·综 述·

干眼症的用药研究进展

房 淼[1,2]，王德刚[2]，刘培庆[1]*
（1. 中山大学药学院，广东广州 510275；2. 珠海联邦制药股份有限公司，广东珠海 528467）

摘要：干眼症（dry eye disease，DED）又称干燥性角膜结膜炎，是由于泪腺分泌不稳定导致泪液质或量异常及眼表损害，致使眼部出现如炎症、疼痛、发红及发痒等多种症状的一种疾病，环境及遗传等因素均可诱发 DED。尽管目前已有多种针对 DED 的药物上市，但产品渗透率较低，因此临床仍有较大需求。该文就目前 DED 临床用药及全球 DED 在研药物的研究进展作一综述，以期为临床用药提供参考。

关键词：干眼症；眼表损害；临床用药
中图分类号：R777.34 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）05-0620-08
DOI：10.13683/j.wph.2022.05.022

Advances in drug use for dry eye disease

FANG Miao[1,2], WANG Degang[2], LIU Peiqing[1]*
（*1. School of Pharmaceutical Science, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510275, Guangdong Province, China;*
2. Zhuhai United Laboratories Co., LTD., Zhuhai 528467, Guangdong Province, China）

Abstract: Dry eye disease（DED）, also known as keratoconjunctivitis sicca（KCS）, is a disease caused by unstable lacrimal gland secretion, which leads to abnormal tear quality or quantity and eye surface damage, resulting in a variety of ocular symptoms, such as inflammation, pain, redness and itching. DED can also induce by environmental and genetic factors. Although there are many kinds of drugs for DED on the market, the product penetration rate is low, so there is still a great demand in clinic. This paper reviewed the current clinical drug use of DED and the research progress of global drugs for DED in research, in order to provide reference for clinical drug use.

Key words: dry eye disease; ocular surface lesion; clinical medication

干眼症（dry eye disease，DED）又称干燥性角膜结膜炎，是一种由多种原因引起的泪腺分泌不稳定导致泪液质或量异常，伴眼表炎症及眼表损害的疾病。DED 主要临床症状包括眼部不适、视力模糊，其发生与年龄、性别相关，具体发病机制尚不完全明确。目前全球 DED 患病率约 5.5% ～ 33.7%，女性高于男性，老年人群高于青年人群，亚洲人种高于其他人种[1-2]。流行病学研究显示，我国 DED 患病率约 21.0% ～ 30.0%，与其他亚洲国家接近，但高于美国及欧洲，且呈逐年增高趋势[3]。DED 给患者带来了巨大的经济负担，且严重影响生活质量及工作效率[4]。

目前，评估 DED 严重性尚无统一的“金标准”。现有诊断 DED 的主要方法包括问卷调查、临床检测[5]。眼表疾病指数量表[6]可用于诊断 DED 及评估病情严重程度，主要对视觉相关功能、眼部症状及环境诱因等进行评分，分数越高表示病情越严重。

收稿日期：2021-07-17
作者简介：房淼，博士，研究方向：药理学。
通信作者：刘培庆，主任药师，教授，研究方向：心血管药理学。
基金项目：国家自然科学基金项目（81872860）；国家重大新药创制专项（2019ZX09301104）；广东省“珠江人才计划”本土创新科研团队项目（2017BT01Y093）

泪液分泌量检查 —— 希尔默试验（Schirmer test）主要用于评估泪液分泌情况。正常泪液分泌水平为 10 ～ 15 mm/5 min，如小于 5 mm/5 min 提示可能为 DED[6-7]。泪膜功能检查主要用于评估泪膜稳定性，使用荧光素钠染色裂隙灯下观测泪膜破裂时间，正常泪膜破裂时间为 10 ～ 45 s，小于 10 s 则为阳性[6,8-9]。眼表活体染色（荧光素角膜染色、赖氨酸绿结膜染色）通过观察角膜上皮或结膜上皮染色情况，反映角膜上皮细胞缺损，阳性则反映干燥及坏死的角膜上皮细胞，通过染色分级判定 DED 严重程度。此外，研究表明泪液渗透压增加至 316 mOsm/L 以上时，可能出现 DED 症状[10]。由于多数临床检测缺乏明确临界值，且每一种检测方法特异性及敏感性不强，故 DED 的分析及诊断应综合多项临床检测、问卷调查及临床经验，以提高诊断准确性[11]。

本文就目前 DED 临床用药及全球 DED 在研药物的研究进展作一综述，以期为临床用药提供参考。

1 DED 主要临床用药

依据 DED 不同严重程度，治疗方案亦有区别。轻度 DED 患者通过营养补充剂如必需脂肪酸（ω-3 脂肪酸、亚油酸及 γ- 亚油酸等）改善饮食，减少或停用有不良作用的全身或局部药物，接受眼睑物理治疗，使用人工泪液等对症治疗。中度 DED 患者可以在轻度 DED 治疗基础上佩戴湿房镜，增加眼周湿度，改善临床症状，接受局部抗炎治疗、泪点栓塞术等。重度 DED 患者在轻度 DED 的治疗基础上增加全身性抗炎药，口服刺激泪液分泌的药物或应用自体血清滴眼液等方法进行治疗[12]。

1.1 人工泪液

人工泪液具有润湿眼表、改善泪液高渗及修复眼表损伤等功效，至今仍作为 DED 的主要治疗方式[13]。人工泪液主要包含聚合物类、脂质喷雾类、内源性活性蛋白及因子类、神经营养及神经损伤修复类。为避免细菌污染，人工泪液常与防腐剂一起贮存。苯扎氯铵（benzalkonium chloride）是人工泪液中常见的防腐剂之一[14]。研究表明，苯扎氯铵可直接或间接诱导角膜上皮及三叉神经细胞毒性[15]。体外细胞研究表明，苯扎氯铵对人角膜细胞、人结膜细胞及兔角膜细胞具有细胞毒性作用[16-19]。与体外研究结果相似，体内研究表明苯扎氯铵具有小鼠、大鼠及家兔眼表毒性[20-22]。尽管目前已上市了不含防腐剂的单剂量人工泪液滴眼剂，但由于成本较高，应用受到一定限制。

1.2 自体血清滴眼液

自体血清滴眼液是一种以人静脉血清为基础液的生理性泪液补充剂，具有与正常泪液相似的生化特性，已成为 DED 患者的二线治疗用药[23]。自体血清滴眼液中含有大量白蛋白、球蛋白、抗体、维生素 A 和维生素 C、溶菌酶、转化生长因子 -β、上皮生长因子及其他生物活性成分，可促进泪膜恢复，修复受损角膜神经，润滑并滋养眼表，减轻临床症状[24]。Noble 等[25] 对 31 例严重 DED 患者应用 50% 自体血清滴眼液治疗 3 个月，结果显示自体血清滴眼液疗效显著优于传统疗法。另有研究表明，治疗方案中加入 20% 自体血清可显著改善苯扎氯铵诱发的 DED 症状[26]。此外，自体血清滴眼液应严格按照无菌操作，以避免保存及使用过程中发生感染。

1.3 黏蛋白促进剂

黏蛋白是由呼吸道、胃肠道、生殖道及结膜等上皮组织分泌的相对大分子质量糖蛋白，眼表面黏蛋白是泪膜的重要成分，有助于防止细胞碎片及病原体与眼表结合，维持眼表水化并稳定泪膜[27]。当黏蛋白层上皮细胞由亲水性变为疏水性，可能会增强泪液蒸发，破坏角膜及结膜上皮完整性，降低泪膜稳定性，导致眼睛不适等[28]。目前，两种具有诱导和促进黏蛋白分泌作用的药物 —— 地夸磷索四钠（diquafosol tetrasodium）和瑞巴派特（rebamipide）已被批准为 DED 的局部治疗用药[29-30]。

地夸磷索四钠滴眼液是日本参天制药有限公司和美国 Inspire 制药公司联合开发的产品，用于治疗 DED，2010 年于日本率先上市。地夸磷索四钠是一

种二核苷酸嘌呤受体 $P2Y_2$ 激动剂，可激活眼表 $P2Y_2$ 受体[31]。基础药理研究表明，它可通过提高细胞内钙离子浓度，作用于眼表 $P2Y_2$ 受体，促进泪液分泌并诱导黏蛋白分泌[32]。Amano 等[33]使用 3% 地夸磷索四钠滴眼液对有睑板腺功能异常（meibomian gland dysfunction，MGD）的 DED 患者进行了为期 3 个月的治疗，结果表明患者眼睑腺阻塞及眼睑边缘充血明显改善。其他研究同样证明了地夸磷索四钠可使 DED 患者泪液及黏蛋白分泌增加，改善了泪液的质和量，促进眼表上皮修复，且未引发严重眼部或全身不良反应[34-36]。

瑞巴派特滴眼液是一种具有黏液分泌活性的喹诺酮类衍生物，由日本大冢制药株式会社开发，最初于日本上市，用于治疗胃黏膜疾病[37]。在 DED 治疗中，瑞巴派特主要作用机制为通过促进黏蛋白分泌，改善眼表稳态，促进杯状细胞增殖及黏蛋白产生，增强泪液分泌，提高覆盖结膜与角膜表面的黏液素水平，发挥治疗作用[38]。临床研究表明，瑞巴派特可显著改善泪液缺乏及黏蛋白诱导的角膜上皮损伤，恢复维持泪液稳定性的微观结构，有效改善 DED 症状[39]。另有研究表明，瑞巴派特可增加结膜杯状细胞数量并提高家兔角膜及结膜黏蛋白分泌[40-41]。

1.4 抗炎药

DED 患者泪液中多种促炎细胞因子水平较高[42]。有学者曾提出“炎症恶性循环”的概念，该循环包括泪膜不稳定、泪液高渗、角膜 / 结膜细胞凋亡及眼表发炎，揭示了眼表炎症的发生发展过程[43]。研究显示，泪液渗透压升高与 DED 严重程度高度相关，DED 患者泪液渗透压升高可诱导炎症，促进炎症细胞因子如白介素 -1（interleukin-1，IL-1）、肿瘤坏死因子 -α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）等的产生，形成角膜上皮炎症循环[44-46]。基于炎症是 DED 发展的关键组成部分，中重度 DED 患者往往需要抗炎治疗。

1.4.1 环孢素 A（cyclosporin A，CsA）

CsA 是一种强效免疫抑制剂，可通过抑制钙调磷酸酶途径干扰 T 细胞介导的免疫反应，抑制包括 IL-2 在内的多种细胞因子的转录激活，减少泪腺炎症发生，抑制组织瘢痕化，延长泪膜破裂时间，进而有效增加泪液分泌量，达到治疗 DED 目的[47]。

丽眼达（Restasis）（0.05% CsA 乳剂）是一种水包油阴离子型乳剂，为美国艾尔建公司开发，于 2002 年获美国 FDA 批准，用于治疗中重度 DED。研究表明，长期应用丽眼达治疗后，DED 患者角膜染色结果、希尔默试验结果及视力均得到显著改善[48-50]。Ikervis（0.1% CsA）为日本参天制药有限公司开发，用于治疗接受人工泪液治疗后效果不佳并有严重角膜炎（keratitis）的 DED 成年患者，可改善眼表损伤，降低炎症反应[51]。Cequa（0.09% CsA）是一种采用纳米胶束技术的药物，为印度太阳药业有限公司开发，于 2018 年获美国 FDA 批准，用于 DED 的治疗[52]。研究表明，Cequa 可显著改善 DED 患者泪液生成、眼表完整性、角膜染色评分、结膜染色评分及希尔默试验多项临床检测指标[53-54]。尽管目前 CsA 广泛应用于 DED 的治疗，但研究显示患者用药后可发生不同程度的不适，故其应用范围仍受限[55]。

1.4.2 皮质类固醇（corticosteroid）

皮质类固醇主要适用于中重度 DED 伴眼压升高的患者。据报道，DED 患者连续使用甲基强的松龙（methylprednisolone）滴眼液 2 周后，所有患者角膜染色减轻，体征、症状均得到相应改善[56]。Lee 等[57]研究表明，短期外用 1% 甲基强的松龙治疗不仅可改善临床指标，还可降低泪液渗透压及细胞因子水平。另有研究显示，甲基强的松龙可降低 IL-1 及 TNF-α 炎症因子表达水平，介导丝裂原激活的蛋白激酶等信号通路传导，发生生物效应[58]。此外，泼尼松龙（prednisolone）滴眼液、氟米龙（fluorometholone）滴眼液等亦用于 DED 的治疗[55]。尽管局部应用皮质类固醇药物对中重度 DED 患者的主观和客观临床参数均有明显有益影响[59]，但许多患者用药后可发生白内障（cataract）、眼压升高和感染风险增加等不良反应，限制了其临床长期应用[60]。

1.4.3 淋巴细胞功能相关抗原（lymphocyte function-associated antigen-1，LFA-1）/ 细胞间黏附分子（intercellular adhesion molecule-1，ICAM-1）拮抗剂

近年来，LFA-1/ICAM-1 拮抗剂作为一种靶向抗炎药，在 DED 治疗中逐渐被推广。其主要通过阻断 LFA-1 与其同源配体 ICAM-1 的相互作用达到治疗目的[61]。LFA-1 与 ICAM-1 结合导致眼表 T 细胞归巢和活化，继而释放细胞因子，导致局限性炎症[62]。

利非斯特（Lifitegrast）由爱尔兰夏尔开发公司研发，于 2016 年 7 月 11 日获 FDA 批准上市，是首个治疗 DED 症状和体征的新药。利非斯特是一种新型的小分子整合素拮抗剂，可阻断 ICAM-1 与 LFA-1 结合，从而中断 T 细胞介导的炎症周期[63]。动物体内研究表明，利非斯特通过抑制中性粒细胞对角膜基质的招募，抑制活化淋巴细胞释放细胞因子，减轻小鼠角膜炎[64]。研究显示，与安慰剂组相比，服用利非斯特治疗 2 周后，DED 患者眼部干涩症状显著改善[65]。多项临床研究表明，利非斯特具有良好的安全性及耐受性，且受试者未发生严重不良反应[66-68]。

2 全球 DED 药物在研情况

目前，全球针对 DED 的药物共 145 个，其中上市 14 个、预注册 1 个、临床Ⅲ期 10 个、临床Ⅱ期 35 个、临床Ⅰ期 6 个及其他 79 个（来源 Cortellis 数据库，更新至 2022 年 5 月）。处于在研阶段的新型药物，如 reproxalap（ADX-102）、timbetasin（RGN-259）、tavilermide（MIM-D3）可能为 DED 患者提供不同的治疗方案。

2.1 ADX-102

ADX-102 是一种活性醛类抑制剂，可结合、捕获游离醛，并通过降低促炎醛分子水平治疗眼部疾病。活性醛类如丙二醛和 4- 羟基 -2- 壬烯醛，可共价结合受体和激酶上的氨基和硫醇基团，增强上游促炎信号级联，涉及了核因子 κB、炎症小体及其他介质。DED 患者泪液中丙二醛水平升高，且与 DED 严重程度呈正相关。此外，DED 患者泪液及结膜的丙二醛和 4- 羟基 -2- 壬烯醛水平较健康人群升高[69-70]。目前，ADX-102 针对 DED 治疗处于临床 III 期研究阶段。临床 IIa 期研究结果表明，治疗 28 d 后，DED 患者多项指标包括 DED 症状评估评分、眼部不适评分、希尔默试验、泪液渗透压和眼表面染色评分等与基线水平相比明显改善，且所有受试者未发生安全问题[71]。提示，ADX-102 具有减轻 DED 患者体征和症状的潜力[72]。

2.2 RGN-259

RGN-259 是 RegeneRx 生物制药公司开发的用于 DED 治疗的胸腺素 β_4（thymosin β_4，Tβ_4）。Tβ_4 由 43 个氨基酸构成，是一种天然多肽，存在于多数组织、细胞、血浆与眼表液中[73]。体内多种角膜损伤模型表明 Tβ_4 可促进眼表伤口愈合，增加角膜上皮细胞迁移，降低啮齿动物角膜损伤模型中角膜促炎性细胞因子水平[74-76]。目前，该药物针对 DED 治疗处于临床Ⅲ期研究阶段。现有的临床数据显示，与安慰剂相比，0.1% RGN-259 可显著改善 DED 患者体征和症状，且具有良好的安全性、舒适性及耐受性。与安慰剂相比，RGN-259 可显著减轻眼部不适症状，减少角膜荧光素染色，且所有受试者均未发生不良反应[77]。一项临床前研究表明，RGN-259 可促进小鼠 DED 模型黏蛋白分泌及杯状细胞恢复，改善角膜完整性[78]。

2.3 MIM-D3

MIM-D3 是由 Mimetogen 公司开发的一种小分子神经生长因子（nerve growth factor，NGF）拟肽，作为一种原肌球蛋白受体激酶（tropomyosin receptor kinase，TRK）受体激动剂，亦是一种促黏蛋白分泌剂。NGF 信号通过两种跨膜受体即 TRK 受体及 75000NT 受体介导，对神经元相关细胞生长、分化及存活等起着重要作用[79]。研究表明，在整个眼表系统如泪腺、角膜、结膜及连接它们的感觉神经和运动神经中均有 NGF 和 TRK 表达，它们对角膜基质及上皮内稳态和再生起着重要生理作用[80]。另有研究显示，NGF 可促进角膜愈合和神经功能恢复。目前，该药物针对 DED 适应证处于临床 III 期研究阶段。前期临

床研究中 DED 患者分别接受 1% 和 5% 的 MIM-D3 治疗，结果显示与安慰剂相比，低剂量和高剂量的 MIM-D3 均具有良好的安全性及耐受性[81]。

3 结语

DED 是一种临床常见的慢性眼表疾病，随着近年来环境污染、人口老龄化及手机、电视终端的广泛使用等，患病率逐渐升高。DED 的治疗越来越侧重改善潜在缺陷、抗炎及免疫调节用药。由于 DED 病因复杂，且已上市药物部分存在如眼部灼伤、结膜充血等不良反应，故 DED 仍需开发更安全的新型治疗药物。期待未来开展更多临床研究，进一步探索 DED 新作用靶点，为患者提供更多更可靠的治疗选择。

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）节选 [J]. 中国社区医师 , 2013, 29(21): 11-12.

[2] 杨建军 . 巩膜扣带术和干眼的相关性的临床研究 [D]. 广西 : 广西中医药大学 , 2019.

[3] 余穑婕 , 陈子林 . 干眼的定义与分类的研究现状 [J]. 中国临床新医学 , 2019, 12(7): 801-804.

[4] McDonald M, Patel DA, Keith MS, *et al*. Economic and humanistic burden of dry eye disease in Europe, North America, and Asia: a systematic literature review[J]. Ocul Surf, 2016, 14(2): 144-167.

[5] Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, *et al*. Reliability and validity of the ocular surface disease index[J]. Arch Ophthalmol, 2000, 118(5): 615-621.

[6] Grubbs JR Jr, Tolleson-Rinehart S, Huynh K, *et al*. A review of quality of life measures in dry eye questionnaires[J]. Cornea, 2014, 33(2): 215-218.

[7] Anon. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the diagnostic methodology subcommittee of the international dry eye workshop(2007)[J]. Ocul Surf, 2007, 5(2): 108-152.

[8] Bron AJ. Diagnosis of dry eye[J]. Surv Ophthalmol, 2001, 45(2): S221-S226.

[9] 张辉 , 李艳芳 , 管玉颜 . 干眼症的临床诊断 [J]. 中国实验诊断学 , 2009, 13(7): 940-941.

[10] Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, *et al*. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47(10): 4309-4315.

[11] Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease[J]. Cornea, 2004, 23(8): 762-770.

[12] Lemp MA. Management of dry eye disease[J]. Am J Manag Care, 2008, 14(3): S88-S101.

[13] 李谋 , 史瑾 , 杨小琳 , 等 . 人工泪液在干眼症中的应用进展 [J]. 中国现代医生 , 2018, 56(34): 162-164.

[14] Choi HY, Lee YH, Lim CH, *et al*. Assessment of respiratory and systemic toxicity of benzalkonium chloride following a 14-day inhalation study in rats[J]. Part Fibre Toxicol, 2020, 17(1): 5.

[15] Vitoux MA, Kessal K, Melik Parsadaniantz S, *et al*. Benzalkonium chloride-induced direct and indirect toxicity on corneal epithelial and trigeminal neuronal cells: proinflammatory and apoptotic responses *in vitro*[J]. Toxicol Lett, 2020, 319: 74-84.

[16] Ammar DA, Noecker RJ, Kahook MY. Effects of benzalkonium chloride-and polyquad-preserved combination glaucoma medications on cultured human ocular surface cells[J]. Adv Ther, 2011, 28(6): 501-510.

[17] Kim YH, Jung JC, Jung SY, *et al*. Comparison of the efficacy of fluorometholone with and without benzalkonium chloride in ocular surface disease[J]. Cornea, 2016, 35(2): 234-242.

[18] Epstein SP, Ahdoot M, Marcus E, *et al*. Comparative toxicity of preservatives on immortalized corneal and conjunctival epithelial cells[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2009, 25(2): 113-119.

[19] Ayaki M, Iwasawa A. Cell viability of four corneoconjunctival cell lines exposed to five preservatives and a surfactant used for infection control in eyedrops[J]. Biocontrol Sci, 2011, 16(3): 117-121.

[20] Galletti JG, Gabelloni ML, Morande PE, *et al*. Benzalkonium chloride breaks down conjunctival immunological tolerance in a murine model[J]. Mucosal Immunol, 2013, 6(1): 24-34.

[21] Lin Z, He H, Zhou T, *et al*. A mouse model of limbal stem cell deficiency induced by topical medication with the preservative benzalkonium chloride[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(9): 6314-6325.

[22] Burstein NL. Preservative cytotoxic threshold for benzalkonium chloride and chlorhexidine digluconate in cat

and rabbit corneas[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1980,19(3): 308-313.

[23] Pan Q, Angelina A, Marrone M, *et al*. Autologous serum eye drops for dry eye[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 2(2): CD009327.

[24] Bradley JC, Bradley RH, McCartney DL, *et al*. Serum growth factor analysis in dry eye syndrome[J]. Clin Exp Ophthalmol, 2008, 36(8): 717-720.

[25] Noble BA, Loh RS, MacLennan S, *et al*. Comparison of autologous serum eye drops with conventional therapy in a randomised controlled crossover trial for ocular surface disease[J]. Br J Ophthalmol, 2004, 88(5): 647-652.

[26] Moon J, Ko JH, Yoon CH, *et al*. Effects of 20% human serum on corneal epithelial toxicity induced by benzalkonium chloride: *in vitro* and clinical studies[J]. Cornea, 2018, 37(5): 617-623.

[27] 李海燕 , 庞国祥 . 眼表黏蛋白的研究进展 [J]. 国际眼科纵览 , 2004, 28(3): 150-154.

[28] Stephens DN, McNamara NA. Altered mucin and glycoprotein expression in dry eye disease[J]. Optom Vis Sci, 2015, 92(9): 931-938.

[29] Watanabe H. Medical treatment for dry eye in Japan[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(14): DES116-DES120.

[30] Kawashima M, Yamada M, Suwaki K, *et al*. A clinic-based survey of clinical characteristics and practice pattern of dry eye in Japan[J]. Adv Ther, 2017, 34(3): 732-743.

[31] Cowlen MS, Zhang VZ, Warnock L, *et al*. Localization of ocular $P2Y_2$ receptor gene expression by *in situ* hybridization[J]. Exp Eye Res, 2003, 77(1): 77-84.

[32] Li Y, Kuang K, Yerxa B, *et al*. Rabbit conjunctival epithelium transports fluid, and $P2Y_2$ receptor agonists stimulate Cl^- and fluid secretion[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2001, 281(2): C595-C602.

[33] 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.

[34] Shigeyasu C, Hirano S, Akune Y, *et al*. Diquafosol tetrasodium increases the concentration of mucin-like substances in tears of healthy human subjects[J]. Curr Eye Res, 2015, 40(9): 878-883.

[35] 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.

[36] 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.

[37] Iijima K, Ichikawa T, Okada S, *et al*. Rebamipide, a cytoprotective drug, increases gastric mucus secretion in human: evaluations with endoscopic gastrin test[J]. Dig Dis Sci, 2009, 54(7): 1500-1507.

[38] Kato K, Miyake K, Kondo N, *et al*. Conjunctival goblet cell density following cataract surgery with diclofenac versus diclofenac and rebamipide: a randomized trial[J]. Am J Ophthalmol, 2017, 181: 26-36.

[39] 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.

[40] Mantelli F, Argueso P. Functions of ocular surface mucins in health and disease[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2008, 8(5): 477-483.

[41] Arimoto A, Kitagawa K, Mita N, *et al*. Effect of rebamipide ophthalmic suspension on signs and symptoms of keratoconjunctivitis sicca in Sjogren syndrome patients with or without punctal occlusions[J]. Cornea, 2014, 33(8): 806-811.

[42] Massingale ML, Li X, Vallabhajosyula M, *et al*. Analysis of inflammatory cytokines in the tears of dry eye patients[J]. Cornea, 2009, 28(9): 1023-1027.

[43] Baudouin C. A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface[J]. J Fr Ophtalmol, 2007, 30(3): 239-246.

[44] Anon. The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the international dry eye workshop(2007)[J]. Ocul Surf, 2007, 5(2): 75-92.

[45] Suzuki M, Massingale ML, Ye F, *et al*. Tear osmolarity as a biomarker for dry eye disease severity[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51(9): 4557-4561.

[46] Tashbayev B, Utheim TP, Utheim ØA, *et al*. Utility of tear osmolarity measurement in diagnosis of dry eye disease[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 5542.

[47] Fruman DA, Klee CB, Bierer BE, *et al*. Calcineurin phosphatase activity in T lymphocytes is inhibited by FK506 and cyclosporin A[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1992, 89(9): 3686-3690.

[48] Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, *et al*. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA phase 3 study group[J]. Ophthalmology, 2000, 107(4): 631-639.

[49] Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporin a ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease: a dose-ranging, randomized trial. The cyclosporin A phase 2 study group[J]. Ophthalmology, 2000, 107(5): 967-974.

[50] Stonecipher KG, Torkildsen GL, Ousler GW 3rd, *et al*. The impact study: a prospective evaluation of the effects of cyclosporine ophthalmic emulsion 0.05% on ocular surface staining and visual performance in patients with dry eye[J]. Clin Ophthalmol, 2016, 10: 887-895.

[51] Hoy SM. Ciclosporin ophthalmic emulsion 0.1%: a review in severe dry eye disease[J]. Drugs, 2017, 77(17): 1909-1916.

[52] De Paiva CS, Pflugfelder SC, Ng SM, *et al*. Topical cyclosporine a therapy for dry eye syndrome[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 9(9): CD010051.

[53] Goldberg DF, Malhotra RP, Schechter BA, *et al*. A phase 3, randomized, double-masked study of OTX-101 ophthalmic solution 0.09% in the treatment of dry eye disease[J]. Ophthalmology, 2019, 126(9): 1230-1237.

[54] Tauber J, Schechter BA, Bacharach J, *et al*. A phase II/III, randomized, double-masked, vehicle-controlled, dose-ranging study of the safety and efficacy of OTX-101 in the treatment of dry eye disease[J]. Clin Ophthalmol, 2018, 12: 1921-1929.

[55] Sheppard JD, Scoper SV, Samudre S. Topical loteprednol pretreatment reduces cyclosporine stinging in chronic dry eye disease[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2011, 27(1): 23-27.

[56] Cutolo CA, Barabino S, Bonzano C, *et al*. The use of topical corticosteroids for treatment of dry eye syndrome[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2019, 27(2): 266-275.

[57] Lee JH, Min K, Kim SK, *et al*. Inflammatory cytokine and osmolarity changes in the tears of dry eye patients treated with topical 1% methylprednisolone[J]. Yonsei Med J, 2014, 55(1): 203-208.

[58] 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.

[59] Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED, *et al*. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study[J]. Am J Ophthalmol, 2003, 136(4): 593-602.

[60] Pleyer U, Ursell PG, Rama P. Intraocular pressure effects of common topical steroids for post-cataract inflammation: are they all the same?[J]. Ophthalmol Ther, 2013, 2(2): 55-72.

[61] Marlin SD, Springer TA. Purified intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is a ligand for lymphocyte function-associated antigen 1 (LFA-1)[J]. Cell, 1987, 51(5): 813-819.

[62] Denucci CC, Mitchell JS, Shimizu Y. Integrin function in T-cell homing to lymphoid and nonlymphoid sites: getting there and staying there[J]. Crit Rev Immunol, 2009, 29(2): 87-109.

[63] 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.

[64] Sun Y, Zhang R, Gadek TR, *et al*. Corneal inflammation is inhibited by the LFA-1 antagonist, lifitegrast (SAR1118)[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2013, 29(4): 395-402.

[65] 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.

[66] Donnenfeld ED, Perry HD, Nattis AS, *et al*. Lifitegrast for the treatment of dry eye disease in adults[J]. Expert Opin Pharmacother, 2017, 18(14): 1517-1524.

[67] Sheppard JD, Torkildsen GL, Lonsdale JD, *et al*. Lifitegrast ophthalmic solution 5.0% for treatment of dry eye disease: results of the OPUS-1 phase 3 study[J]. Ophthalmology, 2014, 121(2): 475-483.

[68] Thulasi P, Djalilian AR. Update in current diagnostics and therapeutics of dry eye disease[J]. Ophthalmology, 2017, 124(11S): S27-S33.

[69] Higdon A, Diers AR, Oh JY, *et al*. Cell signalling by reactive lipid species: new concepts and molecular mechanisms[J]. Biochem J, 2012, 442(3): 453-464.

[70] Clark D, Sheppard J, Brady TC. A randomized double-masked phase 2a trial to evaluate activity and safety of topical ocular reproxalap, a novel rasp inhibitor, in dry eye disease[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2021, 37(4): 193-199.

[71] Clark D, Tauber J, Sheppard J, *et al*. Early onset and broad activity of reproxalap in a randomized, double-masked, vehicle-controlled phase 2b trial in dry eye disease[J]. Am J

Ophthalmol, 2021, 226: 22-31.

[72] Sosne G, Siddiqi A, Kurpakus-Wheater M. Thymosin-beta4 inhibits corneal epithelial cell apoptosis after ethanol exposure *in vitro*[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004, 45(4): 1095-1100.

[73] Bock-Marquette I, Saxena A, White MD, *et al*. Thymosin beta4 activates integrin-linked kinase and promotes cardiac cell migration, survival and cardiac repair[J]. Nature, 2004, 432(7016): 466-472.

[74] Morris DC, Chopp M, Zhang L, *et al*. Thymosin β4 improves functional neurological outcome in a rat model of embolic stroke[J]. Neuroscience, 2010, 169(2): 674-682.

[75] Sosne G, Hafeez S, Greenberry AL 2nd, *et al*. Thymosin β4 promotes human conjunctival epithelial cell migration[J]. Curr Eye Res, 2002, 24(4): 268-273.

[76] Abelson R, Lane KJ, Rodriguez J, *et al*. A single-center study evaluating the effect of the controlled adverse environment(CAE(SM)) model on tear film stability[J]. Clin Ophthalmol, 2012, 6: 1865-1872.

[77] Kim CE, Kleinman HK, Sosne G, *et al*. RGN-259(thymosin β4) improves clinically important dry eye efficacies in comparison with prescription drugs in a dry eye model[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 10500.

[78] 魏传银 , 王丽梅 , 陈雪红 , 等 . 神经营养素受体 $p75^{NTR}$ 介导的信号转导 [J]. 细胞与分子免疫学杂志 , 2005, 21(2): 258-260.

[79] Jain P, Li R, Lama T, *et al*. An NGF mimetic, MIM-D3, stimulates conjunctival cell glycoconjugate secretion and demonstrates therapeutic efficacy in a rat model of dry eye[J]. Exp Eye Res, 2011, 93(4): 503-512.

[80] Esquenazi S, Bazan HE, Bui V, *et al*. Topical combination of NGF and DHA increases rabbit corneal nerve regeneration after photorefractive keratectomy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005, 46(9): 3121-3127.

[81] Meerovitch K, Torkildsen G, Lonsdale J, *et al*. Safety and efficacy of MIM-D3 ophthalmic solutions in a randomized, placebo-controlled phase 2 clinical trial in patients with dry eye[J]. Clin Ophthalmol, 2013, 7: 1275-1285.

（编辑：虞　瑛）