

眼部过敏中的局部抗组胺药、肥大细胞稳定剂和双效药物：当前趋势

原文标题：Topical antihistamines, mast cell stabilizers, and dual-action agents in ocular allergy: current trends

Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2018, 18:411–416 · 综述 · Hadas Ben-Eli a,b, Abraham Solomon a (a. 以色列耶路撒冷 Hadassah-希伯来大学医学中心眼科; b. Hadassah 学术学院验光与视觉科学系)

摘要

综述目的

探讨基于局部抗组胺药和肥大细胞稳定剂（MCS）治疗过敏性结膜炎（AC）的治疗机制当前趋势。

近期发现

抗组胺药阿卡他定具有H4受体反向激动、抗炎和肥大细胞稳定活性。在随机对照试验（RCT）中，抗组胺药左卡巴斯汀和氮卓斯汀治疗AC症状的疗效优于安慰剂。局部双效抗组胺/肥大细胞稳定剂奥洛他定、氮卓斯汀、酮替芬和依匹斯汀在欧洲和美国被广泛用于轻度亚型的AC。就AC的主要症状——眼部瘙痒和结膜充血而言，依匹斯汀0.05%优于安慰剂，且与奥洛他定0.1%疗效相当或更优，而后者又优于酮替芬。高浓度奥洛他定0.77%作用持续时间更长，对眼部瘙痒的疗效更好，且安全性与低浓度奥洛他定0.2%相似。局部双效药物的新配方作用持续时间更长，从而降低了使用频率。

总结

局部双效药物是治疗轻度AC体征和症状最有效的药物。高浓度奥洛他定在眼部瘙痒方面优于其他药物，每日一次使用时有持久疗效。

关键词：抗组胺药，双效，肥大细胞稳定剂，眼部过敏，治疗

要点

- SAC和PAC等轻度亚型的过敏性结膜炎可采用非药物治疗，如冷敷、局部润滑剂和非处方药。
- 在轻中度SAC和PAC病例中，可处方抗组胺药或肥大细胞稳定剂。
- 在重度过敏性结膜炎（如特应性角结膜炎和春季角结膜炎）中，应考虑糖皮质激素、非甾体抗炎药或免疫调节剂。
- 具有抗组胺作用的左卡巴斯汀和氮卓斯汀在治疗过敏性结膜炎的RCT中优于安慰剂。
- 单用抗组胺药或肥大细胞稳定剂并不足够，因此双效联合药物是首选药物。
- 常用的双效药物有奥洛他定、氮卓斯汀、酮替芬和依匹斯汀。新配方作用时间延长，因而降低了使用频率。

引言

过敏性疾病累及全球三分之一的人口，估计其中40%~60%的病例有眼部受累[1]。过敏性结膜炎是最常见的眼部疾病之一，是一组累及眼睑和结膜的超敏反应性疾病[2]。过敏性结膜炎的估计发病率在美国人口中介于10%至36%之间[3–5]。AC分为季节性过敏性结膜炎（SAC）、常年性过敏性结膜炎（PAC）、春季角结膜炎（VKC）、特应性角结膜炎（AKC）、接触性睑结膜炎和巨乳头性结膜炎（GPC）[2,3]。过敏性结膜炎最常见的两个亚型SAC和PAC表现为瘙痒、发红和流泪，是人体暴露于特定过敏原的结果[6]。

最近一项大规模欧洲研究队列报告了过敏性结膜炎的流行病学，过敏性结膜炎患者的平均年龄为38 ± 19岁。SAC患者占55%，在各年龄组分布相近；其次是PAC占18%，随年龄增长而增加；VKC占9%，常见于18岁以下人群[7]。过敏性结膜炎的眼部体征和症状包括眼部瘙痒、结膜发红、充血、结膜水肿、眼睑皮肤肿胀和角膜炎[8–10]。据报道可触发过敏性结膜炎的过敏原包括花粉致敏、非特异性环境暴露、污染物和

香烟烟雾。在3545例有过敏性结膜炎病史的患者中，82%的人对特定过敏原的过敏试验呈阳性[7]。

过敏性结膜炎的病理生理学由免疫球蛋白E相关的肥大细胞活化介导，释放组胺和其他介质，促进其他免疫细胞活化并加重炎症[6,11]。SAC和PAC的速发相反应持续约30分钟，包括过敏原与免疫球蛋白E（IgE）相互作用，导致肥大细胞膜上IgE交联，随之脱颗粒并释放组胺、类胰蛋白酶、前列腺素和白三烯。结膜中肥大细胞脱颗粒的迟发相反应包括血管内皮细胞活化，导致细胞介质表达以及T淋巴细胞、嗜酸性粒细胞和中性粒细胞等炎性细胞活化。这一迁延阶段与重度过敏性结膜炎病例相关[5]。

过敏性结膜炎治疗的主要目标是最大限度减轻和控制发红、瘙痒、流泪和结膜肿胀等体征和症状，并在迁延和重度病例中阻断炎症循环[8]。目前，AC的两种主要治疗选择是组胺反向激动剂（抗组胺药）和肥大细胞稳定剂，它们被认为是优于抗炎和免疫抑制剂的选择[6]。过敏性结膜炎的其他治疗途径包括血管收缩剂、抗炎药物（包括非甾体抗炎药和糖皮质激素），以及近年来用于AKC、VKC和GPC等慢性过敏性结膜炎的多效及新型免疫抑制剂，如环孢素和他克莫司[12]。过去多年的基础和临床试验使人们对过敏性结膜炎的发病机制有了更好的理解，催生了新的药物，如更强效的肥大细胞稳定剂以及双效抗组胺/肥大细胞稳定复方药物。本文就过敏性结膜炎最常用且最有效的治疗——局部抗H1药物和肥大细胞稳定剂——的当前趋势和最新数据进行综述。

抗组胺药

在过敏性结膜炎中，组胺与其受体的相互作用是过敏反应发生的主要参与者。组胺介导组织对机械性或感染性损伤的反应，还可作为胃酸分泌的神经递质[6]。因此，阻断组胺受体是局部抗过敏药物的主要治疗途径。迄今已在结膜上皮和杯状细胞中发现了四种组胺受体H1~H4（H1R、H2R、H3R和H4R）[13]。这些受体与结膜充血、细胞因子分泌、成纤维细胞增殖、黏附分子表达、微血管通透性及前胶原生成相关[9]。这些细胞事件被称为“速发相反应”，导致过敏性结膜炎的经典症状，如眼部瘙痒、流泪、烧灼感、发红和/或眼睑肿胀。速发反应发生于结膜组织中IgE抗体与肥大细胞交联后数分钟。肥大细胞脱颗粒促进组胺、类胰蛋白酶、蛋白聚糖和酸性水解酶等炎性介质释放。因此，组胺被认为是速发相反应的主要参与者[13]。

与安慰剂相比，局部抗组胺药在临床试验中已证明可显著减轻结膜过敏的体征和症状[8]，其主要作用是拮抗组胺的血管扩张效应[6]。与口服抗组胺药相比，单一作用的局部抗组胺药对过敏性结膜炎起效更快、不引起镇静，且患者耐受性更好。然而，这些药物主要影响过敏性结膜炎的速发相反应，且禁用于闭角型青光眼患者[6,8]。

过敏性结膜炎药物治疗组包括现有的抗组胺药，如氮卓斯汀、安他唑啉、苯那敏、左卡巴斯汀、依美斯汀和贝他斯汀，它们均为H1受体的竞争性阻断剂；部分药物还阻断H2、H3和/或H4受体[9,14]。这些药物可缓解过敏性结膜炎的体征和症状，尤其是减轻眼部瘙痒。然而，它们也因伴随的抗胆碱能和毒蕈碱结合效应（如地氯雷他定）而与干眼相关，且作用持续时间短，单用往往无法完全控制疾病[2]。

肥大细胞稳定剂

肥大细胞活化是SAC、PAC、VKC、AKC和GPC中过敏反应启动的关键因素。肥大细胞膜上IgE分子的交联促进组胺和炎性介质释放[11]。瘙痒和烧灼感等即时眼部症状是肥大细胞释放组胺的直接结果，被视为“速发反应”的基石，而中性粒细胞、T细胞、嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞等促炎介质的募集则代表结膜过敏反应的迁延阶段，即“迟发相反应”[11]。过敏性结膜炎的急性速发相反应由肥大细胞脱颗粒导致的广谱炎性介质和细胞因子释放构成，发生于过敏原暴露后数分钟。然而，在迟发相中，免疫细胞通过趋化因子梯度向炎症部位募集，发生于结膜上皮暴露于过敏原后4~6小时，并在症状出现前持续24小时[9,13]。肥大细胞通过合成促炎性白三烯和前列腺素类物质（如LTC4和PGD2）对迟发相反应至关重要，这些物质进而促进白介素-4、白介素-5、白介素-13和白介素-1 α/β 等炎性细胞因子的产生[13]。

局部（单一作用）肥大细胞稳定剂抑制肥大细胞脱颗粒和组胺释放，减少炎性细胞募集，并削弱过敏反应级联，从而影响过敏性结膜炎的迟发相反应[6]。肥大细胞稳定剂已被证明是减轻过敏体征和症状的有效药物，但近年来由于其起效缓慢（3~5天），很少作为单一作用的单独治疗使用，而是与抗组胺药联合

作为双重治疗[8]。

经典的单一作用肥大细胞稳定剂药物有色甘酸、奈多罗米、吡嘧司特和洛度沙胺。这些药物抑制肥大细胞脱颗粒及随之而来的组胺释放[9,14]。

双效药物

近年来，兼具局部抗组胺和肥大细胞稳定特性的双效药物被发现是轻度过敏性结膜炎（SAC和PAC）的首选治疗。这些多模式药物优于既往使用的抗组胺药之处在于，它将组胺受体拮抗作用与肥大细胞稳定作用相结合[11]。这种两种机制的组合可快速影响过敏性结膜炎体征和症状的速发相及迟发相。单一的双效抗组胺/肥大细胞稳定剂分子可阻断组胺受体、调节肥大细胞反应并抑制炎性介质分泌，从而控制过敏性结膜炎[8]。抗组胺作用可减轻眼部过敏反应速发相（如瘙痒），而肥大细胞稳定作用可抑制细胞因子和脂质介质等与眼部过敏性结膜炎迟发相反应相关的炎性介质释放[15]。

部分双效药物对过敏性结膜炎具有多重作用途径。若干双效药物除组胺受体反向激动和调节肥大细胞作用外，还具有免疫学效应，如抑制嗜酸性粒细胞趋化以及白介素-5、白三烯和血小板活化因子的活化[9]。现有的双效药物有氮卓斯汀、酮替芬、依匹斯汀和奥洛他定[9,14]。局部双效抗组胺/肥大细胞稳定剂的任何制剂成分均未发现过敏或禁忌。相反，有记录显示佩戴隐形眼镜2小时内的舒适度有所提高[8]。

当前趋势

过去20年中人们已经认识到，单纯阻断组胺释放并不能阻止眼表的全部过敏反应，因为还会进一步释放炎性介质。因此，AC的新型治疗由阻断组胺H1受体并兼具肥大细胞稳定和细胞因子活性拮抗机制的药物组合构成[9]。

在一项大型欧洲横断面研究中，304名眼科医师治疗的3545例眼部过敏患者队列接受了不同治疗的分层分析。有趣的是，治疗模式如下：43%的患者使用局部减充血剂，41%使用糖皮质激素，29%使用抗组胺药，27%使用全身性抗组胺药，15%使用肥大细胞稳定剂[7]。

除组胺释放和局部炎症外，过敏反应的病理生理学还包括过敏原分泌蛋白水解酶，增强紧密连接蛋白的降解，从而破坏上皮屏障功能。该机制还涉及通过H4受体相互作用募集嗜酸性粒细胞，使结膜上皮的屏障功能失稳。因此，阻断H4受体有助于预防过敏性结膜炎[15,16]。

阿卡他定可抑制嗜酸性粒细胞流入并防止紧密连接蛋白破坏。它是一种多效抗过敏治疗药物，具有肥大细胞稳定、抗炎以及对H1、H2和H4受体反向激动的机制[15]。作为H4受体拮抗剂，阿卡他定抑制H4受体介导的Th2淋巴细胞驱动的眼表过敏反应，还可防止细胞因子和趋化因子释放、黏附分子上调以及免疫细胞募集。经过广泛研究（包括多项随机、双盲、安慰剂对照研究），阿卡他定被认为是治疗眼结膜体征和症状（尤其是眼部瘙痒、发红、结膜水肿和眼睑肿胀）安全有效的药物，并显示具有更长的作用持续时间[2,4,15–17]。

安他唑啉是第一代抗组胺药，具有抗胆碱能特性，与用于结膜血管收缩的减充血剂（如萘甲唑啉和/或四氢唑啉）联合使用[18]，但此类联合用药的长期使用可能导致反跳性充血[9]。

不含防腐剂的盐酸左卡巴斯汀滴眼液被发现适用于过敏性结膜炎的预防性治疗，尽管在美国尚未上市[9]。五项比较抗组胺药左卡巴斯汀与安慰剂的临床研究，以及九项比较抗组胺药氮卓斯汀与安慰剂的研究，均发现这些药物有效[14]。

在近期一项荟萃分析中，研究者分析了23项随机对照试验（RCT），以评估局部抗过敏性结膜炎药物奥洛他定的安全性和疗效[19]。这种经典药物是一种双效、选择性H1受体拮抗剂和肥大细胞稳定剂。在人结膜肥大细胞上，它可减少免疫激发的促炎介质释放，从而防止结膜局部炎症[4,16]。与安慰剂相比，上述荟萃分析发现奥洛他定与眼部瘙痒减轻相关（合并均数差 -1.33 ， $P < 0.00001$ ），并可减轻眼部充血（ -0.92 ， $P < 0.00001$ ）。将奥洛他定与其他药物比较时，阿卡他定对眼部瘙痒的作用更强（合并均数差 $= 0.39$ ； $P < 0.00001$ ），而依匹斯汀和酮替芬与奥洛他定疗效相当[19]。盐酸依匹斯汀是一种选择性组胺H1

受体反向激动剂，还可抑制肥大细胞IgE受体介导的组胺释放，已在SAC患者中进行了安全性和疗效的临床探索。与安慰剂相比，依匹斯汀0.05%具有有效性，且对杉树花粉抗原诱发的眼部瘙痒和结膜充血不劣于0.1%奥洛他定滴眼液[20]。

在一项随机、设盲的临床试验中，Bilkhu等探讨了人工泪液和冷敷（单用或联合）与盐酸依匹斯汀联用作为局部抗过敏药物的疗效。据报道，与不治疗相比，冷敷和人工泪液对过敏性结膜炎体征和症状的改善作用有统计学意义[21]。

一项新的临床试验比较了局部奥洛他定与酮替芬（两药均具有抗组胺和肥大细胞稳定特性）治疗过敏性结膜炎的有效性和安全性。共60例患者接受0.1%盐酸奥洛他定或0.025%富马酸酮替芬，并于第4、15和30天随访，评估症状、体征和生活质量。与基线相比，奥洛他定和酮替芬用药第4天和第15天即显示瘙痒、流泪、发红、眼睑肿胀、结膜水肿和乳头增生评分以及生活质量评分显著降低（ $P = 0.001$ ）。两种药物比较，奥洛他定在减轻瘙痒、流泪、充血、结膜乳头和过敏性结膜炎总评分方面显著更优（ $P = 0.001$ ）[22]。

Carr及其同事最近报道了一种新开发的治疗选择，已在多项RCT中进行探索。双效药物奥洛他定采用0.77%的更高浓度配方（而非广泛使用的奥洛他定0.2%），在眼部瘙痒、结膜发红和结膜水肿方面疗效更优。此外，高浓度奥洛他定的疗效持续时间超过奥洛他定0.2%的16小时，可达24小时。在一项纳入202例过敏性结膜炎患者的多中心、随机、双盲、对照临床试验中，比较了每日一次的奥洛他定0.2%与0.77%，后者在滴药后24小时对报告的炎症症状（包括眼部瘙痒和结膜发红）仍显示更好的疗效[23]。

另一项研究纳入345例有过敏性结膜炎病史的成人，分别接受单次奥洛他定0.77%、奥洛他定0.2%、奥洛他定0.1%或赋形剂。使用奥洛他定0.77%的患者中有41%眼部瘙痒减轻，相比之下赋形剂组为4%（ $P < 0.0001$ ）、奥洛他定0.2%组为26%（ $P < 0.05$ ），且作用持续时间更长，安全性与低剂量药物相似[23]。这些RCT得出结论：新型局部眼用抗组胺-肥大细胞稳定剂配方奥洛他定0.77%可在24小时内显著减轻过敏性结膜炎的急性眼部体征和症状。该药每日一次使用，总体疗效高，长期使用耐受性好。因此，奥洛他定0.77%可被视为SAC或PAC病例的首选治疗（表1）。

表1 过敏性结膜炎治疗中主要的局部抗组胺药和肥大细胞稳定剂药物

药物类别	主要现有药物	作用机制
抗组胺药	安他唑啉、苯那敏、左卡巴斯汀、依美斯汀、贝他斯汀	阻断组胺受体（阻断全部和/或部分H1、H2、H3和H4受体）；组胺受体反向激动剂
肥大细胞稳定剂	色甘酸、奈多罗米、吡嘧司特、洛度沙胺	抑制肥大细胞脱颗粒及组胺释放
双效药物	氮卓斯汀、酮替芬、依匹斯汀、奥洛他定、阿卡他定	拮抗H1受体并防止肥大细胞脱颗粒；对H4受体的反向激动作用，防止细胞因子和趋化因子释放、黏附分子上调及免疫细胞募集
新配方	盐酸依匹斯汀0.05%	拮抗H1受体并抑制IgE受体介导的肥大细胞组胺释放
新配方	高浓度奥洛他定0.77%	拮抗H1受体并防止肥大细胞脱颗粒；起效迅速，作用持久达24小时（用法：每日一次）

有人认为，过敏性结膜炎的治疗最好按体征和症状的持续时间及严重程度分类，而不是按"季节性"或"常年性"分类[8]。在AKC和VKC等重度AC病例中，需要多学科方法。在这类病例中，单用抗组胺药或肥大细胞稳定剂并不能充分减轻重度体征和症状。这些病例常规采用避免过敏原、局部肥大细胞稳定剂、抗组胺药和糖皮质激素治疗。强化治疗包括他克莫司（一种可抑制T细胞和B细胞增殖的强效免疫抑制剂）、局部环孢素A、糖皮质激素以及具有抗炎作用的羊膜[6]。他克莫司和羊膜治疗可控制迁延的重度炎症，并防止威胁视力的角膜并发症[24]。

另一项关于过敏性结膜炎非药物治疗的有趣临床试验报告称，太阳镜可显著减轻过敏性结膜炎患者的眼部症状（ $P = 0.002$ ）并减少抗组胺药的使用（ $P = 0.009$ ）[25]。

Bielory及其同事最近报道了一种新提出的过敏性结膜炎管理算法，该算法基于文献以及作者的临床经验，将治疗按过敏性结膜炎的三个主要层级分层[8]。该算法提供了一种方法：轻度过敏性结膜炎伴轻微瘙痒症状者，可从冷敷和局部润滑等非药物治疗开始；此类病例的替代选择是非处方药或眼用抗组胺/肥大细胞稳定剂。瘙痒轻至重度、症状病史较长但无显著发红的患者，可用局部眼用抗组胺/肥大细胞稳定剂治疗，此类病例也常使用糖皮质激素。第三级治疗针对中重度、迁延不愈的瘙痒、发红、流泪、烧灼感及其他症状的患者；他们应接受局部眼用抗组胺/肥大细胞稳定剂和/或局部眼用糖皮质激素治疗，免疫治疗药物作为替代选择。

结论

过敏性结膜炎治疗和管理的主要目标是预防或最大限度减轻与疾病急性和迟发阶段相关的炎症级联反应。轻度过敏性结膜炎（PAC和SAC）可采用冷敷和人工泪液等非药物治疗。在这些病例中，可处方传统抗组胺药或肥大细胞稳定剂。然而，单用其中一类药物并不足够。过去多年中，双效抗组胺/肥大细胞稳定剂无疑已成为首选治疗。使用这类药物可快速且持久地改善眼部瘙痒、发红、眼睑肿胀及其他常见症状。最新的药物是阿卡他定和奥洛他定0.7%配方，它们对过敏性结膜炎（尤其是最常见的亚型SAC和PAC）显示出最高的疗效，且安全性与其他公认药物相同。在最重度的病例（如AKC和VKC）中，常用糖皮质激素和免疫治疗作为补充治疗。

致谢：作者感谢Niels Vizgan和Rivkah Lender的校对工作。经费支持与赞助：无。利益冲突：不存在利益冲突。

参考文献

1. Leonardi A. Allergy and allergic mediators in tears. *Exp Eye Res* 2013; 117:106–117.
2. Leonardi A. Management of vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmol Ther* 2013; 2:73–88.
3. Utz VM, Kaufman AR. Allergic eye disease. *Pediatr Clin North Am* 2014; 61:607–620.
4. Shaker M, Salcone E. An update on ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016; 16:505–510.
5. Gulati S, Jain S. Ocular pharmacology of tear film, dry eye, and allergic conjunctivitis. *Handb Exp Pharmacol* 2016; 242:97–118.
6. Castillo M, Scott NW, Mustafa MZ, et al. Topical antihistamines and mast cell stabilisers for treating seasonal and perennial allergic conjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (6); CD009566.
7. Leonardi A, Piliago F, Castegnaro A, et al. Allergic conjunctivitis: a cross-sectional study. *Clin Exp Allergy* 2015; 45:1118–1125.
8. Bielory L, Meltzer EO, Nichols KK, et al. An algorithm for the management of allergic conjunctivitis. *Allergy Asthma Proc* 2013; 35:408–420.
9. DeAK I, Rambasek T, Bielory L. Clinical implications of mast cell involvement in allergic conjunctivitis. *Allergy* 2018; 73:528–539.
10. La Rosa M, Lionetti E, Reibaldi M, et al. Allergic conjunctivitis: a comprehensive review of the literature. *Ital J Pediatr* 2013; 39:18.
11. Ackerman S, Smith LM, Gomes PJ. Ocular itch associated with allergic conjunctivitis: Latest evidence and clinical management. *Ther Adv Chronic Dis* 2016; 7:52–67.
12. Mantelli F, Calder VL, Bonini S. The anti-inflammatory effects of therapies for ocular allergy. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013; 29:786–793.

13. Modena BD, Dazy K, White AA. Emerging concepts: mast cell involvement in allergic diseases. *Transl Res. Elsevier Inc* 2016; 174:98–121.
14. Mounsey AL, Do REG. Performance topical antihistamines and mast cell stabilizers for treating allergic conjunctivitis. *Am Fam Physician* 2016; 93:915–916.
15. Chigbu DGI, Coyne A. Update and clinical utility of alcaftadine ophthalmic solution 0.25% in the treatment of allergic conjunctivitis. *Clin Ophthalmol* 2015; 9:1215–1225.
16. Wade L, Bielory L, Rudner S. Ophthalmic antihistamines and H1-H4 receptors. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12:510–516.
17. Mishra PG, Tamboli V, Jwala J, Mitra KA. Recent patents and emerging therapeutics in the treatment of allergic conjunctivitis. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2011; 5:26–36.
18. O'Brien TP. Allergic conjunctivitis: an update on diagnosis and management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13:543–549.
19. Kam KW, Chen LJ, Wat N, Young AL. Topical olopatadine in the treatment of allergic conjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. *Ocul Immunol Inflamm* 2016; 25:1–15.
20. Fujishima H, Ohashi Y, Takamura E. Efficacy of epinastine hydrochloride ophthalmic solution in allergic conjunctivitis by conjunctival cedar pollen allergen challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113:476–481.
21. Bilkhu PS, Wolffsohn JS, Naroo SA, et al. Effectiveness of nonpharmacologic treatments for acute seasonal allergic conjunctivitis. *Ophthalmology* 2014; 121:72–78.
22. Patel D, Sarala NDN. Topical olopatadine hydrochloride versus ketotifen fumarate for allergic conjunctivitis. *J Ophthalmic Vis Res* 2018; 13:119–123. (该研究比较了局部奥洛他定与酮替芬治疗过敏性结膜炎的疗效。)
23. Carr W, Schaeffer J, Donnenfeld E. Treating allergic conjunctivitis: a once-daily medication that provides 24-h symptom relief. *Allergy Rhinol* 2016; 7:107–114.
24. Li J, Luo X, Ke H, Liang L. Recalcitrant atopic keratoconjunctivitis in children: a case report and literature review. *Pediatrics* 2018; 141:S470–S474.
25. Ozturk AB, Celebioglu E, Karakaya G, Kalyoncu AF. Protective efficacy of sunglasses on the conjunctival symptoms of seasonal rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013; 3:1001–1006.