引文格式:汪波,杨燕宁,黄林英.干眼治疗方法的研究新进展[J].眼科新进展,2017,37(2):179-184.
doi:10.13389/j.cnki.rao.2017.0047

【文献综述】

干眼治疗方法的研究新进展△

汪波 杨燕宁 黄林英

作者简介:汪波,女,1992年2月出生,湖北人,硕士。主要研究方向:眼表疾病的基础与临床研究。联系电话:027-88041911-81217(O);E-mail:bowang220@126.com;ORCID:0000-0002-0537-0786

About WANG Bo: Female, born in February, 1992. Master degree. Tel: +86-27-88041911-81217(O); E-mail: bowang220@126.com; ORCID: 0000-0002-0537-0786

收稿日期:2016-06-11
修回日期:2016-10-11
本文编辑:付中静
△**基金项目**:国家自然科学基金面上项目(编号:81370986)
作者单位:430060 湖北省武汉市,武汉大学人民医院眼科中心
通讯作者:杨燕宁,E-mail:ophyyn@163.com;ORCID:0000-0001-8419-6706
Received date: Jun 11, 2016
Accepted date: Nov 11, 2016
Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No: 81370986)
From the *Eye Center*, *Renmin Hospital of Wuhan University*, *Wuhan* 430060, *Hubei Province*, *China*
Responsible author: YANG Yan-Ning, E-mail: ophyyn@163.com; ORCID: 0000-0001-8419-6706

Research progress on treatment for dry eye

WANG Bo, YANG Yan-Ning, HUANG Lin-Ying

【Key words】 dry eye; treatment; progress

【Abstract】 Dry eye is a common ocular disease with a high morbidity. Many factors contribute to dry eye with cause pathophysiological changes of the ocular surface. In recent years, with the increasing attention of dry eye and the research progress, people have more in-depth understanding of the dry eye. This article reviews the researches in recent years and new progress in the treatment of dry eye.

【中图分类号】 R772.21
【关键词】 干眼;治疗;进展

【摘要】 干眼是一种常见的眼部疾病,在人群中有很高的发病率。引起干眼的病因很多,这些因素均可造成眼表的病理生理改变。随着近年来对干眼关注度的增加以及研究的不断推进,人们对干眼的了解更加深入。本文回顾近年的文献,对干眼治疗方法的新进展加以全面综述。

干燥性角结膜炎,即干眼(dry eye)在人群中有着很高的发病率,干眼在世界各地的发病率为5%~35%[1]。年龄、性别、激素的改变、长期配戴角结膜接触镜、屈光手术、吸烟、长时间阅读或使用电脑、低湿度的环境、全身性药物的使用、频繁滴用眼药水都是造成干眼的重要原因[2]。传统定义中,干眼是指由于泪液缺乏或蒸发过强,导致泪膜稳定性下降,并伴有眼部不适和眼表组织病变。2007年国际干眼病工作组对干眼的定义进行了更新,即一种多因素的眼表疾病,引起眼部不适、视觉紊乱、泪膜不稳定,具有损害眼表的潜能,伴有泪膜渗透压增加和眼表炎症[1]。相比于传统定义,该定义增加了炎症在干眼中的重要作用。对于不同的病因,干眼有着不同的治疗方法,并且目前干眼的治疗由于效果不佳与不良反应的存在,结果仍不能令人满意。新型药物、新型给药装置以及新治疗方法的出现为干眼的治疗带来希望。本文对近年来干眼治疗方面的进展综述如下。

1 抗炎药物

随着对干眼发病机制的不断探索,其治疗方法也在不断完善。由于炎症导致眼表的破坏及眼表的刺激症状,其在干眼发病机制中的重要作用已经得到公认,抗炎已应用于干眼的治疗。

1.1 皮质类固醇激素 皮质类固醇激素介导的抗炎作用主要是在基因水平调节细胞内的皮质类固醇激素受体,与受体结合后复合物迁移到细胞核,上调抗炎蛋白的表达并抑制促炎蛋白的表达[3]。

临床研究已经证实局部应用皮质类固醇激素治疗干眼的有效性,炎性症状明显减轻,且角膜荧光素染色评分和球结膜充血评分明显降低[4]。AVUNDVK等[5]将32例干眼患者随机分为人工泪液组、人工泪液+非甾体消炎药组、人工泪液+局部皮质类固醇激素组,结果显示激素组症状明显减轻,角膜荧光素染色评分降低,炎症相关标志物人类白细胞DR抗原(human leukocyte antigen DR, HLA-DR)阳性细胞减少。LIN等[6]使用1 g·L^{-1}氟米龙滴眼液治疗干燥综合征(Sjögren syndrome, SS)患者干眼,结果显示干眼症状及体征得到明显改善,且比5 g·L^{-1}环孢霉素(cyclosporin A, CsA)更有效。VILLAINI等[7]使用共聚焦显微镜观察皮质类固醇激素治疗干眼的效果,发现眼表疾病指数评分与树突状细胞的密度经治疗后均显著降低,且二者正相关。

以上研究均表明局部使用皮质类固醇激素可明显改善干眼患者角结膜炎症的严重程度,但短期临床研究未发现激素相关并发症不能说明没有长期应用的风险。

1.2 CsA CsA来源于真菌,是一种多肽,能阻止T

细胞活化和产生炎症因子所必须的细胞质转录因子的活化和核异位[8]。动物实验表明,局部 CsA 能增加杯状细胞密度,减少上皮细胞凋亡,减轻干眼动物模型的眼表炎症[9]。

有表明,四种不同剂量(0.5 g·L^{-1}、1.0 g·L^{-1}、2.0 g·L^{-1}、4.0 g·L^{-1})CsA 局部点眼均能有效改善中重度干眼患者的症状及体征,且改善程度与剂量无关[10],患者眼表炎症标志物白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)、整合素 αL 抗体(anti-integrin αL/CD11a)及 HLA-DR 的表达明显降低[11]。目前市面上常用 0.5 g·L^{-1}或 10 g·L^{-1}CsA 复合制剂治疗各种炎症性眼表疾病。有研究表明,相比每天 2 次局部 CsA 点眼,大于每天 2 次的治疗方式可能对严重干眼患者更加有效[12]。0.5 g·L^{-1} CsA 滴眼液已被美国食品药品管理局批准上市,作为可长期使用的处方药治疗重度干眼[13]。PEREZ-RICO 等[14]通过角膜内皮镜观察 0.5 g·L^{-1} CsA 对角膜内皮的影响,结果显示滴眼液和乳剂均未对角膜内皮造成实质性的影响,内皮细胞密度、细胞大小变异系数以及六角形细胞百分比均未发生明显变化。CsA 的各种新剂型也正在被研究,一项多中心、随机、双盲、对照的临床研究使用 1 g·L^{-1}CsA 阳离子乳剂治疗重度干眼,结果显示干眼症状及角膜损伤改善的比例显著提高,并且具有良好的耐受性[15]。

以上研究表明,CsA 用于干眼的抗炎治疗是有效的,且具有良好的安全性。

1.3 他克莫司 他克莫司(tacrolimus,FK506)是一种从链霉菌中分离出的发酵产物,结构属于大环内酯类抗生素,为一种强力的免疫抑制剂,主要通过抑制 IL-2 的释放全面抑制 T 淋巴细胞的作用,其作用机制类似于 CsA,但是效果较 CsA 强 100 倍[16]。FK506 的全身应用已被证明对治疗移植物抗宿主病(graft versus host disease,GVHD)相关干眼有效,但在长期的全身应用中可能会出现不良反应[17]。局部 FK506(0.3 g·L^{-1}、1 g·L^{-1}滴眼液及眼膏)的应用对 GVHD 相关干眼及 SS 患者是一种有希望的治疗方式[18-19]。

1.4 四环素类衍生物 四环素类衍生物具有抗炎和抗菌的特性。强力霉素能抑制暴露在高渗状态下的眼表上皮细胞中 c-Jun 氨基末端激酶、与细胞外形和调节相关的激酶以及丝裂原活化蛋白激酶的信号转导,下调炎性细胞因子的表达[20]。另外有研究表明米诺环素能抑制细胞相关的炎症因子的表达[21]。已经有研究表明强力霉素能有效减少酒渣鼻患者眼部的刺激症状,提高泪膜稳定性,并且对角膜糜烂患者的治疗是有效的[22]。

1.5 非甾体抗炎药 非甾体抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs,NSAIDs)可通过抑制炎症介质前列腺素的生成来达到控制眼表炎症的目的[23]。最新研究表明,NSAIDs 疗干眼具有很好的疗效,且副作用小,1 g·L^{-1}双氯芬酸钠滴眼液可短期于干眼患者的治疗中,而且对 SS 患者的丝状角膜炎症状及体征具有良好的改善效果[24]。然而也有临床研究发现,干眼患者局部使用 NSAIDs 滴眼无效,或产生明显的角膜上皮缺损[25],因此应在医师的密切观察下使用。

1.6 自体血清 血清中含有多种抗炎因子,如白细胞介素-1 受体拮抗剂(interleukin-1RA,IL-1RA)、可溶性肿瘤坏死因子受体、基质金属蛋白酶抑制剂等,能有效抑制干眼患者的眼表炎症级联反应[26]。临床研究表明,自体血清滴眼液能明显改善 SS 患者的干眼症状、眼部刺激症状及角结膜染色评分[27]。

由于自体血清的获取存在一定困难和风险,脐带血清滴眼液(使用供体脐带血制备)及同种异体血清滴眼液开始逐渐被研究。一项临床试验将脐带血清滴眼液用于 17 例 GVHD 相关干眼及 13 例 SS 相关干眼患者,每次 1 滴(每滴含 0.15 ng 上皮生长因子),每天 1 次,使用 1 个月,结果显示,所有患者的眼表不适症状均得到改善,眼表疾病指数评分明显降低,泪液渗透压降低,印迹细胞密度及角膜知觉显著提高[28]。另一项临床研究以相同剂量的脐带血清滴眼液治疗 12 例严重的慢性 GVHD 相关干眼患者,治疗 6 个月,患者角膜敏感度、泪膜破裂时间(break-up time,BUT)显著提高,角膜荧光素染色评分明显降低[29]。使用患者家庭成员的血液制备的同种异体血清滴眼液也被证明对 GVHD 相关干眼患者的治疗同样有效,连续使用 4 周后,患者症状明显改善,泪液渗透压及角膜荧光素染色评分降低,杯状细胞密度增加,BUT 显著提高[30]。

1.7 IL-Ra IL-Ra 由活化的单核细胞和巨噬细胞产生,通过竞争性结合 IL-1 受体达到抑制 IL-1α 及 IL-1β 活化的作用[31]。有学者用小鼠干眼模型进行研究,局部使用 150 g·L^{-1} IL-Ra 点眼,每天 3 次,与局部使用 10 g·L^{-1}甲强龙或 0.5 g·L^{-1}CsA 相比同样有效,9 d 后观察发现小鼠角膜荧光素染色明显减少,并且通过激光扫描共聚焦显微镜观察到,角膜中央 CD11b^{+}细胞显著减少,50 g·L^{-1}IL-Ra 与 10 g·L^{-1}甲强龙组角膜中央都有 CD11b^{+}细胞显著减少及 IL-1β 表达,而 0.5 g·L^{-1}CsA 组未见到以上改变,表明 IL-Ra 与局部甲强龙在减轻炎症和改善干眼症状方面具有相似的效果[32]。

1.8 消退素 E1 消退素 E1(resolvin E1,RvE1)是从不饱和脂肪酸中提取出的一种新的内源性免疫反应介质[33]。动物实验已经证实,局部使用不饱和脂肪酸衍生物每天 4 次可以改善干眼相关的角膜上皮损伤,通过激光扫描共聚焦显微镜观察到角膜上皮损伤情况改善,巨噬细胞浸润明显减少,western Blot 观察到环氧化酶-2(cyclooxygenase-2,COX-2)表达减少[34]。另一组动物实验结果显示,局部使用 300 μg·mL^{-1} RvE1 点眼每天 4 次,小鼠干眼模型的角膜荧光

素染色明显改善,杯状细胞密度增加[35]。目前正在进行关于局部使用 RvE1 合成剂(RX-10045)治疗干眼的 II 期临床试验[36],最终研究结果还未公布。

1.9 Lifitegrast(SAR 1118) Lifitegrast 是通过模拟淋巴细胞功能相关抗原-1(lymphocyte function-associated antigen-1,LFA-1)的配体细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1,ICAM-1)的结合表位从而竞争性拮抗 LFA-1[37],通过阻断在细胞黏附、迁移、活化、增殖过程中 LFA-1 与 ICAM-1 的结合达到治疗干眼的目的[38]。研究表明,Lifitegrast 能有效抑制人 T 细胞结合人 ICAM-1,抑制 T 细胞活化和细胞因子(IL-1α、IL-1β、IL-2、IL-4、IL-6 等)的释放[39-40]。以狗为对象的动物实验表明,局部使用 Lifitegrast 的安全浓度为 100 $g \cdot L^{-1}$,可连续使用 1 个月,以 10 $g \cdot L^{-1}$的浓度点眼,每天 3 次,1 个月后观察发现,其干眼症状明显改善,结膜活检证实眶周 T 细胞明显减少[41]。一项对 2500 例成年干眼患者多中心双盲对照的临床研究结果表明,使用 50 $g \cdot L^{-1}$的 Lifitegrast 每天2 次点眼,持续治疗 1 a,干眼症状与体征和对照组相比得到明显改善,没有发现与药物相关的严重不良事件[42]。

1.10 2-羟基雌二醇 2-羟基雌二醇(2-hydroxy estradiol,2-OHE2)是 17β-雌二醇的儿茶酚胺衍生物,是存在于脂蛋白、肝微粒体及大脑中的一种生理性抗氧化剂,是 17-β 雌二醇通过细胞色素 P4501A1 催化合成的[43]。儿茶酚胺类化合物通过抑制前列腺素内过氧化物合成酶发挥其抗炎作用[44]。有研究表明 2-OHE2 可以改善由于眼部炎症引起的眼干症状[45]。AKIHIRO 等[46]对大鼠的干眼模型进行研究,将 2-OHE2 溶解于乙醇,用 PBS 稀释到 10 $\mu mol \cdot L^{-1}$,每次 5 μL,每天 4 次点眼,对照组使用 PBS 溶液点眼,治疗 2 周。结果显示,2-OHE2 治疗组角膜刺激症状及角膜荧光素染色情况得到显著改善,并且 MMP-9、IL-6 的表达显著减少。

2 抗氧化剂

最近的研究表明氧化应激在干眼的发生发展过程中起着重要的作用[47],在干眼动物模型和干眼患者中均观察到过氧化损伤、蛋白质氧化、活性氧过度生成和炎症反应过程[48]。α-硫辛酸、不饱和脂肪酸、左旋肉碱等均参与了氧化应激诱导的炎症反应所造成的干眼的发病机制[49-51]。有研究发现,口服脂肪酸能显著改善干眼患者的眼部刺激症状及角膜染色情况[52],并能增加泪液分泌[53]。最新一项动物实验研究局部使用植物提取物中的抗氧化成分滴眼治疗小鼠干眼,结果显示小鼠干眼症状明显改善,炎性标志物及活性氧明显减少,氧化损伤减轻[54]。

3 促泌剂

促泌剂是一类能增加黏液分泌的药物,提高泪膜稳定性,减轻眼表面炎症反应。地夸磷索四钠是一种促泌剂,作为 P2Y2 受体激动剂,通过氯离子通道诱导黏液和水的非腺体分泌[55],最近其外用制剂在日本已被批准应用于干眼的治疗。西维美林作为 M 型乙酰胆碱受体激动剂被用于治疗 SS 引起的口干。在一项评价西维美林治疗干眼效果的前瞻性随机双盲试验中,患者的泪液分泌量、角膜荧光素染色评分及 BUT 均得到改善[56]。临床试验也证实毛果芸香碱能改善干眼患者的症状,但因其明显的副作用,并没有在临床广泛使用[57]。

4 激素替代治疗

绝经后妇女常伴有干眼症状,泪液生成减少,泪膜稳定性降低,眼表中也存在性激素受体,表明性激素有可能在泪膜功能的调节中发挥重要作用[58]。临床研究证实激素替代疗法可使干眼患者的泪液分泌量恢复到正常范围[59]。然而一些研究也报道了女性有更高的干眼发病率[60]。激素替代治疗仍是一个值得讨论的方案,最近一项关于干眼激素替代治疗的研究结果显示激素替代治疗能改善干眼症状及无表面麻醉的泪液分泌量,而对于有表面麻醉的泪液分泌试则无影响[61]。

5 泪点栓塞

对于药物治疗无效的患者,泪点栓塞是一种必要的手段。泪点栓塞手术操作简单,通过机械性阻塞泪道,减少泪液排出,使眼表泪液恢复平衡,从而改善患者眼表状态,减轻干眼症状[62]。临床研究表明,使用泪点栓塞治疗后,干眼患者主观症状明显减轻,BUT、泪液分泌量、角膜荧光素染色评分等明显改善[63]。栓子脱出是常见的并发症,发生率为 20% ~70%[64]。最近研发出一种新型泪点栓子,栓子中间部分比两头细,似阳伞状,中间细的部分在栓子插入后可膨胀,从而降低栓子脱出率。最新一项双盲随机对照临床试验对这种新型栓子和常用的 Super Flex 栓子进行对比,前者在 6 个月的观察时间内脱出率明显低于后者[65]。

6 新型给药装置

慢性干眼的治疗需要长期给药,眼药水的使用次数多,药物在眼内分布的浓度不均,有潜在的毒副作用,并且频繁点药造成患者依从性不佳。新型给药形式及装置的产生在一定程度上解决了上述问题。目前,纳米给药装置已广泛应用于干眼的给药,但由于高清除率导致疗效有限[66]。药物浸泡的角膜接触镜也应用于干眼的治疗,但在角膜及结膜中仍无法达到有效的药物浓度[67]。一种小型的圆形或矩形的纳米载药膜应用于给药,将其放置在患眼的结膜囊内,滴眼液点眼后,此装置可迅速吸收并缓慢释放滴眼液,从而提高药物治疗效果[68],目前已

广泛应用于治疗干眼相关的角膜上皮损伤[69]。

7 眼袋装置

眼袋外形类似于眼罩,是一种眼睑加温装置,患者闭眼将微波加热(全功率微波加热40 s)后的眼罩放置于眼睑上以达到治疗干眼的目的。因为其设计以及使用方法简单,在国外逐渐被普遍应用。近年研究发现,使用发热眼袋后,正常人泪膜脂质层厚度及BUT明显增加,并且可观察到睑板腺中睑脂溶解[70],这为眼袋装置治疗阻塞型睑板腺功能障碍相关性干眼奠定了基础。随后一项随机双盲试验[71]对阻塞型睑板腺功能障碍干眼患者进行研究,使用眼袋装置进行治疗,受试眼使用加热的眼袋,对照眼使用未加热眼袋,每次5 min,每天2次,治疗2周后,受试眼舒适度、症状以及BUT、泪膜脂质层厚度、睑板腺结构及功能等都得到明显的改善。

8 结论

视频终端的普及以及现代人生活方式的改变造成干眼的发病率升高,加上干眼发病原因的多样性,干眼的治疗越来越给眼科医师带来挑战。药物、手术及各种新装置的应用对于缓解干眼的症状、体征及炎症反应具有一定的疗效,但结果仍不能令人满意。有关干眼的治疗是现阶段研究的热点,同时,干眼的各种治疗方法使患者也一定的不良反应。因此,干眼的治疗方案仍需进一步关注其研究进展和安全性。

参考文献

[1] SMITH JA, ALBEITZ J, BEGLEY C, CAFFERY B, NICHOLS K, SCHAUMBERG D, *et al*. The epidemiology of dry eye disease: report of the epidemiology subcommittee of the international Dry Eye WorkShop[J]. *Ocul Surf*, 2007, 5(2): 93-107.
[2] LEMP M, BAUDOUIN C, BAUM J, DOGRU M, FOULKS G, KINOSHITA S, *et al*. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the Internetional Dry Eye WorkShop[J]. *Ocul Surf*, 2007, 5(2): 75-92.
[3] RHEN T, CIDLOWSKI JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids-new mechanisms for old drugs[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(16): 1711-1723.
[4] PFLUGFELDER SC, MASKIN SL, ANDERSON B, CHODOSH J, HOLLAND EJ, DE PAIVA CS, *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[J]. *Am J Ophthalmol*, 2004, 138(3): 444-457.
[5] AVUNDUK AM, AVUNDUK MC, VARNELL ED, KAUFMAN HE. 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.
[6] LIN T, GONG L. Topical fluorometholone treatment for ocular dryness in patients with Sjögren syndrome: a randomized clinical trial in China[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(7): 551.
[7] VILLANI E, GAROLI E, TERMINE V, PICHI F, RATIQLIA R, NUCCI P. Corneal confocal microscopy in dry eye treatment with corticosteroids[J]. *Optom Vis Sci*, 2015, 92(9): 290-295.
[8] HESSEN M, AKPEK EK. Dry eye: an inflammatory ocular disease[J]. *J Ophthalmic Vis Res*, 2014, 9(2): 240-250.
[9] STERN ME, GAO J, SIEMASKO KF, BEUERMAN RW, PFLUGFELDER SC. The role of the lacrimal gland functional unit in the pathophysiology of dry eye[J]. *Exp Eye Res*, 2004, 78(3): 409-461.
[10] ZHOU XQ, WEI RL. Topical cyclosporine A in the treatment of dry eye: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cornea*, 2014, 33(7): 760-767.
[11] STONECIPHER KG, TORKILDSEN GL, OUSLER GW, MORRIS S, VILLANUEVA L, HOLLANDER DA. 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(5): 887-895.
[12] DASTJERDI MH, HAMRAH P, DANA R. High-frequency topical cyclosporine 0.05% in the treatment of severe dry eye refractory to twice-daily regimen[J]. *Cornea*, 2009, 28(10): 1091-1096.
[13] MESSMER EM. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease[J]. *Dtsch Arztebl In*, 2015, 112(5): 71-81.
[14] PÉREZ-RICO C, GERMAIN F, CASTRO-REBOLLO M, MORENO-SALQUEIRO A, TEUS MÁ. Effect of topical 0.05% cyclosporine A on corneal endothelium in patients with dry eye disease[J]. *Int J Ophthalmol*, 2013, 6(4): 471-474.
[15] LEONARDI A, VAN SETTEN G, AMRANE M, ISMAIL D, GARRIQUE JS, FIQUEIREDO FC, *et al*. Efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease: a multicenter randomized trial[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2016, 26(4): 287-296.
[16] THOMSON AW, BONHAM CA, ZEEVI A. Mode of action of tacrolimus (FK506): molecular and cellular mechanisms[J]. *Ther Drug Monit*, 1995, 17(6): 584-591.
[17] ZHENG X, ZHANG X, LIU X, MU W, YANG W, LIU Y, *et al*. Patient with neuromyelitis optica spectrum disorder combine with Sjögren's syndrome relapse free following tacrolimus treatment[J]. *Intern Med*, 2014, 53(20): 2377-2380.
[18] RYU EH, KIM JM, LADDHA PM, CHUNG ES, CHUNG TY. Therapeutic effect of 0.03% tacrolimus ointment for ocular graft versus host disease and vernal keratoconjunctivitis[J]. *Korean J Ophthalmol*, 2012, 26(4): 241-247.
[19] MOSCOVICI BK, HOLZCHUH R, SAKASSEGAWA-NAVES FE, HOSHINORUIZ DR, VILLAALBERS MB, SANTO RM, *et al*. Treatment of Sjögren's syndrome dry eye using 0.03% tacrolimus eye drop: prospective double-blind randomized study[J]. *Cont Lens Anterior Eye*, 2015, 38(5): 373-378.
[20] BIAN F, PELEGRINO FS, HENRIKSSON JT, PFLUGFELDER SC, VOLPE EA, LI DQ, *et al*. Differential effects of dexamethasone and doxycyline on inflammation and MMP production in murine alkali-burned corneas associated with dry eye[J]. *Ocul Surf*, 2016, 14(2): 242-254.
[21] DE PAIVA CS, CORRALES RM, VILLARREAL AL, FARLEY W, LI DQ, STERN ME, *et al*. Apical corneal barrier disruption in experimental murine dry eye is abrogated by methylprednisolone and doxycycine[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(7): 2847-2856.
[22] ARMAN A, DEMIRSEREN DD, TAKMAZ T. Treatment of ocular rosacea: compactive study of topical cyclosporine and oral doxycycline[J]. *Int J Ophthalmol*, 2015, 8(3): 544-549.
[23] SHIM J, PARK C, LEE HS, PARK MS, LIM HT, CHAUHAN S, *et al*. Change in prostaglandin expression levels and synthesizing activities in dry eye disease[J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(11): 2211-2219.
[24] MURAT D, KAZUO T. Pharmacotherapy of dry eye[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12(3): 325-334.
[25] ARAGONA P, STILO A, FERRERI F, MOBRICI M. Effects of the topical treatment with NSAIDs on corneal sensitivity and ocular surface of Sjögren's syndrome patients[J]. *Eye (Lond)*, 2005, 19(5): 535-539.
[26] JI H, PETTIT A, OHMURA K, ORTIZ-LOPEZ A, DUCHATELLE V, DEGOTT C, *et al*. Critical roles for interleukin 1 and tumor necrosis factor alpha in antibody-induced arthritis[J]. *J Exp Med*, 2002, 196(1): 77-85.
[27] MONDY P, BRAMA T, FISHER J, GEMELLI CN, CHEE K, KEEGAN A, *et al*. Sustained benefits of autologous serum eye drops on self-reported ocular symptomes and vision-re-

lated quality of life in Australian patients with dry eye and corneal epithelial defects[J]. *Transfus Apher Sci*, 2015, 53(3):404-411.
[28] VERSURA P, PROFAZIO V, BUZZI M, STANCARI A, ARPINATI M, MALAVOLTA N, *et al*. Efficacy of standardized and quality-controlled cord blood serum eye drop therapy in the healing of severe corneal epithelial damage in dry eye[J]. *Cornea*, 2013, 32(4):412-418.
[29] YOON KC, JEONG IY, IM SK, PARK YG, KIM HJ, CHOI J. Therapeutic effect of umbilical cord serum for the treatment of dry eye associated with graft-versus-host disease[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2007, 39(4):231-235.
[30] NA KS, KIM MS. Allogenic serum eye drop for the treatment of dry eye patients with chronic graft-versus-host disease[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2012, 28(5):479-483.
[31] GABAY C, PORTER B, FANTUZZI G, AREND WP. Mouse IL-1 receptor antagonist isoforms: complementary DNA cloning and protein expression of intracellular isoform and tissue distribution of secreted and intracellular IL-1 receptor antagonist *in vivo*[J]. *J Immunol*, 1997, 159(12):5905-5913.
[32] OKANOBO A, CHAUHAN SK, DASTJERDI MH, KODATI S, DANA R. Efficacy of topical blockade of interleukin-1 in experimental dry eye disease[J]. *Am J Ophthalmol*, 2012, 154(1):63-71.
[33] SERHAN CN, CHIANG N, VAN DYKE TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(5):349-361.
[34] LI N, HE J, SCHWARTZ CE, GJORSTRUP P, BAZAN HE. Resolvin E1 improves tear production and decreases inflammation in a dry eye mouse model[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2010, 26(5):431-439.
[35] DE PAIVA CS, SCHWARTZ CE, GJ? RSTRUP P, PFLUGFELDER SC. Resolvin E1(RX-10001) reduces corneal epithelial barrier disruption and protects against goblet cell loss in a murine model of dry eye[J]. *Cornea*, 2012, 31(11):1299-1303.
[36] CORTINA MS, BAZAN HE. Docosahexaenoic acid, protectins and dry eye[J]. *Curr Opin Clini Nutr Metab Care*, 2011, 14(2):132-137.
[37] KEATING SM, CLARK KR, STEFANICH CD, ARELLANO F, EDWARDS CP, BODARY SC, *et al*. Competition between intercellular adhesion molecule-1 and a small-molecule antagonist for a common binding site on the αL subunit of lymphocyte function-associated antigen-1[J]. *Protein Sci*, 2006, 15(2):290-303.
[38] ZHONG M, GADEK TR, BUI M, SHEN W, BURNIER J, BARR KJ, *et al*. Discovery and development of the potent LFA-1/ICAM-1 antagonist SAR 1118 as an ophthalmic solution for treating dry eye[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2012, 3(3):203-206.
[39] DUSTIN ML, GROVES JT. Receptor signaling cluster in the immune synapse[J]. *Annu Rev Biophys*, 2012, 41:543-556.
[40] MURPHY CJ, BENTLEY E, MILLER PE, MCINTYRE K, LEATHERBERRY G, DUBIELZIQ R, *et al*. The pharmacologic assessment of a novel lymphocyte function-associated antigen-1 antagonist (SAR 1118) for the treatment of keratoconjunctivitis sicca in dogs[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(6):3174-3180.
[41] DONNENFELD ED, KARPECKI PM, MAJMUDAR PA, NICHOLS KK, RAYCHAUDHURI A, ROY M, *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.
[42] TEEPKER M, ANTHES N, KRIEG JC, VEDDER H. 2-OH-estradiol, an endogenous hormone with neuroprotective function[J]. *J Psychiatr Res*, 2003, 37:517-523.
[43] MENSE SM, CHHABRA J, BHAT HK. Preferential induction of cytochrome P450 1A1 over cytochrome P450 1B1 in human breast epithelial cells following exposure to quercetin[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2008, 110:157-162.
[44] RATHEE P, CHAUDHARY H, RATHEE S, RATHEE D, KUMAR V, KOHLI K. Mechanism of action of flavonoids as anti-inflammatory agents: a review[J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2009, 8:229-235.
[45] CAVET ME, HARRINGTON KL, VOLLMER TR, WARD KW, ZHANG JZ. Anti-inflammatory and anti-oxidative effects of the green tea polyphenol epigallocatechin gallate in human corneal epithelial cells[J]. *Mol Vis*, 2011, 17:533-542.
[46] AKIHIRO H, ERINA O, TETSUYA K, TSUBOTA K. Evaluation of treatment of dry eye with 2-hydroxyestradiol using a dry eye rat model[J]. *Mol Vis*, 2016, 22:446-453.
[47] UCHINO Y, KAWAKITA T, ISHII T, ISHII N, TSUBOTA K. A new mouse model of dry eye disease: oxidative stress affects functional decline in the lacrimal gland[J]. *Cornea*, 2012, 31(1):63-67.
[48] TSUBOTA K, KAWASHIMA M, INABA T, DOGRU M, MATSUMOTO Y, ISHIDA R, *et al*. The antiaging approach for the treatment of dry eye[J]. *Cornea*, 2012, 31(1):3-8.
[49] ANDRADE AS, SALOMON TB, BEHLING CS, MAHL CD, HACKENHAAR FS, PUTTI J, *et al*. Alpha-lipoic acid restores tear production in an animal model of dry eye[J]. *Exp Eye Res*, 2014, 3(120):1-9.
[50] LI Z, CHOI JH, OH HJ, PARK SH, LEE JB, YOON KC. Effect of eye drops containing a mixture of omega-3 essential fatty acids and hyaluronic acid on the ocular surface in desiccating stress-induced murine dry eye[J]. *Curr Eye Res*, 2014, 39(9):871-878.
[51] HUA X, DENG R, LI J, CHI W, SU Z, LIN J, *et al*. Protective effects of L-carnitine against oxidative injury by hyperosmolarity in human corneal epithelial cells[J]. *Invest Ophthalmol and Vis Sci*, 2015, 56(9):5503-5511.
[52] MACSAI MS. The role of omega-3 dietary supplementation in blepharitis and, eibomian gland dysfunction (an AOS thesis)[J]. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 2008, 106:336-356.
[53] KANGARI H, EFTEKHARI MH, SARDARI S, HASHEMI H, SALAMZADEH J, GHASSEMI-BROUMAND M, *et al*. Short-term consumption of oral omega-3 and dry eye syndrome[J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(11):2191-2196.
[54] CHOI W, LEE JB, CUI L, LI Y, LI Z, CHOI JS, *et al*. Therapeutic efficacy of topically applied antioxidant medicinal plant extracts in a mouse model of experimental dry eye[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016:4727415.
[55] TAUBER J, DAVITT WF, BOCOSKY JE, NICHOLS KK, YERXA BR, SCHABERG AE, *et al*. Double-masked, placebo-controlled safety and efficacy trial of diquafosol tetrasodium (INS365) ophthalmic solution for the treatment od dry eye[J]. *Cornea*, 2004, 23(8):784-792.
[56] ONO M, TAKAMURA E, SHINOZAKI K, TSUMURA T, HAMANO T, YAQI Y, *et al*. Therapeutic effect of cevimeline on dry eye in patients with Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind clinical study[J]. *Am J Ophthalmol*, 2004, 138(1):6-17.
[57] TSIFETAKI N, KITSOS G, PASCHIDES CA, ALAMANOS Y, EFTAXIAS V, VOULGARI PV, *et al*. Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptomes in patients with Sjögren's syndrome: a randomised 12 week controlled study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62(12):1204-1207.
[58] ESMAELI B, HARVEY JT, HEWLETT B. Immunohistochemical evidence for estrogen receptors in meibomian glands[J]. *Ophthalmology*, 2000, 107(1):180-184.
[59] GUASCHINO S, GRIMALDI E, SARTORE A, MUQITTU R, MANGINO F, BORTOLI P, *et al*. Visual function in menopause: the role of hormone replacement therapy[J]. *Menopause*, 2003, 10(1):53-57.
[60] PELIT A, BAGIS T, KAYASELC F, DURSUN D, AKOVA Y, AYDIN P. Tear function tests and conjunctival impression cytology before and after hormone replacement therapy in postmenopausal women[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2003, 13(4):337-342.
[61] FENG YH, FENG G, PENG S, LI H. The effect of hormone replacement therapy on dry eye syndrome evaluated with Schimer Tst and break-up time[J]. *J Ophthalmol*, 2015, 2015:420302.
[62] JACKSON WB. Management of dysfunctional tear syndrome: a Canadian consensus[J]. *Can J Ophthalmol*, 2009, 44(4):385-394.
[63] BAXTER S, LAIBSON P. Punctal plugs in the management of dry eyes[J]. *Ocul Surf*, 2004, 2(4):255-265.
[64] KAIDO M, ISHIDA R, DOGRU M, TSUBOTA K. Comparison of retention rates and complications of 2 different types of silicon lacrimal punctal plugs in the treatment of dry eye disease[J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 155(4):649.

引文格式:张露,李霞. TGF-β 在角膜损伤修复中的时间和空间分布[J]. 眼科新进展,2017,37(2):184-188. doi:10.13389/j.cnki.rao.2017.0048

【文献综述】

TGF-β 在角膜损伤修复中的时间和空间分布△

张露 李霞

作者简介:张露,女,1990 年 3 月出生,河南郑州人,在读硕士研究生。研究方向:角膜病及眼表疾病。联系电话:15977487472;E-mail:569005126@qq.com;ORCID:0000-0002-7715-2323

About ZHANG Lu: Female, born in March, 1990. Postgraduate student. Majoring in cornea and ocular surface disease. Tel: 15977487472; E-mail: 569005126@qq.com; ORCID: 0000-0002-7715-2323

收稿日期:2016-08-17
修回日期:2016-11-13
本文编辑:盛丽娜
△基金项目:国家自然科学基金资助(编号:81060076、81360144)
作者单位:530021 广西壮族自治区南宁市,广西医科大学第一附属医院眼科
通讯作者:李霞,E-mail:lixiagmu066@163.com;ORCID:0000-0001-9945-259X
Received date: Aug 17, 2016
Accepted date: Nov 13, 2016
Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No: 81060076, 81360144)
From the *Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning* 530021, *Guangxi Autonomous Region, China*
Responsible author: LI Xia, E-mail: lixiagmu066@163.com; ORCID: 0000-0001-9945-259X

Temporal and spatial distribution of TGF-β in corneal wound healing

ZHANG Lu, LI Xia

【Key words】 corneal wound healing; transforming growth factor-β; temporal and spatial distribution

【Abstract】 Fibrosis is the major cause of corneal scarring. Transforming growth factor-beta (TGF-β) plays a key role in corneal homeostasis and repair. Corneal epithelial basement membrane is thought to be the important barrier of corneal epithelium-stroma interaction. In different stages of corneal wound healing, the isoforms of TGF-β have different temporal and spatial expression. The integrity of basement membrane is a critical factor of these procedures. The temporal and spatial distributions of TGF-β isoforms play the crucial roles in cell migration, proliferation, phenotype changes and deposition of extracellular matrix in corneal wound healing. It is the mechanism of corneal scarring and scar-free healing. This article reviews recent articles to elucidate the biological functions of TGF-β and the temporal and spatial distribution of its isoforms in corneal wound healing.

【中图分类号】 R772.2
【关键词】 角膜损伤修复;转化生长因子-β;时空分布

【摘要】 角膜损伤后的纤维化修复是角膜瘢痕形成的主要原因。转化生长因子-β(transforming growth factor-beta, TGF-β)在角膜的稳态平衡中起着至关重要的作用,是角膜损伤修复的重要参与者。同时,角膜上皮基底膜是角膜创伤修复过程中角膜上皮与基质相互作用的重要屏障。角膜损伤修复的不同阶段,各亚型 TGF-β 在角膜各种细胞及各个不同部位存在着分布差异,角膜上皮基底膜是否完整是影响该过程的重要因素。TGF-β 不同亚型在时间和空间上的分布差异及变化与角膜的创伤修复过程中细胞的迁移、增殖、表型变化及细胞外基质沉着都紧密相关,是瘢痕愈合及无瘢痕愈合的细胞分子生物学基础。本文就 TGF-β 的生物学功能及其亚型在角膜损伤修复中的时间和空间分布情况作一综述。

角膜损伤修复是一系列的动态级联反应过程,通常包括角膜基质细胞及肌成纤维细胞的激活、增生、分化,细胞因子的释放,细胞外基质的合成和降解等,此过程是由多种细胞和细胞因子在时间和空间上高度协调而完成的[1]。转化生长因子-β(transforming growth factor-beta, TGF-β)参与角膜损伤修复过程中角膜细胞的增殖、迁移,肌成纤维细胞的分化,细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的生成等重要过程,被认为是角膜损伤修复过程中最重要的调控因子,同时也是导致角膜纤维化疾病的主要细胞因子[2-3]。目前研究认为,TGF-

[65] Ashley RB, Zale DM, Kelly DS, Mark DB, Stephanie AB. Punctal plug retention rates for the treatment of moderate to severe dry eye: a randomized, double-masked, controlled clinical trial[J]. *Am J Ophthalmol*, 2015, 160(2): 283-242.
[66] AKSUNGUR P, DEMIRBILEK M, DENKBAS EB, VANDERVOORT J, LUDWIG A, UNLU N. Development and characterization of cyclosporine A loaded nanoparticles for ocular drug delivery: cellular toxicity, uptake, and kinetic studies[J]. *J Control Release*, 2011, 151: 286-294.
[67] SINGH K, NAIR AB, KUMAR A, KUMRIA R. Novel approaches in formulation and drug delivery using contact lenses[J]. *J Basic Clin*, 2011, 2(2): 87-101.
[68] DJALILAN AR, NAGINENI CN, MAHESH SP, SMITH JA, NUSS-ENBLATT RB, HOOKS JJ. Inhibition of inflammatory cytokine production in human corneal cells by dexamethasone, but not cyclosporin[J]. *Cornea*, 2005, 25(6): 709-714.
[69] PATANE MA, COHEN A, FROM A, TORKILDSEN G, WELCH D, OUSLER III GW. Ocular iontophoresis of EGP-437 (dexamethasone phosphate) in dry eye patients: results of a randomized clinical trial[J]. *Clin Ophthalmol*, 2011, 5: 633-643.
[70] BILKHU PS, NAROO SA, WOLFSOHN JS. Effect of a commercially available warm compress on eyelid temperature and tear film in healthy eyes[J]. *Optom Vis Sci*, 2014, 91(2): 163-170.
[71] BILKHU PS, NAROO SA, WOLFFSOHN JS. Randomised masked clinical trial of the MGDRx eyebag for the treatment of meibomian gland dysfunction-related evaporative dry eye[J]. *Br J Ophthalmol*, 2014, 98(12): 1707-1711.