

DEWS 定义和分类

干眼病的定义和分类： 国际干眼病专题研究会 (2007)干眼病定义和分 类子委员会报告

摘要： DEWS 定义和分类子委员会的目标，是提供在综合性分类框架内支持的干眼病的当前定义。通过建立干眼病的新定义，以反映当前对该病的理解。委员会推荐了一个包含三部分的分类系统。第一部分是疾病发生学概念，阐明干眼病的多种原因。第二部分是机械论概念，表明干眼病的每个原因如何通过常规途径起作用。它强调任何形式的干眼病，都能与其它形式的干眼病相互影响，并使其恶化，从而构成恶性循环。最后，给出了一个基于干眼病严重程度的方案，预期这个方案能为治疗措施提供合理的基础。这些指导方针，目的不是要取代临床专家对个别病例的临床评估和判断，但会证实对临床工作和研究实践有所帮助。

关键词： 定义，DEWS（干眼病专题研究会），干眼病，干眼病专题研究会，发病机理，机制，严重程度分级

I. 简介

干眼病国际专题研究会定义和分类子委员会，分析了以前的干眼病定义和分类方案，以及现有的临床和基础科技文献；这些科技文献增加并阐明了表现干眼病特点且促发干眼病因素的知识。根据其调查结果，该子委员会在此介绍了干眼病的最新定义，以及根据病因学、机制和疾病严重程度制定的分类方案。

II. 定义和分类子委员会的目标

DEWS 定义和分类子委员会的目标，是建立干眼病的当前定义，并根据病因学、机制和疾病阶段开发干眼病的三部分分类系统。

该委员会的工作方式在这一期 *The Ocular Surface* 的简介部分中进行介绍。有关详情发表于 TFOS-DEWS 网址 (www.tearfilm.org) 上。

III. 干眼病的定义

该委员会评审了 1995 年美国国家眼睛协会 (NEI) /企业干眼病专题研究会所提供的定义和分类，即：干眼病是泪液缺乏或过度蒸发引起的一种泪膜病症，可导致睑间眼球表面损害，且与眼部不适症状有关。¹

该委员会一致认为，干眼病的定义应根据下述新知识加以改进：即泪液高渗透性和眼表炎症在干眼病中的作用，以及干眼病对视觉功能的影响。最初开发了两种定义，并向干眼病专题研究会的成员进行介绍。这些“一般性”和“操作性”定义有某种程度上的重复。因此，在本最终报告中，已将这些版本结合起来，并得到下述定义：

干眼病是泪液和眼球表面的多因素疾病，能引起不适²⁻⁴、视觉障碍⁵⁻⁷和泪膜不稳定⁸⁻¹⁰，可能损害眼球表面。干眼病伴有泪膜渗透性增加¹¹⁻¹⁴和眼表炎症。^{15, 16}

众所周知，干眼病是泪腺功能单位 (LFU) 的障碍。泪腺功能单位是一个完整的系统，由泪腺、眼球表面（角膜、结膜和睑板腺）和眼睑，以及连接它们的感觉和运动神经构成。¹⁷ 三叉神经感觉纤维从

供 2007 年 1 月出版。

定义和分类子委员会成员： Michael A. Lemp, 医学博士 (主席) ; Christophe Baudouin, 医学博士, 博士; Jules Baum, 医学博士; Murat Dogru, 医学博士; Gary N. Foulks, 医学博士; Shigeru Kinoshita, 医学博士; Peter Laibson, 医学博士; James McCulley, 医学博士; Juan Murube, 医学博士, 博士; Stephen C. Pflugfelder, 医学博士; Maurizio Rolando, 医学博士; Ikuko Toda, 医学博士。

本子委员会对 A. J. Bron 和 G. N. Foulks 教授在编写此报告过程中所做出的宝贵贡献深表谢意。

子委员会成员的财务/所有权信息在第 202 和 204 页上披露。

不提供重印，通过网站 www.tearfilm.org 可访问这些论文

有关本章内容的信件，请邮寄到：Michael A. Lemp, 医学博士, 4000 Cathedral Avenue NW, Apt 828B, Washington, DC 20016 (电子邮件: malemp@lempdc.com 电话: 202-338-6424)

©2007 Ethis Communications, Inc. *The Ocular Surface*
ISSN: 1542-0124. (未列出作者)。干眼病的定义和分类：国际干眼病专题研究会 (2007) 干眼病定义和分类子委员会报告。
2007; 5(2): 75-92.

概要

- I. 简介
- II. 定义和分类委员会的目标
- III. 干眼病的定义
- IV. 干眼病的分类
 - A. 背景
 - B. 干眼病的疾病发生学分类
 - 1. 水样液缺乏性干眼病
 - a. 舍格伦综合征干眼病
 - b. 非舍格伦综合征干眼病
 - 1) 原发性无泪腺
 - 2) 继发性无泪腺
 - 3) 泪腺导管阻塞
 - 4) 反射性分泌减少
 - a) 反射性感神经阻断
 - b) 反射性运动阻断
 - 2. 蒸发过强性干眼病
 - a. 内源性原因
 - 1) 睑板腺功能障碍
 - 2) 眼睑孔径和眼睑/眼球一致性或动力学障碍
 - 3) 眨眼率较低
 - b. 外源性原因
 - 1) 眼表障碍
 - 2) 配戴隐形眼镜
 - 3) 眼表疾病
 - 4) 变应性结膜炎
 - C. 干眼病的诱发机制
 - 1. 泪液高渗透性
 - 2. 泪膜不稳定
 - D. 干眼病症状的基础
 - E. 基于严重程度的干眼病分类

眼球表面发出，分布至脑桥中的上唾液核；传出纤维从此处通过中间神经，到达翼腭神经节。节后纤维从这里发出，终止于泪液腺、鼻咽和眼眶脉管。另一个神经通路通过第七颅神经的三叉传入纤维和肌体传出纤维控制眨眼反射。高级中枢汇集在脑干核中，对泪腺和眼球表面的上皮细胞和脉管系统有丰富的交感神经供给。

这个功能单位以调节方式控制泪膜的主要成分，并对环境、内分泌和皮质的影响作出响应。它的总体功能是保持泪膜的完整性、角膜透明度和投射在视网膜上的成像质量。¹⁷⁻²⁰ 在 2007 干眼病专题研究会上，指出角膜和结膜上皮细胞通过导管上皮细胞，与主副泪液腺和睑板腺的腺泡上皮细胞呈连续性，这些细胞本身起源于眼球表面内陷。此外，这些上皮细胞还具有相同的胚胎学起源。这一较宽的概念还具有其它特征，被称之为眼表系统，并在本期的“研究”一章中进行进一步的讨论。²¹

这个单位的一个重要方面是感觉冲动所起的作用；感觉冲动从眼球表面产生，维持静息期泪液流量。目前认为，清醒期泪液流量是对传入冲动的反射性反应；传入冲动是眼球表面特别产生的，但并不是完全由眼球表面产生。²² 来自鼻粘膜的感觉输入也会有影响。²³ LFU 任一组成部分（传入感觉神经、传出自主和运动神经、泪液分泌腺）的病变或损害，均能使泪膜不稳定，导致眼表疾病，并表现为干眼病。泪膜稳定是正常眼睛的标志；当下述情况影响稳定泪膜要素之间的相互作用时，则会影响泪膜稳定性：泪液分泌减少，泪液清除延迟，以及泪液组成改变。眼表炎症是继发的结果。响应眼刺激而出现反射性泪液分泌，被设想为初始补偿机制；但随时间变化，炎症伴随慢性分泌障碍和角膜知觉病变，最终会影响反射性反应，导致泪膜更不稳定。据认为，对 LFU 的干扰在不同形式干眼病的衍化中起着重要作用。

该定义中除去了水样液缺乏性干眼病和蒸发过强性干眼病的区别，但在疾病发生学分类中仍保留它们。

IV. 干眼病的分类

A. 背景

编写舍格伦综合征 (SS) 协调分类标准的 Vitali 指出，分类标准并不一定适合诊断应用，它可能导致疾病（特别在疾病早期时）的错误分类。²⁴ 在个别患者中，分类图表能提供指导，但需要临床专家应用适当的诊断标准来确定诊断。

虽然 NEI/企业专题研究会分类系统¹ 十年来曾一直作为有用的、经得起考验的方案，但它没有反映出在病理生理学机制、对视力的影响以及疾病严重程度评价效用方面的新知识。近年来，发表了两种新的分类方案，该委员会采用这两种分类方案作为资源文件。这两种分类方案为：三重分类^{25,26} 和 Delphi 小组报告。²⁷

三重分类是从欧洲眼科学会 (European Society of Ophthalmology) 第 14 届大会上发表的报告衍化得来的。²⁵ 在取得进一步的临床经验后，于 2005 年发表了最新的版本，它提供了三种独立的分类图表：一种基于发病机理，一种基于干眼病靶向的腺体和组织，另一种基于疾病严重程度。²⁶

该委员会认为，此概念包含三种适用于不同目的的不同分类方案，比较有吸引力，同时指出其在循证参考方面较为有限。因此，该方案在整体上并未采用，但其许多概念层面被整合到该委员会的最终分类方案中。

Delphi 共识小组开会评审干眼病的分类方案。²⁷ 该小组提议将干眼病的名称更改为障碍性泪液综合征，以使该名称更准确地反映干眼病中的病理生理事件。尽管委员会认为这一术语包含了干眼病的主要特点，但他们总结认为，保留干眼病的名称更受欢迎，且它

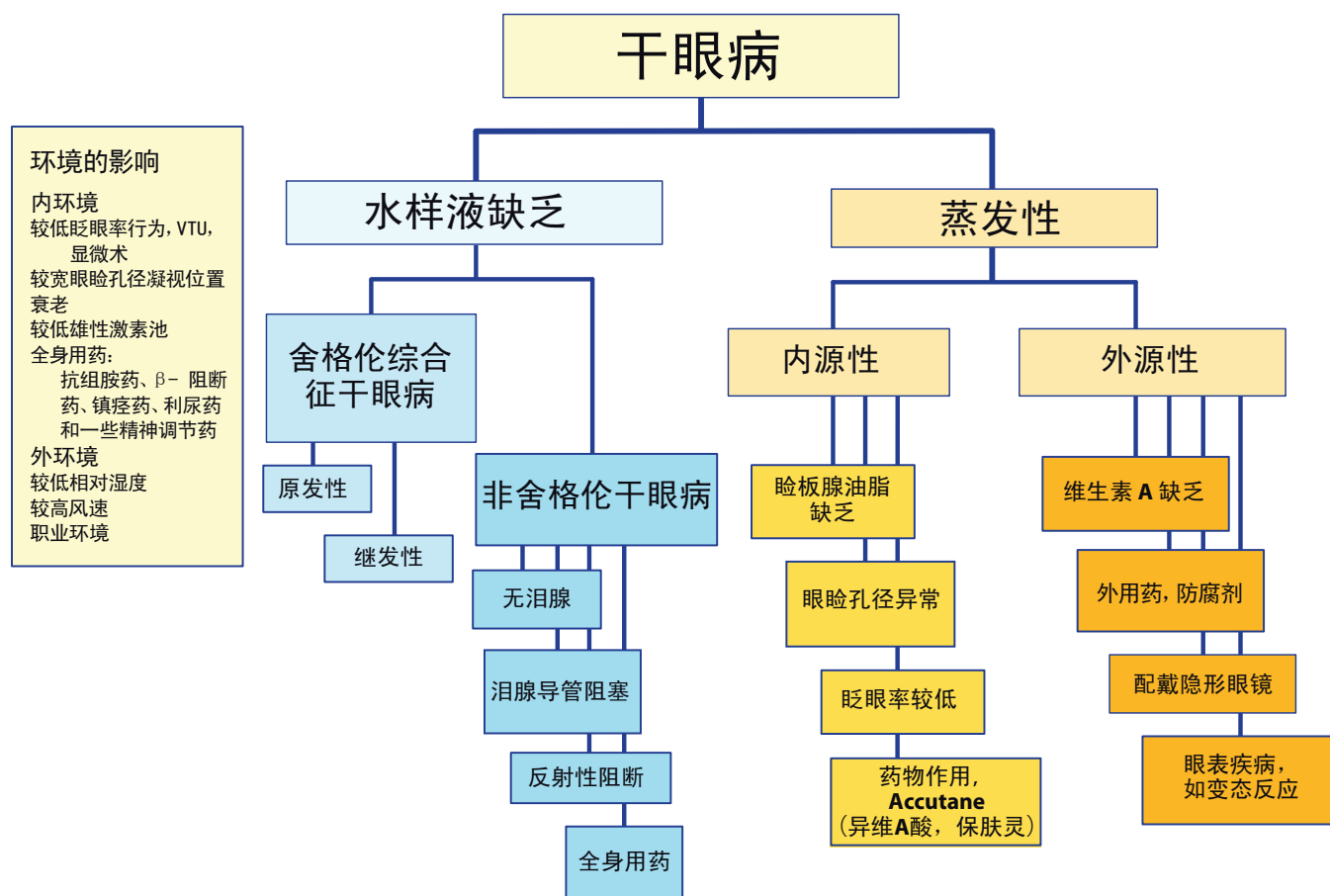


图1: 干眼病的主要病因学原因。

左侧的方框表示环境对个体患者出现干眼病风险的影响。术语“环境”广泛用于指代个体习惯上经历的身体状况，无论它是反映“内环境”，或是反映接触外部条件（代表“外环境”）的结果。这种背景可能影响干眼病在个体中的发作时间和类型，可能具有水样液缺乏或蒸发过强等特性。

水样液缺乏性干眼病具有两个主要子类，即舍格伦综合征干眼病和非舍格伦综合征干眼病。

蒸发过强性干眼病可能是内源性的，其中泪膜的蒸发损失调节直接被一些因素所影响，如睑板腺脂质缺乏，眼睑一致性和眼睑动力学较差，眨眼率较低，全身用类维 A 药物作用的影响。外源性蒸发过强性干眼病所具有的病因学特征，可通过其对眼球表面的病理学作用而增加蒸发。原因包括：维生素 A 缺乏，毒性局部用药如防腐剂的作用，配戴隐形眼镜，以及各类眼表疾病（包括变应性眼病）。文中给出了进一步的详细情况。

已在文献中广泛应用。该委员会还拒绝根据是否存在眼睑病进行进一步细分，因为确定眼睑病对具体干眼病病例的影响总是较为困难的。

定义和分类子委员会的大多数成员都赞成采用基于 Delphi 小组报告的严重程度分级，认为它是一种综合性方法，能够根据疾病严重程度形成治疗方案的基础。如前面指出，三重分类也提出了严重程度分级方法。

B. 干眼病的疾病发生学分类

该子委员会开发的疾病发生学分类，是 NEI/企业专题委员会报告中提出方案的更新版本，反映了对干眼病的当前理解（图 1）。在 1995 年的报告中，术语“干眼病”被认为是术语“干燥性角膜结膜炎”（KCS）的同义词。

这一分类具有下述特点：

图 1 中左侧的方框，表示环境对个体患者出现干眼病风险的影响。术语环境广泛用于指个体患者之间

的生理差异（他们的内环境），及其所遇到的周围条件（他们的外环境）。

内环境表示患者特殊的生理状况，这些可能影响他们的干眼病风险。例如，正常受试者可能自然眨眼率较低，或眨眼率可被行为或心理原因所减慢。²⁸减慢眨眼率能增加眨眼间隔，并延长每次眨眼之间蒸发损失的时间。²⁹

同样，在主要位置时眼睑孔的自然高度随个体及种族不同而变化。³⁰向上凝视时的孔径也比向下凝视时的孔径大。³¹每只眼的蒸发损失随眼睑宽度增加而增加，因此在向上凝视时增加。³²

有广泛的证据支持性激素在干眼病病因学中的作用³³，一般说来，较低水平的雄性激素和较高水平的雌性激素均是干眼病的危险因素。雄性激素的生物学活性能促进泪腺和睑板腺功能。³³雄性激素缺乏与干眼病有关³⁴，可通过局部或全身用雄性激素治疗加以预防。³⁵⁻³⁸干眼病发生于使用抗雄性激素药治疗前列腺癌的患者^{39,40}；妇女有完全型雄

性激素不敏感综合征时,则干眼病的征象和症状会增加,并与睑板腺和杯状细胞功能障碍的表现有关。⁴¹⁻⁴³已有报道,在与睑板腺功能障碍(MGD)有关的“非自体免疫性”干眼病中,雄性激素池显著耗竭。⁴⁴此外,如本期中的其它内容所指出,⁴⁵女性和绝经后雌激素治疗也是干眼病的重要危险因素^{46,47},卵巢功能早衰的妇女会出现干眼病的症状和征象,尽管她们的泪液生成不受影响。⁴⁸

许多全身用药能减少泪液分泌,这些影响可视为内环境的障碍。本报告随后会详细讨论这些问题。衰老与容易发生干眼病的生理学改变有关,如泪液量和泪液流量减少、渗透性增加、⁴⁹泪膜稳定性减少,⁵⁰以及睑板腺脂类组成改变。⁵¹

外环境包括职业环境和外部环境,它们可能代表出现干眼病的危险因素。在相对湿度较低(作为不同地理位置自然差异的一部分)的情况下,或在空调、空中旅行或其它人工环境产生的特殊情况下,从眼睛的蒸发水损失会增加。⁵²同样,泪液蒸发随暴露在较高风速下而增加,这一机制已加入到一些新的干眼病实验模型中。

职业因素可能引起眨眼率减慢,这是视频显示终端工作人员干眼病的一种危险因素。⁵³已有报道,与眨眼减少、眼睑宽度增加(包括与向上凝视有关的宽度增加)有关的其它活动,也会有出现干眼病症状的危险。

如1995年专题研究会上,¹干眼病的主要类别仍为水样液缺乏性干眼病(ADDE)和蒸发过强性干眼病(EDE)。ADDE类型主要指泪液分泌障碍,这一建议被保留。但应认识到,结膜水分泌障碍也可能促发水样液缺乏。EDE类别已经过细分,以区别依赖于眼睑和眼球表面内源性状况的原因和外源性影响所产生的原因。

这些类别任一种均能引起干眼病,但它们并不是互相排斥的。现在已认识到,一种主要亚类引起的干眼病,可能与另一种主要机制引起干眼病的事件同时存在,或甚至能引起这些事件。这是能增加干眼病严重程度度的相互作用恶性循环的一部分。一个实例可能是,所有形式的干眼病均能引起杯状细胞损失,而杯状细胞损失反过来会促发泪膜稳定性丧失,促发眼球表面损害和蒸发性水损失,并促发引起润滑损失和眼表炎性事件的症状。

下面介绍干眼病的主要分类和子分类。

1. 水样液缺乏性干眼病(泪液缺乏性干眼病、泪液缺乏)

水样液缺乏性干眼病表明干眼病是由泪液分泌障碍所引起。在泪腺腺泡破坏或功能障碍引起的任何形式干眼病中,泪液分泌及泪液量减少会引起干燥。^{54,55}这能引起泪液高渗透性,因为虽然水从眼球表面

以正常速度蒸发,但其蒸发的水样液池变小。泪膜高渗透性引起眼球表面上皮细胞的高渗透性,会刺激产生炎性事件级联反应,如MAP激酶和NF κ B信号通道^{56,57}及生成炎性细胞因子(白细胞介素(IL)-1 α ; -1 β ; 肿瘤坏死因子(TNF)- α)和基质金属蛋白酶(MMP-9)。⁵⁸当泪腺浸润或炎症引起泪腺功能障碍时,假定腺体中产生的炎性介质能进入泪液中并转运至眼球表面。但当在泪液中检测到这种介质时,通常不可能知道它们是起源于泪腺本身或是眼球表面(结膜和角膜)。

尚不明确ADDE中蒸发是减少⁵⁹还是增加⁵⁹⁻⁶⁴。这可能是由疾病阶段决定的。一些研究表明,在非舍格伦综合征干眼病(NSSDE)⁶⁵中眼睑油脂贮库较大,且泪膜脂层较厚⁶⁶,但ADDE中泪膜脂层的动力学研究表明,眨眼间脂层的扩散被延迟。^{67,68}此外,在严重ADDE中,扩散经干涉测量法通常不能检测到,表明泪膜脂层有重大缺失。泪膜扩散延迟或缺乏,可能导致眼中水损失增加。

ADDE有两个主要子类,即SS干眼病(SSDE)和非SS干眼病。

a. 舍格伦综合征干眼病

舍格伦综合征是一种外分泌腺病,其中自体免疫过程靶向泪腺和唾液腺,其它器官也受到影响。泪腺和唾液腺被激活T细胞浸润,引起腺泡和导管细胞死亡、泪液或唾液分泌减少。腺体内的炎性反应激活,导致自体抗原在上皮细胞(如胞衬蛋白、Ro和La)表面的表达⁶⁹,并保留组织特异性CD4和CD8T细胞。⁷⁰由于局部释放炎性细胞因子的作用,或存在对抗腺体中M受体的循环抗体(如抗M-3抗体),潜在可逆的神经分泌阻断可能加强分泌减少。⁷¹⁻⁷³

有两种形式的SS,其分类标准近期在一项欧美合作工作中已得到协调。⁷⁴原发性SS包括:ADDE的发生,伴有口干的症状,存在自体抗体,有唾液分泌减少的表现,小唾液腺活检呈阳性病灶评分。^{75,76}表1中列出了标准的详细信息。继发性SS具备原发性SS的特征和明显的自体免疫结缔组织病的特征,如类风湿性关节炎(这是最常见的),或全身性红斑狼疮、结节性多动脉炎、韦格纳肉芽肿病、全身性硬皮病、原发性胆道硬化或混合型结缔组织病。已发表这些结缔组织病每一种的诊断标准。⁷⁷

尚未完全明确导致自体免疫性腺泡损害的准确触发机制,但危险因素包括遗传模式、⁷⁸雄性激素状况⁷⁹(较低的雄激素水平有利于靶组织内的炎性环境)和接触环境用药,其范围为影响泪腺的病毒性感染到污染的环境。在SS患者中也报道Omega-3和其它不饱和脂肪酸缺乏及未补充摄入维生素C。⁸⁰普遍认为,导致眼睛蒸发性水损失的环境因

表1: 修订的关于舍格伦综合征眼睛表现的国际分类标准

- I. 眼睛症状:** 对至少下述一种问题的阳性反应:
1. 您每日有持续的、令人烦恼的干眼病并持续超过 3 月吗?
 2. 您眼中有砂子或砂砾的反复性感觉吗?
 3. 您使用泪液代用品每日超过 3 次吗?
- II. 口腔症状:** 对至少下述一种问题的阳性反应:
1. 您每日有口干感并持续超过 3 月吗?
 2. 您作为成人具有反复、持续性的唾液腺肿胀吗?
 3. 您经常饮用液体帮助吞下干性食物吗?
- III. 眼球征象:** 即眼球累及的客观表现, 定义为下述两种试验至少一种的阳性结果:
1. 希尔默试验 I, 不使用麻醉药 (≤ 5 mm/5 分钟)
 2. 孟加拉玫瑰红评分或其它眼球染料评分 (≥ 4 , 采用 van Bijsterveld 评分系统)
- IV. 组织病理学:** 小唾液腺 (通过外观正常的粘膜取得) 病灶性淋巴细胞涎腺炎, 由组织病理学专家评价, 病灶评分 ≥ 1 , 定义为每 4 mm²腺体组织的淋巴细胞病灶 (邻近外观正常的粘膜腺泡, 含 > 50 淋巴细胞) 数。¹⁸
- V. 唾液腺累及:** 即唾液腺累及的客观表现, 定义为下述两种诊断试验至少一种的阳性结果:
1. 未刺激状态总唾液流量 (≤ 1.5 ml/15 分钟)
 2. 腮腺涎腺造影术显示存在弥散性涎管扩张 (点状、空洞或破坏性模式), 没有主导管阻塞的表现¹⁹
 3. 唾液腺闪烁造影术显示摄取延迟、浓度降低和/或示踪剂排泄延长²⁰
- VI. 自体抗体:** 血清中存在下述自体抗体:
1. 针对 Ro (SSA) 或 La (SSB) 抗原或两者的抗体

重印须经下述人员许可: Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R 等。舍格伦综合征的分类标准: 美欧共识小组提出的欧洲标准的修订版。Ann Rheum Dis 2002;1:554-8.

素 (如湿度较低、风速较高、眼表暴露增加), 可能成为一种触发机制, 可通过高渗机制在眼球表面诱发炎症事件 (参考第 V 部分)。

SSDE 中的眼干是由多种因素共同引起的: 泪液分泌减少, 泪腺中伴发的特异性炎症改变, 泪液中和结膜内存在炎症介质。⁸¹ 尚不清楚结膜变化是由这种组织的自体免疫靶向所引起, 还是由泪腺中释放的炎症介质进入泪液的作用所引起。

MGD 的发生频率在 SS 患者比正常人群高; 因此, 有缺陷的泪膜脂层可能引起过度蒸发而促发干眼症。⁸²

b. 非舍格伦综合征干眼病

非舍格伦综合征是 ADDE 的一种形式, 是泪腺功能障碍引起的, 其中排除了 SSDE 特有的全身性自体免疫特征。最常见的形式是年龄相关的干眼病, 过去有时曾用 KCS 表示这种疾病。但如前面所述, 术语 KCS 现在用于描述任何形式的干眼病。在 1995 年的干眼病专题研究会报告中, 它是指原发性泪腺病,¹但这个术语一般不采用。下面简要讨论不同形式的 NSSDE (表 2)。

1) 原发性无泪腺

年龄相关的干眼病 (ARDE): 关于正常人群的年龄是否影响泪液动力学, 还有一些不明确。⁸³ Mathers 等已表明, 泪液蒸发、泪液量、流量和渗透压有显著的年龄相关关系,⁴⁹ 但 Craig 和 Tomlinson 未观察到这种关系,⁸⁴ 在泪液周转、⁸⁵泪液蒸发^{86, 87}和脂层的报告中也未观察到这种关系。⁸⁸ ARDE 是一种原发性疾病。

在正常人群中, 随着年龄增加, 通过阻塞作用而促发泪腺功能障碍的导管病理学增加。^{89, 89a} 这些改变包括: 导管周围纤维化, 腺泡间纤维化, 导管旁血管损失和腺泡细胞萎缩。^{89, 89a} Damato 等发现, 所研究泪腺有 70% 为淋巴腺浸润, 且认为这是纤维化的基础。其外观被认为是舍格伦综合征的较

不严重级别。他们假定的后果是: 导管周围纤维化, 腺泡间纤维化, 最后腺泡萎缩。据认为, 较低级别的泪腺炎可能是全身性感染或结膜炎引起的,⁸⁹ 或另一种情况, 亚临床结膜炎可能是分泌导管硬化的原因。^{89a}

先天性无泪: 先天性无泪在年轻人中是干眼病的罕见原因。⁹⁰ 它也是某些综合征的一部分⁹¹, 如常染色体隐性三联 A 综合征 (Allgrove 综合征), 其中先天性无泪与贛门失弛缓症、爱迪生病、中枢神经退化和自主神经失调有关。它是编码蛋白 ALADIN 的基因变异所引起的; 这种基因在 RNA 和/或细胞核和细胞质之间蛋白质运输中起重要作用。^{92, 93}

家族性植物神经障碍: 泪腺功能障碍是常染色体隐性疾病家族性植物神经障碍 (赖利-戴综合征) 的主要特点, 其中对疼痛的广泛性不敏感, 伴情绪性和反射性流泪明显缺乏, 属于多系统疾病。存在泪腺颈交感和副交感神经支配发育性和进行性异常, 并存在眼球表面的缺陷性感觉神经支配, 这影响有髓鞘 (Aδ) 和无髓鞘 (C) 的小三叉神经元。^{94, 95} 这种主要变异影响编码 1kB 激酶相关蛋白的基因。

2) 继发性无泪腺

泪腺浸润: 由于腺体的炎症浸润, 泪液分泌可能失

败, 如:

肉状瘤病: 泪腺被结节样肉芽肿浸润可能引起干眼病。⁹⁶

淋巴瘤: 泪腺被淋巴瘤细胞浸润可能引起干眼病。⁹⁷

艾滋病(AIDS): 泪腺被 T 细胞浸润可能引起干眼病。但与 SSDE 的情况不一样, 在 AIDS 相关的干眼病中, CD8 抑制细胞而非 CD4 辅助细胞占优势。⁹⁸

移植抗宿主病(GVHD): 干眼病是 GVHD 病的常见并发症, 典型地发生于造血干细胞移植后约 6 个月期间。它部分是泪腺纤维化引起的, 泪腺纤维化是由导管周期 T 淋巴细胞(CD4 和 CD8)和抗原呈递成纤维细胞共同局部化引起的。^{99, 100}

泪腺切除: 主泪腺的导管穿过其眼睑部分, 因此预期切除眼睑部分与切除主泪腺有同样的影响。干眼病可能是任何年龄时泪腺的部分或完全切除所引起, 但这并不是必然的结果, 推测副泪腺和结膜分泌在一些病例中可能有补偿作用。⁵⁵因此有趣的是, 在松鼠猴中切除主泪腺, 虽能减少基底和反射性泪液分泌, 但在这个物种中本身不会引起干眼病。¹⁰¹

泪腺去神经支配: 人类泪腺去副交感神经支配可能引起干眼病,¹⁰² 在大鼠中进行实验表明, 这样能引起泪液流量和泪液蛋白分泌减少, 并激活腺体中的炎症改变。¹⁰³副泪腺去神经支配, 与主泪腺或眼睑泪腺类似,¹⁰⁴ 假定由类似的反射机制控制, 但缺乏这种假设的证据。

3) 泪腺导管阻塞

主眼睑泪腺和副泪腺导管阻塞可能导致水样液缺乏性干眼病, 这可能由任何形式的瘢痕性结膜炎引起(表 2)。在这些疾病中, 结膜疤痕引起瘢痕性阻塞性 MGD 较不常见。此外, 眼睑畸形通过影响眼睑并置和动力学而影响泪膜扩散。下面讨论特殊情况。

沙眼: 沙眼是全球范围内致盲的原因, 其中角膜混浊和盲性是由眼睑和结膜疤痕、倒睫和瘢痕性睑板腺阻塞共同引起的。干眼病是整个病情的一部分, 是泪管阻塞、眼睑错误并置和泪膜脂层缺乏引起的。¹⁰⁵

瘢痕性类天疱疮和粘膜类天疱疮: 瘢痕性和粘膜类天疱疮是粘膜皮肤疾病, 表现为皮肤和粘膜起泡, 导致严重和进行性结膜疤痕。干眼病可能由泪道阻塞、瘢痕性 MGD 和/或眼睑并置不良引起。¹⁰⁶⁻¹⁰⁸

多形红斑: 这是一种急性、自限性粘膜皮肤疾病, 通常由药物、感染或肿瘤促发。结膜疤痕可能以上述概括的方式引起干眼病。¹⁰⁹

化学烧伤和热烧伤: 弥散性烧伤可能产生足够疤痕, 从而引起干眼病。¹¹⁰

4) 反射性分泌减少

a) 反射性感觉阻断(表 2 和表 3)

表2: 与非舍格伦综合征干眼病相关的病症

原发性无泪腺

年龄相关的干眼病
先天性无泪
家族性植物神经障碍

继发性无泪腺

泪腺浸润
肉状瘤病
淋巴瘤
AIDS
移植抗宿主病
泪腺切除
泪腺去神经支配

泪腺导管阻塞

沙眼
瘢痕性类天疱疮和粘膜类天疱疮
多形红斑
化学烧伤和热烧伤

反射性分泌减少

反射性感觉阻断
配戴隐形眼镜
糖尿病
神经营养性角膜炎
反射性运动阻断
第 VII 颅神经损害
多发性神经瘤病
暴露于全身用药

在清醒状态下的泪液分泌, 大部分是三叉感觉神经输入引起的, 三叉感觉神经输入主要从鼻泪道和眼睛发起。当眼睛睁开时, 从暴露的眼球表面发出的反射性感觉驱动力增加。据认为, 从眼球表面的感觉驱动力减少, 以两种方式有利于发生干眼病: 第一, 通过减少反射性诱导的泪液分泌; 第二, 通过减少眨眼率并由此增加蒸发损失。¹¹¹ 实验证据已表明, 家兔去三叉神经支配能改变泪液蛋白分泌的调控。¹¹²

双侧感觉损失能减少泪液分泌和眨眼率。双侧局部用丙美卡因, 能使眨眼率降低约 30%、泪液分泌降低 60-75%。²² 应牢记, 分泌减少部分可能是由于供给眼睑泪腺和副泪腺的分泌神经终端局部麻醉引起的(Belmonte C: 个人通讯)。

配戴隐形眼镜: 角膜敏感性减少发生于配戴硬性隐形眼镜和长时间配戴隐形眼镜(CL)人员, 可能在这种患者中促发^{11, 113}干眼病症状。一些研究中, 有泪液渗透性与 CL 配戴相关的记录。^{113, 114} 在一个家兔模型中, 去三叉神经支配能增加泪膜渗透性, 引起干眼

病特有的形态学改变。¹¹⁵ 已提出类似的论点, 以提出 LASIK 干眼病的概念;^{116, 117} 虽然有证据支持这个概念, 但也有相反的论点, 建议在 LASIK 手术后至少一些症状患者有神经营养缺乏¹¹⁸或神经痛病症。¹¹⁹

糖尿病: 在几项研究 (包括较大人群研究) 中, 糖尿病已被确认为是干眼病的危险因素。¹²⁰⁻¹²³ 在 Beaver Dam 研究中, 糖尿病患者的干眼病患病率为 18.1%, 而非糖尿病患者中的患病率为 14.1%,^{121, 122} 其中干眼病诊断或干眼病症状都是自报的。一项研究基于使用润眼液的频率, 报道有类似的患病率 (糖尿病患者 20.6%, 非糖尿病患者 13.8%)。¹²³ 该研究也注意到血糖控制较差 (由血清 HbA1C 表明) 和滴眼剂使用频率的关系。Goebbel s¹²⁴ 发现, 胰岛素依赖性糖尿病患者中反射性流泪减少 (希尔默试验), 但经荧光光度测定法表明泪膜破裂时间或基底泪液流量没有差异。

有人认为, 这种关系可能是糖尿病感觉神经病或自主神经病引起的, 或是泪腺中发生微血管改变引起的。¹²³

神经营养性角膜炎: 前段 (包括角膜、球结膜和睑结膜) 的广泛去感觉神经支配 (可为眼带状疱疹的一部分, 或为三叉神经切断、注射、压迫或中毒等诱导), 能引起神经营养性角膜炎。这个病症表现为干眼病的特点, 如泪液不稳定、弥散性点状角膜炎和杯状细胞损失, 而且最重要的是发生无痛性或溃疡性角膜炎, 可能导致穿孔。^{115, 125}

感觉损失能引起泪液分泌减少¹²⁶和眨眼率减少。此外, 设想在去感觉神经支配后存在对眼球表面的营养支持损失,¹²⁵ 它是由缺乏 P 物质释放或神经生长因素表达所引起的。¹²⁷⁻¹³¹

b) 反射性运动阻断

对第 VII 颅神经 (包括中间神经) 的中枢性损害, 由于泪腺促分泌功能缺失而引起干眼病。中间神经传递节后神经纤维、副交感神经纤维 (起源于翼颞神经节) 至泪腺。干眼病是泪液分泌减少加眼睑不完全闭合 (兔眼症) 引起的。也有报道多发性神经瘤病是干眼病的一种原因。¹³²

在几项研究中已注意到全身用药与干眼病之间的关系, 泪液分泌减少可能是其机制。有关药物包括: 抗组胺药, β -阻断药, 镇痉药, 利尿药; 较不确定的药物如三环类抗抑郁药、选择性 5-羟色胺再摄取抑制药和其它精神调节药。¹²² Schein 等报道了使用干燥性药物的其它关系, 与使用这些药治疗的疾病无关。¹³³ 使用 ACE (血管紧张素转化酶) 抑制药, 与干眼病发生率较低有关; 但使用钙通道拮抗药或降胆固醇药, 未发现任何关系。¹²²

表3: 眼球感觉损失的原因

感染性
单纯疱疹病毒性角膜炎
眼带状疱疹
角膜手术
角膜缘切口 (白内障囊外摘除术)
角膜成形术
屈光手术
PRK
LASIK
RK
神经营养性角膜炎
第五神经/神经节切开术/注射/压迫
局部用药
局部麻醉
全身用药
β -阻断药
阿托品样药
其它原因
长期配戴隐形眼镜
糖尿病
衰老
三氯乙烯中毒

2. 蒸发过强性干眼病

存在正常泪液分泌功能时, 蒸发过强性干眼病是暴露的眼球表面过量水损失引起的。它的原因可描述为内源性的, 其中是由内源性疾病影响眼睑结构或动力学引起的, 或描述为外源性的, 其中眼表疾病是由一些外源性接触引起的。这两种类型之间的界线必然是模糊的。

a. 内源性原因

1) 睑板腺功能障碍

睑板腺功能障碍或后睑缘炎, 是睑板腺阻塞的一种病症, 它是蒸发过强性干眼病的最常见原因。¹³⁴⁻¹³⁶ 表 4 中列出它的多种原因和关系, 包括皮肤病, 如酒糟鼻、脂溢性皮炎和特应性皮炎。较少见但重要的关系包括异维 A 酸治疗痤疮, 这种治疗导致可逆的睑板萎缩、睑板腺功能的腺泡密度损失、表达的排泄物量减少及速度增加。¹⁴² 此外, 通过摄入污染的食用油而暴露于多氯联苯, 会引起慢性疾病, 伴大体及广泛性痤疮样皮肤改变、睑板腺皮脂溢伴厚积的排泄物和腺囊形成。还会影响其它器官。^{152, 153, 155} 实验模型中发生睑板腺导管角质化。^{149, 150}

MGD 可能是原发性或继发性的, 单纯的或瘢痕性的。在单纯性 MGD 中, 腺孔仍保留在眼睑皮肤内、在粘膜皮肤连接处之前。在瘢痕性 MGD 中, 导管孔向后拉在眼睑上和眼睑粘膜上, 因此能将油脂传递到泪液膜表面上。诊断是根据腺体腺泡和导管孔的形态学特征、存在孔堵塞、表达的排泄物加厚或存在。测

量 MGD 级别和程度的方法,¹⁴³ 是测量腺体脱出的程度 (睑板腺功能态)^{156, 157} 和眼睑缘贮库中油脂量 (睑板腺功能计量)。^{65, 158} 几种来源的证据表明, 足够范围和程度的 MGD 与泪膜脂层缺乏、泪液蒸发增加和蒸发过强性干眼病发生有关。

重要的是, 要认识到眼睑共栖微生物对睑板腺脂组成的作用, 及其对泪膜脂层稳定的潜在作用。Shinet 和 McCulley 已表明, 不同的个体存在睑板腺脂组成成分的差异。^{159, 160} 他们鉴别出胆固醇酯和不饱和脂肪酸酯水平较低的一组受试者 (即“缺乏正常胆固醇”组: N[CA]) 和这些成分水平较高的另一组受试者 (即“存在正在胆固醇”组: N[CP])。在后一组中, 正常眼睑共栖微生物 (凝固菌阴性葡萄球菌 [CoNS]、痤疮丙酸杆菌和金黄色葡萄球菌) 所产生的酯酶和脂酶, 能使脂肪酸和单或二甘油酯释放入泪膜中, 这可能是刺激源或脂肪酸盐形成源, 据认为这是产生“睑板腺泡沫”的原因。¹⁶¹ 应注意, 金黄色葡萄球菌的生长可被胆固醇存在所刺激; 在 Shine 和 McCulley 的一项研究中, 睑板腺富胆固醇受试者的眼睑缘上葡萄球菌菌株是睑板缘贫胆固醇受试者的两倍。¹⁶⁰ 这种因素可能影响正常眼睑缘的微生物负荷和类型, 并影响出现睑缘炎。

2) 眼睑孔径和眼睑/眼球一致性或动力学障碍

在颅狭症、内分泌和其它形式的眼突出、高度近视情况下, 可能出现眼睛暴露的蒸发表面增加。内分泌性眼球突出与眼球干燥和泪液高渗透性有关, 而睑裂宽度增加特异性地与眼球干燥和泪液高渗透性有关。¹⁶² 睑裂宽度增加与泪膜蒸发增加呈相关关系。⁶¹ 在下述情况时也能发生眼球表面暴露增加: 特殊凝视位置, 如向上凝视¹⁶³; 诱导凝视的活动, 如打撞球, 当瞄准时, 头部向后倾且眼睛处于极度凝

视状态。

由于眼睑并置不良或眼睑畸形引起的眼球表面干燥, 导致泪膜重塑表面暴露或不良, 是眼球表面干燥的公认原因, 但对它们的正式研究较少。¹⁶⁴ 干眼病问题可能是眼睑整形手术后眼睑一致性问题引起的。¹⁶⁵

3) 眨眼率较低

眨眼率减少, 使眼球表面在下次眨眼之前暴露于水损失的时间延长, 可能引起眼球表面干燥。¹⁶⁶ 已开发了记录眨眼率并将其与干眼病发生进行关联的方法。¹⁶³ 在需要集中注意力的特定任务执行过程中, 如在视频终端¹⁶⁷ 或显微镜下工作时, 这可能成为生理学现象; 它可能是锥体外系疾病如帕金森病 (PD) 的特征。

PD 中眨眼率增加是多巴胺神经元池中黑质减少引起的, 且与疾病严重程度成比例。¹⁶⁸ 一些作者认为, 眨眼率减少是 PD 中干眼病的基础。¹⁶⁹ Biousse 等发现, 眨眼率和泪膜破裂时间 (TFBUT) 在未治疗的、

表 4: 引起蒸发过强性干眼病的睑板腺疾病

类别	疾病	参考文献
减少数 获得性—MGD	先天性缺乏 Bron 等 ¹³⁷	
替代	Dystichiasis	Bron 等 ¹³⁷
	Dystichiasis 淋巴水肿综合征	Brooks 等 ¹³⁸ Kiederman 等 ¹³⁹
	化生	
睑板腺功能障碍		
高分泌性	睑板腺皮脂溢	Gifford ¹⁴⁰ Cowper ¹⁴¹
高分泌性 MGD	类维 A 治疗	Mathers 等 ¹⁴²
阻塞性 MGD	原发性或继发性	Bron 等 ¹⁴³
	病灶性或弥散性	Bron 等 ¹⁴³
	单纯性或瘢痕性	Foulks 和 Bron ¹³⁴
	萎缩性或炎性— 与皮肤病的关系	Pflugfelder 等 ¹⁴⁴
单纯性 MGD: 原发性, 或继发性:		
局部性疾病	前眼睑炎	
全身性疾病	酒糟鼻; 脂溢性皮炎; 过敏症; 鱼鳞病; 银屑病;	McCulley Dougherty ¹⁴⁵ McCulley ¹⁴⁶
综合征	缺汗性外胚层发育不良; 先天性缺指综合征; 特纳综合征	Baum 等 ¹⁴⁷ Mondino 等 ¹⁴⁸
全身性中毒	13-顺视黄酸	Mathers 等 ¹⁴² Lambert 和 Smith ^{149, 150}
	多氯联苯	Ikuji ¹⁵¹ Ohnishi 等 ^{152, 153}
	肾上腺素 (家兔)	Jester 等 ¹⁵⁴
瘢痕性 MGD: 原发性, 或继发性:		
局部性疾病	化学烧伤; 沙眼; 类天疱疮; 多形红斑; 酒糟鼻; VKC 和 AKC	

早期发作的 PD 患者中均显著减少, 伴随干眼病症状发生频率显著增加, 而希尔默试验和孟加拉玫瑰红染色测量在 PD 患者和对照者之间没有差别。¹⁷⁰但是, 其他作者报道 PD 中泪液分泌减少,¹⁷¹⁻¹⁷³ 且泪膜稳定性、荧光和孟加拉玫瑰红染色、泪液弧高度和睑板腺功能均出现异常。¹⁷³

Tamer 等报道, PD 患者有 87.5% 出现干眼病症状, 而年龄匹配对照者中仅有 20.6% 出现干眼病症状; PD 中干眼病试验异常的总平均数是 3.10 ± 1.8 , 而对照者为 0.35 ± 0.9 ($P < 0.001$)。每个试验在 PD 患者与对照者比较均显著异常, 所有泪液试验 (除睑板功能和泪液弧高度试验外) 均与 PD 严重程度指标呈显著相关关系。PD 患者中异常试验的总数均与眨眼率呈反相关。

根据这些发现, Tamer 等假定了 PD 可能诱导干眼病的几种机制。1) 眨眼率减少和睑板腺油脂至泪膜的传递功能损害, 均能增加蒸发损失。他们也认为, 眨眼率减少可能减少脂污染粘蛋白的清除。¹⁷⁴ 2) 实验表明, 泪腺^{175, 176} 和睑板腺^{177, 178} 的正常功能均需要雄性激素; 有证据表明, 雄激素受体阻断能诱发干眼病症状。⁴³ 循环雄激素水平在较大比例的 PD 患者中均较低,¹⁷⁹ 据认为这可能诱发泪腺和睑板腺功能障碍。3) 此外, PD 患者中反射性流泪减少是自主神经功能障碍引起的, 反映黑质、交感和副交感神经节中存在路易体。¹⁸⁰ Magalhaes 等发现约三分之一 PD 患者有自主神经功能衰竭的证据。

总之, PD 中干眼病可能有多种原因。

b. 外源性原因

1) 眼表障碍

暴露的眼球表面疾病, 可能引起不完善的表面湿润、早期泪膜破裂、泪液高渗透性和干眼病。其原因包括: 维生素 A 缺乏, 长期局部使用的麻醉药和防腐剂的作用。

维生素 A 缺乏: 维生素 A 缺乏可能以两种明显机制引起干眼病 (干眼症)。维生素 A 对粘膜中杯状细胞发育和糖萼粘蛋白表达是至关重要的。^{181, 182} 这些在干眼症中均缺乏, 导致泪膜不稳定, 表现为早期泪膜破裂。维生素 A 缺乏能引起泪腺腺泡损害, 因此一些干眼症患者可能具有泪腺、水样液缺乏性干眼病。¹⁸³

局部用药和防腐剂: 滴眼剂配方的许多成分能诱导眼球表面的毒性反应。在这些成分中, 最常见的“罪犯”是防腐剂, 如苯扎氯铵 (BAC); 苯扎氯铵能引起眼表上皮细胞损害和点状上皮细胞角膜炎, 由此干扰眼表湿润能力。在青光眼患者中, 使用加防腐剂的滴眼药是干眼病征象和症状的重要原因; 在改用不加防腐剂的制剂时, 这种情况通常是可逆的。¹⁸⁴ 所以应避免频繁使用加防腐剂的人工泪液制剂。

局部麻醉以两种方式引起干燥。局部麻醉减少对泪腺的感觉驱动力而减少泪液分泌, 也能减少眨眼率。有人也认为, 局部麻醉药也可能阻断接近上穹窿表面的那些泪液分泌神经终端的麻醉 (泪腺的眼睑部分和副泪腺部分) (Belmonte C: 个人通讯)。

长期使用局部麻醉, 可能引起神经营养性角膜炎, 导致角膜穿孔。^{185, 186}

2) 配戴隐形眼镜

配戴隐形眼镜在发达地区是较流行的, 在 2000 年美国登记共有 3500 百万人配戴隐形眼镜。¹⁸⁷ 因此, 隐形眼镜相关症状和隐形眼镜不耐受的原因具有个人的、一般性的经济意义。CL 不耐受的主要原因是不适和干燥。^{188, 189} 近年来, 已开发一系列问卷调查表鉴别 CL 配戴人员中干眼病的症状。^{45, 190-192} 使用这些问卷调查表, 已指出约 50% 的 CL 配戴人员报告干眼病症状。¹⁹¹⁻¹⁹⁴ CL 配戴人员报告干眼病症状的可能性比正视者多出 12 倍, 比眼镜配戴人员多出 5 倍。¹⁹⁵

CL 配戴人员的一项大型横断面研究 (91% 水凝胶, 9% 透气性镜片) 中, 使用隐形眼镜干眼病问卷调查表 (CLDEQ), 发现几个因素与干眼病诊断有关。使用隐形眼镜之前的泪膜 (PLTF) 变薄时间与干眼病有最紧密关系 (干眼病: 8.23 ± 5.67 秒; 非干眼病: 11.03 ± 8.63 秒。 [$P = 0.0006$]), 后面是标称的 CL 水含量和折射率。¹¹⁴

配戴隐形眼镜之前的脂层厚度在干眼病患者中较小, 且与配戴隐形眼镜之前的泪膜变薄时间呈良好相关关系。这一情况, 连同较差的隐形眼镜湿润能力, 可能是配戴隐形眼镜过程中较高蒸发损害的基础, 是由泪膜脂组成成分可能变化引起的, 而不是睑板腺油脂传递损失引起的。

配戴较高水含量的水凝胶隐形眼镜, 更有可能报告干眼病。这是文献中有争议的领域。在一项考查 5 种水凝胶隐形眼镜对泪膜生理学影响的研究中, Thai 等发现, 所有受检的 CL 软材料均能增加泪膜蒸发速度并缩短泪膜变量时间。¹⁹⁶ CL 材料的表面湿润能力是相同的, 无论是否进行特殊的隐形眼镜表面处理。Efron 等发现, 配戴较低水含量 CL (能维持患者的水合情况) 的患者没有干眼病症状。¹⁹⁷ 但其它研究报告, CL 水合和干眼病症状之间没有相关关系¹⁸⁹, 隐形眼镜水合情况与泪膜变薄时间和干眼病症状¹⁹⁸ 或蒸发性水损失之间也没有任何关系。¹⁹⁹ 干眼病与较高的泪液渗透性相关, 但后者不在干眼病泪液高渗透压正常相关的范围。作者评论认为, 这个较低值可能是取样时反射性流泪引起的。¹¹⁴

发现妇女比男人更频繁地报告干眼病, 男人中有 40%, 而妇女中有 62% 被分类为具有干眼病 ($P < 0.0001$)。¹¹⁴ 尚未探讨这种情况的原因, 但认为潜在诱因是月经周期过程中或绝经后激素波动情况,

以及使用口服避孕药或激素替代治疗。也注意到, 妇女一般倾向于比男人报告更多的症状。²⁰⁰ 一些研究显示, 口服避孕药或激素水平对泪液参数范围没有影响。²⁰¹

Glason 等²⁰² 表明, 正常人中对水凝隐形凝胶的不耐受, 与更短的眨眼时间、无创 TFBUT、酚红线条试验、更低的泪液弧高度和面积具有相关关系; 这在建议配戴 CL 的人群中具有预测能力。一个公式将症状 (采用 McMonnies 干眼病问卷调查表)、无创泪膜破裂时间 (NITFBUT) 和泪液弧高度关连起来, 用于预测潜在不耐受受试者, 灵敏度 100%, 特异性 57%, 准确率 78%。不耐受也与泪液样本中的降解脂产物、磷脂酶 A2 和脂质运载蛋白有关。²⁰³ 这些研究表明, 与干眼病状态相容的特征可能使个体容易出现 CL 不耐受。

使用软 CL 时视觉功能的差异, 可能是一些情况产生的光散射引起的: 隐形眼镜的水合水平改变, 或隐形眼镜上泪膜中水合水平的改变。^{204, 205} 视网膜成像质量降低是干燥性泪膜诱导的调节转移功能引起的, 使用沙克-哈特曼 (Schack-Hartman) 象差计可观察到。²⁰⁶ 当角膜前隐形眼镜泪膜干燥并引起破裂时, 软 CL 配戴人员的对比灵敏度在居中至较高空间频率时显著减少。这可以说明一些 CL 配戴人员主诉间歇性视力模糊, 可能提供眨眼的刺激。²⁰⁷

3) 眼表疾病

有证据表明, 各种形式的慢性眼表疾病均能引起泪膜不稳定, 给眼表疾病增加干眼病因素。变应性眼病是良好研究的实例。²⁰⁸ 同样, 无论起源如何, 任何形式的干眼病可能至少引起杯状细胞数量减少, 因而增加眼表疾病的要素。²⁰⁹

4) 变应性结膜炎

变应性结膜炎有几种形式, 如季节性变应性结膜炎、春季角膜结膜炎和特应性角膜结膜炎。引起疾病的一般机制是, 接触抗原引起 IgE 激活的肥大细胞脱粒, 伴炎性细胞因子释放。Th2 反应在眼球表面上激活, 主要是在结膜中激活; 随后在角膜上皮细胞中, 接着引起粘膜下层改变。存在杯状细胞分泌物的刺激和表面膜粘蛋白损失。²¹⁰ 发生表面上皮细胞死亡, 影响结膜和角膜上皮细胞 (点状角膜结膜炎)。表面损害和炎性介质释放, 引起变应性症状, 并引起正常泪腺的反射性刺激。

角膜 (点状上皮角膜炎和角膜罩溃疡) 和结膜的表面不规则, 能引起泪膜不稳定, 并由此引起变应性眼病的局部干燥性因素。在慢性病中, 可能存在睑板腺功能障碍, 这可能干扰泪膜脂层而使表面干燥情况恶化。眼睑肿胀如春季卡他性 (春季结膜炎) 和特应性角膜结膜炎, 能干扰眼睑并置和泪膜扩散, 因而使干眼病恶化。

在 Beaver Dam 研究中, 已观察到眼变态反应是干眼病的一种危险因素, 但众所周知, 联用全身性药物如抗组胺药是一种可能的因素。¹²² Fujishima 等讨论了变应性眼病中引起干眼病状态的因素。²¹¹

C. 干眼病的诱发机制

根据上述讨论, 显然可以设想干眼病过程中会有一些核心机制, 会产生、扩大并可能随时间改变干眼病的特性。这些核心机制包括泪膜高渗透性和泪膜不稳定性。本节的目的是, 表明干眼病的几种子分类如何激活这些核心机制, 并解释各种形式干眼病的特征。图 2 中总结了各种病因学与这些核心机制的相互影响。

应注意, Baudouin 已详细列举了有趣的、干眼病的机制图表。²¹² 在这个概念中, 鉴别了两种水平的复杂情况。第一种水平包括已知的危险因素或干眼病的原因, 这些因素或原因最终引起一系列继发性生物学级联过程, 引起泪膜崩溃和眼表疾病。这种开创性的概念方法, 描述了早期完全不同的事件对所有形式干眼病共有生物学反应的关系, 它们许多都能相互加强。这会导致恶性循环。据认为, 早期治疗干预可能中断这种循环。图 2 中的图表是按我们的子委员会讨论结果开发的, 强调了本文中描述的核心生物学机制。

1. 泪液高渗透性

泪液高渗透性, 被认为是引起眼表炎症、损害和症状并在干眼病中产生补偿事件的中心机制。泪液高渗透性是下述情况引起的: 暴露的眼球表面水蒸发, 处于较低水样液泪液流动的情况, 过度蒸发, 或这些事件结合。Nichols 等已表明, 正常受试者的泪膜变薄速度有较大差异, 可以合理地得出结论: 对给定的初始泪膜厚度, 最快泪膜变薄速度的受试者比最慢泪膜变薄速度的受试者有更高的泪膜渗透性。¹¹⁴ 可以假定快速变薄是泪液高渗透性的一种危险因素。

由于分泌的泪液是一种稍低张力体液, 可以预期泪液渗透性在泪膜中总是比其它泪室中高。同样有理由相信, 渗透性在泪膜本身之中比在邻近的泪液弧中高。这种情况的一个原因是, 面积-体积比 (决定蒸发的相对浓缩效应) 在泪膜中比在泪液弧中高。²¹³

高渗透性在表面上皮细胞中刺激炎性事件级联反应, 如 MAP 激酶和 NF κ B 信号通道,⁵⁶ 以及炎性细胞因子 (IL-1 α ; -1 β ; TNF- α) 和 MMP (MMP9)⁵⁸ 的生成, 这些炎性细胞因子可能是眼球表面的炎性细胞产生的, 或能激活炎性细胞。²¹⁴ 这些概念为实验模型中的干燥性应力研究所支持,²¹⁵ 它们已表明炎性细胞因子释放和 MMP 激活的衍化过程。⁵⁷ 有证据表明, 这些炎性事件会引起表面上皮细胞凋亡性死亡;²¹⁶ 因此可能观察到杯状细胞与慢性炎症呈直

接相关。^{217, 218} 杯状细胞损失是每种形式干眼病的一个特征, 且表明干眼病中凝胶粘膜 MUC5AC 水平降低, 也符合这个特征。^{219, 220} 随着干眼病的衍化, 其它因素可能会增强这些起始炎性事情, 不能排除眼球表面直接自体免疫靶向的影响。

在干眼病的初始阶段, 认为渗透性、炎性或机制应力引起的眼球表面损害, 引起泪腺的反射性刺激。据认为, 反射性三叉神经活性是眨眼率增加和补偿反应的原因, 从而增加泪液分泌。在泪腺功能不全 (SSDE 或 NSSDE) 的情况下, 反射性分泌反应不足以完全补

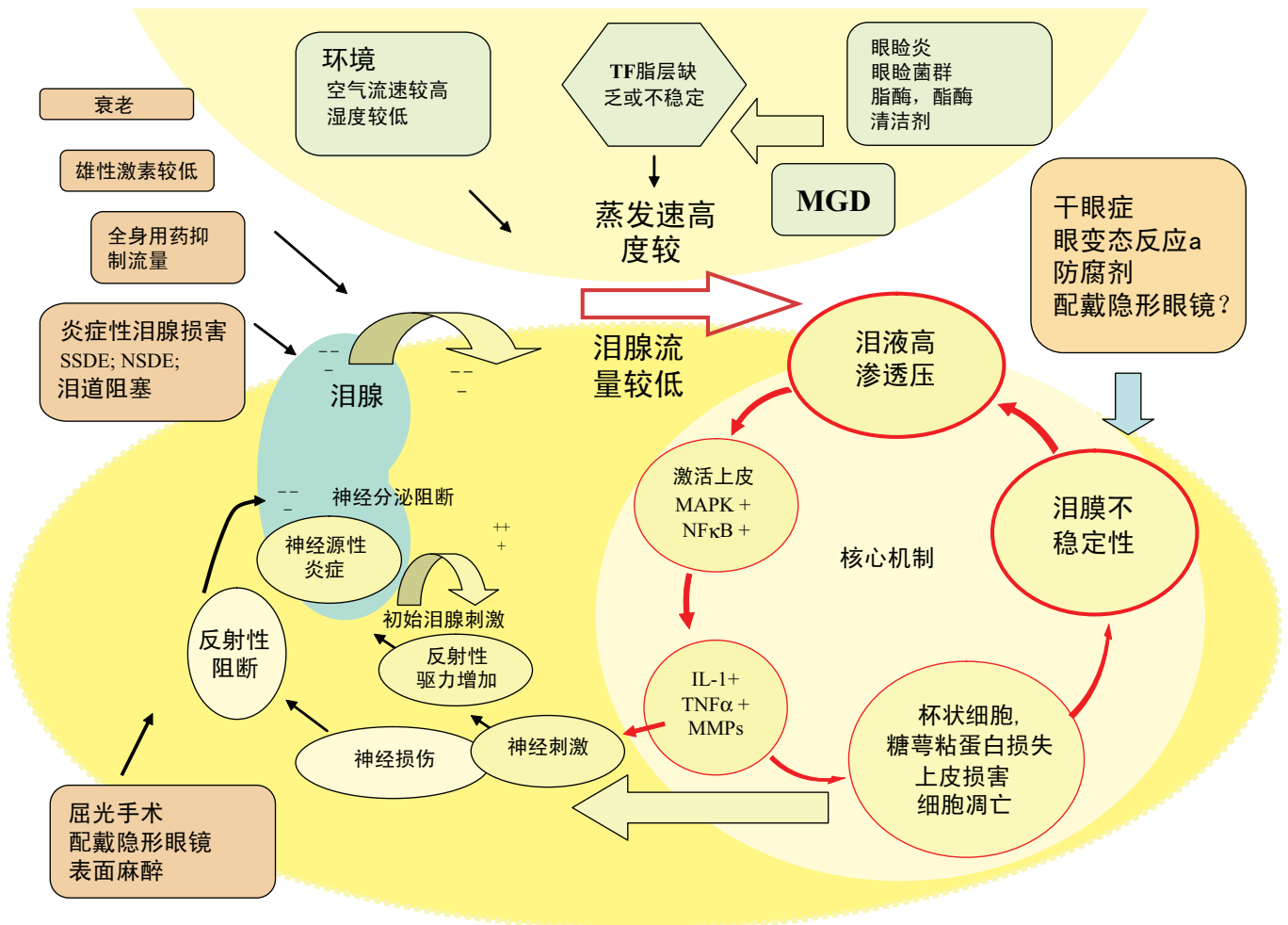


图2: 干眼病的机制。

干眼病的核心机制是由泪液高渗透性和泪膜不稳定性驱动的。事件的循环如图的右侧所示。泪液高渗透性能激活眼球表面的炎性事件级联反应, 并使炎性介质释放进入泪液中, 从而引起表面上皮细胞损害。上皮细胞损害涉及凋亡性细胞死亡、杯状细胞损失和粘蛋白表达障碍, 导致泪膜不稳定。这种不稳定性使眼球表面高渗透性恶化, 并完成恶性循环。几种病因学 (如干眼病、眼变态反应、局部用防腐剂 and 配戴隐形眼镜) 可以引起泪膜不稳定性, 无需之前发生泪液高渗透性。

干眼病引起的上皮细胞损害, 刺激角膜神经末梢, 导致不适症状和眨眼增加, 且可能导致补偿性反射性泪液分泌。眼球表面粘蛋白损失, 增加眼睑和眼球之间的摩擦阻力, 从而促发症状。在这个阶段, 已表明较高的反射性输入是腺体内神经源性炎症的基础。

泪液高渗透性的主要原因是水样液泪液流量减少, 它是由泪腺功能衰竭和/或泪膜蒸发增加引起的。这由图中顶部中间的箭头指示。蒸发损失增加被温度较低和风速较高的环境条件所加强, 临床上可能特别是由睑板腺功能障碍 (MGD) 引起; MGD 导致不稳定的泪膜脂层。眼睑油脂的质量为酯酶和脂酶的作用所改变; 酯酶和脂酶是正常眼睑共栖微生物释放的, 共栖微生物的数量在眼睑炎时增加。水样液泪液流量减少, 是由泪腺液体进入结膜囊的传递功能损害所引起的。尚不清楚这是否是正常衰老的特征, 但一些全身用药 (如抗组胺药和抗 M 受体药) 可能诱导这种情况。最常见的原因是泪腺炎性损害, 可在诸如舍格伦综合征的自体免疫疾病中观察到, 也可在非舍格伦综合征干眼病 (NSSDE) 中观察到。炎症引起组织破坏及潜在可逆的神经分泌阻断。M3 受体的循环抗体也可能引起受体阻断。组织雄激素水平较低可能加强炎症。

瘢痕性结膜疤痕可能阻碍泪液传递, 眼球表面对泪腺的感觉反射驱动力损失也可能减少泪液传递。最终, 干眼病的慢性表面损害引起角膜敏感性下降和反射性泪液分泌减少。有种种病因学可能引起干眼病作用, 至少部分是通过反射性分泌阻断机制引起的, 如: 屈光手术 (LASIK 干眼病), 配戴隐形眼镜, 长期滥用局部麻醉药。

个别病因学经常通过几种相互影响的机制而引起干眼病。文中给出了进一步的详细情况。

泪膜高渗透性；且在稳态下，这种形式的干眼病表现为高渗透性状态，伴随较低的泪液量和泪液流量。在蒸发过强性干眼病（如 MGD 引起的干眼病）中，可以假定，由于在这种情况下泪腺起初是健康的，泪液分泌补偿作用最初能补偿泪膜高渗透性。最后，可以预期在稳态下，干眼病会成为高渗透性伴随泪液量和流量大于正常情况的病症。高泪液量干眼病的这种可能性为下述情况所支持：MGD 患者比正常受试者的泪液分泌增加（根据希尔默试验 I）²²¹，但这种证据需要在研究中采用泪液流量的、设计更复杂的试验加以支持。在 Shimazaki 等的研究中，尽管泪液流量增加（特别是在腺体脱落组），MGD 患者比没有 MGD 的患者有较短的 TFBUT 和较大的染料染色程度。

实验表明，泪腺的过度反射性刺激可能诱导腺体内的神经源性炎症细胞因子反应，并导致下述后果：腺体自体抗原表达，T-细胞靶向，炎症介质释放入泪液中。^{20, 222}也有人认为，由于泪腺的过度反射性刺激引起了“泪腺功能耗竭”状态。^{223, 224}但这些有争议的假定需要实验结果支持。

关于不同形式干眼病涉及眼球表面敏感性的自然史，有关知识尚不足。大多数报告^{144, 225, 226}（但不是所有报告）¹¹⁹认为，角膜敏感性在慢性干眼病中受到损害，并指出在反射性感觉活性增加的初始期后，接着是感觉输入减少的慢性期。这可能是炎症介质对供给眼球表面的感觉神经终端长期作用的结果；有基底下神经丛形态学改变的证据。²²⁷在干眼病的这个阶段，泪腺分泌的反射性感觉驱动力减少，可能逆转疾病更早阶段假定的泪腺补偿驱动力。预期这种情况会减少泪腺分泌反应，而不论干眼病的病因学如何；因此，通过加强 ADDE 的较低泪液状态，且由于加强的泪腺功能不全，而使基于 MGD 的 EDE 中潜在较高泪液量状态转化为正常或较低泪液量状态，这种情况会使 ADDE 和 EDE 恶化。可以预期对眨眼反射的感觉驱动力会受到类似影响，但没有这种作用的证据，这个领域需要进一步研究。

上述建议可以解释，为什么 ADDE 和 EDE 之间明显的临床区别，有时难得到大量试验基础的支持。这样，如所预期的，虽然有研究指出，MGD 中泪液蒸发速度增加，^{62, 63, 82, 83, 221, 228}或某些 MGD 组中有不完全的泪膜脂层或缺乏泪膜脂层²²⁹，但蒸发速度可能是正常的。²²¹同样，一些作者已报道 ADDE 中蒸发速度增加⁵⁹⁻⁶³，而其它作者则报道蒸发速度减少。⁵⁹此外，尽管泪液流量减少是 ADDE 的标志^{63, 83, 124}，MGD 也已被报道有流量减少。^{63, 83}

这些发现看似矛盾的，但可能简明地突出了我们对原发性疾病自然史的忽视。因此有证据表明，在严重 ADDE 中阻碍了泪膜脂层的扩散，这可能是泪膜变薄的水样液阶段的作用。相反，如前面所述，可以理解的是，EDE 中角膜敏感性损失可能减少泪液分泌的

反射性驱动力，并由此引起联合形式的干眼病。这些假定的相互影响是随时间而发生的，可以解释这两种疾病中重叠发现的现象，且适合恶性循环的一般概念；在恶性循环中，广泛变化的影响共同引起了复杂模式的干眼病。

2. 泪膜不稳定

在一些形式的干眼病中，泪膜不稳定可能是起始事件，与以前的泪膜高渗透性无关。

1) 虽然很容易认为早期泪膜破裂形式中明显的泪膜不稳定性是干眼病的一种因素，但更细微的泪膜不稳定性也可能响应眼球表面应力，而容易引起干眼病并发症。由此，Goto 等报道，在接受 LASIC 手术且经标准试验表明没有任何干眼病的特征的一组患者中，如患者经泪膜分析系统 (TMS) 表明有泪膜不稳定性，则这些患者术后显示泪膜稳定性有更大减少，且有更严重的症状和干眼病征象，如点状角膜炎。¹⁰

2) 当 TFBUT 小于眨眼间隔时，则暗示该个体中泪膜破裂通常发生于清醒状态。这种状态由眼保护指标表示；眼保护指标是由 TFBUT 除以眨眼间隔而得。²³⁰（参见相关模板网址 [www.tearfilm.org]）。当这个值小于 1 时，则泪膜破裂通常发生于清醒、睁开眼睛的状况下。如果 TFBUT 大于眨眼间隔但小于 10 秒，则这个 TFBUT 值目前仍被认为是泪膜不稳定的指标。当泪膜不稳定代表在眨眼间隔内发生的泪膜破裂时，则假定会引起暴露眼球表面的局部干燥和高渗透性，引起表面上皮细胞损害，并引起糖萼和杯状细胞粘蛋白障碍。后者能使泪膜不稳定恶化，这是事件恶性循环的一部分。

这种临床后果的两个实例是干眼症²³¹和变应性眼病，其中泪膜不稳定性是由眼球表面粘蛋白障碍引起的。²¹¹在维生素 A 缺乏症中，泪膜稳定性的初始损失是由粘蛋白在眼球表面表达减少及杯状细胞损失引起的。^{183, 232}在季节性变应性结膜炎或春季角膜结膜炎中，在眼表面的粘蛋白表达障碍最初是由 IgE 介导 I 型过敏机制引起的，导致响应变应原激发的炎症介质释放。

其它实例包括局部用药的作用，特别是防腐剂如 BAC，防腐剂能刺激细胞炎症指标在眼球表面的表达，引起上皮细胞死亡、凋亡性细胞死亡、杯状细胞密度减少。²³³有临床和实验证据支持这些事件。²³⁴⁻²³⁸在一项研究中，患者治疗青光眼至少一年；流式细胞计量术表明，与正常受试者或接受未加防腐剂的滴眼液的患者比较，接受加防腐剂滴眼液 (BAC) 的患者有更多表达的炎症指标 (HLA-DR 和 ICAM-1)。使用防腐剂与 MUC5AC 更低表达有关，而最低水平的 MUC5AC 与最高水平的 ICAM-1 和 HLA-DR 有关。²³⁹这种负相关关系表明，除 BAC 对杯状细胞本身的直接作用外，炎症可能是粘蛋白表达减少的基础。

表5: 干眼病严重程度分级图表

干发病严重程度水平	1	2	3	4*
不适, 严重程度和发生频率	轻度或/或偶尔发生; 在环境应力下发生	中度偶尔发生或慢性, 应力或无应力	重度、频繁, 或永久性, 无应力	重度或/或失能和永久性
视力症状	无或偶尔发生, 轻度疲劳	令人烦恼和/或限制活动, 偶尔发生	令人烦恼的、慢性和/或永久性, 限制活动	永久性和/或可能失能
结膜注射	无-轻度	无-轻度	+/-	+ / ++
结膜染色	无-轻度	可变	中度-明显	明显
角膜染色 (严重程度/位置)	无-轻度	可变	明显, 中枢性	重度点状腐蚀
角膜/泪液征象	无-轻度	轻微残渣↓泪液弧	丝状角膜炎, 粘液团集, ↑泪液残渣	丝状角膜炎, 粘液团集, ↑泪液残渣, 溃疡
眼睑/睑板腺	MGD 不定性存在	MGD 不定性存在	频繁	倒睫, 角质化, 睑球粘连
TFBUT (秒)	可变	≤ 10	≤ 5	即时
希尔默评分 (mm/5分钟)	可变	≤ 10	≤ 5	≤ 2

*必须有征象和症状。TBUT: 荧光素泪膜破裂时间。MGD: 睑板腺疾病

重印须经下述人员许可: Behrens A, Doyle JJ, Stern L 等。泪液功能失调综合征。治疗建议的 Delphi 方法。角膜 2006;25:90-7

考虑到这些发现和干眼病之间的可能关系, Pisella 等在一项未披露的 4107 例青光眼患者的研究中, 发现眼球表面改变的发生频率, 在接受加防腐剂滴眼液患者中是接受未加防腐剂滴眼液患者中的 2 倍, 且征象和症状的发生频率呈剂量相关。¹⁸⁴

CL 配戴也可能提供进入干眼病机制的途径, 它是除角膜敏感性减少之外的又一个途径。有相当一段时间, CL 配戴被公认为能引起眼球表面上皮细胞改变。Knop 和 Brewitt 表明, 配戴水凝胶隐形眼镜, 出现表面上皮细胞化生和杯状细胞密度减少。^{240, 241} 其它研究已表明, 受试者配戴 Polymacon、Galyfilcon 和硅水凝胶隐形眼镜 6 个月后, 杯状细胞密度增加。^{242, 243} 在另一项研究中, 采用 2 周配戴计划, 每日处理隐形眼镜, 经 6 个月配戴后发现杯状细胞密度没有任何变化; 进一步的研究表明, 杯状细胞反应可能在硬和软 CL 之间有所不同。²⁴⁴

在近期一项结合印迹细胞学和流式细胞计量术的研究中, 表明在长期 CL 配戴史患者中, 眼球表面的炎性指标 (HLA-DR 和 ICAM-1) 增加, 粘蛋白指标 (MUC5AC) 表达减少的倾向不显著。²⁴⁵ 后来的一项研究已表明, 在泪液和印迹细胞学样本中, CL 配戴人员和非 CL 配戴人员之间粘蛋白表达 (MUC5AC 和碳水化合物表位 H185, 是 MUC16 的一项指标) 并没有差异。¹⁸² 简言之, CL 配戴似乎能不同程度地激活促炎指标、刺激眼球表面上皮细胞。但还不能说, 仅有这些改变会使个体配戴 CL 而容易发生干眼病。

D. 干眼病症状的基础

干眼病症状的基础尚未确切理解, 但可从病因学、

机制、干眼病对治疗的反应等考虑加以推测。²⁴⁶ 症状的发生, 暗示促发眼球表面伤害感受的感觉神经激活。^{247, 248} 候选情况包括泪液和眼球表面高渗透性, 即泪膜在眨眼之间破裂, 眼睑和眼球响应泪液量减少的剪应力和/或粘蛋白在眼球表面的表达减少, 眼表面存在炎性介质, 最后是疼痛感觉神经过敏。

E. 根据严重程度的干眼病分类

该子委员会认为, 有大量的临床应用采用基于严重程度的疾病分类。采用了 Delphi 小组报告的基本分类方案图表, 并修订以得到该建议的第三部分 (表 5)。

参考文献

- Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eye. *CLAO J* 1995;21:221-32
- Begley CG, Chalmers RL, Abetz L, et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4753-61
- Adatia FA, Michaeli-Cohen A, Naor J, et al. Correlation between corneal sensitivity, subjective dry eye symptoms and corneal staining in Sjogren's syndrome. *Can J Ophthalmol* 2004;39:767-71
- Vitale S, Goodman LA, Reed GF, Smith JA. Comparison of the NEI-VFQ and OSDI questionnaires in patients with Sjogren's syndrome-related dry eye. *Health Qual Outcomes* 2004;1:2:44
- Rieger G. The importance of the precorneal tear film for the quality of optical imaging. *Br J Ophthalmol* 1992;76:157-8
- Liu Z, Pflugfelder SC. Corneal surface irregularity and the effect of artificial tears in aqueous tear deficiency. *Ophthalmology* 1999;106:936-43
- Goto E, Yagi Y, Matsumoto Y, Tsubota K. Impaired functional visual acuity of dry eye patients. *Am J Ophthalmol* 2002;133:181-6
- Holly F, Lemp MA. Formation and rupture of the tear film. *Exp Eye Res* 1973;15:515-25
- Bron AJ. Diagnosis of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45 Suppl 2:S221-6
- Goto T, Zheng X, Klyce SD, et al. A new method for tear film stability using videokeratography. *Am J Ophthalmol* 2003;135:607-12
- Farris RL, Stuchell RN, Mandel ID. Tear osmolality variation in the dry eye. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986;84:250-68

12. Gilbard JP. Human tear film electrolyte concentrations in health and dry-eye disease. *Int Ophthalmol Clin* 1994 Winter;34:27-36
13. Murube J. Tear osmolarity. *Ocul Surf* 2006;1:62-73
14. Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, et al. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4309-15
15. Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, et al. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjogren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res* 1999;19:201-11
16. Tsubota K, Fujihara T, Saito K, Takeuchi T. Conjunctival epithelium expression of HLA-DR in dry eye patients. *Ophthalmologica* 1999;213:16-9
17. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, et al. The pathology of dry eye; the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 1998;17:584-9
18. Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye: a twenty-five year review. *Cornea* 2000;19:644-9
19. Beuerman RW, Mircheff A, Pflugfelder SC, Stern ME. The lacrimal functional unit, in Pflugfelder SC, Beuerman RW, Stern ME (eds). *Dry eye and ocular surface disorders*. New York, Marcel Dekker, 2004
20. Stern ME, Gao J, Siemanko KF, et al. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res* 2004;78:409-6
21. (No authors listed). Research in dry eye: Report of the Research Subcommittee of the 2007 Dry Eye Workshop (DEWS). *Ocul Surf* 2007;5:179-193
22. Jordan A, Baum J. Basic tear flow. Does it exist? *Ophthalmology* 1980;87:920.
23. Gupta A, Heigle T, Pflugfelder SC. Nasolacrimal stimulation of aqueous tear production. *Cornea* 1997;16:645-8
24. Vitali C. Classification criteria for Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003;62:94-5
25. Murube J, Benitez del Castillo JM, Chenghou L, et al. The Madrid triple classification system. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2003;78:587-93
26. Murube J, Nemeth J, Hoh H, et al. The triple classification of dry eye for practical clinical use. *Eur J Ophthalmol* 2005;15:660-7
27. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome: A Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:900-7
28. Doughty MJ, Naase T. Further analysis of the human spontaneous eye blink rate by a cluster analysis-based approach to categorize individuals with 'normal' versus 'frequent' eye blink activity. *Eye Contact Lens* 2006;32:294-9
29. Nakamori K, Odawara M, Nakajima T, et al. Blinking is controlled primarily by ocular surface conditions. *Am J Ophthalmol* 1997;124:24-30
30. Mangubat L, Luague S. Normal measurements of the palpebral fissure and the interpalpebral distance among Filipinos. *Philipp J Surg Surg Spec* 1966;21:304-6
31. Stoller SH, Meyer DR. Quantitating the change in upper lid position during downgaze. *Ophthalmology* 1994;101:1604-7
32. Cho P, Sheng C, Chan C, et al. Baseline blink rates and the effect of visual task difficulty and position of gaze. *Curr Eye Res* 2000;20: 64-70
33. Sullivan DA. Sex and sex steroid influences on the dry eye syndrome, in Pflugfelder SC, Beuerman RW, Stern ME (eds). *Dry eye and ocular surface disorders*. New York, Marcel Dekker, 2004
34. Sullivan DA. Androgen deficiency and dry eye syndromes. *Arch Soc Espanola Oftalmologia* 2004;79:49-50
35. Sullivan DA. Tearful relationships? Sex, hormones and aqueous-deficient dry eye. *Ocul Surf* 2004;2:92-123
36. Worda C, Nepp J, Huber JC, Sator MO. Treatment of keratoconjunctivitis sicca with topical androgen. *Maturitas* 2001;37, 209-12
37. Zeligs MA. Dehydroepiandrosterone therapy for the treatment of dry eye disorders. *Int Patent Application*. WO 94/04155, 1994
38. Schiffman RM, Bradford R, Bunnell B, et al. A multi-center, double-masked, randomized, vehicle-controlled, parallel group study to evaluate the safety and efficacy of testosterone ophthalmic solution in patients with meibomian gland dysfunction. ARVO e-abstract #5608, 2006 (www.arvo.org)
39. Krenzer KL, Dana MR, Ullman MD, et al. Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface. *J Clin Endocr Metab* 2000;85:4874-82
40. Sullivan BD, Evans JE, Krenzer KL, et al. Impact of antiandrogen treatment on the fatty acid profile of neutral lipids in human meibomian gland secretions. *J Clin Endocr Metab* 2000;85:4866-73
41. Sullivan BD, Evans JE, Cermak JM, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: Effect on human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1689-99
42. Cermak JM, Krenzer KL, Sullivan RM, et al. Is complete androgen insensitivity syndrome associated with alterations in the meibomian gland and ocular surface? *Cornea* 2003;22:516-21
43. Mantelli F, Moretti C, Micera A, Bonini S. Conjunctival mucin deficiency in complete androgen insensitivity syndrome (CAIS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006 Nov 2; [Epub ahead of print]
44. Tamer C, Oksuz H, Sogut S. Androgen status of the nonautoimmune dry eye subtypes. *Ophthalmic Res* 2006;38:280-6
45. (No authors listed). Epidemiology of dry eye: Report of the Epidemiology Subcommittee of the 2007 Dry Eye Workshop (DEWS). *Ocul Surf* 2007;5:93-107
46. Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA* 2001;286:2114-9
47. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318-26
48. Smith JA, Vitale S, Reed GF, et al. Dry eye signs and symptoms in women with premature ovarian failure. *Arch Ophthalmol* 2004;122:151-6
49. Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB. Tear film changes associated with normal aging. *Cornea* 1996;15: 229-34
50. Patel S, Farrell JC. Age-related changes in precorneal tear film stability. *Optom Vis Sci* 1989;66:175-8
51. Sullivan BD, Evans JE, Dana MR, Sullivan DA. Influence of aging on the polar and neutral lipid profiles in human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol* 2006;124: 286-92
52. Paschides CA, Stefanidou M, Papageorgiou J, et al. Ocular surface and environmental changes. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;87:74-7
53. Tsubota K, Nakamori K. Dry eyes and video display terminals *N Engl J Med* 1993;328:584
54. Mishima S, Gasset A, Klyce S, Baum J. Determination of tear volume and tear flow. *Investigative Ophthalmology* 1966; 5: 264-76
55. Scherz W, Dohlman CH. Is the lacrimal gland dispensable? Keratoconjunctivitis sicca after lacrimal gland removal. *Arch Ophthalmol* 1975;93: 81-3
56. Li DQ, Chen Z, Song XJ, et al. Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:4302-11
57. Luo L, Li DQ, Corrales RM, Pflugfelder SC. Hyperosmolar saline is a proinflammatory stress on the mouse ocular surface. *Eye Contact Lens* 2005;31:186-93
58. De Paiva CS, Corrales RM, Villareal AL, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp Eye Res* 2006;83:526-35
59. Tsubota K, Yamada M. Tear evaporation from the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2942-50
60. Rolando M, Refojo MF, Kenyon KR. Increased tear evaporation in eyes with keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1983;101:557-8
61. Rolando M, Refojo MF, Kenyon KR. Tear water evaporation and eye surface diseases. *Ophthalmologica* 1985;190:147-9
62. Mathers WD. Ocular evaporation in meibomian gland dysfunction and dry eye. *Ophthalmology* 1993;100:347-51
63. Mathers WD, Lane JA, Sutphin JE, Zimmerman MB. Model for ocular tear film function. *Cornea* 1996;15:110-9
64. Mathers WD, Daley TE. Tear flow and evaporation in patients with and without dry eye. *Ophthalmology* 1996;103:664-9
65. Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron A J. Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Arch Ophthalmol* 1999;117:723-9
66. Yokoi N, Takehisa Y, Kinoshita S. Correlation of tear lipid layer interference patterns with the diagnosis and severity of dry eye. *Am J Ophthalmol* 1996;122:818-24
67. Owens H, Phillips JR. Tear spreading rates: post-blink. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt B):1201-4
68. Goto E, Tseng SC. Differentiation of lipid tear deficiency dry eye by kinetic analysis of tear interference images. *Arch Ophthalmol* 2003;121:173-80
69. Nakamura H, Kawakamu A, Eguchi K. Mechanisms of autoantibody production and the relationship between autoantibodies and the clinical manifestations in Sjogren's syndrome. *Trans Res* 2006;148(6):281-8
70. Hayashi Y, Arakaki R, Ishimaru N. The role of caspase cascade on the development of primary Sjogren's syndrome. *J Med Invest* 2003;50:32-8
71. Zoukhri D. Effect of inflammation on lacrimal gland function. *Exp Eye Res* 2006;82:885-98. [Epub 2005 Nov 23]
72. Dawson L, Tobin A, Smith P, Gordon T. Antimuscarinic antibodies in Sjogren's syndrome: where are we, and where are we going? *Arthritis Rheum* 2005;52:2984-95
73. Dawson LJ, Stanbury J, Venn N, et al. Antimuscarinic antibodies in primary Sjogren's syndrome reversibly inhibit the mechanism of fluid secretion by human submandibular salivary acinar cells. *Arthritis Rheum* 2006;54:1165-73
74. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-8
75. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjogren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993;36:340-7
76. Fox RI, Robinson CA, Curt JG, et al. Sjogren's syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum* 1986;29:477-585

77. Wiik A, Cervera R, Haass M, et al. European attempts to set guidelines for improving diagnostics of autoimmune rheumatic disorders. *Lupus* 2006;15:391-6
78. Moutsopoulos HM, Manoussakis MN. Immunopathogenesis of Sjogren syndrome, "facts and fancy." *Autoimmunity* 1989;5:17-24
79. Sullivan DA, Belanger A, Cermak JM, et al. Are women with Sjogren's syndrome androgen deficient? *J Rheumatology* 2003;30:2413-9
80. Cermak JM, Papas AS, Sullivan RM, et al. Nutrient intake in women with primary and secondary Sjogren's syndrome. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:328-34
81. Jones DT, Monroy D, Ji Z, et al. Sjogren's syndrome: cytokine and Epstein-Barr viral gene expression within the conjunctival epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3493-504
82. Shimazaki J, Goto E, Ono M, et al. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjogren syndrome. *Ophthalmology* 1998;105:1485-8
83. Tomlinson A, Khanal S. Assessment of tear film dynamics: quantification approach. *Ocul Surf* 2005;3:81-95
84. Craig JP, Tomlinson A. Age and gender effects on the normal tear film. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:411-5.
85. Sahlin S, Chen E. Evaluation of the lacrimal drainage function by the drop test. *Am J Ophthalmol* 1996;122:701-8
86. Rolando M, Refojo MF. Tear evaporimeter for measuring water evaporation rate from the tear film under controlled conditions in humans. *Exp Eye Res* 1983;36:25-33
87. Tomlinson A, Geisbrecht J. The aging tear film. *Br J Contact Lens Assoc* 1993;16:67-9
88. Nom MS. Semiquantitative interference study of the fatty layer of the pre-corneal film. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1979;57:766-74
89. Damato BE, Allan D, Murray SB, Lee WR. Senile atrophy of the human lacrimal gland: the contribution of chronic inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* 1984;68:674-80
- 89a. Obata H, Yamamoto S, Horiuchi H, Machinami R. Histopathologic study of human lacrimal gland. Statistical analysis with special reference to aging. *Ophthalmology* 1995;102:678-86
90. Davidoff E, Friedman AH. Congenital alacrima. *Surv Ophthalmol* 1977;22:113-9
91. Arya SK, Chaudhuri Z, Jain R, et al. Congenital alacrima in Pierre Robin sequence. *Cornea*. 2004; 23:632-4
92. Brooks BP, Kleta R, Stuart C, et al. Genotypic heterogeneity and clinical phenotype in triple A syndrome: a review of the NIH experience 2000-2005. *Clin Genet* 2005;68:215-21
93. Krumbholz M, Koehler K, Huebner A. Cellular localization of 17 natural mutant variants of ALADIN protein in triple A syndrome—shedding light on an unexpected splice mutation. *Biochem Cell Biol* 2006;84:243-9
94. Axelrod FB, Chelimsky GG, Weese-Mayer DE. Pediatric autonomic disorders. *Pediatrics* 2006;118: 309-21
95. Gold-von Simson G, Axelrod FB. Familial dysautonomia: update and recent advances. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2006;36:218-37
96. James DG, Anderson R, Langley D, Ainslie D. Ocular sarcoidosis. *Br J Ophthalmol* 1964;48:461-70
97. Heath P. Ocular lymphomas. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1948;46:385-98
98. Itescu S, Brancato LJ, Buxbaum J, et al. A diffuse infiltrative CD8 lymphocytosis syndrome in human immunodeficiency virus (HIV) infection: a host immune response associated with HLA-DR5. *Ann Intern Med* 1990;112:3-10
99. Ogawa Y, Okamoto S, Wakui M, et al. Dry eye after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1125-30
100. Ogawa Y, Kuwana M, Yamazaki K, et al. Periductal area as the primary site for T-cell activation in lacrimal gland chronic graft-versus-host disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1888-96
101. Maitchouk DY, Beuerman RW, Ohta T, et al. Tear production after unilateral removal of the main lacrimal gland in squirrel monkeys. *Arch Ophthalmol* 2000;118:246-52
102. Whitwell J. Denervation of the lacrimal gland. *Br J Ophthalmol* 1958;42:518-25
103. Maitchouk DY, Beuerman RW, Ohta T, et al. Tear production after unilateral removal of the main lacrimal gland in squirrel monkeys. *Arch Ophthalmol* 2000;118:246-52
103. Nguyen DH, Vadlamudi V, Toshida H, Beuerman RW. Loss of parasympathetic innervation leads to sustained expression of pro-inflammatory genes in the rat lacrimal gland. *Auton Neurosci* 2006;124:81-9
104. Seifert P, Stuppi S, Spitznag M. Distribution pattern of nervous tissue and peptidergic nerve fibers in accessory lacrimal glands. *Curr Eye Res* 1997;16: 298-302
105. Guzey M, Ozardali I, Basar E, et al. A survey of trachoma: the histopathology and the mechanism of progressive cicatrization of eyelid tissues. *Ophthalmologica* 2000;214: 277-84
106. Dart J. Cicatricial pemphigoid and dry eye. *Semin Ophthalmol* 2005;20: 95-100
107. Eschle-Meniconi ME, Ahmad SR, Foster CS. Mucous membrane pemphigoid: an update. *Curr Opin Ophthalmol* 2005;16:303-7
108. Hingorani M, Lightman S. Ocular cicatricial pemphigoid. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6: 373-8
109. Power WJ, Ghoraiishi M, Merayo-Lloves J, et al. Analysis of the acute ophthalmic manifestations of the erythema multiforme/Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis disease spectrum. *Ophthalmology* 1995;102:1669-76
110. Lemp MA. Basic principles and classification of dry eye disorders, in Lemp MA, Marquardt R (eds). *The dry eye: a comprehensive guide*. New York, Springer, 1992, pp 101-31
111. Battat L, Macri A, Dursun D, Pflugfelder SC. Effects of laser in situ keratomileusis on tear production, clearance, and the ocular surface. *Ophthalmology* 2001;108:1230-5.
112. Nguyen DH, Beuerman RW, Toshida H. The effects of sensory and parasympathetic denervation on the kinases and initiation factors controlling protein synthesis in the lacrimal gland. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(PtA):65-70
113. Gilbard JP, Gray KL, Rossi SR. A proposed mechanism for increased tear-film osmolality in contact lens wearers. *Am J Ophthalmology* 1986;102:505-7
114. Nichols JJ, Sinnott LT. Tear film, contact lens, and patient-related factors associated with contact lens-related dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1319-28
115. Gilbard JP, Rossi SR. Tear film and ocular surface changes in a rabbit model of neurotrophic keratitis. *Ophthalmology* 1990;97:308-12
116. Albiets JM, Lenton LM, McLennan SG. Chronic dry eye and regression after laser in situ keratomileusis for myopia. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:675-84
117. Albiets JM, Lenton LM, McLennan SG. Dry eye after LASIK: comparison of outcomes for Asian and Caucasian eyes. *Clin Exp Optom* 2005;88:89-96
118. Wilson SE, Ambrosio R Jr. Laser in-situ keratomileusis-induced neurotrophic epitheliopathy. *Am J Ophthalmol* 2001;132:405
119. De Paiva CS, Pflugfelder SC. Corneal epitheliopathy of dry eye induces hyperesthesia to mechanical air jet stimulation. *Am J Ophthalmol* 2004;137: 109-15
120. Seifart U, Stremple I. The dry eye and diabetes mellitus. *Ophthalmologie* 1994;91:235-9
121. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1264-8
122. Moss SE, Klein R, Klein BE. Incidence of dry eye in an older population. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 369-73
123. Kaiserman I, Kaiserman N, Nakar S, Vinker S. Dry eye in diabetic patients. *Am J Ophthalmol* 2005;139: 498-503
124. Goebbels M. Tear secretion and tear film function in insulin dependent diabetics. *Br J Ophthalmol* 2000;84:19-21
125. Cavanagh HD, Colley AM. *The molecular basis of neurotrophic keratitis. Acta Ophthalmol Suppl* 1989;192:115-34
126. Heigle TJ, Pflugfelder SC. Aqueous tear production in patients with neurotrophic keratitis. *Cornea* 1996;15:135-8
127. Nishida T, Nakamura M, Komma T, et al. [Neurotrophic keratopathy--studies on substance P and the clinical significance of corneal sensation]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1997;101: 948-74
128. Lambiase A, Rama P, Bonini S, et al. Topical treatment with nerve growth factor for corneal neurotrophic ulcers. *N Engl J Med* 1998;338:1174-80
129. Bonini S, Rama P, Olzi D, Lambiase A. Neurotrophic keratitis. *Eye* 2003;17:989-95
130. Yamada N, Yanai R, Inui M, Nishida T. Sensitizing effect of substance P on corneal epithelial migration induced by IGF-1, fibronectin, or interleukin-6. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:833-9
131. Yamada N, Yanai R, Kawamoto K, et al. Promotion of corneal epithelial wound healing by a tetrapeptide (SSSR) derived from IGF-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3286-92
132. Baum JL, Adler ME. Pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, multiple mucosal neuroma. A variant of the syndrome. *Arch Ophthalmol* 1972;87: 74-84
133. Schein OD, Hochberg MC, Munoz B, et al. Dry eye and dry mouth in the elderly: a population-based assessment. *Arch Int Med* 1999;159: 1359-63
134. Foulks G, Bron AJ. A clinical description of meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2003:107-26
135. Bron AJ, Tiffany JM. The contribution of Meibomian disease to dry eye. *Cornea* 2004;2:149-64
136. Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, et al. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res* 2004;78 347-60
137. Bron AJ, Mengher LS. Congenital deficiency of meibomian glands. *Br J Ophthalmol* 1987;71:312-4
138. Kriederman BM, Myloyde TL, Witte MH, et al. FOXC2 haploinsufficient mice are a model for human autosomal dominant lymphedema-distichiasis syndrome. *Hum Mol Genet* 2003;12:1179-85
139. Gifford SR. The etiology of chronic meibomitis. *Am J Ophthalmol* 1921;4:566-70

140. Brooks BP, Dagenais SI, Nelson CC, et al. Mutation of the FOXC2 gene in familial distichiasis. *J AAPOS* 2003;7:354-7
141. Cowper HW. Meibomian seborrhoea. *Am J Ophthalmol* 1922;5:25-30
142. Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, et al. Meibomian gland morphology and tear osmolarity changes with Acutane therapy. *Cornea* 1991;10:286-90
143. Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR. Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes. *Eye* 1991;5:395-411
144. Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea* 1998;17:38-56
145. McCulley JP, Dougherty JM. Blepharitis associated with acne rosacea and seborrheic dermatitis. *Int Ophthalmol Clin* 1985;25:159-72
146. McCulley JP: Meibomitis, in Kaufman HE, Barron BA, McDonald MB, et al (eds). *The cornea*. New York, London and Edinburgh, Churchill Livingstone, 1988, pp125-37
147. Baum JL, Bull MJ. Ocular manifestations of the ectrodactyly, ectodermal dysplasia, cleft lip-palate syndrome. *Am J Ophthalmol* 1974;78:211-6
148. Mondino BJ, Bath PE, Foos RY, et al. Ocular manifestations of the ectrodactyly, ectodermal dysplasia, cleft lip-palate syndrome. *Am J Ophthalmol* 1984;97:496-500
149. Lambert R, Smith RE. Hyperkeratinization in a rabbit model of meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol* 1988;105:703-5
150. Lambert RW, Smith RE. Effects of 13-cis-retinoic acid on the hamster meibomian gland. *J Invest Dermatol* 1989;92:321-5
151. Ikui H, Sugi K, Uga S. Ocular signs of chronic chlorobiphenyl poisoning (Yusho). *Fukuoka Igaku Zasshi. Fukuoka Acta Medica* 1969;60:432
152. Ohnishi Y, Ikui S, Kurimoto S, Kawashima K. Further ophthalmic studies of patients with chronic chlorobiphenyls poisoning. *Fukuoka Igaku Zasshi. Fukuoka Acta Medica* 1975;66:640
153. Ohnishi Y, Kohno T. Polychlorinated biphenyls poisoning in monkey eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979;18:981-4
154. Jester JV, Nicolaidis N, Kiss-Palvolgyi I, Smith RE. Meibomian gland dysfunction. II. The role of keratinization in a rabbit model of MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989b;30:936-45
155. Fu YA. Ocular manifestation of polychlorinated biphenyls intoxication. *Am J Ind Med* 1984;5:127-32
156. Robin JB, Jester JV, Nobe J, et al. In vivo transillumination biomicroscopy and photography of meibomian gland dysfunction. A clinical study. *Ophthalmology* 1985;92:1423-6
157. Mathers W, Shields W, Sachdev M, et al. Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis. *Cornea* 1991;10:277-85
158. Chew CKS, Hykin PG, Jansweijer C, et al. The casual level of meibomian lipids in humans. *Curr Eye Res* 1993;12:255-9
159. Shine WE, McCulley JP. The role of cholesterol in chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:2272-80
160. Shine WE, Silvany R, McCulley JP. Relation of cholesterol-stimulated Staphylococcus aureus growth to chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:2291-6
161. Dougherty JM, McCulley JP. Bacterial lipases and chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:486-91
162. Gilbard JP, Farris RL. Ocular surface drying and tear film osmolarity in thyroid eye disease. *Acta Ophthalmol* 1983;61:108-16
163. Tsubota K, Nakamori K. Effects of ocular surface area and blink rate on tear dynamics. *Arch Ophthalmol* 1995;113:155-8
164. Lemp MA. Surfacing abnormalities in the precocular tear film and dry eye syndromes. *Int Ophthalmol Clin* 1973;13:191-9
165. Rees TD, Jelks GW. Blepharoplasty and the dry eye syndrome: guidelines for surgery? *Plast Reconstr Surg* 1981;68:249-52
166. Abelson MB, Ousler GW III, Nally LA, et al. Alternative reference values for tear film break up time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt B):121-5
167. Nakamori K, Odawara M, Nakajima T, et al. Blinking is controlled primarily by ocular surface conditions. *Am J Ophthalmol* 1997;124:24-30
168. Lawrence MS, Redmond DE Jr, Elsworth JD, et al. The D1 receptor antagonist, SCH23390, induces signs of Parkinsonism in African green monkeys. *Life Sci* 1991;49:PL229-34
169. Karson CN, Burns RS, LeWitt PA, et al. Blink rates and disorders of movement. *Neurology* 1984;34:677-8
170. Biousse V, Skibell BC, Watts RL, et al. Ophthalmologic features of Parkinson's disease. *Neurology* 2004;62:177-80
171. Kwon OY, Kim SH, Kim JH, et al. Schirmer test in Parkinson's disease. *J Korean Med Sci* 1994;9:239-42
172. Bagheri H, Berlan M, Senard JM, et al. Lacrimation in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1994;17:89-91.
173. Tamer C, Melek IM, Duman T, Oksuz H. Tear film tests in Parkinson's disease patients. *Ophthalmology* 2005;112:1795
174. Driver PJ, Lemp MA. Meibomian gland dysfunction. *Surv Ophthalmol* 1996;40:43-67
175. Sullivan DA, Krenzer KL, Sullivan BD, et al. Does androgen insufficiency cause lacrimal gland inflammation and aqueous tear deficiency? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1261-5
176. Sullivan DA, Wickham LA, Rocha EM, et al. Androgens and dry eye in Sjogren's syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1999;876:312-24
177. Sullivan DA, Sullivan BD, Evans JE, et al. Androgen deficiency, Meibomian gland dysfunction, and evaporative dry eye. *Ann NY Acad Sci* 2002;966:211-22
178. Sullivan DA, Schaumberg DA, Suzuki T, et al. Sex steroids, meibomian gland dysfunction and evaporative dry eye in Sjogren's syndrome. *Lupus* 2002;11:667
179. Okun MS, Walter BL, McDonald WM, et al. Beneficial effects of testosterone replacement for the nonmotor symptoms of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2002;59:1750-3
180. Magalhaes M, Wenning GK, Daniel SE, Quinn NP. Autonomic dysfunction in pathologically confirmed multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease—a retrospective comparison. *Acta Neurol Scand* 1995;91:98-102
181. Tei M, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, Gipson IK. Vitamin A deficiency alters the expression of mucin genes by the rat ocular surface epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:82-8
182. Hori Y, Spurr-Michaud S, Russo CL, et al. Differential regulation of membrane-associated mucins in the human ocular surface epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:114-22
183. Sommer A, Emran N. Tear production in a vitamin A responsive xerophthalmia. *Am J Ophthalmol* 1982;93:84-7
184. Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol* 2002;86:418-23
185. Pharmakakis NM, Katsimpris JM, Melachrinou MP, Koliopoulos JX. Corneal complications following abuse of topical anesthetics. *Eur J Ophthalmol* 2002;12:373-8
186. Chen HT, Chen KH, Hsu WM. Toxic keratopathy associated with abuse of low-dose anesthetic: a case report. *Cornea* 2004;23:527-9
187. McMahon TT, Zadnik K. Twenty-five years of contact lenses: the impact on the cornea and ophthalmic practice. *Cornea* 2000;19:730-40
188. Schlanger JL. A study of contact lens failures. *J Am Optom Assoc* 1993;64:220-4
189. Pritchard N, Fonn D. Dehydration, lens movement and dryness ratings of hydrogel contact lenses. *Ophthalmic Physiol Opt* 1995;15:281-6
190. (No authors cited). Methodologies to diagnose and monitor dry eye. Report of the Diagnostic Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:108-152
191. Doughty MJ, Fonn D, Richter D, et al. A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practices across Canada. *Optom Vis Sci* 1997;74:624-31
192. Nichols JJ, Mitchell GL, Nichols KK, et al. The performance of the Contact Lens Dry Eye Questionnaire as a screening survey for contact lens-related dry eye. *Cornea* 2002;21:469-75
193. Begley CG, Caffery B, Nichols KK, Chalmers R. Responses of contact lens wearers to a dry eye survey. *Optom Vis Sci* 2000;77:40-6
194. Begley CG, Chalmers RL, Mitchell GL, et al. Characterization of ocular surface symptoms from optometric practices in North America. *Cornea* 2001;20:610-8
195. Nichols JJ, Ziegler C, Mitchell GL, Nichols KK. Self-reported dry eye disease across refractive modalities. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1911-4
196. Thai LC, Tomlinson A, Doane MG. Effect of refractive contact lens materials on tear physiology. *Optom Vis Sci* 2004;81:194-204
197. Efron N, Brennan NA. A survey of wearers of low water content hydrogel contact lenses. *Clin Exp Optom* 1988;71:86-90
198. Fonn D, Situ P, Simpson T. Hydrogel lens dehydration and subjective comfort and dryness ratings in symptomatic and asymptomatic contact lens wearers. *Optom Vis Sci* 1999;76:700-4
199. Cedarstaff TH, Tomlinson A. A comparative study of tear evaporation rates and water content on soft contact lenses. *Am J Optom Physiol Opt* 1983;60:167-74
200. Ladwig KH, Marten-Mittag B, Formanek B, Dammann G. Gender differences of symptom reporting and medical health care utilization in the German population. *Eur J Epidemiol* 2000;16:511-8
201. Tomlinson A, Pearce EI, Simmons PA, Blades K. Effect of oral contraceptives on tear physiology. *Ophthalmic Physiol Opt* 2001;21:9-6
202. Glasson MJ, Keay L, Sweeney DF, et al. Tolerant and intolerant contact lens wearers show differences in clinical parameters and tear film volume. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:5116-24
203. Glasson MJ, Stapleton F, Willcox MD. Lipid, lipase and lipocalin differences between tolerant and intolerant contact lens wearers. *Curr Eye Res* 2002;25:227-35
204. Timberlake GT, Doane MG, Bertera GH. Short term, low contrast visual

- acuity reduction associated with in vivo contact lens dry eye. *Optom Vis Sci* 1992;69:755-60
205. Lohmann CT, Fitzke F, O'Brart D, et al. Corneal light scattering and visual performance in myopic individuals with spectacles, contact lens or excimer laser filter refractive keratectomy. *Am J Ophthalmol* 1993;115:444-53
206. Thibos LN, Cheng X, Bradley A. Design principles and limitations of wave-front guided contact lenses. *Eye Contact Lens* 2003;29(1 Suppl):S167-70
207. Thai LC, Tomlinson A, Ridder WH. Contact lens drying and visual performance: the vision cycle for contact lenses. *Optom Vis Sci* 2002;79:81-8
208. Abelson MB, Smith L, Chapin M. Ocular allergic disease: Mechanisms, disease subtypes, treatment. *Ocul Surf* 2003;1:127-49
209. Ralph RA. Conjunctival goblet cell density in normal subjects and in dry eye syndromes. *Invest Ophthalmol* 1975;14:299-302
210. Kunert KS, Keane-Myers AM, Spurr-Michaud S, et al. Alteration in goblet cell numbers and mucin gene expression in a mouse model of allergic conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2483-9
211. Fujishima H, Toda I, Shimazaki J, Tsubota K. Allergic conjunctivitis and dry eye. *Br J Ophthalmol* 1996;80:994-7
212. Baudouin C. [The vicious circle in dry eye syndrome: a mechanistic approach.] *J Fr Ophthalmol* 2007;30:239-46
213. Bron AJ, Tiffany JM, Yokoi N, Gouveia SM. Using osmolarity to diagnose dry eye: a compartmental hypothesis and review of our assumptions. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(PtB):1087-95
214. Baudouin C. The pathology of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45 Suppl 2: S211-20
215. Niederkorn JY, Stern ME, Pflugfelder SC, et al. Dessicating stress induces T-cell mediated Sjogren's syndrome-like lacrimal keratoconjunctivitis sicca. *J Immunol* 2006;176:3950-7
216. Yeh S, Song XJ, Farley W, et al. Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:124-9
217. Kunert KS, Tisdale AS, Gipson IK. Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. *Arch Ophthalmol* 2002;120:330-7
218. Brignole F, Pisella PJ, Goldchild M, et al. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1356-63
219. Zhao H, Jumblatt JE, Wood TO, Jumblatt MM. Quantification of MUC5AC protein in human tears. *Cornea* 2001;20:873-7
220. Argueso P, Balam M, Spurr-Michaud S, et al. Decreased levels of the goblet cell mucin MUC5AC in tears of Sjogren's syndrome patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1004-1011
221. Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1266-70
222. Tsubota K. Tear dynamics and dry eye. *Prog Retin Eye Res* 1998;17:565-96
223. Qian L, Xie J, Rose CM, et al. Altered traffic to the lysozyme in an ex vivo lacrimal acinar cell model for chronic muscarinic receptor stimulation. *Exp Eye Res* 2004;79:665-75
224. Tang NE, Zuure PL, Pardo RD, et al. Reflex lacrimation in patients with glaucoma and healthy control subjects by fluorophotometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:709-14
225. Xu KP, Yagi Y, Tsubota K. Decrease in corneal sensitivity and change in tear function in dry eye. *Cornea* 1995;15:235-9
226. Bourcier. Decreased corneal sensitivity in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2341-5
227. Benitez-Del-Castillo JM, Acosta MC, Wassfi MA, et al. Relation between corneal innervation with confocal microscopy and corneal sensitivity with noncontact esthesiometry in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:173-81
228. Goto E, Endo K, Suzuki A, et al. Tear evaporation dynamics in normal subjects and subjects with obstructive meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:533-9
229. Craig JP, Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. *Optom Vis Sci* 1997;74:8-13
230. Ousler GW, Emory TB, Welch D, Abelson MB. Factors that influence the inter-blink interval (IBI) as measured by the ocular protection index (OPI). Poster presentation, ARVO, 2002
231. Sommer A: Nutritional blindness. *Xerophthalmia and keratomalacia*. Oxford, Oxford University Press, 1982
232. Sommer A, Green WR. Goblet cell response to vitamin A treatment for corneal xerophthalmia. *Am J Ophthalmol* 1982;94:213-5
233. Rolando M, Brezzo G, Giordano P, et al, in Van Bijsterweld OP, Lemp MA, Spinelli D (eds). The effect of different benzalkonium chloride concentrations on human normal ocular surface. A controlled prospective impression cytology study. *The lacrimal system*. Amsterdam, Kugler & Ghedini, 1991:89-91
234. Becquet F, Goldschild M, Moldovan MS, et al. Histopathological effects of topical ophthalmic preservatives on rat corneconjunctival surface. *Curr Eye Res* 1998;17:419-25
235. De Saint Jean M, Brignole F, Bringuier AF, et al. Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:619-30
236. Ishibashi T, Yokoi N, Kinoshita S. Comparison of the short-term effects on the human corneal surface of topical timolol maleate with and without benzalkonium chloride. *J Glaucoma* 2003;12:486-90
237. Pisella PJ, Debbasch C, Hamard P, et al. Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost and preserved and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1360-8
238. De Saint Jean M, Debbasch C, Brignole F, et al. Toxicity of preserved and unpreserved antiglaucoma topical drugs in an in vitro model of conjunctival cells. *Curr Eye Res* 2000;20:85-94
239. Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K, et al. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies. *Ophthalmology* 1999;106:556-3
240. Knop E, Brewitt H. Conjunctival cytology in asymptomatic wearers of soft contact lenses. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992;230:340-7
241. Knop E, Brewitt H. Induction of conjunctival epithelial alterations by contact lens wearing. A prospective study. *Ger J Ophthalmol* 1992;1:125-34
242. Connor CG, Campbell JB, Steel SA, Burke JH. The effects of daily wear contact lenses on goblet cell density. *J Am Optom Assoc* 1994;65:792-4
243. Lievens CW, Connor CG, Murphy H. Comparing goblet cell densities in patients wearing disposable hydrogel contact lenses versus silicone hydrogel contact lenses in an extended-wear modality. *Eye Contact Lens* 2003;29:241-4
244. Aragona P, Ferreri G, Micali A, Puzzolo D. Morphological changes of the conjunctival epithelium in contact lens wearers evaluated by impression cytometry. *Eye* 1998;12:461-6
245. Pisella PJ, Malet F, Lejeune S, et al. Ocular surface changes induced by contact lens wear. *Cornea* 2001;20:820-5
246. Afonso A, Monroy D, Stern M, et al. Correlation of tear fluorescein clearance and Schirmer test scores with ocular irritation symptoms. *Ophthalmology* 1999;106:803-10
247. Belmonte C, Tervo T. Pain in and around the eye, in McMahon S, Koltzenburg M (eds). *Wall and Melzack's Textbook of Pain*, 5th Edition. London, Elsevier Science, 2005
248. Belmonte C, Acosta MC, Gallar J. Neural basis of sensation in intact and injured corneas. *Exp Eye Res* 2004;78:513-25
134. Foulks G, Bron AJ. A clinical description of meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2003;107-26