

诊断和监测干眼病的方法学： 国际干眼病专题研究会 (2007) 诊断方法学子委员会报告

摘要： 干眼病专题研究会诊断方法学子委员会的任务是：1) 确定用于筛选、诊断和监测干眼病的试验；2) 建立试验性能的标准；和 3) 考虑在各种临床背景中应用试验。该委员会建立了一个用于诊断和监测干眼病的试验数据库，每个试验均由该领域的一个专家（起草人）编辑，并在标准模板内演示。模板的开发是一个反复过程，涉及子委员会主席、起草人，有时还需要另一专家评审小组参与。这个过程正在进行。每个起草人均接受下述指导：采用一个形式模板和一个完成的模板实例，如何完成一个模板。起草人使用文献和其它可用来源，作为构建其设计模板的基础。该子委员会主席修正这个模板，得到标准化版本，并与起草人评审这个版本。所完成的数据库可以下述方式检索：试验名称的字母列表；功能性分组，例如水样液动力学试验、脂质功能等。可在泪膜和眼表协会网站 (www.tearfilm.org) 上访问模板。这个报告提供了用于开发筛选和诊断试验标准的一般综述。

关键词： 诊断，干眼病，干眼病专题研究会，评估干眼病试验的方法，问卷调查表，干眼病试验，筛选，舍格伦综合征

供 2007 年 1 月出版。

诊断方法学子委员会成员：Anthony J. Bron, FCOphth, FMedSci (主席)，诊断试验部分：Anthony J. Bron, FCOphth (组长)；Mark B. Abelson, 医学博士；George Ousler, 理学学士；E. Pearce, 博士；Alan Tomlinson, 博士，理学博士；Norihiko Yokoi, 医学博士，博士。症状部分：Janine A. Smith, 医学博士 (组长)；Carolyn Begley, 视光学博士；Barbara Caffery, 视光学博士；Kelly Nichols, 博士；医学博士；Debra Schaumberg, 博士；Oliver Schein, 医学博士，公共卫生硕士，工商管理硕士。新兴技术部分：Margarita Calonge, 医学博士 (组长)；Christophe Baudouin, 医学博士，博士；Eiki Goto, 医学博士；Franz Grus, 医学博士，博士；Jerry Paugh, 博士，视光学博士。

写作小组协调员：Debra Schaumberg, 博士。

特别感谢 Alan Tomlinson 教授对本报告做出的基础性贡献。

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 DEWS 报告本章内容的信件，请邮寄到：Anthony Bron, FMedSci, FRCS, Nuffield Laboratory of Ophthalmology, Walton St., Oxford OX2 6AW, UK. 电子邮件：anthony.bron@eye.ox.ac.uk

©2007 Ethis Communications, Inc. The Ocular Surface ISSN: 1542-0124. (未列出作者)。诊断和监测干眼病的方法学：国际干眼病专题研究会 (2007) 诊断方法学子委员会报告。2007;5(2):108-152.

I. 简介

诊 断方法学子委员会开展创建用于诊断和监测干眼病诊断试验的详细登记数据库。其目标是彻底评审文献和其它可用来源，以标准化方式总结发现，给研究团体提供可检索的试验数据库，包括试验的诊断效果评估。该子委员会仔细考虑了试验和问题调查表在一系列背景中的可行性和操作应用；这些背景包括：一般眼科诊断，干眼病专业诊断，干眼病临床试验和干眼病的非试验性临床研究。该子委员会也努力寻找需要新试验的领域，并对这些试验如何用于临床提出建议。

但干眼病诊断还没有达成广泛一致的“金级标准”，由于长期缺乏统一的一套标准，使这些目标的计划受到了挑战。受试者经常是根据详细审查的相同试验进行选择，这个事实影响了试验效果和/或性能的研究。同样，如果干眼病患者采用未确定的标准进行诊断，在这种患者人群中评估试验，就会影响任何“新”试验的性能。

另一个问题与诊断试验所应用的系列背景有关。例如，试验可被用于每日临床工作，或在一个临床试验中用于评估合格性。此外，试验可用于跟踪疾病的自然史，或定量临床试验持续过程中的临床变化（如监测）。在一种背景中有用的试验，可能不同于在其他背景中有用的试验。

II. 诊断方法学子委员会的目标

诊断方法学子委员会的目标，是确定用于筛选、诊断和监测干眼病的试验，建立试验性能（试验效果）的标准，并考虑它们在临床背景中的应用（表 1）。

为达到这些目标，该委员会建立了一个用于诊断和监测干眼病的试验数据库，每个试验均由该领域专家（起草人）编辑，并在标准模板内演示。附录 1 中列出了这些试验的字母顺序列表，附录 2 将它们以功能分组方式呈现，例如水样液动力学试验和脂质功能试验等。

概要

- I. 简介
- II. 诊断方法学子委员会的目标
- III. 模板开发
- IV. 干眼病的定义
- V. 干眼病的分类
- VI. 用于诊断和监测干眼病的试验
 - A. 试验应用
 - B. 干眼病试验的缺点
 1. 选择偏倚
 2. 谱偏倚
 - C. 评估用于筛查的试验
 - D. 评估用于诊断的试验
 1. 选择一个截止值
 2. 似然比
 3. 计算 OAPR
- VII. 评价干眼病诊断试验的协议
- VIII. 诊断方法学子委员会的建议：首选的干眼病筛查和诊断试验
 - A. 当前的试验
 1. 症状问卷调查表
 2. 分级眼表着色
 3. 泪膜稳定性 — 泪膜破裂时间 (TFBUT)
 4. 反射性泪液流量 — 希尔默试验
 5. 泪液高渗透性
 6. 当前应用中的组合试验
 - B. 未来的试验
 1. 干眼病的筛查试验
 2. 干眼病的诊断试验
 - C. 新兴技术
- IX. 建议总结
 - A. 干眼病的定义
 - B. 监测干眼病
- X. 总结和结论

III. 模板开发

模板是由子委员会主席和起草人之间的交互反复过程开发的。每个起草人获得有关如何完成一个模板的一系列说明，连同形式模板（附录 3）和一个已完成模板实例。起草人将他们完成的模板发给子委员会主席，子委员会主席保存原始版本，并进行修改，校正一些特性并生成一个标准化版本。有些试验被多名起草人提及，重新设计格式以除去冗余内容或增加新的章节，新的章节被合并到附录 1 的列表中。为方便研究，模板文件以它们描述的试验来作为标题。功能分组表将允许研究人员确定一组试验，用于探索干眼病对一系列生理学指标的影响（附录 2）。

完整补充的模板可在泪膜和眼表协会网站 (www.tearfilm.org) 上访问到。预期在获得新的信息时，将会随时对这些模板作出修订。

表 1: 诊断方法学子委员会的目的和目标

创建用于干眼病诊断的诊断试验登记数据库，并具有下述特点：

包含可检索参照试验的登记数据库

变量排序，如：

按试验名称的字母顺序排序

按测试的器官系统排序

水样液动力学

泪液稳定性

泪液组成

睑板腺功能等。

按效用排序，如：

诊断分类标准

临床试验

收入 — 录入标准

结果测量

监测特殊药物作用，如：

抗炎作用，促分泌作用

自然史

确定证据水平

[这将会是开发的第二阶段]

— 验证/试验的精度和准确度

— 所用系统

考虑试验在不同临床环境中的操作运用

在一般门诊中的应用

哪些试验是可行的？

哪些问卷调查可供使用？

在干眼病门诊中

哪些试验是可行的？

哪些问卷调查可供使用？

在临床试验中

选用试验

试验阶次

在非试验性临床研究中

个别试验的操作手册

考虑所选择的关键试验

与行业联络

前景

需要哪些新试验？

如何将它们用于一般门诊？

模板标题（其中一些目前尚未带有资料）包括下述：

- 1) 原始起草人的姓名；
- 2) 如果有的话，其他评审人员的姓名；
- 3) 试验的名称；
- 4) 试验的目的；
- 5) 试验的版本；
- 6) 试验的简要说明；
- 7) 使用该试验进行的相关研究细节；
- 8) 试验的详细操作；
- 9) 相关研究结果的陈述；
- 10) 有关是否提供网络视频的说明；
- 11) 试验性能要求的材料清单；
- 12) 如果有的话，技术的差异性；

- 13) 标准化 - 可能影响试验结果的因子指标, 在标准化后, 可能改进试验结果 (如一天中的时间、湿度、温度、气流、照明度、病人指导方面, 等等。)

下述部分与试验性能相关:

- 14) 实践中所用“试验的诊断值”, 例如与其它试验相关的值;
15) 试验的可重复性;
16) 采用给定截止值的试验灵敏度;
17) 采用相同截止值的试验特异性 (100 - 假阳性率);
18) 如果有的话, 其它统计资料;

然后是:

- 19) 标题为“证据水平”的方框, 供将来使用。目前, 这个方框在所有模板中没有使用; 因为在编写时, 没有试验分类 (与临床试验中适用的试验分类相同) 的证据标准。

最后一节要求起草人确定:

- 20) 面临的试验问题;
21) 提出的任何解决方案;
22) “期待”一节, 欢迎提出改进措施;
23) 最后一个方框, 提供术语集。

标题为“网络视频”的部分, 指出是否通过网络链接提供视频剪辑; 这部分正在开发。其目的是阐明试验在现场中的应用情况, 以便帮助可能的研究人员。从更长远观点来看, 其目的也是为增加其它材料的链接, 如给定试验的协议图表、临床记录表和操作手册。希望行业把这个问题视为一种机会, 即把非敏感的、非专利的材料整合到方案中。

IV. 干眼病的定义

对诊断方法学子委员会来说, 重要的是对干眼病定义和分类要有明确的概念, 以便将试验引入它们的适当内容中。如本补充文件中其它内容所报告, 定义和分类子委员会已将干眼病定义如下:

干眼病是泪液和眼球表面的多因素疾病, 能引起不适、视觉障碍和泪膜不稳定, 可能损害眼球表面。干眼病伴有泪膜渗透性增加和眼表炎症。¹

目前, 眼科症状在国际上已纳入干眼病的所有定义中, 虽然人们也认识到, 存在有一些干眼病客观特点而无症状的患者可能也适合这种诊断。对这种情况, 日本标准是一个例外;² 但这些标准于 2005 修订, 在附录 4 中进行总结。

干眼病诊断中的症状学问题是很重要的, 因为干眼病诊断的一种方法, 完全是基于已验证的症状问卷调查表应用; 这种问卷调查表在人群研究和门诊中使

用, 是极明白易懂的方法, 可供综合性眼科专家和干眼病专科医生使用。

V. 干眼病的分类

针对这项任务, 诊断方法学子委员会认为, 干眼病是一种慢性、症状性眼表疾病, 但偶尔可能表现为无症状。无症状干眼病表示, 当缺乏症状时, 仍能满足干眼病的一些客观标准, 如泪液高渗透性、存在睑间眼表着色、泪液生成减少或泪膜不稳定。症状的存在并不总是很明确的, 特别是它们隐伏出现时。患者可能认为刺激性症状或视觉症状的出现是必然的结果 (如衰老的常规部分), 因此仅当应用适当结构化设计的问卷调查表时才能发现症状。

症状性眼表疾病, (SOSD) 是一个涵盖性术语, 包括:

1) 经典的、有症状的干眼病, 如上定义, 即患者出现干眼病症状, 也表现干眼病的客观特点, 不论是如何确定的。如前所述, 在现有的分类中, 这包括水样液缺乏性干眼病 (ADDE) 和蒸发过强性干眼病 (EDE)。³

2) 症状性眼睑病, 包括睑板腺功能障碍 (MGD) 和前眼皮炎, 但缺乏眼干;

3) 症状性结膜炎和角膜炎 (如变应性结膜炎、感染性和非感染性角膜炎和结膜炎), 但缺乏眼干。

术语症状性眼表疾病具有和术语障碍性泪液综合征 (DTS) 一样的特点, 后者是 Delphi 小组创造的一个术语⁴; 但例外的一点是, 引入术语 DTS 的目的是替换术语“干眼病”, 尽管在这里讨论时, 将干眼病作为 SOSD 的一个组成部分。预期 SOSD 的任何可识别形式, 均有其无症状的对应部分。

干眼病通常是一种有症状的、严重程度不同的疾病, 必须与 SOSD 的其它形式相区别。严重程度涵盖从能令患者感到不适的轻度刺激性, 到严重的功能丧失的疾病 (如舍格伦综合征)。¹ 虽然较轻度形式的干眼病, 可能对减轻症状但没有改变疾病过程的治疗有反应, 但近期的药理学方法可以导向减慢、停止或甚至逆转疾病过程。因此要求这样的试验: 能区别干眼病及其各种子集, 确定促发因素, 定义疾病严重程度, 证实疾病对患者生活质量的影响。

也有必要将干眼病与其它 SOSD 相区别。任何分类表图应阐明干眼病的鉴别诊断, 如自发的 MGD, 以及变应性眼病、非干眼病慢性结膜炎、感染性结膜炎和感染性角膜结膜炎等疾病。睑板腺功能障碍和这些其它病症, 可能引起或促发干眼病, 但各自以有症状或无症状疾病形式存在。

其它个体应视为有出现干眼病的“风险”, 但没有疾病的表现。它们与 SOSD 组有关, 但并不属于 SOSD 组, 因为它们并没有该病的任何眼表损害的客观征象。一个实例是那些泪膜稳定性减少的屈光手术患者

(如泪膜稳定性分析系统 [TSAS] 评估的情况), 他们具有 LASIK 后症状性角膜炎的较大风险, 且比手术前没有泪膜不稳定的患者有较慢的恢复时间。⁵ 环境因素可能也会增加风险。¹

图 1 所示为包括干眼病在内的眼表疾病的一般分类。

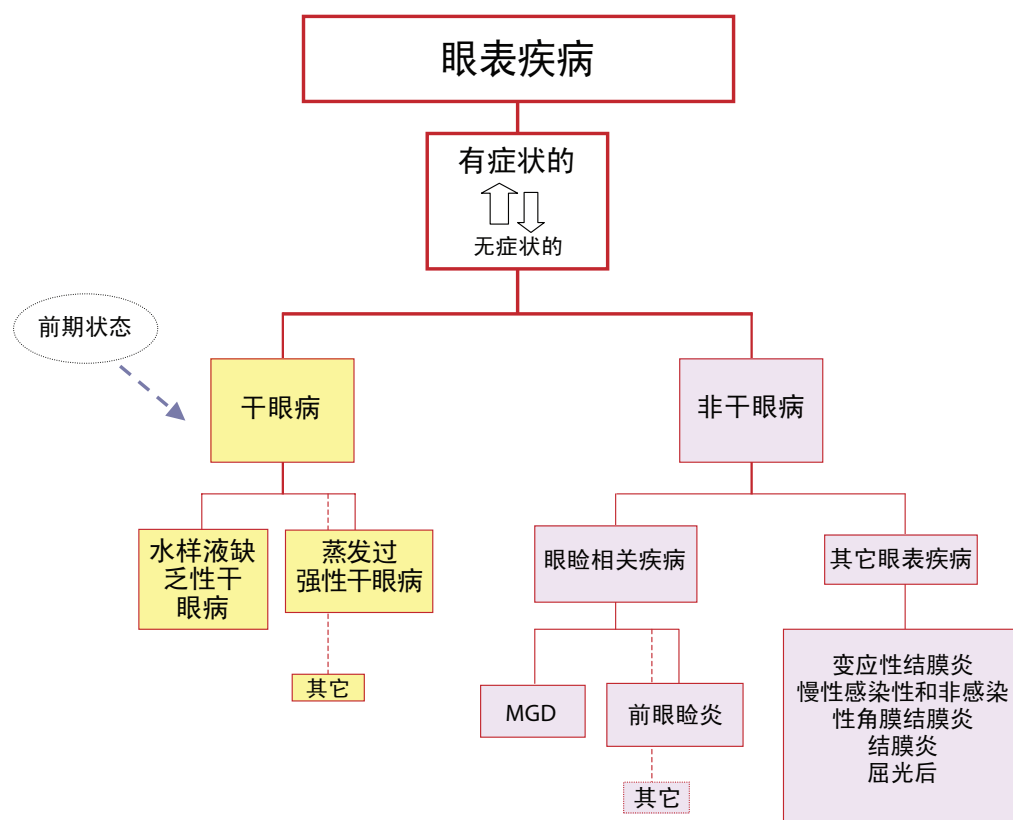


图 1: 干眼病和其它形式眼表疾病之间的关系示意图。眼表疾病要么有症状要么无症状, 但它的各种亚组可能共存且互相影响。因此, 患者可能同时患有水样液缺乏和蒸发过强型干眼病, 这会比孤立的疾病严重。同样, 干眼病可能与非干眼病共存。(欲知详细情况, 参见文中内容, 也请参见第 1 章: 定义和分类。)¹ OSD = 眼表疾病; MGD = 睑板腺功能障碍。

VI. 用于诊断和监测干眼病的试验

A. 试验应用

用于各种目的的试验:

- 1) 在每日临床工作中诊断干眼病。
- 2) 在临床试验中评估合格性 (如收入患者)。用于收入人员的这种试验, 可能也用于试验的一级、二级或三级终点。
- 3) 跟踪随试验持续时间的定量变化 (监测)。这些试验可能与收入患者时采用的试验不同。例如, 它们可能仅监测研究中某一个药物的药理作用, 如粘蛋白生成的刺激作用。
- 4) 阐明干眼病是临床综合征中的一部分, 如在舍格伦综合征的协调分类标准⁶ (参见第 VIII 节表 6)。
- 5) 跟踪疾病的自然史。这在干眼病中受到局限, 因为治疗在该人群中是很常见的。但所治疗患者的自然史也是重要的, 虽然他们仅代表异源性人群。

B. 干眼病试验的缺点

1. 选择偏倚

干眼病的诊断还没有“金级标准”。因此, 当采用一个试验 (如希尔默试验或孟加拉玫瑰红染色) 用于评价效果时, 试验人群可能已根据其同一试验分类为受影响人群或未受影响人群。同样, 如果干眼病患者采用未确定的标准进行诊断, 在这种患者人群中评估试验, 就会影响任何“新”试验的性能。

当试验效果的研究考察该试验如何界定受影响和未受影响个体时, 采用的个体来自得出该诊断截止值

的样本, 这可能比独立样本得出更高的灵敏度和特异性。同样, 由于干眼病具有多因素特性, 各种个研究所出试验效果可能有所不同。

2. 谱偏倚

当研究样本包括极轻度和极重度干眼病患者时, 则会影响结果, 因为所研究样本中的疾病严重程度是经过特别选择的。

为评价文献中报告的干眼病诊断试验性能, 提出了一些基本原则 (表 2)。

- 1) 接受关于样本的效果值, 试验截止值是从这些样本获得的 (因为大多数报告均是这种情况)。
- 2) 排除具有选择偏倚的研究的数据 (避免研究结果具有较高的 (即假的) 灵敏度和特异性值); 由于试验是原有干眼病诊断标准的一部分, 由此引起选择偏倚。
- 3) 为避免谱偏倚, 研究样本应足够大, 以便纳入一定范围的、具有各种病因学的干眼病患者。
- 4) 除非有某些特殊的生理学原因, 否则选择诊断和试验本身的截止值, 应考虑具有太多假阳性或太多假阴性的相对结果。一般说来, 在严重或致死病症的筛选试验中, 理想的情况是有较高灵

表 2: 干眼病的特点和现有试验

试验	参考文献	截止值	灵敏度 (%)	FPR (%)	特异性 (%)	PPV*
单独的试验						
问卷调查表	†McMonnies ⁷	任意	98	3	97	85
PRT	†Patel ⁸	≤10mm	86	17	83	47
孟加拉玫瑰红	†Goren ⁹	任意	25	10	90	31
希尔默试验 I	†Lucca ¹⁰	<5mm/5min	25	10	90	31
希尔默试验 I	†Farris ¹¹	<3mm/5min	10	0	100	100
希尔默试验 I	†Bijsterveld ¹²	<5.5mm/5min	85	17	83	47
希尔默试验 I	†Vitali ¹³	<10mm/5min	83	32	68	31
F BUT	†Vitali ¹³	<10s	72	38	62	25
NIBUT	†Mengher ¹⁴	<10s	83	15	85	49
TMS-BUT	†Goto ¹⁵	<5s	98	37	63	32
蒸发速度	†Khanal ¹⁶	33 g/m ² /h	51	4	96	84
泪液弧高度	†Mainstone ¹⁷	≤0.35mm	93	33	67	33
泪液弧半径	†Yokoi ^{18,19}	≤0.25mm	89	22	78	42
泪膜指数	†Xu ²⁰	≤95	67	40	60	23
泪液周转率	†Khanal ¹⁶	12%/min	80	28	72	79
渗透性	†Farris ²¹	>312 MOsm/L	95	6	94	73
渗透性	†Tomlinson ²²	>316 MOsm/L	69	8	92	60
渗透性	†Tomlinson ²²	>316 MOsm/L	59	6	94	63
渗透性	†Tomlinson ²²	>312 MOsm/L	66	16	84	42
渗透性	†Tomlinson ²²	>322 MOsm/L	48	1	99	89
渗透性	†Khanal ¹⁶	317 MOsm/L	78	22	78	86
渗透性	†Sullivan B ^{23 5}	>318MOsm/L	94	5	95	77
溶菌酶测定	†van Bijsterveld ¹²	dia <21.5mm	99	1	99	95
析晶	†Norn ²⁴	Area <0.06mm ² /μl	94	25	75	40
乳铁蛋白	†Lucca ¹⁰	<90	35	30	70	17
组合试验 (平行)						
Sch + RB	†Farris ²¹	Any/<1mm/min	77	51	49	21
Sch + BUT	†Farris ²¹	<1mm/min/<105	78	44	56	24
Sch + BUT + RB	†Farris ²¹	<1mm/min/<105/Any	80	51	49	22
TTR + Evap + 渗透性	†Khanal ¹⁶	<12%/>33/ >317	100	34	66	81
组合试验 (序列)						
希尔默试验 + 渗透性	†Farris ²¹	<1mm/min; >312	25	0	100	100
Lacto + 渗透性	†Farris ²¹	> 90; >312	35	0	100	100
TTR + Evap + 渗透性	†Khanal ¹⁶	< 12%; >33; >317	38	0	100	100
判别						
渗透性 + Evap + 脂质	†Craig ²⁵	< 0.4	96	13	87	56
TTR + Evap + 渗透性	†Khanal ¹⁶	> - 0.4	93	12	88	58

本表显示某一范围试验的效果, 这些试验单用或组合应用于诊断干眼病。表中包括的试验, 是文献中提供灵敏度和特异性值的试验。计算这些试验的预测值 (阳性、阴性和总体准确度) 时, 假定研究人群中干眼病患病率为 15%。这里所示的数据对偏倚敏感: 选择偏倚适用于“粗体”所示的这些研究; 在这些研究中, 试验测量是原始标准的一部分, 原始标准界定用于这些研究 (细体所示) 的干眼病样本组和谐偏倚, 其中研究人群含有较大比例的严重病例。这些形式的偏倚均能导致试验灵敏度和特异性人为增加。在上述所列的大多数研究中, 试验的效果以样本所得数据表示, 诊断截止值或参照值均从这些样本取得 (用 † 表示); 同样这也能导致诊断灵敏度和特异性增加。理想的试验效果应从患者的独立样本获得, 这些数据显示在符号 ‡ 所示的研究中。

表 2 续下一页

表 2: 干眼病的特点和现有试验 (续)

表 2 所用符号和缩写的意义。

*	假定所研究人群中干眼病患病率为 15%。
†	在得出截止值样本中计算的效果。
‡	在受试者独立样本计算的效果。
§	未发表的数据

定义和缩写

BUT	泪膜破裂时间	PRT	酚红线条试验
dia	采用辐射状免疫辐射乳铁蛋白法观察到的圆盘直径	RB	孟加拉玫瑰红染色
Evap	泪膜蒸发速度	选择偏倚	选择受试者接受治疗所用方法累积在实验中的偏倚
F BUT	荧光泪膜破裂时间	灵敏度	检测率: 具有阳性试验结果的干眼病患者比例
FPR	假阳性率。正常受试者被试验不正确的确定为 +ve 的比例 (特异性是: 100-FPR)	特异性	具有阴性结果的正常人比例
Lacto	采用乳铁蛋白法的乳铁蛋白含量测量	谱偏倚	由于不同人群的特征差异引起的偏倚; 这些特征差异包括性比、年龄和疾病严重程度, 能影响试验的灵敏度和/或特异性
NIBUT	无创泪膜破裂时间	TMS-BUT	采用地形图建模系统测量的泪膜破裂时间 ¹⁵
NPV	阴性试验结果的预测值	TTR	泪液周转率, 经常采用扫描型荧光光度法 (Fluorotron) 测量
OA	试验结果的总体准确度		
PPV	阳性预测值: 在阳性试验结果受试者中确实具有干眼病的可能性		

敏度 (较高检测率) 的试验 (假阴性极少), 因为早期不能检测到病症是重大问题。如果对较不严重的病症进行集团筛查, 或对早期检测并不重要的患者进行集团筛查, 则更理想的情况是具有较高的灵敏度, 以避免太多假阳性给健康护理系统造成过多负担。

- 对干眼病筛查试验, 建议尽可能增大灵敏度和阳性试验的预测值 (PPV, 参见下述), 即通过选择截止/试验“过度诊断”干眼病, 避免较高的假阴性率。在以其它试验进一步评估患者, 以最后确诊干眼病时, 这是适当的。但应采用可接受的 PPV 来平衡较低的假阴性率 (选择试验或截止值使灵敏度最大)。
- 在诊断试验中, 最优化总体准确度 (OA), 并将其与较高灵敏度和 PPV 结合。
- 采用单一的、简单的术语来测量试验效果, 简化筛查试验和诊断试验的比较。

C. 评估用于筛查的试验

筛查的目的是预防, 它的目标是确定具有疾病较高风险的人群。所提供的治疗是否会以节约成本的方式减少疾病发病率, 在筛查过程中是不明确的。对不就医处理的患者, 已确定了筛查方案, 因为“一个试验或调查的系统应用, 是确定个体是否有某一病症的足够风险, 以便进行进一步调查或采取预防行动...”²⁶ 它提示该病症具有严重后果, 且提供能减少发病率的疗法。

在筛查过程中, 将症状收入干眼病定义是不妥的。为确定有出现疾病风险的患者, 或确定有未诊断疾病的患者, 筛查典型地应用于那些无症状的、不参与诊断的个体; 那些有症状的患者即已有该疾病。“风险”组可能代表了这样的无症状受试者: 他们的病理生理学背景有利于出现干眼病。或许, 他们的泪腺分泌水平或睑板腺脂质分泌或转运处于正常范围的下限, 故随时间变化, 这些方面会出现缺乏的状态。他们可能具有不稳定的泪膜, 或可能处于疾病的前驱阶段 (如表现原发性舍格伦综合征的非眼科特点), 其自然史注定他们最终会出现干眼病。这是一个多样化的受试者组, 其成员可能被一系列生理学、药理学或环境事件促发而出现干眼病; 这些事件包括: 激素变化, 药物使用, 较高气流速度或风速, 刺激剂, 较低湿度, 较高温度。接触这类影响因素, 造成干眼病症状的阈限比无干眼病风险的受试者较低。

可通过“应激试验”确定风险受试者; 一些应激试验收在本报告的试验模板中, 或可在 www.tearfilm.org 网站上访问。这种试验是否能成为或会成为“筛查”方案的一部分, 依赖于认识到的治疗效益是否在经济成本方面可行。一个效益可能是, 确定个体在特定工作环境内的适合性, 或回答改变环境而避免诱导症状性疾病的问题。

一个筛查试验要有价值, 应是简单的、有效的、适用于可界定的人群, 且是节约成本的。在一个有效的筛查系统中, 阳性试验最终会导致诊断试验; 诊断试验如果呈阳性, 会导致适时的治疗。如果需要一系

列试验取得确定的诊断并开始有效的治疗,则可以评估这些组合试验的性能。这可能需要采用一个或多个试验跟踪这一系列筛查试验;为节约时间,一些诊断试验可同时进行。

根据下述三个参数,可以估算一个试验的筛查性能(效果):1) 检测率(DR)或灵敏度;2) 假阳性率(FPR;特异性为:100-FPR);和3)在阳性试验结果(OAPR)中受影响的优劣比。(如果表达为概率,这与PPV相同)。在进行试验之前,应提供所有三个要素的估算值。

一个人群中受影响及未受影响成员和试验结果之间的关系,可以表格形式呈现(表3)。

检测率(DR)是试验阳性的受影响个体的百分率。它也可称为该试验的**灵敏度**。必须采用连续系列干眼病患者的值(不得遗漏)来估算DR。

$$DR = \frac{a}{a+c}$$

假阳性率(FPR)是一个人群中试验阳性的未受影响个体的百分率。FPR通常是在较大系列的、明显未受影响的个体中估算的。

$$FPR = \frac{b}{b+d}$$

从100中减去FPR,也就是众所周知的试验的**特异性**。

DR和FPR代表一个试验的关键特性。两者均需要用于评估试验的效果。理想的试验具有较高的DR和较低的FPR(即较高的特异性)。表2中列出了干眼病诊断中所用系列试验的DR和FPR。

第三个参数依赖于所研究人群中疾病的患病率。这是受影响个体在阳性试验结果个体中的让步比(OAPR[或PPV])。这表示为一个让步比值,如1:3或1:100等。它也可表示为一个百分概率(这种情况下是:1/4 × 100 = 25%,或1/101 × 100 = 0.99%)。

$$OAPR = \frac{a}{a+b}$$

D. 评估用于诊断的试验

诊断试验应用于症状性或无症状性患者,以获得诊断,且通过引证而排除其它诊断。一个成功的诊断有几种功能,最重要的就是治疗机会。治疗能改善疾病的症状、阻碍疾病进展或治愈。取得一个成功的诊断可能也有几个功能,例如与疾病自然史和预后有关,这种知识对患者和医生都是很重要的。同样,通过排除其它疾病,一个诊断可能有效地提示不存在严重病情的诊断,且其它种类的治疗不适用。

1. 选择一个截止值

试验数据可能是定性的(分类性的,如伴或不伴溢泪)、半定量的(序数性的,如按角膜污染分级)或定量的(连续的,如希尔默试验结果表示为mm、眼内压)。对得出连续数据的试验,选择一个截止值来区分受影响和未受影响受试者是适当的。这可能涉及DR和FPR之间的权衡,视这两组之间试验值的分布情况而定。DR和FPR依赖于所选定的截止值,这会被受影响和未受影响受试者之间值的重叠情况所影响。例如,如果受影响和未受影响受试者之间的值没有重叠,那么截止值位于两个数据集之间。但如果存在值的重叠情况(通常都会存在重叠情况),必须在重叠区域某处选择一个截止值。

图2a和2b中示范了选择截止值的概念,它代表一种假定疾病的情况,在该病中试验变量在受影响人群中高。²⁷比如染色评分。当以这种方式呈现分布时,则未受影响曲线下至截止点右边的面积表示FPR,而受影响曲线下至截止点右边的面积表示DR。将截止点移到右边(如图2b所示),则减少FPR同时也减少DR。

2. 似然比

表现DR和FPR的一个有用方法,是计算**似然比(LR)**;似然比是这两个面积的比值。LR表示阳性结果个体患病的可能是没有受检测个体的多少倍。一个成功的筛查试验具有的LR应为5-25。

3. 计算OAPR

OAPR是一个有价值的参数,代表通过试验呈阳性结果的所有患者受影响的平均机会。它表示**真阳**

表3: 人群中受影响和未受影响成员与所得试验结果之间的关系

		存在疾病		总和	人群
		是	否		
诊断 试验结果	阳性 +	a	b	a+b	= 总试验阳性
	阴性 -	c	d	c+d	= 总试验阴性
合计		a+c = 真实受影响总数	b+d = 真实未受影响总数	a+b+c+d	= 总人群

性数与假阳性数的让步比。对一个给定的人群，不同试验对同一疾病的 OAPR 可能直接互相比较。有两种方法计算 OAPR (实例来自 Wald²⁶ 和 Wald 及 Cuckle²⁷)。

第一种方式采用一种流程图来估算试验性能。

考虑在某个定义人群中被试验确定为阳性个体的总数，某个比例为真阳性 (由试验的 DR 确定)，其余为假阳性 (由试验的 FPR 确定)。OAPR 是这两个数字的比值，即 $OAPR = \text{真阳性} : \text{假阳性}$ 。

注意 OAPR 受所研究人群的疾病患病率影响。

如果试验的 DR 为 80% 且 FPR 为 3%，那么人群中存在 160 个真阳性 ($80/100 \times 200$) 和 2994 个假阳性 ($3/100 \times 99,800$)。然后可如下计算 OAPR:

$$OAPR = \frac{\text{真阳性数} = 160}{\text{假阳性数} = 2994} = 1:19$$

等效的 PPV 是 5% [即 $1/1+19 = 1/20 = 5\%$] (图 3A)。

DR 和 FPR 比率相同，但患病率为 1:1000，故有 100 个受影响和 99,900 个未受影响的个体。

在这种情况下，试验鉴别出 80 个真阳性和 ($3/100 \times 99,900 =$) 2997 个假阳性，所得 OAPR 是前一例子的 2 倍:

$$OAPR = \frac{\text{真阳性数} = 80}{\text{假阳性数} = 2997} = 01:37:00$$

可以看出 OAPR 随患病率下降 (图 3B)。第二种方法是采用似然比计算 OAPR。对一个给定的人群，OAPR 可用 LR 乘以疾病患病率 (表示为让步比)，即 $OAPR = LR \times \text{表示为让步比的患病率}$ [如 1:1000; 1:2000]。

在图 4A 给出的实例中，截止值为 7，DR 为 80% 和 FPR 为 1%。在这种情况下，LR 为 $(80\%/1\%) = 80$ ；如果疾病的患病率为 1/1000 (即让步比为 1:999 或接近于 1:1000)，那么:

$$OAPR = 80 \times 1:1000 = 80:1000 = 1:1000 = 1:12.5$$

这两种计算 OAPR 的方法均适用于受试者组，因此具有公众健康意义。对具有特殊阳性结果的个体，也可以计算 OAPR。这如图 4B 所示。在这种情况下，该个体的 LR 由受影响人群分布曲线中其试验值点的高度除以未受影响人群分布曲线同一点的高度而得。在上述实例中，试验值是 7 个随意单位，LR 比率为 $a/b = 12/1 = 12$ 。注意垂直单位也是随意的。因此，该个体的 OAPR 为:

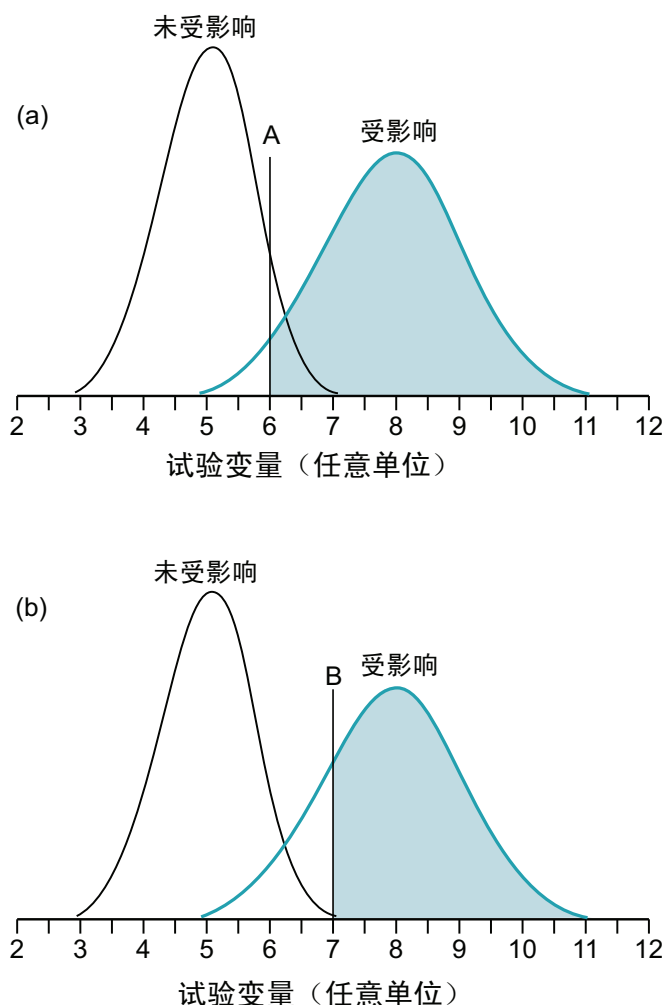


图 2: 显示选择截止值如何影响 FPR 和 DR。欲知详细情况，参见文中内容。

$$APR = LR \times \text{表示为让步比的患病率} [如 1:1000] = 12 \times 1:1000 = 12:1000 = 1:1000/12 = 1:83.$$

该个体受影响的风险相对较低。

VII. 评价干眼病诊断试验的方案

提出下述方案作为评价干眼现诊断试验的模型。

假定:

1) 诊断试验将用于正常受试者和干眼病患者 (由症状界定) 的研究样本，并用于“传统的”眼科试验即希尔默试验 I，泪膜破裂时间 (TBUT) 和眼表染色。

2) 将确定新诊断试验在这两个样本中所得的值，编制数据的频率分布，并在两条频率曲线的交点设定初始截止值，区分受影响者和未受影响者。

3) 针对这个截止值，将确定一个阳性和阴性试验结果的灵敏度、特异性和预测值，并确定该试验的总体准确度。

4) 然后通过构建受试者工作特征 (ROC) 曲线，使诊断试验的灵敏度和特异性达最大，即能分析该试

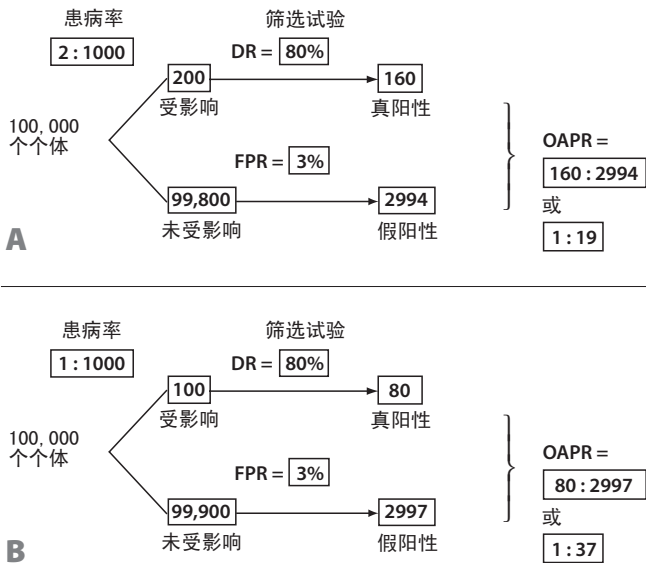


图 3. 疾病患病率对 OAPR 的影响。欲知详细情况，参见文中内容。

验统计不同截止值的范围。

5) 由此确定针对该试验所提出的截止值，并评估其对新的、正常受试者和干眼病受试者独立样本的效果。然后可能要求进行迭代过程，以得出最终的截止值。

这种方法应能提供试验性能的最佳估算。

VIII. 诊断方法学委员会的建议：首选干眼病的筛查和诊断试验

下述建议基于上述介绍和表 2 中提供的试验数据。读者应注意，当进行一组试验时，这些试验应以最好地保留其完整性的顺序进行（表 4）。有鉴于此，我们提出了下面讨论的试验。

A. 当前的试验

近半个世纪以来，四个一组的诊断试验已广泛用于评估症状、泪膜稳定性、眼表着色和反射性泪液流量。

1. 症状问卷调查表

随着时间变化，一系列症状问卷调查表已开发用于干眼病诊断、流行病学研究和随机对照试验 (RCT)，已经过一些心理测量学验证或其它验证，并供执业医师用于临床。本期刊中其它地方已总结了最重要的问卷调查表，其中强调了必需的可重复性以及测量严重程度和变化（“反应性”）的能力，并提供了相关模板。²⁸ 根据其长度和组成，这种问卷调查表以不同深度探索了干眼病的各个方面，即从单独的诊断到鉴别促发因素和对生活质量的影响。使用问卷调查表所需要的时间，可能影响在一般临床应用中选择问卷调查表；有鉴于此，表 5 中列出了各种问卷调查表所使

用问题的数量。

这些问卷调查表已在不同程度上进行验证；所评估的干眼病症状与干眼病征象呈相关关系能达到什么程度，这些问卷调查表均表现不同。例如，这种相关关系可由 Begley 等广泛的干眼病问卷调查表 (DEQ)³⁴ 鉴别出来，但不能由 Schein 等开发的问卷调查表鉴别出来，³⁰ 或在 McCarty 等的研究中能较大程度地鉴别出来。³⁶

该诊断学委员会总结认为，对临床访诊的患者采用结构化的问卷调查表，能有极好的机会筛查潜在干眼病患者。由训练有素的辅助职员使用问卷调查表，可最有效地利用访诊时间。选用特异性的问卷调查表，应基于实际因素进行，如可用的职员配备，以及所收集数据的预期用途，如它是否仅用于诊断，或用于收入临床试验人员，或用作治疗指南。¹

症状学问卷调查表应与干眼病状况的客观临床措施结合使用，如下述。

2. 分级眼表着色

在一些国家的临床试验中，现行工作中是采用荧光染料对角膜着色进行分级，及采用丽丝胺绿对结膜着色进行分级。这是因为可见度而进行的，将在其它

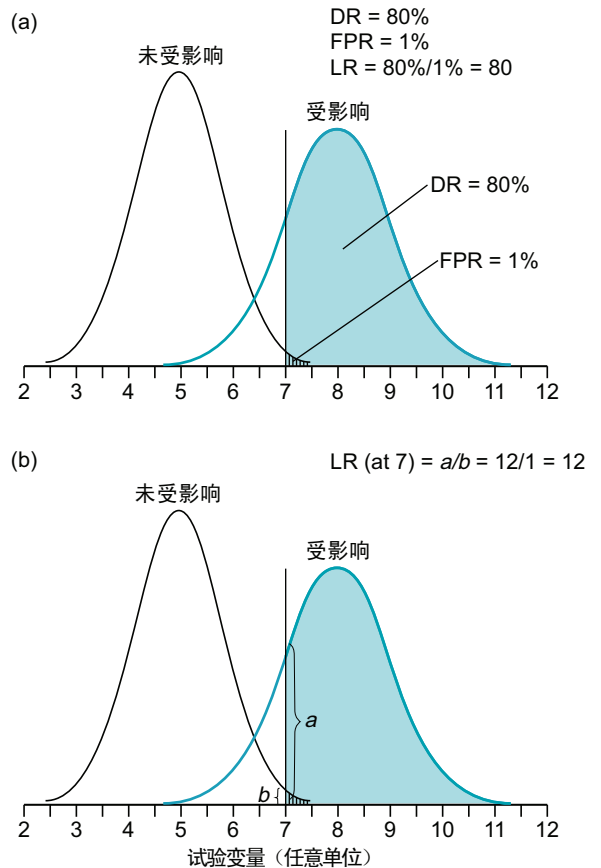


图4：采用似然比计算 OAPR。(a) 针对一组；(b) 针对一个个体。欲知详细情况，参见文中内容。

部分详细讨论。³⁷但是, 如果通过黄屏滤光镜 (如 Wratten 12) 查看荧光, 则仅使用荧光素也可能检测角膜和结膜着色并评分。³⁸

目前有三种系统用于定量眼表着色情况, 即 van Bijsterveld 系统¹²、Oxford 系统³⁷ 和标准化版本 NEI/企业专题研究会系统,³ 例如为 CLEK 研究开发的版本, 用于评估诊断干眼病的临床方法 (附录 5 和 6)。³⁸ Oxford 和 CLEK 比 van Bijsterveld 系统采用更宽的评分范围, 能检测临床试验中更小步骤的变化。CLEK 系统评估角膜的几个区域, 具有对整个视轴着色进行评分的优点, 提供了眼表变化与视觉功能变化建立关系的机会。尚未发表任何研究指出一种分级系统本质相比另一种好; 但在一项未发表的比较性研究中, 已估算了 van Bijsterveld 和 Oxford 评分的相互转变 (J. Smith, 个人通讯)。

在临床试验中收入患者时, 选取一个截止点受到一些需求的影响: 确定一个评分要足够高、能证实对治疗的反应, 且要足够低、允许收入充分的数量。在临床研究中收入干眼病患者时, 一些工作人员已采用 Bijsterveld 截止值 ≥ 3 。对舍格伦综合征框架内的干眼病诊断, 美欧共识小组在一个大型、多中心研究中得出截止值 ≥ 4 。⁶

3. 泪膜稳定性—泪膜破裂时间 (TFBUT)

附录 7 中列出了试验性能的详细资料, 包括应用标准体积荧光素及使用黄屏滤光器的要求, 以便提高荧光泪膜破裂的可见度。自 1973 年 Lemp 和 Hamill 的报告以来, 干眼病诊断

表 4A: 根据类型, 用于干眼病评估的试验顺序

组	评估	技术
A	临床史	问卷调查表
	症状, 如眼干	症状问卷调查表
B	蒸发速度	蒸发测量法
	泪液稳定性	无创 TFBUT (或 NIBUT)
	泪液脂膜厚度	干涉测量法
C	泪液弧半径/体积	泪液弧测量法
	渗透性, 蛋白溶菌酶, 乳铁蛋白	泪液取样
	泪液稳定性	荧光素 BUT
E	眼表损害	分级着色荧光素 丽丝胺绿
	泪液弧, 高度, 体积	泪液弧分裂情况
	泪液分泌周转	荧光测量法
	偶发的眼睑边缘油水平	睑板腺测量法
F	偶发的眼睑边缘油水平	酚红线条试验
G	泪液量指数	酚红线条试验
H	泪液分泌	有麻醉的希尔默试验 I
	泪液分泌	无麻醉的希尔默试验 I
	“反射性”泪液分泌	希尔默试验 II (有鼻部刺激)
I	MGD 征象	眼睑 (睑板腺形态学)
J	睑板腺功能	MG 表达 分泌的可表达性 体积 质量
	睑板腺理化	油质化学
	眼表损害	孟加拉玫瑰红染色
L	睑板腺组织肿块	睑板腺功能

来自: Foulks G, Bron AJ: 睑板腺功能的临床说明. *Ocul Surf* 2003; 107-26.
试验有创性按 A 至 L 顺序增加。试验之间应留有间隔时间。所选试验依赖于设备、可行性和作用因素。

所建立的 TFBUT 截止值一直 < 10 秒。³⁹ 最近, 几位作者采用的值为 ≤ 5 和 < 10 秒, 这可能是根据 Abelson 等于 2002 年报告采取的⁴⁰; 这个报告认为, 当在试验操作中滴入小量荧光素时, 诊断截止值会 < 5 (如该研究中采用 $5\mu\text{L}$ 的 2.0% 荧光素。许多临床试验采用的规范是吸取固定的小量染料)。目前尚无对这种选择提供支持的灵敏度和特异性数据, 且该研究尚未确定研究人群。细化这种数据, 可能在文献中

表 4B: 一个实用试验顺序

临床史
症状问卷调查表
荧光素 BUT
荧光素/黄屏滤光镜眼球表面着色分级
无麻醉的希尔默试验 I 或有麻醉的试验 I, 和/或有鼻刺激的希尔默试验 II
眼睑和睑板腺形态学
睑板腺表达
根据可用情况增加其它试验。

DEWS 网站上标题为“一个试验顺序”模板, 提供了详细的介绍资料。
来自 Foulks G, Bron AJ: 睑板腺功能的临床说明. *Ocul Surf* 2003; 107-26.

发表时不受欢迎。选择截止值 < 10 秒，会趋向于降低试验的灵敏度而增加其特异性。

4. 反射性泪液流量 — 希尔默试验

希尔默试验评分（5 分钟后的湿润时长）通常处理为连续的变量，但更严格地说它只是一个假连续变量，因为湿润时长值通常被取为最接近的整数或半整数，而不是取为毫米的连续分数。

无麻醉的希尔默试验是良好标准化的试验，通常是在患者眼睛闭合时进行的（附录 8）。⁶ 存在较大的受试者个体间、日间和访间差异，但这种差异和绝对值在水样液缺乏性干眼病中降低，这可能是因为泪腺功能衰竭时反射性反应减少引起的。过去所采用的截止值是 ≤ 5 mm/5 分钟，这是基于 van Bijsterveld 的研究^{12, 41} 和 Pflugfelder 等的研究，^{42, 43} 而其它研究⁶ 的情况是采用 ≤ 5 mm。最近，许多作者和临床试验专家采用截止值 < 5 mm，但这种改变的根据不明。降低截止值，能降低试验的检测率（灵敏度），但会增加试验的特异性。虽然 van Bijsterveld 研究在许多方面只是一种模型研究，但存在选择偏倚，因此需要采用适当的研究细化这个值（参见上述）。同时，采用截止值 ≤ 5 mm/5 分钟进行希尔默试验是合理的。

5. 泪液高渗透性

在干眼病诊断中，泪液高渗透性的作用已十分明确，选择它有几个吸引人的地方。在评估直接涉及干眼病机制的参数时，存在较大的值。泪膜高渗透性可以合理地认为是阐明“眼表干燥”的标志性特点。¹ 此外如表 2 所示，在几项研究中，确定诊断渗透性截止值已采用了适当的方法，它使用的是干眼病患者的独立样本。因此可以说，建议截止值 316 mOsm/L 已得到了良好验证。²²

虽然测量泪液高渗透性在过去被认为是干眼病诊断的“金级标准”，¹¹ 但由于需要专门技术支持，这阻碍了它作为试验的一般应用，其应用仅限于少数专门实验室。最近即将上市一种商用仪器，该仪器可促进这种技术广泛可用（参见下述），因而能大大提高这一客观试验的可行性。^{23, 45}

6. 当前应用中的组合试验

在各种 RCT 背景下，不同作者会采用不同的方法

收入干眼病患者；他们从各自特殊情况出发，通常要求受试者满足录入标准，录入标准包括一个症状或多个症状，伴一种或多种阳性征象（如阳性 TFBUT 试验、着色分级或希尔默试验）。

在美欧共识小组的分类标准中，提供了干眼病诊断的组合试验验证应用的最好实例。⁶ 如表 6 所总结，干眼病诊断作为舍格伦综合征的要素，这些标准要求干眼病诊断要有一种单独的眼科症状和一种单独的眼科征象。

B. 未来的试验

展望未来并基于目前现有的资料（表 2），可以认为采用各种试验（单独或合并）是干眼病筛查和诊断的辅助方法。现将它们简要小结如下：

表 5: 当前应用的症状问卷调查表

报告	使用的问题	参考文献
妇女健康研究 (WHS)	3	Schaumberg 等 ²⁹
国际舍格伦分类	3	Vitali 等 ⁶
Schein	6	Schein 等 ³⁰
McMonnies	12	McMonnies 和 Ho ³¹
OSDI	12	Schiffman 等 ³²
CANDEES	13	Doughty 等 ³³
干眼病问卷调查表 (DEQ)	21	Begley 等 ³⁴
IDEEL (3 个模板, 6 个评分等级)	57	Rajagopalan 等 ³⁵

1. 干眼病的筛查试验

筛查试验应使灵敏度和“干眼病过度诊断”最大。这些试验应包括：泪液弧高度的单独测量（采用适当的技术）；泪液析晶；泪液周转率（TTR）+ 蒸发 + 渗透性的平行组合；或渗透性 + 蒸发 + 脂质分类中 TTR 的加权组合（通过判别功能分析）。

由于筛查试验应是快速的、简便的，首先方法可能是泪液弧高度或半径测量。

2. 干眼病的诊断试验

诊断试验应结合较高的总体准确度和良好的灵敏度。如上所述，在干眼病诊断中，可以表明泪液渗透性测量是唯一的、最重要的、客观试验。候选的客观试验包括：1) TTR + 蒸发 + 渗透性的平行组合，或渗透性 + 蒸发 + 脂质分类或 TTR 的加权组合（通过判别功能分析）。

最有效的候选试验较为复杂，不容易在临床上应用。这或许表明无创性 TFBUT 可用作临床候选试验。

对于要求配戴水凝胶隐形眼镜的患者，干眼病相关试验的一些组合已用于预测隐形眼镜不耐受的风险。^{1, 44}

C. 新兴技术

本节的目的是综述在未来有望提高我们研究、监测或诊断干眼病的能力的诊断技术。许多这些技术在网络上的诊断试验模板中进行了说明，一些技术尚处于萌芽阶段。这些试验开始是作为研究人员在研究环境中使用的模型。其中有些从未被扩大应用的试验，因便宜，易于应用而可以应用于临床背景下。这些技术中特别重要的地方，是它们可能在日常临床应用中加以调整并采用。表 7 中总结了这里讨论的试验。这些新技术处于不同的发展阶段。一些技术是老技术的加工，一些技术是全新的。

大多数技术均以某种方式在眼中取样；因此，考虑取样过程是无创、微创还是有创，是有益的。在泪液取样中，无创或微创技术有重要的优点，它们可能从眼表取得数据，而不显著诱导反射性流泪。在解释早期泪液研究得到的、来自水样液泪液的数据时，反射性流泪是一个主要障碍。获取代表稳态的数据具有明显的优点，无论这些数据是生理学数据还是病理学数据。

当然，反射性流泪的问题大大影响了泪液组成数据的解释。为此，通过处理泪膜表面反射光或成像而从泪膜收集信息的技术，具有特殊的吸引力，因为它代表了眼球表面的“真实”状态。这会包括一些技术：干涉测量法，泪液弧测量法，高速视频地形学和光学相干断层摄影术 (OCT)。这些技术有一些能给数据收集系统提供在线传递数据的机会，允许处理泪膜的动态行为。同样，在线获得眼球表面细胞和其它物质成像情况，似能代表查看稳态情况的机会。

该诊断方法学子委员会的意见认为，当直接从眼球表面获取数据时，访问稳态表示少了取样问题（如通过印迹细胞学或刷细胞学从眼球表面取得细胞或粘蛋白样本），因为该样本直接说明了稳态的情况。但这里由于取样过程的变化和局部特性，解释样本时可能存在问题。这些问题可部分地通过标准化加以处理。同样，虽然这种取样可能取得稳态的“快照”，但这种程序（如印迹细胞学）是有创的，从而会影响随后的取样事件。因此它们可能需要置于系列试验之末进行。

我们希望，表达的睑板腺脂质取样能在收集数据时反映睑板腺的稳态病症。这里我们遇到其它类型的困难；例如，表达的物质都是之前分泌的，因此它并不

表 6: 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. 您有反复地眼中有砂子或砂砾的感觉吗?
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. 您作为成人却有反复、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 mm^2 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。
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 ($\leq 1.5 \text{ ml}/15$ 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
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.

能完全反映传递到泪膜的脂质特性; 在睑板腺功能障碍时, 表达的物质可能会不断地受到角质化上皮细胞残渣的污染。为此, 许多出版物将这种表达的物质称为“睑板腺排泄物”或“睑脂”。不过, 这种表达的物质无论是分泌物还是排泄物, 都可能反映了睑板腺和小导管的稳态产物。

总之, 该诊断方法学子委员会结论认为, 在研究眼球表面时, 有合理的机会取得眼球表面细胞和睑板腺及导管情况的稳态资料。对研究泪膜来说, 最大的机会是应用无创技术对泪膜反射的光辐射取样。但即使采用无创技术, 我们必须谨慎, 因为受试者坐在明显稳定的房间条件下几分钟, 通过泪液弧测量观察到泪液弧曲度逐渐变化, 表明在“试验”条件下极容易诱导微小程度的反射性流泪。因此, 这些技术仍处于无创和微创特性的模糊区域内。另一方面, 我们预期“微创”的名称, 可以合理地用于样本量在较低纳升范围情况下泪液的直接取样。这与蛋白质组学的取样有关, 与冰点降低有关, 也与估算泪液渗透性的“芯片实验室”方法有关。

在考虑无创性时, 需要注意, 在一些问卷调查表的开发中已取得重大进步: 诊断干眼病, 确定促发因素或危险因素, 探索对生活质量的影

用”⁶¹⁾。

虽然新兴技术集中于开发观察干眼病稳态情况的无创技术，但有一个领域，有创技术起着有益的作用。这与干眼病诊断的多种应激试验有关，这些应激试验的目的是在眼睛接受某种应激情况下，暴露干眼病的易患倾向。这些应激试验包括凝视泪膜破裂动力学（S-TBUD）试验、受力闭合试验、应用受控不良环境（CAE）。

一般说来，推荐的方法首选这类技术：能在眼球表面检测泪液变化，同时在取样过程中引起泪膜动力学的障碍最小。蛋白质组学和相关技术是这些方法的实例。这种无创或微创技术改善了患者的可接受度，增加了评估接近稳态情况的可能性。除干眼泪膜和改变试验准确度外，有创试验更可能影响序贯进行的另一种试验（可能是一组试验的一部分）的结果。一些微创技术已就位，仅要求进一步的细化，如开发获取和呈现数据的微处理器控制系统。在其它技术中，在泪液取样时诱导反射性流泪，仍是有待克服的问题。

IX. 建议总结

A. 干眼病的诊断

有两种因素影响了我们对干眼病诊断试验的建议。第一，研究中的许多候选试验受到各种形式偏倚的影响（表 2）。这意味着它们提出的截止值可能是不可靠的。第二，有极好资质的几项试验，但局限于在专科门诊中应用。因此，根据现有试验质量及其在一般门诊中的实用性，我们这里提出一种干眼病诊断的实用方法，但请读者参阅表 2 了解每个试验的资质。

1) 表 5 中列出了 7 套不同长度问卷调查表（欲知

表 7: 一些新兴技术的精选目录

有创性	评注	参考文献
无创	症状问卷调查表（也请参见表 2）	
	Schein	Schein 等 ³⁰
	OSDI	Schiffman 等 ³²
	DEQ	Begley 等 ³⁴
	IDEEL	Rajagopalan 等 ³⁵
	效用评估	Buchholz 等 ⁴⁵
无创 - 微创	光学取样	
	泪液弧测量法（附录 10）	Yokoi 等 ⁴⁶
	脂层干涉测量法（附录 11）	Yokoi 等 ⁴⁷
	泪液稳定性分析系统（附录 12）	Kojima 等 ⁴⁸
	高速视频 — 泪膜动力学	Nemeth 等 ⁴⁹
	OCT 泪膜和泪膜成像	Wang 等 ⁵⁰
	共焦显微术	Erdelyi ⁵¹
	泪液取样	
	条带泪液弧测量法	Dogru 等 ⁵²
	蛋白质组学分析取样	Grus 等 ⁵³
	渗透性如 OcuSense（附录 9）	Sullivan ⁵⁴
中度	睑板取样；睑板腺测量法（附录 13）	Yokoi 等 ⁵⁵
	睑板腺功能态（附录 14）	Mathers 等 ⁵⁶
有创 无应激	染色：新染料 表面着色的数码照相术	注：这些技术可能反映取样时的稳态情况，即使它们会干扰下游试验的稳态。
	印迹细胞学和刷细胞细胞 — 结合流式细胞计量术（附录 15 和 16）	
	泪腺闪烁照相术	
应激试验	功能性视敏度	Ishida 等 ⁵⁷
	受控的不良环境（CAE）	Ousler 等 ⁵⁸
	S-TBUD（凝视时面积 BUT）	Liu 等 ⁵⁹
	用力眨眼试验（Korb）	Korb ⁶⁰

DEQ = 干眼病问卷调查表；IDEEL = 干眼病对日常生活的影响；OCT = 光学相干断层摄影术；OSDI = 眼表疾病指数；S-TBUD = 凝视泪膜破裂动力学。

详细情况，参考网址 www.tearfilm.org 和流行病学子委员会的报告。²⁸ 我们建议执业医师采取这些方法之一，在其门诊中进行常规筛查，并牢记试验之间的定性差别。

2) 舍格伦综合征国际分类标准，要求满足的干眼病要素是一个眼科症状（三个中之一）和一个眼科体征（两个中之一）（表 6）。⁶

3) 泪液评价

a) 泪液渗透性：虽然目前大多数执业医师还不能使用测量泪液渗透性的技术，但商用仪器的开发，在不久的将来即能实现这些要求。作为干眼病的一种客观量度，高渗透性是有吸

引力的、阐明眼干的标志性特点。一系列研究（包括一项独立样本的研究）表明诊断截止值为 $\geq 316 \text{ MOsm/L}$ 。

b) 无创 TFBUT: 如果忽略表 2 中所示的、对选择偏倚或谱偏倚可能敏感的研究, 则简便的、干眼病诊断的临床候选方法是无创 TFBUT 测量, 它具有中高灵敏度 (83%), 同时具有良好的总体准确度 (85%)。

c) 泪液功能: 泪液功能指数 (TFI) 在干眼病诊断中已用作舍格伦综合症的要素。它是希尔默值与泪液清除率的商, 此外还提供了一个标准工具包 (参见网络模板)。该试验的灵敏度被引用为 100%, 截止值 < 40 。⁶²

4) 当试验组合应用时, 或以系列组织或平行组合应用时, 能取得更好的试验性能; 应采用大型的、独立的受试者人群, 找机会评审上述引用的一些标准试验。

B. 监测干眼病

在门诊中或在临床试验内, 用于诊断干眼病的许多试验, 也可用于监测干眼病的进展。其它试验可用于跟踪干眼病的进展; 本 DEWS 报告引用了许多这些试验, 网站 (www.tearfilm.org) 也列出许多这些试验。在将来, 这些试验可能会纳入复杂性不断增加的技术, 这些技术应用于微小泪液量, 且创伤极小 (微创)。这些试验能帮助确定干眼病中泪液天然成分和炎性成分的变化。

X. 总结和结论

本报告的目的是回顾文献, 并开发一系列试验用于干眼病诊断和监测。这些试验在 TFOS 网站 (www.tearfilm.org) 上显示为模板, 并会随时更新。这里提供了一项选择。为指导这些试验的选择和解释, 我们已指出它们的一些缺点和偏倚源。我们的目的是方便标准化和验证。一般说来, 除一些例外情况, 仍然缺乏已在良好定义的样本人群中充分验证的症状问卷调查表格和客观试验。这些缺乏是可以纠正的, 并可能会成为未来研究的促进因素。如我们这里强调, 在考虑新兴技术时, 具备新的、微创的、能在眼中取样并保持其稳态的技术是未来的方向。

参考文献

1. Definition and Classification of Dry Eye. Report of the Diagnosis and Classification Subcommittee of the Dry Eye Workshop (DEWS). *Ocul Surf* 2007;5:75-92
2. 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
3. Lemp MA. Report of National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21:221-232
4. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome: A Delphi

- approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:900-7
5. Goto T, Zheng X, Klyce SD, et al. Evaluation of the tear film stability after laser in situ keratomileusis using the tear film stability analysis system. *Am J Ophthalmol* 2004;137:116-20
 6. 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
 7. McMonnies C. Responses to a dry eye questionnaire from a normal population. *J Am Optom Assoc* 1987;58:588-9
 8. Patel S, Farrell J, Blades KJ, Grierson DJ. The value of a phenol red impregnated thread for differentiating between the aqueous and non-aqueous deficient dry eye. *Ophthalmic Physiol Opt* 1998;18:471-6
 9. Goren MB, Goren SB. Diagnostic tests in patients with symptoms of keratoconjunctivitis sicca in clinical practice. *Am J Ophthalmol* 1988;106:570-4
 10. Lucca JA, Nunez JN, Farris RL. A comparison of diagnostic tests for keratoconjunctivitis sicca: lactoplate, Schirmer, and tear osmolarity. *CLAO J* 1990;16:109-12
 11. Farris RL, Stuchell RN, Mandel ID. Basal and reflex human tear analysis. I. Physical measurements. Osmolarity, basal volumes, and reflex flow rate. *Ophthalmology* 1981;88:852-7
 12. Van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 1969;82:10-4
 13. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjogren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994;53:637-47
 14. Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR, Gilbert DJ. A non-invasive instrument for clinical assessment of the pre-corneal tear film stability. *Curr Eye Res* 1985;4:1-7
 15. Goto T, Zheng X, Okamoto S, Ohashi Y. Tear film stability analysis system: introducing a new application for videokeratography. *Cornea* 2004;23:S65-S70
 16. Khanal S. Diagnosis and management of dry eye. PhD thesis, Glasgow Caledonian University, submitted Dec 2006
 17. Mainstone JC, Bruce AS, Golding TR. Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. *Curr Eye Res* 1996;15:653-61
 18. Yokoi N, Komuro A. Non-invasive methods of assessing the tear film. *Exp Eye Res* 2004;78:399-407
 19. Yokoi N, Bron AJ, Tiffany JM, Maruyama K, Komuro A, Kinoshita S. Relationship between tear volume and tear meniscus curvature. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1265-1269
 20. Xu KP, Yagi Y, Toda I, Tsubota K. Tear Function Index A New Measure of Dry Eye. *Arch Ophthalmol* 1995a;113:84-88
 21. Farris RL. Tear osmolarity--a new gold standard? *Adv Exp Med Biol* 1994;350:495-503
 22. Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, et al. Tear film osmolarity: determination of a referent value for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4309-15
 23. Sullivan B. 4th International Conference on the Lacrimal Gland, Tear Film & Ocular Surface and Dry Eye Syndromes. *Adv Exp Med Biol* 2004
 24. Norm M. Quantitative tear ferning. Clinical investigations. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994;72:369-72
 25. Craig JP, Blades K, Patel S. Tear lipid layer structure and stability following expression of the meibomian glands. *Ophthalmic Physiol Opt* 1995;15:569-74
 26. Wald NJ. The epidemiological approach. London, Royal Society of Medicine, 2004
 27. Wald N, Cuckle H. Reporting the assessment of screening and diagnostic tests. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:389-96
 28. Epidemiology of dry eye. Report of the Epidemiology Subcommittee of the Dry Eye Workshop (DEWS). *Ocul Surf* 2007;5:93-107
 29. Schaumburg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318-26
 30. 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;104:1395-401
 31. McMonnies C, Ho A. Marginal dry eye diagnosis, in Holly F (ed). The precorneal tear film in health, disease and contact lens wear. 1986, Lubbock TX, Dry Eye Institute, pp 32-38
 32. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615-21
 33. 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
 34. Begley CB, Caffrey B, Chalmers RL, Mitchell GL. 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
35. 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;8:68-74
 36. McCarty C, Bansal AK, Livingston PM, et al. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 1998;105:1114-9
 37. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22:640-50
 38. Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004;23:272-85
 39. Lemp MA, Hamill JR. Factors affecting tear film breakup in normal eyes. *Arch Ophthalmol* 1973; 89:103-5
 40. Abelson M, Ousler G 3rd, Nally LA, et al. Alternate reference values for tear film break-up time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Part B):1121-5
 41. Mackie IA, Seal DV. The questionably dry eye. *Br J Ophthalmol* 1981;65:2-9
 42. Pflugfelder SC, Tseng SC, Yoshino K, et al. Correlation of goblet cell densities and mucosal epithelial membrane mucin (MEM) expression with rose bengal staining in patients with ocular irritation. *Ophthalmology* 1997;104:223-5
 43. 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
 44. Glasson MJ, Stapleton F, Leay L, et al. Differences in clinical parameters and tear film of tolerant and intolerant contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:5116-24
 45. Buchholz P, Steeds CS, Stern LS, et al. Utility assessment to measure the impact of dry eye disease. *Ocul Surf* 2006;4:155-61
 46. Yokoi N, Bron AJ, Tiffany JM, Brown NAP, Hsuan JD, Fowler CW. Reflective meniscometry: a non-invasive method to measure tear meniscus curvature. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 92-97
 47. 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
 48. Kojima T, Ishida R, Dogru M, et al. A new noninvasive tear stability analysis system for the assessment of dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1369-74
 49. Nemeth J, Erdelyi B, Csakany B, et al. High-speed videotopographic measurement of tear film build-up time. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1783-90
 50. Wang J, Aquavella J, Palakuru J, et al. Relationships between central tear film thickness and tear menisci of the upper and lower eyelids. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4349-55
 51. Erdelyi B, Kraak R, Zhivov A, et al. In vivo confocal laser scanning microscopy of the cornea in dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:39-44
 52. Dogru M, Ishida K, Matsumoto Y, et al. Strip meniscometry: a new and simple method of tear meniscus evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1895-901
 53. Grus FH, Podust VN, Bruns K, et al. SELDI-TOF-MS ProteinChip array profiling of tears from patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:863-76
 54. Sullivan B. Clinical results of a first generation lab-on-chip nanolitre tear film osmometer (abstract). *Ocul Surf* 2005;3:S31
 55. Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron AJ. Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Arch Ophthalmol* 1999b;117:723-9
 56. Mathers W, Shields WJ, Sachdev MS, et al. Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis. *Cornea* 1991;10:277-85
 57. 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
 58. Ousler GW, Gomes PJ, Welch D, Abelson MB. Methodologies for the study of ocular surface disease. *Ocul Surf* 2005;3:143-54
 59. Liu H, Begley CG, Chalmers R, et al. Temporal progression and spatial repeatability of tear breakup. *Optom Vis Sci* 2006;83:723-30
 60. Korb DR. Survey of preferred tests for diagnosis of the tear film and dry eye. *Cornea* 2000;19:483-6
 61. Adair G. The Hawthorne effect: A reconsideration of the methodological artifact. *J Appl Psychol* 1984;69:334-45
 62. Kaye SB, Sims G, Willoughby C, et al. Modification of the tear function index and its use in the diagnosis of Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 2001;85:193-99

附录 1: 按字母顺序的、用于诊断和监测干眼病的试验列表

<p>Allergy conjunctival eosinophils (变应性结膜嗜酸粒细胞)</p> <p>Allergy conjunctival provocation test (变应性结膜激发试验)</p> <p>Allergy tear IGE (变应性泪液 IGE)</p> <p>• • •</p> <p>Basal tear volume (基底泪液量)</p> <p>Brush cytology (刷细胞学)</p> <p>• • •</p> <p>CCLRU—Hyperemia and other grading scales (CCLRU—充血和其它分级量表)</p> <p>Conjunctivochalasis (结膜松弛)</p> <p>• • •</p> <p>Fluorescein permeability (荧光素通透性)</p> <p>Flow cytometry (流式细胞计量术)</p> <p>• • •</p> <p>Endocrine markers report (内分泌指标报告)</p> <p>EQ-SD (问卷调查表)</p> <p>• • •</p> <p>Ferning (析晶)</p> <p>Forceful blink test (用力眨眼试验)</p> <p>功能性视敏度</p> <p>• • •</p> <p>Grading staining—Nichols CLEK B (着色分级—Nichols CLEK B)</p> <p>Grading staining—Oxford scheme (着色分级—Oxford 表图)</p> <p>Grading staining—van Bijsterveld (着色分级—van Bijsterveld)</p> <p>• • •</p> <p>Hamano thread test (Hamano 线条试验)</p> <p>• • •</p> <p>Impression cytology (印迹细胞学)</p> <p>• • •</p> <p>Lacrimal biopsy (泪腺活检)</p> <p>Lid margin disease criteria (睑缘疾病标准)</p> <p>LASIK-induced Neuro-Epitheliopathy (LINE, LASIK-诱导神经色素上皮细胞病)</p> <p>• • •</p> <p>Meibography (睑板腺功能态)</p> <p>Meibomian gland expression (睑板腺表达)</p> <p>Meibomian lipid analysis (睑板腺分析)</p> <p>Meibomian lipid sampling (睑板腺取样)</p>	<p>Meibomian microbiology (睑板腺微生物学)</p> <p>• • •</p> <p>NIBUT</p> <p>• • •</p> <p>Ocular Protection Index (OPI, 眼保护指数)</p> <p>Osmolarity OcuSense overview (渗透性 OcuSense 概况)</p> <p>Osmolarity—Depression of freezing point (渗透性—沸点降低)</p> <p>Osmolarity OcuSense—Sullivan (渗透性 OcuSense—Sullivan)</p> <p>Osmolarity—Vapor pressure (渗透性—蒸气压)</p> <p>• • •</p> <p>Rheumatic criteria (风湿性标准)</p> <p>• • •</p> <p>SBUT</p> <p>Schirmer I European criteria 1994 (希尔默 I 欧洲标准 1994)</p> <p>Schirmer I Farris (希尔默 I Farris)</p> <p>Schirmer I Nichols (希尔默 I Nichols)</p> <p>Schirmer I van Bijsterveld (希尔默 I van Bijsterveld)</p> <p>Schirmer Pflugfelder A (希尔默 Pflugfelder A)</p> <p>Schirmer Pflugfelder B (希尔默 Pflugfelder B)</p> <p>Scintigraphy (闪烁照相术)</p> <p>SF-36</p> <p>Sicca index (Sicca 指数)</p> <p>Sjogren syndrome—Direct sialometry (舍格伦综合征—直接唾液测量法)</p> <p>Sjogren syndrome—Salivary-scintigraphy (舍格伦综合征—唾液闪烁照相术)</p> <p>Sjogren syndrome—Sialography (舍格伦综合征—涎腺造影术)</p> <p>Sjogren syndrome—Hematology (舍格伦综合征—涎腺造影术)</p> <p>Sjogren Serology—Martin (舍格伦血清学—Martin)</p> <p>SSI (Sjogren Syndrome Index)—Bowman (舍格伦综合征指数—Bowman)</p> <p>Symptoms DEQ (questionnaire) (症状 DEQ 问卷调查表)</p> <p>Symptoms IDEEL (questionnaire) (症状 IDEEL 问卷调查表)</p> <p>Symptoms McCarty (questionnaire) (症状 McCarty 问卷调查表)</p>	<p>Symptoms McMonnies (questionnaire) (症状 McMonnies 问卷调查表)</p> <p>Symptoms NEI-VFQ25 (questionnaire) (症状 NEI-VFQ25 问卷调查表)</p> <p>Symptoms OSDI (questionnaire) (症状 OSDI 问卷调查表)</p> <p>Symptoms Schein (questionnaire) (症状 Schein 问卷调查表)</p> <p>Staining exam form-1 from Nichols (Nichols 染色检查表-1)</p> <p>• • •</p> <p>TBUD</p> <p>Tear evaporation (泪腺蒸发)</p> <p>Tear flow fluorimetry (泪液流量荧光测量法)</p> <p>Tear lipid interferometry (泪液脂质干涉测量法)</p> <p>Tear meniscus height (泪液弧高度)</p> <p>Tear meniscus radius (泪液弧半径)</p> <p>Tear protein profiles (泪液蛋白质谱)</p> <p>Tear Stability Analysis System (TSAS, 泪液稳定性分析系统)</p> <p>Tear turnover fluorimetry (泪液荧光测量法)</p> <p>Tear volume fluorimetry (泪液量荧光测量法)</p> <p>Tests used in combination (组合应用的试验)</p> <p>Combined tests—Afonso 1999 (组合试验—Afonso 1999)</p> <p>Combined tests—Bjerrum 1997 (组合试验—Bjerrum 1997)</p> <p>Combined tests—European criteria (组合试验—欧洲标准) 1994</p> <p>Combined tests—Nichols 2004 (组合试验—Nichols 2004)</p> <p>Combined tests—Pflugfelder 1998 (组合试验—Pflugfelder 1998)</p> <p>Combined tests—Shimazaki 1998 (组合试验—Shimazaki 1998)</p> <p>Combined tests—van Bijsterveld (组合试验—van Bijsterveld) 1969</p> <p>Tear film breakup time (TFBUT, 泪膜破裂时间)</p> <p>Thermography (热像记录法)</p> <p>Time-trade-off approaches to dry eye severity (干眼病严重程度的时间权衡法)</p>
---	---	---

附录 2: 干眼病评估中所用试验的功能性分组

- | | |
|---|---|
| <p>1. 症状试验</p> <p><u>问卷调查表</u></p> <p>NEI-VFQ25</p> <p>McMonnies</p> <p>Schein</p> <p>McCarty</p> <p>OSDI</p> <p>DEQ</p> <p>IDEEL</p> <p><u>视觉功能</u></p> <p>LogMar 视敏度</p> <p>对比灵敏度</p> <p>功能性视敏度</p> <p>2. 水样液泪液</p> <p><u>泪液量</u></p> <p>荧光测量法</p> <p>Hamano 线条</p> <p>Periotron 试验-“基底泪液量”</p> <p><u>泪液弧</u></p> <p>曲度半径</p> <p>高度</p> <p>横截面面积</p> <p><u>泪膜厚度</u></p> <p><u>泪液流量</u></p> <p>荧光测量法</p> <p>希尔默试验</p> <p>希尔默试验 I</p> <p>动态希尔默试验</p> <p>希尔默试验 II</p> <p>反射性希尔默试验</p> <p><u>泪液周转</u></p> <p>染料稀释</p> <p>泪液清除</p> <p>荧光测量法</p> <p><u>泪腺蒸发</u></p> <p>蒸发测量法</p> <p>3. 泪液稳定性和视觉功能</p> <p><u>视敏度</u></p> <p>ETDRS</p> <p>功能性视敏度</p> <p><u>泪液稳定性</u></p> <p>破裂时间 (BUT)</p> <p>SBUT: 症状性 BUT</p> <p>泪膜 BUT 荧光素</p> <p>无创 BUT (NIBUT)</p> <p>泪液变薄时间</p> <p>地形学分析</p> <p>泪液稳定性分析系统</p> <p>波前分析</p> <p>4. 泪液组成</p> <p><u>生物学体液</u></p> <p>水样液泪液</p> <p>乳铁蛋白</p> <p>溶菌酶</p> <p>过氧化物酶</p> <p>免疫球蛋白 A</p> <p>蓝胞浆素</p> <p>炎性介质</p> <p>基质金属蛋白酶</p> <p>其它蛋白质</p> <p>粘蛋白</p> <p>脂质</p> | <p><u>生物体液中的细胞</u></p> <p>炎性细胞</p> <p>上皮细胞</p> <p>泪液残渣</p> <p><u>眼表细胞</u></p> <p>印迹细胞学</p> <p>流式细胞计量术</p> <p>刷细胞学</p> <p>共焦显微术</p> <p><u>睑板腺脂质</u></p> <p>蒸发测量法</p> <p>干涉测量法</p> <p>厚度</p> <p>分级</p> <p>睑板腺测量法</p> <p>睑板腺功能态</p> <p>MGD 中的形态学</p> <p>表达的油脂质量</p> <p>脂质化学</p> <p><u>泪液: 物理</u></p> <p>渗透性</p> <p>沸点降低</p> <p>蒸气压渗透压测量法</p> <p>电导率 OcuSense</p> <p>电解质组成</p> <p>泪液析晶</p> <p><u>眼表损害</u></p> <p>着色评级</p> <p>荧光素染色</p> <p>孟加拉玫瑰红染色</p> <p>丽丝胺绿</p> <p>双重染色</p> <p>5. 其它标准</p> <p>滴眼液功能指数 (TFI)</p> <p>眼保护指数 (OPI)</p> <p>结膜松弛评分</p> <p>眨眼特性</p> <p>与变态反应的区别</p> <p>睑缘疾病标准</p> <p>微生物学和眼睑疾病</p> <p>6. 舍格伦综合征</p> <p>血清学试验</p> <p>抗-Ro</p> <p>抗-La</p> <p>抗-M3 受体</p> <p>抗胞衬蛋白</p> <p>小唾液腺活检</p> <p>泪腺活检</p> <p>内分泌全身性发现</p> <p>唾液功能试验</p> <p>Biscuit 试验</p> <p>涎腺造影术</p> <p>7. 分类疾病的试验</p> <p>Wegener's: 阳性 ANCA</p> <p>类风湿性关节炎: 阳性 Rh-F</p> <p>全身性红斑狼疮</p> <p>LASIK-诱导神经色素上皮细胞病</p> |
|---|---|

附录 3：一个形式诊断模板

DEWS	干眼病：诊断试验模板	
起草人	请写下你的姓名	日期：DD/MM/YY
评审人员	其他评审人员的姓名加在此处	
试验名称	如希尔默试验 1	
诊断	用于诊断的试验，如水样液泪液缺乏 (ATD)	参考文献
试验版本	[V] 请把您首选的版本标为版本 1。其它版本应按不同的模板提交并编号，编号没有优先顺序。	请引用这个版本的来源。
说明	这应是说明试验目的的一行或两行描述。	
研究特性	如果您希望详细说明一项特殊研究，请在这里输入详细信息。	
试验操作	请详细说明试验的所有步骤，以便给训练师提供模板。	
研究结果	如果您已详细说明一项特殊研究，请把结果放在这里。	
网络视频	可用 [] 如果需要用该技术的视频来辅助说明，请勾选此视频复选框。	
材料	请按说明列出该试验所用材料的特性和来源。	
技术差异		
标准化	一天中的时间：[] 温度：[] 湿度：[] 风速：[] 照度：[] 其它：[] 如果您认为这种标准化会改善该试验的可重复性，请勾选此复选框。	
诊断值	这个版本：[] 其它版本：[] 请说明这些统计信息是否与这个版本或另一个引用的版本有关。 请列举指明参考研究中试验诊断值的统计信息。	请列举所用统计信息的参考资料。
可重复性	观察者本身一致性：[] 观察者之间一致性：[]	
灵敏度	(真阳性)：[]	
特异性	(100 - 假阳性)：[]	
其它统计信息	如果您有该试验的这个版本或相关版本的其它统计信息，请增加必要行并列举这些参考资料。	
证据水平		
试验问题	该试验存在问题吗？	
试验解决办法	您能提出改进措施吗？	
期望	您预测将来会有什么发展？	
术语表	请解释缩写的含义	

参考文献
[待插入]

附录 4: 干眼病诊断日本标准的备注

继 1994-95 NEI/企业专题研究会后, 日本干眼病研究协会对以前的日本干眼病的诊断标准进行修订 (Miyawaki S, Nishiyama S. 舍格伦综合征灵敏度的分类标准 - 日本厚生省发布的 (1977) 灵敏度和特异性标准和欧盟标准 (1993), *Nippon Rinsho* 1995;53:2371-5)。该标准没有在英国文献上发表, 当时略去了诊断标准中的症状, 因为客观和主观发现似不呈相关关系。继 2004 年 DEWS 会议后, 症状的意义在日本得到认可, 故修订了这种标准。

在 2004 DEWS 年会议之前的日本标准是:

- 1) 泪膜的定性或定量障碍 (定量: 希尔默试验 < 5 mm, 或酚红线条试验 < 10 mm; 定性: BUT < 5 秒)
- 2) 结膜角膜上皮细胞损害 (排除编号 1 所列病因学之外的所有其它病因学)。
 - 荧光素染色 > 1 点
 - RB 染色 > 3 点
 - (发现荧光素或 RB 染色足以符合编号 2 标准)

存在 1 和 2 = 明确的干眼病。存在 1 或 2 = 可能的干眼病

在 2005 年 8 月, 日本干眼病研究协会已修订了日本的干眼病诊断标准, 纳入如下的症状:

日本干眼病研究协会的新诊断标准: 于 2005 年 8 月修订

症状	明确的 DE		可能的 DE	
	是	否	是	否
泪膜质量/数量 — 受到干扰	是	否	是	是
上皮细胞损害	是	是	否	是

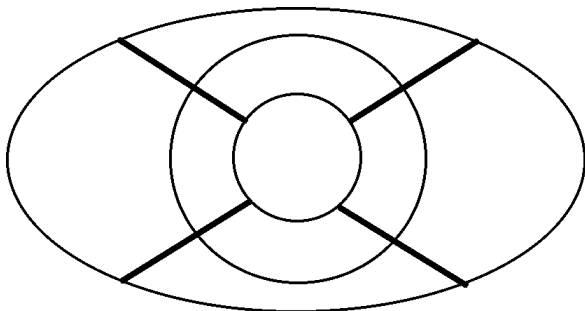
已从诊断标准中除去酚红线条试验。

现在要求荧光素染色评分为 3 点以上, 作为阳性染色结果 (代替 1 点)。

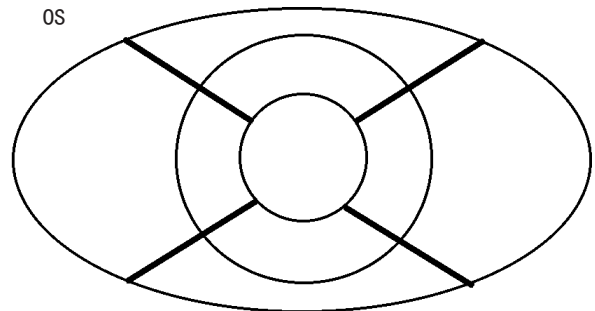
附录 5

DEWS	干眼病：诊断试验模板	
起草人	A. J. Bron	2004 年 10 月 22 日
试验	着色评级：CLEK 图表	
诊断	该图表用于评估干眼病中眼表损害。	参考文献
试验版本	[V1] [CLEK 研究]	Barr 等 1999 Lemp 1995
说明	根据标准图，对通过染色评估的、暴露眼睛的眼表损害进行评级。	
研究特性	研究特性 在该研究中，认为 75 例患者有轻度至中度干眼病，评估症状、MGD、泪液质量、泪液弧高度、TBUT F 和 BR 染色、酚红试验和希尔默试验。 70.7% 女性。 61% 采用 ATS 21.9% 符合中度至重度干眼病的欧洲标准。 约 30% 是 CL 配戴人员。	Nichols 等 2004
试验操作	荧光素滴注： 缓冲生理盐水湿润的荧光素纸条。滴眼液滴入下眼睑结膜。眨眼几次。 孟加拉玫瑰红染色：一种 Rosets™ 孟加拉玫瑰红眼用纸条用无菌缓冲生理盐湿润，滴入内球结膜。（“小心滴入足够的染料”） 染色：如 CLEK 研究中说明，5 个角膜区域和 4 个结膜区域（Barr 等，1999）。 5 个角膜区域中每个区域的着色评分是 0-4，以 0.5 单位为一部。 照片用作严重程度的实例。 可以求得“总评分”的总和或平均值。	Nichols 等 2004 Barr 等 1999 [CLEK 研究]

OD



OS



C I N T S = 中间 下部 鼻部 颞部 上部
0-4 评分，每 0.5 单位为一部

OD	周期	定位	选中适当的复选框				
	定位	角膜/结膜	点状	FB	结合	全厚度	其它
染色 1	C I N T S						
染色 2	C I N T S						
染色 3	C I N T S						
染色 4	C I N T S						
染色 5	C I N T S						
染色 6	C I N T S						
染色 7	C I N T S						
染色 8	C I N T S						
染色 9	C I N T S						

续

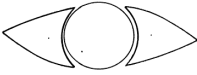


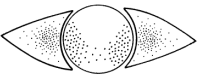

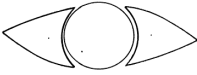


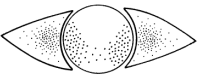

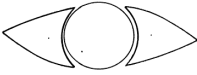


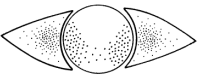

附录 5 续

网络视频	没有提供。																																				
材料	<ul style="list-style-type: none"> • Barnes-Hind Ful-Glo® 荧光素钠眼用纸条 • Rosets™ 孟加拉玫瑰红眼用纸条 (Chauvin Pharmaceuticals) • 不含防腐剂缓冲生理盐水的来源。 																																				
标准化	无额外																																				
可重复性	<p>观察者本身的一致性。</p> <p>角膜和结膜染色 所有区域总和： 荧光素染色：加权 κ 是： 0.69 (95% CI = 0.35, 0.81)，类别本身相关系数是 0.76 (95% CI = 0.58, 0.87)。 孟加拉玫瑰红染色：加权 κ 是： 0.33 (95% CI = 0.45, 0.93)，类别本身相关系数是 0.40 (95% CI = 0.09, 0.64)。</p> <p>注意，在荧光素染色一致性比孟加拉玫瑰红染色更好，或许是因为玫瑰红纸条所得染色比荧光素纸条染色弱。</p> <p>还要注意，一致性在独立评估的个别区域较差，如下：</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="5">未加权 κ, F 和 BR 染色存在与否对比。 (κ 值; [% 一致性])</td> </tr> <tr> <th>区域</th> <th>角膜荧光素染色</th> <th>角膜孟加拉玫瑰红染色</th> <th>结膜荧光素染色</th> <th>结膜孟加拉玫瑰红染色</th> </tr> <tr> <td>Inf</td> <td>0.18 (58.7)</td> <td>0.02 (81.3)</td> <td>0.25 (70.7)</td> <td>0.14 (60.0)</td> </tr> <tr> <td>Nas</td> <td>0.23 (70.7)</td> <td>-0.02 (94.7)</td> <td>0.14 (56.0)</td> <td>0.09 (65.3)</td> </tr> <tr> <td>Temp</td> <td>0.47 (82.7)</td> <td>0.49 (97.3)</td> <td>0.10 (54.7)</td> <td>0.46 (92.0)</td> </tr> <tr> <td>Sup</td> <td>0.28 (82.7)</td> <td>未提供</td> <td>0.31 (90.7)</td> <td>未提供</td> </tr> <tr> <td>Centr</td> <td>0.29 (81.3)</td> <td>未提供</td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>由于没有染色，故没有提供 K 值：0 - 0.2 差级一致；0.21 - 0.40 中级一致； 0.41 - 0.60 良级一致；0.61 - <1.0 优级一致；1.0 = 完全一致</p> <p>注意，即使在最频繁角膜染色的区域，$\kappa = 0.21$： 结论认为，或许区域评分在各门诊之间是可变的，但评分总和更稳定。</p>	未加权 κ , F 和 BR 染色存在与否对比。 (κ 值; [% 一致性])					区域	角膜荧光素染色	角膜孟加拉玫瑰红染色	结膜荧光素染色	结膜孟加拉玫瑰红染色	Inf	0.18 (58.7)	0.02 (81.3)	0.25 (70.7)	0.14 (60.0)	Nas	0.23 (70.7)	-0.02 (94.7)	0.14 (56.0)	0.09 (65.3)	Temp	0.47 (82.7)	0.49 (97.3)	0.10 (54.7)	0.46 (92.0)	Sup	0.28 (82.7)	未提供	0.31 (90.7)	未提供	Centr	0.29 (81.3)	未提供			Nichols 等 2004
未加权 κ , F 和 BR 染色存在与否对比。 (κ 值; [% 一致性])																																					
区域	角膜荧光素染色	角膜孟加拉玫瑰红染色	结膜荧光素染色	结膜孟加拉玫瑰红染色																																	
Inf	0.18 (58.7)	0.02 (81.3)	0.25 (70.7)	0.14 (60.0)																																	
Nas	0.23 (70.7)	-0.02 (94.7)	0.14 (56.0)	0.09 (65.3)																																	
Temp	0.47 (82.7)	0.49 (97.3)	0.10 (54.7)	0.46 (92.0)																																	
Sup	0.28 (82.7)	未提供	0.31 (90.7)	未提供																																	
Centr	0.29 (81.3)	未提供																																			
试验问题	<p>约 30% 是 CL 配戴人员。它们似不能分别进行分析。 仅一个观察人员参与可重复性测量。 在评估之前，患者停止使用 ATS 滴眼液吗？</p>																																				
术语表	CLEK = 圆锥形角膜的纵向合作评价																																				

参考文献

- Barr JT, Schechtman KB, Fink BA, et al. Corneal scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study: baseline prevalence and repeatability of detection. *Cornea* 1999;18(1):34-46
- Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21(4):221-31
- Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004;23(3):272-85

附录 6

DEWS	干眼病：诊断试验模板																						
起草人	A. J. Bron	2004 年 10 月 21 日																					
试验	着色评级：Oxford 图表																						
诊断	该图表用于评估干眼病中眼表损害。	参考文献																					
试验版本	[V 1]																						
说明	根据标准图，对通过染色评估的、暴露眼睛的眼表损害进行评级。																						
试验操作	<p>评级图表： 用一系列方格（A-E）中的点表示染色。每个方格的染色范围为 0-5，暴露的总眼睑间结膜和角膜染色范围是 0-15。这些点是以对数标尺定制的。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>方格</th> <th>级别</th> <th>标准</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A </td> <td>0</td> <td>等于或小于方格 A</td> </tr> <tr> <td>B </td> <td>I</td> <td>等于或小于方格 B，大于方格 A</td> </tr> <tr> <td>C </td> <td>II</td> <td>等于或小于方格 C，大于方格 B</td> </tr> <tr> <td>D </td> <td>III</td> <td>等于或小于方格 D，大于方格 C</td> </tr> <tr> <td>E </td> <td>IV</td> <td>等于或小于方格 E，大于方格 D</td> </tr> <tr> <td>>E</td> <td>V</td> <td>大于方格 E</td> </tr> </tbody> </table> <p>试验操作： <ul style="list-style-type: none"> 滴入染料。 安置裂隙灯（如 16 x10 Haag-Streit 目镜放大）。 角膜：上眼睑稍向上拉起，对整个角膜表面进行评级。 结膜：对颞部区域进行评级，受试者看向鼻部；对鼻部区域进行评级，受试者看向颞部。 （也可以对上下结膜进行评级）。 </p> <p>选用染料： 在原始论文中可以找到染料和滤光器的清单。 采用荧光素，在滴入后必须尽可能快地进行染色评级，因为染料会快速扩散入组织中，它的较高发光度会污染染色边缘。 孟拉加玫瑰红或丽丝胺绿的染色会以较高对比度持续存在，因此可能在相当长的时间内观察到。这方便进行评级和照相。</p> <p>荧光素钠 1. 滴入定量的滴眼液 如 2% 荧光素 2 μl，用微量吸管（使用无菌吸头）滴入每个结膜囊。在极度眼干的情况下，更大的量可能引起荧光范围不充分稀释的危险。 2. 滴入不定量-注入染料的纸带 这在采用下述应用方法的临床中是一种方便的方法： <ul style="list-style-type: none"> 将单位剂量生理盐水一滴滴在注入荧光素的纸条上。 当这一滴盐水使注入染料吸头饱和时，快速轻弹，将过多的量抖落入垃圾箱中。 然后拉下右下眼睑，将纸条轻扣在下眼睑结膜上。左眼也进行同样的程序。 如果滴入较大量，那么泪膜浓度会较高，泪膜和染色模式会呈非荧光性。</p>	方格	级别	标准	A 	0	等于或小于方格 A	B 	I	等于或小于方格 B，大于方格 A	C 	II	等于或小于方格 C，大于方格 B	D 	III	等于或小于方格 D，大于方格 C	E 	IV	等于或小于方格 E，大于方格 D	>E	V	大于方格 E	Bron Evans Smith 2003
方格	级别	标准																					
A 	0	等于或小于方格 A																					
B 	I	等于或小于方格 B，大于方格 A																					
C 	II	等于或小于方格 C，大于方格 B																					
D 	III	等于或小于方格 D，大于方格 C																					
E 	IV	等于或小于方格 E，大于方格 D																					
>E	V	大于方格 E																					

续

	<p>3. 计时 荧光素泪膜破裂时间 (FBUT) 通常于着色评级之前进行。由于荧光素能快速扩散入组织, 短时间内呈点状着色污染。因此, 快速评估染色是至关重要的; 依次进行右眼然后左眼, 使观察到的染色模式同样明晰。 如果目的是采取染色模式照相进行评级, 那么每只眼睛滴入后应立即照相。</p> <p>激发滤光器和屏障滤光器 荧光素钠于 465 - 490 nm 出现吸收峰, 于 520 - 530 nm 出现发射峰。检测荧光素染色的建议滤光器对是黄色 Kodak Wratten 12 屏障滤光器 (发射高于 495 nm) 或橙色 Wratten 15 滤光器 (发射高于 510 nm), 与蓝色 Wratten 47 或 47A 激发滤光器。47A 比 Wratten 47 在整个吸收范围呈较大的透光率。许多裂隙灯的“钴”滤光器适用于与 Wratten 12 或 15 屏障一起使用。</p> <p>如果照相处理要求更多照明, 可使用窄带通干涉滤光器。</p> <p>使用激发滤光器和屏障滤光器, 仅使用一种染色方法评估角膜和结膜。这在一些临床试验中是主要的优点: 这些试验习惯采用荧光素进行角膜染色评级, 使用孟加拉玫瑰红或丽丝胺绿进行结膜染色评级。</p> <p>荧光素染色的缺点 读数延迟时的污染模式。照相荧光素染色延迟, 引起染色模式成像污染。</p> <p>孟加拉玫瑰红 孟加拉玫瑰红染色的密度呈剂量依赖性。如果滴眼液范围或浓度减少, 以尽量减少刺痛, 则染色的量也要减少。使用染料注入纸条, 比使用 1% 溶液整滴的染色弱。采用如 1% 溶液 25 μl 滴入结膜囊, 得到最佳结果。因为孟加拉玫瑰红能产生刺痛, 滴入之前最好进行局部麻醉。</p> <p>滴入技术 1) 如用一滴丙美卡因滴入结膜囊; 复苏后再滴入 2) 1.0% 孟加拉玫瑰红一滴。让患者向下看, 使上眼睑缩回, 然后滴入上球结膜中。 3) 由于麻醉药和滴眼液可能刺激形成反射性流泪, 该试验应于 FBUT 和希尔默试验后进行。 (插入希尔默纸条的结膜染色, 通常可与干眼病引起的着色区别)。</p> <p>两眼均于评级之前染色, 因为这样没有第一只眼的染色模式随第二只眼评级时间而模糊的危险。 所用纸条建议避免过度溅溢。</p> <p>可见度 结膜上孟加拉玫瑰红染沟对比巩膜看呈更好结果, 可使用无红色 (绿色) 光源加强。角膜染色对比蓝色虹膜呈更好结果, 但对比黑褐色虹膜难于观察。</p> <p>光毒性 太阳光引起孟加拉玫瑰红光激活, 增加滴入后症状, 特别在重度干眼病伴严重着色时。在试验结束时, 用生理盐水自由灌注, 能尽量减少滴入后疼痛。</p> <p>丽丝胺绿以孟加拉玫瑰红的同样方式染色眼睛, 但与荧光素一样能良好耐受。可见度和剂量依赖性与孟加拉玫瑰红相同, 染色能持续一段时间, 故在滴入后不需要立即进行照相。 丽丝胺绿以染料注入纸条面市, 或可订购预制溶液。1% 25 μl 滴眼液能形成更强的染色。由于滴眼液能良好耐受, 无需进行麻醉。</p>	
<p>试验操作</p>	<p>可见度 与使用孟加拉玫瑰红类似, 丽丝胺绿染色在结膜上容易看到。在角膜上, 染色对比浅蓝色虹膜背景呈良好结果, 但对比黑色虹膜背景则可见度较差。对孟加拉玫瑰红和丽丝胺绿来说, 由于这些染料在泪膜上观察结果较差, 泪膜中的染料不会使染色模式模糊。同样, 由于两种染料均不扩散入结膜的固有层, 染色模式能保留更长时间。</p> <p>使用白色光源和红色屏蔽滤光器, 在红色背景上形成黑色模式, 能加强染色的可见度。合适的滤光器是 Hoya 25A 或 Kodak Wratten 92。</p>	
<p>网络视频</p>	<p>没有提供</p>	
<p>材料</p>	<p>Oxford 评级方格; 裂隙灯; 选用的染料</p>	
<p>标准化</p>	<p>参见上述。</p>	

续

附录 6 续

<p>可重复性</p>	<p>在 1986 年进行一项小型观察者本身及观察者之间的研究，介绍过但未发表：</p> <p>观察者本身的研究：这项研究让两个训练有素的眼科专家，在两次分开的场合对一系列显示角膜和结膜荧光素染色的标准幻灯片进行评级。[注意：-这项研究仅与评级照相记录相关，而不与患者相关]</p> <table border="1" data-bbox="325 414 1209 595"> <tr> <td colspan="3">观察者本身 κ 采用 Oxford 表图进行染色照片的评级。 两个观察人员。</td> </tr> <tr> <td></td> <td>角膜</td> <td>结膜</td> </tr> <tr> <td>观察人员 1</td> <td>0.86</td> <td>0.69</td> </tr> <tr> <td>观察人员 2</td> <td>0.65</td> <td>0.83</td> </tr> </table> <p>注意到值呈良级至优级范围。</p> <p>观察者之间的研究：在这项研究中，同样两个观察人员于 2-3 周时间，对 13 例干眼病患者进行荧光素染色评级（蓝色激发滤光器，黄屏滤光器）。</p> <table border="1" data-bbox="325 757 1209 940"> <tr> <td colspan="3">观察者之间 κ 采用 Oxford 表图进行染色照片的评级。 两个观察人员。荧光素；孟加拉玫瑰红</td> </tr> <tr> <td>观察人员 1 对比 2</td> <td>角膜</td> <td>结膜</td> </tr> <tr> <td>荧光素</td> <td>0.88</td> <td>0.48</td> </tr> <tr> <td>孟加拉玫瑰红</td> <td>0.87</td> <td>0.54</td> </tr> </table> <p>有趣的是，角膜任一染色的观察结果对角膜呈优级，而结膜的则呈中级。</p>	观察者本身 κ 采用 Oxford 表图进行染色照片的评级。 两个观察人员。				角膜	结膜	观察人员 1	0.86	0.69	观察人员 2	0.65	0.83	观察者之间 κ 采用 Oxford 表图进行染色照片的评级。 两个观察人员。荧光素；孟加拉玫瑰红			观察人员 1 对比 2	角膜	结膜	荧光素	0.88	0.48	孟加拉玫瑰红	0.87	0.54	<p>Hardman Lea 等 1986 AER 摘要。</p>
观察者本身 κ 采用 Oxford 表图进行染色照片的评级。 两个观察人员。																										
	角膜	结膜																								
观察人员 1	0.86	0.69																								
观察人员 2	0.65	0.83																								
观察者之间 κ 采用 Oxford 表图进行染色照片的评级。 两个观察人员。荧光素；孟加拉玫瑰红																										
观察人员 1 对比 2	角膜	结膜																								
荧光素	0.88	0.48																								
孟加拉玫瑰红	0.87	0.54																								
<p>试验问题</p>	<p>试验依赖于干眼病状态适用的模式识别。</p>																									
<p>试验解决办法</p>	<p>采用眼表多节段着色评分，同时保持点的全数密度范围，可更普遍的应用于评估所有形式的眼表着色。</p>																									

参考文献

Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22(7):640-50

附录 7

DEWS	干眼病：诊断试验模板	
起草人	Mark B. Abelson 和 George W. Ousler III	2004 年 11 月 5 日
评审人员	- J Paugh	2007 年 12 月 27 日
试验	泪膜破裂时间 (TFBUT) 也叫：BUT（破裂时间）和 FBUT（荧光素泪膜破裂时间）	
诊断	泪膜稳定性	
版本	版本 1	
说明	泪膜破裂时间定义为，上一次完成眨眼和头一次出现干点或泪膜中断之间的时间间隔。	Lemp 1970 Lemp 1995
研究	100 例正常眼健康的受试者和 100 例“干眼病史”患者。滴入 2% 荧光素 5 μ l。平均进行 3 次读数。	Abelson 等 2002
试验操作 [V1]	<p>滴入量的标准化是很重要的。Johnson 和 Murphy 2005 发现，荧光素滴入量从 1 增加至 12.7 μl，能延长 TFBUT；但增加至 7.4 μl，与进一步损害无关。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 滴入不含防腐剂的 2% 荧光素钠 1-5 μl 在球结膜上，采用微量吸管或 D.E.T. 纸条，不诱导反射性流泪。 2. 指导患者自然眨眼，不用强迫眨眼，眨眼几次分布荧光素。 3. 在滴入荧光素 10-30 秒内，让患者凝视前方，不眨眼，直至告之眨眼时才眨眼。 4. 安置裂隙灯于 10X 放大，保证背景照明密度恒定（钴蓝灯），采用 Wratten 12 黄屏滤光器加强整个角膜上泪膜的观察。 5. 使用秒表记录上一次完成眨眼和头一次出现微团的时间。 6. 只要观察到 TFBUT，告知患者自由眨眼。 <p>一些作者赞成使用黄屏滤光器（Kodak Wratten 12），以加强荧光素泪膜破裂的可见度。（Eliason 和 Maurice 1990；Cho 和 Brown 1993；Nichols 等 2003；Bron 等 2003。Johnson 等 2005）。</p>	Johnson 和 Murphy 2005
试验操作 [V2]	1.0% 荧光素 2.5 μ l	Vitale 等 1994
研究结果	正常受试者的平均 TFBUT 是 7.1s（范围 4.7-11.4s），干眼病患者的 TFBUT 是 2.2s（范围 0.9-5.2s）。根据这个结果，建议干眼病诊断的截止值为 ≤ 5 s。	Abelson 等 2002
视频	*可使用裂隙灯、在线视频照相机捕获 TFBUT。使用屏幕的视频捕获，能精确测量上一次完成眨眼和头一次出现微团的时间。这也允许盲性，适合临床试验。	Welch 等 2003
网络视频	没有提供	
材料	<ul style="list-style-type: none"> • 不含防腐剂的 2% 荧光素钠； • 微团； • 或 D.E.T. 纸条。 • 裂隙灯 • 计时器 • Kodak Wratten 滤光器 12。参见下述的差异部分。 	
技术差异	历史上，评价 TFBUT 的技术缺乏一致性。使用较大量且可变的荧光素钠（达 50 μ l），高声报数确定次数，使用仪器不精密。这类技术所得结果是可变的。	
标准化	<p>一天中的时间 [√] 温度 [√] 湿度 [√] 风速 [√] 照明 [√]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 患者指导； • 裂隙灯放大倍数； • 屏蔽滤光器 	
诊断值	<p>这个版本（微量荧光素）： TFBUT ≤ 5 秒 = 干眼病； TFBUT > 5 秒 = 正常。</p> <p>其它版本（较大量荧光素）： TFBUT ≤ 10 秒 = 干眼病； TFBUT > 10 秒 = 正常。</p>	Lemp 1995 Abelson 等 2002

续

附录 7 续

灵敏度	(真阳性) [72.2%] 184/255 患者 (截止值 ≤ 10 秒)	Vitale 等 1994
特异性	(100 - 假阳性) [61.6%] 69/112 对照者	
试验问题	滴入荧光素必须仔细进行, 不致诱导反射性流泪。滴眼液量改变可能人为延长 TF BUT。 正确的患者指导是至关重要的。如果于 TF BUT 评分后不告诉患者自由眨眼, 则可能发生反射性流泪, 歪曲随后的测量结果。 大量、未控制量的荧光素也可能人为延长 TF BUT。 在这项报告的研究中, 没有说明受试者的年龄和性别, 没有提供干眼病诊断的标准, 也没有进行选定截止值的灵敏度或特异性计算。但正常和异常分布曲线之间极少重叠。	Abelson 等 2002
术语表	TFBUT = 泪膜破裂时间; BUT = 破裂时间) 和 FBUT = 荧光素泪膜破裂时间。	

参考文献

- Abelson M, Ousler G, Nally L. Alternate reference values for tear film break-up time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol* 2002;506,Part B:1121-1125.
- Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22:640-50.
- Cho P, Brown B. Review of the tear break-up time and a closer look at the tear break-up time of Hong Kong Chinese. *Optom Vis Sci* 1993;70(1):30-8.
- Craig JP, Blades K, et al. (1995). Tear lipid layer structure and stability following expression of the meibomian glands. *Ophthalmic Physiol Opt* 15(6):569-74.
- Eliason AJ, Maurice DM. Staining of the conjunctiva and conjunctival tear film. *Br J Ophthalmol* 1990;74:519-22.
- Farrell J, Grierson DJ, et al. (1992). A classification for dry eyes following comparison of tear thinning time with Schirmer tear test. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 70(3):357-60.
- Johnson ME, Murphy PJ. The effect of instilled fluorescein solution volume on the values and repeatability of TBUT measurements. *Cornea* 2005;24:811-7.
- Lemp MA, Dohlman CH, Holly FJ. Corneal desiccation despite normal tear volume. *Ann Ophthalmol* 1970;284:258-261.
- Lemp MA. Report of National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21:221-232.
- Madden RK, Paugh JR, et al. (1994). Comparative study of two non-invasive tear film stability techniques. *Curr Eye Res* 13(4):263-9.
- Marquardt R, Stodtmeiser R, Christ T. Modification of tear film break-up time test for increased reliability. In: Holly FJ, ed. *The Preocular Tear Film in Health, Disease and Contact Lens Wear*. Lubbock, Texas: Dry Eye Institute, 1986:57-63.
- Mengher LS, Pandher KS, et al. (1986). Non-invasive tear film break-up time: sensitivity and specificity. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 64(4):441-4.
- Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004;23:272-85.
- Pflugfelder SC, Tseng SC, et al. (1998). Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea* 17(1):38-56.
- Vitali C, Moutsopoulos HM, et al. (1994). The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjogren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 53(10):637-47.
- Weich D, Ousler G. An approach to a more standardized method of evaluating tear film break-up time. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 2485/B324.

附录 8

DEWS	干眼病: 诊断试验模板	
起草人	A. J. Bron	2004 年 10 月 19 日
试验	希尔默-1 试验-无麻醉	
诊断	干眼病	参考文献
版本	[V1]	
说明	将滤纸插入结膜囊, 反射性刺激产生的泪液流量估算。	
研究特性	干燥综合征中希尔默试验 1、孟加拉玫瑰红染色和溶菌酶泪液水平试验的诊断值。 正常对照者: 550, 年龄 20-74 岁, 每个 5 年带内 M=F (男性等于女性) 干燥综合征: 43 F32; M11	
试验试验	希尔默试验-1: 无麻醉眼 希尔默试验纸条 希尔默试验纸箱插入下眼睑缘, 即中部和外三分之一的中间 (假定)。 闭合眼睛 (假定)。 于 5 分钟读数 [没有进一步的细节]	van Bijsterveld 1969
研究结果	希尔默-1: 使用 ≤ 5.5 mm 的截止点, 患者误分类的可能性是 15%, 对照者误分类的可能性是 17%。 在每个 5 年之内男人和女人之间没有显著差异, 但希尔默值与年龄有关。 注意 107 对照者的湿润性 > 30 mm	
需要视频	没有提供	
材料	• 希尔默试验纸条 (5x35mm Whatman No 1)	
标准化	一天中的时间 [√] 温度 [√] 湿度 [√] 风速 [√] 照明 [√]. 假定能影响。	
技术差异	• 校准的、加染料的纸条 (Eagle 版 - 蓝色) • 纸条裹在不透性包装中, 以减少蒸发。	Esquivel 和 Holly
灵敏度	从正常情况中区分“干燥”: (真阳性) [85%] ≤ 5.5 mm 截止值	van Bijsterveld 1969
特异性	(100 - 真阳性) [83%] ≤ 5.5 mm 截止值	van Bijsterveld 1969
试验问题	该纸条上没有说明希尔默试验的所有详细情况。 汇集两只眼睛的资料进行分析, 针对所有测量 (即 包括孟加拉玫瑰红染色和溶菌酶	
术语表	“干燥” = 干燥性角膜结膜炎 = 干眼病。在本研究中, 它可能相当于水样液缺乏性干眼病。	

参考文献

van Bijsterveld OP (1969). Diagnostic tests in the sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 82:10-14

Holly FJ, Esquivel ED. Lacrimation kinetics as determined by a novel technique, in Holly FJ (ed). *The precocular tear film*. Lubbock TX, Lubbock Dry Eye Institute, 1986, pp 76-88

附录 9

DEWS	干眼病: 诊断试验模板	
起草人	Michael A. Lemp	2004 年 10 月 16日; 2006 年 3 月 15 日
试验	泪液渗透性	
诊断	干眼病全局试验	Sullivan 2004
试验版本	OcuSense 不依赖于量的泪液渗透压计	
说明	这种“芯片实验室”试验采用阻抗信息与精密数学技术结合, 获得泪膜渗透性的值。用标准微量吸管取得小量纳升泪液样本, 然后自动传输芯片表面。传输后数秒内得到准确的读出结果。	
试验操作	1. 使微芯片就位 2. 用微毛细管触及下眼睑 3. 通过毛细管作用抽取几 nL 泪液 4. 将毛细管放在仪器中 5. 读取渗透性值	
网络视频	可用[否]	
材料	<ul style="list-style-type: none"> • 1-λ 微毛细管 • 微芯片 • 两者均由 OcuSense 提供 	
标准化	一天中的时间 [√] 温度 [√] 湿度 [√] 风速 [√] 照明 [√] 假定能影响其它: [避免反射性流泪] White 表明, 由于诱导反射性流泪, 使用裂隙灯能使渗透压值上升 7 mOsm/kg。在收集泪液过程中不鼓励过度刺激。反射性泪液比基底泪液的渗透性低 (\approx 5%, Nelson, 1986)。	White 等 1993 Nelson 等 1986
可重复性	观察者本身的一致性。[] 观察者之间的一致性。[< 2.6% 第一个原型]	Sullivan B 2004
灵敏度	(真阳性) [预计 94%] \geq 318 mOsm: - 临时	Sullivan B 2004
特异性	(100 - 假阳性) [预计 84%]	Sullivan B 2004
试验问题	有限供给	
试验解决办法	商用开发	
期望	这是一种高生产能力试验, 可由一个技术人员执行, 目前具有一个混杂 CPT。	

参考文献

- Farris RL. Tear osmolarity—a new gold standard? *Adv Exp Med Biol* 350:495-503, 1994
- Nelson JD, Wright JC. Tear film osmolality determination: an evaluation of potential errors in measurement. *Curr Eye Res Sep;5(9):677-81*, 1986
- Sullivan B, et al. 4th International Conference on the Lacrimal Gland, Tear Film & Ocular Surface and Dry Eye Syndromes, 11/20/04
- White KM, Benjamin WJ, Hill RM. Human basic tear fluid osmolality. I. Importance of sample collection strategy. *Acta Ophthalmol (Copenh)* Aug;71(4):524-9, 1993

附录 10

DEWS	干眼病：诊断试验模板	
起草人	Mark Willcox	2006 年 1 月 10 日
试验	泪液弧半径、高度和横截面积	
诊断	水样液泪液缺乏 (ATD)。	参考文献
版本	[V 1] 泪液弧测量法	Yokoi Komuro 2004
说明	一个可旋转的投影系统，目标由黑色和白色条构成，投影在中间下泪膜月面上。记录成像，并传输至计算机，计算曲度半径。	
试验 试验	<ol style="list-style-type: none"> 1. 受试者坐在裂隙灯处 2. 一个可旋转的投影系统，目标由一系列黑色和白色条带构成（4 个黑色和 5 个白色；每个 4mm 宽），使用半镀银镜同轴引导。 3. 用数码视频记录仪记录泪液弧（任一单眼或双眼）成像。 4. 将所得图像转至计算机，使用成像分析软件，应用凸镜公式计算泪液弧曲度半径。 	
网络视频	没有提供	
材料	<ul style="list-style-type: none"> • 裂隙灯 • 可旋转投影系统（参见上述），具半镀银镜 • 数码视频记录仪加 TV 监视器 • 计算机加软件 • 采色打印机 	Oguz 等 2000
技术差异	<p>已发表几种候选方法，包括：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 在裂隙灯上应用不同光束高度 2. 使用裂隙灯进行泪液弧完整性的测量和评级 3. 采用视频裂隙灯微生显微镜但不是投影条带 4. 滴入荧光素后测量 	Nichols 等 2004a Cermak 等 2003 Glasson 等 2003 Farrell 等 2003 Oguz 等 2000
标准化	假定被下述情况影响：一天中的时间 [√] 温度 [√] 湿度 [√] 风速 [√] 照明 [√]	
可重复性	观察者本身的一致性。[没有针对 V1 进行记录 - 但 Nichols 等的系统结果较差]	
灵敏度	泪液弧高度 截止值： < 0.18 mm (真阳性) Farrell 等的技术 = [72.8%]	Farrell 等 2003
特异性	(100 - 假阳性) Farrell 的技术 = [66.6%]	
灵敏度	泪液弧高度 少量荧光素： 截止值 < 0.35 mm (真阳性) Mainstone 等 = [93.3%]	Mainstone 等 1996
特异性	(100 - 假阳性) Mainstone 等 = [66.7%]	
其它统计信息	<p>对 V1 - 在干眼病受试者，显著较低的泪液弧高度。插入点状插塞显著增加泪液弧高度。泪液弧高度和希尔默试验之间有显著的相关关系。</p> <p>Cermak 等 - 在雄激素不敏的、表现眼干的女性受试者，显著较低的泪液弧高度</p> <p>Farrell 等 - 与对照者比较，在干眼病受试者显著减少；在实施点状阻塞的干眼病受试者显著增加。</p> <p>加用或不用荧光素时，观察到泪液弧曲度和泪液弧高度之间呈相关关系</p> <p>不耐受隐形眼镜受试者与能耐受隐形眼镜的受试者比较，泪液弧高度和面积减少</p> <p>Nichols 等 (2004b) 表明，泪液弧高度和干眼病症状之间没有关系。</p>	<p>Yokoi 和 Komuro 2004</p> <p>Cermak 等 2003</p> <p>Farrell 等 2003</p> <p>Oguz 等 2000</p> <p>Glasson 等 2003</p> <p>Nichols 等 2004b</p>
试验问题	受试者等定位，使用专用设备	
期望	改良 V1 方法进行一般应用。	

续

参考文献

- Cermak JM, Krenzer KL, Sullivan RM, et al. 2003. Is complete androgen insensitivity syndrome associated with alterations in the meibomium gland and ocular surface. *Cornea* 22:516-521
- Farrell J, Patel S, Grierson DG, Sturrock RD. 2003. A clinical procedure to predict the value of temporary occlusion therapy in keratoconjunctivitis sicca. *Ophthal Physiol Opt* 23:1-8
- Glasson MJ, Stapleton F, Keay L, et al. 2003. Differences in clinical parameters and tear film of tolerant and intolerant contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44:5116-5124
- Mainstone JC, Bruce AS, Golding TR. 1996. Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. *Curr Eye Res* 15:653-661
- Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. 2004a. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 23:272-285
- Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. 2004b. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea* 23:762-770.
- Oguz H, Yokoi N, Kinoshita S. 2000. The height and radius of the tear meniscus and methods for examining these parameters. *Cornea* 19:497-500
- Yokoi N & Komuro A. 2004. Non-invasive methods of assessing the tear film. *Exp Eye Res* 78:399-407

附录 11

DEWS	干眼病：诊断试验模板	
起草人	Eiki Goto, 医学博士	2006 年 3 月 15 日
试验	泪膜脂层干涉测量法	
诊断	水样液缺乏性干眼病 (ATD) 或角膜前脂层缺乏。	参考文献
版本	[V6]	Goto 等 2003
说明	采用泪液干涉照相机能观察到浅表泪液脂层。干涉成像可对干眼病严重程度进行评级，或分析以定量脂层厚度。	Korb 和 Greiner 1994; King-Smith 等 1999; Yokoi 等 1996; Mathers 等 1997; Goto 等 2003
试验 试验	<ol style="list-style-type: none"> 1. 受试者舒适地坐在泪液干涉照相机处，头部位于颞座上。 2. 监测眼睛的正常眨眼干涉图像。 3. 眨眼数秒后，干涉图像稳定时，捕获图像。 4. 采用颜色比较表估算脂层厚度 (Korb 和 Greiner)。 5. 干涉图像能对模式和颜色进行半定量评级。(Yokoi 等) 6. 动力学分析中，在视频上记录几个自然眨眼间隔时间达 30 秒的干涉图像。在一个代表性的眨眼间隔，测量从睁开到脂质运动停止的脂分布时间。(Goto 和 Tseng) 7. 当需要图像分析时，所捕获的、仍干涉的图像用其颜色谱进行分析。脂层厚度采用彩图表系统进行定量。(Goto 等) 	Doane 1989; Korb 和 Greiner 1994; Yokoi 等 1996; Goto 和 Tseng 2003 Goto 等 2003 Korb 等 2005
网络视频	没有提供	
材料	<ul style="list-style-type: none"> • 泪液干涉照相机 (DR-1, Kowa, Nagoya, Japan), Dr. Korb 照相机, Dr. Doane 照相机或泪液镜 (Keeler, Windsor) • 数码打印机 • 有希望用 PC 捕获图像 	Yokoi 等 1996 Goto 和 Tseng 2003
标准化	一天中的时间 [√] 温度 [√] 湿度 [√] 风速 [√] 照明 [√] 其它: [眨眼 √]。假定能影响	
技术差异	<p>V1, 采用诸如泪液镜等仪器观察泪液脂层干涉图像。</p> <p>V2, 采用颜色比较法估算脂层厚度。</p> <p>V3, 采用修正的角膜内皮显微镜捕获图像，并对舍格伦综合症的干眼病严重程度进行评级。</p> <p>V4, 干涉照相机是精密的 (DR-1, Kowa, Japan)，图表可用于干眼病严重程度评级。</p> <p>V5, 采用 DR-1 测量脂分布时间，进行干涉图像的动力学分析。</p> <p>V6, 采用 DR-1 比色系统定量圆角膜脂层厚度。</p> <p>V7, 处理脂层厚度地形学。</p> <p>* Guillon 或 Maruyama 评价了配戴隐形眼镜的泪液干涉模式。</p>	Guillon 1992 Korb 和 Greiner 1994 Danjo 和 Hamano 1995 Yokoi 等 1996 Tiffany 等 2001 Goto 和 Tseng 2003 Goto 等 2003 Goto 等 2004 Maruyama 等 2004
诊断值	参见参考文献 4 和 5。	Yokoi 等 1996 Yokoi 等 1999
可重复性	<p>观察者本身的一致性。[+]，V4 进行评分，V5 进行评级和动力学分析</p> <p>观察者之间的一致性。[-]</p>	Yokoi 等 1996; Yokoi 等 1999; Goto 和 Tseng 2003; Goto 和 Tseng 2003
试验问题	<ol style="list-style-type: none"> a. 干涉图像的色密度受泪液脂质和水样液层及镜面角的影响。 b. 干涉图像受到下述情况的影响：如何眨眼，由此记录脂层的无创状态；受试者自然眨眼是很重要的。 c. 干涉测量法不能表明脂质质量。 d. 在眼睑缘观察到的睑脂分泌物量，总是与圆角膜脂层厚度不呈相关关系（这是一种现象，不是一个试验问题）。 	Goto 等 2003 King-Smith 等 1999 Tiffany 1986
试验解决办法	<ol style="list-style-type: none"> a. 需要进一步开发脂层厚度定量的图像分析法。 	

续

附录 11 续

期望	<ul style="list-style-type: none"> a. 确定 MGD 和 ATD 诊断的截止值。 b. 将 MGD 诊断与蒸发过强性干眼病或圆角膜脂质缺乏的诊断结合。 c. 以绘图图表进行粗略干涉图像的图像分析和脂层厚度定量。比较和统计绘图所得的、临床有用的指数。 	
术语表	ATD = 水样液缺乏性干眼病	

参考文献

- Danjo Y, Hamano T. Observation of precorneal tear film in patients with Sjogren's syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73:501-5
- Doane MG. An instrument for in vivo tear film interferometry. *Optom Vis Sci* 1989; 66: 383-8
- Goto E, Dogru M, Kojima T, Tsubota K. Computer-synthesis of an interference color chart of human tear lipid layer by a colorimetric approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4693-7
- Goto E, Tseng SC. Differentiation of lipid tear deficiency dry eye by kinetic analysis of tear interference images. *Arch Ophthalmol* 2003;121:173-80
- Goto E, Tseng SC. Kinetic analysis of tear interference images in aqueous tear deficiency dry eye before and after punctal occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1897-905
- Goto E, Dogru M, Kojima T, et al. Color mapping of tear lipid layer thickness distribution from the image analysis in DR-1 tear lipid layer interference images (ARVO abstract). ARVO 2004:www.arvo.org
- Guillon JP. Tear film photography and contact lens wear. *J Br Contact Lens Assoc* 1982;5:84-7
- King-Smith PE, Fink BA, Fogt N. Three interferometric methods for measuring the thickness of layers of the tear film. *Optom Vis Sci* 1999;76:19-32
- Korb DR, Greiner JV. Increase in tear film lipid layer thickness following treatment of meibomian gland dysfunction. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:293-8
- Korb DR, Scaffidi RC, Greiner JV, et al. The effect of two novel lubricant eye drops on tear film lipid layer thickness in subjects with dry eye symptoms. *Optom Vis Sci* 2005; 82: 594-601
- Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB. Assessment of the tear film with tandem scanning confocal microscopy. *Cornea* 1997;16:162-8
- Maruyama K, Yokoi N, Takamata A, Kinoshita S. Effect of environmental conditions on tear dynamics in soft contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(8):2563-8
- Tiffany JM. Refractive index of meibomian and other lipids. *Curr Eye Res* 1986;5:887-9
- Tiffany JM, Bron AJ, Grande EF, Gouveia SM. Meniscometry using the Tearscope-plus (ARVO abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42, s37
- 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
- Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron AJ. Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Arch Ophthalmol* 1999;117:723-9

附录 12

DEW	干眼病: 诊断试验模板	
起草人	Murat Dogru	2004 年 10 月 24 日
试验	泪液稳定性分析系统 (TSAS)	
诊断	用于诊断 - 泪液不稳定性的试验 参考文献	Kojima 2004 Goto 2004a, b
版本	[TMS-2N]	Kojima 2004
说明	滤膜稳定性分析的无创性和客观试验	
研究	为比较 TSAS 与 BUT 的灵敏度和特异性 (根据裂隙灯检查和荧光素应用), 收入 48 志愿者, 这些志愿者在研究的一年内没有任何眼疾病、手术或药物使用。参见下述。	Goto 2004a
试验 试验	受试者坐在 TMS-2N 角膜地形图组件的前面。 试验开始时, 要求受试者不眨眼 10 秒。 仪器每秒自动捕获角膜地形图, 连续 11 秒, 显示为时距曲线的 SRI、SAI 和 BUT 区域。	
研究结果	参见上述研究。 志愿者的 80 只眼睛中, 42.5% (34 只眼睛) 有正常的 BUT 值, 而 57.5% 有异常 BUT 值。根据受试者干眼病症状如 FBS、酸痛、干燥等, BUT 的灵敏度和特异性分别为 75% 和 60%。在 34 只具正常 BUT 值的眼睛中, 发现 11 (32.35%) 只具有异常 TMS BUT 值。在这些眼睛中, 有 9 (81.8%) 只眼睛是 6 例受试者的, 这些受试者在其问卷调查表中有干眼病症状。根据症状学, TMS BUT 的灵敏度和特异性分别为 97.5 和 62.5%。SLE BUT 和 TMS BUT 之间的灵敏度存在显著差异; 但特异性的差异并不显著。	
网络视频	没有提供	
材料	TMS-2N 角膜地形图仪器 TSAS 软件 (Tomey Inc)	
标准化	一天中的时间 [√] 温度 [√] 湿度 [√] 风速 [√] 照明 [√]。假定能影响。	
灵敏度	(真阳性) [97.5%]	Goto 2004a
特异性	(100 - (假阳性)) [62.5%]	
试验问题	虽然该试验似可成为有希望的、泪液稳定性测量的无创方法, 但不清楚该试验是用于评价因脂层引起的泪液稳定性, 或是评价总体泪膜变化引起的泪液稳定性。 只有一项研究比较了有创荧光素辅助 BUT 测量的试验。 尚未建立该试验在较大受体者集合的正常值和年龄特异性截止值。 目前还没有与泪液稳定性的其它有创和无创试验的比较性研究。 需要一个角膜地形图仪器和软件, 使它与荧光素辅助 BUT 试验比较更昂贵。	
试验解决办法	上述研究将使该试验用于一般临床黄金时段。	
期望	这种仪器仍在用新参数如 BUT 面积进行充实。对于眼病综合征和眼表疾病泪液功能的动力学分析, 我相信这个新系统在将来一定有重大作用。	
术语表	TSAS: 泪液稳定性分析系统	

参考文献

- Goto T, Zheng X, Okamoto S, Ohashi Y. Tear Film Stability Analysis System: Introducing a new application for videokeratography. *Cornea* 2004a Nov;23(8):S65-S70
- Goto T, Zheng X, Klyce SD, et al. Evaluation of the tear film stability after laser in situ keratomileusis using the tear film stability analysis system. *Am J Ophthalmol* 2004b Jan;137(1):116-20
- Kojima T, Ishida R, Dogru M, et al. A new noninvasive tear stability analysis system for the assessment of dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004 May;45(5):1369-74

附录 13

DEWS	干眼病: 诊断试验模板	
起草人	John M. Tiffany	2004 年 11 月 12 日
试验	睑板腺测量法	
诊断	睑板腺功能障碍 - (MGD)	参考文献
试验版本	[V1]	Komuro 等 2002
说明	中间下眼睑缘脂质点染塑料带, 所摄取量由光学密度测量法读取。这是睑板腺脂质稳态水平的直接测量。	
试验操作	<ol style="list-style-type: none"> 1. 受试者坐下, 头舒适地放置在裂隙灯处。 2. 眼睛向上凝视, 轻轻拉下右下眼睑, 不得压迫睑板。 3. 塑料带的标准环夹持在扁平探针架或超声探针架上, 应用于外翻眼睑缘中间脂质达 3 秒, 外翻压力为 0 mmHg。 4. 必要时, 将塑料带在空气中风干 3 分钟, 以便进行泪液蒸发。 5. 脂质点染诱导透明度增加, 由激光睑板腺测量仪读取。 6. 临时脂水平 (表示为随意光学密度单位) 用 (C-B) 式子计算, 其中 C 是临时读数, B 是未点塑料带所得读数 (背景)。 	Komuro 等 2002
需要视频	没有提供。	
材料	<ul style="list-style-type: none"> • 塑料带: 8 mm 宽 (Courage 和 Khazaka, Köln) • 塑料带支架: (如 NIDEK 超声探针架)。 • 激光睑板腺测量仪。开窗大小 (2.5 x 5.0 mm²) 	
标准化	一天中的时间 [x] 该水平在清醒后头一小时最高, 但随后一天大多时间里趋于一个恒定水平。	
技术差异	在原始版本中, [V2] 光学密度是采用 Courage 和 Khazaka 改良版脂测量仪来读取的。在点染中心取得点读数。 还有其它方法, 是扫描点染, 并加和整个点染长度的透明度增加。可采用蜡、雕塑土或 “Blu-Tack”, 将夹持塑料带环的弹簧夹安装在薄木杆 (如厨房用的竹叉杆) 的一端, 薄木杆由一块蜡夹持在超声仪安装板上; 这也能对眼睑施加零压力。 在点染后, 该环是打开的, 附着在高反射性表面 (镜子或抛光金属) 上进行扫描。	Chew 等 1993a, b Yokoi 等 1999
试验问题	<ol style="list-style-type: none"> a. 在正常受试者, 脂点染是不均匀的, 结果或外推至整个眼睑长度范围。 在 MGD, 病灶腺阻塞可能沿眼睑长度而变化, 因此中间读数可能不会真实地反映整个图像。 b. 要求进行校准和假定, 将粗略的密度测量读数转化为睑板腺脂质的相当值。 	
试验解决办法	<ol style="list-style-type: none"> a. 应沿整个下眼睑长度进行测量, 以便反映 MGD 中的差异。 b. 如果采用扫描法, 应加和整个点染区最大宽度或极窄区域, 得到的平均化读数包括非腺体区域, 或读数仅得到整个点染的选择区域。 	
期望	<ol style="list-style-type: none"> a. 开发沿全眼睑长度加和脂层的系统。 b. 确定 MGD 诊断的截止值。 c. 将 MGD 诊断整合入蒸发过强性干眼病诊断中。 	
术语表	MGD: 睑板腺功能障碍	

参考文献

- Chew CKS, Jansweijer C, Tiffany JM, et al. An instrument for quantifying meibomian lipid on the lid margin: the Meibometer. *Curr Eye Res* 1993a;12:247-254
- Chew CKS, Hykin PG, Jansweijer C, et al. The casual level of meibomian lipids in humans. *Current Eye Research* 1993b;12:255-259
- Komuro A, Yokoi N, Kinoshita S, et al. Assessment of meibomian gland function by a newly developed laser meibometer. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:517-520
- Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, et al. Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Arch Ophthalmol* 1999;117:723-729

附录 14

DEWS	干眼病：诊断试验模板	
起草人	Gary N. Foulks	2004 年 10 月 19 日
试验	睑板腺功能态/睑板腺照相术	参考文献
诊断	睑板腺形态学、密度和脱落 睑板腺功能障碍 (MGD) 诊断	Robin 等 1985 Jester 等 1982
版本	[V1]	参考文献 1 如上
说明	睑板腺照相术是通过眼睑透射而观察睑板腺。睑板腺功能态需要照相文件。	Mathers 等 1994
试验 试验	睑板腺照相术：最基础版本采用 Finoff 透射器的白光。这施加到外翻眼睑的皮肤侧，允许观察结膜表面。可观察到腺体存在和形态学，可以定量腺体损失或“脱落”。 睑板腺功能态包含在这种照明下进行腺体图像的照相文件编制。该主题的差异包括使用红外照相术或视频照相术。	
网络视频	没有提供	
材料	<ul style="list-style-type: none"> • Finoff 头灯，裂隙灯生物显微镜 • (差异：红外光源和传感器，视频照相术) 	
技术差异	1) 红外照相术；2) 视频照相术 评分系统的差异。	Pflugfelder 1998 Shimazaki 1998 Yokoi 2007
标准化	照明 [√]	
诊断值	这个版本：[x] 是对外胚层发育不良综合征患者的最可靠的试验 其它版本：[]	Kaercher 等 2004
其它统计信息	最大值是确定是否存在腺体。形态学差异虽较重要，但更难于定量。	
试验问题	其限制是观察结果的主观性。	
试验解决办法	一种改善措施是以标准的照片作为基准。	
期望	改善的照相文件编制	
术语表	MGD：睑板腺功能障碍	

参考文献

- Kaercher R. Ocular symptoms and signs in patients with ectodermal dysplasia syndromes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;495-500
- Jester JV, Rife L, Luttrull JK, et al. In vivo biomicroscopy and photography of meibomian glands in a rabbit model of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982;22:660-7
- Mathers WD, Daley T, Verdick R. Video imaging of the meibomian gland. *Arch Ophthalmol* 1994;112:448-9
- Pflugfelder SC, Tseng SC, et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea* 1998;17(1):38-56
- Robin JB, Jester JV, Nobe J, et al. In vivo transillumination biomicroscopy and photography of meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology* 1985;92:1423-6
- Shimazaki J, Goto E, et al. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjogren syndrome. *Ophthalmology* 1998;105(8):1485-8
- Yokoi N, Komuro A, Yamada H, et al. A newly developed video-meibography system featuring a newly designed probe. *Jpn J Ophthalmol* 2007; 51: 53-6

附录 15

DEWS	干眼病：诊断试验模板	
起草人	Kazuo Tsubota	2004 年 12 月 14 日
试验	刷细胞学技术	
诊断	一系列眼表疾病	参考文献
版本	[1]	
说明	刷细胞学是临床上从患者收集结膜上皮细胞样本的技术。这种方法与印迹细胞学不同，其中刷细胞学能获取基底细胞及浅表细胞。	Tsubota 1990 (a) Tsubota 1990 (b) Tsubota, 1991 Fukagawa 1993 Fujihara 1997 Miyoshi 2001 Takano 2004
试验试验	结膜刷细胞学呈中度有创，但能提供有价值的眼球表面快照，以评价多种结膜病症。	
需要视频	没有提供	
材料	<ul style="list-style-type: none"> • 小刷 (Teikokuzouki Pty. Ltd., Japan), • Hank 缓冲溶液。 • Millipore 滤光器 (Millipore Corp., Bedford, MA) 	
标准化	经刷施加于结膜的压力强度应为中度。	
诊断值	这个版本评价下述情况是有用的：1) 鳞状化生；2) 检测炎性细胞；3) 几种眼表指标在眼表上皮细胞上的表达。	Tsubota 1990 (b)
试验问题	该程序对患者稍微有创，因为要从眼表分离细胞。	
试验解决办法	使用极软的刷（不要使用粗刷）	
期望	由于使用刷细胞学获取 100,000 细胞以上，这是极好的技术，可以观察每个细胞的分子表达。故这种结合与流式细胞计量术结合，能给我们提供细胞水平眼表事件的详细信息。	

参考文献

- Fukagawa K, Shimamura S, Shimazaki J, et al. Histological evaluation of brush cytology of rabbit conjunctiva. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1993;97:1173-8. Japanese
- Fujihara T, Takeuchi T, Saito K, et al. Evaluation of human conjunctival epithelium by a combination of brush cytology and flow cytometry: an approach to the quantitative technique. *Diagn Cytopathol* 1997;17:456-60
- Miyoshi T, Fukagawa K, Shimamura S, et al. Interleukin-8 concentrations in conjunctival epithelium brush cytology samples correlate with neutrophil, eosinophil infiltration, and corneal damage. *Cornea* 2001;20:743-7
- Takano Y, Fukagawa K, Dogru M, et al. Inflammatory cells in brush cytology samples correlate with the severity of corneal lesions in atopic keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1504-5
- Tsubota K, Ugajin S, Hasegawa T, Kajiwara K. Brush cytology for the evaluation of dry-eye. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1990 a ;94:224-30. Japanese
- Tsubota K, Kajiwara K, Ugajin S, Hasegawa T. Conjunctival brush cytology. *Acta Cytol* 1990 b;34:233-5
- Tsubota K, Takamura E, Hasegawa T, Kobayashi T. Detection by brush cytology of mast cells and eosinophils in allergic and vernal conjunctivitis. *Cornea* 1991;10:525-31

附录 16

DEWS	干眼病：诊断试验模板	
起草人	Christophe Baudouin	2004 年 11 月 7 日
试验	印迹细胞学中的流式细胞计量术	
诊断	结膜炎/凋亡	参考文献
试验版本	[V 1] [V2] 也提供：流式细胞计量术程序之前，收集细胞的刷细胞学 (Fujihara 等 1997)。	Baudouin 等 1997 Fujihara 等 1997
说明	分析任何指标在结膜上皮细胞的表达，或鉴定炎症细胞和杯状细胞，这种技术具有高度灵敏性和特异性。 HLA-DR 正常不表达或弱表达。在眼表炎症时强烈过度表达。	
研究特性	这种技术在干眼病、变态反应或评估抗青光眼滴眼液时呈特殊相关	Brignole 等 2000, 2001
试验操作	<ol style="list-style-type: none"> 1. 没有麻醉时，或采用 0.04% 丁氧普鲁卡因一滴的局部麻醉时，一般使用一个或多个 13 x 6.5 mm 大小的滤光器于结膜表面。 2. 除去后，将膜浸泡在含 0.05% 多聚甲醛试管中。在印迹之前或之后，将试管保持在 4° C，以避免固定阶段时样本降解。在这种条件下，含结膜样本的滤光器可贮藏几天，在制冷调节容器中发送到实验室，再进行流式细胞计量术处理。 3. 细胞萃取以轻柔的搅拌动作进行。在 PBS 中离心，然后将结膜细胞免疫染色，并采用流式细胞计量术分析。 4. 可使用间接或直接免疫荧光程序。通常采用 2-4 种结合不同荧光染料的抗体进行单色或多色分析。按照直接或间接免疫荧光程序，须采用等型匹配小鼠免疫球蛋白作为阴性同型对照，结合荧光染料或否。 5. 在特异性抗体孵化结束时，将细胞在 PBS (1600 rpm, 5 min) 进行离心，于 PBS 中再悬浮，并以流式细胞计量术分析。采用特异性透化技术，如 0.5% 皂角苷、X100 triton X 或乙醇，也可检测胞质内指标。 6. 许多现有指标提示眼表疾病的相关信息；HLA DR 在上皮细胞上表达，是炎症评估的金级标准。 	Brignole 等 2004
网络视频	没有提供	
材料	<ol style="list-style-type: none"> 1. 聚醚砜滤光器 (Supor®, Gelman Sciences Ann Arbor, MI, USA)，直径 13 mm，有 0.20 μm 的小孔。 2. 新鲜制备的多聚甲醛贮藏于 4° C 下，免疫染色的单克隆抗体和材料。 3. 流式细胞计量仪 	
技术差异	[V2] 流式细胞计量术程序之前，收集细胞的刷细胞学。	Fujihara 等 1997
诊断值	这个版本：[√] 正常眼睛中，HLA DR 低于 45% 的阳性细胞，18,000 MESF (分子相当于可溶性荧光染料)。炎症眼表疾病中大大高于这些值。 请列举指明该试验诊断值的统计信息。	Brignole 等 2004
可重复性	随时间变化及在各实验室间均可靠的标准化技术	
试验问题	这个程序有高度技术性，要求实验室配备流式细胞计量术，且有人员熟悉少细胞样本的免疫染色处理和流式细胞计量分析法。	
期望	随着眼表疾病病理生理学知识的进一步改进，更大范围应用的许多指标尚有待试验。	
术语表	HLA-DR: 重要白细胞抗原，人组织相容性复合物，II 类细胞表面受体	

续

参考文献

- Baudouin C, Brignole F, Becquet F, et al. (1997a). Flow cytometry in impression cytology specimens. A new method for evaluation of conjunctival inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38:1458-1464
- Bourcier T, De Saint-Jean M, Brignole F, et al. (2000). Expression of CD40 and CD40 ligand in the human conjunctival epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:120-126
- Brignole F, Becquet F, Pisella PJ, et al. (1998). Expression of Fas antigen (CD95) in the human conjunctival epithelium. Positive correlation with class II HLA DR expression in inflammatory conditions. *Exp Eye Res* 67:687-697
- Brignole F, Pisella PJ, Goldschild M, et al. (2000) Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:1356-1363
- Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, et al. and Baudouin C. (2001) Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42:90-95
- Brignole F, Ott AC, Warnet JM, Baudouin C. (2004) Flow cytometry in conjunctival impression cytology: a new tool for exploring ocular surface pathologies. *Exp Eye Res* 78:473-481
- Fujihara T, Takeuchi T, Saito K, et al. (1997) Evaluation of human conjunctival epithelium by a combination of brush cytology and flow cytometry: an approach to the quantitative technique. *Diagn Cytopathol* 17:456-460
- Pisella PJ, Brignole F, Debbasch C, et al. (2000) Flow cytometric analysis of conjunctival epithelium in ocular rosacea and keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 107:1841-1849
- Pisella, PJ, Debbasch C, Hamard P, et al. (2004) Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost, preserved timolol and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45:1360-1368

附录 17

DEWS	干眼病: 诊断试验模板	
起草人	Maurizio Rolando	2004 年 11 月 1 日 2006 年 1 月 11 日
试验	析晶试验 (TFT)	参考文献
诊断	泪液质量 (电解质浓度), KCS, 高渗透性	
试验版本	[V1] 泪液析晶试验 (用木杆收集泪液) [V2] 用玻璃毛细管收集泪液	Rolando 1984 Norn 1994
说明	从下泪液弧收集一滴泪液, 滴在显微镜载玻片上, 令蒸发干燥。可观察和分类不同形式的、分枝状结晶模式。泪液析晶试验可根据析晶模式区分干眼病。	Golding 等 1994 Rolando 1986-1988 Pearce, Tomlinson 2000
试验操作	1. 受试者在暗光中坐下, 头部舒适地放松。 2. 眼睛向上凝视, 使用微量滴管, 通过毛细管作用从下泪液弧泪腺流中收集近 1 ml 泪液。 3. 然后将泪液滴在显微镜载玻片上, 于 $20 \pm 3 \text{ }^\circ\text{C}$ 下蒸发 10 分钟 4. 然后在 $\times 100-400$ 倍放大的显微镜下观察样本 (采用相差显微术能获得更好的可见度) 5. 结晶 (析晶) 模式分为 4 类: 类型 1: 均匀的较大分支; 类型 2: 析晶丰富但稍小; 类型 3: 部分存在不完全析晶; 类型 4: 没有析晶。 报告类型 1 和 2 是正常的, 而类型 3 和 4 是异常的	Rolando 1984-1986
网络视频	没有提供	
材料	• 玻璃毛细管 • 清洁的显微镜载玻片 [] • 光学显微镜 (相差显微镜有用但并不是必要的)	
标准化	一天中的时间: [任一] 温度: [20-28° C] 湿度: [较高湿度会减缓析晶出现的时间] 风速: [尚未研究过高风速的影响, 但增加蒸发速度可能影响析晶模式]。照明: [一旦样本收集并滴于载玻片上, 照明水平似与析晶模式的出现无关] 其它: [避免过强光和眼睑缘接触, 以减少反射性流泪。]	
技术差异	在原始版本中, [V1] 泪液收集可通过 0.5 mm 杆环的毛细管吸引作用达到, 杆环放置时接触结膜囊下穹窿汇集的泪液。第二个版本采用毛细管, 毛细管接触下泪液弧的泪液。这能增加可重复性, 变异系数为 6.4%。	Norn 1994
诊断值	这个版本: [] 其它版本: [2] 预测值 86.6%	Albach 等 1994
可重复性	观察者本身的一致性。[观察人员本身一致性 94.50% ($k = 0.76$; $CI = 0.67-0.86$)。-] 观察者之间的一致性。[观察人员之间一致性 92.10% ($k = 0.65$; $CI = 0.56-0.75$)]	Pensyl 和 Dillehay 1998
灵敏度	(真阳性) [82.2%] [截止值: 类型 III 或更差的类型, 按照以前报告的分 6-7)	Albach 等 1994
特异性	(100 - (假阳性)) [92.5%]	Albach 等 1994
其它统计信息	94% 灵敏度 75% 特异性 [截止值: 类型 III 或更差的类型, 按照以前报告的分 6-7) 92% 灵敏度 83% 特异性 [截止值: 类型 III 或更差的类型, 按照以前报告的分 6-7)	Norn 1994 Rolando 1986
试验问题	应注意, 在收集泪液过程中不得引起反射性流泪 办公室中常常没有光学显微镜。 尽管临床上能更好地区分正常眼睛和干燥性眼睛, 结果的真实意义尚不明。 [试验受极端温度和湿度条件所影响]	

续

附录 17 续

期望	探索结晶模式（试验类型 I-IV）和泪膜渗透性水平之间的相关关系，将会是有趣的。	
术语表	TFT: 泪液析晶试验	

参考文献

- Albach KA, Lauer M, Stolze HH. Diagnosis of keratoconjunctivitis sicca in rheumatoid arthritis. The value of various tests *Ophthalmologie* 1994 Apr;91(2):229-34
- Golding TR, Baker AT, Rechberger J, Brennan NA. X-ray and scanning electron microscopic analysis of the structural composition of tear ferns. *Cornea* 1994 Jan;13(1):58-66
- Norn M. Quantitative tear ferning. Clinical investigations. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994 Jun;72(3):369-72
- Pearce EI, Tomlinson A. Spatial location studies on the chemical composition of human tear ferns. *Ophthalmic Physiol Opt* 2000 Jul;20(4):306-13
- Pensyl CD, Dillehay SM. The repeatability of tear mucus ferning grading. *Optom Vis Sci* 1998 Aug;75(8):600-4
- Rolando M. Tear mucus ferning test in normal and keratoconjunctivitis sicca eyes. *Chibret Int J Ophthalmol* 1984;2(4):32-41
- Rolando M, Baldi F, Calabria G. Tear mucus ferning test in keratoconjunctivitis sicca. In: Holly FJ, Lamberts DW, MacKeen DL (eds.): The preocular tear film in health, disease, and contact lens wear. 1st Intern Tear Film Symposium. Lubbock (Texas, USA), Dry Eye Institute, 1986, 203-210
- Rolando M, Baldi F, Zingirian M. The effect of hyperosmolarity on tear mucus ferning. *Fortschr Ophthalmol* 1986;83:644-646
- Rolando M, Baldi F, Calabria G. Tear mucus crystallization in children with cystic fibrosis. *Ophthalmologica* 1988;197(4):202-6

附录 18

DEWS	干眼病：诊断试验模板	
起草人	Mark B. Abelson 和 George W. Ousler III	2004 年 11 月 5 日
试验	眼保护指数 (OPI)	Ousler 等 2002
诊断	眼表保护 眼表损害的危险	
版本	[V1]	
说明	该试验的原则是，当泪膜破裂时间 (TFBUT) 比眨眼间隔 (IBI) 短时，则眼睛暴露于病灶性眼表损害的危险。 眼保护指数 (OPI) 是 TFBUT 和 IBI 的比值 (TFBUT/IBI)。 如果 OPI 评分 < 1，那么患者角膜有暴露的危险；如果 OPI 评分 ≥ 1，则否。	Ousler 等 2002
一般注释	当研究 TFBUT 和眨眼间隔 (IBI = 完成眨眼之间的时间) 之间的关系时，可以认为它们的相互作用帮助调节眼表的完整性。例如，当 TFBUT 或匹配或超过 IBI 时，则眼表受到保护。相反，当 TFBUT 小于 IBI 时，则眼表没有受到保护。这种关系具有临床相关性，因为反复的泪液缺乏性间歇性暴露角膜，导致诸如角膜炎和发红等症状和体征。 已知一个指数叫眼保护指数 (OPI)，可用于定量 IBI 和 TFBUT 之间的相互作用。OPI 可用 TFBUT 除以 IBI 计算而得。如果 OPI 评分 < 1，那么患者角膜有暴露的危险；如果 OPI 评分 ≥ 1，则否。这种方法用于测量 TFBUT 中的变化，已证实在评估引起干眼病和评价治疗方案中是有用的。	
试验 试验	<ol style="list-style-type: none"> 1. 当您的患者阅读 ETDRS 图表时，肉眼观察下完成每分钟眨眼数计数。 2. 计算 IBI = 60 除以每分钟眨眼数； 3. 测量 TFBUT； 4. 将 TFBUT 除以 IBI，得到 OPI 评分 - <div style="text-align: center;"> <p>眼保护指标 (OPI)</p> $OPI = \frac{TFBUT}{IBI}$ </div>	Ousler 等 2002
网络视频	没有提供	
材料	眨眼率记录仪 - <ul style="list-style-type: none"> • ETDRS 图表或标准视觉作业； TFBUT 测量 - <ul style="list-style-type: none"> • 不含防腐剂的 2% 荧光素钠； • 微团； • 或 D. E. T. 纸条。 	欲知 TFBUT 试验的详细情况，参见 TFBUT 模板
标准化	一天中的时间 [√] 温度 [√] 湿度 [√] 风速 [√] 照明 [√]	
诊断值	OPI 评分 ≥ 1 = 受保护的 eye 表 OPI 评分 < 1 = 未受保护的 eye 表	Ousler 等 2002 Abelson 等 2002
术语表	OPI = 眼保护指数： TFBUT = 泪膜破裂时间： IBI = 眨眼之间的间隔：	

参考文献

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:www.arvo.org

Nally L, Ousler G, Abelson M. Ocular discomfort and tear film break-up time in dry eye patients: A correlation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:4:1436

Abelson M, Ousler G, Nally L. Alternate reference values for tear film break-up time in normal and dry eye populations. *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 3 Part B. Adv Exp Med Biol* 2002; 506:1121-1125

Abelson M, Ousler G, Emory T. Dry eye syndrome: diagnosis, clinical trials, and pharmaceutical treatment—'improving clinical trials'. *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 3 Part B. Adv Exp Med Biol* 2002; 506:1079-86

附录 19

DEW	干眼病诊断试验模板	
起草人	Alan Tomlinson	2006 年 1 月 10 日
试验	荧光光度测量法 (荧光测量法) - 泪液流量	
诊断	水样液泪液缺乏 (ATD) 中泪液流量的变化。	参考文献
试验版本	[版本 1] 自动化扫描荧光光度测量法 (Fluorotron Master, Coherent Inc, Palo, Alto, CA)	
说明	从泪液量和泪液周转测量值计算泪液流量。	
试验试验	<p>泪液周转率</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 受试者坐在 Fluorotron (配备前段适配器) 的颞座上 进行水平和垂直方向调节, 使受试者眼睛与仪器光束对齐。 2) 进行三次扫描, 建立内源性角膜自体荧光。 3) 2% 荧光素钠 1 μl, 用吸管滴入下穹窿。 4) 于滴入后 1 分钟进行初始扫描, 然后于 2 分钟间隔进行扫描, 持续进行 20 分钟。 5) 在数据分析之前, 将泪膜荧光得到的所有值减去内源性角膜自体荧光值。 6) 每个时间点的荧光浓度, 按滴入后 4 分钟以后所有时间点得到的 Fluorotron 扫描值计算, 避免滴入引起的初始反射性流泪。 7) 荧光衰减按下式所得曲线的对数计算: $T_0(t_0) = 100 \frac{[C_t(t_0) - C_t(t_0+1)]}{C_t(t_0)} \quad (\%/min)$ <p>其中, $C_t(t)$ = 在时间 $t(min)$ 处泪膜的荧光浓度。</p> <p>假定从滴入后 5 mins 的单相荧光衰减有恒定的衰减时间 $\beta (min^{-1})$:</p> $C_t(t) = C_t(0) \cdot e^{\beta t} \quad (ng/ml)$ <p>得出下式:</p> $T_t(t_0) = 100 (1 - e^{\beta t}) \quad (\%/min)$ <p>可采用软件包 ANT_SEGMENT 泪液, 执行这种计算。</p> <p>泪液量</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 受试者坐在 Fluorotron (配备前段适配器) 的颞座上 进行水平和垂直方向调节, 使受试者眼睛与仪器光束对齐。 2) 进行三次扫描, 建立内源性角膜自体荧光。 3) 2% 荧光素钠 1 μl, 用吸管滴入下穹窿。 4) 于滴入后 1 分钟进行初始扫描, 然后于 1 分钟间隔进行扫描, 持续进行 4 分钟。 5) 在数据分析之前, 将泪膜荧光得到的所有值减去内源性角膜自体荧光值。 6) 每个时间点的荧光浓度, 从得到的所有 Fluorotron 扫描值计算。 7) 荧光衰减按下式所得曲线的对数计算: $T_0(t_0) = 100 \frac{[C_t(t_0) - C_t(t_0+1)]}{C_t(t_0)} \quad (\%/min)$ <p>其中 $C_t(t)$ = 时间 $t(min)$ 的泪膜荧光度。</p> <p>假定从滴入后 5 mins 的单相荧光衰减有恒定的衰减时间 $\beta (min^{-1})$:</p> $C_t(t) = C_t(0) \cdot e^{\beta t} \quad (ng/ml)$ <p>得出下式:</p> $T_t(t_0) = 100 (1 - e^{\beta t}) \quad (\%/min)$ <p>可采用软件包 ANT_SEGMENT 泪液, 执行这种计算。</p> <p>然后泪液量按下式计算:</p> $V_t = (C_d \cdot C_m^{-1} \cdot k^{-1} - 1) V_d$ <p>其中,</p> <p>C_d = 滴眼液中的荧光浓度</p> <p>C_m = Fluorotron 以 ng/ml 为单位, 按反推法计算的初始荧光浓度</p> <p>k = 校正系数 ($k = 250$), 针对 Fluorotron 的有限空间分辨率, 和</p> <p>V_d = 泪液量, 以 ml 为单位</p> <p>计算泪液量:</p> $泪液流量 = \frac{V_t}{T_0(t_0)} \quad (\mu l/min)$	<p>Kuppens 1992 Van Best 1995</p> <p>Van Best 1995 Kuppens 1992</p> <p>Van Best 1995</p> <p>Kuppens 1992</p> <p>Mishima 1965</p>

续

附录 19 续

网络视频	没有提供	
材料	Fluorotron Master 2% 荧光素钠 Mimims (Chauvin, UK) 空气置换滴管 P2 Pipetman (Gilson, Villiers-le-Bel, France) 一次性无菌吸头 (Gilson, Villiers-le-Bel, France)	
技术差异	可使用荧光素的不同浓度和滴入量, 如 1% 和 0.5 -2 μ l。	
标准化	一天中的时间 [X] 温度 [] 湿度 [] 风速 [静止] 照明 [环境低照度] 其它: [于扫描之前立即开始眨眼, 确保均匀的泪膜厚度]	Pearce 等 2000
诊断值	这个版本: [] 测定泪液流量, 水样液缺乏的一个指标。得到眼睛泪液排泄量。 其它版本: []	Mathers, Daley 1996 Mathers 等 1996 Gobbels 等 1992
可重复性	观察者本身的一致性。[不显著] 观察者之间的一致性。[不显著]	Mishima 等 1966 Van Best 1995
试验问题	较高成本的基础设备。 测量所需时间。 泪液流量和泪液量的间接 (替代) 测量, 假定荧光素和水样液泪液以同样的速度从眼中除去。 将荧光素吸收入眼组织中, 可能是干眼病患者的一个因素, 可能减少衰减的表现速度。	
试验解决办法	使用较高分子量的结合物。	McNamara 等 1998
期望	生产更便宜的自动化扫描荧光光度计。 开发减少测量的试验, 总共 10 分钟 (泪液周转) 的 6 次测量。 泪液流量 (μ l/min) 与蒸发速度 (μ l/min) 结合, 得到眼中总泪液流量的值及总泪液生成量的估算值。这样就能分析各种形式干眼病中蒸发和/或排泄消除的泪液比例。	Pearce 等 2000 Mathers, Daley 1996 Mathers 2004

参考文献

- Gobbels M, Goebels G, et al. Tear secretion in dry eyes as assessed by objective fluorophotometry. *Ger J Ophthalmol* 1992; 1:350-353
- Kuppens EV, Stolwijk TR, et al. Basal tear turnover and topical timolol in glaucoma patients and healthy controls by Fluorophotometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33:3442-3448
- Mishima S. Some physiological aspects of the precorneal tear film. *Arch Ophthalmol* 1965;73:233-241
- Mishima S, et al. Determination of tear volume and tear flow. *Invest Ophthalmol* 1966; 5:264-275
- Mathers WD, Daley TE. Tear film and evaporation in patients with and without dry eye. *Ophthalmology* 1996; 103:664-669
- Mathers WD, Lane J, Zimmerman M. Tear film changes associated with normal aging. *Cornea* 1996; 15:229-334
- Mathers WD. Evaporation from the ocular surface. *Exp Eye Res* 2004; 78:389-394
- Van Best JA, et al. Measurement of basal tear turnover using a standardised protocol. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233:1-7
- McNamara NA, et al. Fluorometry in contact lens research: The next step. *Optom Vis Sci* 1998; 75:316-322
- Pearce EI, Keenan BP, McRory C. An improved fluorophotometric method for tear turnover assessment. *Optom Vis Sci* 2001; 78:30-36

附录 20

DEW	干眼病：诊断试验模板	
起草人	Stephen Kaye	2006 年 4 月 18 日
试验	泪液功能指数 (Liverpool 修正版) 电子邮件: TFI@clineng-liverpool-nhs.com	
诊断	评价泪液生成和排泄的动力学, 检测受试者是否有干眼病	Ono 等 1991 Xu 等 1995 (a) Xu 等 1995 (b) Kaye 等 2001
试验版本	该试验是 Xu 等 (1995) 说明的修正版, 依赖于使用已制备好的、含荧光素的滤纸条。该试验设计为, 使用已制备好的泪液纸条直接测量 TFI。	Kaye 等 2001
说明	TFI 是希尔默试验值和泪液清除率 (TCR) 的商。	
试验操作	将涂荧光素的泪液纸条放置在眼睛中间和侧边三分之一连接处的下眼睑缘上。 1. 闭上眼睛, 将纸条就位留下 3 分钟。 2. 在除去时, 使用所提供的比例尺记录纸条凹口至湿润眼睛前面的距离。 3. 将纸条在空气中晾干 4. 将染色强度与稀释液的校准方格染色强度 (范围为 1:1-1:128) 进行比较, 确定 TCR 的值。 5. TFI 定义为希尔默试验值和 TCR 的商。	
网络视频	没有提供	
材料	<ul style="list-style-type: none"> 该标准试剂盒含一个纸板信封, 含一个记录表, 记录表有 4 个能看穿 (透明) 的小袋。 每个小袋含 4 个无菌、单次使用、涂覆荧光素的泪液纸条, 每个纸条配备一个校准比色计作基准。 信封上打印一个分格测量量表, 连同 一个列线图和 一套说明 该试剂盒含已制备好的纸条及说明、已校准的评定量表和比色计, 由皇家利物浦大学医学临床工程部 (Prescot Street Liverpool L7 8XP) 提供。欲知详细信息: 电子邮件: TFI@clineng-liverpool-nhs.com	
技术差异	TFI, 由 Xu 等 (1995) 说明	
标准化	该程序是标准化的程序。每个包中的纸条已校准备用。	
诊断值	鉴别患有水样液缺乏 (如舍格伦综合征) 的受试者。	
灵敏度	TFI 小于 40, 则对 SS 干眼病患者有 100% 灵敏度。	Kaye 等 2001
特异性	舍格伦综合征患者具有 15 (如使用麻醉, 则为 12) 的 TFI 上 95% 置信区间。	Kaye 等 2001
其它统计信息	比原有方法有较少的日间差异和较少的变异性。	Kaye 等 2001
试验问题	如采用希尔默试验, 则是不合意的。同时, 使用荧光素或孟加拉玫瑰红后, 在纸条接触结膜的位点出现眼表染色。	
期望	采用配色稀释法制备好的滤纸测量 TFI, 对检测 SS 干眼病患者极灵敏。该试验可由非眼科训练人员使用。受试者的 TFI 小于 40, 则认为可进行眼科评估。	
术语表	TFI: 泪液功能指数	

参考文献

Kaye SB, Sims G, Willoughby C, et al. Modification of the tear function index and its use in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 2001;85:193-199

Ono M, Yoshino K, Ogawa Y, et al. Tear clearance rate in normal and dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl)* 1991;32:1113

Xu KP, Yagi Y, Toda I, Tsubota K. Tear Function Index. A new measure of dry eye. *Arch Ophthalmol* 1995a;113:84-88

Xu KP, Tsubota K. Correlation of tear clearance rate and fluorophotometric assessment of tear turnover. *Br J Ophthalmol* 1995b;79:1042-1045