

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2019.09.08

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2019.09.08>

P2Y₂受体激动剂治疗干眼的新进展

许瑶 综述 张晓峰 审校

(苏州大学附属第一医院眼科, 江苏 苏州 215000)

[摘要] 干眼是指以泪膜稳态失衡为主要特征并伴有眼部不适症状的多因素眼表疾病。目前干眼的主要治疗手段包括药物治疗(人工泪液替代疗法、抗炎治疗、免疫抑制治疗)和必要时的手术干预治疗。地夸磷索四钠属于P2Y₂受体激动剂, 是一种治疗干眼的新型药物。它通过刺激位于眼表组织的P2Y₂受体, 促进泪液、黏液、脂质分泌, 增强泪膜稳定性, 从而改善干眼的症状和体征。

[关键词] P2Y₂受体激动剂; 3%地夸磷索四钠滴眼液; 干眼

Recent advances in 3% diquafosol tetrasodium for dry eye

XU Yao, ZHANG Xiaofeng

(Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou Jiangsu 215000, China)

Abstract Dry eye refers to a series of chronic and progressive ocular surface diseases characterized by imbalanced tear film accompanied with ocular discomfort symptoms. The available methods mainly include pharmacotherapy (artificial tears replacement, anti-inflammatory, immunosuppressive therapy) and ophthalmic surgery. P2Y₂ receptor agonist is a novel pharmaceutical agent for dry eye treatment, which could stimulate tear fluid secretion and mucin secretion through binding with P2Y₂ receptors on the ocular surface, so that improve tear film stability and alleviate symptoms of dry eye. 3% diquafosol ophthalmic solution is the only P2Y₂ receptor agonist available for dry eye.

Keywords P2Y₂ receptor agonist; 3% diquafosol tetrasodium; dry eye

目前干眼的全球发病率为5.5%~33.7%^[1]。干眼是一种慢性、进展性疾病, 是一类以泪膜稳态失衡为主要特征并伴有眼部不适症状的多因素眼表疾病^[2]。干眼的治疗手段包括患者教育、物理治疗、药物治疗与必要时的手术干预。

目前, 干眼的治疗药物主要有人工泪液、皮质类固醇激素、非甾体类抗炎药以及免疫抑制剂。近年来, P2Y₂受体激动剂得到越来越多的关注^[3]。3%浓度的地夸磷索四钠(diquafosol tetrasodium, DQS)是一种P2Y₂受体激动剂, 它通

收稿日期 (Date of reception): 2019-08-14

通信作者 (Corresponding author): 张晓峰, Email: zhangxiaofeng@suda.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金青年基金项目 (81700796)。This work was supported by National Natural Science Foundation, China (81700796).

过刺激眼表组织的P2Y₂受体, 达到稳定泪膜、治疗干眼的作用。

截至2019年1月20日, PubMed上收录与“diquafosol”, “P2Y₂ receptor agonist”, “INS365”, “dry eye”相关的文献仅100篇,

且大多集中在2010年之后(图1)。其中临床研究64篇, 动物及其他离体实验36篇。综合国内主要数据库搜索“地夸磷索”或“P2Y₂受体激动剂”或“INS365”与“干眼”等关键词, 结果显示国内相关文献非常少(表1)。

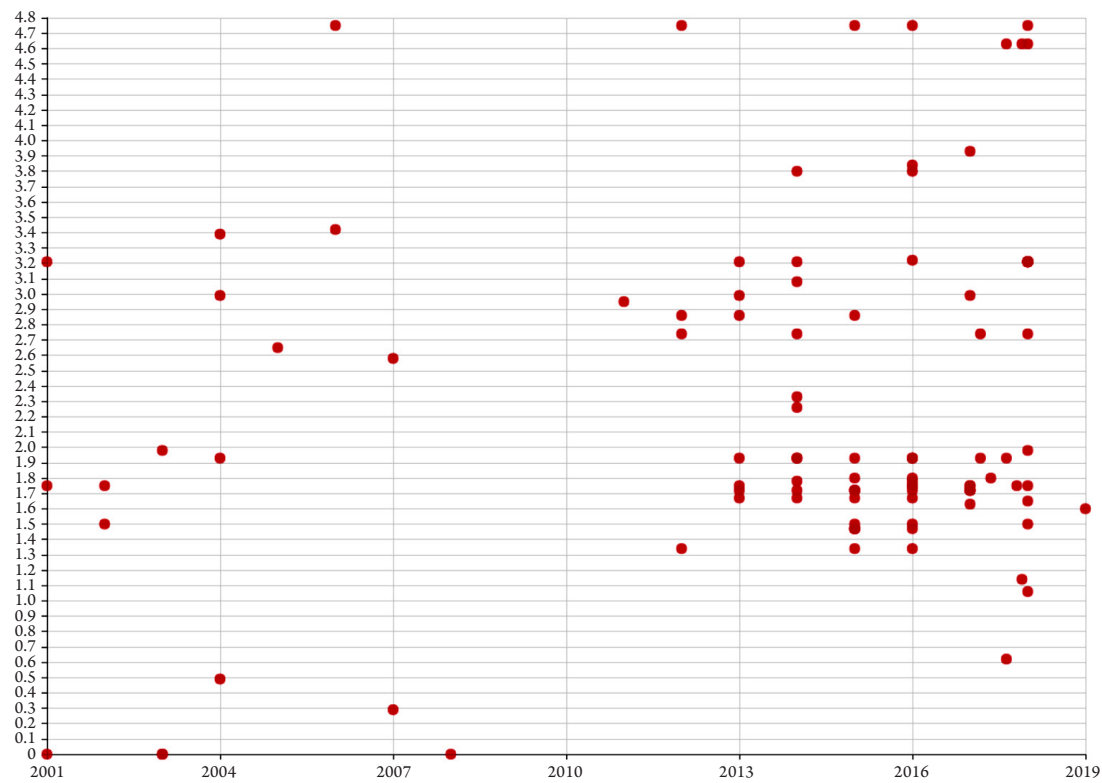


图1 PubMed关于DQS应用干眼治疗研究文献的数量分布
Figure 1 Articles on PubMed related to diquafosol for the treatment of dry eye

表1 国内关于DQS滴眼液应用干眼治疗相关文献
Table 1 Articles related to diquafosol for the treatment of dry eye in China

作者	年份	文章类型
张玉秋等 ^[4]	2014	综述
孙嘉悦等 ^[5]	2016	综述
王欣等 ^[6]	2017	综述
李源等 ^[7]	2018	综述
孙嘉悦 ^[8]	2017	临床试验

1 DQS 药理学机制

嘌呤受体家族由腺苷激活的P1受体和由腺苷酸激活的P2受体组成, 其中P2受体包括P2X及P2Y两大类。P2X受体属于非选择性配体门控离子通道, P2Y受体是G-蛋白偶联受体。P2Y受体包括P2Y₁, P2Y₂, P2Y₄, P2Y₆, P2Y₁₁, P2Y₁₂, P2Y₁₃及P2Y₁₄多种亚型^[3]。各类受体广泛分布于人体的组织和细胞中, 参与到肺部疾病、肿瘤、血管、炎症、免疫等多种病理生理过程。其中备受关注的P2Y₂受体在免疫细胞、上皮细胞、内皮细胞、肾小管以及成骨细胞中都有分布, 它在调节离子通道、细胞增殖、细胞周期, 促进氯离子、水、黏液的分泌, 控制纤毛摆动频率, 肺泡细胞释放表面活性剂等方面发挥重要作用。眼部的P2Y₂受体主要分布于结膜上皮细胞、杯状细胞、角膜上皮细胞以及睑板腺组织, 在调控泪液及黏蛋白分泌中起重要作用^[3]。

眼表黏液具有抵抗外界环境威胁、保持眼表湿润的作用, 分为参与泪膜黏液层构成的分泌型黏液(如MUC5AC)和形成多糖蛋白复合物的膜相关黏液(如MUC1, MUC4, MUC16)。眼表黏液的缺乏会导致一系列眼部疾病, 从轻度干眼到严重的Steven-Johnson综合征。因此, 通过P2Y₂受体作用促进眼表黏液的分泌可能成为治疗眼表疾病研究的新方向。

3%DQS滴眼液作为第一种P2Y₂受体激动剂于2010年在日本上市。动物实验研究发现, DQS可以直接刺激结膜上皮中的功能性P2Y₂受体, 提高细胞内钙离子浓度, 开启Ca²⁺依赖的氯离子通道, 促进氯离子从浆液侧向黏液侧流动, 产生渗透压差, 从而促进泪液分泌^[9]。同时, 通过激活细胞信号和特定转录因子, 上调黏液基因表达, 促进结膜杯状细胞分泌黏液^[10]。

2 DQS 的药物代谢动力学

DQS可快速代谢为尿苷酸、尿苷、尿嘧啶。选取兔作为实验模型, 使用放射性同位素标记的3%DQS进行滴眼实验后, 在角膜及结膜中检测到高浓度的放射性活动, 并在用药5 min后达到峰值。30 min后, 兔模型中就几乎不再能检测到放射性同位素标记的DQS^[11]。对健康人群研究结果显示: 分别使用0.3%, 1%, 3%, 5%DQS滴眼液点

眼6次/d, 连续使用7 d后, 细胞胞浆中的DQS浓度仍然低于最低检测剂量, 同时细胞浆内内源性的尿苷三磷酸、尿苷二磷酸、尿苷酸水平也未发生改变^[11]。

3 3%DQS 滴眼液对干眼动物模型眼表的影响

Choi等^[12]使用皮下注射东莨菪碱诱导鼠干眼模型, 发现3% DQS滴眼液可以同时促进正常鼠及干眼模型鼠分泌结膜黏蛋白。应用3%DQS滴眼液15min后黏蛋白MUC5AC的浓度达到峰值, 同时泪膜稳定性增加, PAS染色阳性结膜杯状细胞减少。

为对比各种干眼治疗药物的促黏液分泌作用(包括分泌黏液以及膜相关黏液), Moon等^[13]在活体干眼大鼠模型中, 分别使用安慰剂、3%DQS、2%瑞巴派特(rebamipide, Reb)、1%强的松、0.05%环孢素A滴眼液, 发现3%DQS滴眼液不仅可以促进两种黏液的分泌, 同时减少炎症因子, 发挥治疗干眼的作用。

尽管在不少动物实验中, 应用3%DQS滴眼液治疗干眼展现出一些优势, 但人体干眼的病理生理过程是慢性进展的, 这与动物干眼模型有很多不同。干眼对角膜结膜上皮细胞、结膜杯状细胞的影响在短期实验中可能无法完全观察到。同时, 药物治疗对于结膜杯状细胞的再生恢复的影响可能也需要更长时间的追踪。

4 3% DQS 滴眼液临床研究

4.1 DQS 促泪液分泌研究

Yokoi等^[14]通过前瞻性随机双盲对照研究, 对20位健康人(角结膜染色分数<3, TBUT >5S, Schirmer I>5 mm, 无干眼不适症状)的双眼随机应用3%DQS和人工泪液滴眼。分别在使用后的5, 10, 15, 30, 60 min 5个时间节点测量角膜中央下方泪河曲率半径, 以此反映眼表泪液量的变化, 通过视觉模拟评分法(Visual Analogue Scale/Score, VAS)评判受试者在实验前后眼部症状的改变。结果发现: 3%DQS滴眼液较人工泪液可以更显著的增加健康人群眼角膜中央下方泪河曲率半径, 且最大泪河曲率半径的改变与实验前基础Schirmer I之间没有线性相关关系; 同时, 受试者实验前后VAS评分也未发生变化, 意味着在排除了滴眼液局部刺激引起的反射性泪腺分泌泪液后, DQS滴眼

液可以不依赖泪腺而促进泪液分泌。

Koh等^[15]针对单纯水液缺乏型干眼患者的研究更加证实DQS促泪液分泌作用。入选者在研究开始前, 停用除不含防腐剂的人工泪液外的其他任何眼药水至少2周, 然后更换为3%DQS滴眼液6次/d点双眼。分别记录研究开始时, 开始后1, 3, 6个月患者的干眼症状、角结膜上皮染色情况、泪河高度以及泪液分泌量。结果证实, 长时间使用3%DQS滴眼液, 可以改善干眼患者的症状体征, 同时增加泪液分泌量及泪膜稳定性。

4.2 DQS 促黏液分泌研究

Shigeyasu等^[16]选取10位除单纯近视外, 无其他眼病的健康受试者。让受试者的右眼点3%DQS滴眼液, 左眼点生理盐水, 通过泪液分泌试纸分别收集滴眼前及滴眼后5, 15, 30, 60 min泪液, 利用高效液相色谱法测定唾液酸浓度, 发现与生理盐水组相比, 3%DQS滴眼液组唾液酸浓度显著升高, 而唾液酸被认为是眼泪黏液如MUC5AC的标志, 进而证实3%DQS滴眼液可以提升健康人群眼泪中黏蛋白的浓度, 而黏蛋白又是泪液黏液层的主要组成部分。虽然唾液酸浓度增加持续时间不长, 15 min后就回到基线水平, 但是分泌黏液被认为在眼球表面形成一层厚且疏松的“黏液毯”。“黏液毯”可以在眼表维持相当长的时间, 从而提高了泪膜的稳定性。这与最近Mun等^[17]证实3%DQS滴眼液可以改善短泪膜破裂时间, 提高干眼患者泪膜稳定性的实验结果相一致。

4.3 DQS 促脂质分泌研究

Amano等^[18]通过前瞻性研究, 对伴有睑板腺功能障碍(meibomian gland dysfunction, MGD)的干眼患者进行时间长于3个月的3% DQS滴眼液治疗, 观察到3%DQS滴眼液可以显著的改善睑板腺的阻塞及睑缘充血, 促进睑板腺脂质分泌, 提高泪液脂质层厚度, 从而改善MGD干眼症患者的症状和体征。这项研究提示: DQS不仅仅可以影响黏液和泪液的分泌, 同时也可以促进脂质的分泌。虽然研究已证实睑板腺脂肪细胞和导管细胞上均有P2Y₂受体基因的表达, 但是局部应用DQS滴眼液是如何穿透睑板腺发挥作用的机制尚无相关研究。

4.4 DQS 缓解干眼疼痛的研究

Kaido等^[19]通过前瞻性实验, 将诊断为短泪膜破裂时间的干眼患者随机分为3%DQS与人工泪液处理组, 利用Cochet Bonnet角膜知觉测量器检测角膜触觉及痛觉变化, 干眼生活质量评分(dry eye-related quality-of-life score, DEQS)来评估患者干眼症状, 发现3%DQS滴眼液和人工泪液均可延长泪膜破裂时间, 缓解角膜疼痛感。与人工泪液组相比, 3%DQS还可以显著增加泪河高度, 更有效的适应泪液环境, 促进角膜知觉的恢复。

4.5 DQS 治疗重度干眼

既往药物对结膜松弛症引起的干眼、顽固性的干燥综合征(Sjogren syndrome, SS)以及移植物抗宿主病相关干眼治疗效果欠佳。结膜松弛症引起的干眼症状, 绝大多数患者需要通过手术干预来缓解, 但是已有的研究^[20]发现: 3%DQS滴眼液可以显著改善患者的主观症状, 提高患者生活满意程度。Jeon等^[21]回顾了38例对人工泪液治疗应答差的干眼患者, 其中11例为原发性SS, 27例非原发性SS患者, 联合使用或者单纯改为3%DQS滴眼液6周, 证实DQS可以有效的改善角结膜染色和泪膜破裂时间, 从而作为人工泪液的替代物或者补充品用于SS或非SS干眼患者的治疗。近年来, 随着骨髓造血干细胞移植手术的广泛开展, 眼移植物抗宿主病(ocular graft-versus-host disease, oGVHD)受到越来越多的关注。日本学者^[22]通过对10例轻至中度移植物抗宿主病相关干眼患者使用3%DQS滴眼液治疗进行回顾分析, 证实长期(平均治疗时间12个月)使用3%DQS滴眼液, 联合/不联合玻璃酸钠滴眼液、维生素A、氧氟沙星、曲尼司特治疗oGVHD是安全、有效的。与基线相比, 使用DQS后VAS量表显示患者的眼部疼痛感减轻, 角膜荧光素及虎红染色明显改善, 泪膜破裂时间延长。

4.6 DQS 联合用药

Kamiya等^[23]在对单一0.1%玻璃酸钠滴眼液治疗应答欠佳的干眼综合征患者联合使用3%DQS滴眼液, 发现较单独使用0.1%玻璃酸钠滴眼液患者, 联合使用组患者的主观症状、泪液量、泪膜破裂时间、荧光素染色及虎红染色评分均有明显的改善。而联合DQS使用组出现的诸如烧灼感、

异物感、眼部疼痛等不良反应与既往研究^[24]报道的DQS滴眼液的相似,这意味着0.1%玻璃酸钠联合3%DQS滴眼液在治疗干眼患者时并未产生新的副作用。因此,对于单纯使用玻璃酸钠治疗效果差的干眼患者可以考虑联合使用DQS滴眼液。随后, Toda等^[25]在接受LASIK治疗后出现的干眼患者,局部分别应用人工泪液、0.3%玻璃酸钠、3%DQS, 0.3%玻璃酸钠联合3%DQS进行治疗,结果发现联合治疗可以加快术后干眼患者症状的恢复,增强泪液功能的恢复。联合治疗组患者的功能视力显著的优于单一治疗组,具体机制可能为DQS促进黏蛋白和水液分泌,而玻璃酸钠提高水的滞留,二者协同提高泪液量进而达到稳定泪膜的作用。

除上述研究,在治疗准分子激光原位角膜磨镶术后^[25-26]、白内障术后^[27-28]、角膜接触镜使用人群^[29]发生的干眼中,3% DQS滴眼液展现出了不同于以往干眼治疗药物的优势。

5 3% DQS 滴眼液治疗安全性

干眼患者使用3% DQS滴眼液的不良反应多为轻度。3%DQS滴眼液的不良反应包括局部异物感、流泪、分泌物增多、结膜充血、水肿、眼部疼痛、睑缘炎等。半数患者的不良反应会在连续使用DQS滴眼液1周后消失,1个月后绝大多数患者的不良反应消失^[11]。目前为止,尚未发现3% DQS滴眼液引起的全身系统性不良反应。裂隙灯检查、眼压、眼底检查、最佳矫正视力等眼部检查也未发现明显改变。结合既往关于苯扎氯铵细胞毒性的研究结果^[30-31], Lee等^[32]通过离体实验发现,3%DQS滴眼液可致角膜上皮细胞发生细胞病变,考虑这可能与制剂内的防腐剂苯扎氯铵相关。

6 结语

3% DQS滴眼液通过作用于眼表P2Y₂受体,发挥稳定泪膜、提升水合的作用,从而减轻干眼患者的症状及体征。3% DQS滴眼液在轻中度干眼的治疗中体现出较好的治疗效果,且尚未发现DQS引起的眼部及全身的严重不良反应。值得注意的是,长时间、大剂量的使用DQS,仍会产生角膜

毒性,尤其是对角膜上皮已经存在损伤的干眼患者,这可能与滴眼液中添加的防腐剂有关。因此,改进3% DQS滴眼液的包装及保质方式是今后的研究方向之一。DQS对眼表神经纤维的影响,适应证以及与其他药物间的相互作用等相关问题均有待深入研究。

参考文献

1. 刘祖国, 王华. 关注干眼慢性疾病管理体系的建设[J]. 中华眼科杂志, 2018, 54(2): 81-83.
LIU Zuguo, WANG Hua. Focusing on the management of chronic dry eye disease[J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2018, 54(2): 81-83.
2. Nelson JD, Craig JP, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II introduction[J]. Ocul Surf, 2017, 15(3): 269-275.
3. Xu P, Feng X, Luan H, et al. Current knowledge on the nucleotide agonists for the P2Y₂ receptor[J]. Bioorg Med Chem, 2018, 26(2): 366-375.
4. 张玉秋. P2Y₂受体激动剂治疗干眼的研究进展[J]. 中华实验眼科杂志, 2014, 32(9): 856-859.
ZHANG Yuqiu. Recent advance in P2Y₂ receptor agonist for the treatment of dry eye[J]. Chinese Journal of Experimental Ophthalmology, 2014, 32(9): 856-859.
5. 孙嘉悦, 刘涛. P2Y₂受体激动剂用于干眼治疗的研究进展[J]. 眼科新进展, 2016, 36(8): 796-800.
SUN Jiayue, LIU Tao. Research progress on P2Y₂ receptor agonists for dry eye[J]. Recent Advances in Ophthalmology, 2016, 36(8): 796-800.
6. 王欣, 柯碧莲. 黏蛋白相关的干眼症治疗药物研究进展[J]. 世界临床药物, 2017, 38(3): 204-209.
WANG Xin, KE Bilian. Recent advances on mucin-associated drugs of dry eye treatment[J]. World Clinical Drugs, 2017, 38(3): 204-209.
7. 李源, 杨林. 干眼病的药物治疗研究进展[J]. 饮食保健, 2018, 5(9): 292.
LI Yuan, YANG Lin. Recent advances on drugs of dry eye treatment[J]. Diet Health, 2018, 5(9): 292.
8. 孙嘉悦. P2Y₂受体在不同年龄干眼患者结膜中的表达研究[D]. 西安: 西安医学院, 2017.
SUN Jiayue. The Expression of P2Y₂ Receptor in Conjunctiva of patients with dry eye at different ages[D]. Xi'an: Xi'an Medical University, 2017.
9. Murakami T, Fujihara T, Horibe Y, et al. Diquafosol elicits increases in net Cl⁻ transport through P2Y₂ receptor stimulation in rabbit

- conjunctiva[J]. *Ophthalmic Res*, 2004, 36(2): 89-93.
10. Terakado K, Yogo T, Kohara Y, et al. Conjunctival expression of the P2Y₂ receptor and the effects of 3% diquafosol ophthalmic solution in dogs[J]. *Vet J*, 2014, 202(1): 48-52.
 11. Keating GM. Diquafosol ophthalmic solution 3 %: a review of its use in dry eye[J]. *Drugs*, 2015, 75(8): 911-922.
 12. Choi KE, Song JS, Kang B, et al. Immediate effect of 3% diquafosol ophthalmic solution on tear MUC5AC concentration and corneal wetting ability in normal and experimental keratoconjunctivitis sicca rat models[J]. *Curr Eye Res*, 2016, 42(5): 666-671.
 13. Moon I, Kang HG, Yeo A, et al. Comparison of ocular surface mucin expression after topical ophthalmic drug administration in dry eye-induced mouse model[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2018, 34(9): 612-620.
 14. Yokoi N, Kato H, Kinoshita S. Facilitation of tear fluid secretion by 3% diquafosol ophthalmic solution in normal human eyes[J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 157(1): 85-92.
 15. Koh S, Ikeda C, Takai Y, et al. Long-term results of treatment with diquafosol ophthalmic solution for aqueous-deficient dry eye[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2013, 57(5): 440-446.
 16. Shigeyasu C, Hirano S, Akune Y, et al. Diquafosol Tetrasodium Increases the Concentration of Mucin-like Substances in Tears of Healthy Human Subjects[J]. *Curr Eye Res*, 2015, 40(9): 878-883.
 17. Mun Y, Kwon JW, Oh JY. Therapeutic effects of 3% diquafosol ophthalmic solution in patients with short tear film break-up time-type dry eye disease[J]. *BMC Ophthalmol*, 2018, 18(1): 237.
 18. Amano S, Inoue K. Effect of topical 3% diquafosol sodium on eyes with dry eye disease and meibomian gland dysfunction[J]. *Clin Ophthalmol*, 2017, 11: 1677-1682.
 19. Kaido M, Kawashima M, Shigeno Y, et al. Randomized controlled study to investigate the effect of topical diquafosol tetrasodium on corneal sensitivity in short tear break-up time dry eye[J]. *Adv Ther*, 2018, 35(5): 697-706.
 20. Yamaguchi M, Nishijima T, Shimazaki J, et al. Clinical usefulness of diquafosol for real-world dry eye patients: a prospective, open-label, non-interventional, observational study[J]. *Adv Ther*, 2014, 31(11): 1169-1181.
 21. Jeon HS, Hyon JY. The efficacy of diquafosol ophthalmic solution in non-sjögren and Sjögren syndrome dry eye patients unresponsive to artificial tear[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2016, 32(7): 463-468.
 22. Yamane M, Ogawa Y, Fukui M, et al. Long-term topical diquafosol tetrasodium treatment of dry eye disease caused by chronic graft-versus-host disease: a retrospective study[J]. *Eye Contact Lens*, 2018, 44(Suppl 2): S215-S220.
 23. Kamiya K, Nakanishi M, Ishii R, et al. Clinical evaluation of the additive effect of diquafosol tetrasodium on sodium hyaluronate monotherapy in patients with dry eye syndrome: a prospective, randomized, multicenter study[J]. *Eye (Lond)*, 2012, 26(10): 1363-1368.
 24. Tauber J, Davitt W F, Bokosky J E, et al. Double-masked, placebo-controlled safety and efficacy trial of diquafosol tetrasodium (INS365) ophthalmic solution for the treatment of dry eye[J]. *Cornea*, 2004, 23(8): 784-792.
 25. Toda I, Ide T, Fukumoto T, et al. Combination therapy with diquafosol tetrasodium and sodium hyaluronate in patients with dry eye after laser in situ keratomileusis[J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 157(3): 616-622.
 26. Mori Y, Nejima R, Masuda A, et al. Effect of diquafosol tetrasodium eye drop for persistent dry eye after laser in situ keratomileusis[J]. *Cornea*, 2014, 33(7): 659-662.
 27. Cui L, Li Y, Lee HS, et al. Effect of diquafosol tetrasodium 3% on the conjunctival surface and clinical findings after cataract surgery in patients with dry eye[J]. *Int Ophthalmol*, 2018, 38(5): 2021-2030.
 28. Miyake K, Yokoi N. Influence on ocular surface after cataract surgery and effect of topical diquafosol on postoperative dry eye: a multicenter prospective randomized study[J]. *Clin Ophthalmol*, 2017, 11: 529-540.
 29. Shigeyasu C, Yamada M, Akune Y, et al. Diquafosol for soft contact lens dryness: clinical evaluation and tear analysis[J]. *Optom Vis Sci*, 2016, 93(8): 973-978.
 30. Brasnu E, Brignole-Baudouin F, Riancho L, et al. In vitro effects of preservative-free tafluprost and preserved latanoprost, travoprost, and bimatoprost in a conjunctival epithelial cell line[J]. *Curr Eye Res*, 2008, 33(4): 303-312.
 31. de Saint Jean M, Debbasch C, Brignole F, et al. Toxicity of preserved and unpreserved beta-blocker eyedrops in an in vitro model of human conjunctival cells[J]. *J Fr Ophtalmol*, 2000, 23(2): 111-121.
 32. Lee JH, Lee JS, Kim S, et al. Comparison of cytotoxicities and wound healing effects of diquafosol tetrasodium and hyaluronic acid on human corneal epithelial cells[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2017, 21(2): 189-195.
- 本文引用: 许瑶, 张晓峰. P2Y₂受体激动剂治疗干眼的新进展[J]. 眼科学报, 2019, 34(4): 254-259. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2019.09.08
- Cite this article as: XU Yao, ZHANG Xiaofeng. Recent advances in 3% diquafosol tetrasodium for dry eye[J]. *Yan Ke Xue Bao*, 2019, 34(4): 254-259. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2019.09.08