

睑板腺功能障碍药物治疗研究进展

黎颖莉¹ 综述 刘祖国² 审校

¹南方医科大学珠江医院(第二临床医学院)眼科,广州 510280;²厦门大学眼科研究所 厦门大学附属翔安医院 厦门大学附属厦门眼科中心,厦门 361102

通信作者:刘祖国,Email:zuguoliu@xmu.edu.cn

【摘要】 睑板腺功能障碍(MGD)是一种慢性、弥漫性睑板腺异常,其病因众多,发病机制复杂且患病率高,已经成为临床上常见的眼表疾病之一。MGD 的治疗是近年来临床研究的热点和难点,主要包括改善生活方式、物理治疗、药物治疗、手术治疗,其中药物治疗占重要地位。按照作用机制可将治疗 MGD 的药物大致分为 3 大类:第 1 类是改善泪液质量和泪膜稳定性的药物,包括人工泪液和眼表润滑剂、促泌剂(促进脂质、水液以及黏蛋白分泌)和雄激素等;第 2 类是改善眼表微环境的药物,包括局部及全身应用抗生素、糖皮质激素类滴眼液、非甾体类抗炎药、免疫抑制剂、除螨药物等;第 3 类是营养补充剂和神经保护剂,包括维生素 D3、 ω -3 脂肪酸、自体血清等。本文就目前临床常用及研究较多的 MGD 治疗药物进行综述,为 MGD 临床治疗和研究提供参考。

【关键词】 睑板腺功能障碍; 干眼; 药物治疗

基金项目: 国家自然科学基金项目(81800804); 广东省教育厅高水平大学建设经费南方医科大学临床研究启动项目(LC2016YM017)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20211202-00668

Advances in drug therapy of meibomian gland dysfunction

Li Yingli¹, Liu Zuguo²

¹Department of Ophthalmology, Zhujiang Hospital, Southern Medical University/The Second School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510280, China; ²Affiliated Xiamen Eye Center of Xiamen University, Xiang'an Affiliated Hospital of Xiamen University, Eye Institute of Xiamen University, Xiamen 361102, China

Corresponding author: Liu Zuguo, Email: zuguoliu@xmu.edu.cn

【Abstract】 Meibomian gland dysfunction (MGD) is a chronic, diffuse meibomian gland disorder, which has complex pathogenesis and high prevalence. It has become one of the common ocular surface diseases in clinics, and its treatment has been the clinical research focus and a challenge over the years. The traditional treatments consist of lifestyle improvement, physical therapy, medical treatments and surgery, in which drug plays an important role. According to the etiology and pathogenesis of MGD, the applied drugs can be classified into three categories. The first category is to improve the quality of tears and the stability of tear film, including artificial tear and ocular surface lubricants, secretagogues (promoting the secretion of lipids, aqueous solution and mucin), androgens, etc. The second category is to improve the ocular surface microenvironment, including local and systemic antibiotics, glucocorticoid eyedrops, non-steroidal anti-inflammatory drugs, immunosuppressants, anti-mites drugs, etc. The third category is nutritional supplements and neuroprotectants, including vitamin D3, omega-3 fatty acids, autologous serum and so on. This review focused on widely-used and current emerging treatment options, aiming to provide references for clinical treatments and further study on MGD.

【Key words】 Meibomian gland dysfunction; Dry eye; Drug therapy

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81800804); Clinical Research Startup Program of Southern Medical University by High-level University Construction Funding of Guangdong Provincial Department of Education (LC2016YM017)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20211202-00668

睑板腺功能障碍 (meibomian gland dysfunction, MGD) 通常表现为终末导管阻塞和/或睑板腺分泌质和/或量异常,是引起干眼的常见原因^[1]。终末导管阻塞主要与导管上皮细胞过度角化以及睑脂的粘度增加有关,可导致睑板腺丢失、睑板腺萎缩和睑脂分泌减少。这一病变过程受内源性和外源性因素等多因素的影响。睑脂分泌质/量的异常、泪液蒸发过强、泪液渗透压升高可引起泪膜稳态失衡和/或眼表炎症反应加重,从而导致眼部刺激症状,严重时甚至造成角结膜病变,影响患者生活质量^[2-3]。MGD 患病率高,病因众多,发病机制复杂,病情反复,其治疗一直是临床研究的热点和难点。临床上治疗 MGD 主要通过增强睑板腺分泌功能、改善睑脂质量、提高泪膜稳定性等方法来减轻症状、改善体征,主要的治疗方法包括改变生活方式、物理治疗、药物治疗和手术治疗,其中药物治疗占重要地位^[4]。2011 年国际 MGD 工作组在其报告中提出 MGD 的分级治疗策略(表 1),指出二级以上 MGD 患者需给予必要的药物治疗^[5]。近年来 MGD 相关药物研究取得了较大进展。按照作用机制可将治疗 MGD 的药物大致分为 3 大类:第 1 类是改善泪液质量和泪膜稳定性的药物;第 2 类是改善眼表微环境的药物;第 3 类是营养补充剂和神经保护剂。本文就 MGD 的药物治疗方法进行综述,旨在帮助临床医生根据患者情况及不同的药物特点,制定合理的药物治疗方案,改善患者症状和体征,提高生活质量,并为 MGD 的进一步研究提供参考。

表 1 MGD 的分级治疗策略

分级	临床描述	治疗
一级	症状不明显,检查中发现轻度异常	健康教育和物理疗法
二级	出现轻度不适而临床检查中有中度异常	一级治疗基础上增加局部药物,包括人工泪液和抗生素滴眼液或眼膏
三级	症状频发、睑板腺中度异常	二级治疗基础上再加用糖皮质激素抗炎药以及促进脂质代谢的口服药物
四级	症状持续存在,难以忍受,睑板腺重度异常并伴有眼表异常	三级治疗基础上配合相应的并发症治疗

1 改善泪液质量和泪膜稳定性的药物

1.1 人工泪液和眼表润滑剂

人工泪液是目前治疗 MGD 的基础用药。尽管水液缺乏并非睑板腺功能障碍的核心病理生理机制,但 MGD 相关干眼患者常伴有水液缺乏^[6]。对于一、二级 MGD 患者,可选用玻璃酸钠、聚乙二醇、甲基纤维素等低粘度人工泪液。当使用频率超过 4 次/日且使用时间较长时,推荐用不含防腐剂的人工泪液。

对于三、四级 MGD 患者,则应选用粘度较高的眼膏、凝胶或含有油脂的乳剂,羟糖甘滴眼液和卡波姆眼用凝胶是目前常用的脂质替代药物。虽然目前针对不同级别 MGD 患者有不同类型的人工泪液和眼表润滑剂可供选择,但是,这些制剂仍存在着一定的技术问题(如溶解度、稳定性)和临床问题(如疗效、局部毒性和依从性),尤其是传统的水溶液制剂,仅限于水溶性分子,且在滴眼后的 2 min 内,80% 以上的药物通过鼻泪道

引流系统排出,使得药物的眼表留存率低于给药剂量的 1%^[7]。因此,为更好地达到并长时间维持有效药物浓度,新的外用制剂剂型如乳化剂、全氟己基辛烷应运而生。乳化剂是一种新型的眼表润滑剂,是带电荷的水油混合物,其含有的脂质成分可以增加泪膜脂质层厚度,减少泪液蒸发,延长制剂在眼表的停留时间,增加药物在眼表的吸收,提高生物利用度^[7]。此外,阳离子乳化剂渗透压低,可有效减轻炎症因子和趋化因子产生的炎症反应,能显著改善干眼症状和体征。目前国外上市的阳离子乳液有不含防腐剂的 Cationorm[®],其治疗时可能产生局部刺激等轻微不良反应^[8]。全氟己基辛烷表面张力低,可迅速扩散到眼表,并与泪膜的亲脂性成分相互作用,形成稳定的脂质层,从而防止泪液水相蒸发^[9]。此外,全氟己基辛烷可穿透睑板腺,改善睑脂质量并增强睑板腺的分泌功能^[10-11]。其治疗过程中可能会出现轻度到中度的眼部刺激症状,如烧灼感、眼红、眼痒、异物感等,但发生率较低,且在停药后可自行缓解^[10-11]。

1.2 促泌剂

1.2.1 地夸磷索钠 地夸磷索钠是 P2Y₂ 受体激动剂。P2Y₂ 受体在多种眼组织细胞,如结膜上皮细胞、杯状细胞、睑板腺导管和腺体细胞中均有表达,其作用机制与 G 蛋白介导的磷脂酶 C 和肌醇激活机制有关。研究发现地夸磷索钠不但能促进睑板腺的水和黏蛋白分泌,对脂质层的分泌也有促进作用,局部应用可增加泪膜脂质层厚度,并有一定的抗炎作用,从而改善 MGD 患者症状和体征,长期应用还可能在一定程度上恢复 MGD 患者的睑板腺分泌功能^[12-14]。其治疗时个别患者可能出现轻微眼部刺激、分泌物增加和眼睛瘙痒等常见不良反应^[12]。

1.2.2 其他 除地夸磷索钠外,还有一些药物具有促进黏蛋白分泌的作用,如瑞巴派特和视黄醇棕榈酸酯,可以有效减轻患者的干眼症状。瑞巴派特是一类喹啉铜衍生物,能够促进眼表类黏蛋白物质的分泌,增加杯状细胞数量,促进结膜细胞 MUC16 和 MUC5AC 基因的表达,有一定的抗炎作用^[15];其常见的不良事件是鼻咽炎(1.1%)、眼睛瘙痒(4.3%)和味觉障碍(9.7%)^[16]。视黄醇棕榈酸酯是一种视黄醇的酯,可以促进透明质酸和眼表黏蛋白 MUC5AC、MUC4、MUC16 的表达,有助于杯状细胞的恢复,改善泪液缺乏造成的眼表损害^[17]。目前尚无相关研究可以证明瑞巴派特和视黄醇棕榈酸酯能提高睑板腺分泌的质量,故仍需更多的临床研究来验证其对 MGD 的疗效。

1.3 雄激素

泪腺、角膜、结膜、睑板腺细胞均有雄激素受体,雄激素可以通过与腺泡和上皮细胞中的受体结合,调节基因转录、蛋白质合成和组织功能,从而促进泪液和睑脂生成^[18]。因此,雄激素缺乏可导致泪液及睑脂分泌减少,使分泌物变黏稠,导致睑板腺开口及腺管阻塞,泪膜稳定性下降,引发 MGD^[19]。Jin 等^[20]研究显示,经雄激素治疗后,围绝经期妇女非侵入式泪膜破裂时间、睑脂质量、睑脂分泌、角膜点染等均得到显著改善。因此,对处于围绝经期的 MGD 女性患者可适当考虑雄激素替代治疗,但由于雄激素的作用靶器官较广,会产生一些不良反应,例如多毛症、男性化改变等,所以其应用受到一定限制。

2 改善眼表微环境的药物

2.1 抗生素

目前尚不完全清楚眼睑边缘的细菌定植是否为 MGD 发生的根本原因,或者只是 MGD 患者的眼睑微环境比正常人更容易被细菌定植。MGD 患者眼表多有表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌生长,后者产生的甘油三酯脂肪酶、蜡酯酶等可分解睑板腺产生的脂质,形成游离脂肪酸等毒性代谢产物,释放入泪液,影响泪膜稳定,同时增加睑缘刺激,加重 MGD 患者的眼部不适症状。因此,局部或全身使用抗生素对于 MGD 的治疗具有一定作用。一般首选局部用药,对于重度的、顽固的、反复发作的 MGD 和/或伴有睑缘炎的患者,推荐全身用药。但同时应注意避免长期局部或全身使用抗生素,以免造成眼部菌群失衡、肝肾功能损伤以及耐药等不良反应。

2.1.1 氟喹诺酮类药物 氟喹诺酮类药物对眼表组织毒性小,抗菌谱广,可以很好地覆盖革兰阳性和阴性菌,但由于已被广泛应用,用于 MGD 治疗可能具有一定耐药性。

2.1.2 夫西地酸 夫西地酸能杀灭金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌和耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌,研究表明该药对患有睑缘炎的患者有效^[21]。

2.1.3 甲硝唑 甲硝唑对于伴发玫瑰痤疮的睑缘炎或蠕形螨性睑缘炎有效,是目前较常用的一类抗蠕形螨药物,可有效治疗蠕形螨感染相关 MGD。

2.1.4 大环内酯类药物 红霉素由于广泛使用,可能在革兰阳性菌中引起耐药性,一些新的大环内酯类药物如阿奇霉素、伊维菌素、克拉霉素和罗红霉素能覆盖更广的抗菌谱并具有更好的渗透性。其中,阿奇霉素既能减轻 MGD 患者的症状和体征,也可增强睑板腺分泌功能,改善腺口阻塞,还能促进睑板上皮细胞的分化,使细胞内游离胆固醇、胆固醇酯、磷脂、溶酶体数量增加,从而促进睑脂合成^[22]。临床上,阿奇霉素既可局部给药,也可采用口服的给药方式。一项关于比较局部和口服药临床疗效的研究表明,局部和口服阿奇霉素均能有效改善睑缘炎的临床体征和症状,但局部治疗的结果优于口服给药,这可能与局部给药后阿奇霉素在眼组织内的浓度较高有关^[23]。目前全身使用阿奇霉素的治疗剂量仍未达成共识。此外,伊维菌素除了具有抗菌抗炎的作用,还具有杀伤寄生虫虫体的作用,这为其治疗蠕形螨感染相关 MGD 奠定了基础。

2.2 抗炎药物

有研究表明,在 MGD 患者中,可观察到白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-8、IL-12、肿瘤坏死因子 α 、 γ 干扰素等炎症因子表达水平升高^[24]。这些炎症因子不仅能够增加血管通透性,促进更多的炎性细胞募集到炎症部位,而且可以激活免疫细胞,使其分泌更多炎症因子作用于眼表细胞,进而导致或加重睑缘炎。因此,有必要根据病情对 MGD 患者进行抗炎治疗。

目前临床常用的局部抗炎药物主要有非甾体抗炎药、糖皮质激素和免疫抑制剂。对于一、二级 MGD 患者,可给予非甾体抗炎药局部应用;对于三、四级 MGD 患者,宜首先给予糖皮质

激素中短期冲击治疗快速控制炎症,待急性炎症得到控制后,应逐渐减量并换用非甾体抗炎药维持;对于重度 MGD 患者,一般选用作用较强的糖皮质激素,可适当辅以免疫抑制剂治疗^[25]。

2.2.1 非甾体抗炎药 非甾体抗炎药有普拉洛芬、双氯芬酸钠及溴芬酸钠等,其抗炎机制为抑制环氧合酶活性,阻断二十碳四烯酸衍生物合成,抑制前列腺素的合成、释放,缓解炎症反应。虽然此类药物作用温和、疗效明确,但长期用药会有导致角膜上皮病变的不良反应,长期应用需注意角膜知觉减退、角膜溶解等并发症。研究显示,普拉洛芬和溴芬酸钠对角膜上皮的损伤程度较双氯芬酸钠小^[26]。

2.2.2 糖皮质激素 糖皮质激素可以降低基质金属蛋白酶的生成和活性,减少丝裂原活化蛋白激酶的活化,并减少促炎细胞因子 IL-1 α 、IL-1 β 和肿瘤坏死因子 α 的基因表达^[27],从而迅速缓解患者的症状及体征。但长期使用糖皮质激素会导致感染风险增加、眼压升高,甚至发生继发性青光眼、激素性白内障等。因此,糖皮质激素仅在中重度干眼且伴有眼表炎症的患者中酌情使用^[28]。对于中、重度 MGD 患者,妥布霉素地塞米松眼用制剂和醋酸泼尼松龙滴眼液抗炎效果好,但眼压升高的风险较大,一般用于冲击治疗,用药时间控制在 2 周内。如果需要长期应用,可考虑局部应用眼内活性低且眼压升高风险更低的类固醇激素,例如氟米龙和氯替泼诺。

2.2.3 环孢素 A 环孢素 A(cyclosporin A, CsA) 是一种高度特异的免疫调节剂,可通过抑制 T 细胞活化及炎症因子释放达到有效抗炎的作用。Kim 等^[29] 的一项回顾性研究发现, CsA 虽然不能改变睑板腺分泌功能,但可改善干眼患者泪膜稳定性和眼部不适,并能有效控制睑缘炎。由于 CsA 起效较慢(2~3 个月才能起效),在开始应用时可短期联合(1~2 周)局部应用类固醇激素。此外,免疫抑制剂有较强的抗炎作用而无眼压升高的不良反应,可建议用于长期或慢性炎症,推荐的治疗时长为 6 个月,但同时要注意眼痛和眼红等常见的不良反应。

2.2.4 其他 立他司特和 SkQ1 是近年来新研发的药物,虽然目前仍未有相关研究证明其对睑板腺分泌的质和量有直接作用,但已有相关研究证明其可有效改善干眼患者的症状和体征,因此,可考虑将其用于 MGD 相关干眼的治疗。立他司特是一种淋巴细胞功能相关抗原-1(lymphocyte function-associated antigen 1, LFA-1)拮抗剂,可以阻断细胞间黏附因子-1 和 LFA-1 的结合,抑制 T 细胞向靶组织迁移,减少细胞因子的释放及 T 细胞的募集,从而减轻炎症反应^[30-31]。SkQ1 作用于线粒体,能靶向阻断氧化应激反应,减轻炎症反应^[32]。SkQ1 已在俄罗斯被批准用于干眼治疗。

2.3 除螨药物

蠕形螨是寄生在人体毛囊和皮脂腺中的一种永久性的小型寄生螨^[33],其诱导的睑缘炎反应常累及睑板腺开口处组织,导致睑板腺分泌异常,进而引起 MGD^[34]。在对存在蠕形螨感染的 MGD 进行局部物理治疗的同时,及时配合相关药物进行治疗可以取得较好的治疗效果。临床上常用的局部药物包括除螨药物、抗炎药物、抗菌药物等^[35]。茶树精油可通过诱导

毛囊及睑板腺内的蠕虫移至体表并将其杀死以达到治疗效果^[34,36]。此外,有研究表明茶树精油还具有抗菌、抗炎的作用,能通过抑制或杀灭细菌,减少炎症因子的产生,以此缓解睑缘和角结膜炎症状,提高泪膜稳定性^[34,37-38]。甲硝唑和伊维菌素是目前抗蠕形螨药物中较常用的药物^[39-41]。

2.4 中药治疗

目前,MGD 的中药治疗大多以抗菌、抗炎为主,用药手段多采用药物熏蒸法。利用睑板腺按摩联合中药熏蒸治疗可以有效缓解 MGD 的临床症状,提高患者的视觉质量^[42-43]。

3 营养代谢和神经保护剂

3.1 营养补充剂

3.1.1 维生素 D3 研究表明维生素 D3 对于 MGD 的治疗也有一定效果。睑板腺上皮细胞角化过度是导致阻塞性 MGD 的一大原因,可以引起睑板腺的退行性萎缩和扩张,而维生素 D3 软膏可以与维生素 D 受体结合进而抑制角质细胞的增生并促进其分化。Arita 等^[44]对阻塞性 MGD 进行了为期 2 个月的维生素 D3 治疗,发现患者睑板腺开口阻塞情况、睑缘血管闭塞情况、睑板腺缺失面积均较治疗前有所改善。

3.1.2 ω -3 脂肪酸 近年来,有研究发现 ω -3 脂肪酸具有竞争性拮抗 ω -6 脂肪酸、减轻眼睑炎症的作用;还可以增加睑板腺脂质中多不饱和脂肪酸的含量,从而改善睑脂质量,减轻腺管阻塞及睑脂瘀滞,促进睑板腺上皮细胞分化^[45]。

3.2 自体血清滴眼液及富血小板血浆

自体血清滴眼液不仅含有丰富的生长因子、维生素和免疫球蛋白,而且其生物学特性与泪液非常相似,因此在促进组织修复、维持眼表微环境稳定、改善眼表主观症状和泪液参数等方面具有良好疗效^[46]。富血小板血浆(platelets-rich plasma, PRP)是富含血小板的血浆,其所含表皮生长因子、转化生长因子、血小板衍生因子、血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子等的种类与浓度均明显高于自体血清^[47]。有临床研究表明,MGD 患者使用 PRP 后症状和体征有大幅改善^[48]。但受制于自体血制备和储存条件严格且开瓶后不能过夜等原因^[46],自体血清滴眼液及 PRP 现尚未在临床上广泛使用。

3.3 降血脂药物

Ooi 等^[49]发现局部使用阿托伐他汀对伴有睑缘炎的干眼患者有减轻睑缘炎症、改善角膜荧光素染色评分、延长泪膜破裂时间的作用。然而,Aldaas 等^[50]的一项回顾性病例对照研究发现,口服他汀类降血脂药物可能会通过抑制 HMG-CoA 还原酶,破坏睑板腺中必需胆固醇的合成,从而增加 MGD 的风险。Wu 等^[51]的研究发现口服他汀类药物不但对 MGD 无治疗效果,还会引起睑脂性状恶化、睑缘形态异常,进而导致 MGD 加重。因此,进一步进行口服与局部应用 2 种不同给药方式的对照研究,以及脂质组学研究来确认睑板腺脂质成分的改变,有助于明确降脂药物对 MGD 的影响。

4 展望

随着对 MGD 的深入认识,MGD 的治疗方法越来越多元

化^[52],药物治疗也从单纯使用人工泪液缓解症状向多元化发展。补充脂质的人工泪液新剂型阳离子乳剂,促进黏蛋白、水液、脂质等泪液成分分泌的促泌剂地夸磷索钠,控制炎症改善泪膜稳定的免疫抑制剂 CsA,局部抗感染的阿奇霉素滴眼液,针对淋巴毒素的 LFA-1 拮抗剂,线粒体抗氧化剂以及神经营养剂 ω -3 脂肪酸等多种新药陆续问世并逐步在临床应用,可不同程度改善患者病情,取得疗效。除螨的治疗有助于改善睑缘炎。性激素治疗 MGD 所产生的不良反应需要引起更多关注。此外,降血脂药物对 MGD 的影响也成为临床关注的热点。但目前来看,无论是哪一种类型的药物,都难以完全缓解 MGD 的症状和体征,眼科医务工作者应充分了解 MGD 发病机制,关注各类药物的作用机制和不良反应,在临床上根据患者病因及病情严重程度,给予患者个体化的治疗。未来开展高质量的随机对照研究,进一步确立 MGD 治疗管理中方案升级的顺序是眼科工作者关注的方向;此外,针对 MGD 发病机制复杂、影响因素多的特点,开发多靶点、安全、高效的治疗药物也将是未来的研究方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 感谢汕头大学·香港中文大学联合汕头国际眼科中心杨美卿参与文献的收集

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:检查和诊断(2020年)[J]. 中华眼科杂志, 2020, 56(10): 741-747. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112142-20200714-00477.
- [2] Sabeti S, Kheirkhah A, Yin J, et al. Management of meibomian gland dysfunction: a review[J]. Surv Ophthalmol, 2020, 65(2): 205-217. DOI: 10. 1016/j. survophthal. 2019. 08. 007.
- [3] Vu C, Kawashima M, Yamada M, et al. Influence of meibomian gland dysfunction and friction-related disease on the severity of dry eye[J]. Ophthalmology, 2018, 125(8): 1181-1188. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2018. 01. 025.
- [4] 亚洲干眼协会中国分会,海峡两岸医药交流协会眼科专业委员会眼表与泪液病学组. 我国睑板腺功能障碍诊断与治疗专家共识(2017年)[J]. 中华眼科杂志, 2017, 53(9): 657-661. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2017. 09. 005.
- [5] Geerling G, Tauber J, Baudouin C, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(4): 2050-2064. DOI: 10. 1167/iiov. 10-6997g.
- [6] Chan T, Chow S, Wan K, et al. Update on the association between dry eye disease and meibomian gland dysfunction[J]. Hong Kong Med J, 2019, 25(1): 38-47. DOI: 10. 12809/hkmj187331.
- [7] Lallemand F, Daull P, Benita S, et al. Successfully improving ocular drug delivery using the cationic nanoemulsion, novasorb[J/OL]. J Drug Deliv, 2012, 2012: 604204 [2022-06-08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22506123>. DOI: 10. 1155/2012/604204.
- [8] Robert PY, Cochener B, Amrane M, et al. Efficacy and safety of a cationic emulsion in the treatment of moderate to severe dry eye disease: a randomized controlled study[J]. Eur J Ophthalmol, 2016, 26(6): 546-555. DOI: 10. 5301/ejo. 5000830.
- [9] 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.
- [10] Steven P, Augustin AJ, Geerling G, et al. Semifluorinated alkane eye drops for treatment of dry eye disease due to meibomian gland disease [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2017, 33(9): 678-685. DOI: 10.1089/jop.2017.0042.
- [11] Tauber J, Wirta DL, Sall K, et al. A randomized clinical study (SEECASE) to assess efficacy, safety, and tolerability of NOV03 for treatment of dry eye disease [J]. *Cornea*, 2021, 40(9): 1132-1140. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002622.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Kashima T, Itakura H, Akiyama H, et al. Rebamipide ophthalmic suspension for the treatment of dry eye syndrome: a critical appraisal [J]. *Clin Ophthalmol*, 2014, 8: 1003-1010. DOI: 10.2147/OPTH.S40798.
- [16] Kinoshita S, Oshiden K, Awamura S, et al. A randomized, multicenter phase 3 study comparing 2% rebamipide (OPC-12759) with 0.1% sodium hyaluronate in the treatment of dry eye [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(6): 1158-1165. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.12.022.
- [17] Tshida H, Funaki T, Ono K, et al. Efficacy and safety of retinol palmitate ophthalmic solution in the treatment of dry eye: a Japanese phase II clinical trial [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 1871-1879. DOI: 10.2147/DDDT.S137825.
- [18] Versura P, Giannaccare G, Campos EC. Sex-steroid imbalance in females and dry eye [J]. *Curr Eye Res*, 2015, 40(2): 162-175. DOI: 10.3109/02713683.2014.966847.
- [19] 余婷, 洪晶. 睑板腺功能障碍的治疗及其进展 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2018, 36(2): 150-155. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.02.015.
- Yu T, Hong J. Current and emerging treatment options for meibomian gland dysfunction [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2018, 36(2): 150-155. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.02.015.
- [20] Jin X, Lin Z, Liu Y, et al. Hormone replacement therapy benefits meibomian gland dysfunction in perimenopausal women [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(31): e4268 [2022-06-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27495030>. DOI: 10.1097/MD.0000000000004268.
- [21] 岳娟, 王春梅, 吕奇学, 等. 眼前节不同部位分离出的耐药葡萄球菌对常用眼用抗生素的敏感性分析 [J]. *中华眼科杂志*, 2022, 58(8): 598-605. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20220119-00023.
- Yue J, Wang CM, Lyu JX, et al. Susceptibility of drug-resistant staphylococci isolated from different parts of the ocular anterior segment to common ophthalmic antibiotics [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2022, 58(8): 598-605. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20220119-00023.
- [22] Liu Y, Kam WR, Ding J, et al. One man's poison is another man's meat; using azithromycin-induced phospholipidosis to promote ocular surface health [J]. *Toxicology*, 2014, 320: 1-5. DOI: 10.1016/j.tox.2014.02.014.
- [23] Yildiz E, Yenerel NM, Turan-Yardimci A, et al. Comparison of the clinical efficacy of topical and systemic azithromycin treatment for posterior blepharitis [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2018, 34(4): 365-372. DOI: 10.1089/jop.2017.0095.
- [24] Lam H, Bleiden L, de Paiva CS, et al. Tear cytokine profiles in dysfunctional tear syndrome [J]. *Am J Ophthalmol*, 2009, 147(2): 198-205. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.08.032.
- [25] Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(4): 1930-1937. DOI: 10.1167/iovs.10-6997b.
- [26] Lee JS, Kim YH, Park YM. The toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory eye drops against human corneal epithelial cells *in vitro* [J]. *J Korean Med Sci*, 2015, 30(12): 1856-1864. DOI: 10.3346/jkms.2015.30.12.1856.
- [27] De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye [J]. *Exp Eye Res*, 2006, 83(3): 526-535. DOI: 10.1016/j.exer.2006.02.004.
- [28] 赵璐, 潘志强. 干眼的药物治疗 [J]. *国际眼科纵览*, 2020, 44(5): 331-339. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2020.05.007.
- Zhao L, Pan ZQ. Drug therapy of dry eye [J]. *Int Rev Ophthalmol*, 2020, 44(5): 331-339. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2020.05.007.
- [29] Kim HY, Lee JE, Oh HN, et al. Clinical efficacy of combined topical 0.05% cyclosporine A and 0.1% sodium hyaluronate in the dry eyes with meibomian gland dysfunction [J]. *Int J Ophthalmol*, 2018, 11(4): 593-600. DOI: 10.18240/ijo.2018.04.09.
- [30] Perez VL, Pflugfelder SC, Zhang S, et al. Lifitegrast, a novel integrin antagonist for treatment of dry eye disease [J]. *Ocul Surf*, 2016, 14(2): 207-215. DOI: 10.1016/j.jtos.2016.01.001.
- [31] Holland EJ, Luchs J, Karpecki PM, et al. Lifitegrast for the treatment of dry eye disease: results of a phase III, randomized, double-masked, placebo-controlled trial (OPUS-3) [J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(1): 53-60. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.09.025.
- [32] Andreev-Andrievskiy AA, Kolosova NG, Stefanova NA, et al. Efficacy of mitochondrial antioxidant plastoquinonyl-decyl-triphenylphosphonium bromide (SkQ1) in the rat model of autoimmune arthritis [J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 8703645 [2022-06-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27293517>. DOI: 10.1155/2016/8703645.
- [33] 张晓玉, 孙旭光. 蠕形螨睑缘炎的研究进展 [J]. *中华眼科杂志*, 2016, 52(4): 315-320. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2016.04.022.
- Zhang XY, Sun XG. Progress of study on the demodex blepharitis [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2016, 52(4): 315-320. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2016.04.022.
- [34] 吴越, 郭晓红, 桂孟芳, 等. 老年睑板腺功能障碍蠕形螨感染率及茶树精油联合氟米龙的疗效 [J]. *国际眼科杂志*, 2019, 19(9): 1566-1569. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.9.28.
- Wu Y, Guo XH, Gui MF, et al. Infection of Demodex folliculorum and efficacy of tea tree essential oil combined with fluorometholone for elderly patients with meibomian gland dysfunction [J]. *Int Eye Sci*, 2019, 19(9): 1566-1569. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.9.28.
- [35] 亚洲干眼协会中国分会, 海峡两岸医药交流协会眼科专业委员会眼表与泪液病学组. 我国蠕形螨睑缘炎诊断和治疗专家共识 (2018年) [J]. *中华眼科杂志*, 2018, 54(7): 491-495. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2018.07.004.
- [36] Gao YY, Xu DL, Huang IJ, et al. Treatment of ocular itching associated with ocular demodicosis by 5% tea tree oil ointment [J]. *Cornea*, 2012, 31(1): 14-17. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31820ce56c.
- [37] 陈雪峰, 张晶, 李亚敏, 等. 839 例常见外眼病患者蠕形螨感染情况分析 [J]. *中国中医眼科杂志*, 2020, 30(1): 30-33. DOI: 10.13444/j.cnki.zgyzykzz.2020.01.007.

- Chen XF, Zhang J, Li YM, et al. Analysis of demodex mites infection in 839 patients with common external eye diseases [J]. *China J Chin Ophthalmol*, 2020, 30(1) : 30-33. DOI: 10. 13444/j. cnki. zgzyykzz. 2020. 01. 007.
- [38] Luo X, Li J, Chen C, et al. Ocular demodicosis as a potential cause of ocular surface inflammation [J]. *Cornea*, 2017, 36 Suppl 1 (Suppl 1) : S9-S14. DOI: 10. 1097/ICO. 0000000000001361.
- [39] Arrúa M, Samudio M, Fariña N, et al. Comparative study of the efficacy of different treatment options in patients with chronic blepharitis [J]. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2015, 90 (3) : 112-118. DOI: 10. 1016/j. ofal. 2013. 09. 003.
- [40] 沈满意, 马晓萍. 眼部蠕形螨的研究进展 [J]. *复旦学报 (医学版)*, 2018, 45(4) : 585-589. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-8467. 2018. 04. 026.
- Shen MY, Ma XP. Recent progress of demodex mites in eyes [J]. *Fudan Univ J Med Sci*, 2018, 45(4) : 585-589. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-8467. 2018. 04. 026.
- [41] Chen W, Plewig G. Human demodicosis; revisit and a proposed classification [J]. *Br J Dermatol*, 2014, 170(6) : 1219-1225. DOI: 10. 1111/bjd. 12850.
- [42] 郝思艳, 温莹, 毕宏生. 睑板腺功能障碍的中西医治疗研究进展 [J]. *中国中医眼科杂志*, 2019, 29(1) : 82-84. DOI: 10. 13444/j. cnki. zgzyykzz. 2019. 01. 022.
- Hao SY, Wen Y, Bi HS. Advances in treatment of meibomian gland dysfunction by Chinese and western medicine [J]. *China J Chin Ophthalmol*, 2019, 29(1) : 82-84. DOI: 10. 13444/j. cnki. zgzyykzz. 2019. 01. 022.
- [43] 白旭东, 吴丹巍, 徐庆, 等. 中药熏蒸联合睑板腺按摩治疗睑板腺功能障碍的临床研究 [J]. *中国中医眼科杂志*, 2020, 30(6) : 407-411, 426. DOI: 10. 13444/j. cnki. zgzyykzz. 2020. 06. 006.
- Bai XD, Wu DW, Xu Q, et al. Clinical research on treatment of meibomian gland dysfunction by traditional chinese medicine fumigation combined with meibomian gland massage [J]. *China J Chin Ophthalmol*, 2020, 30(6) : 407-411, 426. DOI: 10. 13444/j. cnki. zgzyykzz. 2020. 06. 006.
- [44] Arita R, Kawashima M, Ito M, et al. Clinical safety and efficacy of vitamin D3 analog ointment for treatment of obstructive meibomian gland dysfunction [J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2017, 17(1) : 84 [2022-07-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28592257>. DOI: 10. 1186/s12886-017-0482-7.
- [45] Giannaccare G, Pellegrini M, Sebastiani S, et al. Efficacy of omega-3 fatty acid supplementation for treatment of dry eye disease: a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Cornea*, 2019, 38(5) : 565-573. DOI: 10. 1097/ICO. 0000000000001884.
- [46] 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 中国自体血清滴眼液治疗角膜及眼表疾病专家共识 (2020 年) [J]. *中华眼科杂志*, 2020, 56(10) : 735-740. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112142-20200713-00474.
- [47] Anitua E, de la Fuente M, Muruzabal F, et al. Plasma rich in growth factors (PRGF) eye drops stimulates scarless regeneration compared to autologous serum in the ocular surface stromal fibroblasts [J]. *Exp Eye Res*, 2015, 135 : 118-126. DOI: 10. 1016/j. exer. 2015. 02. 016.
- [48] García-Conca V, Abad-Collado M, Hueso-Abancens JR, et al. Efficacy and safety of treatment of hyposecretory dry eye with platelet-rich plasma [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2019, 97(2) : e170-e178 [2022-07-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30450721/>. DOI: 10. 1111/aos. 13907.
- [49] Ooi KG, Wakefield D, Billson FA, et al. Efficacy and safety of topical atorvastatin for the treatment of dry eye associated with blepharitis: a pilot study [J]. *Ophthalmic Res*, 2015, 54(1) : 26-33. DOI: 10. 1159/000367851.
- [50] Aldaas KM, Ismail OM, Hakim J, et al. Association of dry eye disease with dyslipidemia and statin use [J]. *Am J Ophthalmol*, 2020, 218 : 54-58. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2020. 05. 007.
- [51] Wu KI, Chen CY, Jou TS, et al. Effect of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme a reductase inhibitors on the meibomian gland morphology in patients with dyslipidemia [J]. *Am J Ophthalmol*, 2020, 219 : 240-252. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2020. 06. 029.
- [52] 干眼强脉冲光临床应用专家共识专家组, 中国康复医学会视觉康复专委会干眼康复专业组. 强脉冲光治疗睑板腺功能障碍及其相关干眼专家共识 (2022) [J]. *中华实验眼科杂志*, 2022, 40(2) : 97-103. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20211015-00563.
- Chinese Experts Consensus Group of Intense Pulsed Light for Dry Eye; Dry Eye Rehabilitation Specialty, Visual Rehabilitation Committee of Chinese Rehabilitation Medicine Association. Experts consensus on intense pulsed light for meibomian gland dysfunction and related dry eye (2022) [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2022, 40(2) : 97-103. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20211015-00563.

(收稿日期:2022-09-21 修回日期:2023-04-14)

(本文编辑:张宇 骆世平)

读者·作者·编者

眼科常用英文缩略语名词解释(一)

IOL:人工晶状体 (intraocular lens)
 IRBP:光间受体视黄类物质结合蛋白 (interphotoreceptor retinoid binding protein)
 LASIK:准分子激光角膜原位磨镶术 (laser in situ keratomileusis)
 ICGA:吲哚菁绿血管造影 (indocyanine green angiography)
 LECs:晶状体上皮细胞 (lens epithelial cells)
 miRNA:微小 RNA (microRNA)
 MMP:基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase)
 mTOR:哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin)

shRNA:短发夹 RNA (short hairpin RNA)
 siRNA:小干扰 RNA (small interfering RNA)
 α -SMA: α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin)
 TAO:甲状腺相关眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy)
 TGF:转化生长因子 (transforming growth factor)
 TNF:肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor)
 UBM:超声生物显微镜 (ultrasound biomicroscope)
 VEGF:血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor)
 VEP:视觉诱发电位 (visual evoked potential)

(本刊编辑部)