

伐尼克兰鼻喷雾剂在干眼症治疗中的作用机制及临床进展

张雯洁, 张 力, 郭荣花, 苏颖丹*, 刘 向*

复星禅诚医院眼科, 广东 佛山

收稿日期: 2026年8月2日; 录用日期: 2026年8月26日; 发布日期: 2026年9月4日

摘 要

干眼症是眼科常见的慢性眼表疾病, 其发生与泪膜稳态破坏、泪液分泌不足、眼表炎症及神经感觉异常等因素密切相关。现有治疗手段虽可改善部分症状, 但仍存在起效较慢、依从性不足及长期眼表用药负担较重等问题。伐尼克兰鼻喷雾剂是一种新型促泪液分泌药物, 可通过经鼻给药激活鼻腔黏膜感觉神经末梢, 调控三叉神经-副交感神经反射通路, 促进泪腺分泌自身天然泪液, 从而改善干眼相关体征和症状。近年来, 系列研究均证实其可增加Schirmer试验泪液分泌量, 并具有较好的安全性和耐受性。与传统滴眼治疗相比, 伐尼克兰鼻喷雾剂不直接作用于眼表, 可减少眼表刺激及防腐剂暴露, 为水液缺乏型及混合型干眼患者提供了新的治疗选择。本文就伐尼克兰鼻喷雾剂的作用机制、临床疗效、安全性、适用人群及研究展望进行综述, 以期为其眼科临床应用提供参考。

关键词

伐尼克兰, 鼻喷雾剂, 干眼症, 泪液分泌, 三叉神经-副交感神经通路

Mechanisms of Action and Clinical Advances of Varenicline Nasal Spray in the Treatment of Dry Eye Disease

Wenjie Zhang, Li Zhang, Ronghua Guo, Yingdan Su*, Xiang Liu*

Department of Ophthalmology, Fosun Chancheng Hospital, Foshan Guangdong

Received: August 2, 2026; accepted: August 26, 2026; published: September 4, 2026

Abstract

Dry eye disease is a common chronic ocular surface disorder closely associated with disruption of

*通讯作者。

文章引用: 张雯洁, 张力, 郭荣花, 苏颖丹, 刘向. 伐尼克兰鼻喷雾剂在干眼症治疗中的作用机制及临床进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 611-618. DOI: 10.12677/acm.2026.1693086

tear film homeostasis, insufficient tear secretion, ocular surface inflammation, and neurosensory abnormalities. Although currently available therapies can alleviate some symptoms, several limitations remain, including a relatively slow onset of action, suboptimal treatment adherence, and the substantial burden associated with long-term topical ocular therapy. Varenicline nasal spray is a novel tear-stimulating agent that activates sensory nerve endings in the nasal mucosa following intranasal administration and modulates the trigeminal-parasympathetic reflex pathway, thereby promoting lacrimal gland secretion of natural tears and improving the signs and symptoms of dry eye disease. In recent years, a series of studies have demonstrated that varenicline nasal spray increases tear production as measured by the Schirmer test and has a favorable safety and tolerability profile. Unlike conventional topical eye drops, varenicline nasal spray does not act directly on the ocular surface, which may reduce ocular surface irritation and exposure to preservatives, providing a new therapeutic option for patients with aqueous-deficient or mixed dry eye disease. This review summarizes the mechanisms of action, clinical efficacy, safety, appropriate patient populations, and future research perspectives of varenicline nasal spray, with the aim of providing a reference for its clinical application in ophthalmology.

Keywords

Varenicline, Nasal Spray, Dry Eye Disease, Tear Secretion, Trigeminal-Parasympathetic Pathway

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

干眼症是由多种因素引起的慢性眼表疾病，其核心病理特征为泪膜稳态失衡，并伴有眼部不适、视觉波动及不同程度的眼表损伤[1]。随着人口老龄化、电子屏幕使用时间增加、屈光及白内障等眼科手术量上升，以及长期局部用药患者增多，干眼症的临床负担日益加重[2]。该病不仅影响患者视觉质量和生活质量，还可能降低眼科围手术期治疗效果，已成为眼表疾病领域的重要研究方向。目前，干眼症治疗主要包括人工泪液、抗炎滴眼液、促分泌药物、泪点栓塞、睑板腺功能障碍治疗及生活方式干预等[3]。上述方法虽可在一定程度上缓解症状、改善眼表状态，但仍存在疗效个体差异较大、起效时间较长、需长期频繁用药及患者依从性不足等问题[4]。尤其对于水液缺乏型或混合型干眼患者，单纯外源性补充泪液难以持续恢复泪膜稳态[5]；而部分抗炎或促分泌滴眼液直接作用于眼表，可能引起刺激感、异物感或防腐剂相关不良影响[6]。因此，探索能够促进自身泪液分泌、减少眼表药物负担的新型治疗方式具有重要临床意义。

伐尼克兰鼻喷雾剂是近年来干眼治疗领域出现的新型促泪液分泌药物，其通过经鼻给药作用于鼻腔黏膜感觉神经末梢，激活三叉神经-副交感神经反射通路，从而促进泪腺分泌天然泪液，与传统滴眼治疗不同，该药不直接接触眼表，具有给药途径新颖、眼表刺激较少及可调动内源性泪液分泌等特点[7]。近年来，多项随机、双盲、载体对照临床研究显示，伐尼克兰鼻喷雾剂可显著增加 Schirmer 试验泪液分泌量，并具有较好的安全性和耐受性[8]-[11]。本文拟围绕伐尼克兰鼻喷雾剂的作用机制、临床疗效、安全性、适用人群及未来研究方向进行综述，以期为其在眼科临床中的合理应用提供参考。

2. 伐尼克兰鼻喷雾剂的药物概况及作用机制

2.1. 药物概况

伐尼克兰鼻喷雾剂是一种用于治疗干眼症体征和症状的新型经鼻给药制剂，其活性成分为伐尼克兰。

伐尼克兰既往主要作为烟碱型乙酰胆碱受体激动剂用于戒烟治疗,而在眼科领域,其给药途径、剂量及治疗目的均与口服制剂不同[7] [12]。用于干眼症治疗时,伐尼克兰以鼻喷雾形式给药,通过鼻腔黏膜发挥神经调控作用,从而促进泪液分泌。其经鼻给药方式区别于传统滴眼治疗,为干眼症治疗提供了新的给药策略。目前,伐尼克兰鼻喷雾剂已成为干眼治疗领域中具有代表性的经鼻促泪液分泌药物。其常用给药方式为双侧鼻腔喷雾,每日2次。因此,该药的出现体现了干眼治疗策略由单纯外源性润滑和抗炎干预,逐渐向内源性泪液分泌调控和眼表神经功能干预方向发展。

2.2. 作用机制

泪液分泌受泪腺、结膜杯状细胞、睑板腺、眼表上皮及相关神经网络共同调控,其中神经反射通路在维持泪膜稳态中具有重要作用[13] [14]。鼻腔黏膜分布有丰富的感觉神经末梢,其中三叉神经感觉传入通路可与泪腺副交感神经调控系统相联系。伐尼克兰鼻喷雾剂作用于鼻腔黏膜中的烟碱型乙酰胆碱受体后,可激活三叉神经传入信号,并进一步通过三叉神经-副交感神经反射通路促进泪腺分泌,从而增加基础泪液生成[7]。从受体水平看,伐尼克兰可与多种神经元烟碱型乙酰胆碱受体亚型结合,并产生激动效应。鼻腔给药后,药物主要通过局部神经刺激启动反射性泪液分泌,而非直接作用于角膜、结膜或泪腺组织。该机制使其区别于传统滴眼药物。人工泪液主要通过外源性补充和润滑改善症状,抗炎药物主要作用于眼表炎症环节,而伐尼克兰鼻喷雾剂则以神经调控方式促进自身天然泪液分泌,具有较强的机制特异性[9]。天然泪液包含水液层、黏蛋白、脂质及多种生物活性成分,是维持眼表稳态的重要基础[13]。伐尼克兰鼻喷雾剂通过促进自身泪液分泌,有望在增加泪液量的同时改善泪膜稳定性和眼表微环境。基于其促泪机制,该药在泪液分泌不足相关干眼中具有一定理论优势。

3. 伐尼克兰鼻喷雾剂治疗干眼症的临床研究进展

3.1. 随机对照研究证据

伐尼克兰鼻喷雾剂治疗干眼症的临床研究主要围绕其促进自身泪液分泌和改善干眼症状展开。早期研究多采用随机、双盲、载体对照设计,以 Schirmer 泪液分泌试验、眼干燥评分及眼表染色等作为主要或次要评价指标。其中,ONSET-1 研究是一项 IIb 期剂量探索研究,纳入有干眼症诊断及人工泪液使用史的患者,比较不同剂量伐尼克兰鼻喷雾剂与载体对照的疗效和安全性[8]。结果显示,0.03 mg 和 0.06 mg 剂量组均可较载体对照显著增加 Schirmer 试验湿润长度,提示其能够有效促进泪液分泌;其中 0.03 mg 剂量组在眼干燥评分改善方面亦显示出一定优势。该研究为后续 III 期确证性研究提供了剂量选择和疗效依据。值得注意的是,ONSET-1 研究不仅证实伐尼克兰鼻喷雾剂可改善客观泪液分泌指标,也提示经鼻神经刺激促泪治疗可在较短时间内产生临床效应。与传统抗炎滴眼液通常需要较长时间才能体现症状改善不同,伐尼克兰鼻喷雾剂的主要作用靶点为泪液分泌反射通路,其疗效特点更偏向于快速增加泪液生成。因此,该研究在干眼治疗策略中具有一定转折意义,即从单纯眼表局部用药逐渐拓展至经鼻神经调控促分泌治疗。

ONSET-2 研究是伐尼克兰鼻喷雾剂治疗干眼症的重要 III 期临床研究,也是支持其临床应用的核心证据之一[9]。该研究采用多中心、随机、双盲、载体对照设计,纳入成年干眼症患者,研究对象需具有干眼症诊断、人工泪液使用史及 Schirmer 试验结果降低等特征。患者随机接受不同浓度伐尼克兰鼻喷雾剂或载体对照治疗,每日2次,疗程4周。研究主要终点为治疗4周后 Schirmer 试验较基线增加 ≥ 10 mm 的患者比例,该指标被认为能够反映具有临床意义的泪液分泌改善。研究结果显示,伐尼克兰鼻喷雾剂两个剂量组达到 Schirmer 试验增加 ≥ 10 mm 的患者比例均显著高于载体对照组,提示其在改善干眼客观体征方面具有明确疗效。同时,治疗组 Schirmer 试验平均变化值亦优于对照组,进一步支持其促泪液分泌

作用。症状方面,部分眼干燥评分指标也呈改善趋势,但不同研究终点和评价环境下结果存在一定差异。总体而言,ONSET-2研究证实伐尼克兰鼻喷雾剂可在4周内显著增加泪液分泌,并具有较好的安全性和耐受性,是目前该药治疗干眼症最重要的确证性研究之一。

MYSTIC研究进一步评价了伐尼克兰鼻喷雾剂在较长治疗周期内的疗效和安全性[10]。该研究为II期随机、对照研究,纳入干眼症患者并随机接受0.03 mg、0.06 mg伐尼克兰鼻喷雾剂或载体对照治疗,每日2次,疗程12周。与ONSET系列研究相比,MYSTIC研究的主要价值在于观察药物促泪作用是否能够在更长时间内维持。结果显示,治疗12周后,伐尼克兰鼻喷雾剂0.03 mg和0.06 mg组Schirmer试验湿润长度均较载体对照组显著增加,提示其促进泪液分泌的作用可维持至12周。部分患者达到Schirmer试验增加 ≥ 10 mm的比例亦高于对照组,尤其0.06 mg组差异更为明显。安全性方面,研究期间未报告严重或重度治疗相关不良事件,常见不良反应以喷嚏等非眼部反应为主。该研究提示,伐尼克兰鼻喷雾剂不仅具有短期促泪作用,也可能在中期治疗中维持较稳定疗效。

3.2. 中国人群及特殊临床场景研究

近年来,中国人群相关临床证据逐渐完善。中国多中心、随机、双盲、载体对照III期研究纳入成年干眼症患者,采用0.6 mg/mL伐尼克兰鼻喷雾剂每日2次治疗4周,并与载体鼻喷雾剂进行比较[11]。结果显示,与载体对照相比,伐尼克兰鼻喷雾剂可显著提高达到Schirmer试验增加 ≥ 10 mm的患者比例,并改善泪液分泌相关指标。该研究结果与海外ONSET系列研究总体一致,提示伐尼克兰鼻喷雾剂在中国干眼症患者中同样具有促进自身泪液分泌的作用。由于干眼症的流行病学特征、病因构成、环境暴露及用药习惯在不同地区和人群中可能存在差异,中国III期研究为该药在国内临床推广和人群适用性判断提供了重要循证依据。

除一般干眼症患者外,伐尼克兰鼻喷雾剂在特殊人群中的应用也受到关注。基于ONSET-1和ONSET-2研究的事后分析显示,在自报合并自身免疫性疾病的干眼症患者中,伐尼克兰鼻喷雾剂对Schirmer试验和眼干燥评分的改善趋势与总体人群基本一致,提示其在免疫相关干眼中可能仍具有一定促泪作用[15]。不过,该类分析样本量有限,且自身免疫性疾病类型和严重程度存在异质性,相关结论仍需前瞻性研究进一步验证。近年研究还开始关注伐尼克兰鼻喷雾剂在干燥综合征相关干眼及屈光手术后干眼中的应用。干燥综合征相关干眼常表现为显著水液缺乏、眼表炎症及泪腺功能受损,治疗难度较大[16]。小样本探索性研究显示,伐尼克兰鼻喷雾剂可能改善部分患者的症状、眼表染色及泪液分泌指标,并伴随部分泪液炎症因子下降,但由于研究设计多为开放性研究,证据等级仍较低[17]。屈光手术后干眼方面,已有研究尝试将伐尼克兰鼻喷雾剂用于LASIK或PRK术后眼表管理,结果提示其可能有助于减轻术后干眼症状、减少额外眼表用药需求,但仍需更大样本、长期随访及标准化围手术期研究加以证实[18][19]。

4. 安全性与耐受性

4.1. 常见不良反应与安全性

现有临床研究显示,伐尼克兰鼻喷雾剂总体安全性和耐受性较好,不良反应多与经鼻给药及鼻腔局部刺激有关。最常见的不良反应为喷嚏,通常发生于给药后短时间内,多为轻中度且具有一过性。其他较常见不良反应包括咳嗽、咽喉刺激、鼻部刺激及鼻部不适等[7]。上述反应多与鼻腔黏膜感觉神经受到刺激有关,通常不需要特殊处理,亦较少导致治疗中断[20]。伐尼克兰鼻喷雾剂的安全性优势主要与其给药途径有关。不同于传统滴眼液,该药经鼻腔给药,不直接接触角膜和结膜,可减少眼表局部刺激及防腐剂相关暴露[21]。现有研究中,伐尼克兰鼻喷雾剂相关眼部不良事件发生率相对较低,且眼痛、眼部刺激、眼痒等传统眼部局部用药常见不适并不突出[20]。这一特点使其在干眼综合治疗中具有一定补充价值,

尤其适用于希望减少眼表用药负担或不能耐受频繁滴眼治疗的患者。但需要指出的是,经鼻给药并不意味着完全无眼部风险,临床应用中仍应结合患者眼表状态、干眼严重程度及合并用药情况进行综合评估。

4.2. 用药依从性及特殊人群注意事项

良好的耐受性是干眼症长期治疗的重要基础[22]。伐尼克兰鼻喷雾剂每日2次给药,操作相对简便,可减少部分患者频繁滴眼带来的不便。从现有临床研究看,多数患者能够完成既定疗程,提示其总体依从性较好。然而,喷嚏、鼻部刺激或咽喉不适等反应可能影响部分患者的用药体验,尤其是对鼻腔刺激较敏感或合并慢性鼻炎、鼻窦炎等鼻部疾病的患者,临床使用时应注意询问相关病史并加强用药指导[20]。特殊人群方面,妊娠期、哺乳期及儿童青少年患者的临床资料仍有限,应用时需谨慎评估获益与潜在风险。老年患者是干眼症高发人群,现有资料未提示其安全性和有效性与年轻成人存在明显差异,但仍需关注合并用药、鼻腔黏膜状态及全身基础疾病等因素[2]。

5. 临床应用优势、适用人群及局限性

5.1. 临床应用优势

伐尼克兰鼻喷雾剂的主要临床优势在于给药途径和作用机制具有创新性。与人工泪液、抗炎滴眼液及眼部促分泌药物相比,伐尼克兰鼻喷雾剂的优势在于以经鼻神经调控方式促进自身泪液分泌,可作为水液缺乏相关干眼治疗的补充选择[21]。这种治疗模式并非单纯外源性补充泪液,而是通过调动机体内源性泪液分泌能力维持眼表湿润,为干眼症治疗提供了新的干预思路。经鼻给药是其另一重要优势。传统滴眼液需要药物直接接触角膜和结膜,部分患者可出现眼部刺激、异物感、灼烧感或防腐剂相关眼表损伤[23]。此外,该药每日2次给药,使用频次相对固定,有助于提高部分患者的长期治疗依从性。从疗效特点看,伐尼克兰鼻喷雾剂主要改善泪液分泌不足相关指标,现有研究较一致地显示其可增加 Schirmer 泪液分泌试验湿润长度[21]。

5.2. 适用人群

根据其作用机制和现有临床研究结果,伐尼克兰鼻喷雾剂更适用于以泪液分泌不足为主要表现的干眼患者,尤其是水液缺乏型干眼及混合型干眼患者。此类患者常表现为 Schirmer 泪液分泌试验降低、眼干燥感明显及人工泪液依赖程度较高,单纯外源性补液难以持续维持泪膜稳定[16]。通过促进自身泪液分泌,伐尼克兰鼻喷雾剂可为此类患者提供新的治疗选择。对于长期使用人工泪液但症状控制不佳、不能耐受频繁滴眼、眼表刺激症状明显或存在防腐剂暴露顾虑的患者,伐尼克兰鼻喷雾剂亦具有一定应用价值。部分需要长期眼表管理的患者,如合并青光眼长期局部用药者、屈光手术或白内障手术围手术期出现干眼症状者,以及眼表屏障较脆弱者,理论上也可能从减少眼表直接用药负担中获益[24]-[26]。对于自身免疫相关干眼、干燥综合征相关干眼及屈光手术后干眼患者,现有证据仍以探索性研究为主,临床应用时需结合病因、严重程度及鼻腔耐受性进行个体化评估。

5.3. 局限性

尽管伐尼克兰鼻喷雾剂为干眼症治疗提供了新的选择,但其临床应用仍存在一定局限。首先,干眼症病因复杂,泪液分泌不足只是其中一个重要环节[27]。对于以睑板腺功能障碍和泪液蒸发增加为主的蒸发过强型干眼,单纯促进水液分泌可能难以充分改善泪膜脂质层异常和眼表炎症[28]。因此,该药并不能完全替代抗炎治疗、睑板腺功能障碍治疗及人工泪液等基础治疗措施。其次,目前临床研究多以短期或中期疗效观察为主,长期使用后的疗效维持、停药后反应、依从性及长期安全性仍需进一步明确。现有

研究多采用载体对照,缺乏与环孢素、利非斯特、地夸磷索钠、瑞巴派特及不同类型人工泪液等常用干眼治疗药物的直接比较。因此,伐尼克兰鼻喷雾剂在不同治疗阶段、不同联合用药方案及不同干眼亚型中的最佳定位仍需更多研究支持。

6. 总结与展望

伐尼克兰鼻喷雾剂是近年来干眼症治疗领域具有代表性的新型促泪液分泌药物。其通过经鼻神经调控促进自身天然泪液分泌,区别于传统滴眼治疗,为泪液分泌不足相关干眼提供了新的治疗思路。现有随机对照研究及中国人群II期、III期研究显示,该药可增加Schirmer试验泪液分泌量,并具有一定的安全性和耐受性。由于其不直接作用于眼表,伐尼克兰鼻喷雾剂在减少眼表直接用药负担方面具有一定优势,可作为干眼综合治疗体系中的促泪液分泌治疗选择。但干眼症病因复杂、异质性强,伐尼克兰鼻喷雾剂尚不能替代抗炎治疗、睑板腺功能障碍治疗及人工泪液等基础措施。未来仍需开展长期随访、临床研究、头对头比较及分层研究,以明确其在不同干眼亚型、特殊人群及联合治疗方案中的最佳应用定位。

6.1. 长期疗效、头对头和联合治疗研究

未来应开展至少1年以上随访的多中心随机临床研究,明确持续使用伐尼克兰鼻喷雾剂、停药后反应、长期鼻腔耐受性,并与人工泪液、环孢素、利非斯特、地夸磷索钠等开展头对头或实用性比较。尤其需要提出伐尼克兰鼻喷雾剂更适合作为单药治疗还是联合治疗,以及何种联合顺序可兼顾泪液增加、炎症控制和患者用药负担。

6.2. 生物标志物与疗效预测

应建立前瞻性生物标志物队列,系统评估基线Schirmer试验、泪液渗透压、MMP-9、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、泪液蛋白组/脂质组、角膜神经密度及树突状细胞等指标的预测价值。干燥综合征试点研究观察泪液炎症因子变化[17],单次给药研究则提示结膜杯状细胞脱颗粒和黏蛋白释放,这些结果为探索“神经激活-泪液成分-眼表炎症”的联系提供了依据,但尚不能作为临床选药标准。未来可构建并外部验证多变量预测模型,以识别药物是否长期有效。

6.3. 特定人群和围手术期研究

针对干燥综合征不同分期、自身免疫性疾病、长期青光眼滴眼用药者以及白内障或屈光手术相关干眼,应开展按病因和严重程度分层的前瞻性研究。围手术期研究应比较术前预处理、术后早期使用和症状出现后救援治疗的差异,并评估人工泪液使用量、角结膜染色、视觉波动、术后满意度及恢复时间等对比结果[18][19]。

6.4. 神经通路与影像学研究

伐尼克兰鼻喷雾剂的核心是激活鼻腔三叉神经-副交感神经反射,但人体长期治疗后的神经可塑性、反应衰减及中枢调控仍不清楚。可采用功能磁共振、三叉神经反射相关神经电生理、瞳孔或其他自主神经指标及角膜共聚焦显微镜,比较短期与长期治疗前后的神经通路和泪腺功能单元变化,并分析其治疗效果。此类指标应作为机制探索终点,避免将影像学变化直接等同于临床获益。

6.5. 临床研究与患者反馈

应建立多中心临床研究,持续收集患者偏好、给药便利性、喷嚏及鼻部不适、停药原因、人工泪液减量、工作效率、视觉相关生活质量和治疗费用等。结合患者反馈,可比较鼻喷与滴眼治疗的接受度,

并分析依从性、鼻腔疾病、药物可行性及费用对长期效果的影响。

综上,伐尼克兰鼻喷雾剂的价值不应仅以 Schirmer 试验改善衡量,而应置于“分型-患者选择-联合治疗-动态追踪”的综合框架中。当前最优先考虑的问题是明确可重复的疗效预测指标和长期疗效;在这些证据完善前,其临床应用宜强调个体化选择及与基础治疗的互补,而非替代所有传统治疗。

基金项目

2024 年佛山市自筹经费类科技创新项目(2420001004448)。

参考文献

- [1] 中华医学会眼科学分会角膜病学组, 中国医师协会眼科医师分会角膜病学组. 中国干眼临床诊疗专家共识(2024 年) [J]. 中华眼科杂志, 2024, 60(12): 968-976.
- [2] Britten-Jones, A.C., Wang, M.T.M., Samuels, I., Jennings, C., Stapleton, F. and Craig, J.P. (2024) Epidemiology and Risk Factors of Dry Eye Disease: Considerations for Clinical Management. *Medicina*, **60**, Article No. 1458. <https://doi.org/10.3390/medicina60091458>
- [3] Akpek, E.K., Amescua, G., Farid, M., Garcia-Ferrer, F.J., Lin, A., Rhee, M.K., *et al.* (2019) Dry Eye Syndrome Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*, **126**, P286-P334. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.10.023>
- [4] Lin, C.W., Lin, M.Y., Huang, J.W., Wang, T.J. and Lin, I.C. (2024) Impact of Dry Eye Disease Treatment on Patient Quality of Life. *Frontiers in Medicine*, **11**, Article ID: 1305579. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1305579>
- [5] Semp, D.A., Beeson, D., Sheppard, A.L., Dutta, D. and Wolffsohn, J.S. (2023) Artificial Tears: A Systematic Review. *Clinical Optometry*, **15**, 9-27. <https://doi.org/10.2147/opto.s350185>
- [6] Sjö, A.D., Rovelt, J., Ahrenberg, S. and Kolko, M. (2025) Preservatives in Artificial Tears: Assessing Impact on Dry Eye Symptoms: Findings from 67951 Questionnaire Responses-Project FOREVER. *Acta Ophthalmologica*, **103**, 823-830. <https://doi.org/10.1111/aos.17500>
- [7] Frampton, J.E. (2022) Varenicline Solution Nasal Spray: A Review in Dry Eye Disease. *Drugs*, **82**, 1481-1488. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01782-4>
- [8] Wirta, D., Torkildsen, G.L., Boehmer, B., Hollander, D.A., Bendert, E., Zeng, L., *et al.* (2022) ONSET-1 Phase 2b Randomized Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of OC-01 (Varenicline Solution) Nasal Spray on Signs and Symptoms of Dry Eye Disease. *Cornea*, **41**, 1207-1216. <https://doi.org/10.1097/ico.0000000000002941>
- [9] Wirta, D., Vollmer, P., Paaauw, J., Chiu, K., Henry, E., Striffler, K., *et al.* (2022) Efficacy and Safety of OC-01 (Varenicline Solution) Nasal Spray on Signs and Symptoms of Dry Eye Disease: The ONSET-2 Phase 3 Randomized Trial. *Ophthalmology*, **129**, 379-387. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.11.004>
- [10] Quiroz-Mercado, H., Hernandez-Quintela, E., Chiu, K.H., Henry, E. and Nau, J.A. (2022) A Phase II Randomized Trial to Evaluate the Long-Term (12-Week) Efficacy and Safety of OC-01 (Varenicline Solution) Nasal Spray for Dry Eye Disease: The MYSTIC Study. *The Ocular Surface*, **24**, 15-21. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2021.12.007>
- [11] Tian, L., Jin, X., Wang, J., Xu, Y., Lu, C., Zhao, S., *et al.* (2024) Varenicline Solution Nasal Spray for Dry Eye Disease in Chinese Patients: A Randomized Phase 3 Trial. *The Lancet Regional Health—Western Pacific*, **45**, Article ID: 101032. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2024.101032>
- [12] Livingstone-Banks, J., Fanshawe, T.R., Thomas, K.H., Theodoulou, A., Hajizadeh, A., Hartman, L., *et al.* (2023) Nicotine Receptor Partial Agonists for Smoking Cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2023**, CD006103. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006103.pub8>
- [13] Pflugfelder, S.C. and Stern, M.E. (2020) Biological Functions of Tear Film. *Experimental Eye Research*, **197**, Article ID: 108115. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.108115>
- [14] Dartt, D.A. (2009) Neural Regulation of Lacrimal Gland Secretory Processes: Relevance in Dry Eye Diseases. *Progress in Retinal and Eye Research*, **28**, 155-177. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2009.04.003>
- [15] Schallhorn, J.M., McGee, S., Nau, J., Macsai, M., Gibson, A., Blemker, G., *et al.* (2023) OC-01 (Varenicline Solution) Nasal Spray for the Treatment of Dry Eye Disease Signs and Symptoms in Subjects with Autoimmune Disease: Integrated Data from ONSET-1 and ONSET-2. *Clinical Ophthalmology*, **17**, 725-734. <https://doi.org/10.2147/opth.s403953>
- [16] Donthineni, P.R., Doctor, M.B., Shanbhag, S., Kate, A., Galor, A., Djalilian, A.R., *et al.* (2023) Aqueous-Deficient Dry Eye Disease: Preferred Practice Pattern Guidelines on Clinical Approach, Diagnosis, and Management. *Indian Journal of Ophthalmology*, **71**, 1332-1347. https://doi.org/10.4103/ijo.ijo_2808_22

-
- [17] Gupta, A.S., Linaburg, T.J., Iacobucci, E., Augello, P., Qin, V., Ying, G., *et al.* (2025) Varenicline Solution Nasal Spray for the Treatment of Dry Eye Disease in Sjogren's Disease: A Pilot Study. *Clinical Ophthalmology*, **19**, 1073-1084. <https://doi.org/10.2147/opth.s512364>
- [18] Ferguson, T.J., Messer, B., Risbrudt, N., Stofferahn, S. and Greenwood, M. (2024) Varenicline Solution Nasal Spray for the Treatment of Dry Eye Disease Following LASIK. *Ophthalmology and Therapy*, **13**, 1693-1701. <https://doi.org/10.1007/s40123-024-00949-4>
- [19] Ferguson, T., Walton, K., Goertz, J. and Baartman, B. (2024) Varenicline Solution Nasal Spray 0.03 mg for the Treatment of Dry Eye Disease Following Photorefractive Keratectomy. *Clinical Ophthalmology*, **18**, 2777-2784. <https://doi.org/10.2147/opth.s474747>
- [20] Hauswirth, S.G., Kabat, A.G., Hemphill, M., Somaiya, K., Hendrix, L.H. and Gibson, A.A. (2023) Safety, Adherence and Discontinuation in Varenicline Solution Nasal Spray Clinical Trials for Dry Eye Disease. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, **12**, e220215. <https://doi.org/10.57264/ceer-2022-0215>
- [21] Bashrahil, B., Taher, N., Alzahrani, Z., Alnabihi, A., Aldahlawi, A., Alkhathlan, M., *et al.* (2023) The Efficacy and Safety of Varenicline Nasal Spray for the Management of Dry Eye Signs: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Ophthalmology*, **23**, Article No. 319. <https://doi.org/10.1186/s12886-023-03069-y>
- [22] Gupta, P., Toyos, R., Sheppard, J., Toyos, M., Mah, F., Bird, B., *et al.* (2024) Tolerability of Current Treatments for Dry Eye Disease: A Review of Approved and Investigational Therapies. *Clinical Ophthalmology*, **18**, 2283-2302. <https://doi.org/10.2147/opth.s465143>
- [23] Goldstein, M.H., Silva, F.Q., Blender, N., Tran, T. and Vantipalli, S. (2022) Ocular Benzalkonium Chloride Exposure: Problems and Solutions. *Eye*, **36**, 361-368. <https://doi.org/10.1038/s41433-021-01668-x>
- [24] Li, G., Akpek, E.K. and Ahmad, S. (2022) Glaucoma and Ocular Surface Disease: More than Meets the Eye. *Clinical Ophthalmology*, **16**, 3641-3649. <https://doi.org/10.2147/opth.s388886>
- [25] Yahalomi, T., Achiron, A., Arnon, R., Stanescu, N. and Pikkil, J. (2023) Dry Eye Disease Following LASIK, PRK, and LASEK: An Observational Cross-Sectional Study. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article No. 3761. <https://doi.org/10.3390/jcm12113761>
- [26] Spangler, M.D., Kirupaharan, N. and Sheppard, J.D. (2026) Ocular Surface Disease Following LASIK and Cataract Surgery: A Review of Their Interrelated Complications. *Frontiers in Medicine*, **12**, Article ID: 1623324. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1623324>
- [27] Bron, A.J., de Paiva, C.S., Chauhan, S.K., Bonini, S., Gabison, E.E., Jain, S., *et al.* (2017) TFOS DEWS II Pathophysiology Report. *The Ocular Surface*, **15**, 438-510. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.011>
- [28] Narang, P., Donthineni, P.R., D'Souza, S. and Basu, S. (2023) Evaporative Dry Eye Disease Due to Meibomian Gland Dysfunction: Preferred Practice Pattern Guidelines for Diagnosis and Treatment. *Indian Journal of Ophthalmology*, **71**, 1348-1356. https://doi.org/10.4103/ijo.ijo_2841_22