

睑板腺功能障碍相关干眼的局部药物治疗

宁煜赞¹, 李彤², 张馨心³

1. 山西医科大学 研究生院, 山西 太原 030000

2. 山西医科大学第二医院 眼科, 山西 太原 030000

3. 山西省眼科医院 综检科, 山西 太原 030000

摘要: 干眼是影响全球数百万人的常见多因素眼表疾病, 随着社会的快速发展其发病率不断上升。睑板腺功能障碍引发的泪膜结构、性状和眼表稳态改变, 是导致干眼的主要因素之一, 治疗方式包括药物、物理及手术干预。其中局部药物治疗可选择抗菌药、含脂人工泪液、抗炎药、促泪液分泌剂、激素眼用制剂及全氟己基辛烷等新型药物。本文就睑板腺功能障碍相关干眼的局部药物治疗进行综述。

关键词: 睑板腺功能障碍; 干眼; 泪膜脂质层; 全氟己基辛烷

中图分类号: R777.34 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-3770(2026)02-0125-08

引用格式: 宁煜赞, 李彤, 张馨心. 睑板腺功能障碍相关干眼的局部药物治疗[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2026, 40(2): 125-132. NING Yuyun, LI Tong, ZHANG Xinxin. Topical pharmacologic treatment of dry eye disease associated with meibomian gland dysfunction[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2026, 40(2): 125-132.

Topical pharmacologic treatment of dry eye disease associated with meibomian gland dysfunction

NING Yuyun¹, LI Tong², ZHANG Xinxin³

1. Graduate School, Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi, China

2. Department of Ophthalmology, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi, China

3. Comprehensive Examination Department, Shanxi Provincial Eye Hospital, Taiyuan 030000, Shanxi, China

Abstract: Dry eye is a common multifactorial ocular surface disease that affects millions of people worldwide, and its incidence is increasing with the rapid development of society. Alterations in tear film structure, properties, and ocular surface homeostasis triggered by meibomian gland dysfunction are one of the major factors contributing to dry eye. Treatment modalities include pharmacologic, physical, and surgical interventions. Topical pharmacotherapy options include antimicrobials, lipid-containing artificial tears, anti-inflammatory agents, tear secretion promoters, hormonal ophthalmic preparations, and novel drugs such as perfluorohexyloctane. This article reviews the topical pharmacologic treatment of dry eye associated with meibomian gland dysfunction.

Key words: Meibomian gland dysfunction; Dry eye disease; Tear film lipid layer; Perfluorohexane

干眼(dry eye disease, DED)是近年来备受全球关注的公共健康问题,在全球范围内的患病率约为 5%~50%,我国 40 岁以上人群的发病率高达 54.7%~68.3%^[1-2]。DED 是一种多因素的眼表疾病,其中睑板腺功能障碍(meibomian gland dysfunction, MGD)造成的病理改变是引发 DED 的主要因素,有超过 85% DED 患者患有 MGD^[2-3]。患者多表现出眼部干涩、畏光、异物感、视力波动甚至疼痛等症状^[1],造成工作效率低下,日常生活质量降低。如果患者在疾病早期未及时治疗,则会出现不可逆的慢性炎症反应,并因泪膜稳态丧失和重复神经刺激加剧而造成 DED 的自我延续和恶性循环^[4]。

DED 可引发泪膜不稳定、泪液高渗、眼表炎症和细胞凋亡^[3]。在 MGD 相关干眼的治疗中,恢复泪膜稳定、减轻炎症反应及改善睑板腺功能都是关键的作用靶点。目前的治疗方式包括局部及全身药物治疗、物理治疗和手术治疗,其中局部药物包括抗菌药、人工泪液、抗炎药、促泪液分泌剂及激素眼用制剂。随着近年来对泪膜脂质层(tear film lipid layer, TFLL)微观结构的深入研究,恢复 TFLL 的稳定结构及性质成为重点关注靶点,含脂人工泪液及新研发的全氟己基辛烷(perfluorohexyloctane, PFHO)相关眼用制剂,在改善 MGD 相关干眼患者的症状和体征方面显示出良好的治疗效果。本文就 MGD

相关干眼的局部药物治疗进行综述。

1 泪膜脂质层与 MGD

泪液在角膜表面均匀分布,形成具有保护和润滑眼表作用的泪膜。泪膜的稳定取决于三个因素:泪液的分泌、泪液在眼表的正确扩散及吸收^[5]。TFLL 是泪膜的最外层屏障,由外层非极性脂质和内层极性或两亲性脂质组合排列构成,通过眨眼促进泪液快速扩散,形成最外层屏障防止泪膜过度蒸发,稳定泪膜表面^[6]。TFLL 的脂质具有维持眼部稳态、优化泪液扩散模式的作用。非极性脂质(胆固醇、蜡脂、胆固醇酯)占泪膜总脂质的 80% 以上,被认为是控制泪液蒸发的主要因素。泪膜中浓度相对较低的极性脂质(磷脂等)在维持泪膜表面性质和稳定性方面也具有关键作用,磷脂/中性脂质比率与脂质层的稳定性呈正相关^[6-7]。极性脂质除主要负责泪膜脂质层的抗蒸发特性外,还作为表面活性剂促进脂质和水分在水相界面均匀分布^[8]。

睑板腺是位于上下眼睑的皮脂腺,产生的脂质分泌到眼表后,经眨眼动作在表面扩散并形成泪膜的最外层,起到润滑眼表、防止泪液在眼表过度蒸发及促进稳定泪膜的作用^[9]。MGD 可引发睑板腺管上皮过度角化,腺体终末导管阻塞,继发腺泡萎缩,削减睑板腺分泌脂质的能力,并改变脂质的性状及质量,进一步影响 TFLL 正常结构的形成,导致泪液蒸发速度加快,降低了泪膜稳定性,并引发 DED^[10-11]。TFLL 的任何变化都会引起泪膜结构的改变^[5]。因此,维持 TFLL 的成分及性质稳定在恢复眼表正常结构的调节中占有重要地位,同时也是治疗 MGD 相关干眼的主要切入点。

2 MGD 病理机制

MGD 由睑板腺导管上皮原发性梗阻性肥大和上皮角质化过度介导,造成腺管阻塞、囊性扩张、腺泡萎缩、细胞减数分裂滞后,改变了睑酯的正常分泌及性状,导致泪膜不稳定、泪液高渗及眼表炎症等眼表微环境失衡的出现,可进一步引发 DED^[12-13]。泪液渗透压升高和眼表炎症在 MGD 相关干眼的致病机制中扮演着重要的角色。高渗性泪液可激活眼表上皮细胞的应激信号通路产生炎症级联反应,募集并激活 CD4⁺T 细胞,释放炎症细胞因子白介素(interleukin, IL)-1 α 、IL-1 β 、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)-9 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 等炎症介质^[8,11,14],损伤泪膜、角膜和结膜结构,造成眼表上皮细胞及结

膜杯状细胞凋亡,并破坏泪膜渗透压,出现泪腺功能障碍^[8,15]。同时,上述炎症因子也使睑板腺腺体上皮增殖和角质化增加,造成睑板腺阻塞^[15]。有研究报道,MGD 患者的泪液蒸发率高于正常受试者,这可能与患者眼表睑板腺的完整性和质量直接相关^[16]。睑板腺腺体的缺失及质量下降阻碍正常泪膜的形成,导致泪液蒸发率升高。

研究发现 MGD 的部分患者合并蠕虫和细菌感染,蠕形螨直接作用于毛囊底部细胞使其角化过度并产生圆柱形皮屑,短蠕形螨也可直接阻塞睑板腺,刺激组织触发肉芽肿反应^[17]。眼部定殖细菌(如葡萄球菌属、丙酸杆菌属)和蠕形虫螨的存在会增加脂质降解脂肪酶和酯酶的产生,水解胆固醇酯,降解泪膜的脂质,造成睑板的粘度和熔化温度升高,睑板腺腺体分泌脂质减少,引发 MGD^[10,18]。同时,细菌产生的脂肪酶和毒素也会引起眼表细胞损伤,诱导 TFLL 结构及性状改变,导致眼表炎症和刺激性症状的出现^[18]。此外,衰老会造成过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 表达下调,导致腺体萎缩且分泌不足,睑板腺干细胞数量及再生能力也随年龄增长而降低,出现睑板腺腺泡细胞减少伴腺体缺失^[11]。泪膜的脂质会因不良环境氧化应激出现硬化改变,影响 TFLL 稳定双层结构的流动性和渗透性^[5]。

3 局部药物治疗

3.1 眼睑除螨及抗菌治疗

3.1.1 除螨治疗

目前治疗蠕形螨的药剂包括茶树油、秋葵、甲硝唑、1% 氧化汞、硫磺软膏、毛果芸香碱凝胶、樟脑油和次氯酸清洁剂等^[9]。茶树油是一种提取自桃金娘科植物的芳香精油,主要活性成分 4-松油醇具有抗菌、抗炎和抗微生物特性,杀螨效果显著^[17-18]。每日使用 4-松油醇湿巾清洁眼睑,连续 4 周后可显著减少蠕形螨数量,减轻睑缘、结膜和角膜的炎症,稳定 TFLL,改善眼表刺激症状和体征,后续也可进行 4 周的维持治疗,确保螨虫被根除,并防止螨虫迁移造成再次感染^[18]。但部分人群(如老年人和儿童),如不耐受可考虑使用秋葵眼贴治疗。Liu 等^[19]研究证实秋葵可有效根除蠕形螨,秋葵中多糖、类黄酮、多酚、咖啡因和果胶等主要活性成分具有抗炎、抗菌、抗氧化和免疫调节作用,且秋葵较少引起眼部刺激,表现出比茶树油更好的眼耐受性。

甲硝唑具有抗菌、抗炎特性,在临床中被用于治疗蠕形螨感染引起的眼部疾病,如 MGD、DED 和结膜炎等。它干扰蠕形螨细胞内 DNA 和蛋白质合

成,破坏其核酸结构和功能,抑制蠕形螨繁殖,同时减轻眼部瘙痒和结膜充血等炎症反应^[20]。其他药剂如 1% 氧化汞、硫磺软膏、毛果芸香碱凝胶和樟脑油,已被证实能在蠕虫迁移时,可将其捕获并使其失去活性^[21]。此外,含有次氯酸的眼部清洁产品也具有抗菌特性^[22],临床上常与茶树油等药物联合使用。以上药物均可配合局部热敷按摩治疗,以软化睑板腺腺体分泌物并促进其顺畅排出,帮助改善眼睑炎症。

3.1.2 抗菌治疗

当患者眼部存在细菌感染时,可使用喹诺酮类、氨基糖苷类、四环素类和大环内酯类等抗生素对症治疗。

喹诺酮类药物是临床上最常用的抗菌药物之一,通过抑制调节染色体超螺旋结构的 DNA 回旋酶和拓扑异构酶 IV 活性,形成喹诺酮-拓扑异构酶-DNA 三元复合物,随后应诱导蛋白质表达并产生细菌反应,最终导致细胞死亡^[23],最初主要用于治疗革兰氏阴性菌感染。随着药代动力学的不断改善和抗菌谱的扩大,左氧氟沙星等三代药物及莫西沙星等四代药物对多种革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌均有效,是治疗眼部炎症的广谱抗生素之一。国内一项对 MGD 相关干眼的药物疗效研究表明,左氧氟沙星眼用凝胶联合玻璃酸钠及热敷治疗的治愈率可达 83.3%,且凝胶中含有的卡波姆会增加药物的作用时间,有助于更大限度发挥抗菌消炎的作用^[24]。

氨基糖苷类抗生素通过与细菌核糖体的功能位点区域结合,扰乱细菌蛋白质正常合成,达到抗菌作用。临床上发现氨基糖苷类在抵抗革兰氏阴性菌感染方面展现出良好的治疗效果,与其他抗生素合用时,较少出现交叉耐药^[25]。代表药物妥布霉素是眼科常用的局部抗生素之一,它能够对大多数与睑缘炎相关的细菌物种产生抗菌活性^[26],可单独使用,也可与皮质类固醇类药物联合使用达到更好的治疗效果。有研究证实,妥布霉素地塞米松眼膏对 MGD 相关干眼的治疗有效率可达到 76.31%^[27]。0.5% 依碳氯替泼诺与 0.3% 妥布霉素组合的制剂在保持有效抗炎活性的同时,还显示出优于地塞米松等皮质类固醇的安全性,较不容易造成眼压升高和白内障的发生^[26]。

四环素类抗生素(如多西环素、米诺环素)应用于 MGD 的治疗,更多的是因为它们在抗菌同时兼具抗炎特性^[28];抑制细菌脂肪酶的产生,促炎分子的表达和释放(如 TNF- α , MMP-9 等),还可调节中

性粒细胞和淋巴细胞的功能,通过各种机制提供抗氧化作用^[29]。阿奇霉素、红霉素是一种广谱大环内酯类抗生素,用于治疗 MGD 时表现出良好的有效性和耐受性。它通过与 50S 核糖体亚单位的 23S rRNA 分子结合,抑制细菌蛋白质合成,减少多种促炎因子表达与释放,并增加具有抗炎作用的转化生长因子生成^[21]。局部使用阿奇霉素或红霉素眼膏有助于改善睑板腺口阻塞,控制或缓解 MGD 症状和体征。

综上所述,MGD 及睑缘炎患者可优先选用局部抗生素治疗,也可在停用糖皮质激素后,用于后续维持治疗。

3.2 含脂人工泪液

人工泪液 (artificial tears, ATs) 是目前治疗 DED 的一线用药,可补充泪膜成分,提高泪膜稳定性。ATs 的主要有效成分有增黏剂、电解质、脂质补充剂、渗透保护剂、抗氧化剂和防腐剂等物质,其中脂质物质包含甘油、矿物油、蓖麻油、亚麻籽油和十六烷基氯化铵等^[30-31]。选用含脂 ATs 治疗 MGD 相关干眼,有助于补充泪膜脂质层,维持泪膜表面张力,降低泪液蒸发率,改善泪膜稳定性。甘油是生物油脂的提炼物,也是含脂 ATs 如聚乙烯醇滴眼液中应用广泛的脂质补充剂,有助于维持泪膜正常渗透平衡;矿物油可溶解堵塞睑板腺开口的脂质;蓖麻油和亚麻籽油具有促进睑板腺分泌,增加泪膜脂质层厚度和稳定性,减轻睑缘炎症反应的作用;十六烷基氯化铵是一种人工合成铵盐,属于极性类脂表面活性剂,可在非极性脂质和水层之间提供稳定脂质层的界面,以改善脂质层厚度和睑板腺功能^[28,31]。临床研究证实,与含有透明质酸的制剂相比,含有极性类脂表面活性剂的阳离子乳液,在改善 MGD 相关干眼患者的体征方面显示出更出色的治疗效果^[32]。这可能由于阳离子乳液中的油滴带有正电荷,在与泪膜中带有负电荷的黏蛋白层相结合后^[30],有助于促进泪膜稳定,降低泪液蒸发率,减轻干眼症状。综上所述,与不含脂质补充剂的 ATs 相比,含脂 ATs 可增加 TFL 的结构稳定性,提高患者治疗效果及舒适度。其次,含脂 ATs 比水基 ATs 具有更持久的润滑效果,因为它们的组成成分更接近水层和脂质层,也更接近天然眼泪,尤其在 MGD 相关干眼患者中,含脂 ATs 可在眼表提供比水基 ATs 更优的扩散及停留时间^[5,33]。

除单支装的 ATs 外,大多数 ATs 中都添加防腐剂,用以避免微生物污染,延长使用期限。苯扎氯铵 (benzalkonium, BAK) 是 ATs 中最常添加的防腐

剂,它是一种具有抑菌、杀菌和表面活性特性的季铵阳离子化合物,具有相容性和抗菌谱优异的特点^[34]。但被证实同时存在细胞毒性,可诱导角膜上皮细胞凋亡,溶解泪膜脂质层,降低泪膜渗透压,破坏泪膜稳定性^[34]。BAK 公认的毒性作用也推动了聚季铵盐-1、亚氯酸钠和依地酸二钠等软防腐剂的出现,有研究证实这些软防腐剂产生的毒性作用较 BAK 明显降低,但仍具有轻微细胞毒性^[30]。考虑到含脂 ATs 在眼表停留时间较长,建议尽量使用不含防腐剂或含软防腐剂的药用制剂来治疗 DED。目前市面上的 ATs 中瑞珠(聚乙烯醇滴眼液)含有甘油成分,其他 ATs 如爱丽(玻璃酸钠滴眼液, Santen)、泪然(右旋糖酐羟丙甲纤维素滴眼液, Bion Tears)和潇莱威(羧甲基纤维素钠滴眼液, Refresh)除主药外还加入了电解质成分,但爱丽中有添加少量 BAK,泪然中包含软防腐剂聚季铵盐-1,思然(聚乙二醇滴眼液, Systane)和唯地息(卡波姆滴眼液, Vidisic)除主药成分也添加有软防腐剂^[31]。

含脂 ATs 也可与抗炎药物联合使用,以增加耐受性,但在存在严重炎症的情况下应避免联合使用——磷脂在炎症环境中具有促炎活性,磷脂酶产生的多不饱和磷脂分子会因参与炎症发展而加重病情^[5]。因此,我们在使用相关治疗药物时,除了关注药物主要成分的优势作用,还应考虑其他成分潜在的副作用,尽量在得到有效治疗范围内控制摄入量或降低使用频次。

3.3 抗炎药

炎症是 DED 的关键致病因素之一。眼表细胞的应激信号通路被激活后,产生的炎症介质募集并激活 CD4⁺T 细胞,释放促炎细胞因子,导致泪膜、角膜和结膜结构损伤,并破坏泪膜渗透压^[15]。在 MGD 患者泪液中,IL-1 α 、IL-1 β 和 MMP-9 等炎症因子含量升高,这些炎症因子使睑板腺导管上皮增殖和角质化增加,造成睑板腺阻塞^[15]。因此,治疗时必须考虑抗炎机制。目前被批准使用的局部抗炎药物包括皮质类固醇(corticosteroids, CS)、环孢素 A(ciclosporin A, CsA)以及 lifitegrast 药用制剂。

3.3.1 皮质类固醇

CS 是许多眼表及眼前段炎症常用的治疗药物,其起效速度优于其他非类固醇类抗炎药物(如 CsA 和 lifitegrast)^[35]。目前临床上常用的 CS 药用制剂包括中等效力的妥布霉素地塞米松和醋酸泼尼松龙,低效的氟米龙、氯替泼诺和利美索龙。CS 可通过以下机制发挥抗炎作用,打破 DED 炎症的恶性循环:①抑制磷脂酶 A2,阻止磷脂转化为花生四烯酸,

进而停止炎症级联反应;②在细胞胞浆内形成皮质类固醇-葡萄糖受体复合物,下调血管生成、氧化应激、细胞凋亡和促炎细胞因子的基因表达;③稳定细胞内外膜,调节肥大细胞核内转录因子^[36-37]。

局部短期、低剂量使用皮质类固醇可提供良好的临床疗效。但多项研究证实,长期使用 CS 存在可能升高眼压、诱导白内障的副作用,此外 CS 还会抑制眼表免疫功能,增加机会性感染的风险。因此,炎症程度较轻可以考虑短期局部使用低效的氟米龙、氯替泼诺和利美索龙,这类药物效力及渗入前房的倾向较弱,且起效后会快速被水解为无活性的代谢物,较少引起眼压升高^[36],其稳定性及安全性要优于中等效力的 CS;在使用中等效力的 CS(如妥布霉素地塞米松)治疗时尽量控制药物使用频次及治疗疗程,定期监测眼压变化及晶状体透明程度,一旦出现不良反应要及时更换药物。

3.3.2 免疫抑制剂

尽管类固醇激素一直是治疗 MGD、DED 等炎症疾病的主要方法,但非类固醇类免疫调节剂(特别是 CsA)也取得很好的疗效。CsA 是一种中性、疏水、环状十一肽,20 世纪 70 年代首次被发现具有抗真菌特性,随后发展成为器官移植术后的关键抗排斥药物^[38]。近年来随着不断深入研究,CsA 用于治疗多种自身免疫性疾病。目前市面上在售 CsA 滴眼液有 0.05% 和 0.1% 两种剂型。

CsA 是一种钙调神经磷酸酶抑制剂,通过抑制诱导参与 IL-2 和其他 T 细胞活化基因转录的钙调神经磷酸酶,进而抑制 T 细胞活化增殖并减少细胞因子的释放,抑制线粒体介导的凋亡,从而达到介导免疫调节作用^[38]。在 DED 患者的结膜中存在活化的 CD4⁺T 细胞浸润,因此 CsA 与其结合后可发挥免疫抑制作用,控制促炎细胞因子的产生,达到改善 DED 患者眼部炎症的作用。多项研究表明 CSA 有助于缓解 DED 和 MGD 患者的症状。Rhim 等^[39]对 DED 伴 MGD 患者进行研究,接受 0.05% CsA 联合热敷治疗的患者,在眼睑发红、睑板腺评分及泪膜破裂时间等方面的改善均优于 ATs 对照组,不过睑板腺腺体缺失经过 3 个月的治疗仍没有得到有效改善。这表明 CsA 对 MGD 相关干眼具有良好的治疗效果,ATs 仅作为天然泪液的补充替代品,未能有效控制并减轻炎症反应。值得注意的是,当 DED 患者出现中重度角膜和/或结膜染色时,应考虑早期局部使用 CsA。局部使用 CsA 一般具有良好的安全性和耐受性,但少数患者使用时有出现刺激或刺痛感等不良反应,这可通过局部加用 0.5% 的氯

替泼诺进行预处理,来缓解相关眼部不适症状^[21,37]。

3.3.3 Lifitegrast

Lifitegrast 是一种不含防腐剂的小分子淋巴细胞功能相关抗原-1 拮抗剂,目前常用浓度为 5%^[15]。整合素是促进细胞间相互作用的跨膜受体, Lifitegrast 作为新型 T 细胞整合素拮抗剂,可阻断 T 细胞与细胞间粘附分子-1 的结合,从而抑制包括干扰素- γ 、TNF- α 、IL-1 α 及 IL-1 β 等各种促炎细胞因子的释放,减轻炎症反应^[3,15]。Tauber 的一项随机研究也证实了 Lifitegrast 在治疗 MGD 的炎症症状方面显示出良好的治疗效果;炎症性 MGD 患者使用 5.0% lifitegrast 滴眼液 6 周后,角膜染色和眼部干燥症状的改善明显优于进行热脉冲治疗的患者^[40]。然而,值得注意的是, Lifitegrast 虽然具有较好的抗炎效果,但使用时仍存在一些不良反应。Donnenfeld 等^[41]在研究中发现: Lifitegrast 眼部常见不良反应包括:短暂或间歇性滴注部位刺激或不适(1.8%)、流泪增加(1.4%)和视物模糊(0.9%),并在滴注后 3 分钟内有所改善,此外部分患者还出现味觉障碍(>5%)。因此,在评估 Lifitegrast 的正面治疗效果时,也需考虑到其潜在的不良反应。目前评估 Lifitegrast 滴眼液治疗 MGD 相关干眼的研究数据有限,它与其他抗炎药物对 MGD 相关干眼的治疗效果及不良反应的对比仍有待深入研究,未来还需要更多、更大样本量的实验来完善 Lifitegrast 治疗的有效性、安全性及耐受性等方面的评估。

3.4 促泪液分泌剂

黏蛋白是构成泪膜黏液层的重要物质,主要有膜相关黏蛋白和分泌型黏蛋白,两者共同作用可增强泪膜屏障功能,维持泪膜稳定^[42]。地夸磷索钠滴眼液是一种 P2Y2 受体激动剂,可与睑板腺及角膜上皮细胞中的 P2Y2 受体结合,产生激活细胞分泌和抑制 NF- κ B 通路介导的炎症反应等多种细胞功能^[43]。一方面能促进眼表泪液生成和结膜杯状细胞分泌黏蛋白,另一方面还可刺激脂质生成,改善干眼患者眼部症状^[44]。刘子彬等^[45]的研究也证实 3%地夸磷索钠滴眼液对 MGD 相关干眼具有良好的治疗效果,不仅可改善睑板腺功能,促进睑板腺的正常分泌来增强泪膜结构稳定,还可抑制泪液中炎症因子的释放,减轻眼表炎症反应,进一步延长泪膜稳定时间。但在使用时可能出现刺激感、异物感、结膜充血等副作用^[31]。

3.5 雄激素治疗

目前研究发现,雄激素可刺激脂肪生成,促进睑板腺腺泡细胞成熟,提升脂质分泌水平,并可削弱细

胞角质化的倾向(细胞过度角化产生的细胞碎片会堵塞睑板腺开口,导致腺泡继发性萎缩),而雌激素与其作用相反^[21]。局部使用雄激素可增加睑板腺功能,优化脂质层厚度:0.03%睾酮滴眼液被证明在治疗 6 个月后可显著改善睑板腺分泌粘度,缓解 DED 相关症状^[46]。Golebiowski 等^[47]的随机对照实验也发现 DED 与血清睾酮水平密切相关($\rho = 0.83, P = 0.01$),该实验选取 40 名患有 DED 的绝经女性进行为期 8 周的激素治疗,发现睾酮组的泪液稳定性较前改善。除此之外, Ibrahim 等^[48]证实雄激素有助于改善异维 A 酸诱导的 MGD。综上所述,雄激素在优化睑板腺功能,形成稳定泪膜,治疗 DED 方面发挥积极作用。目前的动物和临床研究证实长期使用雄激素存在明确的副作用,如出现脂溢性皮炎、脱发、心血管并发症及增加前列腺癌风险等^[46]。

3.6 新型治疗药物

3.6.1 全氟己基辛烷

全氟己基辛烷(PFHO)是一种新型、非水、半氟化烷烃液体^[49]。其相关材料的滴眼液(全氟己基辛烷滴眼液)作为泪膜脂质层替代治疗用品于 2023 年在美国批准上市,且国内一项 3 期临床试验也证实了其在 MGD 相关干眼患者的治疗中展现出优秀的治疗前景。PFHO 凭借其良好的光学特性、安全性、低表面张力作用及出色的抑制蒸发能力,局部点后在眼表迅速扩散,作为表面活性剂加入泪膜脂质层的脂质系统中,并在水/空气界面形成单层持久的抗蒸发屏障,在不影响泪膜界面性质的同时,恢复人工脂质层的流动性,并增加泪膜脂质层的稳定性和厚度^[50-51]。目前已有研究证实 PFHO 对缓解 DED 患者症状及体征有明显的积极效果^[49,52]。Tian 等^[53]在一项对中国 MGD 相关干眼患者的 3 期临床实验中发现,PFHO 组患者的角膜荧光染色评分(平均值-3.8 [2.7] vs -2.7 [2.8])和眼干评分(平均值, -38.6 [21.9] vs -28.3 [20.8])较基线相比有统计学差异,且 PFHO 滴眼液也有助于减轻患者疼痛的症状,因此表明 PFHO 作为新的药物靶点,所展现的补充泪膜屏障效应在改善泪膜结构稳定性,优化 DED 症状及体征等方面发挥重要作用。类似地,有研究发现将 PFHO 作用于盐水表面,盐水的蒸发率降低了约 80%^[50],这进一步证实 PFHO 具有抗蒸发屏障特性。此外,局部应用 PFHO 能够冷却角膜表面温度,致使角膜冷热感受器的活性增强并激活神经末梢放电,反射性引起眨眼频率的升高和泪液分泌的增加,这可以缓解 DED 患者的眼部不适

和疼痛症状^[51]。从微观结构上讲,PFHO 与生理盐水都是透明无色的液滴,折射率也与生理盐水相似,避免了对视觉的干扰,有助于给患者带来更好的使用体验,提高患者的治疗依从性^[50]。综上所述,PFHO作为一种表面活性剂,在治疗 MGD 相关干眼方面的有效性在临床实验中已得到初步证实,展现出良好的应用前景。

3.6.2 AZR-MD-001

AZR-MD-001 是一种主要成分为硫化硒的眼用软膏,临床前研究证实对改善睑板腺分泌功能有积极影响。一项小型随机对照研究发现,相比于赋形剂对照组,使用 1% AZR-MD-001 治疗 2 周后,可显著降低 MGD 患者的泪液蒸发率,延长 BUT 和提高可正常分泌脂质的睑板腺数量,这可能与具有促进角质溶解和脂肪生成的作用有关,但是在减轻症状(如 ODSI 评分)方面并未表现出明显作用效果^[3]。

3.6.3 Anakinra

Anakinra 是人白介素 1 受体拮抗剂(IL-1 receptor antagonist, IL-1RA)的重组版本,过往被批准治疗类风湿性关节炎,目前也可用于治疗包括 DED 在内的其他疾病^[21]。IL-1RA 是一种细胞因子,通过竞争性结合 1 型 IL-1 受体来抑制 IL-1 α 和 IL-1 β 活性,研究发现,中度 DED 和 MGD 患者的泪液中 IL-1 水平升高,IL-1 水平与眼表上皮疾病的严重程度相关,这促使 IL-1RA 与 IL-1 结合成为治疗 DED 和 MGD 的新靶点^[21]。目前其用于治疗 MGD 相关干眼的公开研究有限,且长期用药的安全性及稳定性有待深入研究,未来还需要高质量的基础及临床研究来进一步完善其相关临床应用。

4 总 结

现有的药物疗法基于 MGD 相关 DED 的病理生理机制,将恢复泪膜脂质层结构和抵御眼表炎症反应作为其局部药物治疗的主要切入点,旨在有效改善患者的干眼症状及体征。其中含脂 ATs 具有模拟天然泪膜的水液层和脂质层的优点,帮助补充泪膜脂质层厚度,改善泪膜稳定性,可考虑作为 MGD 相关 DED 的首选治疗药物。近年来新上市的 PFHO 眼用制剂在增加 TFLL 的抗蒸发屏障效应、优化 TFLL 的流动性及刺激泪液分泌等方面展现出独特的优势,具有出色的临床应用前景,但目前关于该药物长期使用的安全性及耐受性还有待商榷。今后也应继续探索 MGD 相关干眼的各种致病机制来为治疗提供更多理论依据,深入研究且不仅仅局限于药物治疗,可联合物理治疗等多种方式多

管齐下,以期达到更优质的治疗效果,提高患者治疗满意度。相信随着更多新型药物和治疗手段的出现,未来 MGD 相关干眼的治疗选择也会不断被优化完善。

参考文献:

- [1] Liu S, Yang G, Li QN, et al. Safety and efficacy of topical diquafosol for the treatment of dry eye disease: an updated meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Indian Journal of Ophthalmology*, 2023, 71(4): 1304-1315. doi:10.4103/IJO.IJO_268_23
- [2] 亚洲干眼协会中国分会, 海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组. 中国干眼专家共识: 治疗(2020年)[J]. *中华眼科杂志*, 2020, 56(12): 907-913. doi:10.3760/cma.j.cn112142-20200925-00618
- [3] Sheppard JD, Nichols KK. Dry eye disease associated with meibomian gland dysfunction: focus on tear film characteristics and the therapeutic landscape [J]. *Ophthalmology and Therapy*, 2023, 12(3): 1397-1418. doi:10.1007/s40123-023-00669-1
- [4] Rolando M, Zierhut M, Barabino S. Should we reconsider the classification of patients with dry eye disease [J]. *Ocular Immunology and Inflammation*, 2021, 29(3): 521-523. doi:10.1080/09273948.2019.1682618
- [5] Rolando M, Merayo-Iloves J. Management strategies for evaporative dry eye disease and future perspective [J]. *Current Eye Research*, 2022, 47(6): 813-823. doi:10.1080/02713683.2022.2039205
- [6] Lam SM, Tong L, Duan XR, et al. Extensive characterization of human tear fluid collected using different techniques unravels the presence of novel lipid amphiphiles [J]. *Journal of Lipid Research*, 2014, 55(2): 289-298. doi:10.1194/jlr.M044826
- [7] Agarwal P, Craig JP, Rupenthal ID. Formulation considerations for the management of dry eye disease [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(2): 207. doi:10.3390/pharmaceutics13020207
- [8] Khanal S, Bai YQ, Nao W, et al. Human meibum and tear film derived cholesteryl and wax esters in meibomian gland dysfunction and tear film structure [J]. *The Ocular Surface*, 2022, 23: 12-23. doi:10.1016/j.jtos.2021.10.009
- [9] 蒋冬冬, 靳荷. 睑板腺功能障碍相关干眼的诊疗进展 [J]. *国际眼科杂志*, 2021, 21(7): 1209-1212. doi:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.7.16
- [10] Gurlevik U, Karakoyua A, Yasar E. Does Sjogren's syndrome affect only the lacrimal gland in the eye Time to replace the missing stones [J]. *Indian Journal of Ophthalmology*

- mology, 2021, 69(1): 53-57. doi: 10.4103/ijo.IJO_2383_19
- [11] Chhadva P, Goldhardt R, Galor A. Meibomian gland disease the role of gland dysfunction in dry eye disease [J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(11): S20-S26. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.05.031
- [12] 李威, 张斌. 优化脉冲光联合睑板腺按摩治疗睑板腺功能障碍的临床效果观察[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2021, 35(2): 105-109. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2020.341
- [13] 亚洲干眼协会中国分会, 海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组. 中国睑板腺功能障碍专家共识: 定义和分类(2023年)[J]. *中华眼科杂志*, 2023, 59(4): 256-261. doi: 10.3760/cma.j.cn112142-20230114-00023.
- [14] 狄宇. 干眼炎症反应机制及抗炎治疗的研究进展[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2022, 36(2): 144-150. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2020.484
- [15] Holland EJ, Jackson MA, Donnenfeld E, et al. Efficacy of lifitegrast ophthalmic solution, 5.0%, in patients with moderate to severe dry eye disease: a post hoc analysis of 2 randomized clinical trials[J]. *JAMA Ophthalmology*, 2021, 139(11): 1200-1208. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2021.3943
- [16] Malmin A, Thomseth VM, Friland PT, et al. Associations between serial intravitreal injections and dry eye [J]. *Ophthalmology*, 2023, 130(5): 509-515. doi: 10.1016/j.ophtha.2023.01.009
- [17] Capasso L, Abbinante G, Coppola A, et al. Recent evidence of tea tree oil effectiveness in blepharitis treatment [J]. *BioMed Research International*, 2022, 2022(1): 9204251. doi: 10.1155/2022/9204251
- [18] Jacobi C, Doan S, Pavel V, et al. Different approach to Manage Demodex Blepharitis - initial and maintenance treatment [J]. *Current Eye Research*, 2022, 47(3): 352-360. doi: 10.1080/02713683.2021.1978099
- [19] Liu WT, Gong L. Anti-demodectic effects of okra eyelid patch in Demodex blepharitis compared with tea tree oil [J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2021, 21(4): 338. doi: 10.3892/etm.2021.9769
- [20] Navel V, Mullez A, Benoist d'Azy C, et al. Efficacy of treatments for demodex blepharitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *The Ocular Surface*, 2019, 17(4): 655-669. doi: 10.1016/j.jtos.2019.06.004
- [21] Sabeti S, Kheirkhah A, Yin J, et al. Management of meibomian gland dysfunction: a review [J]. *Survey of Ophthalmology*, 2020, 65(2): 205-217. doi: 10.1016/j.survophthal.2019.08.007
- [22] Stroman DW, Mintun K, Epstein AB, et al. Reduction in bacterial load using hypochlorous acid hygiene solution on ocular skin [J]. *Clin Ophthalmol*, 2017, 11: 707-714. doi: 10.2147/opth.s132851
- [23] Correia S, Poeta P, Hébraud M, et al. Mechanisms of quinolone action and resistance; where do we stand [J]. *Journal of Medical Microbiology*, 2017, 66(5): 551-559. doi: 10.1099/jmm.0.000475
- [24] 许海嘉, 李蓓, 范罕英, 等. 药物联合物理疗法治疗 MGD 所致干眼的疗效观察[J]. *国际眼科杂志*, 2019, 19(10): 1787-1790. doi: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.10.36
- [25] 孙圣书, 黄悦. 抗生素治疗睑板腺功能障碍的研究进展[J]. *国际眼科杂志*, 2022, 22(5): 827-832. doi: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.5.26
- [26] Mah FS, Karpecki PM. Review of loteprednol etabonate 0.5%/tobramycin 0.3% in the treatment of blepharokeratoconjunctivitis [J]. *Ophthalmology and Therapy*, 2021, 10(4): 859-875. doi: 10.1007/s40123-021-00401-x
- [27] 胡晓娟, 卢丽丽, 刘猛. 睑板腺按摩联合抗生素滴眼液治疗睑板腺功能障碍性干眼的效果[J]. *医学信息*, 2020, 33(14): 76-79. doi: 10.3969/j.issn.1006-1959.2020.14.022
- [28] Jerkins G, Greiner JV, Tong L, et al. A comparison of efficacy and safety of two lipid-based lubricant eye drops for the management of evaporative dry eye disease [J]. *Clinical Ophthalmology*, 2020, 14: 1665-1673. doi: 10.2147/OPHTH.S256351
- [29] Chan TCY, Chow SSW, Wan KHN, et al. Update on the association between dry eye disease and meibomian gland dysfunction [J]. *Medical Journal*, 2019, 25(1): 38-47. doi: 10.12809/hkmj187331
- [30] Labetoulle M, Benitez-del-castillo JM, BARABINO S, et al. Artificial tears: biological role of their ingredients in the management of dry eye disease [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(5): 2434. doi: 10.3390/ijms23052434
- [31] 陆菁, 刘辰, 吴晋晖, 等. 人工泪液成分的最新研究及进展[J]. *中南药学*, 2022, 20(11): 2635-2641. doi: 10.7539/j.issn.1672-2981.2022.11.031
- [32] Li Y, Cui L, Lee HS, et al. Comparison of 0.3% hypotonic and isotonic sodium hyaluronate eye drops in the treatment of experimental dry eye [J]. *Current Eye Research*, 2017, 42(8): 1108-1114. doi: 10.1080/02713683.2017.1297462
- [33] Liu Z, Chen D, Chen X, et al. Trehalose induces autophagy against inflammation by activating TFEB signaling pathway in human corneal epithelial cells exposed to hyperosmotic stress [J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2020, 61(10): 26. doi: 10.1167/iovs.61.10.26
- [34] Goldstein MH, Silva FQ, Blender N, et al. Ocular

- benzalkonium chloride exposure: problems and solutions [J]. *Eye (London, England)*, 2022, 36(2): 361-368. doi:10.1038/s41433-021-01668-x
- [35] Kallab M, Szegedi S, Hommer N, et al. Correction to: topical low dose preservative-free hydrocortisone reduces signs and symptoms in patients with chronic dry eye: a randomized clinical trial [J]. *Advances in Therapy*, 2020, 37(1): 342-343. doi:10.1007/s12325-019-01190-3
- [36] Prinz J, Maffulli N, Fuest M, et al. Efficacy of topical administration of corticosteroids for the management of dry eye disease: systematic review and meta-analysis [J]. *Life*, 2022, 12(11): 1932. doi: 10.3390/life12111932
- [37] Messmer EM, Ahmad S, Del Castillo JMB, et al. Management of inflammation in dry eye disease: recommendations from a European panel of experts [J]. *European Journal of Ophthalmology*, 2023, 33(3): 1294-1307. doi:10.1177/11206721221141481
- [38] Boboridis KG, Konstas AGP. Evaluating the novel application of cyclosporine 0.1% in ocular surface disease [J]. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2018, 19(9): 1027-1039. doi:10.1080/14656566.2018.1479742
- [39] Rhim JW, Eom Y, Yoon EG, et al. Efficacy of a 0.05% cyclosporine a topical nanoemulsion in dry eyes with obstructive meibomian gland dysfunction [J]. *Japanese Journal of Ophthalmology*, 2022, 66(3): 254-263. doi: 10.1007/s10384-022-00906-3
- [40] Tauber J. A 6-week, prospective, randomized, single-masked study of lifitegrast ophthalmic solution 5% versus thermal pulsation procedure for treatment of inflammatory meibomian gland dysfunction [J]. *Cornea*, 2020, 39(4): 403-407. doi:10.1097/ICO.0000000000002235
- [41] Donnenfeld ED, Karpecki PM, Majmudar PA, et al. Safety of lifitegrast ophthalmic solution 5.0% in patients with dry eye disease: a 1-year, multicenter, randomized, placebo-controlled study [J]. *Cornea*, 2016, 35(6): 741-748. doi:10.1097/ICO.0000000000000803
- [42] Jain K, Jaju M, Yadav D. Efficacy and safety of topical 2% rebamipide ophthalmic suspension in dry eye disease at tertiary care centre [J]. *Indian Journal of Ophthalmology*, 2023, 71(4): 1598-1602. doi:10.4103/IJO.IJO_2586_22
- [43] Fukuoka S, Arita R. Tear film lipid layer increase after diquafosol instillation in dry eye patients with meibomian gland dysfunction: a randomized clinical study [J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 9091. doi: 10.1038/s41598-019-45475-7
- [44] Katagiri A, Tsubota K, Mikuzuki L, et al. Diquafosol sodium reduces neuronal activity in trigeminal subnucleus caudalis in a rat model of chronic dry eye disease [J]. *Neuroscience Letters*, 2023, 792: 136939. doi:10.1016/j.neulet.2022.136939
- [45] 刘子彬, 张蕊, 李能, 等. 3%地夸磷索钠滴眼液治疗睑板腺功能障碍相关性干眼 [J]. *国际眼科杂志*, 2022, 22(8): 1271-1276. doi: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.8.07
- [46] Wang LX, Deng YP. Androgen and meibomian gland dysfunction: from basic molecular biology to clinical applications [J]. *International Journal of Ophthalmology*, 2021, 14(6): 915-922. doi:10.18240/ijo.2021.06.18
- [47] Goleiowski B, Badarudin N, Eden J, et al. The effects of transdermal testosterone and oestrogen therapy on dry eye in postmenopausal women: a randomised, placebo-controlled, pilot study [J]. *British Journal of Ophthalmology*, 2017, 101(7): 926-932. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-309498
- [48] Ibrahim MAA, Elwan WM. Role of topical dehydroepiandrosterone in ameliorating isotretinoin-induced Meibomian gland dysfunction in adult male albino rat [J]. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*, 2017, 211: 78-87. doi:10.1016/j.aanat.2017.01.007
- [49] Stolowich N, Vittitow J, Kissling R, et al. Oxygen-carrying capacity of perfluorohexyloctane, a novel eye drop for dry eye disease [J]. *Current Therapeutic Research*, 2023, 98: 100705. doi: 10.1016/j.curtheres.2023.100705
- [50] Tauber J, Berdy GJ, Wirta DL, et al. NOV03 for dry eye disease associated with meibomian gland dysfunction results of the randomized phase 3 GOBI study [J]. *Ophthalmology*, 2023, 130(5): 516-524. doi:10.1016/j.optha.2022.12.021
- [51] Delicado-Miralles M, Velasco E, Díaz-Tahoces A, et al. Deciphering the action of perfluorohexyloctane eye drops to reduce ocular discomfort and pain [J]. *Frontiers in Medicine*, 2021, 8: 709712. doi:10.3389/fmed.2021.709712
- [52] Vittitow J, Kissling R, Decory H, et al. In vitro inhibition of evaporation with perfluorohexyloctane, an eye drop for dry eye disease [J]. *Current Therapeutic Research*, 2023, 98: 100704. doi: 10.1016/j.curtheres.2023.100704
- [53] Tian L, Gao ZJ, Zhu L, et al. Perfluorohexyloctane eye drops for dry eye disease associated with meibomian gland dysfunction in Chinese patients: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Ophthalmology*, 2023, 141(4): 385-392. doi:10.1001/jamaophthalmol.2023.0270