

基于国际干眼新共识的干眼研究进展

马佰凯 刘容均 齐虹

【摘要】 干眼是目前除屈光不正外最常见的眼部疾病,其主要特征是泪膜不稳定和高渗透的恶性循环所导致的眼表炎症、损伤及眼部异物感。中度至重度的干眼会伴有明显的疼痛,导致患者生活质量下降,甚至产生抑郁等心理问题。据调查,门诊干眼患者占全部眼科就诊患者的30%以上,环境污染、视频终端的使用习惯不良及生活节奏的加快使干眼患者群体不断增加,且呈低龄化发展趋势。干眼概念自1995年提出至今,其科学研究已成为眼科最热门的领域之一。2007年,国际泪膜和眼表协会在干眼工作组(DEWS)会议上发布干眼系列共识DEWS I。十年间,有关干眼的各方面研究均有了显著的进展,2017年,国际泪膜和眼表协会DEWS第二次会议发布了干眼新共识DEWS II。本文中笔者基于两次报告围绕干眼的研究进展进行综述。

【关键词】 干眼; 干眼工作组第二次会议; 新共识

Development of dry eye research based on international dry eye new consensus Ma Baikai, Liu Rongjun, Qi Hong. Department of Ophthalmology, Peking University Third Hospital, Beijing Key Laboratory of Restoration of Damaged Ocular Nerve, Beijing 100191, China
Corresponding author: Qi Hong, Email: doctorqihong@163.com

【Abstract】 Dry eye has become the most common eye disease besides ametropia. Its main feature is tear film instability and high permeability of the vicious cycle caused by ocular surface inflammation, injury and eye foreign body sensation. Moderate to severe dry eyes will be accompanied by obvious pain, resulting in a decline in the quality of life and even psychological problems such as depression. Environmental pollution, the poor use of video terminal and the quickening of the rhythm of life make the population of dry eye increase continuously, and the incidence of dry eye to the lower age. Since the concept of dry eye was put forward in 1995, its scientific research has become one of the most popular fields in ophthalmology. In 2007, the international tear film and eye Watch Association issued a first edition of the first edition of the dry eye series on the dry eye group (DEWS) meeting. Ten years, significant progress has been made in all aspects of dry eye research. In 2017, the DEWS II report was published by the international tear film and eye Watch Association DEWS second meeting. The author makes a review of research progress on dry eye based on DEWS I and DEWS II.

【Key words】 Dry eye; Dry Eye Workshop II; Research progress

干眼是眼科门诊常见的疾病之一,其主要特征是泪膜不稳定和高渗透的恶性循环所导致的眼表炎症、损伤以及眼部异物感。中度至重度的干眼会伴有明显的疼痛,导致患者生活质量下降,甚至产生抑郁等心理问题。目前,干眼已成为除屈光不正以外最常见的眼部疾病,全球的干眼发病率为5.5%~33.7%,我国的干眼发病率为21%~30%^[1]。环境污染、视频终端的使用习惯不良及生活节奏的加快使干眼患者群体不断增加且呈低龄化发展趋势。干眼最初被称为角结膜干燥症,干眼一词最早由美国眼科研究院于1995年提出^[2]。2007年,国际泪膜和眼表协会干眼工作组(Dry Eye

Workshop, DEWS)会议发布第一版干眼系列共识(以下简称DEWS I)。该报告围绕定义、分类、流行病学、诊断、治疗及临床试验设计等多方面内容介绍干眼的研究成果。随后的十年间,干眼的研究有了显著进展。其中,包括对干眼病理生理过程的深入研究,以及对医源性干眼的新认识等。2017年,干眼工作组再次围绕干眼的定义、诊断、病理生理、医源性干眼及干眼的治疗等方面发布第二版干眼系列共识(以下简称DEWS II)。本文中笔者基于两次报告分析十年间国内外学者对干眼认识的变化,阐述干眼近十年来的研究进展。

一、干眼的定义

2007年,在既往研究基础上,国际泪膜和眼表协会在DEWS I报告中对干眼进行了定义^[3],即干眼是关于泪液和眼表的一组多因素疾病,可导致眼部不适、视觉障碍及泪膜不稳定,进而造成眼表的损害。干眼常伴随泪膜渗透压的升高及眼表炎症的发生。2017年,在DEWS I共识的基础上,国内外学者结合近年来对干眼的新发现,将干眼重新定义为,以泪膜稳态失衡为主要特征并伴有眼部不适症状的多因

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2007.2018.01.006

基金项目: 国家自然科学基金(81570813); 国家自然科学基金(30872813)

作者单位: 100191 北京大学第三医院眼科,眼部神经损伤的重建保护与康复北京市重点实验室

通信作者: 齐虹, Email: doctorqihong@163.com

素眼表疾病。泪膜不稳定、泪液渗透性升高、眼表炎症与损伤及神经感觉异常是其主要的病理生理机制^[4]。泪膜稳态概念是基于近年来学者对泪膜各个成分及其眼表功能的研究提出的,包括泪膜对于眼表^[5]、泪膜脂质层^[6]及黏蛋白层^[7]的作用,泪膜蛋白质组学分析^[8]等。近年来,随着学者对干眼机制探索的深入和检查手段的进步,角膜神经与感觉异常在干眼的研究中也备受关注^[9-10]。

二、干眼危险因素的研究进展

DEWS II 阐述的干眼危险因素可按照一致认同的、可能的和不明晰的进行归类,这与之前 DEWS I 的报告一致。其中,一致的危险因素主要有年龄、性别及种族等。在性别分层的研究中,女性的患病率高于男性,通常为男性的 1.33~1.74 倍。目前,仅发现在中国汉族和蒙古族的两项研究结果表明,干眼无明显性别差异^[11];以及新加坡的一项研究认为,妇女的患病率大大降低(此地区女性人群为男性的 0.6 倍),无明显性别差异^[12]。干眼的患病率随年龄的增长呈线性增长,Guo 等^[11]的研究发现,年龄增长与干眼典型体征的增加具有相关性,且体征的增加要多于症状的增加。目前,很少有研究将对象锁定于年轻人群(40 岁以下的人群)中,只有亚洲的一些研究中包括了年龄在 15~19 岁的人群,但干眼在这类群体中也十分常见^[13]。在年幼者和在校儿童中,干眼的患病率也相对较高,这可能会促使研究者将进一步的研究重点转移至数字设备的过度使用等潜在危险因素上。一旦年龄和性别等危险因素得到控制,那么亚裔血统将被认为是重要的危险因素,因为亚裔血统人群干眼的患病率是白种人的 1.5~2.2 倍^[14]。其他被证实的公认的危险因素还包括睑板腺功能障碍^[15]、结缔组织病、干燥综合征^[16]、雄激素缺乏症^[17]、计算机使用习惯不良^[13]、角膜接触镜磨损^[14]、雌激素替代疗法、造血干细胞移植、某些环境条件(如污染、低温、病态建筑综合征)及药物使用(如抗组胺药、抗抑郁药、抗焦虑药和异维甲酸)等。可能的危险因素包括糖尿病、酒渣鼻、病毒感染、甲状腺疾病、精神疾病、翼状胬肉、低脂酸摄入量、屈光手术、过敏性结膜炎和其他药物使用(如抗胆碱药、利尿剂和 β -受体阻滞剂)等。不明晰的危险因素包括西班牙裔、更年期、痤疮、结节病、吸烟、乙醇摄入、妊娠、蠕形螨、肉毒杆菌毒素注射、复合维生素及口服避孕药等。

干眼最显著的特征之一是女性更易患病^[18]。Moss 等^[19]的研究结果表明,女性发病率约为男性的 1.5 倍。事实上,女性是干眼发展中的一个重要危险因素,这说明干眼发病与性别相关。这种与性别有关的变异普遍存在于所有眼部疾病以及所有与眼部功能相关的疾病中。因为几乎所有的细胞、组织和器官系统均存在着与机体性别有关的差异,包括循环、呼吸、消化、肾功能、代谢、神经及内分泌系统的活动。正如 1888 年的眼科专著强调,女性比男性更易患眼部疾病;1945 年以来,已经出版的超过 575 000 份科学报告均表明了性别在人类生理和病理上的基本影响和临床影响^[18-19]。DEWS II 在生物性别、社会性别及激素报告中详述了大量被鉴别出的与性别相关的眼部差异。这些差异多归因于性激素(如雄激素和雌激素)、下丘脑-垂体激素、糖皮质激素、胰岛素、胰岛素样生长因子 1 及甲状腺激素的影响,其中性激素的作用尤为重要^[20-21]。性激素通过受体途径调节

眼部结构和功能,如组织形态、基因表达、蛋白合成、皮质细胞活性、泪腺分泌、脂质合成、黏液分泌、泪膜稳定性、眨眼频率及免疫功能等^[22]。因此,性别或性激素与包括干眼在内的眼部疾病的发生、发展及治疗有着密切关系。雄激素在眼球表皮和附件的调控中非常重要,它介导了组织中许多与性别有关的差异。泪腺作为雄激素的靶器官,其合成及分泌等功能受到雄激素水平的影响。在小鼠模型中,雄激素可以调节泪腺多种基因的转录和表达,下调炎症因子白细胞介素 1、肿瘤坏死因子- α 及白细胞介素 6 的水平。雄激素缺乏反过来可能会导致炎症反应增强、泪腺功能障碍及泪膜结构不稳定。并且雄激素是导致干眼的危险因素,与水液缺乏型干眼和蒸发过强型干眼的发展也存在一定关联^[23]。这为局部或全身使用雄激素治疗干眼提供新的思路,但应注意激素对人体的影响。而与雄激素相比,雌激素在眼球表面的作用暂不明确,可能与性别、组织及剂量的特异性相关。但可以确定的是,17 β 雌二醇可刺激多种炎症因子如基质金属蛋白酶基因的表达。Zylberberg 等^[24]提高了暴露于类固醇激素中的雌兔泪腺细胞培养环境中基质金属蛋白酶 2、基质金属蛋白酶 9 前体的水平,发现基质金属蛋白酶聚集于干眼患者的泪膜中。该项研究结果说明,基质金属蛋白酶可能参与干眼的发病机制。Seamon 等^[25]发现绝经期或绝经后的女性泪腺脂钙蛋白水平下降、泪膜脂质成分减少且眼表水分蒸发量增多,加之卵巢分泌激素功能下降,造成这类女性易患干眼。

此外,与性别有关的差异可能由性染色体引起,包括亲源效应的差异、X 染色体上基因的数量(如 X 染色体失活)、Y 染色体的非同源区域的基因及性别特异的常染色体和表观遗传学(如 microRNAs、脱氧核糖核酸甲基化和乙酰化、组蛋白修饰)等因素。

三、干眼诊断的研究进展

(一) 诊断标准的变化

在 2006 年 Dephi 小组工作的基础上,国际泪膜和眼表协会在 DEWS I 报告中制定了干眼严重程度的诊断标准,纳入了 9 个指标,包括不适感、视觉症状、结膜充血、结膜染色、角膜染色、角膜/泪膜其他征象、眼睑/睑板腺障碍、泪膜破裂时间(tear break-up time, BUT)及泪液分泌试验(Schirmer I test, SIT)^[3, 26]。虽然这些指标与临床研究密切相关,但由于诊断过程较为繁琐,且大多数检查未给出量化标准,故在临床操作中的应用受到一定限制。2013 年,中华医学会眼科学分会角膜病学组发表了《干眼临床诊疗专家共识(2013 年)》。符合下列 4 项中的任意一项即可确诊为干眼症患者。患者眼部有视物疲劳感、不适感、异物感、干燥感、烧灼感及视力波动等主观症状之一且 SIT(无表面麻醉) ≤ 5 mm/5 min; 有主观症状之一且 BUT ≤ 5 s; 有主观症状之一、5 mm/5 min $<$ SIT(无表面麻醉) ≤ 10 mm/5 min 且角结膜荧光素染色结果呈阳性; 有主观症状之一、5 s $<$ BUT ≤ 10 s 且角结膜荧光素染色结果呈阳性^[27]。此诊断方法简单易行,受到中国广大眼科医师的一致好评。2017 年,DEWS II 发布干眼的诊断流程为,医师进行问诊,大致判断干眼的严重程度并评估相关危险因素;采用干眼问卷 5 项或眼表疾病指数评分量表筛选出可能患有干眼的患者;然后,采用以下方法进行界定,患者非侵入性 BUT < 10 s,单眼的泪液渗透压的临界值为

308 mOsm/L或双眼泪液渗透压差值 >8 mOsm/L(如果使用角膜荧光染色则在测量 BUT 之前进行检查),使用荧光素钠和丽丝胺绿眼表染色等方法得出角膜着色点 >5 个、结膜着色点 >9 个及睑缘着色点长度为 $2\sim 4$ mm和/或矢状宽度为25%睑缘宽度;此外,初诊时特别需要注意鉴别诊断^[28]。与 DEWS I 相比,DEWS II 在诊断标准的量化方面更加细致,可推广性更强。

(二) 病因学诊断的进展

从病因学角度出发,可将干眼分为水性泪液缺乏型和蒸发过强型两类。水性泪液缺乏型干眼又可分为干燥综合征相关型和非干燥综合征相关型;在蒸发过强型干眼中,睑板腺功能障碍是最主要的致病因素。此外,中国的《干眼临床诊疗专家共识(2013年)》还提出了黏蛋白缺乏型干眼、泪液动力学异常型干眼及混合型干眼等类型^[27]。

将干眼按照泪膜不同成分的异常进行分类,有助于眼科医务工作者更清晰地理解该疾病的特征。Stern 等^[29]认为,泪腺功能单位是将泪膜、角膜、结膜、睑板腺、泪腺及之间的神经连接作为一个整体。Zhang 等^[30]提出的眼表微环境概念更是将眼表结构与参与维持正常眼表状态的免疫细胞、小分子及微生物联系在一起。DEWS II 认为水性泪液缺乏型干眼与蒸发过强型干眼之间没有绝对的分界线。以上观点均倡导将眼表作为一个整体,深入理解眼表组织、细胞、分子及微生物的联系,并建立对眼表正常生理状态和干眼发病机制的知识构架。

在临床工作中,医师也需要针对性地处理不同类型的干眼。DEWS II 指出,医师若发现干眼患者同时存在睑板腺功能障碍,则可诊断为蒸发过强型干眼;而泪河高度可以作为泪液缺乏型干眼的有效指标^[28]。《干眼临床诊疗专家共识(2013年)》根据干眼的病因,将众多应用于干眼的临床检查项目进行了归类。可辅助诊断水性泪液缺乏型干眼的相关检查有 SIT、酚红棉线试验、眼前节光学相干断层扫描及干燥综合征相关自身抗体检查等;可辅助诊断蒸发过强型干眼的相关检查有 LipidView 眼表干涉仪、BUT、泪膜镜、干眼仪及裂隙灯下睑板腺观察等;此外,BUT 还可参与黏蛋白缺乏型干眼的诊断^[31]。

(三) 诊断方法的发展

在评定干眼症状的相关调查问卷中,经典的诊断方法如眼表疾病指数问卷一直延续至今,干眼问卷调查 5 项也显示了良好的诊断效能从而获得 DEWS II 的推荐^[32]。刘祖国等^[31]设计的中国人干眼问卷也具有一定使用价值,应用范围较广。

体征检查方面,SIT、BUT 及荧光素钠染色评分因便捷高效一直被广泛应用于临床中。近年来,随着科学技术的发展,一台机器可以检测多项指标。LipidView 眼表干涉仪可以检测脂质层厚度并且可拍摄睑板腺图像,活体共聚焦显微镜可以观察角膜各层细胞状态并拍摄角膜神经受损图像,眼表综合分析仪可以进行非侵入式 BUT、非侵入式泪河高度、睑板腺形态以及脂质层的厚度和稳定性等检测。便携式仪器也走进了医疗与生活,如便携式裂隙灯、数字化泪河测量仪等^[33]。

人工智能在干眼领域的应用突出体现在数据分析方面,

它可以推动现有指标从主观判断或半定量分析走向定量结果。2011 年睑板腺功能障碍国际研讨会发布了根据睑板腺拍照结果设定的分级标准^[34]。袁进^[35]利用人工智能识别睑板腺拍照结果,成功输出睑板腺面积、弯曲度、长度及中央腺管占比等精确数据。

干眼的症状与体征不相符是其临床诊断的突出特点^[36],在临床工作中,症状描述因患者的工作、文化背景等因素而差异较大,体征的测定结果也因操作者不同而形成显著差异。因此,寻找可靠稳定的干眼评价指标成为干眼研究者努力的方向。眼表细胞及分子水平的研究是目前热点,其中炎症相关因子是干眼研究者关注的焦点。结膜印记细胞学可以反映结膜上皮细胞、杯状细胞的比例,并且可以通过聚合酶链式反应技术得到结膜细胞炎症因子的表达水平^[37]。泪液生化检查由于其无创性且可反应角膜结膜整体因子水平而具有较大的应用价值。泪液基质金属蛋白酶是目前唯一商品化的因子, >40 ng/ml 为阳性结果,诊断干眼的敏感度和特异度分别为 85%和 94%^[38]。白细胞介素 6 作为炎症效应因子,与干眼相关体征具有较强的相关性^[39]。作为初始 T 细胞向辅助性 T 细胞(helper T cell, Th) 17 转化的关键因子,白细胞介素 6 具有诊断早期干眼的潜在意义。此外,乳铁蛋白、上皮生长因子等也可作为潜在的生物标志物^[40]。由此看来,干眼的诊断正在向规范化、精细化与个体化迈进^[41]。

四、干眼的病理生理学进展

1. 泪膜不稳定:泪膜不稳定作为干眼的核心机制之一,反映了泪膜在干眼中的核心地位。BUT 下降能够直观地反映泪膜不稳定,为相关基础和临床研究提供便利。泪膜保持稳定性的两大基石为泪膜脂质层和黏蛋白。在大多数干眼患者中,泪膜脂质层厚度与 BUT 呈正相关^[42]。但 King-Smith 等^[43]的研究结果表明,泪膜脂质层厚度 <24 nm 时才会显著影响泪液蒸发,进而导致泪膜不稳定。泪膜脂质层组织数量的变化也引起了相关学者的关注。Lam 等^[44]指出,小分子蜡脂和饱和脂酰基数量的减少在干眼患者中尤为突出。Govindarajan 等^[45]的研究结果显示,黏蛋白处于泪膜最内层,锚定于角膜上皮微绒毛,起到屏障功能并维持眼表水合状态。其中,以黏蛋白 5AC 为代表的凝胶黏蛋白作用突出,除参与维持正常的泪膜结构外,还可以辅助清除眼表凋亡细胞和病原菌^[46]。临床上若在角膜固定位置出现泪膜破裂,则提示该区域可能缺少黏蛋白覆盖^[31]。但在临床上尚无较好的方法可以便捷地进行黏蛋白检测,这可能成为未来研究的发展方向。泪液中的蛋白对加强脂质和黏蛋白的泪膜稳定和屏障功能起到增强作用,如载脂蛋白^[47]和半乳糖蛋白^[48]。

2. 泪液渗透压增高:泪液渗透压升高是水性泪液缺乏型干眼和蒸发过强型干眼发病机制中共同的中心环节。现有研究认为,泪液渗透压 >308 mOsm/L 可辅助医师诊断早期阶段的干眼^[49]。泪液渗透压的影响因素包括身体水合作用、泪膜脂质层特性、睑裂宽度、瞬目频率、泪膜稳定性及环境因素等^[50]。泪膜不稳定与泪液渗透压升高是一对恶性循环,二者具有显著相关性。Downie^[51]认为,Placido 氏盘投射系统进行的无创 BUT 检查可作为检测泪液渗透压的可靠指

标。泪液渗透压升高与眼表炎症也紧密相关,高渗状态会使角膜上皮丝裂原活化蛋白激酶表达上调,诱发炎症反应^[52]和细胞凋亡^[53]。基于泪液测量的泪液渗透压偏低,有学者研究出了一种能够基于角膜组织测量泪液渗透压的方法^[54],但尚未在临床中使用。考虑到泪液渗透压在干眼发病机制中的重要作用,便捷地测量泪液渗透压将会为临床诊断干眼提供良好的辅助指标。

3. 眼表炎症与 Th17: 干眼眼表炎症是基于免疫异常的非感染性炎症^[31]。固有免疫和适应性免疫均参与干眼的病理生理过程。中性粒细胞可以下调 Th, 上调效应 T 细胞^[55]。自然杀伤细胞会促进 Th17 介导的上皮细胞屏障进一步损伤^[56]。T 细胞尤其是 Th17 在适应性免疫过程中的作用尤为突出^[57]。除免疫细胞外,趋化因子、白细胞介素等细胞因子在干眼免疫中占有重要位置。白细胞介素 6 可由激活的树突状细胞分泌,是初始 T 细胞向 Th17 转化的刺激因子,CC 趋化因子受体 7 可以上调成熟抗原提呈细胞并辅助其迁移至淋巴结激活 Th17^[58],CC 趋化因子受体 6/CC 趋化因子受体 20 轴在 Th17 迁移到眼表的过程中起着重要作用^[59]。干眼患者结膜和泪液中的 Th17 相关的炎症因子(白细胞介素 6、转化生长因子 β 及白细胞介素 17A)明显升高并与眼表参数具有良好的相关性^[60]。

4. 神经感觉异常: 神经感觉异常作为干眼新发现的发病机制之一,充分体现了眼表与神经系统联系的紧密,与角膜内缺乏血管但富含神经的生理状态相吻合。传入神经将眼表渗透压变化、炎症因子刺激等信息传递到中枢,传出神经支配眼表腺体分泌、瞬目活动^[61]。糖尿病可以通过角膜神经损伤导致干眼^[62]。干眼患者角膜神经密度减小,屈曲和串珠样改变增多^[63]。炎症可以使神经敏感性增加^[64]。炎症与神经损害是一对恶性循环,持续炎症因子还可能造成神经损伤,急性神经损伤又可以引发轴突附近伴随巨噬细胞浸润的炎症反应^[65]。神经营养因子与眼表炎症的关系也受到关注,如角膜上皮干细胞分泌胶质细胞衍生神经营养因子可以抵抗 Th17 的炎症作用^[66]。但干眼眼表炎症和神经损害导致不适感和疼痛的机制尚不清楚。近年来,随着眼表共聚焦显微镜在眼科临床中的应用和眼表炎症因子的研究不断深入,干眼发病过程中神经变化与眼表炎症和疼痛症状的关系将得到深入的探讨。

上述因素共同影响泪膜的稳态。DEWS II 将泪膜稳态失衡作为干眼的主要特征和病理生理的核心。2004 年, Stern 等^[29]提出的“泪腺功能单位”被认为是“泪膜稳态”的前驱。泪膜稳态虽未得到确切的定义,但可被认为是泪膜正常生理状态的动态平衡。睑板腺分泌脂质和蛋白质是泪膜的“防护伞”,在睑板腺功能障碍状态下,其脂质层缺失或比例失调,最终造成泪膜稳态失衡^[67]。泪腺作为水性泪液的主要来源,在干燥综合征状态下,SIT 和酚红棉线数值显著下降^[68],并且泪液中炎症因子的表达显著上升^[69]。结膜杯状细胞分泌黏蛋白对泪膜起到锚定作用,黏蛋白表达下降也是干眼的重要指标^[70]。眼表腺体的分泌活动受到神经的支配和调控,传入神经麻痹可降低泪腺分泌活动^[71]和眨眼频率^[40],可能诱发干眼。患干眼时,患者眼表的 Th17 和趋化因子增多,打破了正常的眼表免疫平衡,导致泪膜免疫稳态

失衡^[58]。DEWS I 已证实泪膜高渗性和泪膜的不稳定性是干眼的核心驱动因素,将泪膜稳态失衡摆在干眼研究的核心位置,是基于对干眼的宏观认识。

五、医源性干眼

医源性干眼是指由于医务人员在临床治疗中采用的干预措施不当导致的干眼症状,是一种临床不良事件。

(一) 药物与干眼

DEWS I 已提出全身药物如抗组胺药、止咳药及 β 受体阻滞剂等均会导致干眼的发生^[72]。DEWS II 在既往研究的基础上又提出,镇痛剂如阿司匹林^[73]等是导致干眼的确切证据。全身用药导致干眼的机制包括非特异性抗胆碱能活性^[74]和机械性刺激^[75]。过量服用异维甲酸会导致睑板腺功能障碍^[75]。动物实验表明过量异维甲酸会影响泪腺^[76],但临床研究结果表明服用异维甲酸不会对睑板腺功能造成影响^[77]。因药物导致的医源性干眼的治疗手段包括换药和减少药物使用量,若症状轻微可使用人工泪液。局部用药的研究方向以防腐剂最多。此外,近年的研究确认了青光眼药会对干眼造成影响。抗青光眼药物匹罗卡品和噻吗洛尔对人脸板腺上皮细胞有直接效应,可能影响细胞的形态、生存或繁殖能力,进而加重干眼^[78-79]。对于药物导致的干眼,临床研究仍存在以下难点。世界卫生组织颁布的药物不良反应相关标准中明确表示,撤药后症状消失,再刺激后复发属于一级药物不良反应证据,但这种情况在干眼临床研究中较少见,未能展开大规模的研究;系统性用药多为内科疾病,眼科医师参与较少;眼表出现染色时,难以区分是局部用药导致的干眼还是眼表疾病自身的表现;青光眼经常需要联合用药,难以区分单个药物与眼表损害的关系^[79]。

(二) 角膜接触镜与干眼

角膜接触镜对干眼的作用尚缺乏大规模流行病学研究。接触镜导致的干眼类型可分为接触镜诱导干眼和接触镜相关干眼。接触镜诱导干眼为佩戴前无干眼,佩戴中出现干眼,发生率为 42%^[80],这是患者放弃佩戴角膜接触镜的主要原因。接触镜相关干眼是指在佩戴过程中由于女性、高含水镜、频繁使用止痛药、角膜缘注射史及泪液高渗等危险因素造成的干眼^[81]。2011 年以前的研究认为,接触镜相关干眼与眼睑刷上皮病变有关^[82],而 2011 年后的研究则认为二者关系不确切^[83]。

(三) 眼表手术与干眼

1. 眼表手术: 由于眼表手术是直接角膜结膜上进行相关手术操作,故术后存在干眼风险。屈光手术一直是干眼相关研究的热点。与激光原位角膜磨镶术相比,准分子激光角膜切削术后角膜神经再生速度快^[84]。小切口角膜基质透镜取出术切口小,术后干眼发病率较低^[85]。激光原位角膜磨镶术后干眼的危险因素包括亚洲人群、女性、更大切削深度、窄瓣蒂、SIT <10 mm^[86]及术中使用丝裂霉素 C^[87]等。关于激光原位角膜磨镶术瓣蒂位置对干眼的影响,因与角膜神经走行相关而一直被关注。研究早期,学者们普遍认为重要神经分支经鼻/颞侧自巩膜穿入角膜,瓣蒂在鼻/颞侧优于上方^[88]。Feng 等^[89]对此研究进行了分析,统计术后三个月患者的 BUT、角膜荧光素染色评分及 SIT 结果,也得出鼻/颞侧瓣蒂优于上方的结论。He 等^[9]利用共聚焦显微镜拍摄出全

角膜图像,计算得出角膜神经的数量,发现各区域间无明显不同,故认为瓣蒂方位对干眼的影响无明显异常^[90]。由于近年来的文章报道均无明显差异,故统计结果还需要通过临床证据进一步检验。

2. 白内障手术:不同的白内障手术方式可对干眼造成不同程度的影响。Oh等^[91]的研究结果显示,在白内障超声乳化吸除术后,患者的角膜去神经支配时间为3个月,小于白内障囊内摘除和囊外摘除术后的2年^[92]。与无飞秒激光辅助的白内障手术相比,飞秒激光辅助白内障术后的早期角膜荧光素染色评分及眼表疾病指数较高^[93]。有学者指出,白内障手术切口深度和长度的选择对干眼影响显著^[94-95]。切口长度为4.1 mm时,角膜知觉恢复时间为3个月^[95],切口长度为2.8 mm时,恢复时间缩短为1个月^[91],但切口位置和形状对干眼的影响不大^[94]。

此外,重睑术、上睑下垂术及外眦成形术等可能通过睑裂闭合不全、泪腺损伤等机制导致术后干眼的发生^[79]。

(四) 移植抗宿主病与干眼

异基因造血干细胞移植是治疗血液系统恶性疾病最有效的方法之一。移植抗宿主病是在异基因造血干细胞移植术后,由供者移植中的T细胞识别宿主主要和次要组织相容性抗原引起的免疫反应^[96]。Hirst等^[97]的研究结果显示,在移植抗宿主病患者中,有60%~90%的患者眼表受累,干眼发病率为69%~77%。Dietrich-Ntoukas等^[98]认为,行异基因造血干细胞移植术后,慢性移植抗宿主病患者角膜的改变从轻到重依次为:角膜上皮脱落、丝状角膜炎、角膜点染及角膜溃疡。与移植抗宿主病相关的干眼已成为热点问题,其深入的机制需进一步探讨。

六、干眼的治疗

1. 治疗原则:干眼的治疗原则为改善患者眼部不适症状和保护患者视功能。通过补充或恢复泪液正常成分、恢复眼表面的正常解剖结构及抑制眼表面的炎症,最终恢复泪膜稳态^[31]。

2. 物理疗法和药物治疗:现有治疗手段大多聚焦于泪膜的一层或多层。睑板腺功能障碍是蒸发过强型干眼症的主要原因,故睑板腺和泪膜脂质是相应治疗的主要靶点。治疗手段主要包括机械疏通、热力疏通及补充泪液脂质三类。机械疏通包括睑板腺按摩、睑板腺挤压以及2010年出现的睑板腺针刺疏通三种方法^[99]。热力疏通包括眼睑热敷、加热眼罩及2012年出现的热度脉动系统(LipiFlow),它兼具按摩和热力疏通作用^[100]。优化脉冲光作为新一代强脉冲光技术,除具有热力学疗效外,还可起到抑制眼睑细菌和螨虫生长的作用,能量输出均匀故而更加安全。人工泪液中具有脂质成分的包括思然滴眼液(极性磷脂)、卡波姆(1%中链甘油三酯)及羟糖苷(0.2%甘油)2012年研发的纳米乳剂滴眼液Cationorm也被证实有一定疗效^[101]。Liu等^[102]认为,口服 ω -3、 ω -6不饱和脂肪酸也有助于改善泪膜脂质,提高泪膜稳定性。

对于水性泪液缺乏型干眼,现有医疗手段包括“开源”、“节流”两种类型。多种人工泪液均具有补充泪液的作用,代表性药物成分包括羧甲基纤维素、聚乙烯醇及聚乙二醇等。黏多糖类人工泪液玻璃酸钠除补充泪液外还具有抑制眼表

炎症的功能^[103]。地夸磷索滴眼液通过P2Y2受体激动剂促进泪液和黏蛋白分泌^[104]。湿房镜能增加眼表湿度并减缓泪液蒸发。泪道栓可以减少泪液流失,保存泪液。针对泪液中其他活性成分的局部药物也逐步涌现,如小牛血去蛋白提取物和自体血清中含有多种氨基酸等活性成分,可以促进眼表细胞的能量代谢^[105]。

3. 抗炎治疗:抗炎治疗在干眼领域的推广得益于学者们对干眼发病过程中眼表炎症的认识和抗炎药物在干眼动物模型和患者中应用的良好效果。局部糖皮质激素治疗是中重度干眼伴有眼表炎症的首选,环孢素也适用于中重度干眼^[106]。Lin等^[107]认为,0.1%氟米龙滴眼液应用于干燥综合征干眼患者的疗效优于0.05%环孢素A滴眼液。局部使用非甾体类抗炎药物适用于轻中度干眼。此外,治疗用角膜接触镜也可以搭载抗炎药物进行干眼的治疗。

4. 手术治疗:干眼的手术治疗多集中在眼表结构遭到严重破坏或已威胁到视功能和内眼环境的患者中,多是由于干眼继发感染导致。肖璇等^[108]的研究结果显示,患者自体腺移植虽不能完全代替泪膜环境,但可以模拟眼表泪液分泌,具有一定的抗感染功能。Tseng^[109]的研究结果显示,羊膜移植可通过抑制蛋白酶、炎症因子及细胞凋亡成分来治疗角膜上皮缺损和角膜溃疡,具有较好的疗效。此外,还有结膜瓣遮盖术和睑缘缝合术等治疗方法。

5. 干眼治疗的两大挑战:DEWS II指出干眼治疗手段的证据分级,经过至少一个设计良好的随机对照临床试验证实被认为是一级证据。现具备一级证据的治疗方法包括局部应用自体血清和口服 ω -3、 ω -6不饱和脂肪酸^[110-115]。其他治疗方法的证据支持尚有待完善。由于干眼治疗方法繁多,针对靶点各不相同,故明确诊断干眼病因尤为重要。诊断治疗的规范化和精细化是干眼诊疗前进的方向^[41],当诊断与治疗匹配时,方可取得理想效果。

综上所述,干眼作为一种慢性疾病的概念已经得到广泛的认可^[1]。十年来,学者们对于干眼的各个方面均进行了深入的研究,对干眼的认识也越来越清晰。其中,干眼病理生理过程的研究促进了其诊断和治疗手段的发展,其研究进展集中体现在干眼定义的变化上。在临床实践中,医务人员发现不同的检查设备可从不同角度反映干眼的病因,从而推动干眼的诊断和治疗朝着精细化方向进展。此次发布的DEWS II对医源性干眼进行了详细阐述,也让学者从多方面了解干眼,协助临床工作者更好地预防、诊断、治疗干眼。值得指出的是,近年来,随着神经因素在干眼中的作用得到初步的探索,未来角膜神经及其相关因子与干眼的关系也将得到广泛的重视。

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.
- [2] Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes [J]. CLAO J, 1995, 21(4): 221-232.
- [3] Lemp MA. 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.

- [4] Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report [J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(3): 276-283.
- [5] Yokoi N, Bron AJ, Georgiev GA. The Precorneal Tear Film as a Fluid Shell: The Effect of Blinking and Saccades on Tear Film Distribution and Dynamics [J]. *Ocul Surf*, 2014, 12(4): 252-266.
- [6] King-Smith PE, Fink BA, Nichols JJ, et al. The Contribution of Lipid Layer Movement to Tear Film Thinning and Breakup [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(6): 2747-2756.
- [7] Govindarajan B, Gipson IK. Membrane-tethered mucins have multiple functions on the ocular surface [J]. *Exp Eye Res*, 2010, 90(6): 655-663.
- [8] Zhou L, Zhao SZ, Koh SK, et al. In-depth analysis of the human tear proteome [J]. *J Proteomics*, 2012, 75(13): 3877-3885.
- [9] He JC, Bazan NG, Bazan HEP. Mapping the entire human corneal nerve architecture [J]. *Exp Eye Res*, 2010, 91(4): 513-523.
- [10] Hirata H, Rosenblatt ML. Hyperosmolar Tears Enhance Cooling Sensitivity of the Corneal Nerves in Rats: Possible Neural Basis for Cold-Induced Dry Eye Pain [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(9): 5821-5833.
- [11] Guo B, Lu P, Chen XM, et al. Prevalence of dry eye disease in Mongolians at high altitude in China: the Henan eye study [J]. *Ophthalmic Epidemiology*, 2010, 17(4): 234-241.
- [12] Tong L, Tong L, Saw SM, et al. A questionnaire-based assessment of symptoms associated with tear film dysfunction and lid margin disease in an Asian population [J]. *Ophthalmic Epidemiology*, 2009, 16(1): 31-37.
- [13] Uchino M, Schaumberg D, Dogru MY, et al. Prevalence of Dry Eye Disease among Japanese Visual Display Terminal Users [J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(11): 1982-1988.
- [14] Tan LL, Morgan P, Cai ZQ, et al. Prevalence of and risk factors for symptomatic dry eye disease in Singapore [J]. *Clinical & Experimental Optometry*, 2015, 98(1): 45-53.
- [15] Viso E, Rodr -Guez-Ares MT, Abellenda D, et al. Prevalence of asymptomatic and symptomatic meibomian gland dysfunction in the general population of Spain [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(6): 2601-2606.
- [16] Liew M, Zhang M, Kim E, et al. Prevalence and predictors of Sjögren's syndrome in a prospective cohort of patients with aqueous-deficient dry eye [J]. *Bri J Ophthalmol*, 2012, 96(12): 1498-1503.
- [17] Vehof J, Hysi PG, Hammond CJ. A Metabolome-Wide Study of Dry Eye Disease Reveals Serum Androgens as Biomarkers [J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(4): 505-511.
- [18] Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, et al. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome [J]. *JAMA*, 2001, 286(17): 2114-2119.
- [19] Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome [J]. *Arch of Ophthalmol*, 2000, 118(9): 1264-1268.
- [20] Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P, et al. TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones Report [J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(3): 284-333.
- [21] Eckstein AK, Finkenrath A, Heiligenhaus A, et al. Dry eye syndrome in thyroid-associated ophthalmopathy: lacrimal expression of TSH receptor suggests involvement of TSHR-specific autoantibodies [J]. *Acta Ophthalmologica*, 2004, 82(3): 291-297.
- [22] Imbert Y, Foulks GN, Brennan MD, et al. MUC1 and estrogen receptor alpha gene polymorphisms in dry eye patients [J]. *Exp Eye Res*, 2009, 88(3): 334-338.
- [23] Suzuki T, Sullivan BD, Liu M, et al. Estrogen and progesterone effects on the morphology of the mouse meibomian gland [J]. *Oxygen Transport to Tissue*, 2000, 506(PtA): 483-488.
- [24] Zylberberg C, Seamon V, Ponomareva O, et al. Estrogen up-regulation of metalloproteinase-2 and -9 expression in rabbit lacrimal glands [J]. *Exp Eye Res*, 2007, 84(5): 960-972.
- [25] Seamon V, Vellala K, Zylberberg C, et al. Sex hormone regulation of tear lipocalin in the rabbit lacrimal gland [J]. *Exp Eye Res*, 2008, 87(3): 184-190.
- [26] Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome - A Delphi approach to treatment recommendations [J]. *Cornea*, 2006, 25(8): 900-907.
- [27] 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 干眼临床诊疗专家共识(2013年) [J]. *中华眼科杂志*, 2013, 49(1): 73-75.
- [28] Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report [J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(3): 539-574.
- [29] Stern ME, Gao J, Siemasko KF, et al. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye [J]. *Exp Eye Res*, 2004, 78(3): 409-416.
- [30] Zhang X, M VJ, Qu Y, et al. Dry Eye Management: Targeting the Ocular Surface Microenvironment [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7): 1398.
- [31] 刘祖国. 干眼 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 82-93, 42, 98.
- [32] Chalmers RL, Begley CG, Caffery B. Validation of the 5-Item Dry Eye Questionnaire (DEQ-5): Discrimination across self-assessed severity and aqueous tear deficient dry eye diagnoses [J]. *Cont Lens Anterior Eye*, 2010, 33(2): 55-60.
- [33] Bandlitz S, Purslow C, Murphy PJ, et al. A new portable digital meniscometer [J]. *Optom Vis Sci*, 2014, 91(1): 1-8.
- [34] Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(4): 2006-2049.
- [35] 袁进. 睑板腺功能的量化分析与评价 [C]. 第一届全国眼表与泪液疾病学术大会暨第三届全国干眼学术会议汇编, 长沙: 2017.
- [36] Sullivan BD, Crews LA, Messmer EM, et al. Correlations between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: clinical implications [J]. *Acta Ophthalmol*, 2014, 92(2): 161-166.
- [37] 刘妍. 结膜印迹细胞学检查在干眼症诊断中的应用 [J]. *国际眼科杂志*, 2010, 10(8): 1574-1576.
- [38] Sambursky R, Davitt WF, Latkany R, et al. Sensitivity and specificity of a point-of-care matrix metalloproteinase 9 immunoassay for diagnosing inflammation related to dry eye [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2013, 131(1): 24-28.
- [39] Liu R, Gao C, Chen H, et al. Analysis of Th17-associated cytokines and clinical correlations in patients with dry eye disease [J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0173301.
- [40] Wilcox MDP, Argueso P, Georgiev GA, et al. TFOS DEWS II Tear Film Report [J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(3): 366-403.
- [41] 刘祖国. 干眼的临床诊断与治疗亟待规范化和精细化 [J]. *中华眼科杂志*, 2017, 53(9): 641-644.
- [42] King-Smith PE, Reuter KS, Braun RJ, et al. Tear film breakup and structure studied by simultaneous video recording of fluorescence and tear film lipid layer images [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(7): 4900-4909.
- [43] King-Smith PE, Hinel EA, Nichols JJ. Application of a novel interferometric method to investigate the relation between lipid layer thickness and tear film thinning [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(5): 2418-2423.
- [44] Lam SM, Tong L, Reux B, et al. Lipidomic analysis of human tear fluid reveals structure-specific lipid alterations in dry eye syndrome [J]. *J Lipid Res*, 2014, 55(2): 299-306.
- [45] Govindarajan B, Gipson IK. Membrane-tethered mucins have multiple functions on the ocular surface [J]. *Exp Eye Res*, 2010, 90(6): 655-663.
- [46] Hodges RR, Dartt DA. Tear film mucins: front line defenders of

- the ocular surface; comparison with airway and gastrointestinal tract mucins[J]. *Exp Eye Res*, 2013, 117(12): 62-78.
- [47] Millar TJ, Schuett BS. The real reason for having a meibomian lipid layer covering the outer surface of the tear film—A review [J]. *Exp Eye Res*, 2015, 137: 125-138.
- [48] Uchino Y, Mauris J, Woodward AM, et al. Alteration of Galectin-3 in Tears of Patients With Dry Eye Disease [J]. *Am J Ophthalmol*, 2015, 159(6): 1027-1035.
- [49] Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK, et al. An Objective Approach to Dry Eye Disease Severity [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(12): 6125-6130.
- [50] Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report [J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(3): 438-510.
- [51] Downie LE. Automated Tear Film Surface Quality Breakup Time as a Novel Clinical Marker for Tear Hyperosmolarity in Dry Eye Disease [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(12): 7260-7268.
- [52] Liu HX, Begley C, Chen MH, et al. A Link between Tear Instability and Hyperosmolarity in Dry Eye [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(8): 3671-3679.
- [53] Luo LH, Li DQ, Pflugfelder SC. Hyperosmolarity-induced apoptosis in human corneal epithelial cells is mediated by cytochrome c and MAPK pathways [J]. *Cornea*, 2007, 26(4): 452-460.
- [54] Gupta Y, Gupta M, Rizvi SAR, et al. Xerosis meter: a new concept in dry eye evaluation [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2006, 244(1): 9-13.
- [55] Gao Y, Min K, Zhang Y, et al. Female-Specific Downregulation of Tissue Polymorphonuclear Neutrophils Drives Impaired Regulatory T Cell and Amplified Effector T Cell Responses in Autoimmune Dry Eye Disease [J]. *J Immunol*, 2015, 195(7): 3086-3099.
- [56] Zhang X, Volpe EA, Gandhi NB, et al. NK cells promote Th-17 mediated corneal barrier disruption in dry eye [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e36822.
- [57] Chauhan SK, Dana R. Role of Th17 cells in the immunopathogenesis of dry eye disease [J]. *Mucosal Immunol*, 2009, 2(4): 375-376.
- [58] Kodati S, Chauhan SK, Chen YH, et al. CCR7 Is Critical for the Induction and Maintenance of Th17 Immunity in Dry Eye Disease [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(9): 5871-5877.
- [59] Dohlman TH, Chauhan SK, Kodati S, et al. The CCR6/CCL20 Axis Mediates Th17 Cell Migration to the Ocular Surface in Dry Eye Disease [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(6): 4081-4091.
- [60] 高彩凤, 陈慧瑾, 靳瑛, 等. Th17 相关细胞因子在干眼患者眼表的表达及其相关性研究 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2014, 32(7): 641-646.
- [61] Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, et al. TFOS DEWS II pain and sensation report [J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(3): 404-437.
- [62] Zhang X, Zhao L, Deng S, et al. Dry Eye Syndrome in Patients with Diabetes Mellitus: Prevalence, Etiology, and Clinical Characteristics [J]. *J Ophthalmol*, 2016, 2016(2): 1-7.
- [63] Labbe A, Liang Q, Wang Z, et al. Corneal nerve structure and function in patients with non-sjogren dry eye: clinical correlations [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(8): 5144-5150.
- [64] Fernandes V, Sharma D, Vaidya S, et al. Cellular and molecular mechanisms driving neuropathic pain: recent advancements and challenges [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2018, 22(2): 131-142.
- [65] Stephen M. Wall and Melzack's Text Book of Pain [M]. 6th ed. Berlin: Elsevier, 2013: 861-888.
- [66] Bian F, Qi H, Ma P, et al. An immunoprotective privilege of corneal epithelial stem cells against Th17 inflammatory stress by producing glial cell-derived neurotrophic factor [J]. *Stem Cells*, 2010, 28(12): 2172-2181.
- [67] Green-Church KB, Butovich I, Willcox M, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee on Tear Film Lipids and Lipid-Protein Interactions in Health and Disease [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(4): 1979-1993.
- [68] De MI, Gendron G, Miceli C, et al. Combination of the Schirmer I and phenol red thread tests as a rescue strategy for diagnosis of ocular dryness associated with Sjögren's syndrome [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(8): 5167-5173.
- [69] Lee SY, Han SJ, Nam SM, et al. Analysis of Tear Cytokines and Clinical Correlations in Sjogren Syndrome Dry Eye Patients and Non-Sjogren Syndrome Dry Eye Patients [J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 156(2): 247-253.
- [70] Corrales RM, Narayanan S, Fernandez I, et al. Ocular Mucin Gene Expression Levels as Biomarkers for the Diagnosis of Dry Eye Syndrome [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(11): 8363-8369.
- [71] Willshire C, Buckley RJ, Bron AJ. Central Connections of the Lacrimal Functional Unit [J]. *Cornea*, 2017, 36(8): 898-907.
- [72] Welch D, Ousler GW, Nally LA, et al. Ocular drying associated with oral antihistamines (loratadine) in the normal population—an evaluation of exaggerated dose effect [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2002, 506(PtB): 1051-1055.
- [73] Klein BEK, Howard KP, Gangnon RE, et al. Long-term Use of Aspirin and Age-Related Macular Degeneration [J]. *JAMA*, 2012, 308(23): 2469-2478.
- [74] Kam WR, Sullivan DA. Neurotransmitter Influence on Human Meibomian Gland Epithelial Cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(12): 8543-8548.
- [75] Ding J, Kam WR, Dieckow J, et al. The influence of 13-cis retinoic acid on human meibomian gland epithelial cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(6): 4341-4350.
- [76] Ubels JL, Wertz JT, Ingersoll KE, et al. Down-regulation of androgen receptor expression and inhibition of lacrimal gland cell proliferation by retinoic acid [J]. *Exp Eye Res*, 2002, 75(5): 561-571.
- [77] Bozkurt B, Irkec MT, Atakan N, et al. Lacrimal function and ocular complications in patients treated with systemic isotretinoin [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2002, 12(3): 173-176.
- [78] Baudouin C, Renard JP, Nordmann JP, et al. Prevalence and risk factors for ocular surface disease among patients treated over the long term for glaucoma or ocular hypertension [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2013, 23(1): 47-54.
- [79] Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C, et al. TFOS DEWS II iatrogenic report [J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(3): 511-538.
- [80] Alzahran Y, Colorado LH, Pritchard N, et al. Longitudinal changes in Langerhans cell density of the cornea and conjunctiva in contact lens-induced dry eye [J]. *Clin Exp Optom*, 2017, 100(1): 33-40.
- [81] Nichols JJ, Sinnott LT. Tear film, contact lens, and patient-related factors associated with contact lens-related dry eye [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(4): 1319-1328.
- [82] Yeniad B, Beginoglu M, Bilgin LK. Lid-wiper epitheliopathy in contact lens users and patients with dry eye [J]. *Eye Contact Lens*, 2010, 36(3): 140-143.
- [83] Schulze MM, Srinivasan S, Hickson-Curran SB, et al. Comparisons between Age, Gender, Lens Type and Lid Wiper Epitheliopathy with Soft Contact Lens Comfort [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(7): 6069.
- [84] Torricelli AAM, Bechara SJ, Wilson SE. Screening of Refractive Surgery Candidates for LASIK and PRK [J]. *Cornea*, 2014, 33(10): 1051-1055.
- [85] Denoyer A, Landman E, Trinh L, et al. Dry Eye Disease after Refractive Surgery Comparative Outcomes of Small Incision Lenticule Extraction versus LASIK [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(4): 669-676.

- [86] Konomi K, Chen LL, Tarko RS, et al. Preoperative characteristics and a potential mechanism of chronic dry eye after LASIK [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(1): 168-174.
- [87] Kymionis GD, Tsiklis NS, Ginis H, et al. Dry eye after photorefractive keratectomy with adjuvant mitomycin C [J]. *J Refract Surg*, 2006, 22(5): 511-513.
- [88] Donnenfeld ED, Solomon K, Perry HD, et al. The effect of hinge position on corneal sensation and dry eye after LASIK [J]. *Ophthalmology*, 2003, 110(5): 1023-1029.
- [89] Feng YF, Yu JG, Wang DD, et al. The effect of hinge location on corneal sensation and dry eye after LASIK: a systematic review and meta-analysis [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013, 251(1): 357-366.
- [90] Mian SI, Li AY, Dutta S, et al. Dry eyes and corneal sensation after laser in situ keratomileusis with femtosecond laser flap creation Effect of hinge position, hinge angle, and flap thickness [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2009, 35(12): 2092-2098.
- [91] Oh T, Jung Y, Chang D, et al. Changes in the tear film and ocular surface after cataract surgery [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2012, 56(2): 113-118.
- [92] Lyne A. Corneal sensitivity after surgery [J]. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 1982, 102(Pt2): 302-305.
- [93] Yu Y, Hua H, Wu M, et al. Evaluation of dry eye after femtosecond laser-assisted cataract surgery [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2015, 41(12): 2614-2623.
- [94] Cho H, Wolf KJ, Wolf EJ. Management of ocular inflammation and pain following cataract surgery: focus on bromfenac ophthalmic solution [J]. *Clin Ophthalmol*, 2009, 3(1): 199-210.
- [95] Khanal S, Tomlinson A, Esakowitz L, et al. Changes in corneal sensitivity and tear physiology after phacoemulsification [J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2008, 28(2): 127-134.
- [96] Milosevic S, Bachnick B, Karim K, et al. Identification of MHC II-restricted minor histocompatibility antigens after HLA-identical stem-cell transplantation [J]. *Transplantation*, 2010, 90(9): 1030-1035.
- [97] Hirst LW, Jabs DA, Tutschka PJ, et al. The eye in bone marrow transplantation. I. Clinical study [J]. *Arch Ophthalmol*, 1983, 101(4): 580-584.
- [98] Dietrich-Ntoukas T, Cursiefen C, Westekemper H, et al. Diagnosis and treatment of ocular chronic graft-versus-host disease: report from the German-Austrian-Swiss Consensus Conference on Clinical Practice in chronic GVHD [J]. *Cornea*, 2012, 31(3): 299-310.
- [99] Maskin SL. Intraductal meibomian gland probing relieves symptoms of obstructive meibomian gland dysfunction [J]. *Cornea*, 2010, 29(10): 1145-1152.
- [100] Greiner JV. A single LipiFlow(R) Thermal Pulsation System treatment improves meibomian gland function and reduces dry eye symptoms for 9 months [J]. *Curr Eye Res*, 2012, 37(4): 272-278.
- [101] Lallemand F, Daull P, Benita S, et al. Successfully Improving Ocular Drug Delivery Using the Cationic Nanoemulsion, Novasorb [J]. *Journal of Drug Delivery*, 2012, 2012(2): 604204.
- [102] Liu Y, Kam WR, Sullivan DA. Influence of Omega 3 and 6 Fatty Acids on Human Meibomian Gland Epithelial Cells [J]. *Cornea*, 2016, 35(8): 1122-1126.
- [103] Oh HJ, Li Z, Park SH, et al. Effect of hypotonic 0.18% sodium hyaluronate eyedrops on inflammation of the ocular surface in experimental dry eye [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2014, 30(7): 533-542.
- [104] 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*, 2017, 42(5): 666-671.
- [105] Celebi AR, Ulusoy C, Mirza GE. The efficacy of autologous serum eye drops for severe dry eye syndrome: a randomized double-blind crossover study [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014, 252(4): 619-626.
- [106] Chen MJ, Gong L, Sun XH, et al. A Comparison of Cyclosporine 0.05% Ophthalmic Emulsion Versus Vehicle in Chinese Patients with Moderate to Severe Dry Eye Disease: An Eight-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Trial [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2010, 26(4): 361-366.
- [107] Lin T, Gong L. Topical Fluorometholone Treatment for Ocular Dryness in Patients With Sjogren Syndrome A Randomized Clinical Trial in China [J]. *Medicine*, 2015, 94(7): e551.
- [108] 肖璇, 杨安怀, 邢怡桥, 等. 舌下腺的游离移植治疗重症干眼症的应用解剖学研究 [J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2005, 26(2): 259-261.
- [109] Tseng S. Amniotic membrane transplantation [J]. *Am Ophthalmol*, 2006, 38(4): 271-283.
- [110] Jones L, Downie LE, Korb D, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report [J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(3): 575-628.
- [111] Gorska-Ciebiada M, Saryusz-Wolska M, Borkowska A, et al. Plasma levels of thrombomodulin, plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen in elderly, diabetic patients with depressive symptoms [J]. *Aging Clinical & Experimental Research*, 2015, 28(5): 1-9.
- [112] Clark JE, Goon DT. The roles of resistance training for treatment of obesity related health issues and for changing health status of the individual who is overfat or obese: A review [J]. *Journal of Sports Medicine & Physical Fitness*, 2015, 55(3): 205-222.
- [113] Verity PG, Lagdon C. Relationships between lorica volume, carbon, nitrogen, and ATP content of tintinnids in Narragansett Bay [J]. *Journal of Plankton Research*, 2015, 6(5): 859-868.
- [114] Baudouin C, Liang H, Hamard P, et al. The Ocular Surface of Glaucoma Patients Treated over the Long Term Expresses Inflammatory Markers Related to Both T-Helper 1 and T-Helper 2 Pathways [J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(1): 109-115.
- [115] Chotikavanich S, Paiva CSD, Li DQ, et al. Production and activity of matrix metalloproteinase-9 on the ocular surface increase in dysfunctional tear syndrome [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(7): 3203-3209.

(收稿日期: 2018-02-13)

(本文编辑: 汪东生 张麟)

马佰凯, 刘容均, 齐虹. 基于国际干眼新共识的干眼研究进展 [J/CD]. *中华眼科医学杂志(电子版)* 2018, 8(1): 36-43.