

干眼病的处理和 治疗： 国际干眼病专题研究会 (2007) 处理和 治疗子委员会报告

摘要： 处理和 治疗子委员会成员评估了现有的干眼病治疗方案。针对该主题的一个指定方面，每个成员编写一份简明的循证综述；最后的报告由全体子委员会成员和全体干眼病专题研究会成员评审并达成一致后编写而成。该子委员会除对文献进行综述外，还评审了美国眼科学会和国际工作组 (ITF) 干眼病 Delphi 小组的干眼病临床工作指南。该子委员会赞成 ITF 采用的方法，ITF 是基于疾病严重程度水平作出建议治疗方案的。该子委员会基于 ITF 严重程度评级方案修订意见提出建议，所建议的治疗方案是从一系列已有治疗效果证据的方案中选出的。

关键词： DEWS, 干眼病, 干眼病专题研究会, 处理, 治疗方案

I. 简介

本

报告总结了治疗干眼病的处理和 治疗选项。根据美国眼科学会修订的临床工作指南，评价了文献资料的支持证据水平 (表 1)。

供 2007 年 1 月出版。

处理和 治疗子委员会成员： Stephen C. Pflugfelder, 医学博士 (主席)； Gerd Geerling, 医学博士； Shigero Kinoshita, 医学博士； Michael A. Lemp, 医学博士； James McCulley, 医学博士； Daniel Nelson, 医学博士； Gary N. Novack, 博士； Jun Shimazaki, 医学博士； Clive Wilson, 博士。

子委员会成员的财务/所有权信息在第 202 和 204 页上披露。

不提供重印，通过网站 www.tearfilm.org 可访问这些论文

有关 DEWS 报告本章内容的信件，请邮寄到 Stephen C. Pflugfelder MD, Ophthalmology-Ocular Surf Ctr, Cullen Eye Institute, 6565 Fannin Street NC 205, Houston, TX 77030. 电话： 713-798-4732. 传真： 713-798-1457. 电子邮件： stevenp@bcm.tmc.edu

©2007 Ethis Communications, Inc. *The Ocular Surface* ISSN: 1542-0124. (未列出作者)。干眼病的处理和 治疗： 国际干眼病专题研究会 (2007) 处理和 治疗子委员会报告。2007;5(2):163-178.

II. 处理和 治疗子委员会的目标

该委员会的目标是，确定干眼病处理的适当治疗方法，并根据文献的循证综述，对这些方法的应用推荐一个顺序或策略。

文献中的证据质量，是按照美国眼科学会临床工作指南系列所用的修订方案进行评级的。在可能的情况下，采用同行评审的全文出版物而不是摘要。这个报告是由全体子委员会成员和干眼病专题研究全体成员评审的。评注和建议的修订由该子委员会成员讨论，并整合到报告中一致认为适当的地方。

III. 评估现有干眼病治疗方案

A. 泪液补充：润眼剂

1. 一般特点和效果

对于大多数标识为人工泪的产品而言，术语“人工泪”是一个错误名称，因为它们没有模拟人类泪液的组成。人工泪大多为润眼剂作用，但一些近期的配方模拟人类泪液的电解质组分 (TheraTears® [Advanced Vision Research, Woburn, MA])。^{1,2} 目前

表 1： 证据评级方案

临床研究

第 1 级： 证据得自至少一个正确操作的、良好设计的、随机、对照试验，或至少得自一个良好设计的、应用严格统计学方法的研究。

第 2 级： 证据得到下述情况之一： 一个良好设计的、无随机化的对照试验； 一个良好设计的前瞻性或病例对照分析研究，最好来自一个或多个中心； 或一个良好设计的、能采用更严格统计学分析的研究。

第 3 级： 证据得到下述情况之一： 叙述性研究； 病例报告； 专家委员会报告； 专家意见。

基础科学研究

第 1 级 良好操作的研究来证实一个假设，有充分的对照，发表于有较高影响力的杂志。

第 2 级： 初步或有限的、发表的研究。

第 3 级： 会议摘要或未发表的发言。

这个证据评级方案基于美国眼科学会临床工作指南系列。

概要

- I. 简介
- II. 处理和治疗子委员会的目标
- III. 评估现有的干眼病治疗方案
 - A. 泪液补充：润眼剂
 - 1. 一般特点和效果
 - 2. 防腐剂
 - 3. 电解质组成
 - 4. 渗透性
 - 5. 增粘剂
 - 6. 总结
 - B. 泪液保留
 - 1. 泪点阻塞
 - a. 基本原理
 - b. 类型
 - c. 临床研究
 - d. 适应症和禁忌症
 - e. 并发症
 - f. 总结
 - 2. 保湿室眼镜
 - 3. 隐形眼镜
 - C. 泪液刺激：促分泌素
 - D. 生物学泪液代用品
 - 1. 血清
 - 2. 唾液腺自体移植
 - E. 抗炎治疗
 - 1. 环孢素
 - 2. 皮质类固醇
 - a. 临床研究
 - b. 基础研究
 - 3. 四环素类
 - a. 四环素类及其衍生物的特性
 - 1) 抗菌性
 - 2) 抗炎性
 - 3) 抗血管生成性
 - b. 四环素的临床应用
 - 1) 酒渣鼻
 - 2) 慢性后睑缘炎：睑板腺炎，睑板腺功能障碍
 - 3) 剂量和安全性
 - F. 必需脂肪酸
 - G. 环境策略
- IV. 治疗建议
- V. 有待解答的问题和未来的方向

美国市面上的眼用润眼剂是基于美国食品药品监督管理局 (FDA) 的非处方药 (OTC) 产品专论而批准的 (21 CFR 349)，并不是基于临床效果批准的。该专论规定了允许的活性成分 (如缓和剂、乳化剂、表面活性剂和增粘剂) 和浓度，但关于无活性添加剂和溶液参数仅给出有限的指导。美国市售人工泪中所用的一些无

活性成分 (如 Endura™ [Allergan, Inc., Irvine, CA] 中的蓖麻油和 Systane® [Alcon, Ft Worth, TX] 中的瓜尔豆胶)，并未列在专论中。

难于证实润眼剂中哪个成分是活性剂。如果有一个活性成分，则是聚合基或增粘剂，但这是难较证实的。这是因为，现有的临床试验不可能检测到效果或差别，或现有的药剂没有可辨别的、超出润眼作用的临床活性。在齐头式比较中，对于减少刺激性症状或降低眼表染料染色方面，虽然已表明一些人工泪比其它人工泪更成功，但还没有任何大型、盲性、比较性临床试验来评价大范围的眼用润眼剂。

眼用润眼剂或人工泪的临床作用究竟如何？它们有润眼作用，能取代失去的泪液成分，降低升高的泪膜渗透性，稀释或洗去炎性介质或炎症诱导的介质吗？在一些情况下，它们实际上会洗去正常人泪液中发现的必需物质吗？这些问题仍有待回答，同时已有更灵敏的临床试验来检测眼表中的变化。

护理干眼病患者的主要目标，是改善患者眼部不适和生活质量，使眼表和泪膜恢复到正常的体内平衡状态。虽然罕有消除症状的情况，但经常能改善症状，从而改善生活质量。更困难的是证实局部用润眼液是否能改善干眼病相关的眼表和泪膜异常情况。大多数临床研究无法证实症状和临床试验值之间，或临床试验值本身之间存在显著的相关关系。³⁻⁵ 经常看到仅有轻度症状的干眼病却表现显著的孟加拉玫瑰红染色。目前还没有开发出能恢复眼表和泪膜至其正常稳态的药物，因此干眼病症状和征象仍会持续存在。

眼用润眼剂的特点是含低渗或等渗缓冲液，含电解质、表面活性剂和各种类型的增粘剂。理论上，理想的人工润眼剂应不含防腐剂，应含钾、碳酸氢盐和其它电解质，应含有聚合物体系以延长其保留时间。^{1,6-8} 物理性质应包括中性至微碱性 pH。经测量，人工泪的渗透性范围为 181 - 354 mOsm/L。⁹ 在眼用润眼剂的配方中，主要的变量包括：电解质的浓度和电解质的选择，粘性/聚合物体系的渗透性和类型，存在或缺乏防腐剂 (如果存在，防腐剂的类型)。

2. 防腐剂

在干眼病治疗中，唯一的、最重要的进步是消除了防腐剂，如从 OTC 润眼剂中消除了苯扎氯铵 (BAK)。由于多剂用产品有污染的危险，大多数产品或含防腐剂，或采用一些尽量减少污染的机制。FDA 已要求多剂用人工泪应含防腐剂，以避免微生物生长。¹⁰ 单位剂量西林瓶是使用一次就丢弃的，并不要求使用防腐剂。由于不含防腐剂的制剂广泛上市，患者能更频繁地使用润眼剂，无需考虑防腐剂的毒性作用。对中度至重度干眼病患者，不含防腐剂比眼用润眼剂中所用的特殊聚合物更重要。含防腐剂的润眼剂会使干眼病有关的眼表炎症恶化；但不含防腐剂的溶液本身，并

不能充分改善干眼病中观察到的眼表炎症和上皮细胞病理学。¹¹

苯扎氯铵是局部用眼科制剂和局部用润眼剂中最常用的防腐剂。它的上皮细胞毒性作用已十分明显。¹²⁻¹⁷ BAK 的毒性与其浓度、给药频率、泪液分泌水平和眼表疾病严重程度有关。在轻度干眼病患者中，当使用 4-6 次/日或更少次数时，含 BAK 防腐剂的滴眼液通常能良好耐受。在中度至重度干眼病患者，由于泪液分泌减少和泪液周转减少，BAK 中毒的可能性较高。¹⁷ 一些患者可能正在使用含 BAK 的其它局部制剂（如青光眼治疗药），这样会增加他们暴露于 BAK 毒性作用。同样，患者滥用含 BAK 的其它 OTC 产品，如血管收缩药，也有中毒的可能。

BAK 能损害角膜和结膜上皮细胞，影响细胞间连接和细胞形态和微绒毛，最终导致细胞坏死，伴 1-2 层上皮细胞脱落。¹⁷ 不含防腐剂的配方对某些患者是绝对必要的：患者有重度干眼病伴眼表疾病和泪腺分泌损害，或患者使用含防腐剂的多种局部用药治疗慢性眼病。对严重干眼病患者，泪液分泌大大减少及泪点阻塞使患者更易受到防腐剂的毒性作用。在一些患者中，滴入的药物不能被洗脱；如果临床医生不重视这种危险，则可能会以较高频率使用含防腐剂的滴眼液。

OTC 配方使用的另一种添加剂是乙二胺四乙酸二钠 (EDTA)。它能增强 BAK 和其它防腐剂的防腐效果，但它本身并不是一个有效的防腐剂。当用于一些不含防腐剂的溶液中时，在打开的单位剂量西林瓶中，它可能有助于限制微生物生长。虽然使用 EDTA 可能使防腐剂的浓度更低，EDTA 本身对眼表上皮细胞可能是有毒性的。一项研究比较了两种不含防腐剂的溶液，即含 EDTA 的 Hypotears PF[®] (Novartis Ophthalmics, East Hanover, NJ) 和不含 EDTA 的 Refresh[®] (Allergan, Inc., Irvine, CA)，表明两种配方均有相同的安全范围，对家兔角膜上皮细胞完全无毒。¹⁸ 其它研究发现，含 EDTA 制剂能增加角膜上皮细胞通透性。^{19, 20} 重度干眼病患者会发现含 EDTA 制剂能增加刺激性，这种可能性是存在的。

不含防腐剂的、单独的单位剂量泪液代用品，对厂家生产和患者购买来说均较贵，而使用起来却不如瓶装眼用润眼剂方便。为此，引进了打开后能重新盖紧的单位剂量西林瓶（如 Refresh Free [Allergan Inc., Irvine, CA]、Tears Natural Free[®] [Alcon, Fort Worth, TX]）。开发了毒性较少的防腐剂如聚季铵-1 (polyquad)、亚氯酸钠 (Purite[®]) 和过硼酸钠，以便应用瓶装多剂润眼剂并避免含 BAK-溶液的已知毒性。^{21, 22} “隐藏的”防腐剂量是过硼酸钠和亚氯酸钠 (TheraTears[®] [Advanced Vision Research, Woburn, MA]、Gentleal[®] [Novartis, East Hanover, NJ] 和 Refresh Tears[®] [Allergan Inc., Irvine,

CA])。

滴入后暴露于 UV 光时，亚氯酸钠降解为氯离子和水。接触泪膜时，过硼酸钠被转化为水和氧。对重度干眼病患者，由于泪水量减少，即使极少的防腐剂也可能不会完全降解，且可能有刺激性。由于成本和容易使用的原因，患者宁愿使用瓶装制剂。理想的润眼剂应是多剂用的、容易使用的瓶装产品，所含防腐剂能在到达泪膜之前完全消失，或完全无毒、无刺激性，在频繁使用时能保持绝对无菌。有一个这种多剂用的、不含防腐剂的产品已上市 (Visine Pure-Tears[®] [Pfizer, Inc, NJ])。

眼膏和眼用凝胶也用于治疗干眼病。眼膏是以矿物油和凡士林的特殊混合物配制的。一些眼膏含有羊毛脂，它能刺激眼睛并延迟角膜伤口愈合。²³ 对羊毛过敏的患者可能也对羊毛脂过敏。²³ 一些眼膏含羟基苯甲酸酯作为防腐剂，这些眼膏不能为重度干眼病患者良好耐受。一般说来，眼膏并不支持细菌生长，因此不要求使用防腐剂。凝胶含高分子量的丙烯酸交联聚合物 (卡波姆)，比人工泪液具有更长的保留时间，但比凡士林眼膏有较弱的视力模糊作用。

3. 电解质组成

已表明，含电解质和/或离子的溶液，对治疗干眼病引起的眼表损害是有利的。^{1, 6, 20, 24, 25} 到目前为止，钾和碳酸氢盐似乎是最重要的、钾对维持角膜厚度是很重要的。⁷ 在干眼病家兔模型中，一种泪液匹配的低渗电解质溶液 (TheraTears[®] [Advanced Vision Research, Woburn, MA]) 治疗 2 周后，能增加角膜杯状细胞密度和角膜糖原含量，并减少泪液渗透性和孟加拉玫瑰红染色。²⁵ 在家兔干眼病模型中观察到角膜杯状细胞恢复，这已在 LASIK 术后干眼病患者中得到确证。²⁶

含碳酸氢盐的溶液能促进受损角膜上皮细胞中上皮细胞屏障功能恢复，有助于维持正常的上皮细胞超微结构。它们对维持泪膜中的粘蛋白层也是重要的。⁶ 模拟人类泪液电解质成分的眼用润眼剂已上市，如 TheraTears[®] (Advanced Vision Research, Woburn, MA) 和 BION Tears[®] (Alcon, Fort Worth, TX)。^{1, 2} 这些润眼剂也含有碳酸氢盐，它对胃中保护性粘蛋白的形成和维持是至关重要的。²⁷ 对眼球表面上的凝胶形成粘蛋白，碳酸氢盐可能具有类似作用。当暴露于空气时，碳酸氢盐被转化为二氧化碳，可通过单位剂量塑料西林瓶而扩散，所以要求塑料西林瓶的铝箔包装能维持稳定性。

4. 渗透性

干眼病患者的泪液，比正常患者的泪液具有较高的泪膜渗透性 (晶体渗透性)。^{28, 29} 泪膜渗透性升高，能引起角膜和结膜上皮细胞的形态学改变和生化改

变^{18,30}，具有促炎作用。³¹这种知识影响了低渗人工泪的开发，如 Hypotears[®]（230 mOsm/L [Novartis Ophthalmics, East Hanover, NJ]）及后来的 Thera-Tears[®]（181 mOsm/L [Advance Vision Research, Woburn, MA]）。³²

胶体渗透性是人工泪配方中可变的另一种因素。晶体渗透性与离子存在有关，而胶体渗透性主要依赖于大分子含量。胶体渗透性也称为胶体渗透压，涉及在组织中控制水转运。胶体渗透性的差异能影响跨膜净水流动；对水流的下侧施加液体静压，可以消除水流动。这种渗透压的量值，可通过膜两侧的渗透性差异来测定。上皮细胞由于细胞膜损害或泵机制功能障碍而肿胀。在受损细胞表面加入较高胶体渗透性液体时，则发生消肿现象，导致正常细胞生理学恢复。理论上，具有较高胶体渗透性的人工泪配方是有价值的。Holly 和 Esquivel 评价了许多不同的人工泪配方，表明在所测试的所有配方中，Hypotears[®]（Novartis Ophthalmics, East Hanover, NJ）的胶体渗透性最高。³³后来有更高胶体渗透压的配方上市（Dwelle[®] [Dry Eye Company, Silverdale, WA]）。

为避免渗透性增加的不良反应（渗透保护），开发了 OTC 滴眼液加相容溶质（如甘油、赤藓醇和左卡尼汀）（Optive[®] [Allergan Inc., Irvine, CA]）。据认为，相容的溶质分布于泪液和细胞内液体，避免高渗透性泪液引起的潜在细胞损害。³⁴

5. 增粘剂

泪膜稳定性依赖于膜的理化特性，这种膜通过跨膜粘蛋白（即 MUC-16 和 MUC-4）与结膜和角膜上皮细胞相互作用。在经典的三层泪膜模型中，通常认为粘蛋白是表面活性和湿润剂，能降低相对疏水眼表的表面张力，使角膜和结膜细胞“可湿润”。³³目前，泪膜可能最好描述为水化的粘蛋白凝胶，其粘蛋白浓度随上皮细胞表面距离增加而降低。它也具有胃中粘蛋白的类似作用。³⁵对于主副泪腺和眼表细胞分泌的物质，它也有“沉积”或贮藏媒介物的作用。这可以解释，在恢复眼球表面正常内稳态时，为什么现有的含水润眼剂大多数仅有极小的作用。人工润眼液除能洗脱和稀释泪膜中刺激性或毒性物质外，还能水化凝胶形成粘蛋白。虽然一些干眼病的水样液泪腺分泌减少，但涉及粘蛋白的改变或缺乏也可能引起干眼病。

添加在人工润眼剂中的大分子复合物，具有增粘剂作用。加入增粘剂能延长停留时间，给患者提供了较长的舒适间隔。例如，当阴离子电荷的粘性羧甲基纤维（CMC, 100,000 mw）溶液与中性羟甲基纤维（HPMC）溶液比较时，表明 CMC 在眼中具有显著较慢的清除速率。³⁶活性药物配方中的增粘剂，也能延长眼表接触时间，延长作用持续时间和增加药的渗透。

增粘剂也能保护眼球表面上皮细胞。孟加拉玫瑰红使异常角膜和结膜上皮细胞染色时，已知能引起粘蛋白糖萼改变。³⁷诸如羟基甲基纤维素（HMC）的药物，能减少干眼病受试者的孟加拉玫瑰红染色³⁸，可能也会“涂覆并保护”眼表上皮细胞并帮助恢复粘蛋白的保护作用。

在美国，羧甲基纤维素是最常用的聚合物增粘剂（IRI Market Share Data, Chicago, IL），典型的浓度范围是 0.25%–1%，分子量的差异也能影响最终的产品粘度。已发现羧甲基纤维能结合至并保留于人类上皮细胞。³⁹FDA 专论中收入的其它增粘剂（有各种浓度）包括：聚乙二醇，乙二醇 400，丙二醇羟甲基纤维素和羟丙基纤维素。

视力模糊和睫毛结壳和干化的美容缺点，是高粘度增粘剂的缺陷，这是轻度至中度干眼病患者不能忍受的。较低分子量增粘剂能帮助尽量减少这些问题。由于患者依从性、舒适和方便是重要的考虑事项，需要一定范围的、具有不同粘性的泪液代用品配方。

羟丙基-瓜尔胶（HP-guar），曾在含乙醇 400 和丙二醇的溶液（Systane[®], Alcon, Fort Worth, TX）中用作胶凝剂。有人认为，HP-guar 优先结合于眼表上皮细胞更疏水的、干化或损害区域，可以暂时保护这些细胞。^{40,41}几种含油商用制剂的目的，是帮助恢复或增加泪膜脂质层；所含油为蓖麻油（Endura[™] [Allergan Inc., Irvine, CA] 或矿物油（Soothe[®] [Bausch & Lomb, Rochester, NY]）。^{42,43}玻璃酸是一种增粘剂，已被当作添加至治疗干眼病的泪液代用品配方的“活性”成分而研究多年。玻璃酸（0.2%）比 0.3% HPMC 或 1.4% 聚乙烯醇具有更长的眼表保留时间。⁴⁴一些临床研究报道，与其它润眼液比较，含玻璃酸钠溶液治疗的患者出现干眼病改善^{44–48}，而其它研究则没有报道这种结果。⁴⁸虽然含玻璃酸钠的润眼剂尚未批准在美国使用，但它们在许多国家经常使用。

6. 总结

许多局部用润眼剂含有各种增粘剂，可改善症状和客观表现，但没有某一种优于另一种的证据。使用局部用润眼剂的大多数临床试验，将会证实主观症状的一些改善（但不是消失）和一些客观参数的改善。⁴但是，所观察到的改善并不是必然优于使用对照或其它不含防腐剂人工润眼剂的作用。排除防腐剂并开发更新的、更少毒性的防腐剂，使眼用润眼剂能被干眼病患者更好地耐受。已表明，眼用润眼剂能对眼表上皮细胞提供一定保护作用，并使患者症状和客观检查有一定改善；但在对照临床试验中，并未表明眼用润眼剂能足以消除大多数干眼病患者中观察到的眼表疾病和炎症。

B. 泪液保留

1. 泪点阻塞

a. 基本原理

用烧灼术永久性阻塞泪点以治疗干眼病，这个概念可回溯到 70 年前；⁴⁹ 虽然第一个可溶性植入物于 45 年前使用，⁵⁰ 但泪点插塞应用的现代时代则始于 Freeman 提出报告的 1975 年。⁵¹ Freeman 描述了哑铃型硅塞的应用，它位于泪点上，并延伸入小管中。他的报告建立了泪点阻塞的概念，这种概念开拓了一个领域，即开发一系列可移除的、持续的、阻止泪液清除的插塞，目的是治疗水样液泪液生成缺乏患者的眼表疾病。Freeman 式插塞仍是大多数泪点插塞式样的原型。

b. 类型

泪点插塞包括两种主要类型：可吸收型和非吸收型。前者由胶原或聚合物制成，可持续不同的时间段（3 天到 6 月）。后者是非吸收型“永久性”插塞，包括 Freeman 式；Freeman 式插塞由点状开口上的一个表面轴环托、一个颈圈和一个更宽的底座构成。相反，Herrick 插塞（Lacrimedics [Eastsound, WA]）的形状类似高尔夫球钉，它设计为驻留在小管内。它设计为蓝色以便检查；其它差别是不透辐射。一个新设计的 Smartplug™（Medennium Inc [Irvine, CA]），由于亲水丙烯酸成分的热力学性质，插入小管后会在原位扩大且直径增加。

c. 临床研究

已报道了评价点状插塞效果的一系列临床研究。⁵²⁻⁵⁶ 这些系列插塞通常是 II 级表现。它们的应用与下述疾病患者的客观和主观改善有关：舍格伦和非舍格伦水样液缺乏性干眼病，丝状角膜炎，隐形眼镜不耐受，Stevens-Johnson 综合症，严重沙眼，神经营养性角膜病，穿透性角膜移植术后，糖尿病性角膜病，屈光性角膜切除术或激光原位角膜磨削术后。已进行几项研究，评价泪点插塞对青光眼药物降低眼内压效果的影响，这些研究所报告的结果存在矛盾。^{57, 58} 使用泪点插塞治疗的患者，有 74-86% 报告干眼病症状缓解的结果。使用泪点插塞报告改善的客观指数包括：角膜着色改善，泪膜破裂时间（TFBUT）延长，泪液渗透性减少，杯状细胞密度增加。总之，泪点插塞在干眼病处理中的临床应用已得到充分证实。

d. 适应症和禁忌症

一项最近的泪点插塞综述，报告在一个重要的眼科诊所中，泪点插塞适用于下述患者：有干眼病的症状，希尔默试验（无麻醉）结果小于 5 mm/5 分钟，及呈眼球表面染料着色的表现。⁵⁶

使用泪点插塞的禁忌症状包括：对要植入插塞的材

料过敏，泪点外翻，已有鼻泪管阻塞（假定这会抵消泪点阻塞的需求）。有人认为，插塞可能禁忌用于临床眼表炎症的干眼病患者，因为泪液外流阻塞可能延长含促炎细胞因子泪液与眼球表面的接触时间。在插入插塞之前，建议治疗眼表炎症。泪小管或泪腺囊的急性或慢性炎症也是使用插塞的禁忌症。

e. 并发症

泪点插塞最常见的并发症是自发性插塞挤出，这在 Freeman 式插塞特别常见。随着时间变化，报告约 50% 的挤出率，但这些挤出多数发生在插塞驻留延长时段内。大多数插塞挤出的后果较小，但会造成不方便和费用问题。更多令人烦恼的并发症包括：插塞内部迁移，生物膜形成和感染⁵⁹，及化脓性肉芽肿。除去迁移入小管的插管可能是困难的，可能要求对鼻泪管系统进行手术。^{60, 61}

f. 总结

关于使用泪点插塞处理干眼病，广泛的文献已证实了它们的应用。但几项最近的报告认为，鼻泪管将泪液吸入周围组织和血管中，可能是泪腺调节泪液生成的一种反馈机制。⁶² 一项研究中，在正常泪液生成的患者置入点状插塞，插入插塞后能引起泪液生成显著减少达 2 周。⁶³ 将泪点阻塞纳入干眼病处理方案中时，应考虑这种告诫性注释。

2. 保湿室眼镜

多年来一直主张配戴保湿眼镜，以减少干眼病相关的眼部不适。但是，支持干眼病治疗效果的证据水平相对有限。Tsubota 等采用灵敏的湿敏元件，报告配戴这种眼镜的受试者眼周湿度增加。⁶⁴ 已表明，在眼镜上加入侧镶板能进一步增加湿度。⁶⁵ 病例报告中已报告了保湿室眼镜的临床效果。^{66, 67} Kurihashi 提出对干眼病患者进行相关治疗，采取的方式是湿纱布眼罩。⁶⁸ 相反，Nichols 等近期报告，在他们的流行病学研究中，戴眼镜者报道干眼的可能性是正常视力人员的两倍。⁶⁹ 尚未解释这种观察结果的原因。

有几项报告的证据水平相对较高，描述了环境湿度和干眼病之间的关系。Korb 等报告，眼周湿度增加能引起泪膜脂层厚度显著增加。⁷⁰ 与没有配戴眼镜的干眼病受试者比较，配戴眼镜的干眼病受试者显示眨眼间隔时间显著较长，且眨眼持续时间（眨眼时间）显著较长。⁷⁰ 滴入人工泪，能引起眨眼间隔时间显著延长，且眨眼率降低。⁷¹ Maruyama 等报告，当环境湿度降低时，戴软性隐形眼镜者的干眼病症状恶化。⁷²

3. 隐形眼镜

在重度干眼病时，隐形眼镜可能有助于保护并水化角膜表面。已评价了几种不同的隐形眼镜材料和设

计, 包括硅橡胶隐形眼镜和透气性巩膜支持硬性隐形眼镜(有或没有开窗设计)。⁷³⁻⁷⁷ 已报道视敏度和舒适度改善、角膜上皮病变减少、持续性角膜上皮细胞缺损治愈。⁷³⁻⁷⁷ 高度透氧性材料在适当的情况下能支持整夜配戴。⁷⁵ 干眼病患者使用隐形眼镜, 有小的危险发生角膜血管化和可能发生感染。

C. 泪液刺激: 促分泌素

几种潜在局部用药物可能刺激水样液分泌、粘膜分泌, 或两者兼有。目前制药公司正在使用的药物包括: diquafosol (二尿嘧啶核苷四聚磷酸酯, 一种 P2Y₂ 受体激动药), 瑞巴派特, 洁法酯, 依卡贝特钠(粘膜分泌刺激剂)和 15(S)-HETE (MUC1 刺激剂)。在这些药物中, 一种 diquafosol 滴眼液在临床试验中已得到有利评价。在一项随机、双盲试验中, 已证实 2% diquafosol (INS365, DE-089 [Santen, Osaka, Japan]; Inspire [Durham, NC]) 在治疗干眼病时有效, 能减少眼表着色。⁷⁸ 另外一项类似的双盲、安慰剂对照、随机研究, 证实了 diquafosol 的眼科安全性和可耐受性。⁷⁹ 这种药物在动物和人类能刺激水样液和粘液分泌。⁸⁰⁻⁸³ 在大鼠干眼病模型中, 已证实对角膜上皮细胞屏障功能的有利作用及泪液分泌增加。⁸⁴ 一项家兔干眼病模型中也已表明 diquafosol 能刺激粘蛋白从杯状细胞释放。^{85, 86}

在人类临床试验中, 已评价了瑞巴派特 (OPC-12759 [Otsuka, Rockville, MD]; Novartis [Basel, Switzerland])。在动物实验中, 瑞巴派特在 N-乙酰半胱氨酸治疗的家兔眼中能增加粘蛋白样物质。⁸⁷ 对小鼠中 UVB-诱导的角膜损害, 它也有清除羟基自由基的作用。⁸⁸

在国际临床试验中已评价了依卡贝特钠 (Senju [Osaka, Japan]; ISTA [Irvine, CA]), 但其有限的结果尚未发表。干眼病患者单独滴入依卡贝特钠滴眼液, 能引起泪液粘蛋白呈统计学显著性增加。⁸⁹ 动物实验已评价了吉法酯 (Santen [Osaka, Japan])。在猴子结膜损伤后, 吉法酯能促进粘蛋白生成。⁹⁰ 吉法酯能增加家兔结膜中 PAS-阳性细胞密度, 能引起大鼠培养角膜上皮细胞的粘蛋白样糖蛋白刺激。^{91, 92} 一项家兔体内试验显示了类似结果。^{93, 94}

15(S)-HETE 药物是一个独特的分子, 可以刺激 MUC1 粘蛋白在眼球表面上皮细胞的表达。⁹⁵ 15(S)-HETE 在干燥诱导损伤的家兔模型中能保护角膜, 可能是由于引起粘蛋白分泌。⁹⁶ 已表明, 它对家兔角膜上皮细胞的粘蛋白样糖蛋白分泌呈有利作用。⁹⁷ 其它实验室研究证实了 15(S)-HETE 的刺激作用。⁹⁸⁻¹⁰¹ 这些药物有一些在不久的将来会成为有用的临床治疗药物。

在治疗舍格伦综合征有关干燥性角膜结膜炎 (KCS) 的临床试验中, 已评价了两种口服胆碱能激

动药, 即匹鲁卡品和塞维来明。患者用匹鲁卡品剂量 5 mg QID (每日 4 次) 治疗, 与安慰剂处理的患者比较, 在一些方面比安慰剂处理患者有显著较大的总体改善: 阅读时眼睛能聚焦, 视力模糊的症状改善。¹⁰² 这种药物最常见报告的不良反应是过度发汗, 发生于 40% 以上的患者。服用匹鲁卡品的患者, 有 2% 因药物相关副作用而退出研究。其它研究已报告匹鲁卡品对舍格伦综合征 KCS¹⁰³⁻¹⁰⁵ 眼科征象和症状的效果, 包括治疗 1 和 2 月后结膜杯状细胞密度增加。¹⁰⁶

塞维来明是另一种口服胆碱能激动药, 与安慰剂比较, 当服用剂量为 15 或 30 mg TID (每日三次), 发现能显著改善干燥、水样液生成和眼表疾病等的症状。^{107, 108} 这个药物可能比口服匹鲁卡品有较少的全身性不良反应。

D. 生物学泪液代用品

自然发生的生物学(即非药物性)体液, 可用于代替自然泪液。在人类已报告血清或唾液用于这个目的。它们通常是不加防腐剂的。当为自体来源时, 它们没有抗原性, 且含有各种上皮营养性因子, 如生长因子、神经营养剂、维生素、免疫球蛋白和参与眼表维持的细胞外基质蛋白。生物学泪液代用品, 比药物性泪液代用品能更好地保持了形态学, 并支持人类原发性角膜上皮细胞增殖。¹⁰⁹ 但尽管有生物力学和生物化学类似性, 与天然泪液比较, 相关的组成存在差异且呈临床相关。¹¹⁰ 其它实际问题涉及无菌和稳定性, 要求劳动密集型的生产过程或手术程序(唾液), 以便给眼球表面提供天然泪液代用品。

1. 血清

血清是全血的一种体液成分, 在凝血后仍保持不变。在上世纪 90 年代末, Tsubota 的工作大大刺激了它在眼表疾病的局部应用。¹¹¹ 最近评审了自体血清应用的实用性和发表的证据。¹¹² 许多国家通过特殊的国家法律, 限制使用血液及其成分作为药用制剂。在一些国家, 生产血清滴眼液并用于门诊患者, 可能需要适当的国家机构颁发证书。用于生产血清滴眼液的协议, 确定了它们的组成和效果。最近发表了针对生产的优化协议。¹¹³ 已采用血清浓度范围为 20%-100%。其效果似呈剂量依赖性。

由于患者人群、生产和贮藏样本、治疗协议的重大差异, 血清滴眼液在干眼病中的效果在各研究之间明显不同。¹¹³ 现有三项发表的前瞻性、随机研究, 具有类似的患者人群(主要是免疫病有关的干眼病, 即舍格伦综合征)。当比较 20% 血清和 0.9% 生理盐水、6 次/日时, Tananuvat 等仅发现干眼病症状和征象改善的倾向¹¹⁴, 而 Kojima 等报告症状评分、荧光素泪膜破裂时间 (FBUT)、荧光素和孟加拉玫瑰红染色均有显著改善。¹¹⁵

一项前瞻性临床交叉试验, 比较了 50% 血清滴眼液与以前每个患者所用的商用润眼剂。16 名患者中有 10 例的症状改善, 25 只眼中有 12 只的印迹细胞学发现改善。¹¹⁶ Noda-Tsuruya 和同事发现, 与人工泪治疗比较, 20% 自体血清术后治疗 1-3 月, 能显著改善 TFBUT 并减少结膜孟加拉玫瑰红和角膜荧光素染色; 人工泪治疗不能改变这些参数。¹¹⁷ 其它报告使用自体血清成功治疗持续性上皮细胞缺损, 其中“治疗成功”更明确地定义为“治愈缺损”, 它支持了这样的印象, 即这种方法对眼表疾病是一种有价值治疗选项。¹¹⁸

2. 唾液腺自体移植

下颌下唾液腺移植, 能取代缺乏性粘蛋白和水样液泪膜相。这种手术要求眼科专家和上颌面外科医生合作。采用适当的微血管吻合术, 80% 的移植物能存活。从长远来看, 在绝对水样液泪液缺乏患者, 下颌腺存活移植能显著改善希尔默试验 FBUT 和孟加拉玫瑰红染色, 以及减少不适和药物性泪液代用品的需求。与泪液比较, 由于唾液渗透压低, 过度唾液性泪液能诱导角膜微囊水肿; 角膜微囊水肿是短暂的但能引起上皮细胞缺损。¹¹⁰ 因此, 这种手术仅适用于晚期干眼病, 伴绝对水样液泪液缺乏 (希尔默试验湿润 1 mm 或更小)、一种结膜化眼表上皮细胞、使用泪点阻塞仍有严重的持续性疼痛、至少每小时使用不含防腐剂的泪液代用品。对这个患者组, 这种手术能明显减少不适, 但通常对视力没有影响。^{119, 120}

E. 抗炎治疗

泪液分泌腺疾病或功能障碍能引起泪液组成改变, 如高渗透性, 这能刺激眼球表面炎性介质生成。^{31, 121} 炎症可能反过来引起负责泪液分泌或保留的细胞的功能障碍或消失。¹²² 慢性刺激性应力 (如隐形眼镜) 和全身性炎性/自体免疫性疾病 (如类风湿性关节炎), 也能引起炎症。不论刺激性原因如何, 干眼病眼球表面可能出现炎症恶性循环, 导致眼表疾病。炎症是干眼病发病机制的关键要素; 根据这个概念, 临床试验和动物模型已证价了一系列抗炎药治疗干眼病的效果。

1. 环孢素

环孢素-A (CsA) 治疗干眼病, 最初是在出现自发性 KCS 的狗中得到认识。¹²³ 然后, 几项小型、单中心、随机、双盲临床试验证实了 CsA 对人类 KCS 的治疗效果。^{124, 125} 随后在几项大型、多中心、随机、双盲临床试验中, 评价了 CsA 乳剂治疗 KCS 的效果。

在一项 2 期临床试验中, 129 例患者使用 CsA 的四个浓度 (0.05%、0.1%、0.2% 或 0.4%)、每日两次, 两只眼睛均用达 12 周, 与 33 例对照处理的

患者进行比较。¹²⁶ 在一个 90 例中度至重度 KCS 患者亚集中, 发现 CsA 显著减少结膜孟加拉玫瑰红染色、浅表点状角膜炎和眼刺激症状 (砂石或砂砾感、干燥和瘙痒)。没有明显的剂量反应; CsA 0.1% 在客观指标上能产生最一致的改善, 而 CsA 0.05% 在患者症状 (I 级) 能产生最一致的改善。

两项独立的 3 期临床试验, 在 877 例中度至重度干眼病患者中, 比较 0.05% 或 0.1% CsA 或媒介物的治疗效果。¹²⁷ 当结合两项 3 期试验的结果进行统计学分析时, 与媒介物处理的患者比较, 以 CsA 0.05% 或 0.1% 处理的患者在干眼病两个客观指标 (角膜荧光着色和麻醉性希尔默试验值) 中呈显著的较大改善 ($P < 0.05$)。使用 CsA 治疗的患者, 观察到 59% 的患者出现希尔默试验评分增加, 有 15% 的患者增加 10 mm 或以上。相反, 媒介物处理的患者仅 4% 达到这个程度的希尔默评分改变 ($P < 0.0001$)。

在干眼病的三个主观测量 (视力模糊症状, 联用人工泪的需求和对治疗的总体反应) 中, CsA 0.05% 治疗也能产生显著较大的改善 ($P < 0.05$)。没有观察到量效关系。CSA 的两种剂量均呈极好的安全范围, 没有显著的全身性或眼科不良反应事件, 仅在 17% 的患者滴入后出现短暂性烧灼感症状。接受媒介物的患者有 7% 出现烧灼感。使用局部 CsA 治疗 12 个月, 患者血中没有监测到 CsA。在这些试验中, 观察到 CsA 引起的临床改善还伴有其它疾病参数改善。治疗眼睛出现结膜杯状细胞密度 200% 升高。¹²⁸ 此外, 免疫激活指标 (即 HLA-DR)、细胞凋亡指标 (即 Fas) 和炎性细胞因子 IL-6 经结膜上皮细胞的表达减少。^{129, 130} 在环孢素处理的眼睛, 结膜中 CD3-、CD4- 和 CD8- 阳性 T 淋巴细胞数减少, 而在媒介物处理的眼睛, 表达这些指标的细胞数增加。¹³¹ 采用 0.05% 环孢素治疗后, 表达淋巴细胞激活指标 CD11a 和 HLA-DR 的细胞数量降低, 表明与媒介物处理的眼睛比较淋巴细胞激活较少。

在 KCS 的临床试验中, 已评价了两种另外的免疫素即吡美莫司和他克莫司。

2. 皮质类固醇

a. 临床研究

皮质类固醇是一种有效的干眼病抗炎治疗方案。对一系列皮质类固醇配方已发表了 I 级证据。一项 4 周、双盲、随机研究包括 64 例 KCS 和延迟泪液清除患者, 发现依碳酰氯替泼诺 0.5% 眼用混悬液 (Lotemax [Bausch and Lomb, Rochester, NY]), 每日 4 次, 在改变这些征象和症状时比其媒介更有效。¹³²

一项 4 周、开放性、随机研究包括 32 例 KCS 患者, 患者接受氟米龙加人工泪代用品 (ATS), 比接受 ATS 单用或 ATS 加氟比洛芬的患者出现更低的症状严重程度评分和更低的荧光素及孟加拉红染色。¹³³

一项前瞻性、随机临床试验比较两组患者的眼刺激症状严重程度和角膜荧光素染色情况，一组患者接受不含防腐剂的局部用甲泼尼龙持续 2 周，随后进行泪点阻塞（第 1 组），而另一组仅接受泪点阻塞（第 2 组）。¹³⁴ 经 2 月后，第 1 组中 80% 的患者和第 2 组中 33% 的患者，眼刺激症状完全消除。经两个月后，第 1 组中 80% 的眼睛角膜荧光素染色呈阴性，而第 2 组中 60% 的眼睛角膜荧光素染色呈阴性。这项研究中，没有观察到类固醇相关的并发症。

也有 III 级证据支持皮质类固醇的效果。一项开放标签、非比较性试验中，发现临床配制的、不含防腐剂的甲泼尼龙 1% 眼用混悬剂在 21 例舍格伦综合征 KCS 中呈临床有效。¹³⁵ 一项综述中，声明“... 经抗炎药如皮质类固醇治疗后，观察到 KCS 的临床改善”。¹³⁶

在美国联邦管理条例中，眼用皮质类固醇的“分类标签”，适用于治疗“... 睑结膜和球结膜、角膜和眼球前段的类固醇反应性炎症性疾病，如变应性结膜炎、酒糟鼻、浅层点状结膜炎、带状疱疹性角膜炎、虹膜炎、睫状体炎、选定的感染性结膜炎，而类固醇使用的内在危险是可接受的，使水肿和炎症达到建议的减少程度”。我们认为，KCS 包括在这个类固醇反应性炎症性疾病的名单中。¹³⁷⁻¹⁴⁰

b. 基础研究

对炎症（包括 KCS 所涉的类型）的大量基础性研究，皮质类固醇是标准的抗炎药。在一个实验性干眼病鼠科模型中，观察到皮质类固醇甲泼尼龙能保持角膜上皮细胞平滑性和屏障功能。¹⁴¹ 这是因为它能维持角膜上皮细胞紧密连接的完整性，并减少角膜顶点上皮细胞脱落。¹⁴² 一项同时进行的研究表明，甲泼尼龙能预防角膜上皮细胞中 MMP-9 蛋白增加，以及角膜上皮细胞中明胶酶活性增加和实验性干眼病的泪液增加。¹⁴¹

目前在随机临床试验中，正在评价局部用雄激素和雌激素类固醇激素制剂。局部用 0.03% 睾酮的一项试验，与媒介物比较，治疗 6 个月后，报告能增加睑板腺正常粘度分泌物的患者百分率，并消除不适症状。¹⁴³ KCS 患者以局部用雄激素治疗 3 个月，观察到 TFUT 和脂层厚度增加。¹⁴⁴ 继采用局部用 17 β -雌二醇治疗 4 月后，报告泪液生成和眼刺激症状增加。¹⁴⁵

3. 四环素类

a. 四环素类及其衍生物的特性

1) 抗菌性

前期，口服四环素类治疗类似（如米诺环素、多西环素）的抗菌作用，已被 Shine 等¹⁴⁶、Dougherty 等¹⁴⁷ 和 Ta 等讨论。¹⁴⁸ 有人假定，细菌群产生的脂

肪分解胞外酶减少^{146, 148} 和脂酶生成抑制¹⁴⁷，结果睑板腺降解产物减少¹⁴⁶，可能使干眼病相关疾病的临床参数改善。

2) 抗炎性

四环素类具有抗炎性和抗菌性，故处理慢性炎症性疾病是有用的。这些药物能减弱胶原酶、磷脂酶 A2 和几种基质金属蛋白酶的活性，它们能降低大范围组织（包括角膜上皮细胞）内白细胞介素 (IL)-1 和肿瘤坏死因子 (TNF)- α 的生成。¹⁴⁹⁻¹⁵¹ 在较高浓度时，四环素类能抑制葡萄球菌毒素诱导的细胞因子和趋化因子。^{152, 153}

3) 抗血管生成性

血管发生即新的血管形成，在许多疾病中出现。这包括良性病症（如酒渣鼻）和恶性过程（如癌症）。咪诺环素和多西环素能抑制家兔角膜移植瘤诱导的血管发生。¹⁵⁴ 四环素类的抗血管生成性，对伴新血管形成的炎症过程有治疗意义。必须进行实验水平和临床水平的、良好对照的研究，以考察这种意义。¹⁵⁵

b. 四环素类的临床应用

1) 酒渣鼻

酒渣鼻包括其眼科表征是一种炎症性疾病，主要发生于成人，在三十和四十岁达最大严重程度。现在的建议是采用长期的多西环素、米诺环素、四环素或红霉素治疗酒渣鼻。¹⁵⁶ 近期一些研究阐明了这建议；在这些研究中，妇女出现乳癌的风险和乳癌发病的风险随抗生素（包括四环素类）使用持续时间而累积性增加。^{157, 158} 另一项大型研究没有证实这些发现。¹⁵⁹

四环素类及其类似物治疗眼酒渣鼻有效，^{160, 161} 如多西环素每日一次剂量可能有效。¹⁶² 四环素类除具有抗炎作用外，还能抑制血管发生，这会增强治疗酒渣鼻相关疾病的效果。促进血管发生的因素包括：细胞外基质中贮藏的血管生成因子蛋白酶触发释放，内皮细胞生长因子抑制剂失活，激活的巨噬细胞释放血管生成因子。^{155, 163}

已知四环素类也能抑制基质金属蛋白酶表达，提示它们用于眼酒渣鼻的基本原理。¹⁶⁴ 虽然四环素类已用于处理这些疾病，但尚未进行随机、安慰剂对照的临床试验来评价它们的效果。¹⁵³

2) 慢性后睑缘炎：睑板腺炎，睑板腺功能障碍

慢性睑缘炎典型地表现为眼睑炎症。有多种形式的慢性睑缘炎，如葡萄球菌性、皮脂溢性（单纯型、混合型皮脂溢/葡萄球菌性、皮脂溢性伴睑板腺皮脂溢、皮脂溢性伴继发性睑腺炎）、原发性睑板腺炎及其它（如特应性、银屑病性和真菌性感染）。¹⁶⁵ 睑板功能障碍 (MGD) 与明显的水样液缺乏性干眼病有

表2: 干眼病严重程度分级图表

干发病严重程度水平	1	2	3	4*
不适, 严重程度和发生频率	在环境应力下, 轻度 和/或偶尔发生	中度偶尔发生或慢性, 应力或无应力	重度、频繁, 或永久性, 无应力	重度和/或失能和永久性
视力症状	无或偶尔发生, 轻度 疲劳	令人烦恼和/或限制活 动, 偶尔发生	令人烦恼的、慢性 和/或永久性限制活动	永久性和/或可能失能
结膜注射	无-轻度	无-轻度	+/-	+ / ++
结膜染色	无-轻度	可变	中度-明显	明显
角膜染色 (严重程度/位置)	无-轻度	可变	明显, 中枢性	重度点状糜烂
角膜/泪液征象	无-轻度	轻微残渣 ↓ 泪液弧	丝状角膜炎, 粘膜炎 ↑ 泪液残渣	丝状角膜炎, 粘膜炎 ↑ 泪液残渣, 溃疡
眼睑/睑板腺	MGD 不定性存在	MGD 不定性存在	频繁	倒睫, 角质化, 睑球 粘连
TFBUT (秒)	可变	≤ 10	≤ 5	即时
希尔默评分 (mm/5 分钟)	可变	≤ 10	≤ 5	≤ 2

*必须有征象和症状。TBUT: 荧光素泪膜破裂时间。MGD: 睑板腺疾病

重印须经下述人员许可: Behrens A, Doyle JJ, Stern L 等。泪液功能失调综合征。治疗建议的 Delphi 方法。角膜 2006;25:90-7

关。已表明对于使用四环素类睑板腺炎患者, 葡萄球菌的四环素类敏感性及耐药性菌株的脂酶生成减少。这种脂酶生成减少与临床改善有关。¹⁴⁷ 同样已表明, 米诺环素能减少睑板腺分泌物中甘油二酯和游离脂肪酸的生成。这可能是抗生素抑制脂酶或对眼内菌群的直接作用引起的。¹⁴⁶ 在一项随机、对照临床试验中, 24 例患者用四环素或多西环素治疗眼酒渣鼻, 比较这些患者的症状改善情况。¹⁶⁶ 经 6 周治疗后, 除一例患者外, 其他患者均报告症状改善。本试验中没有纳入安慰剂。

在一项前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照、部分交叉试验中, 比较土霉素消除睑缘炎(伴或不伴酒渣鼻)症状的效果。睑缘炎不伴酒渣鼻患者仅 25% 对抗生素有反应, 而存在两种疾病的患者共 50% 有反应。¹⁶⁷ 另一项试验中, 10 例患者有酒渣鼻伴睑板腺炎、酒渣鼻不伴眼累及、或皮脂溢性睑缘炎, 采用 50 mg/日持续 2 周, 随后采用 100 mg/日, 共持续 3 月, 显著减少了细菌菌群 ($P = 0.0013$)。在所有睑板腺炎患者, 均观察到临床改善。¹⁴⁸

由于在睑板腺炎的小型临床试验中观察到改善, 美国眼科学会推荐多西环素或四环素长期用于治疗睑板腺炎。¹⁶⁵ 需要更大型的随机、安慰剂对照试验评估症状改善情况而不是替代指标, 以阐明这种抗生素治疗睑缘炎的作用。¹⁵³ 已建议采用四环素类衍生物(如米诺环素、多西环素)作为慢性睑缘炎的治疗选项, 因为它们在组织中有较高浓度、较低肾清除、较长的半衰期、较高水平血清蛋白结合率及光致敏性风险减少。¹⁶⁸

几项研究已说明, 米诺环素和其它四环素类

衍生物(如多西环素)在治疗慢性睑缘炎时呈有利作用。^{146, 147, 168, 169} 研究已表明, 采用四环素类衍生物(如米诺环素)治疗后, 水样液参数如泪液量和泪液流量有显著改变。一项研究也证实, 临床改善的同时出现水样液泪液生成减少。¹⁷⁰

Yoo Se 等近期发表一项随机、前瞻性研究, 150 例患者(300 只眼睛)有慢性睑板腺功能障碍, 且对眼睑清洁及局部治疗 2 月以上无反应, 比较多西环素不同剂量的效果。¹⁷¹ 在开始研究之前至少 2 周停止所有局部疗法。测定 TFBUT 和希尔默试验评分后, 将患者分成三个组: 高剂量组(多西环素 200 mg、每日 2 次), 低剂量组(多西环素 20 mg, 每日 2 次), 对照组(安慰剂)。经治疗一月后, TFBUT、希尔默评分和症状均改善。经治疗后, 高剂量组和低剂量组的 TFBUT 均呈统计学显著性改善。这表明, 低剂量多西环素(20 mg、每日 2 次)在慢性睑板腺功能障碍患者可能有效。

3) 剂量和安全性

四环素全身用药已得到广泛认可, 能抑制炎症并改善睑板炎症状。^{172, 173} 尚未建立最佳给药方案; 但已提出一系列给药方案, 包括多西环素 50 或 100 mg、每日一次,¹⁷⁴ 或初始剂量 50 mg/日于头 2 周、随后 100 mg/日于 2.5 月, 间断进行。^{146-148, 170} 其他提出, 采用低剂量多西环素(20 mg)长期治疗慢性睑缘炎。¹⁷¹ 与长期口服四环素类治疗(包括米诺环素)有关的安全性问题, 已非常明确。已提出使用四环素及其衍生物的许多处理方法; 但在处理方案中, 需要考虑安全且充分的选项, 因为长期使用口服抗生

表3: 干眼病治疗方案菜单组

人工泪代用品
凝胶/软膏
保湿室眼镜
抗炎药 (局部用 CsA 和糖皮质类固醇, ω -3 脂肪酸)
四环素类
插塞
促分泌素
血清
隐形眼镜
全身性免疫抑制药
手术 (AMT、眼睑手术、睑缘缝合术、MM 和 SG 移植)

AMT = 羊膜移植; MM = 粘膜; SG = 唾液腺

素的可能危险作用会不断出现新信息。最近一项研究表明,米诺环素 100 mg 用药 3 月过程,可能足以控制明显的睑板腺炎,在停止治疗后能维持持续控制至少 3 月。¹⁷⁰

在一项干眼病实验鼠模型中,发现局部用多西环素能保持角膜上皮细胞平滑性和屏蔽功能。¹⁴¹它在干眼病中也能保持角膜上皮细胞紧密连接的完整性,导致角膜顶点上皮细胞脱落明显减少。¹⁴²这相当于角膜上皮细胞中 MMP-9 蛋白减少、及角膜上皮细胞和泪液中胶原酶活性减弱。¹⁴¹

F. 必需脂肪酸

必需脂肪酸对健康是必要的。它们不能被脊椎动物合成,必须从食物中取得。在必需脂肪酸中,包括 18 碳 ω -6 和 ω -3 脂肪酸。在典型的西方饮食中, ω -6 脂肪酸是 ω -3 脂肪酸的 20-25 倍。 ω -6 脂肪酸是花生四烯酸和某些促炎脂质介质 (PGE2 和 LTB4) 的前体。相反,某些 ω -3 脂肪酸 (如鱼油中发现的 EPA) 能抑制这些脂质介质的形成并阻断 IL-1 和 TNF- α 的生成。^{175,176}

在几项双盲、安慰剂对照临床试验中,已观察到鱼油 ω -3 脂肪酸对类风湿性关节炎的有益临床作用。^{177,178}在一项前瞻性、安慰剂对照临床试验中,口服必需脂肪酸、亚油酸和 γ -亚油酸,能显著改善眼刺激症状和眼表丽丝胺绿染色。¹⁷⁹也观察到结膜 HLA-DR 着色减少。

G. 环境策略

应尽量减少或消除可能减少泪液生成或增加泪液蒸发的因素,如使用全身性抗胆碱药 (如抗组胺药和抗抑郁药) 和干燥性环境应力 (如较低湿度和空调气流)。¹⁸⁰⁻¹⁸²当阅读或使用计算机工作时,应使视频终端低于视平线,以降低睑间孔径;应鼓励患者闭上眼睛定期休息。¹⁸³建议采用加湿的环境以减少泪

表4: 根据严重程度水平的治疗建议

第 1 级: 教育和环境/饮食修改 减少有不良作用的全身用药 人工泪代用品,凝胶/软膏 眼睑治疗
第 2 级: 如果第 1 级的治疗不充分,增加: 抗炎药 四环素类 (治疗睑板腺炎、酒渣鼻) 泪点插塞 促分泌素 保湿室眼镜
第 3 级: 如果第 2 级的治疗不充分,增加: 血清 隐形眼镜 永久性泪点阻塞
第 4 级: 如果第 3 级的治疗不充分,增加: 全身性抗炎药 手术 (眼睑手术,睑缘缝合术,粘膜、唾液腺、羊膜移植)

据下述文件修订:干眼病国际工作组指南¹⁸⁵

液蒸发。在干燥气候和较高海拔高度时,这是特别有益的。夜间兔眼症可采用配戴游泳眼镜、用胶带缠缚使眼睑闭合、或睑缘缝合术治疗。

IV. 治疗建议

除上述列出的材料外,该子委员会成员在制订他们的治疗指南之前,还评审了干眼病美国眼科学会和国际工作组 (ITF) Delphi 小组关于干眼病治疗的干眼病临床工作指南。^{184,185}该小组赞成 ITF 采取的方法;ITF 根据疾病严重程度作出治疗建议。制订了 ITF 疾病严重程度分级系统的修订版,包含 4 个级别的、关于征象和症状的疾病严重程度 (表 2)。该子委员会成员从一组治疗方案中选择每个疾病严重程度水平的治疗方案;对这组治疗方案,已列出了治疗效果的证据 (表 3)。表 4 中列出了按严重程度水平作出的治疗建议。应注意,这些建议可由执业医师根据个别患者情况和临床经验加以修改。对第 4 级严重程度疾病的治疗建议,包括治疗或预防威胁视力的角膜并发症的手术治疗模式。这些治疗方案的讨论,不属于本报告的范畴。

V. 有待解答的问题和未来的方向

最近二十年来,在干眼病和眼表疾病治疗中取得了巨大的进步,如 FDA 批准环孢素乳剂作为一级治疗药在美国用于治疗 KCS。也相应增加了关于干眼病的病理生理学知识。这已引起了干眼病处理的典范性转移,即从人工泪的简单润滑和湿润眼表转到刺激

泪液成分的自然生成, 维持眼表上皮细胞健康和屏障功能, 并抑制炎症因子; 炎症因子对眼球表面和腺体上皮细胞产生泪液的能力有不良影响。采用这种新型治疗方法的初步经验表明, 它可以改善大多数干眼病患者的生活质量, 在干眼病过程早期开始这些策略可以潜在预防干眼病的致盲并发症。未来的方案可能会集中于置换特殊的泪液因子, 这些泪液因子在维持眼表内稳态或抑制关键炎症介质(能引起泪液分泌细胞死亡或功能障碍的炎症介质)中有根本性作用。这需要进一步研究以确定这些关键因子, 并需要更好的诊断试验以准确测定它们在微量泪液样本中的浓度。此外, 可以确定一些疾病参数, 这些疾病参数能鉴别一个患者是否对某一特定治疗方案有更高的反应概率。根据已经取得的进步和正在准备的治疗方案数量, 干眼病治疗似有光明的未来。

参考文献

(如表 1 所述, 参考文献后括号中的代码表示证据水平。CS = 临床研究; BS = 基础科学。)

- Gilbard JP, Rossi SR, Heyda KG. Ophthalmic solutions, the ocular surface, and a unique therapeutic artificial tear formulation. *Am J Ophthalmol* 1989;107:348-55 (BS1)
- Gilbard JP. Human tear film electrolyte concentrations in health and dry-eye disease. *Int Ophthalmol Clin* 1994;34:27-36 (CS2)
- Schein O, Tielsch J, Munoz B, et al. Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly. *Ophthalmology* 1997;104:1395-1400 (CS2)
- Nelson JD, Gordon JF. Topical fibronectin in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. Chiron Keratoconjunctivitis Sicca Study Group. *Am J Ophthalmol* 1992;114:441-7 (CS2)
- Nelson JD. Impression cytology. *Cornea* 1988;7:71-81 (BS1)
- Ubels J, McCartney M, Lantz W, et al. Effects of preservative-free artificial tear solutions on corneal epithelial structure and function. *Arch Ophthalmol* 1995;113:371-8 (BS1)
- Green K, MacKeen DL, Slagle T, Cheeks L. Tear potassium contributes to maintenance of corneal thickness. *Ophthalmic Res* 1992;24:99-102 (BS1)
- Holly F, Lemp M. Surface chemistry of the tear film: Implications for dry eye syndromes, contact lenses, and ophthalmic polymers. *Contact Lens Soc Am J* 1971;5:12-9 (BS2)
- Perrigan DM, Morgan A, Quintero S, et al. Comparison of osmolarity values of selected ocular lubricants. ARVO 2004 poster session 449
- Kaufman B, Novack GD. Compliance issues in manufacturing of drugs. *Ocul Surf* 2003;1:80-5
- Albietz J, Bruce A. The conjunctival epithelium in dry eye subtypes: Effect of preserved and nonpreserved topical treatments. *Curr Eye Res* 2001;22:8-18 (CS2)
- Gasset AR, Ishii Y, Kaufman H, Miller T. Cytotoxicity of ophthalmic preservatives. *Am J Ophthalmol* 1974;78:98-105 (BS1)
- Wilson F. Adverse external effects of topical ophthalmic medications. *Surv Ophthalmol* 1979;24:57-88 (CS3)
- Burstein N. Corneal cytotoxicity of topically applied drugs, vehicles and preservatives. *Surv Ophthalmol* 1980;25:15-30 (CS3)
- Burstein N. The effects of topical drugs and preservatives on the tears and corneal epithelium in dry eye. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1985;104:402-9 (CS3)
- Brubaker R, McLaren J. Uses of the fluorophotometer in glaucoma research. *Ophthalmology* 1985;92:884-90 (BS1)
- Smith L, George M, Berdy G, Abelson M. Comparative effects of preservative free tear substitutes on the rabbit cornea: a scanning electron microscopic evaluation (ARVO abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32 (Suppl):733 (BS1)
- Gilbard JP, Farris RL, Santamaria J 2nd. Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1978;96:677-81 (BS2)
- Lopez Bernal D, Ubels JL. Quantitative evaluation of the corneal epithelial barrier: effect of artificial tears and preservatives. *Curr Eye Res* 1991;10:645-56 (BS1)
- Bernal DL, Ubels JL. Artificial tear composition and promotion of recovery of the damaged corneal epithelium. *Cornea* 1993;12:115-20 (BS1)
- Noecker R. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. *Adv Ther* 2001;18:205-15 (CS1)
- Tripathi BJ, Tripathi RC, Kolli SP. Cytotoxicity of ophthalmic preservatives on human corneal epithelium. *Lens Eye Toxicity Res* 1992;9:361-75 (BS1)
- Herrema J, Friedenwald J. Retardation of wound healing in the corneal epithelium by lanolin. *Am J Ophthalmol* 1950;33:1421 (CS3)
- Nelson J, Drake M, Brewer J, Tuley M. Evaluation of physiologic tear substitute in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:453-7 (CS2)
- Gilbard JP, Rossi SR. An electrolyte-based solution that increases corneal glycogen and conjunctival goblet-cell density in a rabbit model for keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 1992;99:600-4 (BS1)
- Lenton LM, Albietz JM. Effect of carmellose-based artificial tears on the ocular surface in eyes after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 1999;15(2 Suppl):S227-S231 (CS2)
- Slomiany BL, Slomiany A. Role of mucus in gastric mucosal protection. *J Physiol Pharmacol* 1991;42:147-61 (BS1)
- Gilbard JP. Tear film osmolarity and keratoconjunctivitis sicca. *CLAO J* 1985;11:243-50 (CS1)
- Gilbard J. Tear film osmolarity and keratoconjunctivitis sicca. Lubbock TX, Dry Eye Institute, 1986 (CS3)
- Gilbard J, Carter J, Sang D, et al. Morphologic effect of hyperosmolarity on rabbit corneal epithelium. *Ophthalmology* 1984;91:1205-12 (BS1)
- Luo L, Li D, Corrales R, Pflugfelder S. Hyperosmolar saline is a proinflammatory stress on the mouse ocular surface. *Eye Contact Lens* 2005;31:186-93 (BS1)
- Gilbard JP, Kenyon KR. Tear diluents in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 1985;92:646-50 (CS2)
- Holly F, Esquivel E. Colloid osmotic pressure of artificial tears. *J Ocul Pharmacol* 1985;1:327-36 (BS1)
- Yancey PH. Organic osmolytes as compatible, metabolic and counteracting cryoprotectants in high osmolarity and other stresses. *J Exp Biol* 2005;208:2819-30 (BS2)
- Holly F, Lemp M. Wettability and wetting of corneal epithelium. *Exp Eye Res* 1971;11:239-50 (BS1)
- Hawi A, Smith T, Digenis G. A quantitative comparison of artificial tear clearance rates in humans using gamma scintigraphy (ARVO abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31 (Suppl):517 (BS1)
- Argueso P, Tisdale A, Spurr-Michaud S, et al. Mucin characteristics of human corneal-limbal epithelial cells that exclude the rose bengal anionic dye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:113-9 (BS1)
- Versura P, Maltarello M, Stecher F, et al. Dry eye before and after therapy with hydroxypropylmethylcellulose. *Ophthalmologica* 1989;198:152-62 (CS3)
- Simmons PA, Garrett Q, Xu S, et al. Interaction of carboxymethylcellulose with human corneal cells. ARVO 2006, E-Abstract 2759 (BS1)
- Christiansen M, Cohen S, Rinehart J, et al. Clinical evaluation of an HP-guar gellable lubricant eye drop for the relief of dryness of the eye. *Curr Eye Res* 2004;28:55-62 (CS2)
- Di Pascuale MA, Goto E, Tseng SC. Sequential changes of lipid tear film after the instillation of a single drop of a new emulsion eye drop in dry eye patients. *Ophthalmology* 2004;111:783-91 (CS2)
- Korb DR, Scaffidi RC, Greiner JV, et al. The effect of two novel lubricant eye drops on tear film lipid layer thickness in subjects with dry eye symptoms. *Optom Vis Sci* 2005;82:594-601 (CS2)
- Snibson GR, Greaves JL, Soper ND, et al. Precorneal residence times of sodium hyaluronate solutions studied by quantitative gamma scintigraphy. *Eye* 1990;4:594-602 (CS3)
- Polack F, McNiece M. The treatment of dry eyes with NA hyaluronate (Healon). *Cornea* 1982;1:1333 (CS3)
- Stuart JC, Linn JG. Dilute sodium hyaluronate (Healon) in the treatment of ocular surface disorders. *Ann Ophthalmol* 1985;17:190-2 (CS3)
- DeLuise V, Peterson W. The use of topical Healon tears in the management of refractory dry-eye syndrome. *Ann Ophthalmol* 1984;16:823-4 (CS3)
- Sand B, Marner K, Norm M. Sodium hyaluronate in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Acta Ophthalmol* 1989;67:181-3 (CS3)
- Nelson JD, Farris RL. Sodium hyaluronate and polyvinyl alcohol artificial tear preparations a comparison in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1988;106:484-7 (CS2)
- Beetham WP. Filamentary keratitis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1936;33:413-35 (CS1)

50. Foulds WS. Intracanalicular gelatin implants in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Br J Ophthalmol* 1961;45:625-7 (CS2)
51. Freeman JM. The punctum plug: evaluation of a new treatment for the dry eye. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1975;79:OP874-9 (CS2)
52. Tuberville AW, Frederick WR, Wood TO. Punctal occlusion in tear deficiency syndromes. *Ophthalmology* 1982;89:1170-2 (CS2)
53. Willis RM, Folberg R, Krachmer JH, et al. The treatment of aqueous-deficient dry eye with removable punctal plugs. A clinical and impression-cytological study. *Ophthalmology* 1987;94:514-8 (CS2)
54. Gilbard JP, Rossi SR, Azar DT, Gray KL. Effect of punctal occlusion by Freeman silicone plug insertion on tear osmolarity in dry eye disorders. *CLAO J* 1989;15:216-8 (CS2)
55. Balaram M, Schaumberg DA, Dana MR. Efficacy and tolerability outcomes after punctal occlusion with silicone plugs in dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2001;131:30-6 (CS1)
56. Baxter SA, Laibson PR. Punctal plugs in the management of dry eyes *Ocul Surf* 2004;2:255-65 (CS3)
57. Bartlett JD, Boan K, Corliss D, Gaddie IB. Efficacy of silicone punctal plugs as adjuncts to topical pharmacotherapy of glaucoma—a pilot study. Punctal Plugs in Glaucoma Study Group. *J Am Optom Assoc* 1996;67:664-8 (CS2)
58. Huang TC, Lee DA. Punctal occlusion and topical medications for glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989;107:151-5 (CS2)
59. Sugita J, Yokoi N, Fullwood NJ, et al. The detection of bacteria and bacterial biofilms in punctal plug holes. *Cornea* 2001;20: 362-5 (CS3)
60. Gerding H, Kupperts J, Busse H. Symptomatic cicatricial occlusion of canaliculi after insertion of Herrick lacrimal plugs. *Am J Ophthalmol* 2003;136:926-8 (CS3)
61. Lee J, Flanagan JC. Complications associated with silicone intracanalicular plugs. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2001;17:465-9 (CS3)
62. Paulsen F. The human lacrimal glands. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2003;170: III-XI, 1-106 (BS1)
63. Yen MT, Pflugfelder SC, Feuer WJ. The effect of punctal occlusion on tear production, tear clearance, and ocular surface sensation in normal subjects. *Am J Ophthalmol* 2001;131:314-23 (CS2)
64. Tsubota K. The effect of wearing spectacles on the humidity of the eye. *Am J Ophthalmol* 1989;15:108-92-3 (BS2)
65. Tsubota K, Yamada M, Urayama K. Spectacle side panels and moist inserts for the treatment of dry-eye patients. *Cornea* 1994;13:197-201 (BS1)
66. Gresset J, Simonet P, Gordon D. Combination of a side shield with an ocular moisture chamber. *Am J Optom Physiol Opt* 1984;61:610-2 (CS3)
67. Savar DE. A new approach to ocular moisture chambers. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1978;15:51-3 (CS3)
68. Kurihashi K. Moisture aid during sleep for the treatment of dry eye: wet gauze eye mask. *Ophthalmologica* 1994;208:216-9 (CS3)
69. Nichols JJ, Ziegler C, Mitchell GL, Nichols KK. Self-reported dry eye disease across refractive modalities. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1911-4 (CS2)
70. Korb DR, Greiner JV, Glonek T, et al. Effect of periocular humidity on the tear film lipid layer. *Cornea* 1996;15:129-34 (BS2)
71. Tsubota K, Hata S, Okusawa Y, et al. Quantitative videographic analysis of blinking in normal subjects and patients with dry eye. *Arch Ophthalmol* 1996;114:715-20 (BS1)
72. Maruyama K, Yokoi N, Takamata A, Kinoshita S. Effect of environmental conditions on tear dynamics in soft contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2563-8 (BS1)
73. Bacon AS, Astin C, Dart JK. Silicone rubber contact lenses for the compromised cornea. *Cornea* 1994;13:422-8 (CS3)
74. Pullum KW, Whiting MA, Buckley RJ. Scleral contact lenses: the expanding role. *Cornea* 2005;24:269-77 (CS3)
75. Tappin MJ, Pullum KW, Buckley RJ. Scleral contact lenses for overnight wear in the management of ocular surface disorders. *Eye* 2001;15(Pt 2):168-72 (CS3)
76. Romero-Rangel T, Stavrou P, Cotter J, et al. Gas-permeable scleral contact lens therapy in ocular surface disease. *Am J Ophthalmol* 2000;130:25-32 (CS3)
77. Rosenthal P, Cotter JM, Baum J. Treatment of persistent corneal epithelial defect with extended wear of a fluid-ventilated gas-permeable scleral contact lens. *Am J Ophthalmol* 2000;130:33-41 (CS3)
78. Tauber J, Davitt WF, Bokosky JE, et al. Double-masked, placebo-controlled safety and efficacy trial of diquafosol tetrasodium (INS365) ophthalmic solution for the treatment of dry eye. *Cornea* 2004;23:784-92 (CS1)
79. Mundasad MV, Novack GD, Allgood VE, et al. Ocular safety of INS365 ophthalmic solution: a P2Y₂ agonist in healthy subjects. *J Ocul Pharmacol Ther* 2001;17:173-9 (CS1)
80. Murakami T, Fujihara T, Horibe Y, Nakamura M. Diquafosol elicits increases in net Cl⁻ transport through P2Y₂ receptor stimulation in rabbit conjunctiva. *Ophthalmic Res* 2004;36:89-93 (BS1)
81. Li DQ, Lokeshwar BL, Solomon A, et al. Regulation of MMP-9 in human corneal epithelial cells. *Exp Eye Res* 2001;73:449-59 (BS1)
82. Murakami T, Fujita H, Fujihara T, et al. Novel noninvasive sensitive determination of tear volume changes in normal cats. *Ophthalmic Res* 2002;34:371-4 (BS1)
83. Yerxa BR, Mundasad M, Sylvester RN, et al. Ocular safety of INS365 ophthalmic solution, a P2Y₂ agonist, in patients with mild to moderate dry eye disease. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt B):1251-7 (BS2)
84. Fujihara T, Murakami T, Fujita H, et al. Improvement of corneal barrier function by the P2Y₂ agonist INS365 in a rat dry eye model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:96-100 (BS1)
85. Fujihara T, Murakami T, Nagano T, et al. INS365 suppresses loss of corneal epithelial integrity by secretion of mucin-like glycoprotein in a rabbit short-term dry eye model. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002;18:363-70 (BS1)
86. Yerxa BR, Douglass JG, Elena PP, et al. Potency and duration of action of synthetic P2Y₂ receptor agonists on Schirmer scores in rabbits *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):261-5 (BS2)
87. Urashima H, Okamoto T, Takeji Y, et al. Rebamipide increases the amount of mucin-like substances on the conjunctiva and cornea in the N-acetylcysteine-treated in vivo model. *Cornea* 2004;23:613-9 (BS1)
88. Tanito M, Takanashi T, Kaidzu S, et al. Cytoprotective effects of rebamipide and carbetolol hydrochloride against ultraviolet B-induced corneal damage in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:2980-5 (BS3)
89. Masuda K, Tokushige H, Ogawa T, et al. Effect of topical ecabet sodium on mucin levels in the tear fluid of patients with dry eye. *SERI-ARVO2003*.
90. Toshida H, Nakata K, Hamano T, et al. Effect of gefarnate on the ocular surface in squirrel monkeys *Cornea* 2002;21:292-9 (BS3)
91. Nakamura M, Endo K, Nakata K, Hamano T. Gefarnate increases PAS positive cell density in rabbit conjunctiva. *Br J Ophthalmol* 1998;82:1320-3 (BS3)
92. Nakamura M, Endo K, Nakata K, Hamano T. Gefarnate stimulates secretion of mucin-like glycoproteins by corneal epithelium in vitro and protects corneal epithelium from desiccation in vivo. *Exp Eye Res* 1997;65:569-74 (BS3)
93. Toshida H, Nakata K, Hamano T, et al. Gefarnate stimulates goblet cell repopulation following an experimental wound to the tarsal conjunctiva in the dry eye rabbit. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):353-7 (BS 3)
94. Hamano T. Dry eye treatment with eye drops that stimulate mucin production. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:965-8 (CS3)
95. Jumblatt JE, Cunningham L, Jumblatt MM. Effects of 15(S)-HETE on human conjunctival mucin secretion. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):323-7 (BS1)
96. Gamache DA, Wei ZY, Weimer LK, et al. Corneal protection by the ocular mucin secretagogue 15(S)-HETE in a rabbit model of desiccation-induced corneal defect. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002;18:349-61 (BS2)
97. Jackson RS 2nd, Van Dyken SJ, McCartney MD, Ubels JL. The eicosanoid, 15-(S)-HETE, stimulates secretion of mucin-like glycoprotein by the corneal epithelium *Cornea* 2001;20:516-21 (BS2)
98. Azar RG, Edelhauser HF. Evaluation of the effects of 15(S)-HETE on corneal epithelial cells: an electrophysiological and cytochemical study. *Adv Exp Med Biol* 2002; 506(Pt A):329-33 (BS3)
99. Ubels JL, Aupperlee MD, Jackson RS 2nd, et al. Topically applied 15-(S)-HETE stimulates mucin production by corneal epithelium. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):317-21 (BS2)
100. Gamache DA, Wei ZY, Weimer LK, et al. Preservation of corneal integrity by the mucin secretagogue 15(S)-HETE in a rabbit model of desiccation-induced dry eye. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):335-40 (BS2)
101. Jumblatt JE, Cunningham LT, Li Y, Jumblatt MM. Characterization of human ocular mucin secretion mediated by 15(S)-HETE. *Cornea* 2002;21:818-24 (BS3)
102. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan K, et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjogren's syndrome. *Arch Intern Med* 1999;159:174-81 (CS1)
103. Takaya M, Ichikawa Y, Yamada C, et al. Treatment with pilocarpine hydrochloride for sicca symptoms in Sjogren's syndrome. *Ryumachi* 1997;37:453-7 (CS2)
104. Tsifetaki N, Kitsos G, Paschides CA, et al. Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjogren's syndrome: a randomised 12-week controlled study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1204-7 (CS2)
105. Papas AS, Sherrer YS, Charney M, et al. Successful treatment of dry mouth and dry eye symptoms in Sjogren's syndrome patients with oral pilocarpine: A randomized, placebo-controlled, dose-adjustment study. *J Clin Rheumatol*

- 2004;4:169-77 (CS1)
106. Aragona P, Di Pietro R, Spinella R, Mobicri M. Conjunctival epithelium improvement after systemic pilocarpine in patients with Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 2006;90:166-70 (CS2)
 107. Petrone D, Condemi JJ, Fife R, et al. **Double-blind randomized placebo-controlled study of cevimeline in Sjogren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca.** *Arthritis Rheum* 2002;46:748-54 (CS1)
 108. Ono M, Takamura E, Shinozaki K, et al. Therapeutic effect of cevimeline on dry eye in patients with Sjogren's syndrome: a randomized, double-blind clinical study. *Am J Ophthalmol* 2004;138:6-17 (CS1)
 109. Geerling G, Daniels JT, Dart JK, et al. Toxicity of natural tear substitutes in a fully defined culture model of human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:948-56 (BS1)
 110. Geerling G, Honnicke K, Schroder C, et al. **Quality of salivary tears following autologous submandibular gland transplantation for severe dry eye.** *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238:45-52 (BS1)
 111. Tsubota K, Goto E, Fujita H, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999;83:390-5 (CS2)
 112. Geerling G, Hartwig D. Autologous serum eyedrops for ocular surface disorders, in Reinhard T, Larkin F (eds). *Cornea and external eye disease.* Berlin, Heidelberg, Springer, 2005, pp 2-19
 113. Liu L, Hartwig D, Harloff S, et al. An optimised protocol for the production of autologous serum eyedrops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:706-14 (BS1)
 114. Tananuvat, N, Daniell M, Sullivan LJ, et al. Controlled study of the use of autologous serum in dry eye patients. *Cornea* 2001;20:802-6 (CS1)
 115. Kojima T, Ishida R, Dogru M, et al. The effect of autologous serum eyedrops in the treatment of severe dry eye disease: a prospective randomized case-control study. *Am J Ophthalmol* 2005;139:242-6 (CS1)
 116. 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. *Br J Ophthalmol* 2004;88:647-52 (CS1)
 117. Noda-Tsuruya T, Asano-Kato N, Toda I, Tsubota K. Autologous serum eye drops for dry eye after LASIK. *J Refract Surg* 2006;22:61-6 (CS1)
 118. Schulze SD, Sekundo W, Kroll P. Autologous serum for the treatment of corneal epithelial abrasions in diabetic patients undergoing vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 2006;142:207-11 (BS1)
 119. Geerling G, Sieg P, Bastian GO, Laqua H. Transplantation of the autologous submandibular gland for most severe cases of keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 1998;105:327-35 (CS2)
 120. Schroder, Sieg P, Framme C, et al. [Transplantation of the submandibular gland in absolute dry eyes. Effect on the ocular surface]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2002;219:494-501 (CS2)
 121. Luo L, Li DQ, Doshi A, et al. **Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface.** *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:4293-301 (BS1)
 122. Niederkorn JY, Stern ME, Pflugfelder SC, et al. **Desiccating stress induces T cell-mediated Sjogren's syndrome-like lacrimal keratoconjunctivitis.** *J Immunol* 2006;176:3950-7 (BS1)
 123. Kaswan RL, Salisbury MA, Ward DA. Spontaneous canine keratoconjunctivitis sicca. A useful model for human keratoconjunctivitis sicca: treatment with cyclosporine eye drops. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1210-16 (BS2)
 124. Gunduz K, Ozdemir O. Topical cyclosporin treatment of keratoconjunctivitis sicca in secondary Sjogren's syndrome. *Acta Ophthalmol* 1994;72:38-42 (CS2)
 125. Laibovitz RA, Solch S, Andriano J. Pilot trial of cyclosporin 1% ophthalmic ointment in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 1993;12:315-23 (CS1)
 126. 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. *Ophthalmology* 2000;107:967-74 (CS1)
 127. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology* 2000;107:631-9 (CS1)
 128. Kunert KS, Tisdale AS, Gipson IK. Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. *Arch Ophthalmol* 2002;120:330-7 (BS1)
 129. Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, et al. **Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A.** *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:90-5 (BS1)
 130. Turner K, Pflugfelder SC, Ji Z, et al. **Interleukin-6 levels in the conjunctival epithelium of patients with dry eye disease treated with cyclosporine ophthalmic emulsion.** *Cornea* 2000;19:492-6 (BS1)
 131. Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, Smith JA. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1489-96 (BS1)
 132. Pflugfelder SC, Maskin SL, Anderson B, et al. A randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter comparison of loteprednol etabonate ophthalmic suspension, 0.5%, and placebo for treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with delayed tear clearance. *Am J Ophthalmol* 2004;138:444-57 (CS1)
 133. Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED, Kaufman HE. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal antiinflammatory drops on dry eye patients: A clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol* 2003;136:593-602 (CS1)
 134. Sainz de la Maza Serra SM, Simon Castellvi C, Kabbani O. Nonpreserved topical steroids and punctal occlusion for severe keratoconjunctivitis sicca. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2000;75:751-56 (CS1)
 135. Marsh P, Pflugfelder SC. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjogren syndrome. *Ophthalmology* 1999;106:811-6 (CS3)
 136. Pflugfelder SC. Antiinflammatory therapy for dry eye. *Am J Ophthalmol* 2004;137:337-42 (CS3)
 137. Anonymous. Certain ophthalmic antibiotic combination drugs for human use; Drug efficacy study implementation. *Fed Reg* 1982;47:21296
 138. Anonymous. Certain steroid preparations for ophthalmic and/or otic use. *Fed Reg* 1980a;45:57776-80
 139. Anonymous. Certain ophthalmic antibiotic combination drugs for human use; Drug efficacy study implementation. *Fed Reg* 1980b;45:57780-3
 140. Anonymous. Certain steroid preparations for ophthalmic and otic use. *Fed Reg* 1976;41:34340-2
 141. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, et al. **Apical corneal barrier disruption in experimental murine dry eye is abrogated by methylprednisolone and doxycycline.** *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2847-56 (RS1)
 142. 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.** *Exp Eye Res* 2006;83:526-35 (RS1)
 143. Schiffman RM, Bradford R, Bunnell B, et al. A multicenter, double-masked, randomized, vehicle-controlled, parallel-group study to evaluate the safety and efficacy of testosterone ophthalmic solution in patients with meibomian gland dysfunction. ARVO 2006, E-Abstract 5608 (CS3)
 144. Worda C, Nepp J, Huber JC, Sator MO. Treatment of keratoconjunctivitis sicca with topical androgen. *Maturitas* 2001;37:209-12 (CS3)
 145. Sator MO, Joura EA, Golaszewski T, et al. **Treatment of menopausal keratoconjunctivitis sicca with topical oestradiol.** *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:100-2 (CS2)
 146. Shine WE, McCulley JP, Pandya AG. Minocycline effect on meibomian gland lipids in meibomianitis patients. *Exp Eye Res* 2003;76:417-20 (CS2)
 147. Dougherty JM, McCulley JP, Silvany RE, et al. The role of tetracycline in chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:2970-5 (CS2)
 148. Ta CN, Shine WE, McCulley JP, et al. Effects of minocycline on the ocular flora of patients with acne rosacea or seborrheic blepharitis. *Cornea* 2003;22:545-8 (CS2)
 149. Solomon A, Rosenblatt M, Li DQ, et al. Doxycycline inhibition of interleukin-1 in the corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:2544-57 (CS2)
 150. Li Y, Kuang K, Yerxa B, et al. Rabbit conjunctival epithelium transports fluid, and P2Y2(2) receptor agonists stimulate Cl(-) and fluid secretion. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;281:C595-602 (BS1)
 151. Li DQ, Luo L, Chen Z, et al. JNK and ERK MAP kinases mediate induction of IL-1beta, TNF-alpha and IL-8 following hyperosmolar stress in human limbal epithelial cells. *Exp Eye Res* 2006;82:588-96. Epub 2005 Oct 3 (BS1)
 152. Krakauer T, Buckley M. Doxycycline is anti-inflammatory and inhibits staphylococcal exotoxin-induced cytokines and chemokines. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3630-3 (BS1)
 153. Voils SA, Evans ME, Lane MT, et al. Use of macrolides and tetracyclines for chronic inflammatory diseases. *Ann Pharmacother* 2005;39:86-94 (CS3)
 154. Tamargo RJ, Bok RA, Brem H. Angiogenesis inhibition by minocycline. *Cancer Res* 1991;51:672-5 (BS1)
 155. Sapidin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: Nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:258-65 (CS3)
 156. Habif TP. *Clinical dermatology*, 4th ed. St Louis: Mosby-Year Book, 2004, pp 162-89 (CS3)
 157. Velicer CM, Heckbert SR, Lampe JW, et al. Antibiotic use in relation to the risk of breast cancer. *JAMA* 2004;291:827-35
 158. Velicer CM, Heckbert SR, Rutter C, et al. Association between antibiotic use

- prior to breast cancer diagnosis and breast tumour characteristics (United States). *Cancer Causes Control (Netherlands)* 2006;17:307-13
159. Garcia Rodriguez LA, Gonzalez-Perez A. Use of antibiotics and risk of breast cancer. *Am J Epidemiology* 2005;161:616-9
160. Macdonald A, Feivel M. Perioral dermatitis: aetiology and treatment with tetracycline. *Br J Dermatol* 1972;87:315-9 (CS3)
161. Jansen T, Plewig G. Rosacea: classification and treatment. *J R Soc Med* 1997;90:144-50 (CS3)
162. Frucht-Pery J, Chayet AS, Feldman ST, et al. The effect of doxycycline on ocular rosacea. *Am J Ophthalmol* 1989;107:434-5 (CS2)
163. Wilkin JK. Rosacea. pathophysiology and treatment. *Arch Dermatol* 1994;130:359-62 (BS1)
164. Stone DU, Chodosh J. Oral tetracyclines for ocular rosacea: an evidence-based review of the literature. *Cornea* 2004;23:106-9 (CS1)
165. McCulley JP, Dougherty JM, Deneau DG. Classification of chronic blepharitis. *Ophthalmology* 1982;89:1173-80 (CS2)
166. Frucht-Pery J, Sagi E, Hemo I, Ever-Hadani P. Efficacy of doxycycline and tetracycline in ocular rosacea. *Am J Ophthalmol* 1993;116:88-92 (CS1)
167. Seal DV, Wright P, Picker L, et al. Placebo controlled trial of fusidic acid gel and oxytetracycline for recurrent blepharitis and rosacea. *Br J Ophthalmol* 1995;79:42-5 (CS1)
168. Hoepfich PD, Warshauer DM. Entry of four tetracyclines into saliva and tears. *Antimicrob Agents Chemother* 1974;3:330-6 (BS1)
169. Gulbenkian A, Myers J, Freis D. Hamster flank organ hydrolase and lipase activity. *J Invest Dermatol* 1980;75:289-92 (BS1)
170. Aronowicz JD, Shine WE, Oral D, et al. Short term oral minocycline treatment of meibomianitis. *Br J Ophthalmol* 2006;90:856-60 (CS2)
171. Yoo SE, Lee DC, Chang MH. The effect of low-dose doxycycline therapy in chronic meibomian gland dysfunction. *Korean J Ophthalmol* 2005;19:258-63 (CS2)
172. Browning DJ, Proia AD. Ocular rosacea. *Surv Ophthalmol* 1986;31:145-58 (CS3)
173. Esterly NB, Koransky JS, Furey NL, et al. Neutrophil chemotaxis in patients with acne receiving oral tetracycline therapy. *Arch Dermatol* 1984;120:1308-13 (BS1)
174. Gilbard JP. The scientific context and basis of the pharmacologic management of dry eyes. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18:475-84, v (CS3)
175. James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr* 2000;71(1 Suppl):343S-8S (BS2)
176. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med* 1989;320:265-71 (BS1)
177. James MJ, Cleland LG. Dietary n-3 fatty acids and therapy for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1997;27:85-97 (CS3)
178. Kremer JM. n-3 fatty acid supplements in rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr* 2000;71(1 Suppl):349S-51S (CS1)
179. Barabino S, Rolando M, Camicione P, et al. Systemic linoleic and gamma-linolenic acid therapy in dry eye syndrome with an inflammatory component. *Cornea* 2003;22:97-101 (CS2)
180. Seedor JA, Lamberts D, Bergmann RB, Perry HD. Filamentary keratitis associated with diphenhydramine hydrochloride (Benadryl). *Am J Ophthalmol* 1986;101:376-7 (CS3)
181. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1264-68
182. Mader TH, Stulting RD. Keratoconjunctivitis sicca caused by diphenoxylate hydrochloride with atropine sulfate (Lomotil). *Am J Ophthalmol* 1991;111:377-8 (CS2)
183. Tsubota K, Nakamori K. Dry eyes and video display terminals. *N Engl J Med* 1993;325:328:584 (CS2)
184. Matoba AY, Harris DJ, Mark DB, et al. Dry eye syndrome, American Academy of Ophthalmology, 2003
185. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome: A Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:900-7