

长期口服抗精神病药物氯氮平对眼表的影响

王凡, 赵凯, 阴小月, 李月, 陆秋辰, 赵颖奕, 李明新, 王贺

引用: 王凡, 赵凯, 阴小月, 等. 长期口服抗精神病药物氯氮平对眼表的影响. 国际眼科杂志 2023;23(7):1179-1184

作者单位: (221000) 中国江苏省徐州市, 徐州医科大学附属医院眼科

作者简介: 王凡, 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼表与角膜疾病。

通讯作者: 王贺, 男, 博士, 主治医师, 研究方向: 眼表与角膜疾病. wanghe1111@163.com

收稿日期: 2022-12-26 修回日期: 2023-06-06

摘要

目的: 研究长期使用氯氮平对泪膜稳定性和眼表组织结构的影响。

方法: 病例对照研究。选取 2021-03/12 期间接受氯氮平治疗 $3.45 \pm 0.72a$ 的诊断精神分裂症患者 45 例(组 1)。选取 45 例健康受试者作为对照组(组 2), 他们的人口统计学特征与第 1 组相似。使用 OSDI 问卷调查患者的干眼症状, Schirmer I 试验检测泪液分泌量, 眼表染色评分评估眼表损伤情况, 并采用 LipiView 眼表面干涉仪、眼表综合分析仪、角膜共聚焦显微镜和裂隙灯照相系统对所有患者进行全面的眼科检查。

结果: 裂隙灯照相显示: 组 1 角膜基质可见弥漫性灰白色点状混浊, 伴晶状体前囊中央褐色星状混浊。两组 OSDI 评分分别为 38.00(31.50, 48.50)、15.00(9.00, 19.50) 分。Schirmer 试验: 组 1 为 $5.27 \pm 2.18\text{mm}/5\text{min}$, 组 2 为 $15.62 \pm 3.05\text{mm}/5\text{min}$ 。角膜荧光素染色评分: 组 1 为 4.00(2.50, 5.00) 分, 组 2 为 1.00(0.00, 1.50) 分。结膜丽丝胺绿染色评分组 1、组 2 分别为 9.00(6.50, 10.00)、3.00(2.00, 3.50) 分。LipiView 检测泪膜脂质层厚度(LLT), 提示组 1、组 2 结果相似, 分别为 75.91 ± 15.51 、 $77.24 \pm 12.11\text{nm}$; 睑板腺缺失评分也有类似的结果, 组 1、组 2 分别为 1.37 ± 0.26 、 1.29 ± 0.31 分。组 1 泪河高度平均为 $0.13 \pm 0.06\text{mm}$, 低于组 2 的 $0.23 \pm 0.04\text{mm}$ 。非接触式泪膜破裂时间(NIBUT) 组 1、组 2 分别为 6.04 ± 2.62 、 $11.4 \pm 2.74\text{s}$ 。其中, 两组间 OSDI 评分、Schirmer 试验、眼表染色评分、泪河高度和 NIBUT 均有差异 ($P < 0.05$)。角膜共聚焦显微镜提示组 1 角膜神经纤维密度下降伴基质层炎症细胞浸润、色素沉着。

结论: 抗精神病药物氯氮平可诱发干眼, 同时伴有角膜色素沉着等一系列眼表损伤, 使用这类药物的患者应该由眼科医生进行常规检查。

关键词: 氯氮平; 干眼; 眼表损伤; 抗精神病药物

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.7.23

Effects of long-term oral administration of antipsychotic clozapine on the ocular surface

Fan Wang, Kai Zhao, Xiao-Yue Yin, Yue Li, Qiu-Chen Lu, Ying-Yi Zhao, Ming-Xin Li, He Wang

Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, Jiangsu Province, China

Correspondence to: He Wang. Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, Jiangsu Province, China. wanghe1111@163.com

Received:2022-12-26 Accepted:2023-06-06

Abstract

• **AIM:** To study the effects of long-term use of clozapine on tear film stability and ocular surface tissue structure.

• **METHODS:** Case-control study was conducted on 45 patients (group 1) who were diagnosed with schizophrenia and treated with clozapine for $3.45 \pm 0.72a$ between March 2021 and December 2021. Another 45 healthy subjects (group 2) served as controls, whose demographic characteristics were similar to those of group 1. Patients' dry eye symptoms were investigated using OSDI questionnaire, tear secretion was detected by the Schirmer I test, ocular surface damage was assessed by the ocular surface staining score, and comprehensive ophthalmic examination was performed on all patients through LipiView ocular surface interferometer, ocular surface integrated analyzer, corneal confocal microscope and slit lamp photographic system.

• **RESULTS:** Slit-lamp photography showed diffuse grayish-white spot-like opacification in the corneal stroma of group 1, accompanied by brown star-like opacification in the center of the anterior capsule of the lens. OSDI scores were 38.00 (31.50, 48.50) and 15.00 (9.00, 19.50) in the two groups respectively. Schirmer test showed that the group 1 was $5.27 \pm 2.18\text{mm}/5\text{min}$, while group 2 was $15.62 \pm 3.05\text{mm}/5\text{min}$. Corneal fluorescein staining score: 4.00 (2.50, 5.00) for group 1 and 1.00 (0.00, 1.50) for group 2. The lissamine green staining score for the conjunctiva was 9.00 (6.50, 10.00) and 3.00 (2.00, 3.50) for the two groups, respectively. LipiView detected lipid layer thickness (LLT), suggesting that the results of group 1 and group 2 were similar, respectively 75.91 ± 15.51 and $77.24 \pm 12.11\text{nm}$; and the results were similar for the lid gland deficiency score, with 1.37 ± 0.26 and 1.29 ± 0.31 points, respectively. The mean tear meniscus height in group 1 was $0.13 \pm 0.06\text{mm}$, which was

lower than 0.23 ± 0.04 mm of group 2. Non-invasive breakup time (NIBUT) was 6.04 ± 2.62 and 11.4 ± 2.74 s in group 1 and group 2 respectively. OSDI score, Schirmer I test, ocular surface staining score, tear meniscus height and NIBUT were significantly different between the two groups ($P < 0.05$). Confocal corneal microscopy suggested decreased corneal nerve fiber density with stromal layer inflammatory cell infiltration and pigmentation in group 1.

• **CONCLUSION:** The antipsychotic drug clozapine can induce dry eye with a range of ocular surface injuries such as corneal pigmentation, and patients who taking such drugs should be routinely examined by an ophthalmologist.

• **KEYWORDS:** clozapine; dry eye; ocular surface damage; antipsychotic drug

Citation: Wang F, Zhao K, Yin XY, *et al.* Effects of long-term oral administration of antipsychotic clozapine on the ocular surface. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(7):1179-1184

0 引言

氯氮平是一种非典型的抗精神病药物,被广泛用于精神分裂症患者的治疗,它被认为对常规治疗耐受的精神分裂症患者有效^[1]。氯氮平的抗精神病作用是通过阻断5-羟色胺、5-褪黑素、多巴胺 D1 受体、多巴胺 D2 受体和多巴胺 D4 受体而产生的。此外,氯氮平还能抑制组胺能、肾上腺素能和胆碱能受体。氯氮平通过毒蕈碱和烟碱受体显示其抗胆碱能作用^[2-3]。

长期大剂量服用抗精神病药物会导致多种眼部并发症,主要影响的结构为角膜和晶状体,其中角膜的特征性表现为角膜内皮前的弥漫性灰白色点状混浊,晶状体的特征性表现为晶状体前囊膜的星型混浊^[4],除此之外,也有抗精神病药物引起葡萄膜炎、青光眼、视网膜变性和视神经损伤的报告^[5]。研究表明抗精神病药物的眼部损害是剂量依赖性的,在停药之后,药物蓄积作用仍长期存在^[6]。干眼是多因素引起的泪液质或量或动力学异常引起的泪膜不稳定和(或)眼表损害,从而导致眼不适症状的一类疾病^[7]。干眼是患病率最高的眼表疾病,有关干眼预防和治疗的问题越来越引起人们的关注。干眼的危险因素很多,全身用药(尤其是影响泪液分泌的药物)是导致干眼的重要因素之一^[8]。目前有关氯氮平对眼表影响的研究较少,且多为病例报告。因此,有必要系统全面地对氯氮平引起干眼的患病率、临床表现和严重程度进行评估。本研究尝试通过眼科特殊检查设备详细、全面地观察精神分裂症患者长期口服氯氮平引起的眼表改变。

1 对象和方法

1.1 对象 本研究于2021-03/12在徐州医科大学附属医院干眼门诊进行。选取接受12mo以上氯氮平治疗的精神分裂症患者45例45眼(组1)。组2为与组1具有相似年龄、性别等基本特征的健康受试者45例45眼。同一患者左右眼结果相同的,随机选择一只眼纳入研究,结果不同的,选择严重的眼纳入研究。排除标准:(1)进行过任何形式的眼部手术;(2)急性或慢性眼部感染,如结膜炎、睑缘炎、睑腺炎、泪囊炎、角膜炎和蚕蚀性角膜溃疡等;

(3)可能影响泪液分泌的全身疾病,如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、原发性干燥综合征、糖尿病、结缔组织病等;(4)长期配戴隐形眼镜;(5)因青光眼或葡萄膜炎等眼部疾病而接受任何局部滴眼液治疗的患者。本研究遵守《赫尔辛基宣言》的宗旨,并得到徐州医科大学附属医院伦理委员会的批准(批准号:XYFY2020-KL033-04),于中国临床试验注册中心注册(注册号:ChiCTR1900021243)。在招募之前,所有受试者签署书面知情同意书。

1.2 方法 使用LipiView眼表面干涉仪、眼表综合分析仪、角膜共聚焦显微镜和裂隙灯照相系统对所有患者进行全面的眼表检查,对两组获得的数据进行统计学比较。所有检查由同一名经验丰富的眼科医师进行。

1.2.1 OSDI 评分 包括“眼部症状”“视觉功能”“环境触发因素”3个维度,共12项,每项为0~4分,其中维度“眼部症状”3项,维度“视觉功能”6项,维度“环境触发因素”3项,最后评分为所有项目总分和与所回答项目数的比值再乘以25,最后评分为0~100分。

1.2.2 泪膜脂质层厚度 LipiView眼表面干涉仪为非接触式检查,检测泪膜脂质层厚度(lipid layer thickness, LLT),患者取坐位,下巴和前额紧贴支架。操作员调整患者眼位高度,使之对准检测探头。拍摄图像需20s,其间患者可以自然眨眼。检测结果以干涉色单位(interferometric color unit, ICU)表示,1ICU约等于1nm。

1.2.3 Schirmer 试验 由专人统一操作,检查前不点表面麻醉药物,患者取坐位,使用5mm×35mm的泪液检测试纸条,首段反折5mm,置于下睑中外1/3处,嘱患者闭眼,5min后取出滤纸条,测量浸润长度。

1.2.4 眼表染色评分 用1滴生理盐水湿润荧光素钠丽丝胺绿试纸,浸润到试纸边缘后,轻轻甩掉多余的染料。向外轻翻患者下睑,将湿润后的试纸条与下睑结膜囊轻接触,使染料泪液混合。嘱患者自然眨眼3~5次后凝视前方,不眨眼,用钴蓝光在16倍镜下观察角膜荧光素染色,然后用白光在16倍镜下观察丽丝胺绿染色结果,记录角膜结膜上染色的染色点数。将角膜分为4个象限,结膜分为6个象限,每个象限为0~3分,无染色为0分,1~30个点状着色为1分,>30个点状着色但染色未融合为2分,3分为出现角膜点状着色融合、丝状物及溃疡等,总分为所有象限分数的总和,最低分为0分,角膜最高分为12分,结膜最高分为18分。

1.2.5 泪河高度 使用眼表综合分析仪的红外线照相功能对患者的泪河图像进行拍摄,并用系统自带的测量工具对瞳孔中央正下方的泪河高度进行测量,每例患者经同一位眼科医生检查3次,将结果排序后取中间值为最终结果。

1.2.6 非接触式泪膜破裂时间 使用眼表综合分析仪的泪膜破裂时间(breakup time, BUT)检测功能检测非接触式泪膜破裂时间(noninvasive breakup time, NIBUT),基于普拉西多(Placido)环投射原理,患者头摆正,双眼平视前方,嘱患者瞬目2次后保持睁眼,仪器结合自动分析软件,检测泪膜随时间破裂的位点和时间,每次观察时间为10s,检查3次取平均值。

1.2.7 睑板腺结构的检查 使用眼表综合分析仪的红外成像技术对睑板腺结构进行观察和评估。每只眼的上下睑

分别进行评分记录,根据睑板腺缺失范围进行评分。评分标准:0分:睑板腺无缺失;1分:睑板腺缺失比例 $<1/3$;2分:睑板腺缺失比例为 $1/3\sim 2/3$;3分:睑板腺缺失比例 $>2/3$ 。

1.2.8 角膜共聚焦显微镜检查 采用 HRT3-CM 共聚焦激光显微镜进行角膜形态的观察。机器参数:激光波长 670nm,观察视野为 $400\mu\text{m}\times 400\mu\text{m}$,轴向分辨率为 $1\mu\text{m}$ 。对受试者进行眼表麻醉(盐酸丙美卡因滴眼液)。受试者将下颌放进设备的下颌托处,前额固定于前额托,调节 CCD 摄像头的位置,使 CCD 摄像头的光轴与激光扫描摄像头的光轴垂直。嘱患者注视指示灯,将摄像头移向患者,直到患者角膜与角膜接触帽的距离在 $5\sim 10\text{mm}$ 。调整物镜位置,使角膜接触帽与受试者角膜中央轻微接触。所有操作由同一医师完成。观察层次为:角膜上皮、角膜上皮下神经纤维、角膜基质、角膜内皮。利用共聚焦显微镜内置的计数软件计算中央角膜上皮下浅基质层(深度约 $40\mu\text{m}$)浸润的朗格汉斯细胞密度、角膜上皮细胞密度和角膜内皮细胞密度,观察 3 个视野取平均值。

检查顺序:按照从非接触到接触的原则,尽量先进行稳定性差、容易受到其它因素影响的检查,再进行比较稳定的检查,具体顺序如下:OSDI 问卷、泪河高度、NIBUT、LLT、Schirmer 试验、睑板腺缺失程度评分、裂隙灯照相、眼表染色评分、角膜共聚焦显微镜检查。

统计学分析:使用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据分析。计量资料进行 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验,符合正态分布的以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间的比较使用独立样本 t 检验,不符合正态分布的数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表达,两组间的比较使用曼-惠特尼秩和检验。性别为二分类变量,使用卡方检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 组 1 平均年龄为 43.7 ± 12.6 岁,组 2 平均年龄为 41.5 ± 10.3 岁,差异无统计学意义($t=1.377, P=0.172$)。组 1 中有 18 例男性,组 2 中有男性 16 例,两组间男女比例差异无统计学意义($\chi^2=0.189, P=0.664$)。组 1 的受试者一直口服氯氮平治疗,平均治疗时间为 $3.45\pm 0.72\text{a}$,所有病例均处于缓解期,平均用药量为 $325.66\pm 62.31\text{mg/d}$ 。

2.2 两组 OSDI 评分比较 OSDI 评分是评估干眼症状的常用量表,结果显示:组 1 患者 OSDI 评分为 $38.00(31.50, 48.50)$ 分,组 2 的 OSDI 评分为 $15.00(9.00, 19.50)$ 分,差异有统计学意义($Z=-7.585, P<0.01$),通常认为 OSDI 评分大于 20 分为有临床症状的干眼,因此长期口服氯氮平可使患者出现比较明显的干眼症状。

2.3 两组裂隙灯显微镜情况 由裂隙灯照相结果可知,长期口服氯氮平可使患者眼部出现特征性病理改变,角膜无明显水肿,前中基质透明,后基质层临近内皮面可见弥漫性灰白色细小点状混浊,以下 $1/2$ 为重,前房常深,房水清,晶状体前囊中央亦可见棕褐色星状混浊。对照组角膜透明,未见角膜层间和角膜后沉着物,晶状体无明显混浊(图 1)。

2.4 两组干眼常规检查情况 干眼辅助检查可分为常规检查和特殊检查。泪液分泌试验(Schirmer 试验)和角膜荧光素染色评分是临床上常用的评估泪液量和泪膜稳定

性的辅助检查。Schirmer 试验结果显示:组 2 泪液分泌量为 $15.62\pm 3.05\text{mm}/5\text{min}$,组 1 泪液分泌量明显下降,为 $5.27\pm 2.18\text{mm}/5\text{min}$,差异有统计学意义($t=-18.545, P<0.01$)。角膜荧光素染色评分:组 1 角膜常可见点、片状着染,评分为 $4.00(2.50, 5.00)$ 分;组 2 角膜多无着染或仅见少量点状着染,评分为 $1.00(0.00, 1.50)$ 分,差异有统计学意义($Z=-7.036, P<0.01$),见图 1。

2.5 两组丽丝胺绿染色评分比较 结膜丽丝胺绿染色是评估黏蛋白缺失和杯状细胞损伤的敏感指标,结果显示,组 1 大多数患者出现明显的丽丝胺绿点、片状着染,染色评分为 $9.00(6.50, 10.00)$ 分,与之相比,组 2 丽丝胺绿染色评分较低,为 $3.00(2.00, 3.50)$ 分,两组间差异有统计学意义($Z=-8.057, P<0.01$),见图 1。

2.6 两组 LLT 比较 LipiView 是目前唯一可以定量评估 LLT 的设备。结果显示:组 1 平均 LLT 为 $75.91\pm 15.51\text{nm}$,组 2 平均 LLT 为 $77.24\pm 12.11\text{nm}$,差异无统计学意义($t=-0.455, P=0.651$),提示长期氯氮平口服并未引起 LLT 的下降(图 2)。类似的结果见于睑板腺缺失评分,组 2 平均为 1.29 ± 0.31 分,组 1 平均为 1.37 ± 0.26 分,差异无统计学意义($t=0.736, P=0.371$,图 3)。

2.7 两组泪河高度及 NIBUT 比较 使用眼表综合分析仪评估两组受试者的泪河高度和 NIBUT。组 1 泪河高度($0.13\pm 0.06\text{mm}$)普遍低于正常值,组 2 泪河高度为 $0.23\pm 0.04\text{mm}$,两组间差异有统计学意义($t=-9.829, P<0.01$)。组 1 患者 NIBUT 为 $6.04\pm 2.62\text{s}$,组 2 受试者 NIBUT 为 $11.4\pm 2.74\text{s}$,两组间差异有统计学意义($t=-9.596, P<0.01$),见图 3。

2.8 两组角膜共聚焦显微镜情况 角膜共聚焦显微镜主要用于评估角膜各层的细胞结构和病理改变。与组 2 相比,我们发现长期口服氯氮平可使角膜神经纤维密度下降,角膜上皮下浅基质层可见炎症细胞浸润,基质层亦可见较多高反光颗粒,有意思的是内皮细胞前可见大量环状高密度影,形似“油炸圈”,与裂隙灯显示的灰白色细小点状混浊位置相符(图 4)。

3 讨论

本研究表明,接受氯氮平治疗平均 3.45a 的精神分裂症患者有显著的干眼倾向,主要表现为 OSDI 评分增高,泪液分泌试验和泪河高度下降,眼表染色评分增高, NIBUT 缩短,而 LLT、睑板腺缺失评分与健康受试者相比无明显变化。依据《中国干眼专家共识:检查和诊断(2020 年)》^[8] 中的分类标准,符合水液缺乏型干眼的特点。

抗精神病类药物种类很多,而引起眼部损害的报道多见于吩噻嗪类抗精神病药物^[9]。自从 1964 年 Greiner 等^[10]报道了首例氯丙嗪致眼部病变之后,长期、大剂量口服抗精神病药物会引起角膜、晶状体等眼部并发症逐渐得到临床工作者的认可^[11-13]。国外的流行病学调查表明,有大约 $15\%\sim 74\%$ 的患者出现抗精神病药物相关的眼部病变^[12]。除此之外,有些患者同时出现紫灰色皮肤色素沉着(发病率约 $1\%\sim 2.9\%$),称之为眼-皮肤综合症^[14]。氯氮平作为一种苯二氮卓类非典型抗精神病药,在结构及药理学效应与典型抗精神病药物存在诸多差异,然而,口服氯氮平引起眼部损害的报道并不少见^[15-17]。

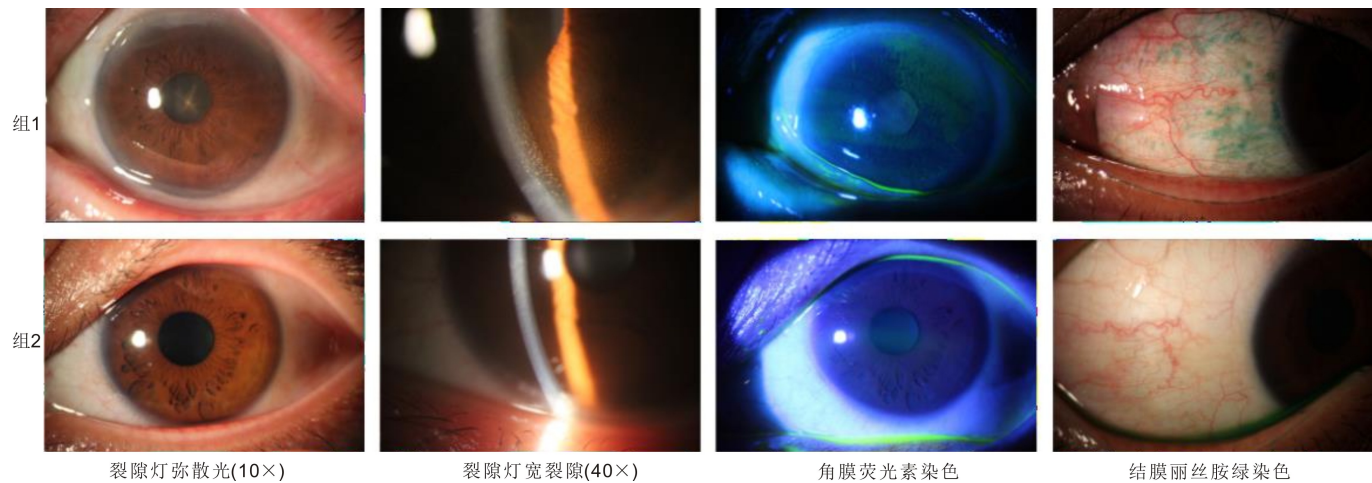


图1 两组受试者裂隙灯检查和角膜荧光素染色与结膜丽丝胺绿染色对比。

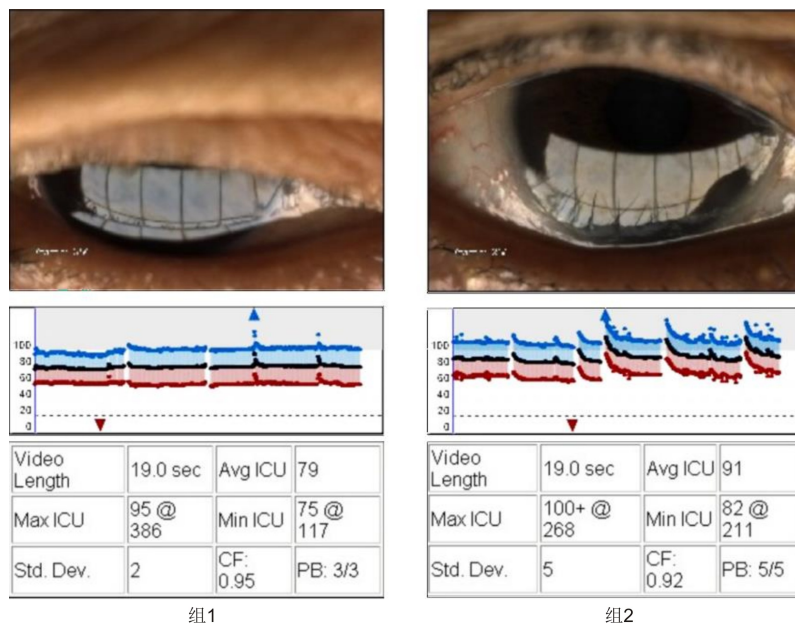


图2 两组受试者 LLT 检查结果对比。

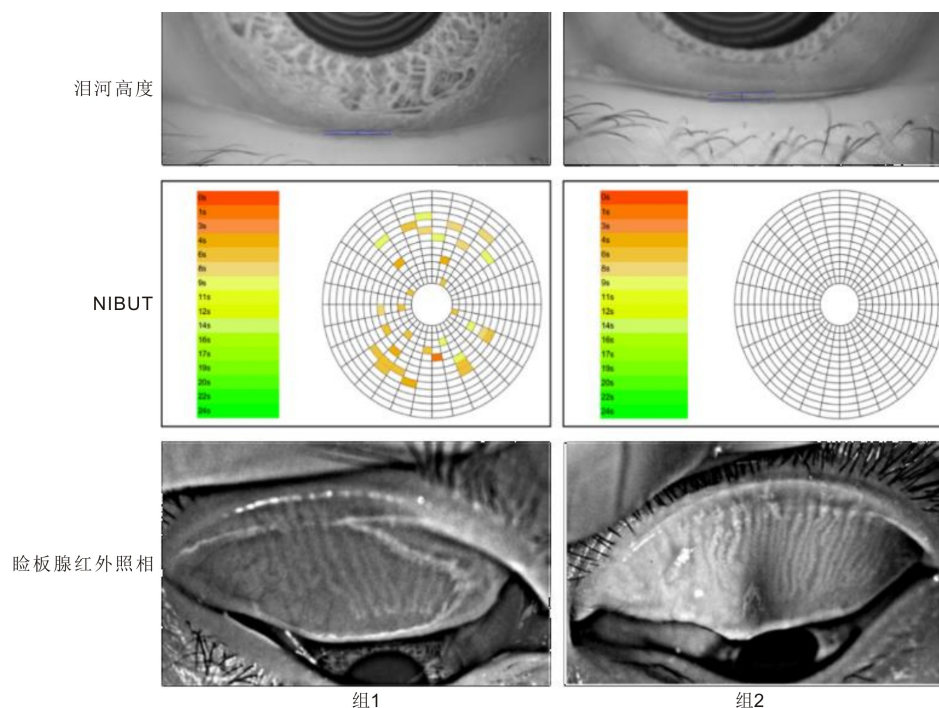


图3 两组受试者泪河高度和 NIBUT 与睑板腺形态的比较。

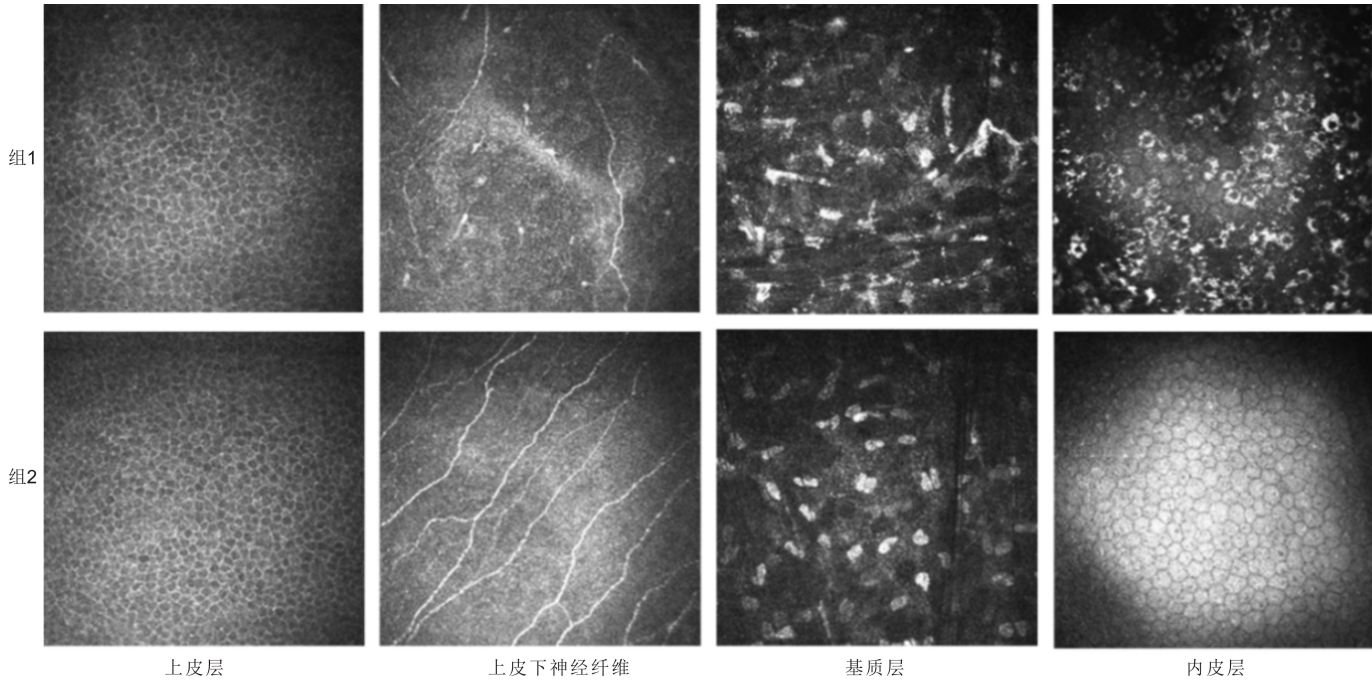


图4 两组受试者角膜共聚焦显微镜检查结果的比较。

干眼是多因素引起的慢性眼表疾病,危险因素复杂,长期口服治疗慢性病的药物是导致干眼发生发展的重要病因之一^[18-19]。目前引起干眼的药物主要是抗抑郁药^[20]、抗组胺药^[21]、抗焦虑药^[22]、抗精神病药和抗惊厥药^[23-24]。抗精神病药物引起干眼的文献报道相对较少,Liang等^[25]指出临床常用的抗精神病药物,比如氯丙嗪、氯氮平、美索达嗪、齐拉西酮等都有潜在的引起泪液分泌功能下降的副作用。Ceylan等^[26]观察发现口服氯氮平可以改变患者的角膜曲率和角膜厚度,并认为与氯氮平导致的干眼关系密切。

研究表明,氯氮平引起干眼的机制可能是通过阻断毒蕈碱-3(M3)受体和多巴胺受体(D1、D4),降低结膜的黏蛋白和泪腺的水液分泌功能,引起泪膜稳定性下降,继而导致干眼^[27]。除此之外,自发眨眼频率(spontaneous eye blink rate, EBR)是纹状体中多巴胺水平的一个标志^[28],EBR受脊髓三叉神经复合体的5-羟色胺介导的神经冲动调节,氯氮平通过阻断5-羟色胺受体,降低眨眼频率,增加泪液蒸发,从而加重干眼的症状体征,促进干眼相关症候群的发展^[29-30]。通过干眼特殊检查,我们发现氯氮平主要影响水液的分泌功能,而对睑板腺的脂质分泌影响不大,可能与睑板腺与泪腺的神经支配不同有关^[31],具体机制有待进一步探讨。

氯氮平可导致角膜后表面色素沉着,需同葡萄膜炎引起的角膜后沉着物(keratic precipitates, KP)和后部多形性角膜营养不良(posterior amorphous corneal dystrophy, PACD)相鉴别。与KP的差别主要在于氯氮平导致的色素沉着较均匀,且位于角膜内皮之前,角膜共聚焦显微镜可见内皮前大量环形高密度影,不同于KP的角膜后高密度物质簇状聚集^[32],也不同于PACD的后部基质微褶皱伴高反光物质沉积^[33],可以称之为抗精神病药物致角膜损伤的特征性表现。这种病理改变的原因不明,可能的机制有:(1)光毒性,抗精神病药物在紫外线照射下导致蛋白变性,形成混浊物沉积于组织间隙^[34];(2)光变态反应,

紫外线将药物转化为抗原,进而触发一系列的免疫反应^[35];(3)氧自由基损伤,抗精神病药物经紫外线照射可诱导脂质过氧化,产生活性氧自由基,造成组织损伤^[36]。除此之外,我们通过角膜共聚焦显微镜观察到组1患者角膜神经密度降低,伴随炎症细胞浸润,这种眼表病理改变能否随停药而缓解、以及能否导致角膜的持续性损伤尚不得而知。

本研究的局限性在于:(1)研究为横断面观察,因此无法评估氯氮平引起的眼表损伤有无剂量依赖性和时间依赖性;(2)研究样本量较小;(3)本研究仅观察了患者的临床表现,并未涉及泪液炎症因子检测、印迹细胞学检查等病理机制的研究。

综上所述,我们发现抗精神病药物之一的氯氮平可诱发干眼,同时伴有角膜色素沉着等一系列眼表损伤,可能与其抗胆碱能和抗多巴胺能的作用有关。使用这类药物的患者应该由眼科医生进行常规检查,对有明确干眼表现的患者应联合治疗,同时有必要对相关机制进行更深入的研究。

参考文献

- 1 Malhotra AK. Pharmacogenomics and schizophrenia: clinical implications. *Pharmacogenomics J* 2001;1(2):109-114
- 2 Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, et al. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry* 2005;10(1):79-104
- 3 Khokhar JY, Henricks AM, Sullivan EDK, et al. Unique effects of clozapine: a pharmacological perspective. *Adv Pharmacol* 2018; 82: 137-162
- 4 Phua YS, Patel DV, McGhee CN. In vivo confocal microstructural analysis of corneal endothelial changes in a patient on long-term chlorpromazine therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243(7):721-723
- 5 Toshida H, Uesugi Y, Ebihara N, et al. In vivo observations of a case of chlorpromazine deposits in the cornea using an HRT II Rostock corneal module. *Cornea* 2007;26(9):1141-1143

6 Wolf ME, Richer S, Berk MA, *et al.* Cutaneous and ocular changes associated with the use of chlorpromazine. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993;31(8):365-367

7 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:定义和分类(2020年). *中华眼科杂志* 2020;56(6):418-422

8 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:检查和诊断(2020年). *中华眼科杂志* 2020;56(10):741-747

9 Richa SM, Yazbek JC. Ocular adverse effects of common psychotropic agents: a review. *CNS Drugs* 2010;24(6):501-526

10 Greiner AC, Berry K. Skin pigmentation and corneal and lens opacities with prolonged chlorpromazine therapy. *Can Med Assoc J* 1964;90(11):663-665

11 López-Herrero F, Contreras-Díaz M, Sánchez-Vicente JL. Corneal toxicity with endothelial deposits after prolonged combined use of two phenothiazine antipsychotics. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)* 2020;95(4):e25

12 Gowda GS, Hegde A, Shanbhag V, *et al.* Kerato-lenticular ocular deposits and visual impairment with prolonged chlorpromazine use: a case series. *Asian J Psychiatr* 2017;25:188-190

13 Choy BNK, Ng ALK, Shum JWH, *et al.* A case report: anti-psychotic agents related ocular toxicity. *Medicine* 2016;95(15):e3360

14 Huff LS, Prado R, Pederson JF, *et al.* Chlorpromazine-induced skin pigmentation with corneal and lens opacities. *Cutis* 2014;93(5):247-250

15 Chakraborty R, Chatterjee A. Clozapine-induced oculogyric crises. *Ann Pharmacother* 2007;41(11):1916

16 Borovik AM, Bosch MM, Watson SL. Ocular pigmentation associated with clozapine. *Med J Aust* 2009;190(4):210-211

17 Chou PH, Chu CS, Lin CH, *et al.* Use of atypical antipsychotics and risks of cataract development in patients with schizophrenia: a population-based, nested case-control study. *Schizophr Res* 2016;174(1-3):137-143

18 Stapleton F, Alves M, Bunya VY, *et al.* TFOS DEWS II epidemiology report. *Ocul Surf* 2017;15(3):334-365

19 Hasan ZIY. Dry eye syndrome risk factors: a systemic review. *Saudi J Ophthalmol* 2021;35(2):131-139

20 Ismayilov AS, Celikel G. Effects of tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, and selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors on the ocular surface. *Arq Bras Oftalmol* 2022[Online ahead of print]

21 Huang YC, Chan WC, Wang JD, *et al.* Association between dry eye disease and asthma: a nationwide population-based study. *Peer J* 2018;

6:e5941

22 Galor A, Feuer W, Lee DJ, *et al.* Depression, post-traumatic stress disorder, and dry eye syndrome: a study utilizing the national United States Veterans Affairs administrative database. *Am J Ophthalmol* 2012;154(2):340-346.e2

23 Miguel A, Henriques F, Azevedo LF, *et al.* Ophthalmic adverse drug reactions to systemic drugs: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23(3):221-233

24 Marino D, Malandrini A, Rocchi R, *et al.* Transient "sicca syndrome" during phenobarbital treatment. *J Neurol Sci* 2011;300(1-2):164

25 Liang CY, Cheang WM, Wang CY, *et al.* The association of dry eye syndrome and psychiatric disorders: a nationwide population-based cohort study. *BMC Ophthalmol* 2020;20(1):123

26 Ceylan E, Ozer MD, Yilmaz YC, *et al.* The ocular surface side effects of an anti-psychotic drug, clozapine. *Cutan Ocul Toxicol* 2016;35(1):62-66

27 Sanchis-Gimeno JA, Lleó-Pérez A, Alonso L, *et al.* Reduced corneal thickness values in postmenopausal women with dry eye. *Cornea* 2005;24(1):39-44

28 Kowal MA, Colzato LS, Hommel B. Decreased spontaneous eye blink rates in chronic cannabis users: evidence for striatal cannabinoid-dopamine interactions. *PLoS One* 2011;6(11):e26662

29 Kaminer J, Powers AS, Horn KG, *et al.* Characterizing the spontaneous blink generator: an animal model. *J Neurosci* 2011;31(31):11256-11267

30 Jutkiewicz EM, Bergman J. Effects of dopamine D1 ligands on eye blinking in monkeys: efficacy, antagonism, and D1/D2 interactions. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;311(3):1008-1015

31 Bründl M, Garreis F, Schicht M, *et al.* Characterization of the innervation of the meibomian glands in humans, rats and mice. *Ann Anat* 2021;233:151609

32 McKay KM, Jacobs DS. *In vivo* confocal microscopy of keratic precipitates in uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 2019;59(4):95-103

33 Erdem U, Muftuoğlu O, Hurmeric V. *In vivo* confocal microscopy findings in a patient with posterior amorphous corneal dystrophy. *Clin Exp Ophthalmol* 2007;35(1):99-102

34 Hull DS, Csukas S, Green K. Chlorpromazine-induced corneal endothelial phototoxicity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982;22(4):502-508

35 Montgomery S, Worswick S. Photosensitizing drug reactions. *Clin Dermatol* 2022;40(1):57-63

36 Wolnicka-Glubisz A, Lukasik M, Pawlak A, *et al.* Peroxidation of lipids in liposomal membranes of different composition photosensitized by chlorpromazine. *Photochem Photobiol Sci* 2009;8(2):241-247