

药物治疗干眼的临床应用及研究进展

商培钊, 江思琪, 金敏, 崔玉龙, 周泉莹, 李凌军

山东中医药大学药学院 (济南 250000)



【摘要】干眼又称作干燥性角结膜炎,其临床表现为眼部干涩,有搔痒感、灼烧感、视物模糊等症状,严重影响患者的生活质量。近年来干眼的发病率逐年升高,已成为眼科临床的常见疾病之一。目前治疗干眼的手段主要有药物治疗、手术治疗和临床护理等,其中药物治疗是治疗干眼最为常用的手段。本文对近年来临床上基于渗透通路和炎症通路的药物治疗干眼的应用及研究进展进行归纳总结,为后续干眼的治疗及药物研发提供一些思路。

【关键词】干眼; 药物治疗; 渗透通路; 人工泪液; 促泌剂; 炎症通路; 非甾体抗炎药; 皮质类固醇; 临床应用; 研究进展

【中图分类号】R969 **【文献标识码】**A

Clinical application and research progress on drugs for treating dry eyes

SHANG Peizhao, JIANG Siqi, JIN Min, CUI Yulong, ZHOU Quanying, LI Lingjun

College of Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000, China

Corresponding author: LI Lingjun, Email: sdzyylilingjun@163.com

【Abstract】Dry eye, also known as keratoconjunctivitis sicca, is clinically manifested as dry eyes, itching, burning, blurred vision and other symptoms, which seriously affects the life quality of patients. In recent years, the incidence of dry eye has increased year by year, and it has become one of the common clinical diseases in ophthalmology. At present, the treatment methods of dry eye mainly include drug treatment, surgical treatment and clinical nursing, among which drug is the most commonly used method for the treatment of dry eye. Therefore, this paper summarizes the application and research progress of clinical medication of dry eye based on permeation pathways and inflammatory pathways in recent years, so as to provide some ideas for the follow-up treatment of dry eye and drug development.

【Keywords】Dry eye; Medication; Permeation pathways; Artificial tears; Secretagogue; Inflammatory pathways; Nonsteroidal antiinflammatory drugs; Corticosteroids; Clinical application; Research progress

干眼是临床上常见的眼科疾病,在全世界的发病率为5%~35%,随着人口老龄化逐渐加深,干眼带来的经济负担持续增加。在国际泪膜与眼表协会发表的最新版干眼专家共识(Dry Eye Workshop II)中,认定干眼是一种多因素引发的

眼表疾病,以泪膜不稳定为主要表现,同时伴有渗透压增加和眼表炎症^[1]。目前临床主要应用人工泪液治疗干眼,但其对眼表炎症作用较小,只能起到缓解干眼症状的作用。在过去的一段时间内,针对不同病理途径引发干眼的治疗药物不断

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202404184

通信作者: 李凌军, 博士, 教授, 博士研究生导师, Email: sdzyylilingjun@163.com

出现,如新型人工泪液、促泌剂、非甾体抗炎药(Nonsteroidal antiinflammatory drug, NSAIDs)、皮质类固醇等,同时中西医结合治疗干眼的研究逐渐深入,极大推动了药物治疗干眼的进程。因此本文从渗透通路和炎症通路两大干眼治疗药物领域,对近年来药物治疗干眼的临床应用进行归纳总结,以期为后续干眼药物的研发提供参考。

1 渗透通路

1.1 人工泪液

人工泪液与人体泪液功能相似,可以有效缓解搔痒、疼痛等干眼症状,临床上具有不可替代的作用。常用的人工泪液主要分为润滑保湿型、维生素型、细胞因子型和血清提取物型等,面对种类、功效各不相同的人工泪液,如何对症合理应用是考验临床医生的重要问题^[2],同时人工泪液也不宜频繁使用,过多使用会使正常的泪膜流失,进而加重干眼的症状。人工泪液的常见药物见表 1。

润滑保湿型人工泪液如聚乙二醇滴眼液、玻璃酸钠滴眼液等,多应用于水液缺乏型干眼,在眼表形成保护层、润湿眼表,有着良好的安全性和生物相容性,对眼表无刺激性或刺激性较小,但存在给药频繁和对眼表炎症无明显疗效等问题;维生素型滴眼液如维生素 A 棕榈酸酯眼用凝胶,应用于黏蛋白异常型干眼,可促进黏蛋白和泪液分泌、角膜糖蛋白合成,改善角膜和结膜上皮细胞脱水症状,不含防腐剂,对眼表刺激性小,但使用后会视物模糊、有轻微灼烧感;细胞因子型和血清提取物型人工泪液如碱性成纤维细胞生长因子、重组人表皮生长因子和小牛血去蛋白提取物眼用凝胶等,多应用于混合型干眼,可促进角膜上皮细胞增殖分化,加速角膜上皮层修复,缓解眼表炎症,治疗术后干眼,但生物制品不易保存,同时也存在需频繁给药的问题。综上所述,人工泪液大多通过润湿眼表、缓解炎症、保护眼表组织等方式达到缓解干眼症状的目的,但普遍在眼表留存时间短,需频繁给药,新剂型的研发有望解决此类问题。

目前有一种卡波姆的单剂量滴眼液正在开发,虽然给药频率更加频繁,但其不含防腐剂,且减少了视物模糊等不良反应。以 N-三甲基壳聚糖为包衣材料,以泊洛沙姆 407 为基底,在热

敏原位凝胶中制备了负载维生素 A 棕榈酸酯的阳离子脂质体原位凝胶,具有药物缓释、延长药物在眼表滞留时间、提高角膜透过性和生物安全性等优点^[42]。Ohigashi 等^[26]发现含有热休克蛋白 47(heat shock protein 47, HSP47) siRNA 的维生素 A 偶联脂质体可以特异性将 HSP47 siRNA 传递给致病性成纤维细胞,显著改善泪腺纤维化。作用机制可能是 siRNA 能特异性抑制靶基因的转录,改善组织细胞的纤维化,但体内给药后,siRNA 迅速降解,阻碍了其临床应用。维生素 A 偶联脂质体保护 HSP47 siRNA 不被降解,并优先将 siRNA 传递至纤维化的泪腺细胞中,有效增加了其生物利用度。

1.2 促泌剂

促泌剂是一类能增加眼表黏液分泌的药物,其能有效增加干眼患者泪液和黏蛋白的分泌量,具有良好的临床效果,目前上市的促泌剂主要有地夸磷索钠和瑞巴派特,具体见表 2。

地夸磷索钠和瑞巴派特同时在日本上市,地夸磷索钠可以促进泪液、黏蛋白、脂质的分泌,增加泪膜水层、黏蛋白层、脂质层的厚度和稳定性^[43]。瑞巴派特最初用于治疗胃炎和胃溃疡,近年来发现其具有促进眼表黏蛋白分泌的作用,已成为临床治疗干眼的常规用药^[49]。

地夸磷索钠和瑞巴派特能维持泪腺和睑板腺正常分泌,促进损伤角膜上皮层修复,调节黏蛋白、盐、水等泪液成分的平衡,综合改善眼表泪膜稳态。临床常用剂型为瑞巴派特水悬浮液和眼膏药,受泪液稀释等因素的影响,药物在眼表停留时间短,需要经常给药,存在患者接受度较差等问题。Nagai 等^[48]采用 2-羟丙基- β -环糊精和甲基纤维素为添加剂制备瑞巴派特纳米颗粒制剂,可通过睑板腺持续释放药物到泪液,起到缓释的作用。

2 炎症通路

2.1 NSAIDs

NSAIDs 是临床一线抗炎药,具有解热、镇痛、抗炎的作用。临床常应用于干眼治疗的 NSAIDs 主要有普拉洛芬滴眼液、双氯芬酸钠滴眼液等。不同 NSAIDs 之间的疗效存在差异,影响其治疗效果的主要因素是药物与环氧化酶(cyclooxygenase, COX)的选择性、CYP450 酶

表1 人工泪液的常见药物
Table 1. Common drugs for artificial tears

药物名称	类型	适应症	作用机制	配合用药	缺点	优点	参考文献
玻璃酸钠滴眼液	润滑保湿型	水液缺乏型干眼	在眼表形成一层保护膜, 增加泪液留存时间, 保护角膜上皮层完整性	与0.05%环孢素滴眼液联合使用治疗白内障术后干眼效果显著; 临床试验常作为对照组出现	给药频繁	安全性良好、生物相容性良好, 刺激性小	[3-5]
聚乙二醇滴眼液	润滑保湿型	水液缺乏型干眼	羟丙基甘露糖聚合物与硼酸盐作用, 增加聚乙二醇在眼表留存时间, 润湿眼表、增加泪膜厚度	与鱼腥草滴眼液雾化联合治疗白内障术后干眼	对于引发干眼的眼表炎症无缓解作用	防腐剂含量小, 安全性高; 为白内障术后干眼治疗的首选用药	[6-8]
卡波姆眼用凝胶	润滑保湿型	水液缺乏型干眼	分子中含有大量的羧基, 对pH变化敏感, 可以在眼表形成高黏度的保护层, 起到增加泪液的留存时间、湿润眼表的作用	与聚乙二醇联用, 两者均能在眼表形成保护膜, 具有协同作用, 能增强对于眼表的保护作用	视物模糊眼黏	安全性好	[9-11]
聚乙烯醇滴眼液	润滑保湿型	水液缺乏型干眼	形成保护膜有效减少泪液的蒸发, 使眼表保持湿润, 有利于角膜上皮细胞的自我修复	与除风益损汤等中药方剂联用能增加泪膜稳定性、维持泪腺的正常分泌、降低患者泪液中炎症因子的表达; 与氯替泼诺滴眼液联用降低泪液中IL及TNF- α 表达水平; 与玻璃酸钠滴眼液联用延长泪膜破裂时间、促进角膜上皮细胞修复	对眼表炎症无缓解作用	生物相容性良好; 水溶性良好; 不含防腐剂, 分解迅速, 对眼表刺激性小	[12-15]
羟糖甘滴眼液	润滑保湿型	水液缺乏型干眼	眼表形成保护膜, 减少泪液的蒸发; 具有良好的润湿性和黏附作用, 减轻眼表刺激、灼痛等症状	与普拉洛芬滴眼液联用缓解眼表炎症; 与重组人表皮生长因子滴眼液联用改善患者泪膜稳定性及角膜缺损程度, 增加泪液分泌量, 降低泪液细胞炎症因子水平	-	作用时间长, 患者依从性良好	[16-17]
维生素A棕榈酸酯眼用凝胶	维生素型	黏蛋白异常型干眼	促进黏蛋白和泪液分泌; 促进角膜糖蛋白的合成和损伤角膜上皮层的修复; 改善角膜和结膜上皮细胞脱水症状	与玻璃酸钠滴眼液联合治疗干眼有明显效果; 与氟米龙、普拉洛芬联用降低泪液中TNF- α 、MMP-9、IL-1 β 等炎症因子的表达; 与地夸磷索钠滴眼液联用治疗白内障超声乳化术后干眼可减少角膜损伤, 增加泪液分泌, 保护睑板腺腺体完整性, 减轻眼表炎症反应, 且安全可靠	有轻微灼烧感; 视物模糊; 眼睑黏着	不含防腐剂; 对眼表刺激性小; 作用时间长, 患者依从性良好	[18-26]

续表1

药物名称	类型	适应症	作用机制	配合用药	缺点	优点	参考文献
重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液	细胞因子型	混合型干眼	促进细胞分裂分化、加速损伤组织修复愈合的功能；促进角膜上皮细胞增殖分化，使损伤的角膜上皮层恢复正常生理状态，有利于泪膜的附着，增加泪膜稳定性；促进眼表损伤神经修复，恢复泪膜知觉	与玻璃酸钠、氟米龙等人工泪液联用延长泪膜的破裂时间；与普拉洛芬等非甾体抗炎药联用能够降低泪液中炎症因子的表达水平；与七叶洋地黄双苷滴眼液联用治疗视疲劳干眼效果显著	给药频繁，患者依从性差；易变质，对保存条件要求较高	有效修复损伤角膜上皮层，对于术后干眼疗效理想	[27-30]
重组人表皮生长因子滴眼液	细胞因子型	混合型干眼	具有很强的生物学活性，滴入眼表后与受体结合，促进角膜上皮细胞和泪腺细胞增殖；具有修复损伤的角膜上皮层和泪腺、增加泪液分泌量的功能	与玻璃酸钠、羟糖苷滴眼液联用可显著改善干眼指标；与卡波姆眼用凝胶联用抑制白内障超声乳化手术后患者泪液中IL-1 β 、IL-8表达水平，降低患者泪液中丙二醇、脂质过氧化物和超氧化物歧化酶等氧化应激指标因子含量；与石斛夜光丸联用缓解干眼症状	给药频繁，患者依从性较差；生物制品，易变质	有效修复损伤角膜上皮层，对于术后干眼疗效理想	[31-34]
壳聚糖-N-乙酰半胱氨酸	润滑保湿型	混合型干眼	存在硫酸基团，促进壳聚糖-N-乙酰半胱氨酸与眼表黏蛋白的相互作用，在眼表形成一层聚合物-黏蛋白网络结构；溶解附着在角膜上的黏液复合物，缓解患者视物模糊、疼痛等症状；壳聚糖-N-乙酰半胱氨酸有效加速兔损伤角膜的愈合时间，改善角膜上皮层生理状态	有效缓解患者眼部红肿、瘙痒等不适感，泪膜破裂时间和OSDI评分显著提高	黏度较高	安全性良好；不良反应率低；眼部留存时间长，给药频率低	[35-36]
小牛血去蛋白提取物眼用凝胶	血清提取物型	混合型干眼	含有肽类、多糖、氨基酸等多种成分；增强细胞呼吸作用，加速细胞增殖分化，促进损伤角膜上皮层修复和再生；增加泪液分泌量，缓解眼表炎症，抑制菌落分解酯酶产生，改善患者眼表微环境	与玻璃酸钠联用缓解患者眼干涩、疼痛等症状；与杞明颗粒联用治疗糖尿病患者术后干眼效果良好，在患者的主观感受和角膜荧光染色客观指标上总有效率达到了94%；与普拉洛芬滴眼液联用可以提高患者泪液中溶菌酶、泪液乳铁蛋白、转化生长因子- β 2、表皮细胞生长因子水平，促进损伤角膜上皮层的修复	给药相对频繁，对储存环境有要求	对眼表刺激小，安全性高	[37-41]

注：IL：白细胞介素（interleukin）；TNF- α ：肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α ）；MMP-9：基质金属蛋白酶-9（matrix metalloproteinase-9）；OSDI：眼表疾病指数量表（Ocular Surface Disease Index）。

表2 促泌剂的常见药物
Table 2. Common drugs for secretagogues

药物名称	结构类型	作用机制	临床研究	优点	缺点	参考文献
地夸磷索钠	二核苷酸衍生物	作用于细胞膜上P2Y2受体，通过G蛋白激活磷脂酶C生成肌醇三磷酸，提高了细胞内Ca ²⁺ 浓度，介导眼表组织的生理活动，调控泪液和黏蛋白的分泌，刺激睑板腺分泌脂质润湿眼表	与玻璃酸钠滴眼液联用缓解患者眼部干涩症状；对3196例干眼患者进行2个月以上的临床观察，不良反应率为4.9%，且症状轻微	在大鼠干眼模型中，可以改善角膜屏障功能和杯状细胞密度，增加泪液和黏蛋白分泌、维持角膜上皮层完整性，改善大鼠眼表环境；地夸磷索钠和生育酚醋酸盐混合滴眼液，改善小鼠角膜上皮损害，减少活性氧、炎症因子、T细胞的产生	受体广泛分布于有轻微刺激性；眼表分泌物增多；含有防腐剂苯扎氯铵	[43-47]
瑞巴派特	喹诺酮类衍生物	通过抑制核因子-κB的激活，降低IL-6、IL-8等炎症因子在泪液的表达，缓解眼表炎症。上调MUC1、MUC4和MUC16基因的表达，促进杯状细胞分泌黏蛋白；增加角膜和结膜黏液液样物质，促进损伤角膜上皮层修复	维持患者角膜上皮层正常生理功能，促进泪液和黏蛋白的分泌，延长患者泪膜破裂时间，显著改善患者眼干、畏光等主观症状，未见明显不良反应；2%瑞巴派特滴眼液有效缓解结膜鳞状化，增加眼表杯状细胞和黏蛋白的水平，缩短了患者康复的时间	不含防腐剂，对难咽症；味觉保护作用，维持角膜敏感性；增加泪液和黏蛋白的分泌量，增加泪膜的稳定性；通过抑制辅助性T细胞17的分化，促进调节性T细胞的分化，降低小鼠结膜和泪腺中促炎因子IL-1β、IL-6和TNF-α的表达，提高抗炎因子IL-10的表达，维持其正常生理功能	对难咽症；味觉障碍（苦味）	[48-52]

表3 NSAIDs常见药物
Table 3. Common drugs of NSAIDs

药物名称	结构类型	作用机制	临床研究	优点	缺点	参考文献
普拉洛芬	丙酸衍生物	通过抑制COX，阻断AA和PG的合成；通过减少炎症因子的产生下调人体白细胞二类抗原的表达水平	与聚乙二醇滴眼液联用有效改善结膜充血、眼表干涩等状况；30d连续应用眼表症状并无显著改善，与防腐剂苯扎氯氨会降低眼表细胞活力有关	增加干眼小鼠模型眼表杯状细胞数，维持角膜上皮层正常生理状态；抑制NLRP3炎症小体的表达，减少IL-1β等炎症因子的表达	含有防腐剂，对眼表刺激性大	[54-56]
双氯芬酸钠	苯基乙酸衍生物	抑制COX的活性，降低炎症诱导因子PGE2的生成	与玻璃酸钠滴眼液联用缓解术后干眼症状，干眼指标显著改善；与芍药苷汤联用发挥协同作用，起到长期治疗干眼的作用；具有一定细胞毒性，抑制角膜上皮细胞的生长分化	抗炎效果良好；安全性高	含有防腐剂，对眼表刺激性大	[57-60]

续表3

药物名称	结构类型	作用机制	临床研究	药理研究	优点	缺点	参考文献
溴芬酸钠	2-氨基-3-苯甲酰基苯乙酸衍生物	特异性与COX-2靶向结合, 通过抑制COX-2的活性, 阻断PG类炎症介质生成, 切断AA途径的炎症反应	与玻璃酸钠联用能有效缓解睑板腺功能障碍引起的干眼	溴芬酸钠浓度为0.10%~0.32%时, 小鼠模型中出现显著的抗炎活性; 0.09%溴芬酸钠作用于干眼兔模型时, 24 h内除玻璃体外所有眼组织中均可检测到溴芬酸钠; 通过抑制AA生成缓解大鼠结膜水肿; 抑制T细胞增殖活化, 调节免疫	作用温和, 对眼表刺激小, 患者耐受性好; 给药频率低, 患者依从性高; 持续给药, 在眼表留存时间长; 抗炎效果强; 亲脂性良好	不适用于重症干眼	[61-64]

注: AA: 花生四烯酸 (arachidonic acid); PG: 前列腺素 (prostaglandin)。

表4 皮质固醇类常见药物

Table 4. Common corticosteroid drugs

药物名称	结构类型	作用机制	临床研究	药理研究	不良反应	新剂型	参考文献
氟米龙	氟化类固醇	抑制磷脂酶A2的活性从而降低炎症因子表达; 缓解干眼患者眼表炎症	连续应用0.1%氟米龙滴眼液1个月后, 患者干眼症状明显缓解; 与玻璃酸钠滴眼液联用起润湿眼表、缓解炎症功效, 症状显著改善	降低干眼兔泪腺中TGF-β1的表达; 降低炎症因子对眼表的刺激, 缓解干眼的刺激, 缓解干眼	长期应用易引起眼内压升高、痤疮	氟米龙纳米晶体滴眼液	[65-68]
氯替泼诺	C-20酯皮质类固醇	抑制MMP-9、谷氨酰胺转移酶2、炎症因子的表达	患者经过氯替泼诺治疗2个月后, 泪液中炎症因子IL-6、干扰素-γ、TNF-α表达量明显降低, 眼表炎症反应显著缓解; 干眼患者使用5%氯替泼诺预处理2周后, 能有效缓解应用环孢素时的刺痛感	降低小鼠眼表炎症因子表达	使用时有灼烧、异物感、视物模糊	波诺混悬滴眼液	[69-74]
妥布霉素/地塞米松	妥布霉素为氨基糖苷类抗生素; 地塞米松为氟化类固醇	妥布霉素有效杀灭眼表细菌、病原菌; 地塞米松降低PG含量, 抑制炎症因子表达	与聚乙二醇滴眼液、玻璃酸钠、羟糖苷滴眼液等人工泪液联用, 泪膜破裂时间显著升高, 角膜荧光素染色评分和干眼主观症状评分明显降低; 临床常用浓度配比为0.1%地塞米松和0.3%妥布霉素	地塞米松抗炎效果是强的松的6倍	易引起眼内压升高	TOBRADEX ST (浓度配比: 0.3%妥布霉素、0.05%地塞米松)	[75-79]

基因多态性、手性对映体的差别^[53]。然而患者个体之间的差异、环境差异等都会影响 NSAIDs 的效果。

NSAIDs 的作用机制主要是通过抑制 COX 活性,减少 PG 合成从而达到抗炎的治疗效果。普拉洛芬的抗炎效果良好,但长时间使用后干眼症状无明显改善,可能与其防腐剂苯扎氯氨会降低眼表细胞活性有关。溴芬酸钠因其化学结构的独特性与 COX 能特异性结合,抑制其活性,抗炎效果约是双氯芬酸钠的 4 倍,且具有良好的亲脂性,能迅速透过角膜到达眼表炎症部位,持续作用 24 h 以上。双氯芬酸钠具有细胞毒性,会造成角膜上皮细胞损伤,有研究表明环糊精会降低双氯芬酸钠的细胞毒性,但需进一步研究证明环糊精的安全性和有效性^[63]。

2.2 皮质类固醇

皮质类固醇由肾上腺皮质分泌,其中大部分为激素类,包括糖皮质激素和性激素等,但目前关于性激素治疗干眼的机制尚未明确,临床上尚未推广使用。目前临床上常用的皮质类固醇药物有氟米龙滴眼液、氯替泼诺滴眼剂等,具有良好的抗炎效果,能有效缓解干眼患者的眼表炎症。皮质类固醇类常见药物的具体信息见表 4。

3 种糖皮质激素药物抗炎机制相似,通过抑制磷脂酶 A2 产生 AA,从而减少 PG 和白三烯的产生。在抗炎效果良好的同时不良反应也较明显。妥布霉素 / 地塞米松会造成眼压升高,使用时需进行眼压监测,相比之下氟米龙滴眼液在进入眼表时会代谢生成 20- 二氢氟米龙,降低眼压升高和青光眼等不良反应的发生几率,氯替泼诺也因其化学结构的特殊性,在眼表能迅速水解成非活性代谢产物,药物耐受性良好。

剂型方面,氟米龙纳米晶体滴眼液具有良好的透过性和缓释性。对兔眼部给药后,能迅速透过眼表组织到达炎症部位,并且在 4 h 后仍检测到 20- 二氢氟米龙^[68]。目前氯替泼诺混悬滴眼液常用浓度为 0.2% 和 0.5%,0.2% 氯替泼诺混悬滴眼液用于缓解过敏性结膜炎引发的干眼,而 0.5% 氯替泼诺混悬滴眼液较多用于缓解结膜和角膜部分炎症^[70]。混悬滴眼液给药浓度稳定,含防腐剂苯扎溴铵浓度小,pH 与泪液接近,对眼表刺激性小。KPI-121 是氯替泼诺的纳米颗粒混悬液,采用黏液穿透粒子技术,降低氯替泼诺纳米颗粒

的粒径和对黏蛋白的亲水性,使其能有效穿透黏液屏障到达眼表组织,提高生物利用度^[73]。动物实验表明,KPI-121 穿透角膜和结膜的能力是混悬液的 3.6 倍,临床研究表明其对轻症干眼有良好的治疗效果。对 4 项临床试验中 2 871 个干眼患者的安全性数据进行评估分析,证明 KPI-121 有良好的安全性和耐受性^[74]。McCormick 等^[76]以黄原胶为载体制得 TOBRADEX ST 眼用混悬液,在兔泪液和眼表结构中浓度更高,有更好的抗炎和杀菌能力。

3 结语

电子产品使用率升高、环境污染加剧以及人们不健康的生活习惯等致使干眼发病率不断升高,严重影响患者的生活质量。已有研究普遍认为干眼是一种多因素引发的眼部疾病,泪液缺失、眼表炎症、免疫反应、眼表组织受损等均会引发干眼,因此干眼的治疗也较为复杂,这对新型干眼药物的研发提出极大挑战。传统治疗干眼的药物如人工泪液只能缓解患者的不适症状,不能彻底治愈,近年来国内外用于缓解干眼患者眼表炎症和抑制免疫反应的新药也在不断上市,但临床上疗效欠佳,大多数药物使用后仍有不同程度的不良反应,同时中西医结合治疗干眼的应用研究逐渐增多,结果表明其均有着较好的临床疗效,因此对于干眼药物的研发仍有很大的进步空间。

参考文献

- 1 张明昌,刘洋.解读国际泪膜与眼表协会 2017 年干眼专家共识中的干眼检查[J].中华眼科杂志,2018,54(2): 87-89. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0412-4081.2018.02.003.
- 2 郑雅彬.人工泪液在眼科门诊中的应用分析[J].海峡药学,2021,33(1): 141-143. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3765.2021.01.052.
- 3 Brignole F, Pisella PJ, Dupas B, et al. Efficacy and safety of 0.18% sodium hyaluronate in patients with moderate dry eye syndrome and superficial keratitis[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2005, 243(6): 531-538. DOI: 10.1007/s00417-004-1040-6.
- 4 Vogel R, Crockett RS, Oden N, et al. Demonstration of efficacy in the treatment of dry eye disease with 0.18% sodium hyaluronate ophthalmic solution (vismed, rejena)[J]. Am J Ophthalmol, 2010, 149(4): 594-601. DOI: 10.1016/

- j.ajo.2009.09.023.
- 李贵明, 苏杭, 毛祖红. 0.05% 环孢素滴眼液联合玻璃酸钠滴眼液治疗白内障术后干眼症的临床效果 [J]. 临床合理用药, 2024, 17(1): 139–141, 145. DOI: [10.15887/j.cnki.13-1389/r.2024.01.038](https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2024.01.038).
 - Aguilar A, Berra M, Trédicce J, et al. Efficacy of polyethylene glycol-propylene glycol-based lubricant eye drops in reducing squamous metaplasia in patients with dry eye disease[J]. Clin Ophthalmol, 2018, 12: 1237–1243. DOI: [10.2147/OPHTH.S164888](https://doi.org/10.2147/OPHTH.S164888).
 - 王艳霞, 聂宇. 聚乙二醇滴眼液与玻璃酸钠联合治疗白内障术后干眼症的效果及对泪液炎症因子的影响分析 [J]. 山西医药杂志, 2021, 50(13): 2060–2062. DOI: [10.3969/j.issn.0253-9926.2021.13.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.0253-9926.2021.13.016).
 - 严晓佳, 魏施美, 徐朝阳. 鱼腥草滴眼液热雾化联合聚乙二醇滴眼液治疗白内障术后干眼症的疗效 [J]. 临床合理用药, 2023, 16(15): 134–137. DOI: [10.15887/j.cnki.13-1389/r.2023.15.041](https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2023.15.041).
 - 黄蒂, 李晓娟, 吴真真, 等. 卡波姆眼用凝胶联合聚乙二醇滴眼液治疗干眼症的效果分析 [J]. 现代诊断与治疗, 2021, 32(14): 2224–2226. <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/ChlQZXJpb2RpY2FsQ0hJTmV3UzIwMjQwNzA0EhB4ZHpkcXpsMjAyMTE0MDIwGghzZjliczRrZA%3D%3D>.
 - 田雪. 观察两种不同凝胶对激光 LASIK 术后干眼症状的治疗价值 [J]. 中国处方药, 2020, 18(3): 110–111. DOI: [10.3969/j.issn.1671-945X.2020.03.064](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-945X.2020.03.064).
 - Chung SH, Lim SA, Tchach H. Efficacy and safety of carbomer-based lipid-containing artificial tear formulations in patients with dry eye syndrome[J]. Cornea, 2016, 35(2): 181–186. DOI: [10.1097/ICO.0000000000000660](https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000660).
 - 王振瑞. 三种滴眼液治疗干眼病的临床疗效对比 [J]. 现代诊断与治疗, 2020, 31(6): 888–889. <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/ChlQZXJpb2RpY2FsQ0hJTmV3UzIwMjQwNzA0EhB4ZHpkcXpsMjAyMDA2MDI1GghmeWYzandIeg%3D%3D>.
 - 孟宪怡, 张硕. 除风益损汤联合聚乙二醇滴眼液治疗白内障术后干眼症临床研究 [J]. 河南中医, 2022, 42(5): 736–739. [Meng XY, Zhang S. Clinical study on wind-removing and loss-nourishing decoction combined with polyvinyl alcohol eye drops in the treatment of postoperative xerophthalmia with cataract[J]. Henan Traditional Chinese Medicine, 2022, 42(5): 736–739.] DOI: [10.16367/j.issn.1003-5028.2022.05.0161](https://doi.org/10.16367/j.issn.1003-5028.2022.05.0161).
 - 张萌, 延新年. 氯替泼诺滴眼液联合聚乙烯醇滴眼液治疗干眼症的临床效果 [J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(15): 87–89. [Zhang M, Yan XN. Clinical effect of loteprednol eye drops combined with polyvinyl alcohol eye drops in the treatment of dry eye[J]. Clinical Research and Practice, 2021, 6(15): 87–89.] DOI: [10.19347/j.cnki.2096-1413.202115029](https://doi.org/10.19347/j.cnki.2096-1413.202115029).
 - 刘国权, 戴佳妮, 王鸿雁, 等. 聚乙烯醇滴眼液与玻璃酸钠滴眼液治疗老年白内障术后干眼症泪膜效果对比 [J]. 中国临床保健杂志, 2022, 25(5): 696–699. [Liu GQ, Dai JN, Wang HY, et al. Comparative study on the clinical effect of polyvinyl alcohol eye drops and sodium hyaluronate eye drops in the treatment of dry eye after cataract surgery in the elderly[J]. Chinese Journal of Clinical Healthcare, 2022, 25(5): 696–699.] DOI: [10.3969/J.issn.1672-6790.2022.05.027](https://doi.org/10.3969/J.issn.1672-6790.2022.05.027).
 - 崔世超. 羟糖苷滴眼液联合普拉洛芬滴眼液治疗干眼症的临床效果 [J]. 中国当代医药, 2020, 27(31): 144–146. [Cui SC. Clinical effect of hydroxyglycoside eye drops combined with pranoprofen eye drops in the treatment of dry eye[J]. China Modern Medicine, 2020, 27(31): 144–146.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-4721.2020.31.044](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-4721.2020.31.044).
 - 董萍. 羟糖甘滴眼液联合重组人表皮生长因子滴眼液治疗干眼症的效果分析 [J]. 中国社区医师, 2023, 39(35): 14–16. [Dong P. Effect analysis of hypromellose 2910, dextran 70 and glycerol eye drops combined with recombinant human epidermal growth factor eye drops in treatment of xerophthalmia[J]. Chinese Community Doctors, 2023, 39(35): 14–16.] DOI: [10.3969/j.issn.1007-614x.2023.35.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-614x.2023.35.005).
 - Yang S, Guo W, Gong Y, et al. Application of vitamin A palmitate eye gel and nurse value of Watson's theory of caring in children with dry eye after strabismus surgery: a randomized trial[J]. Transl Pediatr, 2021, 10(9): 2335–2346. DOI: [10.21037/tp-21-385](https://doi.org/10.21037/tp-21-385).
 - 白英姿, 韩丽英, 李阳. 维生素 A 棕榈酸酯眼用凝胶联合玻璃酸钠滴眼液治疗干眼病的效果及对患者眼表功能、生活质量的影响 [J]. 临床医学研究与实践, 2024, 9(6): 96–99. [Bai YZ, Han LY, Li Y. Effect of vitamin A palmitate eye gel combined with sodium hyaluronate eye drops in the treatment of dry eye disease and its influences on ocular surface function and quality of life of patients[J].

- Clinical Research and Practice, 2024, 9(6): 96–99.] DOI: [10.19347/j.cnki.2096-1413.202406024](https://doi.org/10.19347/j.cnki.2096-1413.202406024).
- 20 王朝晖. 羟糖苷滴眼液联合维生素 A 棕榈酸酯凝胶治疗视网膜脱离术后干眼的疗效观察 [J]. 临床眼科杂志, 2018, 26(3): 243–245. [Wang ZH. Combined treatment of hydroxyglycoside eye drops and vitamin A palmitate gel for xerophthalmia after retinal detachment surgery[J]. Journal of Clinical Ophthalmology, 2018, 26(3): 243–245.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-8422.2018.03.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-8422.2018.03.016).
- 21 陈曦, 莫燕萍. 维生素 A 联合氟米龙滴眼液治疗干燥综合征型干眼疗效观察 [J]. 中国现代医生, 2023, 61(14): 77–81. [Chen X, Mo YP. Efficacy of vitamin A combined with fluorometholone eye drops in the treatment of dry eye of Sjögren's syndrome[J]. China Modern Doctor, 2023, 61(14): 77–81.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-9701.2023.14.017](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-9701.2023.14.017).
- 22 宋敏, 张勤, 张丽红, 等. 维生素 A 棕榈酸酯眼用凝胶联合普拉洛芬滴眼液治疗干眼症临床效果 [J]. 临床误诊误治, 2021, 34(5): 44–49. [Song M, Zhang Q, Zhang LH, et al. Clinical effect of vitamin A palmitate ophthalmic gel combined with pranoprofen eye drops in treatment of patients with xerophthalmia[J]. Clinical Misdiagnosis & Mistherapy, 2021, 34(5): 44–49.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-3429.2021.05.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-3429.2021.05.010).
- 23 陆桢媛, 任洁, 葛潇虹. 维生素 A 棕榈酸酯眼用凝胶辅助治疗对干眼症患者泪膜稳定性及炎症因子水平的影响 [J]. 国际眼科杂志, 2018, 18(6): 1135–1138. [Chen YY, Ren J, Ge XH. Effect of vitamin A palmitate ophthalmic gel adjunctive therapy on tear film stability and inflammatory cytokines in patients with dry eye[J]. International Eye Science, 2018, 18(6): 1135–1138.] DOI: [10.3980/j.issn.1672-5123.2018.6.37](https://doi.org/10.3980/j.issn.1672-5123.2018.6.37).
- 24 殷丽, 姚勇. 维生素 A 棕榈酸酯眼用凝胶联合地夸磷索钠滴眼液治疗白内障超声乳化术后干眼的临床研究 [J]. 南通大学学报 (医学版), 2023, 43(2): 137–140. [Yin L, Yao Y. Clinical effect of vitamin A palmitate ophthalmic gel combined with diquafosol sodium eye drops in the treatment of dry eye after cataract phacoemulsification[J]. Journal of Nantong University (Medical Sciences), 2023, 43(2): 137–140.] DOI: [10.16424/j.cnki.cn32-1807/r.2023.02.008](https://doi.org/10.16424/j.cnki.cn32-1807/r.2023.02.008).
- 25 He W, Guo X, Feng M, et al. *In vitro* and *in vivo* studies on ocular vitamin A palmitate cationic liposomal in situ gels[J]. Int J Pharmacol, 2013, 458(2): 305–314. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2013.10.033](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.10.033).
- 26 Ohigashi H, Hashimoto D, Hayase E, et al. Ocular instillation of vitamin A-coupled liposomes containing HSP47 siRNA ameliorates dry eye syndrome in chronic GVHD[J]. Blood Adv, 2019, 3(7): 1003–1010. DOI: [10.1182/bloodadvances.2018028431](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018028431).
- 27 吴成, 张丽, 李威. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液联合玻璃酸钠滴眼液治疗干眼症的临床疗效与安全性 [J]. 临床合理用药, 2023, 16(36): 34–37. [Wu C, Zhang L, Li W. Clinical efficacy and safety of recombinant bovine basic fibroblast growth factor eye drops combined with sodium hyaluronate eye drops in the treatment of xerophthalmia[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2023, 16(36): 34–37.] DOI: [10.15887/j.cnki.13-1389/r.2023.36.010](https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2023.36.010).
- 28 张佳, 翁少敏, 陈洪玲. 牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶联合氟米龙滴眼液治疗中度干眼症的疗效 [J]. 临床合理用药, 2023, 16(33): 143–146. [Zhang J, Weng SM, Chen HL. Efficacy of bovine alkaline fibroblast growth factor gel combined with fluorometholone eye drops in the treatment of moderate dry eye syndrome[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2023, 16(33): 143–146.] DOI: [10.15887/j.cnki.13-1389/r.2023.33.040](https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2023.33.040).
- 29 潘泽军. 普拉洛芬联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液治疗白内障术后干眼症患者的疗效分析 [J]. 现代诊断与治疗, 2020, 31(17): 2745–2747. <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/ChlQZXJpb2RpY2FsQ0hJTmV3UzIwMjQwNzA0EhB4ZHpkcXpsMjAyMDE3MDI4Ggh6dGw1OXhsdA%3D%3D>.
- 30 张晓光. 七叶洋地黄双苷滴眼液联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子在视疲劳干眼症中的应用 [J]. 实用中西医结合临床, 2022, 22(24): 62–64, 112. DOI: [10.13638/j.issn.1671-4040.2022.24.019](https://doi.org/10.13638/j.issn.1671-4040.2022.24.019).
- 31 王亚娟, 张楠楠, 朱丽娟. 重组人表皮生长因子滴眼液联合玻璃酸钠治疗白内障术后干眼症的效果 [J]. 临床医学, 2023, 43(6): 95–97. [Wang YJ, Zhang NN, Zhu LJ. Effect of recombinant human epidermal growth factor eye drops combined with sodium hyaluronate in the treatment of dry eye after cataract surgery[J]. Clinical Medicine, 2023, 43(6): 95–97.] DOI: [10.19528/j.issn.1003-3548.2023.06.030](https://doi.org/10.19528/j.issn.1003-3548.2023.06.030).
- 32 刘瑜, 陈涛. rhEGF 联合羟糖苷滴眼液治疗空中乘务员干眼的临床疗效分析 [J]. 职业与健康, 2021, 37(14): 1977–1979, 1982. [Liu Y, Chen T. Analysis of clinical

- curative effect of rhEGF combined with hydroxycarboside eye drops on dry eye in flight attendants[J]. *Occupation and Health*, 2021, 37(14): 1977–1979, 1982.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/ChlQZXJpb2RpY2FsQ0hJTmV3UzIwMjQwNzAOEg56eXlqazIwMjExNDAYNRoIZ2RiZXU3azI%3D>.
- 33 王娟, 金书红. 卡波姆凝胶辅助重组人表皮生长因子滴眼液治疗白内障术后干眼症 39 例疗效分析[J]. *药品评价*, 2023, 20(1): 102–105. [Wang J, Jin SH. Efficacy analysis of carbomer gel assisted rhEGF eye drops in patients with xerophthalmia after cataract surgery[J]. *Drug Evaluation*, 2023, 20(1): 102–105.] DOI: [10.19939/j.cnki.1672-2809.2023.01.28](https://doi.org/10.19939/j.cnki.1672-2809.2023.01.28).
- 34 石磊, 任睿, 唐军峰, 等. 石斛夜光丸联合重组人表皮生长因子滴眼液治疗干眼症的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2022, 37(12): 2808–2811. [Shi L, Ren R, Tang JF, et al. Clinical study on Shihu Yeguang pills combined with recombinant human epidermal growth factor eye drops in treatment of xerophthalmia[J]. *Drugs & Clinic*, 2022, 37(12): 2808–2811.] DOI: [10.7501/j.issn.1674-5515.2022.12.024](https://doi.org/10.7501/j.issn.1674-5515.2022.12.024).
- 35 Fischak C, Klaus R, Werkmeister RM, et al. Effect of topically administered chitosan–N–acetylcysteine on corneal wound healing in a rabbit model[J]. *J Ophthalmol*, 2017, 2017: 5192924. DOI: [10.1155/2017/5192924](https://doi.org/10.1155/2017/5192924).
- 36 Schmidl D, Werkmeister R, Kaya S, et al. A controlled, randomized double–blind study to evaluate the safety and efficacy of chitosan–N–acetylcysteine for the treatment of dry eye syndrome[J]. *J Ocul Pharmacol Th*, 2017, 33(5): 375–382. DOI: [10.1089/jop.2016.0123](https://doi.org/10.1089/jop.2016.0123).
- 37 Li J, Ma Y, Huang X, et al. Bandage contact lenses versus deproteinized calf blood extract eye gel for recurrent corneal erosion syndrome: a case–control study[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2020, 16: 1109–1115. DOI: [10.2147/TCRM.S277282](https://doi.org/10.2147/TCRM.S277282).
- 38 张海波. 小牛血去蛋白提取物滴眼液治疗中重度干眼的临床效果[J]. *临床医学研究与实践*, 2020, 5(29): 113–114, 117. [Zhang HB. Clinical effect of deproteinized calf blood extract eye drops in the treatment of moderate and severe dry eye[J]. *Clinical Research and Practice*, 2020, 5(29): 113–114, 117.] DOI: [10.19347/j.cnki.2096-1413.202029042](https://doi.org/10.19347/j.cnki.2096-1413.202029042).
- 39 杨守红, 邬启林. 普拉洛芬滴眼液联合小牛血去蛋白提取物眼用凝胶治疗中重度干眼症的临床效果[J]. *临床医学研究与实践*, 2020, 5(18): 97–99. [Yang SH, Wu QL. Clinical effect of pranoprofen eye drops combined with deproteinized calf blood extract eye gel in the treatment of moderate and severe xerophthalmia[J]. *Clinical Research and Practice*, 2020, 5(18): 97–99.] DOI: [10.19347/j.cnki.2096-1413.202018039](https://doi.org/10.19347/j.cnki.2096-1413.202018039).
- 40 张英楠. 玻璃酸钠滴眼液联合小牛血去蛋白提取物眼用凝胶治疗干眼症的临床疗效评价[J]. *中国实用医药*, 2019, 14(30): 67–68. [Zhang YN. Evaluation clinical efficacy of sodium hyaluronate eye drops combined with deproteinized calfblood extract eye gel in the treatment of xerophthalmia[J]. *China Practical Medicine*, 2019, 14(30): 67–68.] DOI: [10.14163/j.cnki.11-5547/r.2019.30.038](https://doi.org/10.14163/j.cnki.11-5547/r.2019.30.038).
- 41 李伟, 徐晓红, 孙楠, 等. 芪明颗粒联合小牛血去蛋白提取物眼用凝胶治疗糖尿病超乳术后干眼症[J]. *国际眼科杂志*, 2019, 19(8): 1435–1438. [Li W, Xu XH, Sun N, et al. Qiming granules combined with deproteinized calfblood extract eye gel in the treatment of diabetes phaeoemulsification postoperative xerophthalmia[J]. *International Eye Science*, 2019, 19(8): 1435–1438.] DOI: [10.3980/j.issn.1672-5123.2019.8.41](https://doi.org/10.3980/j.issn.1672-5123.2019.8.41).
- 42 何文, 毛妮娜, 周晶晶. N–三甲壳聚糖包衣维生素 A 阳离子脂质体–原位凝胶的兔房水药动学研究[J]. *中国药师*, 2012, 15(6): 767–770. [He W, Mao NN, Zhou JJ. Pharmacokinetics of vitamin A palmitate cationic liposomal In–situ gels with N–rimethyl chitosan coating in rabbit aqueous humor[J]. *China Pharmacist*, 2012, 15(6): 767–770.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-049X.2012.06.007](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-049X.2012.06.007).
- 43 Nakamura M, Imanaka T, Sakamoto A. Diquafosol ophthalmic solution for dry eye treatment[J]. *Adv Ther*, 2012, 29(7): 579–589. DOI: [10.1007/s12325-012-0033-9](https://doi.org/10.1007/s12325-012-0033-9).
- 44 Kang DH, Lee YW, Hwang KY, et al. Changes of tear film lipid layer thickness by 3% diquafosol ophthalmic solutions in patients with dry eye syndrome[J]. *Int J Ophthalmol*, 2019, 12(10): 1555–1560. DOI: [10.18240/ijo.2019.10.06](https://doi.org/10.18240/ijo.2019.10.06).
- 45 Toda I, Ide T, Fukumoto T, et al. Combination therapy with diquafosol tetrasodium and sodium hyaluronate in patients with dry eye after laser in situ keratomileusis[J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 157(3): 616–622, e1. DOI: [10.1016/j.ajo.2013.11.017](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.11.017).
- 46 Jun I, Choi S, Lee GY, et al. Effects of preservative–free 3% diquafosol in patients with pre–existing dry eye disease after cataract surgery: a randomized clinical trial[J]. *Sci Rep*,

- 2019, 9(1): 12659. DOI: [10.1038/s41598-019-49159-0](https://doi.org/10.1038/s41598-019-49159-0).
- 47 Ohashi Y, Muniesue 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](https://doi.org/10.1007/s12325-019-01188-x).
- 48 Nagai N, Ishii M, Seiriki R, et al. Novel sustained-release drug delivery system for dry eye therapy by rebamipide nanoparticles[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(2): 155. DOI: [10.3390/pharmaceutics12020155](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020155).
- 49 Simsek C, Kojima T, Nakamura S, et al. The effects of rebamipide 2% ophthalmic solution application on murine subbasal corneal nerves after environmental dry eye stress[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(16): 4031. DOI: [10.3390/ijms20164031](https://doi.org/10.3390/ijms20164031).
- 50 Fu R, Jiang Y, Zhou J, et al. Rebamipide ophthalmic solution modulates the ratio of T helper cell 17/regulatory T cells in dry eye disease mice[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(5): 4011–4018. DOI: [10.3892/mmr.2019.10068](https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10068).
- 51 Kinoshita S, Awamura S, Oshiden K, et al. Rebamipide (OPC-12759) in the treatment of dry eye: a randomized, double-masked, multicenter, placebo-controlled phase II study[J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(12): 2471–2478. DOI: [10.1016/j.ophtaha.2012.06.052](https://doi.org/10.1016/j.ophtaha.2012.06.052).
- 52 Simsek C, Dogru M, Shinzawa M, et al. The efficacy of 2% topical rebamipide on conjunctival squamous metaplasia and goblet cell density in dry eye disease[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2019, 35(6): 350–358. DOI: [10.1089/jop.2018.0130](https://doi.org/10.1089/jop.2018.0130).
- 53 刘思蕴, 刘金梅, 黄景胜, 等. 非甾体抗炎药药效差异因素研究[J]. *海峡药学*, 2021, 33(3): 131–134. DOI: [10.3969/j.issn.1006-3765.2021.03.045](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-3765.2021.03.045).
- 54 Chen M, Gureeye AA, Cissé Y, et al. The therapeutic effects and possible mechanism of pranoprofen in mouse model of corneal alkali burns[J]. *J Ophthalmol*, 2020, 2020: 7485912. DOI: [10.1155/2020/7485912](https://doi.org/10.1155/2020/7485912).
- 55 Liu X, Wang S, Kao AA, et al. The effect of topical pranoprofen 0.1% on the clinical evaluation and conjunctival HLA-DR expression in dry eyes[J]. *Cornea*, 2012, 31(11): 1235–1239. DOI: [10.1097/ICO.0b013e31824988e5](https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31824988e5).
- 56 余乐. 联用非甾体类抗炎药和人工泪液治疗干眼症的临床效果探析[J]. *当代医药论丛*, 2017, 15(24): 153–154. DOI: [10.3969/j.issn.2095-7629.2017.24.110](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-7629.2017.24.110).
- 57 Sawazaki R, Ishihara T, Usui S, et al. Diclofenac protects cultured human corneal epithelial cells against hyperosmolarity and ameliorates corneal surface damage in a rat model of dry eye[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(4): 2547–2556. DOI: [10.1167/iovs.13-13850](https://doi.org/10.1167/iovs.13-13850).
- 58 林剑鸿, 陈孝仲. 眼科术后干眼症患者行双氯芬酸钠结合玻璃酸钠治疗的效果分析[J]. *中国现代药物应用*, 2020, 14(15): 182–184. DOI: [10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2020.15.083](https://doi.org/10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2020.15.083).
- 59 江铭. 芍药甘草汤联合双氯芬酸钠治疗干眼症的临床效果[J]. *内蒙古中医药*, 2021, 40(5): 47–49. <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/ChlQZXJpb2RpY2FsQ0hJTmV3UzIwMjQwNzA0Eg9ubWd6eXkyMDIxMDUwMzEaCHYzZ3Vjams4>.
- 60 Li H, Fan TJ, Zou P, et al. Diclofenac sodium triggers p53-dependent apoptosis in human corneal epithelial cells via ROS-mediated crosstalk[J]. *Chem Res Toxicol*, 2021, 34(1): 70–79. DOI: [10.1021/acs.chemrestox.0c00319](https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.0c00319).
- 61 Stewart RH, Grillone LR, Shiffman ML, et al. The systemic safety of bromfenac ophthalmic solution 0.09%[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2007, 23(6): 601–612. DOI: [10.1089/jop.2007.0040](https://doi.org/10.1089/jop.2007.0040).
- 62 张晨晨, 李艳霞, 郑雅娟. 溴芬酸钠滴眼液在眼科中的临床应用[J]. *国际眼科杂志*, 2019, 19(10): 1709–1712. [Zhang CC, Li YX, Zheng YJ. Clinical application of bromfenac sodium eye drops in ophthalmology[J]. *International Eye Science*, 2019, 19(10): 1709–1712.] DOI: [10.3980/j.issn.1672-5123.2019.10.17](https://doi.org/10.3980/j.issn.1672-5123.2019.10.17).
- 63 郭书姣, 唐伟伟, 李欣欣. 溴芬酸钠滴眼液治疗干眼症的临床观察及护理[J]. *黑龙江中医药*, 2021, 50(4): 268–269. <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/ChlQZXJpb2RpY2FsQ0hJTmV3UzIwMjQwNzA0Eg9ubGp6eXkyMDIxMDQyMDMaCHE0NXg4c3d0>.
- 64 庞彦英, 赵华, 梁四妥, 等. 氯替泼诺、氟米龙、环孢素、溴芬酸钠分别联合玻璃酸钠治疗中重度干眼的临床观察[J]. *中国药房*, 2014, 25(32): 3000–3003. [Pang YY, Zhao H, Liang ST, et al. Clinical observation of loteprednol, fluorometholone, cyclosporine or bromfenac sodium combined with sodium hyaluronate in the treatment of moderate and severe dry eye syndrome[J]. *China Pharmacy*, 2014, 25(32): 3000–3003.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2014.32.08](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2014.32.08).
- 65 Yang CQ, Sun W, Gu YS. A clinical study of the efficacy of

- topical corticosteroids on dry eye[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2006, 7(8): 675–678. DOI: [10.1631/jzus.2006.B0675](https://doi.org/10.1631/jzus.2006.B0675).
- 66 李能, 来坚. 氟米龙联合玻璃酸钠滴眼液治疗干眼的效果及对泪液中炎症因子的影响[J]. *国际眼科杂志*, 2021, 21(3): 509–514. [Li N, Lai J. Effects of fluorometholone combined with sodium hyaluronate eye drops in the treatment of xerophthalmia and the influence on inflammatory factors in tears[J]. *International Eye Science*, 2021, 21(3): 509–514.] DOI: [10.3980/j.issn.1672-5123.2021.3.27](https://doi.org/10.3980/j.issn.1672-5123.2021.3.27).
- 67 刘成勇, 秦珊, 高卫萍, 等. 针刺对干眼兔泪腺中转化生长因子- $\beta 1$ 表达的影响[J]. *针刺研究*, 2020, 45(9): 726–730. [Liu CY, Qin S, Gao WP, et al. Effect of acupuncture on expression of transfer growth factor- $\beta 1$ in lacrimal gland of rabbits with dry eye[J]. *Acupuncture Research*, 2020, 45(9): 726–730.] DOI: [10.13702/j.1000-0607.190977](https://doi.org/10.13702/j.1000-0607.190977).
- 68 Baba K, Hashida N, Tujikawa M, et al. The generation of fluorometholone nanocrystal eye drops, their metabolization to dihydrofluorometholone and penetration into rabbit eyes[J]. *Int J Pharm*, 2021, 592: 120067. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2020.120067](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.120067).
- 69 Barabino S, Montaldo E, Mingari MC, et al. Is there a role for tapered topical dose steroidal treatment for dry eye disease? A randomized, pilot study[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2022, 32(4): 2452–2458. DOI: [10.1177/11206721211048730](https://doi.org/10.1177/11206721211048730).
- 70 Sheppard JD, Donnenfeld ED, Holland EJ, et al. Effect of loteprednol etabonate 0.5% on initiation of dry eye treatment with topical cyclosporine 0.05%[J]. *Eye Contact Lens*, 2014, 40(5): 289–296. DOI: [10.1097/ICL.0000000000000049](https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000049).
- 71 Ko JS, Seo Y, Chae MK, et al. Effect of topical loteprednol etabonate with lid hygiene on tear cytokines and meibomian gland dysfunction in prosthetic eye wearers[J]. *Eye (Lond)*, 2018, 32(2): 439–445. DOI: [10.1038/eye.2017.213](https://doi.org/10.1038/eye.2017.213).
- 72 Beckman K, Katz J, Majmudar P, et al. Loteprednol etabonate for the treatment of dry eye disease[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2020, 36(7): 497–511. DOI: [10.1089/jop.2020.0014](https://doi.org/10.1089/jop.2020.0014).
- 73 Gupta PK, Venkateswaran N. The role of KPI-121 0.25% in the treatment of dry eye disease: penetrating the mucus barrier to treat periodic flares[J]. *Ther Adv Ophthalmol*, 2021, 13: 25158414211012797. DOI: [10.1177/25158414211012797](https://doi.org/10.1177/25158414211012797).
- 74 Korenfeld M, Nichols KK, Goldberg D, et al. Safety of KPI-121 ophthalmic suspension 0.25% in patients with dry eye disease: a pooled analysis of 4 multicenter, randomized, vehicle-controlled studies[J]. *Cornea*, 2021, 40(5): 564–570. DOI: [10.1097/ICO.0000000000002452](https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002452).
- 75 Pianini V, Passani A, Rossi GC, et al. Efficacy and safety of netilmycin/dexamethasone preservative-free and tobramycin/dexamethasone-preserved fixed combination in patients after cataract surgery[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2010, 26(6): 617–621. DOI: [10.1089/jop.2010.0050](https://doi.org/10.1089/jop.2010.0050).
- 76 McCormick C, Caballero A, Tang A, et al. Effectiveness of a new tobramycin (0.3%) and dexamethasone (0.05%) formulation in the treatment of experimental pseudomonas keratitis[J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(6): 1569–1575. DOI: [10.1185/03007990802079877](https://doi.org/10.1185/03007990802079877).
- 77 常红梅, 韩立君. 典必殊眼膏配合聚乙二醇滴眼液治疗睑缘炎致干眼症的临床体会[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(57): 174–175. DOI: [10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.57.107](https://doi.org/10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.57.107).
- 78 陈胡挪, 丁丽远. 玻璃酸钠滴眼液联合妥布霉素地塞米松眼膏治疗睑板腺功能障碍所致干眼症的疗效观察[J]. *中国医药指南*, 2019, 17(3): 1–2. [Chen HN, Ding LY. Clinical Effect of sodium hyaluronate eye drops combined with tobradex eye ointment in the treatment of dry eye syndrome caused by meibomian gland dysfunction[J]. *Guide of China Medicine*, 2019, 17(3): 1–2.] DOI: [CNKI:SUN:YYXK.0.2019-03-002](https://doi.org/10.1007/978-7-117-40000-0-002).
- 79 钱静. 妥布霉素地塞米松滴眼液联合羟糖甘滴眼液治疗睑板腺功能障碍性干眼症的效果观察[J]. *中国处方药*, 2017, 15(9): 50–51. DOI: [10.3969/j.issn.1671-945X.2017.09.033](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-945X.2017.09.033).

收稿日期: 2024 年 04 月 28 日 修回日期: 2024 年 07 月 15 日
本文编辑: 钟巧妮 李 阳