

0.1%盐酸奥洛他定、0.025%富马酸酮替芬、0.05%盐酸依匹斯汀、0.05%依美斯汀和0.1%醋酸氟米龙滴眼液治疗季节性过敏性鼻炎的疗效：一项安慰剂对照环境试验

原文标题：Efficacy of olopatadine HCl 0.1%, ketotifen fumarate 0.025%, epinastine HCl 0.05%, emedastine 0.05% and fluorometholone acetate 0.1% ophthalmic solutions for seasonal allergic conjunctivitis: a placebo-controlled environmental trial

Acta Ophthalmologica 2009; 87: 549–554 · Mehmet Borazan, Aylin Karalezli, Yonca Aydin Akova, Ahmet Akman, Halil Kiyici, Selim S. Erbek (土耳其安卡拉 Baskent 大学医学院眼科、病理科、耳鼻喉科)

摘要

目的：比较奥洛他定、富马酸酮替芬、依匹斯汀、依美斯汀和醋酸氟米龙滴眼液在预防季节性过敏性鼻炎（SAC）体征和症状方面的临床疗效及其对眼表指标的影响。

方法：本研究为前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照研究。共 100 例 SAC 患者被随机分入五组，分别给予奥洛他定、富马酸酮替芬、依匹斯汀、依美斯汀或醋酸氟米龙，每日滴眼 2 次，共 2 周。每位患者一眼使用研究药物，另一眼使用安慰剂。过敏性鼻炎的体征和症状（瘙痒、充血、流泪、球结膜水肿和眼睑肿胀）按 4 级评分法评分。每项症状在基线以及治疗 1 周和 2 周后分别评估。眼表指标通过结膜印迹细胞学检查评估。

结果：在第 1 周和第 2 周，所有抗过敏药物在缓解瘙痒、充血、流泪、球结膜水肿和眼睑肿胀方面均显著优于安慰剂。在所有随访时点，醋酸氟米龙在减轻瘙痒和充血方面均显著弱于其他药物。与安慰剂相比，所有治疗后印迹细胞学检查的眼表结果均显著改善。

结论：在 SAC 患者中，奥洛他定、酮替芬、依匹斯汀和依美斯汀在预防瘙痒和充血方面较醋酸氟米龙更为有效。所有抗过敏药物在减轻流泪、球结膜水肿和眼睑肿胀方面效果相近。我们的数据显示，SAC 患者经抗过敏药物治疗后印迹细胞学参数有所改善。

关键词：依美斯汀 — 依匹斯汀 — 醋酸氟米龙 — 富马酸酮替芬 — 奥洛他定 — 季节性过敏性鼻炎

引言

季节性过敏性鼻炎（SAC）是累及眼部最常见的过敏性疾病，估计全球患病率约为 15–20%（Weeke 1987; Abelson et al. 1993）。它是由 IgE 介导的、针对环境抗原的 1 型超敏反应。受累患者可对多种物质过敏，包括花粉、螨虫、霉菌和动物皮屑等空气传播过敏原（Abelson & Schaefer 1993）。

SAC 的主要症状是眼部瘙痒。其他体征和症状包括结膜充血、流泪、黏液性分泌物、球结膜水肿和眼睑水肿。肥大细胞在 SAC 的发病机制中起重要作用（Irani et al. 1990）。特异性抗原与结膜肥大细胞结合可导致肥大细胞脱颗粒，释放组胺、类胰蛋白酶、白三烯、细胞因子和血小板活化因子等介质（Leonardi 1999, 2000）。组胺是主要介质（Bonini 1999）。这种血管活性胺可诱发过敏性鼻炎的主要体征和症状。

管理过敏性鼻炎最有效的方法是识别致病抗原并避免接触；然而这通常难以实现，因为大多数抗原经空气传播（Verin et al. 2001）。SAC 的药物治疗包括 H-1 受体阻断、肥大细胞稳定化，以及阻断细胞因子产生和前列腺素形成（Bielory 2002）。由于能快速缓解瘙痒和充血，局部组胺 H-1 受体拮抗剂是治疗眼部过敏性疾病的主要手段。近年来，一些抗过敏药物被证实具有双重作用（即抗组胺和肥大细胞稳定特性）。这种双重作用既能在急性期控制过敏性鼻炎的体征和症状（称为“抗组胺作用”），又能长期防止肥大细胞脱颗粒（称为“膜稳定作用”）（Aguilar 2000）。

盐酸奥洛他定 0.1% (Patanol®; Alcon Laboratories, Fort Worth, TX, USA) 是兼具选择性抗组胺和肥大细胞稳定作用的单一分子, 可抑制即刻超敏反应, 耐受性良好 (Aguilar 2000; Leonardi & Abelson 2003)。富马酸酮替芬 0.025% (Zaditen®; Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland) 源自赛庚啶——一种5-羟色胺和组胺拮抗剂。它具有三种独立的药理机制, 似乎共同贡献于其抗过敏效应: 抑制组胺 H-1 受体、稳定肥大细胞, 以及阻止嗜酸性粒细胞聚集 (Grant et al. 1990)。盐酸依匹斯汀 0.05% (Relestat®; Allergan Pharmaceuticals, Westport, Ireland) 是一种多作用治疗药物, 兼具抗组胺活性、肥大细胞稳定活性和抑制炎症介质释放的抗炎特性 (Kohyama et al. 1997; Amon et al. 2000)。富马酸依美斯汀 0.05% (Emadine®; Alcon-Couvreur NV, Puurs, Belgium) 是一种新型强效 H-1 受体拮抗剂 (Sharif et al. 1994), 在临床实践中疗效确切 (Yanni et al. 1994; Secchi et al. 2000), 并能在体外调节由组胺刺激的结膜上皮细胞的细胞因子产生 (Weimer et al. 1998)。富马酸依美斯汀是一种新型苯并咪唑衍生物, 具有强效且高度选择性的 H-1 抗组胺活性。醋酸氟米龙 0.1% (Flarex®; Alcon Laboratories) 等皮质类固醇是强效抗炎药物 (Leibowitz et al. 1984; Akman et al. 1998)。在过敏反应中, 皮质类固醇抑制细胞因子和前列腺素等促炎介质的产生, 从而在过敏反应的迟发相抑制嗜酸性粒细胞和其他白细胞向组织的募集。

尽管本研究所用的大多数药物在既往研究中已相互比较过, 但据我们所知, 这是首项在生活环境条件相似的同类患者人群中对所有五种药物进行头对头比较的研究。本环境研究比较了奥洛他定、富马酸酮替芬、依匹斯汀、依美斯汀、氟米龙和安慰剂滴眼液在抑制 SAC 体征和症状方面的疗效。

材料与方

这项前瞻性、双盲、随机、单中心、安慰剂对照比较研究共纳入 100 例 SAC 患者 (男 44 例, 女 56 例; 平均年龄 26.20 ± 10.07 岁, 范围 10–55 岁), 病程 ≥ 2 年。患者需具有临床活动性过敏性结膜炎病史, 且过敏超敏反应诊断试验 (即皮肤点刺试验) 阳性。在土耳其, SAC 患者在 4 月和 5 月症状和体征最为严重 (Yaylali et al. 2003), 因此为避免过敏原数量的波动, 本研究于 2006 年 4 月开始, 2007 年 5 月完成。每位患者均签署书面知情同意书。Baskent 大学机构伦理委员会批准了研究方案。

排除标准包括: 存在活动性眼部感染或严重眼部病变、干眼综合征病史、睑缘炎、既往 3 个月内接受过眼部手术、佩戴角膜接触镜、妊娠和哺乳, 以及已知对研究药物任何成分 (包括苯扎氯铵) 过敏者。

受试者被随机分入五组, 一眼接受抗过敏药物 (盐酸奥洛他定 0.1%, Patanol®, 第 1 组; 富马酸酮替芬 0.025%, Zaditen®, 第 2 组; 盐酸依匹斯汀 0.05%, Relestat®, 第 3 组; 富马酸依美斯汀 0.05%, Emadine®, 第 4 组; 醋酸氟米龙 0.1%, Flarex®, 第 5 组), 另一眼接受安慰剂 (赋形剂滴眼液), 均为每日 2 次 (b.i.d.), 共 14 天。研究药物采用外观相同的容器包装, 使患者和研究者均保持盲态。

眼部瘙痒、结膜充血和流泪等主要眼部体征和症状由患者评估。球结膜水肿和眼睑肿胀等其他体征和症状由研究者在每次随访时评估。SAC 的体征和症状在基线以及第 7 天和第 14 天采用 4 级评分法进行评分和评估 (0 = 无, 1 = 轻度, 2 = 中度, 3 = 重度)。

所有受试者双眼均在治疗前后进行结膜印迹细胞学检查。局部麻醉后, 用硝酸纤维素醋酸酯滤纸 (Sartorius AG, Göttingen, Germany) 压贴于邻近角膜缘的颞上方球结膜获取印迹细胞学样本。样本置于 4 °C 的 95% 乙醇中保存, 经 periodic acid Schiff (PAS) 染色, 由一位对研究方案设盲的研究者分级 (Nelson & Wright 1984)。

统计学分析

统计学分析采用 SPSS 9.0 版软件 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 进行。SAC 眼部体征和症状的组间比较采用卡方检验。P 值 < 0.05 认为差异有统计学意义。

结果

所有 SAC 患者均完成了研究。各组间人口学资料差异无统计学意义 (表1)。

表1 研究对象的人口学特征。SD = 标准差。

患者特征	奥洛他定组 (n = 20)	酮替芬组 (n = 20)	依匹斯汀组 (n = 20)	依美斯汀组 (n = 20)	氟米龙组 (n = 20)
年龄 (岁) , mean ± SD	26.9 ± 10.6	26.1 ± 7.9	29.3 ± 12.8	26.6 ± 9.1	22.05 ± 8.7
性别 (男/女)	10/10	10/10	7/13	9/11	8/12

表2 列出了每次检查时过敏性结膜炎体征和症状的评分。各组基线评分差异无统计学意义。在所有随访时点，所有组中药物处理眼的眼部瘙痒、结膜充血、流泪、球结膜水肿和眼睑肿胀评分均较安慰剂处理眼显著改善 ($p < 0.001$)。在所有随访时点，氟米龙组眼部瘙痒和结膜充血的改善程度均显著低于其他所有组。尽管流泪、球结膜水肿和眼睑肿胀评分在所有组均有临床改善，但组间差异无统计学意义。

表2 研究对象的眼部体征和症状评分。数据以中位数 (范围) 表示。

	瘙痒	充血	流泪	眼睑肿胀	球结膜水肿
基线 奥洛他定	2.60 (2–3)	2.60 (2–3)	1.55 (1–2)	1.00 (0–2)	1.15 (1–2)
基线 安慰剂	2.50 (2–3)	2.60 (2–3)	1.55 (1–2)	1.00 (0–2)	1.10 (1–2)
P 值	0.376	0.626	0.624	1.000	0.50
第1周 奥洛他定	0.84 (0–2)	0.95 (0–1)	0.60 (0–1)	0.30 (0–1)	0.30 (0–1)
第1周 安慰剂	2.32 (1–3)	2.55 (2–3)	1.35 (1–2)	0.95 (0–2)	0.95 (0–1)
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
第2周 奥洛他定	0.60 (0–1)	0.80 (0–1)	0.45 (0–1)	0.25 (0–1)	0.20 (0–1)
第2周 安慰剂	2.21 (1–3)	2.47 (1–3)	1.30 (1–2)	0.89 (0–2)	0.90 (0–1)
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
基线 酮替芬	2.70 (2–3)	2.75 (2–3)	1.45 (1–2)	1.05 (1–2)	1.20 (1–2)
基线 安慰剂	2.65 (2–3)	2.70 (2–3)	1.45 (1–2)	1.10 (1–2)	1.10 (1–2)
P 值	0.50	0.50	0.624	0.50	0.331
第1周 酮替芬	0.94 (0–2)	1.10 (1–2)	0.50 (0–1)	0.35 (0–1)	0.40 (0–1)
第1周 安慰剂	2.45 (2–3)	2.65 (2–3)	1.25 (1–2)	1.00 (0–2)	1.00 (1–1)
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
第2周 酮替芬	0.80 (0–1)	0.95 (0–2)	0.45 (0–1)	0.30 (0–1)	0.25 (0–1)
第2周 安慰剂	2.39 (1–3)	2.60 (2–3)	1.15 (1–2)	0.95 (0–1)	0.95 (0–1)
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
基线 依匹斯汀	2.55 (2–3)	2.65 (2–3)	1.30 (1–2)	1.15 (1–2)	1.21 (0–2)
基线 安慰剂	2.60 (2–3)	2.80 (2–3)	1.35 (1–2)	1.05 (0–2)	1.15 (1–2)
P 值	0.50	0.240	0.50	0.549	0.409
第1周 依匹斯汀	1.15 (1–2)	1.25 (1–2)	0.45 (0–1)	0.20 (0–1)	0.20 (0–1)
第1周 安慰剂	2.44 (1–3)	2.75 (2–3)	1.15 (1–2)	0.95 (0–2)	1.05 (1–2)
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
第2周 依匹斯汀	1.00 (1–1)	1.10 (1–2)	0.30 (0–1)	0.15 (0–1)	0.15 (0–1)
第2周 安慰剂	2.33 (1–3)	2.70 (2–3)	1.10 (1–2)	0.90 (0–1)	1.00 (0–2)
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
基线 依美斯汀	2.60 (2–3)	2.70 (2–3)	1.45 (1–2)	1.15 (1–2)	1.20 (1–2)
基线 安慰剂	2.50 (2–3)	2.65 (2–3)	1.60 (1–2)	1.20 (1–2)	1.25 (1–2)
P 值	0.376	0.50	0.264	0.50	0.50
第1周 依美斯汀	1.15 (1–2)	1.40 (1–2)	0.70 (0–1)	0.45 (0–1)	0.45 (0–1)
第1周 安慰剂	2.32 (1–3)	2.60 (2–3)	1.40 (1–2)	1.11 (0–2)	1.15 (1–2)
P 值	< 0.001	< 0.001	0.001	0.003	0.001
第2周 依美斯汀	1.00 (1–1)	1.25 (1–2)	0.60 (0–1)	0.40 (0–1)	0.30 (0–1)
第2周 安慰剂	2.28 (1–3)	2.53 (1–3)	1.30 (1–2)	1.11 (0–2)	1.10 (1–2)
P 值	< 0.001	< 0.001	0.001	0.001	0.001

	瘙痒	充血	流泪	眼睑肿胀	球结膜水肿
基线 氟米龙	2.60 (2-3)	2.70 (2-3)	1.40 (1-2)	1.30 (1-2)	1.20 (1-2)
基线 安慰剂	2.55 (2-3)	2.80 (2-3)	1.40 (1-2)	1.30 (1-2)	1.30 (1-2)
P 值	0.50	0.358	0.626	0.634	0.358
第1周 氟米龙	1.70 (1-2)	1.85 (1-2)	0.50 (0-1)	0.55 (0-1)	0.50 (0-1)
第1周 安慰剂	2.35 (2-3)	2.75 (2-3)	1.15 (1-2)	1.25 (1-2)	1.21 (0-2)
P 值	0.001	< 0.001	0.001	0.001	0.001
第2周 氟米龙	1.50 (1-2)	1.75 (1-2)	0.40 (0-1)	0.40 (0-1)	0.45 (0-1)
第2周 安慰剂	2.30 (2-3)	2.65 (2-3)	1.11 (0-2)	1.20 (1-2)	1.16 (0-2)
P 值	< 0.001	< 0.001	0.001	< 0.001	0.001

在安慰剂处理眼中，第 7 天和第 14 天的瘙痒和流泪评分较基线显著降低。安慰剂处理眼第 7 天与第 14 天之间的瘙痒和流泪评分无显著差异。

表3 列出了所有组的结膜印迹细胞学评分。治疗结束时，药物处理眼的结膜印迹细胞学评分显著低于安慰剂处理眼 ($p < 0.01$)。尽管奥洛他定、富马酸酮替芬和依匹斯汀处理眼的眼表状况更好，但各治疗组间未发现显著差异。

表3 研究对象的结膜印迹细胞学评分。数据以中位数（范围）表示。

组别	治疗前	治疗后
奥洛他定	2.44 (1-3)	1.27 (0-2)
安慰剂	2.44 (1-3)	2.25 (1-3)
P 值	1.000	0.004
酮替芬	2.36 (1-3)	1.26 (0-2)
安慰剂	2.36 (1-3)	2.18 (1-3)
P 值	1.000	0.004
依匹斯汀	2.36 (1-3)	1.27 (0-2)
安慰剂	2.36 (1-3)	2.25 (0-3)
P 值	1.000	0.005
依美斯汀	2.31 (1-3)	1.42 (0-2)
安慰剂	2.31 (1-3)	2.23 (1-3)
P 值	1.000	0.008
氟米龙	2.26 (1-3)	1.35 (1-2)
安慰剂	2.26 (1-3)	2.12 (1-3)
P 值	1.000	0.004

讨论

已有多种药物性抗过敏药物用于预防 SAC 的眼部体征和症状，包括血管收缩剂/抗组胺滴眼液、肥大细胞稳定剂和皮质类固醇。具体抗过敏药物的选择往往取决于过敏病情的严重程度以及特别困扰患者的症状（Friedlaender 2006）。近年来，奥洛他定、酮替芬和依匹斯汀等具有多重作用机制的新型抗过敏药物相继问世。最新出现的抗过敏药物是盐酸依匹斯汀。奥洛他定（Berdy et al. 2002；Avunduk et al. 2005；Kamis et al. 2006）、酮替芬（Aguilar 2000；Kid et al. 2003）、依匹斯汀（Abelson et al. 2004；Friedlaender et al. 2004）和依美斯汀（Verin et al. 2001；D'Arienzo et al. 2002）的疗效已在多种过敏性结膜炎的临床和环境模型（包括结膜过敏原激发试验 CAC）中得到证实。

依匹斯汀的适应证是预防与过敏性结膜炎相关的瘙痒（Friedlaender 2006）。依匹斯汀的作用机制已被广泛研究。它对组胺 H-1 和 H-2 受体均有亲和力（Bielory & Ghafoor 2005）。阻断组胺受体可下调细胞间黏附分子-1 的表达，并可能产生抗炎作用（Bielory et al. 2005）。在采用 CAC 模型的人体临床试验中，依匹斯汀在预防瘙痒、球结膜水肿、流泪和充血方面优于安慰剂（Abelson et al. 2004）。在 SAC

方面，近期研究显示依匹斯汀在 3 分钟内即可在 H-1 受体上达到高于奥洛他定或酮替芬的效力水平；此外，依匹斯汀与 H-1 受体的相互作用时间可能格外持久 (Brubaker et al. 2006)。这些观察结果可能为临床试验中观察到的依匹斯汀起效迅速、作用持久提供了药理学基础 (Abelson et al. 2004; Friedlaender et al. 2004)。依匹斯汀的疗效也在其他环境研究中得到证实 (Whitcup et al. 2004)，该药在控制眼部瘙痒方面较赋形剂更有效，在控制眼部瘙痒和充血方面与左卡巴斯汀相当。依匹斯汀耐受性良好。在本研究中，依匹斯汀在减轻 SAC 眼部体征和症状方面较安慰剂更有效，且其控制 SAC 体征和症状的疗效与其他抗过敏药物（氟米龙除外）相当。

奥洛他定和酮替芬滴眼液每日 2 次给药的疗效和耐受性已在过敏性结膜炎患者的比较研究中得到证实 (Aguilar 2000; Kateralis et al. 2002)。一项研究的作者发现，与酮替芬相比，奥洛他定疗效更优，且能更快缓解 SAC 的体征和症状 (Aguilar 2000)。在一项环境研究中，Leonardi & Zafirakis (2004) 发现显著更多的患者偏好奥洛他定而非酮替芬。在一项 CAC 模型中，Lanier et al. (2004) 报道奥洛他定在控制过敏性结膜炎相关的瘙痒、充血和球结膜水肿方面显著优于依匹斯汀。在既往一项安慰剂对照研究中，Avunduk et al. (2005) 报道，与人工泪液替代品相比，奥洛他定和酮替芬在 SAC 患者中疗效更好、耐受性更佳。在本研究中，奥洛他定和酮替芬在预防 SAC 眼部体征和症状方面显著优于安慰剂；然而，我们未发现奥洛他定、酮替芬与其他药物之间存在统计学显著差异。除氟米龙外，其他药物之间均未发现统计学显著差异。所有活性治疗均较安慰剂更有效。

在组胺激发和过敏原激发的结膜炎临床前模型中，富马酸依美斯汀被证明是一种选择性、局部起效、强效的抗组胺药，起效迅速且作用持续时间可接受 (Yanni et al. 1994)。依美斯汀的疗效和安全性已在多项研究中得到报道。Verin et al. (2001) 在一项环境研究中评估了依美斯汀与左卡巴斯汀的疗效和安全性，发现依美斯汀滴眼液每日 2 次在预防和治疗 4 岁以上成人和儿童过敏性结膜炎的体征和症状方面较左卡巴斯汀滴眼液更有效。Secchi et al. (2000) 发现依美斯汀每日 2 次在减轻与 SAC 相关的球结膜水肿、眼睑肿胀及过敏性结膜炎其他体征和症状方面较左卡巴斯汀更有效。D'Arienzo et al. (2002) 在人体 CAC 模型中比较了依美斯汀和酮替芬滴眼液的疗效，发现二者在急性过敏性结膜炎中的止痒效力无显著差异。在本研究中，依美斯汀与安慰剂相比显著减轻了 SAC 的眼部体征和症状。除氟米龙外，我们未发现其他药物之间存在统计学显著差异。在每日 2 次的给药方案期间，过敏性结膜炎眼部体征和症状的减轻和控制得以维持。

多项研究已证实局部皮质类固醇在过敏性结膜炎中的疗效和耐受性。醋酸泼尼松龙等强效类固醇可获得更好的治疗效果，但我们选择使用效力较低的醋酸氟米龙，因其不良反应发生率较低。在本研究中，醋酸氟米龙在减轻 SAC 体征和症状方面较安慰剂更有效。然而，奥洛他定、酮替芬、依匹斯汀和依美斯汀在缓解瘙痒和结膜充血方面较醋酸氟米龙更有效。尽管其他体征在所有抗过敏药物组均有临床改善，但组间无统计学显著差异。局部皮质类固醇可考虑用于治疗严重的季节性眼部过敏症状，但应避免长期使用，因为存在白内障形成和青光眼风险等威胁视力的眼部不良反应。

安慰剂组平均瘙痒和流泪评分的下降很可能与过敏原被冲刷以及安慰剂滴眼液对眼表的润滑作用有关。

多项研究已证实结膜印迹细胞学能够测量局部抗过敏药物治疗后的眼表指标。在过敏性结膜炎患者中，局部奥洛他定治疗后印迹细胞学参数被证明有所改善 (Dogru et al. 2002; Avunduk et al. 2005)。本研究旨在描述 SAC 患者眼表的改变，并通过测量印迹细胞学指标分析抗过敏药物的作用。比较了接受抗过敏药物和安慰剂治疗的 SAC 患者的结膜印迹细胞学分级。治疗前 SAC 患者的印迹细胞学眼表检查显示明显的杯状细胞丢失和较重的鳞状化生，提示存在显著的眼表炎症。治疗后所有患者的结膜杯状细胞密度和鳞状化生均有改善。抗过敏治疗所取得的改善被认为反映了肥大细胞脱颗粒及过敏介质对眼表上皮毒性作用的抑制。然而，各药物之间在印迹细胞学方面无显著差异。结膜印迹细胞学与症状评分并不相关，而抗过敏药物在减轻眼部瘙痒和结膜充血方面较醋酸氟米龙更有效。这一矛盾可能与印迹细胞学评估时间较早（治疗后 2 周）有关，因为奥洛他定、富马酸酮替芬和依匹斯汀的肥大细胞稳定作用在治疗 4 周后才达到最大。有必要开展进一步研究，评估 SAC 患者长期接受抗过敏药物治疗后的结膜印迹细胞学变化，并证实结膜杯状细胞密度和鳞状化生的改善。

这项针对 SAC 患者的环境研究结果提示, 盐酸奥洛他定 0.1%、富马酸酮替芬 0.025%、盐酸依匹斯汀 0.05%、富马酸依美斯汀 0.05% 和醋酸氟米龙 0.1% 滴眼液在所有时间点均较安慰剂更有效地快速缓解 SAC 的眼部体征和症状。在所有随访时点, 醋酸氟米龙在减轻眼部瘙痒和结膜充血方面均不如其他抗过敏药物。在 SAC 的早期阶段, 抗组胺药和肥大细胞稳定剂优于醋酸氟米龙。所有活性治疗均耐受良好。此外, 抗过敏药物治疗还可改善结膜印迹细胞学参数。

参考文献

Abelson MB & Schaefer K (1993): Conjunctivitis of allergic origin: immunologic mechanisms and current approaches to therapy. *Surv Ophthalmol* 38: 115–132.

Abelson MB, George MA & Garofalo C (1993): Differential diagnosis of ocular allergic disorders. *Ann Allergy* 70: 95–109.

Abelson MB, Gomes P, Crampton HJ, Schiffman RM, Bradford RR & Whitcup SM (2004): Efficacy and tolerability of ophthalmic epinastine assessed using the conjunctival antigen challenge model in patients with a history of allergic conjunctivitis. *Clin Ther* 26: 35–47.

Aguilar AJ (2000): Comparative study of clinical efficacy and tolerance in seasonal allergic conjunctivitis management with 0.1% olopatadine hydrochloride versus 0.05% ketotifen fumarate. *Acta Ophthalmol Scand* 78: 52–55.

Akman A, Irkec M & Orhan M (1998): Effects of Iodoxamide, disodium cromoglycate and fluorometholone on tear leukotriene levels in vernal conjunctivitis. *Eye* 12: 291–295.

Amon U, Gibbs BF, Buss G & Nitschke M (2000): In vitro investigations with the histamine H-1 receptor antagonist, epinastine (WAL 801 CL), on isolated human allergic effector cells. *Inflamm Res* 49: 112–116.

Avunduk AM, Tekelioglu Y, Turk A & Akyol N (2005): Comparison of effects of ketotifen fumarate 0.025% and olopatadine HCl 0.1% ophthalmic solutions in seasonal allergic conjunctivitis: a 30-day, randomized, double-masked, artificial tear substitute-controlled trial. *Clin Ther* 27: 1392–1402.

Berdy GJ, Stoppel JO & Epstein AB (2002): Comparison of the clinical efficacy and tolerability of olopatadine hydrochloride 0.1% ophthalmic solution and loteprednol etabonate 0.2% ophthalmic suspension in the conjunctival allergen challenge model. *Clin Ther* 24: 918–929.

Bielory L (2002): Update on ocular allergy treatment. *Expert Opin Pharmacother* 3: 541–553.

Bielory L & Ghafoor S (2005): Histamine receptors and the conjunctiva. *Curr Opin Allergy Immunol* 5: 437–440.

Bielory L, Lien KW & Bigelsen S (2005): Efficacy and tolerability of newer antihistamines in the treatment of allergic conjunctivitis. *Drugs* 65: 215–228.

Bonini S (1999): The early and late phases of the ocular allergic reaction. Presented at the Second International Symposium. Challenges, Strategies and Tools to Optimize the Management of Ocular Allergy. 22–25 June 1999, Leeds Castle, Kent, UK.

Brubaker K, Wright RC, Yerxa BR, Bayer JL (2006): In vitro analysis of antagonism of the histamine H-1 receptor by epinastine: a kinetic comparison with other marketed compounds. Poster presented at Annual Meeting of The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), E-abstract 4975.

D'Arienzo PA, Leonardi A & Bensch G (2002): Randomized, double-masked, placebo-controlled comparison of the efficacy of emedastine difumarate 0.05% ophthalmic solution and ketotifen fumarate 0.025% ophthalmic solution in the human conjunctival allergen challenge model. *Clin Ther* 24: 409–416.

Dell SJ, Lowry GM, Northcutt CA, Hoves J, Novack GD & Hart K (1998): A randomized, double-masked, placebo-controlled parallel study of 0.2% loteprednol etabonate in patients with seasonal allergic conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 102: 251–255.

Dogru M, Ozmen A, Erturk H, Sanli O & Karatas A (2002): Changes in tears function and the ocular surface after topical olopatadine treatment for allergic conjunctivitis: an open-label study. *Clin Ther* 24: 1309–1321.

Friedlaender MH (2006): Epinastine in the management of ocular allergic disease. *Int Ophthalmol Clin* 46: 85–86.

Friedlaender MH, Sharf L & Breshears D (2004): Control of ocular allergy symptoms by epinastine HCl 0.05% in a conjunctival allergen challenge evaluating. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45: ARVO E-abstract 4841.

Grant SM, Goa KL, Fitton A, Sorkin EM (1990): Ketotifen. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in asthma and allergic disorders. *Drugs* 40: 412–448.

Harper DG, Chen CE & Friedlaender MH (1995): Controlled comparison of two fluorometholone formulations in the antigen challenge model of allergic conjunctivitis. *CLAO J* 21: 256–260.

Irani AM, Butrus SI, Tabbara KF & Schwartz LB (1990): Human conjunctival mast cells: distribution of MCT and MCTC in vernal conjunctivitis and giant papillary conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 86: 34–40.

Kamis U, Ozturk BT, Ozkagnici A & Gunduz K (2006): Comparison of the efficacy of olopatadine hydrochloride 0.1% ophthalmic solution and artificial tears in seasonal allergic conjunctivitis. *Acta Ophthalmol Scand* 84: 148–149.

Katerlaris CH, Ciprandi G, Missotten L, Turner FD, Bertin D & Berdeaux G & the International Olopatadine Study Group (2002): A comparison of the efficacy and tolerability of olopatadine hydrochloride 0.1% ophthalmic solution and cromolyn sodium 2% ophthalmic solution in seasonal allergic conjunctivitis. *Clin Ther* 24: 1561–1575.

Kidd M, McKenzie SH, Steven I, Cooper C, Lanz R (2003): Efficacy and safety of ketotifen eyedrops in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 87: 1206–1211.

Kohyama T, Takizawa H, Akiyama N, Sato M, Kawasaki S & Ito K (1997): A novel antiallergic drug epinastine inhibits IL-8 released from human eosinophils. *Biochem Biophys Res Commun* 230: 125–128.

Lanier B, Finegold I, D'Arienzo P, Granet D, Epstein AB & Ledgerwood GL (2004): Clinical efficacy of olopatadine versus epinastine ophthalmic solution in the conjunctival allergen challenge model. *Curr Med Res Opin* 20: 1227–1233.

Leibowitz HM, Hyndiuk RA, Lindsey C & Rosenthal AL (1984): Fluorometholone acetate: clinical evaluating in the treatment of external ocular inflammation. *Ann Ophthalmol* 16: 1110–1115.

Leonardi A (1999): Pathophysiology of allergic conjunctivitis. *Acta Ophthalmol Scand* 228: 21–23.

Leonardi A (2000): The role of histamine in allergic conjunctivitis. *Acta Ophthalmol Scand* 230: 18–21.

Leonardi A & Abelson MB (2003): Double-masked, randomized, placebo-controlled study of the mast cell-stabilizing effects of treatment with olopatadine in the conjunctival allergen challenge model in humans. *Clin Ther* 25: 2539–2552.

Leonardi A & Zafirakis P (2004): Efficacy and comfort of olopatadine versus ketotifen ophthalmic solutions: a double-masked, environmental study of patient preference. *Curr Med Res Opin* 20: 1167–1173.

Nelson JD & Wright JC (1984): Conjunctival goblet cell densities in ocular surface disease. *Arch Ophthalmol* 102: 1049–1052.

Secchi A, Leonardi A, Discepolo M, Deschenes J, Abelson MB (2000): An efficacy and tolerance comparison of emedastine difumarate 0.05% and levocabastine hydrochloride 0.05%: reducing chemosis and eyelid swelling in subjects with seasonal allergic conjunctivitis. *Acta Ophthalmol Scand* 78: 48–51.

Sharif NA, Xu SX & Yanni JM (1994): Emedastine: a potent, high affinity histamine H-1-receptor-selective antagonist for ocular use: receptor binding and second messenger studies. *J Ocul Pharmacol* 10: 653–664.

Shulman DG, Lothringer LL, Rubin JM, Briggs RB, Hoves J, Novack GD & Hart K (1999): A randomized, double-masked, placebo-controlled parallel study of loteprednol etabonate 0.2% in patients with seasonal allergic conjunctivitis. *Ophthalmology* 106: 362–369.

Verin PH, Easty DL, Secchi A et al. (2001): Clinical evaluation of twice-daily emedastine 0.05% eyedrops (Emadine eyedrops) versus levocabastine 0.05% eyedrops in patients with allergic conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 131: 691–698.

Weeke ER (1987): Epidemiology of hay fever and perennial allergic rhinitis. *Monogr Allergy* 21: 1–20.

Weimer LK, Gamache DA & Yanni JM (1998): Histamine-stimulated cytokine secretion from human conjunctival epithelial cells: inhibition by the histamine H-1 antagonist emedastine. *Int Arch Allergy Immunol* 115: 288–293.

Whitcup SM, Bradford R, Lue J, Schiffman RM, Abelson MB (2004): Efficacy and tolerability of ophthalmic epinastine: a randomized, double-masked, parallel-group, active- and vehicle-controlled environmental trial in patients with seasonal allergic conjunctivitis. *Clin Ther* 26: 29–34.

Yanni JM, Stephens DJ, Parnell DW & Spellman JM (1994): Preclinical efficacy of emedastine a potent selective H-1 antagonist for topical use. *J Ocul Pharmacol* 10: 665–675.

Yaylali V, Demirlenk I, Tatlipinar S, Ozbay D, Esme A, Yildirim C & Ozden S (2003): Comparative study of olopatadine hydrochloride and 0.5% ketorolac tromethamine in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Acta Ophthalmol Scand* 81: 378–382.