同为油质的制剂进行比较,比如某种常加于人工泪液中的矿物油或 Omega-3。

8 其他作用机制的干眼药物研究

瑞典 Redwood Pharma 公司于 2020 年 3 月发布了其治疗干眼滴眼液 RP101 的 II 期临床试验结果。RP101 为含低剂量雌激素类似物的缓释剂,通过恢复眼表局部雌激素水平来维持正常的泪液生成,是用于更年期妇女中重度干眼的一种激素替代疗法。RP101 每天点眼 1 次或 2 次,疗程 90 d,结果显示治疗组泪液分泌量增加了 1 倍,泪液稳定性显著改善,多项干眼指征与治疗前比较差异有统计学意义,一些患者甚至在给药 2 周时即可见效,最常见的不良反应为视物模糊、眼痛及眼部刺激症状,与干眼的症状重叠,但安全性可以肯定(<https://redwoodpharma.com/2020/03/12/rp101-phase-ii-clinical-results/>)。

正在进行 II 期临床试验的重组润滑素(rh-lubricin, ECF843)是由 Lubris BioPharma 开发的一种内源性糖蛋白。润滑素表达于承受剪力或机械摩擦的组织表面,包括眼表组织。润滑素结合于眼表组织而起保护作用,其缺乏已在干眼患者中得到证实。一个为期 2 周的小样本 II 期临床研究发现,与玻璃酸钠比较,重组润滑素滴眼液可以改善中度干眼患者的眼部症状,泪液分泌量、泪膜稳定性、角膜荧光染色等指标均得到明显改善,展示了良好的干眼治疗潜力,且受试者无不良反应^[15]。

Oyster PointPharma 研发的 OC-01(varenicline)是一种高度选择性的烟碱乙酰胆碱受体激动剂,主要作用机制是以鼻喷给药激活三叉神经副交感神经通路,以刺激自然产生泪膜的腺体和细胞,增加泪液量。在 OC-01 的 II b 期多剂量、安慰剂对照试验中,患者按需喷用 28 d,患眼 Schirmer 评分平均变化 >10 mm,与治疗前比较差异有统计学意义,EDS 评分差异也有统计学意义。虽然该临床试验结果目前无明显眼部不良事件和药物相关不良反应的报告,但长期应用可能造成鼻黏膜充血及肥厚,甚至增加鼻道分泌物。该药已于 2020 年 12 月向美国 FDA 递交了入市(NDA)申请(<https://www.globenewswire.com/news-release/2020/12/18/2147712/0/en/Oyster-Point-Pharma-submits-New-Drug-Application-to-the-U-S-Food-and-Drug-Administration-for-OC-01-varenicline-Nasal-Spray-for-the-Treatment-of-Signs-and-Symptoms-of-Dry-Eye-Diseas.html>)。

Tivanisiran 是 Sylentis 公司开发的合成双链小干扰 RNA 寡核苷酸,能选择性抑制瞬时电位香草醛亚型-1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)的表达,属针对神经性疼痛干眼的基因疗法。离子通道 TRPV1 在角膜中充当疼痛传感器,介导经三叉神经传入纤维的痛觉输入。TRPV1 的表达与应激产生的炎症和纤维增生有关。II 期和 III 期临床试验结果显示,1.125% tivanisiran 能够明显减轻眼部不适及疼痛,同时改善干眼患者的结膜充血状态,安全性也较好^[16]。

RGN-259 是 RegeneRx 开发的以胸腺素 $\beta 4$ (thymosin beta 4, T $\beta 4$)为活性成分的新型肽滴眼液,用于治疗干眼和神经营养性角膜病。临床前研究显示,T $\beta 4$ 可以促进角膜上皮细胞迁移,增进细胞-细胞和细胞-间质间的接触,减少细胞凋亡并减轻角膜炎症(<http://www.regenerx.com/RGN-259>)。III 期临床试验(ARISE-2)于 2017 年 10 月结束,结果证明质量分数 0.1% RGN-259 具有良好的安全性、舒适度及耐受性。干眼症状在治疗后 15 d 显著改善,角膜染色也分别在治疗后 15 d 和 29 d 明显改善。III 期临床试验(ARISE-3)于 2020 年 11 月结束,但至今尚未见到实验结果分析的正式报道(<https://www.pnnewswire.com/news-releases/last-patient-last-visit-completed-in-regenerx-phase-3-dry-eye-clinical-trial-301168735.html>)。

Avizorex Pharma 是一家专注于眼科药物研发的西班牙企业,其主要产品 AVX-012 于 2019 年早期完成干眼的 I/II a 期研究。AVX-012 的活性成分是 TRPM8 离子通道的选择性激动剂。TRPM8 属调节眼表湿度和瞬目频率的冷传感器和渗透压传感器,分布

于中枢及周围神经。温度、压力、炎症因子等均可使其激活而造成冷和痛的感觉。以生理方式刺激此传感器可能有利于恢复泪膜稳定性并减轻干眼患者的临床症状。选择性激动 TRPM8 离子通道等于主动驱动眼表经冷传感器和渗透压传感器的生理反射,这一作用是否会增加眼部不适仍有待观察。2019 年 11 月该公司被 Aerie 收购,2020 年 9 月,美国 FDA 已接受该药进入临床试验的申请 (<https://www.healio.com/news/ophthalmology/20200929/fda-accepts-ind-application-for-aerie-dry-eye-disease-candidate>)。

干眼是一种患病率较高的慢性疾病,基于体征进行统计的患病率高于基于症状者。女性、高龄、亚洲人群、睑板腺功能障碍、结缔组织病和干燥综合征是干眼主要和明确的危险因素,因此干眼也是一种多因素致病的眼病^[17],其治疗决策需要对每例干眼患者的致病病因和类型等因素进行综合分析,在设计个体化综合治疗方案的同时了解各种治疗方法,尤其是各种药物的作用特点。各类干眼药物的作用机制、效果、起效时间、不良反应均不相同,眼科医生应根据干眼患者炎症反应的原因、类型、严重程度制定单独或组合用药的治疗方案,以获得最佳的治疗效果,并尽可能减少药物的不良反应^[18]。近年来,干眼相关研究取得了较大的进展,随着我们对于干眼发病机制的揭示和对于干眼认识的逐渐加深,针对干眼发病机制中新靶点的创新药物将不断应运而生。我们认为,鉴于干眼的多因素特点以及复杂的发病机制,未来理想的干眼药物应该针对多靶点并具有复合功能,而目前已上市或在研的药物几乎都是针对单一靶点机制的。眼科医生应紧密跟踪干眼相关的组织病理机制、免疫机制、炎症机制等交叉学科的研究方向,充分了解影响干眼发生的各种诱导因素,关注各种类型干眼发病机制的新靶向药研究结果,在临床上合理设计干眼患者的治疗方案,以达到药物治疗干眼的最大收益。

利益冲突 王明武为表面应用氨溴索治疗眼表疾病的国际专利发明人之一,其他作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 干眼临床诊疗专家共识(2013年)[J]. 中华眼科杂志, 2013, 49(1): 73-75. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2013. 01. 020.
- [2] Pflugfelder SC, Bian F, Gumus K, et al. Severity of Sjögren's syndrome keratoconjunctivitis sicca increases with increased percentage of conjunctival antigen-presenting cells [J/OL]. Int J Mol Sci, 2018, 19(9): 2760 [2020-01-26]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/9/2760>. DOI: 10. 3390/ijms19092760.
- [3] Versura P, Profazio V, Buzzi M, et al. Efficacy of standardized and quality-controlled cord blood serum eye drop therapy in the healing of severe corneal epithelial damage in dry eye [J]. Cornea, 2013, 32(4): 412-418. DOI: 10. 1097/ICO. 0b013e3182580762.
- [4] 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. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2015. 07. 018. Ma K, Lyu ZP, Liao JY, et al. Efficacy and safety of 0.05% cyclosporine A ophthalmic emulsion in treatment of dry eye [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2015, 33(7): 655-659. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2015. 07. 018.
- [5] Schwartz LM, Woloshin S. A clear-eyed view of restasis and chronic dry eye disease [J]. JAMA Intern Med, 2018, 178(2): 181-182. DOI: 10. 1001/jamainternmed. 2017. 7904.
- [6] 顾正宇, 廖荣丰. 0.1%他莫司滴眼液治疗慢性移植抗宿主病相关干眼症疗效的评估 [J]. 临床眼科杂志, 2017, 25(4): 289-292. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-8422. 2017. 04. 001. Gu ZY, Liao RF. Efficacy of FK506 in the treatment of dry eye patients with chronic graft-versus-host disease [J]. J Clin Ophthalmol, 2017, 25(4): 289-292. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-8422. 2017. 04. 001.
- [7] Moscovici BK, Holzchuh R, Chiacchio BB, et al. Clinical treatment of dry eye using 0.03% tacrolimus eye drops [J]. Cornea, 2012, 31(8): 945-949. DOI: 10. 1097/ICO. 0b013e31823f8e9b.
- [8] Tauber J, Karpecki P, Latkany R, et al. Lifitegrast ophthalmic solution 5.0% versus placebo for treatment of dry eye disease: results of the randomized phase III OPUS-2 study [J]. Ophthalmology, 2015, 122(12): 2423-2431. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2015. 08. 001.
- [9] 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/OPTH. S148167.
- [10] 王怡丽, 龚岚. 地夸磷索钠滴眼液的作用机制及临床应用 [J]. 中华实验眼科杂志, 2020, 38(12): 1087-1090. DOI: 10. 3760. cma. j. cn115989-20200804-00560. Wang YL, Gong L. Mechanism and clinical application of diquafosol sodium ophthalmic solution in dry eye patients [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2020, 38(12): 1087-1090. DOI: 10. 3760. cma. j. cn115989-20200804-00560.
- [11] Bhattacharya D, Ning Y, Zhao F, et al. Tear production after bilateral main lacrimal gland resection in rabbits [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(13): 7774-7783. DOI: 10. 1167/iovs. 15-17550.
- [12] Yu L, Bhattacharya D, Wang Z, et al. Topical administration of ambroxol eye drops augments tear secretion in rabbits [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, In press.
- [13] Bhattacharya D, Yu L, Wang M. Expression patterns of conjunctival mucin 5AC and aquaporin 5 in response to acute dry eye stress [J/OL]. PLoS One, 2017, 12(11): e0187188 [2020-01-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29112967/>. DOI: 10. 1371/journal.pone. 0187188.
- [14] Schmidl D, Bata AM, Szegedi S, et al. Influence of perfluorohexyloctane eye drops on tear film thickness in patients with mild to moderate dry eye disease: a randomized controlled clinical trial [J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2020, 36(3): 154-161. DOI: 10. 1089/jop. 2019. 0092.
- [15] Lambiasi A, Sullivan BD, Schmidt TA, et al. A two-week, randomized, double-masked study to evaluate safety and efficacy of lubricin (150 µg/mL) eye drops versus sodium hyaluronate (HA) 0.18% eye drops (Vismed®) in patients with moderate dry eye disease [J]. Ocul Surf, 2017, 15(1): 77-87. DOI: 10. 1016/j. jtos. 2016. 08. 004.
- [16] Veronica R, Victoria G, Anne-Marie B, et al. Clinical results of tivanisiran, a siRNA for the treatment of dry eye disease [J/OL]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2019, 60(9): 6738 [2020-01-26]. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2745660>.
- [17] 晏晓明. 解读国际泪膜与眼表协会 2017 年干眼专家共识中的干眼流行病学 [J]. 中华实验眼科杂志, 2019, 37(3): 226-228. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2019. 03. 013.
- [18] 刘祖国. 干眼的临床诊断与治疗亟待规范化和精细化 [J]. 中华眼科杂志, 2017, 53(9): 641-644. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2017. 09. 001. Liu ZG. Emphasis on standardization and refinement in the diagnosis and treatment of dry eye [J]. Chin J Ophthalmol, 2017, 53(9): 641-644. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2017. 09. 001.

(收稿日期:2020-02-04 修回日期:2021-01-02)

(本文编辑:尹卫靖 刘艳)