

## 干眼病的研究： 2007 年国际干眼病专题研究会 (DEWS) 的研究子委员会报告

**摘要：** DEWS 研究子委员会的成员评审了探索干眼病基本机制的研究情况。他们评估了关于泪膜、泪腺和副泪腺、眼表上皮细胞（包括角膜和结膜）、睑板腺、泪液导管系统和免疫系统的证据。考虑了动物实验和人类研究的资料。将结果列为一系列信息矩阵，确定已知信息并提供支持性参考文献。并尝试确定进一步研究的领域。

**关键词：** DEWS, 干眼病, 干眼病专题研究会, 干眼病的机制, 干眼病病理学

供 2007 年 1 月出版。

研究子委员会成员： Ilene K. Gipson, 博士（主席）； Pablo Argüeso, 博士； Roger Beuerman, 博士； Stefano Bonini, 医学博士； Igor Butovich, 博士； Reza Dana, 医学博士, 公共卫生硕士； Darlene Dartt, 博士； Dan Gamache, 博士； Bryan Ham, 博士； Marcia Jumb-latt, 博士； Donald Korb, 视光学博士； Friederich Kruse, 医学博士； Yoko Ogawa, 医学博士； Friedrich Paulsen, 医学博士, 博士； Michael Stern, 博士； Deborah F. Sweeney, 博士； John Tiffany, 博士； John Ubels, 博士； Mark Willcox, 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](http://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： Ilene K. Gipson PhD, Schepens Eye Research Inst, 20 Staniford Street, Boston, MA 02114-2500. 电话： 617-912-0210. 传真： 617-912-0126. 电子邮件： [gipson@vision.eri.harvard.edu](mailto:gipson@vision.eri.harvard.edu)

Pablo Argüeso 参与了手稿编写工作。

©2007 Ethis Communications, Inc. The Ocular Surface ISSN: 1542-0124. (未列出作者)。干眼病的研究： 国际干眼病专题研究会 (2007) 研究子委员会报告。2007;5(2):179-193.

### I. 简介

**研** 究子委员会的成员根据其特定专业领域进行分组，以评审其领域内干眼病病理学基本机制的证据。为方便这项工作，开发了一个标准化模板（DEWS 研究委员会报告表 — 附录 1 [参见：[www.tearfilm.org](http://www.tearfilm.org)]），其成员使用这个模板列出他们的发现。根据返回报告所得到的信息，开发出信息矩阵。

他们对与泪膜、泪腺和副泪腺、眼表上皮细胞（包括角膜和结膜）、睑板腺、泪液导管系统和免疫系统有关的证据进行了评估。考虑了动物实验和人类研究的资料。结果列于信息矩阵中，由此确定已知信息及支持性参考文献，并确定进一步研究的领域。

### II. 研究子委员会的目标

研究子委员会的目标如下：

- A. 考虑是否有足够的证据确定干眼病的基本机制。
  1. 总结关于下述眼科要素和全身性要素（这些要素促发泪膜功能障碍）的主要改变和/或次要反应的知识情况：
    - a. 泪膜
    - b. 泪腺和副泪腺
    - c. 眼表上皮细胞，角膜，结膜
    - d. 睑板腺
    - e. 泪腺导管系统
    - f. 免疫系统
  2. 构建信息矩阵，确定有足够知识的领域，并确定整个综合征是否有共同的病理学。
  3. 确定已有或缺乏临床信息的领域。
- B. 根据 A 部分所得资料，回答问题 2：关于干眼病机制的基本知识情况，是否足以确定这些机制如何引起疾病症状？
- C. 如有可能，开发干眼病病理学机制的定义或开发可供试验机制的主要假定。

## 概要

- I. 简介
- II. 研究子委员会的目标
- III. 泪液和泪膜
  - A. 人类疾病
  - B. 干眼病的动物模型
- IV. 眼球表面
  - A. 人类疾病
  - B. 体外模型和动物模型
- V. 免疫系统
  - A. 人类疾病
  - B. 干眼病的体外/动物模型 —— 免疫系统
- VI. 干眼病中急性和慢性炎症机制的假定
- VII. 泪腺/副泪腺/鼻泪管
  - A. 人类疾病
  - B. 体外模型和动物模型
- VIII. 睑板腺
  - A. 人类疾病
  - B. 体外模型和动物模型
- IX. 干眼病病理学的机制

## III. 泪液和泪膜

## A. 人类疾病

在上一次干眼病专题研究会报告中（1995 年美国国家眼科研究所 [NEI]/企业专题研究会，下文中简称为“1995 年专题研究会”）列出的证据指明，泪膜渗透性在所有形式的干眼病 (DE) 中都会增加，泪液量和一些泪液蛋白（如溶菌酶和乳铁蛋白）在水样液缺乏性干眼病中减少。<sup>1</sup> 也已认识到干眼病的一种蒸发模式，例如是由泪膜脂层完整性减少引起的。

自 1995 年专题研究会以来的新证据表明，睑板腺脂质组成和分布在 DE 中发生改变，许多生物活性泪液蛋白，包括纤溶酶、基质金属蛋白酶 (MMP)、防御分子和磷脂酶 A2 IIa 在 DE 中均增加。在非舍格伦综合征 (NSS) 干眼病及舍格伦综合征 (SS) 干眼病中，炎性细胞因子也增加；杯状细胞粘蛋白 MUC5AC 在干燥性角膜结膜炎 (KCS) 和 SS (表 1) 中均减少。

关于上面列出的泪膜组成改变的现有信息较少，尚不明确人类泪液组成中的改变如何与泪液功能障碍相关。为更好地理解干眼病的机制，有必要对较大人群的、良好界定的、分阶段的、年龄匹配的患者或受试者人群进行泪液的蛋白质组学、脂质组学和糖组学分析，以便开发干眼病特异性的生物指标。开发泪液蛋白质的蛋白质组基础研究已取得进步，但比较正常泪液和干眼病泪液的研究尚缺乏。<sup>41-44</sup> 质谱法是鉴别分子和化合物的强大分析工具<sup>45</sup>，正在被用于开发正常泪液的标准脂质谱，并确定 DE 模型所得泪液的特殊成分差别。

质谱法应用于阐明和鉴别睑板腺分泌物中脂质成

分，表明需要修改以前报告的组成成分。使这些工作变得更复杂的是，观察到脂质成分有非常多样化的分类和功能。需要不同的分离和检测分析方法，以区分脂质的类别。

目前已有较高通量的质谱学和聚糖阵列方法用于糖组分析，这些方法可用于正常患者和 DE 患者的泪液中聚糖。同样，有必要确定膜相关和膜分泌粘蛋白的比率和量。同样重要的是，需要确定泪液稳定性（如泪膜破裂时间 [TFBUT]）和粘蛋白、脂质质量和泪液特性各种量度之间的关系。

## 文本和表格中所用的缩写

↑ = 增加/升高

↓ = 减少/降低

Δ = 变化/改变

-/- = 纯合子基因敲除小鼠

- = 完全耗竭

ACAT-1 = (Acyl-CoA:cholesterol acyltransferase-1) 酰基辅酶 A: 胆固醇酰基转移酶-1

Auto-AG = (Autoantigen) 自体抗原

BUT = (Breakup time) 破裂时间

CALT = (Conjunctiva-associated lymphoid tissue) 结膜相关淋巴组织

Chr Bleph = (Chronic blepharitis) 慢性睑缘炎

CIC = (Cicatrizing disease) 生成瘢痕病

Conj = (Conjunctiva/conjunctival) 结膜/结膜的

Cont lens = (Contact lens) 隐形眼镜

DE = (Dry eye) 干眼病

DE = (Dry eye syndrome) 干眼综合征

EDA = (Ectodermal dysplasia) 外胚层发育不良

ENV STR = (Environmental stress) 环境应力

epi = (Epithelia/epithelial) 上皮细胞

上皮细胞 Epi. Diff/sq metaplasia = 上皮细胞分化/鳞状化生

GVHD = (Graft vs host disease) 移植物抗宿主病

KCS = (Keratoconjunctivitis sicca) 干燥性角膜结膜炎

Lac = 泪腺的

Meibom = (Meibomian) 睑板腺的

↓MG = 睑板腺损失

MGD = (Meibomian gland dysfunction) 睑板腺功能障碍

NSS = (Non-Sjogren syndrome) 非舍格伦综合征

NSS/ACQ = (Aqueous-deficient non-Sjogren syndrome) 水样液缺乏性非舍格伦综合征

Nasolac = (Nasolacrimal) 鼻泪的

NLD = (Nasolacrimal duct) 鼻泪管

RA-MGD = (Retinoic acid induced MGD) 视黄酸诱导 MGD

SCOP = (Scopolamine) 东莨菪碱

siRNA = (Small interfering RNA) 小干扰 RNA

Spont DE = (Spontaneous dry eye) 自发性干眼病

SS = (Sjogren Syndrome) 舍格伦综合征

TALT = (Tear duct-associated lymphoid tissue) 泪液管相关淋巴组织

TBUT = (Tear breakup time) 泪膜破裂时间

Undif KCS = (undifferentiated keratoconjunctivitis sicca) 未分化的干燥性角膜结膜炎

↓Vit A = (Vitamin A-deficient) 维生素 A 缺乏

-Vit A = (Vitamin A totally depleted) 维生素 A 完全耗竭

表 1: 信息矩阵: 人类泪膜

	KCS*	NSS	SS	MGD	雄激素 缺乏	隐形 眼镜/DE	参考文献 参考文献
<b>泪液量/渗透性:</b>							
↑ 渗透性, ↓ 量	✓	✓	✓	✓	✓	✓	2-6
↑ 蒸发	✓			✓			1, 7-9
↓ 泪液弧	✓	✓	✓	✓	✓	✓	5, 10-13
相关关系: 蒸发到 渗透性和脂层	✓						14, 15
↓ BUT, ↑ 表面张力	✓	✓	✓	✓	✓	✓	5, 12, 16-20
<b>粘蛋白:</b>							
↓ 糖蛋白, MUC5AC	✓		✓	✓			21-23
<b>脂质:</b>							
△ 脂模式, 分布			✓	✓			24, 25
↓ 极化脂	✓						26
↓ 脂层 ↑ 蒸发	✓						14
<b>蛋白质:</b>							
△ 蛋白质	✓						27, 28
↑ 纤溶酶	✓						29
↑ MMP				✓			30, 31
↑ 炎症指标, PRP	✓			✓			32
↓ 乳铁蛋白							33
↑ 9 种防御分子				✓			34
↓ 溶菌酶, 乳铁蛋白							35
↑ 磷脂酶 A2 IIa	✓					✓	36, 37
<b>炎性介质:</b>							
促炎细胞因子 IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$			✓	✓			38-40

\*未界定的类型

## B. 干眼病的动物模型

1995 年专题研究会讨论的动物模型包括一种家兔模型, 其中切除了家兔的睑板腺及泪腺和瞬膜腺, 这样能模拟人类 DE 的特点, 引起泪液高渗透性和眼表损害。

自 1995 年专题研究会以来的新模型和新发现包括: 1) DE 的小鼠模型, 采用东莨菪碱和环境干燥性应力, 使小鼠泪液中炎症细胞因子和渗透性增加; 2) Neurturin 营养缺乏性小鼠, 出现 DE 且其泪膜中炎性介质增加; 3) 家兔泪腺切除模型, 表明地塞米松治疗能逆转 TFBUT 减少和眼表损害; 和 4) 家兔泪腺去神经支配模型, 能引起泪液蛋白和脂质

谱改变 (表 2)。

关于列出的现有证据研究的一个重要方面, 是需要确定泪液渗透性、泪膜破裂和炎性应力反应之间的相关关系。为此, 现在已有人类永生角膜和结膜上皮细胞系, 它们具有天然上皮细胞的分化特性。<sup>46, 47</sup> 研究泪液渗透性、炎性介质和眼表上皮细胞 DE 泪液,

表 2: 信息矩阵: 动物泪膜

	家兔	小鼠	参考文献
<b>泪液量/渗透性</b>			
↑ 渗透性 + ↓ 泪液量	- 睑板腺	东莨菪碱和环境应力	48-49
↑ 渗透性, ↑ 表面损伤	- 泪腺		50
↓ BUT, ↓ 用地塞米松治疗表面损伤	- 泪腺		51
<b>脂质</b>			
↑ 酰基甘油	- 泪腺/瞬膜腺		45
家兔/人类匹配的脂质组成	- 泪腺/瞬膜腺		45
<b>蛋白质</b>			
↓ 蛋白质	- 神经		52
↑ IL-1 $\beta$		- Neurturin	53

它们也是有用的。

对干眼病动物模型，应进行质谱、脂组学和蛋白质组学研究，以便深入了解 DE 病症。蛋白质组学、脂组学和糖组学的比较，将有助于确定最适当的、人类相关的模型（如家兔泪液的总氯仿萃取物最接近匹配人类泪液的总氯仿萃取物）。<sup>45</sup>

#### IV. 眼球表面

##### A. 人类疾病

1995 年专题研究会中讨论了干眼病眼表病理学改变，包括：缺乏上皮细胞屏障功能因为染料摄取增加（没有提供关于机制的任何资料），泪膜渗透性增加引起眼表损害，结膜杯状细胞损失，眼球表面上皮细胞的鳞状化生增加（形态学观察结果）。

自该报告以来的新证据表明，细胞表面和分泌的粘蛋白有改变，上皮细胞表达的角化相关蛋白也有改变。角膜神经支配密度和灵敏度也有改变。研究证实结膜上皮细胞周转增加。证据表明，结膜上皮细胞在免疫反应中具有活性，是炎性介质的来源<sup>85</sup>（表 3）。

尽管已知一些信息，但仍缺乏关于干眼病泪膜和眼表的信息。可能有价值的是，在一个良好界定的、分阶段的干眼病人群中确定结膜上皮蛋白质组和糖组，与年龄及性别匹配的对照者进行比较，以确定疾病中眼表成分的一般变化。需要确定年龄和性别（或两者

组合）是否影响环境应力对眼球表面上皮细胞的作用。重要的是确定任何遗传预测子对 DE 的敏感性。最后，比较该疾病的各个早期阶段与慢性疾病，可以区分该疾病有关继发反应引起 DE 的主要途径。

##### B. 体外模型和动物模型

从 1995 年专题研究会的体外模型和动物模型所收集的信息，在几种动物模型中鉴别了缺乏屏障功能（为染料摄取所证实），在几种干眼病动物模型中鉴别了杯状细胞损失，在维生素 A 缺乏症中鉴别了眼表上皮细胞角化。

自 1995 年专题研究会以来，研究人员已确定了膜相关粘蛋白的作用是保护性屏障（体外人类上皮细胞）、细胞周转增加（小鼠实验性干眼病）和炎症细胞因子表达增加（小鼠实验性干眼病）。已开发了新的小鼠模型，作为研究眼表损害分子机制的有用工具。泪腺和睑板腺功能障碍小鼠模型，能更好地阐明眼表病理学（着色、杯状细胞密度等 [表 4]）。

鉴于已知的信息，需要进一步研究，以确定眼表疾病在泪液功能障碍中的作用。比较人类和小鼠泪液和顶点上皮细胞表面蛋白组/糖组，将会确定验证动物模型的一般要素，并有助于解释干眼病模型的资料。应进一步开始特异性干眼病的可诱导模型和慢性病的模型。重要的是，需要阐明杯状细胞从上皮细胞干细胞中分化的机制，以及杯状细胞损失的机制，因

表 3: 信息矩阵: 人类眼球表面

	未分化的 KCS	NSS/ACQ	SS	CIC	↓ 维生素 A	隐形眼镜	LASIK	参考文献
染料渗入度 - 荧光素, 丽丝胺绿, 孟加拉玫瑰红, 指明的角膜和结膜上皮细胞损害	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
<b>粘蛋白:</b>								
↓ 杯状细胞	✓	✓	✓	✓	✓	↑	✓	54-61
↓ MUC5AC	✓		✓					22, 23
改变的粘蛋白糖基化	✓					✓		62-65
Δ 糖基转移酶				✓				66
Δ 膜相关粘蛋白		✓	✓					22, 57, 65, 67
<b>Δ 结膜 细胞 - 上皮细胞</b>								
↓ 微皱褶			✓					68
丝状角膜炎	✓							69
↑ 分层	✓				✓			66, 70
上皮细胞增殖			✓					71
Δ 细胞核/染色质结构	✓		✓					72-74
↑ 细胞凋亡	✓	✓	✓					75
Δ 神经支配		✓	✓				✓	76-80
↑ 感染	✓							35, 81
↑ 角化相关蛋白			✓		✓			82-84
关于结膜上皮细胞的炎性指标	✓	✓	✓					75, 85

表 4: 信息矩阵: 动物眼表上皮细胞

体外/人类 眼表上皮细胞	家兔	小鼠	大鼠	狗	参考文献
<b>杯状细胞; 粘蛋白/糖蛋白:</b>					
孟加接玫瑰红染色	- MUC16				86
↓ 杯状细胞, MUC5AC	- 维生素 A - 睑板腺 - 神经营养性角膜炎	东莨菪碱和环境应力 - / - Neurturin - / - I κβ-ζ	- 维生素 A		48, 53, 87-91
Δ 粘蛋白糖基化				自发性 DE	92
↓ 膜相关粘蛋白	- 维生素 A - 血清	- / - Neurturin	- 维生素 A		53, 89, 93, 94
↓ 肝糖原		- 睑板腺 - 泪腺 - 神经营养性角膜炎			48, 50, 88
<b>上皮细胞 分化/磷状化生:</b>					
↑ 角化	- 维生素 A		- 维生素 A	自发性 DE	95-97
↑ 结膜上皮细胞增殖		东莨菪碱和环境应力			90
↑ 细胞凋亡		东莨菪碱和环境应力			98
<b>↑ 炎症细胞因子/MMP:</b>					
	+高渗应力	- / - Neurturin 东莨菪碱和环境应力 +高渗应力			49, 53, 99-101
<b>眼表缺陷/无睑板腺炎症的逆转:</b>					
		EDA 敲入			102

为杯状细胞损失是所有形式 DE 的特点。采用 siRNA 技术开发功能性试验将会是有用的, 以阐明不同细胞表面分子对维持角膜上皮细胞屏障功能的作用。应探索采用敲出、敲入和敲弱动物的高级遗传操纵技术, 以在标准化干眼病动物模型中进行功能性试验。需要确定荧光素、丽丝胺和孟加拉玫瑰红染色的基础。确定上皮-基质的相互作用是否影响 DE 发生, 也是有价值的。

## V. 免疫系统

### A. 人类疾病

从 1995 专题研究会所得证据表明, SSDE 是自体免疫病引起的, 其中对自体抗原的反应引起泪腺组织的炎性破坏。自 1995 年报告以来的新证据表明, 促炎细胞因子和 T-细胞群在 NSSDE 和 SSDE 的结膜组织和泪腺组织中均增加。趋化因子和它们的受体在干眼病中均增加。移植物抗宿主病 (GVHD) 中的干眼病与泪腺和眼表上皮细胞的炎症和免疫细胞浸润有关。该疾病也表现为成纤维细胞和骨髓源细胞浸润有关的纤维化。很明显, 眼表上皮细胞能调节炎症反应 (表 5)。

关于免疫系统在 DE 人类泪液功能障碍中所起的作用, 仍缺乏信息。关于角膜 (比较泪膜或结膜) 中的变化或早期变化, 以及引起疾病的免疫因子的作用, 信息极少或无信息。尚不明确哪些变化是主要的、哪些变化是次要的, 也不明确确定“因果关系”所需要

的信息。

需要确定角膜和泪膜中存在的免疫调节蛋白和多肽 (TGF-β, α-MSH, IL-1Ra, 等) 的作用, 并描述干眼病中先天免疫 (包括乳铁蛋白、溶菌酶、Toll 样受体、补体、激肽 - 激肽原、花生四烯酸代谢物、神经肽) 的作用。

### B. 干眼病的体外 / 动物模型 --- 免疫系统

1995 专题研究会的模型和发现证实, 环孢素 A 治疗自发性狗干眼病模型有效。自 1995 年报告以来的新证据表明, IFN-γ 能上调人类结膜细胞的 HLA-DR 和 ICAM-1, 表明眼球表面细胞能对炎症起反应并调节炎症。干眼病的小鼠模型采用东莨菪碱和环境应力或仅用环境应力, 表明眼球表面应力能诱导人类干眼病中观察到的炎性/T-细胞改变。证据表明, T-细胞介导干燥性应力诱导的炎症<sup>126</sup> (表 6)。

在模型系统中, 需要解答哪些问题, 或需要有哪些希望类型的基础研究, 以便确定免疫系统在 DE 泪液功能障碍机制中的作用? 关于如何理解 T 细胞在 DE 眼表疾病 (对比泪腺) 早期免疫发病机制中的作用, 仍缺乏信息。需要阐明 T-细胞介导眼表疾病的程度。有必要确定自体免疫在这种疾病中的作用以及自体抗原的属性。需要研究以阐明免疫细胞因子对粘蛋白基因和蛋白质的影响。还需要描述先天免疫系统在干眼病综合征中的作用 (包括乳铁蛋白、激肽/激肽原、花生四烯酸代谢物、神经多肽、toll 样受体和表面

表 5: 信息矩阵: 人类免疫系统/干眼病

	未分化的 KCS	NSS	酒渣鼻 DE	SS	GVHD	参考文献
<b>结膜:</b>						
↑ CD3, CD8 细胞				✓	✓	103
↑ CD4 和 T 细胞		✓		✓	✓	104-108
↑ 趋化因子 CCR5 受体	✓	✓		✓	✓	109, 110
↑ Fas		✓				75
↑ ICAM-1					✓	111
<b>结膜和泪液</b>						
↑ IL-1, TNF- $\alpha$ 和 IL-8, IL-6			✓	✓		38-40
<b>结膜和泪腺</b>						
↑ MHC 第 II 类, HLA-DR	✓	✓		✓	✓	75, 105, 107, 110-113
↑ CD40, CD40 配体, CD80, CD86	✓	✓		✓	✓	75, 107
纤维化					✓	107, 108, 114
<b>泪腺:</b>						
泪腺: ↑ CD4, T 和 B 细胞	✓			✓	✓	108, 115-117
↑ ICAM-1	✓				✓	107, 118
炎性渗入物		✓		✓		119, 120
共享的自体抗原, 泪腺和唾液腺		✓				115
↑ Fas-Fas 配体, IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$ , 血管细胞粘附分子-1 和细胞间粘附分子-1 浸润性淋巴细胞, 凋亡		✓				121-123

活性蛋白-D)。

#### VI. 干眼病中急性和慢性炎症机制的假定

关于角膜和结膜表面炎症的 Cullen 讨论会 (贝勒医学院, Houston, TX, 2005 年 1 月), *The Ocular Surface*, 第 3 卷, 补充) 尝试提出统一的急性和慢性眼表炎症的机制意见 (图 1), 包括 DE 中观察到的炎症。<sup>130</sup>

1) 急性: 眼表刺激 (病毒性、细菌性、环境性) 引起血管内皮细胞选择蛋白快速表达和非启动 (非靶向) T-细胞渗入结膜中。

2) 慢性: 眼球表面激发 (随时间变化) 引起抗原呈递 (包括树突) 细胞达到淋巴器官, 使 T-细胞启动

并能靶向眼球表面。

3) 症状主要与角膜上皮细胞损害呈相关关系, 据认为是累积损害引起的, 这种累积损害是炎性和促凋亡性刺激的细胞毒性介导的及高渗透性介导的。刺激角膜疼痛神经末梢同时伴有上皮细胞损失/失活。

#### VII. 泪腺/副泪腺/鼻泪管

##### A. 人类疾病

从 1995 年专题研究会所得证据表明, SSDE 患者的泪腺被淋巴细胞浸润, 且泪液分泌量减少。一些证据表明, 可能的 Epstein-Barr 病毒感染与干眼病有关, 虽然这个领域存在争议。已知阻塞鼻泪管能改善

表 6: 信息矩阵: 动物免疫系统

	体外动物	家兔	小鼠	狗	参考文献
IFN- $\gamma$ ↑ HLA-DR, ICAM-1	结膜原代培养				124
炎症 ↑ 结膜 泪腺细胞凋亡			东莨菪碱和环境应力	自发性 DE	96, 98
IFN- $\gamma$ TH1-型炎症和 DE			东莨菪碱和环境应力, 环境应力		118, 125
T 介导眼干的局部炎症			东莨菪碱和环境应力		126
<b>泪腺炎症和 DE</b>					
↑ T 细胞, 特别是 CD4			自体抗原性泪腺炎		127
↑ CD3 T 细胞; CD8, CD4			GVHD 模型		128
↑ ICAM-1			MRL/lpr 小鼠		118
↑ MHC 第 II 类		DE			129

DE 中眼表染色。

自 1995 年专题研究会以来积累的 evidence, 已确定了 SS 患者泪腺的淋巴细胞型、Fas-Fas 配体表达和凋亡指标。有一些证据显示, 丙肝和 HIV 感染伴 NSDE 和 SSDE 之间存在关联。已鉴别出对 M3 乙酰胆碱受体的自体抗体, 且血清水平增加与鼻刺激希尔默试验值减少和孟加拉玫瑰红染色评分增加呈相关关系。在 DE 中, 泪腺粘蛋白增加 (表 7 和 8)。

关于泪腺、副泪腺和鼻泪管在干眼病中的作用问题, 仍有待解答。根据目前的信息水平, 比较好阐述的年龄/性别匹配的正常受试者人群和 DE 患者的泪腺蛋白质组, 以及比较不同 KCS 的泪腺蛋白质组, 也是有益的, 这可方便确定疾病类型的潜在生化指标。

特别缺乏关于干眼病患者的副泪腺和鼻泪管信息。关于副泪腺的所有组织学和免疫组化资料均得自正常组织; 关于任何类型干眼病的泪腺, 尚未提供任何信息。我们不了解它们在 DE 中受影响的程度; 因为它们嵌入眼表处的结膜下组织, 它们是局部泪腺促激素的重要治疗目标。与主泪腺比较, 尚未确定副泪腺中的基因表达。尚不明副泪腺和主泪腺对基底泪腺分泌的相对影响或对泪腺分泌的损害, 有必要比较副泪腺和泪腺基因表达。

同样, 缺乏关于干眼病中鼻泪管功能的信息。也缺乏泪点阻塞益处的长期研究。Yen 等<sup>150</sup>发现, 在正常受试者短暂泪点阻塞后, 眼表感觉和泪液生成减少。但在正常受试者中, 似乎存在一种自调节机制; 这种机制于泪点阻塞后 14-17 天恢复泪液生成和泪液清除至阻塞前的水平, 这种机制似在 DE 患者中缺乏。<sup>150</sup>因此可以认为, 泪腺成分被吸收入周围海绵体的血管中<sup>151, 152</sup>, 可能是泪液生成的信号; 当泪液缺乏时, 泪液生成停止。需要研究阐明鼻泪管上皮细胞和血管中的反馈系统, 以及它们与眼表系统的连接情况。

## B. 体外模型和动物模型

在 1995 年专题研究会报告中, 已确定了 SS 的小鼠模型, 其中表明雄激素可减轻泪腺炎症。

自 1995 年报告以来, 采用微阵列分析进行研究,

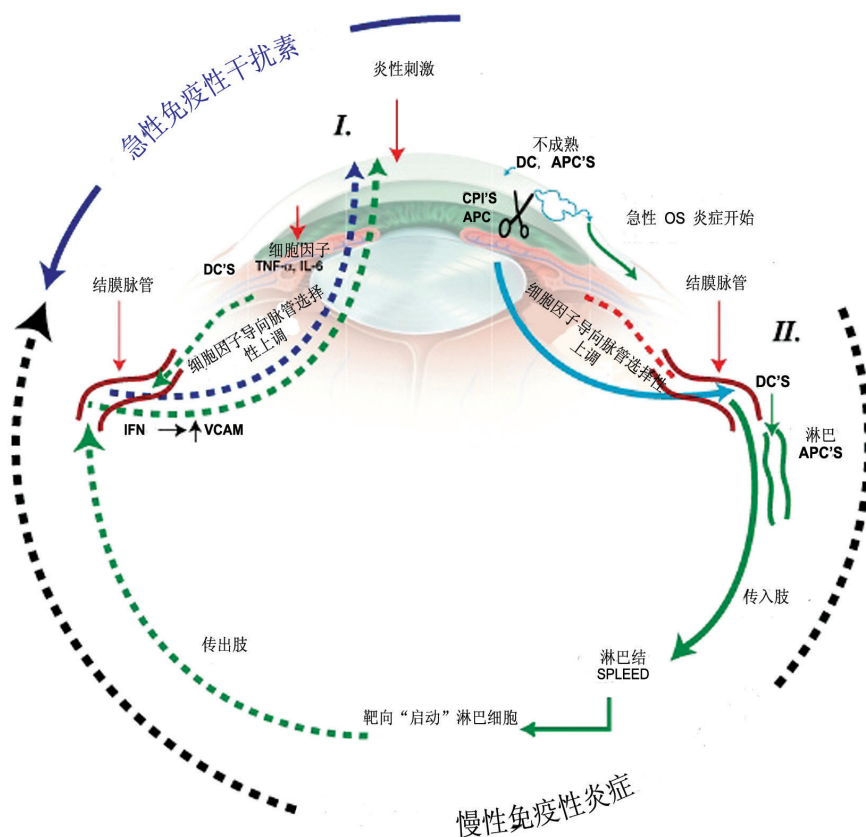


图 1: 急性和慢性免疫炎症机制的假定。

I. 炎性刺激 (微生物抗原, 创伤, UV 光, 高渗应力) 通过刺激眼表上皮细胞生成和释放炎性细胞因子 (如 IL-1、TNF- $\alpha$  和 IL-6), 引起急性免疫性炎症; 炎性细胞因子激活未成熟的抗原呈递细胞 (APC), 并使结膜血管上皮细胞增加粘附分子 (如 ICAM-1) 和选择蛋白的表达, 促进炎症细胞补充到眼球表面。

II. 慢性免疫性炎症涉及眼 APC 获得和处理抗原, 它们通过结膜淋巴腺和静脉迁移到淋巴结和脾脏, 从而使静息 T-细胞致敏。抗原致敏的 CD4 T-细胞移行到结膜, 它们粘附到激活的血管上皮细胞并通过血球渗出而进入组织。激活的 T-细胞如 IFN- $\gamma$  所产生的细胞因子, 通过增加结膜血管表达粘附分子如 (VCAM), 从而加强免疫反应。

APCs = 抗原呈递细胞; CPIs = 角膜蛋白酶; DC = 树突细胞; TNF- $\alpha$  = 肿瘤坏死因子 - $\alpha$ ; IL-6 = 白细胞介素 6; IFN- $\gamma$  = 干扰素 - $\gamma$ 。(重印自 McDermott AM 等: 角膜和眼表炎症的途径: 来自 Cullen 讨论会的一项展望。Ocul Surf 2005;3(4):S131-S138.)

表明小鼠急性角膜损伤后泪腺基因表达有剧烈变化。在一个 SS 小鼠模型中已确定了细胞因子和趋化因子, 并确定了胆碱功能和神经递质释放改变的情况。在 SS 的 NFS 小鼠模型中, 已确定  $\alpha$ -胞衬蛋白是一种自体抗原, 在 SS 的 NOD 小鼠模型中确定 ICA69 也是一种自体抗原。M 受体是小鼠模型中 SS 的自体抗原。也已表明, 鼻泪管能吸收标记的皮质醇, 提示小管内可发生泪液成分的吸收 (表 9)。

为验证干眼病的动物模型, 阐明和比较人类和小鼠中泪腺转录组和蛋白质组可能是重要的。比较正常和 DE 小鼠的泪腺蛋白质组也能得到一些信息。同样重要的是, 确定哪个信号通道被改变, 从而引起衰老小鼠或大鼠模型中泪腺分泌减少。在动物中还有待确定的是肌上皮细胞在泪腺功能障碍中的作用。可能有

益的是, 采用自体血清淋巴细胞家兔模型, 确定隐蔽性抗原暴露是否通过循环中的错误而引起 SS。也可以采用自体淋巴细胞家兔模型, 确定泪腺中诱导自体免疫病的细胞机制。这个模型也可用于确定蛋白分泌的细胞外释放过程是否是泪腺功能障碍的目标, 并通过激光捕获显微分离法确定泪腺小管细胞在泪腺功能障碍中的作用。

至于鼻泪管, 缺乏关于小管细胞的信息; 目前没有鼻泪管上皮细胞系的信息。在动物模型中, 待解决的问题包括: 泪液成分吸收入鼻泪管周围的海绵体血管中, 在干眼病模型中是否改变或停止; 鼻泪道中排泄的泪液情况如何。

## VIII. 睑板腺

### A. 人类疾病

1995 年专题研究会报告证实 DE 中睑板腺脂质减少和/或改变, 以及腺泡和小管形态学异常。

自 1995 年报告以来的新证据, 在衰老的人群、服用抗雄激素治疗的患者和/或完全型雄激素不敏感综合征(雄激素缺乏)妇女中, 确定了小管上皮细胞角质化、小孔化生和睑板腺分泌物质量下降。在 SS 妇女中, 已建立了营养摄入(如  $\omega$ -3 脂肪酸、维生素 B6、维生素 D)和睑板腺分泌物极性脂谱之间的相关关系。已确定, 在 60% 以上干眼病患者(表 10)中, 睑板腺病是一个诱发因素。

关于人类睑板腺在干眼病泪液功能障碍中的作用, 仍缺乏信息。应进一步探索影响睑板腺导管角化的因素, 假定(不是新的假定)在原发性和继发性睑板腺病(MGD)中, 小管角化是常见因素, 是引起小管腺病的关键事件。

关于肾上腺素在家兔中的毒性, 或许更

表 7: 信息矩阵: 人类泪腺/鼻泪管

	KCS	SS	GVHD	衰老	参考文献
<b>泪腺</b>					
炎性渗入物		✓	✓		107, 108, 119, 120
共享的自体抗原, 泪腺和唾液腺		✓			115
↑ FAS-FAS 配体, IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$ , VCAM-1, ICAM-1, 浸润性淋巴细胞, 细胞凋亡		✓			121-123
丙肝、HIV、Epstein Barr 的病毒性病因学	✓	✓			131-135
M3 乙酰胆碱受体的自体抗体		✓			136
相关关系: 希尔默(鼻刺激)和孟加拉玫瑰红/荧光素染色的血清自体抗体		✓			137
↑ 人类泪腺中的 MUC 4、5A 和 5B (4 个干眼病解剖尸体)				✓	138
↓ 泪腺神经支配	✓	✓			139
↑ 纤维化				✓	140
<b>鼻泪管 (NLD)</b>					
阻塞鼻泪管系统 E (点状堵塞等) 改善眼表 D	✓	✓			>100 参考文献
DE 和鼻泪管病频繁发生于中年至老年妇女	✓	✓			141

相关, 类维 A 在人类中的毒性, 可从文献中得到一些线索。也可以从价值不大但有趣的文献中得到线索; 这些文献认为结膜炎(如变应性、慢性)或 SS 干眼病与 MGD 有关, 提示介质(促炎或其它)可能跨结膜转运到睑板腺和小管中。

调查性方法可能包括:

- 1) 多种上皮细胞中角化过程的文献综述;
- 2) 关于下述情况的一项综述: 类维 A 的作用机制; 皮肤中遗传控制过程, 涉及角化、粘膜、移行上皮(如睑板腺小管上皮细胞)的遗传控制过程。
- 3) 关于角化过程下述通道的可能相互作用点的一项比较性综述: 类维 A 控制下的信号通道; 肾上腺素特别是  $\alpha$ -肾上腺素控制下的信号通道。
- 4) 关注角化指标, 即细胞水平角化的组织化学和电子组织化学。

表 8: 信息矩阵: 人类副泪腺(非 DE 相关)

	参考文献
腺泡结构类似主泪腺	142, 143
主泪腺的分泌免疫系统类似	142, 144, 145
主泪腺的神经支配	146, 147
主泪腺的蛋白分泌和信号通道类似	145, 148, 149

表 9: 信息矩阵: 动物泪腺/鼻泪管

	体外	家兔	小鼠	大鼠	狗	参考文献
<b>泪腺:</b>						
泪腺腺泡细胞/淋巴细胞共同培养, 激活淋巴细胞并引起宿主泪腺的炎症	泪腺	✓				153-157
↑ 淋巴细胞浸润, CD4, CD8; ↑ Fas, Fas-配体和细胞因子			MRL/lpr 小鼠 NOD 小鼠 SS 模型			158-166
雄激素 ↓ 炎症, 免疫抑制性和降低雄激素受体			MRL/Mp-lpr/ lpr 小鼠; NZN/NZW F1 小鼠	表达 自体抗原 性泪腺炎	狗 DE	161, 167-176
泪腺自体抗原或提取物能引起泪腺中淋巴细胞浸润			小鼠体内	大鼠体内		172, 173 177, 178
改变胆碱功能的、舍格伦综合征 ICA69 是一种自体抗原			SS 的 NOD 小鼠模型			179, 180
淋巴细胞浸润通过预防舍格伦综合征的神经递质释放, 从而阻断泪腺分泌。			MRL/lpr 小鼠 SS 模型			181
α-胞衬蛋白是泪腺的一种自体抗原, 能引起舍格伦综合征			SS 的 NFS 小鼠模型			182
↑ 容易出现疱疹感染				雌性泪腺细胞		174
Δ 泪腺基因表达 角膜损伤			正常小鼠			183
<b>鼻泪管 (NLD):</b>						
<sup>3</sup> H-皮质醇, 从 NLD 加入家兔血液		NLD 上皮细胞 从泪液中吸收		NLD 上皮细胞 不从泪液中 吸收亲脂性		184, 185
对研究 NLD 有用的解剖		比较研究			比较研究	184-186
↓ 分泌 ↓ 神经支配 ↑ 脂褐素			衰老模型			187

5) 类维 A 或其它成分能阻断或逆转类维 A 祛痘化合物作用的一项调查;

6) 眼睛中 MGD 比较性发生频率的一些临床研究: 使用肾上腺素能激动药治疗青光眼, 特别是激动药仅使用单侧的情况。

我们需要了解为泪膜脂功能提供充分脂层要求的最小腺体数量, 并了解引起脂质损失或引起睑板腺形态学异常的分子机制。重要的是确定脂层如何粘附在水样液层上, 在 DE 中这种情况是否有变化, 以及界定泪膜稳定性中脂质运载蛋白和其它脂质载体的作用。我们需要采用现代分析技术, 特别是采用液相色谱/质谱法, 得到正常受试者和 DE 患者睑板腺分泌物的广泛定性和定量评价, 以确定睑板腺分泌物存在的重要脂质种类摩尔比是否随 DE 的出现而改变。将会有益的是创建泪膜脂质的人工模型, 这种人工模型模拟正常受试者采集的睑板腺分泌物脂质组成, 有类似的生物物理特性。关于睑板腺阻塞的病因学仍存在问题, 如为什么每次阻塞都会形成睑板腺囊肿?

此外, 我们需要了解睑板腺功能年龄相关变化的更多信息, 以及睑板腺阻塞和营养之间关系的更多信息。应阐明脂质在眼睑和眼球表面润滑性中的作用。眼睑刷在 MGD 中是否有作用, 或 MGD 是否有眼睑刷

表 10: 信息矩阵: 人类睑板腺

	KCS	Chr Bleph	MGD	NSS	SS	慢性睑缘炎 衰老	眼镜	雄激素缺乏 参考文献	隐形
睑板腺损失/阻塞/ 变形减少分泌		✓	✓	✓18.5%	✓60%		✓	✓	6, 188-195
△ 脂质谱						✓	✓	✓	36, 196-198
角化, 小孔化生						✓	✓		5, 10
脂质熔点比正常者高 3°			✓						199
慢性睑缘炎有关的细菌菌株		✓							200
↑ 荧光素, 孟加拉玫瑰红			✓						195
△ 脂层, ↑ 厚度	✓					✓	✓	✓	36, 197, 198, 201, 202

病变?

#### B. 体外模型和动物模型

在 1995 年专题研究会时, 关于 MGD 动物模型了解的信息相对较少, 除了知道关于肾上腺素家兔模型中存在的小管上皮细胞角化。自那时以来, 新的模型和发现已提供了雄激素缺乏的知识; 在人类中雄激素缺乏与睑板腺功能障碍有关, 能改变睑板腺分泌脂质谱, 并引起泪膜不稳定和蒸发过度型干眼病。在小鼠和家兔模型中, 雄激素缺乏与睑板腺中脂质谱和基因表达改变有关 (表 11)。

很多问题仍有待解答, 并需要模型系统的基础研究, 以确定睑板腺在各种形式 DE 和泪液功能障碍机制中的作用。更重要的是, 我们需要确定脂层的结构和组成及在实验性 MGD 中的变化。有必要确定, 睑板腺分泌物中哪些成分实际扩散到泪膜上, 脂质组成中需要什么变化才能引起油脂熔点和表达性的显著改变。最后, 我们需要了解脂层的结构和它在 MGD 中如何改变。

#### IX. 干眼病病理学的机制

根据以前的报告累积信息所得资料, 该小组的意见认为, 还没有足够的信息来确定干眼病的基本机制, 但可以提出关于这些机制的假定。证据表明干眼病是

多因素疾病。诸如年龄、激素状况、遗传、性别、免疫状况、神经支配状况、营养、致病原和环境应力等因素, 能改变眼表系统要件的细胞和分子结构/功能。眼表系统的术语和概念, 是在 2006 年 5 月佛罗里达迈阿密 DEWS 会议上达成一致而采用的。

眼表系统定义为, 角膜、结膜、泪腺、副泪腺、鼻泪管和睑板腺及它们的湿化表面和腺上皮顶点和基底基质, 通过神经支配、内分泌和免疫系统而连接成一个功能性系统 (欲知详细信息, 请参见 Gipson, 2007<sup>211</sup>)。眼睑部分也包括在眼表系统中。眼表系统单位说明的基本原理是多方面的。首先, 该系统的主要功能是给角膜提供平滑的折射面 (眼球表面), 并保护和维持这个表面。因此, 眼表系统这个名称与眼球表面的基本功能有关。其次, 眼球表面的所有上皮细胞均是连续的, 胚胎学上源于表面外胚层。通过小管上皮细胞, 角膜和结膜上皮细胞与泪腺和腺体上皮细胞呈连续性, 与副泪腺、睑板腺和鼻泪管系统也呈连续性。腺体系统主要是眼表上皮细胞内陷形成的, 是专门化的眼表上皮系统。第三, 上皮细胞所有区域产生泪膜的成分。这种连续上皮细胞各种区域的功能由神经系统、内分泌系统、免疫系统和血管系统整合在一起, 由结缔组织的驻留细胞支持。最后, 干眼病能影响眼球表面, 可在眼球表面上检测到。

表 11: 信息矩阵: 动物睑板腺

	家兔	小鼠	仓鼠	参考文献
↓ MG, 结膜红斑	RA-MGD 模型	- / - EDA	RA-MGD 模型	102, 203, 204
↑ 点状角化	MGD/肾上腺素模型			205
↑ 类固醇和神经酰胺	MGD/肾上腺素模型			206
萎缩性 MG 伴眼表损害		- / - ACAT-1		207
↓ 雄激素 △s 脂质, 基因表达 睑板腺	阉势雄性模型	阉势雄性模型		208-210

\*术语眼表系统代表了泪液功能单位的涵义；泪液功能单位以前由 Stern、Pflugfelder 和 Beuerman<sup>212-215</sup> 等描述，在本补充文件的其它内容中详细介绍（第 1 章：定义和分类）。<sup>216</sup> 眼表系统的一个或几个组成部分改变，或其分泌物的一个或几个成分改变，均会引起泪膜或角膜上皮细胞表面组织（如泪液渗透性、泪液量）的改变，导致对干燥和上皮细胞损害（由染料渗入度证实）敏感。上皮细胞损害导致炎性介质释放。伴随的炎症通过眼表系统的慢性去调节而加重或维持进一步损害。

### 参考文献

- Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21:221-2
- Gilbard JP, Farris RL, Santamaria J 2nd. Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1978;96:677-81
- Farris RL, Gilbard JP, Stuchell RN, Mandell UD. Diagnostic tests in keratoconjunctivitis sicca. *CLAO J* 1983;9:23-8
- Nichols JJ, Sinnott, LT. Tear film, contact lens, and patient-related factors associated with contact lens-related dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1319-28
- 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
- Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, et al. Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis. *Cornea* 1991;10:277-285
- Tsubota, K and Yamada, M. Tear evaporation from the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2942-50
- Mathers WD, Daley TE. Tear flow and evaporation in patients with and without dry eye. *Ophthalmology* 1996;103:664-9
- Goto E, Endo K, Suzuki A, et al. Tear evaporation dynamics in normal subjects and subjects with obstructive meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:533-9
- 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
- Mainstone JC, Bruce AS, Golding TR. Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. *Curr Eye Res* 1996;15:653-61
- Kallarackal GU, Ansari EA, Amos N, et al. A comparative study to assess the clinical use of fluorescein meniscus time (FMT) with tear break up time (TBUT) and Schirmer's tests (ST) in the diagnosis of dry eyes. *Eye* 2002;16:594-600
- Savini G, Barboni P, Zanini M. Tear meniscus evaluation by optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2006;37:112-8
- Craig JP, Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. *Optom Vis Sci* 1997;74:8-13
- Craig JP, Singh I, Tomlinson A, et al. The role of tear physiology in ocular surface temperature. *Eye* 2000;14 (Pt 4):635-41
- Tiffany JM, Winter N, Bliss G. Tear film stability and tear surface tension. *Curr Eye Res* 1989;8:507-15
- Nagyova, B, Tiffany JM. Components responsible for the surface tension of human tears. *Curr Eye Res* 1999;19:4-11.
- Glasson MJ, Stapleton F, Keay 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
- 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
- Yamada M, Mochizuki H, Kawai M, et al. Decreased tear lipocalin concentration in patients with meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol* 2005;89:803-5
- Dohlman CH, Friend J, Kalevar V, et al. The glycoprotein (mucus) content of tears from normals and dry eye patients. *Exp Eye Res* 1976;22:359-65
- Argueso P, Balaram M, Spurr-Michaud S, et al. Decreased levels of the goblet cell mucin MUC5AC in tears of patients with Sjogren's syndrome.

- Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1004-11
- Zhao H, Jumblatt JE, Wood TO, Jumblatt MM. Quantification of MUC5AC protein in human tears. *Cornea* 2001;20:873-7
- Goto E, Tseng SC. Differentiation of lipid tear deficiency dry eye by kinetic analysis of tear interference images. *Arch Ophthalmol* 2003;121:173-80
- Danjo Y, Hamano T. Observation of precorneal tear film in patients with Sjogren's syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73:501-5
- Shine WE, McCulley JP. Keratoconjunctivitis sicca associated with meibomian secretion polar lipid abnormality. *Arch Ophthalmol* 1998;116:849-52
- Grus FH, Sabuncuo P, Herber S, Augustin AJ. Analysis of tear protein patterns for the diagnosis of dry eye. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:1213-6
- Ohashi Y, Ishida R, Kojima T, et al. Abnormal protein profiles in tears with dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2003;136:291-9
- Virtanen T, Kontinen YT, Harkonen M, Tervo T. Tear fluid plasmin activity of dry eye patients with Sjogren's syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75:137-41
- Afonso AA, Sobrin L, Monroy DC, et al. Tear fluid gelatinase B activity correlates with IL-1 $\alpha$  concentration and fluorescein clearance in ocular rosacea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2506-12
- Sobrin L, Liu A, Monroy DC, et al. Regulation of MMP-9 activity in human tear fluid and corneal epithelial culture supernatant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1703-9
- 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
- Danjo Y, Lee M, Horimoto K, Hamano T. Ocular surface damage and tear lactoferrin in dry eye syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994;72:433-7
- Koo BS, Lee DY, Ha HS, et al. Comparative analysis of the tear protein expression in blepharitis patients using two-dimensional electrophoresis. *J Proteome Res* 2005;4:719-24
- Seal DV. The effect of aging and disease on tear constituents. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1985;104 (Pt 4):355-62
- Glasson, M, Stapleton F, Willcox M. Lipid, lipase and lipocalin differences between tolerant and intolerant contact lens wearers. *Curr Eye Res* 2002;25:227-35
- Aho VV, Nevalainen TJ, Paavilainen V, Saari KM. Group IIA phospholipase A2 content of tears in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002 Jul;240(7):521-3
- Tishler M, Yaron I, Geyer O, et al. Elevated tear interleukin-6 levels in patients with Sjogren syndrome. *Ophthalmology* 1998;105:2327-9
- Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, et al. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjogren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res* 1999;19:201-11
- Solomon A, Dursun D, Liu Z, et al. Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2283-92
- Molloy MP, Bolis S, Herbert BR, et al. Establishment of the human reflex tear 2D-PAGE reference map: a first step towards the diagnosis of disease. *Electrophoresis* 1997;18: 2811-5
- Tsai PS, Evans JE, Green KM, et al. Proteomic analysis of human meibomian gland secretions. *Br J Ophthalmol* 2006;90:372-7
- Mulvenna I, Stapleton F, Hains PG, et al. Low molecular weight analysis of tears using matrix assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *Clin Experiment Ophthalmol* 2000;28:205-7
- Fung K, Morris C, Duncan M. Mass spectrometric techniques applied to the analysis of human tears: a focus on the peptide and protein constituents. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(PtA):601-5
- Ham BM, Jacob JT, Keese MM, Cole RB. Identification, quantification and comparison of major non-polar lipids in normal and dry eye tear lipidomes by electrospray tandem mass spectrometry. *J Mass Spectrom* 2004;39:1321-36
- Gipson IK, Spurr-Michaud SJ, Argueso P, et al. Mucin gene expression in immortalized human corneal-limbal and conjunctival epithelial cell lines. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2496-506
- Robertson DM, Li L, Fisher S, et al. Characterization of growth and differentiation in a telomerase-immortalized human corneal epithelial cell line. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:470-8
- Gilbard JP, Rossi SR, Heyda KG. Tear film and ocular surface changes after closure of the meibomian gland orifices in the rabbit. *Ophthalmology* 1989;96:1180-6
- Stewart P, Chen Z, Farley W, et al. Effect of experimental dry eye on tear sodium concentration in the mouse. *Eye Contact Lens* 2005;31:175-8
- Gilbard JP, Rossi SR, Gray KL, et al. Tear film osmolarity and ocular surface disease in two rabbit models for keratoconjunctivitis sicca. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:374-8

\*编写委员会增加的注释。

51. Nagelhout TJ, Gamache DA, Roberts L, et al. Preservation of tear film integrity and inhibition of corneal injury by dexamethasone in a rabbit model of lacrimal gland inflammation-induced dry eye. *J Ocul Pharmacol Ther* 2005;21:139-48.
52. Salvatore MF, Pedroza L, Beuerman RW. Denervation of rabbit lacrimal gland increases levels of transferrin and unidentified tear proteins of 44 and 36 kDa. *Curr Eye Res* 1999;18:455-66.
53. Song XJ, Li DQ, Farley W, et al. Neurturin-deficient mice develop dry eye and keratoconjunctivitis sicca. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4223-9
54. Poon AC, Geerling G, Dart JK, et al. Autologous serum eyedrops for dry eyes and epithelial defects: clinical and in vitro toxicity studies. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1188-97
55. Ralph RA. Conjunctival goblet cell density in normal subjects and in dry eye syndromes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1975;14:299-302
56. Nelson JD, Havener VR, Cameron JD. Cellulose acetate impressions of the ocular surface. Dry eye states. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1869-72
57. Pflugfelder SC, Tseng SC, Yoshino K, et al. Correlation of goblet cell density and mucosal epithelial membrane mucin expression with rose bengal staining in patients with ocular irritation. *Ophthalmology* 1997;104:223-35
58. Blodi BA, Byrne KA, Tabbara KF. Goblet cell population among patients with inactive trachoma. *Int Ophthalmol* 1988;12:41-5
59. Sommer A. Treatment of corneal xerophthalmia with topical retinoic acid. *Am J Ophthalmol* 1983;95:349-52
60. Lievens CW, Connor CG, Murphy H. Comparing goblet cell densities in patients wearing disposable hydrogel contact lenses versus silicone hydrogel contact lenses in an extended-wear modality. *Eye Contact Lens* 2003;29:241-4.
61. Albiez JM, McLennan SG, Lenton LM. Ocular surface management of photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2003;19:636-44
62. Versura P, Maltarello MC, Cellini M, et al. Detection of mucus glycoconjugates in human conjunctiva by using the lectin-colloidal gold technique in TEM. II. A quantitative study in dry-eye patients. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1986;64:451-5
63. Garcher C, Bron AJ, Baudouin C, et al. CA 19-9 ELISA test: a new method for studying mucus changes in tears. *Br J Ophthalmol* 1998;82:88-90
64. Versura P, Maltarello MC, Cellini M, et al. Detection of mucus glycoconjugates in human conjunctiva by using the lectin-colloidal gold technique in TEM. III. A quantitative study in asymptomatic contact lens wearers. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1987;65:661-7
65. Hayashi Y, Kao WW, Kohno N, et al. Expression patterns of sialylated epitope recognized by KL-6 monoclonal antibody in ocular surface epithelium of normals and dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2212-7
66. Argueso P, Tisdale A, Mandel U, et al. The cell-layer- and cell-type-specific distribution of GalNAc-transferases in the ocular surface epithelia is altered during keratinization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:86-92
67. Danjo Y, Watanabe H, Tisdale AS, et al. Alteration of mucin in human conjunctival epithelia in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:2602-9
68. Koufakis DI, Karabatsas CH, Sakkas LI, et al. Conjunctival surface changes in patients with Sjogren's syndrome: a transmission electron microscopy study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:541-4
69. Albiez J, Sanfilippo P, Troutbeck R, Lenton LM. Management of filamentary keratitis associated with aqueous-deficient dry eye. *Optom Vis Sci* 2003;80:420-30
70. Murube J, Rivas L. Biopsy of the conjunctiva in dry eye patients establishes a correlation between squamous metaplasia and dry eye clinical severity. *Eur J Ophthalmol* 2003;13:246-56
71. Kunert KS, Tisdale AS, Gipson IK. Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. *Arch Ophthalmol* 2002;120:330-7
72. Meller D. The fine structure of chromatin alterations in conjunctival epithelial cells in keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 1999;18:225-32
73. Albiez JM, Bruce AS. The conjunctival epithelium in dry eye subtypes: effect of preserved and non-preserved topical treatments. *Curr Eye Res* 2001;22:8-18
74. Bjerrum KB. Snake-like chromatin in conjunctival cells of normal elderly persons and of patients with primary Sjogren's syndrome and other connective tissue diseases. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73:33-6
75. Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, et al. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1356-63
76. Benitez del Castillo JM, Wasfy MA, Fernandez C, Garcia-Sanchez J. An in vivo confocal masked study on corneal epithelium and subbasal nerves in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:3030-5
77. Xu KP, Yagi Y, Tsubota K. Decrease in corneal sensitivity and change in tear function in dry eye. *Cornea* 1996;15:235-9
78. Horwath-Winter J, Vidic B, Schantzer G, Schmut O. Early changes in corneal sensation, ocular surface integrity, and tear-film function after laser-assisted subepithelial keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:2316-21
79. Hovanesian JA, Shah SS, Maloney RK. Symptoms of dry eye and recurrent erosion syndrome after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:577-84
80. Wilson SE. Laser in situ keratomileusis-induced (presumed) neurotrophic epitheliopathy. *Ophthalmology* 2001;108:1082-7
81. Scott IU, Flynn HW Jr, Feuer W, et al. Endophthalmitis associated with microbial keratitis. *Ophthalmology* 1996;103:1864-70
82. Kawasaki S, Kawamoto S, Yokoi N, et al. Up-regulated gene expression in the conjunctival epithelium of patients with Sjogren's syndrome. *Exp Eye Res* 2003;77:17-26
83. Nakamura T, Nishida K, Dota A, et al. Elevated expression of transglutaminase 1 and keratinization-related proteins in conjunctiva in severe ocular surface disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:549-56
84. Nakamura T, Nishida K, Dota A, Kinoshita S. Changes in conjunctival clusterin expression in severe ocular surface disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1702-7
85. Narayanan S, Miller WL, McDermott AM. Conjunctival cytokine expression in symptomatic moderate dry eye subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2445-50
86. Argueso P, Tisdale A, Spurr-Michaud S, et al. Mucin characteristics of human corneal-limbal epithelial cells that exclude the rose bengal anionic dye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:113-9
87. Hatchell DL, Sommer A. Detection of ocular surface abnormalities in experimental vitamin A deficiency. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1389-93
88. Gilbard JP, Rossi SR. Tear film and ocular surface changes in a rabbit model of neurotrophic keratitis. *Ophthalmology* 1990;97:308-12
89. Tei M, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, Gipson IK. Vitamin A deficiency alters the expression of mucin genes by the rat ocular surface epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:82-8
90. Dursun D, Wang M, Monroy D, et al. A mouse model of keratoconjunctivitis sicca. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:632-8
91. Ueta M, Hamuro A, Yamamoto M, et al. Spontaneous ocular surface inflammation and goblet cell disappearance in I kappa B zeta gene-disrupted mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:579-88
92. Corfield AP, Donapaty SR, Carrington SD, et al. Identification of 9-O-acetyl-N-acetylneuraminic acid in normal canine pre-ocular tear film secreted mucins and its depletion in keratoconjunctivitis sicca. *Glycoconj J* 2005;22:409-16
93. Tsubota K, Goto E, Fujita H, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999;83:390-5
94. Hori Y, Spurr-Michaud S, Russo CL, et al. Differential regulation of membrane-associated mucins in the human ocular surface epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:114-22
95. Tseng SC, Hatchell D, Tiemey N, et al. Expression of specific keratin markers by rabbit corneal, conjunctival, and esophageal epithelia during vitamin A deficiency. *J Cell Biol* 1984;99:2279-86
96. Gao J, Schwab TA, Addeo JV, et al. The role of apoptosis in the pathogenesis of canine keratoconjunctivitis sicca: the effect of topical Cyclosporin A therapy. *Cornea* 1998;17:654-63
97. Toshino A, Shiraishi A, Zhang W, et al. Expression of keratinocyte transglutaminase in cornea of vitamin A-deficient rats. *Curr Eye Res* 2005;30:731-9
98. Yeh S, Song XJ, Farley W, et al. Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:124-9
99. Luo L, Li DQ, Doshi A, et al. Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:4293-301
100. Li DQ, Chen Z, Song XJ, et al. Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:4302-11
101. Li DQ, Luo L, Chen Z, et al. JNK and ERK MAP kinases mediate induction of IL-1beta, TNF-alpha and IL-8 following hyperosmolar stress in human limbal epithelial cells. *Exp Eye Res* 2006;82:588-96
102. Cui CY, Smith JA, Schlessinger D, Chan CC. X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia disruption yields a mouse model for ocular surface disease and resultant blindness. *Am J Pathol* 2005;167:89-95
103. Rojas B, Cunha R, Zafirakis P, et al. Cell populations and adhesion molecules expression in conjunctiva before and after bone marrow transplantation. *Exp Eye Res* 2005;81:313-25
104. Raphael M, Bellefigh S, Piette JC, et al. Conjunctival biopsy in Sjogren's

- syndrome: Correlations between histological and immunohistochemical features. *Histopathology* 1988;13:191-202
105. Stern ME, Gao J, Schwab TA, et al. Conjunctival T-cell subpopulations in Sjogren's and non-Sjogren's patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2609-14
  106. Pflugfelder SC, Huang AJ, Feuer W, et al. Conjunctival cytologic features of primary Sjogren's syndrome. *Ophthalmology* 1990;97:985-91
  107. Ogawa Y, Kuwana M, Yamazaki K, et al. Periductal area as the primary site for T-cell activation in lacrimal gland chronic graft-versus-host disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1888-96
  108. Ogawa Y, Yamazaki K, Kuwana M, et al. A significant role of stromal fibroblasts in rapidly progressive dry eye in patients with chronic GVHD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:111-9
  109. Gulati A, Sacchetti M, Bonini A, Dana MR. Chemokine receptor CCR5 expression in conjunctival epithelium of patients with dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2006;124:710-6
  110. Baudouin C, Liang H, Bremond-Gignac D, et al. CCR 4 and CCR 5 expression in conjunctival specimens as differential markers of T(H)1/T(H)2 in ocular surface disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:614-9
  111. Aronni S, Cortes M, Sacchetti M, et al. Upregulation of ICAM-1 expression in the conjunctiva of patients with chronic graft-versus-host disease. *Eur J Ophthalmol* 2006;16:17-23
  112. Tsubota K, Fujihara T, Saito K, Takeuchi T. Conjunctival epithelium expression of HLA-DR in dry eye patients. *Ophthalmologica* 1999;213:16-9
  113. Jones DT, Monroy D, Ji Z, et al. Sjogren's syndrome: cytokine and Epstein-Barr viral gene expression within the conjunctival epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3493-3504
  114. Ogawa Y, Kodama H, Kameyama K, et al. Donor fibroblast chimerism in the pathogenic fibrotic lesion of human chronic graft-versus-host disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4519-27
  115. Matsumoto I, Tsubota K, Satake Y, et al. Common T cell receptor clonotype in lacrimal glands and labial salivary glands from patients with Sjogren's syndrome. *J Clin Invest* 1996;97:1969-77
  116. Pepose JS, Akata RF, Pflugfelder SC, Voight W. Mononuclear cell phenotypes and immunoglobulin gene rearrangements in lacrimal gland biopsies from patients with Sjogren's syndrome. *Ophthalmology* 1990;97:1599-605
  117. Williamson J, Gibson AA, Wilson T, et al. Histology of the lacrimal gland in keratoconjunctivitis sicca. *Br J Ophthalmol* 1973;57:852-8
  118. Gao J, Morgan G, Tieu D, et al. ICAM-1 expression predisposes ocular tissues to immune-based inflammation in dry eye patients and Sjogren's syndrome-like MRL/lpr mice. *Exp Eye Res* 2004;78:823-35
  119. Sullivan D, et al. Aqueous tear deficiency in Sjogren's syndrome: Possible causes and potential treatment, in Pleyer U, et al (eds). *Oculodermatological diseases--immunology of bullous oculo-muco-cutaneous disorders*. Buren, The Netherlands, Aeolus Press, 1997, pp 95-152
  120. Zoukhri D. Effect of inflammation on lacrimal gland function. *Exp Eye Res* 2006;82:885-98
  121. Tsubota K, Fujita H, Tsuzaka K, Takeuchi T. Quantitative analysis of lacrimal gland function, apoptotic figures, Fas and Fas ligand expression of lacrimal glands in dry eye patients. *Exp Eye Res* 2003;76:233-40
  122. Saito I, Terauchi K, Shimuta M, et al. Expression of cell adhesion molecules in the salivary and lacrimal glands of Sjogren's syndrome. *J Clin Lab Anal* 1993;7:180-7
  123. Ono M, Yoshino K, Tsubota K, Saito I. Subclass expression of IgA in lacrimal glands of patients with Sjogren's syndrome. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:185-8
  124. Zhan H, Towler HM, Calder VL. The immunomodulatory role of human conjunctival epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3906-10
  125. Barabino S, Shen L, Chen L, et al. The controlled-environment chamber: a new mouse model of dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2766-71
  126. Niederkorn J, Stern ME, Pflugfelder SC, et al. Desiccating stress induces T cell-mediated Sjogren's syndrome-like lacrimal keratoconjunctivitis. *J Immunol* 2006;176:3950-57
  127. van Blokland SC, Versnel MA. Pathogenesis of Sjogren's syndrome: characteristics of different mouse models for autoimmune exocrinopathy. *Clin Immunol* 2002;103:111-24
  128. Hassan AS, Clouthier SG, Ferrara JL, et al. Lacrimal gland involvement in graft-versus-host disease: a murine model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2692-7
  129. Yang T, Zeng H, Zhang J, et al. MHC class II molecules, cathepsins, and La/SSB proteins in lacrimal acinar cell endomembranes. *Am J Physiol* 1999;277:C994-C1007
  130. McDermott A, Perez V, Huang AJ, et al. Pathways of corneal and ocular surface inflammation: A perspective from the Cullen Symposium. *Ocul Surf* 2005;3:S131-S138
  131. Lee-Wing MW, Hodge WG, Diaz-Mitoma F. Investigating a viral etiology for keratoconjunctivitis sicca among patients who are positive for human immunodeficiency virus. *Cornea* 1999;18:671-4
  132. Matoba AY. Ocular disease associated with Epstein-Barr virus infection. *Surv Ophthalmol* 1990;35:145-50
  133. Tsubota K, Fujishima H, Toda I, et al. Increased levels of Epstein-Barr virus DNA in lacrimal glands of Sjogren's syndrome patients. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73:425-30
  134. Zegans ME, Anninger W, Chapman C, Gordon SR. Ocular manifestations of hepatitis C virus infection. *Curr Opin Ophthalmol* 2002;13:423-7
  135. Merayo-Llloves J, Baltatzis S, Foster CS. Epstein-Barr virus dacryoadenitis resulting in keratoconjunctivitis sicca in a child. *Am J Ophthalmol* 2001;132:922-3
  136. Bacman S, Perez-Leiros C, Sterin-Borda L, et al. Autoantibodies against lacrimal gland M3 muscarinic acetylcholine receptors in patients with primary Sjogren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:151-6
  137. Tsubota K, Fujihara T, Takeuchi T. Soluble interleukin-2 receptors and serum autoantibodies in dry eye patients: correlation with lacrimal gland function. *Cornea* 1997;16:339-44
  138. Paulsen F, Langer G, Hoffman W, Berry M. Human lacrimal gland mucins. *Cell Tissue Res* 2004;316:167-77
  139. Rivas L, Murube J, Toledano A. [Innervation of the lachrymal gland in patients with primary Sjogren's syndrome. An immunohistopathological study]. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2002;77:623-29
  140. Obata H, Yamamoto S, Horiuchi H, Machinami R. Histopathologic study of human lacrimal gland. Statistical analysis with special reference to aging. *Ophthalmology* 1995;102:678-86
  141. McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, et al. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 1998;105:1114-9
  142. Gillette T, Allansmith MR, Greiner JV, Janusz M. Histologic and immunohistologic comparison of main and accessory lacrimal tissue. *Am J Ophthalmol* 1980;89:724-30
  143. Seifert P, Spitznas M, Koch F, Cusumano A. The architecture of human accessory lacrimal glands. *Ger J Ophthalmol* 1993;2:444-54
  144. Allansmith MR, Kajiyama G, Abelson MB, Simon MA. Plasma cell content of main and accessory lacrimal glands and conjunctiva. *Am J Ophthalmol* 1976;82:819-26
  145. Hunt S, Spitznas M, Seifert P, Rauwolf M. Organ culture of human main and accessory lacrimal glands and their secretory behaviour. *Exp Eye Res* 1996;62:541-54
  146. Seifert P, Spitznas M. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) innervation of the human eyelid glands. *Exp Eye Res* 1999;68:685-92
  147. Esmali-Gutstein B, Hewlett BR, Harvey JT. Characterization of adrenergic receptors in the accessory lacrimal glands of the upper eyelid. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 1999;15:245-51
  148. Gillette TE, Greiner JV, Allansmith MR. Immunohistochemical localization of human tear lysozyme. *Arch Ophthalmol* 1981;99:298-300
  149. Obata H, Horiuchi H, Dobashi Y, et al. Immunohistochemical localization of epidermal growth factor in human main and accessory lacrimal glands. *Jpn J Ophthalmol* 1993;37:113-21
  150. Yen MT, Pflugfelder SC, Feuer WJ. The effect of punctal occlusion on tear production, tear clearance, and ocular surface sensation in normal subjects. *Am J Ophthalmol* 2001;131:314-23.
  151. Ayub M, Thale AB, Hedderich J, et al. The cavernous body of the human efferent tear ducts contributes to regulation of tear outflow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4900-7
  152. Paulsen FP, Thale AB, Hallman UJ, et al. The cavernous body of the human efferent tear ducts: function in tear outflow mechanism. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:965-70
  153. Guo Z, Azzarolo AM, Schecter JE, et al. Lacrimal gland epithelial cells stimulate proliferation in autologous lymphocyte preparations. *Exp Eye Res* 2000;71:11-22
  154. Guo Z, Song D, Azzarolo AM, et al. Autologous lacrimal-lymphoid mixed-cell reactions induce dacryoadenitis in rabbits. *Exp Eye Res* 2000;71:23-31
  155. Zhu Z. Lacrimal histopathology and ocular surface disease in a rabbit model of autoimmune dacryoadenitis. *Cornea* 2003;22:25-32
  156. Franklin R, McGee DW, Shepard KF. Lacrimal gland-directed B cell responses. *J Immunol* 1985;135:95-99
  157. Liu S, Zhou DH, Franklin RM. Lacrimal gland-derived lymphocyte proliferation potentiating factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:650-7
  158. Jabs DA, Enger C, Prendergast RA. Murine models of Sjogren's syndrome. Evolution of the lacrimal gland inflammatory lesions. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:371-80
  159. Jabs DA, Prendergast RA, Rorer EM, et al. Cytokines in autoimmune lacrimal gland disease in MRL/MpJ mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2567-

160. Akpek EK, Jabs DA, Gerard HC, et al. Chemokines in autoimmune lacrimal gland disease in MRL/MpJ mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:185-90
161. Sato EH, Ariga H, Sullivan DA. Impact of androgen therapy in Sjogren's syndrome: hormonal influence on lymphocyte populations and la expression in lacrimal glands of MRL/Mp-lpr/lpr mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2537-45
162. Rocha E, Wickham LA, Huang Z, et al. Presence and testosterone influence on the levels of anti- and pro-inflammatory cytokines in lacrimal tissues of a mouse model of Sjogren's syndrome. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:485-91
163. Toda I, Wickham LA, Sullivan DA. Gender and androgen treatment influence the expression of proto-oncogenes and apoptotic factors in lacrimal and salivary tissues of MRL/lpr mice. *Clin Immunol Immunopathol* 1998;86:59-71
164. Toda I, Sullivan BD, Wickham LA, Sullivan DA. Gender- and androgen-related influence on the expression of proto-oncogene and apoptotic factor mRNAs in lacrimal glands of autoimmune and non-autoimmune mice. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999;71:49-61
165. Tomwall J, Lane TE, Fox RI, Fox HS. T cell attractant chemokine expression initiates lacrimal gland destruction in nonobese diabetic mice. *Lab Invest* 1999;79:1719-26
166. Robinson CP, Cornelius J, Bounous DE, et al. Characterization of the changing lymphocyte populations and cytokine expression in the exocrine tissues of autoimmune NOD mice. *Autoimmunity* 1998;27:29-44
167. Vendramini AC, Soo C, Sullivan DA. Testosterone-induced suppression of autoimmune disease in lacrimal tissue of a mouse model (NZB/NZW F1) of Sjogren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:3002-6
168. Sullivan DA, Edwards JA. Androgen stimulation of lacrimal gland function in mouse models of Sjogren's syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997;60:237-45
169. Ariga H, Edwards J, Sullivan DA. Androgen control of autoimmune expression in lacrimal glands of MRL/Mp-lpr/lpr mice. *Clin Immunol Immunopathol* 1989;53:499-508
170. Sato E, Sullivan D. Comparative influence of steroid hormones and immunosuppressive agents on autoimmune expression in lacrimal glands of a female mouse model of Sjogren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:2632-42
171. Rocha F, et al. Effect of androgen analogue treatment and androgen withdrawal on lacrimal gland inflammation in a mouse model (MRL/Mp-lpr/lpr) of Sjogren's syndrome. *Reg Immunol* 1994;6:270-7
172. Liu SH, Prendergast RA, Silverstein AM. Experimental autoimmune dacryoadenitis. I. Lacrimal gland disease in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987;28:270-5
173. Mizejewski G. Studies of autoimmune induction in the rat lacrimal gland. *Experientia* 1978;34:1093-5
174. Huang Z, Lambert RW, Wickham LA, Sullivan DA. Analysis of cytomegalovirus infection and replication in acinar epithelial cells of the rat lacrimal gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1174-86
175. Stern M. Ocular surface inflammation: a causative factor in dry eye. *J Rheumatol* 1997;50(Suppl):42
176. Gao J, Stern M. Modulators of apoptosis in the lacrimal gland of dry eye dogs. *J Rheumatol* 1997;50(Suppl):43
177. Liu SH, Zhou DH, Hess AD. Adoptive transfer of experimental autoimmune dacryoadenitis in susceptible and resistant mice. *Cell Immunol* 1993;150:311-20
178. Ono M, Rocha FJ, Sullivan DA. Immunocytochemical location and hormonal control of androgen receptors in lacrimal tissues of the female MRL/Mp-lpr/lpr mouse model of Sjogren's syndrome. *Exp Eye Res* 1995;61:659-66
179. Yamamoto H, Sims NE, Maccauley SP, et al. Alterations in the secretory response of non-obese diabetic (NOD) mice to muscarinic receptor stimulation. *Clin Immunol Immunopathol* 1996;78:245-55
180. Winer S, Satsurov I, Cheung R, et al. Primary Sjogren's syndrome and deficiency of ICA69. *Lancet* 2002;360:1063-9
181. Zoukhri D, Kublin CL. Impaired neurotransmitter release from lacrimal and salivary gland nerves of a murine model of Sjogren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:925-32
182. Haneji N, Nakamura T, Takio K, et al. Identification of alpha-fodrin as a candidate autoantigen in primary Sjogren's syndrome. *Science* 1997;276:604-7
183. Fang Y, Choi D, Searles RP, Mathers WD. A time course microarray study of gene expression in the mouse lacrimal gland after acute corneal trauma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:461-9
184. Paulsen FP, Foge M, Thale AB, et al. Animal model for the absorption of lipophilic substances from tear fluid by the epithelium of the nasolacrimal ducts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:3137-43
185. Paulsen F, Thale AB, Mentlein R. What happens to tears inside the efferent lacrimal passage? An animal experimental study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238:496-9
186. Hirt RA. Comparative anatomy of the canine efferent tear duct system with regard to mucin production. *Ann Anat Suppl* 2003;185:259-260
187. Rios JD, Horikawa Y, Chen LL, et al. Age-dependent alterations in mouse exorbital lacrimal gland structure, innervation and secretory response. *Exp Eye Res* 2005;80:477-91
188. Sullivan BD, Cermak 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(Pt A):441-7
189. Robin JB, Jester JV, Nobe J, et al. In vivo transillumination biomicroscopy and photography of meibomian gland dysfunction. A clinical study. *Ophthalmology* 1985;92:1423-6
190. Gutesell VJ, Stern GA, Hood CI. Histopathology of meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol* 1982;94:383-7
191. Matsuoka T. Video-meibographic observations of the meibomian gland. *Jpn J Clin Ophthalmol* 1996;50:351-4
192. Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron AJ. Assessment of meibomian gland function in dry eye by meibometry. *Arch Ophthalmol* 1999;117:723-9
193. Hykin PG, Bron AJ. Age-related morphological changes in lid margin and meibomian gland anatomy. *Cornea* 1992;11:334-42
194. Shimazaki J, Goto E, Ono M, et al. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjogren syndrome. *Ophthalmology* 1998;105:1485-8
195. Shimazaki J, Sakata M, Tsuboto K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1266-70
196. Sullivan BD, Evans JE, Dana MR, Sullivan DA. Impact of androgen deficiency on the lipid profiles in human meibomian gland secretions. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):449-58
197. 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 Endocrinol Metab* 2000;85:4866-73
198. Sullivan BD, Evans JE, Cermak JM, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: effect on human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1689-99
199. Ong BL, Larke JR. Meibomian gland dysfunction: some clinical, biochemical and physical observations. *Ophthalmic Physiol Opt* 1990;10:144-8
200. Dougherty JM, McCulley JP. Bacterial lipases and chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:486-91
201. Isreb MA, Greiner VJ, Korb DR, et al. Correlation of lipid layer thickness measurements with fluorescein tear film break-up time and Schirmer's test. *Eye* 2003;17:79-83
202. 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
203. Lambert RW, Smith RE. Pathogenesis of blepharoconjunctivitis complicating 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) therapy in a laboratory model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:1559-64
204. Lambert RW, Smith RE. Effects of 13-cis-retinoic acid on the hamster meibomian gland. *J Invest Dermatol* 1989;92:321-5
205. Jester JV, Nicolaides N, Kiss-Palvolgyi I, Smith RE. Meibomian gland dysfunction. II. The role of keratinization in a rabbit model of MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:936-45
206. Nicolaides N, Santos EC, Smith RE, Jester JV. Meibomian gland dysfunction. III. Meibomian gland lipids. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:946-51
207. Yagyu H, Kitamine T, Osuga J, et al. Absence of ACAT-1 attenuates atherosclerosis but causes dry eye and cutaneous xanthomatosis in mice with congenital hyperlipidemia. *J Biol Chem* 2000;275:21324-30
208. Steagall R, Yamagami H, Wickham LA, Sullivan DA. Androgen control of gene expression in the rabbit meibomian gland. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):465-476.
209. Sullivan DA, Sullivan BD, Ullman MD, et al. Androgen influence on the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3732-42
210. Schirra F, Suzuki T, Richards SM, et al. Androgen control of gene expression in the mouse meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:3666-75
211. Gipson IK. Friedenwald Lecture: The ocular surface: the challenge to enable and protect vision. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2007, in press)
212. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, et al. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 1998;17:584-9
213. Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye: a twenty-five year review. *Cornea* 2000;19:644-9
214. Beuerman RW, Mircheff AK, Pflugfelder SC, Stern ME. The lacrimal

- functional unit, in Pflugfelder SC, Stern ME, Beuerman RW. Dry eye and the ocular surface—a unified approach. New York, Marcel Dekker, 2004
215. Stern ME, Gao J, Siemasko KF, et al. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res* 2004;78:409-16
216. (No authors listed) Definition and classification of dry eye: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the 2007 Dry Eye WorkShop. *Ocul Surf* 2007;5:75-92