

降眼压药物对青光眼患者眼表影响的研究进展

杨洁^{1,2,3}, 何媛², 刘瀛², 石蕊³, 卢瑶^{1,3}, 刘丹丹^{1,3}, 龚小羽^{1,3}

引用:杨洁, 何媛, 刘瀛, 等. 降眼压药物对青光眼患者眼表影响的研究进展. 国际眼科杂志 2023;23(11):1826-1830

基金项目:西安医学院第二附属医院 2022 年度院级课题 (No. 22KY0111)

作者单位:¹(710021) 中国陕西省西安市, 西安医学院;
²(710038) 中国陕西省西安市, 西安医学院第二附属医院眼科;
³(710068) 中国陕西省西安市, 陕西省人民医院眼科

作者简介:杨洁, 在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向:青光眼与眼表疾病。

通讯作者:何媛, 博士, 主任医师, 教授, 医工交叉博士/博士后联合导师, 副院长, 研究方向:青光眼及视神经保护. openji7127@hotmail.com

收稿日期:2022-11-11 修回日期:2023-09-22

摘要

青光眼是一种累及视网膜神经节细胞的慢性视神经病变, 以视乳头萎缩、视野缺损及视力下降为共同特征的疾病。由于青光眼是一种慢性疾病, 长期滴用局部降眼压药物往往会合并眼表疾病, 从而降低药物依从性, 最终影响治疗效果。目前局部降眼压药物主要有前列腺素类衍生物、 β -肾上腺素能受体阻滞剂、 α -肾上腺素能受体激动剂、局部碳酸酐酶抑制剂、拟胆碱能类药物。本文就以上 5 种降眼压药物对青光眼患者眼表影响和相关机制做一综述, 并为青光眼患者的眼表保护提供预防性措施。

关键词:局部降眼压药物;青光眼;眼表疾病

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.11.11

Research progress in the effects of intraocular pressure - lowering drugs on the ocular surface of glaucoma patients

Jie Yang^{1,2,3}, Yuan He², Ying Liu², Rui Shi³, Yao Lu^{1,3}, Dan-Dan Liu^{1,3}, Xiao-Yu Gong^{1,3}

Foundation item: Research Project of the Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University in 2022 (No.22KY0111)

¹Xi'an Medical University, Xi'an 710021, Shaanxi Province, China;

²Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China;

³Department of Ophthalmology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Yuan He. Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China. openji7127@hotmail.com

Received:2022-11-11 Accepted:2023-09-22

Abstract

• Glaucoma is a chronic optic neuropathy that affects the retinal ganglion cells, characterized by optic disc atrophy, visual field defects, and visual acuity loss. Since glaucoma is a chronic disease, long-term use of topical intraocular pressure-lowering medications often leads to ocular surface diseases, thus reducing medication adherence and ultimately affecting treatment efficacy. Currently, topical intraocular pressure - lowering medications include prostaglandin derivatives, β - adrenergic blockers, α - adrenergic agonists, topical carbonic anhydrase inhibitors, and cholinergic drugs. This article provides a comprehensive review of the effects and related mechanisms of these five antiglaucoma medications on the ocular surface of glaucoma patients and offers preventative measures for the protection of ocular surface in glaucoma patients.

• **KEYWORDS:** topical antiglaucoma medication; glaucoma; ocular surface disease

Citation: Yang J, He Y, Liu Y, et al. Research progress in the effects of intraocular pressure-lowering drugs on the ocular surface of glaucoma patients. *Guji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(11): 1826-1830

0 引言

青光眼是一种以视盘和视网膜神经纤维层受损为特征的慢性进行性视神经病变, 是全球不可逆失明的主要原因^[1]。据估计, 全世界 40~80 岁人群的青青光眼患病率为 3.5%。随着中老年人口数量的不断增加, 预计到 2040 年将有 1.118 亿人患有青光眼。Leskea 等^[2]发现眼压每增加 1mmHg, 神经损害的风险就会增加 10%, 因此降低眼压保护视神经治疗是青光眼的首要治疗, 然而长期局部降眼压药物治疗存在多种局部副作用, 会引发或加重眼表疾病^[3-4]。青光眼相关眼表疾病 (glaucoma-related ocular surface disorders, G-OSD) 是一种在治疗青光眼过程中难以避免的, 但常常会被忽视的眼部疾病, 研究表明 49%~59% 的青青光眼患者在使用降眼压药物治疗的同时患有眼表疾病^[3,5]。可表现为眼部干涩、刺痛、灼烧、流泪、畏光、视力下降、角膜损伤、结膜充血^[6-7], 甚至形成结膜瘢痕等。这些眼表症状严重影响患者的生活质量、治疗依从性以及后续抗青光眼手术的治疗效果。总之, 青光眼与眼表的相关性受到了广泛关注, 尤其是降眼压药物的使用对青光眼患者眼表的影响至关重要。

1 药物损伤因素

G-OSD 影响角膜、结膜、眼睑和泪腺, 主要会导致干

眼、睑缘炎和睑板腺功能障碍^[3,8]。降眼压药物对眼表的影响可通过问卷调查及临床检查量化评估,包括眼表疾病指数(ocular surface disease index, OSDI)、青光眼生活质量-15项量表(glaucoma quality of life-15, GQL-15)、眼表荧光素钠染色、泪膜破裂时间(tear break-up time, TBUT)测定、Schirmer 试验、结膜充血、泪膜渗透压、睑板腺评估、角膜上皮评估炎症标志物测试^[3]。青光眼患者降眼压药物治疗后发生干眼的机制是多因素造成的,药物活性化合物、防腐剂、炎症因素、用药时长及用药数量等都会导致眼表疾病的发生。

1.1 防腐剂 大量文献已经证实降眼压药物中的防腐剂对眼表有直接毒性作用。目前苯扎氯铵(benzalkonium chloride, BAK)是最常见的防腐剂,温和型的防腐剂有 SofZia、Polyquad 和 Purite^[9],其中 SofZia 的毒性作用最小^[3]。防腐剂具有杀菌特性,可最大程度地减少微生物滋生,因此添加在局部抗青光眼药物中^[10]。Datta 等^[11]对复合物 I 底物上的洋地黄素通透性囊体细胞进行 BAK (10 μ mol/L)处理,发现与未经处理的细胞相比,3min 内耗氧量减少了近 40%,添加琥珀酸盐后线粒体耗氧量得到恢复并克服了 BAK 介导的抑制作用。又对骨肉瘤细胞进行 10~15min BAK 处理,结果显示 BAK 不仅抑制了骨肉瘤细胞的线粒体功能,还在 24h 内显著降低了小梁网(trabecular meshwork, TM)细胞的存活率,因此推测 BAK 诱导的线粒体功能障碍会导致 TM 细胞损伤和凋亡。这些结果共同表明 BAK 会特异性抑制线粒体复合物 I,导致线粒体功能障碍,从而诱导细胞凋亡。大量研究结果显示防腐剂会破坏杯状细胞稳定性,诱导结膜上皮的鳞状化生、降低角膜上皮细胞密度,增加基质角质细胞活化、破坏泪膜脂质层^[3,7],甚至发生药物性瘢痕性结膜炎^[12]。

因此无防腐剂(preservative-free, PF)滴眼液受到了广泛关注。Martone 等^[13]的共聚焦显微镜数据显示:经 BKA 处理的青光眼患者角膜上皮细胞的密度较 PF 对照组显著降低。Hedengran 等^[14]Meta 分析显示,3800 例使用前列腺素类似物或 β -受体阻滞剂滴眼液的青光眼或高血压患者,其中 BAK 组结膜充血率为 14.9%,PF 对照组为 14.2%,两组间无统计学差异。Singh 等^[12]发现与含有防腐剂的拉坦前列素相比,滴用无防腐剂他氟前列素、多佐胺、噻吗洛尔的患者在 OSDI 问卷、生活质量方面都得到改善。

1.2 炎症 大量文献表明与健康人群相比,青光眼患者结膜上皮细胞的免疫炎症标志物表达均有变化,包括 IL-6、IL-8、IL-10、HLA-DR^[4]、细胞间黏附分子(ICAM-1)^[15]、干扰素 γ 、MMP-9^[16]、TNF- α ^[17],但部分患者并无任何临床症状。Baudouin 等^[15]通过结膜印迹细胞学检测发现,CCR4 和 CCR5 阳性细胞百分比也高于健康对照组。Th1 和 Th2 途径是 T 细胞反应的两个主要炎症系统,分别由 CCR5 和 CCR4 来表达。Th1 通路既在感染性免疫反应中发挥作用,也是 IV 型迟发性超敏反应的关键通路,Th2 通路与分泌 IgE 的过敏性疾病相关。因此青光眼患者用药后 CCR5 和 CCR4 的激活,提示相关的眼表疾病与过敏性免疫反应有关。Leshno 等^[18]发现使用降眼压药物的青光眼患者的眼表温度(ocular surface temperature, OST)曲线

较健康人群显著升高,并在调整年龄、性别、眼压及室温和体温后,两组间仍有显著差异。其中,67.3%的患者滴用前列腺素类似物、碳酸酐酶抑制剂 59.6%、 β -受体阻滞剂 61.5%、 α -激动剂 28.8%,研究显示各类降眼压药物对 OST 没有显著影响。青光眼患者 OST 的增加可能是由于眼前节的直接炎症变化或继发于后段炎症所致。眼压和 OST 之间缺乏显著相关性强化了炎症在青光眼的病理生理学中具有重要作用的观点^[18]。此外已经证明视神经炎症在青光眼发病过程中起关键作用,特别是 NLRP3 炎症小体,NLRP3 炎症小体是一种细胞内多蛋白信号复合体,与多种炎症性疾病有关^[19]。此外,在急性青光眼小鼠模型中,NLRP3 炎症小体的激活与 IL-1 β 的诱导和视网膜神经节细胞的死亡有关。针对 NLRP3 的靶向治疗可通过干扰 NLRP3 炎症小体的组装,阻断 IL-1 功能^[20]。这些研究表明炎症机制参与长期接受局部降眼压药物治疗的患者眼表疾病的发展,因此抗炎治疗在青光眼的治疗中尤为关键。

1.3 用药时长及用药数量 青光眼降眼压药物引起的不良反应具有时间及剂量依赖性^[3,17],大多数青光眼患者在降眼压药物治疗 1a 后都会出现眼表变化^[21]。Saade 等^[22]对 30 例 POAG 患者和 30 名无局部用药史的健康人群进行一项横断面研究,发现使用局部降眼压药物 106wk 的患者未出现任何眼表症状,治疗 260wk 的患者出现眼表症状,并且强度指数(每周滴剂数 \times 治疗持续时间)是短期治疗患者的 3.7 倍。Kim 等^[16]对 67 例 POAG 患者临床研究发现,长期(大于 24mo)使用降眼压药物患者的 MMP-9 表达是短期(少于 24mo)患者的 3 倍。Lee 等^[23]使用 LipiView 干涉仪研究了局部用药对泪膜脂质层厚度(lipid layer thickness, LLT)的影响,发现青光眼组的 LLT 平均值显著低于正常受试者,并且与总用药时间呈负相关。

除了用药时长,大部分青光眼患者和 49%的高血压患者在确诊后 5a 内需要至少 2 种局部降眼压药物,因此用药数量也增加了患眼表疾病的风险^[3]。Fechtner 等^[24]对 630 例 POAG 或高血压患者进行前瞻性观察研究发现,使用单种降眼压药物组的平均 OSDI 值为 12.9 \pm 13.1 分,显著低于使用 2 种药物组(16.7 \pm 17.0 分)和 3 种药物组(19.4 \pm 18.1 分),即 40%的患者使用 2~3 种降眼压药物后出现眼表不良症状。其中眼表疾病(ocular surface disorder, OSD)中重度患者人数超过 25%,然而大部分患者都没有被诊断为干眼,也没有进行任何保护眼表的治疗。Baudouin 等^[15]发现与单药治疗的患者相比,使用多药治疗的青光眼患者的结膜细胞的人类白细胞抗原-抗原 D(HLA-DR)相关表达明显增加。局部抗青光眼药物的治疗时间和数量增加都与眼表疾病密切相关。因此在临床工作中,可以通过相关检查的改变来量化一段时间内的眼表用药情况,及时调整用药方案,从而预测眼表疾病的进展。

2 药物类型

2.1 前列腺素类衍生物 前列腺素类衍生物(prostaglandin derivatives, PGA)是目前最常用的青光眼一线药物,也是国内外关于眼表毒副作用研究最多的药物。既往研究表明长期 PGA 治疗会引起结膜充血、眼睑色素沉着、角膜伤

口愈合延迟,尤其是与阻塞性睑板腺功能障碍(meibomian gland dysfunction, MGD)高度相关^[3]。Zhang等^[25]研究发现小于临床用药浓度24倍的比马前列素显著降低了AKT的细胞内磷酸化,AKT是细胞存活的介质,最终可导致MGD和干眼。Ziemanski等^[26]的最新研究表示,睑板腺上皮细胞中表达4种受体,PGE2受体的EP1、EP2、EP4和PGF2a受体。前列腺素作用3h后PGF2 α 会抑制脂肪细胞分化,导致过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)的磷酸化和失活,最终降低与睑脂相关的脂质表达导致MGD。Lekhanont^[27]研究结果表明,干眼患者泪液中的PGE2水平高于正常水平,且PGE2水平与OSDI评分呈正相关。Bourne等^[28]对121例POAG或高眼压患者进行为期12wk的研究,发现从比马前列素联合噻吗洛尔转用他氟前列素联合噻吗洛尔后,患者结膜充血的严重程度有显著改善。Ra等^[29]对前列腺素治疗的青光眼患者和非青光眼受试者进行对比,发现PGA单药治疗对青光眼患者的眼表健康、睡眠和情绪没有负面影响,这与其他研究结果存在争议,可能与滴眼液中BAK含量较低有关。Suzuki等^[30]的前瞻性随机对照研究对POAG患者使用他氟前列素联合噻吗洛尔和拉坦前列素联合噻吗洛尔组合进行比较,发现用药12wk后,两组患者在眼压、浅表点状角膜病变、泪液破裂时间、眼表充血方面没有观察到显著差异。

2.2 β -肾上腺素能受体阻滞剂 β -肾上腺素能受体阻滞剂对眼表的不良影响相比其他降眼压药物最为显著^[7]。研究发现滴用噻吗洛尔时会导致角膜感觉减退、泪液分泌减少、滤泡性结膜炎、甚至发生黄斑囊样水肿的风险^[31],但过敏反应的发生频率较低^[32]。早在1997年Haruta等^[33]通过动物实验发现, β -受体阻滞剂滴眼液损伤兔角膜上皮微绒毛,使得角膜上皮的伤口愈合延迟,这可能是由于 β -受体阻滞剂滴眼液损害了再生基底细胞与基底膜的黏附,导致角膜再生细胞的损失,从而延迟角膜上皮愈合。近些年Yuan等^[34]研究发现 β_2 受体拮抗剂会抑制TKE2(鼠角膜上皮细胞)的迁移和增殖,表现出CK3、CK14、CK19、Ki67、EGFR和ERK1/2的磷酸化表达降低,导致角膜上皮再生相关信号传导减少,从而损害小鼠角膜上皮伤口愈合。但研究发现 β_1 受体拮抗剂对抑制角膜伤口愈合没有显著影响,因此选择性 β_1 AR拮抗剂可以良好的避免降眼压药物治疗对眼表的损伤^[34]。Park等^[35]对107例G-OSD患者进行12wk青光眼用药比较,研究发现PF-他氟前列素和PF-多佐胺、噻吗洛尔的OSDI评分较首次数据记录存在显著变化,但PF-拉坦前列素无明显变化。滴用PF-他氟前列素后重度干眼患者的比例降低了29.8%,PF-多佐胺、噻吗洛尔降低了20.6%,PF-拉坦前列素降低了5.5%。Lusthaus等^[36]研究表明大部分患者对 β -受体阻滞剂的过敏反应发生在2wk内,4%的患者在治疗3a后才会出现。

2.3 α -肾上腺素能受体激动剂 α -肾上腺素能受体激动剂的代表药物有石酒酸溴莫尼定、盐酸克隆尼丁和盐酸普拉克尼丁等。与其他降眼压药物相比, α -肾上腺素能受体激动剂导致干眼的风险较低^[37],但眼部过敏率相对较高^[31],常导致过敏性结膜炎、滤泡性结膜炎等^[3,7,31]这也常是停用 α -受体激动剂类药物的原因。溴莫尼定是唯一可能具有神经保护功能的青光眼外用滴眼液^[36]。与 α -激动剂作用相关的过敏反应的可能性是因为它其能减少细胞体积,增加细胞外液的运动速度,使促炎症介质更容易进入结膜下组织^[31]。Bhatti等^[38]研究发现滴用0.2%溴莫尼定出现结膜充血、眼部烧灼感的人数高于0.15%溴莫尼定和0.1%溴莫尼定组。Han等^[39]发现溴莫尼定不仅增加中性脂、磷脂和溶酶体水平,还增加了细胞中类固醇结合蛋白-1的含量,对人类睑板腺上皮细胞的形态、增殖能力和存活产生负面影响。溴硝柳胺主要通过角膜和结膜吸收,其降压作用在20min内开始,2h内达到高峰,并持续12h,使用2~3h内眼压下降的平均峰值约为6mmHg。Blondeau等^[40]对140例青光眼患者进行为期约1a的溴莫尼定治疗,研究发现平均使用204.7d后出现过敏反应。52.8%的患者表现为过敏性结膜炎,50.0%的患者是滤泡性结膜炎。至随访的第3a,仍有4%的新增病例,少数晚期青光眼患者会出现肉芽肿性葡萄膜炎和乳头状结膜炎。

2.4 局部碳酸酐酶抑制剂 临床上常用的碳酸酐酶抑制剂(carbonic anhydrase inhibitors, CAI)有多佐胺、布林佐胺。目前,局部CAI药物主要与 β -肾上腺素能阻滞剂和前列腺素类似物联合作为二线或三线药物。大量研究已经证实CAI与中央角膜水肿有关^[3]。存在重度角膜病变或角膜内皮细胞高度受损的患者若长期使用多佐胺,可能增加角膜失代偿风险^[3,36],因此局部碳酸酐酶抑制剂谨慎用于角膜内皮受损的患者。Liu等^[41]与Lusthaus等^[36]的研究结果一致,发现CAI导致的眼表症状很轻,最常见的眼部不适是视力模糊。充血、流泪、睑缘炎、干眼和其他轻微眼表疾病的发生率不到3%,并且在停止治疗后角膜水肿可完全消退。Liu等^[41]还发现关于眼部充血,布林佐胺的发生率明显低于溴莫尼定,在结膜炎、眼睛瘙痒和眼表异物感方面,布林佐胺与噻吗洛尔、多佐胺、溴莫尼定相比,无统计学差异。Han等^[42]发现500 μ g/mL多佐胺诱导LC3A的表达显著增加,然而对LAMP-1、SREBP-1水平没有影响。高浓度多佐胺会导致Akt磷酸化和人脸板腺上皮细胞(IHMGE)增殖显著降低,其机制可能是多佐胺刺激缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的产生,触发介导细胞对缺氧应激反应的途径,促进IHMGE分化,但与溴莫尼定不同,多佐胺不会增加IHMGE中性脂质。

2.5 拟胆碱能类药物 拟胆碱能药物因其能够收缩瞳孔括约肌的药理作用而具有不可替代的地位,代表药物有毛果芸香碱、匹罗卡品等。但滴用后会引发调节痉挛、视物变暗、眉弓疼痛等副作用,高浓度频繁滴眼可能引发胃肠道反应、头痛、出汗等全身中毒症状。Zhang等^[25]研究发现0.001%剂量的毛果芸香碱抑制了表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)及牛血清白蛋白(bovine pituitary extract, BPE)诱导的IHMGE增殖。0.4%毛果芸香碱诱导核周囊泡积聚、细胞黏附受损导致IHMGE存活率降低。4.0%毛果芸香碱导致IHMGE萎缩甚至凋亡,这些机制会抑制睑板腺功能并损害眼表健康。Felberg等^[43]发现每日口服20mg毛果芸香碱能够缓解干燥综合征患者与干眼相关的不适,泪膜质量有提高。根据NEI-VFQ-25问卷结果显示生活质量也有改善。Zhang等^[44]

对 60 名健康人群进行前瞻性研究,一眼为用药组,另一眼作为对照组,滴用毛果芸香碱 30min 后,发现角膜曲率减小,中央角膜厚度增加,滴用托吡卡胺 30min 后角膜厚度和角膜曲率没有显著改变,泪液中 IL-6 水平试验组与对照眼存在统计学差异,但毛果芸香碱组和托吡卡胺组间没有观察到统计学差异。

3 眼表保护措施

3.1 预防 2019 年《中国抗青光眼药物复方制剂使用的专家共识》^[45]指出药物复方制剂能更稳定、有效降低眼压,且较联合用药的局部刺激症状轻,不良反应少,但不推荐同时使用两种以上相同作用机制的复方制剂。对于需要长期治疗的患者,应避免使用含防腐剂药物,对于使用多种 BAK 配方的患者,可改用固定组合,通过减少每日滴剂总量来减少 BAK 的暴露^[46]。研究发现,含有 SofZia 的曲伏前列素组的患者眼表症状和生活质量调查得分高于 BAK 组^[47],含有 Polyquad 的曲伏前列素组的 OSDI 评分低于 BAK 组^[48]。Polyquad 是一种亲水性季铵盐型阳离子聚合物,由于缺乏疏水性区域,无法进入真核细胞,因而减少了对自身细胞的不良影响^[48]。目前,青光眼药物的重点是改进药物输送系统^[49],释放给药系统已进入临床研究,但尚未投入临床应用,包括眼内植入物、点状塞、隐形眼镜、纳米颗粒等。眼内植入物是放置在虹膜角膜区,IDose 可持续释放曲伏前列素 6~12mo,同噻吗洛尔的降眼压效果相当^[50],且对结膜和角膜无不良影响。药物缓释是以预期的治疗浓度连续给药到靶组织,避免了局部给药的峰谷。点状塞例如 OTX-TP,是一种管内点状塞,由聚乙二醇水凝胶和溴莫尼定聚乳酸组成,使药物洗脱到泪膜中,易于装卸,且患者耐受性良好^[46]。目前聚合物水凝胶、纳米颗粒技术尚处于动物实验阶段。

3.2 治疗 人工泪液是治疗干眼的主要方法,目前有聚乙烯醇、聚维酮、羟丙基瓜尔胶、纤维素衍生物和透明质酸等各种制剂,这些制剂具有类似于黏蛋白的结构,可提高泪膜稳定性,保护角膜,从而改善干眼症状。地夸磷索钠可促进泪液分泌,结膜杯状细胞的黏蛋白分泌以及增加泪膜脂质层厚度^[51]。促眼表修复药物包括表皮生长因子、成纤维细胞生长因子等,能促进上皮细胞增殖,改善眼表微环境。此外,硫辛酸可以改善泪膜的稳定性^[52]。眼用血清制剂主要有自体血清和小牛血清去蛋白提取物,其富含促进眼表上皮修复和神经修复的生长因子,适用于有眼表损伤和中重度干眼。在降眼压药物治疗的青光眼患者中,发现使用 6mo 环孢素可明显改善基底神经纤维层密度和角膜敏感性,有助于减轻的抗青光眼药物引起的眼表不良反应^[3]。最后,当药物治疗效果不佳或不能稳定病情发展时,可考虑手术治疗,选择性激光小梁成形术或青光眼滤过手术可减少结膜损伤,减轻术后炎症反应和眼表刺激,有利于改善 OSD^[53-54]。

4 小结

青光眼及伴随的眼表疾病是医生和患者面临的共同问题,这两种眼病都会降低患者的视觉功能和生活质量。眼表微环境的变化与患者的治疗依从性、治疗效果和生活质量密切相关,但是大多数青光眼患者的眼表问题,既没有系统的检查,也没有进行治疗,建议每位青光眼患者在

治疗前和随访期间都应进行全面的眼表检查。总之,在青光眼疾病的预防与治疗过程中,眼表相关问题至关重要,需要对眼表进行综合管理,可以通过使用无防腐剂的滴眼液、复方制剂、新型给药系统等措施来提高青光眼患者生活质量和用药依从性,进而提高青光眼治疗的成功率。

参考文献

- 1 中华医学会眼科学分会青光眼学组,中国医师协会眼科医师分会青光眼学组. 中国青光眼指南(2020 年). 中华眼科杂志 2020;56(8):573-586
- 2 Leske MC, Heijl A, Hyman L, et al. Factors for progression and glaucoma treatment: the early manifest glaucoma trial. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15(2):102-106
- 3 Zhang XM, Vadoothker S, Munir WM, et al. Ocular surface disease and glaucoma medications: a clinical approach. *Eye Contact Lens* 2019;45(1):11-18
- 4 Kang JM, Tanna AP. Glaucoma. *Med Clin North Am* 2021;105(3):493-510
- 5 Nijm LM, De Benito-Llopis L, Rossi GC, et al. Understanding the dual dilemma of dry eye and glaucoma: an international review. *Asia Pac J Ophthalmol* 2020;9(6):481-490
- 6 Lazreg S, Merad Z, Nouri MT, et al. Efficacy and safety of preservative-free timolol 0.1% gel in open-angle glaucoma and ocular hypertension in treatment-naïve patients and patients intolerant to other hypotensive medications. *J Fran Ophthalmol* 2018;41(10):945-954
- 7 Lajmi H, Hmaied W, Achour B, et al. Risk factors for ocular surface disease in Tunisian users of preserved antiglaucomatous eye drops. *J Curr Ophthalmol* 2021;33(2):128-135
- 8 Voicu L, Salim S. New strategies for the management of ocular surface disease in glaucoma patients. *Curr Opin Ophthalmol* 2021;32(2):134-140
- 9 Scelfo C, ElSheikh RH, Shamim MM, et al. Ocular Surface Disease in Glaucoma Patients. *Curr Eye Res* 2023;48(3):219-230
- 10 Skov AG, Rives AS, Freiberg J, et al. Comparative efficacy and safety of preserved versus preservative-free beta-blockers in patients with glaucoma or ocular hypertension: a systematic review. *Acta Ophthalmol* 2022;100(3):253-261
- 11 Datta S, Baudouin C, Brignole-Baudouin F, et al. The eye drop preservative benzalkonium chloride potently induces mitochondrial dysfunction and preferentially affects LHON mutant cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(4):2406-2412
- 12 Singh S, Donthineni PR, Shanbhag SS, et al. Drug induced cicatrizing conjunctivitis: a case series with review of etiopathogenesis, diagnosis and management. *Ocul Surf* 2022;24:83-92
- 13 Martone G, Frezzotti P, Tosi GM, et al. An *in vivo* confocal microscopy analysis of effects of topical antiglaucoma therapy with preservative on corneal innervation and morphology. *Am J Ophthalmol* 2009;147(4):725-735
- 14 Hedengran A, Steensberg AT, Virgili G, et al. Efficacy and safety evaluation of benzalkonium chloride preserved eye-drops compared with alternatively preserved and preservative-free eye-drops in the treatment of glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2020;104(11):1512-1518
- 15 Baudouin C, Liang H, Hamard P, et al. The ocular surface of glaucoma patients treated over the long term expresses inflammatory markers related to both T-helper 1 and T-helper 2 pathways. *Ophthalmology* 2008;115(1):109-115
- 16 Kim DW, Seo JH, Lim SH. Evaluation of ocular surface disease in elderly patients with glaucoma: expression of matrix metalloproteinase-9 in tears. *Eye (Lond)* 2021;35(3):892-900

17 Baudouin C, Hamard P, Liang H, *et al.* Conjunctival epithelial cell expression of interleukins and inflammatory markers in glaucoma patients treated over the long term. *Ophthalmology* 2004;111(12):2186-2192

18 Leshno A, Stern O, Barkana Y, *et al.* Ocular surface temperature differences in glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2022;32(3):1518-1524

19 Coyle S, Khan MN, Chemaly M, *et al.* Targeting the NLRP3 Inflammasome in glaucoma. *Biomolecules* 2021;11(8):1239

20 Zhou WY, Chen CY, Chen ZH, *et al.* NLRP3: a novel mediator in cardiovascular disease. *J Immunol Res* 2018;2018:1-8

21 Kamath AP, Satyanarayana S, Rodrigues F. Ocular surface changes in primary open angle glaucoma with long term topical anti glaucoma medication. *Med J Armed Forces India* 2007;63(4):341-345

22 Saade CE, Lari HB, Berezina TL, *et al.* Topical glaucoma therapy and ocular surface disease: a prospective, controlled cohort study. *Can J Ophthalmol* 2015;50(2):132-136

23 Lee SM, Lee JE, Kim SI, *et al.* Effect of topical glaucoma medication on tear lipid layer thickness in patients with unilateral glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 2019;67(8):1297-1302

24 Fechtner RD, Godfrey DG, Budenz D, *et al.* Prevalence of ocular surface complaints in patients with glaucoma using topical intraocular pressure-lowering medications. *Cornea* 2010;29(6):618-621

25 Zhang Y, Kam WR, Liu Y, *et al.* Influence of pilocarpine and timolol on human meibomian gland epithelial cells. *Cornea* 2017; 36(6):719-724

26 Ziemanski JF, Wilson L, Barnes S, *et al.* Prostaglandin E2 and F2 α alter expression of select cholesteryl esters and triacylglycerols produced by human meibomian gland epithelial cells. *Cornea* 2021;41(1):95-105

27 Lekhanont K. Association between the levels of prostaglandin E2 in tears and severity of dry eye. *Int J Ophthalmol* 2019;12(7):1127-1133

28 Bourne RRA, Kaamiranta K, Lorenz K, *et al.* Changes in ocular signs and symptoms in patients switching from bimatoprost-timolol to tafluprost-timolol eye drops: an open-label phase IV study. *BMJ Open* 2019;9(4):e024129

29 Ra S, Ayaki M, Yuki K, *et al.* Dry eye, sleep quality, and mood status in glaucoma patients receiving prostaglandin monotherapy were comparable with those in non-glaucoma subjects. *PLoS One* 2017;12(11):e0188534

30 Suzuki K, Otsuka N, Hizaki H, *et al.* Multicenter, randomized, controlled study comparing tafluprost/timolol fixed combination with latanoprost/timolol fixed combination in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Adv Ther* 2018;35(6):796-808

31 Kuryshva NI. Selective $\alpha 2$ -agonists in the treatment of glaucoma: pharmacology, efficacy and safety. *Vestn Oftalmol* 2019; 135(2):144-150

32 Negri L, Ferreras A, Iester M. Timolol 0.1% in glaucomatous patients: efficacy, tolerance, and quality of life. *J Ophthalmol* 2019; 2019:4146124

33 Haruta Y, Ohashi Y, Matsuda S. Corneal epithelial deficiency induced by the use of β -blocker eye drops. *Eur J Ophthalmol* 1997;7(4):334-339

34 Yuan XY, Ma XB, Yang LL, *et al.* β -blocker eye drops affect ocular surface through $\beta 2$ adrenoceptor of corneal limbal stem cells. *BMC Ophthalmol* 2021;21(1):1-10

35 Park SW, Lee J, Kook M. Efficacy, safety and patient-reported outcomes with preservative-free (PF) tafluprost or PF-dorzolamide/timolol compared with preserved latanoprost: a prospective multicenter study in Korean glaucoma patients with ocular surface disease. *Pharmaceuticals* 2022;15(2):201

36 Lusthaus JA, Goldberg I. Brimonidine and brinzolamide for treating

glaucoma and ocular hypertension; a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16(9):1071-1078

37 Chen HY, Lin CL, Tsai YY, *et al.* Association between glaucoma medication usage and dry eye in Taiwan. *Optom Vis Sci* 2015;92(9):e227-e232

38 Bhatti A, Singh G. Efficacy of three different formulations of brimonidine for control of intraocular pressure in primary open-angle glaucoma: a 6-week randomized trial. *Oman J Ophthalmol* 2018;11(2):140-143

39 Han X, Liu Y, Kam WR, *et al.* Effect of brimonidine, an $\alpha 2$ adrenergic agonist, on human meibomian gland epithelial cells. *Exp Eye Res* 2018;170:20-28

40 Blondeau P, Rousseau JA. Allergic reactions to brimonidine in patients treated for glaucoma. *Can J Ophthalmol* 2002;37(1):21-26

41 Liu YZ, Zhao JY, Zhong XY, *et al.* Efficacy and safety of brinzolamide as add-on to prostaglandin analogues or β -blocker for glaucoma and ocular hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2019;10:679

42 Han X, Yang S, Kam WR, *et al.* The carbonic anhydrase inhibitor dorzolamide stimulates the differentiation of human meibomian gland epithelial cells. *Curr Eye Res* 2020;45(12):1604-1610

43 Felberg S, Dantas PEC, Sato EH. Oral pilocarpine for the treatment of dry eye in patients with Sjögren's syndrome. *Arq Bras Oftalmol* 2022;85(3):269-276

44 Zhang Y, Zhao J. Comparison study between Pilocarpine and Tropicamide drops on corneal topography and their effect on IL-6 and TNF- α levels in tear. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2022;68(6):73-78

45 中华医学会眼科学分会青光眼学组, 中国抗青光眼药物复方制剂使用的专家共识(2019年). *中华眼科杂志* 2019;55(8):569-571

46 Zhou XY, Zhang XY, Zhou DM, *et al.* A narrative review of ocular surface disease related to anti-glaucomatous medications. *Ophthalmol Ther* 2022;11(5):1681-1704

47 Kumar S, Singh T, Ichhpujani P, *et al.* Correlation of ocular surface disease and quality of life in Indian glaucoma patients: BAC-preserved versus BAC-free travoprost. *Turk J Ophthalmol* 2020;50(2):75-81

48 Suresh K, Tanu S, Parul I, *et al.* Ocular Surface Disease with BAK preserved Travoprost and Polyquaternium 1 (Polyquad) preserved Travoprost. *Rom J Ophthalmol* 2019;63(3):249-256

49 Li J, Tian SY, Tao Q, *et al.* Montmorillonite/chitosan nanoparticles as a novel controlled-release topical ophthalmic delivery system for the treatment of glaucoma. *Int J Nanomed* 2018;13:3975-3987

50 Belamkar A, Harris A, Zukerman R, *et al.* Sustained release glaucoma therapies: novel modalities for overcoming key treatment barriers associated with topical medications. *Ann Med* 2022; 54(1):343-358

51 Fukuoka S, Arita R. Tear film lipid layer increase after diquafosol instillation in dry eye patients with meibomian gland dysfunction: a randomized clinical study. *Sci Rep* 2019;9:9091

52 Ajith TA. Alpha-lipoic acid: a possible pharmacological agent for treating dry eye disease and retinopathy in diabetes. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2020;47(12):1883-1890

53 Baiocchi S, Mazzotta C, Sgheri A, *et al.* *In vivo* confocal microscopy: qualitative investigation of the conjunctival and corneal surface in open angle glaucomatous patients undergoing the XEN-Gel implant, trabeculectomy or medical therapy. *Eye Vis* 2020;7(1):1-14

54 Agnifili L, Brescia L, Oddone F, *et al.* The ocular surface after successful glaucoma filtration surgery: a clinical, *in vivo* confocal microscopy, and immune-cytology study. *Sci Rep* 2019;9:11299