

【 上市新药 】

立他司特：黏附因子抑制剂类干眼症新药

郑飞¹, 王艳梅², 张谦¹, 巩颖¹, 顾媛媛¹, 华国栋*

1. 北京中医药大学东方医院 药学部, 北京 100078

2. 北京中医药大学东直门医院 药学部, 北京 100700

摘要: 立他司特(Lifitegrast)是一种新的细胞间黏附因子的抑制剂, 可以通过阻断细胞间黏附分子-1和整合素蛋白淋巴细胞功能相关抗原-1之间的结合起效。2016年7月, 美国食品药品监督管理局(FDA)正式批准了5%立他司特滴眼剂(商品名XiidraTM)的申请。该药的临床试验主要包括针对干眼症患者的1个为期12周的II期临床试验和3个为期12周的III期临床试验, 研究结果充分证明了该药的有效性和安全性。立他司特是FDA批准的第一个可以改善和治疗干眼症症状的新药, 其他类似药物只有环孢素, 在不久的将来其临床应用会更加广泛。

关键词: 立他司特; 滴眼剂; 黏附因子抑制剂; 干眼症

中图分类号: R988.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)06-0880-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.06.030

Lifitegrast: A novel inhibitor of integrin for dry eye disease

ZHENG Fei¹, WANG Yan-mei², ZHANG Qian¹, GONG Ying¹, GU Yuanyuan¹, HUA Guo-dong¹

1. Department of Pharmacy, Dongfang Hospital of Beijing University of TCM, Beijing 100078, China

2. Department of Pharmacy, Dongzhimen Hospital of Beijing University of TCM, Beijing 100700, China

Abstract: Lifitegrast is a novel inhibitor of integrin, which can take effect by blocking the binding of intercellular adhesion molecule 1 and integrin lymphocyte function associated antigen 1. In July 2016, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) officially approved the application of lifitegrast ophthalmic solution 5% (commodity name XiidraTM). Clinical trials of the drug include a 12-week phase II clinical trial and three 12-week phase III clinical trials for dry eye disease patients. The results of clinical trials have demonstrated the efficacy and safety of the drug. Lifitegrast is the first FDA approved drug to improve and treat dry eye symptoms, and other similar drug is only cyclosporine. It is believed that in the near future clinical application of lifitegrast will be more extensive.

Key words: lifitegrast; ophthalmic solution; integrin antagonist; dry eye disease

干眼症(dry eye disease)是指任何原因造成的泪液质或量异常或动力学异常, 导致泪膜稳定性下降, 并伴有眼部不适和(或)眼表组织病变的多种疾病的总称^[1]。干眼症常见症状有眼睛干涩、易倦、刺痒、有异物感、畏光等; 较严重者眼睛会红肿、充血、角质化、角膜上皮破皮而有丝状物黏附, 该损伤长时间可造成角结膜病变, 还可能影响视力, 导致视力不可逆地衰退, 且该病发病机制复杂^[2]。眼表(角膜、结膜、副泪腺和睑板腺)、主泪腺和它们之间的神经连接共同调节了泪液的分泌, 这一

精细结构任意环节发生病变均可导致泪膜的破坏, 从而导致多种干眼症症状。该异常持续可损伤眼表的精细的修复机制, 使眼表处于炎症状态。当干眼症进入发病阶段后, 炎症是该病的关键因素。

在炎症反应中, 细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)会在上皮细胞、内皮细胞、免疫功能细胞上大量表达^[3]。T细胞表面的整合素蛋白淋巴细胞功能相关抗原-1(lymphocyte function associated antigen-1, LFA-1)是ICAM-1的主要受体, 二者的结合在免疫突触和形

收稿日期: 2017-03-29

作者简介: 郑飞(1972—), 女, 本科, 主管药师, 研究方向为临床药学。Tel: 13621231026 E-mail: zhengfei071@126.com

*通信作者 华国栋(1969—), 男, 硕士, 主任药师, 研究方向为中药学、临床药学、药事管理。Tel: (010)67638124 E-mail: zhaojuhuagd@126.com

成和 T 细胞激活、黏附、迁移等过程中均有涉及^[4-5]。因此 ICAM-1 和 LFA-1 的结合过程在 T 细胞免疫应答中有重要的作用。事实上, 在干眼症患者的结膜和泪腺上可以明显地观察到 ICAM-1 大量表达和 T 细胞的浸润^[6]。

随着智能手机、电脑等设备的普及, 青年人的干眼症发病率逐年上升^[7]。有调查表明兰州大学医学院师生中, 干眼症的发病率达到 18.7%^[8], 主要危险因素就是长期使用电脑。临床治疗干眼症多采用人工泪液或中药调理的方法。目前美国虽然有多种人工泪液可用于缓解干眼症状, 但是在市面上仅有一种药物——环孢素^[9]——用于彻底治疗此病。因此, 急需开发用于治疗此病的药物, 从而使干眼症患者有更多的选择。2016 年 7 月, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 正式批准了立他司特眼用溶液的申请^[10]。该药通过拮抗 ICAM-1 和 LFA-1 的结合起效, 治疗干眼症疗效明显, 不良反应发生率低且症状轻微, 是干眼症患者的福音。介绍该药的药理作用、药理学、临床试验、耐受性和安全性研究情况, 为其合理应用与相似药品研发提供依据。

1 药理作用

立他司特是一个新的小分子整合素蛋白拮抗剂, 其结构同 ICAM-1 的抗原决定簇类似, 通过竞争性拮抗 ICAM-1 和 LFA-1 的结合过程起效, 从而达到阻断 T 细胞介导的炎症反应的目的^[11]。

体外研究表明, 立他司特可以剂量相关地抑制 ICAM-1 和 Jurkat T 细胞的结合, 相应半数最大抑制浓度为 2.98 nmol/L^[12]。在体外, 立他司特还可剂量相关地抑制 T 细胞的激活和外周血单核细胞释放各种炎症因子, 可以抑制干扰素- γ 、白介素 (IL)-1 α 、IL-1 β 、IL-10、巨噬细胞炎症蛋白的释放, 相应半数最大起效浓度 (EC₅₀) 分别为 0.001 6、0.24、0.36、0.15、0.02 μ mol/L^[12]。

立他司特在动物实验中也表现出良好的疗效。首先将小鼠角膜上皮擦伤, 再用绿脓杆菌或金黄色葡萄球菌感染, 造成角膜上皮炎症模型。直接眼部滴入 1%~3% 立他司特溶液后 24 h, 可以发现可以有效抑制上述细菌引起的炎症, 并且减弱中性粒细胞在角膜基质聚集, 还可以缓解角膜基质的浑浊^[13]。采用 10 条患有先天性干眼症的狗进行实验, 每条狗均采用 1% 立他司特溶液滴眼, 3 次/d, 共持续 12 周。12 周后, 采用泪液分泌试验进行评估, 结果表明立他司特可以显著增加泪液的分泌^[14]。

CYP 酶在角膜组织中亦有表达, 体外试验表明立他司特可能轻微抑制 CYP3A4 和 CYP2C9 酶^[11]。

2 药动学

立他司特在水中溶解性极好。眼部直接给药后, 眼部局部药物浓度远超治疗浓度 (约 600 ng/mL)。在健康受试者^[15]和干眼症患者^[16]中, 测定时发现药物血浆浓度极低或者低于检测限, 因此药物血浆暴露量可以忽略不计。健康受试者每日两次使用 5% 立他司特溶液滴眼 10 d 后, 药物平均最大泪液浓度为 91.413 mg/mL, 平均在用药 0.3 h 后达到峰值。用药期间未观察到药物不正常蓄积。血浆中药物在用药后 5 min 达到峰值, 并在用药后 1~4 h 完全清除^[15]。

将放射性标记的立他司特滴入大鼠和狗和眼中后, 药品可以在绝大多数眼部组织检测到, 尤其在眼球根部、睑结膜、眼角膜部位浓度较高。用药 24 h 后, 放射性还可以在眼部组织检测到, 尤其是在眼球根部和睑结膜部位^[17]。

3 临床试验

通过 II 期^[18]和 III 期临床试验充分验证了立他司特的有效性, 其中 III 期临床包括 OPUS-1^[19]、OPUS-2^[20]、OPUS-3^[21]共 3 个试验。II 期和 III 期临床试验均以随机、双盲、多中心形式展开。

II 期和 III 期实验入组条件为年龄大于 18 岁干眼症患者、最好校正视力不低于 0.7、角膜荧光素染色评分至少在 1 个区域内不低于 2、至少有 1 只眼的结膜红色评分不低于 1 或任一眼前结膜发红、泪液分泌试验结果在 1~10 mm。排除条件为 1 年内进行过准分子激光原位角膜磨镶术手术或者类似手术, 或者试验中必须佩戴隐形眼镜的患者。参加 II 期临床试验和 OPUS-1 试验的患者患有轻度和中度干眼症, 且在 6 个月内用过人工泪液或有使用人工泪液的意愿。参加 OPUS-2 和 OPUS-3 试验的患者患有中度或者重度干眼症, 该部分患者在 30 d 内使用过人工泪液且眼干视觉模拟评分不低于 40^[18-21]。

3.1 II 期临床

在 II 期临床试验的治疗阶段, 满足条件的患者被随机分成 0.1% 立他司特组 ($n=57$)、1% 立他司特组 ($n=57$)、5% 立他司特组 ($n=58$)、安慰剂组 ($n=58$)。实验中, 患者不能使用人工泪液、环孢素或者类似功能的眼用制剂。患者用药 2 次/d, 共持续 84 d, 然后停止用药^[18]。

药效评估采用意向性治疗分析。试验结果显示：在角膜荧光素染色评分下降方面，0.1%、1%、5%溶液疗效存在剂量相关性 ($P=0.0566$)；在角膜荧光素染色评分下降方面，第84天，5%溶液和安慰剂相比无显著性差异，但是5%溶液组优于安慰剂组；结膜丽丝胺染色评分下降方面，5%溶液和安慰剂组亦无显著性差异，但是5%溶液组优于安慰剂组；在希尔默试验中，5%溶液和安慰剂组眼部舒适度评分无显著性差异，但是5%溶液组优于安慰剂组；在视觉相关功能量表评分 (visual-function subscale score, VFSS) 方面，5%溶液组显著优于安慰剂组 ($P=0.0394$)^[18]。临床研究数据表明立他司特效果明显优于安慰剂组，可有效缓解干眼症症状，该结果为 III 期临床的开展奠定了基础。

3.2 III 期临床

基于 II 期临床试验结果，浓度为 5% 的溶液被选为 III 期临床试验的制剂。在 OPUS-1 ($n=588$)、OPUS-2 ($n=718$)、OPUS-3 ($n=711$) 试验中，满足条件的患者随机使用 5% 立他司特溶液或者安慰剂 2 次/d，共使用 84 d。在本期实验中，患者也不能使用人工泪液、环孢素或者类似功能的眼用制剂^[19-21]。

药效评估采用意向性治疗分析。角膜荧光素染色评分下降方面，OPUS-1 和 OPUS-3 试验中，立他司特组均显著优于安慰剂组 ($P<0.05$)^[19, 21]；而在 OPUS-2 试验中，立他司特组同安慰剂组相比无显著性差异。在 OPUS-2 试验中，立他司特组和安慰剂组的角膜荧光素染色评分下降值分别为 1.62 和 1.49 (相应疗效评分为 0.14, 95% 置信区间为 -1.16~0.44)，立他司特组和安慰剂组的结膜丽丝胺染色评分下降值分别为 0.25 和 0.27 (相应疗效评分为 0.02, 95% 置信区间为 -0.14~0.10)^[20]。

在第 42 天，OPUS-1 试验中 5% 立他司特组中眼干视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS) 下降 12.6 分，而安慰剂组下降 9.1 分 (治疗效果评分 4.2, 95% 置信区间 0~8.5)^[19]。OPUS-2 试验中，在第 14 天，疗效评分 6.67 (95% 置信区间 3.05~10.30, $P=0.0003$)；在第 42 天，疗效评分 10.63 (95% 置信区间 6.71~14.55, $P<0.0001$)^[20]。在 OPUS-3 试验中，眼干 VAS 治疗效果评分显著性明显，在第 14 天，疗效评分为 7.85 (95% 置信区间为 4.33~11.37, $P<0.0001$)；在第 42 天，疗效评分为 9.32 (95% 置信区间为 5.44~13.20, $P<0.0001$)^[21]。

OPUS-1 试验中，在比较烧灼/刺痛、异物感、

视力模糊方面的平均 VAS 评分后发现，这些项目的 VAS 评分立他司特组和安慰剂组无显著性差异^[19]。在整个 OPUS-2 试验中，立他司特组在眼部不适 VAS 评分下降了 26.46，而安慰剂组下降了 16.73 (疗效评分为 9.67, 95% 置信区间为 5.27~14.28, $P<0.0001$)^[20]。OPUS-3 试验中的第 14 天和第 84 天，在比较烧灼/刺痛、异物感、不适、畏光方面的平均 VAS 评分后发现，这些项目的 VAS 评分立他司特组和安慰剂组无显著性差异^[19]；但是在 OPUS-2 试验的第 42 天，较安慰剂组相比，立他司特组可观察到在眼痒、异物感、眼部不适方面的 VAS 评分有明显提高 ($P<0.05$)^[20]。

OPUS-1 和 OPUS-3 试验中，立他司特组的 VFSS 评分较安慰剂组相比均无显著性差异。OPUS-2 试验中，立他司特组整个试验中平均 VFSS 眼部不适评分下降了 0.91，而安慰剂组下降了 0.57 (疗效评分 0.34, 95% 置信区间为 0.15~0.53, $P=0.0005$)^[19-21]。

从上述实验数据可以看出，在角膜荧光素染色评分、结膜丽丝胺染色评分、VAS 评分、VFSS 评分方面，立他司特组均优于安慰剂组，表明该药疗效明显，可用于干眼症的治疗。

4 耐受性和安全性

立他司特的耐受性和安全性通过以随机、双盲、多中心形式展开的 SONATA 试验评估。试验对象需满足下述条件：年龄大于 18 岁干眼症患者、最好校正视力不低于 0.7、角膜荧光素染色评分至少在一个区域内不低于 2、眼部干燥或者不适 VAS 评分大于等于 40、在过去 6 月使用或 (和) 想要使用人工泪液、泪液分泌试验结果在 1~10 mm。患者使用立他司特 5% 滴眼液 ($n=220$) 或者安慰剂 ($n=111$) 2 次/d，共 360 d。SONATA 试验的主要安全终点是发生眼部和非眼部治疗突发不良事件 (treatment-emergent adverse events, TEAEs)。5% 立他司特组的顺应率为 84.1%，安慰剂组顺应率为 81.1%，表明立他司特滴眼剂使用时具有良好的耐受性。立他司特组眼部 TEAEs 发生率为 53.6%，而安慰剂组发生率为 34.2%。5% 立他司特组和安慰剂组轻微的眼部 TEAEs 发生率分别为 38.6% 和 24.3%，中等 TEAEs 发生率分别为 13.2% 和 7.2%，重度 TEAEs 发生率分别为 1.8% 和 2.7%，无严重 TEAE 病例报道。发生率较高的 TEAEs 分别为滴注部位有刺激感 (立他司特组 15.0%，安慰剂组 4.5%)、

滴注部位有不适反应(立他司特组 13.2%, 安慰剂组 1.8%)、视觉敏锐度下降(立他司特组 11.4%, 安慰剂组 6.3%)、眼干(立他司特组 1.8%, 安慰剂组 5.4%)。统计药物研究相关的眼部 TEAEs 发生率发现, 立他司特组为 40.0%, 安慰剂组为 20.7%。由于眼部 TEAEs, 立他司特组有 8.2%的受试者退出试验, 安慰剂组有 5.4%的患者退出试验, 常见的退出理由有滴注部位有不适反应、滴注部位有刺激或痛感、泪液增多、视觉敏锐度下降、视力模糊。试验中视觉敏锐度虽有下降, 但下降轻微。由于各种原因, 立他司特组使用人工泪液比例为 32.8%, 安慰剂组为 43.9%^[16]。

统计非眼部 TEAEs 率后发现, 立他司特组为 47.3%, 安慰剂组为 36.0%。5%立他司特组和安慰剂组轻微的非眼部 TEAEs 发生率分别为 25.0%和 18.0%, 中等 TEAEs 发生率分别为 17.7%和 12.6%, 重度 TEAEs 发生率分别为 4.5%和 5.4%, 严重 TEAEs 发生率分别为 4.1%和 5.4% (无药物相关 TEAEs)。发生率较高的非眼部 TEAE 为味觉障碍(立他司特组 16.4%, 安慰剂组 1.8%)。统计药物研究相关的非眼部 TEAEs 发生率发现, 立他司特组为 18.6%, 安慰剂组为 5.4%。由于非眼部 TEAEs 立他司特组有 4.1%的受试者退出试验, 安慰剂组有 3.6%的患者退出试验, 常见的退出理由味觉障碍^[16]。

在 OPUS-1、OPUS-2、OPUS-3 试验中报道不良反应与 SONATA 试验中一致。常见的眼部 TEAEs 有滴注部位有刺激感(立他司特组 8%~24%, 安慰剂组 1%~4%)、滴注部位疼痛(立他司特组 22%, 安慰剂组 4%)、滴注部分有不适反应(立他司特组 7%~17%, 安慰剂组 1%~5%)、滴注部位有瘙痒感(立他司特组 7%, 安慰剂组 2%)。总体来看绝大多数眼部 TEAEs 仅为轻度和中度反应。常见的非眼部 TEAEs 为味觉障碍(立他司特组 13%~16%, 安慰剂组 0~0.3%)^[19-22]。

从各阶段的临床试验中可以看出, 对于此药, 患者顺应性良好; 该药的不良反应发生率不高且症状轻微, 这与局部给药途径相关。上述结果说明立他司特临床安全性良好, 可以放心地使用。

5 结语

眼睛是人类获取信息的最主要器官, 其重要性不言而喻。随着电子设备的普及, 生活和工作中接触电子设备的时间越来越长, 患上干眼症的人群呈现逐渐扩大的趋势。治疗干眼症的目的是将泪膜和

表面回复成原始稳定的健康状态, 从而提升患者眼部舒适度和生活质量^[23]。立他司特是 FDA 批准的第一个可以改善和治疗干眼症症状的药物, 其他类似药物只有环孢素。立他司特通过增加泪液的生成来治疗由于炎症导致的眼泪减少的干眼症, 其为眼部局部用药, 且效果明显、耐受性好、副作用轻微, 其市场潜力巨大^[24-25]。有理由相信, 在不久的将来其临床应用会更加广泛。该药以充分了解发病机制为基础, 通过筛选化合物得到效果明显且低毒性的小分子抑制剂, 最后将此分子开发成为制剂并进行临床试验。这一新药研发思路清晰, 目的明确, 成功率高, 值得国内相关机构学习借鉴。

参考文献

- [1] The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007) [J]. *Ocul Surf*, 2007, 5(2): 75-92.
- [2] 刘祖国, 杨文照. 干眼症的发病机制 [J]. *眼科*, 2005, 14(5): 342-345.
- [3] Semba C P, Gadek T R. Development of lifitegrast: a novel T-cell inhibitor for the treatment of dry eye disease [J]. *Clin Ophthalmol*, 2016, 10: 1083-1094.
- [4] Gao J, Morgan G, Tieu D, et al. ICAM-1 expression predisposes ocular tissues to immune-based inflammation in dry eye patients and Sjogrens syndrome-like MRL/lpr mice [J]. *Exp Eye Res*, 2004, 78(4): 823-835.
- [5] Stern M E, Gao J, Schwalb T A, et al. Conjunctival T-cell subpopulations in Sjogren's and non-Sjogren's patients with dry eye [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002, 43(8): 2600-2614.
- [6] Perez V L, Pflugfelder S C, Zhang S, et al. Lifitegrast, a novel integrin antagonist for treatment of dry eye disease [J]. *Ocul Surf*, 2016, 14(2): 207-215.
- [7] 何玉萍, 张文芳, 律鹏, 等. 大学生干眼症的流行病学调查及相关危险因素分析 [J]. *国际眼科杂志*, 2016, 16(6): 1019-1025.
- [8] 陈君明, 李爽, 苏伟隆, 等. 青少年干眼症发病机制和治疗方法的研究进展 [J]. *中国实用医药*, 2016, 11(33): 61-63.
- [9] Allergan Inc. Restasis_ (cyclosporine ophthalmic emulsion) 0.05%: US prescribing information [EB/OL]. (2013-12-05) [2017-03-30]. http://www.allergan.com/assets/pdf/restasis_pi.pdf.
- [10] Shire U S Inc. Xiidra™ (lifitegrast ophthalmic solution) 5% for topical ophthalmic use: US prescribing information [EB/OL]. (2016-07-31) [2017-03-20]. <http://>

- www.shirecontent.com/PI/PDFs/Xiidra_USA_ENG.pdf.
- [11] Zhong M, Gadek TR, Bui M, et al. Discovery and development of 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.
- [12] Murphy C J, Bentley E, Miller PE, 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.
- [13] Sun Y, Zhang R, Gadek T R, et al. Corneal inflammation is inhibited by the LFA-1 antagonist, lifitegrast (SAR 1118) [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2013, 29(4): 395-402.
- [14] Lam H, Bleiden L, de Paiva C S, et al. Tear cytokine profiles in dysfunctional tear syndrome [J]. *Am J Ophthalmol*, 2009, 147(2): 198-205.
- [15] Semba C P, Swearingen D, Smith V L, et al. Safety and pharmacokinetics of a novel lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1) antagonist ophthalmic solution (SAR 1118) in healthy adults [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2011, 27(1): 99-104.
- [16] Donnenfeld E D, Karpecki P M, Majmudar P A, 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.
- [17] Rao V R, Prescott E, Shelke N B, et al. Delivery of SAR 1118 to the retina via ophthalmic drops and its effectiveness in a rat streptozotocin (STZ) model of diabetic retinopathy (DR) [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(10): 5198-5204.
- [18] Semba C P, Torkildsen G L, Lonsdale J D, et al. A phase 2 randomized, double-masked, placebo-controlled study of a novel integrin antagonist (SAR 1118) for the treatment of dry eye. *Am J Ophthalmol [J]*. 2012, 153(6): 1050-1060.
- [19] Sheppard J D, Torkildsen G L, Lonsdale J D, et al. Lifitegrast ophthalmic solution 5.0% for treatment of dry eye disease: results of the OPUS-1 phase 3 study [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(2): 475-483.
- [20] Tauber J, Karpecki P, Latkany R, et al. Lifitegrast ophthalmic solution 5.0% versus placebo for treatment of dry eye disease: results of the randomized phase III OPUS-2 study [J]. *Ophthalmology*. 2015, 122(12): 2423-2431.
- [21] Holland E J, Luchs J, Karpecki P M, et al. Lifitegrast for the treatment of dry eye disease: results of a phase III, randomized, double-masked, placebo-controlled trial (OPUS-3) [J]. *Ophthalmology*, 2017, 121(1): 53-60.
- [22] Holland E J, Whitley W O, Sall K, et al. Lifitegrast clinical efficacy for treatment of signs and symptoms of dry eye disease across three randomized controlled trials [J]. *Curr Med Res Opin*, 2016, 32(10): 1.
- [23] Management and therapy of dry eye disease: report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007) [J]. *Ocul Surf*, 2007, 5(2): 163-178.
- [24] Nichols K K, Nichols J J, Mitchell G L. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease [J]. *Cornea*, 2004, 23(8): 762-770.
- [25] Bartlett J D, Keith M S, Sudharshan L, et al. Associations between signs and symptoms of dry eye disease: a systematic review [J]. *Clin Ophthalmol*, 2015, 9: 1719-1730.