

干眼病流行病学： 2007 年国际干眼病专题研究会 (DEWS) 的流行病学子委员会报告

摘要： 2007 年干眼病专题研究会 (DEWS) 流行病学子委员会的报告，总结了干眼病流行病学现有的知识，提供了各种人群的患病率和发生率资料。它强调需要扩大其它地理区域的流行病学研究，以便将多种族和民族加入未来的研究中，并为流行病学研究建立统一的干眼病诊断标准。它对干眼病问卷调查表的几个特点作出了一些建议；这些干眼病问卷表可能适用于流行病学研究和随机对照临床试验。确定了干眼病的危险因素和干眼病的发病率，并概述了干眼病对生活质量 and 视觉功能的影响。它还针对进一步的前瞻性研究作出了建议，这些研究将改善眼睛健康和一般公众健康。

关键词： DEWS, 干眼病, 干眼病专题研究会, 流行病学, 危险因素, 问卷调查表

I. 简介

流行病学是生物医学研究的分支，研究人类群体中健康和疾病的分布和决定因素。通过流行病学研究，可以确定疾病在某一群体中的发生频率和类型、以及影响疾病在该群体及其亚组中分布的因素。

在上世纪 90 年代，对世界范围内干眼病问题的程度了解较差。美国国家眼睛协会 (NEI) 和企业界

供 2007 年 1 月出版。

DEWS 流行病学子委员会：Janine A. Smith, 医学博士 (主席)；Julie Albeitz, 博士；Carolyn Begley, 视光学博士, 博士；Barbara Cafery, 视光学博士, 理学硕士；Kelly Nichols, 视光学博士, 公共卫生硕士, 博士；Debra Schaumberg, 理学博士, 视光学博士, 公共卫生硕士；Oliver Schein, 医学博士。

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：Janine A. Smith, 医学博士, NEI, NIH, 10 Center Drive, MSC 1204, Bethesda, MD 20892. 电话：301-496-9058. 传真：301-496-7295. 电子邮件：smithj@nei.nih.gov

©2007 Ethis Communications, Inc. The Ocular Surface ISSN: 1542-0124. (未列出作者)。干眼病流行病学：国际干眼病专题研究会 (2007) 流行病学子委员会报告。2007;5(2):93-107.

共同提供基金支持的一项专题研究会，汇集了眼表研究的最杰出科学家，得出的结论是：“关于人群中干眼病状况的发生频率，及该频率在不同年龄、性别和种族中如何变化，资料极少。”¹

自 1994 年以来，这一领域有很大的进步；已发表许多报告，以应对提供干眼病流行病学资料的挑战，包括 Salisbury 眼睛评价、Beaver Dam 眼睛研究、墨尔本视力损害调查项目、妇女健康研究和医生健康研究以及其它方面的资料。本报告的目的是，总结干眼病流行病学现有证据，并对未来需要和研究机会提出建议。

II. 流行病学子委员会的目标

2007 年干眼病专题研究会 (DEWS) 流行病学子委员会的目标是：1) 评价和总结干眼病流行病学的现有知识，从各种人群取得患病率和发生率资料；2) 描述干眼病的危险因素；3) 分析和评价干眼病问卷调查表。

A. 目标 1：评价和总结干眼病流行病学的现有知识

1. 干眼病的定义和确定

要阐明一种疾病的患病率（即在某一给定时间点某一人群内患病者的比例）或其发生率（即在指定的一段时间内，最初无疾病的个体人群中出现疾病新病例的数量），有必要达成统一的定义。干眼病是一种多因素疾病，能以多种方式引起并表现为多种方式。1995 年，NEI/企业专题研究会将干眼病广义地定义为，“由泪液缺乏或泪液过度蒸发引起的一种泪膜疾病，可能引起与眼不适有关的、眼睑间眼球表面损害。”¹在这个定义中，术语“泪液缺乏”表示缺乏泪腺分泌的水样液泪液。在这个定义中，症状的要求是值得注意的，因为这个要求并未纳入所有国家确定的定义中；例如，直到最近，日本的干眼病定义中仍没有这个要求。²

2. 干眼病流行病学中的挑战

在该领域和临床中，没有一个诊断试验能单独可

概要

I. 简介

II. 流行病学子委员会的目标

A. 目标 1: 评价和总结干眼病流行病学的现有知识

1. 干眼病的定义和确定
2. 干眼病流行病学中的挑战
3. 干眼病流行病学资料总结
 - a. 干眼病的患病率
 - 1) 合并患病率资料
 - 2) 讨论/评注
 - b. 干眼病的发生率
 - c. 自然史
 - d. 人群中干眼病患病率范围对阳性和阴性预测值的影响
4. 干眼病的发病率
 - a. 干眼病的财务成本
 - b. 干眼病对生活质量的影响
 - c. 干眼病的负担
 - d. 舍格伦综合征中的生活质量
 - e. 对视觉功能的影响
 - f. 与干眼病有关的眼科发病率
 - g. 未来的研究方向

B. 目标 2: 描述干眼病的危险因素

1. 骨髓移植和癌症
2. 绝经后激素治疗 (MHT)
3. 性激素
4. 必需脂肪酸
5. 较低湿度环境
6. 使用计算机
7. 配戴隐形眼镜
8. 屈光手术

C. 目标 3: 干眼病问卷调查表评审

1. 干眼病问卷调查表的特点
 - a. McMonnies 干眼病史问卷调查表
 - b. 加拿大干眼病流行病学研究 (CANDEES)
 - c. 眼表疾病指数 (OSDI)
 - d. 干眼病对日常生活的影响 (IDEEL)
 - e. Salisbury 眼睛评价问卷调查表
 - f. 干眼病流行病学项目问卷调查表
 - g. 妇女健康研究问卷调查表
 - h. 美国国家眼睛协会 - 视觉功能问卷调查表 (NEI-VFQ)
 - i. 干眼病问卷调查表 (DEQ) 和隐形眼镜 DEQ
 - j. 澳大利亚墨尔本视力损害项目问卷调查表
2. 总结
3. 未来的研究

III. 结论

靠地区分个体是否有干眼病。此外, 虽然常规临床应用中有多种诊断试验, 但在临床上或针对研究协议目的, 应该结合使用哪些试验来界定该疾病, 尚未达成一致意见。已报道, 主要的“绊脚石”是缺乏患者刺激性眼部症状和干眼病所选临床试验结果之间的相关关系。这个矛盾大部分可以解释为: 常规应用中多数临床试验缺乏可重复性, 即对相同的受试者, 在不同时间重复进行同一试验, 所得结果并不呈很强的相关。因此, 预期这种试验必然不会互相呈相关关系。

关于临床试验和刺激性症状之间缺乏相关关系, 另一种合理理由可能是: 疾病过程的自然变异, 症状的“主观”属性, 眼中身体知觉问题的痛阈和认知反应变异性。其它因素可能包括: 伴衰老和疾病恶化而出现相对的角膜麻木, 且症状可能与当前所用试验未测定的参数相关。

干眼病是一种症状性疾病。目前, 症状问卷调查表在常规应用诊断试验中具有最好的重复性。它们可以提供临床病情随时间变化的更完整视图。刺激性症状在很大程度上引起了公众健康负担, 导致干眼病患者寻求护理的行为和治疗愿望。干眼病症状也影响日常生活活动, 对驾驶等重要工作有不良影响。有鉴于这些重大问题, 应注意各种报告中, 个别研究小组使用干眼病的、适合于它们的特殊目的的不同定义。当解释和比较这些研究时, 考虑这些区别是至关重要的。

该子委员会考查了许多大型群体研究的资料, 特别注意所使用的定义和所采取的标准, 包括特定数量、发生频率和症状强度的要求。也注意是否进行临床检查, 或研究诊断是否基于临床医生诊断的干眼病病史。在一些病例中, 记录了客观试验的测量结果, 如泪液生成、眼表染色和泪膜破裂时间。使用这些不同的定义, 将干眼病的患病率对每一项流行病学研究制表, 并列于表 1 中, 同时列出人群患病率的相应估算值。

3. 干眼病流行病学资料总结

a. 干眼病的患病率

1) 合并患病率资料

根据到目前为止的干眼病大型研究资料, 即妇女健康研究 (WHS) 和医生健康研究 (PHS) 及其它研究,³⁻¹⁴ 据估计约 323 万妇女和 168 万男性, 合计 491 万五十岁以上的美国人患有干眼病。^{7,14} 数千万人的症状较不严重, 该病的表现可能更具偶发性; 仅在接触一些不良诱发因素如较低湿度或配戴隐形眼镜的过程中, 该病才会引起注意。

比较大型流行病学研究得到干眼病患病率的年龄特异性资料, 发现不同年龄的患病率范围约 5%¹¹ 至 35% 以上¹²。但是必须注意, 这些研究中采用干眼病的不同定义, 因此在解释这些研究的直接比较结果时建议谨慎。虽然种族或民族对干眼病患病率潜在影响

表 1: 干眼病人群流行病学研究总结

研究	N	年龄范围	干眼病评估	患病率
美国研究				
Salisbury 眼睛研究 ³⁻⁵	2420	≥ 65 y	6 个症状 (干燥、砂砾/砂石感、烧灼感、发红、睫毛结壳、早上眼睛粘闭) 至少 1 个, 至少经常发生。	14.6%
Beaver Dam ⁶	3722	≥ 48 y	“在最近 3 个月或更长时间内您有干眼病吗?” (需要时加以说明如异物感伴瘙痒、烧灼感、砂石感, 与变态反应无关。)	14.4%
妇女健康研究 ⁷	36995	≥ 49 y	严重干燥和刺激症状, 其它恒久的或经常的和/或医生作出的干眼病诊断, 患者自愿参加。	7.8%
医生健康研究 研究 I 和 II ^{8,9,14}	25655	≥ 50, 55 y	严重干燥和刺激症状恒久或经常的和/或医生作出的干眼病诊断, 患者自愿参加。	
澳大利亚研究				
Blue Mountains ¹⁰	1075	≥ 50 y	4 种症状至少有 1 种症状 (无论严重程度如何), 或至少 1 症状有中度至重度分级 (干燥、砂砾感中、瘙痒、不适)	16.6% (至少 1 种症状) 15.3% (3 个或多个症状)
墨尔本视力损害项目 ¹¹	926	≥ 40 y	6 种严重症状中至少 1 种, 不是受试者的枯草热所引起 (不适、异物感觉、瘙痒、流泪、干燥和畏光)。	5.5%
亚洲研究				
石牌社区研究 ¹²	2038	≥ 65 y	6 种症状中至少 1 种, 经常发生或所有时间发生 (干燥, 砂砾/砂石感, 粘性, 流泪, 发红, 分泌物, 早上眼睛粘闭)。	33.7%
Sumatra ¹³	1058	≥ 21 y	6 种症状中至少 1 种, 经常发生或所有时间发生 (干燥, 砂砾/砂石感, 烧灼感, 发红, 睫毛结壳, 早上眼睛粘闭)。	27.5%

的现有资料极有限, 但 WHS 提供的资料表明, 与高加索妇女比较, 干眼病严重症状和/或临床诊断的患病率可能在西班牙裔人和亚裔人中较高。基于较大人群流行病学研究的合并资料表明, 干眼病影响的妇女数量似比男性数量大。

2) 讨论/评注

所评价的人群研究, 均采用不同的干眼病定义。一些研究纳入了客观检查, 但许多研究没有纳入。不过, 考虑到常规应用临床试验的性能较差 (不一致, 缺乏可重复性), 以及症状作为干眼病临床和公众影响指标的意义, 从大型流行病学研究所得的这些资料提供了干眼病患病率的大量所需信息。

这些研究是在全球范围内不同人群中进行的, 因此能提供一些有价值的、基于地理区域干眼病潜在差别的信息。特别是在亚洲进行的两项研究, 所得到的资料表明干眼病在这些人群可能有更高的患病率。^{12,13}

从大型流行病学研究所得到的证据表明, 女性和老年人的干眼病的危险增加; Salisbury 视力调查研究是最值得注意的例外情况。³⁻⁵

对这些资料的一项全面总结表明, 干眼病的患病率在年龄 50 岁以上人群中范围为 5-30%。据认为, 研究之间所观察到的患病率差异比例, 与所用干眼病定义的差别有关。如果研究采用较少限制的定义, 则观察到所得估算值更高; 如果研究采用较多限制性的定义, 则观察到所得估算值更低。因此可以猜测, 中度至重度干眼病的真实患病率接近于该范围的较低限, 而纳入轻度或偶发性病例, 则估算值就更接近于所观察的较高估算值。

根据美国的最大型研究即 WHS⁷ 和 PHS^{8,9} 所得到的资料, 估计年龄 50 岁以上的 320 万妇女和 160 万男性患有轻度至重度干眼病。

b. 干眼病的发生率

干眼病的流行病学资料可以从资料贮藏库和联邦或公众数据库中提取，如 Medicare（联邦医疗保险）/Medicaid（医疗补助）数据库或其它数据源（如健康维护组织）。Ellwein 和同事们发现，每 100 位一次一付的联邦医疗保险受益人员的干眼病病例发生率在 1991-1998 年间升高 57.4%，即从 1.22 升高到 1.92。¹⁵ 为进行比较，白内障病例发生率从 23.44 增加到 27.29（16.4%），而糖尿病视网膜病变在同一时间段从 1.36 增加到 2.55（87.5%）。病例发生率在评价慢性病症时是特别有用的，这些慢性病症常见经年的或更频繁的门诊。¹⁵

c. 自然史

关于未治疗或已治疗干眼病的自然史，资料极少。也缺乏关于各种严重程度干眼病临床过程和轻度至重度进展比率的资料。这些信息可以从使用标准化试验的、基于临床的人群中获得；同样，也可以采用临床试验和其它临床研究基础资料，以得到有用的资料。但目前还没有这些信息。从随机对照试验（RCT）所得资料包括很多信息；这些资料可能得自安慰剂或载体处理组，包括基础资料和研究结束时的资料；这可能提供一些粗略的自然史资料，虽然这些资料是从选定人群中获得的。在 2006 年 5 月佛罗里达迈阿密的 DEWS 会议上，DEWS 小组的企业代表和出席人员受邀共同工作，建立了共享这些有价值的临床资料同时不影响专利信息的程序。干眼病的自然史仍有待确定，包括预后因素、疾病进展的可能性、坚持或停止治疗的比率和使用润眼剂的长期效果。

流行病学资料也可从医疗索赔资料中取得。这应以如下的告诫来解释，即基于索赔的患病率估算能提供与基于人群研究不同的资料，因为索赔是针对有症状疾病作出的，可以从医疗护理系统中检索到这种疾病的诊断或治疗。Yazdani 等分析了 PharMetrics 综合结果数据库，包括来自 22 项管理式医疗保健计划的一千万患者的医疗索赔，在 1989 年报道干眼病的患者率为 0.39%（27,289 病例）。¹⁶ 使用国际疾病分类第九版临床修订版（ICD-9 CM）代码，根据干眼病诊断（泪膜不足 375.15，干燥性角膜结膜炎（KCS）370.33，和干燥综合征 710.2）来鉴别病例；使用现今医疗程序术语（CPT-4）程序代码，即采用热烙术、结扎术、激活手术或填塞术进行泪孔闭合物的程序代码，来鉴别干眼病的手术治疗病例。在这个管理式医疗保健人群中，有 0.65% 的妇女和 0.26% 的男性被诊断或治疗干眼病（ $P < 0.001$ ），干眼病比率随年龄而增加，并于 75-79 岁妇女和 80-84 岁男性中达到最高。这篇论文是报道干眼病患病率地区差异的少数论文之一，它报道美国中西部的发生率高达 0.8%，这不能通过妇女或老年人的较高比例来解释。¹⁶ 有几

个 ICD-9-CM 代码适用于干眼病病例，如：370.33 干燥性角膜结膜炎，非舍格伦综合征（SS）；370.34 角膜结膜炎，暴露；372.52 结膜干燥；375.15 泪膜不足，未指明（干眼病综合征）；710.20 干燥性角膜结膜炎，SS。

d. 人群中干眼病患病率范围对阳性和阴性预测值的影响

由于患病个体比健康个体的反应率高，社区水平的调查可能过高估计干眼病比率。医疗保险或药品索赔资料收集了一些情况的有关资料：医疗保健职业人员作出的诊断，进行的手术程序，在特定人群如管理式医疗保健人群分发的药物。由于少数民族或低收入人群较少得到医疗保健或较少参与研究，相关漏报情况会对少数民族或低收入人群有不同影响。由于这些因素，同时由于研究人群（基于社区、诊所、管理式医疗保健）的差别、疾病定义的差异，以及缺乏标准化的诊断试验或试验的临床规范，流行病学研究报道的干眼病患病率会有所不同。

4. 干眼病的发病率

在许多基于人群并结合人群衰老状况的研究中，干眼病在老年组中的患病率较高，因而增加了干眼病的公众健康意义。美国人口普查局的估计表明，在 2000 和 2050 年之间，美国年龄 65-84 岁的人口将增加 100%，年龄 85 岁及以上的人口将增加 333%（来源：美国人口普查局，2004，“根据年龄、性别、种族和西班牙裔进行的美国人口临床预测”。<http://www.census.gov/ipc/www/usinterimproj/> Internet 发布日期：2004 年 3 月 18 日）。预期世界其它许多地方也有类似趋势。

a. 干眼病的财务成本

关于干眼病的直接和间接成本的数据极少。干眼病的经济影响包括卫生保健系统使用的成本，如办公室门诊、手术干预、处方药品、非处方药和补充及替代疗法、购买特制的眼睛防护器材，以及其它非药物治疗法（如润湿器）。间接成本包括因干眼病症状引起的误工时间和生产率损失、改变工作类型或环境、工作时间和工作日减少。除干眼病的疼痛外，无形成本还包括：减少休闲时间，损害身体功能和生活质量，影响社会交流、精神和一般健康。¹⁷

b. 干眼病对生活质量的影

干眼病对生活质量（QoL）的影响是通过下述情况介导的：1) 疼痛和刺激性症状；2) 对眼睛健康和一般健康与幸福（一般 QoL）的影响；3) 对视觉功能的影响（视力相关 QoL）；4) 对视觉功效的影响。例如，干眼病的刺激性症状能使人虚弱，所引起的心

理和身体作用均能影响 QoL。¹⁸ 干眼病还会限制普通视力相关日常活动（如驾驶）功效并使其退化。¹⁹ 需要频繁滴入润眼滴剂，可能影响社会交流和工作场所互动。干眼病的治疗成本和不能治愈，增加了这个重要公众问题的影响。

现在有各种方法评价干眼病对视觉功能和 QoL 的影响。非疾病特异性即“通用”的方法，如医疗成果研究简表 -36 (SF-36)，已用于干眼病。效用评估是广泛用于医学的手段，它允许根据标准博弈法或权衡有生之年与无病之年等策略、或其它技术，比较不同疾病对 QoL 的影响；效用评估已应用于干眼病。²⁰ 有趣的是，干眼病的效用得分与中度心绞痛的效用得分类似。²¹ 一般视力相关问卷调查表，如 NEI-视觉功能问卷调查表 (NEI-VFQ)，已得到使用。对干眼病影响的研究，已专门开发和验证了疾病特异性的方法，如“眼表疾病指标” (OSDI) 和“干眼病对日常生活的影响” (IDEEL) 问卷调查表。²² 这些方法将在第 C 部分中详细讨论并参考。

c. 干眼病的负担

一项近期研究包括 WHS 450 例参加者和 PHS 240 例参考者亚组，^{22a} 调查人员使用一种补充干眼病综合征 (DES) 的问卷调查表，确定干眼病限制患者多少日常活动、患者眼病问题限制他们参加现代生活普通活动达什么程度；现代生活普通活动包括：读书，驾驶，计算机工作，专业活动和看电视等。通过设计，这个研究小组包括下述患者：三分之一为临床诊断有 DES 或严重症状，三分之二没有这些特征。在合并分析中，控制年龄、糖尿病、高血压和其它因素，DES 患者更可能显著地报告下述活动问题：读书，专业工作，使用计算机，看电视，白天驾驶，晚上驾驶。总的说来，DES 患者报告普通活动问题的可能性是无 DES 患者的 3 倍 ($P < 0.001$)。这些资料进一步增加了考虑 DES 作为公众健康重要问题的意义，这个问题在临床中应加以注意。^{22a}

Mertzanis 等对照美国常模，对干眼病或非干眼病患者的 SF-36 (一般健康相关 QoL 的一种量度) 反应进行比较，阐明干眼病的相对负担。¹⁸ IDEEL 问卷调查表用于非-SS KCS (通过 ICD-9CM 码确定) 或 SS 相关 KCS (通过圣地亚哥诊断标准确定) 干眼病患者，及不符合干眼病诊断代码的对照受试者。健康调查和解释指南提供了美国的常模性资料。这些作者发现，非-SS KCS 始终限制日常活动、引起身体疼痛或不适、减少活力或精力；当症状的严重程度为中度时，这种影响即有临床显著性。随着症状严重程度增加，其它领域也会受到不良影响，如健康感受、身体功能、社会功能和角色情绪限制。非-SS KCS 比常模具有较低的身体角色 (效应大小 [ES] = -0.07)、身体疼痛 (ES = -0.08) 和活力 (ES = -0.11) 评

分，但比常模具有一般健康、身体功能、角色情绪和精神健康、社会功能的较高评分。SF-36 的所有领域在 SS 患者均比调整常模低 (ES 范围为 -0.14 至 0.91)，但精神健康 (ES = 0.12) 和角色情绪 (ES = -0.13) 则例外。无论干眼病的严重程度如何，由于身体问题和身体疼痛，患者可能报告影响日常活动的更多限制。随着严重程度增加，患者也报告缺乏一般健康感受和活力；受到最严重影响的患者，报告所有量度的健康相关 QoL 均较差。对干眼病的严重程度水平，IDEEL 比 SF-36 或 EuroQoL 显示更大的区别效度 (EQ)-5D。²³

d. 舍格伦综合征中的生活质量

舍格伦综合征是一种自体免疫外分泌腺病，可能与免疫学异常及某种严重形式的干眼病有关。Vitale 等使用一种疾病特异性方法即 OSDI 和为眼病开发的一种通用手段即 NEI-VFQ，以评价干眼病在 SS 患者中对视力相关 QoL 的影响。尽管只有一种单独疾病伴严重干眼病的较少同源性的研究人群，但与其它研究一致，他们发现眼表参数与视力靶向健康相关 QoL 的相关关系较弱或不存在；其它研究也表明干眼病征象和症状之间的相关关系较差。有趣的是，NEI-VFQ 与眼表参数的相关关系比 OSDI 的高，这可能是由在通用方法中获取发生频率和症状强度引起的。此外，OSDI 的目标是“症状如何影响一周回忆期的当前状况”，而 NEI-VFQ 可能更适合于获取慢性眼表疾病的总体影响。重要的是纳入视力靶向健康相关生活质量 (VT-HRQ) 和视觉功能评估，以便完全阐明干眼病对健康状况的影响。与传统测量征象的相关关系较差，表明获得了疾病的另一种要素，这种要素是临床检查没有获得的。²⁴

舍格伦综合征能影响很多器官系统，受折磨患者的生活质量降低。几项研究已测量了这种 QoL 降低的各个方面。疲劳、焦虑和抑郁是 SS 的主要方面。在一项社区样本中，Thomas 等²⁵ 研究了 SS 在失能和 QoL 方面的影响。多数 SS 女性患者报告干扰休闲活动和生活方式。²⁶ 与非-SS 患者比较，SS 患者具有明显较高水平的抑郁/焦虑和疲劳。SS 患者在 SF-36 有显著较低的评分，表明对健康状况有更大影响。Sutcliffe 等、²⁷ Strombeck 等²⁸ 和其他人²⁹ 已采用 SF-36 表明，失能性疲劳是许多这些患者的重要症状。

Godart 等采用多维疲劳评估表 (MFI)，确认 SS 患者有明显较高的日间疲劳水平，且其疲劳在晚上增加。³⁰ Giles 和 Isenberg 也观察到，即使与狼疮患者比较，SS 患者的疲劳也增加。³¹ 抑郁也是 SS 的一种重要特征。Stevenson 等采用医院焦虑抑郁量表 (HADS)，评价 40 例 SS 患者和 40 例对照者。SS 患者显示明显较高的评分。³² Valtysdottir 等也观察到，原发性 SS 患者有更多的精神病症状和更差的

幸福感。³³

e. 对视觉功能的影响

关于干眼病如何限制视觉功效（包括普通视力相关日常活动）并使其退化，相关知识正在不断增加。测量功能性视敏度的新方法已表明了干眼病对视觉功效的影响。与高反差视敏度不同，在执业医师诊所中以标准方法测量的视觉功能，是一个人执行视力密集型工作的能力，如读书、使用计算机、专业工作、夜间驾驶或看电视等。干眼病患者非常普遍有视觉方面的主诉。^{22, 34, 35} 这些通常描述为视力扰乱或视力模糊、雾视，当眨眼时会短暂清晰。³⁴ 这些短暂改变可能是意义深远的，使对比灵敏度和视敏度明显下降，³⁶ 由此影响工作场所生产率和视力相关 QoL。^{19, 37}

使用角膜地形图（表面规则指数）以及各类复杂工具手段（如定量光学像差的波面分析；光学像差能使视觉质量退化并影响非视敏度视觉功能），可以显示并定量因上皮细胞干燥、泪膜不稳定和蒸发引起的角膜表面异常。在干眼病患者，中央角膜不平的、中断的泪膜能引起短暂视力改变。^{37, 38} 眨眼之间泪膜破裂引起的光学像差，可能促发视网膜成像质量降低；视网膜成像质量可用客观和主观方法来测量。Shack-Hartmann 象差计能测量全眼中的实时改变、由于泪膜引起的更高阶像差，^{38, 39} 而角膜地形图模拟的像差仅基于眼睛的前表面。⁴⁰ 也可以使用主观方法跟踪泪膜中断引起的对比灵敏度和视敏度变化。⁴¹ 已表明，干眼病患者的点状阻塞和局部使用人工泪，可改善视敏度、对比灵敏度和角膜上皮细胞规则性。^{36, 42, 43}

f. 干眼病有关的眼科发病率

干眼病与隐形眼镜不耐受有关，停止配戴隐形眼镜^{44, 45} 能对屈光手术结果造成不良影响，^{46, 47} 可能与眼科手术感染和并发症的危险增加有关。很少有因干眼病引起感染危险的资料。干眼病患者的白内障手术可能与眼科发病率有关，特别是在结缔组织病患者。⁴⁸ 要求白内障囊外切除术的大切口与角膜知觉减少有关，这可能损害伤口愈合，中断正常营养因素，并使易感病例的角膜对上皮细胞崩溃更脆弱。⁴⁹ 相反，干眼病患者接受小切口白内障手术加白内障超声乳化术，与干眼病患者更高危险并发症有关；Ram 等报道，23 例患者中有 8/25 眼睛出现上皮病变，有 8/25 的眼睛出现上皮细胞缺陷，没有感染或角质层分离的病例。⁵⁰

g. 未来的研究方向

有一系列问题需要在干眼病流行病学未来的研究中关注。

什么是干眼病综合征的自然史？对眼表的组织损害是否呈进行性？刺激性症状会进展吗，或随着相对的

角膜麻木出现，它们可能会随时间消失吗？

在干眼病患者中，我们能定量眼表感染的危险性吗？角膜染色的量是否与视觉功能/功能性视敏度相关？

什么是干眼病综合征在人群中的发生率，是否有可识别的人口统计学相关因子（如年龄、性别、种族/民族）？

针对干眼病所提示的危险因素需要加以证实和定量（糖尿病，HIV/HTLV1，药物，绝经，嗜酒，吸烟，污染，较低湿度，各种病症，屈光手术，雄激素缺乏及其它）。需要确定遗传学诱发因素是否会影响干眼病。

应根据 QoL、对视力的影响、对驾驶的影响、心理学问题、护理成本、对卫生保健系统的影响和总体经济影响，进一步界定干眼病的作用。

应开发新的诊断试验和疾病生物指标，以促进流行病学研究和临床研究。

B. 目标 2：描述干眼病的危险因素

在 1995 年，NEI/企业专题研究会发现，“实际上并没有关于发生干眼病的危险因素的资料”。¹ 自那时起，流行病学研究才开始关注潜在在生活方式、饮食、行为和和其它危险因素对干眼病的影响表现；这无疑需要进一步的研究。流行病学子委员会注意到可以区分干眼病一些亚型的危险因素，这可能冲淡人群研究中发现的关系。人群研究同时考察所有形式的干眼病。一些研究采用纯统计学的、无假说驱动的方法来研究危险因素，必须谨慎审查这些研究的发现，因为可能存在假结果，同时可能容易忽视重要的关系。

该子委员会建议，未来的干眼病危险因素研究应专注于更详细地审查生物学强制性假说，适当注意良好流行病学研究设计（包括足够的研究功效）、分析和数据显示等的所有方面。

已证实的、干眼病的危险因素包括：女性，老年，绝经后雌激素治疗⁵¹， $\omega 3$ 必需脂肪酸较低或 $\omega 6/\omega 3$ 脂肪酸比例较高的饮食，⁵² 屈光手术，⁵³ 维生素 A 缺乏，放射治疗，骨髓抑制，丙肝，⁵⁴ 一些类型的全身用药和眼科用药如抗组胺药（表 2）。维生素 A 缺乏是公认的干眼病危险因素；⁵⁵ 营养缺乏的病因学，已从食物中不能利用引起的不充分摄入，扩展到酒精中毒相关的营养缺乏、减重手术、⁵⁶ 吸收不良、进食障碍⁵⁷和完全素食饮食等方面。⁵⁸

其它因素可能包括：糖尿病，⁵⁹ 人免疫缺陷病毒（HIV）⁶⁰ 和人类 T 细胞嗜淋巴细胞病毒-1 感染，⁶¹ 结缔组织病，全身性癌症化疗，其它药物如异维 A 酸、⁶² 抗抑郁药、抗焦虑药、 β -阻断药和利尿药。但尚缺乏许多这些因素的系统性、综合性研究。关于干眼病和一些因素（如嗜酒、吸烟、饮用咖啡因、痤疮⁶³ 和绝经状况）的关系，已报告的结果存在矛盾。

表 2: 干眼病的危险因素

基本一致*	证据水平	
	启发性†	不明‡
老年	亚裔	吸烟
女性	药物	西班牙裔
绝经后雌激素治疗	三环类抗抑郁药	
ω -3 和 ω -6 脂肪酸	选择性 5 羟色胺再摄取抑制药	抗胆碱药
药物	利尿药	抗焦虑药
抗组胺药	β -阻断药	抗精神病药
结缔组织病	糖尿病	嗜酒
LASIK 和屈光受激子激光手术	HIV/HTLV1 感染	绝经
放射治疗	全身化疗	肉毒杆菌毒素注射
造血干细胞移植	大切口 ECCE 和穿透性角膜成形术	
	异维 A 酸	痤疮
维生素 A 缺乏	较低湿度环境	痛风
丙肝感染	肉状瘤病	口服避孕药
雄激素缺乏	卵巢功能障碍	妊娠

* 基本一致的证据, 表示某种同行评审期刊至少发表一项有充分支持的或良好操作的研究, 同时存在可信的生物学基本原理和佐证基础研究或临床资料。

† 启发性证据表示存在: 1) 来自同行评审出版物中的没有定论的信息; 或 2) 支持这种关系的信息是没有定论的或是有限的, 但尚未发表于同行评审期刊或发表于非同行评审期刊。

‡ 不明确的证据表示同行评审出版物中存在直接矛盾的信息, 或没有定论的信息, 但具有生物学基本原理的一些基础。

关于妊娠及使用口服避孕药对干眼病的危险, 以及种族差别在干眼病中的作用, 极少有报告。⁶⁴

1. 骨髓移植和癌症

同种异体骨髓移植的频率已增加, 这种手术的适应症已扩展, 其存活率比以前更高。预处理方案、放射治疗的应用和量也有所改变; 放射治疗改变了眼科移植抗宿主病的临床谱。在癌症幸存者中, 可以观察到因放射治疗、⁶⁵ 全身化疗或眼科移植抗宿主病(骨髓移植的一种并发症)引起的干眼病。^{66, 67} 有一个重要的儿科人群已接受骨髓移植, 并克服慢性移植抗宿主病和干眼病而继续存活。⁶⁸

2. 绝经后激素治疗 (MHT)

一项包括 25,000 多名妇女的研究, 发现绝经后雌激素治疗与干眼病患病率增加有关; 干眼病的患病率在未接受雌激素治疗的妇女是 5.93%, 在接受雌激素治疗加孕酮治疗的妇女是 6.67%, 而在单服雌激素的妇女是 9.05%。⁵¹ 绝经后妇女每采用 MHT 3 年, 根据年龄和其它可能的混淆因素调整后, 干眼病危险让步比 (OR) 是 1.16 (1.09-1.24)。对这项研究所得资料进行一项前瞻性分析, 表明雌激素治疗先于干眼病综合征的诊断。随后在一些研究中发现了佐证, 包括石牌社区研究¹² (其中绝经期激素治疗与干眼病的风险增加有关, OR=1.28) 和 Blue Mountains 眼科研究计划 (OR=1.7)。¹⁰

3. 性激素

人们已认识到性激素在眼表体内稳态中的作用, 目前正在研究障碍可能引起干眼病的病理机制。雄激素水平在男人和女人中均随衰老而降低。⁶⁹ 性类固醇激素缺乏 (特别是涉及雄激素的缺乏) 与干眼病在几个明显的临床病症方面有关, 如先天性雄激素缺乏综合征、^{70, 71} SS、⁷² 卵巢功能早衰⁷³ 和抗雄激素药物治疗。⁷⁴⁻⁷⁶ 性激素在眼球表面健康和疾病中有复杂作用, 需要进一步研究。几项小型研究所得的干眼病危险与使用口服避孕药的报告存在矛盾; 关于妊娠、子宫切除术、卵巢切除术和卵巢功能障碍对眼球表面的影响, 现有资料很少。⁷⁷⁻⁷⁹

4. 必需脂肪酸

有强一致证据支持必需脂肪酸在干眼病中的作用。在一项包括 32,000 多名妇女的研究中, Miljanovic 等表明, 每天多消耗 1g ω -3 脂肪酸, 则干眼病的危险减少 30%。⁵² 每周消耗 5 份以上 4-盎司金枪鱼的妇女, 干眼病的危险减少 60%。饮食中消耗的 ω -6/ ω -3 脂肪酸比例较高, 与 DES (OR: 2.51; 95% 置信区间 [CI]: 1.13, 5.58) 的危险明显增加有关, > 15:1 对比 < 4:1 (P 趋势 = 0.01)。因此, 与最常见消耗类型的 ω -6 脂肪酸相比, 摄入的 ω -3 脂肪酸水平越高, 则干眼病的危险越低。另一项研究支持必需脂肪酸的作用, 表明 SS 妇女与年龄配对的对照者比较, ω -3 脂肪酸摄入显著降低 (有或没有调整能量摄入)。⁸⁰ 此外, 摄入 ω -3 脂肪酸, 与 SS 妇女中睑

板腺分泌的极性脂模式呈相关关系。⁸¹

5. 较低湿度环境

室内环境（特别是执行高要求视力和认知作业的办公室）的流行病学研究，经常报告眼科刺激性主诉，如烧灼感、干燥、刺痛和砂砾感。⁸² 虽然这些症状的原因仍不明，但泪液蒸发增加所致眼干燥可能是较低湿度、较高室温和气流速度、眨眼率减少、室内污染或室内空气质量较差等引起的。^{83,84} 其它超低湿度环境如机舱，也与干眼病症状有关。^{85,86}

6. 使用计算机

计算机用户经常主诉眼疲劳、眼疲乏、烧灼感、刺激、发红、视力模糊和眼干，还有其它重复疲劳症状。⁸⁷ 这一组眼科主诉是由视频终端操作和持续视觉注意计算机监视器引起的，并与眨眼率减少有关，可视为一种重复疲劳障碍，即计算机视觉综合征（CVS）。虽然眼疲劳、眩目和调节困难均属 CVS 的某一方面，干眼病似乎促发了报道症状的一个主要因素。⁸⁸

7. 配戴隐形眼镜

经常报告配戴隐形眼镜（CL）与干眼病有相关关系，⁸⁹ 有显著数量的 CL 配戴患者出现眼干燥。干眼病症状在 CL 配戴人员中是常见的，有 50-75% 的配戴人员报告眼刺激症状。^{44,90-93} 如果采用一种保守估计（50%），约 1700 万美国人有 CL 相关的干眼病。在一项针对 415 CL 配戴人员的综合性研究中，多变量回归分析表明几个因素与干眼病情况有关，如性别（ $P = 0.007$ ）、有较高标称水分含量的镜片（ $P = 0.002$ ）、配戴隐形眼镜之前较快的泪膜变薄时间（ $P = 0.008$ ）、频繁使用非处方止痛药（ $P = 0.02$ ）、角膜缘注射（ $P = 0.03$ ）和泪膜渗透性增加（ $P = 0.05$ ）。⁴⁵

经常报告干眼病症状和不适是促使停用隐形眼镜的因素。Prichard 和同事进行的一项研究表明，12% 的隐形眼镜配戴人员在初始配镜的 5 年内因这些症状停止使用隐形眼镜。⁹⁴ 其它研究也报告类似发现。在某大学眼科诊所进行的一项研究中，453 例有配戴隐形眼镜史的受试者中有 109（24%）例永久性停用隐形眼镜，有 119 例仍配戴隐形眼镜的人员表示对隐形眼镜不满意，两组人员均认为眼干是最常见的眼科症状。⁹⁵

8. 屈光手术

干眼病公认为会屈光手术之后发生，我们对它的病因学和临床意义的理解正在不断进步。有人已提出，眨眼减少⁹⁶ 和泪液分泌减少⁹⁶ 的基础，是激光原位角膜磨削术（LASIK）后出现角膜知觉减少，这两

者均能促发水样液缺乏状态。此外，有人还提出，这种症状性病征是去神经区域的营养感觉支持中断引起的。这种病症被称之为 LASIK 诱导神经色素上皮病变（LINE）。⁹⁷ 在屈光性角膜切除术（PRK）后，可能会出现更轻度的类似病症。关于屈光手术诱导干眼病的流行病学资料较有限，该疾病的程度、严重程度和持续时间需要进一步的前瞻性对照研究。根据干眼病的定义，无干眼病史的 LASIK 患者出现干眼病的患病率是可变的，但范围为 0.25%⁹⁸ 至 48%。⁵³

干眼病的比率似在手术后一段时间最高，一些（但不是所有）作者报告希尔默试验 I 在术后 1 年恢复基础值。^{53,96,99} 在一项包括 35 例患者的小型研究中，De Paiva 和同事采用 3 或以上角膜染色定义，发现干眼病发生率在 LASIK 后 6 个月时是 33.36%，干眼病的危险显著与术前近视程度（0.88/D, $p = 0.04$ ）和消融深度（RR 1.01/微米, $p = 0.01$ ）有关。¹⁰⁰ 有趣的是，眼表消融术似与 LASIK 术后干眼病危险增加有关。¹⁰¹ 干眼病可能影响伤口愈合，且与屈光度数回退危险增加有关。一些作者已报道，干眼病和屈光度数回退的危险在妇女比在男人中高，且患病率在亚洲人（28%）比在高加索人（5%）中高。^{46,47} LASIK 之前的干眼病和长期 CL 配戴，可能与 LASIK 术后干眼病患病率有关。¹⁰²

需要进一步研究，以确定屈光手术后干眼病的危险因素，以考察已有病症（CL 配戴、泪膜不稳定和眼表疾病）的影响，并从 LINE 区分出真实的 LASIK 干眼病。⁹⁷ 有必要确定采用治疗前策略时的值，以减少 LASIK 诱导的眼表疾病发生率和持续时间。

关于其它危险因素，需要更多资料，如直接比较性资料，以评估可能的种族和/或民族差异、其它可能的营养和环境危险因素、性激素的作用、潜在遗传易感性的可能影响。

C. 目标 3: 干眼病问卷调查表评审

采用问卷调查表，在临床研究中筛选干眼病诊断的个体，或在临床工作中评估治疗效果或确定疾病严重程度级别。在流行病学研究中，问卷调查表可用于人群研究，或用于考察疾病的自然史。问卷调查表的目的是影响这种方法的内容和性质。

在 2004 年波多黎各的 DEWS 会议上，该流行病学子委员会评价了发表的干眼病症状问卷调查表。在会议之前，该委员会的每个成员收到出版物的电子文件。问卷调查表和出版物在会前都经过评审，这些方法在波多黎各会议上提出并加以评审（表 3）。在 PubMed 中检索术语“干眼病（dry eye）”和“问卷调查表（questionnaire）”，并加入“英语语言（English language）”和“人类（human）”的限制。

采用选择问卷调查表的下述一般标准以进行评审。

表 3: 症状和生活质量的方法

方法标题/说明/参考作者/报告	问卷调查表总结	说明/应用
McMonnies 干眼病史中的关键问题 (McMonnies) ¹⁰³	McMonnies. <i>J Am Ophthalmic Assoc</i> 1986; 57(7):512-7	15 道题 筛选问卷调查表 — 用于临床人群
McMonnies McMonnies 干眼病指数的可靠性和有效性 (Nichols 等) ¹⁰⁴	Nichols, Nichols, Mitchell. <i>Cornea</i> 2004; 23(4):365-71	以前描述的 筛选问卷调查表 干发病临床人群
*CANDEES 这种患者问卷调查表法, 用于估算加拿大国内参加视光工作患者的干眼病症状患病率 (CANDEES) ⁹¹	Doughty, Fonn, Richter, 等 <i>Optom Vis Sci</i> 1997;74(8):624-31	13 道题 大型随机样本中干眼病症状的流行病学
OSDI 眼表疾病指数 ¹⁰⁵	Schiffman, Christianson, Jacobsen, 等 <i>Arch Ophthalmol</i> 2000;118:615-21	12 道题问卷调查表 测量干眼病严重程度、临床试验终点、症状、功能性问题和最近一周询问的环境触发
OSDI 和 NEI-VFQ 比较 ²⁴	Vitale, Goodman, Reed, Smith. <i>Health Quality Life Outcomes</i> 2004, 2:44	现有问卷调查表的比较 在舍格伦综合征人群中测试
IDEEL 在干眼病患者样本中, 比较两种通用和一种疾病特异性健康相关生活质量方法的区别效度 ²³	Rajagopalan, Abetz, Mertzanis, 等 <i>Value Health</i> 2005 Mar-Apr;8(2):168-74	3 模块 (57 道题): 1. 日常活动 2. 治疗满意度 3. 症状烦扰 流行病学研究和临床研究
Salisbury 眼睛评价 老年人中干眼病征象和症状之间的关系 ¹⁰⁶	Schein, Tielsch, Munoz B, 等 <i>Ophthalmology</i> 1997;104:1395-1401	标准化 6 道题问卷调查表* 干眼病临床和主观表现的人群患病率调查
Salisbury 眼睛评价 人群背景下干眼病的自报告评估 ¹⁰⁷	Bandeem-Roche, Munoz, Tielsch, 等 <i>Ophthalmol Vis Sci</i> 1997;38(12): 2469-75	标准化 6 道题问卷调查表* 干眼病临床和主观表现的人群患病率调查
干眼病流行病学项目 (DEEP) 一种干眼病筛选问卷调查表的灵敏度和特异性 ¹⁰⁸	Oden, Lilienfeld, Lemp, 等 <i>Adv Exp Med Biol</i> 1998;438: 807-20	19 道题 筛选
妇女健康研究问卷调查表 美国妇女中干眼病症状患病率 ⁷	Schaumberg, Sullivan, Buring, Sullivan: <i>Am J Ophthalmol</i> 2003 Aug;136(2):318-26	14 道题原问卷调查表中的 3 道题 妇女健康研究/流行病学研究
美国国家眼睛协会 - 视觉功能问卷调查表 (NEI-VFQ) ¹⁰⁹	Mangione, Lee, Pitts, 等 <i>Arch Ophthalmol</i> 1998;116:1496-1504	25 道题问卷调查表: 2 道眼痛子量表问题 这是临床研究中视力靶向健康相关 QOL 分级水平比较的有用工具, 不受潜在眼病严重程度的影响, 建议用于多种眼病。
干眼病问卷调查表 (DEQ) 不同严重程度干眼病患者中, 患者报告的习惯性症状和临床征象 ³⁴	Begley, Chalmers, Abetz, 等 <i>Invest Ophthalmol Vis Sci</i> 2003 Nov;44(11):4753-61	关于 sx 患病率、发生频率、昼间严重程度和侵入程度的 21 道题 流行病学研究和临床研究
干眼病问卷调查表 (DEQ) 采用干眼病问卷调查表, 确定水样液缺乏性干眼病患者的眼刺激症状 ¹¹⁰	Begley, Caffery, Chalmers, 等 <i>Cornea</i> 2002; 21(7):664-70	如上 如上
隐形眼镜 DEQ 隐形眼镜配戴人员对干眼病调查的反应 ⁹³	Begley, Caffery, Nichols, Chalmers: <i>Optom Vis Sci</i> 2000; 77(1): 40-6	13 道题 隐形眼镜配戴人员的干眼病症状筛选问卷调查表
墨尔本视觉损害项目 澳大利亚墨尔本干眼病流行病学 ¹¹	McCarty, Bansal, Livingston, 等 <i>Ophthalmology</i> 1998;105:1114-9	访问人员开展的问卷调查表中引用的自报告症状 流行病学研究

表 3 续下一页

表 3: 症状和生活质量的方法 (续)

方法标题/说明/参考作者/报告	问卷调查表总结	说明/应用	
美国国家眼睛协议 42 道题折射误差问卷调查表 ¹¹¹	Hays, Mangione, Ellwein, 等 <i>Ophthalmology</i> 2003;110(12):2292-301	42 道题问卷调查表: 4 道相关问题: 眼疼痛或不适, 干燥, 流泪, 酸痛或疲倦	折射误差引起的 QoL
干燥/SS 问卷调查表 舍格伦综合征临床研究干燥性症状验证调查表 ¹¹²	Bowman, Booth, Platts, 等 Sjogren's Interest Group. <i>J Rheumatol</i> 2003;30(6):1259-66	舍格伦综合征症状和征象调查表	舍格伦综合征的流行病学研究
Bjerrum 问卷调查表 研究设计和研究人群 ¹¹³	Bjerrum. <i>Acta Ophthalmologica (Scand)</i> 2000:10-3	由 3 部分组成的问卷调查表, 眼科部分包括 14 道问题	SS 干眼病引起的 QoL, 干眼病诊断和 SS 流行病学
Bjerrum 问卷调查表 患者和正常人中的干眼病症状 ¹¹⁴	Bjerrum. <i>Acta Ophthalmologica (Scand)</i> 2000, 14-5.	如上	筛选问卷调查表
Bjerrum 问卷调查表 干燥性角膜结膜炎试验和症状及其相关关系 ³⁵	Bjerrum. <i>Acta Ophthalmologica (Scand)</i> 1996;74:436-41	干眼病试验 眼科症状问卷调查表 (14 道题)	检查干眼病试验和眼科症状问卷调查表反应之间的相关关系
效用评估问卷调查表 干眼病患者中的效用评估 ²¹	Schiffman, Walt, Jacobsen, 等 <i>Ophthalmology</i> 2003;110(7):1412-9	效用评估	效用评估
日本干眼病意识问卷调查表 关于干眼病有关症状和生活方式的人群问卷调查表结果 ¹¹⁵	Shimmura, Shimazaki, Tsubota: <i>Cornea</i> 1999; 18(4):408-11	与干眼病症状和知识有关的 30 道问题	人群自诊断研究, 评估干眼病的公众意识和症状
干燥性症状/SLS 问卷调查表 口腔和眼干燥性症状和发现在全身性红斑狼疮中是普遍的 ¹¹⁶	Jensen, Bergem, Gilboe, 等 <i>Oral Pathol Med</i> 1999;28:317-22	6 道题的症状问卷调查表	筛选 SLE 患者的干眼病症状
美欧共识小组 舍格伦综合征的分类标准: 美欧共识小组提出的欧洲标准 修订版 ¹¹⁷	Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, 等 <i>Ann Rheum Dis</i> 2002;11:554-8	6 个方面的问题: 眼科症状, 口服症状, 眼科征象, 组织病学, 口腔征象, 自体抗体	阐明原发性和继发性舍格伦综合征的分类标准, 阐明排除标准
影响眼睛护理的眼睛护理技术论坛 ¹¹⁸	Ellwein: <i>Ophthalmology</i> 1994;101:199-201	问题: 临床评价标准化	变化程度

- 1) 问卷调查表已用于随机临床试验 (RCT) 中。
- 2) 问卷调查已经过测试或用于流行病学研究中。
- 3) 问卷调查已经过一些心理测量学试验。
- 4) 问卷调查表可用且适用于通用的、非疾病特异性的干眼病人群。
- 5) 问卷调查表必须符合 1 或 2 和 3 和 4。
鉴定了符合这些标准的 14 种问卷调查表:

- 1) McMonnies 干眼病史问卷调查表 (Nichols, McMonnies)^{103, 104}
- 2) 加拿大干眼病流行病学研究 (CANDEES [Doughty])⁹¹
- 3) 眼表疾病指标 (OSDI [Schiffman])¹⁰⁵
- 4) Salisbury 眼睛评价 (Schein, Bandeen-Roche)^{106, 107}
- 5) 干眼病流行病学项目 (DEEP) 问卷调查表 (Oden)¹⁰⁸
- 6) 妇女健康研究问卷调查表 (Schaumberg)⁷
- 7) 美国国家眼睛协会 - 视觉功能问卷调查表 (NEI-VFQ [Mangione])¹⁰⁹

- 8) 干眼病问卷调查表 (DEQ [Begley 等])^{34, 110}
- 9) 隐形眼镜 DEQ (Begley 等)⁹³
- 10) 墨尔本视力损害调查项目 (McCarty)¹¹
- 11) NEI-折射误差问卷调查表¹¹¹
- 12) 干燥性症状评估表 (Bowman)¹¹²
- 13) Bjerrum 问卷调查表^{35, 113, 114}
- 14) 日本干眼病意识问卷调查表 (Shimmura)¹¹⁵

干眼病对日常生活的影响 (IDEEL) 公开发表后, 被加入到该清单中。

选择一系列问卷调查表进行详细评审, 并总结如下。附录 1: 发表在网址 www.tearfilm.org, 提供下述调查表的详细情况: McCarty 症状调查表, 眼表疾病指标 (OSDI), Salisbury 眼睛评价问卷调查表, 干眼病对日常生活的影响 (IDEEL) 问卷调查表和 McMonnies 问卷调查表。

该会议中讨论了现有调查的优点和缺点, 注意到每项调查的这类信息均很有限。该小组一致认为, 最好是给研究人员提供一套数个标准化的、经过验证的问卷调查表, 这些问卷调查表应适用于各种目的。从

已完成的临床试验中所得资料，可用于验证现有的方法，并尽量改进这些方法在临床试验和流行病学研究中的应用能力。

1. 干眼病问卷调查表的特点

这些方法的内容长度、预期作用、所试验人群、实施模式（自用、采访员和电话）和验证程度均有差异。问卷调查表（两个或三个方法）中的公共要素包括询问下述问题：干眼病的临床诊断和其它诊断；症状的发生频率和/或强度；症状对日常生活的影响；环境触发对症状的影响；存在口干；视觉作业对症状的影响（如使用计算机）；治疗对症状的影响；配戴隐形眼镜；药物和变态反应。其项目很少包括询问下述问题：使用滴眼液；关节炎；甲状腺病；鼻部干燥或阴道干燥；情绪触发；患者的全面治疗情况。大多数问卷调查表中没有指明回忆期，但如果指明回忆期，则回忆期是 1-2 周。下面总结了 10 份问卷调查表一般特点：

a. McMonnies 干眼病史问卷调查表

- 12 道题 - 大多数是二分枝“是/否”，加权评分
- 筛选，用于干眼病临床人群
- 包括年龄、性别、隐形眼镜配戴
- 干眼病以前的诊断；触发（环境、游泳、嗜酒）
- 症状发生频率：干燥、砂砾感、酸痛、发红、疲倦（回答：从不，有时，经常，恒久）
- 药物，关节炎，口干，甲状腺状况

b. 加拿大干眼病流行病学研究 (CANDEES)

- 13 道题：年龄、性别、CL 配戴及对症状的影响；干眼病诊断
- 症状患病率的流行病学研究
- 合并症状的发生频率和强度（回答：偶发且轻度，偶发且中度，恒久且轻度，恒久且中度，重度）
- 药物，白天时间，变态反应，口干，痛痒/肿胀/发红眼睑

c. 眼表疾病指数 (OSDI)

- 12 道题：视觉功能 (6)；眼球症状 (3)；环境触发 (3)
- 1 周回忆期的发生频率（回答：本周无，本周一些时间，本周一半时间，本周大部分时间，本周所有时间 [0-4]）
- 发表的评分算法：100 = 完全失能；0 = 没有失能
- 在干眼病人群中进行验证并用作 RCT 的结果量度

d. 干眼病对日常生活的影响 (IDEEL)

- 3 个模块（日常活动，治疗满意度和症状烦扰），共计 57 道题
- 2 周回忆期
- 大多数问题为发生频率 5 分量表、烦扰或限制
- 日常活动包括视力、环境触发、情绪触发和工作
- 在具备整个干眼病严重程度范围的 210 例干眼病受试者人群中进行验证
- 问卷调查表目前可从马萨诸塞州波士顿 MAPI 数据库获得

e. Salisbury 眼睛评价问卷调查表

- 6 道题：症状和 3 个征象的发生频率（回答：罕见，有时，经常，所有时间）
您的眼睛曾经感到发干吗？
眼中是否有砂砾感或砂石感？
烧灼感？
发红、睫毛结壳、早上眼睛粘闭
- 老年人中征象和症状的人群自报告患病率调查
- 症状模式的潜在类型分析
- 与干眼病征象的较低相关关系

f. 干眼病流行病学项目问卷调查表

- 19 道题：治疗，症状，其它
- 筛选问卷调查表（电话采访）
- 使用洗眼液、敷布、滴眼液
- 症状的发生频率
- 瘙痒，酸痛，干燥，发痒，砂砾感，烧灼感，刺激，流泪，畏光，发红，粘性，痛性（从不，有时，经常，恒久）
- 口干，眼变态反应，隐形眼镜配戴发生频率，干眼病的医生诊断

g. 妇女健康研究问卷调查表

- 3 道题（回答：恒久，经常，有时，从不）
临床医生作出的干眼病诊断 — 是或否
眼睛多久感觉一次发干（湿润不足）？
眼睛多久感觉一次刺激？
- 较大人群患病率调查
- 病例定义：恒久或经常干燥和刺激
- 14 道题，类似灵敏度和特异性，包括：砂石感或砂砾感，烧灼感或刺痛感，瘙痒，光敏感，视力模糊，疲劳，酸痛，发痒，发红，粘性，痛感，流泪和眼睑肿胀
- 根据标准化临床检查进行验证

h. 美国国家眼睛协会 - 视觉功能问卷调查表 (NEI-VFQ)

- 25 道题，症状发生频率和严重程度和对日常生活活动的影响

- 多种领域：即近视视力、一般健康、社会问题、远视视力…
疾病和不适多久影响一次日常生活活动（回答：所有时间，大多数时间，一些时间，少数时间，没有 [5-分制量表]）
—有多痛（即烧灼感、瘙痒、疼痛）？（回答：无，轻度，中度，重度，极重 [5-分制量表]）
- 并不是针对干眼病开发的；但在几种干眼病人群中测试
- 对比较视力靶向健康相关 QoL 的分组水平是有用的
- 对多种眼病可能是有用的

i. 干眼病问卷调查表 (DEQ) 和隐形眼镜 DEQ

- 21 道题：包括隐形眼镜配戴、年龄、性别
- 在一周回忆期的典型日子中，症状的患病率、发生频率、昼间严重程度和侵入程度分类量表
- 症状发生频率和强度：不适，干燥，视力模糊，酸痛和刺激，砂砾感和发痒，烧灼感和刺痛感，异物感，光敏感，瘙痒
从不，少有，常有，恒久
白天恶化时间
对日常生活活动的影响
- 药物，变态反应，口干，鼻部或阴道，治疗，患者的全面评估，干眼病诊断

j. 澳大利亚墨尔本视力损害项目问卷调查表

不适、干涩、异物感觉、瘙痒、流泪和畏光症状，按 0 到 3（0 = 无病史，1 = 轻度，2 = 中度，3 = 重度）的量表进行分级。对每个症状，均提供轻度、中度和重度的定义。

2. 总结

该子委员会一致认为，一份干眼病问卷调查表的几个特征可能影响它是否适用于流行病学研究和 RCT。这种方法必须为反应性的，即能检测和测量有效治疗或疾病进展中症状的变化。它应足够灵敏以便能检测某种药物的治疗反应。它必须是可重复的，所检测到的变化必须是真实的且不是重复性较差引起的。应指定回忆期，因为随时间变化的症状经常被患者加合在一起。例如，“您的眼睛现在感觉如何”与“平均起来，在过去一周中，您的眼睛感觉如何”相比较。其它要点包括，能设置疾病严重程度阈限，作为纳入标准（天花板效应和地板效应）。研究人员可以选用特殊的方法作为研究资质访诊的筛选手段，并选用不同的问卷调查表进行基础性和主要结果研究访诊。这个方法中的特定项目可能更适合进行筛选，而其它项目可能对治疗效果有反应，或与效果分析更相关。由于干眼病症状可能随白天的过程而恶化，临床试验中干

眼病检查和问卷调查表应在白天的同一时间进行。

视力靶向健康相关生活质量的方法，能定义其它方法没有测量的、干眼病的某一方面。可使用通用和疾病特异性的方法；效用评估是候选的策略。该小组建议在干眼病定义中纳入视觉功能一项，例如视力波动和短暂性视力模糊，以便获得干燥对视力的影响，并帮助界定临床上有意义的情况。这是干眼病与“刺激性”症状明显不同的另一种表现。

3. 未来的研究

需要界定问卷调查表评分中临床有意义的变化。如果一种症状改善，进行日常生活普通活动的能力或视觉功能也改善吗？

“最坏”症状的概念还需要进一步研究，可定义为最强的、最频繁发生的或最令人烦恼的症状。

必须更好地理解干眼病症状的发生频率和严重程度之间的关系，以确定干眼病症状中临床有意义的变化。一个恒久但较低强度的、刺激性症状，如何与一个周期性的、严重的、高强度的但较少发生的疼痛进行比较？虽然症状的发生频率和强度呈高度相关关系，但发生率是与 RCT 有关的，因为难于证实较少发生但严重症状的变化。

对现有的传统临床试验或流行病学研究的问卷调查表资料进行心理计量学分析，对鉴别一些参数、问题和子量表可能是有用的：证实不同类型治疗模式的治疗效果，或证实特殊类型或严重程度干眼病的治疗效果，这些参数、问题和子量表可能更有反应性或更合适。在临床研究中应用，可以探索患者对眼睛健康、疗法、随治疗而改善或恶化印象的满意度。

自 1994/1995 年关于干眼病流行病学现有证据的干眼病专题研究会以来，已经取得了重大进步；但仍需要流行病学研究广泛接受的、干眼病的诊断标准，仍需要在不同的地理人群和不同的种族及民族中进行这些研究。我们仍需要阐明干眼病个别问卷调查表和视力靶向及一般 QoL 评估工具的作用。某些危险因素如年龄、性别、饮食因素、屈光手术等，与干眼病中眼科发病率有关，但其它因素如吸烟、嗜酒、绝经、口服避孕药和妊娠等的影响仍不明，需要进一步的前瞻性研究。

III. 结论

关于干眼病流行病学研究的适当诊断标准，仍需要达成一致意见。可以阐明主观评估和视力靶向及一般 QoL 评估的作用。还需要进行更多的发生率研究；应扩展流行病学研究以纳入其它地理区域和多个种族及民族。已确定了干眼病的一些可更改的危险因素，引起这种关注的大众宣传应带来眼睛和一般健康的改善，然而仍需要进一步的前瞻性研究以阐明其它危险因素。

有关问卷调查的详细模板，请访问：
www.tearfilm.org。

参考文献

- Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J* 1995;21:221-32
- Miyawaki S, Nishiyama S. [Classification criteria for Sjogren's syndrome-sensitivity and specificity of criteria of the Japanese Ministry of Health and Welfare (1977) and criteria of European community (1993)]. *Nippon Rinsho* 1995;53:2371-5
- Schein OD, Hochberg MC, Munoz B, et al. Dry eye and dry mouth in the elderly: a population-based assessment. *Arch Intern Med* 1999;159:1359-63
- Schein OD, Munoz B, Tielsch JM, et al. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997;124:723-8
- Munoz B, West SK, Rubin GS, et al. Causes of blindness and visual impairment in a population of older Americans: The Salisbury Eye Evaluation Study. *Arch Ophthalmol* 2000;118:819-25
- Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1264-8
- Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318-26
- Christen WG, Manson JE, Glynn RJ, et al. Low-dose aspirin and risk of cataract and subtypes in a randomized trial of US physicians. *Ophthalmic Epidemiol* 1998;5:133-42
- Christen WG, Gaziano JM, Hennekens CH. Design of Physicians' Health Study II—a randomized trial of beta-carotene, vitamins E and C, and multivitamins, in prevention of cancer, cardiovascular disease, and eye disease, and review of results of completed trials. *Ann Epidemiol* 2000;10:125-34
- Chia EM, Mitchell P, Rochtchina E, et al. Prevalence and associations of dry eye syndrome in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Clin Experiment Ophthalmol* 2003;31:229-32
- McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, et al. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 1998;105:1114-9
- Lin PY, Tsai SY, Cheng CY, et al. Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Ophthalmology* 2003;110:1096-101
- Lee AJ, Lee J, Saw SM, et al. Prevalence and risk factors associated with dry eye symptoms: a population based study in Indonesia. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1347-51
- Miljanovic B, Dana MR, Sullivan DA, Schaumberg DA. Prevalence and risk factors for dry eye syndrome among older men in the United States. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007 (ARVO abstract)
- Ellwein LB, Urato CJ. Use of eye care and associated charges among the Medicare population: 1991-1998. *Arch Ophthalmol* 2002;120:804-11
- Yazdani C, McLaughlin T, Smeeding JE, Walt J. Prevalence of treated dry eye disease in a managed care population. *Clin Ther* 2001;23:1672-82
- Reddy P, Grad O, et al. The economic burden of dry eye: a conceptual framework and preliminary assessment. *Cornea* 2004;23:751-61
- Mertzanis P, Abetz L, Rajagopalan K, et al. The relative burden of dry eye in patients' lives: comparisons to a US normative sample. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:46-50
- Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615-21
- Brown MM, Brown GC. Utility assessment and dry eye disease. *Ophthalmology* 2004;111:852-3; author reply, 853
- Schiffman RM, Walt JG, Jacobsen G, et al. Utility assessment among patients with dry eye disease. *Ophthalmology* 2003;110:1412-9
- Gulati A, Sullivan R, Buring JE, et al. Validation and repeatability of a short questionnaire for dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2006;142:125-31
- Miljanovic B, Dana R, Sullivan DA, Schaumberg DA. Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life. *Am J Ophthalmol* 2007;143:409-15. Epub 107 Jan2.
- Rajagopalan K, Abetz L, Mertzanis P, et al. Comparing the discriminative validity of two generic and one disease-specific health-related quality of life measures in a sample of patients with dry eye. *Value Health* 2005;8:168-74
- 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 Life Outcomes* 2004;2:44
- Thomas E, Hay EM, et al. Sjogren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. *Br J Rheumatol* 1998;37:1069-76
- Sullivan BD, Cernak JM, Sullivan RM, et al. Correlations between nutrient intake and the polar lipid profiles of meibomian gland secretions in women with Sjogren's syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:441-8
- Sutcliffe N, Stoll T, Pyke S, Isenberg DA. Functional disability and end organ damage in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and Sjogren's syndrome (SS), and primary SS. *J Rheumatol* 1998;25:63-8
- Strombeck B, Ekdahl C, Manthorpe R, et al. Health-related quality of life in primary Sjogren's syndrome, rheumatoid arthritis and fibromyalgia compared to normal population data using SF-36. *Scand J Rheumatol* 2000;29:20-8
- Bjerrum K, Prause JU. Primary Sjogren's syndrome: a subjective description of the disease. *Clin Exp Rheumatol* 1990;8:283-8
- Godaert GL, Hartkamp A, Geenen R, et al. Fatigue in daily life in patients with primary Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci* 2002;966:320-6
- Giles I, Isenberg D. Fatigue in primary Sjogren's syndrome: is there a link with the fibromyalgia syndrome? *Ann Rheum Dis* 2000;59: 875-8
- Stevenson HA, Jones ME, Rostron JL, et al. UK patients with primary Sjogren's syndrome are at increased risk from clinical depression. *Gerodontology* 2004;21:141-5
- Valtysdottir ST, Gudbjornsson B, Lindtqvist U, et al. Anxiety and depression in patients with primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 2000;27:165-9
- 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
- Bjerrum KB. Test and symptoms in keratoconjunctivitis sicca and their correlation. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74 436-41
- Goto E, Yagi Y, Matsumoto Y, Tsubota K. Impaired functional visual acuity of dry eye patients. *Am J Ophthalmol* 2002;133:181-6
- Tutt R, Bradley A, Begley C, Thibos LN. Optical and visual impact of tear break-up in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:4117-23
- Montes-Mico R, Caliz A, Alio JL. Wavefront analysis of higher order aberrations in dry eye patients. *J Refract Surg* 2004;20:243-7
- Thibos LN, Hong X. Clinical applications of the Shack-Hartmann aberrometer. *Optom Vis Sci* 1999;76:817-25
- Lin YY, Carrel H, Wang JJ, et al. Effect of tear film break-up on higher order aberrations of the anterior cornea in normal, dry, and post-LASIK eyes. *J Refract Surg* 2005;21:S525-S529
- Ishida R, Kojima T, Dogru M, et al. The application of a new continuous functional visual acuity measurement system in dry eye syndromes. *Am J Ophthalmol* 2005;139:253-8
- Nilforoushan MR, Latkany RA, Speaker MG. Effect of artificial tears on visual acuity. *Am J Ophthalmol* 2005;140: 830-5
- Liu Z, Pflugfelder SC. Corneal surface regularity and the effect of artificial tears in aqueous tear deficiency. *Ophthalmology* 1999;106:939-43
- Nichols JJ, Ziegler C, Mitchell GL, Nichols KK. Self-reported dry eye disease across refractive modalities. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1911-4
- Nichols J J, 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
- Albietz JM, Lenton LN, McLennan SB. Chronic dry eye and regression after laser in situ keratomileusis for myopia. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:675-84
- Albietz JM, Lenton LM, McLennan SG. Dry eye after LASIK: comparison of outcomes for Asian and Caucasian eyes. *Clin Exp Optom* 2005;88:89-96
- Jones RR, Maguire LJ. Corneal complications after cataract surgery in patients with rheumatoid arthritis. *Cornea* 1992;11:148-50
- Ram J, Sharma A, Pandav SS, et al. Cataract surgery in patients with dry eyes. *J Cataract Refract Surg* 1998;24:1119-24
- Ram J, Gupta A, Brar G, et al. Outcomes of phacoemulsification in patients with dry eye. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:1386-9
- Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA* 2001;286:2114-9
- Miljanovic B, Trivedi KA, Dana MR, et al. Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *Am J Clin Nutr* 2005;82: 887-93
- Hovanesian JA, Shah SS, et al. Symptoms of dry eye and recurrent erosion syndrome after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:577-84
- Zegans ME, Anninger W, Chapman C, Gordon SR. Ocular manifestations of hepatitis C virus infection. *Curr Opin Ophthalmol* 2002;13: 423-7
- Sommer A. Vitamin A deficiency and the global response. *Forum Nutr* 2003;56:33-5
- Lee WB, Hamilton SM, et al. Ocular complications of hypovitaminosis A after bariatric surgery. *Ophthalmology* 2005;112:1031-4
- Jaworowski S, Drabkin E, Rozenman Y. Xerophthalmia and undiagnosed eating disorder. *Psychosomatics* 2002;43(6): 506-7.
- Colev MH, Engel H, Mayers M, et al. Vegan diet and vitamin A deficiency. *Clin Pediatr (Phila)* 2004;43:107-9

59. Kaiserman IN, Kaiserman N, Nakar S, Vinker S. Dry eye in diabetic patients. *Am J Ophthalmol* 2005;139:498-503
60. Chronister CL. Review of external ocular disease associated with aids and HIV infection. *Optom Vis Sci* 1996;73:225-30
61. Merle HD, Smadja D, Le Hoang P, et al. Ocular manifestations in patients with HTLV-I associated infection--a clinical study of 93 cases. *Jpn J Ophthalmol* 1996;40:260-70
62. Aragona P, Cannavo SP, Boragia F, Guarneri F. Utility of studying the ocular surface in patients with acne vulgaris treated with oral isotretinoin: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2005;152:576-8
63. Ozdemir M, Ozdemir G, Sasmaz S, Arican O. Ocular surface disorders and tear function changes in nodulo-cystic acne. *J Dermatol* 2005;32:174-8
64. Hom M, De Land P. Prevalence and severity of symptomatic dry eyes in Hispanics. *Optom Vis Sci* 2005;82:206-8
65. Thomas O, Mahe M, Campion L, et al. Long-term complications of total body irradiation in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:125-31
66. Bray LC, Carey PJ, Proctor SJ, et al. Ocular complications of bone marrow transplantation. *Br J Ophthalmol* 1991;75:611-4
67. Ogawa Y, Kuwana M. Dry eye as a major complication associated with chronic graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Cornea* 2003;22(7 Suppl):S19-S27
68. Suh DW, Ruttum MS, Stuckenschneider BJ, et al. Ocular findings after bone marrow transplantation in a pediatric population. *Ophthalmology* 1999;106:1564-70
69. 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;124:1286-92
70. Sullivan BD, Evans JE, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: effect on human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1689-99
71. 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
72. Sullivan DA, Belanger A, Cermak JM, et al. Are women with Sjogren's syndrome androgen-deficient? *J Rheumatol* 2003;30:2413-9
73. Smith JA, Vitale S, et al. Dry eye signs and symptoms in women with premature ovarian failure. *Arch Ophthalmol* 2004;122:151-6
74. 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
75. Krenzer KL, Dana MR, Ullman MD, et al. Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4874-82
76. Sullivan DA. Androgen deficiency and dry eye syndromes. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2004;79:49-50
77. Connor CG, Flockencier LL, Hall CW. The influence of gender on the ocular surface. *J Am Optom Assoc* 1999;70:182-6
78. Brennan MT, Sankar V, Leakan RA, et al. Sex steroid hormones in primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 2003 Jun;30:1267-71
79. Schechter JE, Pidgeon M, Chang D, et al. Potential role of disrupted lacrimal acinar cells in dry eye during pregnancy. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):153-7.
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. Sullivan RM, Cermak JM, Papas AS, et al. Economic and quality of life impact of dry eye symptoms in women with Sjogren's syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt B):1183-8
82. Skyberg K, Skulberg KR, et al. Symptoms prevalence among office employees and associations to building characteristics. *Indoor Air* 2003;13:246-52
83. Wolkoff P, Nojgaard JK, Troiano P, Piccoli B. Eye complaints in the office environment: precorneal tear film integrity influenced by eye blinking efficiency. *Occup Environ Med* 2005;62:4-12
84. McCulley J P, Aronowicz JD, et al. Correlations in a change in aqueous tear evaporation with a change in relative humidity and the impact. *Am J Ophthalmol* 2006;141:758-60
85. Lindgren T, Andersson K, Dammstrom BG, Norback D. Ocular, nasal, dermal and general symptoms among commercial airline crews. *Int Arch Occup Environ Health* 2002;75:475-83
86. Sato M, Fukayo S, Yano E. Adverse environmental health effects of ultra-low relative humidity indoor air. *J Occup Health* 2003;45:133-6
87. Nakaishi H, Yamada Y. Abnormal tear dynamics and symptoms of eyestrain in operators of visual display terminals. *Occup Environ Med* 1999;56:6-9
88. Blehm CS, Vishnu S, Khattak A, et al. Computer vision syndrome: a review. *Surv Ophthalmol* 2005;50:253-62
89. Farris RL. The dry eye: its mechanisms and therapy, with evidence that contact lens is a cause. *CLAO J* 1986;12:234-46
90. Brennan NA, Efron N. Symptomatology of HEMA contact lens wear. *Optom Vis Sci* 1989;66:834-8
91. 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
92. Vajdic C, Holden BA, et al. The frequency of ocular symptoms during spectacle and daily soft and rigid contact lens wear. *Optom Vis Sci* 1999;76:705-11
93. 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
94. Pritchard N, Fonn D, Brazeau D. Discontinuation of contact lens wear: a survey. *Int Contact Lens Clin* 1999;26:157-62
95. Richdale K, Sinnott LT, Skadahl E, Nichols JJ. Frequency of and factors associated with contact lens dissatisfaction and discontinuation. *Cornea* 2007;26:168-74
96. Toda I, Asano-Kato N, Komai-Hori Y, Tsubota K. Dry eye after laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2001;132:1-7
97. Wilson SE. Laser in situ keratomileusis-induced (presumed) neurotrophic epitheliopathy. *Ophthalmology* 2001;108:1082-7
98. Hammond MD, Madigan WP Jr, Bower KS. Refractive surgery in the United States Army, 2000-2003. *Ophthalmology* 2005;112:184-90
99. Battat L, Macri A, Dursum D, Pflugfelder SC. Effects of laser in situ keratomileusis on tear production, clearance, and the ocular surface. *Ophthalmology* 2001;108:1230-5
100. De Paiva CS, Chen Z, Koch DD, et al. The incidence and risk factors for developing dry eye after myopic LASIK. *Am J Ophthalmol* 2006;141:438-45
101. Rajan MS, Jaycock P, et al. A long-term study of photorefractive keratectomy; 12-year follow-up. *Ophthalmology* 2004;111:1813-24
102. Benitez-del-Castillo JM, del Rio T, Iradier T, et al. Decrease in tear secretion and corneal sensitivity after laser in situ keratomileusis. *Cornea* 2001;20:30-2
103. McMonnies CW. Key questions in a dry eye history. *J Am Optometric Assn* 1986;57:512-7
104. Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The reliability and validity of McMonnies Dry Eye Index. *Cornea* 2004;23:365-71
105. Schiffman R, Christianson D, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615-21
106. Schein OD, Tielsch JM, Munoz B, et al. Relationship between signs and symptoms of dry eye in the elderly: a population-based perspective. *Ophthalmology* 1997;104:1395-1401
107. Bandeen-Roche K, Munoz B, Tielsch JM, et al. Self-reported assessment of dry eye in a population-based setting. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:2469-77
108. Oden NL, Liliensfeld DE, Lemp MA, et al. Sensitivity and specificity of a screening questionnaire for dry eye. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:807-20
109. Mangione CM, Lee PP, Pitts J, et al. Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). *Arch Ophthalmol* 1998;116:1496-1504
110. Begley CG, Caffery B, Chalmers RL, Mitchell GL; Dry Eye Investigation (DREI) Study Group. Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye. *Cornea* 2002;21:664-70
111. Hays RD, Mangione CM, Ellwein L, et al. Psychometric properties of the NEI-Refractive Error Quality of Life instrument. *Ophthalmology* 2003;110:2292-301
112. Bowman SJ, Booth DA, Platts RG, et al. UK Sjogren's Interest Group. Validation of the Sicca Symptoms Inventory for clinical studies of Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 2003;30:1259-66
113. Bjerrum K. Dry eye symptoms in patients and normals. *Acta Ophthalmol (Scand)* 2000:14-15
114. Bjerrum K. Study design and study populations. *Acta Ophthalmol (Scand)* 2000:10-13
115. Shimmura S, Shimazaki J, Tsubota K. Results of a population-based questionnaire on the symptoms and lifestyles associated with dry eye. *Cornea* 1999;18:408-11
116. Jensen JL, Bergem HO, Gilboe IM, et al. Oral and ocular sicca symptoms and findings are prevalent in systemic lupus erythematosus. *J Oral Pathol Med* 1999;28:317-22
117. 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;11:554-8
118. Ellwein L. The Eye Care Technology Forum Impacting Eye Care. *Ophthalmology* 1994;101:199-201