



## TFOS DEWS II 引言



J. Daniel Nelson, MD <sup>a, b, \*</sup>, Jennifer P. Craig, MCOptom, PhD <sup>c</sup>, Esen K. Akpek MD <sup>d</sup>,  
 Dimitri T. Azar, MD <sup>e</sup>, Carlos Belmonte, MD, PhD <sup>f, g</sup>,  
 Anthony J. Bron, FRCOphth, FMedSci <sup>h, i</sup>, Janine A. Clayton, MD <sup>j</sup>, Murat Dogru, MD, PhD <sup>k, l</sup>,  
 Harminder S. Dua, MD, PhD <sup>m</sup>, Gary N. Foulks, MD <sup>n</sup>, Jose A.P. Gomes, MD, PhD <sup>o</sup>,  
 Katherine M. Hammitt, MA <sup>p</sup>, Juha Holopainen, MD, PhD <sup>q</sup>, Lyndon Jones, FCOptom, PhD <sup>r</sup>,  
 Choun-Ki Joo, MD, PhD <sup>s</sup>, Zuguo Liu, MD, PhD <sup>t</sup>, Jason J. Nichols, OD, PhD <sup>u</sup>,  
 Kelly K. Nichols, OD, PhD <sup>u</sup>, Gary D. Novack, PhD <sup>v, w</sup>, Virender Sangwan, MBBS, MS <sup>x</sup>,  
 Fiona Stapleton, MCOptom, PhD <sup>y</sup>, Alan Tomlinson, FCOptom, DSc <sup>z</sup>, Kazuo Tsubota, MD <sup>aa</sup>,  
 Mark D.P. Willcox, PhD, DSc <sup>y</sup>, James S. Wolffsohn, FCOptom PhD <sup>ab</sup>,  
 David A. Sullivan, PhD <sup>ac</sup>

<sup>a</sup> Department of Ophthalmology, HealthPartners Medical Group and Clinics, St Paul, MN, USA

<sup>b</sup> University of Minnesota, Minneapolis, USA

<sup>c</sup> Department of Ophthalmology, New Zealand National Eye Centre, The University of Auckland, Auckland, New Zealand

<sup>d</sup> Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA

<sup>e</sup> University of Illinois at Chicago College of Medicine, Chicago, IL, USA

<sup>f</sup> Instituto de Neurociencias de Alicante, University Miguel Hernandez-CSIC, Spain

<sup>g</sup> Instituto Fernandez-Vega, Oviedo University, Spain

<sup>h</sup> Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, Oxford, UK

<sup>i</sup> Vision and Eye Research Unit, Anglia Ruskin University, Cambridge, UK

<sup>j</sup> Office of Research on Women's Health, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

<sup>k</sup> Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>l</sup> Tokyo Dental College, Ichikawa General Hospital, Chiba, Japan

<sup>m</sup> Academic Section of Ophthalmology, Division of Clinical Neuroscience, University of Nottingham, Nottingham, UK

<sup>n</sup> Department of Ophthalmology, University of Louisville School of Medicine, KY, USA

<sup>o</sup> Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Federal University of S-ao Paulo/Paulista School of Medicine, S-ao Paulo, Brazil

<sup>p</sup> Sjögren's Syndrome Foundation, Bethesda, MD, USA

<sup>q</sup> Helsinki Eye Lab and Department of Ophthalmology, University of Helsinki and Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland

<sup>r</sup> Centre for Contact Lens Research, School of Optometry and Vision Science, University of Waterloo, Waterloo, Ontario, Canada

<sup>s</sup> Catholic Institute for Visual Science, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, South Korea

<sup>t</sup> Eye Institute and Affiliated Eye Center of Xiamen University and Eye Center of the Second Xiangya Hospital, Central South University, Xiamen, China

<sup>u</sup> University of Alabama at Birmingham School of Optometry, Birmingham, AL, USA

<sup>v</sup> Pharma Logic Development, San Rafael, CA, USA

<sup>w</sup> Departments of Pharmacology and Ophthalmology, University of California, Davis, School of Medicine, USA

<sup>x</sup> Cornea Department, Center for Ocular Regeneration, Srujana-Center for Innovation and L V Prasad Eye Institute, Hyderabad, India

<sup>y</sup> School of Optometry and Vision Science, University of New South Wales, Sydney, New South Wales, Australia

<sup>z</sup> Vision Sciences, Glasgow Caledonian University, Glasgow, Scotland, UK

<sup>aa</sup> Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>ab</sup> School of Life and Health Sciences, Aston University, Birmingham, UK

<sup>ac</sup> Schepens Eye Research Institute, Massachusetts Eye and Ear, and Department of Ophthalmology, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 2 May 2017

Accepted 3 May 2017

\* Corresponding author. Department of Ophthalmology, HealthPartners Medical Group and Clinics, 401 Phalen Boulevard, Saint Paul, MN 55130, USA.  
 E-mail address: [j.d.nelson@healthpartners.com](mailto:j.d.nelson@healthpartners.com) (J.D. Nelson).

干眼病 (Dry Eye Disease, DED) 最初引起关注开始于 1995 年国家眼科协会 / 临床试验行业工作组发表的报告。该报告首次尝试正式定义和分类 DED, 以及审议其管理、治疗和临床试验设计。继而在 2007 年, 泪膜和眼表协会 (Tear Film and Ocular Surface Society, TFOS) 发表 TFOS 干眼病国际专家共识 (Dry Eye Workshop, DEWS) 报告, 即广为人知的 TFOS DEWS (Ocul Surf 2007; 5 (2): 65 - 204)。该专家共识报告由来自 11 个国家的 58 位专家组成的

7 个小组委员会共同完成，报告长达 140 页。现在，10 年过去了，TFOS 于 2017 年进一步发表了干眼病国际专家共识 (Dry Eye Workshop, DEWS II) 报告第二版。TFOS 邀请组织了来自全球 23 个国家的 150 位专家组成 12 个小组委员会，通过 2 年的努力，共同撰写并发表了这份内容丰富的报告。

为什么报告这么长？因为自从 TFOS DEWS 第一版报告发表以来，关于 DED 的论文发表数量几乎翻倍增长 [表. 1]。

### TFOS DEWS II 指导委员会

TFOS DEWS II 指导委员会由 25 位专家组成，[表 1] 负责制定具体的目标和任务，包括战略规划、执行策略、报告框架、沟通方式、时间表、重大事件和利益冲突政策。指导委员会就专家共识主题、各小组委员会组长的选举产生和成员招募、制定出确定可接受水平的证据及支持该证据的文献中的实验方法的指南，以及考虑最合适的发表期刊等问题做出一致决定。

### 目标

TFOS DEWS II 指导委员确保文章是基于循证医学的研究方法，并保障整个撰写过程中的开放式沟通、平等性对话和信息的透明度，致力于在 DED 的各方面达成共识。委员会提出的工作目标如下：

1. 更新完善 DED 的定义、分类和诊断；
2. 审慎评估 DED 的病因、机制、分布和影响；
3. 提出 DED 的管理和治疗方案。

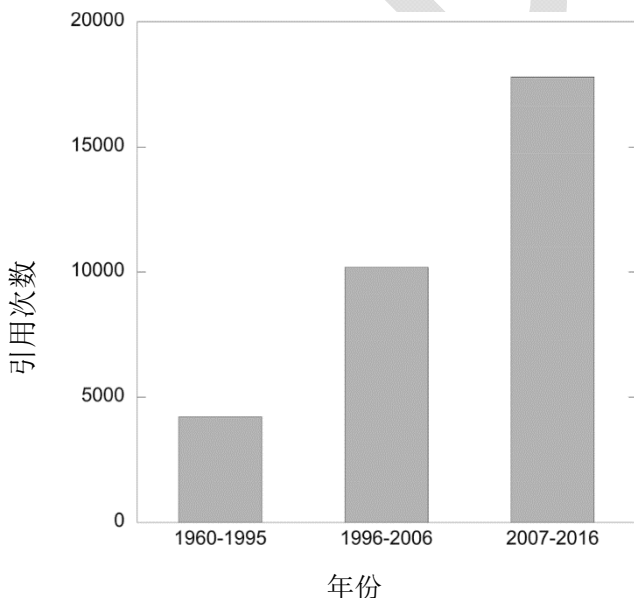


图. 1 在 NEI/行业报告 (1960–1995) 发表之前的 DED 引用次数；从 NEI/行业报告到 TFOS DEWS 报告发表 (1998–2007) 之间的 DED 新引用次数；从 TFOS DEWS 到 TFOS DEWS II 报告发表其间的 DED 新引用次数。

表 1  
指导委员会成员

Nelson, J Daniel (组长; 美国)
Craig, Jennifer P (副组长; 新西兰)
Sullivan, David A (组织者; 美国)
Akpek, Esen (美国)
Azar, Dimitri (美国)
Belmonte, Carlos (西班牙)
Bron, Anthony (英国)
Clayton, Janine (美国)
Dogru Murat (日本)
Dua, Harminder (英国)
Foulks, Gary (美国)
Gomes, José (巴西)
Hammitt, Katherine (美国)
Holopainen, Juha (芬兰)
Jones, Lyndon (加拿大)
Joo, Choun-Ki (韩国)
Liu, Zuguo (中国)
Nichols, Jason (美国)
Nichols, Kelly (美国)
Novack, Gary (美国)
Sangwan, Virender (印度)
Stapleton, Fiona (澳大利亚)
Tsubota, Kazuo (日本)
Willcox, Mark (澳大利亚)
Wolffsohn James (英国)
顾问
Tomlinson, Alan (英国)

### TFOS DEWS II 小组委员会

为了达到上述目标，指导委员会于 2015 年 3 月在美国加利福尼亚州旧金山举行会议，成立了 12 个小组委员会 (工作组)：

定义和分类 (10)	医源性干眼病 (13)
生理性别、社会性别和激素 (11)	诊断方法学 (16)
流行病学 (12)	管理和治疗 (14)
泪膜 (13)	临床试验设计 (10)
疼痛和感觉 (14)	公众意识和教育 (14)
病理生理学 (13)	行业联络 (16)

括号内的数字代表小组委员会的最终成员数。

其中，公众意识和教育小组委员会的工作职责是帮助建议其他小组委员会将他们的结论和建议传达给领域外的公众。为了达到这一目的，该小组委员会派代表参加其他小组委员会的每次会议。行业联络小组委员会的工作职责是给其他所有小组委员会的目标和报告草案主动提供评论和做出反馈。该小组委员会的成员会向各自公司的相关人员寻求关于 TFOS DEWS II 目标和报告草案的建设性意见，然后将其传达给特定的小组委员会以供参考。之后，小组委员会会仔细考虑是否将联络委员会的建议纳入报告。通过这种方法，TFOS DEWS II 在其撰写过程中可得益于赞助公司的集思广益，进而帮助专家组在相关结论和建议上达成共识。

TFOS DEWS II 指导委员会组长、副组长和组织者制定了所有小组委员会成员的入选资格和职责范围。指导委员会分别为 12 个小组委员会任命组长。此外，根据其全球代表性和多学科临床及科研，以及有代表性的患者等多维度背景，委员会从被提名和 / 或

书面报名参加 TFOS DEWS II 意愿的候选人中选择了 139 位不同领域的专家，候选人数远超过最终入选人数。其中有 4 位专家同时加入了两个小组委员会，还有 2 位专家受到邀请成为顾问。在选择过程中，有 4 人因故退出，另有 15 位行业联络小组委员会成员受邀，最终有 150 位专家入选参与到了 TFOS DEWS II 撰写工作当中 [表 2]。

## 工作进度和进展

2015 年 6 月到 11 月，各个小组委员会相继在全球各地召开小组会议（包括巴塞罗那、纽约、巴黎、拉斯维加斯、伦敦和华盛顿特区）。会后，各小组委员会撰写并提交了各组的报告草案概述，并由 TFOS DEWS II 成员审阅以发现重复或遗漏之处。2015 年 11 月初，小组委员会组长会议在伦敦召开，会议审查了工作进展并完善批准了各草案概述。

2015 年 11 月到 2016 年 4 月，各小组委员会撰写了各组的报告草案，提交全体 TFOS DEWS II 专家审阅评价。2016 年 5 月，在美国华盛顿州西雅图 ARVO 会后，所有能够与会的 TFOS DEWS II 专家召开会议，会上各小组委员会组长总结展示了各自小组的报告草案，TFOS DEWS II 与会专家借机展开讨论、提出关键问题，并给出评论和建议。然后，小组委员会根据书面和口头评论修改报告草案，并于 2016 年 10 月前写出各组的最终报告，并在 2016 年的 TFOS 大会上（9 月，法国蒙彼利埃）再次进行总结展示，之后完整报告被提交全体 TFOS DEWS II 专家审阅评议，评议意见均反映在各小组的最终报告中。2016 年底，各小组委员会将报告提交指定的协调委员会（表 3）以供最终修订和内容审核。2017 年 1 月初，协调委员会在澳大利亚悉尼召开会议，确定最终报告文本并着手提交出版。

在此过程中，如何定义 DED 成为一大主要难题。在近 2 年的文献回顾、讨论和报告撰写过程中，大家逐渐发现准确的 DED 的定义必须在所有报告撰写（及审阅）完成之后（而非之前）才能确定，因为这一定义必须与循证医学相符。2016 年 12 月初，一个 8 人小组<sup>1</sup>在美国明尼苏达州圣保罗召开会议，以在所有已完成的报告的基础上进一步完善了定义和分类小组委员会的制定的 DED 的定义。

## 小组委员会问题、争议和进展

### 定义和分类

过去 20 年来，关于 DED 的合适定义一直存在较多争议。NEI/行业定义为 [1]:

*干眼病是泪液缺乏或过度蒸发引起的一种泪膜病症，可导致眼睑间眼表损伤，且与眼部不适症状有关。*

表 2

小组委员会成员

### 定义和分类

Craig, Jennifer P (联合组长; 新西兰)

Nichols, Kelly K (联合组长; 美国)

Akpek, Esen (美国)

Caffery, Barbara (加拿大)

Dua, Harminder (英国)

Joo, Choun-Ki (韩国)

Liu, Zuguo (中国)

Nelson, J Daniel (美国)

Nichols, Jason (美国)

Tsubota, Kazuo (日本)

### 生理性别、社会性别和激素

Sullivan, David A (组长; 美国)

Aragona, Pasquale (意大利)

Clayton, Janine (美国)

Ding, Juan (美国)

Golebiowski, Blanka (澳大利亚)

Hampel, Ulrike (德国)

McDermott, Alison (美国)

Rocha, Eduardo (巴西)

Schaumberg, Debra (美国)

Srinivasan, Sruthi (加拿大)

Versura, Piera (意大利)

### 流行病学

Stapleton, Fiona (组长; 澳大利亚)

Alves, Monica (巴西)

Bunya, Vatince (美国)

Jalbert, Isabelle (澳大利亚)

Lekhanont, Kaevalin (泰国)

Malet, Florence (法国)

Na, Kyung-Sun (韩国)

Schaumberg, Debra (美国)

Uchino, Miki (日本)

Vehof, Jelle (荷兰)

Viso, Eloy (西班牙)

Vitale, Susan (美国)

### 泪膜

Willcox, Mark DP (组长; 澳大利亚)

Argüeso, Pablo (美国)

Georgiev, Georgi (保加利亚)

Holopainen, Juha (芬兰)

Laurie, Gordon (美国)

Millar, Thomas (澳大利亚)

Papas, Eric (澳大利亚)

Rolland-Thompson, Jannick (美国)

Schmidt, Tannin (加拿大)

Stahl, Ulrike (加拿大)

Suárez, Tatiana (西班牙)

Subbaraman, Lakshman (加拿大)

Uçakhan, Ömür (土耳其)

### 疼痛和感觉

Belmonte, Carlos (联合组长; 西班牙)

Nichols, Jason (联合组长; 美国)

Begley, Carolyn (美国)

Bereiter, David (美国)

Brock, James (澳大利亚)

Cox, Stephanie (美国)

Dartt, Darlene (美国)

Galor, Anat (美国)

Hamrah, Pedram (美国)

Ivanusic, Jason (澳大利亚)

Jacobs, Deborah (美国)

McNamara, Nancy (美国)

Rosenblatt, Mark (美国)

Stapleton, Fiona (澳大利亚)

### 病理生理学

Bron, Anthony J (组长; 英国)

Chauhan, Sunil K (联合组长; 美国)

de Paiva, Cintia S (联合组长; 美国)

<sup>1</sup> Anthony J. Bron, Jennifer P. Craig, Gary N. Foulks, Lyndon Jones, Kelly K. Nichols, J. Daniel Nelson, Mark D. P. Willcox and James S. Wolffsohn.

Bonini, Stefano (意大利)  
Gabison, Eric (法国)

DRAFT



表 2(续)

---

Jain, Sandeep (美国)
Knop, Erich (德国)
Markoulli, Maria (澳大利亚)
Ogawa, Yoko (日本)
Perez, Victor (美国)
Uchino, Yuichi (日本)
Yokoi, Norihiko (日本)
Zoukhri, Driss (美国)
<b>医源性干眼病</b>
Gomes, José AP (组长; 巴西)
Azar, Dimitri (联合组长; 美国)
Baudouin, Christophe (法国)
Efron, Nathan (澳大利亚)
Hirayama, Masatoshi (日本)
Horwath-Winter, Jutta (奥地利)
Kim, Terry (美国)
Mehta, Jodhbir Singh (新加坡)
Messmer, Elisabeth (德国)
Pepose, Jay (美国)
Sangwan, Virender (印度)
Weiner, Alan (美国)
Wilson, Steven (美国)
<b>诊断方法学</b>
Wolffsohn, James S (组长; 英国)
Arita, Reiko (日本)
Chalmers, Robin (美国)
Djalilian, Ali (美国)
Dogru, Murat (日本)
Dumbleton, Kathryn (英国)
Gupta Preeya (美国)
Jones, Lyndon (加拿大)
Karpecki, Paul (美国)
Lazreg, Sihem (阿尔及利亚)
Pult, Heiko (德国)
Sullivan, Benjamin D (美国)
Tomlinson, Alan (英国)
Tong, Louis (新加坡)
Yoon, Kyung Chul (韩国)
Villani, Edoardo (意大利)
<b>管理和治疗</b>
Jones, Lyndon (组长; 加拿大)
Benitez Del Castillo Sanchez, Jose (西班牙)
Dana, Reza (美国)
Deng, Sophie (美国)
Dong, Pham Ngoc (越南)
Downie, Laura (澳大利亚)
Geerling, Gerd (德国)
Hida, Richard Yudi (巴西)
Korb, Donald (美国)
Liu, Yang (美国/中国)
Seo, Kyoung Yul (韩国)
Tauber, Joseph (美国)
Wakamatsu, Tais (巴西)
Xu, Jianjiang (中国)
<b>临床试验设计</b>
Novack, Gary D (组长; 美国)
Asbell, Penny (美国)
Barabino, Stefano (意大利)
Bergamini, Michael (美国)
Ciolino, Joseph (美国)
Foulks, Gary (美国)
Goldstein, Michael (美国)
Lemp, Michael (美国)
Schrader, Stefan (德国)
Woods, Craig (澳大利亚)
<b>公众意识和教育</b>
Hammit, Katherine M (组长, 美国)
Bitton, Etty (加拿大)
Cohen, Stephen (美国)
Epstein, Arthur (美国)
Gupta Preeya (美国)
Marini, Cecilia (阿根廷)
O'Dell, Leslie (美国)
Parsloe, Colin (英国)
Petris, Rebecca (美国)
Perry, Christina (美国)
Shen, Joanne (美国)

表 2(续)

---

Starr, Christopher (美国)
Suh, Leejee H (美国)
Ubels, John (美国)
<b>顾问</b>
Sullivan, Amy Gallant (美国)
<b>行业联络</b>
Sullivan, David A (组长; 美国)
Ackerman, Michael (Oculeve)
Couderc, Chantal (Horus)
Dempsey, Robert (Shire)
Houtman, Diane (Akorn)
Mark C Jasek (Sun Pharma)
Keir, Nancy (CooperVision)
Kern, Jami R (Alcon)
Koffler, Dawn (Allergan)
Mantelli, Flavio (Dompé)
Mazzone, Maria Grazia (SIFI)
Myering, Robert J (Bausch+Lomb)
Purslow, Christine (Laboratoires Théa)
Speed, Julie (TearLab)
Truitt, Edward R, III (Lubris)
Wilson, Tawnya (Johnson 和 Johnson Vision Care)

---

在此阶段, 干眼病被定义为一种由于泪液缺乏或过度蒸发造成的症状和体征的泪膜“病症”。然而, 这一定义缺乏对特定病理生理基础的描述。

TFOS DEWS 的定义 [2] 将原有定义更新为:

*干眼是一种多因素的泪液和眼表疾病, 能够引起不适、视觉障碍和泪膜不稳定, 并可能对眼表造成损害。干眼病常伴有泪膜渗透压增加和眼表炎症。*

这是首次将干眼病定义为一种多种潜在因素导致的疾病, 并能引发泪膜高渗透压和眼表炎症等相关体征和症状。多种病因的复合性也给那些想将这些因素作为干眼病主要诊断依据的医务人员带来了不便。

TFOS DEWS II 中新作出的定义为:

*干眼是一种由多种因素导致的眼表疾病, 它的主要特征是泪膜失衡合并眼部的多种症状。其病因包括泪膜的不稳定和高渗透压, 眼表的炎症和损伤, 以及神经感觉的异常。*

“失衡”这一表达是新纳入的, 这一基于近期同行评审证据的定义阐明了泪膜高渗透压和眼表炎症以及神经感觉异常(有助于解释常见的体征和症状不一致)在发病机制中的作用。

表 3

协调委员会成员

---

Nelson, J Daniel (组长; 美国)
Craig, Jennifer P (副组长; 新西兰)
Sullivan, David A (组织者; 美国)
Jones, Lyndon (加拿大)
Stapleton, Fiona J (澳大利亚)
Willcox, Mark DP (澳大利亚)
Wolffsohn, James S (英国)

---

每一个上述的定义均使我们对 DED 的了解更进一步，并且促进了针对 DED 潜在病因和治疗方法的研究调查，相信此次 TFOS DEWSII 关于 DED 的最新定义也定会深孚众望。

### 生理性别、社会性别和激素

DED 在女性中的发病率高于男性，表明在其发病机制中存在性别相关的差异。生理性别和社会性别之间存在差异。生理性别是指根据染色体所赋予的生殖器官及其功能对生物的分类，例如雄性和雌性。社会性别是指人自我表达为男性或女性，或者社会组织基于个人性别的自我表达而对其做出的反馈界定。生理性别、社会性别和激素在眼表和附属器组织的调节、以及 DED 在男性和女性之间流行性的差异中发挥主要作用，需要进一步的研究来阐明生理性别、社会性别和内分泌影响健康眼和患病眼的准确性质、程度和机制。对这些问题的深入理解有助于通过选择更加个性化和更合适的治疗方法来提升 DED 治疗效果。

### 流行病学

由于缺乏世界性标准定义，DED 流行病学始终是一项挑战。因此，流行病学采用的是基于症状、体征和自诉诊断做出的不同诊断标准来进行研究。自第一版 TFOS DEWS 报告发布以来，尽管又有新的 DED 患病率信息发布，但只有一项以南半球人口为对象的 DED 患病率研究，其中大部分研究集中在亚洲和欧洲居民。有/无症状的 DED 患病率范围为 5%-50%。基于体征的 DED 患病率变化更大，在一些人群中高达 75%。问题在于不同研究采用的阳性体征标准不同，其中有些可能只是次要结果的反映，而有些可能是由于年龄变化引起的。

截至目前，已经发布的研究数据显示年轻人的 DED 患病率较低，尽管这类信息可能有很大的价值，但是目前以年轻人作为研究对象的相关研究仍然极少。为什么年轻人会有不同的 DED 患病率呢？是否可归因于其泪膜成分、泪液密度、眼睑紧实度或形状差异、角膜或结膜敏感性吗？亚裔血统似乎是个危险因素，但原因尚不明确。随着年龄的增长，女性 DED 患病率渐渐变得明显高于男性。DED 可以带来的最严重的经济影响可能是由于工作效率下降导致的间接损失。未来，我们需要对不同严重程度 DED 患病率、年轻人患病率作出详细评估，研究不同人群的发病率以及使用现代科技（例如移动设备）的影响。气候、环境和社会经济因素的影响也值得进一步研究。最后，经过治疗和未经治疗的 DED 患者的自然病程也是未来研究的一个重要领域。

### 泪膜

罹患 DED 意味着患者的泪膜结构和功能产生了重大改变。以前，泪膜被视为一个由脂质、水液和粘蛋白组成的 3 层“三明治”。现在，越来越多的证据支持更为现代的泪膜两相模型，即脂质层覆于黏液水液相表面。虽然防止泪膜蒸发和破裂的可能是整体泪膜（脂质、黏液、蛋白和盐），但是这一观点尚需进一步的研究来检验是否正确。脂质层包括极性和非极

性脂质。黏液水液层包含至少 4 种主要黏蛋白和 1500 多种不同的蛋白质与肽类，叠加在顶部上皮的富碳水化合物糖萼（glycocalyx）上面。尽管有研究表明，DED 发生时泪液中的蛋白质会发生变化，但尚未确证哪类蛋白或蛋白水平变化能有助于诊断。尚需进一步研究泪膜的生物化学特征，以识别出能够用于诊断、甚至预测和治疗 DED 的新标志物。此外，还需要研究动态测量泪膜渗透压的方法以及找出更多的整个眼表的炎症标志物。

### 疼痛和感觉

伤害性疼痛发生于身体组织遭受实质性或潜在威胁性损伤时，而神经源性疼痛的发生是由于病变位于感觉神经系统内。感觉神经包括多模式伤害感受器神经元、单纯机械伤害感受器神经元以及寒冷温度感受器神经元。多模式伤害感受器神经元对化学性、机械性和温度刺激做出反应，并被炎性介质活化。机械性感受器对机械性力做出反应。在正常的眼表温度下，寒冷温度感受器会持续性释放神经脉冲，对温度的升降和渗透压的增高做出反应，也可能反射控制基础泪液分泌和眨眼行为。目前的研究表明，对涉及寒冷感受器的 DED 症状治疗方案的探索具有潜在价值。

主泪腺由自主神经和副交感神经支配，该支配反过来受到眼表感觉神经元的反射影响的调节。副泪腺的神经元控制机制尚不清楚。类似的，目前只有一项研究显示感觉神经或自主神经或其神经递质在睑板腺的调节中发挥作用。尽管刺激大鼠角膜感觉神经能使杯状细胞分泌，但这一反射的传出神经类型仍有待确定。炎症可以激活多模式和机械感受器，抑制寒冷感受器。然而，最突出的神经异常发生于寒冷感受器，表明了干燥诱发的神经损伤远甚于炎症，这种现象进一步强调了亟需聚焦于涉及寒冷感受器的可能的治疗方案研究。

### 病理生理学

睑板腺功能障碍（MGD）以及干燥综合征和非干燥综合征泪腺疾病仍分别是蒸发过强型和水液缺乏型 DED 的首要病因，此外也存在很多混合型 DED。DED 的核心机制和标识特点是泪液的高渗透压。高渗透压不仅会直接损伤眼表，也会引发炎症导致眼表损伤，由此带来的后遗症会导致恶性循环，这也是 DED 的眼表损伤开始和持续恶化的原因。泪液高渗透压和炎性介质可能会诱发干眼病症状和上皮细胞、表面微绒毛、屏障功能、糖萼和杯状细胞的损伤。上皮细胞损伤、脂质层和眨眼异常、糖萼受损、胶样黏蛋白缺失和泪液量减少可能导致眼球与眼睑之间润滑剂的减少，导致摩擦和症状的加重。DED 中摩擦加重的影响及其带来的后遗症值得深入研究。

眼表炎症可以导致泪腺分泌的抑制和眼表上皮屏障功能的缺失。泪膜破裂会导致局部高渗透压，可直接或通过其引发的炎症级联作用导致眼表损伤。所以，需要通过进一步研究来加深对 DED 早期亚临床炎症作用的了解。

## 医源性干眼病

局部和全身性用药、角膜接触镜、眼科手术和非手术程序均可导致 DED。滴眼液中的防腐剂如苯扎氯铵因为具有毒性和致炎效应，在使用后会加重 DED。全身性用药可导致泪液减少，改变感觉传入和反射性泪液分泌。角膜接触镜及其护理液能诱发 DED。屈光及其他角膜手术由于角膜神经横断或术后局部用药可导致或加重 DED。眼睑的美容和功能性手术、肉毒素注射、甚至白内障手术及其术后用药也能导致 DED。针对未来的研究，建议是：开展进一步的流行病学研究以更好地确定危险致病因素，研制出毒性更小的药物和防腐剂，设计出创伤更小的眼科手术，以及找到在手术干预前发现早期 DED 的方法。

## 诊断方法

用于诊断 DED 的敏感性和特异性检查高度依赖于 DED 的纳入标准、疾病的严重程度和受试人群。研究证据表明最佳的临床路径包括：将归类问题和危险因素分析结果作为患者传统病史的一部分，依据这些答案进行详细的眼前节检查和鉴别诊断。如果疑诊 DED，在筛查问卷如 5 项干眼病调查问卷 (DEQ-5) 或眼表疾病指数 (OSDI) 得到阳性结果，则应进一步评估，包括泪膜破裂时间 (首选无创诊断方法)，泪膜渗透压测量和眼表 (包括角膜、结膜和睑缘) 荧光素或丽丝胺绿染色检查。通过上述检查测出泪膜稳态是否被破坏，由此做出 DED 的诊断。这种标准化方法有助于未来干眼病流行病学研究和治疗监管部门的批准。其他检查，如睑板腺成像、脂质层干涉测量、泪液量和蒸发量的测量，均有助于厘清患者属于蒸发过强型还是水液缺乏型 DED 亚型，进而有助于选择合适的治疗方法。我们需要采用新的方法、更好的设备和技术来更加严格地评估 DED，并结合患者个体的根本病因，对其进行最适合的 DED 治疗。

## 管理和治疗

恢复泪膜稳定性是 DED 治疗的最终目标，包括打破该疾病的恶性循环。确定患者的 DED 主要病因是以水液缺乏还是蒸发过强为主，或是两者均有，对于选择最合适的治疗策略至关重要。我们无法解决 DED 患者的症状及体征的原因，可能更多是没有确诊患者的根本病因并进行针对性治疗，而不只是治疗方法本身的问题。DED 的管理通常较为复杂。挑战在于为患者研制出更为简便的管理和治疗方案。尽管我们对分期管理和治疗提供了建议，但干眼病患者人群具有异质性，需要医生根据个体病例、特点和反应进行管理和治疗。尚需有效且不太昂贵的局部治疗方法。

## 临床试验

临床试验的进行应当遵照《临床试验规范》，包括使用符合《药品生产质量管理规范》的临床试验材料。设计、处理以及样本量大小需要与研究性治疗、研究目的和发展阶段相一致。对于关键性研究，应当有疗效指标的先验选择和合适的样本量大小。

## 献辞

该专家共识报告要献给曾担任指导委员会和泪膜小组委员会委员的已故的 Juha Holopainen 教授 (赫尔辛基眼实验室、芬兰赫尔辛基大学眼科及其附属医院)，以表彰他在眼表和泪膜领域所做出的杰出科学贡献。

本章节翻译：徐建江 教授

## 财务披露

J. D. Nelson, Chair: TearSolutions (I, C, R), Santen (F, C), Editor in Chief, Ocular Surface (F).

J. P. Craig, Vice Chair: Allergan (Oculeve), Manuka Health NZ (F), E-Swin, CooperVision, Alcon, Optima Pharmaceuticals, OPSM NZ, Akorn, Optimed, Medmont (R); Carl Zeiss Meditec, Eye Institute Auckland (C).

D. A. Sullivan, Organizer: Allergan, Cemptra, GlaxoSmithKline, Novagali/Santen, TearLab, (F); Singularis (I); M.G. Therapeutics (C); Dompé, Fovea, Laboratoire Théa, Lұbris Sanofi/Novartis, (R).

E. Akpek: Allergan (F); Biogen, Seattle Genetics, GSK, Nicox (C).

D. Azar: Novartis/Alcon, Google. Chicago Medical Society (F); Novartis, Google, (I); University of Illinois (E); Alcon/Google (C); Novartis/Alcon/Google (R).

C. Belmonte: Avizorex Pharma, (F) (I) (C) (P) (R); Coopervision (F).

A. J. Bron: Allergan, DiagnosTear, TearLab, Reckitt Benckiser (C); Allergan (R); TearLab (F) (I).

J. A. Clayton: National Institutes of Health (E).

M. Dogru: Otsuka Pharmaceuticals (F), Santen (F).

H. Dua: Novartis (F); GlaxoSmithKline (I); Nicox, Théa, Allergan (C); NuVision (P); Alcon, Allergan, Bausch & Lomb, Nicox, Théa; NuVision (S).

G. N. Foulks: TearLab (I); Eleven Biotherapeutics, Inc; Healios, Inc; Insite Pharmaceuticals, Inc; Kala, Inc; Lexitas, Inc; Parion, Inc; R-Tech Ueno, Inc; and Shire Pharmaceuticals, Inc. (C).

J. A. P. Gomes: Allergan, Alcon, Bausch & Lomb/Valeant, Genon, Pfizer, MSD, Mundipharma (F); Allergan, Bausch & Lomb/Valeant (C).

K. M. Hammitt: N.

L. Jones: Advanced Vision Research, Alcon, Allergan, Contamac, CooperVision, Essilor, Inflammox, Johnson & Johnson Vision Care, Ocular Dynamics, Oculus, Safilens, TearLab, TearScience (F); Alcon, CooperVision, Johnson & Johnson Vision Care (C) (R).

C-K. Joo: N.

Z. Liu: Reilin Co. (C); Santen, Reilin, Alcon (R).

J. J. Nichols: Johnson and Johnson Vision Care (F); Bruder Healthcare Company (F); Alcon (spouse), Allergan (spouse), Eleven Biotherapeutics (spouse), Kala, Oculus (spouse), Sarcodé/Shire (spouse), TearScience (spouse), (F); Alcon (Spouse), Allergan (Spouse), Bausch & Lomb/Valeant (spouse), Eleven Biotherapeutics (spouse), Kala (Spouse), Insite Pharma (spouse), Parion (spouse), Sarcodé/Shire (spouse), ScienceBased Health (spouse), Santen (spouse), Tearfilm Innovations (spouse), (C); Shire (R).

K. K. Nichols: Allergan, Bruder Healthcare Company (spouse) Eleven Biotherapeutics, Johnson and Johnson Vision Care (spouse), Kala, Oculus, Sarcod/Shire, TearScience (F); Alcon, Allergan, Bausch & Lomb/Valeant, Eleven Biotherapeutics, Kala, Insite Pharma, Parion, Sarcod/Shire, ScienceBased Health, Santen, Tearfilm Innovations (C); Shire (Spouse) (R).

G. D. Novack: Aldeyra, Allergan, Allysta, AmorChem, Aurinia Pharm, Auvon, Bausch+ Lomb, CapaBio, Clementia Pharma, Eleven Biotherapeutics, I.com Medical, Kala Pharma, Lexitas Pharma, Lubris, MG Therapeutics, Oculeve, Oyster Point Pharma, Panoptica, Inc., Parion Sciences, Inc., Proteris Biotech, Inc., Senju Pharmaceutical Co., Ltd, Shire Pharmaceuticals, Inc., Sun Pharma, Sylentis, Theravance (C).

V. Sangwan: N.

F. Stapleton: Alcon Laboratories, Allergan, CooperVision, Johnson & Johnson Vision Care, Stiltec (F); Nidek (C).

K. Tsubota: Dai Nippon Insatsu, Echo Denki, JIN Co, Ltd., Kowa Co. Ltd., MediProduct, Inc., Molecular Physiology Chemistry Laboratory, Inc., Novartis Pharma K.K., Oryza Oil & Fat Chemical Co., Ltd., Santen Pharmaceutical Co., Ltd., Toshiba Materials Co., Ltd., WAKASA SEIKATSU Corp. (F); QOV, Inc., Tear Solutions, Tissue Tech Inc., Tsubota Laboratory, Inc. (I); Laboratoires Théa, Novaliq GmbH, SIFI, SpA (C); Functional Visual Acuity Meter, Moisture Glasses, Menisometry Strips, Vitamin D Ointment (P); AMO Japan K.K.; NIDEK Co. Ltd., Otsuka Pharmaceutical Co Ltd; Santen Pharmaceutical Co., Ltd. (R); Ocular Surface Research & Education Foundation (Board of Directors); Qualitas Inc., (Advisory Board); TearSolutions (Advisory Board); Yolia Health (Advisory Board); Metro Biotech (Advisory Board); Nobel Institute of Medical Science; (Spouse's company) (S).

M. D. P. Willcox: Alcon Laboratories, Allergan, CooperVision, Johnson & Johnson Vision Care, Ophtecs (F); Allergan, Minomic International Pty., Ophtecs, Warm Contacts (C); Allergan, Ophtecs (R); Minomic International Pty., Ophtecs (S).

J. S. Wolffsohn: Alcon, Bausch + Lomb, CooperVision, Eaglet Eye, European Union, Eyebag, EMPharma, EyeDocs, Innovate UK, Johnson & Johnson, Medmont, Théa, Optimec, Visioncare Research (F); British Contact Lens Association, University of Houston, Visioncare Research (C); Portable Aberrometer, Contrast Sensitivity Chart (P); Johnson & Johnson Vision Care (R).

## 顾问

A. Tomlinson: N.

F (Financial Support, I (Personal Financial Interest), E (Employment), C (Consultant), P (Patent), R (Recipient), N (No Commercial Relationship), S (non-remunerative).

## 鸣谢

参与 TFOS DEWS II 工作的全体专家诚挚感谢 Amy Gallant Sullivan 女士 (TFOS 执行总裁, 美国), 她为该项工作筹集资金, 她的杰出工作为这项工作的成功奠定了坚实基础; Amy 女士和 Rose M. Sullivan 女士 (TFOS 运营经理, 美国) 帮助组织了个国家专家共识团队和工作; Stephanie Wong 女士 (加拿大滑铁卢大学) 为该项工作提供了卓越的技术援助。

TFOS DEWS II 还得到了以下机构的慷慨捐赠支持:

Alcon, Novartis, Shire, Allergan, Bausch 镁 Lomb, Akorn, CooperVision, Dompe, Horus Pharma, L mbris Biopharma, Oculeve, TearLab, Laboratoires Thea, SIFI, Sun Pharma, Johnson & Johnson Vision Care, Carl Zeiss Meditec, Quint Health, Scope Ophthalmics 和 Senju。

## 参考文献

- [1] Lemp MA. Report of the national eye institute/industry workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21(4):221e32.
- [2] The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the international Dry Eye Workshop. *Ocul Surf* 2007;5(2):75e92.

DRAFT



Contents lists available at ScienceDirect

## The Ocular Surface

journal homepage: [www.theocularsurface.com](http://www.theocularsurface.com)

## TFOS DEWS II 定义和分类报告



Jennifer P. Craig, MCOptom, PhD <sup>a, 1, \*</sup>, Kelly K. Nichols, OD, PhD <sup>b, 1</sup>, Esen K. Akpek, MD <sup>c</sup>,  
 Barbara Caffery, OD, PhD <sup>d</sup>, Harminder S. Dua, MD, PhD <sup>e</sup>, Choun-Ki Joo, MD, PhD <sup>f</sup>,  
 Zuguo Liu, MD, PhD <sup>g</sup>, J. Daniel Nelson, MD <sup>h, i</sup>, Jason J. Nichols, OD, PhD <sup>b</sup>,  
 Kazuo Tsubota, MD, PhD <sup>j</sup>, Fiona Stapleton, MCOptom, PhD <sup>k</sup>

<sup>a</sup> Department of Ophthalmology, New Zealand National Eye Centre, The University of Auckland, Auckland, New Zealand

<sup>b</sup> School of Optometry, University of Alabama, Birmingham, AL, USA

<sup>c</sup> Johns Hopkins University, School of Medicine, Baltimore, MA, USA

<sup>d</sup> Toronto Eye Care, Toronto, ON, Canada

<sup>e</sup> Academic Ophthalmology and Visual Sciences, Division of Clinical Neuroscience, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Nottingham, Nottingham, UK

<sup>f</sup> Department of Ophthalmology, College of Medicine, Catholic University of Korea, Seoul, South Korea

<sup>g</sup> Department of Ophthalmology, Eye Institute of Xiamen University, Xiamen, China

<sup>h</sup> Specialty Care for HealthPartners Medical Group and Clinics, St Paul, MN, USA

<sup>i</sup> University of Minnesota, Minneapolis, USA

<sup>j</sup> Department of Ophthalmology, School of Medicine, Keio University, Tokyo Dental College and Ichikawa Hospital, Tokyo, Japan

<sup>k</sup> School of Optometry and Vision Science, University of New South Wales, Sydney, Australia

## ARTICLE INFO

## 摘要

## Article history:

Received 5 May 2017

Accepted 6 May 2017

## 关键词:

水液缺乏

分类

定义

干眼病

蒸发过强

机制

TFOS DEWS II 定义和分类小组委员会的目标是为干眼病 (DED) 作出循证医学定义并创建相应的现代分类系统。新的定义确认了干眼病是一种多因素的疾病, 认为泪膜稳态的丧失是其病理生理学的中心概念。包括不适或视觉障碍为主诉的更广义的眼部症状在定义中起着重要作用, 因此, 将泪膜不稳定、泪液高渗透压和眼表炎症及损伤的关键病因纳入定义中十分重要。根据新的数据, 神经感觉异常第一次被纳入到定义中。在 DED 分类时, 近期证据支持在病理生理学基础上, 水液缺乏型干眼病和蒸发过强型干眼病可能表现出连续体症状或体征, 因此应将每种类型的要素都考虑到诊断和治疗的方案中。该方案的重点是对有体征和症状的 DED 患者做出积极诊断, 以进行重建稳态的治疗。该方案也考虑到不同的相关表现, 例如有眼表体征但没有相关症状的疾病, 包括感觉功能异常的神经营养性病变, 以及有症状但没有明显眼部体征的病例, 包括神经性疼痛。这种方法的目的不是取代临床评估和判断, 而是有助于临床治疗和研究。

© 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

## 1 简介

过去三十年来, 全世界对于干眼病 (DED) 的认知明显增强。通过许多组织的共同努力, 人们对这种疾病的基础和影响有了很大的了解, 以便继续努力改善患者的临床护理。定义和分类小组委员会已得出一个经过

修订的基于循证医学的干眼病定义, 以及一个与目前对 DED 的整体了解相一致的分类方案。委员会将前期的干眼病定义和分类方案作为起点, 借鉴当今文献中的最新知识, 考虑到 TFOS DEWS II 成员的反应和观点以基于共识的方式, 对其做出修订并解决已发现的缺点。因为认识到干眼病全球共识的价值, 由来自 23 个国家的 TFOS DEWS II 专家组成的定义和分类委员会努力达成了能被普遍理解和翻译的定义。

\* Corresponding author.

E-mail address: [jp.craig@auckland.ac.nz](mailto:jp.craig@auckland.ac.nz) (J.P. Craig).<sup>1</sup> Subcommittee Co-Chair



尽管当代的临床、转化和基础科学文献中的进展阐明了干眼病的特征和致病因素，但是仍有很多相关问题尚无答案。本报告提出了一个更新的干眼病的全球定义和分类方法，以便依据干眼病的现有特点协助其临床管理。报告中肯定了干眼病的主要发病机制亚型为水液缺乏型和蒸发过强型，也提出了亚型常常共同存在并有所重叠。修订的分类系统会建议对潜在的病因因素感兴趣的读者去认真阅读 TFOS DEWS II 病理生理学报告，其中有对潜在的病因因素更加详细的描述。[1]

## 2 定义和分类小组委员会的目标

TFOS DEWS II 定义和分类小组委员会的目标是建立一个 DED 的循证医学定义和现代的分类系统。

## 3 干眼病的历史概况

回顾我们所理解的干眼病历史有助于为最新修订的 DED 定义找到背景。干眼病被正式定义为一种疾病状态仅仅是在 30 余年前。在 20 世纪 90 年代早期至中期，对干眼病的了解到了一个至关重要的时刻，迅速发展这一领域的需求日益凸显。1995 年，NEI / 行业工作组在干眼病临床试验中达成一致并提出了干眼病的第一个定义 [2]。

*“干眼病是泪液缺乏或蒸发过强引起的一种泪膜紊乱，可导致睑裂间眼表损伤，并与眼部不适症状有关。”*

重要的是，这个早期的定义确定了泪膜质量和泪液量的相关性是干眼病的一个病因。对于很多人来说，1995 年的定义和报告为临床、转化和基础研究提供了一个蓝图，将该领域的研究推向了新水平。值得注意的是，该定义中使用了“紊乱(disorder)”一词而非“疾病(disease)”。

在类似思路指导下，2006 年 Delphi 法共识小组提出了一个反映 DED 当中泪液量和质关系的新表述，即“泪液功能失调综合征”。按照同样的方法，由此建立了用于指导有或无明显临床炎症的干眼病治疗的分类系统 [3]。

2007 年，TFOS 经过历时 3 年的基于国际共识的卓越工作，发表了第一版 TFOS DEWS 干眼病定义 [4]。在最初的 NEI/行业报告发表后不到 10 年，干眼病的研究取得了重大进展。在大量的文献研究以及对诊断和治疗方法愈加关注的基础上，TFOS 提出了一个以临床特点和相关体征为主的 DED 修订定义 [4]。

*“干眼病是一种多因素的泪液和眼表疾病，能够引起不适、视觉障碍和泪膜不稳定，并可能对眼表造成损害。干眼病常伴有泪膜渗透压增加和眼表炎症。”*

最初的 TFOS DEWS 报告首次确认干眼病确实是一种多因素的疾病。而且再次强调了症状的确很重要，但其症状不仅包括不适症状，还包括一过性视觉障碍。尽管根据症状和泪膜不稳定以及疾病伴随的泪膜渗透压增加和炎症描述了干眼病的后遗症，但该定义并未阐述 DED 的发病机制或病因。尤其是，渗透压增加和炎症被认为是偶然的，与疾病无因果关系。

## 4 干眼病的定义

### 4.1 关键考虑因素

经过小组委员会的初步讨论，在 2015 年底进行了一项 TFOS DEWS II 成员调查，特别询问了原始的 DEWS 定义是否可行，是否应继续保留作为 DEWS II 的定义。在反馈意见中，77% 的人支持修改定义。在必选问题中，受访者表示支持对原始 DEWS 定义进行简化或删减，还有近 2/3 的会员提出额外的反馈，提出了具体的建议意见。

具体而言，TFOS DEWS II 成员承认炎症和高渗透压在 DED 病因中的重要作用，但对将这些精确术语纳入定义提出异议，他们认为需要这些病理生理特征的临床表现用于干眼病的明确诊断。为了解决这一问题以及其它问题，定义和分类小组委员会(协调和指导委员会)的一组代表于 2016 年 12 月在明尼苏达州圣保罗(美国)举行会议，通过对所有提交的 TFOS DEWS II 报告进行审查后，最终确定分类小组委员会提出的定义。

会上讨论了一些关键点，包括承认除了眼表或泪液成分不足外，眼睑和眨眼异常等多种因素也可能导致泪膜稳态的丧失。[1,5]。这些改变能够导致局部或整体泪膜不稳定以及由眼表蒸发过强引起的泪液高渗，这些被视为是寻找 DED 发病机理和其“恶性循环”的重要切入点[4,6,7]。由于很难描述这种复杂的眼表和泪膜环境精确的相互作用，因此，将疾病的预期结果(临床上可测量的泪膜稳态破坏)以及强调定义中的关键病因因素被认为是有价值的。发病因素对最大限度的确定干眼病诊断非常重要，并可鉴别干眼病与其它眼表疾病。在稳态失衡情况下，出现潜在改变的广度可以使临床医生、研究者、行业代表和/或管理机构能够根据所调查的具体干眼病因自主选择最适合的特征作为观察指标。在整个定义发展过程中，集中建立一个足够广义的定义及分类，这对于干眼病研究领域的发展和灵活性意义重大。

在过去的十年中，越来越多的证据表明神经感觉异常在 DED 的认识和治疗中可能起着重要作用。神经性疼痛是由躯体感觉神经系统的显性损伤造成(有别于 DED)。伤害性疼痛是对局部组织损伤的反映。角膜疼痛感受器能够将躯体感觉“疼痛”信息传递至中枢神经系统，其可能被反复的生理刺激或有害刺激物(例如，高渗透压或炎症)致敏[8]。尽管神经感觉异常在 DED 的病理生理通路中的确切作用尚不明确，有待进一步研究阐明，他们的潜在研究价值值得肯定。



#### 4.2 定义的其他考虑因素

在临床上，干眼病常常被描述为“慢性”和“进展性”，但目前没有充分的证据支持将这类术语纳入定义中。尽管可以在定义中省略这类术语，但是需要未来进行更多的包括干眼病自然病程的研究以完善定义术语。

#### 4.3 TFOS DEWS II 修订定义

总而言之，TFOS DEWS II 成员认为在现有证据基础上的定义需要认识到 DED 的多因素特点，并且一致认为 DED 的统一因素是泪膜稳态的失衡。包括不适或视觉障碍或两者均有的眼部症状仍然是疾病的主要特点。正如病理生理学和泪膜报告中所描述的，泪膜不稳定、高渗透压、眼表炎症和眼表损伤等关键病因在干眼病理循环过程中都具有重要的价值，且每个病因都可以是该过程的切入点 [1,5]。根据越来越多的文献报道，神经感觉异常在疾病发病机制中的作用也值得纳入定义[8]。

由此得出了改良的 TFOS DEWS II 全球干眼病定义：

*“干眼是一种由多种因素导致的眼表疾病，它的主要特征是泪膜失衡合并眼部的多种症状。其病因包括泪膜的不稳定和高渗透压，眼表的炎症和损伤，以及神经感觉的异常”*

### 5 术语描述

定义中使用的术语，包括措辞、词顺、着重点和公认的含义对建立一个国际公认的适合被翻译成多种语言的定义至关重要。下面将依次介绍各个术语。

#### 5.1 多因素

2007 年的 DEWS 报告将干眼病定义为一个不以单一过程、体征或症状为特征的复杂的多因素疾病。在医学术语中，多因素是指具有或起源于许多不同相互作用的原因或影响，正如 DED 病例一样。

#### 5.2 疾病

自 2007 年，定义将干眼病定为一种疾病。尽管“疾病”的定义各不相同，但是它通常被理解为一种结构或功能的紊乱或一种导致特定体征或症状的疾病状态。从患者护理的角度，以及提高全球对于干眼病作为一种病理和影响生活质量的病症的意识，在定义中保留“疾病”这一术语很重要[9]。

#### 5.3 眼表

与前期 TFOS 报告相一致，在这一定义中，眼表被定义为由眼和眼附属器组成，包括角膜、结膜、眼睑、睫毛、泪膜、主和副泪腺以及睑板腺。因此，泪液，包括在生成时作为单独成分而言，或者作为眼表的泪膜，都纳入在“眼表”术语中。

#### 5.4 泪膜稳态

泪膜在润滑和保护眼表中起重要作用，并为最佳视觉效果保持光滑的屈光面[5]。生理上，稳态描述了机体中与其各种功能以及体液和组织的化学组成有关的平衡状态 [12]。在 DED 中，泪膜稳态失衡这一概念肯定了泪膜和眼表可能发生许多不同的变化。[5]，其对应一个或多个干眼病的潜在病因[1]。稳态失衡被认为是描述 DED 发展的基础过程的统一特性。

#### 5.5 症状

1995 年的干眼病定义将不适定义为干眼病相关的主要症状反应[2]，2007 年的定义扩大了症状的概念，将视觉障碍包括在内。不同语言和文化之间的术语不同，例如，“异物感眼”或“刺痛眼”在中文普通话中并不常被报道或理解[13]，眼部症状仍是 DED 的基本组成。最初的 TFOS DEWS 报告保留了定义中的不适这个术语，但将症状的概念扩展到包括视觉障碍，认为患者所述的瞬间模糊与泪表质量的破坏相关[4]。TFOS DEWS II 认为不适和视觉障碍症状均为 DED 的基础，但为了避免局限性和使全球相关性最大化，目前的定义选择了“...合并眼部的多种症状”这一短语，以涵盖与 DED 相关的更广泛的可能症状。

#### 5.6 病因学作用

“病因学作用”一词强调了参与途径的概念，而不建议将具体特点作为测试结果或所需的诊断要素。

NEI/专业工作组  
1995  
干眼分类

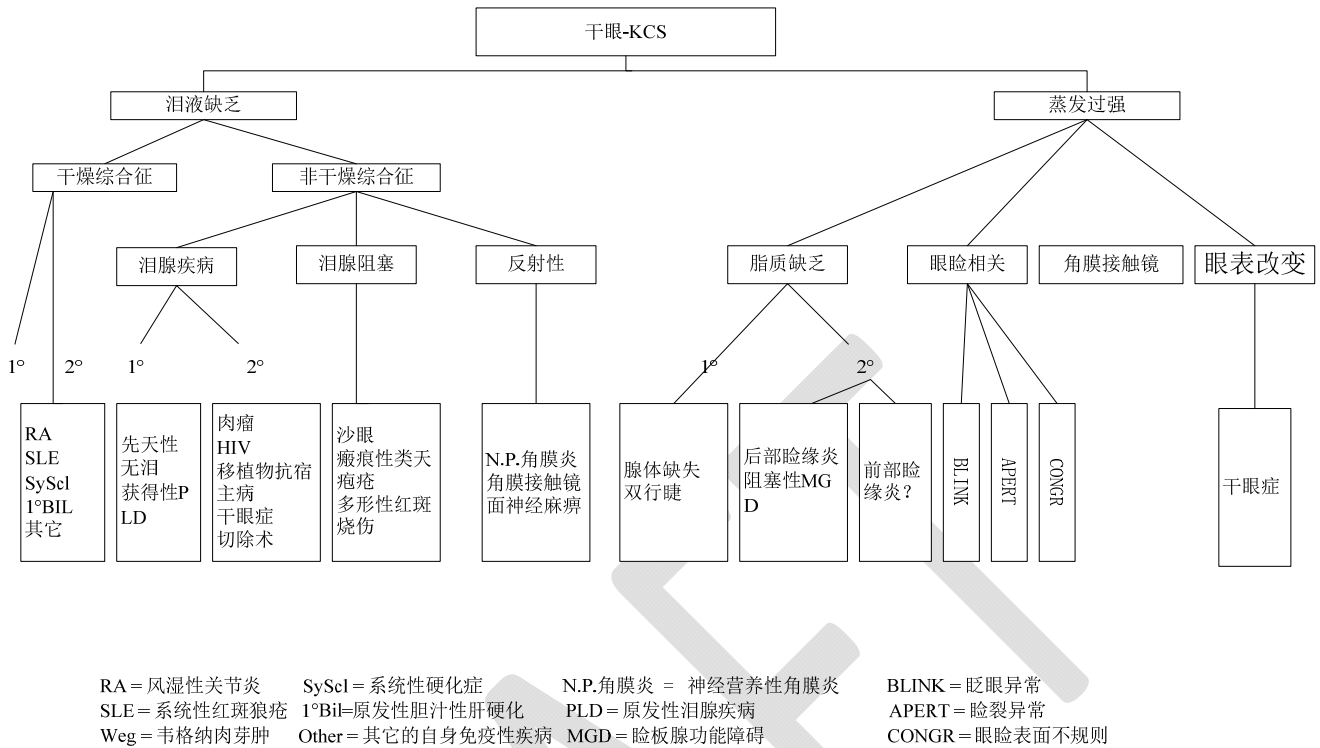


图. 1 1995年的干眼病分类[2]. 由《眼&角膜接触镜》期刊（前期为 CLAO J）允许刊登。

## 6 干眼病的分类方案

### 6.1 历史背景

干眼病的分类方案是为了指导诊断和最终通过合适的治疗来改善患者护理。NEI / 行业报告（图 1）[2]将干眼病分为泪液缺乏和蒸发过强两大主要类别，并提出假设：在亚分类中，一系列的内在和外在病因在这些类别中引起干眼病的发生发展。

TFOS DEWS 报告（图 2）中的分类方法保留了两大主要类别，泪液缺乏和蒸发过强，尽管“泪液缺乏”被重新定义为更具体的“水液缺乏”[4]。可能的疾病病因在亚分类树状图中列出。

### 6.2 前期分类方案面临的挑战

在 TFOS DEWS II 的过程中，突出了一些原始 DEWS 分类方案解读的问题。第一，与干眼病的主要分类相关的问题：因为 DED 周而复始，自我持续的特性，泪液量和质的缺陷并存并不罕见。不管从哪个切入点进入，一旦进入“恶性循环”，继之而来的泪膜不稳定、高渗透压和炎症便会带来更多的有害改变，这常常使水液缺乏和蒸发过强的发病机制之间不易区分 [1]。

尽管在初版 DEWS 病理生理过程报告的文本和示意图中均提及水液缺乏和蒸发过强之间存在潜在重叠 [4]，但是很多人依然通过将水液缺乏和蒸发过强描述成不同的类别而感觉其两者互相独立。过去 10 年的

科学研究证据表明自 DEWS 以来的基本认识没有很大的改变，但是很明确的是，讨论认为通过保证这两种类别之间的潜在重叠以解决分类方案相关的常见误解在 TFOS DEWS II 中很重要。

第二，关于 DEWS 亚分类区内一些病症位置的准确性的问题。纳入现有亚类的目的是协助临床医生制定合适的治疗计划。然而，近期证据显示一些病症可以被列在一个以上的标题下。例如，在 1995 和 2007 的报告 [2,4] 中，干燥综合征被专门归类在水液缺乏类型中，但是现在越来越多地被认为同时具有蒸发过强因素，这主要是与影响泪液—脂质功能的睑板腺功能障碍（MGD）有关 [14]。

此外，DED 诊断的特异性也是非常重要的问题，特异性诊断可以避免将其它眼表疾病误诊为 DED。诊断的非特异性会增加治疗失败的风险，不仅会使患者和医生失望，而且会因为缺乏准确的纳入标准而危及临床试验的结果和新型治疗方法的监管批准。

### 6.3 建立修订的分类方案

现在的报告通过在方案中指出水液缺乏和蒸发过强的干眼病诊断是连续存在的而不是独立存在的，从而试图去除干眼病分类中的排他观点。在诊断 [15] 和治疗 [16] 中，都应当将每种因素考虑在内。

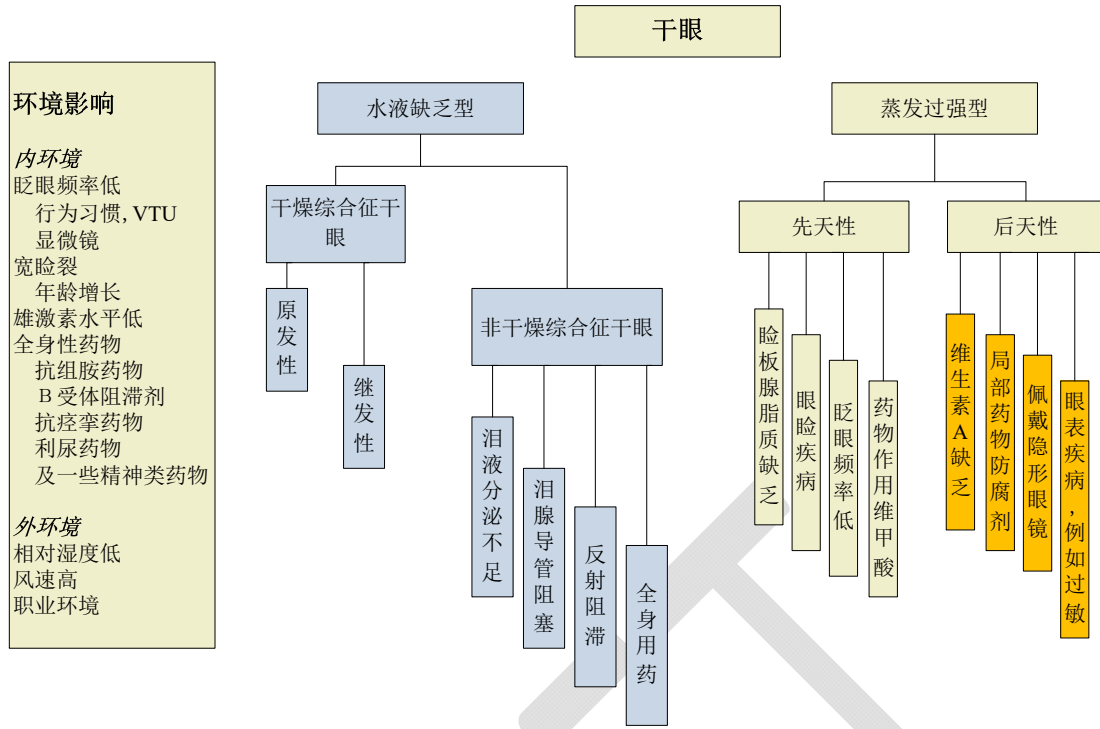


图. 2 2007年 DEWS 报告中的干眼病分类 [4]. 由《眼表》期刊允许刊登。

这种干眼病分类方案将三种因素均纳入其中，以提供 DED 明确的诊断方法（详见诊断方法学报告） [15]，从中可以考虑各种病因（详见病理生理学报告） [1] 并制定合适的治疗计划（见管理和治疗报告） [16]。对易混淆为 DED 的眼表疾病的鉴别诊断为合理治疗增加了成功的机会，同时可揭示导致 DED 的共同因素并受到合理治疗。

TFOS DEWS II 的病理生理学报告[1]建议进行亚分类，以描述 DED 广泛的可能的亚类，并暗示它们的主要病因存在于在水液缺乏和蒸发过强中。重要的是，根据不同 TFOS DEWS II 报告中总结的证据，分类方案也考虑到了一些没有明显体征但有干眼病症状的患者，或者表现出明显的体征但没有干眼病症状的患者[8,17]。

图 3 根据对 DED 病理生理学的现有了解整合了临床决策方法，其旨在提高眼保健医生的对潜在 DED 分类的准确性。

### 7 干眼病分类的术语

与 DED 的定义一样，首先明确了分类方案中详细的术语描述。下面的部分介绍并描述了 2017 年干眼病分类（图 3）的具体内容。

#### 7.1 干眼病

20 多年的研究和无数的接诊病人促进了对 DED 理解的演变。与定义相一致，DED 的分类认识到在诊断 DED 时，症状和相关眼表体征的必要性。在这里所列出的分类中，DED 有别于其它眼表疾病，还存在有症状无体征，或者是有体征无症状的 DED。

#### 7.2 其它眼表疾病的鉴别诊断

眼表疾病是一个广泛的类别，包括很多眼表病症，其中有些与 DED 相似或相仿，很多能够与 DED 同时出现[15]。因为复杂性和重叠性，干眼病常常被作为排除性诊断。TFOS DEWS II 诊断方法学报告提出了“分类问题” [15]，结合临床表现，可用于鉴别诊断其它可能需要具体治疗的眼表疾病，缓解可能由 DED 导致的症状和体征。

值得注意的是，很多眼表疾病可能与干眼病共同存在，因此应采用分部治疗方法，并有必要在之后随访监测体征和症状。例如，兔眼征的症状和泪膜改变可能与 DED 表现相同，它是由于眼睑和眼球位置相对异常，不能形成稳定的泪膜所致。然而，单独采用干眼病治疗方案不可能成功，因为不同时治疗兔眼征就不能够彻底解决眼表问题。相反，通过手术治疗兔眼征重建眼睑—眼球的正常位置有可能完全解决干眼病的症状和体征，而不需要专门的干眼病治疗[16,19]。因此有必要进一步研究共同存在的引起“继发性”干眼病的眼表疾病。

#### 7.3 无体征的症状：神经性疼痛

疼痛和感觉小组委员会报告描述了一种由于躯体感觉系统病变或疾病引起的神经性疼痛的临床表现，这种眼部疼痛症状与临床体征不相符[8]。这是诊断时很重要的鉴别点，所需的疼痛治疗不在 DED 治疗范围[8]。

### 7.4 无体征的症状：临床前期干眼病症状状态

没有临床体征但是症状与 DED 一致，特别是当症状为间歇性的时候，可能说明是临床前期干眼病症状状态，或者正在出现的发作性干眼病。建议连续评估体征的发展，并通过教育和预防控制症状。并且有必要研究评估这一患者群体短期和长期预防效果的自然病史[9]。与那些没有症状的人相比，确定这些患者是否为医源性 DED 的高危人群，这值得进一步去研究 [17]。

### 7.5 无症状的体征：角膜敏感性降低

对于有体征但是无不适症状的眼表疾病患者，要考虑是否需要干眼病治疗。继发于长期 DED 的角膜神经损伤是公认的现象，以及继发的角膜敏感度的降低可能掩盖不适症状。感觉功能异常是潜在疾病的一

种作用。对于存在的其它角膜敏感性降低的角膜疾病，也应当予以相应的治疗[17]。

### 7.6 无症状的体征：易患干眼病

例如，在白内障或屈光手术的术前检查中发现的无症状的眼表改变，可能是干眼病的早期表现，术后有可能发生有症状 DED[17]。如医源性报告中所详述的，应当考虑疾病的预防性治疗[17]。近期报道称，在高加索人群中，无症状 MGD 的患病率是有症状 MGD 的两倍[20]。关于 DED 自然病程的数据有限，但其症状随着年龄的增长而更加常见 [9]，且 MGD 的患者更容易出现随时间延长而加重的症状 [21]，故均应当进行干预。

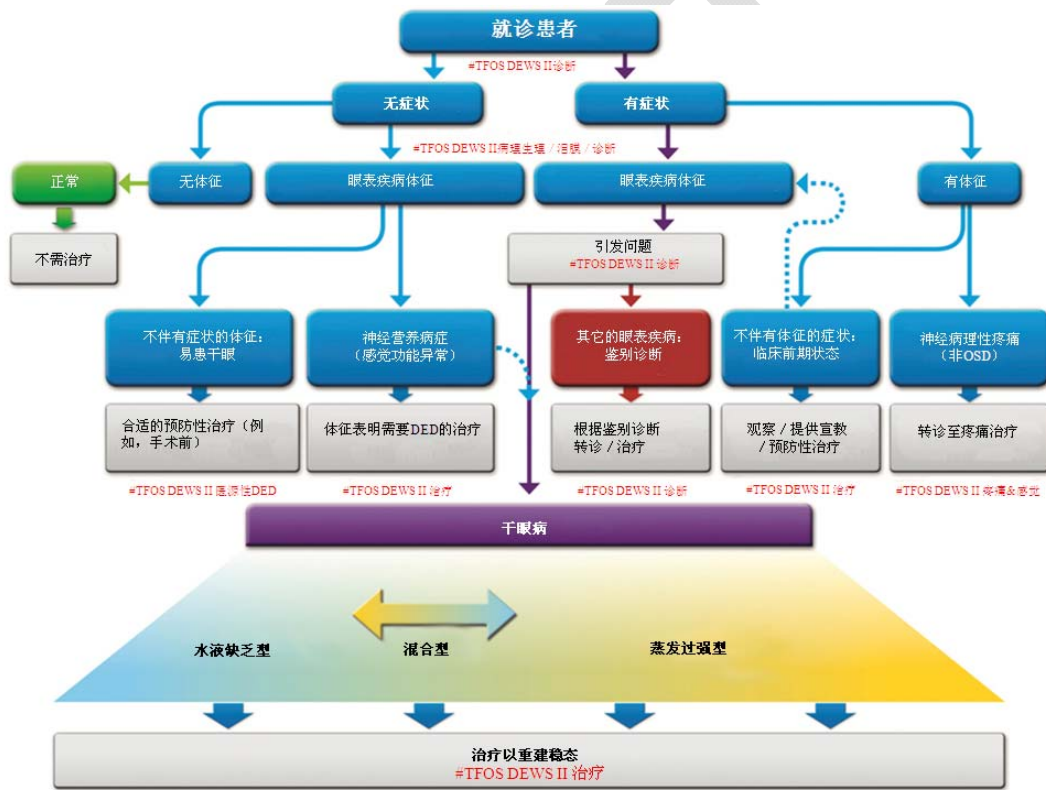


图. 3 干眼病的分类 (DED). 图片的上半部分代表临床决策方法，从评估症状开始，然后检查眼表疾病的体征。DED 有症状和体征，并且能够通过使用分类问题和辅助检查与其它眼表疾病相鉴别[15]。诊断亚型和传统的干眼病治疗策略 [16] 适用于这一组 DED [15]。有症状无临床体征的患者不属于这一组 DED，但是属于临床前期干眼病或神经病理性疼痛（非眼表疾病）。相反的，有体征的无症状者属于角膜敏感性差的患者，或有前期症状，这些患者有随时间或刺激而发展成有症状 DED 的风险，例如在眼科手术之后 [17]。图 3 的下半部分代表 DED 的病因学分类，强调了两个主要但非互相排斥的类别：水液缺乏型干眼病（ADDE）和蒸发过强型干眼病（EDE） [4]。流行病学和临床证据表明 DED 的主要属性是蒸发过强 [1, 9, 18]，在图 3 中反映为 EDE 较 ADDE 比例大。可能 ADDE 的发生不伴有明显的 EDE 迹象，反之亦然。然而，随着 DED 的进展，ADDE 和 EDE 两种因素都可能会在临床上表现的越来越明显[14]。虽然图 3 没有进一步详细将 ADDE 和 EDE 进行亚分类，但是正如病理生理学报告 [1] 中所详细介绍的，其与很广泛的病症相关。ADDE 描述了影响泪腺功能的病症。而 EDE 包括眼睑相关（例如，MGD 和眨眼相关）或眼表相关（例如，粘蛋白和角膜接触镜相关）的病因。病理生理学的细节（病因学的分类较 EDE 和 ADDE 更详细）将在 TFOS DEWS II 的病理生理学报告 [1] 和泪膜报告 [5] 中进一步详细介绍，诊断和治疗方法也在各自的 TFOS DEWS II 报告中进行了描述 [15,16]。

## 8 干眼病的病因分型

图 3 (下半) 的分类方案依据于主要的、但常有重叠的水液缺乏型和蒸发过强型进行分类。依据现有认识, DED 的蒸发过强因素比水液缺乏因素更加常见, 故 DED 在图上的面积比 ADDE 更大[14,18]。确实, MGD 作为 EDE 的原因之一, 在临床和基于人口的研究中是干眼病的首要原因[18,22,23]。两端的阴影密度表明在一些病例中 ADDE 的出现可以不伴有可观察到的 EDE, 反之亦然。然而, 随着疾病的进展, 两种因素都可能会在临床上表现的越来越明显。水液缺乏是指影响泪腺的病症, 而蒸发过强性干眼病则与影响眼睑(如, MGD 和眨眼异常)或眼表(如, 粘蛋白缺乏相关或佩戴角膜接触镜)的疾病有关。在病理生理学报告中详细描述了病因学分类 [1]。尽管在确定个体患者最有可能的致病因素组合时考虑到所有方面很重要, 但是在重建泪膜和眼表稳态的治疗中, 主要分类(病因)有助于制定最初的治疗方法 [4], 以达到最适合的治疗方案。

## 9 未来的研究方向

在过去的 20 年中, 由于对 DED 的病理生理学深入了解, 其定义和分类发生了很大的演变。通过继续研究能够进一步增强对 DED 的了解, 包括干眼病自然病程的前瞻性分析, 包括每个疾病主要亚型中治疗和不治疗的 DED、无症状或无体征的干眼病以及对 DED 和与其重叠或伪装疾病之间关系的更详细的了解。在这段时间, 这一领域发生了很大的演变, 未来十年对下一代干眼病医生和研究者同样意义重大。

本章节翻译: 晏晓明 教授

## 财务披露

J. P. Craig, Vice Chair: Oculeve, Allergan, Manuka Health NZ, E-Swin, CooperVision, Alcon, Optima Pharmaceuticals, OPSM NZ, Akorn, Medmont (F); Carl Zeiss Meditec, Eye Institute Auckland (C).

K. K. Nichols: Allergan, Bruder Healthcare Company (spouse) Eleven Biotherapeutics, Johnson and Johnson Vision Care (spouse), Kala, Oculus, Sarcod/Shire, TearScience (F); Alcon, Allergan, Bausch & Lomb/Valeant, Eleven Biotherapeutics, Kala, Insite Pharma, Parion, Sarcod/Shire, ScienceBased Health, Santen, Tearfilm Innovations (C); Shire (Spouse) (R).

J. Nichols: Johnson and Johnson Vision Care (F); Bruder Healthcare Company (F); Alcon (spouse), Allergan (spouse), Eleven Biotherapeutics (spouse), Kala, Oculus (spouse), Sarcod/Shire (spouse), TearScience (spouse), (F); Alcon (Spouse), Allergan (Spouse), Bausch & Lomb/Valeant (spouse), Eleven Biotherapeutics (spouse), Kala (Spouse), Insite Pharma (spouse), Parion (spouse), Sarcod/Shire (spouse), ScienceBased Health (spouse), Santen (spouse), Tearfilm Innovations (spouse), (C); Shire (R).

B. Caffery: Allergan (F); Allergan, Latician (C); Allergan (R).

H. Dua: Novartis (F); GlaxoSmithKline (I); Nicox, Théa, Allergan (C); NuVision (P); Alcon, Allergan,

Bausch & Lomb, Nicox, Théa; NuVision (S).

E. Akpek: Allergan (F); Biogen, Seattle Genetics, GSK, Nicox (C).

K. Tsubota: Dai Nippon Insatsu, Echo Denki, JIN Co, Ltd., Kowa Co. Ltd., MediProduct, Inc., Molecular Physiology Chemistry Laboratory, Inc., Novartis Pharma K.K., Oryza Oil & Fat Chemical Co., Ltd., Santen Pharmaceutical Co., Ltd., Toshiba Materials Co., Ltd., WAKASA SEIKATSU Corp. (F); QOV, Inc., Tear Solutions, Tissue Tech Inc., Tsubota Laboratory, Inc. (I); Laboratoires Théa, Novaliq GmbH, SIFI, SpA (C); Functional Visual Acuity Meter, Moisture Glasses, Menisometry Strips, Vitamin D Ointment (P); AMO Japan K.K.; NIDEK Co. Ltd., Otsuka Pharmaceutical Co Ltd; Santen Pharmaceutical Co., Ltd. (R); Ocular Surface Research & Education Foundation (Board of Directors); Qualitas Inc., (Advisory Board); TearSolutions (Advisory Board); Yolia Health (Advisory Board); Metro Biotech (Advisory Board); Nobel Institute of Medical Science; (Spouse's company) (S).

C-K. Joo: N.

Z. Liu: Reilin Co. (C); Santen, Reilin, Alcon (R).

J. D. Nelson, Chair: TearSolutions (I, C, R), Santen (F, C), Editor in Chief, Ocular Surface (F).

F. Stapleton: Alcon Laboratories, Allergan, CooperVision, Johnson & Johnson Vision Care, Stiltec (F); Nidek (C).

F (Financial Support), I (Personal Financial Interest), E (Employment), C (Consultant), P (Patent), R (Recipient), N (No Commercial Relationship), S (non-remunerative).

## Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge the additional contributions of Anthony J. Bron, Gary N. Foulks, Lyndon Jones, James S. Wolffsohn and Mark D.P. Willcox in refining the definition, and to Nino Longo (Catania, Italy) and Sabrina Zappia (Rome, Italy) for illustrative assistance with Fig. 3.

## 参考文献

- [1] Bron AJ, dePaiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II Pathophysiology report. *Ocul Surf* 2017;15:438e510.
- [2] Lemp MA. Report of the national eye institute/industry workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21(4):221e32.
- [3] Behrens A, Doyle JJ, Stern L, Chuck RS, McDonnell PJ, Azar DT, et al. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25(8):900e7.
- [4] The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop. *Ocul Surf* 2007;2007(5):75e92.
- [5] Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev G, Holopainen J, Laurie G, Millar T, et al. TFOS DEWS II Tear Film report. *Ocul Surf* 2017;15:366e403.
- [6] Baudouin C. A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface. *J Fr Ophthalmol* 2007;30:239e46.
- [7] Baudouin C, Messmer EM, Aragona P, Geerling G, Akova YA, Benitez-del-Castillo J, et al. Revisiting the vicious circle of dry eye disease: a focus on the pathophysiology of meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol* 2016;100(3):300e6.
- [8] Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, Brock JA, Begley CG, Bereiter DA, et al. TFOS DEWS II pain and sensation report. *Ocul Surf* 2017;15:404e37.
- [9] Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II Epidemiology report. *Ocul Surf* 2017;15:334e65.
- [10] Nichols JJ, Willcox MD, Bron AJ, Belmonte C, Ciolino JB, Craig JP, et al. The TFOS international workshop on contact lens discomfort: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:TFOS7e13.
- [11] Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, Craig JP, McCulley JP, Den S, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol*

- Vis Sci 2011;52(4):1930e7.
- [12] Merriam-Webster Dictionary 2016. <https://www.merriam-webster.com>.
- [13] Chao C, Golebiowski B, Cui Y, Stapleton F. Development of a Chinese version of the ocular comfort index. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(6):3562e71.
- [14] Shimazaki J, Goto E, Ono M, Shimmura S, Tsubota K. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjögren syndrome. *Ophthalmology* 1998;105(8): 1485e8.
- [15] Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf* 2017;15:539e74.
- [16] Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy report. *Ocul Surf* 2017;15:575e628.
- [17] Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C, Efron N, Hirayama M, Horwath-Winter J, et al. TFOS DEWS II Iatrogenic report. *Ocul Surf* 2017;15:511e38.
- [18] Lemp MA, Crews LA, Bron AJ, Foulks GN, Sullivan BD. Distribution of aqueousdeficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea* 2012;31(5):472e8.
- [19] Lasky RL, Lock B, Speaker M. Nocturnal lagophthalmos: an overview and classification. *Ocul Surf* 2006;4(1):44e53.
- [20] VISO E, Rodríguez-Ares MT, Abelenda D, Oubi-na B, Gude F. Prevalence of asymptomatic and symptomatic meibomian gland dysfunction in the general population of Spain. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(6):2601e6.
- [21] Liener JP, Tarko L, Uchino M, Christen WG, Schaumberg DA. Long-term natural history of dry eye disease from the Patient's perspective. *Ophthalmology* 2016;123(2):425e33.
- [22] VISO E, Gude F, Rodríguez-Ares MT. The association of meibomian gland dysfunction and other common ocular diseases with dry eye: a populationbased study in Spain. *Cornea* 2011;30(1):1e6.
- [23] Tong L, Chaurasia SS, Mehta JS, Beuerman RW. Screening for meibomian gland disease: its relation to dry eye subtypes and symptoms in a tertiary referral clinic in Singapore. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:3449e54.





## TFOS DEWS II 生理性别、社会性别和激素报告



David A. Sullivan, PhD <sup>a, 1, \*</sup>, Eduardo M. Rocha, MD, PhD <sup>b</sup>, Pasquale Aragona, MD, PhD <sup>c</sup>,  
Janine A. Clayton, MD <sup>d</sup>, Juan Ding, OD, PhD <sup>e</sup>, Blanka Golebiowski, PhD <sup>f</sup>,  
Ulrike Hampel, MD <sup>g</sup>, Alison M. McDermott, PhD <sup>h</sup>, Debra A. Schaumberg, ScD, OD <sup>i, j</sup>,  
Sruthi Srinivasan, PhD <sup>k</sup>, Piera Versura, BSD <sup>l</sup>, Mark D.P. Willcox, PhD, DSc <sup>f</sup>

<sup>a</sup> Schepens Eye Research Institute, Massachusetts Eye and Ear, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

<sup>b</sup> Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

<sup>c</sup> Department of Biomedical Sciences, Ocular Surface Diseases Unit, University of Messina, Messina, Sicily, Italy

<sup>d</sup> National Institutes of Health Office of Research on Women's Health, Bethesda, MD, USA

<sup>e</sup> Schepens Eye Research Institute, Massachusetts Eye & Ear, Department of Ophthalmology, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

<sup>f</sup> School of Optometry and Vision Science, University of New South Wales, Sydney, Australia

<sup>g</sup> Department of Ophthalmology, University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, Mainz, Germany

<sup>h</sup> The Ocular Surface Institute, College of Optometry, University of Houston, Houston, TX, USA

<sup>i</sup> Harvard School of Public Health, Boston, MA, USA

<sup>j</sup> University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, UT, USA

<sup>k</sup> Centre for Contact Lens Research, School of Optometry, University of Waterloo, Ontario, Canada

<sup>l</sup> Department of Specialized, Experimental, and Diagnostic Medicine, University of Bologna, Bologna, Italy

### ARTICLE INFO

### 摘要

#### Article history:

收稿: 2017/4/12

接受: 2017/4/16

#### 关键词:

TFOS

DEWS II

干眼病工作组

干眼病

生理性别

社会性别

激素

干眼病 (DED) 最显著的特征之一是女性比男性发病率高。事实上, 女性是发生 DED 的重要危险因素。DED 患病率的性别相关差异在很大程度上归因于性激素 (如雄激素、雌激素)、下丘脑—垂体激素、糖皮质激素、胰岛素、胰岛素样生长因子 1 和甲状腺激素以及性别染色体补体、性别特异性常染色体因子和表观遗传学 (如, microRNA) 的影响。

除了生理性别外, 社会性别也是 DED 的一个危险因素。“社会性别 (Gender)”和“生理性别 (sex)”经常可以互换使用, 但两者显著不同。“社会性别 (Gender)”是指一个人作为男人或女人的自我认知, 而“生理性别 (sex)”则根据个体的生物学特征区分男性和女性。社会性别和生理性别均影响 DED 的风险、疾病表现、免疫反应、疼痛、求医行为、治疗选择以及眼健康的方方面面。

总之, 生理性别、社会性别和激素在眼表及眼附属器调控以及 DED 性别差异中发挥重要作用。此份分委会报告的目的是对此种作用进行综述和评价, 对未来的研究方向进行展望和指引, 以推进我们对生理性别、社会性别、激素和 DED 之间相互关系的了解。

© 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

### 1 引言

干眼病 (DED) 最显著的特征之一就是女性比男性发病率高[1,2]。事实上女性是发生 DED 的一个显著危险因素[1,2]。在所有眼病或眼部功能中

均存在这种性别相关差异, 因此不应感到惊奇。人体几乎每个细胞、组织和器官均存在这种性别相关的差异, 包括循环、呼吸、消化、肾功能、代谢、神经和内分泌相关的各个组织[3]。自 1875 年起, 共发表了超过 65 万篇研究性别基础和/或临床影响的科研文章。

\* Corresponding author.

E-mail address: [david.sullivan@schepens.harvard.edu](mailto:david.sullivan@schepens.harvard.edu) (D.A. Sullivan).

<sup>1</sup> Subcommittee Chair



人们知晓生理性别对眼部有影响已有接近 2500 年。与生理性别有关的疾病包括眼睑痉挛、眼睑水肿、结膜炎、角膜炎、疱疹活化、角膜溃疡、虹膜炎、白内障、青光眼、弱视、视野盲点、视神经炎、视神经萎缩和盲[4]。正如 1888 年一本关于临床眼科学的专著所述：“男性绝对不会像女性那样容易患眼部疾病”[5]。

自从那时起，研究者就发现了两性之间眼部存在众多差异，大部分这种差异都是性激素造成的（即雄激素、雌激素和孕激素）。例如，在睑板腺、泪腺、结膜、角膜、前房、虹膜、睫状体、晶状体、玻璃体和视网膜中均存在生理性别相关差异，且已证实性激素发挥重要作用。这些激素可能是通过经典的膜受体介导途径影响眼部的多个结构和功能，包括组织形态学、基因表达、蛋白质合成、上皮细胞动力学、泪液水液成分分泌、脂质生成、粘蛋白分泌、泪膜稳定性、眨眼速率和免疫功能[6-17]。生理性别和/或性激素也与许多眼部疾病（包括 DED、睑板腺功能障碍（MGD）、伤口愈合、角结膜炎、角膜移植免疫排斥和角膜病变）的发生、发展和/或治疗有关[18-23]。

生理性别相关的眼部差异不仅仅是由于性激素的影响。正如本报告所述，下丘脑—垂体激素、糖皮质激素、胰岛素、胰岛素样生长因子 1 和甲状腺激素也对这些性别相关差异存在显著的影响。此外，生理性别相关的差异可能来自于性染色体补体，包括母源影响的差异、X 染色体基因剂量（例如 X 失活）和 Y 染色体非重组区域的基因[24-30]，以及性别特异性常染色体因子和表观遗传学（例如 microRNA[miRNA]、DNA 甲基化和乙酰化、组蛋白修饰）[24,31,32]。

需要注意的是，这里使用“生理性别（sex）”这个词是有原因的。虽然“社会性别（Gender）”和“生理性别（sex）”经常互换使用，但两者显著不同。如美国医学研究院[3]所述，生理性别是指根据生殖器官和染色体补体所赋予功能的生物体的分类，一般为男性或女性。社会性别是指一个人作为男性或女性的自我表现，或社会机构根据个体的社会性别表现而对该个体做出的回应。社会性别源于生物学，受到环境与经验的影响而塑造。换句话说，生理性别根据个体的生物学特征区分男性和女性。社会性别反过来反映了社会塑造和预期的性别特征，如男性是充满男子气概的，而女性则是娇柔的。此外，社会性别是动态变化的，与情境相关，并且在一定范围内起作用。

在科学研究中正确使用生理性别和社会性别的描述有助于更加准确的评估、测量和报告男女间差异。在大多数非人类动物研究中，应该使用生理性别。在整个科学界中有意识的区分生理性别和社会性别有助于政策制定者的采纳和传播给公众。

实际上，生理性别和社会性别都会影响健康和疾病，以及患者对自身健康的认知。此外，社会性别还会影响个体获取医疗保健服务的方式和互动关

系。许多健康问题的两性不一致<sup>2</sup>都与性别有关[33]。眼健康差异由许多原因引起，其中一些原因已知因素，其中一些原因仍有待确定。两性差异源于生物、行为/知觉、文化和社会的一系列影响。因此，在本报告中，我们考虑生理性别和社会性别两个方面，两者既相互联系又相互区别，都对健康和健康的两性差异有显著影响。社会性别和生理性别影响 DED 的风险、疾病表现、免疫反应、疼痛、求医行为、治疗选择以及眼部健康的方方面面[33]。

总之，生理性别、激素和社会性别在眼表及眼附属器调控以及 DED 性别差异中发挥重要作用。此份分委会报告的目的是对此种作用进行综述和评价，对未来的研究方向进行展望和指引，以推进我们对生理性别、社会性别、激素和 DED 之间相互关系的了解。

## 2 生理性别与 DED

### 2.1 生理性别在 DED 中发挥作用吗？

生理性别发挥作用，而且非常重要。因为生理性别相关差异直接或间接地影响身体的许多生理和病理功能。过去关注的重点在于社会和整个生物体水平上的两性差异。然而，对于基本细胞和分子水平上两性差异的关注不够[3]。

为了解决此种研究缺失，美国医学研究院委托进行了六卷报告，以加深我们对生物生理性别差异的了解，并确定在这一领域进行研究的困难[3]。此报告的结论和建议，题为“探索对人体健康的生物学影响：生理性别起作用吗”与我们现在和将来对生理性别、激素、社会性别和 DED 的理解十分相关。

#### 2.1.1 生理性别在 DED 中发挥重要作用

美国医学研究院的报告有三项结论：

- **生理性别（男性或女性）发挥重要作用。** 性别是一个重要的基本人类变量。在设计和分析所有医学领域和健康相关生物医学研究时，都应考虑男性或女性。个人遗传和生理结构以及个人与环境因素和经验因素的相互作用都会影响健康和疾病的差异。男性和女性之间疾病的发生频率和严重程度有所不同。这些生理性别相关的差异可能是受到激素及其他因素（例如基因）的影响。
- **生理性别相关差异正成为一门成熟的科学。** 现在对于生理性别相关差异的生物学基础已有充足了解，以验证其科学研究并生成实验假说。
- **必须消除由于深入了解健康和疾病状态中生理性别相关差异的障碍。** 科学家在试图了解生理性别差异在健康和疾病中的作用时，面临着许多障碍。表 1[3]总结了遇到的这些障碍，包括伦理、财务状况、社会学和科学各方面，应予以消除。

<sup>2</sup> 卫生保健差异一词是指医疗设施和服务的获取或可用性差异。健康状况差异是指不同社会经济群体和/或地理划分群体中疾病发生率和残疾率的变化（这两个定义均来自 2009 年医学主题词表（MeSH））。

**表 1**  
关于生理性别差异研究进展障碍的总结。

项目	障碍
文献用词	
研究工具和资源	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 生理性别和社会性别的不规范使用</li> <li>• 缺乏复杂实验设计、模型系统和其他资源的研究。</li> <li>• 文献中缺乏关于生理性别差异和细胞和组织培养物生理性别的信息。</li> <li>• 缺乏整个生命周期中不同疾病、病症和状况的纵向研究数据。</li> <li>• 缺乏对内分泌状态或激素变化的考虑。</li> </ul>
跨学科协作研究	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 联邦法规的解释和适用不统一。</li> <li>• 跨学科研究、培训和转化医学缺乏对生理性别差异的研究。</li> </ul>
非医疗因素对医疗领域生理性别差异相关研究的影响	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 对遗传学和生理学结果缺乏认识可能会发生改变。</li> <li>• 对于已确定生理性别差异的歧视。</li> </ul>

数据摘录自 Institute of Medicine 报告[3]。

### 2.1.2 每个细胞都有生理性别，这种生理性别始于子宫、影响行为、感知和健康

美国医学研究院重点报道了数个发现：

- **每个细胞都有生理性别。**分子生物学的进展已确定了健康和疾病状态中许多生理性别相关差异的遗传和分子基础，其中一些出现源于性染色体，女性为 XX 和男性为 XY。基因的一个或两个拷贝、不同的减数分裂效应、X 染色体失活和遗传印记导致这些染色体上的基因在两性之间表达的不同。男性或女性基因型的遗传也受到 X 染色体来源（母体或父系）的影响。性染色体基因的不同作用可解释 X 染色体连锁疾病，以及性别内和之间某些疾病的不同表现。男性和女性的基本细胞生物化学物质中普遍存在多种影响个体健康的差异，这些差异可能归因于两性之间的激素和遗传差异。
- **生理性别始于子宫。**人类健康和疾病中的生理性别差异贯穿整个生命周期。一些源于子宫内环境，其他源于产前期、青春期前期和青春期。总体而言，这些生理性别相关变化为整个生命过程中的生物学差异提供了框架，并影响男性和女性各自疾病的发病和进展。因此，重要的是在生命周期的各阶段研究生理性别差异。
- **生理性别影响行为和认知。**遗传和生理差异与环境因素结合导致男性与女性之间的行为和认知差异。应该对生命各阶段的脑组织、认知能力、疼痛感知、行为和社会性别认同中的生理性别相关差异进行深入研究。行为、认知和感知中的性别二态性似乎是由于激素、遗传等因素造成的。
- **生理性别影响健康。**男性和女性可能有不同的疾病和生活方式。了解这些生理性别相关不同以及相同之处的基本原理对于预防、诊断和治疗疾病（如 DED）的新方法的研发至关重要。

### 2.1.3 更好的了解健康和疾病状态生理性别差异的推荐意见

美国医学研究院报告了一些建议，以促进我们对健康和疾病中生理性别差异的了解。其中几个如下：

- **识别 X 染色体和 Y 染色体连锁基因在体细胞和**

生殖细胞中的作用，并通过伦理研究确定遗传性别差异对生物组织和疾病易感性的影响。

- 将生理性别作为基础研究中的一个变量，以揭示生理性别相关差异如何影响健康、疾病和寿命。
- **选择**可反映人类生理性别差异并和所研究疾病相关的动物模型。
- **评估**自然遗传变异性、性别分化障碍、生殖状况和环境影响，以更好地了解人体健康。
- **研究**所有影响两性的人类疾病的生理性别相关的不同和相同之处。
- **确定**并披露生物研究中使用的细胞和组织的生理性别。

总之，需要系统地研究和阐明生理性别相关差异，以便促进我们对人类健康和疾病的了解。这样的研究对于理解为什么女性是 DED 发病的危险因素非常重要。

## 2.2 DED 中生理性别差异的流行病学

### 2.2.1 DED 患病率和发病率中的生理性别差异

女性是 DED 相关的自身免疫性疾病如干燥综合征等的危险因素[34]。女性也是世界范围内 DED 研究最广泛的危险因素之一。因为女性和男性之间寻求医疗服务行为的差异可能影响基于诊所的流行病学研究，所以基于人群的流行病学研究是最佳选择（见第 4 节）。在北美较大的流行病学研究中有美国的两项平行研究，分别是纳入超过 39000 名妇女的妇女健康研究[18]和纳入 25000 名男性的医师健康研究[35]，结果显示年龄调整后女性的 DED 风险增加 70%，具有统计学显著差异。同样，在纳入 3703 名美国成年的 Beaver Dam 研究中，年龄调整后的 DED 患病率在女性中显著高出约 50%（女性为 16.7%，而男性为 11.4%）[36]。在纳入年轻成年人的 Beaver Dam 后代研究中，女性患病率（17.9%）显著高于男性（10.5%）[37]。Salisbury Eye Evaluation 则出现了不同结果，该研究纳入了 2400 名以上 65 岁及以上成年人，女性中至少“经常”出现一个或多个 DED 症状的患病率为 15.6%，而男性为 13.3%，差异无统计学意义[38]。这个结果结合针对女性的妇女健康研究和针对男性的医师健康研究，提出 DED 的生理性别差异可能随着年龄的增长而减少，男女之间变得更加相似。这种根据年龄进行有效修改的可能性可以在现有数据分析和未来研究中

进行评估。

欧洲研究中, Alienor 研究纳入了 915 名法国老年人[39], 结果显示女性自我报告的 DED 患病率高出 60%, 而女性自我报告人工泪液的使用率高出两倍。在西班牙的 Salnes 研究 (N = 654) [40]中, 女性将六项 DED 症状中的至少一项评为至少“经常出现”的患病率高出 70%以上。然而采用至少一种症状附加一种体征时, 两性之间的性别差异减少(女性为 11.9%, 男性为 9.0%)。尽管如此, 本研究中女性泪膜破裂时间 $\leq 10$ s 的患病率也较高(17.0%vs. 12.8%)。

目前在亚洲国家进行的众多研究中, 绝大多数研究报道了女性的 DED 患病率较高(表 2) [41-56]。例如, Hua 等人在纳入 2262 名中国成年人的研究报告指出, 女性比男性更有可能出现至少一种、出现频率至少为“经常出现”的 DED 症状[42]。同样, 纳入 1957 例中国成年人的北京眼科研究 (Beijing Eye Study) 发现, 女性出现至少一种、出现频率至少为“经常出现”的 DED 症状的调整风险比高出 56% [43]。相比之下, Lu 等人的研究纳入了高海拔地区的 1800 多名藏族老人, 结果显示女性和男性的 DED 患病率相似[44]。总体而言, 在亚洲国家 17 项较大的流行病学研究中, 11 项研究发现女性 DED 患病率高于男性(从 16%到接近 3 倍不等), 2 项研究显示 DED 患病率无差异, 2 项研究显示男性风险高出 43%-67% (表 2) [41-56]。

总体而言, DED 大样本流行病学研究证据支持女性患 DED 的风险普遍较高。研究中观察到的差异原因可能包括许多因素, 包括 DED 的定义、研究人群的特征差异(如年龄分布)、风险因素差异, 寻求医疗保健行为和利用卫生服务的潜在差异。

### 2.2.2 生活质量指标中的生理性别差异

女性除 DED 风险普遍较高外, Schaumberg 等人也研究了女性健康研究中 1518 名和医师(男性)健康研究中 581 名诊断为 DED 的患者[57], 结果发

现与男性(诊断时的平均年龄= 66 岁)相比, 女性 DED 诊断时的平均年龄年轻 6 岁(诊断时的平均年龄= 60 岁)。此外, 女性报告显著较高的 DED 症状评分, 如眼表疾病指数 (OSDI) 子量表和总评分 ( $p < 0.0001$ ), 以及干眼病问卷 (SANDE) 症状评估项目和总评分 ( $p < 0.0001$ )。基于 OSDI 评分, 报告患有重度 DED 的女性比例为 33.6%, 而男性则为 15.6%, 基于 SANDE 评分, 报告患有重度 DED 的女性比例为 39.1%, 而男性为 17.9% [57]。

在妇女健康研究中, 女性还报告了 DED 对视觉质量的影响更大, 包括视物模糊、视力下降、视力波动/不稳定; 对需要持续视力注意的工作影响也更大, 如阅读、晚上开车、观看电视和电脑工作。性别相关差异也延伸到视觉活动之外, 主要表现为女性更容易出现抑郁、焦躁不安和精力不济。

### 2.2.3 并存疾病负担中的生理性别差异

虽然现在有大量流行病学研究报告了相关并存疾病[58], 但这些研究一般没有报告合并症的生理性别相关差异。来自 TwinsUK 年龄为 20-87 岁的 3824 名妇女中, 与 DED (最高效应量) 最密切相关的并存疾病包括抑郁症、盆腔疼痛、肠易激综合征和慢性广泛性疼痛综合征, 且 DED 女性患者自我感知健康的得分也显著较低[59]。在女性健康研究中, 绝经后使用激素治疗的女性更易患有 DED (单独使用雌激素的风险增加约 70%, 雌激素与孕酮/孕激素联合使用风险增加约 30%) [60]。在仅纳入男性的医师健康研究中, DED 相关并存疾病包括高血压、良性前列腺增生及其使用抗抑郁药和抗高血压药物[35]。在女性健康研究和医师(男性)健康研究中, 进一步比较分析患有 DED 的女性和男性, 女性常见并存疾病有红斑狼疮、干燥综合征、酒渣鼻、抑郁症、焦虑症、花粉症和口干症, 而男性常见的并存疾病有睑板炎和睑板腺功能障碍[61]。妇女也更常使用抗组胺药和抗抑郁药, 但男性更常使用青光眼药物。

表 2  
亚洲人群流行病学研究中 DED 患病率的生理性别差异

国家	样本量	定义	女性风险高出%
中国[41]	1816	6 个症状中至少有 1 个症状“经常”发生	0%
中国[42]	2262	7 个症状中至少有 3 个症状“有时”发生	200%
中国[43]	2009	6 个症状中至少有 1 个症状“经常”发生	56%
中国[44]	1840	6 个症状中至少有 1 个症状“经常”发生	0%
印度尼西亚[45]	1058	6 个症状中至少有 1 个症状“经常”发生	男性较女性高出 43%
日本[46]	598	基于症状的自身报告	21%
日本[47]	3433	干燥和刺激感“持续”或“经常”出现	16%
日本[48]	3549	干燥和刺激感“持续”或“经常”出现	78%
日本[49]	2644	干燥和刺激感“持续”或“经常”出现	63%
日本[50]	561	日本标准	>200%
新加坡[51]	1004	个症状中至少有 1 个症状“经常”发生	64%
新加坡[52]	3280	6 个症状中至少有 1 个症状“经常”发生	67% higher in males
韩国[53]	11,666	干燥或刺激感	93%
韩国[54]	657	6 个症状中至少有 1 个症状“经常”发生	36%
韩国[55]	16,431	自我报告的 DED 诊断	280%
中国台湾[56]	1361	6 个症状中至少有 1 个症状“经常”发生	30%

表 3

不同物种泪腺、角膜、结膜、睑板腺、鼻泪管和泪膜解剖学、生理学和病理生理学中的生理性别相关差异。

雄性	雌性	物种
<b>泪腺</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>老年男性睑缘导管纤维化和局灶性萎缩更常见</li> <li>腺泡面积中位数数值较高</li> <li>绝对重量更大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>随年龄增长面积和厚度减少</li> <li>老年女性眶叶弥漫性纤维化、导管周围纤维化和弥漫性萎缩更常见</li> <li>局限性泪腺炎发病率较高（特别是 45 岁以上女性）</li> <li>双侧发病率较高</li> <li>通过 MRI 测量的体积更大</li> <li>腺泡较小、更加规则，管径较窄</li> <li>腺泡细胞轮廓清晰</li> <li>细胞边界清晰并分叶</li> <li>上皮细胞细胞质更加透明、无结构化，核周明显嗜碱性染色（越周边越浅）</li> <li>细胞核位于基底部，尺寸和形状更加规律</li> <li>许多大的细胞质囊泡</li> <li>大量细胞间通道</li> <li>毛细血管内皮通常具有孔洞</li> <li>腺体自身免疫性疾病发病率较高</li> <li>腺泡密度更高</li> <li>随年龄增长纤维化更加严重</li> <li>插入、小叶内和小叶间导管数量增加，年老动物中更明显</li> <li>年老动物的腺泡周围和导管周围胶原纤维含量较高</li> <li>对巨细胞病毒侵袭和/或复制的敏感性更高</li> <li>肥大细胞数更多</li> <li>超过 1000 个 mRNA 的表达更高（例如雄激素受体、bcl-2、c-myc、c-myb、p53、IL-1<math>\beta</math> 和 TNF-<math>\alpha</math>、脱唾液酸糖蛋白受体和胰脂肪酶相关蛋白 1）</li> <li>激素暴露后多个生理性别特异的基因表达</li> <li>多种蛋白质合成更多（例如褪黑素、20kDa 蛋白质和 N-乙酰转移酶、外分泌腺分泌肽 36、泪腺过氧化物酶、以及青春期的亮氨酸氨基肽酶）</li> <li>多种蛋白质分泌更多（例如 20kDa 和 90kDa 蛋白质）</li> <li>大量的褪黑素和 N-乙酰转移酶</li> <li>Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>-ATP 酶、胆碱能受体、酸性磷酸酶和半乳糖基转移酶的活性更高</li> </ul>	人类[14,192–198]
<ul style="list-style-type: none"> <li>腺泡大而不规则，管径增宽</li> <li>细胞边界不清或不明显</li> <li>腺体上皮细胞具有雾状、细粒状嗜碱性细胞质</li> <li>细胞核居中，但大小和形状不同</li> <li>显著核多态性</li> <li>多倍体核数量增加</li> <li>核经常具有突出的核仁</li> <li>腺泡细胞中的基底囊泡和核内包涵体数量增多</li> <li>稀疏的细胞间通道</li> <li>特异性高尔基体结构</li> <li>毛细血管内皮细胞孔洞较少</li> <li>上皮细胞的标记指数增加，提示老化过程中细胞周转率降低</li> <li>随年龄增长腺泡面积增加</li> <li>随年龄增长二态性更加突出</li> <li>腺泡化生和硬化程度更明显</li> <li>羟基吡啶 - 甲基转移酶和碳酸酐酶活性较高</li> <li>去氧肾上腺素诱导的体外过氧化物酶和腺体总蛋白分泌增加</li> <li>高胰岛素诱导的胰岛素受体磷酸化</li> <li>青春期后 IgA 含量增加</li> <li>更多的淋巴细胞病灶</li> <li>超过 1000 个 mRNA 的表达更多（如，<math>\alpha</math>2 微球蛋白、分泌成分[SC]、半胱氨酸蛋白酶抑制蛋白相关蛋白、TGF-<math>\beta</math>1、Fas 抗原、富含半胱氨酸的分泌蛋白-1 和-3、小鼠尿蛋白、脂质体 AL2 和雄激素结合蛋白亚基）</li> <li>激素暴露后多个生理性别特异的基因表达</li> <li>多种蛋白质生成更多（例如雄激素受体、免疫球蛋白 A[IgA] 和 SC、脂质运载蛋白、外分泌腺分泌肽 1、颌下腺雄激素抑制蛋白）</li> <li>各种蛋白质（例如 SC、IgA、半胱氨酸蛋白酶抑制蛋白相关蛋白、42kDa 和 46kDa 蛋白）分泌更多</li> <li><math>\beta</math> 肾上腺素能结合位点的数目和亲和力更高</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>小鼠、大鼠、豚鼠、兔</li> </ul>	小鼠、大鼠、豚鼠、兔 [11,34,64–109,199–205]
<b>睑板腺</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>137 个 mRNA 水平较高（例如溶菌酶、催乳素诱导蛋白）</li> <li>年轻和老年男性睑脂中特异性极性脂质的表达均较高</li> <li>老年男性睑脂中特定中性脂质的表达较高</li> <li>与年龄匹配的女性相比，睑脂中特异性脂肪酸的表达更高，主要是极性脂质</li> <li>年轻男性随机脂质分泌较多</li> <li>年龄<math>\geq</math>70 岁的男性中睑缘异常和腺体萎缩的发生率较高</li> <li>LipiFlow 热脉动治疗后症状减少更显著</li> <li>无症状 MGD 患病率较高</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>120 个 mRNA 表达较高（例如 S100 钙结合蛋白、瘦蛋白）</li> <li>年轻和老年女性睑脂中特异极性脂质的表达较高</li> <li>老年女性睑脂中中性脂质的表达较高</li> <li>睑脂中特定脂肪酸的表达更高，主要是极性脂质</li> <li>睑板腺功能障碍相关角结膜炎患病率较高</li> </ul>	人类[7,10,110–116]

表 3(续)

雄性	雌性	物种
<ul style="list-style-type: none"> <li>激素暴露后多个生理性别特异的基因表达</li> <li>超过 1000 个 mRNA 的表达水平更高 (例如角蛋白 14)</li> <li>较雌性不同的腺体形态</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>激素暴露后多个生理性别特异的基因表达</li> <li>超过 1000 个 mRNA (例如甲状腺激素反应性 SPOT14 同源物) 的表达水平更高</li> <li>较雄性不同的腺体形态</li> <li>上睑睑板腺体积较大</li> </ul>	小鼠[6,8,90,117,118]
<b>角膜</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>中央、旁中央和中周部的角膜上皮较厚</li> <li>男性供体移植术: 更好的存活率</li> <li>水平直径和矢状高度更高</li> <li>圆锥角膜中瘢痕形成更多</li> <li>数百个 mRNA (如表皮生长因子受体) 水平较高</li> <li>中央、旁中央和中周部上皮较厚</li> <li>上皮有丝分裂指数更高</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>润湿时间较短</li> <li>更好的移植受体</li> <li>角膜滞后和阻力系数更高</li> <li>灵敏度更高</li> <li>内皮细胞密度较高</li> <li>Salzmann 结节性变性患病率较高</li> <li>奥布卡因滴眼液只在女性中引起角膜上皮厚度显著增加</li> <li>圆锥角膜发病年龄更低</li> <li>男性的真菌性溃疡再上皮化速度较女性快两倍</li> <li>数百个 mRNA (例如转谷氨酰胺酶 1) 的表达水平更高</li> <li>绝经前女性飞秒激光和机械角膜刀 LASIK 术后的平均干眼病严重程度评分较低</li> <li>曲率更高</li> </ul>	人类[9,15,23,119–154]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>曲率更高</li> <li>角膜上皮创伤愈合较慢、多形核白细胞反应较低</li> </ul>	小鼠、狗、猴子[155–158]
<b>结膜</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>杯状细胞计数较高</li> <li>男孩过敏性结膜炎患病率较高</li> <li>过敏性鼻炎继发过敏性结膜炎发生率较高</li> <li>翼状胬肉患病率较高</li> <li>睑裂斑更加明显</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>排卵期杯状细胞受抑制</li> <li>翼状胬肉引起的不适更多</li> <li>上方角膜缘角结膜炎的发病率更高</li> </ul>	人类[159–166]
<b>鼻泪管</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>鼻泪管更长, 骨性鼻泪管的开口直径和体积更大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>泪液引流系统中更加频繁地出现粘肽、细菌和混合结晶 (泪石)</li> <li>透气减少</li> <li>原发性获得性鼻泪管阻塞的患病率较高</li> </ul>	人类[167–173]
<b>泪膜</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>在三十到四十岁期间的泪膜破裂时间最短</li> <li>脂质层较厚, 受污染程度较少 (&gt;45 岁)</li> <li>更高的 EGF、TGF-<math>\alpha</math> 等性别特异性泪液蛋白含量</li> <li>更高的泪液渗透压 (&lt;41 岁)</li> <li>更高的 30 kDa 酪蛋白溶解活性</li> <li>儿童干眼病症状流行率高 (8.8<math>\pm</math>3 岁)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>七十到八十岁期间的泪膜破裂时间最短</li> <li>泪膜破裂时间更短的 (非侵入性), 随年龄增长泪液渗透压升高</li> <li>先天免疫防御蛋白含量更高</li> <li>随年龄增长泪液过氧化物酶活性降低</li> <li>干眼病患病率较高</li> <li>角膜接触镜角膜接触镜配戴后干眼病的患病率更高</li> <li>LASIK 术后干眼病患病率较高</li> <li>更有可能报告干眼病症状</li> </ul>	人类[18,121,150,174–189]
<ul style="list-style-type: none"> <li>泪液中多种蛋白质 (例如 SC、IgA、半胱氨酸蛋白酶抑制蛋白相关蛋白、TGF<math>\alpha</math>、42kDa 和 46kDa 蛋白) 的含量更高</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>泪液中多种蛋白质 (例如 20 kDa 和 90 kDa 蛋白质) 的分泌和含量更高</li> </ul>	小鼠、大鼠、仓鼠[100–104,190,191]

#### 2.2.4 DED 治疗和治疗满意度中的生理性别差异

Schaumberg 等人[57]也描述了治疗和治疗满意度的生理性别差异。女性比男性更有可能使用传统的 DED 疗法, 如人工泪液 (82.8% vs 62.6%;  $p < 0.0001$ )、润滑眼膏 (19.2% vs 11.7%;  $p = 0.0001$ ) 和热敷 (14.3% vs 10.7%;  $p = 0.02$ )。在 TFOS DEWS 管理和治疗报告[62]分类为 2 级以上的治疗中, 女性也更可能口服  $\omega$ -3 补充剂 (18.6% vs 9.6%;  $p = 0.0006$ )、泪点塞 (15.0% vs 9.1%;  $p = 0.01$ ) 和环孢素滴眼液 (13.4% vs 6.4%;  $p < 0.0001$ )。尽管绝大多数男性和女性均至少表示对 DED 治疗“有些满意”, 但女性对治疗起效时间 ( $p = 0.03$ ) 和治疗副作用的不满程度更高 ( $p = 0.001$ ); 这些发现可能与局部使用环孢素的女性比例较高有关, 此种治疗

的不足之处已被广泛认可[57]。

#### 2.2.5 DED 自然病程中的生理性别差异

在医生 (男性) 健康研究 398 名和女性健康研究 386 名诊断为 DED 且回答了相关改变的调查问卷的子样本中, Leinert 等人发现眼表症状、视力相关症状或 DED 的社会影响从诊断到恶化的平均时间 (10.5 年) 没有显著性差异。然而, 与恶化相关的因素包括重度 DED 病史等与女性性别高度相关。女性角膜染色/SPK 发病率更高, 在病史中记录 DED 临床检查的结果也更加频繁[63]。

“TFOS DEWS II 流行病学报告”涵盖了 DED 流行病学的其他方面[58]。

### 2.3 眼表及附属器中的生理性别相关差异

在泪腺、睑板腺、角膜、结膜、鼻泪管和泪膜中已发现显著的生理性别相关差异。这些差异可能对 DED 较高的女性患病率有所贡献，列于表 3[6-11]、[14,15,18,23,34]、[64-205]，并简要总结如下。

#### 2.3.1 泪腺

泪腺的解剖、生理和病理存在明显的生理性别相关差异（表 3）。调查人员推测，老年女性泪腺中普遍存在弥漫萎缩、眶部和导管周围纤维化可能会减少泪液流出，影响 DED 患病率的性别相关差异[193]。此外，雌性小鼠泪腺组织中脱唾液酸糖蛋白受体（ASGPR）1 基因表达 50 倍升高，这点很有意思[83,89]。这种受体介导丙型肝炎病毒（HCV）的细胞内摄取[206]，从而促进病毒感染和外分泌腺炎症[207,208]。事实上，慢性丙型肝炎病毒感染可能模拟干燥综合征的临床表现[207-210]，与干眼病患病率增加有关[211]。另一个考虑因素是 ASGPR 是 B 细胞和 T 细胞的自身抗原靶点[212]。如果 ASGPR 1 基因表达也在人类女性泪腺中上调且相应的基因信息被转录，则该受体表达可能部分解释了女性 DED 的患病率增加。

#### 2.3.2 睑板腺

在形态学表现、基因表达、中性和极性脂质构成以及睑板腺分泌中已经发现生理性别相关差异（表 3）。令人感兴趣的是，不同种间基因表达的生理性别差异不一定相同。通过比较人类（例如溶菌酶，18.2 倍，M>F）和小鼠（例如雄激素结合蛋白  $\zeta$ ，109 倍，F>M）睑板腺中生理性别相关差异最明显的 100 个基因发现，没有一个基因相同[111]。相似，虽然发现生理性别对许多基因本体和 KEGG 途径产生重大影响，但这些作用也具有物种特异性[111]。因为睑板腺是大皮脂腺且已知皮脂腺具有生理性别相关差异，因此可预期睑板腺中存在生理性别差异[213]。睑板腺中的生理性别相关差异可能是 DED 发展因素之一。

#### 2.3.3 角膜

角膜解剖和生理中存在显著的生理性别相关差异（表 3）。月经周期、怀孕和绝经期间也可能发生生理性别相关角膜改变。这些变化包括厚度、水化程度、曲率、敏感性、内皮色素沉着、异物感、角膜接触镜耐受性和视力变化（表 3）[214-222]。移植物存活的性别相关变化非常有趣。虽然来自男性的供体移植物比女性的存活率更高，但是对于女性接受者的移植物存活率高于男性接受者[132]。这个发现提出在为受体寻找最佳移植物时必须考虑供体的性别问题。与 DED 特别相关的一个发现是人类女性角膜具有显著更高的转谷氨酰胺酶 1 基因表达（表 3）。该酶催化蛋白质交联，其水平通常在 DED 和角膜角质化过程中增加[223,224]。

### 2.3.4 结膜、鼻泪管和泪膜

已经发现与杯状细胞密度和炎症易感性有关的生理性别相关差异（表 3）。目前尚不清楚这些差异如何与 DED 生理性别相关的患病率有关。女性鼻泪管明显短于男性（表 3）。这些特征以及女性骨性鼻泪管和鼻底之间的锐角，可能容易导致鼻泪管引流系统的慢性炎症，并可解释为什么原发性鼻泪管阻塞在女性中更常见[173]。泪膜中存在明显的生理性别相关差异（表 3）。总体而言，眼表及附属器中的许多生理性别相关差异可能是由于激素和遗传因素的影响。

### 2.4 眼表及附属器免疫中的生理性别相关差异

#### 2.4.1 生理性别与免疫

免疫功能的生理性别差异影响先天和后天性免疫应答，表现为患病率、疾病严重程度以及发生自身免疫性疾病的风险等方面的差异[225,226]。一般来说，感染性疾病在男性中更常见、更严重，而女性更容易发生严重的抗体反应，在一些个体中出现细胞介导的疫苗反应，且自身免疫性疾病的发病率更高[225]。

先天免疫反应中生理性别特异性差异的例子包括：男性产生促炎细胞因子的单核细胞百分比高于女性[227]；女性的自然杀伤细胞活性比男性少[228]；女性的外周血单核细胞和浆细胞样树突状细胞在受到刺激时比男性产生更多的 IFN $\gamma$ [229,230]。后天性免疫反应中性别特异性差异的例子包括：女性比男性具有更多的 CD4+ve T 细胞和更高的 CD4/CD8 比值[231]，并具有 Th2 应答优势，而男性主要产生 Th1 应答；女性产生比男性更高水平的循环抗体，这与 Th2 反应趋势一致[232]，包括在受自身免疫性疾病影响时具有较高水平的自身抗体[233]。在女性月经周期中，雌激素水平较高时，卵泡期的 Treg 数量差异很大[234]。正如最后一个例子所暗示的，类固醇激素（雌激素、孕激素和睾酮）至少可部分解释许多生理性别相关免疫反应差异。其他相关因素包括遗传学、微生物学和非生物因素。

在遗传效应方面很明显值得研究的差异是基因染色体组成，女性是 XX 而男性是 XY。X 染色体具有 1100 个基因（而 Y 仅含有不到 100 个基因），其中包括数个涉及免疫功能的基因，如某些细胞因子受体亚基和 Toll 样受体、参与 B 细胞发育的 E26 转化特异性结构域蛋白 Elk-1 和 Treg 发育过程中关键的 FOXP3[225]。在发育早期，女性中的一条 X 染色体随机转录沉默，一些细胞中“关闭”来自母体的 X 染色体，而另一些细胞中的“关闭”来自父体的 X 染色体。女性以这种方式减少了可能影响免疫反应的 X 连锁基因的突变/多态性，而在男性中突变基因的作用显现。在人类中，约 15% 的无活性 X 染色体上的基因实际上保持活性，因此如果两个拷贝都保持活性，则女性也可能增加一些 X 连锁基因的表达[235]。根据所涉及的基因，这可能会增强免疫反应。有趣的是，基因型为 XXY 的 Klinefelter 综合征男



性（而非正常的 XY 染色体男性）患者的一些免疫学特征，例如抗体水平等，与女性更为相似[236,237]。此外，与 XY 男性相比，此类患者的红斑狼疮患病率增加了 14 倍，这与女性具有相似的高风险性[235]。

微小 RNA (miRNA) 在生理性别相关免疫差异表观遗传调控中的潜在作用正在获得越来越多的关注。MicroRNA 是一种通过翻译抑制或 mRNA 破坏负调节基因表达的小型双链非编码 RNA。人类已鉴定出约 800 种 miRNA，其中约 10% 位于 X 染色体上[238]。数种 X 染色体联结的 miRNA 参与免疫反应，包括调节 TLR 介导应答的 miR-98，负调节粒细胞成熟的 miR-223 和调节单核细胞分化的 miR-503 和-542[238,239]。已有文献记载，许多组织中的 miRNA 在两性中的差异表达，它们在免疫细胞中的差异表达也将导致免疫反应和自身免疫易感性的生理性别相关差异[239]。有趣的是，有研究发现数种 X 连锁的 miRNA 在女性红斑狼疮患者 T 细胞中的表达远超过男性[240]。

另一个可能引起免疫力生理性别差异的因素是寄生人类的微生物群落。已经发现主要集中在肠道中的微生物群体和其他肠外的微生物群体在宿主免疫反应发生、成熟和调节中起重要作用[241]。激素以生理性别特异的方式影响微生物群的组成，而微生物可以代谢性激素，从而影响其对宿主免疫的影响[242]。已有研究证实存在这种关系，其中微生物菌群以性激素依赖方式对雌性非肥胖糖尿病 (NOD) 小鼠的自身免疫性糖尿病起保护作用[243,244]。与性相关的非生物因素也可能影响免疫力[245]。例如，一些诸如化学品和金属之类的免疫调节剂主要危害男性，这是由于工作所需的具体身体要求以及行为的性别规范所致，男性是在该环境中工作的主要性别。

#### 2.4.2 生理性别对眼表及附属器免疫的影响

眼表及附属器为眼表健康和良好视力提供了强大的免疫保护。泪腺含有多种 T 细胞、B 细胞及其完全分化的 Ig 分泌形式——浆细胞、树突状细胞和巨噬细胞。结膜具有结膜相关淋巴组织的次级淋巴组织，角膜和结膜均具有抗原呈递细胞，用于快速响应眼表抗原。角膜和结膜上皮细胞也可响应各种抗原，合成并分泌大量在先天和后天免疫应答中重要的蛋白质[246,247]。

尽管长期以来普遍认为免疫反应存在生理性别差异（见第 2.4.1 节），但少有研究针对眼免疫反应本身的生理性别相关差异。泪膜是眼免疫应答的重要组成部分，并且含有许多具有抗菌成分[248]，少数研究已经比较了男性和女性中这些抗微生物成分的含量。眼表分泌性 IgA 结合并中和病原体以促使

其去除。虽然女性的抗体水平比男性高[232]，但是大多数研究发现人类眼泪中 IgA 浓度没有性别差异[249-252]。然而，在大鼠中观察到明显的生理性别相关差异，其中 IgA 及其分泌成分在成年雄性大鼠眼泪中的含量一直高于雌性[100,103]。此外，与雌性大鼠相比，雄性大鼠来自泪腺组织的分泌成分较多且泪腺中 IgA 阳性的细胞密度较大[75,102]。这些影响似乎与雄激素功能有关（见第 3.1 节）。大多数研究显示抗菌蛋白（乳铁蛋白、溶菌酶或磷脂酶 A2）在泪液中的水平没有性别差异[251-256]。相比之下，至少在兔子中，成年雄性兔子泪液和泪腺中的脂质运载蛋白浓度较高[98]。

虽然缺乏产生  $\gamma\delta$  T 细胞能力的 C57BL/10 雌性小鼠比雄性小鼠发生自发性角膜炎的发病率更高[258]，但是角膜树突状细胞密度在男性和女性角膜接触镜配戴者中没有差异[257]。这些发现表明，至少在动物中，作为先天和后天性免疫应答之间桥梁作用的一些免疫细胞可能参与性别特异性反应。在后天性免疫反应方面，已经观察到雄性和雌性大鼠整个生命周期内在泪腺中存在不同的 T 细胞[70,259]。大多数研究已证明，人类泪腺淋巴细胞浸润中没有生理性别相关差异[195,259,260]。

因此，总体而言，研究表面至少在没有明显疾病的情况下，男性和女性的眼表/附属免疫应答反应间差异很小。然而，男性和女性的免疫系统可能在受到挑战时表现有所差异。因此，一些研究中发现男性是角膜接触镜相关角膜炎的危险因素[261,262]（尽管社会性别行为而非生理性别也可能解释这种差异），以及女性发生真菌性角膜溃疡后再上皮化的时间是男性的两倍[149]。

在自身免疫性 DED 的一些动物模型中已经发现生理性别特异性差异，例如，雌性 MRL/lpr 小鼠的泪腺炎比雄性明显严重，而雌性 NOD 小鼠的泪腺病理和淋巴细胞浸润比雄性更加明显[64,65,263]。免疫反应中生理性别如何影响这些观察变化尚未得到广泛研究，但最近观察到，Treg 功能障碍可解释 NOD 小鼠中的雄性偏倚[264]。有研究针对 DED 干燥压力模型中的性别差异[265]。与雄性小鼠相比，雌性小鼠表现出更严重的 DED 征象，包括角膜上皮缺损增加，结膜杯状细胞密度降低，粘蛋白和眼泪生产减少。有趣的是，正常（非 DED）雌性小鼠泪腺和引流淋巴结中的嗜中性粒细胞数比雄性高 2-4 倍。然而，在动物中诱导出现 DED 时，这些嗜中性粒细胞数在雄性中增加了 2-12 倍，但在雌性中降低。此外，研究者发现在雌性中，随着嗜中性粒细胞减少，Th1 和 Th17 细胞增多，Treg 细胞减少，因此中性粒细胞可能发挥抑制作用，通过中性粒细胞特异性脂氧素 A4 介导其作用[265]。



## 2.5 生理性别、社会性别与DED疼痛

疼痛是一个难以界定的词汇，其有许多定义。“无论一个人诉说疼痛的体验如何，诉说本身更加重要”，这句话更加强调疼痛的主观体验而非客观测量指标[266]。疼痛的最新和最广泛接受的定义是“与实际或潜在的组织损伤有关的或以这种损伤形式描述的令人不快的感觉和情绪体验”，强调疼痛是涉及多个水平的复杂体验[267]。有关DED疼痛病理的详细信息，请参见TFOS DEWS II“疼痛和感觉报告”[268]，包括向脑部传递疼痛信号的通路，疼痛感知的脑区以及泪腺功能单位中疼痛受体的位置、表征和作用。文献中有关疼痛的生理性别相关差异不具有眼表特异性。目前DED中的生理性别与疼痛之间的关系还没有得到很大的关注，但是本章节已描述了关于这个问题的研究现状。

疼痛很常见。慢性疼痛（定义为发病或超过预期愈合期3或6个月以上的疼痛）的全球患病率为25-30%[269-271]，主要发生于心脏病、癌症和糖尿病[272]。慢性疼痛患者中有五分之一主要是神经性疼痛[269]。根据最近的假设，DED的慢性疼痛也可能是神经性疼痛[273,274]。已知女性和高龄是慢性疼痛的主要危险因素[275]。女性较男性更高的疼痛相关症状患病率可归因于社会文化（性别相关）因素或报告偏倚。然而，动物或人类研究中实验性疼痛反应中的生理性别差异以及慢性疼痛综合征中女性的高患病率[276]表明存在与生理性别相关的潜在生物学机制[277]。

关于疼痛有一些常见的误解，这可能阻碍了一般疼痛以及DED特异性疼痛的生理机制和生理性别相关差异的研究。一些最常见的错误观念包括i)没有体征或行为征象或可检测的组织损伤的情况下不存在疼痛；ii)没有明显生理原因的疼痛通常是心理性的；和iii)安慰剂药物治疗有效的患者是装病[266]。

DED的多因素性和慢性特点使得患者难以描述疼痛。患者用各种形式描述他们的感觉（干涩、砂砾感、烧灼/灼热感、眼红、痂皮感、遮挡感、不适、视力变化、酸痛刺激、粗糙磨砂、异物/异物感、烧灼、光敏感、瘙痒、刺激感、流泪、锐痛、切割痛、针刺状、针扎感、捶打感、受压/疼痛）[18,274,278-281]，因此难以将不同的描述与疼痛类型和严重程度相关联。大型流行病学研究已发现DED患者报告症状的生理性别差异[57]。与DED男性患者相比，DED女性患者在视力、阅读、驾驶、看电视和电脑工作上的问题更加突出。这些发现主要指出了视觉任务的感觉困难，但是在该研究中没有使用测量疼痛感的特定工具（如4.5.2所述）。

DED与慢性疼痛之间也存在相关性[282,283]。慢性非眼部疼痛患者比没有慢性疼痛的患者更可能患有DED。纤维肌痛是一种在女性中流行的疾病，是一种以异常中枢性疼痛为特征的脑部疾病，表现痛觉过敏，这可能是由于下降抑制受损。纤维肌痛的症状通常与DED症状相关[284]，其他病症包括慢性疲劳综合征和睡眠障碍。

### 2.5.1 疼痛评估中的生理性别差异

目前仍然缺乏对DED疼痛主观报告中可能的生理性别差异的可靠评估方法。常用的简便易行疼痛评估方法包括数字评定量表（NRS）、视觉模拟量表（VAS）和面部疼痛量表（FPS）[285]。这三个量表已在DED文献中描述[286,287]，但很少在研究中使用。实际更常使用的是OSDI或其他经过验证的主观症状问卷调查表，主要是对症状而非疼痛强度打分。为了涵盖和量化疼痛强度和功能受损的多个方面，还需要使用多维评估工具，包括简要疼痛清单（BPI）和McGill疼痛问卷（MPQ），后者侧重于评估疼痛感和情感维度[285]。目前这些工具在DED文献中的使用有限，刚刚见诸报道[288]。

### 2.5.2 眼表敏感性中的生理性别差异

TFOS DEWS II疼痛与感觉报告[268]详细描述、论证和定位了角膜感觉受体的功能类型[289]。眼表面敏感性的生理性别相关差异模棱两可[140,290-292]。已经发现绝经前妇女对角膜刺激较年龄相似的男性更为敏感，但两性对机械和化学刺激的阈值没有差异[141]。在来自TwinsUK成人注册表的女性双胞胎志愿者中，通过在前臂上进行热刺激定量感觉测试发现女性DED症状与高度疼痛敏感性和低疼痛耐受性有关[293,294]。

### 2.5.3 疼痛敏感性、耐受性、强度和不适中的生理性别差异

目前关于慢性疼痛机制的了解涉及复杂的脑回路，包括感觉、情感、认知和交互处理[295]。神经网络将生理系统（如感觉、免疫、内分泌、自主神经、运动系统和睡眠-唤醒节律）和心理系统（如感知、动机、情感、认知、注意力和记忆）联结融入行为[295]。在这种复杂的互连中，很难确定生理性别的影响。多个基于人群的研究表明，女性比男性更可能患有各种慢性疼痛综合征[296-299]，并且疼痛更加严重[300]、频率更高、受累区域更多[301]。然而，文献综述受到许多混杂变量的影响，结果并不一致。表4[302]总结了实验室研究中多个解剖区域测试的大多数疼痛模式文献中的主要结果数据摘要[297]。

### 2.5.4 DED患者的疼痛感知

如TFOS DEWS II疼痛和感觉报告[268]中提到的，可以在实验室中评估人体DED的实验诱导疼痛感知。可以通过如下方法进行刺激1.受控不利环境（CAE）模型[303-305]，通过调节湿度、温度、气流、照明条件和视觉任务诱导DED体征和症状；2. Cochet-Bonnet触觉测量仪是一种挤出尼龙丝的手持式仪器，通过制造商提供的校准刻度将尼龙丝长度测量值转换为压力值。该仪器可以评估角膜和结膜对机械压力的敏感性，但具有一定的局限性[306]。3. 贝尔蒙特气体密度计[307,308]及其改进版[309]，通过空气射流来估计对机械、化学和热刺激的眼表敏感性。

表 4

实验室环境中研究疼痛模式文献主要结果的数据摘要, 来自 Racine 等人, 2012a[302]。

刺激类型	疼痛阈值 <sup>a</sup>	疼痛耐受性 <sup>a</sup>	疼痛强度或难受程度
冷疼痛	W = M	W < M	没有一致性差异
热疼痛	没有一致性差异	W < M	没有一致性差异
压力性疼痛	W < M	W < M	没有一致性差异
缺血性疼痛	W = M	W = M	没有一致性差异
肌肉痛	没有一致性差异	没有一致性差异	没有一致性差异
化学刺激疼痛	没有一致性差异	没有一致性差异	没有一致性差异
电刺激疼痛	没有一致性差异	没有一致性差异	没有一致性差异
内脏痛	没有一致性差异	没有一致性差异	没有一致性差异

有研究将生理性别作为敏感性阈值中起作用的变量[308], 结果发现男性对化学物的敏感性明显低于女性, 而其他刺激没有明显差异。另一项研究[310]使用了 Cochet-Bonnet 触觉测量仪, 发现男性角膜敏感度高于女性, 但仅在上方、颞侧和下方区域。在正常受试者或 DED 患者的持续睁眼期间, 泪液蒸发引起的冷刺激角膜敏感性反应中没有发现性别相关差异[311]。结膜敏感度与角膜相似, 女性高于男性, 女性年龄相关性增加趋势较男性高[140]。使用不同的测量仪的研究报告指出, 与男性相比, 女性角膜(和结膜)的敏感性更高, 随年龄增加敏感性增加的趋势在女性中更加明显[140]。

### 2.5.5 疼痛中的生理性别差异和生物-心理-社会学因素的作用

生物心理社会因素包括继发于性激素的激素因子(生物因子)、血压、心率、周围和中枢系统对刺激的反应(生理因素)、基因型、抑郁、焦虑/压力、应对、悲观情绪(心理因素)、社会性别角色预期、实验者生理性别/社会性别、过去的痛苦经历(社会因素)。

大量研究探索了内源性或外源性的性激素对疼痛敏感性和感知的作用。读者可以参考 Bartley 和 Fillimgim[298]的文章获得全面的了解。由于小样本研究的固有缺陷、研究期间月经周期的不同时间、缺乏月经周期的生物学标记(如尿液或抽血检查), 因此关于雌激素对疼痛影响的研究结果比较不一致、非常轻微或不存在[298]。已研究雄激素的作用[298]。与月经周期的黄体期相比, 排卵期间眼部不适(OSDI 评分)更明显[312,313]。补充植物雌激素或脱氢表雄酮(DHEA)可以减轻不适症状[314,315]。高雄烯二酮水平与主观症状之间具有弱相关性[316]。(另见第 3.1 节)。

TFOS DEWS II 疼痛和感觉报告[268]中讨论了与神经系统特别是周围致敏、原发性痛觉过敏、中枢痛觉感受和异常疼痛有关的生理因素。需要指出, 用于研究这些问题的方法一般不适用于 DED 或与

生理性别相关差异的研究。虽然一过性瞳孔扩张可作为脑部预觉意识活动的生理标志, 但通过正电子发射断层扫描和大脑功能磁共振成像(fMRI)的大脑激活成像未证明这种生理反应中明确的生理性别差异。脑部成像数据显然不足以得出更进一步的确切结论, 需要使用正电子发射断层扫描和 fMRI 进行更广泛的研究[298]。

基因型在疼痛中的作用仍有待研究, 但现在有证据表明其中存在生理性别相关差异[276,317]。例如, 与红色毛发和白色皮肤相关的黑皮质素-1 受体(MC1R)基因已被发现以生理性别依赖的方式发挥中度镇痛作用[317]。据报道在 DED 中促炎细胞因子基因 IL-1 $\beta$  (rs1143634) 和 IL-6R (rs8192284) 的多态性与韩国人群中的非干燥综合征 DED 症状相关[318]。大样本双胞胎群体研究[319]发现慢性疼痛综合征(包括 DED)具有遗传成分, 但未发现生理性别/社会性别相关差异。

### 2.5.6 疼痛中的生理性别差异和心理因素的作用

关于焦虑/抑郁与生理性别之间关系的研究结果不一致或互相矛盾。急性疼痛可以引起抑郁情绪[320], 慢性疼痛可引起抑郁症[321]。因为临床和临床前研究都明确表明抑郁情绪和抑郁症可引起和加剧疼痛, 但是疼痛和抑郁症是重要的合并症。但是哪个先出现? 是否存在量化和确定病变发生时间的客观指标? [320,321]目前普遍认为抑郁症的患病率存在生理性别差异, 抑郁症在女性(21%)比男性(13%)更常见[322], 尽管主诉抑郁或寻求治疗的社会性别差异可能会混淆研究结果。创伤后应激障碍是与慢性疼痛共存的常见疾病[323]。创伤后应激障碍在患有 DED 的男性退伍军人中比在没有 DED 的男性退伍军人中更常见, 且患有 DED 的男性退伍军人患抑郁症的风险升高两倍[324-326]。DED 症状与非眼部疼痛、抑郁症和创伤后应激障碍的相关性较泪液参数更高[327]。在女性人群中, 抑郁症、压力和 DED 症状也密切相关[59,328]。当然, 这些论文中没有发现生理性别差异。

病例研究中已讨论了抑郁症、情绪障碍、焦虑症状和 DED 症状严重程度间的相关性[329]。DED 患者睡眠和情绪障碍的患病率显著较高，且与年龄相关，但与生理性别无关[330]。此外，抑郁症状也与 DED 症状相关[329,331-335]，但大样本人群研究中没有发现生理性别相关差异[336]。从另一个角度来看，研究发现 VDT 用户群体主观幸福感评分[337]与自我报告的 DED 症状显著负相关，但是同样没有发现生理性别相关差异[338]。

其他重要的心理因素包括疼痛灾难化，这是一种对痛苦的负面情绪思考和适应策略[299]。在这方面，建议女性使用疼痛注意力集中或通过重新诠释疼痛更好地应对疼痛，而注意力转移可能在男性中更有效[339-341]。DED 研究论文中没有考虑过这些因素可能的生理性别差异。

### 2.5.7 疼痛中的社会性别差异和社会因素的作用

广义的社会性别角色是指社会接受的一套属于每个性别的属性。一般认为女性更愿诉说痛苦感，而男性一般更多表现为沉默忍耐。Bem 性别角色清单列出了社会性别相关特征（男性—女性特质）[342]。与男性—女性特质相关的情感脆弱性和男性/女性定型观念的传统认知可能影响了疼痛耐受性、强度和愉悦感[343]。然而，DED 生理性别差异相关文献均没有考虑这些社会因素。在实验室进行疼痛试验时，如果由异性研究者进行测试，则受试者表现更好（即较高的疼痛耐受性或较低的平均疼痛强度）[344]。既往病史可能影响女性的疼痛感知，但不影响男性。然而还需要更多的文献才能得出任何有力的结论。最后，种族和文化也是一个重要但尚未解决的问题[345,346]。DED 疼痛的生理性别差异研究中均没有考虑过这些因素[347]。

总之，DED、生理性别与疼痛感知之间的关系仍不明确。对于 DED 疼痛感知过程中生理性别差异相关机制的了解仍有限。健康受试者对实验诱发眼表疼痛反应中的生理性别差异研究仍不足。应对不同年龄的健康志愿者和疼痛患者进行生理性别相关差异的实验室研究（预先确定的初级和次级终点，预估具有临床意义的样本量）。经验证的疼痛评估方法的临床应用仍有限（仅限于临床试验），需要采用更统一的标准化检测流程。具有潜力的神经成像技术应用仍非常有限。这些都是未来研究的方向和建议。

## 3 性激素与 DED

内分泌系统在眼表及附属器调节和生理性别相关差异中发挥重要作用。来自该系统的激素也涉及水液缺乏和蒸发过强型 DED 药物的开发和/或治疗。这些激素包括雄激素、雌激素、孕激素、下丘脑-垂体激素、糖皮质激素、胰岛素、胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 和甲状腺激素。本节回顾了这些激素的相关作用及其对 DED 的影响

### 3.1 雄激素对眼表及附属器的调节作用

雄激素在眼表及附属器调节中发挥重要作用[20,348-350]，也可能介导其中的生理性别相关差异[83,90,351-353]。雄激素缺乏与水液缺乏和蒸发过强型 DED 均有关[20,316,348-350,354-356]。事实上，在 1622 名 DED 女性中研究的 390 种不同血浆代谢物的代谢组学结果显示，异常的雄激素代谢物（例如表雄激素，一种雄激素活性较弱的激素）是 DED 的关键生物标志物[357]。将雄激素对眼表及附属器的影响总结如下。

表 5

睾丸切除术或雄激素治疗对小鼠、大鼠、仓鼠、豚鼠和/或兔子的泪腺影响报告。

睾丸切除术	雄激素治疗
腺体萎缩变性	可逆转睾丸切除术对腺体结构、功能和分泌的影响
腺泡细胞和核的尺寸减小	产生许多糖蛋白分泌细胞
腺泡细胞中的囊泡消失	合成粘液和高度聚合的碳水化合物
细胞和核多态性丧失、核体积减少	腺泡细胞和中央管腔中出现 PAS 阳性物质
嗜碱性腺体细胞减少、管腔增大	诱导腺泡细胞和实质细胞活性增强
多个 mRNA 和蛋白质水平的变化	上千个 mRNA 和蛋白质水平的变化
碱性磷酸酶活性减弱、N-乙酰转移酶和羟基吡啶-O-甲基转移酶活性增强	腺体囊泡增大
腺泡上皮细胞对巨细胞病毒感染的易感性增加	胆碱能受体的总活性降低
滤泡结缔组织增殖	Na <sup>+</sup> 、K <sup>+</sup> -ATPase、酸性磷酸酶、碱性磷酸酶和 β-肾上腺素能受体的总活性增加
硬化程度下降或增加	抑制腺体炎症
腺体分泌或特定蛋白质分泌的变化	液体或特定蛋白质分泌的变化
结构中性化（睾丸切除术后 40 天）或女性化	将腺性浆液结构转化为“囊泡粘液”结构

表 5 中列出的几个反应具有物种和/或应变依赖性[11-13,35,66,74,77-79,84,86-88,91,93,94,96,100,102-105,199,204,358-373,375-413]。此外，之前有研究报告睾丸切除术或雄激素治疗对泪腺的生长或组织学特征没有影响[416,417]。这一种可能部分归因于实验设计的差异、动物的年龄、性别和内分泌状态的变化、雄激素给药的剂量和时间过程以及分析方法。

### 3.1.1 雄激素对泪腺的调节作用

#### 3.1.1.1 雄激素的影响和作用机制

泪腺是雄激素的靶器官。雄激素对该组织的结构和功能产生相当大的影响,包括其细胞结构、基因表达、蛋白质合成、免疫活性以及液体和蛋白质分泌[11,65,66,74,78,79,84,86, 88,91,96,104,105,204,358-390]。雄激素缺乏反过来又与泪腺功能障碍和相应的水液缺乏型干眼病有关[35,348-350,356,369,391-393]。

通过回顾睾丸切除术和/或雄激素替代疗法对泪腺的影响,可了解雄激素对泪腺组织影响的范围和程度。如表 5[11-13,35,66,74,77-79,84,86-88,91,93,94,96,100,102-105,199,204,358-373,375-413]所示,研究者发现去势或应用雄激素受体拮抗剂可以对泪腺解剖和生理造成显著影响。具体改变包括退行性变化,例如生长和活性降低、腺体组织丢失、腺泡细胞减小、核体积和多态性减少、结缔组织增生、蛋白质破坏、酶活性改变、液体和蛋白质分泌改变、以及腺体形态外观中性化或“女性”化。研究还发现雄激素替代治疗可逆转去势的影响,并可引起组织结构、细胞活性和腺体分泌的深刻变化。这些改变包括腺泡上皮细胞高度活化、糖蛋白分泌细胞的大量出现、腺体囊泡增大、粘液和高聚合碳水化合物的产生、炎症抑制、腺体浆液结构转变为“囊泡粘液”结构以及泪液蛋白质和液体分泌的变化(表 5)。

许多这些雄激素诱导作用具有分子生物学基础。如小鼠研究所示,雄激素调节数千个参与生物过程、分子功能和细胞成分的泪腺基因表达[90,351]。受睾酮影响最大的基因与细胞生长、增殖代谢、细胞交流和转运、核酸结合、信号转导和受体活性等生物过程有关[90,351]。事实上,在兔子中的研究发现,雄激素最显著的作用是刺激有丝分裂、DNA 代谢过程和染色体组分,这些反应可能是雄激素促进上皮细胞增殖的基础[414,415],小鼠研究发现雄激素可促进组织重量增加[358,384]。

许多雄激素衍生物影响泪腺的生理过程,例如在干燥综合征小鼠模型中可抑制腺体炎症(见下文的实例[66,91,97,100,102,103,204,367,372,374-377,380,412])。这些激素包括:[a]睾酮衍生物(例如睾酮、睾丸酮、甲基睾酮和氟甲睾酮);[b]4,5 $\alpha$ -二氢睾酮衍生物(例如二氢睾酮(DHT)、甲基二氢睾酮、羟孕酮、5 $\alpha$ -雄甾烷-17 $\alpha$ -醇-3-酮乙酸酯、5 $\alpha$ -雄甾烷-17 $\beta$ -醇和 5 $\alpha$ -雄甾烷-2 $\alpha$ -甲基-17 $\beta$ -醇-3-酮);[c]含 A 环不饱和键的 17 $\beta$ -羟基-5 $\alpha$ -雄甾烷衍生物,除睾酮衍生物(例如 2, (5 $\alpha$ )-雄甾-酮);[d] 19-去甲睾酮衍生物(即 19-睾丸激素,丙酸丙酸睾酮);[e]4-雌酮-7 $\alpha$ -甲基-17 $\beta$ -醇-3-酮;[f]具有异常结构的雄激素化合物(即氧雄龙和 5 $\alpha$ -雄甾烷-17 $\beta$ -醇-3-酮,其含有二氢睾酮中 3-酮功能的替代衍生物;[g]肾上腺皮质雄激素(即脱氢表雄酮、雄激素前体以及表达雄激素作用)。

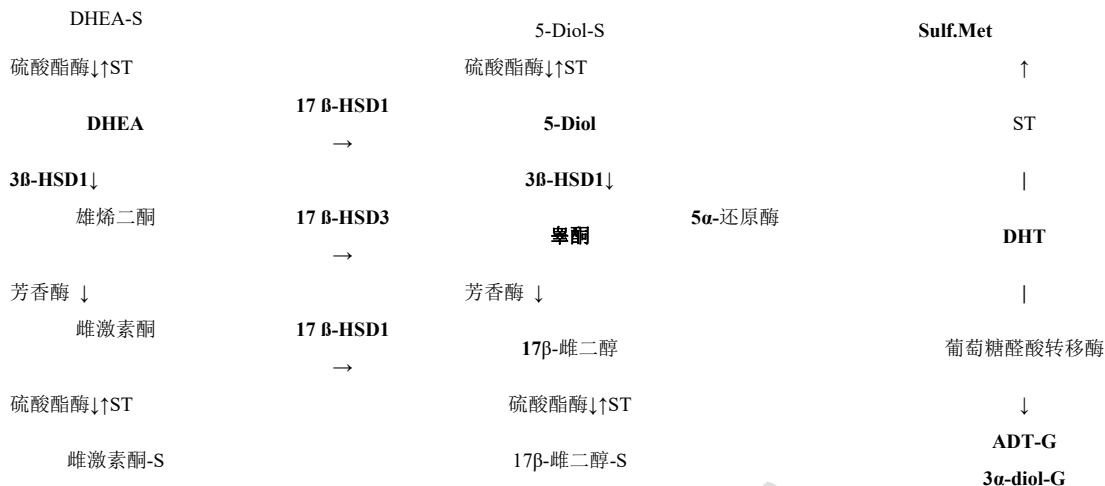
雄激素可以通过各种神经递质、细胞因子、促分泌素、自身重组蛋白、激素、因子和病毒来增强

或减弱对泪腺的作用。调节因子包括血管活性肠肽、 $\beta$ -肾上腺素能激动剂(例如异丙肾上腺素)、胆碱能激动剂(例如卡巴胆碱)、IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、环 AMP 类似物(例如 8-溴腺苷 3':5'磷酸二酯酶抑制剂(例如 3-异丁基-1-甲基黄嘌呤)、百日咳毒素、胰岛素、糖皮质激素、醋酸环丙孕酮、视黄酸、催乳素、细胞外钙、高密度脂蛋白、表皮生长因子(EGF)、成纤维细胞生长因子、腐胺、唾液腺瘤性腺病毒、巨细胞病毒和来自垂体、甲状腺和肾上腺的因子等[13,74,91,360,364,366,367,378,388,389,412,414]。

雄激素作用于泪腺的主要机制涉及在腺泡和导管上皮细胞中结合饱和、高亲和力的类固醇特异性受体。这些“经典”雄激素受体是配体诱导型转录因子的核受体超家族的成员,可能介导雄激素的大部分“经典”作用[418,419]。这是由于存在核靶向信号,类似于紧邻 DNA 结合结构域的受体铰链区的 SV40 大 T 抗原,所以雄激素受体蛋白通常位于核内[420]。雄激素与雄激素受体结合后,单体激素受体激活复合物与特异性靶基因调节区域中的雄激素反应元件结合,并与合适的共激活子和增强子联合调节基因转录、蛋白质合成和组织功能[418,419,421-424]。

支持这一作用机制的证据有:(a)雄激素受体 mRNA 在小鼠、大鼠、仓鼠、豚鼠、兔和人类的泪腺中表达[352,389,414,425,426];(b)雄激素受体蛋白主要存在于小鼠、大鼠、仓鼠和人类泪腺组织的上皮细胞核内[97,372,385,389,427,428];(c)泪腺具有单一饱和、高亲和力和类固醇特异性雄激素结合位点,具有与体内其他细胞和组织中雄激素结合位点相似的解离常数和立体化学结构[425,429]。(d)与 DNA 结合的泪腺组织中的雄激素-雄激素受体复合物[429];(e)在泪腺或分离的腺泡上皮细胞中的雄激素作用可能被雄激素受体拮抗剂或突变抑制剂以及转录和翻译抑制剂所抑制[88,102,199,367,414];(f)如上所述,雄激素对泪腺基因表达和蛋白质合成具有显著影响[11,13,74,77,79,86-88,91,97,100,102,104,105,352,353,359,363,364,366,37,337,337,338,338,338,389,389]。雄激素还通过增加雄激素受体蛋白的含量和降低雄激素受体 mRNA 的水平来调节泪腺中雄激素受体的表达[97,372,389,430]。这种形式的自动调节也存在于其他但不是所有的雄激素靶器官中[431-435]。

除雄激素受体外,雄激素还可能通过非经典通路作用于泪腺。这些通路通常发生在数秒到数分钟之内,涉及与立体特异性膜受体激素相互作用,导致膜流动性、神经递质受体活性和/或转录因子控制的快速变化[424,436-442]。然而,尚未得到这种泪膜受体的证据。雄激素结合蛋白也已在雄性和雌性小鼠的泪腺和泪液中得到鉴定,但尚未在人体中检出[443-445]。雄激素结合蛋白的作用仍未知。



**图 1** 人类雄激素和雌激素的主要代谢途径。酶反应方向用箭头表示。缩写为 17 $\beta$ -HSD1, 17 $\beta$ -HSD 3 =17 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶 1 型或 3 型;硫酸酯酶=类固醇硫酸酯酶;3 $\beta$ -HSD 1 =3 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶 (HSD) - $\Delta^5\Delta^4$ -异构酶 1 型; ST =磺基转移酶; Sulf.Met =硫酸化代谢物; HSD =羟基类固醇脱氢酶; DHEA =脱氢表雄酮; DHEA-S =DHEA 硫酸盐; Estrone S =硫酸雌酮; DHT =二氢睾酮; 5-二醇= 5-雄烯炔-3 $\beta$ , 17 $\beta$ -二醇; ADT-G =雄酮 - 葡萄糖苷酸; 3 $\alpha$ -二醇-G =雄甾烷-3 $\alpha$ , 17 $\beta$ -二醇 - 葡萄糖苷酸。经 Wolters Kluwer Health, Inc[459]授权的修改并转载许可。

作用于人类泪腺的雄激素来源可能主要来自局部胞内分泌 (图 1)。正如胞内分泌所示, 女性绝大多数雄激素 (即绝经前后大部分) 和男性大部分雄激素 (例如 40-50%) 都是在外周组织从肾上腺性激素前体 (即 DHEA、DHEA-硫酸盐[DHEA-S]和雄烯二酮) 合成的[446-458]。事实上, 人类和灵长类动物拥有独一无二的分泌大量 DHEA 和 DHEA-S 的肾上腺, 然后通过外周位点的类固醇生成酶将其转化成雄激素 (如, 睾酮、DHT) 和雌激素, 并允许靶组织调节性激素的形成和代谢, 以适应局部需求[449,453]。人类泪腺可以生产 1 型和 2 型 5 $\alpha$ -还原酶 mRNA[427]、类固醇硫酸酯酶、3 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶 (HSD) - $\Delta^5\Delta^4$  异构酶 1 型、17 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶类型 1 和 3 的芳香酶、葡萄糖醛酸转移酶和磺基转移酶[459]。

泪腺中芳香酶的存在提出了关于泪腺中许多雄激素作用是否可能通过其对雌激素的芳构化来介导的问题。芳香酶是一种催化睾酮和雄烯二酮转化为 17 $\beta$ -雌二醇和雌酮的酶。答案是不可能。在睾丸切除小鼠的泪腺组织中, 睾酮上调的基因不到 2%, 而卵巢切除小鼠也通过 17 $\beta$ -雌二醇上调基因[90]。此外, 阉割的雌性小鼠泪腺同时受睾酮和 17 $\beta$ -雌二醇影响的基因中, 超过 60% 的性激素作用于相反的方向[90]。因此, 雄激素对泪腺的作用不是通过转化为雌激素来介导。

雄激素对泪腺结构的影响在所有物种中都不相同[204]。例如, 添加雄激素可以增加雌性小鼠的腺泡上皮细胞面积和泪腺重量/体重比 (LGW/BW) [358,374,376,384], 但在阉割的雄性或雌性大鼠或兔子的泪腺中很少出现这些变化, 甚至可降低豚鼠的 LGW/BW 比[204]。此外, 雄激素可以在体外促进兔子腺泡上皮细胞增殖[414,415], 但在大鼠泪腺细胞培养中不诱导这种作用[364]。因此, 虽然雄激素对泪腺结构的作用相当大, 但与前列腺不同, 大多数物种的前列腺完全依赖雄激素维持大小且在雄激素戒断后发生退化和程序性细胞死亡[460]。

雄激素对泪腺分泌的影响在所有物种中也不尽相同。虽然雄激素可以调节某些蛋白质的泪腺输出 [13,98,100,102,103,105,377,412,413], 但是不会对液体或总蛋白分泌引起一致的、独立于物种的作用 [204]。相反, 雄激素诱导出现时间、应变和物种依赖性作用, 导致对小鼠、大鼠、豚鼠、兔和人类的眼泪体积和总蛋白水平引起不同的作用, 有的不均匀增强, 有的降低, 有的没有影响 [12,204,361,369,376,377,384,387,393,396,397,408,461 - 464]。特别感兴趣的是观察到雄激素在大鼠泪腺中上调胱抑素相关蛋白的表达[88,105]。半胱氨酸蛋白酶抑制剂 4 (又称半胱氨酸蛋白酶抑制剂 S) 是泪膜中鉴别有无 DED 的主要蛋白生物标记之一[465,466]。

**3.1.1.2 雄激素对泪腺影响的临床意义**

**3.1.1.2.1 干燥综合征。**

雄激素缺乏是干燥综合征妇女泪腺炎症和水液缺乏型 DED 发生的危险因素, 但不是直接原因。干燥综合征女性患者雄激素缺乏 [391,467-472], 其血清 DHEA、5-雄烯炔-3 $\beta$ 、17 $\beta$ -二醇、DHT、雄酮 - 葡萄糖醛酸苷 (ADT-G) 和雄甾烷-3 $\alpha$ 、17 $\beta$ -二醇 - 葡萄糖醛酸苷 (3 $\alpha$ -二醇-G) 的含量显著降低[391]。因为这些葡萄糖醛酸化的 DHT 代谢物反映了外周组织中雄激素的内分泌生成总量和代谢水平且可能是人类总雄激素水平最有效和可靠的测量指标, 因此 ADT-G 和 3 $\alpha$ -二醇-G 浓度的降低值得注意 [447,451,452]。

干燥综合征患者泪腺组织中雄激素缺乏可能更加明显。主要原因是干燥综合征的外分泌组织中促炎细胞因子 (如 IL-1, TNF- $\alpha$  和 IL-6) 的水平升高 [85,373,430,473-479]。这些细胞因子可能会破坏类固醇生成酶的正常活性, 并促进睾酮对 17 $\beta$ -雌二醇的芳构化[480-484]。这些细胞因子也可减弱雄激素受体 mRNA 的表达[485]、干扰某些雄激素作用 [486]并刺激皮质类固醇生成、增强雄激素的芳构化、



导致睾酮水平降低和雌激素水平升高[487]。由于雄激素通常抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 的表达并增强抗炎细胞因子 IL-10 的水平[464,488-490]，所以睾酮减少将促进炎症。相比之下，因为雌激素可刺激 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 产生、与 IL-1 $\beta$  协同作用并减弱 IL-10 的量，所以雌激素的增加也可能增强炎症[488,491,492]。雄激素缺乏会损害雄激素对干燥综合征患者泪腺组织的积极调节作用，并且促使腺体功能发生障碍、炎症、减少水液分泌，引起水液缺乏型 DED。相反，矫正干燥综合征患者的这种雄激素缺乏可能对泪腺具有治疗作用。

支持证据如下所述。睾酮治疗干燥综合征（即，MRL / Mp-lpr / lpr[MRL / lpr]和 NZB / NZW F1[F1]）的雌性小鼠模型导致炎症显著降低且功能显著增加[348,358,374-377,384]。应用许多“合成代谢”或“雄激素样的”雄激素类似物且不暴露于雌二醇、达那唑、环孢素 A（CsA）、地塞米松或实验性非雄激素类固醇可再现雄激素作用[13,374]。此外，这种抗炎作用似乎具有位点特异性：雄激素可以减少泪腺和唾液腺中的淋巴细胞积聚，但不会减少淋巴和脾组织的炎症程度[376]，也不会减轻某些系统性免疫功能障碍[493-495]。在狗的干眼病模型中，眼表应用 19-去甲肾上腺素可显著减轻 DED 引起的泪腺炎症[496,497]。在干燥综合征患者中，局部或全身性雄激素给药可明显减轻 DED 体征和症状并刺激泪液分泌[394,396,397,461]。这些发现支持雄性激素缺乏是干燥综合征泪腺功能障碍、炎症和水液缺乏型 DED 发病机制中重要危险因素的假说。

存在这种雄激素—自身免疫的相互关系并不奇怪。研究已表明，雄激素不足可能不仅升高了干燥综合征患病率，还可能造成其他自身免疫性疾病的生理性别差异性患病。这种性别二分法反过来又与性激素对免疫系统的差异作用有关[487,498,499]。雌激素通常增强，而雄激素通常减弱，自身免疫疾病后遗症进展[348,379,394,498-508]。实际上，雄激素缺乏可能促进某些自身免疫疾病的发展。这可能解释了为什么雄激素治疗在系统性红斑狼疮、甲状腺炎、多发性关节炎、自身免疫性溶血性贫血和重症肌无力的动物模型中以及类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮的人类中已成功地减轻了各种体征和症状[348,394,396,397,487,498,499,505-508]。

雄激素抑制干燥综合征泪腺炎症的机制尚不明确。具体机制可能涉及激素诱导的炎性基因活性降低。例如，雄激素可抑制泪腺激酶 1 的 mRNA 水平，该激酶可激活促炎细胞因子 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的半胱天冬酶 1[351]以及促进 IL-1 $\alpha$  的有效表达[509]。雄激素还可降低 MHC II 类抗原加工基因的泪腺表达，以及从参与外分泌腺炎症进展的 ASGPR 1 的表达[207,208,211]。在自身免疫性 MRL/lpr 小鼠中，已证实睾酮可显著降低与炎症反应、免疫细胞趋化性和抗原呈递有关的基因表达[510]。这些雄激素作用

似乎是通过雄激素结合到泪腺上皮细胞中的无缺陷雄激素受体启动[372,511]。腺泡和/或导管上皮细胞是参与干燥综合征自身免疫反应的起始和持续的主要细胞[512]。这种雄激素上皮细胞相互作用可以诱导泪腺组织（例如细胞因子，原癌基因和凋亡因子）中特定基因和蛋白质活性的改变，导致免疫病理损伤减少和腺体功能改善[348,358,374,375,377,384]。

与上述相反，一些研究者提出雄激素不足导致泪腺自身免疫过程，继而引起炎症反应，造成类似干燥综合征的病理改变和水液缺乏型干眼病[361,362,513,514]。为了支持这一假设，有研究发现雄激素中断会导致腺体萎缩、腺泡尺寸减小、腺泡细胞坏死和广泛的腺泡细胞变性[361,362,513]。研究者认为这些变化可以刺激自体抗原的产生、泪腺自身免疫疾病发展和干燥综合征水液缺乏型干眼病[361,362,514]。应用雄激素又可以预防泪腺退化[361,362,387]，这表明这些激素对维持泪腺的泪液分泌至关重要。

然而，这些假设不受其他研究的支持。来自年轻和老年睾丸女性化（*Tfm*）小鼠的泪腺没有出现雄激素缺乏导致炎症的任何组织学证据[353]。这些 *Tfm* 小鼠通常用于评估雄激素依赖性现象，具有功能失调的雄激素受体且不受雄激素影响[515]。此外，*Tfm* 小鼠中的雄激素合成严重降低[516]。这种雄激素不足与雄激素受体缺陷相结合可阻断雄激素的经典和非经典作用。因此，如果雄激素缺乏可以引起泪腺炎症，可以预期这种效应在 *Tfm* 小鼠中应该是明显的。然而，这种炎症并不存在[353]。类似地，研究者发现由于下丘脑 - 垂体轴的去势和/或中断引起的雄激素缺乏不会引起雄性和雌性大鼠、豚鼠和/或兔子中泪腺的任何淋巴细胞积聚或消退[204,353]。研究人员还证实，雄激素受体功能障碍（例如 *Tfm* 小鼠）和雄激素不足（例如服用抗雄激素药物的男性）不会引起水液缺乏型干眼病[353]。最后，完全的雄激素受体缺失可诱导卵巢早衰[517,518]，这是引起非缺水型 DED 的一种情况[519]。总体而言，雄激素缺乏可能促进但不会引起干燥综合征的泪腺炎症。此外，雄激素缺乏可能损害泪腺功能，但可能不会引起水液缺乏型 DED。

最后应注意，雄激素可以诱导 NOD 小鼠泪腺淋巴细胞积聚[264,520]。已经提出将这些 NOD 小鼠作为干燥综合征的模型并研究泪腺免疫病理学[521-523]。然而，与人类以及 MRL/lpr 和 F1 小鼠的情况相反，NOD 小鼠泪腺中具有广泛的自身免疫性疾病[64,65,263]。这种异常作用是通过泪液微环境[64]和导致 CD4 (+) CD25 (+) Foxp3 (+) 调节性 T 细胞功能障碍的男性特异性因子[264]介导的，且与雄激素诱导 NOD 小鼠唾液和胰腺组织中的炎症抑制作用相反[64,524,525]。

### 3.1.1.2.2 非自身免疫病

研究人员发现 DED 女性患者的睾酮血清浓度较低，并与眼部症状的主观严重程度相关[526]。然而，这种关联的原因尚不清楚，因为血清睾酮水平仅反映了女性总雄激素水平的很小一部分[446-458]。事实上，研究发现女性血清睾酮除了作为卵巢活动的指标外，可能很少或没有价值[447,449,451]。女性雄激素（或雌激素）主要来自外周组织的胞内合成，而非卵巢[447,449,451,453,455-457]。

研究人员还提出，在更年期、怀孕、哺乳期或使用含雌激素的口服避孕药过程中出现的血清雄激素水平的降低可能会诱发原发性泪腺缺陷的非免疫型 DED 的发展。[387]另有研究指出无论是[527]否使用[528]II 型 5 $\alpha$ -还原酶抑制剂（即非那雄胺）治疗，卵巢切除术将引起水液缺乏型干眼病——这显然是由于雄激素的丧失。如果这些观点和/或报告是正确的，那么这种效应可能是性别特异性的反应（即针对女性而非男性）。原因是与年龄匹配的未治疗组相比，前列腺疾病中的抗雄激素治疗（例如多年）对泪液中的水液生产（即 Schirmer 试验）没有影响[353]。没有免疫病理学证据（例如自身免疫性疾病）表明男性中的雄性雄激素缺乏症会加重水液缺乏型干眼病。

### 3.1.1.2.3 分泌物免疫力

在实验动物中已经证明雄激素可以刺激泪腺分泌的免疫系统，这有助于保护眼表免受微生物感染和毒素攻击[529-532]。这种免疫功能主要通过分泌型 IgA (sIgA) 介导，主要来自泪腺中的浆细胞[533,534]，通过聚合 Ig 受体（即分泌成分[SC]）[13]穿过上皮细胞分泌至泪液中，可阻止病毒入侵、抑制细菌定植、干扰寄生虫侵袭并抑制抗原诱导的眼表损伤[529-532]。在大鼠中，雄激素通过泪腺腺泡上皮细胞诱导 SC 的合成和分泌，增加泪腺组织中 IgA 的浓度，促进泪液中 SC 和 IgA 的转移和积累[535]。雄激素还刺激小鼠泪腺分泌 IgA 至泪液中，可能的机制通过 SC 调节[377]。考虑到人 SC 基因启动子区域含有几个推定的雄激素受体结合位点[536]，也可能是雄激素增强了人泪腺中的 SC 生成的原因。已证实人泪腺上皮细胞中存在这种雄激素诱导的 SC 合成增加[537]。因此，雄激素可以刺激 sIgA 转运到人类泪液中，从而维持角膜和结膜完整性以及保持视力。此外，雄激素缺乏可能是 DED 患者泪液中 IgA 水平降低的因素[538]，特别是在干燥综合征患者中[539]。

## 3.1.2 雄激素对睑板腺的调节

### 3.1.2.1 雄激素的影响和作用机制

睑板腺是大型皮脂腺，是雄激素靶器官。雄激素刺激该组织功能，可能可以抑制其角质化过程[2,10,462,540-544]。雄激素缺乏又是睑板腺功能障碍和相应蒸发过强型 DED 的危险因素[2,10,35,391,392,540-542]。

已知雄激素可以调节皮脂腺的发育、分化和脂肪生成[545-549]。皮脂腺活动和分泌又可以被睾丸

切除术或局部抗雄激素治疗所拮抗[550-554]。雄激素对睑板腺的作用可能是或者至少部分是通过结合经典核受体介导的。雄性和雌性大鼠、兔和人类的睑板腺含有腺泡上皮细胞核内的雄激素受体 mRNA 和雄激素受体蛋白[426,427,543]。此外，雄激素调节小鼠、兔和人类睑板腺中许多基因的表达[547,555-560]。这些作用似乎取决于功能性雄激素受体的存在[556,557]。然而，是否雄激素对睑板腺的所有作用都通过经典受体介导仍然有待澄清。雄激素的作用可能还涉及膜受体的结合，引发信号转导级联和基因转录相关的变化[561,562]。

人类睑板腺中的雄激素活性可能主要发生在肾上腺前体局部合成后。人类睑板腺含有雄激素胞内合成和代谢所必需的所有酶的 mRNA，包括类固醇硫酸酯酶、3 $\beta$ -HSD、 $\Delta$ -<sup>5</sup> $\Delta$ <sup>4</sup>-异构酶 1 型和 3 型、1 型和 2 型 5 $\alpha$  还原酶、芳香酶、葡萄糖醛酸转移酶和磺基转移酶[427,459]。此外，至少 3 $\alpha$ -HSD、3 $\beta$ -HSD 和 17 $\beta$ -HSD 在人睑板腺上皮细胞中被翻译[563]。

雄激素对人类睑板腺的基因表达产生重要影响。例如，DHT 可以调节永生化人类睑板腺上皮细胞 (IHMGEC) 中近 3000 个基因的表达[560]。最引人注目的是 DHT 对脂质和角蛋白相关基因的影响。雄激素刺激与脂质生物合成、体内平衡、转运和结合以及胆固醇、脂肪酸、磷脂和类固醇动力学有关的 25 种不同本体 ( $\geq 5$  个基因) [110]。这种激素反应类似于雄激素对小鼠睑板腺体内研究的影响[90,547,558,559]，其中睾酮可上调许多与脂质代谢途径相关的基因。DHT 给药也导致 IHMGEC 中小脯氨酸富含蛋白 2A (SPPR2A) 的 mRNA 水平降低了 40 倍。这种 SPPR2A 基因的表达在人 MGD 中显著上调[110]，它编码促进角化的蛋白质[564]。反过来，角质化是 MGD 的主要原因，因此诱发泪膜高渗透性和蒸发过强型 DED[20]。睾酮显著下调雄性和雌性小鼠的睑板腺中 SPPR2A 基因以及与角蛋白相关的其他基因[90,547]。这些雄激素的联合作用可以增加脂肪生成和抑制角质化，可能可以解释局部雄激素如何增加睑板腺脂质的合成和分泌、延长泪膜破裂时间并缓解蒸发过强型 DED（见下文）[462,544]。此外，这些 DHT 对 IHMGEC 的影响可能解释了为什么雄激素缺乏（例如在抗雄激素治疗，完全雄激素不敏感综合征[CAIS]和/或衰老）会引起睑脂脂质谱改变、睑板腺分泌物下降、和睑板腺导管上皮（即开口化生）的角质化[10,112,540-542]。

雄激素治疗也导致 IHMGEC 中许多其他基因表达的显著变化，例如与类固醇生成、微生物保护、组织发育、氧化应激、mTOR（雷帕霉素的机械靶标）和 PPAR（过氧化物酶体增殖物激活受体）信号传导、细胞周期、先天免疫和血管生成有关的基因。DHT 上调防御素  $\beta$ 1 的 mRNA 水平，这是一种涉及上皮表面抗微生物定居的抗微生物肽[565]，以及类固醇-5 $\alpha$ -还原酶  $\alpha$  多肽 1 的 mRNA 水平，这是一种催化睾酮转化为更有效的雄激素 DHT 的蛋白



[565]。这种类固醇效应似乎是 DHT 对其自身生物合成的前馈控制形式[566]。DHT 增加瘦素受体的基因表达,参与调节脂肪代谢、葡萄糖体内平衡、伤口愈合和免疫系统[565]以及 FOXO1 (forkhead box 蛋白 O1),这是一种介导细胞氧化应激反应的转录因子[565],已知 FOXO1 与雄激素受体[567]和硬脂酰 CoA 去饱和酶(一种催化合成不饱和脂肪酸的含铁酶)相互作用。类似地,睾酮增加雄性和雌性小鼠睑板腺中的硬脂酰 CoA 去饱和酶 mRNA 水平[90,547],并且该限速酶的靶向破坏导致睑板腺萎缩[568]。DHT 还刺激 IHMGEC 过氧化物酶体的本体和通路,过氧化物酶体是涉及脂肪酸和其他代谢物代谢的细胞器[565]。DHT 刺激 PPAR、促进组织分化[569,570]和 mTOR 合成, mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,可以调节细胞生长、细胞增殖、细胞运动、细胞存活、蛋白质合成和转录[565,571,572],雄激素也可以在前列腺中激活 mTOR[573]。DHT 下调 IHMGEC 中与细胞周期调节、先天免疫和血管生成相关的基因。雄激素暴露还抑制 IHMGEC 中基质金属蛋白酶 9 的基因表达,该酶在 DED 患者泪液中升高,已知可促进角膜炎症[574]以及脂多糖(LPS)诱导的白细胞三烯 B4 (LTB4)分泌, LTB4 是一种促炎介质[575]。

在动物研究中,睾酮已被证明可以调控雄性和雌性小鼠睑板腺中超过 1000 个基因的表达[90,547,555,557-559]。许多上调的基因与脂质代谢(例如固醇调节元件结合蛋白)、脂质转运(例如脂质运载蛋白 3)、甾醇生物合成(例如 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶)、脂肪酸代谢(例如脂肪酸合成酶)、细胞内蛋白质转运、氧化还原酶活性、过氧化物酶体、线粒体和早期内酶体有关[90,547,555,557-559]。睾酮也增加了一系列在睑板腺内分泌控制中可能起非常重要作用的基因活性[547]。睾酮刺激 17 $\beta$ -HSD 7 的活性, 17 $\beta$ -HSD 7 是催化 17-酮类固醇与其相应的 17 $\beta$ -羟基类固醇相互作用的酶[576]。这种酶对于所有活性雄激素和雌激素的代谢是至关重要的[576],并且可以介导睑板腺中从肾上腺前体到雄激素的局部和胞内合成。睾酮刺激胰岛素样生长因子 1,这是一种刺激细胞增殖、分化和信号传递的多效性蛋白质。睾酮可以刺激雌激素受体(ER) $\beta$ ,这是一种受前列腺雄激素上调的受体[578],可能拮抗 ER $\alpha$ [579]的活性,睾酮还可以刺激 11 $\beta$ -HSD1,这是一种将皮质醇转化为无活性代谢物可的松的蛋白酶。

雄激素也影响睑板腺的脂质和蛋白质组成。睾丸切除术导致兔睑板腺脂质谱的显著变化,与安慰剂组相比,局部或全身给予 19-去甲睾酮 2 周可以恢复原有的脂质组成模式[543]。此外,研究人员推测雄激素信号传导机制调节人睑板腺上皮细胞中分泌珠蛋白的表达[580]。这种蛋白质可以被释放,并且在泪膜中具有脂质转运蛋白样功能[466,580]。

### 3.1.2.2 雄激素对睑板腺影响的临床意义

雄激素缺乏是 MGD 发展的危险因素[2,20]。这种激素不足通常发生在更年期(卵巢和肾上腺分泌的雄激素减少)[355,447,581]、老龄(总雄激素水平下降)[446,447]、使用抗雄激素药物(例如用于前列腺肥大或癌症)[582]、CAIS(具有雄激素受体功能障碍的妇女)[583,584]和自身免疫性疾病(例如干燥综合征、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎)[391,430,585]。

例如,研究人员发现与对照相比,服用抗雄激素治疗的患者睑板腺腺体中有明显的改变,包括开口化生(即导管上皮异常生长和角质化)[586]、分泌物质量下降、睑脂中性脂质成分明显改变、重度改变的形态外观[540,541]。许多脂质变化是“全”或“无”,并且脂肪酸模式具有特征改变[541]。此外,患者的泪膜异常(即碎屑、异常泪河、不稳定性),结膜表现睑结膜充血、下方染色、角膜和睑缘异常即不规则的后睑缘、套袖样改变、痂皮。并出现频率明显更高且眼表症状加重如:光敏感性、眼睛疼痛、视力模糊[540]。这些观察结果是另一项研究的延伸,该研究发现醋酸亮丙瑞林治疗(该药可以降低睾酮水平)与眼部症状和视力模糊相关[587]。此外,这些结果可能解释了为什么使用药物治疗良性前列腺增生症和 DED 之间存在明显的关联性[35]。

研究人员还发现,CAIS 患者的雄激素受体功能障碍与 DED 症状和症状之间存在明显相关性[542]。这些改变包括泪河高度显著降低,眼睑红斑、毛细血管扩张和角化、睑板腺开口形态异常和不规则后睑缘加重以及睑脂质量降低。与正常男性和女性对照相比,CAIS 患者睑板腺分泌物的中性和极性脂质构成也有明显变化[10]。此外,衰老与睑板腺质量下降和睑板腺开口化生频率增加有关[112,588]。衰老也伴随着睑板腺分泌物的极性和中性脂质谱的明显变化[112,588]。这些结果是通过比较 37 岁和 70 岁人群所得,这与 40 岁至 80 岁期间雄激素水平的急剧下降相一致[447]。相比而言,皮脂腺功能也随年龄而降低[589]。这种与年龄相关的功能障碍与腺泡上皮细胞萎缩和血清雄激素水平降低有关[589]。事实上,某些皮脂腺的年龄相关细胞萎缩与周围皮肤雄激素水平的衰减直接相关[589]。

另有研究已证明雄激素缺乏与 MGD 和蒸发过强型 DED 有关。研究人员发现,非自身免疫性 DED 伴有 MGD 的患者是雄激素缺乏的[590],另有研究发现局部应用 DHEA 于人类以及兔子和狗,可以刺激睑板腺脂质释放并延长泪膜破裂时间[544]。此外,研究发现睾酮血清浓度降低在具有 DED 的女性中更普遍,并且与眼部症状的主观严重程度相关[526],并且在绝经后妇女中血清睾酮浓度分别与睑板腺分泌量和开口直径呈正相关[591,592]。考虑到血清睾酮水平代表女性总雄激素水平<0.2%[450],这种相关性有意义。

总之，这些发现表明睑板腺是雄激素的靶器官，雄激素促进睑板腺脂质合成并抑制角化，雄激素缺乏可能导致 MGD 和蒸发过强型 DED。雄激素缺乏症、睑板腺功能障碍和蒸发过强型 DED 之间的这种相互关系可能有助于解释为什么局部或全身雄激素给药可以减轻 DED 体征和症状 [394,396,397,410,411,461,462,544]。临床试验 II 期结果与这些数据一致，表明局部睾酮治疗可以改善 MGD 患者睑板腺分泌物的质量、缓解眼部不适 [593]。

### 3.1.3 雄激素对角膜和结膜的调节

#### 3.1.3.1 雄激素的影响和作用机制

据报道，雄激素可刺激角膜和结膜的增殖、动力学和/或免疫反应 [155,594-599]。雄激素缺乏与角膜和结膜上皮病变有关 [369,393]。

雄激素在角膜和结膜中作用机制可能涉及来自肾上腺前体（例如 DHEA）的雄激素的局部胞内合成，结合饱和、高亲和力和雄激素特异性受体、控制基因转录和最终的翻译调节。人角膜和结膜上皮细胞含有雄激素胞内合成和代谢所需的所有类固醇生成酶 mRNA [427,459,600,601]。此外，雄激素受体 mRNA 和蛋白质存在于角膜和结膜的上皮细胞核中 [389,427,602-605]，已知 DHT 可调节原代人角膜上皮细胞中近 1500 种基因的表达 [606]，以及永生化人结膜上皮细胞中超过 3000 个基因的表达 [560]。

在原代人角膜上皮细胞中，DHT 可上调编码同线蛋白的基因（例如调节跨膜受体运输、肿瘤细胞转移、神经元突触功能和 NF- $\kappa$ B 活化通路）、核心蛋白聚糖（例如抑制血管生成）和波形蛋白（例如有助于维持细胞完整性）并抑制产生微管蛋白的基因（例如促进血管生成）和基质金属蛋白酶 9（例如降解胶原蛋白） [606]。DHT 治疗也对许多本体产生重大影响，包括氧化磷酸化、跨膜离子转运和细胞定植 [606]。相比之下，DHT 处理永生化人结膜上皮细胞可以增强参与上皮发育、再生、伤口愈合和细胞迁移的基因（例如基质金属蛋白酶）表达，并抑制与免疫应答（例如趋化因子（CXC 基序）配体 6）和有丝分裂细胞周期（例如胞裂蛋白 4，内皮素 1）有关的基因表达 [560]。

#### 3.1.3.2 雄激素对角膜和结膜影响的临床意义

雄激素治疗可以刺激有丝分裂、修复病变、促进伤口愈合并抑制角膜中的血管生成和营养不良 [155,594-598]。此外，已证实雄激素可以改变过敏性结膜炎的预后 [599]，并抑制 LPS 诱导的人类角膜和结膜上皮细胞中 LTB<sub>4</sub> 的分泌 [575]。

雄激素缺乏则与角膜和结膜损伤有关。抗雄激素治疗患者的泪膜破裂时间（TBUT）显著降低、角膜荧光素和玫瑰红染色和下方球结膜玫瑰红染色

显著加重 [540]。此外，CAIS 患者睑缘红斑、毛细血管扩张和角质化程度加重 [542]、后睑缘不规则发生率更高、结膜红斑和睑球结膜充血更加明显 [542]、MUC1 表达降低 [607]。在动物中也观察到雄激素缺乏对眼表的影响。研究人员发现睾丸切除术后小鼠 TBUT 降低、角膜荧光素染色增加、角膜上皮微绒毛缩短、变平、细胞间桥粒稀疏 [393]。DHT 治疗后这些变化大部分缓解 [393]。小鼠雄激素受体完全缺失导致卵巢早衰，卵巢早衰在人类是与眼表损伤加重有关的疾病，表现为角膜荧光素染色、结膜丽丝胺绿染色和 DED 症状加重 [519]。睾丸切除术后的兔眼也发现结膜变化，但无角膜变化，表现为玫瑰红染色增加和杯状细胞数量减少 [369]。

雄激素也与小鼠圆锥角膜发生有关 [443]，女性多囊卵巢综合征患者的高雄激素状态与“瘙痒-干眼病”有关 [608,609]。多囊卵巢综合征患者 TBUT 降低、结膜充血和杯状细胞密度升高 [608]。然而，多囊卵巢综合征中的眼部症状的严重程度与高雄激素状态的关系尚不清楚。多囊卵巢综合征患者也有胰岛素抵抗，导致 II 型糖尿病，从而引起 DED [610-612]。

#### 3.1.4 雄激素在眼表及附属器生理性别相关差异中的作用

雄激素的影响可以解释许多物种（包括小鼠、大鼠、仓鼠、豚鼠、兔和人类）在解剖结构、分子生物学、生理学、免疫学和泪腺疾病易感性方面的生理性别差异 [12,14,82,87,100,102,103,105,195,199,202,205,249,351,379,390,395,400-405,407,409,412,417,613-617]。例如，与雌性小鼠相比，数百种在雄性小鼠泪腺中表达更高的基因中超过 80% 的基因也可被睾酮上调 [351]。类似地，相对于雌性小鼠，雄性小鼠腺体中表达明显较少的数百种基因有超过 65% 被睾酮下调。此外，在小鼠泪腺中由睾酮调节的前 10 至 14 个生物过程、分子功能和细胞组分与受生理性别影响的情况完全一致 [83,351]。相反，雌激素（15%）和孕酮（2%）仅影响少部分在雄性和雌性小鼠之间差异很大的泪腺基因 [352]， [83]。

雄激素在泪腺中发挥性别特异性作用 [90]。研究人员已经发现性激素对泪腺的某些基因的转录、相应的蛋白质翻译以及反应性炎症的发展都具有性别差异 [11,64,86,90,105,480,618]。这些激素作用的性别特异性并不罕见。性激素在许多细胞（例如嗜中性粒细胞，抗原呈递细胞和前脂肪细胞）和组织（例如肌肉、肝脏、海马体、脊髓和脉管系统）中诱发性别特异性作用 [618-625]。性激素也可能引起相反 [626-630]、甚至拮抗 [631] 的影响，如皮脂腺活动。雄激素和雌激素通常可能在泪腺中引起相反的作用 [90]。如在干燥综合症的泪腺组织中雌激素的促炎作用 [376] 和雄激素的抗炎 [358,374,376,384] 作用。

在皮脂腺中性激素的差异作用 [548,552,632-634] 也同样在睑板腺的形态外观、基因表达、中性和极性脂质谱以及睑板腺分泌的性二态中起作用[6 - 8,18,19,35,112,113,188,543,588,635]。雄激素介导小鼠睑板腺基因表达性别差异的近 30%[8]。此外，雄激素可能是导致人类睑板腺分泌物脂质谱中性别相关差异的原因[112]。类似的性别相关的差异也见于人类睑脂中的中性、特别是极性脂质的质量/电荷比，且与功能性雄激素受体有关[543]。

和泪腺一样，雄激素在睑板腺中也具有生理性别特异性的作用。例如，有些基因在雌性小鼠中是受睾酮上调或下调的，但在雄性小鼠睑板腺中不是[90]。此外，17 $\beta$ -雌二醇和/或孕酮对雌性小鼠腺体中的一些雄激素调节基因的作用相反[90]。这些基因可能参与睑板腺的细胞成熟、迁移和全浆分泌。如果是这样，这与雄激素的促皮脂作用和雌激素的抗皮脂作用一致。

在人类角膜上皮中，与女性相比，男性与 DNA 复制和细胞迁移相关的基因表达显著较高[9]。因为已知雄激素可刺激角膜上皮的有丝分裂，所以这些性别相关的差异可能受雄激素的影响[155]。

### 3.2 雌激素和孕激素在眼表及附属器中的调节作用

与雄激素相反，雌激素在眼表的作用不太明确，其作用似乎是组织、性别和剂量特异性的。

#### 3.2.1 雌激素和孕激素在眼表中的分布

眼组织内雌激素或孕酮水平尚未有研究。据报道在人的泪液中可以检测到雌激素和孕激素，其与女性绝经前的血清水平相关[636]。研究发现泪液中孕酮和 DHEA 的水平显著低于血清，男性和女性之间无差异[637]。除了这两个会议摘要之外，还没有发表其他有关泪液中性激素含量的研究文章，这反映了在极少量泪液中检测低浓度化合物（如性激素）的难度。

和睾酮一样，眼表已证实存在雌激素的生物合成和代谢，这意味着雌激素在眼表发挥生物学作用。已经在人类睑板腺、泪腺、永生角膜和结膜上皮细胞系中鉴定了芳香酶、类固醇硫酸酯酶和羟基类固醇脱氢酶（17 $\beta$ HSD-1 和 3；3 $\alpha$  和  $\beta$ HSD）mRNA[459]。如果这些 mRNA 被翻译，意味着人眼表组织具备在体内将前体 DHEA-S 转化成雌激素所必需的酶（图 1）。性激素的细胞内合成和代谢是灵长类动物独有的过程，因此将啮齿类动物中的雌激素研究推演至人类时应注意此种不同之处。

胞内合成的雌激素占绝经后妇女的所有雌激素合成量、男性绝大部分雌激素合成量和绝经前女性雌激素合成量的 75%[449,638]。对于绝经后的女性，雌激素的胞内合成是一种进化措施，可以避免其他组织（特别是子宫内膜）暴露于雌激素，同时在

整个生命周期内向骨、脑、血管等人组织持续供给雌激素，这些组织可能包括眼表。因此，在绝经后妇女和男性中，局部而非全身雌激素水平可预测包括眼表在内的外周组织中的直接雌激素作用[639]。绝经后妇女的循环雌激素水平是各种外周组织来源的少量“渗漏”雌激素总和，因此不能作为衡量眼表雌激素作用的指标。绝经前，血清雌激素水平可能与女性眼表更相关。

雌激素的细胞内合成依赖于循环中的雌激素前体水平，特别是 DHEA，还有睾酮。绝经后妇女循环中的血清睾酮水平明显高于雌激素，因此可能是外周组织中雌激素的重要来源[639]。上一节讨论的雄激素直接作用中提到，睾酮在靶组织包括眼表组织中通过芳构化作用于雌激素，从而对雌激素作用具有重要影响。男性的血清睾酮水平明显高于绝经后妇女[639]，因此可能是眼表的更重要雌激素来源。相比之下，孕激素主要由肾上腺和卵巢中的胆固醇形成，其胞内合成尚未得到充分论证。

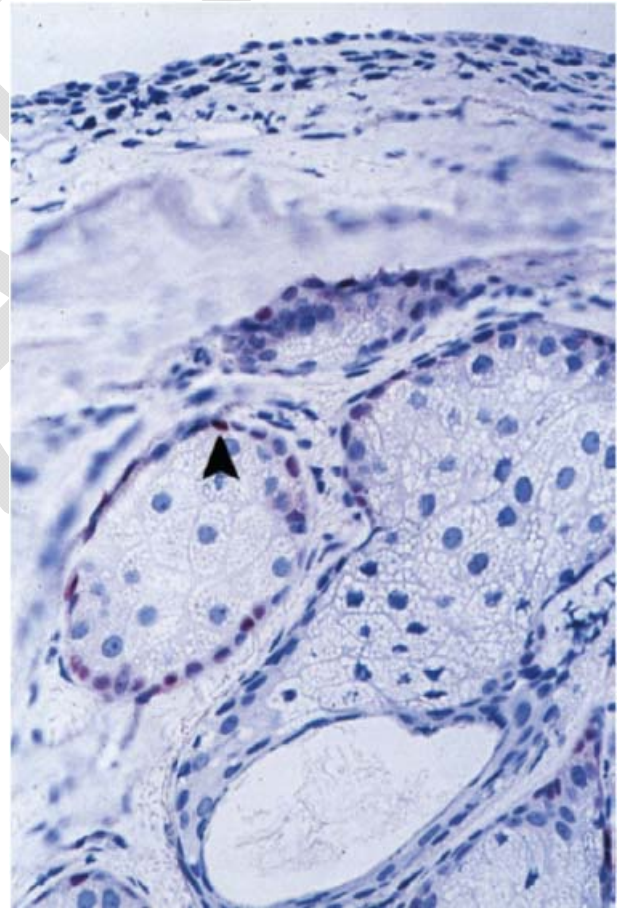


图 2 正常人类上睑睑板腺的横截面。免疫组织化学染色显示腺泡基底和旁基底细胞中雌激素受体的核阳性（箭头）。642 转录自 *Ophthalmology* 107, Esmali B, Harvey JT, Hewlett B, Immunohistochemical Evidence for Estrogen Receptors in Meibomian Glands, Pages No.180-184, Copyright 2000, 经 Elsevier 许可。



### 3.2.2 眼表雌激素和孕激素受体

雌激素和孕酮受体 mRNA 和受体蛋白的存在进一步证明眼表组织是这些激素的靶位点。已证实人的睑板腺[426]、泪腺[426,640]、角膜[426]、球结膜[426,640,641]和睑板[640]中存在雌激素受体 (ER) 的 mRNA, 并且这些 mRNA 被翻译成蛋白质。人的睑板腺中表达 ER 的细胞数量随年龄增加而增加, 且分布无性别差异[642,643] (图 2)。泪腺细胞中雌激素和孕激素受体 (PR) 也有类似的年龄相关性, 可能在女性中更常见[644] (图 3)。ER 和 PR 也存在于角膜上皮、基质、内皮细胞[604] 和球结膜上皮[641] 中。尚无男性或绝经后妇女中结膜细胞表达 ER 或 PR 的研究。在人类睑板腺和角膜细胞中, 大多数 ER 为 ER $\alpha$  型[604,643], 而结膜上皮表达 ER $\alpha$  和 ER $\beta$  [641]。在其他组织中, ER $\alpha$  和 ER $\beta$  介导雌激素的不同功能, 因此探索这些受体类型在眼表的相对分布特征有助于了解雌激素在干眼病中所起的作用。已发现人角膜和睑板腺上皮细胞存在性激素的膜受体, 这些也可能起作用[645]。

### 3.2.3 雌激素和孕激素在眼表的作用机制

#### 3.2.3.1 经典受体作用 - 调控基因表达

在小鼠, 雌激素和孕酮似乎直接作用于各自的受体, 以调节泪腺、睑板腺和角膜上皮细胞生物学过程、分子功能和细胞成分的基因表达[117,352,646]。然而, 在人眼表组织中雌激素和孕激素是否也通过此经典受体途径发挥作用的研究尚未进行。

#### 3.2.3.2 非基因组作用

雌激素和孕激素也可以通过非核信号通路或通过控制其他垂体激素以间接方式作用于眼表组织[647]。非核信号通路对于即时反应以维持泪膜和眼表的体内平衡是非常重要的。经典的基因组学机制需要数小时或数天的时间才能发挥作用, 膜上或细胞质中的非基因组信号传导通路可以在数秒或数分钟左右快速响应 [648-650]。已发现在眼外组织的人

类细胞中存在膜结合雌激素受体[648,649]、以及不同于 ER $\alpha$ 、ER $\beta$  和 PR 的受体或它们的异构体也可能涉及[650-653]。研究表明雌二醇可下调人类睑板腺上皮细胞的细胞周期信号, 说明雌激素在眼组织中参与替代信号通路[654]。

#### 3.2.3.3 免疫和炎症

众所周知, 雌激素对免疫系统发挥作用。这些作用通常具有剂量和组织依赖性, 并且可能根据雌激素浓度的不同而完全不同。这些差异性作用可以解释雌激素治疗干眼病时发现的一些矛盾结果[655,656]。

许多类型的免疫细胞, 包括 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、树突状细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞和自然杀伤细胞均表达雌激素、孕酮和睾酮的受体, 可以对这些激素作出反应[225,226,657]。一般而言, 雌激素增强免疫应答, 促进 B 细胞和抗体、T 细胞亚群、树突状细胞、M2 巨噬细胞和调节性细胞因子生成, 而孕酮和雄激素则倾向于降低免疫力[34,658]。雌激素是性激素中在免疫力影响方面研究最广泛的激素[225,237,245]。

例如, 雌激素可能通过下调 ROR $\gamma$ T 在内的转录因子抑制小鼠中 Th17 细胞的分化[659,660]。有趣的是, Th17 细胞在干眼病发病机制中发挥作用, 而绝经后妇女干眼患病率更高。值得注意的是雌激素通过 ER $\alpha$  抑制 Th1 和 Th17 分化, 并且在实验性自身免疫性脑脊髓炎模型中具有保护作用[662]。

### 3.2.4 雌激素和孕激素对泪腺结构和功能的影响

雌激素和孕激素可影响泪腺的解剖和生理, 尽管这种影响的性质和程度存在相互矛盾的证据。小鼠泪腺的基因阵列研究明确了由 17 $\beta$  雌二醇和孕酮调节的数百种基因[352]。研究发现 17 $\beta$  雌二醇、孕激素和 17 $\beta$  雌二醇加孕激素对基因表达的影响主要是特异性治疗所独有的。芳香酶敲除小鼠的研究表明, 雌激素缺失影响泪腺中许多基因的表达[89]。

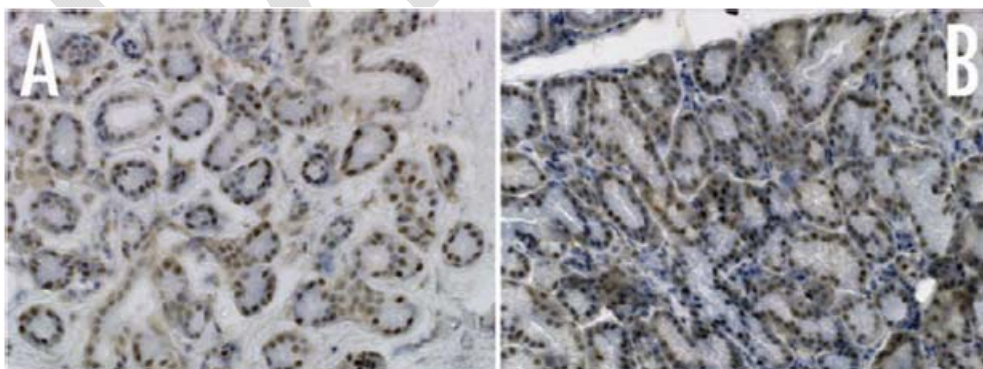


图 3 泪腺腺泡细胞中的雌激素 (A) 和孕酮 (B) 受体。不同强度表达[644]。转录自 Archives Biological Science 63, Gligorijević J, Krstić M, Babić G, Immunohistochemical detection of estrogen and progesterone receptors in the human lacrimal gland, Pages No. 319-324, Open-Access article distributed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

小鼠受雌激素和/或孕酮治疗影响的基因包括参与转录调控、细胞生长、分裂和/或维持、细胞交流、信号转导、酶催化、核酸、蛋白质和脂质代谢、神经发生和各种各样的免疫相关基因[352]。由  $17\beta$  雌二醇刺激的基因包括信号通路、离子迁移、酶活性和膜方面，而雌激素抑制的基因包括细胞结构和生物合成、细胞因子活性、受体结合、线粒体和细胞内成分[352]。应用黄体酮可以增强与细胞生长、维持、代谢和离子结合有关的基因表达，而减弱与信号转导和细胞通讯有关的基因表达[35]。有趣的是， $17\beta$  雌二醇和孕酮联合治疗增加细胞死亡基因的表达，降低了与受体结合、信号转导、蛋白质转运、细胞因子活性和发育相关的基因表达[352]。研究发现  $17\beta$  雌二醇和孕酮只能调节少量雄激素调控基因，但这些作用往往与雄激素作用相反[663]。尽管将小鼠中的研究推演至人体需小心谨慎[664,665]，但这些结果支持雌激素和孕酮在泪腺中的重要作用，且超出了调节炎症的范围。此外，这些基因数据仅代表 mRNA 水平，翻译成蛋白质的状况尚未明确。然而，如果翻译确实发生，并且如果一些在小鼠中的发现可推演到人类，则雌激素和/或孕酮影响的基因活性改变可能与导致干眼病的眼表效应相关。

雌激素和孕酮可能在泪腺中具有抗炎作用，并且已经发现动物卵巢切除术或抗雄激素治疗导致的雌激素缺乏对泪腺具有负面影响。干燥综合征的兔和小鼠模型发现雌激素缺乏会导致泪腺组织的可逆性炎性变化，而添加雌激素则可阻止和/或逆转这些变化并促进泪液分泌[513,666,667]。雌激素伴或不伴孕酮治疗可以影响小鼠泪腺促炎基因的表达，这一发现可能支持上述观点[352]。然而，最近芳香酶敲除 (ArKO) 小鼠的研究表明，虽然雌激素缺乏对泪腺中数千个基因的表达产生实质性影响，但并没有诱导与炎症通路相关的基因显著上调[89]。在同一研究中，没有观察到泪腺炎症的组织学证据，并且 ArKO 小鼠的泪液量没有减少。对泪液量没有影响不同于芳香酶抑制剂治疗绝经后妇女导致干眼病增加的发现[668-670]。ArKO 小鼠血清中雄激素和其他激素的水平升高可能有助于了解人体研究中发现的差异[89]。

相反，人类和动物的另一些研究表明雌激素和/或孕酮对泪腺具有负面影响。作用于的雌激素在某些条件下促进炎症和自身免疫性疾病[376]。兔和小鼠的雌激素治疗增加了泪腺中 MMP-2 和-9 的活性、水平和表达[464,671]。这种效应在局部治疗的小鼠中不明显[464]。其他研究发现雌激素治疗对人或大鼠的泪腺结构或蛋白质分泌没有影响

[12,14,412,672,673]。

表 6 总结了在人类和啮齿动物中关于雌激素对泪腺结构和功能影响的大量研究结果 [19,60,89,350,352,355,464,513,519,647,666,668-671,674-683]。这些研究中的一些明显矛盾结果可能部分与研究设计、治疗剂量、患者队列或动物模型 (包括性别差异, 第 2.4 节) 差异有关。结果不一致也可能是由于其他激素的影响 (见第 3.1.,3.3.-3.6 节) 以及其他尚未确定的影响泪腺功能的途径。

### 3.2.5 雌激素和孕酮对睑板腺结构和功能的影响

雌激素和孕酮对睑板腺功能影响的性质尚不完全清楚。小鼠的基因阵列研究表明雌激素和孕酮对睑板腺功能具有多重作用且可能降低脂质合成。人群中临床研究中的人体证据可能支持这一观点 (见第 3.2.7 节)。也有报道雌激素和孕酮可改变小鼠睑板腺形态，包括腺泡上皮细胞面积和/或数量的变化[6]。

睑板腺是一种大皮脂腺，大量证据表明雌激素对其他组织和各种物种中皮脂腺的结构和功能具有负面影响[20,213,631,632,684-686]。使用雌激素或联合雌激素和孕酮治疗以减少寻常痤疮中皮脂生成的例子众所周知[687,688]。值得注意的是，雌激素和孕酮对皮脂腺的作用具有组织、性别和物种特异性 [213]。

在小鼠睑板腺中，雌激素和孕酮调节影响生物过程、分子功能和细胞成分的基因表达[117,646]。重要的是，雌激素在睑板腺中拮抗一些雄激素的作用。雌激素抑制脂质生成相关的基因，并上调具有相反作用的基因[646,663]。在用  $17\beta$  雌二醇、孕酮或其组合处理的小鼠中，基因芯片研究显示两种激素修饰睑板腺中近 200 个基因的表达[646]。总体而言，雌激素由于其对脂质生物合成、腺泡细胞成熟、迁移和自由基分泌的基因下调以及其参与脂质和脂肪酸代谢的基因上调，可能对睑板腺脂质的产生和分泌具有负面影响[646]。此外，证据显示雌激素调节少数与促进脂质生成、免疫因子、酪氨酸激酶和类固醇发生相关的基因[646]。 $17\beta$  雌二醇上调和下调相同数量的基因，孕酮治疗对小鼠睑板腺的影响较小，主要通过下调基因表达[646]。孕酮最突出的影响是抑制调节蛋白质、大分子生物合成和核糖体生物发生的基因。联合使用  $17\beta$  雌二醇/孕酮治疗主要反映了单独给药的激素作用，但也影响了其他基因本体，在某些情况下对基因表达具有相反的作用 [646]。总的来说，这些激素治疗可以导致对基因表达类似的、相反的或独特的影响[646]。

野生型和 ArKO 小鼠的基因芯片研究显示, 芳香酶 (通过延长雌激素) 存在与否显著影响睑板腺中超过 1000 个基因的表达且这些作用的性质具有高度性别依赖性[117]。值得注意的是, 雌性小鼠的芳香酶缺乏导致编码各种免疫功能的基因表达显著增加, 而在雄性小鼠中促进有丝分裂[117]。与 ArKO 和 WT 小鼠中性别相关的变化相似, 芳香酶和雌激素在睑板腺的生理性别相关差异中不起主要作用[117]。有趣的是, 在睑板腺中大多数受雌激素缺乏影响的基因与泪腺中的不同[89], 这是雌激素对眼表影响组织特异性的进一步证据。

芳香酶 (相应雌激素) 对雄性小鼠睑板腺组织学没有雌性中的影响, 没有炎症迹象[117]。相比之下, 早期的研究报道了应用雌激素治疗的小鼠中睑板腺形态的变化, 包括腺泡上皮细胞的面积和/或数量的变化[6]。该差异可能与 ArKO 小鼠中雄激素和其他激素的血清水平升高有关[89]。

和泪腺一样, 小鼠中获得的结果可能不能直接推演至人类[664,665], 所发现的结果需要在人体试验中确认。雌激素抑制永生生化人睑板腺上皮细胞 cAMP 信号传导和增殖的证据支持小鼠中的基因阵列发现[654]。此外, 一些临床研究报告了较高的雌激素水平与泪膜稳定性和睑板腺分泌降低之间的关系[313,355,689]。然而, 在进行激素替代治疗 (HRT) 和局部雌激素给药的女性中的研究发现雌激素可以改善泪膜稳定性 (表 7), 这些将在下文中讨论 (参见第 3.2.7 节)。

### 3.2.6 雌激素对角膜结膜结构和功能的影响

除了泪液和睑板腺之外, 雌激素可能对角膜和结膜的上皮细胞有直接影响。因为获得活体人角膜细胞的固有困难限制了雌激素对人角膜影响的体内研究, 所以目前研究的重点是雌激素对结膜组织的影响。

表 6

雌激素治疗、卵巢切除术、雌激素缺乏或抗雌激素给药对小鼠、大鼠、仓鼠、兔和人类泪腺结构和功能的影响。

	雌激素+ (例如雌激素治疗、HRT)	雌激素- (例如卵巢切除术、雌激素缺失、抗雌激素给药)
泪腺萎缩	✓	✓
泪腺重量或形态	没有影响, 腺体外观恢复至女性型	没有影响, 腺体外观恢复至男性型
结构特征转变为“中性”		✓
泪腺组织学		没有影响
腺体组织		↓
腺泡细胞破裂和空泡化, 坏死	↓	↑没有影响
结缔组织		↑
淋巴细胞浸润		↑没有影响
DNA 和 RNA 水平	↑	
DNA 降解	↓	↑没有影响
基因表达(大量基因)	发生改变	发生改变
亮氨酸氨基酶量	↑	
PAS-染色	↓	
β-肾上腺素能受体的总活性	↑	↓
胆碱能受体和 Na <sup>+</sup> 、K <sup>+</sup> -ATPase 的总活性	↓	↓
酸性和碱性磷酸酶活性	↓	↓
泪液过氧化物酶	↑*, ↓*, 没有影响	
蛋白总量	没有影响	发生改变
膜结合蛋白总量		发生改变
20 kD 蛋白量	↓	发生改变
特异性蛋白分泌	没有影响	
去氧肾上腺素 (α-肾上腺素能激动剂) 诱导的过氧化物酶和蛋白分泌总量		↑
雄激素的某些拮抗作用	✓*	
炎症	↑↓	没有影响, ↑(SS)*
泪液量	↓*, 没有影响*	没有影响, ↑(仅适用男性)
干眼病改善程度	✓	
干眼病加重程度	✓*	✓*

对号标记表明已确定的雌激素补充或缺失的影响。向上 (↑) 和向下 (↓) 箭头表示效果方向。红色文字表示对 DED 的负面影响。多个条目表示来自不同研究的不同结果。星号 (\*) 代表在人体中的研究发现。SS, 干燥综合征。表改编自 Sullivan 等人的结果[647]并进行了更新 [19,60,89,350,352,355,464,513,519,666,668-671,674-683]。



表 7

雌激素和孕激素补充对绝经后妇女眼表的影响

参考文献	治疗 (纳入人数)	持续时间	给药方式	对照组	症状	TBUT	Schirmer 检查	其他参数
<b>对干眼病的正面影响</b>								
Akramian 等人[676]	E (n = 10)	4 周	眼膏	安慰剂	没有影响	↑	↑	
Sator 等人[675]	E + P (n = 42)	4 个月	E 滴眼液 + 口服 E + P	人工泪液 * + 口服 E + P	↓(局部 E 组)		↑(局部 E 组)	
Vavilis 等人[696]	E (n = 7) E + P (n = 4)	4 个月	经皮给药; 经皮给药 + 口服	没有对照				改善结膜上皮成熟度
Affinito 等人[679]	E + P (n = 25)	3、6 个月	经皮给药	未治疗	↓		↑	
Guaschino 等人[678]	E + P (n = 40)	12 个月	口服	未治疗			↑	
Pelit 等人[697]	E + P (n = 17)	3 个月	口服	没有对照		↑	没有效果	↑ 杯状细胞密度
Altintas 等人[677]	E + P (n = 15)	2 个月	口服	未治疗		↑	↑	
Moon 等人[680]	E + P (n = 36)	1、3 个月	口服	没有对照	↓		↑	
Coksuer 等人[681]	E + P (n = 34)	6 个月	口服	没有对照	↓	↑	↑	
Okon 等人[682]	HRT (n = 60)	3、6、12 个月	口服	没有对照		↑	↑(6、12 个月)	
<b>对干眼病的负面影响</b>								
Golebiowski 等人[689]	E (n = 10)	2 个月	经皮给药	安慰剂	↑	没有影响	没有影响	对泪液渗透压, 睑板腺功能, 睑缘形态, 角膜或结膜敏感性无影响
Uncu 等人[674]	E (n = 5) E + P (n = 19)	6、12 个月	经皮给药	没有对照			↓(12 个月) E 组更差	
Erdem 等人[712]	E + P (n = 20)	3 个月	口服	泪液补充	↑	没有影响	没有影响	对睑板腺可能有影响
Shaharuddin 等人[703]	E (n = 11) E + P (n = 19)	单个时间点	未标明	未治疗				↑ 干眼病体征发生率
Schaumberg 等人[60]	HRT (n = 15681)	人群研究	多样的	未治疗				↑ HRT 治疗后干眼病患病率, 仅 E 治疗恶化
Chia 等人[19]	HRT (n = 655)	人群研究	多样的	未治疗				↑ HRT 治疗后干眼病患病率
<b>对干眼病的影响不明确</b>								
Evans 等人[704]	E (n = 10)	单个时间点	经皮或植入	未治疗	↓			渗透压没有差异
Kuscu 等人[707]	E + P (n = 10)	6 个月	口服	没有对照	没有影响	没有影响	没有影响	睑板腺评估改善, ↑ 泪液 IgA, 对泪液溶菌酶没有影响
Taner 等人[713]	E + P (n = 25)	6 个月	口服	未治疗		没有影响	没有影响	对结膜细胞学没有影响
Piwkumsribonruang 等人[708]	E + P (n = 21)	3 个月	经皮+口服	安慰剂	没有影响	没有影响	没有影响	
Jensen 等人[705]	HRT (n = 25)	单个时间点	多种	未治疗	↓		没有影响	
Lekskul 等人[714]	HRT (n = 38)	单个时间点	口服	未治疗		没有影响	没有影响	

关键: E, 雌激素; P, 孕激素; HRT, 激素替代治疗 (各种成分); TBUT, 泪膜破裂时间。\*苯扎氯铵保存。根据 Truong 等人的结果[350]并进行了更新。

### 3.2.6.1 角膜

在人角膜上皮细胞培养中, 雌激素处理原代细胞可导致 IL-6 和 IL-8 mRNA 水平降低, 对 IL-1 $\beta$ 、基质金属蛋白酶 (MMP) -2 或 MMP-9 基因表达无影响[690]。相比之下, 在永生化 (SV40) 细胞中, 研究显示雌激素治疗可上调多种促炎细胞因子基因 (IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、GM-CSF) 和 MMP-2、-7 和 -9 基因[690,691]。MMP-2 和 MMP-9 mRNA 的表达增加并不伴随着蛋白质翻译和随之而来的分泌增加。有趣的是在另一项研究中, 将 SV40-永生化角膜上皮细胞暴露于高渗培养基 (450mOsm/L) 模拟干眼病时, 雌激素预处理细胞可抑制 mRNA 表达和促炎细胞因子 IL-6、IL-1、TNF- $\alpha$  的生成[692]。SV40 永生化人角膜上皮细胞的另一项研究显示, 雌激素处理后的细胞迁移速率更快、表皮生长因子水平更高 (剂量依赖)、纤连蛋白基因表达增加[693]。尽管这些发现尚未在原代细胞中复制, 但是表明雌激素有助于伤口愈合。也许是 ER $\alpha$  和 ER $\beta$  表达差异的

结果, SV40 永生化细胞系不代表正常角膜细胞因子和 MMP 对雌激素的反应[690]。

研究发现角膜敏感性变化与月经周期中雌激素水平变化有关, 尽管这些证据也是相互矛盾的。角膜敏感性降低见于排卵期的雌激素高峰[220]以及体内雌激素水平最低的月经期期间[694]均有报道。在一组患有干眼病的绝经后妇女中, 皮肤雌激素治疗对角膜敏感性没有影响[689]。

### 3.2.6.2 结膜

使用 Papanicolaou 技术 (“Pap 涂片”) 处理结膜涂片观察月经期、绝经后妇女[695]以及 HRT 后的上皮细胞形态[696], 已证实结膜细胞存在周期性变化, 与阴道上皮细胞中观察到的细胞变化相似 (尽管比阴道上皮细胞变化更温和), 在排卵期雌激素峰值期间向成熟 (即中间/表面) 细胞转移。在雌激素水平最低的月经期, 副基底层细胞占主导地位, 这和绝经后妇女结膜细胞涂片一样, 也是阴道细胞中观察到的模式。进一步研究表明, 经皮雌激素和

孕激素治疗后, 绝经后妇女中成熟细胞的比例增加[696]。在随后的研究中发现与月经周期相似的周期性变化[313]。HRT 治疗可增加结膜杯状细胞密度[697]。最近的一项研究没有发现绝经后干眼病妇女经皮肤雌激素治疗后出现敏感性变化[689]。

### 3.2.7 雌激素和孕激素在 DED 中所起作用的临床意义

雌激素和孕激素对干眼病影响的临床证据不一致, 流行病学证据表明外源性激素给药对女性有负面影响, 而小剂量干预研究显示治疗存在不同的影响, 可能与剂量和绝经状态或卵巢功能有关。观察性研究表明, 雌激素水平可能在绝经前和绝经后妇女中有不同影响。除了流行病学调查之外, 雌激素对干眼病的研究仅在女性中进行。

尽管文献中存在一个常见的假设: 更年期与干眼病发生率增加有关, 但仔细研究发现这一观点缺乏明确证据。如上所述(第 2.2 节), 女性干眼病患者率高于男性, 而男性和女性的干眼病患者率随年龄的增长而增加[18,35]。男性这种逐渐增加的趋势可能更符合随着年龄发生的血清雄激素水平逐渐降低, 而不是绝经期卵巢雌激素突然下降。然而, 17-43 岁卵巢早衰女性研究发现, 与年龄匹配的对照组[519]相比, 卵巢早衰患者的干眼病症状更重, 这表明卵巢雌激素具有积极作用。有三项研究表明绝经后妇女接受芳香酶抑制剂治疗乳腺癌后干眼病风险增加, 证实外周雌激素合成对眼表动态平衡的重要性[668-670]。

两项绝经后妇女的观察性研究显示较高的内源性血清雌激素水平与泪液渗透压增加、泪液分泌量(Schirmer I)减少、稳定性下降以及睑板腺功能障碍有关[355,689]。一项与此结果一致的研究表明在血清雌激素水平达到峰值的排卵期, 泪液稳定性降低(使用 Schirmer I 测定)[466]、结膜上皮细胞成熟度增加[313]。然而, 另一项研究[312]没有发现泪液稳定性下降, 且两项研究都没有显示泪液分泌量变化(Schirmer I)。两项研究指出, 在雌激素峰期的排卵期和孕酮水平较高的黄体期晚期, 干眼病症状加重。月经期间角膜敏感性的变化也有报道[220,694]。其他研究没有发现月经周期中眼部症状或泪液功能的变化, 包括泪液分泌、稳定性、渗透压和蒸发[683,698-701]。

美国一项纳入 25,665 名绝经后妇女的大样本人群研究显示, 使用激素替代疗法(HRT)的妇女(特别是仅用雌激素治疗的妇女)干眼病的风险较高[60]。澳大利亚较小的人群研究也证实 HRT 为干眼病危险因素[19]。这些流行病学结果得到了少量临床研究支持, 研究显示 HRT 期间全身雌激素和孕酮给药对干眼病症状[689,702]、泪液分泌[674]和干

眼病体征[703]有负面影响[表 7]。然而, 其他临床证据表明雌激素联合或不联合孕酮治疗可改善干眼病症状[675,679-681,704,705]、泪液分泌[675-681,706]和泪液稳定性[676,677,681,697,706], 并可能对结膜[696,697]和睑板腺[707]有积极作用(表 7)。然而, 重要的是, 没有一项改善症状的研究有安慰剂对照。在三项安慰剂对照研究中, 一项研究显示治疗导致症状加重[689], 两项显示没有变化[676,708]。同样重要的是, 虽然在眼表或附属器局部应用雌激素可以改善泪液功能, 但该雌激素剂量是正常生理水平是 2500 和 30000 倍[675,676,709]。Sator 研究中的所有患者均接受全身雌激素和孕酮治疗[675]。局部安慰剂组使用含苯扎氯铵的滴眼液, 而局部雌激素未使用。相对于雌激素的积极作用, 尚不明确苯扎氯铵的毒性作用有多大。

绝经前妇女补充雌激素也无确凿证据。轶事证据和病例报告发现口服避孕药可能与干眼病症状加重和隐形眼镜不耐受增加有关。然而, 这些观察性结果尚未得到正式研究证实, 有临床研究发现口服避孕药不会影响眼部症状、泪液渗透压、泪液分泌、泪液稳定性或泪液生理学的其他方面[698,699,710]。可能相关的是两例年轻女性患者, 她们在大剂量雌激素治疗后出现干燥综合征, 导致泪液分泌减少和干眼病[711]。

这些不一致的证据可以通过雌激素在一定范围的浓度和眼表不同组织上调导的差异性作用来解释。已经显示不同水平雌激素对各种组织炎症具有不同的影响(参见 Straub[656]和 Lang[655]进行综述), 但在眼中表现尚未明确。雌激素对眼表的影响需要考虑其他激素的共同作用, 包括孕激素, 特别是雄激素。雌激素/孕酮联合治疗与单独雌激素相比对泪液和睑板腺的基因表达有不同的影响(上文讨论)。雄激素作用降低而非雌激素作用增加可能是导致女性干眼病患者率更高的原因, 因此, 临床评估中也应考虑这些激素水平的相对比例。最重要的是, 由于绝经后的雌激素胞内合成, 评估雌激素的局部组织水平而非血清水平才更加精准, 并可能发现与干眼病指标更一致的临床关系。

更一致的研究设计方法才能得出更明确的结论。在表 7 总结的临床研究中, 仅有两项设立安慰剂对照, 在评估主观症状是主要临床特征的病症时, 安慰剂对照是必不可少的组成部分。其他临床研究主要检查包括症状和泪膜功能的干眼病指数, 结果具有较大的变异性, 可信度较低。使用接受 HRT 治疗的妇女作为研究对象方便易行, 但难以控制治疗剂量和持续时间或患者队列。重要的是, 很少有研究采取保证治疗依从性或生物利用度如循环或局部激素水平的措施。

### 3.3 糖皮质激素对眼表及附属器的调节作用

#### 3.3.1 糖皮质激素在眼表生理和炎症中的作用

糖皮质激素 (GC) 是炎症反应的重要内源调节因子, 通过激活调节基因转录的核激素受体—糖皮质激素受体 (GR) 激发身体的有效抗炎作用。GR 是一种细胞质蛋白, 与热休克蛋白 70 和 90、免疫亲和素和 p23 一起存在于“aporeceptor”复合物中 [715]。当 GR 与 GC 配体相关时, aporeceptor 部分解离, 使得 GR 能够转移到细胞核, 结合基因组 GC 响应元件 (GRE) 并调节相关基因的转录。根据激活的 GRE 的类型, GC 可以激活或抑制基因转录。GR 活性取决于对转导机制和染色质进行信号传导的辅因子 (共激活子或共抑制因子), 以获得重塑和改变的 DNA 拓扑结构所必需的核小体。在这些辅因子中, 研究最多的是 p160 蛋白家族, 包括负责激活所谓的 tethering GRE 糖皮质激素受体相互作用蛋白 1, 它可介导 GC 的转录抑制作用, 由此介导免疫抑制/免疫调节活性 [716-721]。

作为哺乳动物的主要生理性消炎和免疫抑制激素, GC 可以干扰先天和后天性免疫应答的多个步骤 [722]。此外, 这些激素的合成衍生物也被广泛用作包括眼表在内的抗炎剂。局部 GC 用于中度 [723] 和重度干眼病 [724-726] 相关眼表炎症的短期治疗。然而, 长期使用这些激素可能会增加感染、青光眼和白内障发生的风险。

在生理条件下, 内源性 GC 可能在诸如上皮细胞和成纤维细胞的细胞中发挥自分泌作用, 通过生产皮质醇发挥眼表免疫保护作用 [727]。两种不同的系统控制体内皮质醇的产生: 用于全身的下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴和用于局部的  $11\beta$ -羟基类固醇脱氢酶 ( $11\beta$ -HSD)。后者是调节外周组织如眼表等的炎症/抗炎活性的最重要系统。在细胞中产生两种主要的 GC: 可的松和皮质醇, 后者是活性形式。皮质醇的局部生产取决于酶的活性, 例如  $11\beta$ -HSD, 它可以调节氢化可的松生成可的松, 这个过程依赖于作为辅因子的 NADPH [728], 反之亦然。已经证实存在两种  $11\beta$ -HSD 同种型: 可以促进皮质醇生产的  $11\beta$ -HSD1 和可以将氢化可的松转化为无活性可的松的  $11\beta$ -HSD2 产生 [729,730]。可的松和氢化可的松之间的平衡是控制先天和后天性免疫应答活化的关键点, 已证实  $11\beta$ -HSD1 在平衡单核细胞成熟和免疫细胞功能方面发挥重要作用, 控制由炎症引起组织损伤的过程 [731,732]。在眼表, 已发现  $11\beta$ -HSD1 位于中央角膜上皮的基底细胞, 而血清和糖皮质激素调节激酶 1 (SGK1) 是 GR 的靶基因, 定位于具有增殖潜力的角膜缘 [716]。眼表在生理情况下, 由角膜上皮细胞自主合成氢化可的松, 有助于免疫保护。已证实原代培养的人角膜上皮细胞、成纤维细胞和同种异体巨噬细胞 (M1) 能够产生氢化可的松 (成纤维细胞比上皮细胞生产更多) [727]。

#### 3.3.2 糖皮质激素对泪腺的作用

GC 对眼表及附属器的作用是浓度依赖性的。在实验条件下, 体外实验显示少量 GC 对于大鼠泪腺腺泡上皮细胞的维持是必需的 [364], 而生理水平的 GC 可以增加腺泡细胞合成蛋白质, 如前列腺结合蛋白的 C3 成分 (一种有效的免疫抑制剂) 和胱抑素相关蛋白 [381,647], 同时还能增强雄激素诱导分泌成分的产生 [364]。高浓度的 GC 促进 C 反应蛋白和前列腺结合蛋白 C3 成分的生成 [381,647], 但对基础分泌成分没有影响, 并抑制雄激素相关分泌成分的反应 [364,378]。GC 对泪腺的作用机制可能取决于特定受体的存在, 因为已确定在人泪腺组织中有糖皮质激素受体 mRNA [733]。

#### 3.3.3 糖皮质激素和性双态

由于炎症是性别二态性疾病 (如自身免疫疾病) 的关键部分, 因此推测 GC 以性别二态的方式发挥其抗炎作用, 这可能是男性和女性对炎症不同反应的潜在机制 [734]。GC 以性别二态方式发挥作用的机制是复杂的。GC 和雌激素受体可以相互作用并调节下游信号, 例如雌激素拮抗 GC 对亮氨酸拉链 (GILZ) 基因的诱导作用, 这是 GC 抗炎作用的重要途径。因此, GC 受体信号传导的雌激素拮抗作用可能是女性对皮质类固醇治疗效果较差的原因 [735]。另一种可能性是性别特异性共激活因子和转录因子的差异表达。例如, 女性和男性表达不同的共调节分子: 抗增殖蛋白 2 和介体复合亚单位 12 在女性中表达更多, 而 TATA 盒结合蛋白在男性中表达更多 [734-736]。

值得注意的是, GC 似乎在男性中比女性更能有效地发挥抗炎作用, 这表明合成 GC 可能不是治疗女性慢性炎症性疾病最有效的方法。因此需要考虑个性化性二态的治疗策略。

### 3.4 下丘脑—垂体轴激素调节眼表及附属器

下丘脑—垂体轴是内分泌系统的主调节器。下丘脑处理来自中枢神经和周围内分泌系统的信号, 并将这些输入转化为垂体前叶和后叶 (下垂体) 的信号。脑垂体然后释放影响多种组织和多数内分泌器官的激素以及这些激素的调节激素, 包括促乳素释放因子、促甲状腺激素释放激素、促肾上腺皮质激素释放激素、生长激素释放激素、促性腺激素释放激素、促甲状腺激素、生长激素、促肾上腺皮质激素、促卵泡激素和黄体生成素 (图 4)。

在眼部, 垂体激素对眼表及附属器有显著影响。它可以调节泪腺的生长、分化和功能 [360,616,737-740], 并且直接或间接 (例如调节性激素水平) 促进泪腺组织的性二态性 [91,616]。本节描述了一般的下丘脑 - 垂体轴和特定垂体激素对健康和疾病状态眼表及附属器的作用。生长激素的作用见第 3.5 节。

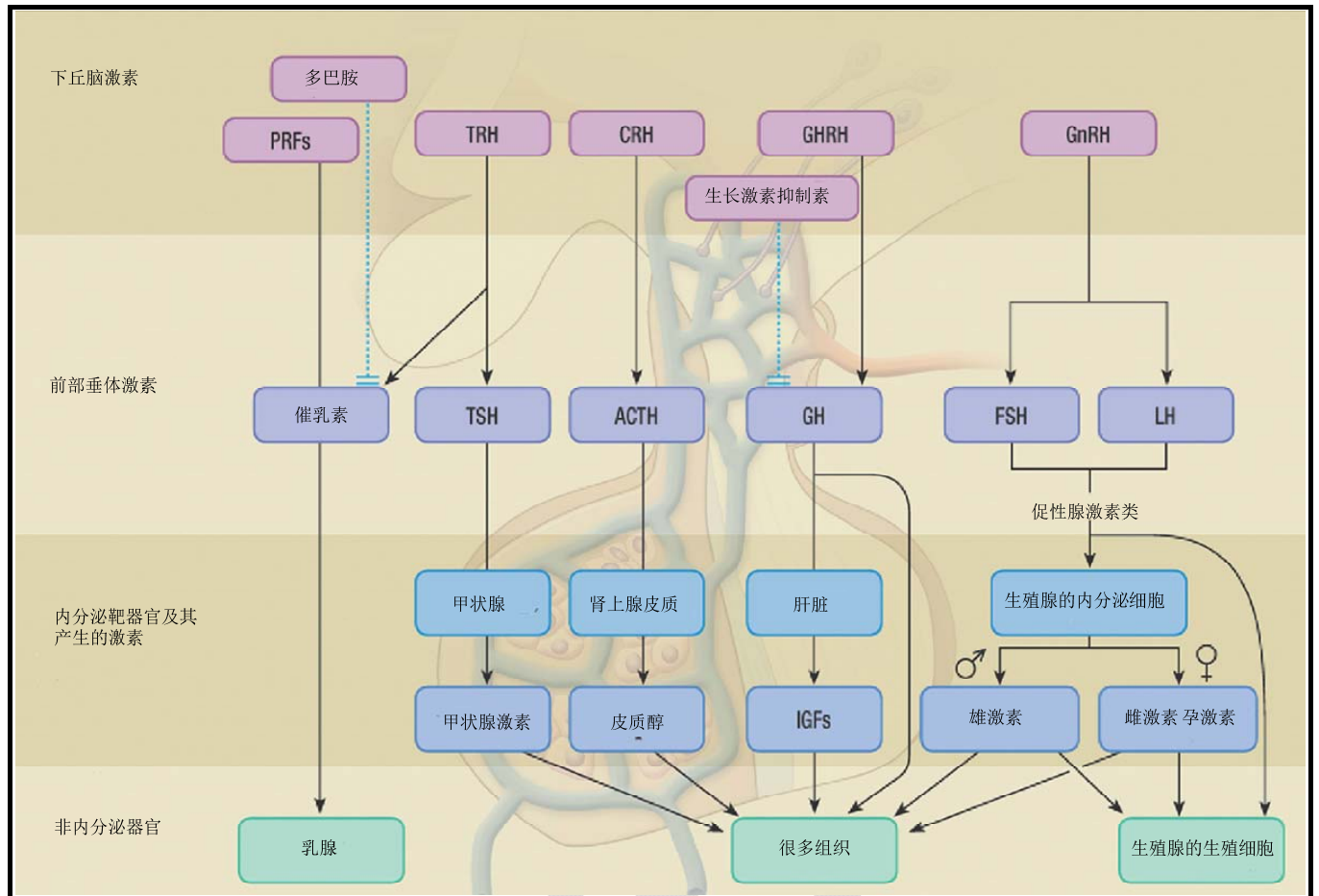


图 4 下丘脑 - 垂体轴的激素。缩写: PRF - 催乳素释放因子; TRH - 促甲状腺激素释放激素; CRH - 促肾上腺皮质激素释放激素; GHRH - 生长激素释放激素; GnRH - 促性腺激素释放激素; TSH - 促甲状腺激素; GH - 生长激素; ACTH - 促肾上腺皮质激素; FSH - 促卵泡激素; LH - 促黄体激素。

### 3.4.1 下丘脑-垂体轴中断的影响

下丘脑 - 垂体轴对眼表及附属器的影响主要涉及泪腺和泪膜。这些数据是在垂体切除术、选择性垂体前叶消融或下丘脑 - 垂体连接中断以及垂体功能不全的矮小小鼠等动物研究中获得的。这些病症可导致功能性阉割, 据报道可以消除泪腺中的生理性别相关差异, 并诱导细胞质空泡变态、核固缩、腺泡上皮细胞收缩、腺体萎缩、硫酸盐摄取增强、组织蛋白减少、总 RNA 和 mRNA 减少、液体和蛋白质分泌以及泪液量减少[12,13,87,91,100,204,360,378,417,616,741-745]。因为垂体切除动物(例如雄性大鼠)中的 LGW/BW 比率通常不变, 所以这些动物的泪腺重量下降似乎是体重总体下降的结果[204]。此外, 尽管腺泡上皮细胞可能在垂体前叶破坏后收缩, 腺泡复合物的密度可能增加, 但这种变化是物种特异性的[204]。下丘脑 - 垂体轴中断后泪腺变化程度通常在男性中明显高于女性[91,743]。此外, 垂体功能障碍对泪液组织的影响似乎归因于前叶而非后叶激素的丧失[408,410,411,616]。垂体提取

物在豚鼠中可增加 LGW[746], 这可能是由于垂体前叶激素引起。这些提取物也可促进人脸板腺上皮细胞增殖[747]。事实上研究发现垂体前叶提取物治疗可以缓解 DED[410,411]。相比而言, 在兔垂体后叶激素对泪腺分泌没有影响[408]。

特别令人感兴趣的是, 雄激素对泪腺的许多作用都主要于依赖完整的下丘脑垂体轴。例如, 对曾经进行垂体前叶消融、垂体切除术或垂体移植到肾囊的动物行睾丸切除术, 术后采用急性或慢性睾酮治疗, 对泪液体积或蛋白质浓度的影响并不一致[12,204,412]。类似地, 雄激素也不影响垂体缺陷动物中泪腺的重量、形态、LGW/BW 比或液体分泌[12,204,412,417,616], 并且垂体前叶消融或垂体切除术在体内几乎可以完全抑制泪液分泌免疫系统[529]。垂体切除对泪腺的雄激素作用的干扰机制十分复杂[366,378]。一些潜在机制可能是腺泡上皮细胞核中雄激素受体蛋白表达的显著降低[97], 以及垂体切除术后泪腺组织中雄激素诱导的转录和转录后事件的显著降低[91]。

然而, 如果垂体被移植到肾囊中, 雄激素治疗会增加垂体切除大鼠泪腺腺泡复合体面积, 并延缓 LGW 丢失[204]。此外, 用睾酮和胰岛素治疗垂体切除大鼠可以显著增加 LGW 和 LGW / BW 比[204]。雄激素的这些作用机制仍有待确定。

在垂体缺陷型动物中, 泪腺对雄激素反应受损并不代表全身组织缺乏反应性。对于没有垂体前叶的大鼠, 睾酮给药可以使精液囊泡重量 (SVW) 和 SVW/BW 比值增加 20 倍[204]。因此, 下丘脑 - 垂体轴中断对雄激素靶器官的影响似乎具有部位特异性。

### 3.4.2 下丘脑-垂体激素的影响

垂体前叶激素 (例如通过控制类固醇、甲状腺素和胰岛素) 可以直接或间接调节泪腺的生长、分泌和分泌[360,410,411,514,616,737-740,742,748-750]以及睑板腺功能[751]。生长激素的作用见第 3.5 节。

#### 3.4.2.1 催乳素

调查人员报道, 催乳素可以增加雄性和雌性矮小小鼠的腺泡细胞直径、胞核大小和泪腺重量[616], 在垂体切除的雌性大鼠泪腺组织中促进 Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>-ATPase 和胆碱能受体活性[360]并减少卡巴胆碱诱导的腺泡上皮细胞分泌[749,752,753]。此外, 已经发现催乳素在小鼠泪腺的性二态性中发挥次要作用[748]。然而, 催乳素对泪腺组织的形态 (即高泌乳素雄性小鼠) 和体重 (即垂体切除的雄性大鼠) [204]、泪腺的蛋白质合成和分泌[366,752]以及泪液量[204]不起作用。此外, 甲氧氯普胺诱导的高催乳素水平可以导致小鼠泪腺结构紊乱[754]。

泪腺催乳素不仅源于垂体, 泪腺腺泡上皮细胞可以转录和翻译催乳素及其受体 [750,752,753,755-761]。泪腺将催乳素分泌至泪液中[757,762], 但是调节泪腺催乳素合成和分泌的因素尚未知。催乳素、催乳素拮抗剂 (即溴隐亭) 或雌激素的治疗对泪腺催乳素水平没有影响[763], 胆碱能激动剂 (即毛果芸香碱) 不会改变泪腺组织分泌的催乳素浓度[762]。鉴于其他部位催乳素及其受体的合成受雄激素调控, 推测雄激素参与调节泪腺催乳素的合成[764-767]。

总之, 催乳素在泪腺组织和泪膜动力学中独立于物种的作用尚不清楚。研究人员发现血清催乳素水平与泪液功能呈负相关[768]。考虑到催乳素的促炎症作用[766,769]及其在干燥综合征发病机制中的作用[770,771], 催乳素的泪液合成很有可能起到促进泪腺自身免疫疾病的作用。相反, 睾酮可以下调泪腺中催乳素受体基因, 这可能是雄激素抑制干燥综合征组织炎症的一种机制[351]。

有关睑板腺的研究发现, 女性脂溢性 MGD 患者的血清催乳素水平显著升高[772], 这种联系的原因是未知的。据报导, 催乳素片段可以抑制角膜新生血管生成[773]。

#### 3.4.2.2 $\alpha$ -黑色素细胞刺激激素 ( $\alpha$ -MSH) 和促肾上腺皮质激素 (ACTH)

黑皮质素  $\alpha$ -MSH 和 ACTH 参与泪腺组成型蛋白质的控制。这些激素在大鼠泪腺的腺泡上皮细胞上具有受体[738,740,774-777], 并且可以刺激 cAMP 产生和蛋白质释放[737,738,740,778,779]。然而,  $\alpha$ -MSH 和 ACTH 不影响所有 (例如调节的) 泪腺蛋白的生成[366]。

$\alpha$ -MSH 与雄激素组合时可能增加睾丸切除大鼠的泪腺重量[417]。雄激素治疗也可以上调黑色素皮质激素 3 受体的泪腺基因表达[351], 这可能增强  $\alpha$ -MSH 和 ACTH 诱导的蛋白质分泌[738,740]。相比之下,  $\alpha$ -MSH 对相对 (即 LGW / BW 比) 或绝对 LGW[204,417]、泪腺上皮细胞和淋巴细胞之间的相互作用[780]或泪液中 IgA 浓度[741]或含量[204]没有影响。此外, ACTH 对垂体缺陷小鼠泪腺中的腺泡细胞或核直径没有影响[616]。

研究人员发现局部  $\alpha$ -MSH 可以促进东莨菪碱诱导的 DED 大鼠泪液量和稳定性, 改善角膜完整性和抑制眼表炎症。通过 PKA-CREB 或 MEK-Erk 途径的药理学阻断可以预防这些  $\alpha$ -MSH 作用[781]。

令人感兴趣的是另外三项关于 ACTH 的研究。首先, ACTH 可以由泪腺中的肌上皮细胞合成或积聚在内皮细胞中[755]。第二, 循环 ACTH 水平与中央角膜厚度呈正相关[782]。第三, 已经发现 ACTH 不敏感综合征 (例如 Allgrove), 主要表现为肾上腺功能不全、糖皮质激素缺乏和无泪[783-789]。ACTH 与角膜的联系可能与这种肽激素影响角膜再生和角膜上皮有丝分裂有关[791]。然而, 泪液 ACTH 合成的影响以及 Allgrove 综合征泪液生成减少的具体原因仍有待确定。

#### 3.4.2.3 甲状腺素刺激激素 (TSH)、促卵泡激素 (FSH)、黄体生成激素 (LH) 和血管加压素

TSH、FSH 和 LH 都增加雄性而非雌性垂体缺陷小鼠泪腺的重量和分化[616], 这种激素作用的生理性别相关差异还有待研究, 还要明确这些垂体激素的作用是直接的 (例如通过泪腺受体) 和/或通过调节其他激素 (例如性激素、甲状腺素) 间接介导的。这个问题与下丘脑性腺机能减退症的患者有关, 此病被发现与一例 35 岁男性的阻塞性 MGD 相关[792]。该病主要表现为 FSH 和 LH 的垂体分泌受损, 导致性腺机能减退和性激素生成减少。研究者认为此种险缘状况是由于雄激素缺乏导致的[792]。

已在人泪腺中发现 TSH 受体[793], 这些受体可能是甲状腺相关性眼病中自身抗体的作用靶点, 并且可能通过异常的信号转导, 导致此病中出现泪液分泌减少和眼表损伤[793]。女性血清 TSH 水平与脂溢性 MGD 增加有关[772], 其相关性机制尚不清楚。



血管加压素可以在泪腺上皮细胞中合成或积聚[794]，但是这种激素的局部作用尚未明确。类似地，其他下丘脑和垂体激素对眼表及其附属器的潜在影响尚未确定。

### 3.5 生长激素、胰岛素样生长因子 1 和胰岛素对眼表及附属器的调节作用

生长激素 (GH)、胰岛素样生长因子 (IGF-1) 和胰岛素是有丝分裂、组织生长、分化和修复的促进因子。这些作用对于泪腺、睑板腺和眼表组织的健康和功能至关重要，具体如下所述。生长激素 GH 是垂体前叶激素，其作用是通过内分泌、旁分泌和/或自分泌由 IGF-1 (也称为生长因子) 介导。GH、IGF-1 和胰岛素参与葡萄糖、氨基酸、DNA、脂质和蛋白质的代谢[795-797]。这些作用由相应的细胞表面受体调节，激活细胞质中的信号分子，最终促使有利于细胞存活和增殖的基因表达[798]。

#### 3.5.1 GH、IGF-1 和胰岛素的作用机制、相互关系及对眼表和附属器的影响

GH 结合位于细胞质膜上的前二聚化 GH 受体，导致细胞内 Janus-kinase 2 (JAK2) 的活化[799]，这是一种促使自身磷酸化以及 GH 受体的激酶[800]。JAK2 进一步激活信号传导和转录激活因子 (STAT)，在酪氨酸磷酸化时二聚化并进入细胞核以调节包括 IGF-1 在内的 GH 特异性基因的转录[801]。GH 诱导细胞分泌 IGF-1，这可以扩增和补充 GH 效应，可以在所有细胞类型中延伸其作用。IGF-1 也有旁分泌，具有与 IGF-2 相似的结构和功能，但 IGF-2 不受 GH 调节[802]。IGF-2 是胎儿主要的生长因子，而 IGF-1 在出生后的组织中起作用。第 3.5.4 节中简要讨论 IGF-2 在角膜伤口愈合中的作用。IGF-1 信号通过膜结合 IGF-1R 启动，IGF-1R 发生磷酸化并激活胰岛素受体底物 (IRS) -1，导致磷酸肌醇 3-激酶 (PI3K) /Akt 通路激活的级联反应[803,804]，是细胞周期进展和细胞存活的重要调节因子。

胰岛素通过结合胰岛素受体 (IR) 发挥作用，导致 IRS / PI3K / Akt 和 MAPK 通路的激活[805]。IGF-1 和胰岛素分子具有相似性，能够交叉激活彼此的结构相似受体以及杂交 IGF-1R/IR[796,806]。然而，受体的交联亲和力比特异性分子的亲和力低 100 至 1000 倍，具体取决于细胞类型[807-809]。尽管具有交叉反应性，IGF-1 和胰岛素表现出不同的作用。总体而言，IGF-1 在诱导 DNA 合成和有丝分裂方面更有效率，而胰岛素在促进代谢方面更有效，这可能是由于不同靶细胞的原因。已在泪腺和眼表面组织中发现 GH、IGF-1 和胰岛素受体及其各自的信号通路[364,810-815]，且有证据表明这些激素可影响组织发育和伤口愈合。

##### 3.5.1.1 角膜

有证据表明 GH 缺乏可导致儿童和成人中央角膜厚度 (CCT) 减少[782,816-818]，而 GH 缺乏儿童在接受 GH 治疗一年后 CCT 增加[819]。然而，另

有研究发现 CCT 没有显著差异，但可以增加角膜阻力因子 (CRF) 和角膜滞后因子 (CH) [820]。据报道，肢端肥大症患者 CCT 增加[816,821]，但其他研究发现与年龄和性别匹配的对照相比，肢端肥大症患者的 CCT 或角膜生物力学参数没有差异[822]。高 IGF-1 与多囊卵巢综合征患者的中央角膜厚度增加有关[823]。

胰岛素存在于人泪膜中，在人眼表有胰岛素和 IGF-1 受体[811]。另一方面，在糖尿病患者泪液中 IGF 结合蛋白 3 增加，这可能与糖尿病患者角膜中的 IGF-1R 信号传导减弱有关[824]。这可能是糖尿病患者角膜上皮损伤和眼表并发症的发病机制[824]。还发现胰岛素可以促进角膜创伤愈合，并可能对糖尿病相关的角膜伤口延迟性愈合具有治疗效果 (见第 3.5.4 节)。

##### 3.5.1.2 睑板腺

GH/IGF-1 轴可能对睑板腺的生长和功能具有正向调节作用。例如，在 GH / IGF-1 过量、GH/IGF-1 减低和 GH/IGF-1 缺失的一系列转基因和敲除小鼠系中，小鼠睑板腺体积与 GH 和 IGF-1 水平呈正相关[118]。此外，GH / IGF-1 过量的小鼠睑板腺形态正常，但是组织异常增加，包括角化过度和导管增厚，腺泡插入管壁，而 GH / IGF-1 减低或缺乏小鼠中腺泡分化较差[118]。在细胞水平上，IGF-1 激活 AKT，但不激活 ERK 通路，促进培养的人睑板腺上皮细胞中的细胞增殖和细胞内脂质积累，而 GH 在体外不具有直接作用[751,825]。这些数据表明 GH 可能通过诱导 IGF-1 对睑板腺发挥间接作用，但需要进一步的研究。

与 IGF-1 类似，胰岛素通过 IGF-1 受体激活 AKT 信号传导，并促进培养的人睑板腺上皮细胞中的细胞增殖和脂质积聚[826]。一些研究发现 II 型糖尿病与 MGD 有关[116,827]。这种关联可能与高葡萄糖对睑板腺上皮细胞的毒性、IGF-1 受体水平降低以及其他胰岛素和 IGF-1 下游信号分子下调有关[826]。

##### 3.5.1.3 泪腺

胰岛素本身由泪腺腺泡细胞分泌，在啮齿动物中已证明该激素是局部生成的[828,829]。在泪腺培养研究中证实胰岛素促进组织维持并支持泪液的成分分泌[364,774,830]。增加大鼠泪腺腺泡细胞培养基中胰岛素、转铁蛋白和硒的浓度可诱导分泌一种结合和转运 IgA 的蛋白质[364]。它也增加了 DHT 的协同促分泌作用[364]。在链脲佐菌素诱导的糖尿病 (DM) 动物模型中，胰岛素丢失导致泪腺缩小，分泌囊泡形态和细胞内囊泡运输的改变，角膜神经支配和泪液量减少，泪液过氧化物酶浓度和泪液中 IgA 含量降低[13,831-834]。缺乏胰岛素也增加氧化标志物如丙二醛、过氧化物酶和促炎细胞因子的表达[831,835,836]。



### 3.5.2 GH、IGF-1 和胰岛素在生理性别差异中的作用

#### 3.5.2.1 GH、IGF-1 和胰岛素对全身的生理性别相关作用

已知男性和女性的不同的 GH 分泌能力导致肝脏基因表达模式的巨大差异[837,838]。性激素通过 IGF-1 直接和间接调节 GH[839-841]；绝经后妇女口服雌激素和孕激素替代疗法观察到胰岛素抵抗[842]。可能的解释是胰岛素结合位点与年轻女性月经周期期间雌二醇和孕激素水平之间的反比关系，与年轻男性相比，年轻女性的胰岛素结合水平较低，这表明性激素影响靶组织（如单核细胞）的胰岛素受体水平[843]。这可能将较高的性激素水平与较低的眼表和泪腺上胰岛素作用相关联。这种联系可能有助于解释在卵泡期和黄体期的性激素峰值期间和多囊卵巢综合征中的 DED 症状加重现象[313,608,842,844,845]。总体来说，性激素在调节 GH、IGF-1 和胰岛素的活性中起重要作用。

#### 3.5.2.2 GH、IGF-1 和胰岛素对眼附属器的生理性别相关作用

##### 3.5.2.2.1 泪腺

生理性别和发情周期阶段都不会改变大鼠泪腺中的胰岛素受体水平或早期信号传导步骤[73]。与雌性相比，雄性大鼠和 BALB/c 或 C57BL/6 小鼠泪腺中含有雄激素受体的细胞数量较高[97]。链脲佐菌素诱导的 DM 不减少大鼠泪腺中含有雄激素受体的细胞数量[97]。

非肥胖糖尿病小鼠模型（NOD）广泛用于与 1 型 DM 和干燥综合征有关的动物研究中[846]。这种动物模型在高血糖同胞近亲繁殖几代后自发产生，具有性别差异性表现。约 80% 的 NOD 雌性小鼠受 DM 和唾液腺炎的影响更为常见，而雄性则更多地受到泪腺炎的影响[65,847]。这些性别相关差异归因于性激素[524,848]。

由于胰岛素信号的早期步骤在两性泪腺中相似，所以性激素驱动的胰岛素、GH 或 IGF-1 信号/效应的变化可能发生在信号传导通路的后续步骤或转录水平，如在细胞培养中观察到的性激素调节 MAP 激酶或 STAT 现象[849,850]。睾酮治疗睾丸切除小鼠可以改变胰岛素受体相关受体和胰岛素样生长因子结合蛋白 3 的表达[351]，这一现象支持了上述假设。在永生睑板腺细胞培养物中，DHT 暴露增加了与胰岛素信号传导相关基因的表达[560]。这两个研究中基因表达的差异包括与发育、生长、代谢、转运和与胰岛素、IGF-1 和 GH 相关的其他常见作用相关的基因，证实了它们与性激素的相互作用。

##### 3.5.2.2.2 睑板腺

野生型雌性小鼠的睑板腺比雄性大，但是 GH 缺乏的雄性和雌性小鼠之间的睑板腺大小没有差异[118]。GH 可能对性别二态性有一定影响，但尚不清楚生理性别与 GH 之间的相互作用是如何影响睑板腺功能或 MGD。小鼠[547]和人睑板腺[110,560]中均表达 GH 和 IGF-1 受体 mRNA，其中 IGF-1 直

接刺激人睑板腺上皮细胞增殖和脂质积累[751]，小鼠中 GH / IGF-1 活性与睑板腺大小呈正相关[118]。

### 3.5.3 GH、IGF-1 和胰岛素在 DED 中的临床意义

肢端肥大症是一种具有 IGF-1 过度表达的疾病，伴有 IGF-1 高分泌和相应身体结构和全身系统的变化。一项评估 59 例肢端肥大症患者与 62 例年龄和性别匹配对照组的研究显示，肢端肥大患者泪膜破裂时间略低（ $9.1 \pm 3.6$  vs  $10.7 \pm 2.9$ ,  $p = 0.009$ ），尽管肢端肥大患者的 GH 和 IGF-1 水平平均较对照组超过两倍，但 Schirmer 试验或泪膜渗透压无差异，DED 检查也没有临床差异[851]。侏儒症和身高矮小有时是继发于 GH 缺乏症，尚未见报道此病与 DED 有关。也从未发现 GH 的过度分泌引起的巨人症与 DED 相关。

垂体功能不足与干燥综合征及其临床表现有关，包括 DED[852]。与对照组相比，干燥综合征患者的副唾液腺（MSG）组织中胰岛素受体的表达增加而 IGF-1 受体减少[853]。有趣的是，已经发现 IGF-1 本身与干燥综合征患者唾液腺中的淋巴细胞浸润共定位，这表明 IGF-1 可能是干燥综合征中自身免疫的靶点[854]。

几种临床情况与胰岛素抵抗和 DED 或干眼病症状相关，包括多囊卵巢综合征、妊娠、抗雄激素治疗和完全雄激素不敏感综合征[10,540,608,855-857]。有趣的是，它们也以复杂的形式呈现性激素水平变化或受损的效应，与胰岛素抵抗无明显的因果关系[858,859]。此外，DED 是抗癌药物 IGF-1 受体拮抗剂依托莫单抗在健康人类受试者中最常见的副作用。IGF-1 受体拮抗后 DED 的发展可能是由于睑板腺或泪腺功能和/或角膜神经支配的破坏所致。

DED 与老化有关，老化伴随着性激素水平降低和胰岛素抵抗增加[19,861]。胰岛素抵抗大鼠的老化显示氧化应激增加、囊泡运输受损、泪液流动减少以及促炎细胞因子和泪腺组织变性的其他标志物增加，但泪液中的胰岛素水平正常[862-864]。另一方面，减少热量摄入可以延缓老化和退行性疾病进展，在动物模型中减少热量输入可以通过减少胰岛素分泌和作用减少干燥综合征相关表型[865-868]。在角膜神经支配方面，IGF-1 治疗不仅加速角膜神经再生，而且可以减轻 LASIK 术后兔的 DED[869]。

#### 3.5.3.1 糖尿病和 DED

##### 3.5.3.1.1 实验数据

I 型糖尿病可以引起 DED[870]，这可能是由于胰腺的抗原交叉活性导致泪腺的自身免疫破坏导致的[871]。继发于自身免疫的 DED 在两性之间分布类似，代谢因子是否在 1 型糖尿病诱导的 DED 中发挥作用仍然存在争议。数个动物研究表明，胰岛素可以恢复泪腺形态，糖尿病中泪腺功能障碍的代谢或激素作用存在争议。在链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠中，泪腺分泌囊泡数量减少和体积增大，胰岛素治疗可以使这些囊泡的密度恢复[833]。此外，在这种糖尿病大鼠模型中，可以在泪腺中观察到形态

变化、脂褐素样包涵体数量增加、丙二醛和总过氧化物酶活性增加,并且这些异常可以通过胰岛素治疗消失[836]。此外,链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠泪腺中与高血糖相关的晚期糖基化终产物及其受体的表达增加[835]。因此,即使在 I 型糖尿病中,泪腺功能障碍也具有显著的激素和代谢功能以及可能的交叉反应性自身免疫组分。

相比之下,II 型糖尿病相关干眼病最有可能是激素性或代谢性的。这种由缺陷性胰岛素作用和高血糖引发的疾病降低了眼表、泪腺和睑板腺的微血管、神经和代谢完整性。通过 IGF-1 受体介导的胰岛素和由高葡萄糖水平引起的不良信号通路对睑板腺上皮细胞具有直接作用,可能参与由糖尿病引起的 MGD 发病过程。

### 3.5.3.1.2 临床数据

糖尿病对眼表的影响包括角膜敏感性降低、泪膜破裂时间缩短和 Schirmer 试验下降、上皮化生和泪液蛋白的变化,据报道病情持续时间越长、血糖控制越差[872-875],则眼表情况愈加恶化。与 DED 的其他原因相比,DM 患者的泪膜渗透压更高,并且这可能与血糖控制差导致的血液渗透压增加有关[876]。这个结论得到了一项观察性研究的支持,该研究发现血液渗透压较高的个体更容易发生干眼病症状[877]。

### 3.5.4 GH、IGF-1、IGF-2 和胰岛素对角膜伤口愈合和神经营养性角膜炎的影响

GH 可以促进皮肤上皮创伤愈合[878-882]。事实上,临床上经常超常规使用 GH 来促进烧伤和手术后的皮肤愈合[878]。这些发现使得研究者假设 GH 也可能在角膜上皮创伤愈合和/或角膜神经再生中起作用[815,883]。体外研究证明 GH 可以促进角膜上皮细胞迁移,这个过程不依赖 IGF-1[815]。GH 对活体角膜伤口愈合和/或神经再生的积极作用还需要进一步研究。如果属实,这可能有益于治疗重度 DED 的角膜上皮缺陷和/或神经营养性角膜炎。

IGF-1 在角膜伤口愈合方面的作用已得到广泛

研究,它可以在多个层次上促进角膜伤口愈合。首先,IGF-1 促进角膜上皮细胞和成纤维细胞增殖和迁移[884-888]、角膜缘干细胞的分化[889,890]和体外角膜内皮细胞的增殖[891-893]。第二,IGF-1 可以在细胞培养[894-896]和动物模型[897-900]中促进角膜上皮迁移和伤口愈合。第三,IGF-1 还在糖尿病动物[890]和接受 LASIK 的动物模型[869]中保护角膜神经。最后,一些人类研究中发现 IGF-1 可以预防糖尿病患者白内障手术后的浅层点状角膜病变[901],并加速神经营养性角膜炎的再上皮化[902-904]。表 8[869,884-913]总结了 IGF-1 在角膜伤口愈合中作用的研究发现。胰岛素可以在细胞培养、器官培养和角膜伤口愈合的糖尿病动物模型中复制 IGF-1 的作用,发挥促进角膜伤口愈合的作用。这些研究总结在表 9[911,914-930]中。

全身和/或局部胰岛素的替代治疗可以逆转 DM 动物模型中 DED 和伤口愈合缺陷现象[836,920,931,932]。含有胰岛素和生长因子的自体血清已经用于减轻严重干眼病和伤口延迟愈合的体征和症状,不仅应用在 DM 中,也应用于与 DE[933-935]有关的几种疾病中。(另见 TFOS DEWS II 管理和治疗报告)[936]。已开发了用于 DE 治疗的胰岛素和 IGF-1 滴眼剂的不同配方和剂型,并且已经研发出一种新剂型来提高胰岛素的稳定性和靶组织浓度[937-939]。

IGF-2 通过 IGF-1R 在人胚胎角膜内皮细胞中起作用并刺激增殖[940]。IGF-2 也存在于牛角膜基质中,并刺激培养的角化细胞增殖[941]。与 IGF-1 和胰岛素类似,IGF-2 还激活 AKT 信号并促进培养的人角膜上皮细胞增殖[915]。IGF-2R 可能在角膜伤口愈合中发挥积极作用。例如,小鼠角膜在伤口愈合过程中 IGF2R 蛋白表达增加,IGF2R 调节人角膜成纤维细胞向肌成纤维细胞分化[942]。IGF-2 在角膜损伤后表达也显著增高,并且可以在机械性角膜损伤的小鼠模型中促进角膜缘伤口修复过程中的角膜缘干细胞分化[943]。

表 8  
IGF-1 对角膜伤口愈合的影响总结

采用的模型	上皮细胞/角膜缘干细胞 (LSC)	基质/角膜细胞	内皮细胞	神经支配
细胞培养/信号通路	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑LSC 分化[889]。</li> <li>• ↑上皮增殖和迁移, 激活 AKT 和 ERK[905]。</li> <li>• IGF-1R[906]和 IGF-1R / IR 杂交核定位[907]。</li> <li>• ↑层粘连蛋白-5 和 β-1 整联蛋白[908]</li> <li>• PKC 和酪氨酸激酶[909]。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑人角膜成纤维细胞增生和胶原合成[884-887,911]。</li> <li>• 上皮细胞释放 IGF-1, 作用于基质[912]</li> <li>• ↑角膜细胞迁移[888]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑兔子内皮细胞通过 IRS-1 增殖[893]</li> <li>• ↑牛内皮细胞增殖[891]</li> <li>• 对猫内皮细胞无效[913]</li> </ul>	
器官培养	+物质 P: ↑上皮迁移和愈合[894-896]		↑人胚胎内皮和基质细胞增殖[892]	
动物模型	<ul style="list-style-type: none"> <li>• +物质 P: 在大鼠和兔[900]神经营养性角膜病变[897,898]和糖尿病模型中愈合↑[899]</li> <li>• 在小鼠 II 型糖尿病模型中保留角膜缘干细胞[890]</li> <li>• 对半乳糖血症大鼠模型无效[910]</li> </ul>			在 II 型糖尿病小鼠 [890], LASIK 兔模型中[869] 神经↑
人体研究	+物质 P: 预防白内障手术后糖尿病患者的 SPK[901], 加速神经营养性角膜病患者的再上皮化[902-904]			

表 9

## 胰岛素对角膜伤口愈合的作用总结

采用的模型	上皮细胞	基质/角膜细胞	内皮细胞	神经支配
细胞培养/信号通路	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ 通过激活 PI3K / AKT, ERK 和 EGFR 促进角膜上皮创伤愈合 [914]</li> <li>• ↑ 增殖和抗凋亡 [915]</li> <li>• ↑ 迁移而非增殖 [916]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ 牛角膜细胞基质分泌, 胶原合成 [911,923,924]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ PKC 介导的培养的角膜内皮细胞的 Na、K-ATP 酶活性和泵功能 [927]</li> <li>• ↑ 牛和人内皮细胞增殖 [928,929]</li> </ul>	
器官培养	↑ 糖尿病角膜蛋白水解 [917]			
动物模型	↑ 链脲霉素大鼠愈合 [918-920]			预防链脲霉素诱导的糖尿病小鼠的神经支配损失 [930]
人体研究	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 健康和糖尿病患者眼表组织中存在的胰岛素受体 [921]</li> <li>• ↑ 1 型糖尿病患者的自发荧光和 ↓ 角膜敏感性 [922]</li> </ul>	局部胰岛素对眼表无毒 [925,926]		

## 3.6 甲状腺素对眼表及附属器的调节作用

甲状腺分泌两种激素, 三碘甲状腺原氨酸 (T3) 和甲状腺素 (T4)。眼及附属器是甲状腺激素 (TH) 的靶器官, 具有合成代谢并促进泪腺和其他外分泌腺活性的作用 [944-947]。甲状腺疾病或甲状腺激素 (TH) 失衡对泪腺、泪膜和眼表有负面影响 [948,949], 原因可能是眼及附属器的激素量减少, 持续性炎症性疾病或由于睑裂增大引起的眼表暴露增加 [950-953]。具体来说, Graves 眼病早期阶段比健康对照者干眼病发生率多 5 倍。最近研究发现 Graves 眼病患者伴或不伴有眼球突出, 均出现 Schirmer 实验下降、TBUT 较短、角膜敏感性较低 [954]。

## 3.6.1 甲状腺素的影响和作用机制

TH 可以促进脂质和蛋白质合成、组织生长和分化 [946]。泪腺和眼表上皮具有甲状腺激素的核受体, 因此是 TH 的靶器官。T3 和 T4 减少会引起泪腺萎缩、角膜上皮化生和泪液量减少 [399,944,955]。

TH 主要通过核受体促进特定基因的表达。甲状腺激素受体  $\alpha$  和  $\beta$  的两种同种型进一步分为 1 型和 2 型。它们在不同组织中的表达不同 [956]。甲状腺激素受体  $\beta$ -1 在大鼠泪腺中表达, 激素减少十周诱导其在该组织中的上调 [944]。TH 是众所周知的影响脂肪分解和脂肪生成的激素; 其缺乏可导致高胆固醇血症和皮脂腺脂质分泌减少 [946,957], 这表明 TH 也可能对睑板腺发生影响。

## 3.6.2 甲状腺素在生理性别相关差异中的作用

女性自身免疫性甲状腺疾病、桥本甲状腺炎和 Graves 眼病患者率比男性高出几倍 [958]。此外, 女性干燥综合征患病率比男性高十倍以上, 而干燥综合征通常与甲状腺相关疾病有关 [948,951]。这些现象表明, 女性性别和/或女性性激素与甲状腺和相关靶组织中的炎症有关。此外, TH 失衡可能促使自身免疫性疾病的发展。

## 3.6.3 甲状腺素在 DED 中所起作用的临床意义

数种与甲状腺及其激素相关的疾病可能会影响眼表并诱发 DED。三种主要的机制是机械性 (Graves 眼病相关突眼)、累及眼及附属器的自身免疫性病变和碘缺乏、甲状腺放射治疗、甲状腺消融和激素替代不足相关的 TH 水平低下。

甲状腺相关性眼病具有 DED 表现, 包括症状、泪液量少、TBUT 缩短、点状角膜炎、玫瑰红色染色、泪液渗透压增高和 MGD [793,959]。在人群研究中没有一项单一的指标可以鉴别 Graves 眼病引起的 DED 是其难点 [876]。最近一项利用蛋白质组学比较甲状腺相关性眼病 (TAO)、无 TAO 的 DED 患者和健康对照患者泪液的研究发现, 与 DED 和对照组相比, 伴或不伴有 DED 的 TAO 患者泪液特征相似 [466]。虽然该研究没有明确定义 DED 的标准或非 TAO 组中 DED 的可能原因, 但它发现 TAO 组促炎蛋白的表达较高, 表明 DED 中可能的生物标志物和独特的疾病机制由 TAO [960] 造成。

## 4 社会性别、健康和 DED

## 4.1 生理性别和社会性别是相互联系但又显著不同的特征

动物研究表明基于生物学的生理性别差异可能影响患 DED 风险的, 并且揭示了疾病背后的机制及其临床表现 [89,98,263,265,527,671]。例如, Zylberberg 等 [671] 发现暴露于雌二醇而非 DHT 的雌性兔泪腺细胞培养中的促 MMP-2 和 -9 水平升高。DED 患者泪液中这两种 MMP 浓度增加, 表明这些 MMP 可能与该疾病的发病机制有关。此外, Seamon 等 [98] 在切除卵巢的兔眼中发现泪液脂蛋白水平降低, 增加了性激素水平降低与 DED 相关的证据, 这一发现可能有助于解释为什么绝经后妇女 DED 风险增加 (见第 2.2.3 节)。

在考虑健康和疾病以及医疗卫生服务时，必须考虑社会性别—两性之间社会建构的差异[961]。生理性别和社会性别相关的多种因素使得女性面临DED高风险，更容易受到医疗服务和结果的差异性影响。文献中列举了全球在获取医疗服务、医疗行为（特别是发达国家妇女）、与卫生保健提供者的沟通、服务利用以及医疗结果中社会性别相关差异的例子，这些例子可能同样适用于DED。例如，研究记录了在结直肠癌筛查[962,963]、艾滋病毒感染筛查和治疗[964,965]、癫痫患者的生活质量[966,967]、心脏康复[968]、护理获得行为[969,970]、卒中幸存者的生活质量和长期结局[971]、糖尿病患者护理以及2型糖尿病患者下肢截肢护理[972,973]等方面的社会性别差异。

根据Schiebinger和Stefanick[974]，社会性别可以分为“社会性别认同”（个人和团体如何看待和呈现自己）、“社会性别规范”（影响个人家庭，工作场所，机构或全球文化中的不言而喻的规则态度和行为）和“社会性别关系”（不同性别认同的个人之间的权力关系）。女性眼健康差异的许多决定因素包括由于社会经济因素而导致的护理和治疗不均衡、对于预防保健的态度和行为、寻求健康行为的社会性别差异以及年龄[33]。年龄是包括DED在内多种眼和视力问题的关键风险因素，值得关注的是，女性平均寿命比男性长，因而其与年龄相关的慢性视力障碍疾病导致的残障更常见[33]。此外，许多自身免疫性疾病在女性中比男性更普遍[33]，这些疾病（例如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎）中有一些与DED有关（见第2.2.3节）。

#### 4.2 社会性别行为可导致眼病的性别差异

沙眼和盘尾丝虫病是世界传染性致盲眼病的第一和第二大主要原因，也是基于社会性别的典型卫生健康例子。在沙眼普及的发展中国家中，由于社会性别角色的影响，女性的沙眼致盲率是男性的三倍以上[975]。女性与感染者的身体接触更多，暴露风险更大，女性也不太可能积极寻求和接受沙眼治疗[33]。相比之下，盘尾丝虫病则更多的影响男性。这种社会性别不平衡是由于性别角色的影响，盘尾丝虫病流行地区的男性在水生环境中的时间比女性多，此病是通过寄生虫在污染的河流中经昆虫载体传播[33]。

社会性别的行为也会显著影响DED的风险，如女性更加重视外观而配戴接触镜。在某些国家女性戴接触镜的人数比男性多，接触镜磨损与镜片使用情况与DED的风险相关[976]。Nichols和Sinnott发现，戴接触镜的女性比男性更容易患DED，该研究中男性有40%而女性有62%患有DED（ $P < 0.0001$ ）[977]。女性也更容易接受激光屈光手术[978]，这与DED风险增加有关[979-982]。在另一项研究中，口服避孕药联合接触镜磨损增加了年轻女性DED症状的严重程度[58,699,983]。

#### 4.3 医患之间社会性别的协调性是变量之一

大量研究调查了患者与医护人员之间社会性别相互作用的影响。据推测，患者—临床医生的性别可能会影响沟通、共享决策和其他方面的医疗行为，但答案仍然不清楚。Wyatt等有关患者级的荟萃分析纳入了7个临床试验（775次临床行为），结果发现临床医师与患者的相互作用在社会性别组合与临床决策、满意度或患者参与度之间没有统计学差异，仅观察到女性医生和男性患者之间医疗决策和行为有边界意义的显著相关性（ $p = 0.05$ ），所有其他社会性别的差异显示协调性降低（医患同性别减少6%，男性医生/女性患者减少16%）[984]。Deepmala等进行的文献系统评价[985]发现，12项研究中有10项发现医疗服务提供者特征，包括年龄、生理性别/社会性别、经验和专长以及医生患者相互作用是疼痛管理中的重要变量。

#### 4.4 生理性别和社会性别影响疼痛治疗和患者体验

疼痛是DED的标志之一。流行病学研究、实验室数据以及电子病历记录都为临床和实验中的疼痛的生理性别和社会性别差异提供了有力证据[986,987]。许多研究表明，男性的疼痛阈值高于女性，即使对于儿童和青少年也是如此[988,989]。对这种现象有各种解释，从男性和女性在疼痛体验方面的经验和社会文化性别差异到激素和基因驱动的脑神经化学生理性别差异[986]。女性疼痛阈值和耐受性较低（即疼痛敏感性更高）使疼痛治疗不足的风险较高[990]。卫生保健提供者在评估患者疼痛主诉时应考虑到社会性别的作用，因为男性和女性对疼痛的看法、疼痛主诉倾向和应对疼痛的方法不同[991,992]。

动物研究可以帮助区分生理性别和社会性别对疼痛和疼痛衰减的影响。许多动物模型的研究已经显示疼痛和疼痛衰减反应中的生理性别特异性差异。在大鼠研究中，Liu等[993]发现生理性别和疼痛类型的相互依赖性决定了Dyn蛋白及其相关的 $\kappa$ 阿片样物质受体（KOR）介导的抗伤害感受的表现（降低对痛苦刺激的敏感性）。生理性别和疼痛类型是Dyn/KOR抗伤害感受的重要决定因素；两个变量不会独立发生作用。另一组研究报告了大鼠纹状体细胞核中多巴胺对疼痛反应的生理性别差异[994,995]。研究表明雌性大鼠的热敏感性增加，冷敏感性降低，但接受胸部灰质使君子酸注射或空白对照组中的雄性大鼠无此表现。这种选择性效应表明胸腔注射改变了交感神经活性；空白对照的效果表明，雌性大鼠在脊髓暴露和操作期间容易发生缺血性损伤[996]。一项关于老年人慢性疼痛的研究发现，女性往往采用更多的心理方法，如接受和忽视疼痛，而男性不是如此[997]。在纳入近800名纤维肌痛综合征的男性和女性患者的研究中，Racine等人[991]发现，男性更有可能将痛苦视为伤害的证据，而且他们也比女性更有可能采取减少活动作为应对方式。削减活动作为一种痛苦的应对策略似乎不利于男性的生活质量[998]。

此外, 护理人员的性别在疼痛管理中所起的作用不容忽视。一项纳入 310 名全科医生的研究显示, 男医生比女医生更容易受到病理学证据的影响而将腰痛患者转诊至心理/精神病专科。此外, 临床医生的社会性别对病理学发现的疼痛判断和针对处方的疼痛应对行为也有影响[999]。例如, 186 项医疗记录[1000]的综述提示医生的社会性别对腰痛患者的疼痛管理决策有重大影响。

医疗提供者评估主诉的方式异于客观指标。在 DED 中, 这可能带来问题, 因为主诉与体征之间没有很好的相关性。DED 症状管理很复杂, 医疗提供者需要考虑患者的整体情况, 而不是简单地治疗眼部症状。例如, Vehof 等[293]对 1622 名双胞胎志愿者进行了横断面研究, 受试者均为女性, 年龄介于 20 岁至 83 岁之间, 其中共有 438 名 (27.0%) 被诊断为 DED。与没有 DED 的患者相比, DED 女性患者具有疼痛敏感性高的、疼痛耐受性低和疼痛症状多的特点, 这进一步说明了泪液不足的严重程度、细胞损伤和心理因素之间存在相互联系。

## 5 生理性别、社会性别、激素和 DED 未来研究展望

DED 可引起显著疼痛, 但鉴于这些症状与客观体征之间的相关性较差, 目前对于引起 DED 这些症状的原因所知甚少[274,293]。期望未来可以找出更好的方法来预测 DED 的风险, 并开发出新的更有针对性的缓解临床症状的治疗方法, 而不是依赖于非特异性的症状缓解。生理性别、社会性别和激素对眼表及附属器有重大影响, 在水液缺乏和蒸发过强型 DED 的发病机制中起重要作用。然而, 需要进一步的研究来明确生理性别、内分泌和社会性别对健康和疾病状态眼部影响的确切性质、程度和机制。未来的研究目标和方向包括:

- 在科学研究中一贯和正确的使用生理性别 (sex) 和社会性别 (gender), 以准确评估、衡量和报告男女之间的差异;
- 通过体征和症状数据对 DED 患病率进行更多的流行病学研究;
- 在大多数非人类动物研究中使用生理性别 (sex);
- 将生理性别作为基础和临床研究的变量, 并在细胞实验中考虑捐赠者的性别;
- 选择反映人类生理性别差异并与 DED 相关的动物模型进行研究;
- 评估自然遗传变异性、生理性别分化障碍、生殖状况和环境影响, 以更好地了解人的 DED;
- 阐明性染色体补体 (例如, 亲体来源效应、X 灭活和 Y 染色体非重组区域基因)、生理性别特异性常染色体因子和表观遗传学 (例如 miRNA、DNA 甲基化和乙酰化和组蛋白修饰) 以及微生物组织在调节生理性别相关差异中的作用;
- 制定识别和区分基因与激素影响的系统;
- 确定性激素、下丘脑 - 垂体激素、糖皮质激素、胰岛素、IGF-1 和甲状腺激素对眼表调节作用的具体机制, 以及它们是如何造成 DED 中的生理性别相关差异的;

- 进行临床研究以明确局部 GC 治疗炎症性眼表疾病中是否存在性别二态性;
- 使用功能性神经成像 (例如正电子发射断层扫描, fMRI) 评估 DED 患者的疼痛以及实验诱导的健康受试者眼表疼痛刺激中是否存在生理性别相关差异;
- 开发更好地模拟 DED 临床疼痛的创新人体实验模型;
- 确定神经支配模式、神经递质释放能力以及眼表及附属器中对神经刺激的敏感性是否存在生理性别差异;
- 确定健康和疾病状态泪液中生物标志物水平是否存在生理性别差异, 以及这些差异是否可以在诊断上应用;
- 评估男性和女性的 DED 诊断性检查指标和治疗是否应该有所不同;
- 评估测量局部 (即胞内分泌) 激素以诊断 DED 的效用;
- 进行临床研究以确定使用睑板腺诊断测试定义的 MGD 中生理性别相关差异的程度;
- 确定 DED 中的生理性别差异是否随着年龄的增长而减少, 是否在男性和女性之间趋向相似;
- 在 DED 研究、患者宣教和健康政策方面, 明确生理性别和社会性别影响的作用;
- 确定使用化妆品是否对干眼病患病率的社会性别差异有影响;
- 确保足够的女性参与临床试验并按生理性别/社会性别分析数据, 以确定治疗反应方面的差异。

本章节翻译: 高华 晏晓明 教授

## 经济利益披露

David Sullivan: Allergan (F), Novagali/Santen (F), Cempra (F), TearLab (F), GlaxoSmithKline (F), Singularis (I), M.G. Therapeutics (C), Dompé (R), Sanofi Fovea (R), Novartis (R), Laboratoire Théa (R), Lubris (R), Eduardo Rocha: Johnson and Johnson Brazil (C), Pasquale Aragona: None, Janine Clayton: None, Juan Ding: None, Blanka Golebiowski: Tearlab (F), Minifab (F), Lawley Pharmaceuticals (F), Ulrike Hampel: Bausch and Lomb GmbH (F), Optima Phamazeutische GmbH (F), Alison McDermott: CooperVision (F), Debra A. Schaumberg: Mimetogen (I), Shire (SARcode) (C), Eleven Bio (C), Nicox (C), Santen (R), Sruthi Srinivasan: Advanced Vision Research (F), Alcon (F; C; R), AlgiPharma (F), Allergan (F), CooperVision (F), Essilor (F), Johnson and Johnson Vision Care (F; R), Ocular Dynamics (F), Oculus (F), Ocusense (F), TearScience (F), Visioneering Technologies (F), Shire (C), Piera Versura: None, Mark Willcox: Alcon Laboratories (F), Allergan (F), CooperVision (F), Johnson & Johnson Vision Care (F), Ophtecs (F); Allergan (C), Minomic International Pty. (C), Ophtecs (C), Warm Contacts (C); Allergan (R), Ophtecs (R); Minomic International Pty. (S), Ophtecs (S).

F(经济支持)、I(个人经济利益)、E(雇佣关系)、C(顾问)、P(专利)、R(接受者)、N(没有商业关系)、S(无报酬)。

## 致谢

作者对以下人士的帮助表示由衷感谢: Florence Haseltine, 她提出并将生理性别和社会性别视为人类基本要素的远见卓识; Wendy Kam, 她出色的EndNote 专长; Yang Liu, 她进行了大量的文献检索和摘要的卓越贡献; Amy Gallant Sullivan, 她将整部的1905 Berger E&Loewy R.书籍(“从女性生殖道引起的眼部烦恼”)[4]从法语翻译成英语, 将 Lagresa等的出版物[461]从西班牙语翻译成英语的出色工作。感谢 Nino Longo (意大利卡塔尼亚) 和 Sabrina Zappia (意大利罗马) 帮助制表和制图。

## 参考文献

- [1] The epidemiology of dry eye disease: report of the epidemiology subcommittee of the international dry eye workshop. *Ocul Surf* 2007;2007(5):93–107.
- [2] Schaumberg DA, Nichols JJ, Papas EB, Tong L, Uchino M, Nichols KK. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on the epidemiology of, and associated risk factors for, MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1994–2005.
- [3] Institute of Medicine (US) Committee on Understanding the Biology of Sex and Gender Differences: Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter?. Washington, DC: The National Academies Press; 2001.
- [4] Berger E, Loewy R. In: Alcan F, editor. *Ocular troubles originating from the female genital tract*. Ancienne Librairie Germer Balliere et Cie, Paris. 1905.
- [5] Kollock CW. Diseases and functional disorders of the eye, produced by normal and abnormal conditions of the sexual organs. *Trans S C Med Assoc* 1888;97–102.
- [6] Suzuki T, Sullivan BD, Liu M, Schirra F, Richards SM, Yamagami H, et al. Estrogen and progesterone effects on the morphology of the mouse meibomian gland. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:483–488.
- [7] Chew CK, Hykin PG, Jansweijer C, Dikstein S, Tiffany JM, Bron AJ. The casual level of meibomian lipids in humans. *Curr Eye Res* 1993;12:255–259.
- [8] Richards SM, Yamagami H, Schirra F, Suzuki T, Jensen RV, Sullivan DA. Sex-related effect on gene expression in the mouse meibomian gland. *Curr Eye Res* 2006;31:119–128.
- [9] Suzuki T, Richards SM, Liu S, Jensen RV, Sullivan DA. Influence of sex on gene expression in human corneal epithelial cells. *Mol Vis* 2009;15:2554–2569.
- [10] Sullivan BD, Evans JE, Cermak JM, Krenzer KL, Dana MR, Sullivan DA. Complete androgen insensitivity syndrome: effect on human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1689–1699.
- [11] Ranganathan V, De PK. Androgens and estrogens markedly inhibit expression of a 20-kDa major protein in hamster exorbital lacrimal gland. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;208:412–417.
- [12] Sullivan DA, Allansmith MR. Hormonal modulation of tear volume in the rat. *Exp Eye Res* 1986;42:131–139.
- [13] Sullivan DA, Hann LE. Hormonal influence on the secretory immune system of the eye: endocrine impact on the lacrimal gland accumulation and secretion of IgA and IgG. *J Steroid Biochem* 1989;34:253–262.
- [14] Cornell-Bell AH, Sullivan DA, Allansmith MR. Gender-related differences in the morphology of the lacrimal gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:1170–1175.
- [15] Goto T, Klyce SD, Zheng X, Maeda N, Kuroda T, Ide C. Gender- and age-related differences in corneal topography. *Cornea* 2001;20:270–276.
- [16] Imbert Y, Foulks GN, Brennan MD, Jumblatt MM, John G, Shah HA, et al. MUC1 and estrogen receptor alpha gene polymorphisms in dry eye patients. *Exp Eye Res* 2009;88:334–338.
- [17] Yolton DP, Yolton RL, Lopez R, Bogner B, Stevens R, Rao D. The effects of gender and birth control pill use on spontaneous blink rates. *J Am Optom Assoc* 1994;65:763–770.
- [18] Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318–326.
- [19] Chia EM, Mitchell P, Rochtchina E, Lee AJ, Maroun R, Wang JJ. Prevalence and associations of dry eye syndrome in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Clin Exp Ophthalmol* 2003;31:229–232.
- [20] [20] Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1938–1978.
- [21] Bonini S, Bonini S, Lambiase A, Marchi S, Pasqualetti P, Zuccaro O, et al. Vernal keratoconjunctivitis revisited: a case series of 195 patients with long-term followup. *Ophthalmology* 2000;107:1157–1163.
- [22] Crabb CV. Endocrine influences on ulceration and regeneration in the alkali-burned cornea. *Arch Ophthalmol* 1977;95:1866–1870.
- [23] Waltman SR, Burde RM, Berrios J. Prevention of corneal homograft rejection by estrogens. *Transplantation* 1971;11:194–196.
- [24] Chiaroni-Clarke RC, Munro JE, Ellis JA. Sex bias in paediatric autoimmune disease - Not just about sex hormones? *J Autoimmun* 2016;69:12–23.
- [25] Ostrer H. Invited review: sex-based differences in gene expression. *J Appl Physiol* 1985;2001(91):2384–2388.
- [26] Disteché CM, Filippova GN, Tsuchiya KD. Escape from X inactivation. *Cytogenet Genome Res* 2002;99:36–43.
- [27] Xu J, Disteché CM. Sex differences in brain expression of X- and Y-linked genes. *Brain Res* 2006;1126:50–55.
- [28] Migeon BR. The role of X inactivation and cellular mosaicism in women's health and sex-specific diseases. *JAMA* 2006;295:1428–1433.
- [29] Rinn JL, Snyder M. Sexual dimorphism in mammalian gene expression. *Trends Genet* 2005;21:298–305.
- [30] Isensee J, Ruiz Noppinger P. Sexually dimorphic gene expression in mammalian somatic tissue. *Gend Med* 2007;4(Suppl B):S75–S95.
- [31] Khan D, Dai R, Ansar Ahmed S. Sex differences and estrogen regulation of miRNAs in lupus, a prototypical autoimmune disease. *Cell Immunol* 2015;294:70–79.
- [32] Liu K, Kurien BT, Zimmerman SL, Kaufman KM, Taft DH, Kottyan LC, et al. X chromosome dose and sex bias in autoimmune diseases: increased prevalence of 47,XXX in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1290–1300.
- [33] Clayton JA, Davis AF. Sex/gender disparities and women's eye health. *Curr Eye Res* 2015;40:102–109.
- [34] Brandt JE, Priori R, Valesini G, Fairweather D. Sex differences in Sjögren's syndrome: a comprehensive review of immune mechanisms. *Biol Sex Differ* 2015;6:19.
- [35] Schaumberg DA, Dana R, Buring JE, Sullivan DA. Prevalence of dry eye disease among US men: estimates from the Physicians' Health Studies. *Arch Ophthalmol* 2009;127:763–768.
- [36] Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1264–1268.
- [37] Paulsen AJ, Cruickshanks KJ, Fischer ME, Huang GH, Klein BE, Klein R, et al. Dry eye in the beaver dam offspring study: prevalence, risk factors, and health-related quality of life. *Am J Ophthalmol* 2014;157:799–806.
- [38] Schein OD, Munoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, West S. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997;124:723–728.
- [39] Malet F, Le Goff M, Colin J, Schweitzer C, Delyfer MN, Korobelnik JF, et al. Dry eye disease in French elderly subjects: the Alienor Study. *Acta Ophthalmol* 2014;92. e429–36.
- [40] Viso E, Rodriguez-Ares MT, Gude F. Prevalence of and associated factors for dry eye in a Spanish adult population (the Salnes Eye Study). *Ophthalmic Epidemiol* 2009;16:15–21.
- [41] Guo B, Lu P, Chen X, Zhang W, Chen R. Prevalence of dry eye disease in Mongolians at high altitude in China: the Henan eye study. *Ophthalmic Epidemiol* 2010;17:234–241.
- [42] Hua R, Yao K, Hu Y, Chen L. Discrepancy between subjectively reported symptoms and objectively measured clinical findings in dry eye: a population based analysis. *BMJ Open* 2014;4:e005296.
- [43] Jie Y, Xu L, Wu YY, Jonas JB. Prevalence of dry eye among adult Chinese in the Beijing Eye Study. *Eye (Lond)* 2009;23:688–693.
- [44] Lu P, Chen X, Liu X, Yu L, Kang Y, Xie Q, et al. Dry eye syndrome in elderly Tibetans at high altitude: a population-based study in China. *Cornea* 2008;27:545–551.
- [45] Lee AJ, Lee J, Saw SM, Gazzard G, Koh D, Widjaja D, et al. Prevalence and risk factors associated with dry eye symptoms: a population based study in Indonesia. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1347–1351.
- [46] Shimmura S, Shimazaki J, Tsubota K. Results of a population-based questionnaire on the symptoms and lifestyles associated with dry eye. *Cornea* 1999;18:408–411.
- [47] Uchino M, Dogru M, Uchino Y, Fukagawa K, Shimmura S, Takebayashi T, et al. Japan Ministry of Health study on prevalence of dry eye disease among Japanese high school students. *Am J Ophthalmol* 2008;146:925–929. e2.
- [48] Uchino M, Schaumberg DA, Dogru M, Uchino Y, Fukagawa K, Shimmura S, et al. Prevalence of dry eye disease among Japanese visual display terminal users. *Ophthalmology* 2008;115:1982–1988.
- [49] Uchino M, Nishiwaki Y, Michikawa T, Shirakawa K, Kuwahara E, Yamada M, et al. Prevalence and risk factors of dry eye disease in Japan: Koumi study. *Ophthalmology* 2011;118:2361–2367.
- [50] Uchino M, Yokoi N, Uchino Y, Dogru M, Kawashima M, Komuro A, et al. Prevalence of dry eye disease and its risk factors in visual display terminal users: the Osaka study. *Am J Ophthalmol* 2013;156:759–766.
- [51] Tan LL, Morgan P, Cai ZQ, Straughan RA. Prevalence of and risk factors for symptomatic dry eye disease in Singapore. *Clin Exp Optom* 2015;98:45–53.



- [52] Tong L, Saw SM, Lamoureux EL, Wang JJ, Rosman M, Tan DT, et al. A questionnaire-based assessment of symptoms associated with tear film dysfunction and lid margin disease in an Asian population. *Ophthalmic Epidemiol* 2009;16:31–37.
- [53] Ahn JM, Lee SH, Rim TH, Park RJ, Yang HS, Kim TI, et al. Prevalence of and risk factors associated with dry eye: the Korea national health and nutrition examination survey 2010–2011. *Am J Ophthalmol* 2014;158:1205–1214. e7.
- [54] Han SB, Hyon JY, Woo SJ, Lee JJ, Kim TH, Kim KW. Prevalence of dry eye disease in an elderly Korean population. *Arch Ophthalmol* 2011;129:633–638.
- [55] Um SB, Kim NH, Lee HK, Song JS, Kim HC. Spatial epidemiology of dry eye disease: findings from South Korea. *Int J Health Geogr* 2014;13:31.
- [56] Lin PY, Cheng CY, Hsu WM, Tsai SY, Lin MW, Liu JH, et al. Association between symptoms and signs of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1593–1598.
- [57] Schaumberg DA, Uchino M, Christen WG, Semba RD, Buring JE, Li JZ. Patient reported differences in dry eye disease between men and women: impact, management, and patient satisfaction. *PLoS One* 2013;8:e76121.
- [58] Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II Epidemiology report. *Ocul Surf* 2017;15:334–365.
- [59] Vehof J, Kozareva D, Hysi PG, Hammond CJ. Prevalence and risk factors of dry eye disease in a British female cohort. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1712–1717.
- [60] Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA* 2001;286:2114–2119.
- [61] Schaumberg DA, Li J. Gender differences in dry eye disease impact, management, patient satisfaction, and comorbid conditions (abstract). In: 6th International Conference on the Tear Film and Ocular Surface: Basic Science and Clinical Relevance. 2010. p. 106.
- [62] Management and therapy of dry eye disease: report of the management and therapy subcommittee of the international dry eye workshop. *Ocul Surf* 2007;2007(5):163–178.
- [63] Lienert JP, Tarko L, Uchino M, Christen WG, Schaumberg DA. Long-term natural history of dry eye disease from the patient's perspective. *Ophthalmology* 2016;123:425–433.
- [64] Hunger RE, Carnaud C, Vogt I, Mueller C. Male gonadal environment paradoxically promotes dacryoadenitis in nonobese diabetic mice. *J Clin Invest* 1998;101:1300–1309.
- [65] Toda I, Sullivan BD, Rocha EM, Da Silveira LA, Wickham LA, Sullivan DA. Impact of gender on exocrine gland inflammation in mouse models of Sjögren's syndrome. *Exp Eye Res* 1999;69:355–366.
- [66] 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.
- [67] Bromberg BB, Welch MH, Beurman RW, Chew SJ, Thompson HW, Ramage D, et al. Histochemical distribution of carbonic anhydrase in rat and rabbit lacrimal gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:339–348.
- [68] Cripps M, Bromberg B, Welch M. Gender-dependent lacrimal protein secretion (abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:25.
- [69] Walker R. Age changes in the rat's exorbital lacrimal gland. *Anat Rec* 1958;132:49–69.
- [70] El-Fadaly AB, El-Shaarawy EA, Rizk AA, Nasralla MM, Shuaib DM. Age-related alterations in the lacrimal gland of adult albino rat: a light and electron microscopic study. *Ann Anat* 2014;196:336–351.
- [71] Gancharova OS, Mansikh VN. Age-related changes in the rat lacrimal gland: specific morphology and unknown nature. *Ontogenez* 2014;45:289–298.
- [72] Sashima M, Hatakeyama S, Satoh M, Suzuki A. Harderianization is another sexual dimorphism of rat exorbital lacrimal gland. *Acta Anat (Basel)* 1989;135:303–306.
- [73] Rocha EM, Hirata AE, Carneiro EM, Saad MJ, Velloso LA. Impact of gender on insulin signaling pathway in lacrimal and salivary glands of rats. *Endocrine* 2002;18:191–199.
- [74] 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;37:1174–1186.
- [75] Sullivan DA, Colby EB, Hann LE, Allansmith MR, Wira CR. Production and utilization of a mouse monoclonal antibody to rat IgA: identification of gender-related differences in the secretory immune system. *Immunol Invest* 1986;15:311–325.
- [76] Hann LE, Allansmith MR, Sullivan DA. Impact of aging and gender on the Ig-containing cell profile of the lacrimal gland. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1988;66:87–92.
- [77] Gubits RM, Lynch KR, Kulkarni AB, Dolan KP, Gresik EW, Hollander P, et al. Differential regulation of alpha 2u globulin gene expression in liver, lachrymal gland, and salivary gland. *J Biol Chem* 1984;259:12803–12809.
- [78] Haendler B, Toda I, Sullivan DA, Schleuning WD. Expression of transcripts for cysteine-rich secretory proteins (CRISPs) in the murine lacrimal gland. *J Cell Physiol* 1999;178:371–378.
- [79] Huang Z, Gao J, Wickham L, Sullivan D. Influence of gender and androgen treatment on TGF-beta 1 mRNA levels in the rat lacrimal gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;35: S991.
- [80] Remington SG, Crow JM, Nelson JD. Secretoglobins: lacrimal gland-specific rabbit lipophilin mRNAs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:2856–2862.
- [81] Remington SG, Lima PH, Nelson JD. Pancreatic lipase-related protein 1 mRNA in female mouse lacrimal gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1081–1090.
- [82] Remington SG, Nelson JD. Secretoglobins: sexually dimorphic expression of androgen-binding protein mRNA in mouse lacrimal glands. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:31–38.
- [83] Richards SM, Jensen RV, Liu M, Sullivan BD, Lombardi MJ, Rowley P, et al. Influence of sex on gene expression in the mouse lacrimal gland. *Exp Eye Res* 2006;82:13–23.
- [84] Richards SM, Liu M, Sullivan BD, Sullivan DA. Gender-related differences in gene expression of the lacrimal gland. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:121–127.
- [85] Robinson CP, Cornelius J, Bounous DE, Yamamoto H, Humphreys-Beher MG, Peck AB. Characterization of the changing lymphocyte populations and cytokine expression in the exocrine tissues of autoimmune NOD mice. *Autoimmunity* 1998;27:29–44.
- [86] Sakulsak N, Wakayama T, Hipkwo W, Iseki S. A novel mouse protein differentially regulated by androgens in the submandibular and lacrimal glands. *Arch Oral Biol* 2007;52:507–517.
- [87] Shaw PH, Held WA, Hastie ND. The gene family for major urinary proteins: expression in several secretory tissues of the mouse. *Cell* 1983;32:755–761.
- [88] Winderickx J, Hemschoote K, De Clercq N, Van Dijck P, Peeters B, Rombauts W, et al. Tissue-specific expression and androgen regulation of different genes encoding rat prostatic 22-kilodalton glycoproteins homologous to human and rat cystatin. *Mol Endocrinol* 1990;4:657–667.
- [89] Rahimi Darabad R, Suzuki T, Richards SM, Jakobiec FA, Zakka FR, Barabino S, et al. Does estrogen deficiency cause lacrimal gland inflammation and aqueous-deficient dry eye in mice? *Exp Eye Res* 2014;127:153–160.
- [90] Sullivan DA, Jensen RV, Suzuki T, Richards SM. Do sex steroids exert sex-specific and/or opposite effects on gene expression in lacrimal and meibomian glands? *Mol Vis* 2009;15:1553–1572.
- [91] Gao J, Lambert RW, Wickham LA, Banting G, Sullivan DA. Androgen control of secretory component mRNA levels in the rat lacrimal gland. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;52:239–249.
- [92] Kimoto H, Sato K, Nodari F, Haga S, Holy TE, Touhara K. Sex- and strain-specific expression and vomeronasal activity of mouse ESP family peptides. *Curr Biol* 2007;17:1879–1884.
- [93] Lauria A, Porcelli F. Leucine aminopeptidase (LAP) activity and sexual dimorphism in rat exorbital lacrimal gland. *Basic Appl Histochem* 1979;23:171–177.
- [94] Mhatre MC, van Jaarsveld AS, Reiter RJ. Melatonin in the lacrimal gland: first demonstration and experimental manipulation. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;153:1186–1192.
- [95] Paliwal A, De PK. Marked sexual dimorphism of lacrimal gland peroxidase in hamster: repression by androgens and estrogens. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;341:1286–1293.
- [96] Ranganathan V, Jana NR, De PK. Hormonal effects on hamster lacrimal gland female-specific major 20 kDa secretory protein and its immunological similarity with submandibular gland major male-specific proteins. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999;70:151–158.
- [97] Rocha FJ, Wickham LA, Pena JD, Gao J, Ono M, Lambert RW, et al. Influence of gender and the endocrine environment on the distribution of androgen receptors in the lacrimal gland. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993;46:737–749.
- [98] Seamon V, Vellala K, Zylberberg C, Pomareva O, Azzarolo AM. Sex hormone regulation of tear lipocalin in the rabbit lacrimal gland. *Exp Eye Res* 2008;87:184–190.
- [99] Srikantan S, De PK. Sex differences in expression and differential regulation by androgen and estrogen of two odorant-binding tear lipocalins in lacrimal glands of immature hamsters. *Gen Comp Endocrinol* 2008;158:268–276.
- [100] Sullivan DA, Allansmith MR. Hormonal influence on the secretory immune system of the eye: androgen modulation of IgA levels in tears of rats. *J Immunol* 1985;134:2978–2982.
- [101] Sullivan DA, Allansmith MR. The effect of aging on the secretory immune system of the eye. *Immunology* 1988;63:403–410.
- [102] Sullivan DA, Bloch KJ, Allansmith MR. Hormonal influence on the secretory immune system of the eye: androgen control of secretory component production by the rat exorbital gland. *Immunology* 1984;52:239–246.
- [103] Sullivan DA, Bloch KJ, Allansmith MR. Hormonal influence on the secretory immune system of the eye: androgen regulation of secretory component levels in rat tears. *J Immunol* 1984;132:1130–1135.
- [104] Vercaeren I, Vanaken H, Van Dorpe J, Verhoeven G, Heyns W. Expression of cystatin-related protein and of the C3-component of prostatic-binding protein during postnatal development in the rat ventral prostate and lacrimal gland. *Cell Tissue Res* 1998;292:115–128.
- [105] Winderickx J, Vercaeren I, Verhoeven G, Heyns W. Androgen-dependent expression of cystatin-related protein (CRP) in the exorbital lacrimal gland of the rat. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994;48:165–170.

- [106] Pangerl A, Pangerl B, Jones DJ, Reiter RJ. Beta-adrenoceptors in the extraorbital lacrimal gland of the Syrian hamster. Characterization with [125I]-iodopindolol and evidence of sexual dimorphism. *J Neural Transm* 1989;77:153–162.
- [107] Azzarolo AM, Mazaheri AH, Mircheff AK, Warren DW. Sex-dependent parameters related to electrolyte, water and glycoprotein secretion in rabbit lacrimal glands. *Curr Eye Res* 1993;12:795–802.
- [108] Novak I, Jans IM, Wohlfahrt L. Effect of P2X(7) receptor knockout on exocrine secretion of pancreas, salivary glands and lacrimal glands. *J Physiol* 2010;588:3615–3627.
- [109] Beaucage KL, Xiao A, Pollmann SI, Grol MW, Beach RJ, Holdsworth DW, et al. Loss of P2X7 nucleotide receptor function leads to abnormal fat distribution in mice. *Purinergic Signal* 2014;10:291–304.
- [110] Liu S, Richards SM, Lo K, Hatton M, Fay A, Sullivan DA. Changes in gene expression in human meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:2727–2740.
- [111] Sullivan DA, Rahimi Darabad R, Liu S, Kam WR. Are mice relevant models for understanding sex-related differences in the human meibomian gland? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:16.
- [112] 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;124:1286–1292.
- [113] Den S, Shimizu K, Ikeda T, Tsubota K, Shimmura S, Shimazaki J. Association between meibomian gland changes and aging, sex, or tear function. *Cornea* 2006;25:651–655.
- [114] Satjawatcharaphong P, Ge S, Lin MC. Clinical outcomes associated with thermal pulsation system treatment. *Optom Vis Sci* 2015;92. e334–41.
- [115] Suzuki T. Meibomitis-related keratoconjunctivitis: implications and clinical significance of meibomian gland inflammation. *Cornea* 2012;31(Suppl 1):S41–S44.
- [116] Viso E, Rodriguez-Ares MT, Abelenda D, Oubina B, Gude F. Prevalence of asymptomatic and symptomatic meibomian gland dysfunction in the general population of Spain. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:2601–2606.
- [117] Darabad RR, Suzuki T, Richards SM, Jensen RV, Jakobiec FA, Zakka FR, et al. Influence of aromatase absence on the gene expression and histology of the mouse meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:987–998.
- [118] Liu Y, Knop E, Knop N, Sullivan DA, List EO, Kopchick JJ, et al. Growth hormone influence on the morphology and size of the mouse meibomian gland. *J Ophthalmol* 2016;2016:5728071.
- [119] Elflein HM, Pfeiffer N, Hoffmann EM, Hoehn R, Kottler U, Lorenz K, et al. Correlations between central corneal thickness and general anthropometric characteristics and cardiovascular parameters in a large European cohort from the Gutenberg Health Study. *Cornea* 2014;33:359–365.
- [120] Ito M, Shirakawa R, Arita R, Karasawa Y, Imaki J, Amano S, et al. Observation of whole-mount meibomian glands from cadaveric eyelids using a fructose-based optical clearing agent (abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55. ARVO E-Abstract 4442.
- [121] Ananthi S, Santhosh RS, Nila MV, Prajna NV, Lalitha P, Dharmalingam K. Comparative proteomics of human male and female tears by two-dimensional electrophoresis. *Exp Eye Res* 2011;92:454–463.
- [122] Zheng Y, Huang G, Huang W, He M. Distribution of central and peripheral corneal thickness in Chinese children and adults: the Guangzhou twin eye study. *Cornea* 2008;27:776–781.
- [123] Xu L, Zhang H, Wang YX, Jonas JB. Central corneal thickness and glaucoma in adult Chinese: the Beijing Eye Study. *J Glaucoma* 2008;17:647–653.
- [124] Wang SY, Melles R, Lin SC. The impact of central corneal thickness on the risk for glaucoma in a large multiethnic population. *J Glaucoma* 2014;23:606–612.
- [125] Cho P, Lam C. Factors affecting the central corneal thickness of Hong Kong-Chinese. *Curr Eye Res* 1999;18:368–374.
- [126] Kim BJ, Ryu IH, Lee JH, Kim SW. Correlation of sex and myopia with corneal epithelial and stromal thicknesses. *Cornea* 2016;35:1078–1083.
- [127] Lee D-H, Kim D-H, Park S-H. Age and sex related changes in corneal thickness and anterior corneal curvature in Korean young population with Orbscan II topography system. *J Opt Soc Korea* 2011;15:68–73.
- [128] Rushood AA, Zahrani MH, Khamis A, Rushood AA. Central corneal thickness in full-term Saudi newborns. *Acta Ophthalmol* 2012;90. e355–8.
- [129] Vijaya L, George R, Arvind H, Ve Ramesh S, Baskaran M, Raju P, et al. Central corneal thickness in adult south Indians: the Chennai glaucoma study. *Ophthalmology* 2010;117:700–704.
- [130] Henderson JW, Prough WA. Influence of age and sex on flow of tears. *Arch Ophthalmol* 1950;43:224–231.
- [131] Norm MS. Desiccation of the precorneal film. I. Corneal wetting-time. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1969;47:865–880.
- [132] Lomholt JA, Ehlers N. Graft survival and risk factors of penetrating keratoplasty for microbial keratitis. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75:418–422.
- [133] Allam RS, Khalil NM. Evaluation of sex differences in corneal hysteresis. *Eur J Ophthalmol* 2015;25:391–395.
- [134] Fontes BM, Ambrosio Jr. R, Alonso RS, Jardim D, Velarde GC, Nose W. Corneal biomechanical metrics in eyes with refraction of -19.00 to +9.00 D in healthy Brazilian patients. *J Refract Surg* 2008;24:941–945.
- [135] Narayanaswamy A, Chung RS, Wu RY, Park J, Wong WL, Saw SM, et al. Determinants of corneal biomechanical properties in an adult Chinese population. *Ophthalmology* 2011;118:1253–1259.
- [136] Strobe E, Cellini M, Barbaresi U, Campos EC. Influence of age and gender on corneal biomechanical properties in a healthy Italian population. *Cornea* 2014;33:968–972.
- [137] Alsirk PH. Corneal diameter in Greenland Eskimos. Anthropometric and genetic studies with special reference to primary angle-closure glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1975;53:635–646.
- [138] Hall LA, Hunt C, Young G, Wolffsohn J. Factors affecting corneal topography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:3691–3701.
- [139] Iyamu E, Osoyeni E. Age, gender, corneal diameter, corneal curvature and central corneal thickness in Nigerians with normal intra ocular pressure. *J Optom* 2012;5:87–97.
- [140] Golebiowski B, Papas EB, Stapleton F. Factors affecting corneal and conjunctival sensitivity measurement. *Optom Vis Sci* 2008;85:241–246.
- [141] Acosta MC, Alfaro ML, Borrás F, Belmonte C, Gallar J. Influence of age, gender and iris color on mechanical and chemical sensitivity of the cornea and conjunctiva. *Exp Eye Res* 2006;83:932–938.
- [142] Snellingen T, Rao GN, Shrestha JK, Huq F, Cheng H. Quantitative and morphological characteristics of the human corneal endothelium in relation to age, gender, and ethnicity in cataract populations of South Asia. *Cornea* 2001;20:55–58.
- [143] Farjo AA, Halperin GI, Syed N, Sutphin JE, Wagoner MD. Salzmann's nodular corneal degeneration clinical characteristics and surgical outcomes. *Cornea* 2006;25:11–15.
- [144] Graue-Hernandez EO, Mannis MJ, Eliasieh K, Greasby TA, Beckett LA, Bradley JC, et al. Salzmann nodular degeneration. *Cornea* 2010;29:283–289.
- [145] Fernandez-Garcia P, Cervino A, Quiles-Guinou L, Albarran-Diego C, Garcia-Lazaro S, Sanchis-Gimeno JA. Corneal thickness differences between sexes after oxybuprocaine eye drops. *Optom Vis Sci* 2015;92:89–94.
- [146] Fink BA, Sinnott LT, Wagner H, Friedman C, Zadnik K, Group CS. The influence of gender and hormone status on the severity and progression of keratoconus. *Cornea* 2010;29:65–72.
- [147] Naderan M, Shoar S, Kamaleddin MA, Rajabi MT, Naderan M, Khodadadi M. Keratoconus clinical findings according to different classifications. *Cornea* 2015;34:1005–1011.
- [148] Ramdas WD, Vervaeke CJ, Bleyen I. Corneal topography for pancorneal toric edge rigid gas-permeable contact lens fitting in patients with keratoconus, and differences in age and gender. *Cont Lens Anterior Eye* 2014;37:20–25.
- [149] Krishnan T, Prajna NV, Gronert K, Oldenburg CE, Ray KJ, Keenan JD, et al. Gender differences in re-epithelialisation time in fungal corneal ulcers. *Br J Ophthalmol* 2012;96:137–138.
- [150] Golas L, Manche EE. Dry eye after laser in situ keratomileusis with femtosecond laser and mechanical keratome. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:1476–1480.
- [151] Fanny A, Ouattara A, Aka J, Coulibaly F, Gbe K, Boni S, et al. Ocular biometric values of the black African patient and theoretical consideration of the role of these values in various pathologies: analysis of 325 eyes. *J Fr Ophtalmol* 2007;30:68–72.
- [152] Mehravaran S, Hashemi H, Khabazkhoob M, Fotouhi A. Distribution of radii of curvature of anterior and posterior best fit sphere in a normal population: the Tehran Eye Study. *Cont Lens Anterior Eye* 2013;36:186–190.
- [153] Midelfart A, Aamo B. Ocular parameters in elderly in Norway. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994;72:61–66.
- [154] Orucoglu F, Akman M, Onal S. Analysis of age, refractive error and gender related changes of the cornea and the anterior segment of the eye with Scheimpflug imaging. *Cont Lens Anterior Eye* 2015;38:345–350.
- [155] Tsai TH, Scheving LE, Scheving LA, Pauly JE. Sex differences in circadian rhythms of several variables in lymphoreticular organs, liver, kidney, and corneal epithelium in adult CD2F1 mice. *Anat Rec* 1985;211:263–270.
- [156] Wang SB, Hu KM, Seamon KJ, Mani V, Chen Y, Gronert K. Estrogen negatively regulates epithelial wound healing and protective lipid mediator circuits in the cornea. *FASEB J* 2012;26:1506–1516.
- [157] Gilger BC, Whitley RD, McLaughlin SA, Wright JC, Drane JW. Canine corneal thickness measured by ultrasonic pachymetry. *Am J Vet Res* 1991;52:1570–1572.
- [158] Zurawski CA, McCarey BE, van Rij G, Fernandes A. Corneal biomechanics of the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *J Med Primatol* 1989;18:461–466.
- [159] Connor CG, Flockencier LL, Hall CW. The influence of gender on the ocular surface. *J Am Optom Assoc* 1999;70:182–186.
- [160] Baig R, Ali AW, Ali T, Ali A, Shah MN, Sarfaraz A, et al. Prevalence of allergic conjunctivitis in school children of Karachi. *J Pak Med Assoc* 2010;60:371–373.
- [161] Gelardi M, Leo ME, Quaranta VN, Iannuzzi L, Tripodi S, Quaranta N, et al. Clinical characteristics associated with conjunctival inflammation in allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:387–391. e1.
- [162] Droutsas K, Sekundo W. Epidemiology of pterygium. A review. *Ophthalmology* 2010;107:511–512. 4-6.
- [163] Wilson G, Horner D, Begley C, Page J. Ocular discomfort from pterygium in men and women. *Eye Contact Lens* 2008;34:201–206.
- [164] Mimura T, Usui T, Obata H, Yamagami S, Mori M, Funatsu H, et al. Severity and determinants of pinguecula in a hospital-based population. *Eye Contact Lens* 2011;37:31–35.
- [165] Theodore FH. Superior limbic keratoconjunctivitis. *Eye Ear Nose Throat Mon* 1963;42:25–28.
- [166] Mendoza-Adam GR-GA. Superior limbic keratoconjunctivitis (SLK) and its association to systemic diseases. *Rev Mex Oft* 2013;87:93–99.
- [167] Perry LJ, Jakobiec FA, Zakka FR. Bacterial and mucopeptide concretions of the lacrimal drainage system: an analysis of 30 cases. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2012;28:126–133.

- [168] Ramey NA, Hoang JK, Richard MJ. Multidetector CT of nasolacrimal canal morphology: normal variation by age, gender, and race. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2013;29:475–480.
- [169] Takahashi Y, Kakizaki H, Nakano T. Bony nasolacrimal duct entrance diameter: gender difference in cadaveric study. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2011;27:204–205.
- [170] McCormick A, Sloan B. The diameter of the nasolacrimal canal measured by computed tomography: gender and racial differences. *Clin Exp Ophthalmol* 2009;37:357–361.
- [171] Groessl SA, Sires BS, Lemke BN. An anatomical basis for primary acquired nasolacrimal duct obstruction. *Arch Ophthalmol* 1997;115:71–74.
- [172] Czyn CN, Bacon TS, Stacey AW, Cahill EN, Costin BR, Karanfilov BI, et al. Nasolacrimal system aeration on computed tomographic imaging: sex and age variation. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2016;32:11–16.
- [173] Shigeta K, Takegoshi H, Kikuchi S. Sex and age differences in the bony nasolacrimal canal: an anatomical study. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1677–1681.
- [174] Yamamoto Y, Yokoi N, Higashihara H, Inagaki K, Sonomura Y, Komuro A, et al. Clinical characteristics of short tear film breakup time (BUT)-type dry eye. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2012;116:1137–1143.
- [175] Maissa C, Guillon M. Tear film dynamics and lipid layer characteristics—effect of age and gender. *Cont Lens Anterior Eye* 2010;33:176–182.
- [176] van Setten GB, Schultz GS, Macauley S. Growth factors in human tear fluid and in lacrimal glands. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:315–319.
- [177] Nava A, Barton K, Monroy DC, Pflugfelder SC. The effects of age, gender, and fluid dynamics on the concentration of tear film epidermal growth factor. *Cornea* 1997;16:430–438.
- [178] Barton K, Nava A, Monroy DC, Pflugfelder SC. Cytokines and tear function in ocular surface disease. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:461–469.
- [179] Cho P, Yap M. Age, gender, and tear break-up time. *Optom Vis Sci* 1993;70:828–831.
- [180] Craig JP, Tomlinson A. Effect of age on tear osmolality. *Optom Vis Sci* 1995;72:713–717.
- [181] Craig JP, Tomlinson A. Age and gender effects on the normal tear film. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:411–415.
- [182] Lim RR, Tan A, Liu YC, Barathi VA, Mohan RR, Mehta JS, et al. ITF2357 transactivates Id3 and regulate TGFbeta/BMP7 signaling pathways to attenuate corneal fibrosis. *Sci Rep* 2016;6:20841.
- [183] Snyder C, Fullard RJ. Clinical profiles of non dry eye patients and correlations with tear protein levels. *Int Ophthalmol* 1991;15:383–389.
- [184] Marcozzi G, Liberati V, Madia F, Centofanti M, de Feo G. Age- and gender-related differences in human lacrimal fluid peroxidase activity. *Ophthalmologica* 2003;217:294–297.
- [185] Schaumberg DA, Sullivan DA, Dana MR. Epidemiology of dry eye syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:989–998.
- [186] du Toit R, Situ P, Simpson T, Fonn D. The effects of six months of contact lens wear on the tear film, ocular surfaces, and symptoms of presbyopes. *Optom Vis Sci* 2001;78:455–462.
- [187] Albietz JM, Lenton LM, McLennan SG. Effect of laser in situ keratomileusis for hyperopia on tear film and ocular surface. *J Refract Surg* 2002;18:113–123.
- [188] Lin PY, Tsai SY, Cheng CY, Liu JH, Chou P, Hsu WM. Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Ophthalmology* 2003;110:1096–1101.
- [189] Han SB, Yang HK, Hyon JY, Hwang JM. Children with dry eye type conditions may report less severe symptoms than adult patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;25:791–796.
- [190] Verhagen C, Rowshani T, Willekens B, van Haeringen NJ. Spontaneous development of corneal crystalline deposits in MRL/Mp mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:454–461.
- [191] Vujkovic V, Mikac G, Kozomara R. Distribution and density of conjunctival goblet cells. *Med Pregl* 2002;55:195–200.
- [192] Ueno H, Ariti E, Izumi M, Uetani M, Hayashi K, Nakamura T. MR imaging of the lacrimal gland. Age-related and gender-dependent changes in size and structure. *Acta Radiol* 1996;37:714–719.
- [193] Obata H, Yamamoto S, Horiuchi H, Machinami R. Histopathologic study of human lacrimal gland. Statistical analysis with special reference to aging. *Ophthalmology* 1995;102:678–686.
- [194] Obata H. Anatomy and histopathology of the human lacrimal gland. *Cornea* 2006;25:S82–S89.
- [195] Waterhouse JP. Focal adenitis in salivary and lacrimal glands. *Proc R Soc Med* 1963;56:911–918.
- [196] Tang SX, Lim RP, Al-Dahmash S, Blyden SM, Cho RI, Choe CH, et al. Bilateral lacrimal gland disease: clinical features of 97 cases. *Ophthalmology* 2014;121:2040–2046.
- [197] Bukhari AA, Basheer NA, Joharjy HI. Age, gender, and interracial variability of normal lacrimal gland volume using MRI. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2014;30:388–391.
- [198] Lorber M. Gross characteristics of normal human lacrimal glands. *Ocul Surf* 2007;5:13–22.
- [199] Hahn JD. Effect of cyproterone acetate on sexual dimorphism of the exorbital lacrimal gland in rats. *J Endocrinol* 1969;45:421–424.
- [200] Kelly RB, Oliver C, Hand AR. The effects of vinblastine on acinar cells of the exorbital lacrimal gland of the rat. *Cell Tissue Res* 1978;195:227–237.
- [201] Luciani L. The fine structure of the tear glands of the rat and their sex dimorphism. *Z Zellforsch Mikrosk Anat* 1967;76:1–20.
- [202] Paulini K, Mohr W, Beneke G, Kulka R. Age- und sex-dependent changes in glandular cells. II. Cytophotometric and autoradiographic investigations on the glandula lacrimalis, glandula infraorbitalis and glandula orbitalis externa of the rat. *Gerontologia* 1972;18:147–156.
- [203] Ricciardi MP, Gesi M, Giannesi E, Soldani P, Stornelli MR, Lenzi P. Comparative analysis of senescent exorbital lacrimal glands in male and female albino rats. *J Submicrosc Cytol Pathol* 2002;34:167–175.
- [204] Sullivan DA, Block L, Pena JD. Influence of androgens and pituitary hormones on the structural profile and secretory activity of the lacrimal gland. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74:421–435.
- [205] Sullivan DA, Hann LE, Yee L, Allansmith MR. Age- and gender-related influence on the lacrimal gland and tears. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1990;68:188–194.
- [206] Saunier B, Triyatni M, Ulianich L, Maruvada P, Yen P, Kohn LD. Role of the asialoglycoprotein receptor in binding and entry of hepatitis C virus structural proteins in cultured human hepatocytes. *J Virol* 2003;77:546–559.
- [207] De Vita S, Damato R, De Marchi G, Sacco S, Ferraccioli G. True primary Sjögren's syndrome in a subset of patients with hepatitis C infection: a model linking chronic infection to chronic sialadenitis. *Isr Med Assoc J* 2002;4:1101–1105.
- [208] Toussiot E, Le Huede G, Mougin C, Balblanc JC, Bettinger D, Wendling D. Presence of hepatitis C virus RNA in the salivary glands of patients with Sjögren's syndrome and hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 2002;29:2382–2385.
- [209] Loustaud-Ratti V, Riche A, Liozon E, Labrousse F, Soria P, Rogez S, et al. Prevalence and characteristics of Sjögren's syndrome or Sicca syndrome in chronic hepatitis C virus infection: a prospective study. *J Rheumatol* 2001;28:2245–2251.
- [210] Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Brito Zeron MP, Cervera R, Font J. Viral etiopathogenesis of Sjögren's syndrome: role of the hepatitis C virus. *Autoimmun Rev* 2002;1:238–243.
- [211] Siagris D, Pharmakakis N, Christofidou M, Petropoulos JK, Vantzou C, Lekkou A, et al. Keratoconjunctivitis sicca and chronic HCV infection. *Infection* 2002;30:229–233.
- [212] Villalta D, Mytilinaiou MG, Elsner M, Hentschel C, Cuccato J, Somma V, et al. Autoantibodies to asialoglycoprotein receptor (ASGPR) in patients with autoimmune liver diseases. *Clin Chim Acta* 2015;450:1–5.
- [213] Thody AJ, Shuster S. Control and function of sebaceous glands. *Physiol Rev* 1989;69:383–416.
- [214] Guttridge NM. Changes in ocular and visual variables during the menstrual cycle. *Ophthalmic Physiol Opt* 1994;14:38–48.
- [215] Imafidon C, Akingbade A, Imafidon J, Onwudiegwu U. Anterior segment adaptations in gestation. *Optom Today* April 5, 1993.
- [216] Imafidon CO, Imafidon JE. Contact lenses in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:865–867.
- [217] Leach NE, Wallis NE, Lothringer LL, Olson JA. Corneal hydration changes during the normal menstrual cycle—a preliminary study. *J Reprod Med* 1971;6:201–204.
- [218] Midelfart A. Women and men—same eyes? *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74:589–592.
- [219] Millodot M, Lamont A. Influence of menstruation on corneal sensitivity. *Br J Ophthalmol* 1974;58:752–756.
- [220] Riss B, Binder S, Riss P, Kemeter P. Corneal sensitivity during the menstrual cycle. *Br J Ophthalmol* 1982;66:123–126.
- [221] Serrander AM, Peek KE. Changes in contact lens comfort related to the menstrual cycle and menopause. A review of articles. *J Am Optom Assoc* 1993;64:162–166.
- [222] Soni PS. Effects of oral contraceptive steroids on the thickness of human cornea. *Am J Optom Physiol Opt* 1980;57:825–834.
- [223] Chen Z, Tong L, Li Z, Yoon KC, Qi H, Farley W, et al. Hyperosmolarity-induced cornification of human corneal epithelial cells is regulated by JNK MAPK. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:539–549.
- [224] Nakamura T, Nishida K, Dota A, Matsuki M, Yamanishi K, Kinoshita S. Elevated expression of transglutaminase 1 and keratinization-related proteins in conjunctiva in severe ocular surface disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:549–556.
- [225] Fish EN. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. *Nat Rev Immunol* 2008;8:737–744.
- [226] Ghazeeri G, Abdullah L, Abbas O. Immunological differences in women compared with men: overview and contributing factors. *Am J Reprod Immunol* 2011;66:163–169.
- [227] Bouman A, Schipper M, Heineman MJ, Faas MM. Gender difference in the non-specific and specific immune response in humans. *Am J Reprod Immunol* 2004;52:19–26.
- [228] Yovel G, Shakhbar K, Ben-Eliyahu S. The effects of sex, menstrual cycle, and oral contraceptives on the number and activity of natural killer cells. *Gynecol Oncol* 2001;81:254–262.
- [229] Meier A, Chang JJ, Chan ES, Pollard RB, Sidhu HK, Kulkarni S, et al. Sex differences in the Toll-like receptor-mediated response of plasmacytoid dendritic cells to HIV-1. *Nat Med* 2009;15:955–959.
- [230] Berghofer B, Frommer T, Haley G, Fink L, Bein G, Hackstein H. TLR7 ligands induce higher IFN-alpha production in females. *J Immunol* 2006;177:2088–2096.
- [231] Amadori A, Zamarchi R, De Silvestro G, Forza G, Cavatton G, Danielli GA, et al. Genetic control of the CD4/CD8 T-cell ratio in humans. *Nat Med* 1995;1:1279–1283.

- [232] Rowley MJ, Mackay IR. Measurement of antibody-producing capacity in man. I. The normal response to flagellin from *Salmonella adelaide*. *Clin Exp Immunol* 1969;5:407–418.
- [233] Whitacre CC, Reingold SC, O'Looney PA. A gender gap in autoimmunity. *Science* 1999;283:1277–1278.
- [234] Arruvito L, Sanz M, Banham AH, Fainboim L. Expansion of CD4+CD25+ and FOXP3+ regulatory T cells during the follicular phase of the menstrual cycle: implications for human reproduction. *J Immunol* 2007;178:2572–2578.
- [235] Abramowitz LK, Olivier-Van Stichelen S, Hanover JA. Chromosome imbalance as a driver of sex disparity in disease. *J Genomics* 2014;2:77–88.
- [236] Kocar IH, Yesilova Z, Ozata M, Turan M, Sengul A, Ozdemir I. The effect of testosterone replacement treatment on immunological features of patients with Klinefelter's syndrome. *Clin Exp Immunol* 2000;121:448–452.
- [237] Pennell LM, Galligan CL, Fish EN. Sex affects immunity. *J Autoimmun* 2012;38:J282–J291.
- [238] Pinheiro I, Dejager L, Libert C. X-chromosome-located microRNAs in immunity: might they explain male/female differences? The X chromosome-genomic context may affect X-located miRNAs and downstream signaling, thereby contributing to the enhanced immune response of females. *Bioessays* 2011;33:791–802.
- [239] Dai R, Ahmed SA. Sexual dimorphism of miRNA expression: a new perspective in understanding the sex bias of autoimmune diseases. *Ther Clin Risk Manag* 2014;10:151–163.
- [240] Hewagama A, Gorelik G, Patel D, Liyanarachchi P, McCune WJ, Somers E, et al. Overexpression of X-linked genes in T cells from women with lupus. *J Autoimmun* 2013;41:60–71.
- [241] Tomkovich S, Jobin C. Microbiota and host immune responses: a love-hate relationship. *Immunology* 2016;147:1–10.
- [242] Markle JG, Fish EN. Sex matters in immunity. *Trends Immunol* 2014;35:97–104.
- [243] Markle JG, Frank DN, Mortin-Toth S, Robertson CE, Feazel LM, Rolfe-Kampczyk U, et al. Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. *Science* 2013;339:1084–1088.
- [244] Yurkovetskiy L, Burrows M, Khan AA, Graham L, Volchkov P, Becker L, et al. Gender bias in autoimmunity is influenced by microbiota. *Immunity* 2013;39:400–412.
- [245] Oertelt-Prigione S. The influence of sex and gender on the immune response. *Autoimmun Rev* 2012;11:A479–A485.
- [246] McDermott AM. Defence mechanisms of tears and ocular surface. In: Besharse J, Dana R, editors. *Encyclopedia of the Eye*, vol. 1. Cambridge, MA: Academic Press; 2010. p. 1–8.
- [247] Mircheff AK. Adaptive immune system and the eye: mucosal immunity. In: Besharse J, Dana R, editors. *Encyclopedia of the Eye*, vol. 1. Cambridge, MA: Academic Press; 2010. p. 33–40.
- [248] McDermott AM. Antimicrobial compounds in tears. *Exp Eye Res* 2013;117:53–61.
- [249] Sen DK, Sarin GS, Mathur GP, Saha K. Biological variation of immunoglobulin concentrations in normal human tears related to age and sex. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1978;56:439–444.
- [250] Tchah H. Measurement of IgA level in normal human tears by enzyme-linked immunosorbent assay. *Korean J Ophthalmol* 1989;3:70–74.
- [251] Mii S, Nakamura K, Takeo K, Kurimoto S. Analysis of human tear proteins by two-dimensional electrophoresis. *Electrophoresis* 1992;13:379–382.
- [252] Balasubramanian SA, Pye DC, Willcox MD. Levels of lactoferrin, secretory IgA and serum albumin in the tear film of people with keratoconus. *Exp Eye Res* 2012;96:132–137.
- [253] Kijlstra A, Jeurissen SH, Koning KM. Lactoferrin levels in normal human tears. *Br J Ophthalmol* 1983;67:199–202.
- [254] Jensen OL, Gluud BS, Birgens HS. The concentration of lactoferrin in tears of normals and of diabetics. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1986;64:83–87.
- [255] Aine E, Morsky P. Lysozyme concentration in tears—assessment of reference values in normal subjects. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1984;62:932–938.
- [256] Saari KM, Aho V, Paavilainen V, Nevalainen TJ. Group II PLA(2) content of tears in normal subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:318–320.
- [257] Sindt CW, Grout TK, Critser DB, Kern JR, Meadows DL. Dendritic immune cell densities in the central cornea associated with soft contact lens types and lens care solution types: a pilot study. *Clin Ophthalmol* 2012;6:511–519.
- [258] O'Brien RL, Taylor MA, Hartley J, Nuhsbaum T, Dugan S, Lahmers K, et al. Protective role of gamma delta T cells in spontaneous ocular inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:3266–3274.
- [259] Gudmundsson OG, Bjornsson J, Olafsdottir K, Bloch KJ, Allansmith MR, Sullivan DA. T cell populations in the lacrimal gland during aging. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1988;66:490–497.
- [260] Nasu M, Matsubara O, Yamamoto H. Post-mortem prevalence of lymphocytic infiltration of the lacrimal gland: a comparative study in autoimmune and non-autoimmune diseases. *J Pathol* 1984;143:11–15.
- [261] Morgan PB, Efron N, Brennan NA, Hill EA, Raynor MK, Tullo AB. Risk factors for the development of corneal infiltrative events associated with contact lens wear. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:3136–3143.
- [262] Dart JK, Radford CF, Minassian D, Verma S, Stapleton F. Risk factors for microbial keratitis with contemporary contact lenses: a case-control study. *Ophthalmology* 2008;115(1647–54):e1–3. 54.
- [263] Nguyen C, Singson E, Kim JY, Cornelius JG, Attia R, Doyle ME, et al. Sjögren's syndrome-like disease of C57BL/6.NOD-Aec1 Aec2 mice: gender differences in keratoconjunctivitis sicca defined by a cross-over in the chromosome 3 Aec1 locus. *Scand J Immunol* 2006;64:295–307.
- [264] Lieberman SM, Kreiger PA, Koretzky GA. Reversible lacrimal gland-protective regulatory T-cell dysfunction underlies male-specific autoimmune dacryoadenitis in the non-obese diabetic mouse model of Sjögren syndrome. *Immunology* 2015;145:232–241.
- [265] Gao Y, Min K, Zhang Y, Su J, Greenwood M, Gronert K. Female-specific downregulation of tissue polymorphonuclear neutrophils drives impaired regulatory T cell and amplified effector T cell responses in autoimmune dry eye disease. *J Immunol* 2015;195:3086–3099.
- [266] McCaffery M, Pasero C. Assessment: underlying complexities, misconceptions, and practical tools. In: McCaffery M, Pasero C, editors. *Pain Clinical Manual*. St. Louis, MO: Mosby Inc.; 1999. p. 35–102.
- [267] Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain* 2008;137:473–477.
- [268] Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, Brock JA, Begley CG, Bereiter DA, et al. TFOS DEWS II Pain and Sensation report. *Ocul Surf* 2017;15:404–437.
- [269] Fillingim RB, Bruehl S, Dworkin RH, Dworkin SF, Loeser JD, Turk DC, et al. The ACTTION-American Pain Society Pain Taxonomy (AAPT): an evidence-based and multidimensional approach to classifying chronic pain conditions. *J Pain* 2014;15:241–249.
- [270] van Hecke O, Torrance N, Smith BH. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth* 2013;111:13–18.
- [271] Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10:287–333.
- [272] Walid MS, Donahue SN, Darmohray DM, Hyer LA, Robinson JS. The fifth vital sign—what does it mean? *Pain Pract* 2008;8:417–422.
- [273] Galor A, Levitt RC, Felix ER, Martin ER, Sarantopoulos CD. Neuropathic ocular pain: an important yet undervalued feature of dry eye. *Eye (Lond)* 2015;29:301–312.
- [274] Galor A, Zlotcavitch L, Walter SD, Felix ER, Feuer W, Martin ER, et al. Dry eye symptom severity and persistence are associated with symptoms of neuropathic pain. *Br J Ophthalmol* 2015;99:665–668.
- [275] Wiesenfeld-Hallin Z. Sex differences in pain perception. *Gend Med* 2005;2:137–145.
- [276] Greenspan JD, Craft RM, LeResche L, Arendt-Nielsen L, Berkley KJ, Fillingim RB, et al. Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. *Pain* 2007;132(Suppl 1):S26–S45.
- [277] Craft RM. Modulation of pain by estrogens. *Pain* 2007;132(Suppl 1):S3–S12.
- [278] Bandede-Roche K, Munoz B, Tielsch JM, West SK, Schein OD. Self-reported assessment of dry eye in a population-based setting. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:2469–2475.
- [279] Begley CG, Chalmers RL, Mitchell GL, Nichols KK, Caffery B, Simpson T, et al. Characterization of ocular surface symptoms from optometric practices in North America. *Cornea* 2001;20:610–618.
- [280] Chalmers RL, Begley CG, Caffery B. Validation of the 5-Item Dry Eye Questionnaire (DEQ-5): discrimination across self-assessed severity and aqueous tear deficient dry eye diagnoses. *Cont Lens Anterior Eye* 2010;33:55–60.
- [281] Rosenthal P, Borsook D. Ocular neuropathic pain. *Br J Ophthalmol* 2016;100:128–134.
- [282] Galor A, Covington D, Levitt AE, McManus KT, Seiden B, Felix ER, et al. Neuropathic ocular pain due to dry eye is associated with multiple comorbid chronic pain syndromes. *J Pain* 2015;17:310–318.
- [283] Türkyilmaz K, Türkyilmaz AK, Kurt EE, Kurt A, Öner V. Dry eye in patients with fibromyalgia and its relevance to functional and emotional status. *Cornea* 2013;32:862–866.
- [284] Chen CH, Yang TY, Lin CL, Chen CS, Lin WM, Kuo CN, et al. Dry eye syndrome risks in patients with fibromyalgia: a national retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2607.
- [285] Berry PH, Chapman C, Covington EC, Dahl JL, Katz JA, et al. Pain: Current understanding of assessment, management, and treatments. Preston White Drive Reston, VA: National Pharmaceutical Council, Inc.; 2001.
- [286] Schaumberg DA, Gulati A, Mathers WD, Clinch T, Lemp MA, Nelson JD, et al. Development and validation of a short global dry eye symptom index. *Ocul Surf* 2007;5:50–57.
- [287] Tsubota K, Goto E, Fujita H, Ono M, Inoue H, Saito I, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999;83:390–395.
- [288] Segal BM, Pogatchnik B, Holker E, Liu H, Sloan J, Rhodus N, et al. Primary Sjögren's syndrome: cognitive symptoms, mood, and cognitive performance. *Acta Neurol Scand* 2012;125:272–278.
- [289] Belmonte C, Acosta MC, Gallar J. Neural basis of sensation in intact and injured corneas. *Exp Eye Res* 2004;78:513–525.
- [290] Bourcier T, Acosta MC, Borderie V, Borrás F, Gallar J, Bury T, et al. Decreased corneal sensitivity in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2341–2345.
- [291] De Paiva CS, Pflugfelder SC. Corneal epitheliopathy of dry eye induces hyperesthesia to mechanical air jet stimulation. *Am J Ophthalmol* 2004;137:109–115.
- [292] Golebiowski B, Papas EB, Stapleton F. Corneal and conjunctival sensory function: the impact on ocular surface sensitivity of change from low to high oxygen transmissibility contact lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:1177–1181.

- [293] Vehof J, Kozareva D, Hysi PG, Harris J, Nessa A, Williams FK, et al. Relationship between dry eye symptoms and pain sensitivity. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:1304–1308.
- [294] Vehof J, Sillevs Smitt-Kamminga N, Kozareva D, Nibourg SA, Hammond CJ. Clinical characteristics of dry eye patients with chronic pain syndromes. *Am J Ophthalmol* 2016;166:203–204.
- [295] Simons LE, Elman I, Borsook D. Psychological processing in chronic pain: a neural systems approach. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;39:61–78.
- [296] Racine M, Dion D, Dupuis G, Guerriere DN, Zagorski B, Choinière M, et al. The Canadian STOP-PAIN project: the burden of chronic pain does sex really matter? *Clin J Pain* 2014;30:443–452.
- [297] Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain* 2009;10:447–485.
- [298] Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *Br J Anaesth* 2013;111:52–58.
- [299] Paller CJ, Campbell CM, Edwards RR, Dobs AS. Sex-based differences in pain perception and treatment. *Pain Med* 2009;10:289–299.
- [300] Barnabe C, Bessette L, Flanagan C, Leclercq S, Steiman A, Kalache F, et al. Sex differences in pain scores and localization in inflammatory arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2012;39:1221–1230.
- [301] Gerdle B, Björk J, Cöster L, Henriksson K, Henriksson C, Bengtsson A. Prevalence of widespread pain and associations with work status: a population study. *BMC Musculoskelet Disord* 2008;9:102.
- [302] Racine M, Tousignant-Laflamme Y, Kloda LA, Dion D, Dupuis G, Choinière M. A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and experimental pain perception - part 1: are there really differences between women and men? *Pain* 2012;153:602–618.
- [303] Moore QL, De Paiva CS, Pflugfelder SC. Effects of dry eye therapies on environmentally induced ocular surface disease. *Am J Ophthalmol* 2015;160:135–42.e1.
- [304] Teson M, Gonzalez-Garcia MJ, Lopez-Miguel A, Enriquez-de-Salamanca A, Martin-Montañez V, Benito MJ, et al. Influence of a controlled environment simulating an in-flight airplane cabin on dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:2093–2099.
- [305] Ousler GW, Gomes PJ, Welch D, Abelson MB. Methodologies for the study of ocular surface disease. *Ocul Surf* 2005;3:143–154.
- [306] Chao C, Stapleton F, Badarudin E, Golebiowski B. Ocular surface sensitivity repeatability with Cochet-Bonnet esthesiometer. *Optom Vis Sci* 2015;92:183–189.
- [307] Belmonte C, Acosta MC, Schmelz M, Gallar J. Measurement of corneal sensitivity to mechanical and chemical stimulation with a CO<sub>2</sub> esthesiometer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:513–519.
- [308] Tesón M, Calonge M, Fernández I, Stern ME, González-García MJ. Characterization by Belmonte's gas esthesiometer of mechanical, chemical, and thermal corneal sensitivity thresholds in a normal population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:3154–3160.
- [309] Stapleton F, Marfurt C, Golebiowski B, Rosenblatt M, Bereiter D, Begley C, et al. The TFOS international workshop on contact lens discomfort: report of the subcommittee on neurobiology. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:TFOS71–97.
- [310] Khezri F, Mirzajani A, Karimian F, Jafarzadehpur E. Is corneal sensitivity sex dependent? *J Ophthalmic Vis Res* 2015;10:102–105.
- [311] Versura P, Giannaccare G, Fresina M, Campos EC. Subjective discomfort symptoms are related to low corneal temperature in patients with evaporative dry eye. *Cornea* 2015;34:1079–1085.
- [312] Cavdar E, Ozkaya A, Alkin Z, Ozkaya HM, Babayigit MA. Changes in tear film, corneal topography, and refractive status in premenopausal women during menstrual cycle. *Cont Lens Anterior Eye* 2014;37:209–212.
- [313] Versura P, Fresina M, Campos EC. Ocular surface changes over the menstrual cycle in women with and without dry eye. *Gynecol Endocrinol* 2007;23:385–390.
- [314] Scuderi G, Contestabile MT, Gagliano C, Iacovello D, Scuderi L, Avitabile T. Effects of phytoestrogen supplementation in postmenopausal women with dry eye syndrome: a randomized clinical trial. *Can J Ophthalmol* 2012;47:489–492.
- [315] Forsblad-d'Elia H, Carlsten H, Labrie F, Kontinen YT, Ohlsson C. Low serum levels of sex steroids are associated with disease characteristics in primary Sjögren's syndrome; supplementation with dehydroepiandrosterone restores the concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2044–2051.
- [316] Azcarate PM, Venincasa VD, Feuer W, Stanczyk F, Schally AV, Galor A. Androgen deficiency and dry eye syndrome in the aging male. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:5046–5053.
- [317] Mogil JS. Pain genetics: past, present and future. *Trends Genet* 2012;28:258–266.
- [318] Na KS, Mok JW, Kim JY, Joo CK. Proinflammatory gene polymorphisms are potentially associated with Korean non-Sjögren dry eye patients. *Mol Vis* 2011;17:2818–2823.
- [319] Vehof J, Wang B, Kozareva D, Hysi PG, Snieder H, Hammond CJ. The heritability of dry eye disease in a female twin cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:7278–7283.
- [320] Doan L, Manders T, Wang J. Neuroplasticity underlying the comorbidity of pain and depression. *Neural Plast* 2015;2015:504691.
- [321] Walker AK, Kavelaars A, Heijnen CJ, Dantzer R. Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression. *Pharmacol Rev* 2014;66:80–101.
- [322] Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003;289:3095–3105.
- [323] Sharp TJ. The prevalence of post-traumatic stress disorder in chronic pain patients. *Curr Pain Headache Rep* 2004;8:111–115.
- [324] Modi YS, Qurban Q, Zlotcavitch L, Echeverri RJ, Feuer W, Florez H, et al. Ocular surface symptoms in veterans returning from operation Iraqi freedom and operation enduring freedom. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:650–653.
- [325] Fernandez CA, Galor A, Arheart KL, Musselman DL, Venincasa VD, Florez HJ, et al. Dry eye syndrome, posttraumatic stress disorder, and depression in an older male veteran population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:3666–3672.
- [326] Galor A, Feuer W, Lee DJ, Florez H, Faler AL, Zann KL, et al. Depression, post-traumatic stress disorder, and dry eye syndrome: a study utilizing the national United States Veterans Affairs administrative database. *Am J Ophthalmol* 2012;154:340–346. e2.
- [327] Galor A, Felix ER, Feuer W, Shalabi N, Martin ER, Margolis TP, et al. Dry eye symptoms align more closely to non-ocular conditions than to tear film parameters. *Br J Ophthalmol* 2015;99:1126–1129.
- [328] Na KS, Han K, Park YG, Na C, Joo CK. Depression, stress, quality of life, and dry eye disease in Korean women: a population-based study. *Cornea* 2015;34:733–738.
- [329] Szakáts I, Sebestyén M, Németh J, Birkás E, Purebl G. The role of health anxiety and depressive symptoms in dry eye disease. *Curr Eye Res* 2015;1–6.
- [330] Ayaki M, Kawashima M, Negishi K, Tsubota K. High prevalence of sleep and mood disorders in dry eye patients: survey of 1,000 eye clinic visitors. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:889–894.
- [331] Hallak JA, Tibrewal S, Jain S. Depressive symptoms in patients with dry eye disease: a case-control study using the Beck Depression Inventory. *Cornea* 2015;34:1545–1550.
- [332] Kim KW, Han SB, Han ER, Woo SJ, Lee JJ, Yoon JC, et al. Association between depression and dry eye disease in an elderly population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:7954–7958.
- [333] Labbé A, Wang YX, Jie Y, Baudouin C, Jonas JB, Xu L. Dry eye disease, dry eye symptoms and depression: the Beijing Eye Study. *Br J Ophthalmol* 2013;97:1399–1403.
- [334] Li M, Gong L, Sun X, Chapin WJ. Anxiety and depression in patients with dry eye syndrome. *Curr Eye Res* 2011;36:1–7.
- [335] Liyue H, Chiang PP, Sung SC, Tong L. Dry eye-related visual blurring and irritative symptoms and their association with depression and anxiety in eye clinic patients. *Curr Eye Res* 2015;1–10.
- [336] van der Vaart R, Weaver MA, Lefebvre C, Davis RM. The association between dry eye disease and depression and anxiety in a large population-based study. *Am J Ophthalmol* 2015;159:470–474.
- [337] Mattei D, Schaefer CE. An investigation of validity of the subjective happiness scale. *Psychol Rep* 2004;94:288–290.
- [338] Kawashima M, Uchino M, Yokoi N, Uchino Y, Dogru M, Komuro A, et al. Associations between subjective happiness and dry eye disease: a new perspective from the Osaka study. *PLoS One* 2015;10:e0123299.
- [339] Sullivan MJ, Thorn B, Haythornthwaite JA, Keefe F, Martin M, Bradley LA, et al. Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. *Clin J Pain* 2001;17:52–64.
- [340] Keogh E, Denford S. Sex differences in perceptions of pain coping strategy usage. *Eur J Pain* 2009;13:629–634.
- [341] Segal BM, Pogatchnik B, Rhodus N, Sivils KM, McElvain G, Solid CA. Pain in primary Sjögren's syndrome: the role of catastrophizing and negative illness perceptions. *Scand J Rheumatol* 2014;43:234–241.
- [342] Oswald PA. An examination of the current usefulness of the Bem Sex-Role Inventory. *Psychol Rep* 2004;94:1331–1336.
- [343] Alabas OA, Tashani OA, Tabasam G, Johnson MI. Gender role affects experimental pain responses: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Pain* 2012;16:1211–1223.
- [344] Kállai I, Barke A, Voss U. The effects of experimenter characteristics on pain reports in women and men. *Pain* 2004;112:142–147.
- [345] Alabas OA, Tashani OA, Johnson MI. Effects of ethnicity and gender role expectations of pain on experimental pain: a cross-cultural study. *Eur J Pain* 2013;17:776–786.
- [346] Rahim-Williams B, Riley JL, Williams AK, Fillingim RB. A quantitative review of ethnic group differences in experimental pain response: do biology, psychology, and culture matter? *Pain Med* 2012;13:522–540.
- [347] Racine M, Tousignant-Laflamme Y, Kloda LA, Dion D, Dupuis G, Choinière M. A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and pain perception - part 2: do biopsychosocial factors alter pain sensitivity differently in women and men? *Pain* 2012;153:619–635.
- [348] Sullivan DA, Wickham LA, Krenzer KL, Rocha EM, Toda I. Aqueous tear deficiency in Sjögren's syndrome: Possible causes and potential treatment. In: Pleyer U, Hartmann C, Sterry W, editors. *Oculodermal Diseases - Immunology of Bullous Oculo-Muco-Cutaneous Disorders*. Buren, The Netherlands: Aeolus Press; 1997. p. 95–152.
- [349] Versura P, Giannaccare G, Campos EC. Sex-steroid imbalance in females and dry eye. *Curr Eye Res* 2015;40:162–175.
- [350] Truong S, Cole N, Stapleton F, Golebiowski B. Sex hormones and the dry eye. *Clin Exp Optom* 2014;97:324–336.
- [351] Richards SM, Liu M, Jensen RV, Schirra F, Yamagami H, Lombardi MJ, et al. Androgen regulation of gene expression in the mouse lacrimal gland. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;96:401–413.

- [352] Suzuki T, Schirra F, Richards SM, Treister NS, Lombardi MJ, Rowley P, et al. Estrogen's and progesterone's impact on gene expression in the mouse lacrimal gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:158–168.
- [353] Sullivan DA, Krenzer KL, Sullivan BD, Tolls DB, Toda I, Dana MR. Does androgen insufficiency cause lacrimal gland inflammation and aqueous tear deficiency? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1261–1265.
- [354] Sharma A, Hindman HB. Aging: a predisposition to dry eyes. *J Ophthalmol* 2014;2014:781683.
- [355] Gagliano C, Caruso S, Napolitano G, Malaguarnera G, Cicinelli MV, Amato R, et al. Low levels of 17- $\beta$ -oestradiol, oestrone and testosterone correlate with severe evaporative dysfunctional tear syndrome in postmenopausal women: a case-control study. *Br J Ophthalmol* 2014;98:371–376.
- [356] Oprea L, Tiberghien A, Creuzot-Garcher C, Baudouin C. Hormonal regulatory influence in tear film]. *J Fr Ophtalmol* 2004;27:933–941.
- [357] Vehof J, Hysi PG, Hammond CJ. A metabolome-wide study of dry eye disease (abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55. ARVO E-Abstract 3054.
- [358] 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.
- [359] Aumuller G, Arce EA, Heyns W, Vercaeren I, Dammshäuser I, Seitz J. Immunocytochemical localization of seminal proteins in salivary and lacrimal glands of the rat. *Cell Tissue Res* 1995;280:171–181.
- [360] Azzarolo AM, Bjerrum K, Maves CA, Becker L, Wood RL, Mircheff AK, et al. Hypophysectomy-induced regression of female rat lacrimal glands: partial restoration and maintenance by dihydrotestosterone and prolactin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:216–226.
- [361] Azzarolo AM, Mircheff AK, Kaswan RL, Stanczyk FZ, Gentschein E, Becker L, et al. Androgen support of lacrimal gland function. *Endocrine* 1997;6:39–45.
- [362] Azzarolo AM, Wood RL, Mircheff AK, Richters A, Olsen E, Berkowitz M, et al. Androgen influence on lacrimal gland apoptosis, necrosis, and lymphocytic infiltration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:592–602.
- [363] Claessens F, Vanaken H, Vercaeren I, Verrijdt G, Haelens A, Schoenmakers E, et al. Androgen-regulated transcription in the epithelium of the rat lacrimal gland. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:43–48.
- [364] Hann LE, Kelleher RS, Sullivan DA. Influence of culture conditions on the androgen control of secretory component production by acinar cells from the rat lacrimal gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:2610–2621.
- [365] Kao WW-Y, Wang I-J, Spaulding AG, Fundergurg J, Liu C-Y. Overexpression of Biglycan Induces Ocular Surface Disorders in Ktnpr-Bgln Transgenic Mice (abstract). *Third Int Conf Lacrimal Gl Tear Film Dry Eye Syndromes Basic Sci Clin Relevance* 2000;19(Supplement 2):S98.
- [366] Kelleher RS, Hann LE, Edwards JA, Sullivan DA. Endocrine, neural, and immune control of secretory component output by lacrimal gland acinar cells. *J Immunol* 1991;146:3405–3412.
- [367] Lambert RW, Kelleher RS, Wickham LA, Vaerman JP, Sullivan DA. Neuroendocrinimmune modulation of secretory component production by rat lacrimal, salivary, and intestinal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:1192–1201.
- [368] Liu M, Richards SM, Schirra F, Yamagami H, Sullivan BD, Sullivan DA. Identification of androgen-regulated genes in the lacrimal gland. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:129–135.
- [369] Luo F, Zhang H, Sun X. The change of tear secretion and tear film stability in castrated male rabbits. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2001;37:458–461.
- [370] Myal Y, Iwasio B, Cosby H, Yarmill A, Blanchard A, Tsuyuki D, et al. Analysis of tissue- and hormone-specific regulation of the human prolactin-inducible protein/gross cystic disease fluid protein-15 gene in transgenic mice. *J Mol Endocrinol* 1998;21:217–223.
- [371] Myal Y, Iwasio B, Yarmill A, Harrison E, Paterson JA, Shiu RP. Tissue-specific androgen-inhibited gene expression of a submaxillary gland protein, a rodent homolog of the human prolactin-inducible protein/GCDFP-15 gene. *Endocrinology* 1994;135:1605–1610.
- [372] 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 Sjögren's syndrome. *Exp Eye Res* 1995;61:659–666.
- [373] Rocha EM, Wickham LA, Huang Z, Toda I, Gao J, da Silveira LA, et al. Presence and testosterone influence on the levels of anti- and pro-inflammatory cytokines in lacrimal tissues of a mouse model of Sjögren's syndrome. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:485–491.
- [374] Rocha F, Sato E, Sullivan B, Sullivan D. Effect of androgen analogue treatment and androgen withdrawal on lacrimal gland inflammation in a mouse model (MRL/Mp-lpr/lpr) of Sjögren's syndrome. *Reg Immunol* 1994;6:270–277.
- [375] Sato EH, Ariga H, Sullivan DA. Impact of androgen therapy in Sjögren's syndrome: hormonal influence on lymphocyte populations and Ia expression in lacrimal glands of MRL/Mp-lpr/lpr mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2537–2545.
- [376] Sato E, Sullivan D. Comparative influence of steroid hormones and immunosuppressive agents on autoimmune expression in lacrimal glands of a female mouse model of Sjögren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:2632–2642.
- [377] Sullivan DA, Edwards JA. Androgen stimulation of lacrimal gland function in mouse models of Sjögren's syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997;60:237–245.
- [378] Sullivan DA, Kelleher RS, Vaerman JP, Hann LE. Androgen regulation of secretory component synthesis by lacrimal gland acinar cells in vitro. *J Immunol* 1990;145:4238–4244.
- [379] Sullivan DA, Sato EH. Immunology of the lacrimal gland. In: Albert DM, Jakobiec FA, editors. *Principles and Practice of Ophthalmology: Basic Sciences*. Philadelphia, PA: WB Saunders Company; 1994. p. 479–486.
- [380] 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.
- [381] Vanaken H, Claessens F, Vercaeren I, Heyns W, Peeters B, Rombauts W. Androgenic induction of cystatin-related protein and the C3 component of prostatic binding protein in primary cultures from the rat lacrimal gland. *Mol Cell Endocrinol* 1996;121:197–205.
- [382] Vanaken H, Gerard RD, Verrijdt G, Haelens A, Rombauts W, Claessens F. Tissue-specific androgen responses in primary cultures of lacrimal epithelial cells studied by adenoviral gene transfer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;78:319–328.
- [383] Vanaken H, Vercaeren I, Claessens F, De Vos R, Dewolf-Peeters C, Vaerman JP, et al. Primary rat lacrimal cells undergo acinar-like morphogenesis on reconstituted basement membrane and express secretory component under androgen stimulation. *Exp Cell Res* 1998;238:377–388.
- [384] Vendramini AC, Soo C, Sullivan DA. Testosterone-induced suppression of autoimmune disease in lacrimal tissue of a mouse model (NZB/NZW F1) of Sjögren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:3002–3006.
- [385] Vercaeren I, Vanaken H, Devos A, Peeters B, Verhoeven G, Heyns W. Androgens transcriptionally regulate the expression of cystatin-related protein and the C3 component of prostatic binding protein in rat ventral prostate and lacrimal gland. *Endocrinology* 1996;137:4713–4720.
- [386] Vercaeren I, Winderickx J, Devos A, Peeters B, Heyns W. An effect of androgens on the length of the poly(A)-tail and alternative splicing cause size heterogeneity of the messenger ribonucleic acids encoding cystatin-related protein. *Endocrinology* 1993;132:2496–2502.
- [387] Warren DW, Azzarolo AM, Huang ZM, Platler BW, Kaswan RL, Gentschein E, et al. Androgen support of lacrimal gland function in the female rabbit. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:89–93.
- [388] Wickham LA, Huang Z, Lambert RW, Sullivan DA. Effect of sialodacryoadenitis virus exposure on acinar epithelial cells from the rat lacrimal gland. *Ocul Immunol Inflamm* 1997;5:181–195.
- [389] Wickham LA, Rocha EM, Gao J, Krenzer KL, da Silveira LA, Toda I, et al. Identification and hormonal control of sex steroid receptors in the eye. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:95–100.
- [390] Cavallero C, Ofner P. Relative effectiveness of various steroids in an androgen assay using the exorbital lacrimal gland of the castrated rat. II. C 19-steroids of the 5-alpha-androstane series. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1967;55:131–135.
- [391] Sullivan DA, Belanger A, Cermak JM, Berube R, Papas AS, Sullivan RM, et al. Are women with Sjögren's syndrome androgen-deficient? *J Rheumatol* 2003;30:2413–2419.
- [392] Sullivan DA, Schaumburg DA, Schirra F, Suzuki T, Liu M, Richards SM, et al. Sex, sex steroids and dry eye syndromes. In: Zierhut M, Stern ME, Sullivan DA, editors. *Immunology of the Lacrimal Gland, Tear Film and Ocular Surface*. London: Taylor & Francis; 2005. p. 161–181.
- [393] [393] Li L, Kang Q, Wang S, Zheng X. Effects of androgen on ultrastructure of corneal epithelium and function of the tear film in BALB/c mice. *Cornea* 2015;34:334–341.
- [394] Appelmans M. La Kerato-conjunctivite seche de Gougerot-Sjögren. *Arch Ophtalmol* 1948;81:577–588.
- [395] Baquiche M. Sexual dimorphism of Loewenthal's gland in albino rat. *Acta Anat (Basel)* 1959;36:247–280.
- [396] Bizzarro A, Valentini G, Di Martino G, DaPonte A, De Bellis A, Iacono G. Influence of testosterone therapy on clinical and immunological features of autoimmune diseases associated with Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:32–36.
- [397] Bruckner R. Über einem erfolgreich mit perandren behandelten fall von Sjögren'schem symptomten komplex. *Ophthalmologica* 1945;110:37–42.
- [398] Calmettes L, Déodati F, Planel H, Bec P. Influence des hormones génitales sur la glande lacrymale. *Bull Mem Soc Fr Ophtalmol* 1956;69:263–270.
- [399] Carriere R. The influence of the thyroid gland on polyploid cell formation in the external orbital gland of the rat. *Am J Anat* 1964;115:1–15.
- [400] Cavallero C. The influence of various steroids on the Lowenthal lachrymal glands of the rat. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1960;51:861.
- [401] Cavallero C. Relative effectiveness of various steroids in an androgen assay using the exorbital lacrimal gland of the castrated rat. I. Delta-4-3-ketones and delta-5-3-beta-hydroxysteroids. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1967;55:119–130.
- [402] Cavallero C, Chiappino G, Milani F, Casella E. Uptake of 35S labelled sulfate in the exorbital lacrimal glands of adult and newborn rats under different hormonal treatment. *Experientia* 1960;16:429.
- [403] Cavallero C, Morera P. Effect of testosterone on the nuclear volume of exorbital lacrimal glands of the white rat. *Experientia* 1960;16:285–286.
- [404] Ducommun P, Ducommun S, Baquiche M. Comparison between the effects of 17-ethyl-19-nor-testosterone & testosterone propionate in the adult & immature rat. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1959;30:78–92.
- [405] Dzierzykay-Rogalska I, Chodynicki S, Wisniewski L. The effect of gonadectomy on the parotid salivary gland and Loewenthal's gland in white mice. *Acta Med Pol* 1963;4:221–228.
- [406] Krawczuk-Hermanowiczowa O. Effect of sex hormones on the lacrimal gland. Effect of testosterone, estradiol and both hormones together on the morphological appearance of the lacrimal gland in the castrated rat. *Klin Oczna* 1983;85:337–339.



- [407] Krawczuk-Hermanowiczowa O. Effect of sex glands on the lacrimal apparatus. II. Changes in the lacrimal apparatus of rats after castration. *Klin Oczna* 1983;85:15–17.
- [408] Nover A. Effect of testosterone and hypophysin on tear secretion. *Arzneimittelforschung* 1957;7:277–278.
- [409] Quintarelli G, Dellovo MC. Activation of glycoprotein biosynthesis by testosterone propionate on mouse exorbital glands. *J Histochem Cytochem* 1965;13:361–364.
- [410] Radnot M, Nemeth B. The effect of testosterone preparations on the lacrimal glands. *Orv Hetil* 1954;95:580–581.
- [411] Radnot M, Nemeth B. Effect of testosterone preparation on the lacrimal glands. *Ophthalmologica* 1955;129:376–380.
- [412] Sullivan DA, Allansmith MR. Hormonal influence on the secretory immune system of the eye: endocrine interactions in the control of IgA and secretory component levels in tears of rats. *Immunology* 1987;60:337–343.
- [413] Sullivan DA, Hann LE, Vaerman JP. Selectivity, specificity and kinetics of the androgen regulation of the ocular secretory immune system. *Immunol Invest* 1988;17:183–194.
- [414] Ubels JL, Wertz JT, Ingersoll KE, Jackson 2nd RS, Aupperlee MD. Down-regulation of androgen receptor expression and inhibition of lacrimal gland cell proliferation by retinoic acid. *Exp Eye Res* 2002;75:561–571.
- [415] Schonthal AH, Warren DW, Stevenson D, Schechter JE, Azzarolo AM, Mircheff AK, et al. Proliferation of lacrimal gland acinar cells in primary culture. Stimulation by extracellular matrix, EGF, and DHT. *Exp Eye Res* 2000;70:639–649.
- [416] Gabe M. Hormonal conditioning of the morphology of the supra-parotid glands in white rats. *C R Seances Soc Biol Fil* 1955;149:223–225.
- [417] Ebling FJ, Ebling E, Randall V, Skinner J. The effects of hypophysectomy and of bovine growth hormone on the responses to testosterone of prostate, preputial, Harderian and lacrimal glands and of brown adipose tissue in the rat. *J Endocrinol* 1975;66:401–406.
- [418] Tsai M-J, Clark JH, Schrader WT, O'Malley BW. Mechanisms of action of hormones that act as transcription-regulatory factors. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, PA: WB Saunders Company; 1998. p. 55–94.
- [419] McPhaul MJ, Young M. Complexities of androgen action. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:S87–S94.
- [420] Simental JA, Sar M, Lane MV, French FS, Wilson EM. Transcriptional activation and nuclear targeting signals of the human androgen receptor. *J Biol Chem* 1991;266:510–518.
- [421] Matsumoto T, Sakari M, Okada M, Yokoyama A, Takahashi S, Kouzmenko A, et al. The androgen receptor in health and disease. *Annu Rev Physiol* 2013;75:201–224.
- [422] Kerkhofs S, Denayer S, Haelens A, Claessens F. Androgen receptor knockout and knock-in mouse models. *J Mol Endocrinol* 2009;42:11–17.
- [423] Rundlett SE, Wu XP, Miesfeld RL. Functional characterizations of the androgen receptor confirm that the molecular basis of androgen action is transcriptional regulation. *Mol Endocrinol* 1990;4:708–714.
- [424] Mendelsohn LG. Prostate cancer and the androgen receptor: strategies for the development of novel therapeutics. *Prog Drug Res* 2000;55:213–233.
- [425] Sullivan DA, Edwards JA, Wickham LA, Pena JD, Gao J, Ono M, et al. Identification and endocrine control of sex steroid binding sites in the lacrimal gland. *Curr Eye Res* 1996;15:279–291.
- [426] Wickham LA, Gao J, Toda I, Rocha EM, Ono M, Sullivan DA. Identification of androgen, estrogen and progesterone receptor mRNAs in the eye. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:146–153.
- [427] Rocha EM, Wickham LA, da Silveira LA, Krenzer KL, Yu FS, Toda I, et al. Identification of androgen receptor protein and 5alpha-reductase mRNA in human ocular tissues. *Br J Ophthalmol* 2000;84:76–84.
- [428] Aupperlee MD, Wertz JT, Ingersoll KE, Ubels JL. Identification of androgen receptors in rabbit lacrimal gland by immunohistochemistry. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:137–141.
- [429] Ota M, Kyakumoto S, Nemoto T. Demonstration and characterization of cytosol androgen receptor in rat exorbital lacrimal gland. *Biochem Int* 1985;10:129–135.
- [430] Sullivan DA. Sex hormones and Sjögren's syndrome. *J Rheumatol Suppl* 1997;50:17–32.
- [431] Tan JA, Joseph DR, Quarmby VE, Lubahn DB, Sar M, French FS, et al. The rat androgen receptor: primary structure, autoregulation of its messenger ribonucleic acid, and immunocytochemical localization of the receptor protein. *Mol Endocrinol* 1988;2:1276–1285.
- [432] Quarmby VE, Yarbrough WG, Lubahn DB, French FS, Wilson EM. Autologous down-regulation of androgen receptor messenger ribonucleic acid. *Mol Endocrinol* 1990;4:22–28.
- [433] Krongrad A, Wilson CM, Wilson JD, Allman DR, McPhaul MJ. Androgen increases androgen receptor protein while decreasing receptor mRNA in LNCaP cells. *Mol Cell Endocrinol* 1991;76:79–88.
- [434] Mora GR, Mahesh VB. Autoregulation of the androgen receptor at the translational level: testosterone induces accumulation of androgen receptor mRNA in the rat ventral prostate polyribosomes. *Steroids* 1999;64:587–591.
- [435] Takane KK, George FW, Wilson JD. Androgen receptor of rat penis is down-regulated by androgen. *Am J Physiol* 1990;258:E46–E50.
- [436] Brann DW, Hendry LB, Mahesh VB. Emerging diversities in the mechanism of action of steroid hormones. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;52:113–133.
- [437] Wunderlich F, Benten WP, Lieberherr M, Guo Z, Stamm O, Wrehlke C, et al. Testosterone signaling in T cells and macrophages. *Steroids* 2002;67:535–538.
- [438] Zinder O, Dar DE. Neuroactive steroids: their mechanism of action and their function in the stress response. *Acta Physiol Scand* 1999;167:181–188.
- [439] Lu SF, Mo Q, Hu S, Garippa C, Simon NG. Dehydroepiandrosterone upregulates neural androgen receptor level and transcriptional activity. *J Neurobiol* 2003;57:163–171.
- [440] Sullivan SD, Moenter SM. Neurosteroids alter gamma-aminobutyric acid postsynaptic currents in gonadotropin-releasing hormone neurons: a possible mechanism for direct steroidal control. *Endocrinology* 2003;144:4366–4375.
- [441] Kelly DM, Nettleship JE, Akhtar S, Muraleedharan V, Sellers DJ, Brooke JC, et al. Testosterone suppresses the expression of regulatory enzymes of fatty acid synthesis and protects against hepatic steatosis in cholesterol-fed androgen deficient mice. *Life Sci* 2014;109:95–103.
- [442] Zhang L, Lei D, Zhu GP, Hong L, Wu SZ. Physiological testosterone retards cardiomyocyte aging in Tfm mice via androgen receptor-independent pathway. *Chin Med Sci J* 2013;28:88–94.
- [443] Tachibana M, Adachi W, Kinoshita S, Kobayashi Y, Honma Y, Hiai H, et al. Androgen-dependent hereditary mouse keratoconus: linkage to an MHC region. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:51–57.
- [444] Karn RC, Chung AG, Laukaitis CM. Did androgen-binding protein paralogs undergo neo- and/or subfunctionalization as the Abp gene region expanded in the mouse genome? *PLoS One* 2014;9:e115454.
- [445] Jackson BC, Thompson DC, Wright MW, McAndrews M, Bernard A, Nebert DW, et al. Update of the human secretoglobin (SCGB) gene superfamily and an example of 'evolutionary bloom' of androgen-binding protein genes within the mouse Scgb gene superfamily. *Hum Genomics* 2011;5:691–702.
- [446] Labrie F, Belanger A, Simard J, Van L-T, Labrie C. DHEA and peripheral androgen and estrogen formation: intracrinology. *Ann N Y Acad Sci* 1995;774:16–28.
- [447] Labrie F, Belanger A, Cusan L, Gomez JL, Candas B. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2396–2402.
- [448] Belanger A, Candas B, Dupont A, Cusan L, Diamond P, Gomez JL, et al. Changes in serum concentrations of conjugated and unconjugated steroids in 40- to 80-year-old men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1086–1090.
- [449] Intracrinology Labrie F. *Mol Cell Endocrinol* 1991;78:C113–C118.
- [450] Bélanger A. Determination of non-conjugated and conjugated steroids in human plasma. In: Gorog S, editor. *5th Symposium on the Analysis of Steroids*. 1993. p. 99–110. Szombathely, Hungary.
- [451] Labrie F, Belanger A, Cusan L, Candas B. Physiological changes in dehydroepiandrosterone are not reflected by serum levels of active androgens and estrogens but of their metabolites: intracrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2403–2409.
- [452] Labrie F, Diamond P, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Candas B. Effect of 12-month dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone, vagina, and endometrium in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3498–3505.
- [453] Labrie F, Belanger A, Luu-The V, Labrie C, Simard J, Cusan L, et al. DHEA and the intracrine formation of androgens and estrogens in peripheral target tissues: its role during aging. *Steroids* 1998;63:322–328.
- [454] Labrie F, Luu-The V, Lin SX, Labrie C, Simard J, Breton R, et al. The key role of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenases in sex steroid biology. *Steroids* 1997;62:148–158.
- [455] Labrie F. All sex steroids are made intracellularly in peripheral tissues by the mechanisms of intracrinology after menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015;145:133–138.
- [456] Luu-The V, Labrie F. The intracrine sex steroid biosynthesis pathways. *Prog Brain Res* 2010;181:177–192.
- [457] Labrie F. Adrenal androgens and intracrinology. *Semin Reprod Med* 2004;22:299–309.
- [458] Labrie F, Luu-The V, Belanger A, Lin SX, Simard J, Pelletier G, et al. Is dehydroepiandrosterone a hormone? *J Endocrinol* 2005;187:169–196.
- [459] Schirra F, Suzuki T, Dickinson DP, Townsend DJ, Gipson IK, Sullivan DA. Identification of steroidogenic enzyme mRNAs in the human lacrimal gland, meibomian gland, cornea, and conjunctiva. *Cornea* 2006;25:438–442.
- [460] Kyprianou N, Isaacs JT. Activation of programmed cell death in the rat ventral prostate after castration. *Endocrinology* 1988;122:552–562.
- [461] Lagresa M, Suarez N, Lescaillie D, Lagresa C. Inductores de lagrimas: Androgenos y gammaglobulinas humanas. *Revista Cubana Oftalmol* 2000;13:35–43.
- [462] Worda C, Nepp J, Huber JC, Sator MO. Treatment of keratoconjunctivitis sicca with topical androgen. *Maturitas* 2001;37:209–212.
- [463] Connor CG, Primo EJ. A weak androgenic artificial tear solution decreases the osmolarity of dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:S30.
- [464] Song X, Zhao P, Wang G, Zhao X. The effects of estrogen and androgen on tear secretion and matrix metalloproteinase-2 expression in lacrimal glands of ovariectomized rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:745–751.
- [465] Soria J, Duran JA, Etxebarria J, Merayo J, Gonzalez N, Reigada R, et al. Tear proteome and protein network analyses reveal a novel pentamer

- panel for tear film characterization in dry eye and meibomian gland dysfunction. *J Proteom* 2013;78:94–112.
- [466] Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, Holopainen JM, Laurie GW, Millar T, et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. *Ocul Surf* 2017;15:366–403.
- [467] Nikolov NP, Illei GG. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:465–470.
- [468] Valtysdottir ST, Wide L, Hallgren R. Low serum dehydroepiandrosterone sulfate in women with primary Sjögren's syndrome as an isolated sign of impaired HPA axis function. *J Rheumatol* 2001;28:1259–1265.
- [469] Spaan M, Porola P, Laine M, Rozman B, Azuma M, Konttinen YT. Healthy human salivary glands contain a DHEA-sulphate processing intracrine machinery, which is deranged in primary Sjögren's syndrome. *J Cell Mol Med* 2009;13:1261–1270.
- [470] Porola P, Virkki L, Przybyla BD, Laine M, Patterson TA, Pihakari A, et al. Androgen deficiency and defective intracrine processing of dehydroepiandrosterone in salivary glands in Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2008;35:2229–2235.
- [471] Laine M, Porola P, Udy L, Kjeldsen L, Cowland JB, Borregaard N, et al. Low salivary dehydroepiandrosterone and androgen-regulated cysteine-rich secretory protein 3 levels in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2007;56:2575–2584.
- [472] Konttinen YT, Porola P, Konttinen L, Laine M, Poduval P. Immunohistopathology of Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2006;6:16–20.
- [473] Zoukhri D, Kublin CL. Impaired neurotransmitter release from lacrimal and salivary gland nerves of a murine model of Sjögren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:925–932.
- [474] Kolkowski E, Coll J, Roure-Mir C, Reth P, Bosch J, Pujol-Borrell, et al. Cytokine mRNA expression in minor salivary gland biopsies of primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol Suppl* 1997;50:45.
- [475] Elwaleed M, Zhu J, Deng G-M, Diab A, Link H, Klinge G, et al. Augmented levels of macrophage and Th1 cell-derived cytokine mRNA in MRL/lpr mice submandibular glands. *J Rheumatol Suppl* 1997;50:45.
- [476] Cauli A, Yanni G, Pitzalis C, Challacombe S, Panayi GS. Cytokine and adhesion molecule expression in the minor salivary glands of patients with Sjögren's syndrome and chronic sialoadenitis. *Ann Rheum Dis* 1995;54:209–215.
- [477] Fox P, Grisius M, Sun D, Emmert-Buck M. Cytokines in saliva and salivary glands in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol Suppl* 1997;50:38.
- [478] Takahashi M, Ishimaru N, Yanagi K, Haneji N, Saito I, Hayashi Y. High incidence of autoimmune dacryoadenitis in male non-obese diabetic (NOD) mice depending on sex steroid. *Clin Exp Immunol* 1997;109:555–561.
- [479] Hunger RE, Muller S, Laissue JA, Hess MW, Carnaud C, Garcia I, et al. Inhibition of submandibular and lacrimal gland infiltration in nonobese diabetic mice by transgenic expression of soluble TNF-receptor p55. *J Clin Invest* 1996;98:954–961.
- [480] Cutolo M, Sulli A, Capellino S, Villaggio B, Montagna P, Seriolo B, et al. Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. *Lupus* 2004;13:635–638.
- [481] Nestler JE. Interleukin-1 stimulates the aromatase activity of human placental cytotrophoblasts. *Endocrinology* 1993;132:566–570.
- [482] Purohit A, Ghilchik MW, Duncan L, Wang DY, Singh A, Walker MM, et al. Aromatase activity and interleukin-6 production by normal and malignant breast tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3052–3058.
- [483] Macdiarmid F, Wang D, Duncan LJ, Purohit A, Ghilchik MW, Reed MJ. Stimulation of aromatase activity in breast fibroblasts by tumor necrosis factor alpha. *Mol Cell Endocrinol* 1994;106:17–21.
- [484] Speirs V, Adams EF, White MC. The anti-estrogen tamoxifen blocks the stimulatory effects of interleukin-6 on 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in MCF-7 cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993;46:605–611.
- [485] Sokoloff MH, Tso CL, Kaboo R, Taneja S, Pang S, deKernion JB, et al. In vitro modulation of tumor progression-associated properties of hormone refractory prostate carcinoma cell lines by cytokines. *Cancer* 1996;77:1862–1872.
- [486] Blais Y, Sugimoto K, Carriere MC, Haagensen DE, Labrie F, Simard J. Interleukin-6 inhibits the potent stimulatory action of androgens, glucocorticoids and interleukin-1 alpha on apolipoprotein D and GCDFP-15 expression in human breast cancer cells. *Int J Cancer* 1995;62:732–737.
- [487] Ahmed SA, Talal N. Sex hormones and the immune system—Part 2. *Animal data*. *Baillieres Clin Rheumatol* 1990;4:13–31.
- [488] Khalkhali-Ellis Z, Handa RJ, Price Jr. RH, Adams BD, Callaghan JJ, Hendrix MJ. Androgen receptors in human synovocytes and androgen regulation of interleukin 1beta (IL-1beta) induced IL-6 production: a link between hypoandrogenicity and rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 2002;29:1843–1846.
- [489] Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3313–3318.
- [490] Liva SM, Voskuhl RR. Testosterone acts directly on CD4+ T lymphocytes to increase IL-10 production. *J Immunol* 2001;167:2060–2067.
- [491] Carruba G, D'Agostino P, Miele M, Calabro M, Barbera C, Bella GD, et al. Estrogen regulates cytokine production and apoptosis in PMA-differentiated, macrophage-like U937 cells. *J Cell Biochem* 2003;90:187–196.
- [492] Akoum A, Lemay A, Maheux R. Estradiol and interleukin-1beta exert a synergistic stimulatory effect on the expression of the chemokine regulated upon activation, normal T cell expressed, and secreted in endometriotic cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5785–5792.
- [493] Steinberg AD, Roths JB, Murphy ED, Steinberg RT, Raveche ES. Effects of thymectomy or androgen administration upon the autoimmune disease of MRL/Mp-lpr/lpr mice. *J Immunol* 1980;125:871–873.
- [494] Shear HL, Wofsy D, Talal N. Effects of castration and sex hormones on immune clearance and autoimmune disease in MRL/Mp-lpr/lpr and MRL/Mp-+/+ mice. *Clin Immunol Immunopathol* 1983;26:361–369.
- [495] Brick JE, Walker SE, Wise KS. Hormone control of autoantibodies to calf thymus nuclear extract (CTE) and DNA in MRL-lpr and MRL-+/+ mice. *Clin Immunol Immunopathol* 1988;46:68–81.
- [496] Stern M. Ocular surface inflammation: a causative factor in dry eye. *J Rheumatol Suppl* 1997;50:42.
- [497] Gao J, Stern M. Modulators of apoptosis in the lacrimal gland of dry eye dogs. *J Rheumatol Suppl* 1997;50:43.
- [498] Homo-Delarche F, Fitzpatrick F, Christeff N, Nunez EA, Bach JF, Dardeine M. Sex steroids, glucocorticoids, stress and autoimmunity. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991;40:619–637.
- [499] Olsen NJ, Kovacs WJ. Gonadal steroids and immunity. *Endocr Rev* 1996;17:369–384.
- [500] Cutolo M, Sulli A, Seriolo B, Accardo S, Masi AT. Estrogens, the immune response and autoimmunity. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:217–226.
- [501] Kanda N, Tsuchida T, Tamaki K. Testosterone suppresses anti-DNA antibody production in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1703–1711.
- [502] Kanda N, Tsuchida T, Tamaki K. Estrogen enhancement of anti-double-stranded DNA antibody and immunoglobulin G production in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:328–337.
- [503] Jansson L, Holmdahl R. Estrogen-mediated immunosuppression in autoimmune diseases. *Inflamm Res* 1998;47:290–301.
- [504] Araneo BA, Dowell T, Diegel M, Daynes RA. Dihydrotestosterone exerts a depressive influence on the production of interleukin-4 (IL-4), IL-5, and gamma-interferon, but not IL-2 by activated murine T cells. *Blood* 1991;78:688–699.
- [505] Li ZG, Danis VA, Brooks PM. Effect of gonadal steroids on the production of IL-1 and IL-6 by blood mononuclear cells in vitro. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:157–162.
- [506] Harbuz MS, Perveen-Gill Z, Lightman SL, Jessop DS. A protective role for testosterone in adjuvant-induced arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34:1117–1122.
- [507] Cutolo M, Balleari E, Giusti M, Intra E, Accardo S. Androgen replacement therapy in male patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:1–5.
- [508] Shoenfeld Y, Krause I, Blank M. New methods of treatment in an experimental murine model of systemic lupus erythematosus induced by idiopathic manipulation. *Ann Rheum Dis* 1997;56:5–11.
- [509] Martinon F, Tschopp J. Inflammatory caspases: linking an intracellular innate immune system to autoinflammatory diseases. *Cell* 2004;117:561–574.
- [510] Rahimi Darabad R, Richards SM, Sullivan DA. Sex and androgen effects on gene expression in autoimmune lacrimal glands (abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51. ARVO E-Abstract 4177.
- [511] Richards SM, Sullivan DA. Do genetic alterations in sex steroid receptors contribute to lacrimal gland disease in Sjögren's syndrome? *Open Endocrinol J* 2009;3:5–11.
- [512] Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: autoimmune epithelitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1994;72:162–165.
- [513] Mostafa SE, Seamon V, Azzarolo AM. Influence of sex hormones and genetic predisposition in Sjögren's syndrome: A new clue to the immunopathogenesis of dry eye disease. *Exp Eye Res* 2012;96:88–97.
- [514] Mircheff AM. Understanding the causes of lacrimal insufficiency: implications for treatment and prevention of dry eye syndrome. *Research to Prevent Blindness Science Writers Seminar*. New York: Research to Prevent Blindness; 1993. p. 51–54.
- [515] He WW, Kumar MV, Tindall DJ. A frame-shift mutation in the androgen receptor gene causes complete androgen insensitivity in the testicular-feminized mouse. *Nucleic Acids Res* 1991;19:2373–2378.
- [516] Murphy L, O'Shaughnessy PJ. Testicular steroidogenesis in the testicular feminized (Tfm) mouse: loss of 17 alpha-hydroxylase activity. *J Endocrinol* 1991;131:443–449.
- [517] Walters KA, Allan CM, Jimenez M, Lim PR, Davey RA, Zajac JD, et al. Female mice haploinsufficient for an inactivated androgen receptor (AR) exhibit age-dependent defects that resemble the AR null phenotype of dysfunctional late follicle development, ovulation, and fertility. *Endocrinology* 2007;148:3674–3684.
- [518] Shiina H, Matsumoto T, Sato T, Igarashi K, Miyamoto J, Takemasa S, et al. Premature ovarian failure in androgen receptor-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:224–229.
- [519] Smith JA, Vitale S, Reed GF, Grieshaber SA, Goodman LA, Vanderhoof VH, et al. Dry eye signs and symptoms in women with premature ovarian failure. *Arch Ophthalmol* 2004;122:151–156.
- [520] Greenstein BD. Lupus: why women? *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10:233–239.
- [521] van Blokland SC, Versnel MA. Pathogenesis of Sjögren's syndrome: characteristics of different mouse models for autoimmune exocrinopathy. *Clin Immunol* 2002;103:111–124.
- [522] Moore PA, Bounous DI, Kaswan RL, Humphreys-Beher MG. Histologic examination of the NOD-mouse lacrimal glands, a potential

model for idiopathic autoimmune dacryoadenitis in Sjögren's syndrome.  
*Lab Anim Sci* 1996;46:125–128.

DRAFT

- [523] Humphreys-Beher MG, Hu Y, Nakagawa Y, Wang PL, Purushotham KR. Utilization of the non-obese diabetic (NOD) mouse as an animal model for the study of secondary Sjögren's syndrome. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:631–636.
- [524] Hawkins T, Gala RR, Dunbar JC. The effect of neonatal sex hormone manipulation on the incidence of diabetes in nonobese diabetic mice. *Proc Soc Exp Biol Med* 1993;202:201–205.
- [525] Rosmalen JG, Pigmans MJ, Kersseboom R, Drexhage HA, Leenen PJ, Homo-Delarche F. Sex steroids influence pancreatic islet hypertrophy and subsequent autoimmune infiltration in nonobese diabetic (NOD) and NODscid mice. *Lab Invest* 2001;81:231–239.
- [526] Mamalis N, Harrison D, Hiura G, Hanover R, Meikle A, Warren D, et al. Dry eyes and testosterone deficiency in women (abstract). *Centen Annu Meet Am Acad Ophthalmol* 1996:132.
- [527] Singh S, Moksha L, Sharma N, Titiyal JS, Biswas NR, Velpandian T. Development and evaluation of animal models for sex steroid deficient dry eye. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2014;70:29–34.
- [528] Nussbaumer P, Billich A. Steroid sulfatase inhibitors. *Med Res Rev* 2004;24:529–576.
- [529] O'Sullivan PC, Montgomery P, Sullivan DA. Ocular mucosal immunity. *Handbook of Mucosal Immunology*. third ed. Orlando, FL: Academic Press; 2004. p. 1477–1496.
- [530] Meek B, Speijer D, de Jong PT, de Smet MD, Peek R. The ocular humoral immune response in health and disease. *Prog Retin Eye Res* 2003;22:391–415.
- [531] Saitoh-Inagawa W, Hiroi T, Yanagita M, Iijima H, Uchio E, Ohno S, et al. Unique characteristics of lacrimal glands as a part of mucosal immune network: high frequency of IgA-committed B-1 cells and NK1.1+ alpha beta T cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:138–144.
- [532] Pabst O, Cerovic V, Hornef M. Secretory IgA in the Coordination of establishment and Maintenance of the Microbiota. *Trends Immunol* 2016;37:287–296.
- [533] Peppard JV, Montgomery PC. Studies on the origin and composition of IgA in rat tears. *Immunology* 1987;62:193–198.
- [534] Sullivan DA, Allansmith MR. Source of IgA in tears of rats. *Immunology* 1984;53:791–799.
- [535] Sullivan DA. Ocular mucosal immunity. In: Ogra PL, Mestecky J, Lamm ME, Strober W, McGhee J, Bienenstock J, editors. *Handbook of Mucosal Immunology*. second ed. Orlando, FL: Academic Press; 1999. p. 1241–1281.
- [536] Verrijdt G, Schoenmakers E, Alen P, Haelens A, Peeters B, Rombaerts W, et al. Androgen specificity of a response unit upstream of the human secretory component gene is mediated by differential receptor binding to an essential androgen response element. *Mol Endocrinol* 1999;13:1558–1570.
- [537] Vemuganti GK, Tiwari S, Nair RM, Vamadevan P, Ali MJ. Effect of androgens on human lacrimal gland cells in-vitro (abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57. ARVO E-Abstract 6194.
- [538] Seal DV. The effect of ageing and disease on tear constituents. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1985;104(Pt 4):355–362.
- [539] Boukes RJ, Boonstra A, Breebaart AC, Reits D, Glasius E, Luyendyk L, et al. Analysis of human tear protein profiles using high performance liquid chromatography (HPLC). *Doc Ophthalmol* 1987;67:105–113.
- [540] Krenzer KL, Dana MR, Ullman MD, Cermak JM, Tolls DB, Evans JE, et al. Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4874–4882.
- [541] Sullivan BD, Evans JE, Krenzer KL, Reza Dana M, Sullivan DA. Impact of antiandrogen treatment on the fatty acid profile of neutral lipids in human meibomian gland secretions. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4866–4873.
- [542] Cermak JM, Krenzer KL, Sullivan RM, Dana MR, Sullivan DA. Is complete androgen insensitivity syndrome associated with alterations in the meibomian gland and ocular surface? *Cornea* 2003;22:516–521.
- [543] Sullivan DA, Sullivan BD, Ullman MD, Rocha EM, Krenzer KL, Cermak JM, et al. Androgen influence on the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3732–3742.
- [544] Zeligs M, Gordon K. Dehydroepiandrosterone therapy for the treatment of dry eye disorders. 1994. WO1994004155 A1. PCT/US1992/007096.
- [545] Zouboulis CC, Bohm M. Neuroendocrine regulation of sebocytes – a pathogenetic link between stress and acne. *Exp Dermatol* 2004;13(Suppl 4):31–35.
- [546] Thiboutot D. Regulation of human sebaceous glands. *J Invest Dermatol* 2004;123:1–12.
- [547] Schirra F, Suzuki T, Richards SM, Jensen RV, Liu M, Lombardi MJ, et al. Androgen control of gene expression in the mouse meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:3666–3675.
- [548] Imperato-McGinley J, Gautier T, Cai LQ, Yee B, Epstein J, Pochi P. The androgen control of sebum production. Studies of subjects with dihydrotestosterone deficiency and complete androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:524–528.
- [549] Zouboulis CC, Akamatsu H, Stephanek K, Orfanos CE. Androgens affect the activity of human sebocytes in culture in a manner dependent on the localization of the sebaceous glands and their effect is antagonized by spironolactone. *Skin Pharmacol* 1994;7:33–40.
- [550] Puy LA, Turgeon C, Gagne D, Labrie Y, Chen C, Pelletier G, et al. Localization and regulation of expression of the FAR-17A gene in the hamster flank organs. *J Invest Dermatol* 1996;107:44–50.
- [551] Schroder HG, Ziegler M, Nickisch K, Kaufmann J, el Etreby MF. Effects of topically applied antiandrogenic compounds on sebaceous glands of hamster ears and flank organs. *J Invest Dermatol* 1989;92:769–773.
- [552] Emanuel S. Quantitative determinations of the sebaceous glands' function, with particular mention of the method employed. *Acta Derm Venereol* 1936;17:444–456.
- [553] Smith J, Brunot F. Hormonal effects on aged human sebaceous glands. *Acta Derm Venereol* 1961;41:61–65.
- [554] Wirth H, Gloor M, Kimmel W. Influence of cyproterone acetate and estradiol on cell kinetics in the sebaceous gland of the golden hamster ear. *Arch Dermatol Res* 1980;268:277–281.
- [555] Steagall RJ, Yamagami H, Wickham LA, Sullivan DA. Androgen control of gene expression in the rabbit meibomian gland. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:465–476.
- [556] Yamagami H, Richards SM, Sullivan BD, Liu M, Steagall RJ, Sullivan DA. Gender-associated differences in gene expression of the meibomian gland. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:459–463.
- [557] Yamagami H, Schirra F, Liu M, Richards SM, Sullivan BD, Sullivan DA. Androgen influence on gene expression in the meibomian gland. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:477–481.
- [558] Schirra F, Richards SM, Suzuki T, Yamagami H, Sullivan DA. Androgen regulation of lipogenic pathways in the mouse meibomian gland. *Exp Eye Res* 2006;83:291–296.
- [559] Schirra F, Richards SM, Sullivan DA. Androgen influence on cholesterologenic enzyme mRNA levels in the mouse meibomian gland. *Curr Eye Res* 2007;32:393–398.
- [560] Khandelwal P, Liu S, Sullivan DA. Androgen regulation of gene expression in human meibomian gland and conjunctival epithelial cells. *Mol Vis* 2012;18:1055–1067.
- [561] Beato M, Klug J. Steroid hormone receptors: an update. *Hum Reprod Update* 2000;6:225–236.
- [562] Kampa M, Pelekanou V, Castanas E. Membrane-initiated steroid action in breast and prostate cancer. *Steroids* 2008;73:953–960.
- [563] Perra MT, Lantini MS, Serra A, Cossu M, De Martini G, Sirigu P. Human meibomian glands: a histochemical study for androgen metabolic enzymes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:771–775.
- [564] Hohl D, de Viragh PA, Amiguet-Barras F, Gibbs S, Backendorf C, Huber M. The small proline-rich proteins constitute a multigene family of differentially regulated cornified cell envelope precursor proteins. *J Invest Dermatol* 1995;104:902–909.
- [565] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>. May 24, 2016.
- [566] Torres JM, Ruiz E, Ortega E. Development of a quantitative RT-PCR method to study 5alpha-reductase mRNA isozymes in rat prostate in different androgen status. *Prostate* 2003;56:74–79.
- [567] Li P, Lee H, Guo S, Unterman TG, Jenster G, Bai W. AKT-independent protection of prostate cancer cells from apoptosis mediated through complex formation between the androgen receptor and FKHR. *Mol Cell Biol* 2003;23:104–118.
- [568] Miyazaki M, Man WC, Ntambi JM. Targeted disruption of stearoyl-CoA desaturase1 gene in mice causes atrophy of sebaceous and meibomian glands and depletion of wax esters in the eyelid. *J Nutr* 2001;131:2260–2268.
- [569] Rosen ED, Sarraf P, Troy AE, Bradwin G, Moore K, Milstone DS, et al. PPAR gamma is required for the differentiation of adipose tissue in vivo and in vitro. *Mol Cell* 1999;4:611–617.
- [570] Zouboulis CC, Baron JM, Bohm M, Kippenberger S, Kurzen H, Reichrath J, et al. Frontiers in sebaceous gland biology and pathology. *Exp Dermatol* 2008;17:542–551.
- [571] Hay N, Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev* 2004;18:1926–1945.
- [572] Beevers CS, Li F, Liu L, Huang S. Curcumin inhibits the mammalian target of rapamycin-mediated signaling pathways in cancer cells. *Int J Cancer* 2006;119:757–764.
- [573] Xu Y, Chen SY, Ross KN, Balk SP. Androgens induce prostate cancer cell proliferation through mammalian target of rapamycin activation and post-transcriptional increases in cyclin D proteins. *Cancer Res* 2006;66:7783–7792.
- [574] Li DQ, Pflugfelder SC. Matrix metalloproteinases in corneal inflammation. *Ocul Surf* 2005;3:S198–S202.
- [575] Sahin A, Kam WR, Darabad RR, Topilow K, Sullivan DA. Regulation of leukotriene B4 secretion by human corneal, conjunctival, and meibomian gland epithelial cells. *Arch Ophthalmol* 2012;130:1013–1018.
- [576] Labrie F, Luu-The V, Lin SX, Simard J, Labrie C, El-Alfy M, et al. Intracrinology: role of the family of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenases in human physiology and disease. *J Mol Endocrinol* 2000;25:1–16.
- [577] Deplewski D, Rosenfield RL. Growth hormone and insulin-like growth factors have different effects on sebaceous cell growth and differentiation. *Endocrinology* 1999;140:4089–4094.
- [578] Asano K, Maruyama S, Usui T, Fujimoto N. Regulation of estrogen receptor alpha and beta expression by testosterone in the rat prostate gland. *Endocr J* 2003;50:281–287.
- [579] Lindberg MK, Moverare S, Skrtic S, Gao H, Dahlman-Wright K, Gustafsson JA, et al. Estrogen receptor (ER)-beta reduces ERalpha-regulated gene transcription, supporting a “ying yang” relationship between ERalpha and ERbeta in mice. *Mol Endocrinol* 2003;17:203–208.
- [580] Stoeckelhuber M, Messmer EM, Schmidt C, Xiao F, Schubert C, Klug J. Immunohistochemical analysis of secretoglobin SCGB 2A1 expression in human ocular glands and tissues. *Histochem Cell Biol* 2006;126:103–109.

- [581] Versura P, Campos EC. Menopause and dry eye. A possible relationship. *Gynecol Endocrinol* 2005;20:289–298.
- [582] Anderson J, Abrahamsson PA, Crawford D, Miller K, Tombal B. Management of advanced prostate cancer: can we improve on androgen deprivation therapy? *BJU Int* 2008;101:1497–1501.
- [583] Loy CJ, Yong EL. Sex, infertility and the molecular biology of the androgen receptor. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001;13:315–321.
- [584] Brinkmann AO. Molecular basis of androgen insensitivity. *Mol Cell Endocrinol* 2001;179:105–109.
- [585] Lahita RG. The connective tissue diseases and the overall influence of gender. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1996;41:156–165.
- [586] Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, Kell H, Garcia CG, Felix C, 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.
- [587] Physicians' Desk Reference. fiftythird Montvale, NJ: Medical Economics Co; 1999.
- [588] 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;506:449–458.
- [589] Bologna JL. Aging skin. *Am J Med* 1995;98:99S–103S.
- [590] Tamer C, Oksuz H, Sogut S. Androgen status of the nonautoimmune dry eye subtypes. *Ophthalmic Res* 2006;38:280–286.
- [591] Suzuki T, Yokoi N, Komuro A, Kinoshita S. The cyclic change of meibomian gland physiology during the menstrual cycle (abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48. ARVO E-Abstract 434.
- [592] Suzuki T, Yokoi N, Komuro A, Kinoshita S. Sex differences in meibomian gland physiology (abstract). *ARVO* 2008;49. ARVO E-Abstract 92.
- [593] Schiffman RM, Bradford R, Bunnell B, Lai F, Bernstein P, Whitcup SW. A multi-center, double-masked, randomized, vehicle-controlled, parallel group study to evaluate the safety and efficacy of testosterone ophthalmic solution in patients with meibomian gland dysfunction (abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47. ARVO E-Abstract 5608.
- [594] Hiwatari S. Protein anabolic steroids in ophthalmology. *Ber Zusammenkunft Dtsch Ophthalmol Ges* 1964;65:424–426.
- [595] Schumacher H, Macheimer R. Experimental studies on the therapy of corneal lesions due to cortisone. *Klin Monbl Augenheilkd* 1966;148:121–126.
- [596] Hildebrandt PG. Experience in local anabolic therapy of corneal diseases. *Med Monatsschr* 1974;28:359–360.
- [597] Yamamoto T, Terada N, Nishizawa Y, Petrov V. Angiostatic activities of medroxyprogesterone acetate and its analogues. *Int J Cancer* 1994;56:393–399.
- [598] Schrameyer B, Busse H, Schiffer HP. Results of Nandrolone therapy (Keratyl) in lesions and diseases of the cornea (author's transl). *Klin Monbl Augenheilkd* 1978;173:864–871.
- [599] Saruya S. Studies on allergic conjunctivitis. 5. Effects of castration and sex hormone administration on experimental allergic conjunctivitis. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1968;72:833–845.
- [600] Ploc I, Sulcova J, Starka L. Androgen metabolism in the epithelium of the bovine cornea. *Endokrinologie* 1978;72:327–333.
- [601] Southren AL, Altman K, Vittek J, Boniuk V, Gordon GG. Steroid metabolism in ocular tissues of the rabbit. *Invest Ophthalmol* 1976;15:222–228.
- [602] Ploc I, Starka L. Testosterone binding in the cytosol of bovine corneal epithelium. *Exp Eye Res* 1979;28:111–119.
- [603] Hadeyama T, Nakayasu K, Ha NT, Nakamura S. Expression of estrogen receptors alpha and beta, androgen receptors and progesterone receptors in human cornea. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2002;106:557–564.
- [604] Suzuki T, Kinoshita Y, Tachibana M, Matsushima Y, Kobayashi Y, Adachi W, et al. Expression of sex steroid hormone receptors in human cornea. *Curr Eye Res* 2001;22:28–33.
- [605] Tachibana M, Kobayashi Y, Kasukabe T, Kawajiri K, Matsushima Y. Expression of androgen receptor in mouse eye tissues. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:64–66.
- [606] Khandelwal P, Sullivan D. Androgen control of human corneal epithelial cells (abstract). *World Cornea Congress* (<http://slideplayer.com/slide/7500598/>) 2010.
- [607] Mantelli F, Moretti C, Micera A, Bonini S. Conjunctival mucin deficiency in complete androgen insensitivity syndrome (CAIS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:899–902.
- [608] Bonini S, Mantelli F, Moretti C, Lambiase A, Bonini S, Micera A. Itchy-dry eye associated with polycystic ovary syndrome. *Am J Ophthalmol* 2007;143:763–771.
- [609] Mantelli F, Moretti C, Macchi I, Massaro-Giordano G, Cozzupoli GM, Lambiase A, et al. Effects of sex hormones on ocular surface epithelia: Lessons learned from polycystic ovary syndrome. *J Cell Physiol* 2016;231:971–975.
- [610] Najafi L, Malek M, Valojerdi AE, Khamseh ME, Aghaei H. Dry eye disease in type 2 diabetes mellitus; comparison of the tear osmolarity test with other common diagnostic tests: a diagnostic accuracy study using STARD standard. *J Diabetes Metab Disord* 2015;14:39.
- [611] Manaviat MR, Rashidi M, Akhshami-Ardekani M, Shoja MR. Prevalence of dry eye syndrome and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *BMC Ophthalmol* 2008;8:10.
- [612] Seifart U, Stempel I. The dry eye and diabetes mellitus. *Ophthalmologie* 1994;91:235–239.
- [613] Paolini K, Beneke G, Kulka R. Age- and sex-dependent changes in glandular cells. I. Histological and chemical investigations on the glandula lacrimalis, glandula orbitalis externa and glandula infraorbitalis of the rat. *Gerontologia* 1972;18:131–146.
- [614] Tier H. Uper Zeilteilung und Kernklassen bildung in der Glandula orbitalis externa der Ratte (abstract). *Acta Pathol Microbiol Scand Suppl* 1944;50. Abstract #1944.
- [615] Ebling FJ, Ebling E, Randall V, Skinner J. The synergistic action of alpha-melanocyte-stimulating hormone and testosterone of the sebaceous, prostate, preputial, Harderian and lachrymal glands, seminal vesicles and brown adipose tissue in the hypophysectomized-castrated rat. *J Endocrinol* 1975;66:407–412.
- [616] Martinazzi M, Baroni C. Controllo ormonale delle ghiandola lacrimale extraorbitale nel topo con nanismo ipofisario. *Folia Endocrinol* 1963;16:123–132.
- [617] Sullivan DA. Possible mechanisms involved in the reduced tear secretion in Sjögren's syndrome. In: Homma M, Sugai S, Tojo T, Miyakawa N, Akizuki M, editors. *Sjögren's Syndrome State of the Art*. Amsterdam: Kugler Press; 1994. p. 13–19.
- [618] Ng MK. New perspectives on Mars and Venus: unravelling the role of androgens in gender differences in cardiovascular biology and disease. *Heart Lung Circ* 2007;16:185–192.
- [619] Dieudonne MN, Sammari A, Dos Santos E, Leneuve MC, Giudicelli Y, Pecquery R. Sex steroids and leptin regulate 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase I and P450 aromatase expressions in human preadipocytes: Sex specificities. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006;99:189–196.
- [620] Molloy EJ, O'Neill AJ, Grantham JJ, Sheridan-Pereira M, Fitzpatrick JM, Webb DW, et al. Sex-specific alterations in neutrophil apoptosis: the role of estradiol and progesterone. *Blood* 2003;102:2653–2659.
- [621] MacLean HE, Chiu WS, Notini AJ, Axell AM, Davey RA, McManus JF, et al. Impaired skeletal muscle development and function in male, but not female, genomic androgen receptor knockout mice. *FASEB J* 2008;22:2676–2689.
- [622] van Nas A, Guhathakurta D, Wang SS, Yehya N, Horvath S, Zhang B, et al. Elucidating the role of gonadal hormones in sexually dimorphic gene coexpression networks. *Endocrinology* 2009;150:1235–1249.
- [623] Nalbandian G, Kovats S. Understanding sex biases in immunity: effects of estrogen on the differentiation and function of antigen-presenting cells. *Immunol Res* 2005;31:91–106.
- [624] Thompson AD, Angelotti T, Nag S, Mokha SS. Sex-specific modulation of spinal nociception by alpha2-adrenoceptors: differential regulation by estrogen and testosterone. *Neuroscience* 2008;153:1268–1277.
- [625] Mitsushima D, Takase K, Takahashi T, Kimura F. Activational and organisational effects of gonadal steroids on sex-specific acetylcholine release in the dorsal hippocampus. *J Neuroendocrinol* 2009;21:400–405.
- [626] Krause DN, Duckles SP, Pelligrino DA. Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function. *J Appl Physiol* 1985;2006(101):1252–1261.
- [627] Kipp JL, Ramirez VD. Estradiol and testosterone have opposite effects on microtubule polymerization. *Neuroendocrinology* 2003;77:258–272.
- [628] Antus B, Yao Y, Song E, Liu S, Lutz J, Heemann U. Opposite effects of testosterone and estrogens on chronic allograft nephropathy. *Transpl Int* 2002;15:494–501.
- [629] Cutolo M, Wilder RL. Different roles for androgens and estrogens in the susceptibility to autoimmune rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26:825–839.
- [630] Swezey NB, Ghibu F, Gagnon S. Sex hormones regulate CFTR in developing fetal rat lung epithelial cells. *Am J Physiol* 1997;272:L844–L851.
- [631] Azzi L, El-Alfy M, Labrie F. Gender differences and effects of sex steroids and dehydroepiandrosterone on androgen and oestrogen alpha receptors in mouse sebaceous glands. *Br J Dermatol* 2006;154:21–27.
- [632] Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000;21:363–392.
- [633] Pochi PE, Strauss JS. Endocrinologic control of the development and activity of the human sebaceous gland. *J Invest Dermatol* 1974;62:191–201.
- [634] Zheng Y, Prouty SM, Harmon A, Sundberg JP, Stenn KS, Parimoo S. Scd3—a novel gene of the stearoyl-CoA desaturase family with restricted expression in skin. *Genomics* 2001;71:182–191.
- [635] Sullivan BD, Cermak JM, Sullivan RM, Papas AS, Evans JE, Dana MR, et al. Correlations between nutrient intake and the polar lipid profiles of meibomian gland secretions in women with Sjögren's syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:441–447.
- [636] Carney F, Krumholz D, Sack R, Hall M, McCrory K, Morris CA. Key fertility hormones detected in tears correlate to systemic concentrations (abstract). *Ocul Surf* 2005;3:552.
- [637] Susrara R, Taylor A, Southworth HS, Sreekantam S, Williams G, Murray P, et al. Analysis of steroid metabolites using liquid chromatography with tandem mass spectrometry in biological fluids of healthy eyes (abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53. ARVO E-Abstract 3145.
- [638] Simpson E, Rubin G, Clyne C, Robertson K, O'Donnell L, Davis S, et al. Local estrogen biosynthesis in males and females. *Endocr Relat Cancer* 1999;6:131–137.
- [639] Simpson ER. Sources of estrogen and their importance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;86:225–230.
- [640] Spelsberg H, Klueppel M, Reinhard T, Glaeser M, Niederacher D, Beckmann MW, et al. Detection of oestrogen receptors (ER) alpha and beta in conjunctiva, lacrimal gland, and tarsal plates. *Eye (Lond)* 2004;18:729–733.
- [641] Fuchsjaeger-Mayrl G, Nepp J, Schneeberger C, Sator M, Dietrich W, Wedrich A, et al. Identification of estrogen and progesterone receptor



mRNA expression in the conjunctiva of premenopausal women. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2841–2844.

DRAFT

- [642] Esmaeli B, Harvey JT, Hewlett B. Immunohistochemical evidence for estrogen receptors in meibomian glands. *Ophthalmology* 2000;107:180–184.
- [643] Auw-Haedrich C, Felten N. Estrogen receptor expression in meibomian glands and its correlation with age and dry-eye parameters. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241:705–709.
- [644] Gligorijevic J, Krstic M, Babic G. Immunohistochemical detection of estrogen and progesterone receptors in the human lacrimal gland. *Arch Biol Sci* 2011;63:319–324.
- [645] Kam W, Darabad R, Sullivan D. Membrane steroid receptors are expressed by human meibomian gland epithelial cells (abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55. ARVO E-Abstract 17.
- [646] Suzuki T, Schirra F, Richards S, Jensen R, Sullivan D. Estrogen and progesterone control of gene expression in the mouse meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1797–1808.
- [647] Sullivan DA. Tearful relationships? Sex, hormones, the lacrimal gland, and aqueous-deficient dry eye. *Ocul Surf* 2004;2:92–123.
- [648] Hewitt SC, Deroo BJ, Korach KS. Signal transduction. A new mediator for an old hormone? *Science* 2005;307:1572–1573.
- [649] Losel R, Wehling M. Nongenomic actions of steroid hormones. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003;4:46–56.
- [650] Ho KJ, Liao JK. Nonnuclear actions of estrogen. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1952–1961.
- [651] Lange CA. Editorial: membrane and nuclear steroid hormone receptors: two integrated arms of the same signaling pathway? *Steroids* 2007;72:105–106.
- [652] Wendler A, Albrecht C, Wehling M. Nongenomic actions of aldosterone and progesterone revisited. *Steroids* 2012;77:1002–1006.
- [653] Wehling M, Schultz A, Losel R. Nongenomic actions of estrogens: exciting opportunities for pharmacology. *Maturitas* 2006;54:321–326.
- [654] Kam W, Sullivan D. Suppressive effects of 17 $\beta$ -estradiol on immortalized human meibomian gland epithelial cells (abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54. E-Abstract 4316.
- [655] Lang TJ. Estrogen as an immunomodulator. *Clin Immunol* 2004;113:224–230.
- [656] Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev* 2007;28:521–574.
- [657] Kovats S. Estrogen receptors regulate innate immune cells and signaling pathways. *Cell Immunol* 2015;294:63–69.
- [658] Trigunaita A, Dimo J, Jorgensen TN. Suppressive effects of androgens on the immune system. *Cell Immunol* 2015;294:87–94.
- [659] Tyagi AM, Srivastava K, Mansoori MN, Trivedi R, Chattopadhyay N, Singh D. Estrogen deficiency induces the differentiation of IL-17 secreting Th17 cells: a new candidate in the pathogenesis of osteoporosis. *PLoS One* 2012;7:e44552.
- [660] Chen RY, Fan YM, Zhang Q, Liu S, Li Q, Ke GL, et al. Estradiol inhibits Th17 cell differentiation through inhibition of ROR $\gamma$ T transcription by recruiting the ER $\alpha$ /RE $\alpha$  complex to estrogen response elements of the ROR $\gamma$ T promoter. *J Immunol* 2015;194:4019–4028.
- [661] Brown AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II Pathophysiology report. *Ocul Surf* 2017;15:438–510.
- [662] Lelu K, Laffont S, Delpy L, Paulet PE, Perinat T, Tschanz SA, et al. Estrogen receptor alpha signaling in T lymphocytes is required for estradiol-mediated inhibition of Th1 and Th17 cell differentiation and protection against experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2011;187:2386–2393.
- [663] Sullivan D, Jensen R, Suzuki T, Richards S. Do sex steroids exert sex-specific and/or opposite effects on gene expression in lacrimal and meibomian glands? *Mol Vis* 2009;15:1553–1572.
- [664] Schechter JE, Warren DW, Mircheff AK. A lacrimal gland is a lacrimal gland, but rodent's and rabbit's are not human. *Ocul Surf* 2010;8:111–134.
- [665] Seok J, Warren HS, Cuenca AG, Mindrinos MN, Baker HV, Xu W, et al. Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:3507–3512.
- [666] Azzarolo A, Eihausen H, Schechter J. Estrogen prevention of lacrimal gland cell death and lymphocytic infiltration. *Exp Eye Res* 2003;77:347–354.
- [667] Ishimaru N, Saegusa K, Yanagi K, Haneji N, Saito I, Hayashi Y. Estrogen deficiency accelerates autoimmune exocrinopathy in murine Sjögren's syndrome through fas-mediated apoptosis. *Am J Pathol* 1999;155:173–181.
- [668] Turaka K, Nottage JM, Hammersmith KM, Nagra PK, Rapuano CJ. Dry eye syndrome in aromatase inhibitor users. *Clin Exp Ophthalmol* 2013;41:239–243.
- [669] Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Knox J, Cawthorn S, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;383:1041–1048.
- [670] Inglis H, Boyle FM, Friedlander ML, Watson SL. Dry eyes and AIs: If you don't ask you won't find out. *Breast* 2015;24:694–698.
- [671] Zylberberg C, Seamon V, Ponomareva O, Vellala K, Deighan M, Azzarolo AM. Estrogen up-regulation of metalloproteinase-2 and -9 expression in rabbit lacrimal glands. *Exp Eye Res* 2007;84:960–972.
- [672] Sullivan D, Allansmith M. Hormonal influence on the secretory immune system of the eye: androgen modulation of IgA levels in tears of rats. *J Immunol* 1985;134:2978–2982.
- [673] Sullivan D, Bloch K, Allansmith M. Hormonal influence on the secretory immune system of the eye: androgen regulation of secretory component levels in rat tears. *J Immunol* 1984;132:1130–1135.
- [674] Uncu G, Avci R, Uncu Y, Kaymaz C, Develioglu O. The effects of different hormone replacement therapy regimens on tear function, intraocular pressure and lens opacity. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:501–505.
- [675] Sator MO, Joura EA, Golaszewski T, Gruber D, Frigo P, Metka M, et al. Treatment of menopausal keratoconjunctivitis sicca with topical oestradiol. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:100–102.
- [676] Akramian J, Wedrich A, Nepp J, Sator M. Estrogen therapy in keratoconjunctivitis sicca. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:1005–1009.
- [677] Altintas O, Caglar Y, Yuksel N, Demirci A, Karabas L. The effects of menopause and hormone replacement therapy on quality and quantity of tear, intraocular pressure and ocular blood flow. *Ophthalmologica* 2004;218:120–129.
- [678] Guaschino S, Grimaldi E, Sartore A, Mugittu R, Mangino F, Bortoli P, et al. Visual function in menopause: the role of hormone replacement therapy. *Menopause* 2003;10:53–57.
- [679] Affinito P, Di Spiezo Sardo A, Di Carlo C, Sammartino A, Tommaselli GA, Bifulco G, et al. Effects of hormone replacement therapy on ocular function in postmenopause. *Menopause* 2003;10:482–487.
- [680] Moon J, Jung J, Shin K, Paik H. Effect of hormone replacement therapy on dry eye syndrome in postmenopausal women: A prospective study. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010;51:175–179.
- [681] Coksuer H, Ozcura F, Oghan F, Haliloglu B, Coksuer C. Effects of estradiol-drospirenone on ocular and nasal functions in postmenopausal women. *Climacteric* 2011;14:482–487.
- [682] Okon A, Jurowski P, Gos R. [The influence of the hormonal replacement therapy on conjunctival epithelium morphology among peri- and postmenopausal women]. *Klin Oczna* 2001;103:183–186.
- [683] Feldman F, Bain J, Matuk AR. Daily assessment of ocular and hormonal variables throughout the menstrual cycle. *Arch Ophthalmol* 1978;96:1835–1838.
- [684] Sansone-Bazzano G, Reisner RM, Bazzano G. A possible mechanism of action of estrogen at the cellular level in a model sebaceous gland. *J Invest Dermatol* 1972;59:299–304.
- [685] Ebling FJ, Skinner J. The local effects of topically applied estradiol, cyproterone acetate, and ethanol on sebaceous secretion in intact male rats. *J Invest Dermatol* 1983;81:448–451.
- [686] Guy R, Ridder C, Kealey T. The improved organ maintenance of the human sebaceous gland: modeling in vitro the effects of epidermal growth factor, androgens, estrogens, 13-cis retinoic acid, and phenol red. *J Invest Dermatol* 1996;106:454–460.
- [687] Pochi PE. Acne: endocrinologic aspects. *Cutis* 1982;30:212–214. 6-7, 9 passim.
- [688] Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD004425.
- [689] Golebiowski B, Badarudin N, Eden J, You J, Hampel U, Stapleton F. Does endogenous serum oestrogen play a role in Meibomian gland dysfunction in postmenopausal women with dry eye. *Br J Ophthalmol* 2016;101:218–222.
- [690] Suzuki T, Sullivan DA. Comparative effects of estrogen on matrix metalloproteinases and cytokines in immortalized and primary human corneal epithelial cell cultures. *Cornea* 2006;25:454–459.
- [691] Suzuki T, Sullivan DA. Estrogen stimulation of proinflammatory cytokine and matrix metalloproteinase gene expression in human corneal epithelial cells. *Cornea* 2005;24:1004–1009.
- [692] Wang C, Shi X, Chen X, Wu H, Zhang H, Xie J, et al. 17-beta-estradiol inhibits hyperosmolarity-induced proinflammatory cytokine elevation via the p38 MAPK pathway in human corneal epithelial cells. *Mol Vis* 2012;18:1115–1122.
- [693] Oh TH, Chang DJ, Choi JS, Joo CK. Effects of 17beta-estradiol on human corneal wound healing in vitro. *Cornea* 2012;31:1158–1164.
- [694] Millodot M. Effect of soft lenses on corneal sensitivity. *Acta Ophthalmol* 1974;52:603–608.
- [695] Vavilis D, Maloutas S, Nasioutziki M, Boni E, Bontis J. Conjunctiva is an estrogen-sensitive epithelium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:799–802.
- [696] Vavilis D, Agorastos T, Vakiani M, Jafetas J, Panidis D, Konstantinidis T, et al. The effect of transdermal estradiol on the conjunctiva in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;72:93–96.
- [697] Pelit A, Bagis T, Kayaselcuk F, Dursun D, Akova Y, Aydin P. Tear function tests and conjunctival impression cytology before and after hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Eur J Ophthalmol* 2003;13:337–342.
- [698] Tomlinson A, Pearce EI, Simmons PA, Blades K. Effect of oral contraceptives on tear physiology. *Ophthalmic Physiol Opt* 2001;21:9–16.
- [699] Chen SP, Massaro-Giordano G, Pistilli M, Schreiber CA, Bunya VY. Tear osmolarity and dry eye symptoms in women using oral contraception and contact lenses. *Cornea* 2013;32:423–428.
- [700] Boga A, Golebiowski B, Stapleton F. Development of the 2-item Daily Ocular Symptoms Survey to assess day-to-day fluctuations in discomfort and dryness (abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016. E-abstract 2857.
- [701] Tatlipinar S, Gedik S, Irkec M, Orhan M, Erdener U. Ocular ferning during the menstrual cycle in healthy women. *Eur J Ophthalmol* 2001;11:15–18.
- [702] Erdem U, Muftuoglu O, Goktolga U, Dagli S. Effect of hormone replacement therapy in women on ocular refractive status and aberrations. *J Refract Surg* 2007;23:567–572.
- [703] Shaharuddin B, Ismail-Mokhtar S, Hussein E. Dry eye in postmenopausal Asian women on hormone replacement therapy. *Int J Ophthalmol* 2008;1:158–160.
- [704] Evans V, Millar TJ, Eden JA, Willcox MD. Menopause, hormone replacement therapy and tear function. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:1029–1033.

- [705] Jensen AA, Higginbotham EJ, Guzinski GM, Davis IL, Ellish NJ. A survey of ocular complaints in postmenopausal women. *J Assoc Acad Minor Phys* 2000;11:44–49.
- [706] Okon A, Jurowski P, Gos R. [The influence of the hormonal replacement therapy on the amount and stability of the tear film among peri- and postmenopausal women]. *Klin Oczna* 2001;103:177–181.
- [707] Kuscuk NK, Toprak AB, Vatasever S, Koyuncu FM, Guler C. Tear function changes of postmenopausal women in response to hormone replacement therapy. *Maturitas* 2003;44:63–68.
- [708] Piwkumsribonruang N, Somboonporn W, Luanratanakorn P, Kaewrudee S, Tharnprisan P, Soontrapa S. Effectiveness of hormone therapy for treating dry eye syndrome in postmenopausal women: a randomized trial. *J Med Assoc Thai* 2010;93:647–652.
- [709] Akramian J, Ries E, Krepler K, Nepp J, Sator M, Wedrich A. Estrogen therapy in keratoconjunctivitis sicca. *Spektrum Augenheilkd* 1997;11:195–197.
- [710] Kemdinum Idu F, Osita Emina M, Oyem Ubaru C. Tear secretion and tear stability of women on hormonal contraceptives. *J Optom* 2013;6:45–50.
- [711] Nagler RM, Pollack S. Sjögren's syndrome induced by estrogen therapy. *Semin Arthritis Rheum* 2000;30:209–214.
- [712] Erdem U, Ozdegirmenci O, Sobaci E, Sobaci G, Goktolga U, Dagli S. Dry eye in post-menopausal women using hormone replacement therapy. *Maturitas* 2007;56:257–262.
- [713] Taner P, Akarsu C, Atasoy P, Bayram M, Ergin A. The effects of hormone replacement therapy on ocular surface and tear function tests in postmenopausal women. *Ophthalmologica* 2004;218:257–259.
- [714] Lekskul A, Nimvorapun T, Manonai J, Hanutsaha P, Tasanee Sirikul S. The study of tear function, central corneal thickness and corneal endothelial cell count in postmenopausal hormone replacement therapy. *Thai J Ophthalmol* 2004;18:121–127.
- [715] Pratt WB, Galigniana MD, Harrell JM, DeFranco DB. Role of hsp90 and the hsp90-binding immunophilins in signalling protein movement. *Cell Signal* 2004;16:857–872.
- [716] Rauz S, Walker EA, Murray PI, Stewart PM. Expression and distribution of the serum and glucocorticoid regulated kinase and the epithelial sodium channel subunits in the human cornea. *Exp Eye Res* 2003;77:101–108.
- [717] Margolis RN, Evans RM, O'Malley BW, Consortium NA. The nuclear receptor signaling atlas: Development of a functional atlas of nuclear receptors. *Mol Endocrinol* 2005;19:2433–2436.
- [718] Stallcup MR, Kim JH, Teyssier C, Lee YH, Ma H, Chen D. The roles of protein-protein interactions and protein methylation in transcriptional activation by nuclear receptors and their coactivators. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;85:139–145.
- [719] Xu J, Li Q. Review of the in vivo functions of the p160 steroid receptor coactivator family. *Mol Endocrinol* 2003;17:1681–1692.
- [720] Rogatsky I, Zarembek KA, Yamamoto KR. Factor recruitment and TIF2/GRIP1 corepressor activity at a collagenase-3 response element that mediates regulation by phorbol esters and hormones. *EMBO J* 2001;20:6071–6083.
- [721] Rogatsky I, Luecke HF, Leitman DC, Yamamoto KR. Alternate surfaces of transcriptional coregulator GRIP1 function in different glucocorticoid receptor activation and repression contexts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:16701–16706.
- [722] Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005;353:1711–1723.
- [723] Aragona P, Aguenouz M, Rania L, Postorino E, Sommaro MS, Roszkowska AM, et al. Matrix metalloproteinase 9 and transglutaminase 2 expression at the ocular surface in patients with different forms of dry eye disease. *Ophthalmology* 2015;122:62–71.
- [724] Marsh P, Pflugfelder SC. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren syndrome. *Ophthalmology* 1999;106:811–816.
- [725] Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED, Kaufman HE. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol* 2003;136:593–602.
- [726] Aragona P, Spinella R, Rania L, Postorino E, Sommaro MS, Roszkowska AM, et al. Safety and efficacy of 0.1% clobetasone butyrate eyedrops in the treatment of dry eye in Sjögren syndrome. *Eur J Ophthalmol* 2013;23:368–376.
- [727] Susarla R, Liu L, Walker EA, Bujalska IJ, Alsalem J, Williams GP, et al. Cortisol biosynthesis in the human ocular surface innate immune response. *PLoS One* 2014;9:e94913.
- [728] Draper N, Walker EA, Bujalska IJ, Tomlinson JW, Chalder SM, Arlt W, et al. Mutations in the genes encoding 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and hexose-6-phosphate dehydrogenase interact to cause cortisone reductase deficiency. *Nat Genet* 2003;34:434–439.
- [729] Stewart PM. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase: implications for clinical medicine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44:493–499.
- [730] White PC, Munc T, Agarwal AK. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase and the syndrome of apparent mineralocorticoid excess. *Endocr Rev* 1997;18:135–156.
- [731] Freeman L, Hewison M, Hughes SV, Evans KN, Hardie D, Means TK, et al. Expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 permits regulation of glucocorticoid bioavailability by human dendritic cells. *Blood* 2005;106:2042–2049.
- [732] Gilmour JS, Coutinho AE, Cailhier JF, Man TY, Clay M, Thomas G, et al. Local amplification of glucocorticoids by 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 promotes macrophage phagocytosis of apoptotic leukocytes. *J Immunol* 2006;176:7605–7611.
- [733] Wilson SE, Lloyd SA, Kennedy RH. Fibroblast growth factor receptor-1, interleukin-1 receptor, and glucocorticoid receptor messenger RNA production in the human lacrimal gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:1977–1982.
- [734] Duma D, Collins JB, Chou JW, Cidlowski JA. Sexually dimorphic actions of glucocorticoids provide a link to inflammatory diseases with gender differences in prevalence. *Sci Signal* 2010;3:ra74.
- [735] Quinn M, Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Sexually dimorphic actions of glucocorticoids: beyond chromosomes and sex hormones. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1317:1–6.
- [736] Shapiro BH, Agrawal AK, Pampori NA. Gender differences in drug metabolism regulated by growth hormone. *Int J Biochem Cell Biol* 1995;27:9–20.
- [737] Jahn R, Padel U, Porsch PH, Soling HD. Adrenocorticotropic hormone and alpha-melanocyte-stimulating hormone induce secretion and protein phosphorylation in the rat lacrimal gland by activation of a cAMP-dependent pathway. *Eur J Biochem* 1982;126:623–629.
- [738] Leiba H, Garty NB, Schmidt-Sole J, Piterman O, Azrad A, Salomon Y. The melanocortin receptor in the rat lacrimal gland: a model system for the study of MSH (melanocyte stimulating hormone) as a potential neurotransmitter. *Eur J Pharmacol* 1990;181:71–82.
- [739] Cripps MM, Bromberg BB, Patchen-Moor K, Welch MH. Adrenocorticotropic hormone stimulation of lacrimal peroxidase secretion. *Exp Eye Res* 1987;45:673–682.
- [740] Entwistle ML, Hann LE, Sullivan DA, Tatro JB. Characterization of functional melanotropin receptors in lacrimal glands of the rat. *Peptides* 1990;11:477–483.
- [741] Sullivan DA. Influence of the hypothalamic-pituitary axis on the androgen regulation of the ocular secretory immune system. *J Steroid Biochem* 1988;30:429–433.
- [742] Martinazzi M. Effects of hypophysectomy on the extra orbital lacrimal gland of the rat. *Folia Endocrinol Mens Incretologia Incretoterapia* 1962;15:120–129.
- [743] Minam A, Kamel T. Sur la glande lacrymale extérieure chez le rat et ses modifications après hypophysectomie. *Compt Rend Séanc Soc Biol* 1959;153:269–273.
- [744] Wegelius O, Friman C. Two different pituitary-controlled sulphation mechanisms in the rat. *Acta Med Scand* 1964;175:221–228.
- [745] Srikantan S, Paliwal A, Quintanar-Stephano A, De PK. Estrogen and androgen repression of two female specific lacrimal lipocalins in hamster: Pituitary independent and sex hormone receptor mediated action. *Gen Comp Endocrinol* 2007;151:172–179.
- [746] Pochin EE. The mechanism of experimental exophthalmos caused by pituitary extracts. *Ciba Found Coll Endocrinol* 1952;4:316–326.
- [747] Liu S, Kam WR, Ding J, Hatton MP, Sullivan DA. Effect of growth factors on the proliferation and gene expression of human meibomian gland epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:2541–2550.
- [748] McClellan KA, Robertson FG, Kindblom J, Wenbo H, Tornell J, Bouchard B, et al. Investigation of the role of prolactin in the development and function of the lacrimal and harderian glands using genetically modified mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:23–30.
- [749] Casbon AJ, Warren DW, Mircheff AK. Prolactin inhibits carbachol-dependent secretion by lacrimal acinar cells in vitro. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:231–235.
- [750] Schechter J, Carey J, Wallace M, Wood R. Distribution of growth factors and immune cells are altered in the lacrimal gland during pregnancy and lactation. *Exp Eye Res* 2000;71:129–142.
- [751] Ding J, Sullivan DA. The effects of insulin-like growth factor 1 and growth hormone on human meibomian gland epithelial cells. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:593–599.
- [752] Mircheff AK, Warren DW, Wood RL, Tortoriello PJ, Kaswan RL. Prolactin localization, binding, and effects on peroxidase release in rat exorbital lacrimal gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:641–650.
- [753] Selvam S, Mircheff AK, Yiu SC. Diverse mediators modulate the chloride ion fluxes that drive lacrimal fluid production. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:2927–2933.
- [754] Araujo AS, Simoes Mde J, Verna C, Simoes RS, Soares Junior JM, Baracat EC, et al. Influence of hyperprolactinemia on collagen fibers in the lacrimal gland of female mice. *Clinics (Sao Paulo)* 2015;70:632–637.
- [755] Frey WH, Nelson JD, Frick ML, Elde RP. Prolactin immunoreactivity in human tears and lacrimal gland: Possible implications for tear production. In: Holly FJ, editor. *The preocular tear film in health, disease and contact lens wear*. Lubbock, TX: Dry Eye Institute; 1986. p. 798–807.
- [756] Wood RL, Park KH, Gierow JP, Mircheff AK. Immunogold localization of prolactin in acinar cells of lacrimal gland. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:75–77.
- [757] Markoff E, Lee D, Fellows J. Human lacrimal glands synthesize and release prolactin (abstract). *Endocrinology* 1995;152:440A.
- [758] Wood RL, Zhang J, Huang ZM, Gierow JP, Schechter JE, Mircheff AK, et al. Prolactin and prolactin receptors in the lacrimal gland. *Exp Eye Res* 1999;69:213–226.
- [759] Zhang J, Whang G, Gierow J. Prolactin receptors are present in rabbit lacrimal gland (abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36(Suppl):S991. S991. 1995;36.
- [760] Wang Y, Chiu CT, Nakamura T, Walker AM, Petridou B, Trousdale MD, et al. Traffic of endogenous, transduced, and endocytosed prolactin in rabbit lacrimal acinar cells. *Exp Eye Res* 2007;85:749–761.

- [761] Ubels JL, Gipson IK, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, Van Dyken RE, Hatton MP. Gene expression in human accessory lacrimal glands of Wolfring. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:6738–6747.
- [762] Warren DW, Platler BW, Azzarolo AM, Huang ZM, Wang G, Wood RL, et al. Pilocarpine stimulates prolactin secretion by rabbit lacrimal glands (abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:S651.
- [763] Azzarolo AM, Kaswan RL, Huang ZM, Platler BW, Mircheff AK, Warren DW. Is lacrimal gland prolactin content regulated? *Abstr Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:S651.
- [764] Narukawa S, Kanzaki H, Inoue T, Imai K, Higuchi T, Hatayama H, et al. Androgens induce prolactin production by human endometrial stromal cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:165–168.
- [765] Nevalainen MT, Martikainen P, Valve EM, Ping W, Nurmi M, Harkonen PL. Prolactin regulation of rat and human prostate (abstract). In: 12th International Symposium of the Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology. 1995. p. 53.
- [766] Wilder RL. Adrenal and gonadal steroid hormone deficiency in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 1996;44:10–12.
- [767] Ormandy CJ, Clarke CL, Kelly PA, Sutherland RL. Androgen regulation of prolactin-receptor gene expression in MCF-7 and MDA-MB-453 human breast cancer cells. *Int J Cancer* 1992;50:777–782.
- [768] Mathers WD, Stovall D, Lane JA, Zimmerman MB, Johnson S. Menopause and tear function: the influence of prolactin and sex hormones on human tear production. *Cornea* 1998;17:353–358.
- [769] Reber PM. Prolactin and immunomodulation. *Am J Med* 1993;95:637–644.
- [770] McMurray R, Keisler D, Kanuckel K, Izui S, Walker SE. Prolactin influences autoimmune disease activity in the female B/W mouse. *J Immunol* 1991;147:3780–3787.
- [771] Elbourne KB, Keisler D, McMurray RW. Differential effects of estrogen and prolactin on autoimmune disease in the NZB/NZW F1 mouse model of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1998;7:420–427.
- [772] Sahin OG, Kartal E, Taheri N. Meibomian gland dysfunction: endocrine aspects. *ISRN Ophthalmol* 2011;2011:465198.
- [773] Duenas Z, Torner L, Corbacho AM, Ochoa A, Gutierrez-Ospina G, Lopez-Barrera F, et al. Inhibition of rat corneal angiogenesis by 16-kDa prolactin and by endogenous prolactin-like molecules. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2498–2505.
- [774] Hann LE, Tatro JB, Sullivan DA. Morphology and function of lacrimal gland acinar cells in primary culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:145–158.
- [775] Tatro JB, Entwistle ML. Heterogeneity of brain melanocortin receptors suggested by differential ligand binding in situ. *Brain Res* 1994;635:148–158.
- [776] Akbulut S, Byersdorfer CA, Larsen CP, Zimmer SL, Humphreys TD, Clarke BL. Expression of the melanocortin 5 receptor on rat lymphocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;281:1086–1092.
- [777] Chen W, Kelly MA, Opitz-Araya X, Thomas RE, Low MJ, Cone RD. Exocrine gland dysfunction in MC5-R-deficient mice: evidence for coordinated regulation of exocrine gland function by melanocortin peptides. *Cell* 1997;91:789–798.
- [778] Salomon Y, Zohar M, Dejordi JO, Eshel Y, Shafir I, Leiba H, et al. Signaling mechanisms controlled by melanocortins in melanoma, lacrimal, and brain astroglial cells. *Ann NY Acad Sci* 1993;680:364–380.
- [779] Gilbard JP, Rossi SR, Heyda KG, Dartt DA. Stimulation of tear secretion by topical agents that increase cyclic nucleotide levels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:1381–1388.
- [780] Trousdale MD, Stevenson D, Zhu Z, Kaslow HR, Schechter JE, Warren DW, et al. Effect of anti-inflammatory cytokines on the activation of lymphocytes by lacrimal gland acinar cells in an autologous mixed cell reaction. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:789–794.
- [781] Ru Y, Huang Y, Liu H, Du J, Meng Z, Dou Z, et al. alpha-Melanocyte-stimulating hormone ameliorates ocular surface dysfunctions and lesions in a scopolamine-induced dry eye model via PKA-CREB and MEK-Erk pathways. *Sci Rep* 2015;5:18619.
- [782] Atmaca M, Kizildag E, Candan Z, Ozbay MF, Seven I. Ocular findings in Sheehan's syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253:759–763.
- [783] Khong PL, Peh WC, Low LC, Leong LL. Variant of the Triple A syndrome. *Australas Radiol* 1994;38:222–224.
- [784] Heinrichs C, Tsigos C, Deschepper J, Drews R, Collu R, Dugardeyn C, et al. Familial adrenocorticotropin unresponsiveness associated with alacrima and achalasia: biochemical and molecular studies in two siblings with clinical heterogeneity. *Eur J Pediatr* 1995;154:191–196.
- [785] Tsigos C, Arai K, Latronico AC, DiGeorge AM, Rapaport R, Chrousos GP. A novel mutation of the adrenocorticotropin receptor (ACTH-R) gene in a family with the syndrome of isolated glucocorticoid deficiency, but no ACTH-R abnormalities in two families with the triple A syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2186–2189.
- [786] Chavez M, Moreno C, Perez A, Garcia F, Solis J, Cargone A, et al. Allgrove syndrome (achalasia-alacrima-adrenal gland insufficiency): report of a case. *Rev Gastroenterol Peru* 1996;16:153–157.
- [787] Varkonyi A, Julesz J, Szuts P, Toth I, Faredin I. Simultaneous occurrence of selective ACTH deficiency, achalasia, alacrima and hyperlipoproteinemia. *Orv Hetil* 1990;131:2763–2766.
- [788] Dugardeyn C, Anooshiravani M, Christophe C, Goyens P, Perlmutter N. Achalasia-alacrima-ACTH insensitivity syndrome (Triple-A-syndrome). *J Belge Radiol* 1993;76:167–168.
- [789] Huebner A, Yoon SJ, Ozkinay F, Hilscher C, Lee H, Clark AJ, et al. Triple A syndrome—clinical aspects and molecular genetics. *Endocr Res* 2000;26:751–759.
- [790] Ziangirova GG, Bocharov VE, Malaeva LV, Olinevich VB, Sherstnev VV. Effect of ACTH4-10 on the course of inflammatory and regeneration processes in the rabbit cornea. *Vestn Oftalmol* 1997;113:26–29.
- [791] Scheving LE, Tsai TH, Pauly JE, Halberg F. Circadian effect of ACTH 1-17 on mitotic index of the corneal epithelium of BALB/C mice. *Peptides* 1983;4:183–190.
- [792] Horwath-Winter J, Fogel I, Ramschak-Schwarzer S, Hofer A, Kroisel PM. Psoriasis and hypogonadism in chronic blepharokeratoconjunctivitis. A case report. *Ophthalmologie* 2002;99:380–383.
- [793] Eckstein AK, Finkenrath A, Heiligenhaus A, Renzing-Kohler K, Esser J, Kruger C, et al. Dry eye syndrome in thyroid-associated ophthalmopathy: lacrimal expression of TSH receptor suggests involvement of TSHR-specific autoantibodies. *Acta Ophthalmol Scand* 2004;82:291–297.
- [794] Djeridane Y. Immunohistochemical evidence for the presence of vasopressin in the rat harderian gland, retina and lacrimal gland. *Exp Eye Res* 1994;59:117–120.
- [795] Bar RS, Harrison LC, Muggeo M, Gorden P, Kahn CR, Roth J. Regulation of insulin receptors in normal and abnormal physiology in humans. *Adv Intern Med* 1979;24:23–52.
- [796] Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995;16:3–34.
- [797] Miquet JG, Gonzalez L, Matos MN, Hansen CE, Louis A, Bartke A, et al. Transgenic mice overexpressing GH exhibit hepatic upregulation of GH-signaling mediators involved in cell proliferation. *J Endocrinol* 2008;198:317–330.
- [798] Gallagher EJ, LeRoith D. Minireview: IGF, insulin, and cancer. *Endocrinology* 2011;152:2546–2551.
- [799] Frank SJ, Gilliland G, Kraft AS, Arnold CS. Interaction of the growth hormone receptor cytoplasmic domain with the JAK2 tyrosine kinase. *Endocrinology* 1994;135:2228–2239.
- [800] Wang X, Darus CJ, Xu BC, Kopchick JJ. Identification of growth hormone receptor (GHR) tyrosine residues required for GHR phosphorylation and JAK2 and STAT5 activation. *Mol Endocrinol* 1996;10:1249–1260.
- [801] Kopchick JJ, Andry JM. Growth hormone (GH), GH receptor, and signal transduction. *Mol Genet Metab* 2000;71:293–314.
- [802] Humbel RE. Insulin-like growth factors I and II. *Eur J Biochem* 1990;190:445–462.
- [803] Stitt TN, Drujan D, Clarke BA, Panaro F, Timofeyeva Y, Kline WO, et al. The IGF-1/PI3K/Akt pathway prevents expression of muscle atrophy-induced ubiquitin ligases by inhibiting FOXO transcription factors. *Mol Cell* 2004;14:395–403.
- [804] Alessi DR, Andjelkovic M, Caudwell B, Cron P, Morrice N, Cohen P, et al. Mechanism of activation of protein kinase B by insulin and IGF-1. *EMBO J* 1996;15:6541–6551.
- [805] Bevan P. Insulin signalling. *J Cell Sci* 2001;114:1429–1430.
- [806] Varewijck AJ, Janssen JA. Insulin and its analogues and their affinities for the IGF1 receptor. *Endocr Relat Cancer* 2012;19:F63–F75.
- [807] Steele-Perkins G, Turner J, Edman JC, Hari J, Pierce SB, Stover C, et al. Expression and characterization of a functional human insulin-like growth factor I receptor. *J Biol Chem* 1988;263:11486–11492.
- [808] Frattali AL, Pessin JE. Relationship between alpha subunit ligand occupancy and beta subunit autophosphorylation in insulin/insulin-like growth factor-1 hybrid receptors. *J Biol Chem* 1993;268:7393–7400.
- [809] Germain-Lee EL, Janicot M, Lammers R, Ullrich A, Casella SJ. Expression of a type I insulin-like growth factor receptor with low affinity for insulin-like growth factor II. *Biochem J* 1992;281:413–417.
- [810] Narawane MA, Lee VH. IGF-I and EGF receptors in the pigmented rabbit bulbar conjunctiva. *Curr Eye Res* 1995;14:905–910.
- [811] Rocha EM, Cunha DA, Carneiro EM, Boschero AC, Saad MJA, Velloso LA. Identification of insulin in the tear film and insulin receptor and IGF-I receptor on the human ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:963–967.
- [812] Rocha EM, de MLMH, Carvalho CR, Saad MJ, Velloso LA. Characterization of the insulin-signaling pathway in lacrimal and salivary glands of rats. *Curr Eye Res* 2000;21:833–842.
- [813] Burren CP, Berka JL, Edmondson SR, Werther GA, Batch JA. Localization of mRNAs for insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF-I receptor, and IGF binding proteins in rat eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1459–1468.
- [814] Arnold DR, Moshayedi P, Schoen TJ, Jones BE, Chader GJ, Waldbillig RJ. Distribution of IGF-I and -II, IGF binding proteins (IGFBPs) and IGFBP mRNA in ocular fluids and tissues: potential sites of synthesis of IGFBPs in aqueous and vitreous. *Exp Eye Res* 1993;56:555–565.
- [815] Ding J, Wirotko B, Sullivan DA. Human growth hormone promotes corneal epithelial cell migration in vitro. *Cornea* 2015;34:686–692.
- [816] Cirelli A, Amato MC, Morreale D, Lodato G, Galluzzo A, Giordano C. Cornea in acromegalic patients as a possible target of growth hormone action. *J Endocrinol Invest* 2011;34. e30–5.
- [817] Parentin F, Pensiero S. Central corneal thickness in children with growth hormone deficiency. *Acta Ophthalmol* 2010;88:692–694.
- [818] Quaranta L, Riva I, Mazziotti G, Porcelli T, Floriani I, Katsanos A, et al. Elevated intraocular pressure in patients with acromegaly. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252:1133–1139.

- [819] Cirelli A, Morreale R, Radellini S, Cillino S, Giordano C. Corneal thickness in children with growth hormone deficiency: the effect of GH treatment. *Growth Horm IGF Res* 2014;24:150–154.
- [820] Ozkok A, Hatipoglu E, Tamcelik N, Balta B, Gundogdu AS, Ozdamar MA, et al. Corneal biomechanical properties of patients with acromegaly. *Br J Ophthalmol* 2014;98:651–657.
- [821] Altinkaynak H, Duru N, Ersoy R, Kalkan Akcay E, Ugurlu N, Cagil N, et al. Topographic and biomechanical evaluation of cornea in patients with acromegaly. *Cornea* 2015;34:65–70.
- [822] Sen E, Tutuncu Y, Balikoglu-Yilmaz M, Elgin U, Berker D, Ozturk F, et al. Corneal biomechanical properties measured by the ocular response analyzer in acromegalic patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;52:1283–1288.
- [823] Kebapcilar AG, Tatar MG, Ipekci SH, Gonulalan G, Korkmaz H, Baldane S, et al. Cornea in PCOS patients as a possible target of IGF-1 action and insulin resistance. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290:1255–1263.
- [824] Wu YC, Buckner BR, Zhu M, Cavanagh HD, Robertson DM. Elevated IGFBP3 levels in diabetic tears: a negative regulator of IGF-1 signaling in the corneal epithelium. *Ocul Surf* 2012;10:100–107.
- [825] Liu Y, Ding J. The combined effect of azithromycin and insulin-like growth factor-1 on cultured human meibomian gland epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:5596–5601.
- [826] Ding J, Liu Y, Sullivan DA. Effects of insulin and high glucose on human meibomian gland epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:7814–7820.
- [827] Shamsheer RP, Arunachalam C. A clinical study of meibomian gland dysfunction in patients with diabetes. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2015;22:462–466.
- [828] Cunha DA, Carneiro EM, Alves Mde C, Jorge AG, de Sousa MS, Boschero AC, et al. Insulin secretion by rat lacrimal glands: effects of systemic and local variables. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;289:E768–E775.
- [829] Cunha DA, de Alves MC, Stoppiglia LF, Jorge AG, Modulo CM, Carneiro EM, et al. Extra-pancreatic insulin production in rat lacrimal gland after streptozotocin-induced islet beta-cells destruction. *Biochim Biophys Acta* 2007;1770:1128–1135.
- [830] Malki LT, Dias AC, Jorge AG, Modulo CM, Rocha EM. Lacrimal gland primary acinar cell culture: the role of insulin. *Arq Bras Oftalmol* 2016;79:105–110.
- [831] Shetty R, Saeed T, Rashed H, Adeghate E, Singh J. Effect of diabetes mellitus on acinar morphology, peroxidase concentration, and release in isolated rat lacrimal glands. *Curr Eye Res* 2009;34:905–911.
- [832] Davidson EP, Coppey LJ, Yorek MA. Early loss of innervation of cornea epithelium in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats: improvement with ilepratil treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:8067–8074.
- [833] Dias AC, Batista TM, Roma LP, Modulo CM, Malki LT, Dias LC, et al. Insulin replacement restores the vesicular secretory apparatus in the diabetic rat lacrimal gland. *Arq Bras Oftalmol* 2015;78:158–163.
- [834] Adeghate E, Ponery A, Hameed R. Notes on the effect of diabetes mellitus on the morphology and function of the rat lacrimal gland (abstract). *Ocul Surf* 2005;3:542.
- [835] Alves M, Calegari VC, Cunha DA, Saad MJ, Velloso LA, Rocha EM. Increased expression of advanced glycation end-products and their receptor, and activation of nuclear factor kappa-B in lacrimal glands of diabetic rats. *Diabetologia* 2005;48:2675–2681.
- [836] Modulo CM, Jorge AG, Dias AC, Braz AM, Bertazzoli-Filho R, Jordao Jr. AA, et al. Influence of insulin treatment on the lacrimal gland and ocular surface of diabetic rats. *Endocrine* 2009;36:161–168.
- [837] Waxman DJ, O'Connor C. Growth hormone regulation of sex-dependent liver gene expression. *Mol Endocrinol* 2006;20:2613–2629.
- [838] Ling G, Sugathan A, Mazor T, Fraenkel E, Waxman DJ. Unbiased, genome-wide in vivo mapping of transcriptional regulatory elements reveals sex differences in chromatin structure associated with sex-specific liver gene expression. *Mol Cell Biol* 2010;30:5531–5544.
- [839] Meinhardt UJ, Ho KK. Modulation of growth hormone action by sex steroids. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:413–422.
- [840] Jorgensen JO, Christensen JJ, Krag M, Fisker S, Ovesen P, Christiansen JS. Serum insulin-like growth factor I levels in growth hormone-deficient adults: influence of sex steroids. *Horm Res* 2004;62(Suppl 1):73–76.
- [841] Chowen JA, Frago LM, Argente J. The regulation of GH secretion by sex steroids. *Eur J Endocrinol* 2004;151(Suppl 3):U95–U100.
- [842] Godsland IF, Gangar K, Walton C, Cust MP, Whitehead MI, Wynn V, et al. Insulin resistance, secretion, and elimination in postmenopausal women receiving oral or transdermal hormone replacement therapy. *Metabolism* 1993;42:846–853.
- [843] Bertoli A, De Pirro R, Fusco A, Greco AV, Magnatta R, Lauro R. Differences in insulin receptors between men and menstruating women and influence of sex hormones on insulin binding during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:246–250.
- [844] Coksuer H, Ozcura F, Oghan F, Haliloglu B, Karatas S. Effects of hyperandrogenism on tear function and tear drainage in patients with polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med* 2011;56:65–70.
- [845] Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E, Lifshitz A. Insulin sensitivity and sex steroid hormone levels during the menstrual cycle in healthy women with non-insulin-dependent diabetic parents. *Gynecol Obstet Invest* 1998;46:187–190.
- [846] De Paiva CS, Rocha EM. Sjögren syndrome: what and where are we looking for? *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26:517–525.
- [847] Makino S, Kunimoto K, Muraoka Y, Mizushima Y, Katagiri K, Tochino Y. Breeding of a non-obese, diabetic strain of mice. *Jikken Dobutsu* 1980;29:1–13.
- [848] Makino S, Kunimoto K, Muraoka Y, Katagiri K. Effect of castration on the appearance of diabetes in NOD mouse. *Jikken Dobutsu* 1981;30:137–140.
- [849] Migliaccio A, Di Domenico M, Castoria G, de Falco A, Bontempo P, Nola E, et al. Tyrosine kinase/p21ras/MAP-kinase pathway activation by estradiol-receptor complex in MCF-7 cells. *EMBO J* 1996;15:1292–1300.
- [850] Lange CA, Richer JK, Shen T, Horwitz KB. Convergence of progesterone and epidermal growth factor signaling in breast cancer. Potentiation of mitogen-activated protein kinase pathways. *J Biol Chem* 1998;273:31308–31316.
- [851] Arici C, Hatipoglu E, Iskeleli G, Sultan P, Yuksel C, Gundogdu S, et al. Tear osmolarity and tear function changes in patients with acromegaly. *Curr Eye Res* 2015;40:863–869.
- [852] Mavragani CP, Fragoulis GE, Moutsopoulos HM. Endocrine alterations in primary Sjögren's syndrome: an overview. *J Autoimmun* 2012;39:354–358.
- [853] Katz J, Stavropoulos F, Cohen D, Robledo J, Stewart C, Heft M. IGF-1 and insulin receptor expression in the minor salivary gland tissues of Sjögren's syndrome and mucocleas-immunohistochemical study. *Oral Dis* 2003;9:7–13.
- [854] Markopoulos AK, Pouloupoulos AK, Kayavis I, Papanayotou P. Immunohistochemical detection of insulin-like growth factor-1 in the labial salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *Oral Dis* 2000;6:31–34.
- [855] de Wilde MA, Goverde AJ, Veltman-Verhulst SM, Eijkemans MJ, Franx A, Fauser BC, et al. Insulin action in women with polycystic ovary syndrome and its relation to gestational diabetes. *Hum Reprod* 2015;30:1447–1453.
- [856] Bosco C, Crawley D, Adolfsson J, Rudman S, Van Hemelrijck M. Quantifying the evidence for the risk of metabolic syndrome and its components following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0117344.
- [857] Dati E, Baroncelli GI, Mora S, Russo G, Baldinotti F, Parrini D, et al. Body composition and metabolic profile in women with complete androgen insensitivity syndrome. *Sex Dev* 2009;3:188–193.
- [858] Navarro G, Allard C, Xu W, Mauvais-Jarvis F. The role of androgens in metabolism, obesity, and diabetes in males and females. *Obesity (Silver Spring)* 2015;23:713–719.
- [859] Aydın Y, Hassa H, Burkankulu D, Arslantas D, Sayiner D, Ozerdogan N. What is the risk of metabolic syndrome in adolescents with normal BMI who have polycystic ovary syndrome? *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015;28:271–274.
- [860] Cohen BD, Baker DA, Soderstrom C, Tkalecic G, Rossi AM, Miller PE, et al. Combination therapy enhances the inhibition of tumor growth with the fully human anti-type 1 insulin-like growth factor receptor monoclonal antibody CP-751,871. *Clin Cancer Res* 2005;11:2063–2073.
- [861] Rocha EM, Fernandes MLA, Velloso LA. Insulin signaling in the aging nervous system. *Adv Cell Aging Gerontol* 2004;16:107–132.
- [862] Alves M, Cunha DA, Calegari VC, Saad MJ, Boschero AC, Velloso LA, et al. Nuclear factor-kappaB and advanced glycation end-products expression in lacrimal glands of aging rats. *J Endocrinol* 2005;187:159–166.
- [863] Rocha EM, Carvalho CR, Saad MJ, Velloso LA. The influence of ageing on the insulin signalling system in rat lacrimal and salivary glands. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81:639–645.
- [864] Batista TM, Tomiyoshi LM, Dias AC, Roma LP, Modulo CM, Malki LT, et al. Age-dependent changes in rat lacrimal gland anti-oxidant and vesicular related protein expression profiles. *Mol Vis* 2012;18:194–202.
- [865] Tsubota K, Kawashima M, Inaba T, Dogru M, Matsumoto Y, Ishida R, et al. The antiaging approach for the treatment of dry eye. *Cornea* 2012;31(Suppl 1):S3–S8.
- [866] Blüher M, Kahn BB, Kahn CR. Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue. *Science* 2003;299:572–574.
- [867] Smith Jr. DL, Nagy TR, Allison DB. Calorie restriction: what recent results suggest for the future of ageing research. *Eur J Clin Invest* 2010;40:440–450.
- [868] Chandrasekar B, McGuff HS, Aufdermorte TB, Troyer DA, Talal N, Fernandes G. Effects of calorie restriction on transforming growth factor beta 1 and proinflammatory cytokines in murine Sjögren's syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 1995;76:291–296.
- [869] Wang C, Peng Y, Pan S, Li L. Effect of insulin-like growth factor-1 on corneal surface ultrastructure and nerve regeneration of rabbit eyes after laser in situ keratomileusis. *Neurosci Lett* 2014;558:169–174.
- [870] Akinci A, Cetinkaya E, Aycan Z. Dry eye syndrome in diabetic children. *Eur J Ophthalmol* 2007;17:873–878.
- [871] Imam S, Elagin RB, Jaume JC. Diabetes-associated dry eye syndrome in a new humanized transgenic model of type 1 diabetes. *Mol Vis* 2013;19:1259–1267.
- [872] Grus FH, Sabuncuo P, Dick HB, Augustin AJ, Pfeiffer N. Changes in the tear proteins of diabetic patients. *BMC Ophthalmol* 2002;2:4.
- [873] Dogru M, Katakami C, Inoue M. Tear function and ocular surface changes in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 2001;108:586–592.
- [874] Dogru M. Tear secretion and tear film function in insulin dependent diabetics. *Br J Ophthalmol* 2000;84:1210.
- [875] Goebbels M. Tear secretion and tear film function in insulin dependent diabetics. *Br J Ophthalmol* 2000;84:19–21.
- [876] Alves M, Reinach PS, Paula JS, Vellasco e Cruz AA, Bachette L,



Faustino J, et al. Comparison of diagnostic tests in distinct well-defined conditions related to dry eye disease. *PLoS One* 2014;9:e97921.

DRAFT

- [877] Walsh NP, Fortes MB, Raymond-Barker P, Bishop C, Owen J, Tye E, et al. Is whole-body hydration an important consideration in dry eye? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:6622–6627.
- [878] Gilpin DA, Barrow RE, Rutan RL, Broemeling L, Herndon DN. Recombinant human growth hormone accelerates wound healing in children with large cutaneous burns. *Ann Surg* 1994;220:19–24.
- [879] Herndon DN, Hawkins HK, Nguyen TT, Pierre E, Cox R, Barrow RE. Characterization of growth hormone enhanced donor site healing in patients with large cutaneous burns. *Ann Surg* 1995;221:56–59. 649–56; discussion.
- [880] Decker D, Springer W, Tolba R, Lauschke H, Himer A, von Ruecker A. Perioperative treatment with human growth hormone down-regulates apoptosis and increases superoxide production in PMN from patients undergoing infrarenal abdominal aortic aneurysm repair. *Growth Horm IGF Res* 2005;15:193–199.
- [881] Garcia-Esteso F, Pascual G, Garcia-Honduvilla N, Gallardo A, San Roman J, Bellon JM, et al. Histological evaluation of scar tissue inflammatory response: the role of hGH in diabetic rats. *Histol Histopathol* 2005;20:53–57.
- [882] Garcia-Esteso F, Pascual G, Gallardo A, San-Roman J, Bujan J, Bellon JM. A biodegradable copolymer for the slow release of growth hormone expedites scarring in diabetic rats. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2007;81:291–304.
- [883] Wirostko B, Rafii M, Sullivan DA, Morelli J, Ding J. Novel therapy to treat corneal epithelial defects: A hypothesis with growth hormone. *Ocul Surf* 2015;13:204–212. e1.
- [884] Berthaut A, Mirshahi P, Benabbou N, Ducros E, Agra A, Therwath A, et al. Insulin growth factor promotes human corneal fibroblast network formation in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:7647–7653.
- [885] Etheredge L, Kane BP, Valkov N, Adams S, Birk DE, Hassell JR. Enhanced cell accumulation and collagen processing by keratocytes cultured under agarose and in media containing IGF-1, TGF-beta or PDGF. *Matrix Biol* 2010;29:519–524.
- [886] Izumi K, Kurosaka D, Iwata T, Oguchi Y, Tanaka Y, Mashima Y, et al. Involvement of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 in corneal fibroblasts during corneal wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:591–598.
- [887] Jester JV, Ho-Chang J. Modulation of cultured corneal keratocyte phenotype by growth factors/cytokines control in vitro contractility and extracellular matrix contraction. *Exp Eye Res* 2003;77:581–592.
- [888] Andresen JL, Ehlers N. Chemotaxis of human keratocytes is increased by platelet-derived growth factor-BB, epidermal growth factor, transforming growth factor-alpha, acidic fibroblast growth factor, insulin-like growth factor-I, and transforming growth factor-beta. *Curr Eye Res* 1998;17:79–87.
- [889] Trosan P, Svobodova E, Chudickova M, Krulova M, Zajicova A, Holan V. The key role of insulin-like growth factor I in limbal stem cell differentiation and the corneal wound-healing process. *Stem Cells Dev* 2012;21:3341–3350.
- [890] Ueno H, Hattori T, Kumagai Y, Suzuki N, Ueno S, Takagi H. Alterations in the corneal nerve and stem/progenitor cells in diabetes: preventive effects of insulin-like growth factor-1 treatment. *Int J Endocrinol* 2014;2014:312401.
- [891] Feldman ST, Gately D, Seely BL, Schonthal A, Feramisco JR. Stimulation of DNA synthesis and c-fos expression in corneal endothelium by insulin or insulin-like growth factor-I. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:2105–2111.
- [892] Hyldahl L. Control of cell proliferation in the human embryonic cornea: an autoradiographic analysis of the effect of growth factors on DNA synthesis in endothelial and stromal cells in organ culture and after explantation in vitro. *J Cell Sci* 1986;83:1–21.
- [893] Choi SH, Kay EP, Oh DS, Gu X, Smith RE. Insulin-like growth factor-I promotes cell proliferation in the absence of modulation of collagen phenotypes and utilizes IRS-1, not PLC-gamma 1, in corneal endothelial cells. *Curr Eye Res* 1995;14:669–676.
- [894] Yamada N, Yanai R, Inui M, Nishida T. Sensitizing effect of substance P on corneal epithelial migration induced by IGF-1, fibronectin, or interleukin-6. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:833–839.
- [895] Yamada N, Yanai R, Kawamoto K, Nagano T, Nakamura M, Inui M, et al. Promotion of corneal epithelial wound healing by a tetrapeptide (SSSR) derived from IGF-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3286–3292.
- [896] Nishida T, Nakamura M, Ofuji K, Reid TW, Mannis MJ, Murphy CJ. Synergistic effects of substance P with insulin-like growth factor-1 on epithelial migration of the cornea. *J Cell Physiol* 1996;169:159–166.
- [897] Nagano T, Nakamura M, Nakata K, Yamaguchi T, Takase K, Okahara A, et al. Effects of substance P and IGF-1 in corneal epithelial barrier function and wound healing in a rat model of neurotrophic keratopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3810–3815.
- [898] Nakamura M, Kawahara M, Nakata K, Nishida T. Restoration of corneal epithelial barrier function and wound healing by substance P and IGF-1 in rats with capsaicin-induced neurotrophic keratopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2937–2940.
- [899] Nakamura M, Kawahara M, Morishige N, Chikama T, Nakata K, Nishida T. Promotion of corneal epithelial wound healing in diabetic rats by the combination of a substance P-derived peptide (FGLM-NH2) and insulin-like growth factor-1. *Diabetologia* 2003;46:839–842.
- [900] Nakamura M, Ofuji K, Chikama T, Nishida T. Combined effects of substance P and insulin-like growth factor-1 on corneal epithelial wound closure of rabbit in vivo. *Curr Eye Res* 1997;16:275–278.
- [901] Chikamoto N, Chikama T, Yamada N, Nishida T, Ishimitsu T, Kamiya A. Efficacy of substance P and insulin-like growth factor-1 peptides for preventing postsurgical superficial punctate keratopathy in diabetic patients. *Jpn J Ophthalmol* 2009;53:464–469.
- [902] Yamada N, Matsuda R, Morishige N, Yanai R, Chikama TI, Nishida T, et al. Open clinical study of eye-drops containing tetrapeptides derived from substance P and insulin-like growth factor-1 for treatment of persistent corneal epithelial defects associated with neurotrophic keratopathy. *Br J Ophthalmol* 2008;92:896–900.
- [903] Nishida T, Chikama T, Morishige N, Yanai R, Yamada N, Saito J. Persistent epithelial defects due to neurotrophic keratopathy treated with a substance p-derived peptide and insulin-like growth factor 1. *Jpn J Ophthalmol* 2007;51:442–447.
- [904] Yanai R, Nishida T, Chikama T, Morishige N, Yamada N, Sonoda KH. Potential New Modes of Treatment of Neurotrophic Keratopathy. *Cornea* 2015;34(Suppl 11):S121–S127.
- [905] Nakamura M, Chikama T, Nishida T. Participation of p38 MAP kinase, but not p44/42 MAP kinase, in stimulation of corneal epithelial migration by substance P and IGF-1. *Curr Eye Res* 2005;30:825–834.
- [906] Robertson DM, Zhu M, Wu YC. Cellular distribution of the IGF-1R in corneal epithelial cells. *Exp Eye Res* 2012;94:179–186.
- [907] Wu YC, Zhu M, Robertson DM. Novel nuclear localization and potential function of insulin-like growth factor-1 receptor/insulin receptor hybrid in corneal epithelial cells. *PLoS One* 2012;7:e42483.
- [908] Lee HK, Lee JH, Kim M, Kariya Y, Miyazaki K, Kim EK. Insulin-like growth factor-1 induces migration and expression of laminin-5 in cultured human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:873–882.
- [909] Ofuji K, Nakamura M, Nishida T. Signaling regulation for synergistic effects of substance P and insulin-like growth factor-1 or epidermal growth factor on corneal epithelial migration. *Jpn J Ophthalmol* 2000;44:1–8.
- [910] McDermott AM, Kern TS, Reid TW, Russell P, Murphy CJ. Effect of substance P, insulin-like growth factor-1 and vasoactive intestinal polypeptide on corneal re-epithelialization in galactosemic rats. *Curr Eye Res* 1998;17:1143–1149.
- [911] Hassell JR, Kane BP, Etheredge LT, Valkov N, Birk DE. Increased stromal extracellular matrix synthesis and assembly by insulin activated bovine keratocytes cultured under agarose. *Exp Eye Res* 2008;87:604–611.
- [912] Ko JA, Yanai R, Nishida T. IGF-1 released by corneal epithelial cells induces up-regulation of N-cadherin in corneal fibroblasts. *J Cell Physiol* 2009;221:254–261.
- [913] Soltau JB, McLaughlin BJ. Effects of growth factors on wound healing in serum-deprived kitten corneal endothelial cell cultures. *Cornea* 1993;12:208–215.
- [914] Lyu J, Lee KS, Joo CK. Transactivation of EGFR mediates insulin-stimulated ERK1/2 activation and enhanced cell migration in human corneal epithelial cells. *Mol Vis* 2006;12:1403–1410.
- [915] Yanai R, Yamada N, Inui M, Nishida T. Correlation of proliferative and anti-apoptotic effects of HGF, insulin, IGF-1, IGF-2, and EGF in SV40-transformed human corneal epithelial cells. *Exp Eye Res* 2006;83:76–83.
- [916] Shanley LJ, McCaig CD, Forrester JV, Zhao M. Insulin, not leptin, promotes in vitro cell migration to heal monolayer wounds in human corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1088–1094.
- [917] Saghizadeh M, Kramerov AA, Tajbakhsh J, Aoki AM, Wang C, Chai NN, et al. Proteinase and growth factor alterations revealed by gene microarray analysis of human diabetic corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:3604–3615.
- [918] Klocek MS, Sassani JW, McLaughlin PJ, Zagon IS. Naltrexone and insulin are independently effective but not additive in accelerating corneal epithelial healing in type I diabetic rats. *Exp Eye Res* 2009;89:686–692.
- [919] Zagon IS, Klocek MS, Sassani JW, McLaughlin PJ. Use of topical insulin to normalize corneal epithelial healing in diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1082–1088.
- [920] Zagon IS, Sassani JW, McLaughlin PJ. Insulin treatment ameliorates impaired corneal reepithelialization in diabetic rats. *Diabetes* 2006;55:1141–1147.
- [921] Naeser P. Insulin receptors in human ocular tissues. Immunohistochemical demonstration in normal and diabetic eyes. *Ups J Med Sci* 1997;102:35–40.
- [922] Ishiko S, Yoshida A, Mori F, Abiko T, Kitaya N, Konno S, et al. Corneal and lens autofluorescence in young insulin-dependent diabetic patients. *Ophthalmologica* 1998;212:301–305.
- [923] Bueno EM, Saedi N, Melotti S, Ruberti JW. Effect of serum and insulin modulation on the organization and morphology of matrix synthesized by bovine corneal stromal cells. *Tissue Eng Part A* 2009;15:3559–3573.
- [924] Musselmann K, Kane B, Alexandrou B, Hassell JR. Stimulation of collagen synthesis by insulin and proteoglycan accumulation by ascorbate in bovine keratocytes in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:5260–5266.
- [925] Bartlett JD, Slusser TG, Turner-Henson A, Singh KP, Atchison JA, Pillion DJ. Toxicity of insulin administered chronically to human eye in vivo. *J Ocul Pharmacol* 1994;10:101–107.
- [926] Bartlett JD, Turner-Henson A, Atchison JA, Woolley TW, Pillion DJ. Insulin administration to the eyes of normoglycemic human volunteers. *J Ocul Pharmacol* 1994;10:683–690.

- [927] Hatou S, Yamada M, Akune Y, Mochizuki H, Shiraishi A, Joko T, et al. Role of insulin in regulation of Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-dependent ATPase activity and pump function in corneal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:3935–3942.
- [928] Schultz G, Cipolla L, Whitehouse A, Eiferman R, Woost P, Jumblatt M. Growth factors and corneal endothelial cells: III. Stimulation of adult human corneal endothelial cell mitosis in vitro by defined mitogenic agents. *Cornea* 1992;11:20–27.
- [929] Crow JM, Lima PH, Agapitos PJ, Nelson JD. Effects of insulin and EGF on DNA synthesis in bovine endothelial cultures: flow cytometric analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:128–133.
- [930] Chen DK, Frizzi KE, Guernsey LS, Ladit K, Mizisin AP, Calcutt NA. Repeated monitoring of corneal nerves by confocal microscopy as an index of peripheral neuropathy in type-1 diabetic rodents and the effects of topical insulin. *J Peripher Nerv Syst* 2013;18:306–315.
- [931] Saragas S, Arffa R, Rabin B, Kronish J, Miller D, Mayman C. Reversal of wound strength retardation by addition of insulin to corticosteroid therapy. *Ann Ophthalmol* 1985;17:428–430.
- [932] Woost PG, Brightwell J, Eiferman RA, Schultz GS. Effect of growth factors with dexamethasone on healing of rabbit corneal stromal incisions. *Exp Eye Res* 1985;40:47–60.
- [933] Leite SC, de Castro RS, Alves M, Cunha DA, Correa ME, da Silveira LA, et al. Risk factors and characteristics of ocular complications, and efficacy of autologous serum tears after hematopoietic progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transpl* 2006;38:223–227.
- [934] Mac Cord Medina F, Silvestre de Castro R, Leite SC, Rocha EM, de Melo Rocha G. Management of dry eye related to systemic diseases in childhood and longterm follow-up. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:739–744.
- [935] Rocha EM, Pelegrino FSA, de Paiva CS, Vigorito AC, de Souza CA. GVHD dry eyes treated with autologous serum tears. *Bone Marrow Transpl* 2000;25:1101–1103.
- [936] Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy report. *Ocul Surf* 2017;15:575–628.
- [937] Shantha TR, Shantha EM, Shantha JG. New methods of treating dry eye syndrome. Google Patent No.: US 2012/0003296A1; 2012.
- [938] Rocha EM, Boschero AC, Cunha DA, Carneiro EM, Velloso LA, Saad MJ. Eyedrop formula of insulin for dry eye treatment. 2004. PI0401186-4.
- [939] Lopez RF, Rocha EM, Cruz EL, Cazarim MS. Microparticles, methods of production, ophthalmic composition, and use. 2015. BR 1020150058560. Brazil.
- [940] Storckenfeldt L, Schofield PN, Engstrom W. Stimulatory effect of insulin like growth factor II on DNA synthesis in the human embryonic cornea. *Cell Biol Int Rep* 1991;15:1217–1223.
- [941] Musselmann K, Kane BP, Alexandrou B, Hassell JR. IGF-II is present in bovine corneal stroma and activates keratocytes to proliferate in vitro. *Exp Eye Res* 2008;86:506–511.
- [942] Bohnsack RN, Warejcka DJ, Wang L, Gillespie SR, Bernstein AM, Twining SS, et al. Expression of insulin-like growth factor 2 receptor in corneal keratocytes during differentiation and in response to wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:7697–7708.
- [943] Jiang Y, Ju Z, Zhang J, Liu X, Tian J, Mu G. Effects of insulin-like growth factor 2 and its receptor expressions on corneal repair. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:10185–10191.
- [944] Dias AC, Modulo CM, Jorge AG, Braz AM, Jordao Jr. AA, Filho RB, et al. Influence of thyroid hormone on thyroid hormone receptor beta-1 expression and lacrimal gland and ocular surface morphology. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:3038–3042.
- [945] Thomas O, Mahe M, Campion L, Bourdin S, Milpied N, Brunet G, et al. Long-term complications of total body irradiation in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:125–131.
- [946] Brent GA. The molecular basis of thyroid hormone action. *N Engl J Med* 1994;331:847–853.
- [947] Sawas-Dimopoulou C, Papanastasiou E, Angelis A, Toubanakis N, Margaritis L. Tissue localization of [125I]triiodothyronine in the periorbital area of mice: a microautoradiographic study. *Int J Rad Appl Instrum B* 1992;19:627–637.
- [948] Coll J, Anglada J, Tomas S, Reth P, Goday A, Millan M, et al. High prevalence of subclinical Sjögren's syndrome features in patients with autoimmune thyroid disease. *J Rheumatol* 1997;24:1719–1724.
- [949] Wang TJ, Wang JJ, Hu CC, Lin HC. Comorbidities of dry eye disease: a nationwide population-based study. *Acta Ophthalmol* 2012;90:663–668.
- [950] Rocha EM, Mantelli F, Nominato LF, Bonini S. Hormones and dry eye syndrome: an update on what we do and don't know. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24:348–355.
- [951] D'Arbonneau F, Ansart S, Le Berre R, Dueymes M, Youinou P, Pennec YL. Thyroid dysfunction in primary Sjögren's syndrome: a long-term followup study. *Arthritis Rheum* 2003;49:804–809.
- [952] Bartley GB, Fatourech V, Kadras EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, et al. Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol* 1996;121:284–290.
- [953] Bartley GB, Fatourech V, Kadras EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, et al. Long-term follow-up of Graves ophthalmopathy in an incidence cohort. *Ophthalmology* 1996;103:958–962.
- [954] Achtsidis V, Tentolouris N, Theodoropoulou S, Panagiotidis D, Vaikoussis E, Saldana M, et al. Dry eye in Graves ophthalmopathy: correlation with corneal hypoesthesia. *Eur J Ophthalmol* 2013;23:473–479.
- [955] Hoffman RA, Wertz P, Habeeb P. Harderian glands of golden hamsters: morphological and biochemical responses to thyroid hormones. *J Comp Physiol B* 1989;159:293–299.
- [956] Lazar MA. Thyroid hormone receptors: multiple forms, multiple possibilities. *Endocr Rev* 1993;14:184–193.
- [957] Goolamali SK, Evered D, Shuster S. Thyroid disease and sebaceous function. *Br Med J* 1976;1:432–433.
- [958] McGrogan A, Seaman HE, Wright JW, de Vries CS. The incidence of autoimmune thyroid disease: a systematic review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:687–696.
- [959] Gilbard JP, Farris RL. Ocular surface drying and tear film osmolarity in thyroid eye disease. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1983;61:108–116.
- [960] Matheis N, Grus FH, Breitenfeld M, Knych I, Funke S, Pitz S, et al. Proteomics differentiate between thyroid-associated orbitopathy and dry eye syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:2649–2656.
- [961] Short SE, Yang YC, Jenkins TM. Sex, gender, genetics, and health. *Am J Public Health* 2013;103(Suppl 1):S93–S101.
- [962] Wong RK, Wong ML, Chan YH, Feng Z, Wai CT, Yeoh KG. Gender differences in predictors of colorectal cancer screening uptake: a national cross sectional study based on the health belief model. *BMC Public Health* 2013;13:677.
- [963] Wallace PM, Suzuki R. Regional, racial, and gender differences in colorectal cancer screening in middle-aged African-Americans and Whites. *J Cancer Educ* 2012;27:703–708.
- [964] Vasquez C, Lioznov D, Nikolaenko S, Yatsishin S, Lesnikova D, Cox D, et al. Gender disparities in HIV risk behavior and access to health care in St. Petersburg, Russia. *AIDS Patient Care STDS* 2013;27:304–310.
- [965] Parent MC, Torrey C, Michaels MS. HIV testing is so gay": the role of masculine gender role conformity in HIV testing among men who have sex with men. *J Couns Psychol* 2012;59:465–470.
- [966] Yue L, Yu PM, Zhao DH, Wu DY, Zhu GX, Wu XY, et al. Determinants of quality of life in people with epilepsy and their gender differences. *Epilepsy Behav* 2011;22:692–696.
- [967] Elliott JO, Mares AS. Gender differences in quality of life among Canadian adults with epilepsy. *Epilepsy Res* 2012;100:42–48.
- [968] Colella TJ, Gravely S, Marzolini S, Grace SL, Francis JA, Oh P, et al. Sex bias in referral of women to outpatient cardiac rehabilitation? A meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:423–441.
- [969] Thomas JF, Temple JR, Perez N, Rupp R. Ethnic and gender disparities in needed adolescent mental health care. *J Health Care Poor Underserved* 2011;22:101–110.
- [970] Gibbons SW, Barnett SD, Hickling EJ, Herbig-Wall PL, Watts DD. Stress, coping, and mental health-seeking behaviors: gender differences in OEF/OIF health care providers. *J Trauma Stress* 2012;25:115–119.
- [971] Chapa DW, Akintade B, Thomas SA, Friedmann E. Gender differences in stroke, mortality, and hospitalization among patients with atrial fibrillation: A systematic review. *Heart Lung* 2015;44:189–198.
- [972] Shrestha AD, Kosalram K, Gopichandran V. Gender difference in care of type 2 diabetes. *JNMA J Nepal Med Assoc* 2013;52:245–250.
- [973] Peek ME. Gender differences in diabetes-related lower extremity amputations. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469:1951–1955.
- [974] Schiebinger L, Stefanick ML. Gender matters in biological research and medical practice. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:136–138.
- [975] Courtright P, West SK. Contribution of sex-linked biology and gender roles to disparities with trachoma. *Emerg Infect Dis* 2004;10:2012–2016.
- [976] Pili K, Kastelan S, Karabatic M, Kasun B, Culig B. Dry eye in contact lens wearers as a growing public health problem. *Psychiatr Danub* 2014;26(Suppl 3):528–532.
- [977] Nichols JJ, Sinnott LT. Tear film, contact lens, and patient-related factors associated with contact lens-related dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1319–1328.
- [978] Cumberland PM, Chianca A, Rahi JS, Eyes UKB, Vision C. Laser refractive surgery in the UK Biobank study: Frequency, distribution by sociodemographic factors, and general health, happiness, and social participation outcomes. *J Cataract Refract Surg* 2015;41:2466–2475.
- [979] Wang B, Naidu RK, Chu R, Dai J, Qu X, Zhou H. Dry eye disease following refractive surgery: A 12-month follow-up of SMILE versus FS-LASIK in high myopia. *J Ophthalmol* 2015;2015:132417.
- [980] Shtein RM. Post-LASIK dry eye. *Expert Rev Ophthalmol* 2011;6:575–582.
- [981] Levitt AE, Galor A, Weiss JS, Felix ER, Martin ER, Patin DJ, et al. Chronic dry eye symptoms after LASIK: parallels and lessons to be learned from other persistent post-operative pain disorders. *Mol Pain* 2015;11:21.
- [982] Dohlman TH, Lai EC, Ciralsky JB. Dry eye disease after refractive surgery. *Int Ophthalmol Clin* 2016;56:101–110.
- [983] Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C, Efron N, Hirayama M, Horwath-Winter J, et al. TFOS DEWS II Iatrogenic report. *Ocul Surf* 2017;15:511–538.
- [984] Wyatt KD, Branda ME, Inselman JW, Ting HH, Hess EP, Montori VM, et al. Gender of patients and clinicians and their effect on shared decision making: a participant-level meta-analysis. *BMC Med* 2014;14:81.
- [985] Deepmala D, Franz L, Aponte C, Agrawal M, Jiang W. Identification of provider characteristics influencing prescription of analgesics: a systematic literature review. *Pain Pract* 2013;13:504–513.

- [986] Mogil JS. Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:859–866.
- [987] Ruau D, Liu LY, Clark JD, Angst MS, Butte AJ. Sex differences in reported pain across 11,000 patients captured in electronic medical records. *J Pain* 2012;13:228–234.
- [988] Vierhaus M, Lohaus A, Schmitz AK. Sex, gender, coping, and self-efficacy: mediation of sex differences in pain perception in children and adolescents. *Eur J Pain* 2011;15(621):e1–8.
- [989] Schmitz AK, Vierhaus M, Lohaus A. Pain tolerance in children and adolescents: sex differences and psychosocial influences on pain threshold and endurance. *Eur J Pain* 2013;17:124–131.
- [990] Institute of Medicine (US) Committee on Advancing Pain Research Care and Education. *Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research*. Washington, DC: National Academies Press (US); 2011.
- [991] Racine M, Castarlenas E, de la Vega R, Tome-Pires C, Sole E, Miro J, et al. Sex differences in psychological response to pain in patients with fibromyalgia syndrome. *Clin J Pain* 2015;31:425–432.
- [992] Otto MW, Dougher MJ. Sex differences and personality factors in responsivity to pain. *Percept Mot Skills* 1985;61:383–390.
- [993] Liu NJ, Schnell S, Wessendorf MW, Gintzler AR. Sex, pain, and opioids: interdependent influences of sex and pain modality on dynorphin-mediated antinociception in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2013;344:522–530.
- [994] Hagiwara H, Ishida M, Arita J, Mitsushima D, Takahashi T, Kimura F, et al. The cAMP response element-binding protein in the bed nucleus of the stria terminalis modulates the formalin-induced pain behavior in the female rat. *Eur J Neurosci* 2009;30:2379–2386.
- [995] Hagiwara H, Funabashi T, Akema T, Kimura F. Sex-specific differences in pain response by dopamine in the bed nucleus of the stria terminalis in rats. *Neuroreport* 2013;24:181–185.
- [996] Acosta-Rua AJ, Cannon RL, Yeziarski RP, Vierck CJ. Sex differences in effects of excitotoxic spinal injury on below-level pain sensitivity. *Brain Res* 2011;1419:85–96.
- [997] Yu HY, Tang FI, Yeh MC, Kuo BI, Yu S. Use, perceived effectiveness, and gender differences of pain relief strategies among the community-dwelling elderly in Taiwan. *Pain Manag Nurs* 2011;12:41–49.
- [998] Ono R, Higashi T, Takahashi O, Tokuda Y, Shimbo T, Endo H, et al. Sex differences in the change in health-related quality of life associated with low back pain. *Qual Life Res* 2012;21:1705–1711.
- [999] Bernardes SF, Costa M, Carvalho H. Engendering pain management practices: the role of physician sex on chronic low-back pain assessment and treatment prescriptions. *J Pain* 2013;14:931–940.
- [1000] Veldhuijzen DS, Karhof S, Leenders ME, Karsch AM, van Wijck AJ. Impact of physicians' sex on treatment choices for low back pain. *Pain Pract* 2013;13:451–458.

The Ocular Surface 15 (2017) 334–365



Contents lists available at ScienceDirect

## The Ocular Surface

journal homepage: [www.theocularsurface.com](http://www.theocularsurface.com)



## TFOS DEWS II 流行病学报告



Fiona Stapleton, MCOptom, PhD <sup>a, 1, \*</sup>, Monica Alves, MD, PhD <sup>b</sup>, Vatinée Y. Bunya, MD <sup>c</sup>,  
Isabelle Jalbert, OD, PhD <sup>a</sup>, Kaevalin Lekhanont, MD <sup>d</sup>, Florence Malet, MD <sup>e</sup>,  
Kyung-Sun Na, MD, PhD <sup>f</sup>, Debra Schaumberg, ScD, OD <sup>g, h</sup>, Miki Uchino, MD, PhD <sup>i</sup>,  
Jelle Vehof, MD, PhD <sup>j, k, l</sup>, Eloy Viso, MD, PhD <sup>m</sup>, Susan Vitale, PhD, MHS <sup>n</sup>,  
Lyndon Jones, FCOptom, PhD <sup>o</sup>

<sup>a</sup> School of Optometry and Vision Science, UNSW Sydney, Sydney, NSW, Australia

<sup>b</sup> University of Campinas, Discipline of Ophthalmology, Faculty of Medical Sciences, Brazil

<sup>c</sup> Scheie Eye Institute, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

<sup>d</sup> Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

<sup>e</sup> Pellegrin Hospital, Bordeaux, 33000, France

<sup>f</sup> Department of Ophthalmology, Yeouido St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, South Korea

<sup>g</sup> Department of Epidemiology, Harvard TH Chan School of Public Health, USA

<sup>h</sup> John A. Moran Eye Center, Department of Ophthalmology and Visual Sciences, University of Utah School of Medicine, USA

<sup>i</sup> Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>j</sup> Department of Twin Research & Genetic Epidemiology, King's College London, St Thomas' Hospital, London, United Kingdom

<sup>k</sup> Department of Ophthalmology, King's College London, St Thomas' Hospital, London, United Kingdom

<sup>l</sup> Departments of Ophthalmology and Epidemiology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

<sup>m</sup> Department of Ophthalmology, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, Spain

<sup>n</sup> Division of Epidemiology and Clinical Applications, National Eye Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

<sup>o</sup> Centre for Contact Lens Research, School of Optometry and Vision Science, University of Waterloo, Waterloo, Ontario, Canada

### ARTICLE INFO

### 摘要

#### Article history:

收稿日期: 2017年4月29日

接受日期: 2017年5月2日

#### 关键词:

干眼病  
发病率  
自然病程  
患病率  
生活质量  
调查问卷  
危险因素  
社会成本

本小组委员会对于眼病 (DED) 流行病学研究报告的患病率、发病率、危险因素、自然病程、致残率和调查问卷进行了综述。一项对已发表患病率数据的荟萃分析评估了年龄和性别对 DED 的影响, 并进行了全球患病率绘图。DED 患病率范围为 5~50%, 体征的患病率高于症状且变异性更强。在青年和赤道南部人群中, DED 患病率研究极少。荟萃分析证实, DED 患病率随年龄的增长而增加, 但每十年中的体征患病率的增加高于症状。女性 DED 患病率高于男性, 尽管该差异仅在高龄组才变得显著。危险因素以两种方式进行分组, 一为可/不可修正组, 另一组分为一致的, 可能的, 和不确定的三类。亚洲种族是一个独立的危险因素。DED 对视力、生活质量、工作生产效率的影响, 疼痛对患者生理及心理的影响均不容忽视。DED 的经济负担, 尤其是工作生产效率降低而造成的经济损失相亦当大。评估 DED 的调查问卷的用途不尽相同。未来的研究应对不同严重程度 DED 的患病率、不同人群的发病率以及疾病的潜在危险因素 (如, 青年和数字设备的使

用)加以验证。地理空间绘图可阐明气候、环境和社会经济因素对疾病的影响。鉴于对已治疗的和未治疗 DED 自然病程的研究有限,这仍然是未来研究的重要领域。

© 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

\* Corresponding author.  
E-mail address: f.stapleton@unsw.edu.au (F. Stapleton).  
<sup>1</sup> Subcommittee Chair

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.003>  
1542-0124/© 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

## 1 前言

流行病学研究主要用于描述疾病分布,确认疾病分布的影响因素,并在指定人群中测定疾病的影响力及致残率。泪膜和眼表学会(TFOS)干眼病工作组(DEWS)流行病学小组委员会2007年的报告总结了干眼病患病率、发病率、危险因素和影响的现有证据,并对临床试验中使用的干眼病(DED)的诊断和评估手段进行了综述[1]。本报告对未来研究的主要建议包括:为改善未来的流行病学研究,需对干眼病的诊断标准达成共识;开展设计良好的研究,以评估DED的发病率并确定已治疗和未治疗疾病的自然病程;扩大研究,以评估DED在其他地理区域的患病率并确定种族和民族对患病率的影响;开展前瞻性研究,以阐明其他危险因素,并为2007年DEWS报告中的不确定危险因素提供证据。更重要的是,制定针对公众和从业者的教育战略,以改善人类的眼睛和总体健康状况。

自2007年DEWS报告发表以来,我们已在许多干眼病相关领域取得了相当大的进展,本报告旨在对现有的DED流行病学证据进行综述和总结,并更新有关未来需求和研究机会的建议。

## 2 流行病学小组委员会的目标

TFOS DEWS II 流行病学小组委员会的目标在于:

1. 对过去10年中进行的良好设计人群研究的DED患病率和发病率知识进行评估、总结,并对现有研究数据进行荟萃分析,以测定各年龄层和不同性别人群的DED患病率。
2. 对现有良好设计研究中的DED危险因素进行评估和总结。
3. 对现有的DED自然病程和疾病致残率资料进行评价。
4. 综述流行病学研究的现有工具并测定其在研究中的使用/适用性。

## 3 目标 1: 对干眼病的患病率和发病率进行评估、总结

### 3.1 干眼病(DED)的定义及确定

DED流行病学研究的一项历史性的主要挑战是其缺乏明确的疾病定义标准和分类系统,该系统需包括明确的客观和主观诊断标准,在区分干眼病和正常眼方面的敏感性和特异性良好,可广泛用于不同地区和人群的研究且对治疗或疾病进展引起的疾病变化敏感。由于DED缺乏经有效性验证的单一或组合性诊断标准,因此相关流行病学研究结果的解释也变得更加复杂。最初的TFOS DEWS流行病学小组委员会报告对主要的国际流行病学研究进行了综述,结果认为,在50岁以上个体中,DED的患病率为5-30%[1],并一致认为,重度DED的患病率可能为该范围的下限,而轻度或偶发性DED的患病率更接近该范围的上限。根据不同的纳入标准和研究目的,干眼病患病率也有差异。通常而言,在仅使用临床指征为诊断依据的研究中观察到的干眼病患病率较高,其次为基于调查问卷的研究,在针对干眼病的意向性治疗或治疗性研究中的DED患病率较低。

自最初的TFOS DEWS报告发布以来,大家普遍认为,在临床和以普通人群为基础的研究中,睑板腺功能障碍(meibomian gland dysfunction, MGD)或蒸发过强性干眼病是最常见的DED亚型[2-5]。但也有其它亚型被提出,包括有体征无症状,或有症状但体征不明显的干眼病等。值得注意的是,MGD的流行病学研究同样受到标准化诊断定义和分级缺乏的困扰[6,7]。

因此,小组委员会对一系列大型队列研究的结果进行了综述,考虑了不同的定义DED的方法,包括涉及症状类型、频率和严重程度的研究,患者自我报告并由眼科医生(eyecare practitioner, ECP)确诊为干眼病的类型,以及经过临床检查确诊的研究。

### 3.2 DED的患病率

疾病的患病率是指在给定时间点内测定的群体发病比例。由于干眼病的诊断标准以及研究人群特征有较强的变异性,其患病率结果差异性较大。本报告于2015年9月使用PubMed对已发表的、同行审评的干眼病患病率报告文献进行了检索,通过以下术语识别可用的文章:(干眼病综合征,或干眼病,或干燥性角结膜病,或MGD/睑板腺功能异常,排除干燥综合征)和(流行病学,或患病率,或发病率)。研究纳入最近10年(2005-2015年)发表的人群研究结果。符合条件的研究包括报告干眼病症状和/或体征患病率的研究,和以人群为基础、至少包括500例受试者且明确列出干眼病和非干眼病研究结果比较的观察性研究(横断面或队列研究)。排除标准包括:患病率研究中未标注标准差结果者,无法通过已有数据计算出标准差者,或评论性、综述性文章。本研究的具体纳入和排除原因如以下流程图所示(图1)。



经检索，共识别出 437 项研究（更新至 2015 年 9 月 17 日），按诊断标准分层的 24 项国际大型队列研究 DED 患病率的评估结果总结见表 1 [2,7-29]。

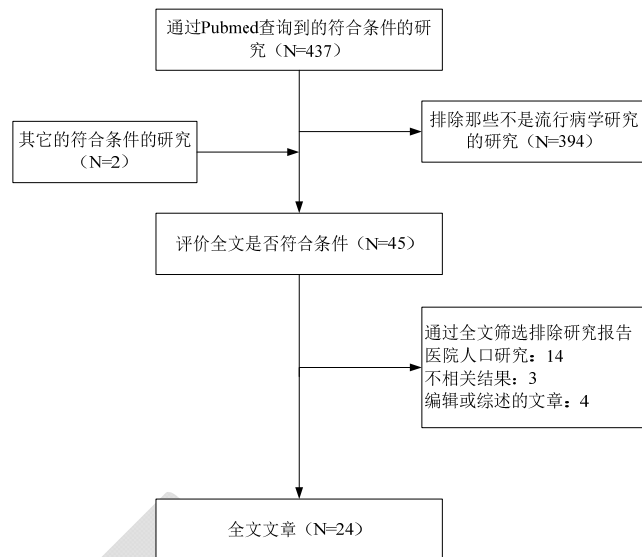


图 1 DED 患病率研究的文献检索结果

DRAFT

该表的可搜索 excel 格式见 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.003> (补充材料 1)。在以干眼病症状(伴或不伴体征)为诊断标准的研究中,DED 的患病率范围约为 5%-50%;在主要基于体征进行诊断的研究中,报道的患病率往往更高且变异度较大,在某些特定人群中可高达 75%。不同的研究纳入的体征有所不同,部分研究关注了继发的体征,包括泪液质量或泪膜稳定性测定以及各种眼睑体征。下文按照诊断标准对患病率研究大致进行了分类并对患病率进行了总结,不过需要指出的是,不同研究所采用的入组标准有所差别,因此在进行研究间比较时也必需考虑以上因素的差异。

### 3.2.1 基于女性健康研究 (Women's Health Study, WHS) 标准的 DED 患病率

目前在该领域共有 6 项研究,均为受试者报告重度干燥、刺激症状和/或医生对其进行体征诊断的基础上进行(表 1)。在这 6 项试验中,5 项试验地点在亚洲[10-13,30],另一项观察对象为美国男性受试者,该试验经年龄校正后患病率最低,为 4.3%[9]。在亚洲的研究结果表明,基于受试者症状报告为诊断依据的干眼病总患病率范围在 14.4 和 24.4%之间[10-13,30]。其中 2 项研究对中国和日本的高中生进行了观察,结果有 21-24%的受试者报告了 DED 症状[11,30],其为基于受试者症状报告为诊断依据的干眼病,该结果明显高于成年人的患病率(成年男性的 DED 患病率为 9.8-11.5%,女性为 18.7-19.4%[10,12,13])。在所有研究中,按女性的干眼病患病率始终高于男性。

### 3.2.2 干眼病症状的患病率

群体性大样本研究报告的以症状为主要诊断标准的 DED 患病率呈多样化,原因不仅在于人口特征,如年龄和性别的差异,还与不同研究的干眼病定义差别有关。通常而言,可使用 3 种不同的方法诊断症状性干眼病(见下文),但即使在这些子类别中,也可能出现数种不同的描述方法和诊断标准(见表 1)。

以症状出现的频率为主要诊断依据,经常性或一直出现至少一种干眼病症状,如异物感、干燥、刺激、瘙痒或灼烧感即可诊断[31]。

患者通过对干眼病(包括几种症状)描述语句的认同而进行自我诊断。

使用含 12 项眼表疾病指标的(Ocular Surface Disease Index, OSDI)症状调查问卷进行评估,高于临界值的诊断为干眼病[32]。

在东南亚进行的研究均采用诊断标准(1),这些研究报告的症状性 DED 的患病率最高,为 20.0-52.4% [14,16,17,19,20]。不过,在新加坡进行的两项研究所获患病率结果不在此范围内,分别仅为 6.5% [18] 和 12.3% [27]。在西班牙和美国进行的研究也采用相似的诊断标准,报告的患病率分别为 18.4% [21] 和 14.5% [24];英国和韩国的两项研究采用了诊断标准(1) [31],两国报告的症状性 DED 患病率相似,约为 20%[25,26];一项在法国开展的研究采用诊断标准(3) [32],以 OSDI 结果 22 分为界,高于 22 分者

诊断为干眼病,结果显示症状性干眼病的患病率相对较高,为 39.2%;而在伊朗进行的、采用相同临界值的研究中,干眼病的患病率仅为 18.3% [22]。

根据大多数研究报告,女性患病率显著高于男性,其数值约为男性的 1.33 - 1.74 倍[16,20-24,27],但在中国和蒙古进行的两项研究中,并未观察到显著性别差异 [14,19],而在新加坡进行的另一项研究中发现,女性的患病率显著低于(0.6 倍)男性[18]。大多数研究在 40 岁及以上人群中进行,只有两项研究报告了较年轻年龄组的独立结果,这两项研究的结果显示,在 20-40 岁人群中,症状性 DED 的患病率为 10-20%,较高龄组稍低但差别无统计学意义 [24,25]。尽管这些研究的多样性会使直接对比存在困难,但不难得出总体结论,女性症状性 DED 的患病率较男性更高,亚洲人症状性 DED 的发生较高加索人更为常见。

### 3.2.3 干眼病体征的患病率

当仅使用临床体征进行 DED 诊断时,患病率的变异度相当大。一些研究仅纳入了单项临床体征,而其他研究报告了泪膜稳定性、泪液分泌量和眼表损伤程度的复合体征。例如,将单眼或双眼的泪膜破裂时间(tear breakup time, TBUT)  $\leq 10s$  选为疾病诊断用单项体征时,不同研究间 DED 患病率为 15.6 - 85.6%;选用 Schirmer (泪液分泌) 试验得分  $\leq 5mm$  时,患病率为 19.9 - 37%;选用荧光素得分  $\geq 1$ 【基于角膜损伤程度,0(无染色)、1(轻度染色,角膜染色面积小于 1/3)、2(中度染色,角膜染色面积小于 1/2)和 3(重度染色,一半及以上面积角膜染色)】时,患病率为 5.8 - 77%[14,19-21,23,28]。这些患病率结果差异可能源于对常规干眼病试验的检测和理解的差异,诊断临界值的缺乏,以及较差的试验可重复性,而且还与研究人群的特征(包括年龄、性别、种族、目前眼睛状态、用药情况、生活方式或环境因素)有关。

一些研究发现高龄与阳性干眼病体征之间存在相关性 [14,19,28]。泪膜稳定性差(TBUT  $\leq 10s$ )或泪液分泌量少(Schirmer 试验  $\leq 5mm$ ),均可存在于“正常”人群 [36,37],因此,正常对照和干眼病受试者之间的疾病体征可能部分重叠。某些体征(如角膜染色)并不是干眼病的特异性体征,也可能反映其它病症;不过眼表染色程度往往与 DED 严重性显著相关[38,39]。眼表稳态可能与正常的年龄相关性泪膜稳定性下降和泪液分泌减少相适应。虽然 DEWS II 诊断小组委员会报告[40]提出,以上各平均值标准偏差的临界值为  $\pm 2$ ,但是泪膜稳定性下降、泪液分泌减少和角膜染色的病理阈值如何随着年龄进行调整,这一病理过程目前仍不十分清楚。

在泪膜功能异常的患病率估计中,种族可能是一个混杂因素。当诊断标准相同且受试者的年龄范围相似时,亚洲人的泪膜不稳定性和眼表染色阳性的发生率高于高加索人(表 1),这可能反映了地域差异和/或亚洲人与其他种族的试验敏感性差异。性别与干眼病的客观体征之间的关系仍存在争议,有两项研究报告称干眼病的临床体征无显著性别差异[14,21]。在临床研究和社区群体性研究中,许多局部或全身用药以

及眼表疾病（如 MGD）均与干眼病的阳性体征有关，在临床研究中，其他与干眼病阳性体征有关的因素还包括翼状胬肉、睑裂斑和泪小点阻塞 [34,41,42]，不过在社区群体性研究中未发现这些因素的相关性[2]。当纳入患眼表疾病（如 MGD 或使用某些药物）的受试者时，可能会增加 DED 症状的患病率，尤其会增加干眼病体征的患病率。务必注意，眼表环境对任何外部刺激都非常敏感，而大多数诊断试验相当有侵入性，因此序贯试验的结果可能会受到影响[43]。

DRAFT

表 1

按诊断标准和种族分层的以群体性横断面干眼病流行病学研究总结

WHS 标准 (患者主诉持续或经常出现严重干燥和刺激症状和/或医生诊断为干眼病)									
作者	国家	N	年龄 (平均值 ±SD)	男: 女 (% (n))	种族	抽样技术	患病率 (% [95% CI])	患病率 (% [95% CI]) (仅症状)	患病率 (% [95% CI]) 医生诊断
Uchino 2008 [8]	日本	3433	15-18	74.4:25.6 (2848:585)	1	日本高中生, 100%知情同意	不适用	男孩 21 [20.1-21.8]; 女孩 24.4 [23.9-25.0]	男孩 4.3[3.9-4.6]; 女孩 8.0[7.4-8.4]
Schaumberg 2009 [9]	USA	25444	50-99 (中位数 64.4)	100%男性	3	纵向医生健康研究 I (N = 18596) 和 II (N = 6848) 的参与者, 邀请 AMA 所有医生参加。	年龄校正 4.34[4.1-4.6]; 50-54 3.90 [3.1-4.7]; 80 < 7.67 [6.5-8.9]	6.8[6.5-7.1]	3.0[2.8-3.2]
Uchino 2011 [10]	日本	3294	≥40	46.2:53.8 (1221:1423)	1	从住宅登记处抽取山区城镇人口, 发放自填式调查问卷, 之后从每户家庭收集问卷	男性 12.5 [10.7-14.5]; 女性 21.6 [19.5-23.9]	男性 11.5 [9.7-13.4]; 女性 18.7 [16.7-20.8]	男性 2.0[1.3-3.0]; 女性 7.9 [6.6-9.5]
Zhang 2012 [11]	中国	1885	不适用	50.8:49.2	1	中国高中生多级分层随机整群抽样	23.7 [21.8-25.7]	23.1[21.3-25.1]	1.3[0.9-2.0]
Ahn 2014 [12]	韩国	11666	19-95 (49.9 ± 16.7)	42.8:57.2	1	基于 2009 年全国居民人口统计分层、多级、分组抽样, 计算每 5 年韩国国民健康和营养检查调查的加权患病率 [KNHANES V]	16[14.6-17.3]男性 > 40 10.7[9.1-12.2] 女性 > 40 20.6 [18.5-22.2]	14.4[13.1-15.7]	8.0[7.3-8.7]
Um 2014 [13]	韩国	16431	≥30	42.8:57.2 (7033:9398)	1	分层多级概率抽样, 从 KNHANES V 选择受试者	不适用	所有人 17.7 [17.09-18.31]; 男性 9.84[9.83-9.85]; 女性 19.44[19.42-19.46]	所有人 10.4 [9.92-10.88]; 男性 4.60 [4.59-4.61]; 女性 12.65 [12.63-12.67]
作者	国家	N	年龄 (平均值 ±SD)	男: 女 (% (n))	种族	抽样技术	诊断标准	患病率 (% [95% CI])	
<b>症状性疾病</b>									
Lu 2008 [14]	中国	2632	≥40 (56.3 ± 12.3)	56:44	1	分层整群随机抽样	经常或一直发生一种或多种干眼病症状	52.4[50.2-54.7]; 男性 52.1; 女性 52.9	
MOSS 2008 [15]= 发病率研究	USA	2414	48-91 (63 ± 10)	44:56	3	Beaver Dam 眼科研究人群的 5 年和 10 年随访检查	对以下问题的肯定回答, “在过去的 3 个月或更长时间内, 您是否患有干眼病?” “是否出现与过敏无关的异物感, 并伴有瘙痒、烧灼感、砂砾感?”	所有人 21.6[19.9-23.3]; 男性 17.2; 女性 25.0	
Jie 2009 [16]	中国	1957	40-84 (56.5 ± 9.3)	43.2:56.8 (835:1112)	1	从 2001 年北京眼科研究的 4439 例参与者中随机抽选 1957 例	经常或一直发生一种或多种干眼病症状	21 [19.2-22.8]	
Tian 2009 [17]	中国	1085	20-95 (51 ± 18)	38.6:61.4 (419:666)	1	采用随机区组方法, 从上海江宁区 6% 的目标人群中随机选择 1266 例受试者	在以下 6 种干眼病症状中 (眼干、眼刺激、烧灼感、眼睛发红、分泌物、眼睑沉重感), 经常/持续出现 1 种或多种症状	32.81 [30.08-35.66]	
Tong 2009 [18]	新加坡	3280	40-80	1576:1704	2	根据新加坡内政部随机提供的 16069 个马来人姓名中, 按年龄分层 (每 10 岁分一组) 从新加坡西南部的 15 个住宅区内随机取样	在列出的 6 种干眼病症状中, 经常或一直发生 1 种或多种症状	6.5 [5.7-7.4]; 男性 8.2 [6.9-9.7]; 女性 4.9 [3.9-6.0]	
Guo 2010 [19]	中国	1816	≥40 (54.9 ± 11.7)	53.3:46.7	1	对中国河南省和生活在高原地区的蒙古族居民进行分层、整群、随机抽样	在列出的 6 种干眼病症状中, 经常或一直发生 1 种或多种症状	50.1 [47.8-52.4]; 男性 49.9[46.8-53.1]; 女性 50.2[46.8-53.6]	
Han 2011 [20]	韩国	657	65-95 (72 ± 5.9)	48.2:51.8	1	在住宅名册的基础上系统随机抽样选择 10% 的人口, 共 1060 例受试者受邀参加, 657 例已知情同意	经常或一直发生一种或多种干眼病症状 (干燥、砂石感/砂砾干、烧灼感、眼睑粘着感、含泪/流泪、眼睛发红)	30.3 [26.9-33.9] 男性 25.6; 女性 34.7	

表 1(续)

作者	国家	N	年龄 (平均值±SD)	男: 女 (% , (n))	种族	抽样技术	诊断标准	患病率 (% [95% CI])
Viso 2009/Viso 2011 [2,21]	西班牙	654	40-96 (63.6 ± 14.4)	37.2:62.8 (243:411)	3	按年龄分层, 从国家卫生服务登记处随机抽取 40 岁及以上人口 Salnes 眼科研究的一部分。	经常或一直出现症状	18.4 [15.4–21.3]; 男性 12.5; 女性 21.8
Hashemi 2014 [22]	伊朗	1008	40–64	41.0:59.0 (413:595)	6	通过随机整群抽样从伊朗 300 个群集中确定的 6311 例 Sharoud 受试者, 重新抽取 5190 例	症状 (OSDI 分值) ≥23	18.3 [15.9–20.6]
Malet 2014 [23]	法国	915	73-94 (80.1 ± 4.4)	38.7:61.3 (354:561)	3	从 2003 年三个城市的痴呆血管风险因素研究的 2104 例波尔多参与者中重新取样, 2006-2008 年间共对 1450 例幸存参与者进行了眼科检查	OSDI >22	所有人 39.2[36.1–42.4]; 男性 30.5[25.9–35.5]; 女性 44.7[40.7–48.9]
Paulsen 2014 [24]	USA	3275	21-84 (49)	45.4:54.6 (1486:1789)	3	Beaver Dam Offspring 研究的参与者; 以人群为基础的听力受损流行病学研究 (EHLS) 的成年儿童	有时或更常出现症状, 并对患者造成中度或更大影响 (眼干、砂砾感或烧灼感), 或至少每日一次使用干眼病治疗药物的患者	14.5 [13.29–15.71]; 21–49 岁: 14.1 [12.48–15.72]; < 50 岁: 15.2 [13.39–17.01]; 男性 10.5 [8.94–12.06]; 女性 17.9 [16.12–19.68]
Vehof 2014 [25]	英国	3824	20–87	100% 女性	3	在伦敦圣托马斯医院进行成年双胞胎登记	在过去的 3 个月或更长时间内, 您是否发生与过敏无关的异物感, 并伴有眼痒、烧灼感和砂砾感?	女性 20.8 [19.5–22.1]
Na 2015 [26]	韩国	6655	≥19	100% 女性	1	对 KNHANES V 研究中接受眼科检查的受试者进行分层多级概率抽样	最近易发生眼干、异物感, 并伴有眼痒、烧灼感或砂砾感	20 [19.01–20.99]
Tan 2015 [27]	新加坡	1004	15-83 (38.2 ± 15.5)	44.1:55.9 (443:561)	6	在新加坡 62 个火车站中, 随机选择 42 个作为研究地点, 在车站及附件地点对公众进行采访。	McMonnies 调查问卷, 在 5 种自述症状中 (眼痛、眼痒、眼干、砂砾感、烧灼感), 至少经常或持续出现 1 种症状	12.3 [10.3–14.4]; 男性 9.0 [6.5–12.1]; 女性 14.8 [12.0–18.0]
<b>体征</b>								
Uchino 2006 [28]	日本	113	>60 (67.5 ± 5.7)	44.2%:55.8% (50:63)	1	向本州岛千叶市 60 岁以上领取养老金的居民寄出 12000 封信件	眼表面荧光素或孟加拉玫瑰红染色以及 Schirmer <5 mm 或 TBUT <5s。	干眼病阳性 73.5[65.3–81.6]; TBUT <5s 79.6 [72.2–87.1]; Schirmer <5 mm 39.8 [30.8–48.9]; 荧光素染色 ≥ 1 77.0[69.2–84.8]
Lu 2008 [14]	中国	2632	≥40 (56.3 ± 12.3)	56:44	1	分层、整群、随机抽样	TBUT ≤ 10s; Schirmer ≤ 5 mm (表麻下); 荧光素得分 ≥ 1	TBUT ≤ 10s 35.3[33.1–37.5]; Schirmer ≤ 5 mm 24.7[22.8–26.7]; 荧光素得分 ≥ 1 5.8 [4.7–6.9]
Jie 2009 [16]	中国	1957	40-84 (56.5 ± 9.3)	43.2:56.8 (835:1112)	1	从 2001 年北京眼科研究的 4439 例参与者中随机抽选 1957 例	定义 1: TBUT ≤ 10s、Schirmer ≤ 5 mm、荧光素得分 ≥ 1 或毛细血管扩张; 或腺管口堵塞。 定义 2: TBUT ≤ 10s、Schirmer ≤ 5 mm、荧光素得分 ≥ 1、毛细血管扩张且腺管口堵塞。 定义 3: TBUT ≤ 4s、Schirmer ≤ 4 mm 或荧光素得分 ≥ 2 定义 4: TBUT ≤ 4s、Schirmer ≤ 4 mm 且荧光素得分 ≥ 2 定义 5: 不考虑其他体征, TBUT ≤ 4s 或 Schirmer ≤ 4 mm 定义 6: 不考虑其他体征, TBUT ≤ 4s 且 Schirmer ≤ 4 mm (表麻下)	定义 1: 98.5 ± 0.3; 定义 2: 6.1 ± 0.5; 定义 3: 97.6 ± 3.3; 定义 4: 1.5 ± 0.3; 定义 5: 36.9 ± 1.1; 定义 6: 4.1 ± 0.4



表 1(续)

作者	国家	N	年龄 (平均值±SD)	男: 女 (% , (n))	种族	抽样技术	诊断标准	患病率 (% [95% CI])
Guo 2010 [19]	中国	1816	≥40 (54.9 ± 11.7)	53.3:46.7	1	对中国河南省和生活在高原地区的蒙古族居民进行分层、整群、随机抽样	体征: TBUT≤10s; Schirmer ≤5 mm (麻醉); 荧光素得分≥1	TBUT≤10s: 37.7[33.5–35.9]; Schirmer ≤5 mm: 19.9[18.4–22.1]; 荧光素得分≥1: 6.0[4.9–7.1]
Han 2011 [20]	韩国	657	65-95 (72 ± 5.9)	48.2:51.8	1	在住宅名册的基础上系统随机抽样 10% 的人群, 共 1060 例受试者受邀参加, 657 例已知情同意	Schirmer I 试验得分≤5mm; TBUT≤10s; 荧光素得分≥1	Schirmer≤5 mm: 27.2; TBUT≤10s 85.6; 荧光素得分≥1 36.0
Viso 2009/Viso 2011 [2,21]	西班牙	654	40-96 (63.6 ± 14.4)	37.2:62.8 (243:411)	3	按年龄分层, 从国家卫生服务登记处随机抽取 40 岁及以上人群作为 Salnes 眼科研究的一部分人群。	TBUT≤10s; Schirmer ≤5 mm (麻醉); 荧光素角膜染色≥1; RB 得分≥3	TBUT≤10s: 15.6 [12.7–18.5]; Schirmer ≤5 mm: 37.0 [33.2–40.7]; 角膜染色≥1: 7.0 [4.9–8.9]; RB 得分≥3: 13.0 [10.3–15.6]
Malet 2014 [23]	法国	915	73-94 (80.1 ± 4.4)	38.7:61.3 (354:561)	3	从 2003 年三个城市的痴呆血管风险因素研究的 2104 例波尔多参与者中重新抽样, 2006-2008 年间共对 1450 例幸存者提供眼科检查	TBUT<5s	44.9 [41.3 - 48.5]
<b>体征和症状</b>								
Tian 2009 [17]	中国	1085	20-95 (51 ± 18)	38.6:61.4 (419:666)	1	采用随机区组方法, 从上海江宁区 6% 的目标人群中随机选择 1266 例受试者	在以下 6 种干眼病症状 (眼干、眼刺激、烧灼感、眼睛发红、沉淀、眼睑沉重感) 中, 经常/持续出现 1 种或多种症状且在以下临床评估 (+) 中至少存在 2 种情况: BUT≤5s(++) 或≤10s(+); Schirmer≤5mm (++) 或≤10mm (+); 角膜染色≥1 级(+)	30.1 [27.4–32.8]; 男性 24.1 [20.3–28.4]; 女性 33.8 [30.3–37.5]
Viso 2009/Viso 2011 [2,21]	西班牙	654	40-96 (63.6 ± 14.4)	37.2:62.8 (243:411)	3	按年龄分层, 从国家卫生服务登记处随机抽取 40 岁及以上人群作为 Salnes 眼科研究的一部分人群。	经常或一直存在干眼病症状且至少存在 1 种以下体征: TBUT≤10 s; Schirmer≤5 mm; 荧光素角膜染色≥1 级; RB 得分≥3	所有人 11.0 [8.6–13.3]; 男性 9.0 [5.3–12.6]; 女性 11.9 [8.8–15.1]
Hashemi 2014 [22]	伊朗	1008	40–64	41:59 (413:595)	6	从随机整群抽样得到的伊朗 300 个群集中确定的 6311 例 Sharoud 受试者中重新抽取 5190 例	存在干眼病症状且至少存在 1 种以下体征: TBUT≤10 s; Schirmer≤5 mm; 荧光素角膜染色≥1 级; RB 得分≥3	8.7 [6.9–10.6]
Malet 2014 [23]	法国	915	73-94 (80.1 ± 4.4)	38.7:61.3 (354:561)	3	从 2003 年三个城市痴呆血管风险因素研究的 2104 例波尔多参与者中重新抽样, 2006-2008 年间共对 1450 例幸存者提供眼科检查	干眼病自我报告和医疗救援或 OSDI>22 (基于 ROC 分析选择 22), 体征为 TBUT< 5s	所有人 10.7[8.7–13.1]; 男性 8.4[5.8–12.0]; 女性 12.3 [9.6–15.8]
Vehof 2014 [25]	英国	3824	20–87	0%:100%	3	在伦敦圣托马斯医院进行成年双胞胎登记	在过去 3 个月或更长时间内, 您是否发生与过敏无关的异物感, 并伴有眼痒、烧灼感和砂砾感? 存在经临床医生诊断为 DED 的疾病体征, 并使用人工泪液治疗。	症状的患病率为 20.8 [19.5–22.1]; 诊断 + 泪液的患病率为 9.6 [8.7–10.6]
<b>MGD</b>								
Uchino 2006 [28]	日本	113	>60 (67.5 ± 5.7)	44.2:55.8 (50:63)	1	向本州岛千叶市 60 岁以上领取养老金的居民寄出 12000 封信件	按照 Bron 分类, MGD 为 1 级或以上	42.5 [33.4–51.6]
Jie 2009 [16]	中国	1957	40-84 (56.5 ± 9.3)	43.2:56.8 (835:1112)	1	从 2001 年北京眼科研究的 4439 例参与者中随机抽选 1957 例	毛细血管扩张或腺管口堵塞	68.3 [66.2–70.3]

表 1(续)

作者	国家	N	年龄 (平均值±SD)	男: 女 (%、(n))	种族	抽样技术	诊断标准	患病率 (%[95% CI])
Tian 2009 [17]	中国	1085	20-95 (51 ± 18)	38.6:61.4 (419:666)	1	采用随机区组方法, 从上海江宁区 6% 的目标人群中随机选择 1266 例受试者	等级≥1; 0 级 - 无堵塞; 1 级 - 带有压力的澄清-轻度乳状分泌物; 2 级: 带有压力的厚的、乳状至膏状分泌物; 3 级: 无分泌物, 有明显堵塞物。对每只眼睛的最高级别受损情况进行分析。	53.2 [50.2–56.1]; 男性 53.5 [48.7–58.2], 女性 53.0 [49.2–56.8]
Han 2011 [20]	韩国	657	65-95 (72 ± 5.9)	48.2:51.8 (243:411)	1	在住宅名册的基础上系统随机抽样选择 10% 的人群, 共 1060 例受试者受邀参加, 657 例已知情同意	MGD 定义: 存在腺管口堵塞 (等级 ≥ 1)	51.8 [43.6–60.0]
Viso 2009/Viso 2011 [2,21]	西班牙	654	40-96 (63.6 ± 14.4)	37.2:62.8 (243:411)	3	按年龄分层, 从国家卫生服务登记处随机抽取 40 岁及以上人群作为 Salnes 眼科研究的一部分。	可见粘性或蜡状分泌物	30.5 [26.9–34.1]
Siak 2012 [29]	新加坡	3271	40-80 (58.7 ± 11.0)	48.1:51.9 (1574:1697)	1	按年龄分层 (10 岁为一个年龄层) 随机抽取内政部提供的 15 个居民区的 16069 个马来人名单。	每位参与者至少一只眼睛可见睑缘毛细血管扩张或腺管开口堵塞	年龄标准化患病率 56.3 [53.3 - 59.4]; 男性 62.9 [58.3–67.8]; 女性 50.5 [46.8–54.6]
Viso 2012 [7]	西班牙	619	40-96 (63.4 ± 14.5)	37.0:63.0 (229:390)	3	按年龄分层, 从国家卫生服务登记处随机抽取 40 岁及以上人群, 共抽样 1155 例。	一种或多种: 1. 根据表达数字为不存在、粘性或蜡状白色分泌物; 2. 存在 2 处或多处睑缘毛细血管扩张; 3. 存在 2 处或多处腺管口堵塞。症状 (干燥、烧灼感、眼睛发红、睫毛根部结痂和上下睑缘粘连) 的报告频率为“经常” (至少 1 周 1 次) 和“一直” (至少每天出现)。	男性 35.3 [29.4–41.7]; 男性无症状 26.5 [21.2–32.7]; 男性有症状 9.0 [5.9–13.3] 女性 27.5 [23.3–32.1]; 女性无症状 19.1 [15.5–23.4]; 女性有症状 8.4 [6.1–11.3]

以下种族分配超过 90% 的样本量。

1 = 东南亚

2 = 北亚 (印度、巴基斯坦、孟加拉)

3 = 高加索人

4 = 黑人

5 = 阿拉伯人

6 = 混血人种

Sympt = 有症状的

Asympt = 无症状的

TBUT = 泪膜破裂时间。

FB = 异物感

如前所述[1], 基于临床试验、广泛的泪膜稳定性、泪液分泌和眼表染色的 DED 患病率与单独基于症状的干眼病主观诊断结果并不匹配。DED 自身表现形式的多样性, 以及缺乏普适性的标准化诊断方法, 可解释其特征和症状间的不一致性[44]。此外, 每项干眼病试验仅评估了干眼病的某些特定性质, 而现有的试验极可能无法对部分干眼病参数进行准确评估[16], 其他因素包括疼痛阈值的变化、身心影响成分在症状性疾病中造成的变异性、对眼部感觉问题的认知反应以及正常衰老过程或疾病进展导致的眼表敏感性降低[1,45]。

### 3.2.4 基于症状和体征的DED患病率

5 项群体性研究报告了症状和体征的组合患病率, 总患病率范围为 8.7-30.1%, 但每项研究使用的标准不同[17,21-23,25]。由上文的讨论可知, 鉴于疾病诊断方法的多样性, 我们难以对 DED 患病率得出具体结论。其中两项研究, 诊断标准为受试者主诉其经常或持续性存在干眼病症状, 且具备 1-2 项干眼病相关体征 (包括 TBUT  $\leq 10$ s、Schirmer 试验得分  $\leq 5$ mm、荧光素染色得分  $\geq 1$  和孟加拉红染色得分  $\geq 3$ [17,21])。虽然这两项研究均为随机抽样, 且参与者的年龄范围较宽, 不过在中国进行的研究[17]患病率约为西班牙研究[21]的 3 倍 (中国的患病率为 30.1%, 95% CI 27.4%-32.8%, 西班牙的患病率为 11%, 95% CI 8.6%-13.3%)。在所有同时包含症状和体征为诊断标准的研究中, 女性的患病率为男性的 1.3-1.5 倍。

### 3.2.5 MGD 的患病率

7 项群体性研究报告了不同年龄、性别、种族的 MGD 患病情况。基于临床体征, 研究报告 40 岁以上人群的患病率范围为 38%-68% [7,16,17,20,21,28,29]。广泛来说, 在两项诊断标准相似的研究中, 亚洲人的患病率高于高加索人[7,29]。MGD 的临床体征常包括睑缘充血, 睑板腺分泌能力及分泌物的质量评价。与角膜着染类似, 睑缘充血并不是 MGD 的固有特征, 也可能存在于其他疾病中。

由于大部分患病率研究未提供患者的具体性别和年龄数据, 因此, 性别和年龄对 MGD 的影响信息有限。一项研究显示, 尽管与疾病的严重程度有关, 但在亚洲人群中, 男性和女性的整体患病率相似 [17]。新加坡 Malay 研究[29]和西班牙 Salnes 眼科研究[7]显示, 男性的 MGD 患病率较高; 不过在西班牙研究中, 这种性别的影响仅局限于无症状性 MGD, 而对于有症状的 MGD, 两者的患病率相似[7]。有意思的是, 这种社区人群研究结果与临床研究一致, 因为在临床研究中, 大部分参与者均为具备明显症状的 MGD 患者且男性和女性的患病率相似[46]。Salnes 眼科研究发现 MGD 患病率与年龄有关, 但亚洲研究未证实这一相关性。目前已开展的研究数量有限、对不同 MGD 临床体征的选取以及选择人群的差异性均限制了研究结果的广泛适用性。这也提示我们, 未来采用类似诊断标准对不同人群进行 MGD 患病率研究时, 需要按年龄、性别和种族进行分层, 并对有症状者和

无症状者加以区分。

### 3.2.6 干眼病患病率的全球绘图

除种族差异之外, 不同研究的患病率差异还可能归因于地理、气候和环境变化等, 本报告收集了研究地点 (例如城市、区或州、国家) 信息, 以进行绘图和描述性分析, 分析中考虑了表 1 中的诊断标准。通过 Wikipedia:GeoHack (<https://www.mediawiki.org/wiki/GeoHack>)交叉检查名称, 采用经度和纬度坐标对抽样人群的位置进行地理参考, 无法准确定位经度和纬度坐标时, 则用该区或国家首都的中点坐标代替。将所有相关信息输入到 Excel 工作表中, 用地理信息系统 (GIS) 软件 ArcGIS 10.3 (ESRI, Redlands, CA) 绘制数据, 根据 5 种诊断标准 (WHS 定义、干眼病诊断、症状性疾病、MGD 和 TBUT) 生成 DED 患病率分布图, 患病率分布图见图 2-4。可搜索的抽象数据 excel 文件和电子地理空间 ArcGIS 文件可通过 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.003> 获取 (补充材料 2)。

总体而言, 研究地点的纬度范围为北纬 1.28° (新加坡) 至北维 51.5° (英格兰), 在过去 10 年间, 尚没有赤道以南地区干眼病患病率的报告。研究涵盖了广泛的经度范围, 从西经 -100° (USA) 至东经 139.7° (日本)。除在美国进行的医师健康研究结果 (仅包括男性)、在英国进行的 Twins UK 研究和在韩国进行的 KNHANES-V 研究[9] (仅包括女性) [25,26] 外, 所有研究均入选男、女受试者。研究主要在成年人中进行, 受试者年龄为 20-96 岁, 一些亚洲研究[8,11,12]和 Twins UK 研究[25]还包括 15-19 岁的较年轻患者人群。

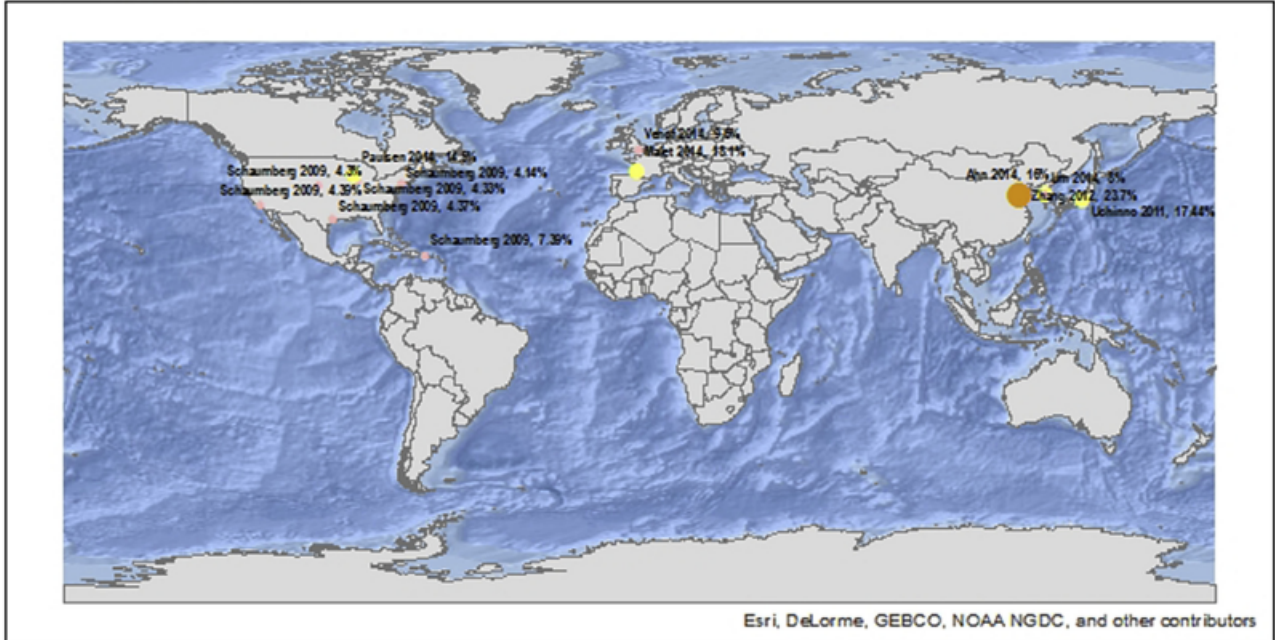
图 2 (顶部图) 根据 WHS 定义或等同定义列出了干眼病的患病率, 共包括 8 项研究, 在这些研究中, 存在以下几种干眼病定义: 既往临床诊断为 DED 或存在严重症状 (持续或经常出现眼干和刺激) [9-13,30]、通过使用人工泪液[25]和/或因 OSDI 得分大于 22[23] 而自我确认为 DED 的、确诊为 DED 并使用人工泪液或时常或较常出现至少为中度困扰的症状、以及报告的目前每天至少使用一次滴眼液治疗的干眼病[24]。这些研究在北美洲 (美国)、亚洲 (中国、日本、韩国) 和欧洲 (英国、法国) 进行, 干眼病的患病率范围为 4.1% 至 23.7%。美国的医生健康研究报告的患病率为 4.3% [9], 英国的 Twins UK 研究报告的男性和女性的患病率均为 9.6% [25]。在这 8 项研究中, 有 7 项研究还分别报告了经临床确诊的 DED 患病率, 见图 2 底部图, 该患病率普遍较低, 在这 7 项研究中, 有 6 项研究报告的患病率小于或等于 11.4%, 临床确诊的 DED 患病率范围为中国寿光研究[11]的 1.3% 至法国 Alienor 研究的 29.6% [23]。

17 项人群研究, 包括图 2 中列出的多数研究, 提供了症状性干眼病的患病率数据 (见图 3), 这些研究分别在北美洲 (美国)、亚洲 (中国、伊朗、日本、新加坡、韩国) 和欧洲 (英国、法国、西班牙) 进行。图 2 中的研究包括将干眼病定义为持续或经常出现严重症状 (眼干和刺激) 的研究[9-13,30]、将干眼病定义为经常或始终出现至少一种干眼病症状的研究

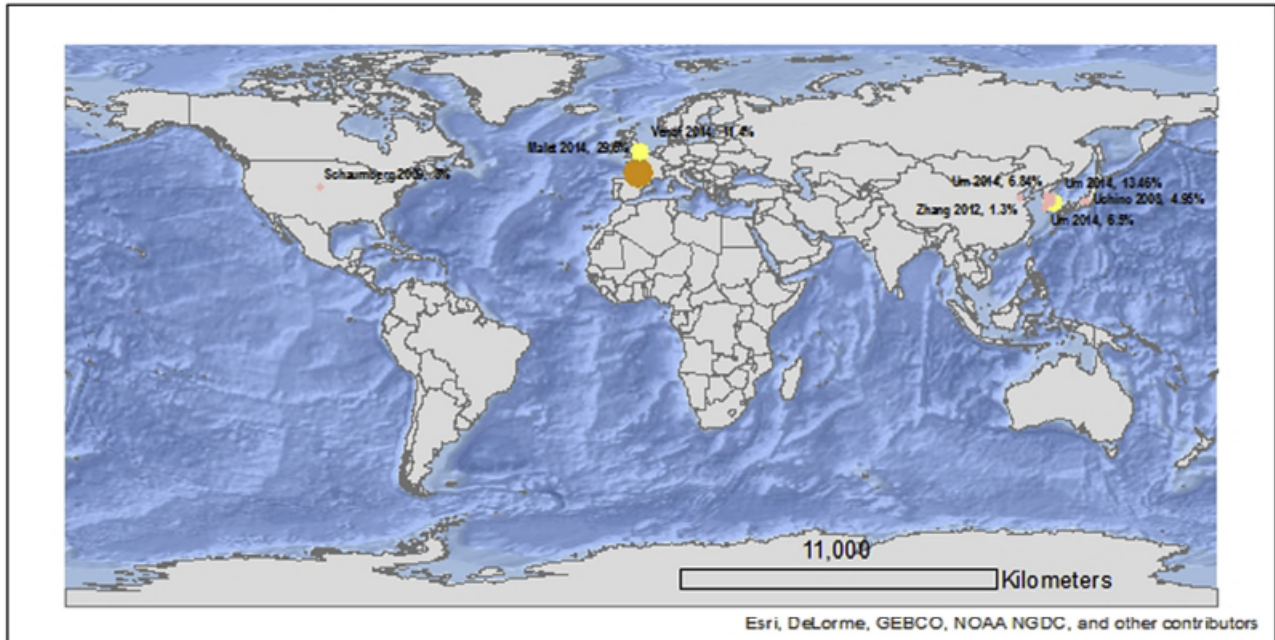
[2,14-16,18-21,25-27]以及 OSDI 得分 >22 的研究 [22,23], 在这些研究中, 干眼病症状的平均患病率为  $22.8 \pm 13.3\%$ , 患病率范围从新加坡 Malay 眼科研究的  $6.5\%$  [18]至中国西藏研究的  $52.4\%$  [14]。除了在美国进行的医师健康研究、在英国进行的 Twins UK 研究和在韩国进行的 KNHANES-V 研究外, 所有研究均入选

男、女受试者, 在这 3 项研究中, 分别有  $6.8\%$  的男性、 $20.8\%$  和  $20.0\%$  的女性报告干眼病症状。在报告两种患病率的研究中, 干眼病症状的患病率始终高于确诊的干眼病患病率。

### WHS 标准



### 临床确诊的干眼病

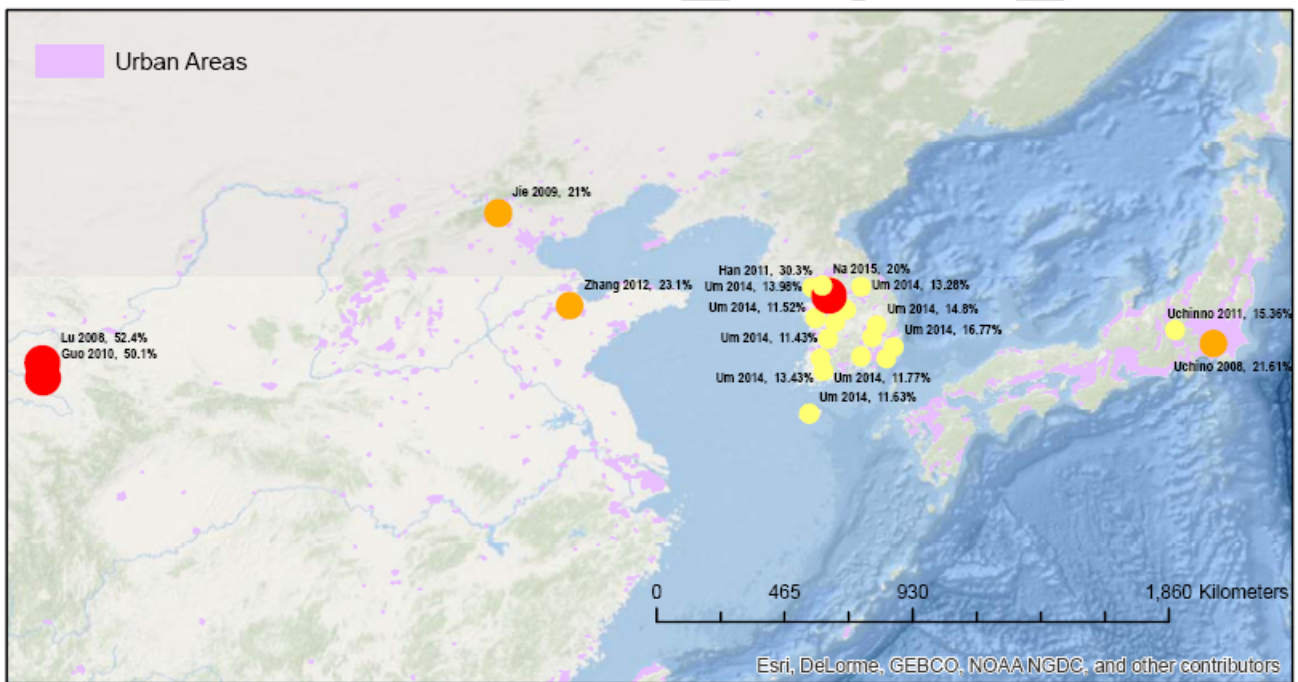
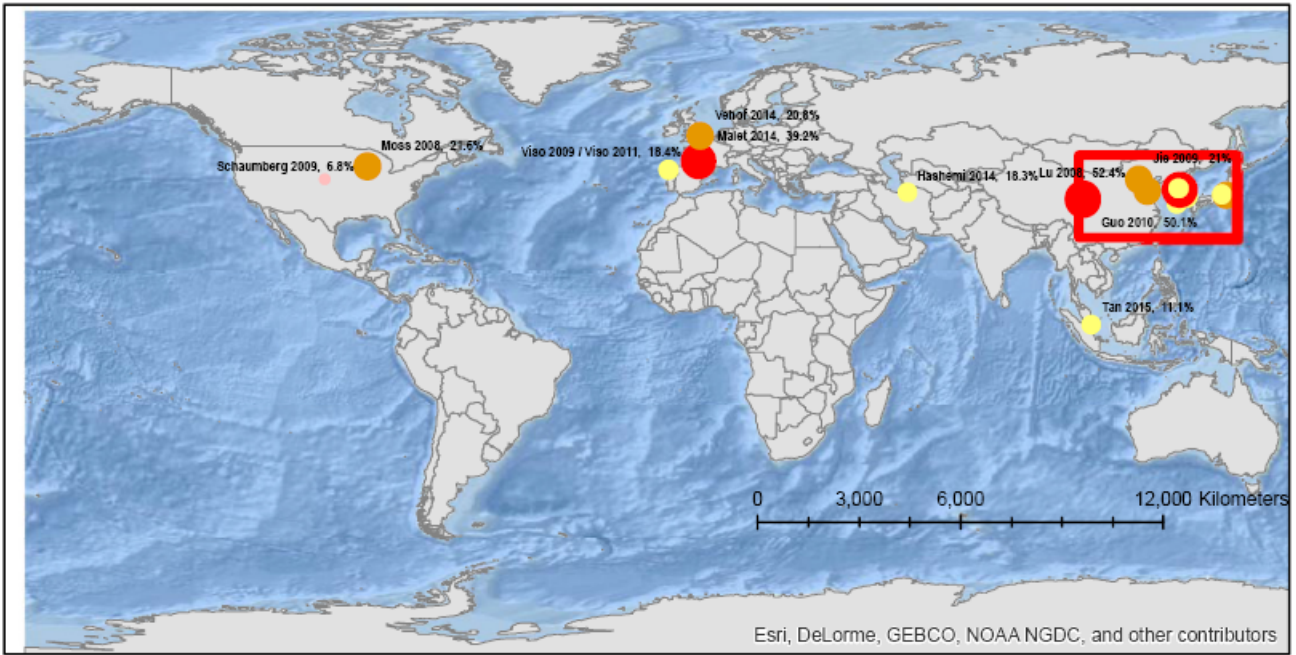


- 0 - 10%
- 11 - 20%
- 21 - 30%
- >30%

图 2 根据 WHS 诊断标准 (上图) 和干眼病临床诊断的自我报告 (下图) 得出的患病率地图



### 症状性疾病



Inset presents a magnified view of the South East Asian prevalence data

- 0 - 10%
- 11 - 20%
- 21 - 30%
- >30%

图 3 症状性疾病的患病率地图 (上图) 以及在东南亚开展研究的展开图 (下图)

图 3 底部图为在东南亚国家（中国、日本、韩国）进行的 9 项研究的干眼病症状患病率的放大图，世界城市数据的地图表示下载自 Natural Earth 网站 (<http://www.naturalearthdata.com>, 2016 年 6 月 5 日获取)，并列于图 3 下图，该数据集来源于中分辨率成像光谱仪 (MODIS)、国防气象卫星计划 (DMSP) 夜间灯光和网格人群数据[47]。

图 4 绘制了干眼病群体性研究的 MGD (顶部图) 和 TBUT (底部图) 患病率的现有数据，5 项研究发现 MGD 患病率范围为 30.5% [21] - 68.3% [16]，TBUT < 8-10s 的患病率范围为 15.6% [21] 至 85.6% [20]。在相同人群中，上述两个数据变异性可能不仅反映了诊断标准的不同。MGD 并不总是与 TBUT 异常有关，另一方面，TBUT 异常也可能与泪膜缺陷有关，与脂质无关。

总之，干眼病患病率绘图表明，DED 患病率无明显的纬度偏好。尽管使用了统一的诊断标准，亚洲的干眼病患病率仍略高于其他大陆。绘图工作清楚显示了非洲大陆患病率数据的不足，且在某种程度上显示，美国中部和南部地区的研究数据也较为稀缺。

### 3.2.7 干眼病的发生率

疾病的发病率是指在一段时间内新发或伴发的疾病百分比。目前有少许研究报告了 DED 的发病率。Beaver Dam 眼科研究在 48-91 岁的高加索人中进行，研究显示，5 年内，有 13.3% (95% CI 12.0-14.7%) 的个体、10 年内有 21.6% (95% CI 19.9-23.3%) 的个体发生症状性 DED，经年龄校正后，10 年内的女性发病率 (25%) 高于男性 (17.3%) [15]。年龄是发病率增加的危险因素，每 10 年增加的发病率的优势比 (OR 值) 为 1.2 (1.1-1.3)。

最近，英国 Twins UK 研究的参与者分别在 2011 年和 2013 年完成了干眼病调查问卷[25]，根据问卷可估算出在 20-87 岁女性患者中，WHS 标准定义和上述 Beaver Dam 眼科研究[15]定义的症状性干眼病的发病率。结果显示，在这 2 年内，WHS 标准定义的干眼病发生率为 4.4% (95% CI 3.5-5.3%)，同期内，Beaver Dam 眼科研究定义的症状性干眼病 (干眼病定义为异物感，伴眼痒和灼热感，与过敏无关且至少持续 3 个月) 的发生率为 10.4% (95% CI 9.1-11.7%)。

### 3.2.8 现有患病率数据的荟萃分析

荟萃分析用于测定按年龄和性别分层的不同诊断标准的干眼病患病率。使用上述检索策略，纳入 1980 年以来发表的社区群体性研究，排除临床研究。提取数据后，使用 <http://vassarstats.net/prop1.html> 估计测定患病率的置信区间，抽象数据的可搜索 Excel 文件见补充材料 3 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.003>)。

在诊断类别的基础上，将数据分为各亚组，每个诊断类别内再按年龄分类，创建的各诊断亚组的诊断标准大致相似。简而言之，亚组包括症状性疾病、WHS 标准、进行临床诊断前的患者自我诊断，和临

床体征 (荧光素染色、TBUT、MGD 和 Schirmer 试验)。不能以这种方式分类的研究将在这一阶段被排除。

为了对年龄进行分类，所纳入的研究本身必需以 10 岁或更短年限为一个年龄分层。仅提供总患病率 (如，40+ 或 65+) 的研究不予采纳。分析采用标准方法，尽管最小年龄组分类较窄 (15-18 岁)、最大年龄组分类较宽 (80 岁以上)，本研究仍将年龄按每 10 岁一个分层进行分类 (即，20-29、30-39、40-49 等)。对于涵盖整个 10 年，但年龄分类更短的研究，计算其相邻分类的加权平均率 (即，将 40-44 岁和 45-49 岁合并为 40-49 岁的单一比率，样本量计算为两个 5 年样本量的总和)；当年龄分类在 10 岁年龄区段内但未涵盖整个年龄段时，将其纳入该 10 岁年龄段内 (如，当年龄类别为 73-80 岁，则将研究纳入“70-79 岁”的类别中进行分析)；当一项研究的 10 岁年龄分类偏离 5 岁时 (即，35-44 岁、45-54 岁等)，则计算相邻类别的加权平均数，并按以下方法将样本量调整为标准 10 年分类：较小年龄类别样本量的一半和较大年龄类别样本量的一半之和。由于仅有 5 例 90 岁以上患者的报告，因此将这些结果从分析中 (80 岁以上) 删除。该方案首先对男女混合入组的研究进行归纳整理，继而分别对男性、女性受试者以相同的方法加以归纳。部分研究仅报告了一种性别结果，这些研究结果仅适用于性别特异性计算，而不纳入两性报告的整体分析中。

很少有研究报告患病率估计值的标准差，大部分研究均报告 95% 置信区间。分析使用以下公式 [ $p$  的平方根 \*  $q/n$ ] 计算标准差，其中  $p$  为文献所提供的干眼病患病率。对于患病率为 0 的研究，针对该区间的比例和宽度，计算精确的泊松置信区间[48]，除以 3.92，得出标准差的近似值。

对于描述性分析，使用 SAS 9.4 版 (SAS 研究所，美国北卡罗莱纳州卡里) 制作箱式图。在这些研究中，大部分年龄分层子类别所包含的研究数量很少；当该类别中只有一项研究时，则患病率为本研究的初始报告；如果在该类别中有两项或两项以上研究时，则通过 Weir 和 Senn [49] 开发的一套 SAS marandom 宏计算来合并患病率，这些宏包括 DerSimonian 和 Laird[50] 方法的概要统计，使用 Weir 和 Senn maforest 宏法生成结果的森林图。

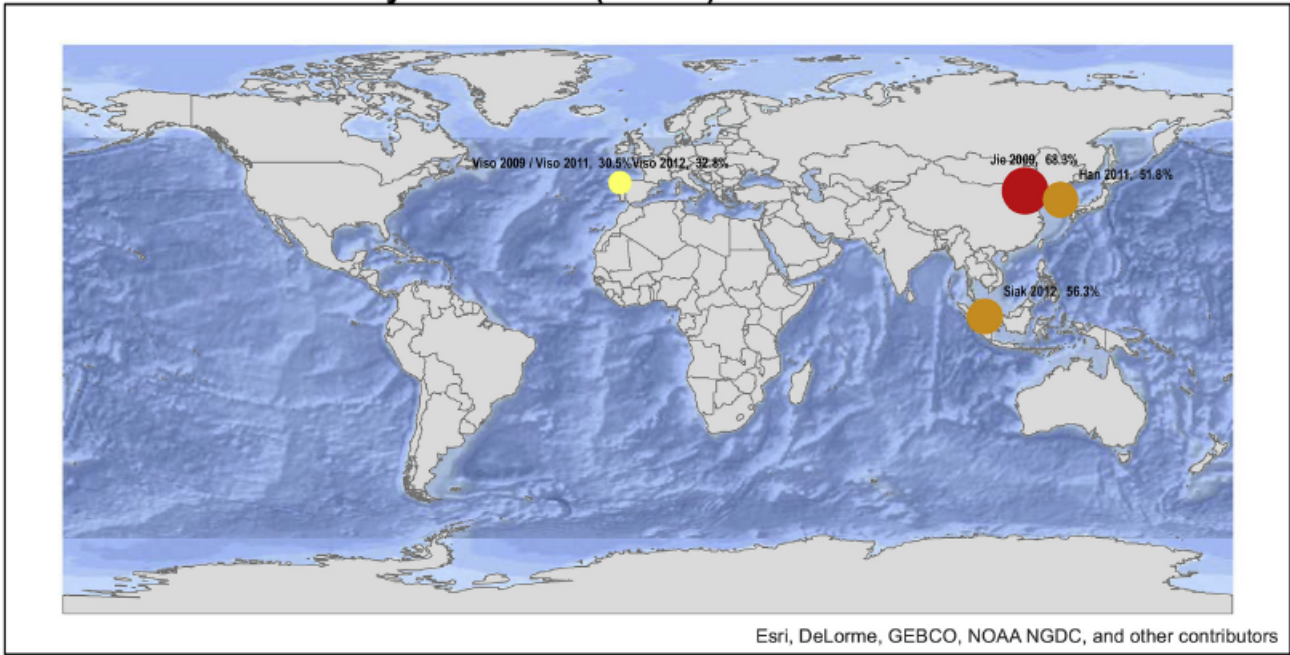
对于男女混合入组的研究，将通过年龄分层荟萃分析所得的总患病率估计值，进行回归分析后可得出结论。患病率估计值的计算方法为，以标准差的倒数进行加权所得结果。

#### 按年龄划分的患病率

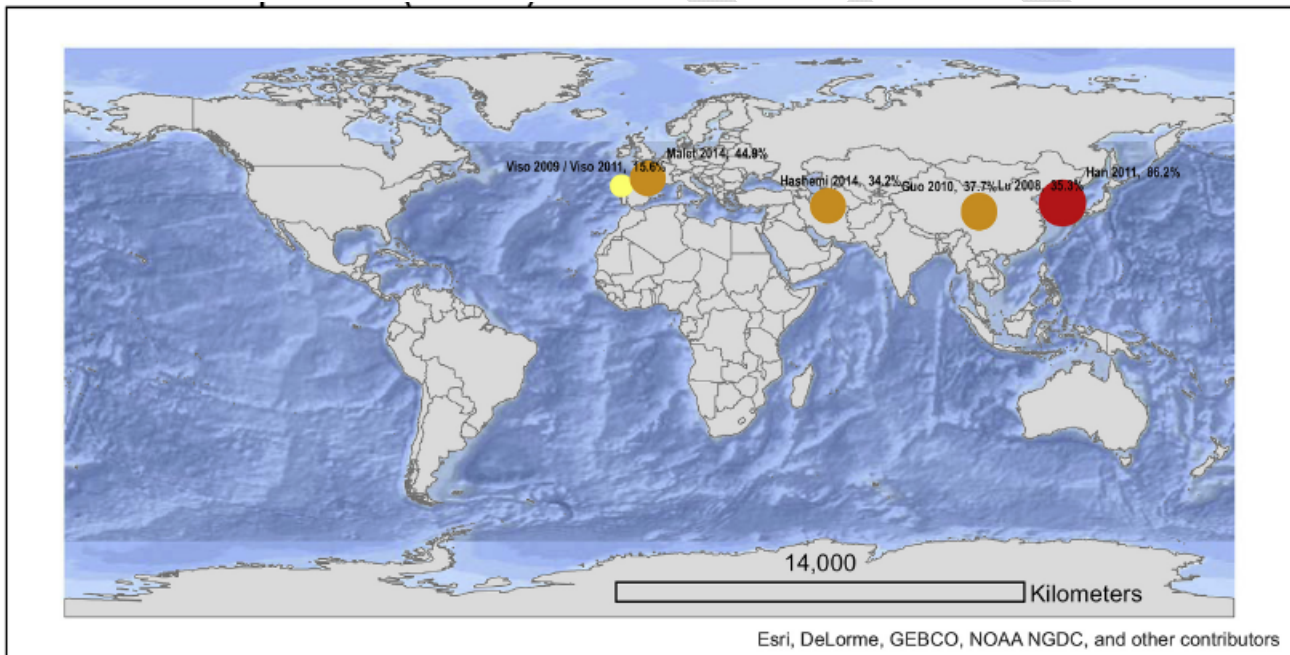
图 5 按年龄显示了症状性干眼病 (上图)、WHS 标准 (中图) 和临床确诊干眼病 (下图) 的患病率。干眼病的症状和临床诊断报告均显示，49 岁以下各年龄层患者的 DED 患病率变化较小，50 岁以后逐渐增加，80 岁以后增加更显著。三张图提示，干眼病症状患病率的变异性最大。



### 睑板腺功能障碍 (MGD)



### 泪膜破裂时间 (TBUT)



- 0 - 33%
- 34 - 66%
- 67 - 100%

图 4 MGD (上图) 和泪膜不稳定性 (TBUT<8-10 秒) 疾病 (下图) 的患病率地图

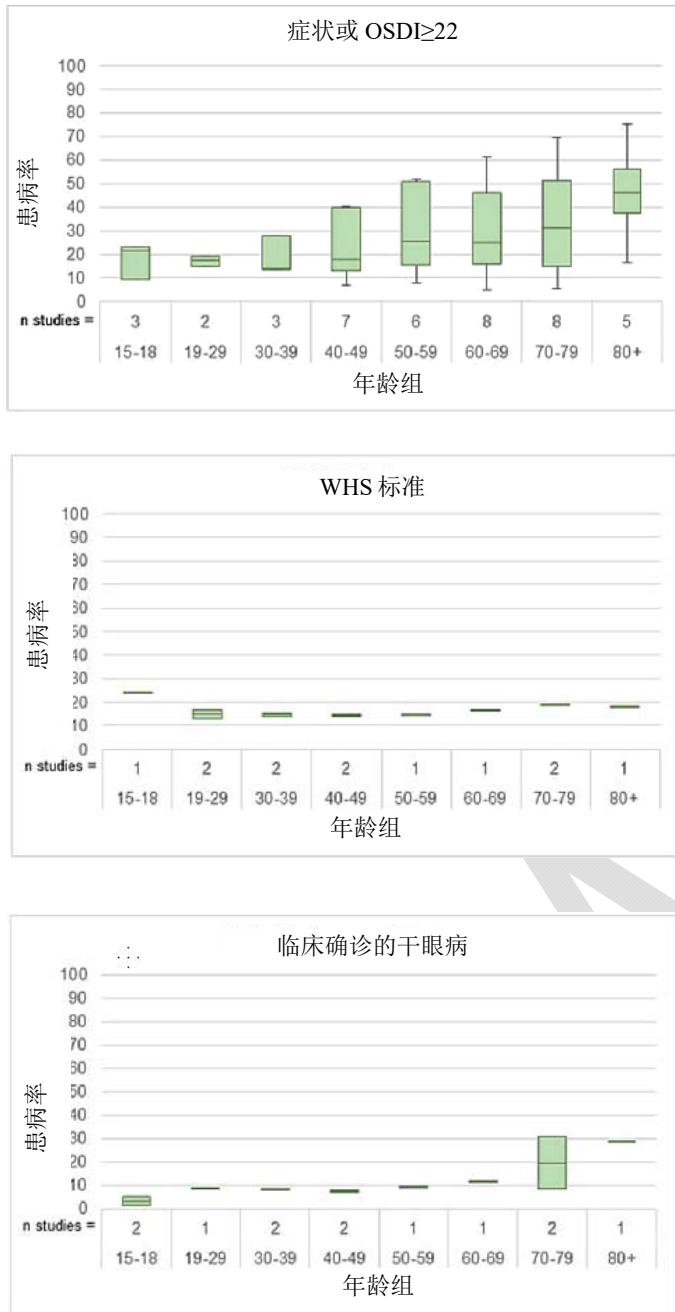


图 5 按年龄分层的症状性疾病 (上图)、WHS 标准 (中图) 和临床确诊干眼病 (下图) 的患病率, 报告患病率的研究数量见 X 轴上方。

图 6 显示了在以干眼病体征【包括泪膜稳定性 (TBUT)、泪液分泌 (Schirmer) 试验、角膜损伤 (荧光素染色) 和 MGD】为诊断依据时, 40 岁及以上不同年龄层的干眼病患病率。结果显示, 干眼病体征阳性的 DED 患病率与年龄层变化呈现相似的模式且具备相应的变异度。MGD 患病率的绝对值随年龄的增长而增加, 但是患病率估计值的变异性很大, 该值可能与诊断中使用的不同临床参数的范围一致。

每个诊断亚组的年龄回归分析总结见表 2。

除 WHS 标准外, 所有亚组干眼病患病率均随着年龄显著增加, 且两者呈线性相关。对于每个诊断组, 年龄每增加 10 岁, 干眼病的患者率增长情况由斜率表示, 见表 2。以诊断依据的不同来划分, 每隔 10 年, 干眼病患病率可增加 2.0% (干眼病患者根据问卷进行的自我报告) - 10.5% (Schirmer 试验阳性),

一般来说, 干眼病体征的患病率增加明显快于基于症状的患病率改变。MGD 的患病率每 10 年增加 5.3%。

#### 按性别划分的患病率

按上述诊断标准, 图 7 和图 8 阐述了在上述不同诊断标准下 DED 患病率的性别差异。结果显示, DED 患病率的性别差异非常小且不一致, 仅在症状性疾病和临床确诊的两组 DED 中, 50 岁以上人群的性别差异才具有显著统计学差别。

图 8 显示了 40 岁及以上人群以干眼病体征【包括泪膜稳定性 (TBUT)、泪液分泌量 (Schirmer 试验)、角膜损伤程度 (荧光素染色) 和 MGD】为诊断依据的 DED 患病率情况, 并按年龄和性别进行分层。虽然标准差较大, 但是整体来说, 随着年龄的增加, 女性的患病率高于男性。不过, MGD 的变化趋势较为独特, 在大多数年龄组中, 男性 MGD 的患病率稍高于女性, 但除 80 岁以上年龄组以外, 该差异无统计学意义。值得一提的是, 目前仅 2 项研究可被进行年龄和性别分层来获取 MGD 的患病率数据, 因此现在得出任何结论都可能为时过早, 这也提示我们在未来研究中, 分层需被作为一个重要的考虑因素。

#### 3.2.9 总结和建议

本报告总结了已发表的群体性研究中的干眼病患病率情况, 同时对其发病率也有所涉猎; 通过荟萃分析的方式, 合理结合当前研究成果, 评价了年龄和性别对于干眼病患病率的影响; 以空间绘图的形式总结了各地区的患病情况, 并提供了相应的电子资源, 未来研究进一步探索环境和人口因素 (包括气候、人口密度、空气质量指数、天气、海拔等) 的影响时, 可参照并将数据整合于此。该分部地图也可用于检查干眼病患病率与人类发展指数 (预期寿命、教育和人均收入的综合统计) 相重叠的部分, 以及给不同地域的干眼病防治措施以参考。

主要研究结果如下:

虽然各研究间的疾病定义不同是相互间的比较的混杂因素, 但整体来说, 以症状为诊断依据的干眼病患病率比其他 (包括体征) 依据更具有一致性, 这也与我们的认知相仿, 干眼病是一种症状性疾病。然而, 大多数症状报告结果是二进制的, 仅包含是或否两个选项, 缺乏对症状严重程度递进关系的描述。另一方面, 干眼病症状检查也存在可重复性差、观察者技术偏倚、研究之间的偏倚也是重要混杂因素。体征反映的也不一定是疾病的内在特征, 也可能提示正常衰老或其他病理情况。在群体性研究中, 症状和体征所反映的干眼病患病率之间缺乏相关性, 表明可能有相当一部分受试者患有无症状性疾病。

亚洲人的患病率似乎高于高加索人。

干眼病患病率随年龄呈线性增长。与临床症状自我报告和临床诊断相比, 每十年干眼病体征的患病率增长更快。同样, MGD 的患病率也随年龄呈线性增长。不过, 40 岁以下人群的干眼病临床

体征数据仍较为短缺。

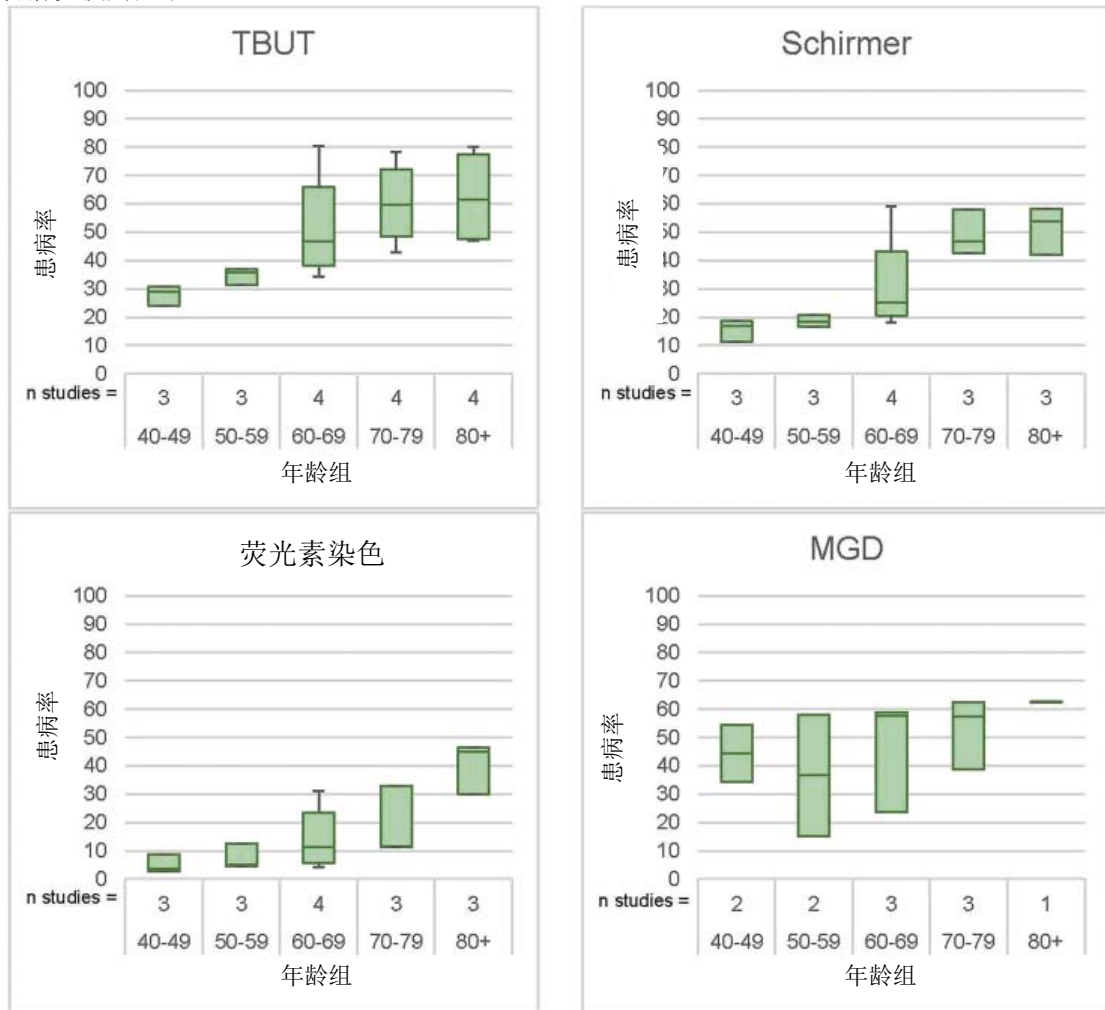


图 6 各年龄组的 DED 体征患病率

相对令人惊讶的是，年轻受试者和学龄儿童报告的患病率相对较高，这一证据支持未来研究加大对年轻段年龄组的研究力度并对潜在危险因素（如数码设备使用）的观察。虽然存在较大变异性，但整体而言，随着年龄的增长，DED 患病率的性别差异逐渐显著，女性的患病率高于男性。MGD 的两性患病情况较为

特殊，但由于仅有 2 项研究被纳入，极大影响了该结论的正确性。在未来的相关研究中，按年龄和性别分层将作为重要的考虑因素。

过去十年间，尚无南半球的群体性研究结果。地理绘图方法将有助于今后探讨气候、社会经济和环境因素对于眼病的影响。

表 2

对各诊断亚组的干眼病患病率数据按照年龄进行回归分析

诊断亚组	研究数量	斜率估计值 (每 10 岁)	斜率估计值的标准误差	p 值( $H_0$ : 斜率 = 0)	$R^2$
1. OSDI>22	8	3.43	0.57	0.001	0.858
2.通过诊断量表进行干眼病症状自我诊断	8	2.01	0.73	0.034	0.556
3. WHS 标准	8	-0.44	0.57	0.475 <sup>a</sup>	0.088
<sup>b</sup> 4. Schirmer	5	10.55	1.78	0.010	0.921
<sup>b</sup> 5. TBUT	5	9.71	1.20	0.004	0.956
<sup>b</sup> 6. 角膜染色	5	7.63	1.67	0.020	0.875
<sup>b</sup> 7. MGD	5	5.23	1.44	0.036	0.815

<sup>a</sup>表明 WHS 标准的各年龄患病率没有变化

<sup>b</sup>基于 40-49 岁及以上组人群的患病率估计值的回顾分析（即，缺少 15-18 岁、19-29 岁和 30-39 岁年龄段的患病率）



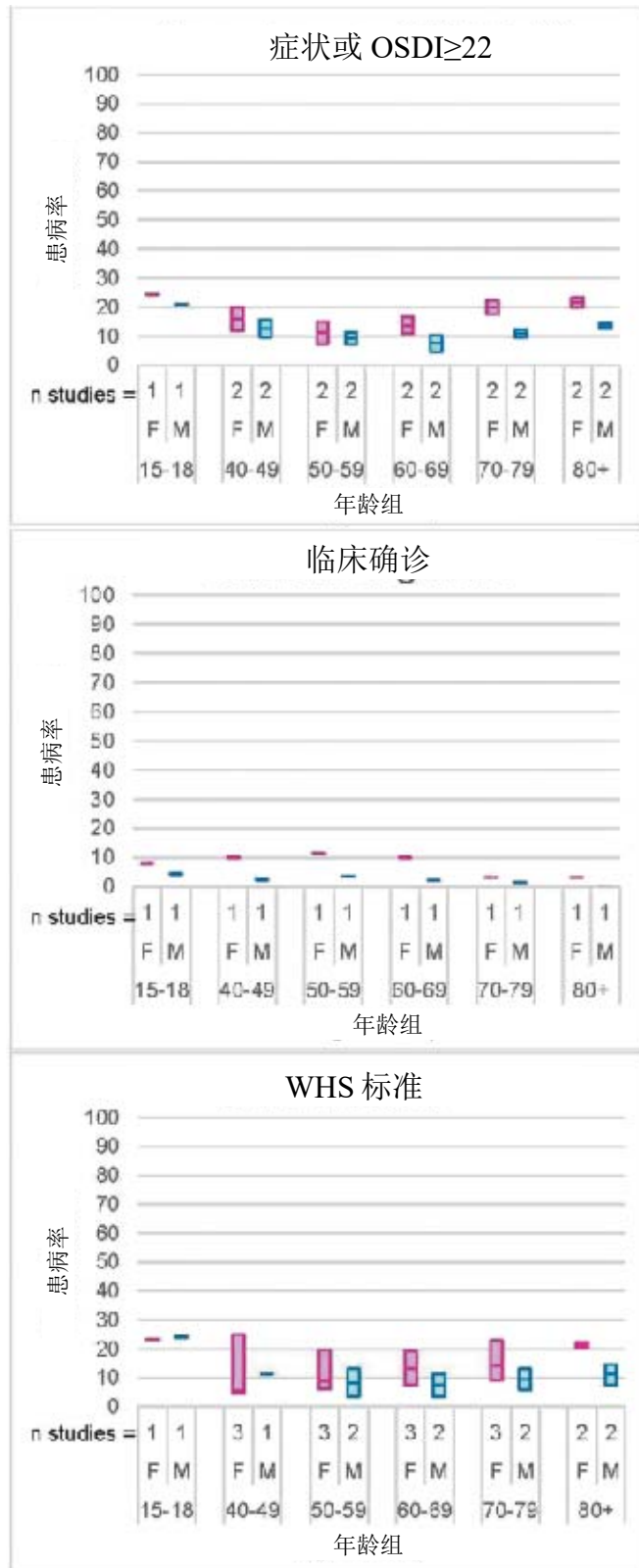


图 7 对症状性干眼病（上图）、临床确诊的干眼病（中图）和以 WHS 标准判定的干眼病（下图）患病率进行年龄和性别分层，报告患病率的研究数量见 X 轴上方。

目前，评价干眼病发病率的研究很少。从纵向研究中获取的大样本数据集将具有重要价值。

#### 4 目标 2. 评估和总结 DED 的危险因素知识

在评估 DED 危险因素时，流行病学小组委员会发现了大量已发表研究与上次报告[1]的结果进行了比较。2007 年的 TFOS DEWS 报告中包含的群体性研究数量有限且目前已被更具说服力的新数据所代替 [9,10,12,16,18–21,23,25,26]。新的研究对象涵盖了全球不同地理区域的多个人群。但是，归因于各研究间方法学的差异、人群和诊断标准的差异，目前我们仍然无法全面掌握 DED 的危险因素相关信息。总体而言，泪膜和眼表作为一个完整的功能单元，将受到生活方式、外界环境、疾病（如结缔组织和代谢性疾病及其治疗药物，以及 MGD 等眼部疾病）的影响。因此，在对现有数据进行综述的基础上，本研究归纳了一份广泛的风险因素列表，不过，这些危险因素未经科学统一的实验证实，不同研究所获结果也不曾经过一致性评估分析（表 3）。

对 DED 危险因素的研究可提供重要信息，用于改善诊断方法、阐述疾病的病理生理机制、改进治疗观点、普及公众教育，制定改善全身和眼部健康的策略。本研究采用 PubMed 和 Scopus 数据库，按照以下术语对已发表研究的危险因素进行了检索：（干眼病综合征、干眼病、泪膜功能障碍、泪液缺乏或不足、干燥性角结膜炎、眼干综合征（sicca syndrome）、MGD 或睑缘炎）和（流行病学、危险因素、相关性、关联或关系），排除重复的文章，符合条件的研究包括对症状和/或体征的报告。本研究纳入近 10 年发表的、呈现干眼病和非干眼病比较结果的观察性研究（横断面研究、队列研究、病例对照研究、随机对照试验），如果研究无相关结果，尤其是未对危险因素进行评估，则予以排除。使用 2007 报告中选用的方法，将危险因素分为大多数一致的、可能的和不确定的三类（表 3）。此外，各因素根据是否可被修正进行划分，便于制定相应干眼病治疗策略。在分析中还应考虑以下因素：年龄、性别、种族、MGD、隐形眼镜配戴、造血干细胞移植、干燥综合征、环境暴露、计算机的使用、饮食和营养因素、情感和躯体形式障碍、遗传性和基因相关危险因素、生活方式、社会经济状况、酒精摄入、吸烟、咖啡因摄入、过敏、自身免疫性疾病、心血管疾病、糖尿病、乙型和丙型肝炎、单纯疱疹病毒感染、人类 T 细胞淋巴细胞病毒感染、人类免疫缺陷病毒感染、EB 病毒感染、酒糟鼻、结节病、痛风、甲状腺疾病、精神病、焦虑症、慢性疼痛、偏头痛、抑郁症、创伤后应激障碍、睡眠障碍、激素紊乱（包括雄激素缺乏症、激素替代疗法、更年期、怀孕、口服避孕药、卵巢功能障碍/月经不调）、药物（包括抗抑郁药、抗精神病药、抗组胺药、抗焦虑药、口服 β 受体阻滞剂、胆碱能药物、口服利尿剂、异维 A 酸）、放疗、化疗、假性剥脱综合征、翼状胬肉、未矫正的屈光不正、眼部手术（包括白内障手术、屈光手术、角膜移植术）、肉毒素的使用和蠕形螨感染。

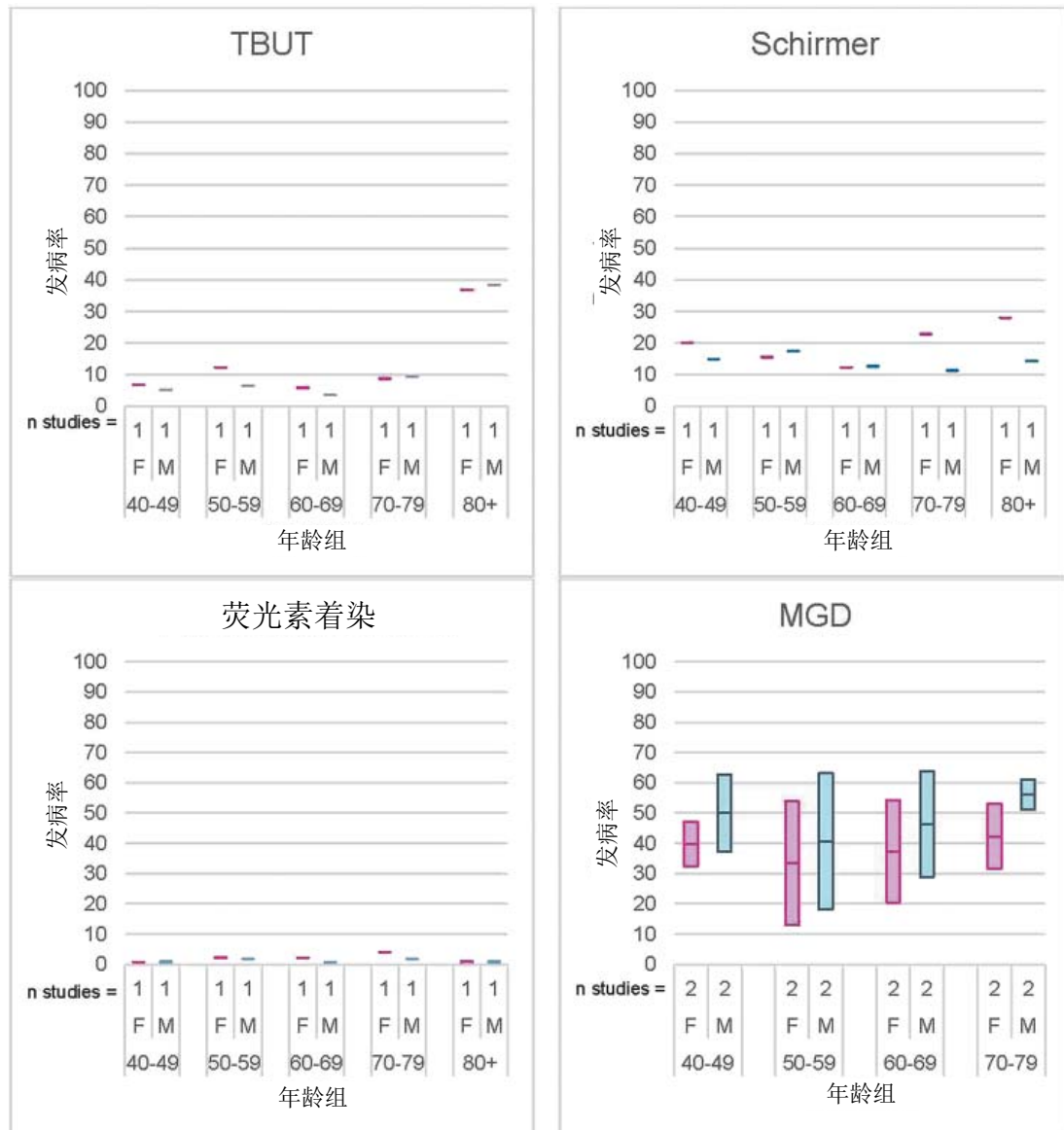


图 8 DED 体征的患病率，以年龄和性别进行分层 (TBUT: 左上图; Schirmer: 右上图; 荧光素着染: 左下图; MGD: 右下图)

大型流行病学研究的有力证据证实，女性和高龄可使 DED 的患病风险增加。其他已被证实的危险因素包括：MGD[7,29]、造血干细胞移植[58,59]、计算机的使用[8]、亚洲种族隐形眼镜配戴[21,24,25,27,60]、干燥综合征[61, 62]、环境中的有害条件如污染、环境湿度降低、全身性结缔组织疾病以及某些类型的药物，包括抗组胺药、抗抑郁药、抗焦虑药和异维 A 酸。在 2007 年前进行的研究[1]已将雄激素缺乏列为已证实的危险因素，但是在现有搜索期内，该类研究（包括雄激素缺乏）的数量较少，最近，一项代谢组学研究证实，DED 与低水平循环雄激素代谢产物之间存在相关性[63]。

#### 4.1 年龄

如目标 1 所述，近期一项大基数人群研究进一步强调了“年龄是 DED 危险因素”的观点，尽管其可能

因诊断标准的不同而有所不同（见概述第 3.2 节）。大量研究显示，干眼病的患病率随年龄的增长而增加[9,12–16,21,22,25,53–55,64–68]，仅有少数研究未发现两者有明显相关性[18,20,27,51,56]。

#### 4.2 性别

大部分研究发现女性与 DED 密切相关[10,12,13,15,16,20–24,64–66,69–72]，但亦有少数研究认为两者缺乏显著相关性[18,19,27,67,73]。一项以人群为基础的横断面研究纳入 3824 例 20–87 岁的英国双胞胎女性[25]，结果显示，干眼病发病率随年龄增长显著上升，且在 40–50 岁年龄组上升率最大。此外，该研究还发现免疫介导疾病、眼科手术和慢性疼痛综合征均为女性干眼病发病率的重要危险因素。

**表 3**  
干眼病的风险因素

	一致 <sup>a</sup>	可能 <sup>b</sup>	不确定 <sup>c</sup>
不可修改的风险因素	衰老 女性 亚洲种族 睑板腺功能障碍 结缔组织病 干燥综合征	糖尿病 酒糟鼻 病毒感染 甲状腺疾病 精神疾病 翼状胬肉	西班牙裔 更年期 痤疮 结节病
可修改的风险因素	雄激素缺乏 使用计算机 配戴隐形眼镜 激素替代疗法 造血干细胞移植 环境：污染、低湿度、病态 建筑综合症 药物：抗组胺药、抗抑郁药、抗焦虑药，异维 A 酸	低脂肪酸摄入 屈光手术 过敏性结膜炎 药物：抗胆碱能药、利尿剂、β-受体阻滞剂	吸烟 饮酒 妊娠 毛囊蠕形螨感染 注射肉毒杆菌毒素 药物：多种维生素、口服避孕药

<sup>a</sup>一致性证据表明，在同行审评期刊中，至少发表了一项有足够影响力和其他实施良好的研究，研究基于合理的生物学原理、基础研究或临床数据。

<sup>b</sup>可能性证据表明同行审评出版物中存在不确定信息，或者无协会确定性或有限性支持信息，但这些信息或者没有出版或者在同行审评杂志以外的其他地方发表。

<sup>c</sup>不确定性证据表明，在同行审评出版物中存在直接矛盾的信息，或者存在有一定生物学原理基础的不确定信息。

### 4.3 睑板腺功能障碍 (MGD)

DED 分为蒸发过强型和水液缺乏型[74,237]，前者常与 MGD 有关[1,6,75]。与以往的 TFOS DEWS 流行病学报告[1]一致，2011 年发表的 TFOS MGD 流行病学报告发现，有关 MGD 的定义和分类缺乏一致性，限制了该疾病的流行病学调查。此外，该报告还指出，目前 MGD 的临床诊断和评估仍缺乏主观和客观的标准。在此方面，新的分析和描述性技术已带来希望[76-81]，但由于技术的复杂性和尚未标准化，因此这些程序尚不适用于流行病学研究。该报告还指出，DED 的许多危险因素也与 MGD 密切相关，且泪膜、眼表和睑板腺间的相互作用影响了这两种疾病的发展和进程[6]。与此观点一致，不仅在临床研究中，而且在以人群为基础的研究中，MGD 均与 DED 的症状和体征相关[2,3,29,82]。临床研究中 2/3 以上的干眼病受试者存在相关体征，而以人群为基础的研究中相关体征的发生率约一半左右。除了 Schirmer 试验，相关临床体征可同时出现于 DED 和 MGD，该现象表明，与某些药物和全身性疾病引起的泪液分泌不足作用不同，MGD 可引起眼表局部组织病理学作用[83,84]，然而，目前还需要开展更多的研究，以了解 MGD 与眼表间的关系并阐明引起这些症状的基础。

酒糟鼻相关性 MGD 是 MGD 的一个变异亚型，具有独特的流行病学和临床特征[85,86]，因为其通常与较严重的疾病、眼表炎症并发症有关，所以对这种形式的 MGD，尤其在儿童中应特别关注。但是由于皮肤体征不明显甚至缺乏，该疾病的诊断有时较为困难 [7,77,85-87]。

有临床研究发现 [41,42]，存在与 DED 相关的其他慢性眼表疾病（如，睑裂斑或泪小点闭锁），但在以人群为基础的研究中[2,57]未发现此相关性，这可能反映了泪腺功能单位对反应的自我平衡能力以及对眼表环境变化的适应力[88]。相反，尽管 MGD 经常导致泪膜不稳定和眼表损伤体征，但多数患者并无症状，因此，有无临床症状并不一定与疾病的严重程度相关，可能亦受其他合并症及因素影响 [7]。虽然在

很多情况下，难以将过敏性结膜炎和其他眼表疾病的症状与干眼病类似，但许多流行病学研究认为它们并非干眼病的危险因素[52,54]，而是独立的临床疾病。有证据表明，在临床人群中，过敏性疾病（如，春卡、特应性角膜结膜炎和过敏性结膜炎）具有较高的干眼病发病风险[89-91]，但该结论并未在以人群为基础的研究中得到证实。由于这些炎性疾病的相关因素及治疗方法与干眼病不同，因此应将它们与原发性干眼病区分开。

### 4.4 亚洲种族

如目标 1 所述，有证据表明控制性别和年龄因素后，亚洲种族是 DED 的重要危险因素，其比值比 (OR) 是高加索人的 1.5-2.2 倍。然而，新加坡的一项研究却认为高加索人中有症状干眼病的发病率与亚洲人相似[18,27]。

### 4.5 隐形眼镜配戴

与未配戴隐形眼镜 (CL) 的受试者相比，隐形眼镜配戴者发生干眼病的概率增加，导致每日配戴隐形眼镜的时间减少并最终停止使用[92]。在以人群为基础的研究中[10,21,24,25,27,60]，CL 配戴者的 DED 发病率比未配戴者高 4 倍，CL 配戴与伴严重症状的 DED 密切相关[30]。

TFOS 国际研讨会关于隐形眼镜相关不适性 (CLD) 的专题对 DED 和 CL 配戴之间的关系[93]进行了探讨。虽然 CLD 似乎是一个独立条件[92]，但该报告强调了 DED 和 CLD 的潜在相关性。尽管在传统症状和体征方面，二者存在部分重叠，但具体差异仍可辨别，例如，在每种疾病的类型和慢性症状存在明显差异，摘除 CL 后症状减轻，且自然病程也可见差异。隐形眼镜配戴会影响正常的眼表环境的稳定[94]，虽然两者的临床表现可能存在交叉，但知道 CL 配戴者可能同时发生 DED 是很有必要的。



#### 4.6 造血干细胞移植

同种异体造血干细胞移植已被广泛用于恶性血液病的根治性治疗。尽管患者的预后有所改善，但慢性移植物抗宿主病（GVHD）仍危及生命，该疾病可涉及多种器官和组织（包括眼表）。反复的移植手术和生存率的提升导致出现眼部并发症的患者显著增加。几项重要的横断面研究阐述了眼部 GVHD 相关性 DED 的发病率及表现[95–102]，并进一步证实，受者的性别错配、治疗强度、病毒感染史及合并存在皮肤、口腔和肝脏 GVHD 均为危险因素。DED 是眼部 GVHD 的最常见表现，主要由同种异体 T 细胞对泪腺的破坏以及严重 MGD 引起[96]，最终导致相关症状出现和广泛的眼表表现。作为美国国家卫生研究院的眼部 GVHD 标准，Schirmer 试验的较差准确度一直饱受诟病，该问题必须加以解决[101,103]。详细的筛查和预防策略可有效避免严重的眼不适以及威胁视力的不可逆性并发症。

#### 4.7 干燥综合征

干燥综合征是一种以外分泌腺功能障碍为特征的慢性自身免疫性疾病，常累及唾液腺和泪腺。干燥综合征主要与水液缺乏型干眼病有关，但在干燥综合征人群中，也有蒸发过强型干眼病患者率高于非干燥综合征人群的报告[104]。干燥综合征的发病率约为 0.6%(0.19–1.39%)[105]，但由于定义不尽相同，其发病率亦存在一定差异。在美国白种人中，每年经医生诊断为干燥综合征的发病率约为 3.9/100000 人，而女性的发病率比男性高 14 倍[106]。在国际干燥综合征登记在册的 1208 例参与者中，85% 的受试者报告有干眼病症状[61]，在患有显著水液缺乏型干眼病的个体中，10% 的个体可能患有干燥综合征[62]。一项美国的临床研究显示，26% 患有水液缺乏型或蒸发过强型干眼病的患者可能同时患有潜在的风湿性疾病，包括干燥综合征[107]。

#### 4.8 环境暴露

研究认为，几种环境因素（如，空气污染、风、低湿度和高海拔）会对 DED 造成影响。有少量病例对照研究对特定人群（如，印度、意大利和巴西）中城市和农村进行了比较，并显示了 DED 与危险暴露间的相关性[108–111]。然而，环境因素如何影响 DED 的认识仍存在较大局限。事实上，要更好的理解污染对 DED 的影响，需将以地域为基础的健康数据和相应环境数据条件进行整合。

Galor 团队研究发现美国都市的 DED 的发病风险较高。用国际疾病分类（ICD-9）代码 375.15 识别

DED 受试者，通过评估患者邮政编码的经度和纬度坐标确认空间信息，每个地点的空间信息与国家气候数据中心的气象数据（如，温度、风速、相对湿度、能见度和大气压力）以及从国家航空航天局提取的大气气溶胶光学厚度（空气污染的标记）有关。该项大型人群研究共包括 606708 例受试者，研究表明，在大气压力升高一个标准偏差（发病率（IRR）1.13 倍）和气溶胶光学厚度水平较高（IRR 1.13 倍）的地区，DED 风险升高 13%，此外，较高湿度和风速（存在空气污染）与 DED 风险成反比（IRR 0.92 倍和 IRR 0.93 倍）[112]。韩国一项以人群为基础的研究共纳入 16824 例受试者，比较了有症状 DED 及临床前期 DED 与国家监测站获取的污染物测定值的关系[113]，结果发现，较高的臭氧浓度和较低的湿度均与 DED 显著相关。

低湿度的职业暴露也可导致 DED。有研究对 352 例低湿度环境中（小于 1%）工作的清洁工（小于 1%）[114]进行 3 年年度体检，对其症状和眼部体征分析结果显示，第 1 年这些工人的 DED 患病率增加 14.8%、第 2 年增加 27.1%、第 3 年增加 32.8%。

#### 4.9 视频显示器的使用

大型横断面研究显示，在使用视频显示器的工作者中，尤其在年轻人中，干眼病症状的发生率较高[8,60,115]，据推测，使用视频显示器时，眨眼频率降低和不完全眨眼均加速了泪液蒸发，导致泪膜不稳定、轻度上皮损伤和干眼病症状[116–119]。随着家用电脑、平板电脑和移动设备的广泛使用，不仅在工作人员中，而且在普通人群中，尤其是年轻人中，视频显示器的使用显著增加。此外，最近的一项研究发现，在某些人群中，移动媒体设备已在 0-4 岁儿童中过早并几乎普遍使用[119]。目前，仅有少量可信度高的对照研究调查了年轻人中，平板电脑/移动设备使用对 DED 的影响，显然，该领域需要进一步深入的探索。

#### 4.10 维生素 A 缺乏/营养问题

在某些地区（如非洲大陆）维生素 A 缺乏症是一个主要的健康问题，对儿童危害更大，其与一种形式的 DED 有关，可累及角膜、引起角膜软化和可预防性失明[120]。维生素 A 缺乏也使很多疾病的易感性和死亡风险增加。全球维生素 A 补充计划已使疾病、失明和死亡人数显著减少[121–123]。此外，类似的 DED 表现可能还与其他营养性疾病有关，如进食障碍（例如厌食症和贪食症）、减肥手术、素食和吸收不良综合征 [124–127]。

#### 4.11 膳食补充剂

过去十年的研究表明, 补充必需脂肪酸 (EFA) 有利于干眼病的改善。由于  $\omega$ -3 /  $\omega$ -6 的平衡对于机体的各项互补功能非常重要, 营养补充剂或注重 EFA 的饮食改变对预防和治疗干眼病的作用已越来越受重视。在眼表健康和 DED 治疗中, EFA 具有重要作用。已证实基于 EFA 对花生四烯酸代谢的影响, 特别是对前列腺素生成的作用, EFA 具有全身抗炎作用 [128–130]。在眼表, EFA 可增强脂质层、延缓泪液蒸发并减少泪腺腺泡和上皮细胞凋亡, 此外还有改善泪液分泌的作用 [131,132]。

设计合理的前瞻性介入研究评估了 EFA 补充剂对干眼病症状和体征的作用 [133,134]。最近, 一项为期 12 周的多中心干预研究入选了 1419 例干眼病患者, 给予患者口服  $\omega$ -3 补充剂, 结果发现, 患者的症状得到改善, 且患者润滑性眼药使用次数减少 [135]。TFOS DEWS II 管理和治疗指南对更深入的研究进行了概括 [136]。

需要注意的是, 目前尚不完全了解 EFA 在 DED 治疗中的作用, 且在治疗剂量、组成和疗程方面也未取得共识 [137]。为使眼科护理人员能够更好的给出使用 EFA 治疗 DED 的具体治疗方案, 仍需对增加营养补充剂有效性进行进一步研究。

#### 4.12 屈光手术

激光原位角膜磨镶术 (LASIK) 是一种最常见的视力矫正手术, 然而, 在术后早期和晚期均可发生 DED 症状和体征。有研究指出, LASIK 可引起神经性干眼病 [138]。该手术与感觉神经损伤有关, 可减少泪腺分泌并触发神经源性炎症 [139,140]。LASIK 术后干眼病的风险与患者的术前情况 (如, 术前已存在泪膜功能障碍和长期配戴 CL) 显著相关; 在经 LASIK 治疗后, 亚洲患者的干眼病发病率 (28%) 高于高加索患者 (5%) [141]。手术条件也可能导致 LASIK 术后发生 DED, 各种因素 (如, 角膜瓣蒂位置 (颞侧 vs 鼻侧) 和角膜瓣蒂宽度) 对 DED 发展的影响尚不明确, 而且最近的研究结果互相矛盾 [142,143]。然而, 较高的屈光度数矫正和更深的切削与角膜敏感性降低有关, 可导致术后干眼病症状及慢性泪膜功能障碍增加 [139,144]。

#### 4.13 糖尿病

在多数以人群为基础的研究中 [10,21,25,102], 干眼病与糖尿病之间的相关性并不显著, 然而, 一项基于人群的调查 [145] 对干眼病的合并症和几项病例对照研究 [102,146–148] 进行了分析, 结果发现干眼病的发病率与复杂疾病呈正相关。在其中两项研究中, 根据早期治疗糖尿病性视网膜病变研究 (ETDRS) 的标准 [147] 发现, 干眼病与神经病变 [148] 及视网膜病变有关。在一项 199 例 2 型糖尿病患者的研究中, DED 的患病率为 54.3%, 且干眼病与糖尿病的持续时间及视网膜病变呈正相关 [146]。另一项研究对 104 例 1 型糖尿病儿童及其性别匹配对照组受试者的 DED 症状及客观体征进行了比较, 结果发现, 15.4% 的糖尿病儿

童主诉干眼病症状, 而对照组仅为 1.9%, 7.7% 的糖尿病儿童存在干眼病体征, 而对照组仅为 1.0% [149]。

在糖尿病患者中, DED 的体征可能由角膜敏感度降低引起, 且该人群可能会发生内稳态受损, 因此, 使用自我干眼病症状描述判断结果分类, 可能低估了 DED 的患病率。Salnes 眼科研究 [7] 发现, 糖尿病与无症状 MGD 有关, 与有症状 MGD 无关。然而, 这是唯一一项在普通人群中与糖尿病有关的体征。与上述病例对照研究的正相关性相反, 糖尿病与 TBUT、角膜和结膜染色及 Schirmer 试验间均没有显著相关性。

#### 4.14 情感和躯体形式障碍

最近的研究表明, DED 和某些情感障碍之间存在相关性, 其中焦虑和抑郁症最常见 [69,12,25,26,70,150–152]。虽然这些情况并不相互排斥, 但是我们尚不清楚此类情感障碍是之前存在的还是由 DED 引起。无论该相关性如何, 仍有许多因素可能混淆这些研究的结果, 或影响对危险因素的解释, 如, 因为抗焦虑药和抗抑郁药也可能与 DED 相关, 所以需阐明抗焦虑药和抗抑郁药的作用 [15,23,57,70]。同样, DED 患者的自我感知健康能力较差 [153], 可能会使评价心理健康的调查问卷的结果发生偏离。已发现压力与干眼病及心理健康均有关, 在某些情况下具有诱发作用 [11,12,26,102]。心理因素及随之引发的免疫应答改变可能增加与该疾病有关的 DED 发病概率 [154]。

多种慢性疼痛综合征, 如慢性广泛性疼痛综合征、盆腔疼痛、肠易激综合征、偏头痛均与 DED 有关 [12,25,153,155,156], 表明这些疾病可能与 DED 有共同的神经病理机制。虽然躯体化障碍和疼痛敏感性增加可能影响干眼病症状的报告频率, 但这些因素对干眼病患病率的影响程度仍有待阐明。

#### 4.15 遗传性和遗传风险因素

在 DED 病因学中, 除环境风险因素外, 遗传易感性似乎也很重要, 但目前对基因的作用知之甚少。英国进行的一项女性双胞胎研究已证实 DED 具有中度遗传性 [157], 约有 30% 的有症状干眼病和 40% 经 ECP 诊断为 DED 的患者具有遗传性, 剩余 60–70% 的 DED 由环境因素引起。与大部分常见疾病相同, DED 具有复杂性和多因素性, 表明其不是由单基因决定的简单孟德尔遗传模式 [158]。

基因和环境之间的复杂相互作用易使基因难以识别, 全基因组相关研究 (GWAS) 通过筛查数百万种常见的单核苷酸多态性识别遗传变异, 已在常见的眼部疾病 (如, 近视、青光眼和年龄相关黄斑变性) 中得到非常成功地应用 [159]。迄今为止, 尚没有已发表的 DED GWAS 研究。目前已进行了两项大型干燥综合征的 GWAS 病例对照研究 [160,161], 结果显示干燥综合征与免疫相关基因具有相关性, 但与唾液或泪液成分的编码基因、控制分泌机制的基因及刺激腺体的神经元蛋白无关的基因无关 [162]。此外, 几项在 DED 患者中进行的候选基因研究, 对基于临床的病例

对照研究中,选定的几种基因多态性进行了检测,这些研究结果表明,DED可能与促炎性细胞因子[163]、杀伤细胞免疫球蛋白样受体和人白细胞抗原-C基因[164,165]、速激肽受体1基因[166]、脑源性神经营养因子和维生素D受体基因[167]有关。然而,需要注意的是,这些结果并没有很高的可信度,且缺乏很好的可重复性,且候选基因研究的高假阳性结果众所周知。使用GWAS阐明DED中基因和环境间的相互作用,有可能产生新的生物学观点和治疗方案,该方法已受到小组委员会高度鼓励。需注意,在GWAS研究中,尤其是在定义较差和多因素表型的疾病中(如,DED研究)中,使用大样本量统计分析对研究成功非常重要。为了得到可靠结果,国际(基因环境)GWAS协作组需要在各队列研究中使用严格一致的疾病定义,标准化的、(近)正态分布的定量表型(如,泪液渗透压)可使结果测定的可信度最大化。但是,大样本量和较高统计效能的研究,在使用基于调查问卷(如WHS调查问卷)进行疾病定义的病例对照中,尤其是在已有GWAS数据的人群中更易获取。

#### 4.16 总结和建议

这篇综述对DED的危险因素进行了全面总结,并根据危险因素是否可修改以及协会对证据的认可度,对危险因素进行了分类。但是,由于各研究间存在方法学差异、有关检测把握度的质量差异、诊断标准差异和研究人群差异,导致这些研究结果仍有部分混淆。该综述强调需要进行适度的基于假设的研究,以发现主要的危险因素。DED的危险因素可能因诊断标准的不同而不同,也可能因不同辖区提供的卫生服务情况的不同而不同,因此,在影响作用的基础上,通过考虑人群归因危险度百分比确定危险因素的优先级也可能有效。

小组委员会总结认为,目前评价气候变化、视频显示器使用和青年干眼病影响的研究较少,将干眼病与其它有症状的疾病(包括过敏性疾病、感染性疾病、炎性疾病和其他慢性眼表疾病)区分开非常重要。

### 5 目标 3.对 DED 自然史和疾病致残率的现有数据进行评价

#### 5.1 DED 的自然病程

虽然DED对社区有显著影响,但目前仍然缺乏对已治疗或未治疗DED自然病程的研究报道。Bron团队[168]依据DED进展的,提出了包括如下三个过程的理论模型:1)DED开始阶段,2)反射性代偿阶段,3)失代偿反应阶段,该模型表明,不进行干预时,疾病可能恶化,且随着时间推移,水液缺乏型干眼病可能会表现出蒸发过强型干眼病的临床体征,反之亦然。DED可能在某一阶段保持稳定[168]。另一种反对意见认为,并不是所有的DED均具有渐进性,近期的一项回顾性研究支持了该观点。研究对美国女性和医生健康研究中的784例参与者重新进行了调

查,这些患者都曾报告过阳性干眼病诊断或重度干眼病症状[169],这项研究确定了干眼病不适的增加速率、危险因素、视力恶化相关症状和更大的社会影响。研究对病历进行了综述并对部分参与者进行了临床检查[169]。男性患者的DED平均病程为10.5年,女性患者为14.5年,随着时间推移,患者最常见的表现包括干燥症状(32%的患者不变,44%的患者有所改善,24%的患者发生恶化)、视觉症状(52%的患者不变,19%的患者有所改善,29%的患者发生恶化)或社会影响(71%的患者不变,19%的患者有所改善,10%的患者发生恶化)。症状变化的分布与治疗类型或相对严重程度无关。干燥症状的恶化与每月高额的治疗费用、严重症状病史和全身性 $\beta$ 受体阻滞剂的使用有关;视觉症状的恶化与眼部手术史、抑郁症、MGD或睑缘炎有关;日益恶化的社会影响与高龄、全身 $\beta$ -受体阻滞剂的使用、MGD或睑缘炎有关,症状恶化与角膜染色与否无关[169]。

虽然在回顾性研究中,回忆偏倚可能会影响患者的对症状的记忆,但这些结果均证实“确诊时若DED表现为严重的干眼病症状,那么不论是否治疗,疾病均发生进展”,症状和体征进展之间缺乏相关性在意料之中。Twins UK研究发现,随着时间推移,患者的症状逐渐减少,2年后再次调查,基线内37%有症状的受试者(使用Beaver Dam研究标准)症状消失[25],但该研究并未提及DED的严重性。目前尚不清楚这些患者是否正接受治疗或是否代表了疾病的消长过程。最近的一项Meta分析对局部使用0.05%环孢素眼水和人工泪液组、安慰剂对照组及空白对照组中DED症状和体征的改变进行了分析,结果证实治疗组在减轻DED症状和体征上总体有效,但在各项研究中,干眼病的严重程度和病因学存在异质性[170]。

目前还需进一步的前瞻性研究,以确定各严重程度干眼病的临床病程、疾病进展中影响预后的因素以及治疗在缓解症状和体征方面的作用。小组委员会还建议对持续时间足够长的随机、双盲对照试验中安慰剂/溶剂组和治疗组的有效数据进行综述,以明确DED患病率随时间的变化情况。其他信息来源将包括已登记的研究和公开数据,但数据类型和质量可能有所不同。

#### 5.2 干眼病的致残率

干眼病是常见病,多发病,且发病率随年龄增长而增加,鉴于全球人口老龄化(资料来源于Kevin Kinsella和Wan He,“老龄化的世界:2008”,美国人口统计局,国际人口报告P95/09-1[华盛顿特区:美国政府印刷局,2009]),干眼病的总体致残率对于评估其对整体公共健康的影响至关重要[12,56,171-173]。干眼病是最常见的寻求眼部医疗护理的病因,可直接或间接的提高健康成本,降低人们的工作生产效率,因此DED可造成显著的经济负担[54]。本节将对DED致残率对社会和经济的负担以及对健康相关的生活质量(QoL)影响进行综述。

### 5.2.1 干眼病的经济负担

自 TFOS DEWS 流行病学报告问世[1]以来, 越来越多的研究对医疗保健系统中的 DED 有关费用进行了定量研究[174–184]。许多大型队列研究和以人群为基础的 DED 的治疗费用及其对工作效率的影响进行了成本计算。尽管成本分析无法就特定治疗或策略的有效资源分配提供直接结论, 但其可为特定疾病的资源使用模式提供信息, 从而可以更合理的作出资源分配决策的框架。尽管各国的医疗保险费用和卫生保健系统各不相同, 但所有报告均一致认为, DED 显著增加了医疗资源的利用率。

DED 对数千万人造成了困扰, 并显著影响着社会经济, 既包括药物和门诊相关费用, 还对日常社会和身体功能造成了影响。此外, 增加治疗时间和避免工作场所中某些会加重干眼病症状的环境都会导致工作效率降低。

医疗保健直接支出费用、工作生产效率的降低和对生活质量的影响都造成了 DED 的经济负担

[179,181–186]。在美国, DED 治疗的年度总成本估计为 38.4 亿美元[182], 新加坡为 15 亿万美元[180]。经眼科医生治疗后的 1000 例欧洲 DED 患者, 其年度总成本为 27 万美元(法国)至 110 万美元(英国)不等[175], 在日本, 每例患者的年度健康预算约为 323 美元, 而美国为 375 美元[183]。在日本, 每例确诊 DED 患者的年度工作生产效率损失约为 6160 美元[179]。从社会角度来看, 在美国 DED 的年度成本为 11302 美元[182]。由于各国的治疗方式和医疗保险不尽相同, 因此, DED 治疗成本的评估具有挑战性。DED 的治疗手段包括处方药、泪小点栓塞和手术治疗[182]。Fiscella 团队的研究显示, 局部使用环孢素治疗时, 每例患者的平均治疗成本为 336 美元, 而使用泪小点栓塞治疗时, 费用为 375 美元[183]。Mizuno 等人于 2012 年发表的研究估计, 每例 DED 患者每年的处方药总费用约为 323 美元, 而泪小点栓塞费用为 42 美元 [177]。

表 4  
干眼病的经济负担

作者	试验方法	研究人群	研究年份	成本分析
<b>美国</b>				
Fiscella 2008 [183]	回顾行政索赔分析	23821 例使用环孢素或泪小点栓塞治疗的干眼病患者	2004–2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>▣ 环孢素局部治疗的总体健康计划成本为 305 万美元(平均费用为 336 美元/例)。</li> <li>▣ 泪小点栓塞手术治疗的总健康计划成本为 328 万美元(平均费用为 375 美元/例)。</li> </ul>
Wlodarczyk 2009 [184]	干眼病的 Meta 分析、文献综述和经济学模型	两项干眼病患者队列临床试验(n = 147), 患者分别接受 Systane®或 Refresh Tears® 治疗	2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>▣ Systane®的平均费用为 57.79 美元/年, 多于 Refresh Tears® 治疗</li> <li>▣ 设定响应者的质量调整寿命年(QALY)获益为 0.03, 结果显示每增加一个 QALY 获益, 成本增加 5837 美元。</li> </ul>
Brown 2009 [174]	多中心、随机临床试验	877 例干眼病患者(270 例患者患有干燥综合征)	2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>▣ 与溶剂治疗相比, 环孢素治疗的社会增量成本-效益比(CUR)为 34953 美元/QALY, 并且社会平均 CUR 为 11199 美元/QALY, 第三方保险公司的增量 CUR 为 37179 美元/QALY, 而第三方保险公司的平均 CUR 为 34343 美元/QALY。</li> </ul>
Patel 2011 [178]	在线调查	9034 例干眼病患者	2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>▣ 约 31% 的重度 DED 患者的工作生产效率降低 40–60%, 而 15% 的重度 DED 患者工作生产效率降低 70–100%。</li> </ul>
Yu 2011 [182]	调查	2171 例干眼病患者	2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>▣ 从付款人的角度来看:</li> <li>▣ 783 美元/人</li> <li>▣ 38.4 亿/年</li> <li>▣ 从社会角度来看:</li> <li>▣ 11302 美元/人, 554 亿美元/年</li> </ul>
Galor 2012 [176]	调查	147 例使用环孢素局部治疗 and/or Blephamide® 治疗的美国患者	2001–2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>▣ 2001–2002 年内, 每例患者每年的平均花费为 55 美元 (n = 29), 2003–2004 年为 137 美元 (n = 32), 2005–2006 年为 299 美元。</li> </ul>
<b>日本</b>				
Yamada 2012 [181]	在线调查	396 例年龄 ≥ 20 岁的患者	2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>▣ 在已确诊的 DED 患者中, 工作生产效率降低成本为 799 美元/人, 在临界 DED 中为 58 美元/人, 在自我报告的 DED 中为 1036 美元/人。</li> </ul>
Mizuno 2012 [177]	由门诊病历和调查估计的每年直接成本	118 例前瞻性干眼病队列	2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>▣ 药物花费为 323 ± 219 美元/年; 临床花费为 165 ± 101 美元/年; 总直接花费(包括泪小点栓塞治疗)为 530 ± 384 美元/年。</li> </ul>
Uchino 2014 [179]	调查	672 名办公室工作人员	2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>▣ 预估的年度工作生产效率降低成本: 在确诊 DED 组中为 6160 美元/人; 在可能 DED 组中为 2444 美元/人。</li> </ul>
<b>新加坡</b>				
Waduthantri 2012 [180]	回顾性图表综述	54052 例患者; 132758 例患者发病 (PE)	2008–2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>▣ 2008 年为 1509372.20 美元/年</li> <li>▣ 2009 年为 1520797.8 美元/年</li> <li>▣ 2008 年为 22.11 美元/PE; 2009 年为 23.59 美元/PE</li> </ul>
<b>法国、德国、意大利、西班牙、瑞典和英国</b>				
Clegg 2006 [175]	系统性文献综述和访谈	1000 例干眼病模型队列	2003–2004	<ul style="list-style-type: none"> <li>▣ 英国的年度经费约为 1100 美元/人, 西班牙约为 800 美元/人, 意大利约为 600 美元/人, 德国约为 500 美元/人, 瑞典约为 400 美元/人, 法国约为 300 美元/人。</li> </ul>

表 4 总结了各地区的医疗费用[174–184]。最近的系统文献综述进一步证实,工作生产效率降低的间接成本在 DED 疾病成本中所占比例最高[187]。

虽然成本分析无法为特定疾病的治疗策略推荐资源分配,但其可为特定疾病的资源使用模式提供信息,从而能够对作出资源分配决定的框架有更深入的了解。虽然各国的医疗保险费用和卫生保健系统各不相同,但 DED 显著增加了医疗资源的使用率已得到公认。在今后的研究中,还应模拟改善 QoL 以节约成本、提高工作生产效率、降低与疾病有效治疗有关的医疗保健使用成本。

### 5.2.2 生活质量 (QoL) 调查问卷

目前,用于评价干眼病严重程度的方法主要包括:公认的干眼病专项调查表、OSDI 和干眼病对日常生活的影响 (IDEEL) (表 5) [12,24,26,185,188–193]。

OSDI 是 DED 专用量表,通过 12 个问题来评估干眼病症状的频率及其对视功能的影响。这 12 个 OSDI 问题包括 3 个不同的分量表,即眼部症状、视觉相关功能和局限性,以及环境诱发因素(评价过去 1 周内的症状)。根据症状频率不同,每个问题均采用 5 分制,0 表示没有症状,4 表示症状最为严重。然而,OSDI 亦有一定的局限性,因其未对 DED 的心理和社会因素进行评估,故无法将其广泛用于评价 DED 对 QoL 的更全面整体作用。

IDEEL 是一个 57 项调查问卷,共包括 3 个模块:干眼病症状的困扰、对日常生活的影响(包括对日常活动的影响、对情绪的影响和对工作的影响)和治疗满意度(包括治疗的有效性和治疗相关麻烦/不便)。IDEEL 问卷中有两个项目与视觉障碍有关,评估了患者受视力模糊以及对光、眩光和风敏感的影响程度。IDEEL 的优点在于其涵盖了所有 DED 相关领域,并且还针对 DED 的严重程度进行了区分,但由于其测试时间较长(通常需要 30min),因此,在日常临床实践中不常使用。

最常用的与总体健康状况相关的调查问卷为简易量表-36(SF-36),而和总体眼部健康最息息相关的调查问卷,为 25 项国际眼科研究所视觉功能调查问卷 (NEI VFQ-25)。SF-36 用于评价个体的总体健康状况,包括 36 个项目。SF-36 由以下分量表组成:身体功能、角色-躯体(因生理问题引起的角色限制)、躯体疼痛、总体健康状况感知、活力、社会功能、角色-情绪(因情绪问题引起的角色限制)和心理健康[194],除了躯体功能和总体健康状况外,对其他所有分量表均使用 4 周回忆期,以反映完成调查问卷时患者的健康状况。NEI-VFQ-25 评价了各种眼部疾病对 QoL 的影响[195],在干燥综合征的患者中,NEI-VFQ-25 眼部疼痛分量表与 OSDI 的结果具有最强的

整体相关性[196],因此,一些研究人员建议,对于 NEI-VFQ-25 眼部疼痛分值较低(较高分值反映功能较好)的患者,应进一步进行干眼病测定。然而,NEI-VFQ-25 具有一定的局限性,首先因其缺乏疾病特异性、在干眼病研究中需要更有效、可靠的试验加以验证,其次,NEI-VFQ-25 缺乏指定回忆期,且需要 10min 才能完成调查。在某些情况下,可对受试者进行 14 项附录调查,以提高各项分量表的可靠性。NEI-VFQ 包括 39 个问题,和以下 12 个领域或分量表:(1)总体健康状况,(2)总体视力,(3)眼痛,(4)近视力障碍,(5)远视力障碍,(6)视觉相关性社会功能限制,(7)视觉相关心理健康症状,(8)视觉相关角色障碍,(9)视觉相关依赖,(10)视觉相关驾驶困难,(11)色觉障碍,(12)周边视野障碍。评分范围为 0 分至 100 分,分数越高表明功能越好。

### 5.2.3 干眼病对生活质量的影

研究显示 DED 对 QoL 具有不利影响。该疾病可引起疼痛和刺激感,并影响全身和眼部的健康、患者的幸福感以及视觉功能。[12,24,26,185,188–193,197,198]。随着 DED 评估方法的完善,临床医生可更全面了解 DED 对 QoL 的影响程度。一些现有的评估方法可针对 DED 或视觉功能测定,它们有些可全面评估,有些则针对工作生产效率或焦虑/抑郁的测定。DED 相关疼痛可对患者的身心产生影响,而视物模糊可能限制人们的日常生活活动,如阅读、驾驶、看电视和操作智能手机。此外,DED 的治疗费用和 DED 症状的长期性/难治性也会对患者的社会生活造成影响。总的来说,所有这些因素都会影响 QoL,并对公共卫生造成影响。

实用性评估表明,轻度和重度 DED 对患者 QoL 的影响程度,与轻度银屑病患者和中重度心绞痛患者相似[199]。DED 患在日常生活中(如,驾驶、阅读、开展专业工作、使用电脑和看电视)的不适感,是非 DED 患者的 3 倍[200]。

### 5.2.4 干眼病对视觉质量的影响

泪膜具有重要的光学作用。角膜上皮干燥可引起泪膜不稳定和角膜表面不规则,从而导致屈光质量发生变化,该变化可使用一系列技术进行量化[200–202]。标准测量结果显示多数 DED 患者的视敏度正常,然而,泪膜不稳定引起的高阶像差可导致视觉质量下降。有早期研究使用双通道法评估光学波动,从而了解眨眼运动后调制传递函数的变化[202]。此外,还可使用连续的角膜地形图影像,或角膜测量视频,来反映泪膜变化引起的不规则散光。[201]。在日常生活中,DED 患者常因自觉视物不适而引起 QoL 下降,这些变化常均可导致抑郁和焦虑 [203]。

**表 5**  
健康相关生活质量与干眼病

作者	国家	问卷	受试者	分析
Mertzanis 2005 [188]	美国	IDEEL, SF-36	32 例 SS 患者, 130 例非 SS KCS 患者, 48 例对照	- 非 SS KCS 患者的角色-躯体 (作用大小 [ES] = -0.07)、躯体疼痛 (ES = -0.08) 和活力 (ES = -0.11) 得分均较低。 - 除心理健康 (ES = 0.12) 外, SS 组患者的所有 SF-36 量表得分均低于校正后的正常值。 - 轻度患者的角色-躯体和身体疼痛得分均低于正常受试者, 表明疾病对日常角色存在影响 (ES < 0.2)。 - 除角色-情绪 (ES = 0.13) 和心理健康 (ES = 0.23) 外, 在其他所有领域中, 重度疾病组患者的得分均低于正常受试者 (ES 范围: -0.14 至 -0.91)。
Rajagopalan 2005 [189]	美国	SF-36、EQ-5D、IDEEL	130 例非 SS KCS 患者, 32 例 SS 患者, 48 例对照	- 除治疗满意度外, 大部分 SF-36 量表 (P < 0.05)、所有 EQ-5D 量表 (P < 0.05) 和所有 IDEEL 量表 (P < 0.0001) 的严重程度存在显著差异。 - 不考虑所使用的严重性标准, IDEEL 量表的作用始终优于一般的 QoL 测定工具, 大部分 SF-36 量表的作用优于 EQ-5D QoL 量表, 但除总体健康外, EQ-5D 视觉模拟量表的作用优于 SF-36 量表。
Paulsen 2014 [24]	美国	NEI-VFQ 25、SF-36	Beaver Dam Offspring 研究 (BOSS) (2005–2008 年) 中 21–84 岁的受试者 (N = 3285)	- 在对患者年龄、性别和并发症进行控制后, 干眼病还与医疗结局研究量表 SF 36 ( $\beta = -3.9, P < 0.0001$ ) 以及国家眼科研究所 25 项视觉功能调查问卷 (NEI VFQ-25) ( $\beta = -3.4, P < 0.0001$ ) 的较低得分有关。
Abetz 2011 [185]	美国、加拿大	IDEEL、SF-36、EQ-5D	每个组别纳入 6–10 名受试者, 入组总数 45 例: 包括 30 例非 SS KCS 患者和 15 例 SS 患者	- 除患者对治疗效果的满意度外, 在 IDEEL 的所有项目中, 不同严重程度患者的平均得分均存在显著差异 (p < 0.0001)。 - 对于 SF-36 量表来说, 在 3 个不同严重程度标准中, 严重程度不同的患者躯体健康量表存在显著差异。 - 对于 EQ-5D 量表来说, 在所有标准测定中, 不同严重程度患者的平均得分始终存在显著差异。
Hackett 2012 [190]	英国	改善的健康评估调查问卷	经眼科医师治疗的 69 例 SS 患者以及与他们年龄、性别相匹配的 69 例对照受试者。机能水平评估	- 在所有领域中, SS 患者的机能水平均显著低于对照受试者, 在单因素分析中, 患者的机能障碍与躯体疲劳、疼痛、抑郁、症状负担、疾病活动性、生活质量、干燥、日间嗜睡、焦虑得分和循环 C-反应蛋白水平显著相关。
Buchholz 2006 [191]	英国	NEI VFQ-25、OSDI	患有轻度/中度 (N = 24) 和重度 (N = 20) 干眼病的患者	- 在自我报告为轻度或中度患者 (78.1, N = 24) 和重度患者 (64.5, N = 20 [p-value = 0.005]) 中, 患者的平均 VFQ-25 得分存在统计学显著差异。 - OSDI 得分与 VFQ-25 得分显著相关 (皮尔逊相关系数: -0.7495, p 值 < 0.0001)。
Na 2015 [26]	韩国	EQ-5D、EQ VAS	韩国国民健康和营养检查调查 (KNHANES) (2010–2011) (N = 3285), 19 岁以上女性	- 临床确诊的 DED 和有 DED 症状的患者, 其疼痛/不适 (EQ_4) 和焦虑/压抑 (EQ_5) 得分与正常对照受试者之间均存在显著差异 (p < 0.05)。
Ahn 2014 [12]	韩国	EQ-5D、EQ-VAS	韩国国民健康和营养检查调查 (KNHANES) (2010–2011) (N = 11666), 19–95 岁患者	- 在 EQ-5D 中, DED 确诊组患者的疼痛、不适/焦虑、压抑维度和 EQ-VAS 均显著高于正常组 (所有的 p 值均 < 0.01)。
Belenguier 2005 [192]	西班牙	SF-36	患有原发性 SS 的 110 例患者 (105 名女性和 5 名男性, 平均年龄为 56 岁)	- 原发性 SS 和对照组的比较结果显示, 在所有 SF-36 量表中, SS 患者的得分均较低 (p < 0.001)。
Mizuno 2010 [193]	日本	VFQ-25、SF8	158 例 DED 患者 (30 例 SS 患者和 128 例非 SS 患者)	- 部分患者的 VFQ-25 得分极低 - SS 患者和非 SS 患者的 VFQ-25 和 SF-8 得分无显著差异。

视觉相关性 QoL 评估方式共分为两类, 通用方式常用于评估宽泛的视觉障碍和眼部疾病, 而疾病特异性方式则用于评估特定眼部疾病 [196]。通用方式可提供更广泛和更常见的视觉相关信息, 而疾病特异性方式则可提供更敏感的视觉相关 QoL 结果。在大多数评估 DED 患者的视觉相关性 QoL 研究中, 均使用通用方式 (如 NEI-VFQ-25) 和疾病特异性方式 (如, 视觉相关功能和 OSDI 的限制分量表) [200–205]。

### 5.2.5 干眼病对心理健康的影响

大量研究认为干燥综合征相关性 DED 可影响心理健康状态, 但仍缺乏更为全面的研究。除了干燥相关症状外, 干燥综合征患者还会出现疲劳、自主神经功能障碍及过度嗜睡症状。研究认为, 这些症状对患者机体功能的影响, 可对心理健康产生显著负面作用 [190,197,206,207]。由于之前针对自身免疫相关性 DED 的大部分研究均未将干眼病的不适与干燥综合征的其他全身症状和体征分开, 因此, 有关 DED 对心理健康影响的信息较少。Hackett 团队研究发现, 与对照组相比, 原发性干燥综合征患者在各个方面受到



的功能损伤均更多（改善的 HAQ 总分值：原发性 SS 均值±SD 为 24±25，对照组为 9±19， $p=0.0002$ ），包括躯体疲劳、疼痛、抑郁、全身症状负担、全身性疾病活动、生活质量、干燥、日间嗜睡、焦虑评分和 C-反应蛋白（CRP）水平[190]，Zung 自评焦虑/抑郁量表结果显示，原发性干燥综合征患者的评分结果与全身性红斑狼疮患者相似[208]。

最近，以人群为基础的研究结果表明，抑郁/焦虑和 DED 之间存在相关性[25,70,150,151,209–211]，无明确泪膜受损的眼部疼痛和不适也可能与抑郁、焦虑和心理压力有关[186,200,201,203,205,212,213]，DED 通过泪膜相关像差改变影响视觉质量，视功能受损同样可导致抑郁和 QoL 受损。ECP 作为医疗护理的开始，意识到干眼病症状和抑郁之间的这种联系非常重要。虽然 DED 影响心理健康的确切机制仍不清楚，但一种可能的解释为，DED 可引起神经性疾病、导致慢性疼痛并对患者的 QoL、功能、日常活动和工作带来负面影响，最终导致抑郁症和/或焦虑。此外，亦由观点认为，这些疾病的用药可能会增加干眼病风险。

### 5.2.6 测定干眼病相关性 QoL 的新方法

由于目前缺乏 DED 诊断“金标准”，因此常根据相关症状和体征来诊断 DED。大部分评估干眼病相关的 QoL 方法耗时久，且对症状的变化评估效能欠佳，因此，对于 DED 的诊断、治疗和随访来说，开发一种简单、可重复、可靠且可定量的评估方法至关重要。

目前已在视觉模拟量表（VAS）的基础上开发出了一项简短问卷调查，可定量测定干眼病症状的频率和严重程度，该问卷被称为“干眼病症状评估（SANDE）调查问卷”[214]。该问卷由两部分组成，分别对干眼病症状的频率和严重程度进行了评估，这两个项目均使用 100mm VAS 和 0-100 分值进行评价，由两项分值的平方根计算 SANDE 总分，范围为 0-100，分值越高表明伤残越大[214]。用 OSDI 对 SANDE 调查问卷在临床患者中进行了验证，结果显示，SANDE 评分与 OSDI 评分的差异没有统计学差异[215]，这表明在临床实践中，SANDE 可作为一种简短、快速、可靠的 DED 相关症状的评估方法测。

2013 年，日本开发并验证了一种干眼病相关生活质量评分（DEQS）调查问卷，诊断标准符合日本干眼病学会在 2006 定义的标准该调查问卷共由 15 个部分组成，包括一个总体概要量表和两个多项目分量表，即对日常生活的影响和眼部症状干扰。与 SF-8 和 NEI-VFQ-25 结果相比，DEQS 调查问卷可有效、可靠地评价 DED 对患者日常生活（包括心理健康）的多方面影响[216]。这表明，该方法可在临床实践中用于评估 DED，但该调查问卷耗时久，且缺乏其对其他人普遍适用的相关报道。

### 5.2.7 未来的研究方向

电子设备和传输技术的发展，加速了现有评估 DED 患者症状体征的方法的改进，甚至可使用基于智能手机的应用程序，如电子日记或电子数据采集系统来解读和验证慢性疾病的患病率和治疗以及 DED 对生活质量的影響。

## 6 目标 4：流行病学研究中所用工具及其使用/适用性回顾

虽然临床试验显示各种评估 DED 的方法在效能上存在很大差异 [40,217,218]，但最近的研究结果表明，对于无症状干眼病，一系列的评估方法仍可发现干眼病相关的危险因素 [7,21,56]。蒸发测定法、干涉量度法及其他研究技术也可作为有效的诊断手段，但由于其缺乏标准化，因此尚不适用于流行病学研究。

在已发表的流行病学研究中，干眼病的定义为“仅有症状，或就有症状又有体征”。自 TFOS DEWS 首次报告以来，MGD 或蒸发过强型干眼病被认为是最常见的干眼病因[2–5]，且无症状的 MGD 比有症状的 MGD 发病率更高[7]，这可能会对现有干眼病症状评价方式产生挑战。本研讨会使用的干眼病定义包括症状和体征，尽管部分泪膜不稳定的患者并未出现相关症状和体征。无明显症状的隐性干眼病正备受关注 [7,237]。TFOS DEWS II 诊断小组委员会的报告[40]已对一系列试验方法进行了综述，这些试验适用于干眼病的诊断，及从症状和体征上监测干眼病的严重程度。虽然早期或轻度干眼病患者并无相关症状和体征，但对于干眼病症状和体征的评估在疾病严重程度分级、疾病自然病程和治疗反应监测方面，具有重要意义。

在 2007 年，首版 TFOS DEWS 报告对评估 DED 的方法进行了综述 [1]。该报告重点关注随机临床试验或流行病学试验中使用的调查问卷[1]。本报告将同样关注在流行病学研究中所用的干眼病诊断或严重程度评价方法。

我们在 PubMed 上，使用“干眼病”和“调查问卷”两种术语进行了文献检索，并将语言限定为“英文”，用途限定为“人类”。另外还对每份调查问卷的有效性和实用性进行了审核。在本报告中，我们共对 17 份调查问卷进行了讨论，并通过各种方法对前 12 份调查问卷加以验证，而后 5 份调查问卷尚未得到验证。

以下对这 12 份调查问卷进行综述并在表 6 中汇总，已在上述生活质量部分描述前 5 份调查问卷（OSDI、IDEEL、NEI-VFQ、SANDE 和 DEQS），其余调查问卷的描述如下。

- 1) 眼表疾病指标（OSDI）[219]
- 2) 干眼病对日常生活的影响（IDEEL）[189]

**表 6**  
调查问卷总结

编号	调查问卷类型	描述	分类	项目数	抽样领域	回忆频率	实用性
1	McMonnies	干眼病史的关键问题	症状和危险因素	15	1) 症状; 2) 环境; 3) 系统审查	未指定	临床研究
2	OSDI	眼表疾病指标	症状和 HRQL	12		1 周	临床研究
3	IDEEL	干眼病对日常生活的影响	症状和 HRQL	57	1) 日常活动 2) 治疗满意度 3) 症状困扰	2 周	流行病学和临床研究
4	WHS	女性健康研究调查问卷	症状	3	1) 眼部症状 2) DED 史	未指定	流行病学研究
5	DEQ	干眼病调查问卷	症状和困扰	21	1) 患病率 2) 频率、日间严重性和侵扰性 症状困扰	未指定	流行病学和临床研究
6	UNC DEMS	北卡罗莱纳州干眼病治疗量表	HRQL	1		1 周	临床研究
7	SPEED	眼干的标准患者评价	症状	4	症状 (类型、频率、严重程度)	3 个月	流行病学研究、临床实践
8	SESoD	干燥症状的主观评价	症状	3	症状	未指定	临床实践
9	DEQS	干眼病相关生活质量评分调查问卷	症状和 HRQL	15	症状 (频率和严重程度)	1 周	临床实践
10	SANDE	干眼病的症状评估	症状	2 (视觉模拟量表)	症状 (频率和严重程度)	未指定	临床实践
11	DEEP	干眼病流行病学项目	症状	19	症状 (频率)	未指定	筛选
12	NEI-VFQ	国家眼科研究所视觉功能调查问卷	视觉功能、HRQL	25	症状 (频率和严重程度) 及影响	未指定	临床研究
13	CANDEES	加拿大干眼病流行病学研究调查问卷	症状	13	症状严重程度、危险因素	未指定	患病率研究
14	SEE	Salisbury 眼睛评估	症状	6	症状 (频率)	未指定	患病率研究
15	Melbourne VIP	墨尔本视觉损害项目	症状	6	症状 (严重程度)	未指定	流行病学研究
16	Bjerrum 调查问卷		症状	14	症状	未指定	临床实践
17	日本干眼病意识研究		症状	30	症状	未指定	流行病学研究; 临床实践 (自我诊断)

HRQL = 与健康相关的生活质量。

<sup>a</sup> 对视觉目标和健康相关 QoL 的组间水平比较有效

- 3) 国家眼科研究所-视觉功能调查问卷 (NEI-VFQ) [220]
- 4) 干眼病症状评估 [214,221,222]
- 5) 干眼病相关生活质量评分调查问卷 (DEQS) [216]
- 6) McMonnies 干眼病调查问卷 [223,224].
- 7) 女性健康研究调查问卷[53]
- 8) 干眼病调查问卷 (DEQ) [225]
- 9) 北卡罗来纳州干眼病治疗量表 (UNC DEMS) [226]
- 10) 干燥症状的主观评价 (SESoD) [227]
- 11) 眼干的标准患者评价 (SPEED) [228]
- 12) 干眼病的流行病学项目调查问卷 (DEEP) [222]
- 13) 加拿大干眼病流行病学研究 (CANDEES) [229]
- 14) Salisbury 眼部评价[230]
- 15) 墨尔本视觉障碍项目[52]
- 16) Bjerrum 调查问卷[231]
- 17) 日本干眼病意识研究[232]

### 6.1 McMonnies 干眼病调查问卷

McMonnies 干眼病调查问卷共包括 12 个项目，且多数为两分制（是/否）[223]，该问卷已被用于干眼病临床患者的筛查[25,27]。该调查问卷项目包括年龄、性别、隐形眼镜配戴、既往干眼病确诊和诱发因素（环境、游泳、饮酒），还对干燥症状、异物感、疼痛、眼红、疲劳频率（从不、有时、经常、持续）以及所用药物（关节炎、口干、甲状腺状态）进行了评价[224]。

### 6.2 女性健康研究 (WHS) 调查问卷

目前，WHS 调查问卷已被广泛应用于以人群为基础的干眼病研究中（表 1），该问卷其由以下 3 个部分组成：

- 1) 之前是否已被医生诊断为干眼病？（是或否）
- 2) 眼睛出现干燥（不够湿润）的频率？（持续、经常、有时或从不）
- 3) 眼睛感觉刺激的频率？（持续、经常、有时或从不）

当患者至少经常出现干燥和刺激症状和/或据患者报告之前已由医生确诊为干眼病时，则认为该报告的患者为干眼病阳性。有研究显示 WHS 的敏感度和特异性与一项 16 项问卷相似[233]，该问卷的涉及的症状包括：异物感、灼烧感或眼刺痛、瘙痒、畏光、视力模糊、眼疲劳、眼痛、眼刺痒、眼红、眼睛发粘、眼痛流泪和眼睑肿胀。此外，它还对标准化临床检查进行了验证 [53]。

### 6.3 干眼病调查问卷 (DEQ)

DEQ 共由 21 个部分组成，包括隐形眼镜配戴、年龄和性别。该问卷的分类量表包括 1 周回忆期内每

天的症状发生率、频率、日间严重程度和症状侵扰性，并对各症状的频率（从不、不频繁、频繁、持续）和强度（从 0-5，0 为无，5 为非常激烈）进行了评估。相关症状包括舒适度、眼干、视力模糊、眼痛和眼刺激、砂砾感和眼刺痒、烧灼感和眼刺痛、异物感、光敏感和眼瘙痒。此外，DEQ 还包括病情恶化时间、对日常生活活动的影响、用药、过敏、口感、鼻或阴道、治疗和患者整体评价等相关问题[234]。简短版本的 DEQ 由 5 个问题组成，仅针对干眼病的严重程度[235]。该问卷是 TFOS DEWS II 诊断方法报告中推荐的两种评估方法之一[40]。

### 6.4 北卡罗来纳州干眼病治疗量表 (UNC DEMS)

UNC DEMS 仅有 1 个组成部分，其对干眼病症状的严重程度（疼痛、烧灼感、眼流泪、砂砾感、异物感和畏光）及症状如何影响日常生活进行了调查，在 1 周回忆期内，患者使用 1-10 分量表进行回答。目前其已在干眼病患者和非干眼病患者中得以验证，并且该量表结果似乎与较长时间 OSDI 结果相一致[226]。

### 6.5 干燥症状的主观评价 (SESoD)

SESoD 由 3 个调查问卷组成，用于评价患者对干燥相关眼不适的感知，以达到临床实践目的。该问卷的关键问题为症状的频率[31]、存在的不适感[32]以及对日常活动的干扰。SESoD 使用 5 分量表（0-4）进行评价，其中，0 = 无干燥，4 = 严重干燥。目前已使用 SPEED、OSDI、DEQ 和 McMonnies 干眼病史调查问卷对该调查问卷进行了验证[227]。

### 6.6 眼干的标准患者评价 (SPEED)

SPEED 调查问卷由 4 个问题组成，对患者干眼病症状的频率和严重程度进行了评估。具体来说，其对 3 个月内患者的日常和长期症状变化进行了监测。研究证实，与 DEQ、McMonnies 调查问卷、OSDI 和 SESoD 调查问卷相比，SPEED 调查问卷表现出良好的有效性、单维性、客观性和一致性 [236]。

### 6.7 干眼病流行病学项目 (DEEP)

DEEP 调查问卷由 19 个问题组成，在 DED 筛选中可作为电话筛选调查问卷，结果的敏感性/特异性均相当高（60%/94%）。该项目调查了洗眼剂、敷布、滴眼液的使用及症状（如，瘙痒、疼痛、眼干、异物感、灼烧感、刺激感、流泪、畏光、眼红、粘性分泌物、眼痛）的发生频率（从不、有时、经常、持续）。此外，其还对患者是否存在口干、眼部过敏、隐形眼镜配戴频率以及是否已被医生确诊为干眼病进行了调查[222]。

### 6.8 总结/建议 - 对患者的实用性/患者接受度

虽然目前用于评估 DED 的调查问卷种类繁多，但仍需更多的研究来反映干眼病的症状，并对数据的规范性和显著的临床变化加以定义。许多调查问卷都缺少患者经常反映的一些症状，如，畏光、薄荷感（冷感）、灼烧感，这些都需要在调查问卷开发中加以

解决。我们需要进行更深入的研究，从而方便患者选定最佳的自我监测方法，懂得更好的与医生沟通，以及使用包括电子数据/电子日记在内的新的疾病获取途径。

DRAFT

## 7 结论和建议

本报告在诊断标准（包括症状和体征）以及 ECP 之前制定的 DED 诊断标准上，考察了 DED 的流行病学特征。虽然各项研究关于 DED 的定义不尽相同，但该疾病患病率随年龄而增加，并且女性更易受累（除 MGD 与性别缺乏显著相关性）已得到公认。目前关于青少年的 DED 研究较少，因此仍需进一步对 40 岁以下人群进行研究。亚洲的患病率似乎高于高加索人群，虽然尚未在更多地理区域加以验证，2015 年 9 月以来的研究摘要显示，已在或正在这些地区进行的研究已确认了该结果。地理绘图方法有助于今后探讨气候、社会经济和环境因素对干眼病的影响。目前对疾病发病率以及已治疗和未治疗疾病自然病程的研究有限，今后需要更多的相关研究。

虽然已对可修改和不可修改危险因素进行了总结，但报告提出，为了消除主要和重要的危险因素以及发现新的危险因素（如，与其他疾病有关的因素、青年、视频显示器的使用、空气质量、气候变化和环境因素），还需进行适当强度的假设驱动研究。干眼病与其他慢性眼表疾病（包括过敏）的重叠，会影响它们是否为干眼病危险因素的研究结果。因此，更好的鉴别过敏性或炎性疾病对干眼病的影响将有助于推动这一领域的发展。

DED 引起的经济负担，尤其是与间接成本有关的经济负担相当大，比如因工作生产效率降低以及对 QoL 的影响造成的负担。未来的研究还应考虑治疗相关成本的节约。本报告已对干眼病对 QoL 的广泛影响进行了综述，并认识到了许多现有手段的局限性，尤其是对症状改变测定的敏感性，采用以实时智能手机为基础的电子数据采集方法将有助于进一步探讨干眼病对生活质量的影响。

研究对流行病学研究中使用疾病确诊或严重程度的评估方法进行了回顾。今后调查问卷的设计和开发将着重于定义规范化数据，并确保对疾病自然病程和治疗反应具有较高的敏感度。同时，可为患者的自我监测和与医生的沟通提供建议。公众和医生意识的提高有助于眼睛和总体健康状况的改善。

本章节翻译：徐建江 教授

### 财务披露

F. Stapleton: Alcon Laboratories、Allergan、CooperVision、Johnson & Johnson Vision Care、Stiltec (F)、Nidek (C);

M. Alves: 在此之前: Genom –Uniao Química Brasil 和 Alcon Brasil。

V.Y. Bunya: 国立眼科研究所 (R01-EY026972)、预防失明研究、Bausch & Lomb (F)

I. Jalbert: MD 基金 (F)

K. Lekhanont: 无。

F. Malet: Laboratoires Théa (F)

K-S. Na: 无。

D. Schaumberg: Mimotogen (I); Shire (SARcode)

M. Uchino: 无。

J. Vehof: 无。

E. Viso: 无。

S. Vitale: 无。

L. Jones: Advanced Vision Research、Alcon、Allergan、Contamac、CooperVision、Essilor、Inflamax、Johnson & Johnson Vision Care、Ocular Dynamics、Oculus、Safilens、TearLab、TearScience (F)、Alcon、CooperVision、Johnson & Johnson Vision Care (C) (R)

F (财务支持)、I (个人财务利益)、E (就职)、C (顾问)、P (专利)、R (接受者)、N (没有商业关系)、S (无报酬)

### 致谢

感谢 Rebecca Petris 参与小组委员会会议。

### 附件 1 尚未得到验证的调查问卷

#### 加拿大于眼病流行病学研究 (CANDEES)

CANDEES 是一份 13 项调查问卷，对症状频率和强度结合起来进行评估，并要求患者使用以下分类进行评价：偶发且轻度、偶发且中度、恒久且轻度、恒久且中度、重度。该调查问卷还对用药、日间时间、过敏、口感和瘙痒/肿胀/眼睑发红进行了评价[229]。

#### Salisbury 眼睛评价

Salisbury 眼睛评价是一份标准的 6 项调查问卷，对症状和 3 种体征的频率进行了评价（回答：罕见、有时、经常、一直），该问卷已用于老年人自我报告的以人群为基础的临床和主观干眼病证据的患病率调查[230]。

#### 墨尔本视觉损害项目

墨尔本视力损害项目中采用访谈式调查问卷，对干眼病症状的自我报告进行了评价[52]。

#### Bjerrum 调查问卷

Bjerrum 调查问卷是一份三部分调查问卷，包括眼部的 14 个问题，其被用于干燥综合征干眼病引起的 QoL、干眼病诊断和干燥综合征的流行病学评价[231]。

#### 日本干眼病意识研究

这份问卷共包含 30 个与干眼病症状和知识有关的问题，并被用于以人群为基础的自我诊断研究，用以评价公众意识和干眼病症状[232]。

### 附件 A 补充数据

与本文有关的补充数据见 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.003>。

### 参考文献

- [1] The epidemiology of dry eye disease: report of the epidemiology subcommittee of the international dry eye Workshop. *Ocul Surf* 2007;2007(5):93–107.
- [2] Viso E, Gude F, Rodríguez-Ares MT. The association of meibomian gland dysfunction and other common ocular diseases with dry eye: a

population-based study in Spain. *Cornea* 2011;30(1):1–6.

DRAFT



- [3] Tong L, Chaurasia SS, Mehta JS, Beuerman RW. Screening for meibomian gland disease: its relation to dry eye subtypes and symptoms in a tertiary referral clinic in Singapore. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(7):3449–3454.
- [4] Lemp MA, Crews LA, Bron AJ, Foulks GN, Sullivan BD. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea* 2012;31(5):472–478.
- [5] Galor A, Feuer W, Lee DJ, Florez H, Venincasa VD, Perez VL. Ocular surface parameters in older male veterans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(2):1426–1433.
- [6] Schaumberg DA, Nichols JJ, Papas EB, Tong L, Uchino M, Nichols KK. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on the epidemiology of, and associated risk factors for, MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):1994–2005.
- [7] Viso E, Rodríguez-Ares MT, Abelenda D, Oubiña B, Gude F. Prevalence of asymptomatic and symptomatic meibomian gland dysfunction in the general population of Spain. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(6):2601–2606.
- [8] Uchino M, Schaumberg DA, Dogru M, Uchino Y, Fukagawa K, Shimmura S, et al. Prevalence of dry eye disease among Japanese visual display terminal users. *Ophthalmology* 2008;115(11):1982–1988.
- [9] Schaumberg DA, Dana R, Buring JE, Sullivan DA. Prevalence of dry eye disease among US men: estimates from the Physicians' Health Studies. *Arch Ophthalmol* 2009;127(6):763–768.
- [10] Uchino M, Nishiwaki Y, Michikawa T, Shirakawa K, Kuwahara E, Yamada M, et al. Prevalence and risk factors of dry eye disease in Japan: koumi study. *Ophthalmology* 2011;118(12):2361–2367.
- [11] Zhang Y, Chen H, Wu X. Prevalence and risk factors associated with dry eye syndrome among senior high school students in a county of shandong province, China. *Ophthalmic Epidemiol* 2012;19(4):226–230.
- [12] Ahn JM, Lee SH, Rim TH, Park RJ, Yang HS, Kim TI, ; Epidemiologic Survey Committee of the Korean Ophthalmological Society., et al. Prevalence of and risk factors associated with dry eye: the Korea national health and nutrition examination survey 2010–2011. *Am J Ophthalmol* 2014;158(6):1205–1214. e7.
- [13] Um SB, Kim NH, Lee HK, Song JS, Kim HC. Spatial epidemiology of dry eye disease: findings from South Korea. *Int J Health Geogr* 2014;13:31.
- [14] Lu P, Chen X, Liu X, Yu L, Kang Y, Xie Q, et al. Dry eye syndrome in elderly Tibetans at high altitude: a population-based study in China. *Cornea* 2008;27(5):545–551.
- [15] Moss SE, Klein R, Klein BE. Long-term incidence of dry eye in an older population. *Optom Vis Sci* 2008;85(8):668–674.
- [16] Jie Y, Xu L, Wu YY, Jonas JB. Prevalence of dry eye among adult Chinese in the Beijing Eye Study. *Eye (Lond)* 2009;23(3):688–693.
- [17] Tian YJ, Liu Y, Zou HD, Jiang YJ, Liang XQ, Sheng MJ, et al. Epidemiologic study of dry eye in populations equal or over 20 years old in Jiangning District of Shanghai. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2009;45:486–491.
- [18] Tong L, Tongg L, Saw SM, Lamoureux EL, Wang JJ, Rosman M, et al. A questionnaire-based assessment of symptoms associated with tear film dysfunction and lid margin disease in an Asian population. *Ophthalmic Epidemiol* 2009 Jan-Feb;16(1):31–37.
- [19] Guo B, Lu P, Chen X, Zhang W, Chen R. Prevalence of dry eye disease in Mongolians at high altitude in China: the Henan eye study. *Ophthalmic Epidemiol* 2010;17(4):234–241.
- [20] Han SB, Hyon JY, Woo SJ, Lee JJ, Kim TH, Kim KW. Prevalence of dry eye disease in an elderly Korean population. *Arch Ophthalmol* 2011;129(5):633–638.
- [21] Viso E, Rodríguez-Ares MT, Gude F. Prevalence of and associated factors for dry eye in a Spanish adult population (the Salnes Eye Study). *Ophthalmic Epidemiol* 2009 Jan-Feb;16(1):15–21.
- [22] Hashemi H, Khabazkhoob M, Kheirkhah A, Emamian MH, Mehravaran S, Shariati M, et al. Prevalence of dry eye syndrome in an adult population. *Clin Exp Ophthalmol* 2014;42(3):242–248.
- [23] Malet F, Le Goff M, Colin J, Schweitzer C, Delyfer MN, Korobelnik JF, et al. Dry eye disease in French elderly subjects: the Alienor Study. *Acta Ophthalmol* 2014;92(6):e429–e436.
- [24] Paulsen AJ, Cruickshanks KJ, Fischer ME, Huang GH, Klein BE, Klein R, et al. Dry eye in the beaver dam offspring study: prevalence, risk factors, and health-related quality of life. *Am J Ophthalmol* 2014;157(4):799–806.
- [25] Vehof J, Kozareva D, Hysi PG, Hammond CJ. Prevalence and risk factors of dry eye disease in a British female cohort. *Br J Ophthalmol* 2014;98(12):1712–1717.
- [26] Na KS, Han K, Park YG, Na C, Joo CK. Depression, stress, quality of life, and dry eye disease in Korean women: a population-based study. *Cornea* 2015;34(7):733–738.
- [27] Tan LL, Morgan P, Cai ZQ, Straughan RA. Prevalence of and risk factors for symptomatic dry eye disease in Singapore. *Clin Exp Optomet* 2015;98(1):45–53.
- [28] Uchino M, Dogru M, Yagi Y, Goto E, Tomita M, Kon T, et al. The features of dry eye disease in a Japanese elderly population. *Optom Vis Sci* 2006;83(11):797–802.
- [29] Siak JJ, Tong L, Wong WL, Cajucom-Uy H, Rosman M, Saw SM, et al. Prevalence and risk factors of meibomian gland dysfunction: the Singapore Malay eye study. *Cornea* 2012;31(11):1223–1228.
- [30] Uchino M, Dogru M, Uchino Y, Fukagawa K, Shimmura S, Takebayashi T, et al. Japan Ministry of Health study on prevalence of dry eye disease among Japanese high school students. *Am J Ophthalmol* 2008;146(6):925–929. e2.
- [31] Burckart GJ, Figg WD, Brooks MM, Green DJ, Troutman SM, Ferrell R, et al. Multi-institutional study of outcomes after pediatric heart transplantation: candidate gene polymorphism analysis of ABCC2. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2014;19(1):16–24.
- [32] Jeng BH, Holland GN, Lowder CY, Deegan 3rd WF, Raizman MB, Meisler DM. Anterior segment and external ocular disorders associated with human immunodeficiency virus disease. *Surv Ophthalmol* 2007 Jul-Aug;52(4):329–368.
- [33] Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004;23(3):272–285.
- [34] Savini G, Prabhawat P, Kojima T, Grueterich M, Espana E, Goto E. The challenge of dry eye diagnosis. *Clin Ophthalmol* 2008;2(1):31–55.
- [35] Lemp MA. Advances in understanding and managing dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2008;146(3):350–356.
- [36] 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):30–38.
- [37] Ozdemir M, Temizdemir H. Age- and gender-related tear function changes in normal population. *Eye (Lond)* 2010;24(1):79–83.
- [38] Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK, Tomlinson A, Foulks GN, Geerling G, et al. An objective approach to dry eye disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(12):6125–6130.
- [39] Sullivan BD, Crews LA, Messmer EM, Foulks GN, Nichols KK, Baenninger P, et al. Correlations between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: clinical implications. *Acta Ophthalmol* 2014;92(2):161–166.
- [40] Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf* 2017;15:539–574.
- [41] Lekhanont K, Rojanaporn D, Chuck RS, Vongthongsri A. Prevalence of dry eye in Bangkok, Thailand. *Cornea* 2006;25(10):1162–1167.
- [42] Bukhari A, Ajlan R, Alsaggaf H. Prevalence of dry eye in the normal population in Jeddah, Saudi Arabia. *Orbit* 2009;28(6):392–397.
- [43] Yokoi N, Komuro A. Non-invasive methods of assessing the tear film. *Exp Eye Res* 2004;78(3):399–407.
- [44] Bartlett JD, Keith MS, Sudharshan L, Snedecor SJ. Associations between signs and symptoms of dry eye disease: a systematic review. *Clin Ophthalmol* 2015;9:1719–1730.
- [45] Baudouin C, Aragona P, Van Setten G, Rolando M, Irkeç M, Benítez del Castillo J, ; ODISEY European Consensus Group members., et al. Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm. *Br J Ophthalmol* 2014;98(9):1168–1176.
- [46] Hom MM, Martinson JR, Knapp LL, Paugh JR. Prevalence of Meibomian gland dysfunction. *Optom Vis Sci* 1990;67(9):710–712.
- [47] Schneider A, Friedl MA, McIver DK, Woodcock CE. Mapping urban areas by fusing multiple sources of coarse resolution remotely sensed data. *Photogram Eng Remote Sens* 2003;69(12):1377–1386.
- [48] Geigy Scientific Table. In: Lentner C, editor. Introduction to statistics, statistical tables, and mathematical formulae. eighth ed. Basle, Switzerland: CIBA-GEIGY Limited; 1982.
- [49] Senn S, Weir J, Hua TA, Berlin C, Branson M, Glimm E. Creating a suite of macros for meta-analysis in SAS®: a case study in collaboration. *Stat Probab Lett* 2011;81(7):842–851.
- [50] DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177–188.
- [51] Schein OD, Tielsch JM, Munoz B, Bandeen-Roche K, West S. Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly. A population-based perspective. *Ophthalmology* 1997;104(9):1395–1401.
- [52] McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, Stanislavsky YL, Taylor HR. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 1998;105(6):1114–1119.
- [53] Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136(2):318–326.
- [54] Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118(9):1264–1268.
- [55] Lee AJ, Lee J, Saw SM, Gazzard G, Koh D, Widjaja D, et al. Prevalence and risk factors associated with dry eye symptoms: a population based study in Indonesia. *Br J Ophthalmol* 2002;86(12):1347–1351.
- [56] Lin PY, Tsai SY, Cheng CY, Liu JH, Chou P, Hsu WM. Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Ophthalmology* 2003;110(6):1096–1101.
- [57] Chia EM, Mitchell P, Rochtchina E, Lee AJ, Maroun R, Wang JJ. Prevalence and associations of dry eye syndrome in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Clin Exp Ophthalmol* 2003;31(3):229–232.
- [58] Jacobs R, Tran U, Chen H, Kassim A, Engelhardt BG, Greer JP, et al. Prevalence and risk factors associated with development of ocular GVHD defined by NIH consensus criteria. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(11):1470–1473.
- [59] Ivanir Y, Shimoni A, Ezra-Nimni O, Barequet IS. Prevalence of dry eye syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cornea* 2013;32(5):e97–101.
- [60] Uchino M, Yokoi N, Uchino Y, Dogru M, Kawashima M, Komuro A, et al. Prevalence of dry eye disease and its risk factors in visual display terminal users: the Osaka study. *Am J Ophthalmol* 2013;156(4):759–766.
- [61] Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, Heidenreich AM, Kitagawa K, Zhang S, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International

Registry. *Am J Ophthalmol* 2010;149(3):405–415.

DRAFT

- [62] Liew MS, Zhang M, Kim E, Akpek EK. Prevalence and predictors of Sjogren's syndrome in a prospective cohort of patients with aqueous-deficient dry eye. *Br J Ophthalmol* 2012;96(12):1498–1503.
- [63] Vehof J, Hysi PG, Hammond CJ. A metabolome-wide study of dry eye disease reveals serum androgens as biomarkers. *Ophthalmology* 2017;124:505–511.
- [64] Sahai A, Malik P. Dry eye: prevalence and attributable risk factors in a hospital-based population. *Indian J Ophthalmol* 2005;53(2):87–91.
- [65] Nichols JJ, Ziegler C, Mitchell GL, Nichols KK. Self-reported dry eye disease across refractive modalities. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(6):1911–1914.
- [66] Galor A, Feuer W, Lee DJ, Florez H, Carter D, Pouyeh B, et al. Prevalence and risk factors of dry eye syndrome in a United States veterans affairs population. *Am J Ophthalmol* 2011;152(3):377–384. e2.
- [67] Onwubiko SN, Eze BI, Udeh NN, Arinze OC, Onwasigwe EN, Umeh RE. Dry eye disease: prevalence, distribution and determinants in a hospital-based population. *Cont Lens Anterior Eye* 2014;37(3):157–161.
- [68] Schein OD, Muñoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, West S. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997;124(6):723–728.
- [69] Kim KW, Han SB, Han ER, Woo SJ, Lee JJ, Yoon JC, et al. Association between depression and dry eye disease in an elderly population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(11):7954–7958.
- [70] Galor A, Feuer W, Lee DJ, Florez H, Falor AL, Zann KL, et al. Depression, post-traumatic stress disorder, and dry eye syndrome: a study utilizing the national United States veterans affairs administrative database. *Am J Ophthalmol* 2012;154(2):340–346.
- [71] Basak SK, Pal PP, Basak S, Bandyopadhyay A, Choudhury S, Sar S. Prevalence of dry eye diseases in hospital-based population in West Bengal, Eastern India. *J Indian Med Assoc* 2012;110(11):789–794.
- [72] Li J, Zheng K, Deng Z, Zheng J, Ma H, Sun L, et al. Prevalence and risk factors of dry eye disease among a hospital-based population in southeast China. *Eye Contact Lens* 2015;41(1):44–50.
- [73] Pouyeh B, Viteri E, Feuer W, Lee DJ, Florez H, Fabian JA, et al. Impact of ocular surface symptoms on quality of life in a United States veterans affairs population. *Am J Ophthalmol* 2012;153(6):1061–1066. e3.
- [74] The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the international dry eye Workshop. *Ocul Surf* 2007;2007(5):75–92.
- [75] Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, Craig JP, McCulley JP, Den S, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):1930–1937.
- [76] Joffre C, Souchier M, Grégoire S, Viau S, Bretillon L, Acar N, et al. Differences in meibomian fatty acid composition in patients with meibomian gland dysfunction and aqueous-deficient dry eye. *Br J Ophthalmol* 2008;92(1):116–119.
- [77] Vieira AC, Mannis MJ. Ocular rosacea: common and commonly missed. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(6 Suppl 1):S36–S41.
- [78] Borchman D, Foulks GN, Yappert MC, Bell J, Wells E, Neravetla S, et al. Human meibum lipid conformation and thermodynamic changes with meibomian-gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(6):3805–3817.
- [79] Travo A, Paya C, Deléris G, Colin J, Mortemousse B, Forfar I. Potential of FTIR spectroscopy for analysis of tears for diagnosis purposes. *Anal Bioanal Chem* 2014;406(9–10):2367–2376.
- [80] Eom Y, Lee JS, Kang SY, Kim HM, Song JS. Correlation between quantitative measurements of tear film lipid layer thickness and meibomian gland loss in patients with obstructive meibomian gland dysfunction and normal controls. *Am J Ophthalmol* 2013;155(6):1104–1110.
- [81] Zeev MS, Miller DD, Latkany R. Diagnosis of dry eye disease and emerging technologies. *Clin Ophthalmol* 2014;8:581–590.
- [82] Mathers WD, Lane JA, Sutphin JE, Zimmerman MB. Model for ocular tear film function. *Cornea* 1996;15(2):110–119.
- [83] Bergmann MT, Newman BL, Johnson Jr. NC. The effect of a diuretic (hydrochlorothiazide) on tear production in humans. *Am J Ophthalmol* 1985;99(4):473–475.
- [84] Mathers WD, Stovall D, Lane JA, Zimmerman MB, Johnson S. Menopause and tear function: the influence of prolactin and sex hormones on human tear production. *Cornea* 1998;17(4):353–358.
- [85] Akpek EK, Merchant A, Pinar V, Foster CS. Ocular rosacea: patient characteristics and follow-up. *Ophthalmology* 1997;104(11):1863–1867.
- [86] Donaldson KE, Karp CL, Dunbar MT. Evaluation and treatment of children with ocular rosacea. *Cornea* 2007;26(1):42–46.
- [87] Ghanem VC, Mehra N, Wong S, Mannis MJ. The prevalence of ocular signs in acne rosacea: comparing patients from ophthalmology and dermatology clinics. *Cornea* 2003;22(3):230–233.
- [88] Arita R, Morishige N, Koh S, Shirakawa R, Kawashima M, Sakimoto T, et al. Increased tear fluid production as a compensatory response to meibomian gland loss: a multicenter cross-sectional study. *Ophthalmology* 2015;122(5):925–933.
- [89] Hu Y, Matsumoto Y, Dogru M, Okada N, Igarashi A, Fukagawa K, et al. The differences of tear function and ocular surface findings in patients with atopic keratoconjunctivitis and vernal keratoconjunctivitis. *Allergy* 2007;62(8):917–925.
- [90] Villani E, Strologo MD, Pichi F, Luccarelli SV, De Cilla S, Serafino M, et al. Dry eye in vernal keratoconjunctivitis: a cross-sectional comparative study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1648.
- [91] Chen L, Pi L, Fang J, Chen X, Ke N, Liu Q. High incidence of dry eye in young children with allergic conjunctivitis in Southwest China. *Acta Ophthalmol* 2016;94(8):e727–e730.
- [92] Dumbleton K, Caffery B, Dogru M, Hickson-Curran S, Kern J, Kojima T, ; members of the TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort., et al. The TFOS international workshop on contact lens discomfort: report of the subcommittee on epidemiology. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(11):TFOS20–TFOS36.
- [93] Nichols JJ, Willcox MD, Bron AJ, Belmonte C, Ciolino JB, Craig JP, et al. The TFOS international workshop on contact lens discomfort: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:TFOS7–TFOS13.
- [94] Stapleton F, Stretton S, Papas E, Skotnitsky C, Sweeney DF. Silicone hydrogel contact lenses and the ocular surface. *Ocul Surf* 2006;4(1):24–43.
- [95] Leite SC, de Castro RS, Alves M, Cunha DA, Correa ME, da Silveira LA, et al. Risk factors and characteristics of ocular complications, and efficacy of autologous serum tears after haematopoietic progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;38(3):223–227.
- [96] Ogawa Y, Kuwana M. Dry eye as a major complication associated with chronic graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Cornea* 2003;22(7 Suppl):S19–S27.
- [97] Tabbara KF, Al-Ghamdi A, Al-Mohareb F, Ayas M, Chaudhri N, Al-Sharif F, et al. Ocular findings after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ophthalmology* 2009;116(9):1624–1629.
- [98] Uchino M, Ogawa Y, Uchino Y, Mori T, Okamoto S, Tsubota K. Comparison of stem cell sources in the severity of dry eye after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Ophthalmol* 2012;96(1):34–37.
- [99] Wang JC, Teichman JC, Mustafa M, O'Donnell H, Broady R, Yeung SN. Risk factors for the development of ocular graft-versus-host disease (GVHD) dry eye syndrome in patients with chronic GVHD. *Br J Ophthalmol* 2015;99(11):1514–1518.
- [100] Kamoi M, Ogawa Y, Uchino M, Tatematsu Y, Mori T, Okamoto S, et al. Donor-recipient gender difference affects severity of dry eye after hematopoietic stem cell transplantation. *Eye (Lond)* 2011;25(7):860–865.
- [101] Khan R, Nair S, Seth T, Mishra P, Mahapatra M, Agarwal T, et al. Ocular graft versus host disease in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in a tertiary care centre in India. *Indian J Med Res* 2015;142(5):543–548.
- [102] Yang WJ, Yang YN, Cao J, Man ZH, Yuan J, Xiao X, et al. Risk factors for dry eye syndrome: a retrospective case-control study. *Optom Vis Sci* 2015;92(9):e199–e205.
- [103] Ogawa Y, Kim SK, Dana R, Clayton J, Jain S, Rosenblatt MI, et al. International chronic ocular graft-vs-host-disease (GVHD) consensus group: proposed diagnostic criteria for chronic GVHD (Part I). *Sci Rep* 2013;3:3419.
- [104] Goto E, Matsumoto Y, Kamoi M, Endo K, Ishida R, Dogru M, et al. Tear evaporation rates in Sjögren syndrome and non-Sjögren dry eye patients. *Am J Ophthalmol* 2007;144(1):81–85.
- [105] Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, ; National Arthritis Data Workgroup., et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum* 2008;58(1):15–25.
- [106] Pillemer SR, Matteson EL, Jacobsson LT, Martens PB, Melton 3rd LJ, O'Fallon WM, et al. Incidence of physician-diagnosed primary Sjögren syndrome in residents of Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 2001;76(6):593–599.
- [107] Akpek EK, Klimava A, Thome JE, Martin D, Lekhanont K, Ostrovsky A. Evaluation of patients with dry eye for presence of underlying Sjögren syndrome. *Cornea* 2009;28(5):493–497.
- [108] Versura P, Profazio V, Cellini M, Torreggiani A, Caramazza R. Eye discomfort and air pollution. *Ophthalmologica* 1999;213(2):103–109.
- [109] Gupta N, Prasad I, Himashree G, D'Souza P. Prevalence of dry eye at high altitude: a case controlled comparative study. *High Alt Med Biol* 2008;9(4):327–334.
- [110] Gupta N, Prasad I, Jain R, D'Souza P. Estimating the prevalence of dry eye among Indian patients attending a tertiary ophthalmology clinic. *Ann Trop Med Parasitol* 2010;104(3):247–255.
- [111] Novaes P, Saldiva PH, Matsuda M, Macchione M, Rangel MP, Kara-José N, et al. The effects of chronic exposure to traffic derived air pollution on the ocular surface. *Environ Res* 2010;110(4):372–374.
- [112] Galor A, Kumar N, Feuer W, Lee DJ. Environmental factors affect the risk of dry eye syndrome in a United States veteran population. *Ophthalmology* 2014;121(4):972–973.
- [113] Hwang SH, Choi YH, Paik HJ, Wee WR, Kim MK, Kim DH. Potential importance of ozone in the association between outdoor air pollution and dry eye disease in South Korea. *JAMA Ophthalmol* 2016.
- [114] Cho HA, Cheon JJ, Lee JS, Kim SY, Chang SS. Prevalence of dry eye syndrome after a three-year exposure to a clean room. *Ann Occup Environ Med* 2014;26:26.
- [115] Kaido M, Kawashima M, Yokoi N, Fukui M, Ichihashi Y, Kato H, et al. Advanced dry eye screening for visual display terminal workers using functional visual acuity measurement: the Moriguchi study. *Br J Ophthalmol* 2015;99(11):1488–1492.
- [116] Argilés M, Cardona G, Pérez-Cabrè E, Rodríguez M. Blink rate and incomplete blinks in six different controlled hard-copy and electronic reading conditions. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(11):6679–6685.

- [117] Wolkoff P, Nøjgaard JK, Troiano P, Piccoli B. Eye complaints in the office environment: precorneal tear film integrity influenced by eye blinking efficiency. *Occup Environ Med* 2005;62(1):4–12.
- [118] Chu CA, Rosenfield M, Portello JK. Blink patterns: reading from a computer screen versus hard copy. *Optom Vis Sci* 2014;91(3):297–302.
- [119] Marshall SJ, Gorely T, Biddle SJ. A descriptive epidemiology of screen-based media use in youth: a review and critique. *J Adolesc* 2006;29(3):333–349.
- [120] Alves M, Dias AC, Rocha EM. Dry eye in childhood: epidemiological and clinical aspects. *Ocul Surf* 2008;6(1):44–51.
- [121] Bhutta ZA, Chopra M, Axelson H, Berman P, Boerma T, Bryce J, et al. Countdown to 2015 decade report (2000–10): taking stock of maternal, newborn, and child survival. *Lancet* 2010;375(9730):2032–2044.
- [122] Sherwin JC, Reacher MH, Dean WH, Ngondi J. Epidemiology of vitamin A deficiency and xerophthalmia in at-risk populations. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2012;106(4):205–214.
- [123] Mayo-Wilson E, Imdad A, Herzer K, Yakoob MY, Bhutta ZA. Vitamin A supplements for preventing mortality, illness, and blindness in children aged under 5: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;343:d5094.
- [124] Eckert MJ, Perry JT, Sohn VY, Boden J, Martin MJ, Rush RM, et al. Incidence of low vitamin A levels and ocular symptoms after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2010 Nov-Dec;6(6):653–657.
- [125] Lee WB, Hamilton SM, Harris JP, Schwab IR. Ocular complications of hypovitaminosis A after bariatric surgery. *Ophthalmology* 2005;112(6):1031–1034.
- [126] Cooney TM, Johnson CS, Elner VM. Keratomalacia caused by psychiatric-induced dietary restrictions. *Cornea* 2007;26(8):995–997.
- [127] Duignan E, Kenna P, Watson R, Fitzsimon S, Brosnahan D. Ophthalmic manifestations of vitamin A and D deficiency in two autistic teenagers: case reports and a review of the literature. *Case Rep Ophthalmol* 2015 Jan-Apr;6(1):24–29.
- [128] Hou TY, McMurray DN, Chapkin RS. Omega-3 fatty acids, lipid rafts, and T cell signaling. *Eur J Pharmacol* 2016;785:2–9.
- [129] Marion-Letellier R, Savoye G, Ghosh S. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *IUBMB Life* 2015;67(9):659–667.
- [130] Das UN. Essential Fatty acids - a review. *Curr Pharm Biotechnol* 2006;7(6):467–482.
- [131] Roncone M, Bartlett H, Eperjesi F. Essential fatty acids for dry eye: a review. *Cont Lens Anterior Eye* 2010;33:49–54. quiz 100.
- [132] Rosenberg ES, Asbell PA. Essential fatty acids in the treatment of dry eye. *Ocul Surf* 2010;8(1):18–28.
- [133] Oleńik A. Effectiveness and tolerability of dietary supplementation with a combination of omega-3 polyunsaturated fatty acids and antioxidants in the treatment of dry eye symptoms: results of a prospective study. *Clin Ophthalmol* 2014;8:169–176.
- [134] Bhargava R, Kumar P, Phogat H, Kaur A, Kumar M. Oral omega-3 fatty acids treatment in computer vision syndrome related dry eye. *Cont Lens Anterior Eye* 2015;38(3):206–210.
- [135] Gatell-Tortajada J. Oral supplementation with a nutraceutical formulation containing omega-3 fatty acids, vitamins, minerals, and antioxidants in a large series of patients with dry eye symptoms: results of a prospective study. *Clin Interv Aging* 2016;11:571–578.
- [136] Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy report. *Ocul Surf* 2017;15:575–629.
- [137] Hom MM, Asbell P, Omegas Barry B. Dry eye: more knowledge, more questions. *Optom Vis Sci* 2015;92:948–956.
- [138] Chao C, Golebiowski B, Stapleton F. The role of corneal innervation in LASIK-induced neuropathic dry eye. *Ocul Surf* 2014;12(1):32–45.
- [139] Nettune GR, Pflugfelder SC. Post-LASIK tear dysfunction and dysesthesia. *Ocul Surf* 2010;8(3):135–145.
- [140] Konomi K, Chen LL, Tarko RS, Scally A, Schaumberg DA, Azar D, et al. Preoperative characteristics and a potential mechanism of chronic dry eye after LASIK. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(1):168–174.
- [141] Albiatz JM, Lenton LM, McLennan SG. Dry eye after LASIK: comparison of outcomes for Asian and Caucasian eyes. *Clin Exp Optom* 2005;88(2):89–96.
- [142] Huang JC, Sun CC, Chang CK, Ma DH, Lin YF. Effect of hinge position on corneal sensation and dry eye parameters after femtosecond laser-assisted LASIK. *J Refract Surg* 2012;28(9):625–631.
- [143] Mian SI, Li AY, Dutta S, Musch DC, Shtein RM. Dry eyes and corneal sensation after laser in situ keratomileusis with femtosecond laser flap creation Effect of hinge position, hinge angle, and flap thickness. *J Cataract Refract Surg* 2009;35(12):2092–2098.
- [144] Tuisku IS, Lindbohm N, Wilson SE, Tervo TM. Dry eye and corneal sensitivity after high myopic LASIK. *J Refract Surg* 2007;23(4):338–342.
- [145] Wang TJ, Wang JJ, Hu CC, Lin HC. Comorbidities of dry eye disease: a nationwide population-based study. *Acta Ophthalmol* 2012;90(7):663–668.
- [146] Manaviat MR, Rashidi M, Afkhami-Ardekani M, Shoja MR. Prevalence of dry eye syndrome and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *BMC Ophthalmol* 2008;8:10.
- [147] Najafi L, Malek M, Valojerdi AE, Aghili R, Khamseh ME, Fallah AE, et al. Dry eye and its correlation to diabetes microvascular complications in people with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2013 Sep-Oct;27(5):459–462.
- [148] Achtsidis V, Eleftheriadou I, Kozanidou E, Voumvourakis KI, Stamboulis E, Theodosiadis PG, et al. Dry eye syndrome in subjects with diabetes and association with neuropathy. *Diabetes Care* 2014;37(10):e210–e211.
- [149] Akinci A, Cetinkaya E, Aycan Z. Dry eye syndrome in diabetic children. *Eur J Ophthalmol* 2007 Nov-Dec;17(6):873–878.
- [150] Labbé A, Wang YX, Jie Y, Baudouin C, Jonas JB, Xu L. Dry eye disease, dry eye symptoms and depression: the Beijing Eye Study. *Br J Ophthalmol* 2013;97(11):1399–1403.
- [151] van der Vaart R, Weaver MA, Lefebvre C, Davis RM. The association between dry eye disease and depression and anxiety in a large population-based study. *Am J Ophthalmol* 2015;159(3):470–474.
- [152] Yang H, Gu J, Zhu Q, Lu H, Wang K, Ni X, et al. Protection of acute GVHD by all-trans retinoic acid through suppression of T cell expansion and induction of regulatory T cells through IL-2 signaling. *Int Immunopharmacol* 2015;28(2):911–916.
- [153] Vehof J, Zavos HM, Lachance G, Hammond CJ, Williams FM. Shared genetic factors underlie chronic pain syndromes. *Pain* 2014;155(8):1562–1568.
- [154] Karaiskos D, Mavragani CP, Makaroni S, Zinzaras E, Voulgarelis M, Rabavilas A, et al. Stress, coping strategies and social support in patients with primary Sjögren's syndrome prior to disease onset: a retrospective case-control study. *Ann Rheum Dis* 2009;68(1):40–46.
- [155] Galor A, Zlotcavitch L, Walter SD, Felix ER, Feuer W, Martin ER, et al. Dry eye symptom severity and persistence are associated with symptoms of neuropathic pain. *Br J Ophthalmol* 2015;99(5):665–668.
- [156] Chen CH, Yang TY, Lin CL, Chen CS, Lin WM, Kuo CN, et al. Dry eye syndrome risks in patients with fibromyalgia: a national retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2607.
- [157] Vehof J, Wang B, Kozareva D, Hysi PG, Snieder H, Hammond CJ. The heritability of dry eye disease in a female twin cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(11):7278–7283.
- [158] Chandra A, Charteris D. Molecular pathogenesis and management strategies of ectopia lentis. *Eye (Lond)* 2014;28(2):162–168.
- [159] Mackey DA, Hewitt AW. Genome-wide association study success in ophthalmology. *Curr Opin Ophthalmol* 2014;25(5):386–393.
- [160] Lessard CJ, Li H, Adrianto I, Ice JA, Rasmussen A, Grundahl KM, et al. Variants at multiple loci implicated in both innate and adaptive immune responses are associated with Sjögren's syndrome. *Nat Genet* 2013;45(11):1284–1292.
- [161] Li Y, Zhang K, Chen H, Sun F, Xu J, Wu Z, et al. A genome-wide association study in Han Chinese identifies a susceptibility locus for primary Sjögren's syndrome at 7q11.23. *Nat Genet* 2013;45(11):1361–1365.
- [162] Burbelo PD, Ambatipudi K, Alevizos I. Genome-wide association studies in Sjögren's syndrome: what do the genes tell us about disease pathogenesis? *Autoimmun Rev* 2014;13(7):756–761.
- [163] Na KS, Mok JW, Kim JY, Joo CK. Proinflammatory gene polymorphisms are potentially associated with Korean non-Sjögren dry eye patients. *Mol Vis* 2011;17:2818–2823.
- [164] Ren G, Shao T, Zhuang Y, Hu H, Zhang X, Huang J, et al. Association of killer cell immunoglobulin-like receptor and human leukocyte antigen-C genotype with dry eye disease in a Chinese Han population. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012;16(8):910–914.
- [165] Ren G, Li H, Qiao W, Shen H, Zhuang Y, Shao T, et al. Possible association of killer cell immunoglobulin-like receptor genotypes and haplotypes with dry eye disease in a Han Chinese population. *Mol Vis* 2015;21:948–954.
- [166] Rodriguez-Rodriguez L, Ramón Lamas J, Abásolo L, Baena S, Olano-Martin E, Collado A, et al. The rs3771863 single nucleotide polymorphism of the TACR1 gene is associated to a lower risk of sicca syndrome in fibromyalgia patients. *Clin Exp Rheumatol* 2015 Jan-Feb;33(1 Suppl 88):S33–S40.
- [167] Hallak JA, Tibrewal S, Mohindra N, Gao X, Jain S. Single nucleotide polymorphisms in the BDNF, VDR, and DNASE 1 genes in dry eye disease patients: a case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(10):5990–5996.
- [168] Bron AJ, Yokoi N, Gafney E, Tiffany JM. Predicted phenotypes of dry eye: proposed consequences of its natural history. *Ocul Surf* 2009;7(2):78–92.
- [169] Liener JP, Tarko L, Uchino M, Christen WG, Schaumberg DA. Long-term natural history of dry eye disease from the Patient's perspective. *Ophthalmology* 2016;123(2):425–433.
- [170] Wan KH, Chen LJ, Young AL. Efficacy and safety of topical 0.05% cyclosporine eye drops in the treatment of dry eye syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ocul Surf* 2015;13(3):213–225.
- [171] Ansari Z, Singh R, Alabiad C, Galor A. Prevalence, risk factors, and morbidity of eye lid laxity in a veteran population. *Cornea* 2015;34(1):32–36.
- [172] Lin PY, Cheng CY, Hsu WM, Tsai SY, Lin MW, Liu JH, et al. Association between symptoms and signs of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(5):1593–1598.
- [173] Viso E, Rodriguez-Ares MT, Bóveda FJ, Touriño R, Gude F. Prevalence of conjunctival shrinkage and its association with dry eye disease: results from a population-based study in Spain. *Cornea* 2014;33(5):442–447.
- [174] Brown MM, Brown GC, Brown HC, Peet J, Roth Z. Value-based medicine, comparative effectiveness, and cost-effectiveness analysis of topical cyclosporine for the treatment of dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2009;127(2):146–152.
- [175] Clegg JP, Guest JF, Lehman A, Smith AF. The annual cost of dry eye syndrome in France, Germany, Italy, Spain, Sweden and the United Kingdom among patients managed by ophthalmologists. *Ophthalmic Epidemiol* 2006;13(4):263–274.
- [176] Galor A, Zheng DD, Arheart KL, Lam BL, Perez VL, McCollister KE, et al. Dry eye medication use and expenditures: data from the medical

expenditure panel survey 2001 to 2006. *Cornea* 2012;31(12):1403–1407.

DRAFT

- [177] Mizuno Y, Yamada M, Shigeyasu C. Annual direct cost of dry eye in Japan. *Clin Ophthalmol* 2012;6:755–760.
- [178] Patel VD, Watanabe JH, Strauss JA, Dubey AT. Work productivity loss in patients with dry eye disease: an online survey. *Curr Med Res Opin* 2011;27(5):1041–1048.
- [179] Uchino M, Uchino Y, Dogru M, Kawashima M, Yokoi N, Komuro A, et al. Dry eye disease and work productivity loss in visual display users: the Osaka study. *Am J Ophthalmol* 2014;157(2):294–300.
- [180] Waduthantri S, Yong SS, Tan CH, Shen L, Lee MX, Nagarajan S, et al. Cost of dry eye treatment in an Asian clinic setting. *PLoS One* 2012;7:e37711.
- [181] Yamada M, Mizuno Y, Shigeyasu C. Impact of dry eye on work productivity. *Clinicoecon Outcomes Res* 2012;4:307–312.
- [182] Yu J, Asche CV, Fairchild CJ. The economic burden of dry eye disease in the United States: a decision tree analysis. *Cornea* 2011;30(4):379–387.
- [183] Fiscella RG, Lee JT, Walt JG, Killian TD. Utilization characteristics of topical cyclosporine and punctal plugs in a managed care database. *Am J Manag Care* 2008;14(3 Suppl):S107–S112.
- [184] Wlodarczyk J, Fairchild C. United States cost-effectiveness study of two dry eye ophthalmic lubricants. *Ophthalmic Epidemiol* 2009 Jan-Feb;16(1):22–30.
- [185] Abetz L, Rajagopalan K, Mertzani P, Begley C, Barnes R, Chalmers R, ; Impact of Dry Eye on Everyday Life (IDEEL) Study Group.. Development and validation of the impact of dry eye on everyday life (IDEEL) questionnaire, a patient-reported outcomes (PRO) measure for the assessment of the burden of dry eye on patients. *Health Qual Life Outcomes* 2011;9:111.
- [186] Uchino M, Schaumberg DA. Dry eye disease: impact on quality of life and vision. *Curr Ophthalmol Rep* 2013;1(2):51–57.
- [187] McDonald M, Patel DA, Keith MS, Snedecor SJ. Economic and humanistic burden of dry eye disease in Europe, north America, and Asia: a systematic literature review. *Ocul Surf* 2016;14:144–167.
- [188] Mertzani P, Abetz L, Rajagopalan K, Espindle D, Chalmers R, Snyder C, et al. The relative burden of dry eye in patients' lives: comparisons to a U.S. normative sample. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(1):46–50.
- [189] Rajagopalan K, Abetz L, Mertzani P, Espindle D, Begley C, Chalmers R, 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 Mar-Apr;8(2):168–174.
- [190] [190] Hackett KL, Newton JL, Frith J, Elliott C, Lendrem D, Foggo H, et al. Impaired functional status in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(11):1760–1764.
- [191] Buchholz P, Steeds CS, Stern LS, Wiederkehr DP, Doyle JJ, Katz LM, et al. Utility assessment to measure the impact of dry eye disease. *Ocul Surf* 2006;4(3):155–161.
- [192] Belenguer R, Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, del Pino J, Sentís J, Aguiló S, et al. Influence of clinical and immunological parameters on the health-related quality of life of patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2005 May-Jun;23(3):351–356.
- [193] Mizuno Y, Yamada M, Miyake Y, ; Dry Eye Survey Group of the National Hospital Organization of Japan.. Association between clinical diagnostic tests and health-related quality of life surveys in patients with dry eye syndrome. *Jpn J Ophthalmol* 2010;54(4):259–265.
- [194] Ware Jr. JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30(6):473–483.
- [195] Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD, ; National Eye Institute Visual Function Questionnaire Field Test Investigators.. Development of the 25-item national eye Institute visual function questionnaire. *Arch Ophthalmol* 2001;119(7):1050–1058.
- [196] Vitale S, Goodman LA, Reed GF, Smith JA. Comparison of the NEI-VFQ and OSDI questionnaires in patients with Sjögren's syndrome-related dry eye. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:44.
- [197] Champey J, Corruble E, Gottenberg JE, Buhl C, Meyer T, Caudmont C, et al. Quality of life and psychological status in patients with primary Sjögren's syndrome and sicca symptoms without autoimmune features. *Arthritis Rheum* 2006;55(3):451–457.
- [198] Fairchild CJ, Chalmers RL, Begley CG. Clinically important difference in dry eye: change in IDEEL-symptom bother. *Optom Vis Sci* 2008;85(8):699–707.
- [199] Friedman NJ. Impact of dry eye disease and treatment on quality of life. *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21(4):310–316.
- [200] Miljanovic B, Dana R, Sullivan DA, Schaumberg DA. Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life. *Am J Ophthalmol* 2007;143:409–415.
- [201] Denoyer A, Rabut G, Baudouin C. Tear film aberration dynamics and vision-related quality of life in patients with dry eye disease. *Ophthalmology* 2012;119(9):1811–1818.
- [202] Koh S, Maeda N, Hirohara Y, Mihashi T, Ninomiya S, Bessho K, et al. Serial measurements of higher-order aberrations after blinking in normal subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(8):3318–3324.
- [203] Li M, Gong L, Chapin WJ, Zhu M. Assessment of vision-related quality of life in dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(9):5722–5727.
- [204] Deschamps N, Ricaud X, Rabut G, Labbé A, Baudouin C, Denoyer A. The impact of dry eye disease on visual performance while driving. *Am J Ophthalmol* 2013;156(1):184–189. e3.
- [205] Saboo US, Amparo F, Abud TB, Schaumberg DA, Dana R. Vision-related quality of life in patients with ocular graft-versus-host disease. *Ophthalmology* 2015;122(8):1669–1674.
- [206] Mandl T, Hammar O, Theander E, Wollmer P, Ohlsson B. Autonomic nervous dysfunction development in patients with primary Sjögren's syndrome: a follow-up study. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(6):1101–1106.
- [207] Ng WF, Bowman SJ. Primary Sjögren's syndrome: too dry and too tired. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(5):844–853.
- [208] Iannucelli C, Spinelli FR, Guzzo MP, Priori R, Conti F, Ceccarelli F, et al. Fatigue and widespread pain in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome: symptoms of the inflammatory disease or associated fibromyalgia? *Clin Exp Rheumatol* 2012 Nov-Dec;30(6 Suppl 74):117–121.
- [209] Hallak JA, Tibrewal S, Jain S. Depressive symptoms in patients with dry eye disease: a case-control study using the beck depression inventory. *Cornea* 2015;34(12):1545–1550.
- [210] Li M, Gong L, Sun X, Chapin WJ. Anxiety and depression in patients with dry eye syndrome. *Curr Eye Res* 2011;36(1):1–7.
- [211] Liyue H, Chiang PP, Sung SC, Tong L. Dry Eye-related visual blurring and irritative symptoms and their association with depression and anxiety in eye clinic patients. *Curr Eye Res* 2016;41:590–599.
- [212] Le Q, Ge L, Li M, Wu L, Xu J, Hong J, et al. Comparison on the vision-related quality of life between outpatients and general population with dry eye syndrome. *Acta Ophthalmol* 2014;92(2):e124–e132.
- [213] Le Q, Zhou X, Ge L, Wu L, Hong J, Xu J. Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life in a non-clinic-based general population. *BMC Ophthalmol* 2012;12:22.
- [214] Schaumberg DA, Gulati A, Mathers WD, Clinch T, Lemp MA, Nelson JD, et al. Development and validation of a short global dry eye symptom index. *Ocul Surf* 2007;5(1):50–57.
- [215] Amparo F, Schaumberg DA, Dana R. Comparison of two questionnaires for dry eye symptom assessment: the ocular surface disease index and the symptom assessment in dry eye. *Ophthalmology* 2015;122(7):1498–1503.
- [216] Sakane Y, Yamaguchi M, Yokoi N, Uchino M, Dogru M, Oishi T, et al. Development and validation of the dry eye-related quality-of-life score questionnaire. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(10):1331–1338.
- [217] Sullivan BD, Crews LA, Messmer EM, Foulks GN, Nichols KK, Baenninger P, et al. Correlations between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: clinical implications. *Acta Ophthalmol* 2014;92:161–166.
- [218] Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea* 2004;23(8):762–770.
- [219] Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol* 2000;118(5):615–621.
- [220] Mangione CM, Lee PP, Pitts J, Gutierrez P, Berry S, Hays RD. Psychometric properties of the national eye Institute visual function questionnaire (NEI-VFQ). NEI-VFQ field test investigators. *Arch Ophthalmol* 1998;116(11):1496–1504.
- [221] Posa A, Sel S, Dietz R, Sander R, Brauer L, Paulsen F. Updated incidence of dry eye syndrome in Germany. *Klin Monbl Augenheilkd* 2014;231:42–46.
- [222] Oden NL, Lilienfeld DE, Lemp MA, Nelson JD, Ederer F. Sensitivity and specificity of a screening questionnaire for dry eye. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:807–820.
- [223] McMonnies CW. Key questions in a dry eye history. *J Am Optom Assoc* 1986;57(7):512–517.
- [224] Nichols JJ, Mitchell GL, Nichols KK. An assessment of self-reported disease classification in epidemiological studies of dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(10):3453–3457.
- [225] Begley CG, Chalmers RL, Abetz L, Venkataraman K, Mertzani P, Caffery BA, 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(11):4753–4761.
- [226] Grubbs Jr. J, Huynh K, Tolleson-Rinehart S, Weaver MA, Williamson J, Lefebvre C, et al. Instrument development of the UNC dry eye management scale. *Cornea* 2014;33(11):1186–1192.
- [227] Simpson TL, Situ P, Jones LW, Fonn D. Dry eye symptoms assessed by four questionnaires. *Optom Vis Sci* 2008;85(8):692–699.
- [228] Asiedu K, Kyei S, Mensah SN, Ocansey S, Abu LS, Kyere EA. Ocular surface disease index (OSDI) versus the standard patient evaluation of eye dryness (SPEED): a study of a nonclinical sample. *Cornea* 2016;35(2):175–180.
- [229] Doughty MJ, Fonn D, Richter D, Simpson T, Caffery B, Gordon K. A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practices across Canada. *Optom Vis Sci* 1997;74:624–631.
- [230] Bandeen-Roche K, Muñoz B, Tielsch JM, West SK, Schein OD. Self-reported assessment of dry eye in a population-based setting. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38(12):2469–2475.
- [231] Bjerrum KB. Test and symptoms in keratoconjunctivitis sicca and their correlation. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74(5):436–441.
- [232] Shimmura S, Shimazaki J, Tsubota K. Results of a population-based questionnaire on the symptoms and lifestyles associated with dry eye. *Cornea* 1999;18(4):408–411.
- [233] Gulati A, Sullivan R, Buring JE, Sullivan DA, Dana R, Schaumberg DA. Validation and repeatability of a short questionnaire for dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2006;142(1):125–131.
- [234] Begley CG, Caffery B, Chalmers RL, Mitchell GL, ; Dry Eye Investigation (DREI) Study Group.. Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye. *Cornea* 2002;21(7):664–670.



- [235] Chalmers RL, Begley CG, Caffery B. Validation of the 5-Item Dry Eye Questionnaire (DEQ-5): discrimination across self-assessed severity and aqueous tear deficient dry eye diagnoses. *Cont Lens Anterior Eye* 2010;33(2):55–60.
- [236] Ngo W, Situ P, Keir N, Korb D, Blackie C, Simpson T. Psychometric properties and validation of the standard patient evaluation of eye dryness questionnaire. *Cornea* 2013;32(9):1204–1210.
- [237] Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification report. *Ocul Surf* 2017;15:276–283.

DRAFT



Contents lists available at ScienceDirect

## The Ocular Surface

journal homepage: [www.theocularsurface.com](http://www.theocularsurface.com)

## TFOS DEWS II 泪膜报告



Mark D.P. Willcox, PhD, DSc a, 1, \*, Pablo Argüeso, PhD b, Georgi A. Georgiev, PhD c, Juha M. Holopainen, MD, PhD d, Gordon W. Laurie, PhD e, Tom J. Millar, PhD f, Eric B. Papas, BScOptom, PhD a, Jannick P. Rolland, PhD g, Tannin A. Schmidt, PhD h, Ulrike Stahl, BScOptom, PhD i, Tatiana Suarez, PhD j, Lakshman N. Subbaraman, BS Optom, PhD i, Omür €O. Uçakhan, MD k, Lyndon Jones, FCOptom, PhD i

<sup>a</sup>School of Optometry and Vision Science, University of New South Wales, Sydney, Australia

<sup>b</sup>Schepens Eye Research Institute, Harvard Medical School, Boston, USA

<sup>c</sup>Biointerfaces and Biomaterials Laboratory, Department of Optics and Spectroscopy, School of Optometry, Faculty of Physics, St. Kliment Ohridski University of Sofia, Sofia, Bulgaria

<sup>d</sup>Helsinki University Eye Hospital, University of Helsinki, Finland

<sup>e</sup>Departments of Cell Biology, Ophthalmology and Biomedical Engineering, University of Virginia, Charlottesville, VA, USA

<sup>f</sup>School of Science and Health, Western Sydney University, Australia

<sup>g</sup>Institute of Optics, University of Rochester, New York, USA

<sup>h</sup>Faculty of Kinesiology and Schulich School of Engineering, University of Calgary, Canada

<sup>i</sup>Centre for Contact Lens Research, School of Optometry and Vision Science, University of Waterloo, Canada

<sup>j</sup>Bioftalmik Applied Research, Bizkaia, Spain

<sup>k</sup>Department of Ophthalmology, Ankara University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

## ARTICLE INFO

## 摘要

## Article history:

收稿日期: 2017/3/25

接受日期: 2017/3/27

## 关键词:

干眼病

蒸发

脂质组

黏蛋白

渗透压

蛋白质组

泪膜

泪膜稳定性

泪液

泪膜小组委员会成员审查了泪膜在干眼病 (DED) 中的作用、泪液的生理和生化性质以及其在 DED 中的变化。临床上, DED 的特征为泪液量的减少、泪膜破裂时间的缩短和眼表的泪液蒸发过强。泪液由许多成分组成, 包括脂质、蛋白质、黏蛋白和电解质。所有这些均有助于泪膜的完整性的保持, 但它们之间究竟如何相互作用仍是这个研究领域的一个热门话题。DED 中泪膜的渗透压增加, 其他组分如蛋白质和黏蛋白的变化可作为 DED 的生物标记物。小组委员会对未来的研究方向给出了建议, 以提高我们对泪膜及其在 DED 变化中的理解。最终报告经所有小组委员会成员和全体 TFOS DEWS II 成员审查后形成。

© 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

## 1 泪膜健康的概述

眼表泪膜的稳定是眼表健康的重要标志, 主要是因为它形成了光线进入视觉系统的主要屈光表面, 且负责保护和滋润角膜, 因此稳定的眼表泪膜被视为眼部健康的标志。Wolff[1,2]提出的泪膜三层结构的概念具有不容置疑的魅力, 源于它简单且合乎逻辑: 黏蛋白层覆盖眼表的最内层降低了角膜上皮细胞的疏水性; 水液层通过提供眼表润滑、营养素、抗微生物蛋白质和适合的渗透压来保护暴露的上皮细胞; 脂质层

通过防止溢泪和水分蒸发来防止水液的丢失。尽管 Doane 在 20 多年前表示, 三层结构“是对现实的简化”。对它的认同限制了一些新颖的观点, 这些观点可能对泪膜动力学、结构、功能以及其这些变化导致干眼病的机制了解的更清楚。然而人们总是会不自觉地回到泪膜三层模式上[3], 角膜前的泪膜作为具有不同分隔的单个动态功能单元存在[4]。

专业词汇的不精确可能传递不完全正确的信息。例如, “泪液渗透压约为 302mOsm/L”人们通常把它做为泪液的渗透压数值, 但实际上此值是从下泪河内采集的泪液测得的值, 它是否代表眼表全部泪液的渗透压, 目前尚无证据证实。这一结果提示我们了解测量样品的来源、取材的部位, 采取更谨慎的方法收集泪液, 这样才能将数据外推至覆盖眼表的全泪膜, 最终能更好地了解其组成、结构和区域分布。光学相干断层扫描 (OCT) 可以无创性测量上、下泪河高度、范围及泪河的曲率。然而这些参数没有对应一个中央泪

\* Corresponding author.

E-mail address: [m.willcox@unsw.edu.au](mailto:m.willcox@unsw.edu.au) (M.D.P. Willcox).

<sup>1</sup> Subcommittee Chair

膜的厚度[5]，但下泪河高度似乎与泪液粘膜层的量相对应[6,7]。

当眼睛睁开时，眼泪分布在三个区域：穹窿部（位于穹窿结膜和睑板后区域）、泪河和眼表泪膜。穹窿部被认定是睑缘刷中最窄的区域，直接附着于眼球上。眼表面的泪膜覆盖在暴露的结膜和角膜上[8]。角膜前泪膜和角膜的弯曲度相一致，并且保持高度稳定[9]。球结膜表面的泪膜随着结膜的轮廓不同而变化并与其保持一致。眼表泪膜作为所有泪液的容器使泪液均匀分布在眼表面暴露的区域。使用超高分辨率OCT的研究结果解决了关于泪膜厚度的争论。角膜区域（角膜前泪膜）的厚度非常薄，为2-5.5 $\mu\text{m}$ ，这些数据与使用相干光干涉测量技术的泪膜厚度估计值相一致[8-10]。因为泪膜太薄，因此角膜表面的粗糙度无法忽略不计（ $\sim 0.5\mu\text{m}$ ）[11]。结膜区域的泪膜厚度、结膜表面的粗糙度均未测量。水的表面张力高，因此形成一个薄水层，使其免于在表面塌陷或形成透镜，其所延展的表面必须具有与其相似的特性，且空气界面处水的表面张力必须降低[12,13]。

角膜和结膜上皮细胞的顶端具有跨膜黏蛋白[14]，增加了水的粘附力，促进眼表泪液的扩散。附着于上皮细胞微绒毛的跨膜黏蛋白向泪膜延伸500nm(0.5 $\mu\text{m}$ ) [15,16]，有助于构建上皮细胞的感染和损伤防线[17,18]。

眼表泪膜中水液粘液层的组分以及各个区域的成分是否相同还有待进一步了解。除了氧气、代谢物和电解质外，泪膜还含有抗微生物肽、蛋白质和可溶性免疫球蛋白，保护眼表免受感染。现代蛋白质组学技术的灵敏度可鉴定1500种以上蛋白质[19]及来自多种蛋白质的200多种肽[20]。大多数蛋白质和肽的特性反映了泪液在眼表角膜上皮细胞更新过程中清除细胞碎片的机制。此外，精细的脂质研究还显示，泪液含有与睑板腺脂质比例相似的脂质分布，但磷脂相对更加丰富[21]。

在眨眼瞬间，眼表面泪膜中的黏液水液成分在上、下泪河处发生物理分离，因此不会在这些区域内发生扩散[22,23]。这一分离现象在荧光素标记泪液的睑缘处表现为黑线。

泪膜脂质层厚约为40nm[24]，使眼表泪膜与空气相接触的界面保持着较低的表面张力，这有助于泪膜在眼表的扩散。眼表泪膜的特性之一是防止泪液蒸发，这被认为是泪膜脂质层的作用[25-27,67]。泪膜脂质层的全部性能目前尚不得知，但它可能在黏液水液界面具有表面活性剂分子、在空气界面具有亲脂性分子。与眼表泪膜的水液成分不同，水液层会在眨眼的瞬间出现分离。脂质层则不然，它在泪河之间形成不间断的连续膜覆盖在眼表面，在眨眼后继续在眼表向上移动。不同放大倍数的各种干涉技术的观察结果表明，眼表脂质层的厚度可变。通过对自睑板腺开口的运动状态和直接连续的观察，确定眼表面的脂质层几乎完全来自睑板腺的分泌物。目前尚不清楚泪膜脂质层中的脂质是否进入眼表泪膜的黏液水液层或其他眼组织来源的脂质（来源未知）是否横穿黏液水液层并吸附到泪膜脂质层内。通过在体外检测睑板腺脂质层的剪切流变学并与其他脂质进行比较，有证据表明睑板腺脂质层膜覆盖在黏液水液层上，使粘液水液层在变薄

时具有抗塌陷能力[28]。膨胀性流变力学研究还证实，泪液脂质、睑脂和隐形眼镜脂质提取物形成具有弹性的膜状物，可能增强空气/泪液表面的稳定能性[29-31]。

## 2泪膜的生物物理测量

### 2.1 泪膜结构和动力学

有证据表明，在上述三层泪膜结构中，黏液层的浓度由角膜上皮层至水液层呈逐渐下降的梯度变化[32]。以往还认为水液层和黏蛋白层是单独分开层，现在认为二者是混在一起的黏液水液凝胶（以下称为黏液水液层）[33]。

泪膜脂质层衍生自睑缘分泌的睑脂，通过表面张力驱动，于每次眨眼时分布到泪膜。它对稳定泪膜起着重要作用，过去认为其在延缓泪液蒸发方面发挥关键作用[25-27,67]。干涉测量分析技术可以检测脂质层的厚度。通过分析干涉图像的颜色和亮度来推测脂质层厚度[24,34-37]。据报告，脂质层厚度为15至157nm，平均厚度为42nm[24]。

角膜表面泪膜的反射光谱表明泪膜厚约2 $\mu\text{m}$ [9]。OCT技术发现泪膜厚度范围为2到5.5 $\mu\text{m}$ [10,38-42]。

多种研究方法可以更清楚地阐明泪膜的结构，包括组合波前传感器与OCT[43]、使用荧光素泪膜破裂时间（TBUT）和Schirmer测试[43]，使用荧光素联合旋转的Scheimpflug摄像机（德国Oculus Pentacam）评估[44]，同时录制荧光素和成像泪膜脂质层[45]视频，使用双重热致荧光成像技术[46]。

泪液量和泪液的流动性主要取决于泪腺的分泌量[47,48]，结膜分泌的较少[49]。在动物研究中发现，即使去除了主泪腺，泪液仍可以由位于结膜的副泪腺产生[50]。副交感神经和交感神经支配主泪腺[51,52]，此外，还发现了一些感觉神经参与其中[51]。神经邻近于腺泡、导管和肌上皮细胞，也更靠近血管[51,52]。通过角膜-三叉神经-脑干-面神经-泪腺反射弧来刺激泪腺分泌。通过眼表的刺激激活角膜和结膜的传入感觉神经，然后传出支的副交感神经和交感神经被激活，刺激泪腺中腺泡和管状细胞的分泌[53]。

泪液被分为四大类-基础性、反射性、情绪性和闭眼性。（见Craig等人的综述）[54]。基础泪液（有时称为睁眼眼泪）是指组成并覆盖眼表面的泪液，在干眼病中缺乏的泪液就是指的这部分。反射性泪液可通过刺激眼表（如通过洋葱蒸气）或刺激反射弧（如通过鼻刺激喷嚏反射）产生。情绪性泪液也通过刺激产生，但在这种情况下，一般通过情绪如悲伤刺激。闭眼性泪液是进入睡眠状态后立即从眼表收集的泪液。基础性、反射性和情绪性泪液主要由泪腺通过神经反射弧产生[55]，但其构成不同，例如各种蛋白质的浓度变化[54]。睡眠期间泪腺分泌量大大减少，因此闭眼时泪液的构成与其他类型的组成有些不同，如从结膜血管中渗出的血清衍生蛋白质的量增加[54]。

眨眼时泪膜淤积分两步[56]，第一步，上睑通过虹吸作用提拉位于角膜表面的泪膜；第二步，脂质层向上移动，这可以使水液层一起向上移。使用干涉测量成像仪可观察到脂质层向上移[57]。眨眼后，在鼻测泪河负压液的作用下，泪膜重新分布。水液层从

形成的泪膜中抽出，并最终导致角膜前部的水液与泪河分离。在荧光素染色的泪膜中，可观察到边界为荧光素减少的黑线，表明水层变薄，但脂质层保持完整[58,59]。

泪液从产生区域流向位于下睑接近鼻侧内眦的泪点，促进泪液更新和去除眼表的代谢物[60,61]。泪膜更新率估计为  $16\pm 5\%/min$ [62-64]。可通过几种不同的方法观察到两次眨眼之间的泪膜变薄[40,57,65,66]。眨眼期间观察到的泪液变薄多数由泪液蒸发所致[25-27,57,65,67,68]。

泪液的产生、更新和量可以通过几种方法评价，但不同检测方法之间的相关性有限[69]。因此，组合检查应该可以提供更可靠的诊断并增加干眼病诊断的特异性和灵敏度[70]。酚红棉线检查(Hamano检查)[71]是一种通过观察放置在下睑上的酚红染料染色的棉线来测量泪液量或其随时间变化的检查。Schirmer[72]试验是一种通过观察标准试纸湿润程度进行泪液分泌的检查。Schirmer I检查不采用表面麻醉，主要测量反射性泪液分泌。Schirmer II检查在表面麻醉下进行，反映的是基础泪液的分泌，虽然基础泪液更能反映干眼病的情况，但是该检查临床并未得到普遍应用。泪液量也可通过荧光光度法测量，正常人泪液量约为  $8\pm 3\mu l$ [47,62]。泪河高度(TMh)与泪液分泌速率呈线性关系[47]。TMh和曲率半径的差异有助于干眼病的诊断[7,73,74]。泪液清除率是指通过泪液稀释或排出导致泪膜或泪液中加入的标记物清除的速率[75]。临床中很少进行泪液清除率的测量。泪液动力学通过Schirmer II检查的数值除以泪液清除率进行估算，即得出泪液功能指数[76]。已经证实该值诊断干眼病的灵敏度比这些单独的干眼病检查试验更高[76]。

## 2.2 泪膜稳定性和眼表润湿度

稳定的泪膜一直被视为眼部健康的标志之一，因为它是光线进入视觉系统的第一个光学界面，并为眼睑和眼表组织提供保护和润滑作用。某些动物的泪膜可以在眼表维持数分钟不破裂，[77]而人的泪膜如果不眨眼，半分钟之内就会破裂。如果长时间不眨眼，就会导致眼表出现干燥斑（在干眼病中尤其明显），这也是干眼病的发病基础，因此可以将泪膜破裂时间定为干眼病的诊断指标。

各种实验证明泪膜变薄、破裂主要是由泪膜蒸发引起，而非泪液流动（泪膜本身的切线作用或眼表的放射性跨越）所致[78,79]。使用反射率和泪液荧光素作为脂质和黏液水层厚度指标，King-Smith等人认为干眼病与脂质层厚度和变薄率之间缺乏对应关系[45]。此外，泪膜变薄速率不受含有脂质类乳剂滴眼液增加脂质层的厚度的影响，[24]，说明脂质对水液蒸发的屏障弱[45]。也许是眼表泪膜的整体健康才能抵抗眼表泪液的蒸发，因此泪膜薄？测量TBUT是更好的用于评价眼部泪膜预防蒸发损失的能力的指标。

获取TBUT是一项相对简单的工作，但由于其固有的变异性，对结果的解读并不简单[80,81]。许多改善的方法被提出来使其具有可重复性，这些方法包括获取多次的读数、平均化或选择一组值[82,83]，更少的滴入荧光素[84-86]，或者完全不使用荧光素。最新

的方法是通过整合多种不同的方法，提供无创性泪膜破裂时间(NIBUT)值。避免泪膜表面添加任何东西，理想的检查环境，没有额外的热源、空气流动、湿度等的介入，并且头部姿势和眨眼行为也应标准化。然而，不同方法之间实现这些条件的程度不可避免地有所不同。

早期将网格图案[87,88]或角膜测量仪[89,90]投射到泪膜表面来获取NIBUT，但在眨眼后看到它们随着时间变形。尽管在临床情况下仍可使用基于角膜曲率的方法，但一旦出现图像失真便会在判断上加入很多主观的成分。通过自动检测和更详细的目标来改善图像捕获和计算能力，从而对这一技术加以改进。在大多数情况下，这些目标与最初开发和用于测量角膜形状（角膜镜）的目标相同，且由多个同心圆构成，其角度足以或多或少地覆盖所有可见角膜。该目标图像从泪膜前表面反射并被捕获用于后续分析[91-98]。通常，在眨眼期间获取多个顺序图像，使用图像分析软件自动检测区域破裂的开始。

尽管使用这种方法的所有设备均未报告他们的可重复性，但得到的数据合理一致，大概有约10% [92,94]的变异系数，相对于传统的TBUT测量值而言有三倍优势[92]。尽管有了这些改善，各种方法正常值范围还是很宽泛，从4秒到19秒（表1）。通过观察到相应的干眼病破裂时间一般为正常眼的一半，推测这可能是因为各种仪器中提取分解数据的不同算法。因此，虽然仪器间比较可能难以解释，但是从给定仪器类型所得数据很可能相当可靠，且在区分干眼病个体与正常个体时提供了相当好的灵敏度和特异性（表1）。进一步详情参见可从泪膜和眼表协会干眼病工作组II(TFOS DEWS II)诊断方法报告[99]。

使用眼表热成像仪测量NIBUT，原理为破裂与蒸发冷却相关，因此泪膜中的变薄区在温度记录中显示为冷点[46]。尽管迄今为止还没有提供测试重测置信度区间，但认为该技术可靠[100]。虽然数据仅限于一项研究，但是从该方法得到的NIBUT与视频角膜镜检查(videokeratometry)范围的下限相似。此外，干眼病受试者的破裂时间约为正常人的一半，灵敏度和特异性水平与视频角膜镜检查水平相似（表1）。

迄今为止，上述讨论的所有系统均是可以购买的商品，因此可在常规临床实践中使用。以下讨论则涉及研究环境外的更复杂和/或不可能适用的手段。近来，已使用横向剪切干涉测量监测泪膜的稳定性变化。该仪器使用光楔横向转移泪膜表面反射的波前，并使其旋转，以使其可与自身干扰[101,102]。反射表面的形状信息包含在该波前中，可从所得干涉图案中提取。请注意，这与Guillon[103]或Doane[104]开发的干涉仪的彩色条纹方法不同（两者均依赖于泪膜内不同表面反射光间的干涉，如前后的脂质层）。使用快速傅里叶变换，可处理剪切技术导出图像，生成表面稳定性指数参数(M2)。顺序图像采集允许M2按照视频帧速率确定的分辨率实时追踪闪烁周期。据称，这种方法对于眼部运动和被测表面的干燥程度相对不敏感[105]且能更好地将干眼病受试者与正常人的动态区域高速视频角膜镜检查或波前传感区分开[106]。

可用于临床应用的另一技术为双程法。双程法的

基础是使用双程光学系统[其中成像光遍及眼睛的所有光学表面两次(一次进入和再次退出)]获得的视网膜的视图将受到从所有这些表面(包括泪膜)散射的影响。因此,在眨眼周期时间尺度上分析双眼视网膜图像,可间接提供泪膜稳定性测量。在干眼病中观察到诸如强度分布指数[107]、Strehl 比、调制传递函数截止频率和物镜散射指数等图像质量的改变[108]。建立这种干眼病区分方法的诊断能力需要更多的数据。

### 2.3 视觉质量

有关 Rieger[110]假设的、使用高对比度字母敏锐

**表 1**  
正常和干眼病受试者中无创性破裂时间(NIBUT)测量总结以及鉴别诊断指标。NIBUT=无创性破裂时间;AUC=接收器操作性能曲线下的面积绘制敏感性与 1-特异性

作者(参考文献)	NIBUT 正常 (sec)	NIBUT 干眼病 (sec)	AUC	敏感性	特异性	仪器	原理
Hong 等人 2013[94]	4.3 ± 0.3 n = 41	2.0 ± 0.2 n = 44	0.83	84.1	75.6	Oculus 眼表综合分析仪	视频角膜镜检查
Gumus 等人 2011[97]	4.9 ± 1.6 n = 25	2.4 ± 2.5; 轻度 n = 23 1.2 ± 1.8; 中度 n = 11 0.4 ± 0.5; 重度 n = 11		82.2	88.0	Tomey RT7000	视频角膜镜检查
Downie 2015[92]	19.4 ± 5.3 n = 17	7.9 ± 4.9 n = 28	0.92	81.5	94.4	Medmont E300	视频角膜镜检查
Koh 等人 2016[95]	9.7 ± 6.7 n = 31	4.6 ± 1.3 n = 49				眼表综合分析仪 M5	视频角膜镜检查
Su 等人 2016[109]	4.5 ± 0.9	2.1 ± 1.1	0.88	80.0	89.0	IT-85, United Integrated Services Co	热成像

### 2.4 泪液渗透压

泪液渗透压作为一个单一测量值可深入了解泪液产生、蒸发、排出和吸收的平衡[114]。在 1995 年国家眼科研究所/工业研讨会[115]上,将泪液高渗性列为干眼病的全球特征,而在 2007 年 TFOS DEWS 定义和分类报告[116]中,将泪膜高渗性确定为干眼病两种核心机制之一并包含在定义中。本节将主要关注自 2007 年报告以来获得的新知识。

术语泪膜渗透压和渗透压浓度经常可互换使用,渗透压是更常见的术语,用于整个文稿[117,118]。尽管其存在与临床无关的较小差异,但两者都是指渗透活性粒子量[119]。之前,泪膜渗透压主要通过凝点抑制或蒸气压渗透法测量,但是一系列因素限制了其在临床环境中的使用[118-121]。随着一个能够收集 50 nL 泪液样品并分析其电阻抗(TearLab, 美国加利福尼亚州圣地亚哥)的新型渗透压计的引入,泪液渗透压的临床评估增加。

正常个体的平均泪膜渗透压值范围为 270 mOsm/L 至 315mOsm/L[122-137], 总体均值为 300mOsm/L, 与 Tomlinson 等人所述值类似(评估了 1978 年和 2004 年间的研究) [138]。对于年龄

度[111]记录的干眼病和视力之间的关系较差。然而,基于“功能视力”测量,在停止眨眼几秒后测量敏锐度,干眼病受试者的视力明显比正常人的视力差[111]。延迟眨眼产生微妙的波前像差,干眼病患者眨眼后更快地产生更高阶像差[112]。为了直接将泪膜变化与视觉损失联系起来,构建了允许同时测量字母对比视力、TBUT 和屈光像差的三通道光学系统。虽然报告的数据仅来自于戴隐形眼镜的眼睛,但 TBUT 缩短与视觉性能降低和光学质量下降明显相关[113]。

[128,139-141]、种族[140,142,143]、月经周期规律女性的激素波动[131,144]或口服避孕药的使用[131,144],似乎没有统计学或临床相关影响。Vehof 等人研究了遗传因素对雌性双胞胎干眼病的影响,发现渗透压遗传率预计为 40% [145]。正常左眼和右眼间的变化为 6.9±5.9mOsm/L [146]。关于性别对泪液渗透压的影响数据仍不明确,Lemp 等[128]和 Versura 等[126]报告称性别没有显著影响,这与以前的文献综述一致[54],而 Fuerst 等人[140]则表明男性的泪膜渗透压更高(311.8 vs. 302.3mOsm/L)。睡眠剥夺、高海拔和禁食后,观察到泪液渗透压升高[135,147,148]。根据以前的研究,眼睛闭合延迟导致泪液渗透压降低,但是昼夜变化数据不明确[130,134,139,142,149]。一些作者[130,142]的研究显示出日中值下降,随后增长,而其他研究[134,139,149]显示时间没有显著影响。血浆渗透压和泪液渗透压正相关,在干眼病或全身脱水患者中两者均升高[150-152]。

黏液水液层中的电解质浓度主要决定了正常泪膜的渗透压,泪液分泌机制和对泪膜渗透压的作用已有总结[117,119]。Braun 等总结和推广的各种数学模型表明,眼表渗透压不同于泪河中测量的渗透压[153]。在眨眼期间,角膜上的泪膜变薄,主要是蒸发导致高

渗移位所致[153,154]。高渗移位水平取决于蒸发速率决定的变薄率[154]。在低变薄率(如  $1\mu\text{m}/\text{min}$ )情况下,眼表泪膜渗透压在 25 秒内从  $300\text{mOsm/L}$  增至  $332\text{mOsm/L}$ ,但在快速变薄率为  $20\mu\text{m}/\text{min}$  情况下,增至  $1830\text{mOsm/L}$ [153]。泪膜破裂期,预计局部刺激的泪液渗透压峰值约为  $1900\text{mOsm/L}$ [153]。这些比率显著高于在泪河中观察到的比率,部分原因在于眨眼和分泌新泪液期间眼表泪液与泪河中泪液的混合。在非干眼病中,眼表和泪河间的预测泪膜渗透压差异相当小,但预计在干眼病中,特别是当 TMH 降低时蒸发增加[68]。泪膜破裂期间泪膜渗透压的峰值得到眼睛舒适感研究的支持。泪液变薄期间已证明眼不适缓慢增加,泪膜破裂或眨眼前急剧增加[155,156]。Liu 等评估了泪膜破裂期间的主观反应,并尝试通过滴用高渗滴眼液达到相同的感受经历 [157]。NaCl 滴眼液的检测限为  $454\pm 14\text{mOsm/kg}$ ,随着渗透压的增加,总体不适增加。平均来讲,需要具有  $809\text{mOsm/kg}$  的盐溶液,才引起与 TBUT 期间相同的眼部反应,范围为 696 至  $972\text{mOsm/kg}$ [157]。临床研究泪液蒸发、泪液稀释和泪膜渗透压之间的联系,进一步支持泪液蒸发、泪膜渗透压增加和泪液稳定性降低间的显著相关性,以及自动测量泪膜表面质量破裂时间可作为中、重度干眼病泪液高渗透性的临床标志[92,158]。

如 2007 年 TFOS DEWS 报告中的总结,干眼病中的泪液高渗透压是由于蒸发量过强或蒸发对泪液容量少的影响更大[116,159]。截止 2008 年的研究,干眼病的平均泪膜渗透压在  $311\text{mOsm/L}$  和  $360\text{mOsm/L}$  之间,均值为  $326.9\text{mOsm/L}$ [119,138]。表 2 总结了自 2009 年以来得到的研究值,旨在建立干眼病的渗透压值或调查渗透压测量在干眼病诊断或治疗成功的可行性。考虑到干眼病不同严重程度和病因,平均值范围在  $297\text{mOsm/L}$  和  $337\text{mOsm/L}$  之间,总体平均

表 2  
干眼病和非干眼病受试者的泪膜渗透压值

作者	检查方法	测量单眼, 双眼或最差眼	非干眼病 (mOsm/L)	干眼病 (mOsm/L)	变化%	干眼病组定义
Khanal 等人, 2009 [123]	凝固点降低	NK	$308.39 \pm 9.29$	$330.01 \pm 13.34$	6.6	水液不足 TFOS DEWS
				$325.57 \pm 14.76$	5.3	蒸发过强型干眼病; TFOS DEWS
Messmer 等人, 2010 [122] <sup>a</sup>	电阻抗	单眼	$307.1 \pm 11.3$	$308.9 \pm 14.0$	0.6 <sup>b</sup>	以下标准满足条数 $\geq 3$ : (1) 眼表疾病指数 (OSDI) $> 15$ ; (2) 典型的睑裂区角膜着染; (3) 典型的睑裂去结膜着染; (4) 泪膜破裂时间 $< 7$ 秒; (5) Schirmer 试验在 5 分钟内 $< 7$ 毫米; (6) 存在睑缘炎或睑板腺炎。
Suzuki 等人, 2010 [160] <sup>a</sup>	凝固点降低	单眼	—	$309.7 \pm 22.3$		改良的 TFOS DEWS 等级 1-4
Tomlinson 等人, 2010 [125] <sup>a</sup>	电阻抗	单眼	$308 \pm 6.2$	$321 \pm 7.2$	4.1	NIBUT $< 10$ s, Schirmer I 试验 $< 5$ mm, 和阳性症状
	凝固点降低		$310 \pm 7.2$	$323 \pm 14.7$	4.0	
Versura 等人, 2010 [126]	电阻抗	最差眼	$295.5 \pm 9.8$	$298.1 \pm 10.6$	0.9 <sup>b</sup>	轻度; OSDI 13-21, 出现不同程度的睑板腺功能障碍
				$306.7 \pm 9.5$	3.7	中度; OSDI 23-32, 出现不同程度的 MGD, TBUT $\leq 10$ s, Schirmer $\leq 10$ mm
				$314.4 \pm 10.1$	6.0	严重; OSDI 33-100, MGD 频繁, TBUT $\leq 5$ s, Schirmer $\leq 5$ mm, 中度至显著地的角膜和结膜着染

值为  $315\text{mOsm/L}$ 。已报告了更高的泪膜渗透压值,其干眼病严重程度增加[126,128,160-164]。例如,正常、轻度/中度和严重干眼病的平均泪液渗透压分别为  $302\pm 8\text{mOsm/L}$ 、 $315\pm 11\text{mOsm/L}$  和  $336\pm 22\text{mOsm/L}$  [162]。Suzuki 等和 Sullivan 等发现干眼病重度评分与测量的泪膜渗透压间显著相关(分别为  $r = 0.47$  和  $r = 0.74$ ) [160,162]。尽管结果类似,但须注意,研究中干眼病的严重程度标准不统一,作者使用不同的临界值、不同的评分计算和关于将泪膜渗透压纳为诊断因子的不同决定测定干眼病的严重程度,其中可能引入选择偏倚[116]。

虽然受试者之间可能存在较大波动 [130,137,141,149],但是 Eperjesi 等提出可认为大于等于  $33\text{mOsm/L}$  的改变具有临床相关性[141]。渗透压读数的不稳定性应归因于干眼病泪膜的平衡失调。泪膜渗透压数值间差异为泪膜不稳定性的标志 [128,133,146]。不同测量间的更高变异或具有更高渗透压值或更严重干眼病测量值的较高变异性研究支持了这一解释[128,133,137,139,165]。

尽管干眼病中的泪液渗透压存在变化,但正常眼和干眼病参与者的渗透压值存在很大重叠。使用  $294\text{mOsm/L}$  阈值测量的干眼病诊断渗透压的敏感性和特异性分别为 67%和 46% [143],使用 $> 310\text{mOsm/L}$  阈值和 Sjögren 综合征患者则分别为 40%和 100% [166]。请参考“TFOS DEWS II 诊断方法学报告”,对所包括受试者的测量值统计的效能和潜在选择偏倚需要进行更深入的分析[99]。需通过进一步的研究建立干眼病的一致临界值,从而获得理想的研究人群中渗透压是否非诊断标准,以及在独立人群中检测的敏感性和特异性。



Jacobi 等人, 2011 [127] <sup>a</sup>	电阻抗	单眼	301 (298–304)	320 (301–324)	5.9	TFOS DEWS 3 级
Lemp 等人, 2011 [128]	电阻抗	最差眼	300.8 ± 7.8	315 ± 10.4	4.5	轻度/中度; 改良的 TFOS DEWS 分类系统
				336.7 ± 22.2	10.7	严重; 改良的 TFOS DEWS 分类系统
Utine 等人, 2011 [164]	电阻抗	双眼	294.9 ± 8.3	301.9 ± 11.4	2.3	原发性 Sjögren 综合征
Li 等人, 2012 [130]	电阻抗	双眼	298 ± 14.2	304 ± 10.8	2.0 <sup>b</sup>	OSDI>12、TBUT<10 s 或 Schirmer I 检查得分<5 mm
Sullivan 等人, 2012 [161]	电阻抗	双眼	–	307.1 ± 9.9		轻度/中度; 改良的 TFOS DEWS 分类系统
				324.3 ± 19.8		严重; 改良的 TFOS DEWS 分类系统
Szalai 等人, 2012 [129] <sup>a</sup>	电阻抗	双眼	303.5 ± 12.9	296.8 ± 16.5	–2.3 <sup>b</sup>	非 Sjögren 综合征; 以下 3 项客观干眼病试验中至少有 2 项: Schirmer I 值<10 mm/5 min, TBUT <10s, 荧光素角膜着染> 4 个亮点
				303.4 ± 17.2	0 <sup>b</sup>	Sjögren 综合征
Bunya 等人, 2013 [167]	电阻抗	双眼		314.5 ± 18.0		严重 Sjögren 综合征
Chen 等人, 2013 [131]	电阻抗	双眼	301.6 ± 14.2	–		
Hassan 等人, 2013 [132]	电阻抗	双眼	303.62 ± 12.29	–		
Keech 等人, 2013 [133]	电阻抗	双眼	304.0 ± 8.4	334.0 ± 25.6	9.0	有症状的参与者; OSDI ≥20
Amparo 等人, 2014 [168] <sup>a</sup>	电阻抗	最差眼	–	312.8 ± 20.3		以前诊断为干眼病
Berchicci 等人, 2014 [169]	电阻抗	双眼	–	314 ± 22.1		移植物抗宿主病
Garcia 等人, 2014 [134]	凝固点降低	双眼	270 ± 4.4	–		
Koktekir 等人, 2014 [135]	电阻抗	双眼	285.6 ± 8.2	–		
Bunya 等人, 2015 [137]	电阻抗	双眼	312 (299–326)	307 (296–325)	–1.6 <sup>b</sup>	睑缘炎
				314 (306–321)	0.6	Sjögren 综合征
Downie 2015 [92]	凝固点降低	双眼	296.2 ± 9.9	325.0 ± 17.8	8.9	OSDI 得分≥18, 泪液渗透压 ≥ 316
						至少一只眼的 mOsm/L 和至少一种 (三种中) 连续荧光素 TBUT <10s
Na 等人, 2015 [170]	电阻抗	双眼	296	300	1.0	移植物抗宿主病
Schargus 等人, 2015 [171]	电阻抗	最差眼	300 ± 16.5	337 ± 36	11.0	眼部移植物抗宿主病
Tukenmez-Dikmen 等人, 2015 [163] <sup>a</sup>	电阻抗	双眼	–	308.1 ± 8.5		TFOS DEWS 级别 1&2
				318.9 ± 12.8		TFOS DEWS 级别 3&4

<sup>a</sup>测量前不要提供人工泪液使用信息。所有其他研究规定, 不得使用人工泪液, 洗脱期范围由检查时未用至 1 个月。

<sup>b</sup>对照组和干眼病组之间的结果差异无统计学意义。

## 2.5 泪液羊齿状结晶

羊齿状结晶模式是一种简单、经济的干眼病检查方法[172-178]。正常个体通常显示致密、均一、密集

分枝的羊齿状结晶 (图 1), 其随着泪液功能和化学成分的变化而变化。

通常使用毛细管从下方颞侧泪河收集泪液

[124,126,178-190], 方差系数较低[191]。应记住, 从泪河收集的泪液组成可能无法反映整个眼表面, 因此所得羊齿状模式可能随收集位置的不同而不同。将 1-4 $\mu$ L 泪液样品置于干净的玻璃载玻片上, 在稳定的室温 (20-26 $^{\circ}$ C) 和湿度 ( $\leq 50\%$ ) 下干燥, 使用普通显微镜观察并在 10-15 分钟内拍照。影响羊齿状结晶模式的因素是干燥期间的泪液量[173]、室温和湿度[190]、干燥期间的泪液样品[174]、收集和评估时间[174]及载玻片上的油[191]。

许多作者 [124,126,177,179,181-183,186,188,190,192-198] 使用 Rolando 的刻度 1 (完整、不间断的羊齿状结晶模式) 至 4 (完全不存在羊齿状) (图 1) 对泪液羊齿状结晶进行分级[172]。刻度显示出观察者内和观察者间的一致性, 特别是正常 (1 级或 2 级) 和异常 (3 和 4 级) 模式等级的一致性[185,199]。然而, 只有整个羊齿状结晶模式的一部分 n[185]和采用全等级[199]分析可能提高分级的可重复性。

羊齿状结晶模式与性别[175,181]、正常月经周期妇女的激素波动[182,197]、亚洲大陆种族[181]和清醒的时间[180] 无关。睡眠醒来时睁眼后出现代表泪液功能不正常的泪液羊齿状结晶模式的变化[179], 与隐形眼镜配戴[186]、年龄增加有关, 与干眼病症状无关[124,181,198,200]。反射性流泪对羊齿状结晶模式的影响仍模棱两可, Norm[191]发现吸入氯化铵引起的反射性流泪对羊齿状结晶模式没有影响, 但是暴露于干燥后发生羊齿状结晶模式的改变, 据推测是反射性流泪的结果[201]。

干眼病泪液羊齿状结晶不太规律, 随着羊齿状结

晶间区域的增加和羊齿状结晶的缩短, 最终羊齿状结晶消失。90%以上干燥性角结膜炎患者为 3 级和 4 级羊齿状结晶模式[172,202], 分别有 87.8%和 83.3%的 Sjögren 综合征患者显示 3-5 级羊齿状结晶模式[176]。然而, Sjögren 综合征患者的另一项研究发现只有 59%、48%的患者分别显示 3 级和 4 级羊齿状结晶模式[177]。具有干眼病症状的绝经后妇女 50%属于到 2 级羊齿状结晶模式[124]。平均等级显示, 干眼病患者的平均值和中位值范围在 2.0 到 2.9 之间 [126,176,182,195]。采用 Masmali5 点分级显示, 作者报告中位值为 2.3, 其中 72.5%的样本分级在 2.0 和 3.0 之间[178]。用这种量表可以有效分析正常和异常羊齿状结晶模式比较干眼病和非干眼病患者间的平均值。已经证明 Sjögren 综合征的测定敏感性 (80-90%) 和特异性 (75-89%) 良好[186], 但是, 将这种相对简单的方法应用之前, 需要通过更多的研究确定其他形式干眼病的敏感性、特异性以及临界值。

## 2.6 pH 值

泪液 pH 值平均介于 6.8 和 8.2 之间, 个体值介于 5.2 和 8.6 [203-216]之间。Yamada 等[215]将收集泪液的 pH 值与在眼睛上测量的泪液 pH 值进行了比较, 发现收集的泪液中偏碱性 0.1 个 pH 单位, 认为是泪液与空气间相互作用引起。与泪膜的其他所有物理测量一样, 收集位置可能影响所得结果。收集用于 pH 评估的泪液通常来自下泪河且可能无法反映整个眼表的 pH。

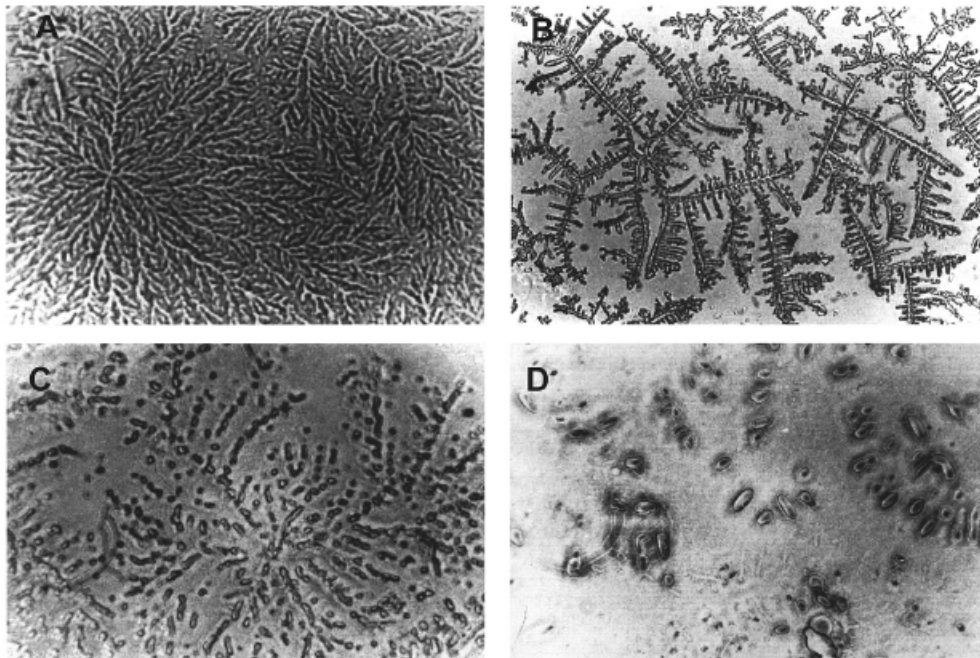


图 1 Rolando 1 级 (A)、2 (B)、3 (C)、4 (D) 的泪液羊齿状模式示例。Maragou 等人, 1996. Clin Rheumatol. 15: 125-32 [177].

性别对泪液 pH 值似乎没有影响[205,212], 但年龄[210,212]、白天时长[204,210]、闭眼[204,210]、眼睛长时间睁开[208,210,213]、眨眼[208]和反射性流泪[208]会影响 pH 值。10 岁至 50 岁之间或 40 岁以下群体与 >40 岁的人群比较会偏碱 0.2pH 单位

[210,212]。过夜或闭眼 1 小时后, 泪液 pH 值下降 0.2 [204,210]。眨眼会使泪液偏酸, 但总体来看, 全天泪膜从酸性到碱性的变化不会超过 0.6pH 单位 [204,208,210]。长时间睁眼时, pH 值增加速度为 2.5 $\pm$ 0.6 pH 单位/分钟, 最大值为 9.3, 但是泪膜在

30-60 秒可达平衡[208]。重要的是 pH 是以对数刻度进行测量，因此 pH 值变化一个单位，氢离子浓度相当于变化了 10 倍。

使用 pH 试纸对干眼病进行调查显示，虽然 12% 的干眼病患者 pH 值超过 7.7，而对照组只有 4%，但是干眼病和对照组间的 pH 均值没有显著差异（分别为  $7.46 \pm 0.24$  和  $7.45 \pm 0.23$ ）[214]。使用插入下穹隆结膜的微电极，Norm[205]发现，（0.2 pH 单位改变），干燥性角膜结膜炎与非干眼病参与者相比，测量双眼时，泪液中 pH 值增加 0.2，而测单眼时，pH 值只增加 0.05。系统误差报告显示，干眼病患者第二眼测量偏碱性，作者认为这种方法用于观察干眼病并不可靠[205]。Khurana 等人使用类似方法报告称，与非干眼病相比，干眼病患者增加 0.1pH 单位 [214]。已采用各种方法测量泪液 pH 值，但是每种方法都有各自的局限性。迄今为止，干眼病患者 pH 值改变的证据有限。

## 2.7 泪液蒸发

眨眼期间的泪液蒸发可能导致干眼病。泪液蒸发速率被认为是泪液脂质层稳定性的指标[217-220]，泪液蒸发速率增加导致泪液变薄、眼干和眼部不适[220-222]。早期的研究是使用一种皮肤病学改良仪器测量蒸发速率[223]，但是这种技术需要接触角膜表面，导致反射性流泪并且高估蒸发速率。30-40% 相对湿度环境下，无创性分析表明泪膜蒸发速率为  $0.4 \sim 50 \times 10^{-7} \text{g/cm}^2/\text{秒}$ （表 3）[25-27,67,123,224-242]。跨度如此大的蒸发速率可能与测定方法不同有关。尽管快速测量（ $<10 \text{ s}$ ）装置可能很合适，但是通气腔室的测量装置比眼前封闭腔室可以更好地模拟眼表的自然气流 [243]。目前没有用于检测泪膜蒸发的商品化专用仪器。因此，研究人员可以使用自行设计的装置或修改的闭合式皮肤病学装置 [25,158,239]。

年龄和性别对泪液蒸发速率的影响尚不明确。一些研究表明，较大年龄组（ $>45$  岁）的蒸发速率比年轻人高 1.5 倍，女性的蒸发速率比男性高约 1.4 倍[244-246]，但其他研究并未表明年龄或性别会对此产生任何影响[240,247]。眨眼频繁（可能是泪液蒸发的结果）或眼表暴露较多的受试者泪液蒸发速率[246,248]增加。环境湿度低，泪液蒸发增加[249-251]。相对湿度降低 10%，正常人的泪液蒸发速率增加  $>40\%$ ，[249]。在低湿度（5%）环境中，泪液蒸发速率增加与脂质层厚度和泪膜稳定性降低有关[251]。Meta 分析指出，可将泪液蒸发速率增加 2-3 倍作为干眼病的诊断界限，灵敏度为 45.5-61.2%，特异性为 79.8-90.6%[252]。

表 3  
正常眼的泪液蒸发

使用技术	蒸发速率（平均值 $\pm$ SD） （ $\times 10^{-7} \text{g/cm}^2/\text{sec}$ ）	相对湿度 (%)	参考文献
开放式室，无温度和湿度控制	26.9 ( $\pm$ NR)	NR	Hamano 等人, 1981 [226]
封闭式通风室，采用电阻式湿度计	50 $\pm$ 16.6	50%	Cedarstaff & Tomlinson 1983 [227]
温湿度传感器与恒湿互连	4.1 $\pm$ 0.4	30%	Rolando & Refojo 1983 [228]

## 3 泪液的生物物理学研究

### 3.1 泪膜的蒸发和脂质层

采用护目镜为基础的腔室测得健康眼中泪液蒸发速率很低但很弥散，为  $0.14 \pm 0.07 \mu\text{L}/\text{min}$ ，而睑板腺功能障碍（MGD）患者为  $0.26 \pm 0.16 \mu\text{L}/\text{min}$  [252]。通过干涉仪测量的泪膜变薄动力学提示健康眼中的泪液蒸发速率较高，为  $1.137 \mu\text{L}/\text{min}$ ，与水相似[25,252]。除非脂质层非常薄（小于 24nm）或完全不存在，否则泪膜厚度不会影响蒸发速率[24-27,67]。尽管如此，正常眼睑脂分泌增加可减少健康人及干眼病患者泪液的蒸发[233,253]。异常泪膜脂质层与泪液蒸发增加有关[24-27,67]。不同研究得出的蒸发速率差异很大可能由于环境因素的控制不同，如气流和湿度等[254]。是否仅测量眼表面的蒸发并不明确。

这种体内变化使得体外研究具有吸引力[255]。体外研究中，生理厚度的睑脂不会阻止泪液蒸发[255]。使用睑脂膜的研究发现泪液会蒸发 6-8% [225,256,257]，使用 100nm 厚度人工泪膜脂质层的研究发现蒸发更少 [253,254,257,258]。实验室研究发现只有非生理厚度  $4 \mu\text{m}$  或  $\geq 17 \mu\text{m}$  的睑脂膜才能减少水分蒸发，分别减少 7 或 23% [225,254]。单独使用的直链醇、酸和纯蜡酯可延缓蒸发[259-261]。在比自身熔化温度低  $3^\circ\text{C}$  时使用，单层泪膜状蜡酯可阻止蒸发[258,260,261]。然而，相比实验用的脂膜，睑脂的组分、结构和热性能更复杂，且熔化温度（ $\sim 30^\circ\text{C}$ ）[262-264]低于眼表温度（ $35^\circ\text{C}$ ）。近期对硅胶水凝胶（SiHy）隐形眼镜中使用界面脱水、排水光学平台（i-DDrOP）进行的体外研究表明，较薄睑板腺脂膜下面的黏液水液层比下文提及的较厚的睑板腺脂质层“岛”所处的水液层薄、脱水更快[265]。说明睑脂可局部成为蒸发的有效屏障。脂质层抑制泪液蒸发我们知之甚少。

已经提出了三种阻止蒸发假设：（1）如前所述，基于脂质层的特定构成效应[266]；（2）脂质层不仅需要延迟蒸发的结构，而且还需要特异性蛋白质或黏蛋白（或两者均有）相互作用[267]。但是，通过毛细管收集的泪液包括泪液脂质、蛋白质及少量黏蛋白[17,19,21,268-272]，这样的泪液在体外以水的速率蒸发；（3）眼表水分蒸发完全不受脂质控制，脂质层具有其他功能[257]。睑脂中发现的富含不饱和和支链脂质的厚双重膜延缓蒸发的效果远低于紧密封装的单层脂质[273]。

闭合腔室修改的表面蒸发计, 其中两个传感器放置在眼表面已知距离处	12.5 ± 1.8	NR	Trees & Tomlinson 1990 [229]
封闭室, 温湿度传感器	15.6 ± 3.8	40%	Tsubota & Yamada 1992 [230]
封闭室, 湿度传感器	14.7 ± 6.7	30%	Mathers 1993 [217]
封闭室, 湿度传感器	0.4 (±NR)	50%	Craig & Tomlinson 1997 [67]
具有已知含水量恒定气流的通风室	4.1 ± 1.4	NR	Goto 等人 2003 [232]
封闭室, 湿度传感器	10.8 ± 5.3	NR	Thai 等人 2004 [236]
封闭室, 湿度传感器	15.1 ± 7.3	30%	Guillon & Maissa 2008 [237]
封闭室, 湿度传感器	5.8 ± 2.8	NR	Khanal 等人, 2009 [123]
石英晶体湿度传感器	5.0 ± 2.8	18%	Kojima 等人, 2011 [234]
封闭室, 湿度传感器	0.04 ± 0.01 (μl/min/cm <sup>2</sup> )	30%	Arciniega 等人, 2011 [233]
可控不利环境室的红外热像仪	26 ± 11.1	45%	Petznick 等人, 2013 [235]
具有已知含水量恒定气流的通风室	7.7 ± 6.0	30-50% (in room)	Hirayama 等人, 2013 [238]
封闭室, 湿度传感器	55.6 (95% CI: 40.8-75.8) (g/m <sup>2</sup> /h)	56%	Rohit 等人, 2014 [239]
流动蒸发计	26 (±NR)	40%	Peng 等人, 2014 [25]
眼温记录	66.1 ± 21.1 (W/min)	NR	Yeo 等人, 2016 [240]
封闭室, 湿度传感器	79 ± 33 (g/m <sup>2</sup> /h)	45%	Alghamdi 等人, 2016 [241]

NR = 未报告

如果泪液以与水相同的速率蒸发, 脂质层中黏蛋白和蛋白质的浓度将增加, 近似于角膜表面附近的黏蛋白[274]。黏蛋白形成的致密聚合物网络具有高水合--“保水”的特性, 并可能抑制泪液进一步蒸发[275]。黏蛋白以及来自泪液的蛋白质和极性脂质也可能增强泪膜脂质层的扩散和脂质层的结构。因此, 泪膜中所有关键成分均可能有助于提高蒸发阻力。

### 3.2 泪膜脂质层的临床观察和采集

泪膜脂质层主要来自睑板腺的睑脂, 眨眼时向上扩散到黏液水液层[8]表面。脂质层变薄可能导致表面张力增加, 成为扩散的驱动力[8]。扩散可能始发于极性脂质和黏液水液层之间的相互作用[276]。极性脂质携带非极性脂质[277]。在正常眼中, 通过干涉视频显微镜(水平方位的彩色条纹向上移动), 可以临床观察到脂质层扩散(图 2)。条纹反映了脂质层厚度的图形变化, 从而反映了分子间结构。脂质层在眨眼过程中的眼睑下落期被压缩, 并在眼睑上抬时恢复, 在连续眨眼时其分布仅有适度改变[4,26]。虽然扩散在上睑移动后, 但是开始时扩散速度非常快(约 10mm s<sup>-1</sup>) [278]。1 秒钟后扩散减缓并稳定, 干涉图形在眨眼后非常稳定[34,278]。干眼病患者的扩散速度较慢、横向排列较少[34,278]、脂质层条纹的稳定性降低[279], 表明分子间的稳定性丧失。

脂质层的动力学性质允许其眨眼时在空气-泪液界面的变化区域引起剪切应力。脂质层在眼睑下移时被压缩[280,281], 眼睑上抬后迅速扩散[26]。极性脂质降低空气-泪液界面的表面张力并增加脂质层的扩散速度。非极性脂质增加脂质层的可压缩性

和稳定性[281]。组成成分的失衡表现为粘弹性不良。

人泪膜脂质层中 90%由睑脂组成, 是泪膜脂质层的研究原型。临床商品化的装置(如 Yoshitomi 的睑板腺压迫镊或 Arita's 睑脂收集器) [120,282]可以保证每个供体收集≤0.5mg 睑脂, 这样就可以允许多次重复实验。不同的睑脂采集程序(通过玻璃微毛细管、Dacron 拭子、细胞微刷或刮刀)和个体自身和个体间的变动都可能与睑脂样品量、组成的变化有关[283-285]。

最具代表性的泪膜脂质层模拟物可能是人泪液的脂质提取物。然而, 迄今为止, 只有一项研究将其用于表面张力的体外分析[286], 考虑到收集充足可重复实验样品的困难性, 这并不奇怪。虽然从配戴的隐形眼镜沉积物中提取的脂质比睑脂的磷脂含量高, 但是仍使用此睑脂中的磷脂[287]。Schirmer 滤纸条可用于脂质收集[288]。泪膜含有约 8%的双亲性(极性)脂质[289-291], 此脂质可来自通过有机溶剂萃取的方法使脂质结合蛋白的脂质运载蛋白从粘液水液层释放[292]。这些磷脂在睑脂中的含量很低[21,272], 如果不结合脂质运载蛋白, 作为表面活性剂可能在泪液表面具有重要作用[255,285,293]。

### 3.3 泪液表面张力

泪膜脂质层降低泪液表面张力, 从而维持泪膜高面积-体积的纵横比。健康人群的泪液表面张力为 43.6±2.7mN/m[294], 脱脂后升至 53.0-55.5mN/m, 明显接近干眼病患者的观察值上限 49.6±2.2mN/m[286]。

脱脂泪液中添加睑脂不能恢复其表面张力

[286,295]。因此，正常表面张力可能依赖于一些来自黏液水液层的蛋白质和糖蛋白，如脂质运载蛋白、溶菌酶和黏蛋白，认为其插入脂质层[272,276,296]。由于脂质层受损，干眼病中增加的表面张力会引起空气/泪液界面的蛋白质含量增加。而蛋白质似乎需数小时才能穿透正常的睑脂脂质层[297-300]。

热相改变（通过光谱、差示扫描量热法和 X 射线衍射研究）[262,264,301-303]及体内外泪液脂质的界面和体积流变学[29,301,302]数据表明，厚的粘弹性双相结构组成黏液水液表面单层的双亲性极性脂质层，脂质-空气界面通常为非结构化剪切变薄的亲脂性悬浊液组成。亲脂性悬浊液由浸没在连续液相中的脂质层状微晶颗粒组成，处于无序状态。这种假设改变了 McCulley 和 Shine 提出的泪膜分为三层的假说，并将泪膜脂质层视为一层“三明治”[304]。层状模式要求有序性、类似于固相[302]，与眨眼时的快速重组需求冲突。

由于存在丰富的非极性脂质 ( $\geq 90\%$ )，睑脂和隐形眼镜提取物在空气/水表面不以单层形式扩散，而是形成厚的 ( $10\text{nm} \sim > 100\text{nm}$ ) 双重膜。它们足够厚，足以显示具有两个独立界面的性质，但又足够薄，可忽略重力的影响 [257,285,288,301,302,305]。含多聚阴离子多糖成分（如，透明质酸和分泌型黏蛋白糖蛋白）的聚合物增强了睑脂扩散的一致性，即由于聚合物成分彼此和磷脂基团的氢键结合而形成聚合物界面凝胶状网络[296,305]。因此，膜粘度提高并实现了脂质和水的更均匀二维（2D）分布

[257,296,305]。

睑脂膜和隐形眼镜脂质提取物的非塌陷性有助于在眨眼时经受剧烈的面积变化。在一些研究中，睑脂层显示几乎全表面压力 ( $\pi$ ) /面积可逆性（即非常低的  $\pi$ /面积滞后），这表明了睑脂在面积反复改变时快速重组的能力（作为眨眼期间的模型）[29,296,305-307]。有趣的是，睑脂膜在较低温度（ $23-25^\circ\text{C}$ ）下膨胀、变薄，但在生理（ $\approx 35^\circ\text{C}$ ）温度下收缩、变厚[29,263,301,305,308]。这种行为与脂质层非极性脂质的液体悬浮模型一致。非极性脂质油性帽[29,301,309-311]可以充当亲油溶剂调节极性脂质，在极性层的温度诱导界面/极性层体积再分布和泪膜受到压缩时形成反胶团。换句话说，它可防止极性脂质进入水相，这样就可使极性脂质在膜膨胀时迅速返回至黏液水液层表面。

睑脂界面性质和结构对渗透压变化极不敏感[312,313]。然而，睑脂和隐形眼镜脂质提取物对泪膜状态下的（糖）蛋白（乳铁蛋白、溶菌酶、黏蛋白、脂质运载蛋白、血清白蛋白、乳球蛋白、乳铁蛋白、分泌型 IgA、角蛋白、肺表面活性蛋白）[297-300,307,314]和药物（透明质酸、苯扎氯铵、SofZia、多季铵聚合物、全部滴眼剂和隐形眼镜护理液）[305,315-317] 都敏感。然而，即使在亚生理状态--“稀释”（ $5-10\text{mN/m}$  vs.  $\sim 30\text{mN/m}$ ）的睑脂膜中，这些物质的穿透力比生理状态下的时间慢得多（ $>1\text{h}$ ）[297-300]。

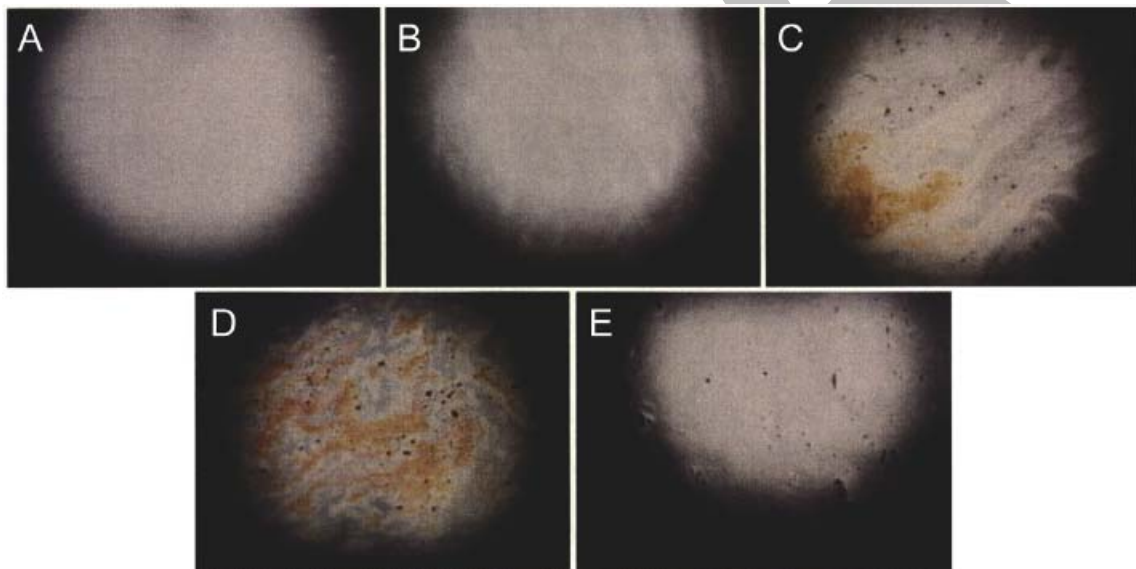


图2 泪膜脂质层干涉测量分级模式。Yokoi 等人，泪液脂质层干扰模式与干眼病诊断和严重程度的相关性。Am J Ophthalmol.1996; 122: 818-24 [35]。A = 1 级（灰色均匀）、B = 2 级（灰色不均匀）、C = 3 级（少量颜色不均匀）、D = 4 级（大量颜色不均匀）、E = 5 级（部分暴露角膜表面）。

已经提出了一种替代机制，其中溶解在黏液水液层中的蛋白质或药物不必插入睑脂或隐形眼镜脂质提取物膜中。它们只需要与在黏液水液层界面处与极性脂质相互作用。这是一个快速的相互作用，即刻改变层结构和界面动力性质[287,305,311]。这些数据以及评价脂质（或亲脂性）混合物对睑脂层影响的研究表明，泪液脂质膜对非表面活性或亲脂性物质耐受性良好[318-322]，而极性表面活性成分可能会破坏该膜的完整性和表面性能[314-317]。与

黏液水液层相比，泪膜脂质层的更换速度慢得多（即， $10.3 \pm 3.7\%/min$  vs.  $0.93 \pm 0.36\%/min$ ），在眼表具有长期效果的泪膜脂质层和药物间的相互作用具有特别的药代动力学重要性[323]。

剪切流变学实验已证明睑脂膜的粘弹性，能够稳定泪膜模拟膜并降低膜的厚度从而达到排水的作用[28]。睑脂层的保护作用比 Newtonian 花生四烯酸和初级粘性二棕榈酰磷脂酰胆碱膜更强，符合粘弹性表面活性剂能够有效稳定薄膜的经典范例[324]。

睑脂和隐形眼镜脂质提取物膜也在膨胀性流变



学研究[29-31]中显示粘弹性行为, 主要具有弹性性质, 从而在泪膜破裂期间具有抗变形能力。而从健康受试者中收集的睑脂膜连续、厚且具有弹性, 睑板腺功能障碍患者中收集的睑脂膜不连续、呈斑块状且在时间尺度(即在低频下)(包括体内眨眼时和眨眼间期)显示粘弹性降低[29]。MGD 患者的内泪膜脂质层的受损扩散和异质结构与体外数据具有良好的相关性[29]。高加索人与干眼病易感亚洲人的隐形眼镜脂质提取物的粘弹性存在类似特征差异[30,325]。应更加关注脂质层弹性稳定空气/泪液界面的能力。

### 3.4 泪膜脂质层整体性质

差示扫描量热法显示, 睑脂相变从 10-15°C 开始, 在 35-36°C 结束, 熔解温度 ( $T_m$ ) 为 ~30°C [264,302]。因此, 睑板腺口的睑脂处于无序和液态有助于睑脂分泌的假设是合理的。睑脂暴露在温度较低 (33-35°C) 的眼表时可以融化成液态, 增加脂质层的弹性, 并通过更密集的 2D 分子组装, 确保阻碍水分的蒸发。

差示扫描量热法与小角和广角 X 射线衍射点组合表明睑脂是组成脂质层的液体悬浊液, 连续液相中的微晶颗粒板, 生理温度时处于无序状态 [262,264,301-303]。热交叉偏振光学显微镜证实了这一观点, 并揭示了 MGD 患者睑脂中非脂质、非熔化、氯仿不溶性蛋白质包涵体(包括细胞角蛋白)含量增加[262]。光谱学研究还证实, 与正常睑脂相比, MGD 睑脂含有更多的蛋白质和相对较少的甲基 ( $CH_3$ ) 和顺式双键 ( $cisCH$ ) [303]。与脂质不易混合的非融合型蛋白质颗粒的含量增加与体外睑脂膜的扩散受损、非连续性结构以及体内外粘弹性、蒸发抑制能力变差有关[29-31]。

体积剪切流变学评估表明, 睑脂是一种极高粘度、小剪切力的液体[302]。在 35°C 下, 牛和人睑脂的剪切粘度比水的大约  $10^5$  量级, 是矿物油粘滞度的 3-4 倍大小。然而, 如此高的粘度与睑脂中的荧光探针高迁移率[296]以及睑脂膜的快速重组[29,296,305-307]不一致。需要进行更多的研究来探索这个问题。

对非刺激(或轻度刺激)性流泪的体积流变学研究较为陈旧, 但鉴于对泪液脂质的新发现, 需重新进行研究。冷空气刺激后收集的人反射性泪液表现为非牛顿流体、剪切力变小[326]。它们的静态粘度为 ~9 cP, 剪切时, 迅速降至 1 cP (剪切速率  $\geq 100 s^{-1}$ ) [327,328]。表明静止时, 泪液组分, 特别是溶解在黏液水液层中的化合物通过弱非共价相互作用(氢键、疏水和/或静电相互作用等)形成“瞬时”分子间网络。因此, 在睁眼时黏液水液层粘度增加, 提高了其对变薄的抗性并增加了泪膜稳定性。眨眼时, 由眼睑施加的高剪切破坏了这些弱相互作用, 分子间网络崩解, 液体可像水一样流动, 防止高粘度对角膜上皮的损伤。瞬态分子间网络所涉及化合物的性质仍不清楚。生理浓度的黏蛋白或泪蛋白的纯单组分溶液是低粘度和/或牛顿流体。此外, 如果提取脂质运载蛋白结合的脂质, 则泪液变成低粘度牛顿流体。这表明脂质/蛋白质相互作用、脂质运载

蛋白和可能的溶菌酶和乳铁蛋白对泪液的剪切力变小起重要作用。

一项有趣的研究发现, 当人类完整泪液受到剪切力(速率为 2-160  $s^{-1}$ )时, 与正常泪液相比, 干眼病患者的泪液需要 >10 倍的时间达到平衡(即  $2.8 \pm 0.14$  秒相对于  $0.26 \pm 0.12$  秒) [328]。表明与健康泪液相比, 干眼病泪膜从眨眼到眼表稳定需要更长的时间, 说明弹性对于泪膜稳定性很重要。

## 4 泪液的生化特性

### 4.1 泪液脂质组学

泪液中多数脂质从睑板腺分泌。人类及多数动物上下睑的睑板腺是位于睑板内侧的全分泌腺, 腺体开口位于睑缘皮肤黏膜交界处的前面[27,329]。

在正常眼中通过眼睑压迫睑板腺, 位于眼睑边缘[329]的粘膜皮肤接合处前面的睑板腺口可溢出清澈的油状物。鼻侧可挤压出的量最大, 颞侧最少[330]。每眼睑板腺中存储睑脂的平均含量在数百微克的范围内[26]。睑板腺中的睑脂比泪液表面上存在的脂质的至少多 30 倍(约  $300 \mu g$  vs.  $10 \mu g$ ) [331,332]。睑脂和全眼泪液的脂质比较[21,255,333]表明, 整个泪液样品中脂质的类别和比例与睑板腺中脂质的类别和比例非常相似。磷脂例外, 其可能来自其他腺体。

为确定一种或多种组分的变化是否与干眼病相关, 广泛研究了泪液的泪液和睑脂。如何克服收集和处理小剂量且不被污染的技术难题已经成为这一过程的主要部分, 因此这些研究包括收集、鉴定和量化脂质和单个脂质的技术开发。之前的报道[159,276,284,309,334]已经广泛总结了睑脂和泪液脂质成分的分析技术。用于测量脂质组成的技术均存在局限性。质谱(MS)对于确定脂质种类非常好, 但是无法定量测定。核磁共振(NMR)可定量测量, 但是单个信号可来自许多不同种类的脂质。只有通过消除程序, 才可区分各种脂质特定的光谱。

睑脂由约 95% 的非极性脂质和 5% 双亲性脂质组成。收集方法可改变双亲性脂质的组成[282]。在人体中, 非极性组分由 30-50 mol% (即表示为摩尔数的蜡酯与脂质的总量比) 蜡酯[284,309,334]、30-45 mol% 的胆固醇酯[21,335,336]和少量甘油三酯 (~2%) [309]组成。蜡酯通常分为油酸组分 (C18:1) 和 C18-C30 不同的醇组分。胆固醇酯的特征具有非常长的酰基链, 主要是 C22:1-C34:1 [21,272]。在这两种情况下, 酸基可以具有奇数个碳(如 C25), 因为通常使用乙酸 (2C) 作为结构单元合成脂肪酸, 所以这并不正常。在睑脂中发现的其他脂质包括游离胆固醇, 其占 <0.5 mol%, 磷脂占睑脂 <0.01 mol% [21]。在睑脂中发现的主要双亲性脂质家族是 (O-酰基)- $\omega$ -羟基脂肪酸 (OAHFA), 其占总睑脂约 4 mol% [21,336,337]。OAHFA 的含量和低水平的磷脂意味着 OAHFA 是泪膜脂质层中主要的表面活性剂, 尽管尚未证明, 但是从体外实验中收集了支持物, 其中, 已证明 OAHFA 易于在黏液水液层的表面扩散[320]。

每类脂质占总脂质摩尔百分比的范围如果与正



常情况差距很大,意味着这些非极性脂质与干眼病相关。因此,应该关注一个早期的发现,即没有干眼病的正常人泪液中没有胆固醇酯[338],这一发现至今未被更多研究证实[333,336]。

泪液或睑脂中脂质比例的遗传谱尚未研究,但有相关的研究认为种族之间没有差异,因为发现亚洲人的研究与其他种族的研究[21,272]存在类似的脂质比例[336]。睑脂中脂质的比例不随年龄变化[339],但在不同性别和年龄的个体中,某些极性脂质(未鉴定)有变化[340]。尽管个体中脂质类型 mol% 的变化相对较大[341],这种个体比例变化是否导致干眼病发生目前尚未研究。最近,使用核磁共振光谱法测定了睑脂中的角鲨烯[318,342]。角鲨烯的发现非常有意义的,因为它表明脂质具有保护作用而不是形成泪膜脂质层的典型例子。角鲨烯具有抗炎和抗菌作用,可通过清除由紫外线产生的自由基发挥抗氧化作用[343]。

该领域最近的发展是比较睑脂和泪河中全部泪液的脂质[21,341]。这主要是因为泪膜的脂质层不仅含有睑板腺源性脂质,而且还含有从黏液水液层迁移的脂质。综上所述,从泪河收集的全部泪液中报告的总脂质浓度上限为 380-580pmol/ $\mu\text{L}$  ( $\sim 0.5\text{mmol/L}$ ) [291,344],其中非极性脂质为 $\sim 85\text{mol}\%$ 、OAHFA 为 $\sim 4\text{mol}\%$ 、磷脂为 $\sim 10\text{mol}\%$ 。对于受试者个体,不管使用何种分析技术,除了泪河中存在磷脂外,全部泪液中的主要脂质类别与睑脂中发现的脂质相同。磷脂的相对量占总脂质的 1 mol% 至 30mol% 之间,个体间变化显著;溶血磷脂酰胆碱是最多的种类[341]。然而,3 天观察期内,个体比例相同[341]。

磷脂是否有助于脂质层的性能存在争议。一些人认为可用的磷脂不足[309],大多数完整的磷脂酰胆碱(不溶血磷脂酰胆碱)与脂质运载蛋白结合。其他人认为刺激的泪液中有足够形成单层的磷脂[292]。假设泪液中含有  $0.5\text{mmol/L}$  ( $5 \times 10^{-4} \text{mol/L}$ ) 总脂质和  $10\text{mol}\%$  磷脂 ( $5 \times 10^{-5} \text{mol/L}$ ),泪液总量为  $10\mu\text{L}$  ( $10^{-5} \text{L}$ ),可用于脂质层吸附的总磷脂分子数为  $3 \times 10^{14}$  ( $5 \times 10^{-5} \times 10^{-5} \times 6 \times 10^{23}$ )。如果假设脂质层表面积为  $2\text{cm}^2$  (或  $2 \times 10^{16} \text{\AA}^2$ ),则每个表面磷脂应具有 $\sim 70 \text{\AA}^2$  ( $2 \times 10^{16} \text{\AA}^2 / 3 \times 10^{14}$ ),这与单个磷脂酰胆碱分子所占面积相同 [345]。上述计算基于  $10\mu\text{L}$  泪液中的所有磷脂已吸附到泪膜脂质层,且未与黏液水液层脂质运载蛋白结合。对于“静止泪膜”来说,此为强有力的证据,如果是这种情况,则真实的眼表面泪液量约为  $0.06\mu\text{L}$ 。总而言之,磷脂似乎不足以形成单层。反对论据是从泪河泪液收集的磷脂已是较高浓度脂质层的一部分,因此眼表磷脂充足,足够形成单层。

一些研究调查了泪河的眼泪收集技术是否影响了脂质谱[288,290,291]。Rohit 和同事比较了基础性泪液和冲洗&反射性泪液,发现磷脂和游离胆固醇的相对摩尔%增加[291],表明基础性泪液更好,并建议在收集期间避免反射性流泪。此外,反射性或冲洗性泪液的几种脂质含量极低。其他人发现毛细管收集的基础性泪液和冲洗性泪液的脂质谱几乎相同[290],Schirmer 条带收集的泪液具有相似特点,

但总脂质量较多( $\sim 7.5$  倍)。两项研究检查了收集泪液样本的 Schirmer 条带不同区域脂质的分布。Borchman 及其同事使用 IR 方法预测,在 Schirmer 带的前 5mm,只有 5%的脂质来自睑板腺且注意到前 15mm 处脂质分布无改变[288]。与这些发现相反,Lam 和使用 MS 方法的同事表示,前 5mm 由 15% 磷脂组成,约 80%为睑板腺脂质[290]。他们还注意到,在接下来的 5mm 条带中,睑板腺脂质的量减半,几乎未检测到其他来源的脂质和磷脂。这些结果表明,使用 Schirmer 条带收集泪液可能不可靠。

在另一项混合目的的研究中,比较了有和没有干眼病的隐形眼镜佩戴者睑脂中主要的脂类。同时比较不同采集技术(微毛细管、Dacron 拭子、细胞学微刷、刮刀)和提取技术(立即和随后的储存)对所得脂质谱的影响。细胞学微刷在回收磷脂时最有效(50%)、其次是刮刀(40%)、微毛细管(38%)和涤纶拭子(23%),作者认为选择收集装置和提取方法对检测睑脂脂质,特别是磷脂具有重要作用[283]。这项研究还表明,与干眼病隐形眼镜佩戴者的样本相比,在无干眼病的隐形眼镜佩戴者的睑脂样品中更易检出无机磷酸盐[283]。另一项研究比较使用棉签、睑板腺评估器和睑板腺钳收集睑脂时的脂质组成,显示睑板腺评估器比使用棉签的方法得到极性脂质的量小[282],不同技术方法得到的非极性脂类无显著差异[282]。

几项研究已经评估年龄对泪河泪液睑脂和脂质组成的影响,并将其与 MGD 受试者进行比较[288,303,339,346-350]。有趣的是,Lam 等发现 OAHFA 随年龄增长[333],意想不到的是他们还发现干眼病 OAHFA 会下降[336]。男性和女性间的睑脂磷脂无差异[351],但另一项研究显示极性睑脂(未确定)存在性别差异[340]。使用 NMR 的研究表明,采用年龄匹配对照研究发现 MGD 分子随着年龄逐渐增加、脂质逐渐减少[303]。对来自亚洲干眼病患者的睑脂调查显示,干眼病患者和正常受试者间不同类型脂质的比例没有差异[336]。轻度干眼病患者的三酰甘油比例比中重度干眼病高,随干眼病程度增加,OAHFA 与总脂质的相对百分比下降。只有这种脂类存在这样的情况[336]。发现部分脂质与总脂质的相对百分存在变化,但变化趋势与干眼病分类并不一致。

最近,有几项研究对不同严重程度干眼病患者的泪河进行了全面的脂质异常分析[21,289-292,333,344,351,352]。除了与睑脂收集相比,泪液收集相对容易,在泪液中可检测到大量磷脂,来自泪河的泪液中脂质的比例反映睑脂中脂质物质的比例,所有睑脂中的脂质均已在眼泪中检测到。表 4 总结了最近的研究(改编自 Millar 和 Schuett) [255]。Lam 等人观察到尽管与对照组患者相比,干眼病患者的总泪液脂质没有改变,但是低分子量蜡酯的减少和中分子量蜡酯趋向于不饱和[290]。同一组患者的另一项研究使用 HPLC/MS/MS 明确结构特异性人类双亲性泪液和干眼病间的相关性[333],他们发现几种双亲性脂质、胆固醇硫酸盐、葡萄糖神经酰胺、神经节苷脂甘露糖苷 3、溶血磷脂酰胆碱与 Schirmer I 的结果呈正相关,磷脂酸和磷脂酰甘油与

其呈负相关。在干眼病综合征患者的睑脂和泪液中检测到少量胆固醇硫酸盐[290,333]。然而,需进一步调查它在睑脂或泪膜中的作用。这些成分通常与上皮相关,认为它们具有信使辅助作用[353]。在Lam等人的样品[290]中检测到的胆固醇硫酸可能来自睑板腺管细胞。

总之,目前为止,研究的泪液脂质谱可变,需要调查变异来源(收集方法、分析技术或两者的组合)以及全世界不同实验室(不同的泪液和睑脂)间的紧密协作。第一步是采用全面标准化的分析和收集过程比较分析共同样本。

#### 4.2 黏蛋白

黏蛋白是含有一个或多个蛋白质结构域、富含丝氨酸和苏氨酸的大分子量糖蛋白,其通过O-聚糖附着广泛的糖基化。这些重要的聚糖链构成黏蛋白的重要部分(50-80%)[354,355]。黏蛋白是粘液的组成部分,通常存在于呼吸道、胃肠道和生殖道以及角膜上皮表面。黏蛋白提供各种保护功能,包括但不限于润滑、形成屏障和水合。图3显示了黏蛋白在泪膜结构中的作用。

已在人类中鉴定了至少20个黏蛋白基因(MUC)[356],其产物分为两种类型:分泌型黏蛋白和跨膜黏蛋白。分泌型黏蛋白进一步细分为大型凝胶状黏蛋白和可溶性(或非凝胶形成)小黏蛋白[356]。凝胶状黏蛋白是MUC2、MUC5AC、MUC5B、MUC6和MUC19,可溶性小黏蛋白是MUC7、MUC8和MUC9,其他10个为跨膜蛋白[356]。眼表黏蛋白由角膜和结膜上皮细胞和泪腺合成,它们参与上皮屏障并阻止病原体与眼表结合,保存在与其水合的泪液中[17,18,271,357-359]。黏蛋白在眼表健康和干眼病患者中的作用是一个非常让人感兴趣的话题,近年来已经进行多次综述[15,359-

#### 表4

泪液中的脂质浓度(改编自Millar和Schuett)[255]

脂质	Saville等人, 2010 [289]	Saville等人, 2011 [351]	Rantamaki等人, 2011 [352]	Dean and Glasgow, 2012 [292]	Brown等人, 2013 [21]	Rohit等人, 2014 [291]			Lam等人, 2014 [290]	Lam等人, 2014 [333]	Lam等人, 2014 [344]
						基础 性	反射 性	冲洗 性			
收集方法	Cap <sup>a</sup>	Cap	Cap	Cap (反射性)	Cap	Cap	Cap	Cap	Sch	Sch	Sch
<b>摩尔量%</b>											
胆固醇酯					39	54.8	35.7	33	44.8	43	33
蜡酯					43	29.1	18.6	30	35.2	30	46
胆固醇						8.2	17.2	~20	5.9	8	8
OAHA					4.4	~2.5	<1	<1	2.5	2	1.1
甘油三酯					2.1				2.8	1	2
磷脂:											

362]。

由于通过在大中央串联重复区侧面富含半胱氨酸结构域的二硫键的多聚化能力,凝胶状的黏蛋白可以非常大,高达40Mpa。眼表凝胶状的黏蛋白来源是结膜杯状细胞,MUC5AC表达最丰富[271,359](尽管其他mRNA也已发现[363,364])。眼表MUC5AC的丰富程度由结膜杯状细胞数量和这些细胞的分泌刺激决定。凝胶状的黏蛋白对于眼表水合和泪液构成非常重要,也可以防止杂物和病原体结合到眼表、损伤细胞[18],通过眨眼和截留的方式将其从眼表清除[17,359]。

几项研究表明,干眼病中MUC5AC的水平降低,但需重点注意,MUC5AC(和一般的凝胶状黏蛋白)的改变(降低和增加)均可能对眼表健康产生负面影响。因此,黏蛋白生产需与眼表平衡紧密联系。在中度干眼病患者中,通过印记细胞技术观察到杯状细胞总数、空杯状细胞数量减少[365]。与轻度和中度症状的患者相比,有严重症状的干眼病患者的印记细胞学显示MUC5AC较低[366],与炎症反应增加有关,同样的情况(合并MUC16的水平降低)出现在泪膜不稳定或水液缺乏的患者中[367]。与上述研究结果一致的是近来观察到干眼病患者(使用视觉显示终端的办公室工作人员),特别是中度至重度干眼病患者中杯状细胞缺乏,导致MUC5AC表达降低[368]。在特发性角膜结膜炎患者中,杯状细胞量和MUC5AC mRNA水平显著降低[369]。还观察到MUC16伴随增加,作者推测MUC16补偿了MUC5AC缺乏。在Sjögren综合征患者中,也报告了泪液中MUC5AC mRNA及其蛋白质下降、MUC19 mRNA及其蛋白质下降[270,364]。总之,有大量数据显示,干眼病与MUC5AC的水平降低有关。

磷脂总量	12			
磷脂酰胆碱	1.6	2.5	2	3
溶血卵磷脂	8	0.5	0.8	1.7
磷脂酰乙醇胺	0.8	0.7	1	1.2
溶血磷脂酰乙醇胺		1.3	1.6	2
磷脂酰丝氨酸	0.5	0.1	0.5	0.3
鞘磷脂	1.1	1.5	3	
神经酰胺				

## 浓度

	浓度							
	pmol/ $\mu$ l	ng/ng tear	$\mu$ M	ng/ml	pmol/ $\mu$ l	$\mu$ mol/ml		
胆固醇酯					178.1	27.9	13.5	
蜡酯					81.8	15.5	8.3	
胆固醇					16.6	9.8	5.9	
OAHFA					4.3	0.4	0.1	
甘油三酯			1.5		1.6	0.1	0.2	
磷脂:								
磷脂总量		11	29.6					
磷脂酰胆碱	6		20.9	194	1.6	1.1	0.5	
溶血卵磷脂					3.5	9.5	3.2	
磷脂酰乙醇胺			5.2		0.1	0.1	0	
溶血磷脂酰乙醇胺					1.5	1.2	0	
磷脂酰丝氨酸			0.1					
鞘磷脂	5		0.9		1.9	1.6	0.6	
神经酰胺			0.9					
总脂质 (pmol/ $\mu$ L)					~380	~100	~40	0.58

<sup>a</sup> Cap = 毛细管收集; Sch = Schirmer 条带收集

MUC7 是眼组织中目前唯一可检测到的可溶性黏蛋白,但在泪液中尚未发现 [271,363,370,371]。与呈凝胶状的黏蛋白相比, MUC7 分子量较小

(~180kDa) [372], 并且以水合 O-联聚糖构成的典型刚性结构“瓶刷”状单体存在 [361,373]。虽然 MUC7 是由泪腺和人结膜的腺泡细胞分泌,但还不

知道哪种结膜中细胞类型合成和分泌，也不知道什么刺激眼组织分泌 MUC7[271,363,370,371]。由于泪液中尚未检测出 MUC7，其在泪膜中的潜在作用尚不清楚。由于 MUC7 具有预期的 O-联聚糖黏蛋白，推测其有助于眼表水合作用。然而，目前没有研究表明 MUC7 在眼表的清晰功能。根据结膜印迹细胞学中的 mRNA 水平测定，正常人和干眼病患者之间 MUC7 表达水平没有差异[374]。

角膜和结膜的表浅细胞层表达的跨膜黏蛋白包括 MUC1、MUC4 和 MUC16[15,17,375]。MUC20 是人结膜中表达很高的黏蛋白之一，且主要分布在细胞层之间的细胞膜[376,377]。跨膜黏蛋白具有一个大的细胞外结构域、一个疏水膜跨越结构域和一个短的细胞浆结构域。细胞外结构域包括富含丝氨酸和苏氨酸的串联重复序列，易于 O-联接的糖基化

[354]，并且能在眼表突出 200-500nm[362]。泪液中已经检测到可溶的 MUC1、MUC4 和 MUC16 [271]，尽管 MUC16 的功能尚待确定，最近已将其定位为杯状细胞的黏蛋白颗粒[16]。总之，跨膜黏蛋白在眼表起着重要保护作用，包括如上所述眼表水合、以及结膜与眼表细胞间的抗粘附特性[361]，从而有助于泪膜的稳定性[15]。细胞浆结构域可能与细胞骨架成分相关联、也具有许多磷酸化位点表明其可能在细胞信号传导中起作用[378,379]。在相同上皮细胞 MUC1 和 MUC16 屏障功能间的直接比较表明，不同的跨膜黏蛋白组合导致不同的跨膜黏蛋白屏障功能，当 MUC16 存在时提供主要屏障[380]。已在人结膜中确定跨膜黏蛋白 MUC13、MUC15、MUC17 的信使 RNA 转录[381]，但是尚未阐明其在泪液中的存在及其功能。

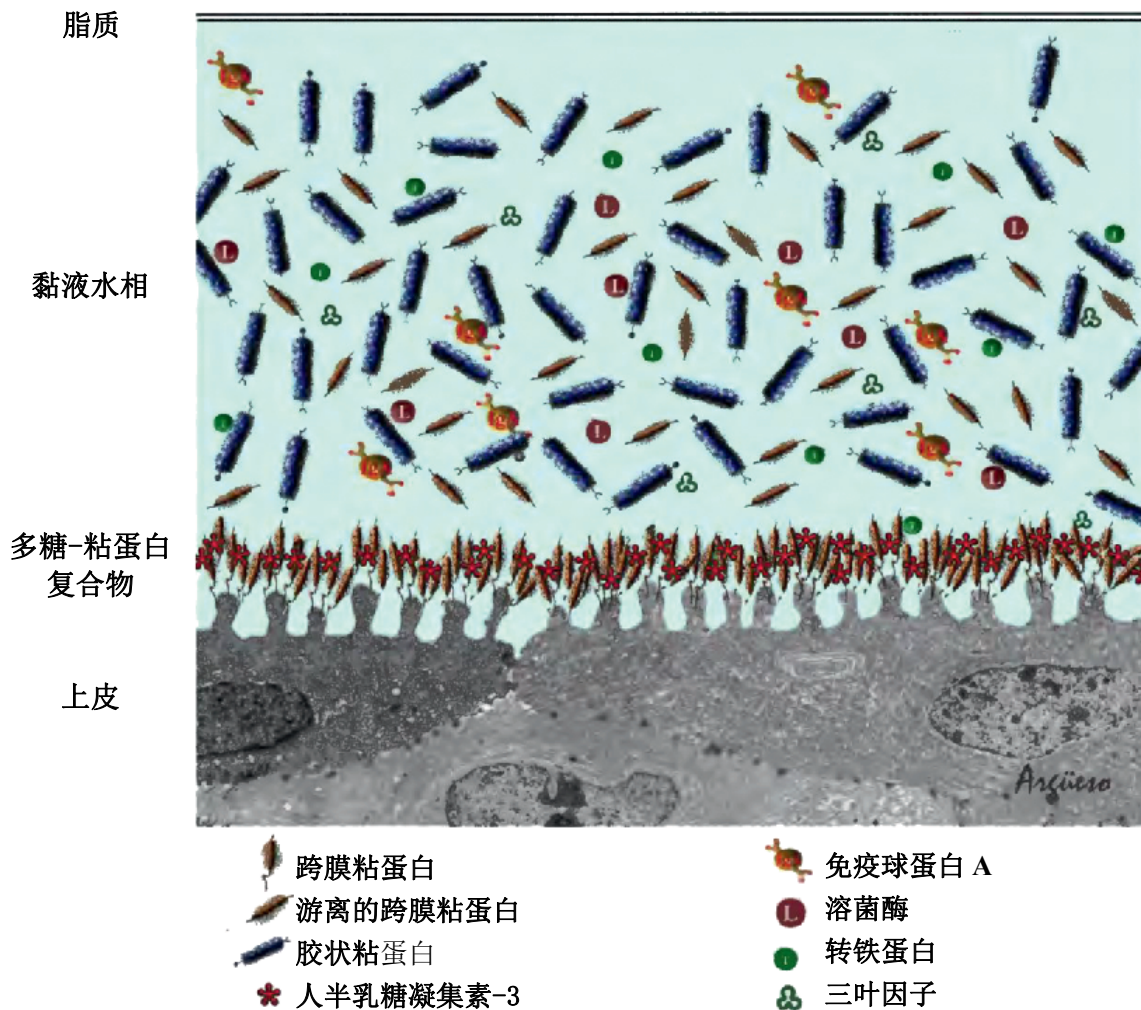


图 3 泪膜结构显示了黏液层和表面脂质层中多糖-粘蛋白复合物的黏蛋白和半乳糖凝集素-3、可溶性黏蛋白和蛋白质。Craig 等人, 2013 [54]。

跨膜黏蛋白也通过结合半乳糖凝集素-3（多价  $\beta$ -半乳糖苷结合凝集素）在眼表上皮细胞顶端多糖-粘蛋白复合物形成保护的上皮屏障[382]。实际上，半乳糖凝集素-3 以碳水依赖模式与 MUC1 和 MUC16 共定位于上皮细胞顶端表面，并在保持粘附屏障功能中发挥关键作用。在干眼病患者泪液中半乳糖凝集素-3 蛋白的浓度（但不是结膜上皮细胞表达）明显较高，且与干眼病中的上皮功能障碍相关，数据显

示半乳糖凝集素-3 的蛋白水解清除可能导致眼表屏障功能受损[383]。

在 DED 患者中观察到跨膜黏蛋白变化，但仍存在争议。非 Sjögren 综合征干眼病的绝经后妇女中，MUC1、MUC16 的 mRNA 和蛋白质水平增加[384]。同样在 Sjögren 综合征也观察到 MUC1、MUC16 mRNA 和可溶性蛋白水平增加[385,386]。相反，有报道干眼病患者结膜上皮细胞中 MUC1 和 MUC4

mRNA 的水平降低, 并且作者建议 MUC1 mRNA 水平可作为干眼病的诊断生物标志物[374]。这种改变可能是干眼病相关炎症介质(如 IL-1、IL-6、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ ) 调节跨膜黏蛋白表达的结果; 然而, 目前为止, 关于这一假设的研究仅在体外进行[387-389]。完全雄激素不敏感综合征的 DED 患者[390]MUC1 的 mRNA 和蛋白质以及 MUC5AC 的成胶水平均较对照组患者降低 [376]。

在干眼病中观察到眼黏蛋白的糖基化改变。在 DED 患者的结膜中观察到糖基化参与基因的差异调节以及相应酶的改变[376,391]。通过单克隆抗体 H185 显示, 干眼病患者中检测到 MUC16 的唾液酸化作用[392,393]。轻度至中度干眼病患者中 MUC1 的唾液酸化作用上调、重度干眼病患者中 MUC1 的唾液酸化作用降低[394]。事实上, DED 患者的黏蛋白的唾液酸化作用似乎取决于疾病严重程度; 在疾病发展早期发现唾液酸化作用增加, 并最终随疾病进展而终止[395,396]。细胞表面唾液酸化作用升高将增加负电荷并促进细胞之间的离心力, 并通过吸引水分进行水合作用。DED 中黏蛋白和黏蛋白样分子的糖基化需要进一步的研究。

一种黏蛋白样糖蛋白称为润滑素或蛋白聚糖-4, 其存在于眼表并提供润滑和起保护作用[397]。润滑素最初在滑液中和软骨表面发现, 并在人角膜和结膜的上皮表面发现, 但尚未在泪液中发现[397]。角膜荧光素染色证实, 小鼠眼润滑素缺乏与眼表面损伤增加相关, 尽管目前为止尚无研究证实干眼病时润滑素表达有改变[397]。在体外试验证实, 润滑素减少人角膜 - 眼睑界面及组织-隐形眼镜生物材料界面的摩擦[398-400]。与透明质酸钠滴眼液的对照研究发现, 重组人润滑素能够改善 DED 患者的体征和症状[401]。在泪液中发现的另一种重型 O-联糖蛋白是恶性脑瘤-1 删除 (Deleted in Malignant Brain Tumors-1, 也称为 gp-340), 其有两个异构体[402]。尽管 gp340 与唾液凝集素相同, 具有强烈结合细菌并激活补体系统能力, 可能参与宿主防御[403,404], 但是这种蛋白质在泪膜中的作用未知。

总之, 黏蛋白对于眼表健康至关重要, 且其合成的去调节是眼表疾病的重要因素之一。在大多数研究中, MUC5AC 的表达降低和黏蛋白糖基化改变为干眼病中的共同发现, 而跨膜黏蛋白表达的变化更不一致 (参见 Stephens & McNamara 总结表 [360])。需要通过进一步研究阐明各黏蛋白在疾病中的作用、以及补偿和/或补充反应的潜在混杂因素。这些研究可能需要使用新的精细的基因组学、蛋白糖基化和蛋白质组学方法。

#### 4.3 泪液蛋白组学

黏液水液层含有泪腺和结膜分泌的盐和大量蛋白质。在过去十年中, 对泪液蛋白组学有进一步的理解 [405,406], 本节将聚焦此期间的研究进展。用于蛋白质组学分析的技术包括无偏差串联质谱 (MS/MS) 测序[19,268,269,407-414]、候选免疫捕获[368,415-421]和其他方法 (表 5), 其中也有一组特定疾病的生物标志物 (表 6 和 7)。

MS/MS 的运行是由反相 C-18 (有或无阳离子

交换[269,407]) 对胰蛋白酶解泪液蛋白片段精细分离。在一些情况下, 首先通过 1-或 2-D 十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳[269,408,409,414]分离泪液蛋白, 其具有将聚合物分离为单体的优势, 或者收集到正常或干眼病池中通过聚集或荧光[408]进行差异标记[407]。在其他情况下, 首先将蛋白质吸附到带有 C-8、C-18 或阳离子交换化合物的蛋白质芯片、圆盘或尖端 [410,422], 或首先对泪液中白蛋白[409]进行免疫耗竭, 后者确认 MS/MS 的有限动态范围, 从而可忽略更少含量的泪液蛋白改变。

尽管 MS/MS 与色谱联用在某些学术研究中取得了成功, 适用于发现研究, 但是 MS/MS 与色谱分析联用于定量、高通量的泪液诊断还缺乏实际意义。为此, 候选免疫研究也进行了探索 (表 6) [270,368,415,417,420,421,423-436], 包括抗体阵列 (16 个炎症细胞因子[437])、夹心酶联免疫吸附 (MMP-9 [415,418,421]、MUC5AC [368]、IL-1 $\beta$  和 IL-6 [415])、直接酶联免疫吸附 (催泪蛋白 [416,438]) 和珠粒吸附 (13 个炎症细胞因子、EGF、血管内皮生长因子 (VEGF) [417,419]、TGF $\beta$ 1 和 2[420])。基于验证的生物标志物 (表 6 和 7) 的定量免疫测定的扩展选择应是未来的研究方向。研究人员应小心控制非特异性泪液矩阵的影响[437,440], 并在可能的情况下独立验证商业免疫测定方法 (一种商业催泪蛋白 ELISA 显示对纯化的重组催泪蛋白没有反应[405])。

目前, 已知有将近 1800 种蛋白构成人泪液蛋白质组。在 2007 年初版的 TFOS DEWS 报告前, 已确定了 491 个蛋白质[268]。2012 年, Zhou 等[19]报告了 1543 种蛋白质, 其中 1304 种是新蛋白质。根据基因功能分类体系, 一半以上为“细胞内”或与“胞浆膜”相关, 但是这样就选择性地减少或增加了眼表疾病的可能, 因为潜在生物标志物根据基因本体论大部分为“细胞外”的 [270,368,407,408,410,411,425,428,430,431,434, 441-448]。

其他技术考虑因素包括泪液采集方法、是否采用表面麻醉来减少反射性泪液[442]、从睁眼或闭眼采集泪液[268,437]以及泪液眼部的最佳收集点。在蛋白质组学研究中常见通过微毛细管采集泪液 [268,269,408,409,418-421,432,437,450]。但是也有用海绵 [409,415,429] 或通过微量移液器枪头 [c368,417,450]将泪液收集到 Schirmer 试纸条带上 [269,407,410-412,442]。Posa 等[456]和 Grus 等[442]指出微毛细管和 Schirmer 试纸条同样有效, 而 Green-Church 等[269]认为泪液收集方法影响样品中的蛋白质。然而, 基于患者舒适度和安全感应选 Schirmer 试纸条。Schirmer 试纸条也有利于保留分子量小于 40kDa 的蛋白质[442]。无论眼睛是睁开状态还是闭合状态获取泪液、通过吸管海绵收集的部位, 大多数研究没有提到使用麻醉问题 (从外眦采样[417-419,450]比内眦采样更常见) [420]。应注意是否进行麻醉很重要, 基础性和反射性泪液中有 15 个或更多的泪液蛋白的相对水平存在差异[457]。以前的研究表明, 因为某些泪液蛋白如溶菌酶、乳铁蛋白和脂质运载蛋白-1) 的浓度在泪液生成量 (如



反射泪液)变化时受到调节[457]。其他蛋白质如 sIgA 具有稳定的产生水平,因此其浓度在泪液生成增加时减少[458]。一些蛋白质通过结膜血管渗漏在泪液中出现[459,460]。尽管采用反射泪液或非反射泪液收集获得蛋白质水平可以通过恒定的 sIgA 浓度推算[461],这方面也是值得进一步研究的领域,因为在某些病理状况下 sIgA 浓度下调。实际上,目前还不知道蛋白组学的大多数蛋白质是基本稳定、被调节还是来源于血清(或其他地方)。正确的正态化过程通常涉及“正态化蛋白”或“管家蛋白”[462]。

表 5  
质谱法

名称	缩写	方法
表面增强激光解吸/电离飞行时间质谱	SELDI-TOF-MS	肽最初通过差异结合化学(即疏水性、阴离子、阳离子交换)进行筛选,然后离子化并确定质量。
基质辅助激光解吸/电离飞行时间质谱	MALDI-TOF MS	肽通过液相色谱分离、或 2D 或 1D 聚丙烯酰胺凝胶电泳,然后电离并确定质量。
相对和绝对定量的等压标签	iTRAQ	稳定同位素标记,以区分不同来源(即正常眼与干眼病)的肽。
串联质谱	MS/MS	离子化肽通过质量不同进行分离,选择的离子被碎片化,进一步分离和序列衍生。

- 表皮生长因子(EGF):在 Sjögren 综合征和水液缺乏型干眼病(ADDE)中减少[430,464],MGD 相关蒸发过强型干眼病中增加[417]。
- 白细胞介素 1 $\alpha$ (IL-1 $\alpha$ ):在 Sjögren 综合征干眼病和 MGD 中增加[433]。
- 白细胞介素 6(IL-6):在 Sjögren 综合征干眼病中增加[432,465]。
- 乳铁蛋白(LTF):在 Sjögren 综合征和非 Sjögren 综合征干眼病中减少[466]。
- 脂质运载蛋白 1(LCN1):一种 Sjögren 综合征[467]推定的自身抗原,在 MGD 中降低[468]的。
- 基质金属蛋白酶 9(MMP-9):在 Sjögren 综合征干眼病中增加,但在 MGD 中正常[433]。
- MUC5AC:在 Sjögren 综合征干眼病中减少[270,469]。
- 纤溶酶原的纤溶酶活性(PLG):在 Sjögren 综合征干眼病中增加[434]。
- 磷脂酶 A2 的 IIA 亚组(PLA2G2A):在干眼病中增加[470,471]。

正常人和睑缘炎泪液通过无偏差 MS/MS 分析鉴定 7 种以上 2-D 凝胶蛋白条带存在差异[7]。选择性下调的生物标志物是白蛋白(ALB)、免疫球蛋白  $\kappa$  可变区 3-20(IGKV3-20)、丝氨酸蛋白酶抑制剂肽酶抑制剂分化枝 A 组 1(SERPINA1)、催乳素诱导蛋白(PIP)、半胱氨酸蛋白酶抑制剂 S(CST4)、泪蛋白(LACRT)和溶菌酶[443]。

以无偏差 MS / MS 筛选(表 6)缺失或增强生物标志物的置顶“细胞外”列表( $\geq 6$ ),按照字母顺序排列的重复降序(分别 $\geq 6,5,4,3,2$ )为催泪蛋白、乳铁蛋白、脂质运载蛋白 1、催乳素诱导蛋白、富

管家蛋白质的严格定义是在正常条件和病理条件下以相对恒定水平表达的结构蛋白质。这种蛋白质尚未在泪液中有报道。脑脊液蛋白质组学的文献表明,蛋白质定量的优选方法是首先将样品与总蛋白量匹配,然后基于中值强度对数据进行正态化[463]。该技术尚未用于泪液生化研究。

人类泪液的生物标志物可能用于预测、诊断甚至在某些情况下治疗眼表疾病。通过免疫测定鉴定了 9 个早期候选生物标志物(详见表 5 和 6):

含脯氨酸 4 (PRR4) 和 S100 钙结合蛋白 A8 (S100A8); 接下来(5)是半胱氨酸蛋白酶抑制剂 S (CST4)、溶菌酶 (LYZ) 和分泌球蛋白家族 2A 亚组 1; 随后是(4)白蛋白 (ALB) 和 S100 钙结合蛋白 A9 (S100A9); 和 (3)  $\alpha$ -2-糖蛋白 1 (AZGP1)、载脂蛋白 A-II (APOA2)、 $\beta$ 2 微球蛋白 (B2M)、触珠蛋白 (HP)、血清类黏蛋白 1 (ORM1)、聚合免疫球蛋白受体 (PIGR) 富含脯氨酸的泪腺蛋白 1 (PROL1)、分泌球蛋白家族成员 1D 成员 1、丝氨酸蛋白酶抑制剂分化枝 A 组 1; 最终(2)为肌动蛋白  $\beta$  (ACTB)、补体成分 3 (C3)、删除的恶性脑肿瘤 1 (DMBT1)、烯醇化酶 1 ( $\alpha$ , ENO1)、分泌球蛋白家族成员 2A 组 2、转铁蛋白 (TF)。单个无偏差 MS/MS 筛选中有 34 个其他“细胞外”蛋白质缺乏或增加 - 许多来自 Sjögren 综合征。

细胞内蛋白质(表 7) [407,409,411,424,425,429, 430,433,444,446,464,470,472] 中复次降序排列为(分别为 4, 3, 2): 膜联蛋白 A1(ANXA1), 其次是膜联蛋白 A11 (ANXA11)、谷胱甘肽 S-转移酶 pi1 (GSTP1)、过氧化氢还原酶 (PRDX5)、S100 钙结合蛋白 A4 (S100A4)、S100 钙结合蛋白 A6 (S100A6) 和 S100 钙结合蛋白 A11 (S100A11)。目前为止,其他七个蛋白在单一无偏差 MS/MS 筛选中下调。推测泪液中大量细胞内蛋白质是由眼表上皮细胞正常脱落所致[268],但是在患病眼泪液中只有少数蛋白质量大的原因未知。通过基因本体分类蛋白质虽然有用,但是一种相当粗糙的技术,例如分泌性磷脂酶 A2 亚组 IIA 被分类为细胞内蛋白质,而已知分泌到粘膜表面[470,473]。

虽然几种生长因子和细胞因子通过 MS/MS 未检测到,但候选免疫筛选或活性测定可以显示(表 6) [415,417,420,421,423,424,426,



427,429,432,433,449,450]。MGD 中 VEGF 水平升高 [417]。水液缺乏性干眼病中升高的蛋白为可溶性表皮生长因子受体、菌落刺激因子 3 (CSF3)、转化生长因子活性和可溶性肿瘤坏死因子超家族成员 1B (TNFRSF1B) [429]。水液缺乏性干眼病或 MGD 中 12 种趋化因子水平增加[424,427,429]。水液缺乏性干眼病中 15 个白细胞介素或白介素相关分子大部分增加，但 MGD 中有 2 例减少，1 例增加 [415,417,423, 425,427,429]。对水液缺乏性干眼病中干扰素  $\gamma$  (IFNG) 是增加或减少存在分歧 (尽管动物干眼病模型中明显增加) [423,427,429,474,475]。在水液缺乏性干眼病、LASIK 术后干眼病、睑缘炎和结膜松弛中，MMP-9 增加 [415,421,433]。通过候选免疫筛选仅检测到 5 个细胞内或胞浆膜泪液蛋白：

转化生长因子  $\alpha$  (TGFA)、磷脂酶 A2 组 IIA (PLA2G2A)、水通道蛋白 5 (AQP5)、白介素 1 $\alpha$  (IL1A) 和白介素 33 (IL33) - 所有这些蛋白均在水液缺乏性干眼病中增加。AQP5 和 IL1A 也在 Sjögren 综合征中增加，后者也在 MGD 中增加 [410,417,423,425,427,429,430,432,433,464,476,477]。值得注意的是，细胞外生物标志物大多数具有免疫相关性 (34 个蛋白质)，或属于蛋白酶/抑制剂/抗微生物类 (14 个蛋白质)，或载体/结合/蛋白类固醇相关类 (11 个蛋白)，或细胞保护/抗体凋亡类 (6 个蛋白)。细胞内蛋白通常与细胞通信/信号传导 (6 个蛋白)、新陈代谢/能量途径 (4 个蛋白) 或转录/核酸代谢调控 (4 个蛋白) 有关。

表 6

基因	蛋白质	正常与病理学的改变	已知功能	#文章 US/[CA]
<b>血管生成</b>				
VEGF	血管内皮生长因子A	↑ADDE [449], ↑MGD [417]	血管生成、内皮细胞迁移	0/[2]
ZG16B	酶原颗粒蛋白16B	↓ADDE, ↓MGD↓, ADDE/MGD [414]	血管生成、胰腺粘连、增殖	1/[NP]
<b>钙</b>				
AHSG	$\alpha$ -2-HS-糖蛋白	↑SSDE [411]	钙化抑制剂	1/[NP]
ANXA2	膜联蛋白A2	↑SSDE [411]	破骨细胞形成和骨吸收	1/[NP]
ANXA5	膜联蛋白A5	↓SSDE [411]	促进Ca <sup>2+</sup> 通道活性	1/[NP]
CALCA	降钙素相关多肽 $\alpha$	↓ADDE [426]	Ca <sup>2+</sup> 调节	0/[1]
CALR	钙网蛋白	↑SSDE [411]	ER 和核中 Ca <sup>2+</sup> 结合蛋白; SS 协会	1/[NP]
NPY	神经肽Y	↓SSDE [426]	促进Ca <sup>2+</sup> 信号传导	0/[1]
<b>糖类</b>				
ENO1	烯醇化酶1), $\alpha$ (	↑ADDE [407, 414] ↑ADDE/MGD [414]	糖酵解酶	2/[1]
<b>载体/结合蛋白/类固醇相关</b>				
ALB	白蛋白	↑ADDE [444, 450], ↓BL [443], ↑CLDE [408], ↑FK [441], ↑MGD [451]	载体蛋白	4/[2]
AZGP1	$\alpha$ -2-糖蛋白1	↓ADDE [447, 450], ↓MGD [409], ↑FK [441]	锌结合、脂质降解、细胞粘附	3/[1]
DMBT1	在恶性脑肿瘤中被删除 1	↓ADDE, ↓ADDE/MGD [414], ↑CLDE [408]	清道夫受体、结合表面活性蛋白 D	2/[NP]
HP	结合珠蛋白	↑ADDE [447], ↑CDK [445], ↑FK [441]	血红蛋白结合、减少铁损	3/[NP]
LCN1	脂质运载蛋白1	↓↑ADDE [409, 423, 424, 447, 450], ↓FK [441], ↓MGD [451], ↓SSDE [411, 428]	疏水蛋白结合、半胱氨酸蛋白酶抑制剂	9/[3]
SCGB1D1	分泌球蛋白家族 1D 成员 1a	↓↑ADDE [410, 447], ↓CLDE [408], ↓MGD [451]	在复合物中结合类固醇、包括雄激素	3/[1]
SCGB1D2	分泌球蛋白家族 1D, 成员 2	↓MGD [451]	在复合物中结合类固醇、包括雄激素	0/[1]
SCGB2A1	分泌球蛋白家族 2A, 成员 1 <sup>b</sup>	↓↑ADDE [409, 410, 414, 424, 447], ↓ADDE/MGD [414]	可能结合类固醇、包括雄激素	5/[NP]

SCGB2A2	分泌球蛋白家族 2A, 成员 2	↓ADDE [447], ↑CLDE [408]	? 细胞迁移	2/[NP]
TCN1	转铁蛋白I	↓ADDE [447]	结合并帮助维生素 B12 移入细胞	1/[NP]
TF	转铁蛋白	↓ADDE [414, 450], ↑ADDE/MGD [414], ↑SSDE [411]	铁结合并转运至增殖细胞	2/[1]
<b>细胞粘附/运动/结构</b>				
ACTB	β肌动蛋白	↑MGD [409], ↑SSDE [411]	细胞结构、运动性	2/[NP]
CFL1	科菲林1	↑SSDE [411]	细胞骨架组织	1/[NP]
LGALS3	凝集素, 半乳糖苷结合, 可溶 3	↑ADDE [446]	细胞粘附、T 细胞调节、抗菌	1/[NP]
LGALS7B	半乳凝素 7	↓MGD [409]	细胞和细胞基质通讯	1/[NP]
MIF	巨噬细胞迁移抑制因子	↑SSDE [411]	化学诱导剂和细胞通讯	1/[NP]
<b>细胞生长</b>				
EGF	表皮生长因子	↓↑ADDE [424], ↑MGD [417, 431], ↑NK [431], ↓↑SSDE [430, 431, 451]	生长与分化: 丝裂原	1/[6]
EGFR	可溶性表皮生长因子受体	↑ADDE [429]	跨膜受体激酶	0/[1]
GCSF	粒细胞集落刺激因子	↑ADDE [449]	集落刺激因子	0/[1]
GMCSF	粒细胞单核细胞集落刺激因子	↑ADDE [449]	集落刺激因子	0/[1]
LACRT	催泪蛋白	↓ADDE [447], ↓ADDE/MGD [414], ↓BL [443], ↓CDK [445], ↓CLDE [408], ↓FK [441], ↓SSDE [411, 428, 452]	基础性泪液分泌、细胞存活、伤口愈合	8/[1]
NGF	神经生长因子 (β 多肽)	↑ADDE [426]	神经元分化和生长	0/[1]
<b>保护细胞/抗凋亡</b>				
CASP14	半胱天冬酶 14	↓SSDE [411]	诱导凋亡	1/[NP]
CLU	丛生	↑SSDE [411]	抑制凋亡	1/[NP]
MUC5AC	黏蛋白 5AC	↓ADDE [368], ↓↑SSDE [270, 411]	黏液/凝胶形成、细胞保护、亲水	1/[2]
PIP	催乳素诱导蛋白	↓ADDE [407, 409, 424, 447], ↓BL [443], ↑CLDE [408, 453], ↓SSDE [411]	T 细胞凋亡抑制剂、天冬氨酰蛋白酶	8/[NP]
PROL1	富含脯氨酸的泪液蛋白 1	↓ADDE [414, 447], ↓ADDE/MGD [414], ↓MGD [414], ↓TAO [446]	可能的眼部保护功能	3/[NP]
PRR4	富含脯氨酸 4 (泪液蛋白)	↓ADDE [410, 414, 442, 447], ↓MGD [414], ↓CLDE [408], ↓SSDE [411, 428], ↓TAO [446]	可能的眼部保护功能	8/[NP]
<b>免疫</b>				
C3	补体组分 3	↑ADDE [447], ↑SSDE [411]	补体激活	2/[NP]
C4A	补体成分 4A	↑SSDE [411]	裂解补体激活微调	1/[NP]
CCL2	趋化因子 (C-C 基序) 配体 2	↑ADDE [429, 449]	单核细胞、嗜碱性粒细胞特异性趋化性	0/[2]

报道的人类“细胞外”泪液蛋白随着眼表疾病减少或增加。右栏: 通过以下方式检测与正常的显著变化的文章: 无偏差的质谱筛选 (‘US’) 和/或候选免疫检测或活性检测方法[CA]; NP, 未执行。全部或部分由基因本体论“细胞外”。

表 6(续)

基因符号	蛋白质	正常与病理学的改变	已知功能	#文章 US/[CA]
CCL3	趋化因子 (C-C 基序) 配体 3	↑ADDE [424], ↑SSDE [424]	炎症反应	0/[1]
CCL4	趋化因子 (C-C 基序) 配体 4	↑ADDE [424], ↑SSDE [424]	炎性、动力学	0/[1]
CCL5	趋化因子 (C-C 基序) 配体 5	↑ADDE [424], ↑SSDE [424]	化学诱导物、组胺释放	0/[1]
CCL11	趋化因子 (C-C 基序) 11	↑ADDE [449]	嗜酸性粒细胞趋化性	0/[1]
CCL15	趋化因子 (C-C 基序) 配体 15	↑ADDE [429]	嗜中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞趋化性	0/[1]
CSF3	集落刺激因子 3 (粒细胞)	↑ADDE [429]	嗜中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞趋化性	0/[1]
CX3CL1	趋化因子 (C-X3-C 基序) 配体 1	↑ADDE [429], ↑MGD [417]	嗜中性粒细胞趋化性	0/[2]
CXCL5	趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 5	↑ADDE [429]	炎性细胞因子、嗜中性粒细胞活化	0/[1]
CXCL8	趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 8	↑ADDE [427, 449]	炎性介质	0/[2]
CXCL9	趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 9	↑SSDE [436]	T 细胞趋化性	0/[1]
CXCL10	趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 10	↑SSDE [436], ↑MGD [417]	T 细胞、单核细胞趋化性	0/[2]
CXCL11	趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 11	↑ADDE [436], ↑SSDE [436]	T 细胞趋化性	0/[1]
ELANE	中性粒细胞弹性蛋白酶	↑SSDE [411]	吞噬和白细胞迁移	1/[NP]
IL1B	白细胞介素 1β	↑ADDE [423, 427, 429, 449], ↑CCH [415]	促炎症反应	0/[5]
IL1RN	白细胞介素 1 受体拮抗剂	↑ADDE [435, 449], ↑MGD [417]	细胞因子活性	0/[3]
IL1R1	白细胞介素 1 受体, I 型 (可溶性)	↑ADDE [429]	免疫调节剂	0/[1]
IL2	白介素 2	↑ADDE [427]	T、B 细胞增殖	0/[1]
IL4	白介素 4	↓ADDE [427, 429]	免疫反应、生长因子	0/[2]
IL5	白介素 5	↑ADDE [423, 427]	B 细胞、嗜酸性粒细胞生长和分化	0/[2]
IL6	白介素 6	↑ADDE [423, 425, 427, 429, 432], ↑CCH [415], ↑MGD [425], ↑SSDE [411, 425]	B 细胞、神经细胞分化	1/[7]
IL6R	白细胞介素 6 受体 α	↑ADDE [429]	调节免疫反应、造血作用、急性期反应	0/[1]
IL6ST	白介素 6 信号传感器	↑ADDE [429]	共享的白介素转导受体亚基	0/[1]
IL-9	白细胞介素 9	↑ADDE [449]	细胞增殖、抗凋亡	0/[1]
IL10	白细胞介素 10	↑ADDE [427]	炎症、免疫调节	0/[1]
IL12	白细胞介素 12	↑ADDE [449], ↓ADDE [429]	活化的 T、NK 细胞有丝分裂原	0/[2]
IL15	白细胞介素 15	↑ADDE [449]	自然杀伤细胞的细胞增殖	0/[1]
IL16	白细胞介素 16 (淋巴细胞趋化因子)	↑ADDE [429]	CD4 <sup>+</sup> 淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞迁移	0/[1]
IL17A	白细胞介素 17A	↓ADDE [429]	促炎症反应	0/[1]
IFNG	干扰素 γ	↓ADDE [423, 427, 429]	免疫调节、抗病毒	0/[3]
JCHAIN	连接多聚体 IgA 和 IgM 链	↑CDK [445]	IgA 或 IgM 单体的连接	1/[NP]
IG	免疫球蛋白 G	↑RA + SS [454]	免疫球蛋白	0/[1]

ORM1	葡聚糖1	↑ADDE [407, 414], ↑ADDE/MGD [414], ↑SSDE [411]	急性期免疫活性调节器	3/[NP]
ORM2	葡聚糖2	↑SSDE [411]	急性期免疫活性调节器	1/[NP]
PEBP1	磷脂酰乙醇胺结合蛋白 1	↑ADDE [414], ↑ADDE/MGD [414]	调节 Sjögren 综合征中的 NF-kB	1/[NP]
SERPIN G1	丝氨酸蛋白酶抑制剂抑制因子分化枝 A 成员 1	↑SSDE [411]	补体激活调节剂	1/[NP]
TGFB 激活剂	转化生长因子 β1 和 2 激活	↑SSDE [420]	抑制IL-2 T细胞生长	0/[1]
TNF	肿瘤坏死因子	↑ADDE [423, 427, 432], ↑SSDE [432]	自身免疫, 热原, 丝裂原, 分化	0/[3]
TNFRSF 1B	可溶性 TNF 受体超家族成员 1B	↑ADDE [429]	部分TNF受体异复合物	0/[1]

#### 脂质/胆固醇

APOA2	载脂蛋白A-II	↑FK [441], ↑SSDE [411]	在高密度脂蛋白颗粒中	2/[NP]
-------	----------	------------------------	------------	--------

#### 其他/未知

B2M	β-2-微球蛋白	↑ADDE [410], ↓CLDE [408]	与高分泌性低蛋白血症相关的损失	2/[NP]
POTEI	POTE 锚蛋白域家族成员 I	↑TAO [446]	?	1/[NP]
SMR3B	颌下腺雄激素调节蛋白 3B	↓ADDE [442]	?	1/[NP]
SOD1	超氧化物歧化酶1	↑SSDE [411]	抗氧化剂	1/[NP]

#### 磷酸酶/激酶/ GTPase /其他磷酸酶

F2	凝血因子 II (凝血酶)	↑SSDE [428]	纤维蛋白原转化为纤维蛋白	1/[NP]
MMP9	基质金属蛋白酶9	↑ADDE [415], ↑BL [415], ↑CCH [415], ↑MGD [433], ↑PLDE [421], ↑SSDE [433]	基质胶原 IV 和 V 降解	0/[3]
S100A8	S100 钙结合蛋白 A8 (钙粒蛋白 A)	↑ADDE [407, 409, 410, 414, 424, 442, 446], ↑SSDE [411], ↑MGD [414, 448], ↓TAO [446]	细胞因子和酪蛋白酶/炎症抑制剂	9/[NP]
S100A9	S100 钙结合蛋白 A9 (钙粒蛋白 B)	↑ADDE [407, 409, 414, 424], ↑ADDE/MGD [414] ↑SSDE [423], ↑MGD [414, 448]	可能的酪蛋白酶抑制剂	6/[NP]

#### 蛋白酶抑制剂/抗菌剂

AZU1	蓝霉素 1 (阳离子抗菌蛋白 37)	↑SSDE [411]	抗菌和单核细胞趋化剂	1/[NP]
CST1	半胱氨酸蛋白酶抑制剂	↑ADDE [423], ↓MGD [409]	半胱氨酸蛋白酶抑制剂	1/[1]
CST4	半胱氨酸蛋白酶抑制剂	↓ADDE [447], ↓BL [443], ↓FK [441], ↓MGD [409], ↓SSDE [428]	半胱氨酸蛋白酶抑制剂/抗菌剂	5/[NP]
CTSB	组织蛋白酶B	↓SSDE [428]	溶酶体半胱氨酸蛋白酶	1/[NP]
CTSS	组织蛋白酶S	↑SSDE [455]	溶酶体半胱氨酸蛋白酶	0/[1]

基因符号	蛋白质	正常与病理学的改变	已知功能	#文章 US/[CA]
DCD	皮离蛋白	↑SSDE [411]	C末端抗菌、N末端生存	1/[NP]
IGHA1	免疫球蛋白链恒定区 α1	↓SSDE [411]	微生物和外来抗原防御	1/[NP]
IGKV3-20	免疫球蛋白 kappa 可变区 3-20	↓BL [443]	微生物和外来抗原防御	1/[NP]
IGLC2	免疫球蛋白λ恒定区2	↓ADDE [447]	微生物和外来抗原防御	1/[NP]
LTF	乳铁蛋白	↓ADDE [409, 424, 444, 450], ↑FK [441], ↓MGD [451], ↓SSDE [411, 430, 433]	铁代谢、抗菌	6/[4]
LYZ	溶菌酶	↓ADDE [407, 447, 450], ↓BL [443], ↓SSDE [411]	水解酶、抗菌剂	5/[NP]
PIGR	聚合免疫球蛋白受体	↓ADDE [447], ↓CDK [445], ↓SSDE [411]	抗菌、聚合物 Ig 跨细胞运输	3/[NP]
PLG	纤溶酶原	↑SSDE [434]	激活尿激酶型纤溶酶原激活物、胶原酶	1/[NP]
S100A7	s100 钙结合蛋白 A7 (psoriasin)	↑SSDE [411]	趋化、抗菌	1/[NP]
SERPIN A1	丝氨酸蛋白酶抑制剂抑制因子分化枝 A 成员 1	↑ADDE [423, 442], ↓BL [443], ↑FK [441]	丝氨酸蛋白酶抑制剂、抗炎	3/[1]

ADDE = 水液缺乏型干眼病; BL = 睑缘炎; CCH = 结膜性松弛; CDK = 气候性滴状角膜病变; CLDE = 隐形眼镜相关性干眼病; FK = 镰孢菌角膜炎; MGD = 睑板腺功能障碍; NK = 神经营养性角膜病变; PLDE = LASIK 术后干眼病; RA + SS = 伴有 Sjögren 综合征的类风湿性关节炎; SSDE = Sjögren 综合征相关性干眼病; TAO = 甲状腺相关性眼眶病变。

<sup>a</sup>也称为亲脂素 A

<sup>b</sup>也称为乳腺球蛋白 B、乳腺球蛋白 2 和脂质组 C

目前为止, 半数的候选生物标志物 (表 5 和表 6) 缺乏免疫学验证。一经证实, 则需要干眼病与正常眼的蛋白质浓度, 不同实验室之间应该有较好的一致性。已有记录白细胞介素家族 (IL1A、IL1B、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10)、CXCL8[415,424,425,427]、TNF-α、IFN-γ[427,432]、MMP-9[415]和 MMP-9 活性[421,433]、LTF 和 EGF [425,430,433,450]、ENO1、S100A4[407]、LYZ、TF、LCN1、ALB、AZGP1[450]、CALCA、NPY、NGF、CCL3、CCL4 和 CCL5[424,426]的初始值。IL1B、IL-6、MMP-9 和 TNF-α 值的差异很大, 并且大多数值还没有重复验证。如果生物标志物在无偏差 MS/MS 筛选中重复缺失或增加的假定可能最有希望, 则未来的优先事项是通过 MS/MS 筛选发现的细胞外生物标志物, 而 LTF 和 LYZ 属于例外, 源于不在这种优先分析范畴。

抗炎药物对干眼病的疗效弱, 突显需要新的治疗策略[478]。一些生物标志物 - 干眼病中缺乏的所有细胞外标志物 - 已显示出临床前和某些临床情况下的眼表稳态和/或泪液分泌的价值。白蛋白[479]、乳铁蛋白[480]和催泪蛋白[481]均各具有促存活和伤口愈合活性[479,482]。据报告, 局部应用白蛋白时, 多数移植植物抗宿主病干眼病患者的 [483]症状得到缓解。乳铁蛋白可促进体外培养的受损人角膜上皮细胞的愈合[484]。在小鼠角膜碱损伤模型中, 局部乳铁蛋白保护角膜上皮细胞过氧化氢氧化损伤[485], 当小鼠生长到一岁时, 有报道称泪腺和结膜中的炎

症减轻, 氧化应激减少[486]。最近报道称乳铁蛋白补充剂在人体随机双盲安慰剂对照干眼病研究中增加泪液分泌[487], 在白内障手术引起的干眼病的随机对照研究中恢复泪液分泌和 TBUT [488]。外用催泪蛋白减少干眼病 Aire-/-小鼠模型中角膜荧光素着染, 促进培养的人角膜上皮细胞暴露于 γ 干扰素和肿瘤坏死因子[481]或苯扎氯铵[490]的细胞活性[490]。催泪蛋白免疫缺陷的正常人泪液细胞活性丧失。在 ADE 泪液中加入催泪蛋白但非截断突变体 C-25 可以恢复细胞活性[481]。正常兔眼局部催泪蛋白但非 C-25 应用可促进基础泪液分泌 [491]。局部催泪蛋白 (在一个促进基础性泪液分泌的因素的非偏倚筛查中发现) [438]也恢复了 Aire-/-干眼病小鼠泪液分泌[489]。通过溶菌酶与泪蛋白卵白膜外层蛋白 1 同源物 (VMO1) 的相互作用泪膜稳定性增强[492]。

成功的生物标志物应该有利于眼表疾病的预后判断、疾病诊断和监测。也应有助于开发新的治疗方法。已有的几种单独的生物标志物包括溶菌酶和乳铁蛋白[159]和 MMP-9 [421]。受试者的工作特征曲线 (ROC) 分析表明在 y 和 x 轴上绘制真阳性 (敏感性) 和假阳性 (特异性) 曲线, 将生物标志物分成优化小组可提供更好的敏感性和特异性 (表 8) [407,409,410,421,442,450,493]。上升曲线区域 (AUC) 的面积可测定实验的准确度, AUC 值 1 时为完美测试, 但几种测定的生物标志物却令人惊奇的缺乏 (表 8)。当然, 所有这些生物标志物需由独立研究和来自不同地理位置、不同年龄和病因方

面的水液缺乏性干眼病患者得到进一步循证医学验证。目前获得的数据需要质谱法检测验证，而这种方法当前不适合日常患者分析。综合免疫学检测方法的进步前景可期。

屈光眼手术本身可促进干眼病的发展，术前生物标志物检测有助于识别和筛选出有发生DED风险潜在患者。目前为止，生物标志物分析时用于LASIK术后[421,494]而不是术前。通过促进自然的基础性泪液分泌、改善眼表稳态和角膜感觉神经支配，预防性治疗有潜在干眼病是可能的。同样，干眼病的类型 [409] 和严重程度

[407,410,430,432,444,450]，或其他眼表病变[446]的诊断应该更加精确。人们还可期盼一种精准的干眼病治疗方法，通过眼局部点药补充一种或几种功能相关泪液蛋白质缺乏。患者随访也可能更准确，如监测结膜松弛手术后泪液中的MMP-9浓度 [418]；对于青光眼患者从使用含有防腐剂的拉坦前列素转换为使用不含防腐的他氟前列素一年后，监测催泪蛋白、溶菌酶和催乳素诱导蛋白的升高，以及烯醇化酶1(α)、S100A6和S100A11降低与眼表炎症减轻的一致性[495]。

**表 7** 眼表疾病时人“细胞内”泪液蛋白减少或增加情况。右栏：通过无偏差质谱检测（‘US’）和/或候选免疫检测或活动检测方法（‘CA’）检测正常变化的#篇文章；NP，未检测。指定为基因本体检测的“细胞内”与“胞浆膜”相关。

基因	蛋白质	正常与病理学改变	已知功能	#文章 US/[CA]
<b>调节转录/核酸代谢</b>				
BAZ2B	与锌指结构域2B相邻的溴结构域	↑ADDE [444]	可能的转录调节活性	1/[NP]
MDN1	midasin AAA ATP 酶 1	↑TAO [446]	核糖体成熟	1/[NP]
RREB1	ras 响应元件结合蛋白 1a	↑ADDE [444]	锌指转录因子	1/[NP]
SMARCA4	转录激活物BRG1	↑ADDE [446], ↓TAO [446]	转录调节	1/[NP]
<b>细胞通讯/信号转导</b>				
ANXA11	膜联蛋白A11	↑ADDE [409], ↑SSDE [411]	钙依赖性磷脂结合蛋白	2/[NP]
PLAA	磷脂酶A2激活蛋白	↑ADDE [409]	类固醇 1α、25-二羟维生素 D3 信号传导	1/[NP]
S100A6	S100钙结合蛋白A6b	↑ADDE [409], ↑SSDE [411]	钙结合/上皮完整性、生长	2/[1]
S100A11	S100钙结合蛋白A11c	↑ADDE [407], ↑SSDE [411]	钙离子结合	2/[NP]
S100A12	S100钙结合蛋白A12d	↑SSDE [411]	促炎、钙结合	1/[NP]
TGFA	转化生长因子α	↑ADDE [429]	靶向 EGFR，以刺激细胞分化和增殖	0/[1]
<b>细胞生长和/或维持</b>				
S100A4	S100钙结合蛋白A4	↑ADDE [407, 409]	可能在细胞运动、入侵的钙结合	2/[1]
<b>保护细胞/抗凋亡</b>				
ALDH3A1	醛氢化酶3A1	↑ADDE/MGD [414]	促进角膜上皮细胞的存活	1/[NP]
HSPB1	热休克蛋白 B 族（小）成员 1	↑ADDE [446]	抗压力、组织肌动蛋白	1/[NP]
<b>代谢/能量途径</b>				
ANXA1	膜联蛋白A1	↑ADDE [409, 424, 446], ↑SSDE [411]	抑制磷脂酶a2消炎，	4/[NP]
GSTP1	谷胱甘肽 S-转移酶 pi 1	↑ADDE [409], ↑CCH [472]	将还原型谷胱甘肽与亲电子和疏水分子连接	2/[NP]
PRDX5	过氧化氢还原酶5	↑ADDE [409], ↑CCH [472]	抗氧化剂，减少过氧化氢和烷基氢过氧化物	2/[NP]
PLA2G2A	磷脂酶A2组IIA	↑ADDE [470]	磷酸甘油酯的水解	0/[1]
<b>转运</b>				



AQP5	水通道蛋白5	↑ADDE [430], ↑SSDE [430]	泪液、唾液、肺分泌物; 水通道蛋白	0/[1]
<b>免疫反应</b>				
IL1A	白细胞介素1α	↑ADDE [425, 433], ↑MGD [433], ↑SSDE [433, 464]	造血、免疫反应、炎症	0/[3]
IL33	白介素33	↑ADDE [429]	Th2 细胞垫; 肥大细胞/自然杀伤细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞激活剂	0/[1]

ADDE = 水液缺乏型干眼病; CCH = 结膜松弛症; MGD = 睑板腺功能障碍; SSDE = Sjögren 综合征相关性干眼病; TAO = 甲状腺相关性眼肌病  
<sup>a</sup> 也称锌指基序增强子结合蛋白 1。  
<sup>b</sup> 也称为钙周期蛋白。  
<sup>c</sup> 也称为卡哪嗪。  
<sup>d</sup> 又称钙粒蛋白 C

目前, 唯一商业化检测泪膜生物标志物是 Inflammadry<sup>®</sup> (MMP-9) 和 TearScan<sup>™</sup> 乳铁蛋白诊断试剂盒。Inflammadry 检测 MMP-9 的下限是 40ng/ml, 其敏感性和特异性值分别为 85% 和 94%, 阴性和阳性预测值分别为 73% 和 97% [493]。临床研究表明, 假性剥脱综合征患者的特异性和敏感性为 80% [496]、干眼病患者阳性符合率为 81%、阴性符合率为 98% [497]、LASIK 术后干眼病患者的 MMP-9 阳性检出率为 57% [421]。然而, 在没有预先诊断为 DED 而通过本检测确定为轻度干眼病的人群中, 仅有 11% 的具有干眼病症状 [498], 并且在有症状的受试者中 (DEQ-5≥6), 只有 39% 患者的 Inflammadry 检测为阳性 [499]。这些数据表明, Inflammadry 检测更适用于检测中重度干眼病患者。乳铁蛋白测定结果表明敏感性和特异性值分别为 83% 和 98%, 变异系数的精度为 9% 以下。两者都是半定量测定。

蛋白质组学和标记物细胞生物学正逐步转向眼表临床研究。从蛋白质组学来说, 新的免疫测定将有助于预后判断和诊断。在细胞生物学方面, 应出现新的治疗方法。蛋白质组学研究将继续迎接最多 (mg/mL) 和最少 (pg/mL) 量蛋白质之间九个数量级的挑战 [500]。开发复合系统用于单一泪液样品

中同时定量测定几种生物标志物 (尽管开发工作正在进行, 但迄今仅细胞因子、白细胞介素和金属蛋白酶已商品化) [446,501-503], 并且需要临床研究的验证。还需要获得生物标志物波动范围、截断 (cut-off) 定义、特异性、敏感性、阳性预测值和阴性预测值以及生物标志物检测与治疗间关系的更多信息。

落后于免疫测定和开发的是生物标志物的生物学特性。是否存在疾病时的变化, 如糖基化、甲基化、乙酰化或共价交联, 以及疾病上调的切变体? 气候性液滴角膜病变中的 N-糖基化是 MS/MS 研究的一个方向 [445], Perumal 等 [504] 在泪液中发现富含脯氨酸蛋白 4 的不同甲基化亚型, 其对疾病或功能影响未知。组织转谷氨酰胺酶 (TGM2) 在泪液中的交联可能在疾病中发挥重要作用, 因为 Sjögren 综合征和 MGD 患者的结膜表达 TGM2 升高 [505], 其底物包括 S100A7、膜联蛋白 A1、α-2-HS-糖蛋白、烯醇化酶 1、肌动蛋白、β-2-微球蛋白、纤溶酶原 [506] 和催泪蛋白 [507]。值得注意的是, TGM2 构成灭活催泪蛋白的 C 末端起细胞靶向作用 [507], 干眼病中也已发现了更高序级的蛋白质复合物 [508], 后者也可能是错误折叠作为干眼病研究中的潜在新方向。

表 8 单一和成组生物标志物对鉴别干眼病的诊断价值

生物标志物 (参考)	干眼病	受试者数 (干眼病/正常)	AUC	CA (%)	敏感性 (%)	特异性 (%)	PPV	NPV	技术	参考文献
<b>单一</b>										
ALB	ADDE	160/45	0.729	-	42.5	90.9	97.1	-	蛋白芯片实验室 bionalyzer 电泳/质谱	Versura, 等人 2013 [450]
ANXA1	ADDE	63/43	-	89.7	92.0	85.6	-	-	蛋白芯片实验室生物分析电泳/质谱	Soria, 等人 2013 [409]
ANXA11	ADDE	63/43	-	76.0	84.0	61.6	-	-	2D-PAGE/MALDI-TOF MS	Soria, 等人 2013 [409]
AZGP1	ADDE	160/45	0.759	-	56.9	87.5	81.8	-	蛋白芯片实验室生物分析	Versura, 等人 2013 [450]
CST4	ADDE	63/43	-	67.7	90.2	27.2	-	-	2D-PAGE/MALDI-TOF MS	Soria, 等人 2013 [409]

ENO1	ADDE	56/40	0.850	-	77.0	88.5	-	-	ITRAQ	Zhou, 等人2009 [407]
LCN1	ADDE	160/45	0.843	-	65.5	94.9	97.	-	蛋白芯片实验室生物分析1	Versura, 等人2013 [450]
LTF	ADDE	160/45	0.812	-	44.2	93.2	94.	-	蛋白芯片实验室生物分析5	Versura, 等人2013 [450]
LYZ	ADDE	160/45	0.826	-	57.8	96.6	97.	-	蛋白芯片实验室生物分析9	Versura, 等人2013 [450]
MMP9	ADDE	143/63	-	-	85.0	94.0	97.	73.	免疫捕获0 0	Sambursky, 等人2013 [493]
	ADDE	146/91	-	-	81.0	98.0	-	-	免疫捕获	Sambursky, 等人2014 [497]
	PLDE	14/34	-	-	57.1	-	-	-	免疫捕获	Chan, 等人2015 [421]
PIP	ADDE	56/40	0.810	-	71.7	87.1	-	-	ITRAQ	Zhou, 等人2009 [407]
PLAA	ADDE	63/43	-	92.3	94.2	88.0	-	-	2D-PAGE/MALDI-TOF MS	Soria, 等人2013 [409]
PRDX5	ADDE	63/43	-	75.1	91.6	45.6	-	-	2D-PAGE/MALDI-TOF MS	Soria, 等人2013 [409]
S100A6	ADDE	63/43	-	90.6	93.8	84.8	-	-	2D-PAGE/MALDI-TOF MS	Soria, 等人2013 [409]
TF	ADDE	160/45	0.885	-	70.8	96.7	98.	-	蛋白芯片实验室生物分析1	Versura, 等人2013 [450]
<b>成组</b>										
PRR4、S100A8、SERPINA1、SMR3B 加两个未知组 (3700 和 3916Da)	ADDE	88/71	0.93	-	90.0	90.0	-	-	SELDI-TOF-MS	Grus, 等人2005 [442]
ENO1、PIP、LCN1、S100A9	ADDE	56/40	0.96	-	91.0	90.0	-	-	iTRAQ	Zhou, 等人2009 [407]
ANXA1、ANXA11、CST4、PLAA、S100A6	ADDE	63/43	1.00	94.6	96.0	92.0	-	-	2D-PAGE/MALDI-TOF MS	Soria, 等人2013 [409]
B2M、PRR4 (4043 和 4078 Da)	ADDE	40/39	1.00	-	100.0	100.0	-	-	SELDI-TOF-MS	Boehm, 等人2013 [410]
S100A8、SCGB1D1、SCGB2A1	MGD	40/39	1.00	-	100.0	100.0	-	-		

ALB = 白蛋白 ANXA1 = 膜联蛋白 A1; ANXA11 = 膜联蛋白 A11; AZGP1 =  $\alpha$ -2-糖蛋白 1; CST4 = 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 S; ENO1 = 烯醇化酶 1; LCN1 = 脂质运载蛋白 1; LTF = 乳铁蛋白; LYZ = 溶菌酶; MMP9 = 基质金属蛋白酶 9; PIP = 催乳素诱导蛋白; PLAA = 磷脂酶 A2 激活蛋白; PRDX5 = 过氧化氢还原酶 5; S100A6 = S100 钙结合蛋白 A6; TF = 转铁蛋白 PRR4 = 富脯氨酸蛋白 4; S100A8 = S100 钙结合蛋白 A8; SERPINA1 = serpin 家族成员 1; S100A9 = S100 钙结合蛋白 A9; B2M =  $\beta$ -2 微球蛋白; SCGB1D1 = 分泌球蛋白家族 1D 成员 1; SCGB2A1 = 分泌球蛋白家族 2A 成员 1. .  
ADDE = 水液缺乏型干眼病; MGD = 睑板腺功能障碍。

#### 4.4 脂质-蛋白-黏蛋白的相互作用

分泌的黏蛋白可能在泪膜表面脂质构成中具有积极作用[296,509], 磷脂转运蛋白具有清除眼黏蛋白亲脂性物质的作用[510], 但是缺乏支持黏蛋白和脂质间直接相互作用的数据。在上皮的多糖-粘蛋白复合物中, 跨膜黏蛋白 MUC1 和 MUC16 结合半乳凝素-3, 促进眼表屏障功能[382]。这种相互作用取决于表面识别碳水化合物残基和半乳凝素-3 形成表面晶格的能力[511]。在 DED 中观察到黏蛋白糖基化的改变可能导致半乳凝素-3 的结合亲和力丧失并

将细胞半乳凝素-3 释放到泪膜中。支持这种假设是由于干眼病泪液中脱落半乳凝素-3 水平对应了伴随可能损伤正常屏障功能的半乳凝素-3 蛋白水解裂解产物[383]。丛生蛋白是一种细胞保护监督者, 其抑制 MMP-9[512]并与半乳凝素-3 相互作用, 通过眼表的密封机制避免眼表的屏障破坏[513]。MMP-9 水平升高与上皮屏障破坏有关。

泪液中的主要脂质结合蛋白是脂质运载蛋白-1[255,514,515]。脂质运载蛋白-1 (以前称为泪液前白蛋白) 可结合宽范围的脂质配体, 如脂肪酸、胆固醇和磷脂酰脂质, 但对溶血磷脂具有低亲和力

[515,516]。脂质运载蛋白通过从疏水性眼表清除脂质[517]，并通过与泪液双极脂质相互作用降低表面张力[286]而稳定泪膜。脂质运载蛋白-1 在水液缺乏性干眼病中是否改变不确定（表 6）。其在不耐受隐形眼镜佩戴者的泪液中增加[518]，但在 MGD 患者[468]和 Sjögren 综合征患者的泪液中减少[519]（表 6）。已知与泪液中脂质相互作用的其它蛋白质包括泪液表面活性蛋白 B 和 C[520]、载脂蛋白 D[521]、溶菌酶[299]、角蛋白[300]、分泌球蛋白（也称为亲脂体、乳腺球蛋白、泪液球蛋白和子宫球蛋白）[522-524]和磷脂转移蛋白[525]。其中，只有溶菌酶水平在干眼病中改变（水液缺乏性干眼病和 Sjögren 综合征干眼病以及睑缘炎中降低-见表 6）。

一些可溶性泪液蛋白与上皮细胞表面相互作用而有助于促进眼表健康。催泪蛋白是一种多功能的泪液蛋白，其单体形式[507]结合细胞表面硫酸乙酰肝素蛋白聚糖共结合聚糖-1（syndecan-1）[526]，以促进基础泪液分泌[438]。催泪蛋白与 syndecan-1 的结合依赖于硫酸乙酰肝素的肝素酶修饰，以暴露裂解的硫酸乙酰肝素中 3-O-硫酸盐位点和核心蛋白质序列 GAGAL [527]。在所有形式的干眼病（表 6）和睑缘炎中，泪液中活性催泪蛋白单体的水平降低[443]。此外，干眼病患者的结膜细胞中乙酰肝素硫酸转移酶的水平下调[376]，这可能影响乙酰肝素酶清除和/或催泪蛋白结合 syndecan-1[527]。已发现维生素膜外层 1 同源物与溶菌酶相互作用并稳定了泪膜[492]，但是尚未建立这种相互作用与 DED 的相关性。

#### 4.5 泪液代谢组学

代谢组学的目的是鉴定、调控、翻译和量化细胞、组织和其他生物样品中内源性代谢物的复杂时间相关浓度、活性和通量[528]。泪膜的黏液水液层含有电解质（如，钠、钾、钙、镁、氯、磷酸盐、碳酸氢盐），作为肽的蛋白质片段和代谢物（如氨基酸、尿素、葡萄糖、乳酸盐）。因为后者的水平低（被低体积样本所混淆），所以泪液代谢组学的表征较差[529]。

代谢组学分析中实施的主要分析技术是质子核磁共振光谱（<sup>1</sup>H NMR）[530,531]，MS、气相色谱和液相色谱 - 质谱（LC-MS）[532,533]。信息采集后，可以使用同位素模式匹配执行与峰值采样耦合的定向液相色谱/串联质谱（LC-MS/MS）[534]。NMR 和 GC-MS（气相色谱质谱）提供高重复性和代谢物直接鉴定功能。NMR 非破坏性、需要最少的样品制备并具有同时获得定量数据的好处。然而，它是上述技术中最不敏感且可能倾向于检测高丰度代谢物。

分析包括代谢物提取、色谱分离和数据采集。采集后数据处理通常包括峰值检测和比对以及随后化学计量分析鉴定标记离子。然后通过数据库检索鉴定代谢物并通过比对保留时间和串联质谱与纯标准品确认其身份[535]。然而，没有分析平台可解决和检测样品中所有代谢物[534]。

泪液代谢物类型研究十分有趣，为代谢组学提

供了对生物系统中的动态生物化学过程的深入了解[536]。Chen 等[534]发表了人类泪液代谢组学最全面的描述，他们确定了代表多种化合物类型的 60 种代谢物，其中 16 种已报告。迄今为止，在正常人受试者的泪液中已鉴定出 85 种代谢物，包括先前报告的[537-546]41 种和 Chen 等最近报告的 44 种[534]。

健康和干眼病的泪液存在差异。干眼病患者的肉碱水平降低似乎与黏液水液层中的水的低保持率有关，可能与过度蒸发导致的高渗性相关[542]。Nakatsukasa 等[537]在健康受试者中鉴定了 23 个氨基酸，与健康个体相比，在严重干眼病患者中发现牛磺酸、甲硫氨酸和精氨酸水平相对于总氨基酸浓度降低。在干眼病患者和 Sjögren 综合征患者泪液中的多聚磷酸二腺苷酸浓度增加[547,548]。

最近，使用 <sup>1</sup>H NMR 光谱[530]分析了轻至中度和中度水液缺乏性干眼病患者和健康受试者反射性泪液代谢组学特征间的差异[530]，包括胆固醇、N-乙酰氨基葡萄糖、谷氨酸、肌酸、氨基正丁酸、胆碱、乙酰胆碱、精氨酸、磷酸乙醇胺、葡萄糖和苯丙氨酸的泪液代谢物水平存在差异（表 9）。与干眼病患者相比，健康受试者的糖蛋白、脂质、胆固醇、亮氨酸、甘油和谷氨酸的浓度更高。在干眼病样品中发现葡萄糖和乳酸盐增加、甲酸和 N-乙酰葡萄糖胺水平降低。血清素水平升高与干眼病体征和症状相关，与有症状的泪液分泌正常的干眼病患者比较，神经递质浓度水平在有症状的水液缺乏性干眼病患者泪液中更高[549]。

最后，研究了抗氧化剂和多重不饱和脂肪酸口服治疗对反射性泪液代谢物分布的影响[531]。代谢组学方法对人泪液的研究也有限制，需要通过进一步研究来扩大我们对泪液代谢组学的认识。然而，很明显代谢组学反映了局部和全身生物学过程，为疾病诊断和治疗监测开辟了新的潜在生物标志物鉴定途径。

#### 5 泪膜的干眼病动物模型

有几种不同物种的遗传、手术或干燥室/药物诱导的水液缺乏性干眼病动物模型[489,550-554]。最具特征的模型是采用没有注射或先前注射东莨菪碱，阻止泪液分泌机制的副交感神经刺激，形成的干燥应激鼠模型[555-574]。在这种干眼病小鼠干燥应激模型中，几种泪液细胞因子和趋化因子和其他分子水平由于干眼病诱导而升高（表 10）。这些变化类似于人泪液中的变化（尽管不总是以相同的技术进行评估；见表 6）[407,409-411,415,424,425,427,429,432,442,444,446,447,450]。某些如 IL-17 并不总有相似表现[429]。在小鼠中抗原呈递细胞清除后，可以观察到细胞因子和趋化因子在泪液中的调节作用[566]。应注意，小鼠和人泪腺中最常表达的 mRNA 差异很大[575]。

Zhou 等[576]报道了在兔 Sjögren 综合征相关干眼病动物模型诱导的自身免疫性泪腺炎与人类干眼病泪液蛋白表达的相似性（表 10）。在该模型中，S100A6、S100A9 和血清白蛋白的表达上调，而 TF、PIP、聚合免疫球蛋白受体（pIgR）和 Iγ 链 C 区下调。在该动物模型中，证实了 S100A6、TF、PIP 和

pIgR 的表达变化。蛋白质 pIgR 可能是 Sjögren 综合征特有的, 而其它蛋白质也发现于非 Sjögren 综合征干眼病患者的泪液中[407,409,448]。

除了灵长类动物之外, 所有动物的哈德氏腺将分泌物释放到眼表并填充眼眶, 其潜在的复杂因素在很大程度上易被忽视。Butovich 等[577]使用 HPLC 和 GLC 比较了小鼠、犬、兔和人睑脂脂质组学。这项研究表明, 小鼠和人类睑板腺脂质组学匹配性最好, 犬次之。因此, 兔不是用于研究人泪液脂质组生物化学和生物物理学的最佳动物模型[577]。

寻求适当的不同程度干眼病模型方面也取得了一些进展。已经建立了轻度(摘除泪腺和瞬膜去除)、中度(50%三氯乙酸造成的结膜烧伤)和重度(两种方法的组合)三种兔干眼病模型[578]。然而, 这些模型中缺乏分析泪液不稳定性的研究[579]。

## 6 影响泪膜的非病理生理因素

### 6.1 角膜接触镜

角膜接触镜配戴会使患干眼病的风险增加 2.01 至 2.96 倍[580-582]。隐形眼镜将泪膜分隔成两层: 在镜片前面的外部镜片前泪膜层和位于镜片和角膜之间的内部镜片后泪膜层[583,584]。配戴镜片时, 泪膜经历广泛的生物物理和生物化学变化, 具有影响泪液功能和/或隐形眼镜耐受性的潜在风险。

2013 年, TFOS 发布了关于隐形眼镜不适研讨会的结果, 包括隐形眼镜与泪膜相互作用的小组委员会报告[54]。以下与镜片配戴期间舒适度的降低有关: 加速角膜或隐形眼镜表面的泪膜破裂; 隐形眼镜含水量较高; 泪液羊齿状结晶等级(0 级、1 级或 2 级); 隐形眼镜配戴时泪液蒸发速率增加; 泪液流速和泪液量降低; 泪膜脂质层受损; 隐形眼镜上的黏蛋白降解; 脂质运载蛋白-1、分泌磷脂酶 A2 (和活性) 和脂质醛产物的浓度增加。以下部分将重点介绍自该报告以来发表的文献。

表 9 干眼病受试者泪液与对照受试者泪液中的代谢物差异

代谢物	干眼病泪液中的变化	参考文献
胆固醇/脂类	↓	Galbis-Estrada, 等人2014 [530]
N-乙酰葡萄糖胺	↓	Galbis-Estrada, 等人2014 [530]
谷氨酸	↓	Galbis-Estrada, 等人2014 [530]
左旋肉碱	↓	Galbis-Estrada, 等人2014 [542]
牛磺酸	↓	Nakatsukasa, 等人2011 [537]
蛋氨酸	↓	Nakatsukasa, 等人2011 [537]
精氨酸	↓	Nakatsukasa, 等人2011 [537]
血清素	↑	Chhadva, 等人2015 [549]
总肌酸	↑	Galbis-Estrada, 等人2014 [530]
精氨酸+磷酸乙酰胺	↑	Galbis-Estrada, 等人2014 [530]
苯丙氨酸	↑	Galbis-Estrada, 等人2014 [530]
胆碱/乙酰胆碱	↑	Galbis-Estrada, 等人2014 [530]

在横断面研究中, 隐形眼镜配戴者和非配戴者间的泪膜渗透压差异无统计学意义[131,585]。磷脂酶 A2 水平在泪液中的浓度与丙二醛浓度增加有关, 丙二醛也是磷脂降解、隐形眼镜上 TBUT 较短的副产物[586]。

隐形眼镜下面的泪液停滞是隐形眼镜配戴并发症, 包括黏蛋白球沉积和眼表面着染的主要原因之一[587], 所以镜片后泪膜的有限厚度(1-2 $\mu$ m)具有临床意义。技术限制不能准确和无创地确定镜片前和镜片后泪膜间的流体循环, 这种现象通常称为泪液交换或泪液周转。关于泪液交换的荧光光度测定研究证明, 软性镜片的泪液交换需要 30 分钟[588,589], 时间长于硬性镜片或不配戴镜片[590]。这个大的差异可能与镜片尺寸和材质的硬度有关, 因此镜片移动与眨眼有关。据报告, 与水凝胶镜片相比, 由于模量略高, 改善了镜片运动, 所以有机硅水凝胶材料的泪液交换率提高了 5%[589]。良好的泪液交换可及时冲洗眼表碎屑和代谢副产物而减少不良后遗症的风险。软镜片设计的创新、尝试增加泪液交换, 迄今尚未证明临床有效[587]。

隐形眼镜配戴期间较厚的脂质层与提高泪膜的稳定性、增加眨眼间期和降低泪液蒸发速率有关[586]。使用干涉测量法, 软性隐形眼镜上的脂质层厚度估计为约 15nm[586]。降低镜片 TBUT 值与水凝胶隐形眼镜配戴者的不适症状增加有关[586]。一项前瞻性、随机交叉研究表明, 与 narafilcon A 和 filcon II-3 制成的镜片相比, delefilcon A 制成的日抛型硅胶水凝胶隐形眼镜可显著延长 NIBUT, 并且在 16 小时后诱导更少的角膜着染[595]。然而, 研究没有发现任何特定隐形眼镜的舒适度有改善[595]。已报告使用脂质体眼用喷剂增加镜片前 TBUT[586]。最近的一项前瞻性、随机双盲研究报告了 Omega 3 脂肪酸补充剂在改善隐形眼镜配戴者泪膜稳定性、泪膜破裂时间和配戴舒适度方面有效[596]。

胆碱	↑	Galbis-Estrada, 等人2014 [530]
葡萄糖	↑	Galbis-Estrada, 等人2014 [530]
氨基正丁酸	↑	Galbis-Estrada, 等人2014 [530]
聚腺苷二聚腺苷酸 (Ap4A 和 Ap5A)	↑	Carracedo, 等人2010 [547] Peral, 等人2006 [548]

表 10 在诱导的动物干眼病中泪液蛋白的变化

干眼病	动物	模型	正常与诱导 DE 中的泪液变化	泪液分析技术	参考文献
水液缺乏型干眼病 (泪腺功能不全)	兔	诱导的自身免疫性泪囊炎 (IAD)	↑S100A6、↑S100A9、↑ALB、↓TF、↓PIP、↓pIgR、↓Ig γ chain C region	iTRAQ + nanoLC-nanoESI-MS/MS	Zhou, 等人2013 [576]
泪管功能不全和蒸发过强型干眼病组合模型	小鼠	干燥应激 (DS) 模型和东莨菪碱	↑IL-17	免疫球蛋白检测	De Paiva, 等人2009 [555], Dursun, 等人2002 [568]
			↑IL-1β、TNF-α、IL-2、IL-6、CCL5、CXCL10、IFN-γ、IL-17、IL-10	液相蛋白芯片技术	Schaumburg, 等人2011 [566]
			↑IL-1α、TNF-α、IL-2、IL-12、IFN-γ、IL-4 和 IL-10 (小鼠应变依赖)	免疫球蛋白检测	Corrales, 等人2007 [574]
			↑IL-1β、MMP9	ELISA、酶谱	Luo, 等人2004 [591]
			↑SP-D	蛋白质免疫印迹	Heimer, 等人2013 [592]
水液不足	小鼠	IL-2α (CD25) 敲除小鼠 (发生 Sjögren 综合征样疾病)	↑MMP1、MMP3、MMP9	活性测定	Corrales, 等人2006 [573]
			↑IL-1α and IFN-γ	液相蛋白芯片技术	De Paiva, 等人2010 [554]
节前副交感神经去神经	兔	副交感神经去神经	环孢素治疗后的 CGRP↑	ELISA	Toshida, 等人2009 [593], Toshida, 等人2007 [594]

S100A6 = S100 钙结合蛋白 A6; S100A9 = S100 钙结合蛋白 A9; ALB = 白蛋白; TF = 转铁蛋白 PIP = 催乳素诱导蛋白; pIgR = 聚合免疫球蛋白受体; Ig = 免疫球蛋白; IL = 白介素; TNF = 肿瘤坏死因子; CCL = C-C 基序趋化因子配体; CXCL = C-X-C 基序趋化因子配体; IFN = 干扰素; MMP-9 = 基质金属蛋白酶 9; SP-D = 表面活性蛋白-D; CGRP = 降钙素基因相关肽。

有关隐形眼镜佩戴者泪液中细胞因子水平的两项研究尚未确定炎症可能涉及隐形眼镜不适的假设。一项研究检查有症状和无症状隐形眼镜佩戴者泪液细胞因子浓度, 发现泪液中 11 种细胞因子 (包括 IL-1β、IL-6 和 IL-8) 的浓度无差异[597]。另一项研究发现, 尽管舒适度明显降低, 但在配戴隐形眼镜的一天中, 泪液中 14 种细胞因子的浓度没有变化[440]。后一项研究确实发现 VEGF 的浓度与眼部舒适度相关, 但是当隐形眼镜未配戴而不是在镜片配戴期间, VEGF 浓度的变化更显著。

虽然隐形眼镜配戴期间评估跨膜黏蛋白的研究报告了矛盾结果, 但是使用荧光素标记的小麦胚芽凝集素 (F-WGA) 作为标记, Fukui 等[598]报道在软性隐形眼镜佩戴者中荧光着色程度更低。观察泪膜破裂时间和 F-WGA 荧光之间呈正相关, 作者认为, 眼表多糖-粘蛋白复合物的减少或成份变化可能是隐形眼镜诱导干燥的一个因素。隐形眼镜配戴期间, 多糖-粘蛋白复合物的干扰可能源于较慢的上皮更新, 因此降低了表面黏蛋白的质量, 隐形眼镜引起的摩擦和由此产生的炎症或限制性的泪液交换导致分泌的黏蛋白在角膜表面的分布障碍[598]。

还不清楚隐形眼镜导致不适的自然病史。遭遇隐形眼镜不适的人群在配戴镜片之前是否正常, 并且有发生干眼病症状的风险, 甚至在摘掉隐形眼镜后也完全是由于佩戴隐形眼镜的原因? 或者哪些人倾向于患干眼病 (可能均有亚临床体征或症状) 或者配戴隐形眼镜提示他们存在干眼病?

## 6.2 激素因素

据报道, 低雄激素水平与干眼病相关[599]。一些研究对绝经后女性泪膜的生物物理和生物化学变化进行了调查。伴有干眼病症状的绝经后女性的泪液渗透压明显高于无症状者[124], 并且性激素水平与泪液渗透压有相关性[600,601]。有干燥主诉的绝经后女性的泪液羊齿状结晶检查评分比无症状的绝经后女性更高[124]。关于生物化学改变, 虽然脂蛋白和溶菌酶的泪膜水平在伴有干眼病的绝经后女性中似乎没有改变[602], 但在一项研究

中报道了乳铁蛋白水平显著降低[603]。激素替代治疗效果有争议；一些研究表明其改善了泪液功能并增加了杯状细胞密度[604,605]，而其他一些研究报告激素替代疗法（特别是单独的雌激素）与干眼病高风险相关[606]。TFOS DEWS II 的性、性别和激素报告[607]中提供了进一步关于这一主题的详尽讨论。

甲状腺相关性眼病可能与泪液功能异常有关。在 Graves'眼病的活动期和非活动期都报道了干燥症状增加、泪膜破裂时间缩短、角膜敏感性下降、眼表荧光素着染增加[608,609]。在具有活动性 Graves'眼病患者的泪膜中也发现泪液渗透压增加[610,611]和炎症介质，如 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 和纤溶酶原激活物抑制剂-1 的水平升高[609,612]。

### 6.3 环境因素

在年轻人中使用视频终端（VDU）也是干燥症状相关因素之一。报道有高达 27.4% 的 VDU 使用者具有较高的泪液渗透压水平[613]。Kojima 等[614]指出，与短期 VDU 用户和对照人群相比，长期 VDU 用户（每天使用数字设备超过 4 小时）显示 TMH 显著降低、症状评分增加。VDU 相关干燥是由于自发性眨眼率降低[615-618]、主导性不完全眨眼[615]、存在 MGD[619]、脂质层不稳定性和 TBUT 减少[614,615]所致。在正常受试者中，玩电脑游戏 30 分钟后 NIBUT 显著下降[93]。导致的泪膜高渗透压表明在诊断 VDU 使用者的干眼病中是可靠的，渗透压水平与泪液功能测试和泪膜破裂水平相关[620]。据报告，VDU 使用中频繁间隔休息、眨眼意识训练和潮湿冷空气装置可缓解眼部干燥并改善这些受试者的泪液稳定性[238,621]。

体外和体内研究表明，增加环境温度会增加泪液蒸发速率、TBUT、脂质层厚度和眼表温度[254,622]。高海拔地区伴冷和干燥空气导致 TBUT 降低、泪液渗透压增加[148]。受控环境室研究提供了一种独立或相互控制环境温度和湿度方法。一个受控环境室研究显示，在暴露于 5%（低）湿度的有症状（轻度至中度干眼病）和无症状对照受试者中，在干燥环境室暴露 2 小时后，TBUT 缩短、角膜着染和泪液 MMP-9 水平升高 [419]，因此得出结论，环境条件的急剧变化可能导致无论有或无干眼病症状的受试者的功能性恶化[419]。另一项研究将湿度从 40%（正常）变为 5%（低）显著增加了泪液蒸发速率、降低了脂质层厚度、增加了泪液不稳定性并减少了泪液生成[251]。与硅胶水凝胶隐形眼镜配戴者相比，将非适应的隐形眼镜配戴者暴露于受控环境室 20 分钟，水凝胶隐形眼镜配戴者的泪液渗透压、蒸发速率、视觉症状和泪膜不稳定性均显著增加[234]。可能影响泪膜、导致干眼病症状和体征的另一个因素是空气污染[623]。暴露于交通源性空气污染会降低结膜中的杯状细胞数[624]。更多细节可见 TFOS DEWS II 医源性干眼病报告[625]。

总之，包括隐形眼镜配戴和环境条件（如 VDU 使用、环境温度和湿度）在内的几个因素会显著影响泪膜的稳定性和功能。然而，对于这些变化是否可能导致慢性 DED 发生发展尚待确定。

## 7 结论和新的前沿

与传统三层模型相比，泪膜结构的两层泪膜模型的优势是关于黏液水液凝胶层位于下方，但至少与上层的脂质层部分结合。黏液水液层构成大部分薄（2-6 $\mu\text{m}$ ）泪膜，但是关于厚度的大多数数据来自角膜前泪膜，没有关于结膜前和其它部位泪膜的数据。脂质层非常薄，最多 42nm。

泪液通过眼睑活动、毛细血管运动和脂质层上移的组合作用分布在眼表。泪膜变薄和破裂主要是水分从泪膜中蒸发所致，而水液缺乏性干眼病的泪膜破裂时间通常是正常速度的两倍。横向剪切干涉测量法或双通道法可提高正常和干眼病患者间 TBUT 的辨别。

将来的研究重要的是应清楚如何、从哪个部位收集泪液以及泪液的类型（反射性、基础性或睡眠后）。多数测量泪液渗透压的研究使用了来自下方泪膜泪河的泪液，显示干眼病的泪液渗透压增加。然而，下部泪河渗透压可能不会准确反映眼表其余部分泪液的渗透压。在全角膜泪膜破裂前后测量泪液渗透压的理想技术将为诊断提供重要指导，改善目前 DED 类型的辨别，有助于发展新的治疗方法，并提供监测治疗 DED 的更准确检查手段。干眼病的泪液蒸发量增加约两倍。然而，由于缺乏商品化，进行可靠临床测量只能局限于特定实验室。可用于临床使用并考虑到环境湿度和温度变化的蒸发计的开发非常有价值。

黏蛋白通过与水的高水平糖基化结合帮助稳定和分布泪液。脂质层降低了泪液的表面张力，避免薄膜的塌陷。脂质层可能有助于减少泪液蒸发，但是如何发生、蛋白质和黏蛋白在这个过程中的作用需要进一步的研究。此外，需要通过进一步的探讨蛋白质和黏蛋白如何形成黏液水液凝胶。

传统观点认为泪液脂质层可减少黏液水液层中水蒸发最近受到质疑。体外实验已表明，睑脂或人造脂质混合物只能将下层水的蒸发降低 $\leq 8\%$ 。可能需要在泪膜脂质层中插入蛋白质和黏蛋白以减少蒸发。然而，如果是这种情况，则结果显示了泪膜脂质层降低泪液表面张力能力的重要性，并且该层中蛋白质的存在增加了对该系统的破坏。此外，睑脂中的蛋白质会损害其分布和粘弹性。显然，需要在这些领域进行更多的研究。

自从 2007 年第一次 TFOS DEWS 报告发表以来，已非常详细地探讨了泪液脂质组学。至少有五个甚至可能更多脂类存在，因为大量可能的脂肪酸可在每个类别内酯化，所以每类都有许多不同的类型。眼睑和泪膜中的大多数脂质是蜡脂和胆固醇酯。关于眼睑脂中是否存在磷脂的争论已很大程度上得到解决，实验显示眼睑脂中的这种脂类水平很低。然而，泪膜脂质中存在相对高水平的磷脂就会产生这些来源的确切问题，实际上它们真的在泪膜脂质层中或从泪液中的脂质结合蛋白中产生，如脂质运载蛋白（从而隔离掉泪膜脂质层）。研究表明，干眼病可能与泪膜脂质组学的变化有关，特别是与 OAHA 浓度的变化有关，但需要更多的研究才能确认这些



发现。需要更多实验室和各国共同测试眼睑脂和泪液脂质提取物的基线脂质组数据，才能作为金标准用于干眼病检查和治疗。

泪液中存在各种黏蛋白，主要可溶性黏蛋白为 MUC5AC，跨膜黏蛋白为 MUC1、MUC4 和 MUC16。然而，已在眼表上皮细胞中发现其他黏蛋白的 mRNA，因此可能也存在于泪液中，尽管也许以低浓度存在。在干眼病患者的泪液中 MUC5AC、MUC1、MUC4 和 MUC16 的浓度有变化，但并非所有研究结果均符合变化程度或方向。然而，在大多数研究认可干眼病泪液中 MUC5AC 表达下降和黏蛋白糖基化一致。使用最新的糖组学、蛋白质组学和基因组学技术作进一步研究有助于确定水液缺乏性干眼病中黏蛋白变化的作用。

存在于泪膜蛋白质组中的蛋白质数激增，已报道最多约 1800 种蛋白质。使用非偏倚的 MS 方法评估蛋白质的变化以及更传统的免疫测定方法有助于显示在干眼病泪液中几种蛋白质水平与正常人相比的变化。这些蛋白质可用作生物标志物，可有助于预测、诊断甚至在某些情况下对于干眼病的治疗。然而，MS 不适合转化为关注点分析，而免疫学技术可能适用。迄今为止，由 MS 发现的许多候选生物标志物尚未被免疫学技术验证。此外，由于缺乏单独群体中验证生物标志物的试验，导致缺乏敏感性和特异性数据。蛋白质生物标志物的特异性和敏感性数据表明，至少包括四种蛋白质的检验组合优于单个蛋白质。需要更多有关生物标志物动态范围、截断定义、特异性、敏感性、阳性预测值和阴性预测值以及生物标志物检测与治疗的关联性的信息。此外，缺乏很多在动物模型中证明是否可减轻干眼病体证的生物标志物测试应用。

对泪膜代谢组的研究少且零散，但在本领域的更多研究中获得更多结果。代谢组学是测量泪液中内源性代谢产物。由于这些代谢产物可以多种多样，在发现阶段需要复杂的实验室技术，因此需开发适合于关注点分析的检测手段研究任何代谢物可能用于生物标志物。已发现干眼病泪液中氨基酸或其衍生物的变化是该疾病的可能标志物。

该小组委员会还审查了影响泪膜的非病理生理因素。如 2013 年“隐形眼镜不适”TFOS 报告发表的结果，如果该受试者已是隐形眼镜配戴者，则流行病学证据表明，其干眼病风险高度集中[54]已经受到关注。最近的数据不支持与隐形眼镜不适相关的潜在炎症反应，但是隐形眼镜配戴期间泪液脂质层和黏蛋白有明显变化。尚无有关这些变化为暂时变化还是永久性变化的研究。此外，目前尚不清楚隐形眼镜配戴时不适或干燥症状增加的人是否会倾向于成为干眼病患者，即使不再戴镜片也会发生干眼病，或者镜片配戴使其加速发生水液缺乏性干眼病。随着人们越来越多地使用电子设备进行通讯，可能发生的相关干眼病症状、如何对其进行管理或治疗是未来值得研究的领域。

健康眼表需要正常的泪膜。在干眼病中泪膜发生了一些变化。尽管在许多领域取得了进展，但是生物化学变化与生物物理变化如何相关、以及这些与泪膜稳定性和体积与临床表现相关的因素目前尚不清楚。泪膜结构和功能的整体模型开发以及在干眼病中的变化是当前和未来的研究必然趋势。

**本章节翻译：洪晶 潘志强 教授**

## 财务披露

M. Willcox, Chair: Alcon Laboratories, Allergan, Coopervision, Johnson & Johnson Vision Care, Ophtecs (F); Allergan, Minomic International Pty., Ophtecs, Warm Contacts (C); Allergan, Optecs (R); Minomic International Pty., Ophtecs (S)

P. Argüeso: Otsuka, Santen (F)

G. Gerogiev: Menicon Co., Ltd., Otsuka Pharmaceuticals Co., Ltd., Rohto Pharmaceutical, Co., Ltd., Santen Pharmaceutical Co., Ltd., (F)

J. Holopainen: None.

G. Laurie: TearSolutions, LLC (I); 眼泪生长因子样蛋白美国 7,320,870; 7,459,440; 日本 4288070; 加拿大 2,438,334; 使用催泪蛋白促进眼细胞存活美国 7,648,964 B2; 欧洲 1766768; 日本 512278; 催泪蛋白-Syndecan 相互作用美国 7,932,227 B1; 通过隐形眼镜将药物递送至眼表的组分和方法 PCT/US2014/32412; 用于检测、诊断、预防和治疗干眼病的组分和方法 PCT/US2015/19964(P)

T. Millar: 无

E. Papas: 无

J. Rolland-Thompson: 无

T. Schmidt: Johnson & Johnson Vision Care, Contamac, Lubris (F); Lubris (I); Johnson & Johnson Vision Care, Allergan, Lubris (C); Lubris (P); Johnson & Johnson Vision Care (R)

U. Stahl: Advanced Vision Research, Alcon, Allergan, Contamac, CooperVision, Essilor, Inflammix, Johnson & Johnson Vision Care, Ocular Dynamics, Oculus, Safilens, TearLab, TearScience (F)

T. Suarez: Bioftalmik co-founder and investor (I), (E); 与干眼病生物标志物相关专利的共同发明人(EP2603797 欧洲专利和美国 20140057307A1 美国专利) (P)

L. Subbaraman: Advanced Vision Research, Alcon, Allergan, Contamac, CooperVision, Essilor, Inflammix, Johnson & Johnson Vision Care, Ocular Dynamics, Oculus, Safilens, TearLab, TearScience (F); Johnson & Johnson (C), (R)

O. Ucakhan: 无

L. Jones (Harmonisation member): Advanced Vision Research, Alcon, Allergan, Contamac, CooperVision, Essilor,

Inflamax, Johnson & Johnson Vision Care, Ocular Dynamics, Oculus, Safilens, TearLab, TearScience (F); Alcon, CooperVision, Johnson & Johnson Vision Care (C) (R)

F (财务支持)、I (个人理财)、E (就业)、C (顾问)、P (专利)、R (收件人)、N (无商业关系)、S (无报酬)。

## 参考文献

1. Wolff E. The muco-cutaneous junction of the lid margin and the distribution of the tear fluid. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1946;66:291–308.
2. Holly FJ, Lemp MA. Tear physiology and dry eyes. *Surv Ophthalmol* 1977;22:69–87.
3. Doane MG. Abnormalities of the structure of the superficial lipid layer on the in vivo dry-eye. In: Sullivan DA, editor. *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes*. USA: Springer; 1994. p. 489–493.
4. Yokoi N, Bron AJ, Georgiev GA. The precorneal tear film as a fluid shell: the effect of blinking and saccades on tear film distribution and dynamics. *Ocul Surf* 2014;12:252–266.
5. Wang J, Aquavella J, Palakuru J, Chung S, Feng C. Relationships between central tear film thickness and tear menisci of the upper and lower eyelids. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4349–4355.
6. Savini G, Barboni P, Zanini M. Tear meniscus evaluation by optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2006;37:112–118.
7. Shen M, Li J, Wang J, Ma H, Cai C, Tao A, et al. Upper and lower tear menisci in the diagnosis of dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:2722–2726.
8. King-Smith PE, Fink BA, Hill RM, Koelling KW, Tiffany JM. The thickness of the tear film. *Curr Eye Res* 2004;29:357–368.
9. King-Smith PE, Fink BA, Fogt N, Nichols KK, Hill RM, Wilson GS. The thickness of the human precorneal tear film: evidence from reflection spectra. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3348–3359.
10. Chen Q, Wang J, Tao A, Shen M, Jiao S, Lu F. Ultrahigh-resolution measurement by optical coherence tomography of dynamic tear film changes on contact lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:1988–1993.
11. King-Smith PE, Kimball SH, Nichols JJ. Tear film interferometry and corneal surface roughness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:2614–2618.
12. Holly FJ, Lemp MA. Surface chemistry of the tear film: implications for dry eye syndromes, contact lenses, and ophthalmic polymers. *Cont Lens Soc Am J* 1971;5:12–19.
13. Holly FJ. Formation and rupture of the tear film. *Exp Eye Res* 1973;15:515–525.
14. Mantelli F, Mauris J, Argueso P. The ocular surface epithelial barrier and other mechanisms of mucosal protection: from allergy to infectious diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:563–568.
15. Govindarajan B, Gipson IK. Membrane-tethered mucins have multiple functions on the ocular surface. *Exp Eye Res* 2010;90:655–663.
16. Gipson IK, Spurr-Michaud S, Tisdale A. Human conjunctival goblet cells express the membrane associated mucin MUC16: localization to mucin granules. *Exp Eye Res* 2015;145:230–234.
17. Gipson IK, Argueso P. Role of mucins in the function of the corneal and conjunctival epithelia. *Int Rev Cytol* 2003;231:1–49.
18. Kautto L, Nguyen-Khuong T, Everest-Dass A, Leong A, Zhao Z, Willcox MD, et al. Glycan involvement in the adhesion of *Pseudomonas aeruginosa* to tears. *Exp Eye Res* 2016;145:278–288.
19. Zhou L, Zhao SZ, Koh SK, Chen L, Vaz C, Tanavde V, et al. In-depth analysis of the human tear proteome. *J Proteomics* 2012;75:3877–3885.
20. Azkargorta M, Soria J, Ojeda C, Guzman F, Acera A, Iloro I, et al. Human basal tear peptidome characterization by CID, HCD, and ETD followed by in silico and in vitro analyses for antimicrobial peptide identification. *J Proteome Res* 2015;14:2649–2658.
21. Brown SH, Kunnen CM, Dumchoslav E, Dolla NK, Kelso MJ, Papas EB, et al. A comparison of patient matched meibum and tear lipidomes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:7417–7424.
22. McDonald JE, Brubaker S. Meniscus-induced thinning of tear films. *Am J Ophthalmol* 1971;72:139–146.
23. Miller KL, Polse KA, Radke CJ. Black-line formation and the “perched” human tear film. *Curr Eye Res* 2002;25:155–162.
24. King-Smith PE, Hinel EA, Nichols JJ. Application of a novel interferometric method to investigate the relation between lipid layer thickness and tear film thinning. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:2418–2423.
25. Peng CC, Cerretani C, Li Y, Bowers S, Shahsavari S, Lin MC, et al. Flow evaporimeter to assess evaporative resistance of human tear-film lipid layer. *Ind Eng Chem Res* 2014;53:18130–18139.
26. Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, Yokoi N, Voon LW. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res* 2004;78:347–360.
27. Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1938–1978.
28. Rosenfeld L, Fuller GG. Consequences of interfacial viscoelasticity on thin film stability. *Langmuir* 2012;28:14238–14244.
29. Georgiev GA, Yokoi N, Ivanova S, Tonchev V, Nencheva Y, Krastev R. Surface relaxations as a tool to distinguish the dynamic interfacial properties of films formed by normal and diseased meibomian lipids. *Soft Matter* 2014;10:5579–5588.
30. Svitova TF, Lin MC. Racial variations in interfacial behavior of lipids extracted from worn soft contact lenses. *Optom Vis Sci* 2013;90:1361–1369.
31. Raju SR, Palaniappan CK, Ketelson HA, Davis JW, Millar TJ. Interfacial dilatational viscoelasticity of human meibomian lipid films. *Curr Eye Res* 2013;38:817–824.
32. Dilly PN. Structure and function of the tear film. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:239–247.
33. Cher I. A new look at lubrication of the ocular surface: fluid mechanics behind the blinking eyelids. *Ocul Surf* 2008;6:79–86.
34. 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;44:1897–1905.
35. 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;122:818–824.
36. Korb DR, Greiner JV. Increase in tear film lipid layer thickness following treatment of meibomian gland dysfunction. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:293–298.
37. 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;44:4693–4697.
38. Wang JH, Fonn D, Simpson TL, Jones L. Precorneal and pre- and postlens tear film thickness measured indirectly with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2524–2528.
39. Schmoll T, Unterhuber A, Kolbitsch C, Le T, Stingl A, Leitgeb R. Precise thickness measurements of Bowman's layer, epithelium, and tear film. *Opt Vis Sci* 2012;89:E795–E802.
40. Werkmeister RM, Alex A, Kaya S, Unterhuber A, Hofer B, Riedl J, et al. Measurement of tear film thickness using ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:5578–5583.
41. Huang JX, Tankam P, Aquavella JV, Hindman HB, Clarkson E, Kupinski M, et al. Tear film thickness estimation using optical coherence tomography and maximum-likelihood estimation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56. E-Abstract 351.
42. dos Santos VA, Schmetterer L, Groschl M, Garhofer G, Schmidl D, Kucera M, et al. In vivo tear film thickness measurement and tear film dynamics visualization using spectral domain optical coherence tomography. *Opt Express* 2015;23:21043–21063.
43. Isreb MA, Greiner JV, Korb DR, Glonek T, Mody SS, Finnemore VM, et al. Correlation of lipid layer thickness measurements with fluorescein tear film break-up time and Schirmer's test. *Eye (Lond)* 2003;17:79–83.
44. Zhuang H, Zhou XT, Xu JJ. A novel method for pachymetry mapping of human precorneal tear film using Pentacam with fluorescein. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:156–159.
45. King-Smith PE, Reuter KS, Braun RJ, Nichols JJ, Nichols KK. Tear film breakup and structure studied by simultaneous video recording of fluorescence and tear film lipid layer images. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:4900–4909.
46. Su TY, Chang SW, Yang CJ, Chiang HK. Direct observation and validation of fluorescein tear film break-up patterns by using a dual thermal-fluorescent imaging system. *Biomed Opt Express* 2014;5:2614–2619.
47. Mishima S, Gasset A, Klyce Jr. SD, Baum JL. Determination of tear volume and tear flow. *Invest Ophthalmol* 1966;5:264–276.
48. Braun RJ. Dynamics of the tear film. *Annu Rev Fluid Mech* 2012;44. 267, 97.
49. Dartt DA. Regulation of mucin and fluid secretion by conjunctival epithelial cells. *Prog Retin Eye Res* 2002;21:555–576.
50. Maitchouk DY, Beuerman RW, Ohta T, Stern M, Varnell RJ. Tear production after unilateral removal of the main lacrimal gland in squirrel monkeys. *Arch Ophthalmol* 2000;118:246–252.
51. Botelho SY, Hisada M, Fuenmayor N. Functional innervation of the lacrimal gland in the cat. Origin of secretomotor fibers in the lacrimal nerve. *Arch*

- Ophthalmol 1966;76:581–588.
52. Sibony PA, Walcott B, McKeon C, Jakobiec FA. Vasoactive intestinal polypeptide and the innervation of the human lacrimal gland. *Arch Ophthalmol* 1988;106:1085–1088.
53. Botelho SY. Tears and the lacrimal gland. *Sci Am* 1964;211:78–86.
54. Craig JP, Willcox MD, Argueso P, Maissa C, Stahl U, Tomlinson A, et al. The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: report of the contact lens interactions with the tear film subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:TFOS123–56.
55. Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, Brock JA, Begley CG, Bereiter DA, et al. TFOS DEWS II Pain and Sensation report. *Ocul Surf* 2017;15:404–437.
56. Brown SI, Dervichian DG. Hydrodynamics of blinking. In vitro study of the interaction of the superficial oily layer and the tears. *Arch Ophthalmol* 1969;82:541–547.
57. King-Smith PE, Fink BA, Nichols JJ, Nichols KK, Braun RJ, McFadden GB. The contribution of lipid layer movement to tear film thinning and breakup. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:2747–2756.
58. Bron AJ, Yokoi N, Gaffney EA, Tiffany JM. A solute gradient in the tear meniscus. I. A hypothesis to explain Marx's line. *Ocul Surf* 2011;9:70–91.
59. Bron AJ, Yokoi N, Gaffney EA, Tiffany JM. A solute gradient in the tear meniscus. II. Implications for lid margin disease, including meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2011;9:92–97.
60. Maurice DM. The dynamics and drainage of tears. *Int Ophthalmol Clin* 1973;13:103–116.
61. Khanal S, Millar TJ. Nanoscale phase dynamics of the normal tear film. *Nanomedicine* 2010;6:707–713.
62. Kuppens EV, Stolwijk TR, de Keizer RJ, van Best JA. Basal tear turnover and topical timolol in glaucoma patients and healthy controls by fluorophotometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:3442–3448.
63. Kuppens EV, van Best JA, Sterk CC, de Keizer RJ. Decreased basal tear turnover in patients with untreated primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1995;120:41–46.
64. van Best JA, Benitez del Castillo JM, Coulangeon LM. Measurement of basal tear turnover using a standardized protocol. European concerted action on ocular fluorimetry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995;233:1–7.
65. Nichols JJ, Mitchell GL, King-Smith PE. Thinning rate of the precorneal and prelens tear films. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2353–2361.
66. Rolland JP, Huang J, Hindman HB. In vivo measurement of tear film dynamics with optical coherence tomography and maximum-likelihood estimation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57: E-Abstract 6179.
67. Craig JP, Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. *Optom Vis Sci* 1997;74:8–13.
68. Gaffney EA, Tiffany JM, Yokoi N, Bron AJ. A mass and solute balance model for tear volume and osmolarity in the normal and the dry eye. *Prog Retin Eye Res* 2010;29:59–78.
69. Sullivan BD, Crews LA, Messmer EM, Foulks GN, Nichols KK, Baenninger P, et al. Correlations between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: clinical implications. *Acta Ophthalmol* 2014;92:161–166.
70. de Monchy I, Gendron G, Miceli C, Pogorzalek N, Mariette X, Labetoulle M. Combination of the Schirmer I and phenol red thread tests as a rescue strategy for diagnosis of ocular dryness associated with Sjogren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:5167–5173.
71. Hamano T, Mitsunaga S, Kotani S, Hamano T, Hamano K, Hamano H, et al. Tear volume in relation to contact lens wear and age. *CLAO J* 1990;16:57–61.
72. Wright JC, Meger GE. A review of the Schirmer test for tear production. *Arch Ophthalmol* 1962;67:564–565.
73. Mainstone JC, Bruce AS, Golding TR. Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. *Curr Eye Res* 1996;15:653–661.
74. Yokoi N, Bron AJ, Tiffany JM, Kinoshita S. Reflective meniscometry: a new field of dry eye assessment. *Cornea* 2000;19:S37–S43.
75. Xu KP, Tsubota K. Correlation of tear clearance rate and fluorophotometric assessment of tear turnover. *Br J Ophthalmol* 1995;79:1042–1045.
76. Xu KP, Yagi Y, Toda I, Tsubota K. Tear function index. A new measure of dry eye. *Arch Ophthalmol* 1995;113:84–88.
77. Korb DR, Greiner JV, Glonek T, Whalen A, Hearn SL, Esway JE, et al. Human and rabbit lipid layer and interference pattern observations. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:305–308.
78. King-Smith PE, Nichols JJ, Nichols KK, Fink BA, Braun RJ. Contributions of evaporation and other mechanisms to tear film thinning and break-up. *Optom Vis Sci* 2008;85:623–630.
79. King-Smith PE, Ramamoorthy P, Braun RJ, Nichols JJ. Tear film images and breakup analyzed using fluorescent quenching. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:6003–6011.
80. Papas E. Tear break-up time: clinical procedures and their effects. *Ophthalmic Physiol Opt* 1999;19:274–275.
81. Cox SM, Nichols KK, Nichols JJ. Agreement between automated and traditional measures of tear film breakup. *Optom Vis Sci* 2015;92:e257–63.
82. Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004;23:273–285.
83. Cho P, Brown B, Chan I, Conway R, Yap M. Reliability of the tear break-up time technique of assessing tear stability and the locations of the tear break-up in Hong Kong Chinese. *Optom Vis Sci* 1992;69:879–885.
84. Abelson R, Lane KJ, Rodriguez J, Johnston P, Angjeli E, Ousler G, et al. A single-center study evaluating the effect of the controlled adverse environment (CAE(SM)) model on tear film stability. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1865–1872.
85. Pult H, Riede-Pult BH. A new modified fluorescein strip: its repeatability and usefulness in tear film break-up time analysis. *Cont Lens Anterior Eye* 2012;35:35–38.
86. Korb DR, Greiner JV, Herman J. Comparison of fluorescein break-up time measurement reproducibility using standard fluorescein strips versus the Dry Eye Test (DET) method. *Cornea* 2001;20:811–815.
87. Lamble JW, Gilbert D, Ashford JJ. The break-up time of artificial pre-ocular films on the rabbit cornea. *J Pharm Pharmacol* 1976;28:450–451.
88. 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.
89. Patel S, Murray B, McKenzie A, Shearer DS, McGrath BD. Effects of fluorescein on tear breakup time and on tear thinning time. *Am J Optom Physiol Opt* 1985;62:188–190.
90. Hirji N, Patel S, Callander M. Human tear film pre-rupture phase time (TP-RPT)—a non-invasive technique for evaluating the pre-corneal tear film using a novel keratometer mire. *Ophthalmic Physiol Opt* 1989;9:139–142.
91. Alonso-Caneiro D, Iskander DR, Collins MJ. Tear film surface quality with soft contact lenses using dynamic-area high-speed videokeratoscopy. *Eye Contact Lens* 2009;35:227–231.
92. Downie LE. Automated tear film surface quality breakup time as a novel clinical marker for tear hyperosmolarity in dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:7260–7268.
93. Hirota M, Uozato H, Kawamorita T, Shibata Y, Yamamoto S. Effect of incomplete blinking on tear film stability. *Optom Vis Sci* 2013;90:650–657.
94. Hong J, Sun X, Wei A, Cui X, Li Y, Qian T, et al. Assessment of tear film stability in dry eye with a newly developed keratograph. *Cornea* 2013;32:716–721.
95. Koh S, Ikeda C, Fujimoto H, Oie Y, Soma T, Maeda N, et al. Regional differences in tear film stability and meibomian glands in patients with aqueous-deficient dry eye. *Eye Contact Lens* 2016;42:250–255.
96. Kopf M, Yi F, Robert Iskander D, Collins MJ, Shaw AJ, Straker B. Tear film surface quality with soft contact lenses using dynamic videokeratoscopy. *J Opt* 2008;1:14–21.
97. Gumus K, Crockett CH, Rao K, You E, Weikert MP, Shirayama M, et al. Noninvasive assessment of tear stability with the tear stability analysis system in tear dysfunction patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:456–461.
98. Goto T, Zheng X, Okamoto S, Ohashi Y. Tear film stability analysis system: introducing a new application for videokeratography. *Cornea* 2004;23:S65–S70.
99. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf* 2017;15:539–574.
100. Su TY, Ho WT, Lu CY, Chang SW, Chiang HK. Correlations among ocular surface temperature difference value, the tear meniscus height, Schirmer's test and fluorescein tear film break up time. *Br J Ophthalmol* 2015;99:482–487.
101. Szczesna DH, Jaronski J, Kasprzak HT, Stenevi U. Interferometric measurements of dynamic changes of tear film. *J Biomed Opt* 2006;11:34028.
102. Szczesna DH, Kasprzak HT, Jaronski J, Ryzd A, Stenevi U. An interferometric method for the dynamic evaluation of the tear film. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:202–208.
103. Guillon JP. Tear film structure and contact lenses. In: Holly FJ, editor. *The pre-ocular tear film in health, disease and contact lens wear*. Lubbock, TX: Dry Eye Institute; 1986. p. 914–935.
104. Doane MG. An instrument for in vivo tear film interferometry. *Optom Vis Sci* 1989;66:383–388.
105. Szczesna DH, Iskander DR. Robust estimation of tear film surface quality in lateral shearing interferometry. *J Biomed Opt* 2009;14:064039.
106. Szczesna DH, Alonso-Caneiro D, Iskander DR, Read SA, Collins MJ. Predicting dry eye using noninvasive techniques of tear film surface assessment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:751–756.
107. Benito A, Perez GM, Mirabet S, Vilaseca M, Pujol J, Marin JM, et al. Objective optical assessment of tear-film quality dynamics in normal and mildly symptomatic dry eyes. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:1481–1487.
108. Kobashi H, Kamiya K, Yanome K, Igarashi A, Shimizu K. Longitudinal assessment of optical quality and intraocular scattering using the double-pass instrument in normal eyes and eyes with short tear breakup time. *PLoS One* 2013;8:e82427.

109. Su TY, Ho WT, Chang SW, Chiang HK. Thermographic evaluation of tear film break-up time to study tear film stability. *Int J Therm Sci* 2016;99:36–40.
110. Rieger G. The importance of the precorneal tear film for the quality of optical imaging. *Br J Ophthalmol* 1992;76:157–158.
111. Goto E, Yagi Y, Matsumoto Y, Tsubota K. Impaired functional visual acuity of dry eye patients. *Am J Ophthalmol* 2002;133:181–186.
112. Denoyer A, Rabut G, Baudouin C. Tear film aberration dynamics and vision-related quality of life in patients with dry eye disease. *Ophthalmology* 2012;119:1811–1818.
113. Liu H, Thibos L, Begley CG, Bradley A. Measurement of the time course of optical quality and visual deterioration during tear break-up. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:3318–3326.
114. Tomlinson A, Khanal S. Assessment of tear film dynamics: quantification approach. *Ocul Surf* 2005;3:81–95.
115. J Lemp MA. Report of the national eye institute/industry workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21:221–232.
116. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf*. 2007;5:75–92.
117. Murube J. Tear osmolarity. *Ocul Surf* 2006;4:62–73.
118. Versura P, Campos EC. TearLab(R) Osmolarity System for diagnosing dry eye. *Expert Rev Mol Diagn* 2013;13:119–129.
119. Stahl U, Willcox M, Stapleton F. Osmolality and tear film dynamics. *Clin Exp Optom* 2012;95:3–11.
120. Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, Amano S, Paugh JR, Pearce EI, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:2006–2049.
121. Srinivasan S, Nichols KK. Collecting tear osmolarity measurements in the diagnosis of dry eye. *Expert Rev Ophthalmol* 2009;4:451–453.
122. Messmer EM, Bulgen M, Kampik A. Hyperosmolarity of the tear film in dry eye syndrome. *Dev Ophthalmol* 2010;45:129–138.
123. Khanal S, Tomlinson A, Diaper CJ. Tear physiology of aqueous deficiency and evaporative dry eye. *Optom Vis Sci* 2009;86:1235–1240.
124. Srinivasan S, Joyce E, Jones LW. Tear osmolality and ferning patterns in postmenopausal women. *Optom Vis Sci* 2007;84:588–592.
125. Tomlinson A, McCann LC, Pearce EI. Comparison of human tear film osmolarity measured by electrical impedance and freezing point depression techniques. *Cornea* 2010;29:1036–1041.
126. Versura P, Profazio V, Campos EC. Performance of tear osmolarity compared to previous diagnostic tests for dry eye diseases. *Curr Eye Res* 2010;35:553–564.
127. Jacobi C, Jacobi A, Kruse FE, Cursiefen C. Tear film osmolarity measurements in dry eye disease using electrical impedance technology. *Cornea* 2011;30:1289–1292.
128. Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, Benitez Del Castillo JM, Geffen D, Tauber J, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2011;151:792–798.
129. Szalai E, Berta A, Szekanez Z, Szucs G, Modis Jr. L. Evaluation of tear osmolarity in non-Sjogren and Sjogren syndrome dry eye patients with the TearLab system. *Cornea* 2012;31:867–871.
130. Li M, Du C, Zhu D, Shen M, Cui L, Wang J. Daytime variations of tear osmolarity and tear meniscus volume. *Eye Contact Lens* 2012;38:282–287.
131. Chen SP, Massaro-Giordano G, Pistilli M, Schreiber CA, Bunya VY. Tear osmolarity and dry eye symptoms in women using oral contraception and contact lenses. *Cornea* 2013;32:423–428.
132. Hassan Z, Szalai E, Berta A, Modis Jr. L, Nemeth G. Assessment of tear osmolarity and other dry eye parameters in post-LASIK eyes. *Cornea* 2013;32. e142–5.
133. Keech A, Senchyna M, Jones L. Impact of time between collection and collection method on human tear fluid osmolarity. *Curr Eye Res* 2013;38:428–436.
134. Garcia N, Teson M, Enriquez-de-Salamanca A, Mena L, Sacristan A, Fernandez I, et al. Basal values, intra-day and inter-day variations in tear film osmolarity and tear fluorescein clearance. *Curr Eye Res* 2014;39:673–679.
135. Koktekir BE, Bozkurt B, Gonul S, Gedik S, Okudan S. Effect of religious fasting on tear osmolarity and ocular surface. *Eye Contact Lens* 2014;40:239–242.
136. Masmali A, Alrabiah S, Alharbi A, El-Hiti GA, Almubrad T. Investigation of tear osmolarity using the TearLab osmolarity system in normal adults in Saudi Arabia. *Eye Contact Lens* 2014;40:74–78.
137. Bunya VY, Fuerst NM, Pistilli M, McCabe BE, Salvo R, Macchi I, et al. Variability of tear osmolarity in patients with dry eye. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:662–667.
138. Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4309–4315.
139. Caffery B, Chalmers RL, Marsden H, Nixon G, Watanabe R, Harrison W, et al. Correlation of tear osmolarity and dry eye symptoms in convention attendees. *Optom Vis Sci* 2014;91:142–149.
140. Fuerst N, Langelier N, Massaro-Giordano M, Pistilli M, Stasi K, Burns C, et al. Tear osmolarity and dry eye symptoms in diabetics. *Clin Ophthalmol* 2014;8:507–515.
141. Eperjesi F, Aujla M, Bartlett H. Reproducibility and repeatability of the OcuSense TearLab osmometer. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:1201–1205.
142. Niimi J, Tan B, Chang J, Zhou Y, Ghanekar A, Wong M, et al. Diurnal pattern of tear osmolarity and its relationship to corneal thickness and deswelling. *Cornea* 2013;32:1305–1310.
143. Yeh TN, Graham AD, Lin MC. Relationships among tear film stability, osmolarity, and dryness symptoms. *Optom Vis Sci* 2015;92:e264–72.
144. Tomlinson A, Pearce EI, Simmons PA, Blades K. Effect of oral contraceptives on tear physiology. *Ophthalmic Physiol Opt* 2001;21:9–16.
145. Vehof J, Wang B, Kozareva D, Hysi PG, Snieder H, Hammond CJ. The heritability of dry eye disease in a female twin cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:7278–7283.
146. Sullivan BD, Pepose JS, Foulks GN. Progressively increased variation in tear osmolarity mirrors dry eye severity. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:1481–1482.
147. Lee YB, Koh JW, Hyon JY, Wee WR, Kim JJ, Shin YJ. Sleep deprivation reduces tear secretion and impairs the tear film. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:3525–3531.
148. Willmann G, Schatz A, Fischer MD, Schommer K, Zrenner E, Bartz-Schmidt KU, et al. Exposure to high altitude alters tear film osmolarity and breakup time. *High Alt Med Biol* 2014;15:203–207.
149. Khanal S, Millar TJ. Barriers to clinical uptake of tear osmolarity measurements. *Br J Ophthalmol* 2012;96:341–344.
150. Fortes MB, Diment BC, Di Felice U, Gunn AE, Kendall JL, Esmacelpour M, et al. Tear fluid osmolarity as a potential marker of hydration status. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:1590–1597.
151. Walsh NP, Fortes MB, Esmacelpour M. Influence of modest changes in whole-body hydration on tear fluid osmolarity: important considerations for dry eye disease detection. *Cornea* 2011;30:1517. author reply -8.
152. Walsh NP, Fortes MB, Raymond-Barker P, Bishop C, Owen J, Tye E, et al. Is whole-body hydration an important consideration in dry eye? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:6622–6627.
153. Braun RJ, King-Smith PE, Begley CG, Li L, Gewecke NR. Dynamics and function of the tear film in relation to the blink cycle. *Prog Retin Eye Res* 2015;45:132–164.
154. Li L, Braun RJ, Driscoll TA, Henshaw WD, Banks JW, King-Smith PE. Computed tear film and osmolarity dynamics on an eye-shaped domain. *Math Med Biol* 2016;33:123–157.
155. Begley C, Simpson T, Liu H, Salvo E, Wu Z, Bradley A, et al. Quantitative analysis of tear film fluorescence and discomfort during tear film instability and thinning. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:2645–2653.
156. Varikooty J, Simpson TL. The interblink interval I: the relationship between sensation intensity and tear film disruption. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:1087–1092.
157. Liu H, Begley C, Chen M, Bradley A, Bonanno J, McNamara NA, et al. A link between tear instability and hyperosmolarity in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:3671–3679.
158. Craig JP, Singh I, Tomlinson A, Morgan PB, Efron N. The role of tear physiology in ocular surface temperature. *Eye (Lond)* 2000;14(Pt 4):635–641.
159. Research in dry eye: report of the research subcommittee of the international dry eye Workshop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:179–193.
160. Suzuki M, Massingale ML, Ye F, Godbold J, Elfassy T, Vallabhajosyula M, et al. Tear osmolarity as a biomarker for dry eye disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:4557–4561.
161. Sullivan BD, Crews LA, Sonmez B, de la Paz MF, Comert E, Charoenrook V, et al. Clinical utility of objective tests for dry eye disease: variability over time and implications for clinical trials and disease management. *Cornea* 2012;31:1000–1008.
162. Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK, Tomlinson A, Foulks GN, Geerling G, et al. An objective approach to dry eye disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:6125–6130.
163. Tukenmez-Dikmen N, Yildiz EH, Imamoglu S, Turan-Vural E, Sevim MS. Correlation of dry eye workshop dry eye severity grading system with tear meniscus measurement by optical coherence tomography and tear osmolarity. *Eye Contact Lens* 2016;42:153–157.
164. Utine CA, Bicakcigil M, Yavuz S, Ciftci F. Tear osmolarity measurements in dry eye related to primary Sjogren's syndrome. *Curr Eye Res* 2011;36:683–690.
165. Gilbard JP, Farris RL, Santamaria 2nd J. Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1978;96:677–681.
166. Alves M, Reinach PS, Paula JS, Vellasco e Cruz AA, Bachellet L, Faustino J, et al. Comparison of diagnostic tests in distinct well-defined conditions related to dry eye disease. *PLoS One* 2014;9:e97921.

167. Bunya VY, Langelier N, Chen S, Pistilli M, Vivino FB, Massaro-Giordano G. Tear osmolarity in Sjogren syndrome. *Cornea* 2013;32:922–927.
168. Amparo F, Jin Y, Hamrah P, Schaumberg DA, Dana R. What is the value of incorporating tear osmolarity measurement in assessing patient response to therapy in dry eye disease? *Am J Ophthalmol* 2014;157:69–77.
169. [169] Berchicci L, Iuliano L, Miserocchi E, Bandello F, Modorati G. Tear osmolarity in ocular graft-versus-host disease. *Cornea* 2014;33:1252–1256.
170. Na KS, Yoo YS, Hwang KY, Mok JW, Joo CK. Tear osmolarity and ocular surface parameters as diagnostic markers of ocular graft-versus-host disease. *Am J Ophthalmol* 2015;160:143–149. e1.
171. Schargus M, Meyer-ter-Vehn T, Menrath J, Grigoleit GU, Geerling G. Correlation between tear film osmolarity and the disease score of the International Chronic Ocular Graft-Versus-Host-Disease Consensus Group in hematopoietic stem cell transplantation patients. *Cornea* 2015;34:911–916.
172. Rolando M, Baldi F, Calabria GA. Tear mucus ferning in keratoconjunctivitis sicca. In: Holly FJ, editor. *The precocular tear film in health, disease and contact lens wear*. Lubbock, Tex: Dry Eye Institute; 1986. p. 203–209.
173. Kogbe O, Liotet S, Tiffany JM. Factors responsible for tear ferning. *Cornea* 1991;10:433–444.
174. Golding TR, Brennan NA. The basis of tear ferning. *Clin Exp Optom* 1989;72:102–112.
175. Norm M. Quantitative tear ferning. Clinical investigations. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994;72:369–372.
176. Vaikousis E, Georgiou P, Nomicarios D. Tear mucus ferning in patients with Sjogren's syndrome. *Doc Ophthalmol* 1994;87:145–151.
177. Maragou M, Vaikousis E, Ntre A, Koronis N, Georgiou P, Hatzidimitriou E, et al. Tear and saliva ferning tests in Sjogren's syndrome (SS). *Clin Rheumatol* 1996;15:125–132.
178. Masmali AM, Al-Qhtani S, Al-Gasham TM, El-Hiti GA, Purslow C, Murphy PJ. Application of a new grading scale for tear ferning in non-dry eye and dry eye subjects. *Cont Lens Anterior Eye* 2015;38:39–43.
179. Bitton E, Keech A, Jones L, Simpson T. Subjective and objective variation of the tear film pre- and post-sleep. *Optom Vis Sci* 2008;85:740–749.
180. Masmali AM, Al-Bahlal JM, El-Hiti GA, Akhtar S, Purslow C, Murphy PJ, et al. Repeatability and diurnal variation of tear ferning test. *Eye Contact Lens* 2015;41:262–267.
181. Sharanjeet K, Ho CY, Mutalib HA, Ghazali AR. The relationship between tear ferning patterns and non-invasive tear break-up time in normal Asian population. *J Optom* 2016;9:175–181.
182. Versura P, Fresina M, Campos EC. Ocular surface changes over the menstrual cycle in women with and without dry eye. *Gynecol Endocrinol* 2007;23:385–390.
183. Cennamo GL, Del Prete A, Forte R, Cafiero G, Del Prete S, Marasco D. Impression cytology with scanning electron microscopy: a new method in the study of conjunctival microvilli. *Eye (Lond)* 2008;22:138–143.
184. Ravazzoni L, Ghini C, Macri A, Rolando M. Forecasting of hydrophilic contact lens tolerance by means of tear ferning test. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:354–358.
185. Pensyl CD, Dillehay SM. The repeatability of tear mucus ferning grading. *Optom Vis Sci* 1998;75:600–604.
186. Evans KS, North RV, Purslow C. Tear ferning in contact lens wearers. *Ophthalmic Physiol Opt* 2009;29:199–204.
187. Julio G, Lluch S, Cardona G, Fornieles A, Merindano D. Item by item analysis strategy of the relationship between symptoms and signs in early dry eye. *Curr Eye Res* 2012;37:357–364.
188. Versura P, Cellini M, Torreggiani A, Profazio V, Bernabini B, Caramazza R. Dryness symptoms, diagnostic protocol and therapeutic management: a report on 1,200 patients. *Ophthalmic Res* 2001;33:221–227.
189. Julio G, Lluch S, Pujol P, Merindano MD. Effects of tear hyperosmolarity on conjunctival cells in mild to moderate dry eye. *Ophthalmic Physiol Opt* 2012;32:317–323.
190. Horwath J, Ettinger K, Bachernegg M, Bodner E, Schmut O. Ocular Ferning test - effect of temperature and humidity on tear Ferning patterns. *Ophthalmologica* 2001;215:102–107.
191. Norm M. Quantitative tear ferning. Methodologic and experimental investigations. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1988;66:201–205.
192. Jackson JA, Perrigin JA. Relationship of impression cytology and tear ferning to reports of dry eye. *J Am Optom Assoc* 1999;70:187–192.
193. Versura P, Profazio V, Cellini M, Torreggiani A, Caramazza R. Eye discomfort and air pollution. *Ophthalmologica* 1999;213:103–109.
194. Battaglia Parodi M, Giusto DD. Ocular fluid ferning test and fractals. *Ophthalmic Res* 1993;25:307–313.
195. Versura P, Frigato M, Cellini M, Mule R, Malavolta N, Campos EC. Diagnostic performance of tear function tests in Sjogren's syndrome patients. *Eye (Lond)* 2007;21:229–237.
196. Rolando M, Baldi F, Zingirian M. The effect of hyperosmolarity on tear mucus ferning. *Fortschr Ophthalmol* 1986;83:644–646.
197. Tatlipinar S, Gedik S, Irkeç M, Orhan M, Erdener U. Ocular ferning during the menstrual cycle in healthy women. *Eur J Ophthalmol* 2001;11:15–18.
198. Puderbach S, Stolze HH. Tear ferning and other lacrimal tests in normal persons of different ages. *Int Ophthalmol* 1991;15:391–395.
199. Felberg S, Cordeiro H, Sato EH, Martini Filho D, Nishiwaki-Dantas MC, Endo RM, et al. Reproducibility of the classification of ocular ferning patterns in Sjogren's syndrome patients. *Arq Bras Oftalmol* 2008;71:228–233.
200. Norm MS. Diagnosis of dry eye. In: Lemp MA, Marquardt R, editors. *The Dry Eye: A Comprehensive Guide*. New York: Springer Verlag; 1992. p. 133–182.
201. Wyon NM, Wyon DP. Measurement of acute response to draught in the eye. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1987;65:385–392.
202. Kogbe O, Liotet S. An interesting use of the study of tear ferning patterns in contactology. *Ophthalmologica* 1987;194:150–153.
203. Altman PL, Dittmer DS. *Physical properties and chemical composition of tears*. Man. Biology Data Book. Bethesda, Maryland: Federation of American Societies of Experimental Biology; 1974. p. 2032–2040.
204. Carney LG, Hill RM. Human tear pH. Diurnal variations. *Arch Ophthalmol* 1976;94:821–824.
205. Norm MS. Tear fluid pH in normals, contact lens wearers, and pathological cases. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1988;66:485–489.
206. Carney LG, Hill RM. Human tear buffering capacity. *Arch Ophthalmol* 1979;97:951–952.
207. Abelson MB, Udell JJ, Weston JH. Normal human tear pH by direct measurement. *Arch Ophthalmol* 1981;99:301.
208. Fischer FH, Wiederholt M. Human precorneal tear film pH measured by microelectrodes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1982;218:168–170.
209. McCarey BE, Wilson LA. pH, osmolarity and temperature effects on the water content of hydrogel contact lenses. *Contact Intraocul Lens Med J* 1982;8:158–167.
210. Coles WH, Jaros PA. Dynamics of ocular surface pH. *Br J Ophthalmol* 1984;68:549–552.
211. Norm M. Tear pH after instillation of buffer in vivo. *Acta Ophthalmol Suppl* 1985;173:32–34.
212. Andres S, Garcia ML, Espina M, Valero J, Valls O. Tear pH, air pollution, and contact lenses. *Am J Optom Physiol Opt* 1988;65:627–631.
213. Chen FS, Maurice DM. The pH in the precorneal tear film and under a contact lens measured with a fluorescent probe. *Exp Eye Res* 1990;50:251–259.
214. Khurana AK, Chaudhary R, Ahluwalia BK, Gupta S. Tear film profile in dry eye. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1991;69:79–86.
215. Yamada M, Mochizuki H, Kawai M, Yoshino M, Mashima Y. Fluorophotometric measurement of pH of human tears in vivo. *Curr Eye Res* 1997;16:482–486.
216. Janszky I, Vamosi P, Orszagh I, Berta A. Demonstration of increasing standard pH value of lacrimal fluid with increase of flow rate. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:180–183.
217. Mathers WD. Ocular evaporation in meibomian gland dysfunction and dry eye. *Ophthalmology* 1993;100:347–351.
218. Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1266–1270.
219. Mathers WD, Lane JA. Meibomian gland lipids, evaporation, and tear film stability. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:349–360.
220. Khanal S, Tomlinson A, McFadyen A, Diaper C, Ramaesh K. Dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1407–1414.
221. Rolando M, Refojo MF, Kenyon KR. Increased tear evaporation in eyes with keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1983;101:557–558.
222. Mathers WD, Daley TE. Tear flow and evaporation in patients with and without dry eye. *Ophthalmology* 1996;103:664–669.
223. Hamano H, Hori M, Mitsunaga S. Application of an evaporimeter to the field of ophthalmology. *J Jpn Contact Lens Soc* 1980;22:101–107.
224. Mathers W. Evaporation from the ocular surface. *Exp Eye Res* 2004;78:389–394.
225. Herok GH, Mudgil P, Millar TJ. The effect of Meibomian lipids and tear proteins on evaporation rate under controlled in vitro conditions. *Curr Eye Res* 2009;34:589–597.
226. Hamano H, Hori M, Mitsunaga S. Measurement of evaporation rate of water from the precorneal tear film and contact lenses. *Contactology* 1981;25:8–14.
227. Cedarstaff TH, Tomlinson A. A comparative study of tear evaporation rates and water content of soft contact lenses. *Am J Optom Physiol Opt* 1983;60:167–174.
228. Rolando M, Refojo MF. Tear evaporimeter for measuring water evaporation rate from the tear film under controlled conditions in humans. *Exp Eye Res* 1983;36:25–33.
229. Trees GR, Tomlinson A. Effect of artificial tear solutions and saline on tear film evaporation. *Optom Vis Sci* 1990;67:886–890.
230. Tsubota K, Yamada M. Tear evaporation from the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2942–2950.
231. Mathers WD, Binarao G, Petroll M. Ocular water evaporation and the dry eye. A new measuring device. *Cornea* 1993;12:335–340.
232. Goto E, Endo K, Suzuki A, Fujikura Y, Matsumoto Y, Tsubota K. Tear evaporation dynamics in normal subjects and subjects with obstructive meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:533–539.
233. Arciniega JC, Wojtowicz JC, Mohamed EM, McCulley JP. Changes in the evaporation rate of tear film after digital expression of meibomian glands in patients with and without dry eye. *Cornea* 2011;30:843–847.

234. Kojima T, Matsumoto Y, Ibrahim OM, Wakamatsu TH, Uchino M, Fukagawa K, et al. Effect of controlled adverse chamber environment exposure on tear functions in silicon hydrogel and hydrogel soft contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:8811–8817.
235. Petznick A, Tan JH, Boo SK, Lee SY, Acharya UR, Tong L. Repeatability of a new method for measuring tear evaporation rates. *Optom Vis Sci* 2013;90:366–371.
236. Thai LC, Tomlinson A, Doane MG. Effect of contact lens materials on tear physiology. *Optom Vis Sci* 2004;81:194–204.
237. Guillon M, Maissa C. Contact lens wear affects tear film evaporation. *Eye Contact Lens* 2008;34:326–330.
238. Hirayama M, Murat D, Liu Y, Kojima T, Kawakita T, Tsubota K. Efficacy of a novel moist cool air device in office workers with dry eye disease. *Acta Ophthalmol* 2013;91:756–762.
239. Rohit A, Ehrmann K, Naduvilath T, Willcox M, Stapleton F. Validating a new device for measuring tear evaporation rates. *Ophthalmic Physiol Opt* 2014;34:53–62.
240. Yeo S, Tan JH, Acharya UR, Sudarshan VK, Tong L. Longitudinal changes in tear evaporation rates after eyelid warming therapies in meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:1974–1981.
241. Alghamdi WM, Markoulli M, Holden BA, Papas EB. Impact of duration of contact lens wear on the structure and function of the meibomian glands. *Ophthalmic Physiol Opt* 2016;36:120–131.
242. Peng CC, Cerretani C, Braun RJ, Radke CJ. Evaporation-driven instability of the precorneal tear film. *Adv Colloid Interface Sci* 2014;206:250–264.
243. Kimball SH, King-Smith PE, Nichols JJ. Evidence for the major contribution of evaporation to tear film thinning between blinks. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:6294–6297.
244. Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB. Tear film changes associated with normal aging. *Cornea* 1996;15:229–234.
245. Guillon M, Maissa C. Tear film evaporation—effect of age and gender. *Cont Lens Anterior Eye* 2010;33:171–175.
246. Tan JH, Ng EY, Acharya UR. Evaluation of tear evaporation from ocular surface by functional infrared thermography. *Med Phys* 2010;37:6022–6034.
247. Craig JP, Tomlinson A. Age and gender effects on the normal tear film. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:411–415.
248. Tsubota K, Nakamori K. Effects of ocular surface area and blink rate on tear dynamics. *Arch Ophthalmol* 1995;113:155–158.
249. McCulley JP, Aronowicz JD, Uchiyama E, Shine WE, Butovich IA. Correlations in a change in aqueous tear evaporation with a change in relative humidity and the impact. *Am J Ophthalmol* 2006;141:758–760.
250. Uchiyama E, Aronowicz JD, Butovich IA, McCulley JP. Increased evaporative rates in laboratory testing conditions simulating airplane cabin relative humidity: an important factor for dry eye syndrome. *Eye Contact Lens* 2007;33:174–176.
251. Abusharha AA, Pearce EI. The effect of low humidity on the human tear film. *Cornea* 2013;32:429–434.
252. Tomlinson A, Doane MG, McFadyen A. Inputs and outputs of the lacrimal system: review of production and evaporative loss. *Ocul Surf* 2009;7:186–198.
253. Rantamaki AH, Javanainen M, Vattulainen I, Holopainen JM. Do lipids retard the evaporation of the tear fluid? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:6442–6447.
254. Borchman D, Foulks GN, Yappert MC, Mathews J, Leake K, Bell J. Factors affecting evaporation rates of tear film components measured in vitro. *Eye Contact Lens* 2009;35:32–37.
255. Millar TJ, Schuett BS. The real reason for having a meibomian lipid layer covering the outer surface of the tear film - a review. *Exp Eye Res* 2015;137:125–138.
256. Brown SI, Dervichian DG. The oils of the meibomian glands. Physical and surface characteristics. *Arch Ophthalmol* 1969;82:537–540.
257. Cerretani CF, Ho NH, Radke CJ. Water-evaporation reduction by duplex films: application to the human tear film. *Adv Colloid Interface Sci* 2013;197–198:33–57.
258. Kulovesi P, Rantamaki AH, Holopainen JM. Surface properties of artificial tear film lipid layers: effects of wax esters. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:4448–4454.
259. La Mer VK, Healy TW. Evaporation of water: its retardation by monolayers: spreading a monomolecular film on the surface is a tested and economical means of reducing water loss. *Science* 1965;148:36–42.
260. Paananen RO, Rantamaki AH, Holopainen JM. Antieaporative mechanism of wax esters: implications for the function of tear fluid. *Langmuir* 2014;30:5897–5902.
261. Rantamaki AH, Wiedmer SK, Holopainen JM. Melting points—the key to the anti-evaporative effect of the tear film wax esters. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:5211–5217.
262. Butovich IA, Lu H, McMahon A, Ketelson H, Senchyna M, Meadows D, et al. Biophysical and morphological evaluation of human normal and dry eye meibum using hot stage polarized light microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:87–101.
263. Leiske D, Leiske C, Leiske D, Toney M, Senchyna M, Ketelson H, et al. Temperature-induced transitions in the structure and interfacial rheology of human meibum. *Biophys J* 2012;102:369–376.
264. Lu H, Wojtowicz JC, Butovich IA. Differential scanning calorimetric evaluation of human meibomian gland secretions and model lipid mixtures: transition temperatures and cooperativity of melting. *Chem Phys Lipids* 2013;170–171:55–64.
265. Bhamla MS, Chai C, Rabiah NI, Frostad JM, Fuller GG. Instability and breakup of model tear films. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:949–958.
266. McCulley JP, Shine W. A compositional based model for the tear film lipid layer. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1997;95:79–88. discussion -93.
267. Iwata S, Lemp MA, Holly FJ, Dohlman CH. Evaporation rate of water from the precorneal tear film and cornea in the rabbit. *Invest Ophthalmol* 1969;8:613–619.
268. de Souza GA, Godoy LM, Mann M. Identification of 491 proteins in the tear fluid proteome reveals a large number of proteases and protease inhibitors. *Genome Biol* 2006;7:R72.
269. Green-Church KB, Nichols KK, Kleinholz NM, Zhang L, Nichols JJ. Investigation of the human tear film proteome using multiple proteomic approaches. *Mol Vis* 2008;14:456–470.
270. Argueso P, Balaram M, Spurr-Michaud S, Keutmann HT, Dana MR, Gipson IK. Decreased levels of the goblet cell mucin MUC5AC in tears of patients with Sjogren syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1004–1011.
271. Spurr-Michaud S, Argueso P, Gipson I. Assay of mucins in human tear fluid. *Exp Eye Res* 2007;84:939–950.
272. Butovich IA. On the lipid composition of human meibum and tears: comparative analysis of nonpolar lipids. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:3779–3789.
273. Langmuir I, Schaefer VJ. Rates of evaporation of water through compressed monolayers on water. *J Frankl Inst* 1943;235:119–162.
274. Borchman D. Does the tear film lipid layer inhibit the rate of evaporation of tears? *EC Ophthalmol* 2015;3:251–253.
275. Coullerez G, Gorodyska G, Reimhult E, Textor M, Grandin HM self-assembled multifunctional polymers for biointerfaces. In: Knoll W, Advincula RC, editors. *Functional Polymer Films*, vol. 2. Bognor Regis: John Wiley & Sons Ltd.; 2012. p. 855–905.
276. Green-Church KB, Butovich I, Willcox M, Borchman D, Paulsen F, Barabino S, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on tear film lipids and lipid-protein interactions in health and disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1979–1993.
277. Tiffany JM. The lipid secretion of the meibomian glands. *Adv Lipid Res* 1987;22:1–62.
278. Yokoi N, Yamada H, Mizukusa Y, Bron AJ, Tiffany JM, Kato T, et al. Rheology of tear film lipid layer spread in normal and aqueous tear-deficient dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:5319–5324.
279. Rolando M, Valente C, Barabino S. New test to quantify lipid layer behavior in healthy subjects and patients with keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 2008;27:866–870.
280. Kulovesi P, Telenius J, Koivuniemi A, Brezesinski G, Rantamaki A, Viitala T, et al. Molecular organization of the tear fluid lipid layer. *Biophys J* 2010;99:2559–2567.
281. Kulovesi P, Telenius J, Koivuniemi A, Brezesinski G, Vattulainen I, Holopainen JM. The impact of lipid composition on the stability of the tear fluid lipid layer. *Soft Matter* 2012;8:5826–5834.
282. Kunnen CM, Brown SH, Lazon de la Jara P, Holden BA, Blanksby SJ, Mitchell TW, et al. Influence of meibomian gland expression methods on human lipid analysis results. *Ocul Surf* 2016;14:49–55.
283. Haworth KM, Nichols JJ, Thangavelu M, Sinnott LT, Nichols KK. Examination of human meibum collection and extraction techniques. *Optom Vis Sci* 2011;88:525–533.
284. Pucker AD, Nichols JJ. Analysis of meibum and tear lipids. *Ocul Surf* 2012;10:230–250.
285. Pucker AD, Haworth KM. The presence and significance of polar meibum and tear lipids. *Ocul Surf* 2015;13:26–42.
286. Nagyova B, Tiffany JM. Components responsible for the surface tension of human tears. *Curr Eye Res* 1999;19:4–11.
287. Svitova TF, Lin MC. Dynamic interfacial properties of human tear-lipid films and their interactions with model-tear proteins in vitro. *Adv Colloid Interface Sci* 2016;233:4–24.
288. Borchman D, Foulks GN, Yappert MC, Tang D, Ho DV. Spectroscopic evaluation of human tear lipids. *Chem Phys Lipids* 2007;147:87–102.
289. Saville JT, Zhao Z, Willcox MD, Blanksby SJ, Mitchell TW. Detection and quantification of tear phospholipids and cholesterol in contact lens deposits: the effect of contact lens material and lens care solution. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:2843–2851.
290. Lam SM, Tong L, Duan X, Petznick A, Wenk MR, Shui G. Extensive characterization of human tear fluid collected using different techniques unravels the presence of novel lipid amphiphiles. *J Lipid Res* 2014;55:289–298.



291. Rohit A, Stapleton F, Brown SH, Mitchell TW, Willcox MD. Comparison of tear lipid profile among basal, reflex, and flush tear samples. *Optom Vis Sci* 2014;91:1391–1395.
292. Dean AW, Glasgow BJ. Mass spectrometric identification of phospholipids in human tears and tear lipocalin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:1773–1782.
293. Georgiev GA. Controversies regarding the role of polar lipids in human and animal tear film lipid layer. *Ocul Surf* 2015;13:176–178.
294. Tiffany JM, Winter N, Bliss G. Tear film stability and tear surface tension. *Curr Eye Res* 1989;8:507–515.
295. Tiffany JM. Tears in health and disease. *Eye (Lond)* 2003;17:923–926.
296. Millar TJ, Tragoulias ST, Anderton PJ, Ball MS, Miano F, Dennis GR, et al. The surface activity of purified ocular mucin at the air-liquid interface and interactions with meibomian lipids. *Cornea* 2006;25:91–100.
297. Miano F, Calcara M, Millar TJ, Enea V. Insertion of tear proteins into a meibomian lipids film. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2005;44:49–55.
298. Millar TJ, Mudgil P, Butovich IA, Palaniappan CK. Adsorption of human tear lipocalin to human meibomian lipid films. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:140–151.
299. Mudgil P, Torres M, Millar TJ. Adsorption of lysozyme to phospholipid and meibomian lipid monolayer films. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2006;48:128–137.
300. Palaniappan CK, Schutt BS, Brauer L, Schicht M, Millar TJ. Effects of keratin and lung surfactant proteins on the surface activity of meibomian lipids. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:2571–2581.
301. Leiske DL, Miller CE, Rosenfeld L, Cerretani C, Ayzner A, Lin B, et al. Molecular structure of interfacial human meibum films. *Langmuir* 2012;28:11858–11865.
302. Rosenfeld L, Cerretani C, Leiske DL, Toney MF, Radke CJ, Fuller GG. Structural and rheological properties of meibomian lipid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:2720–2732.
303. Borchman D, Foulks GN, Yappert MC, Bell J, Wells E, Neravetla S, et al. Human meibum lipid conformation and thermodynamic changes with meibomian-gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:3805–3817.
304. King-Smith PE, Bailey MD, Braun RJ. Four characteristics and a model of an effective tear film lipid layer (TFLL). *Ocul Surf* 2013;11:236–245.
305. Georgiev GA, Yokoi N, Ivanova S, Dimitov T, Andreev K, Krastev R, et al. Surface chemistry study of the interactions of hyaluronic acid and benzalkonium chloride with meibomian and corneal cell lipids. *Soft Matter* 2013;9:10841–10856.
306. Leiske DL, Raju SR, Ketelson HA, Millar TJ, Fuller GG. The interfacial viscoelastic properties and structures of human and animal Meibomian lipids. *Exp Eye Res* 2010;90:598–604.
307. Tragoulias ST, Anderton PJ, Dennis GR, Miano F, Millar TJ. Surface pressure measurements of human tears and individual tear film components indicate that proteins are major contributors to the surface pressure. *Cornea* 2005;24:189–200.
308. Millar TJ. A mechanism to explain the behaviour of spread films of meibomian lipids. *Curr Eye Res* 2013;38:220–223.
309. Butovich IA. Tear film lipids. *Exp Eye Res* 2013;117:4–27.
310. Wizert A, Iskander DR, Cwiklik L. Organization of lipids in the tear film: a molecular-level view. *PLoS One* 2014;9:e92461.
311. Cwiklik L. Tear film lipid layer: a molecular level view. *Biochim Biophys Acta* 2016;1858:2421–2430.
312. Wei XE, Markoullis M, Millar TJ, Willcox MD, Zhao Z. Divalent cations in tears, and their influence on tear film stability in humans and rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:3280–3285.
313. [Mudgil P, Millar TJ. Surfactant properties of human meibomian lipids. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1661–1670.
314. Svitova TF, Lin MC. Tear lipids interfacial rheology: effect of lysozyme and lens care solutions. *Optom Vis Sci* 2010;87:10–20.
315. Georgiev GA, Yokoi N, Koev K, Kutsarova E, Ivanova S, Kyumurkov A, et al. Surface chemistry study of the interactions of benzalkonium chloride with films of meibum, corneal cells lipids, and whole tears. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:4645–4654.
316. Georgiev GA, Yokoi N, Ivanova S, Krastev R, Lalchev Z. Surface chemistry study of the interactions of pharmaceutical ingredients with human meibum films. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:4605–4615.
317. Svitova TF, Lin MC. Lens-care-solution-induced alterations in dynamic interfacial properties of human tear-lipid films. *Cont Lens Anterior Eye* 2014;37:368–376.
318. Ivanova S, Tonchev V, Yokoi N, Yappert MC, Borchman D, Georgiev GA. Surface properties of squalene/meibum films and NMR confirmation of squalene in tears. *Int J Mol Sci* 2015;16:21813–21831.
319. Georgiev GA, Kutsarova E, Jordanova A, Krastev R, Lalchev Z. Interactions of Meibomian gland secretion with polar lipids in Langmuir monolayers. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* 2010;78:317–327.
320. Schuett BS, Millar TJ. An investigation of the likely role of (O-acyl) omega-hydroxy fatty acids in meibomian lipid films using (O-oleyl) omega-hydroxy palmitic acid as a model. *Exp Eye Res* 2013;115:57–64.
321. Millar TJ, King-Smith PE. Analysis of comparison of human meibomian lipid films and mixtures with cholesteryl esters in vitro films using high resolution color microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:4710–4719.
322. Schuett BS, Millar TJ. Lipid component contributions to the surface activity of meibomian lipids. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:7208–7219.
323. Mochizuki H, Yamada M, Hatou S, Tsubota K. Turnover rate of tear-film lipid layer determined by fluorophotometry. *Br J Ophthalmol* 2009;93:1535–1538.
324. Sharma A, Ruckenstein E. Mechanism of tear film rupture and its implications for contact lens tolerance. *Am J Optom Physiol Opt* 1985;62:246–253.
325. Craig JP, Wang MT, Kim D, Lee JM. Exploring the Predisposition of the Asian Eye to Development of Dry Eye. *Ocul Surf* 2016;14:385–392.
326. Gouveia SM, Tiffany JM. Human tear viscosity: an interactive role for proteins and lipids. *Biochim Biophys Acta* 2005;1753:155–163.
327. Pandit JC, Nagyova B, Bron AJ, Tiffany JM. Physical properties of stimulated and unstimulated tears. *Exp Eye Res* 1999;68:247–253.
328. Tiffany JM. The viscosity of human tears. *Int Ophthalmol* 1991;15:371–376.
329. Knop N, Knop E. [Meibomian glands. Part I: anatomy, embryology and histology of the Meibomian glands]. *Ophthalmologe* 2009;106:872–883.
330. Blackie CA, Korb DR. The diurnal secretory characteristics of individual meibomian glands. *Cornea* 2010;29:34–38.
331. Chew CK, Jansweijer C, Tiffany JM, Dikstein S, Bron AJ. An instrument for quantifying meibomian lipid on the lid margin: the Meibometer. *Curr Eye Res* 1993;12:247–254.
332. Chew CK, Hykin PG, Jansweijer C, Dikstein S, Tiffany JM, Bron AJ. The casual level of meibomian lipids in humans. *Curr Eye Res* 1993;12:255–259.
333. Lam SM, Tong L, Reux B, Duan X, Petznick A, Yong SS, et al. Lipidomic analysis of human tear fluid reveals structure-specific lipid alterations in dry eye syndrome. *J Lipid Res* 2014;55:299–306.
334. Butovich IA. The Meibomian puzzle: combining pieces together. *Prog Retin Eye Res* 2009;28:483–498.
335. Butovich IA. Cholesteryl esters as a depot for very long chain fatty acids in human meibum. *J Lipid Res* 2009;50:501–513.
336. Lam SM, Tong L, Yong SS, Li B, Chaurasia SS, Shui G, et al. Meibum lipid composition in Asians with dry eye disease. *PLoS One* 2011;6:e24339.
337. Butovich IA, Wojtowicz JC, Molai M. Human tear film and meibum. Very long chain wax esters and (O-acyl)-omega-hydroxy fatty acids of meibum. *J Lipid Res* 2009;50:2471–2485.
338. Shine WE, McCulley JP. The role of cholesterol in chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:2272–2280.
339. Borchman D, Yappert MC, Milliner SE, Duran D, Cox GW, Smith RJ, et al. <sup>13</sup>C and <sup>1</sup>H NMR ester region resonance assignments and the composition of human infant and child meibum. *Exp Eye Res* 2013;112:151–159.
340. 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;124:1286–1292.
341. Brown SH, Kunnen CM, Papas EB, Lazon de la Jara P, Willcox MD, Blanksby SJ, et al. Intersubject and Interday Variability in Human Tear and Meibum Lipidomes: A Pilot Study. *Ocul Surf* 2016;14:43–48.
342. Borchman D, Yappert MC, Milliner SE, Smith RJ, Bhola R. Confirmation of the presence of squalene in human eyelid lipid by heteronuclear single quantum correlation spectroscopy. *Lipids* 2013;48:1269–1277.
343. Kelly GS. Squalene and its potential clinical uses. *Altern Med Rev* 1999;4:29–36.
344. Lam SM, Tong L, Duan X, Acharya UR, Tan JH, Petznick A, et al. Longitudinal changes in tear fluid lipidome brought about by eyelid-warming treatment in a cohort of meibomian gland dysfunction. *J Lipid Res* 2014;55:1959–1969.
345. Lewis BA, Engelman DM. Lipid bilayer thickness varies linearly with acyl chain length in fluid phosphatidylcholine vesicles. *J Mol Biol* 1983;166:211–217.
346. Borchman D, Foulks GN, Yappert MC, Milliner SE. Differences in human meibum lipid composition with meibomian gland dysfunction using NMR and principal component analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:337–347.
347. Shrestha RK, Borchman D, Foulks GN, Yappert MC, Milliner SE. Analysis of the composition of lipid in human meibum from normal infants, children, adolescents, adults, and adults with meibomian gland dysfunction using (1)H-NMR spectroscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:7350–7358.
348. Borchman D, Foulks GN, Yappert MC, Milliner SE. Changes in human meibum lipid composition with age using nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:475–482.
349. Borchman D, Foulks GN, Yappert MC, Kakar S, Podoll N, Rychwalski P, et al. Physical changes in human meibum with age as measured by infrared spectroscopy. *Ophthalmic Res* 2010;44:34–42.
350. Borchman D, Yappert MC, Foulks GN. Changes in human meibum lipid with meibomian gland dysfunction using principal component analysis. *Exp Eye Res* 2010;91:246–256.

351. Saville JT, Zhao Z, Willcox MD, Ariyavidana MA, Blanksby SJ, Mitchell TW. Identification of phospholipids in human meibum by nano-electrospray ionisation tandem mass spectrometry. *Exp Eye Res* 2011;92:238–240.
352. Rantamaki AH, Seppanen-Laakso T, Oresic M, Jauhiainen M, Holopainen JM. Human tear fluid lipidome: from composition to function. *PLoS One* 2011;6:e19553.
353. Strott CA, Higashi Y. Cholesterol sulfate in human physiology: what's it all about? *J Lipid Res* 2003;44:1268–1278.
354. Hatstrup CL, Gendler SJ. Structure and function of the cell surface (tethered) mucins. *Annu Rev Physiol* 2008;70:431–457.
355. Thornton DJ, Rousseau K, McGuckin MA. Structure and function of the polymeric mucins in airways mucus. *Annu Rev Physiol* 2008;70:459–486.
356. Corfield AP. Mucins: a biologically relevant glycan barrier in mucosal protection. *Biochim Biophys Acta* 2015;1850:236–252.
357. Carraway KL, Perez A, Idris N, Jepson S, Arango M, Komatsu M, et al. Muc4/sialomucin complex, the intramembrane ErbB2 ligand, in cancer and epithelia: to protect and to survive. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 2002;71:149–185.
358. Dartt DA. Control of mucin production by ocular surface epithelial cells. *Exp Eye Res* 2004;78:173–185.
359. Hodges RR, Dartt DA. Tear film mucins: front line defenders of the ocular surface; comparison with airway and gastrointestinal tract mucins. *Exp Eye Res* 2013;117:62–78.
360. Stephens DN, McNamara NA. Altered mucin and glycoprotein expression in dry eye disease. *Optom Vis Sci* 2015;92:931–938.
361. Argueso P. Glycobiology of the ocular surface: mucins and lectins. *Jpn J Ophthalmol* 2013;57:150–155.
362. Mantelli F, Argueso P. Functions of ocular surface mucins in health and disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:477–483.
363. Paulsen F, Langer G, Hoffmann W, Berry M. Human lacrimal gland mucins. *Cell Tissue Res* 2004;316:167–177.
364. Yu DF, Chen Y, Han JM, Zhang H, Chen XP, Zou WJ, et al. MUC19 expression in human ocular surface and lacrimal gland and its alteration in Sjogren syndrome patients. *Exp Eye Res* 2008;86:403–411.
365. Moore JE, Vasey GT, Dartt DA, McGilligan VE, Atkinson SD, Grills C, et al. Effect of tear hyperosmolarity and signs of clinical ocular surface pathology upon conjunctival goblet cell function in the human ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:6174–6180.
366. Zhang J, Yan X, Li H. Analysis of the correlations of mucins, inflammatory markers, and clinical tests in dry eye. *Cornea* 2013;32:928–932.
367. Shimazaki-Den S, Dogru M, Higa K, Shimazaki J. Symptoms, visual function, and mucin expression of eyes with tear film instability. *Cornea* 2013;32:1211–1218.
368. Uchino Y, Uchino M, Yokoi N, Dogru M, Kawashima M, Okada N, et al. Alteration of tear mucin 5AC in office workers using visual display terminals: The Osaka Study. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:985–992.
369. Dogru M, Matsumoto Y, Okada N, Igarashi A, Fukagawa K, Shimazaki J, et al. Alterations of the ocular surface epithelial MUC16 and goblet cell MUC5AC in patients with atopic keratoconjunctivitis. *Allergy* 2008;63:1324–1334.
370. Corrales RM, Calonge M, Herreras JM, Saez V, Chaves FJ. Human epithelium from conjunctival impression cytology expresses MUC7 mucin gene. *Cornea* 2003;22:665–671.
371. Jumblatt MM, McKenzie RW, Steele PS, Emberts CG, Jumblatt JE. MUC7 expression in the human lacrimal gland and conjunctiva. *Cornea* 2003;22:41–45.
372. Gomes GP, Assis MA, Fonseca JS, de Souza PE, Zenobio EG, Oliveira DD, et al. Genetic polymorphism of MUC7 in individuals with aggressive or chronic periodontitis. *J Oral Sci* 2011;53:445–449.
373. Gururaja TL, Ramasubbu N, Venugopalan P, Reddy MS, Ramalingam K, Levine MJ. Structural features of the human salivary mucin, MUC7. *Glycoconj J* 1998;15:457–467.
374. Corrales RM, Narayanan S, Fernandez I, Mayo A, Galarreta DJ, Fuentes-Paez G, et al. Ocular mucin gene expression levels as biomarkers for the diagnosis of dry eye syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:8363–8369.
375. Pflugfelder SC, Liu Z, Monroy D, Li DQ, Carvajal ME, Price-Schiavi SA, et al. Detection of sialomucin complex (MUC4) in human ocular surface epithelium and tear fluid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1316–1326.
376. Mantelli F, Schaffer L, Dana R, Head SR, Argueso P. Glycogene expression in conjunctiva of patients with dry eye: downregulation of Notch signaling. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:2666–2672.
377. Woodward AM, Argueso P. Expression analysis of the transmembrane mucin MUC20 in human corneal and conjunctival epithelia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:6132–6138.
378. Singh PK, Hollingsworth MA. Cell surface-associated mucins in signal transduction. *Trends Cell Biol* 2006;16:467–476.
379. Shen Q, Rahn JJ, Zhang J, Gunasekera N, Sun X, Shaw AR, et al. MUC1 initiates Src-CrkL-Rac1/Cdc42-mediated actin cytoskeletal protrusive motility after ligating intercellular adhesion molecule-1. *Mol Cancer Res* 2008;6:555–567.
380. Gipson IK, Spurr-Michaud S, Tisdale A, Menon BB. Comparison of the transmembrane mucins MUC1 and MUC16 in epithelial barrier function. *PLoS One* 2014;9:e100393.
381. Corrales RM, Galarreta D, Herreras JM, Saez V, Arranz I, Gonzalez MJ, et al. Conjunctival mucin mRNA expression in contact lens wear. *Optom Vis Sci* 2009;86:1051–1058.
382. Argueso P, Guzman-Aranguel A, Mantelli F, Cao Z, Ricciuto J, Panjwani N. Association of cell surface mucins with galectin-3 contributes to the ocular surface epithelial barrier. *J Biol Chem* 2009;284:23037–23045.
383. Uchino Y, Mauris J, Woodward AM, Dieckow J, Amparo F, Dana R, et al. Alteration of galectin-3 in tears of patients with dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2015;159:1027–1035.
384. Gipson IK, Spurr-Michaud SJ, Senchyna M, Ritter 3rd R, Schaumberg D. Comparison of mucin levels at the ocular surface of postmenopausal women with and without a history of dry eye. *Cornea* 2011;30:1346–1352.
385. Caffery B, Heynen ML, Joyce E, Jones L, Ritter 3rd R, Senchyna M. MUC1 expression in Sjogren's syndrome, KCS, and control subjects. *Mol Vis* 2010;16:1720–1727.
386. Caffery B, Joyce E, Heynen ML, Jones L, Ritter 3rd R, Gamache DA, et al. MUC16 expression in Sjogren's syndrome, KCS, and control subjects. *Mol Vis* 2008;14:2547–2555.
387. Albertsmeyer AC, Kakkassery V, Spurr-Michaud S, Beeks O, Gipson IK. Effect of pro-inflammatory mediators on membrane-associated mucins expressed by human ocular surface epithelial cells. *Exp Eye Res* 2010;90:444–451.
388. Li YY, Chang JW, Hsieh LL, Yeh KY. Neutralization of interleukin (IL)-10 released by monocytes/macrophages enhances the up-regulatory effect of monocyte/macrophage-derived IL-6 on expressions of IL-6 and MUC1, and migration in HT-29 colon cancer cells. *Cell Immunol* 2010;265:164–171.
389. Paulsen F, Jager K, Worlitzsch D, Brauer L, Schulze U, Schafer G, et al. Regulation of MUC16 by inflammatory mediators in ocular surface epithelial cell lines. *Ann Anat* 2008;190:59–70.
390. Cermak JM, Krenzer KL, Sullivan RM, Dana MR, Sullivan DA. Is complete androgen insensitivity syndrome associated with alterations in the meibomian gland and ocular surface? *Cornea* 2003;22:516–521.
391. Argueso P, Tisdale A, Mandel U, Letko E, Foster CS, Gipson IK. 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.
392. Argueso P, Sumiyoshi M. Characterization of a carbohydrate epitope defined by the monoclonal antibody H185: sialic acid O-acetylation on epithelial cell-surface mucins. *Glycobiology* 2006;16:1219–1228.
393. Danjo Y, Watanabe H, Tisdale AS, George M, Tsumura T, Abelson MB, et al. Alteration of mucin in human conjunctival epithelia in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:2602–2609.
394. Hayashi Y, Kao WW, Kohno N, Nishihara-Hayashi M, Shiraishi A, Uno T, 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;45:2212–2217.
395. Nakamura Y, Yokoi N, Tokushige H, Kinoshita S. Sialic Acid in human tear fluid decreases in dry eye. *Jpn J Ophthalmol* 2004;48:519–523.
396. Vijmasi T, Chen FY, Chen YT, Gallup M, McNamara N. Topical administration of interleukin-1 receptor antagonist as a therapy for aqueous-deficient dry eye in autoimmune disease. *Mol Vis* 2013;19:1957–1965.
397. Schmidt TA, Sullivan DA, Knop E, Richards SM, Knop N, Liu S, et al. Transcription, translation, and function of lubricin, a boundary lubricant, at the ocular surface. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:766–776.
398. Morrison S, Sullivan DA, Sullivan BD, Sheardown H, Schmidt TA. Dose-dependent and synergistic effects of proteoglycan 4 on boundary lubrication at a human cornea-polydimethylsiloxane biointerface. *Eye Contact Lens* 2012;38:27–35.
399. Samsom M, Chan A, Iwabuchi Y, Subbaraman L, Jones L, Schmidt TA. In vitro friction testing of contact lenses and human ocular tissues: Effect of proteoglycan 4 (PRG4). *Tribol Int* 2015;89:27–33.
400. Samsom ML, Morrison S, Masala N, Sullivan BD, Sullivan DA, Sheardown H, et al. Characterization of full-length recombinant human Proteoglycan 4 as an ocular surface boundary lubricant. *Exp Eye Res* 2014;127:14–19.
401. Lambiase A, Sullivan BD, Schmidt TA, Sullivan DA, Jay GD, Truitt 3rd ER, et al. A Two-Week, Randomized, Double-masked Study to Evaluate Safety and Efficacy of Lubricin (150 mcg/mL) Eye Drops Versus Sodium Hyaluronate (HA) 0.18% Eye Drops (Vismed(R)) in Patients with Moderate Dry Eye Disease. *Ocul Surf* 2017;15:77–87.

402. Schulz BL, Oxley D, Packer NH, Karlsson NG. Identification of two highly sialylated human tear-fluid DMBT1 isoforms: the major high-molecular-mass glycoproteins in human tears. *Biochem J* 2002;366:511–520.
403. Prakobphol A, Xu F, Hoang VM, Larsson T, Bergstrom J, Johansson I, et al. Salivary agglutinin, which binds *Streptococcus mutans* and *Helicobacter pylori*, is the lung scavenger receptor cysteine-rich protein gp-340. *J Biol Chem* 2000;275:39860–39866.
404. Leito JT, Ligtnerberg AJ, van Houdt M, van den Berg TK, Wouters D. The bacteria binding glycoprotein salivary agglutinin (SAG/gp340) activates complement via the lectin pathway. *Mol Immunol* 2011;49:185–190.
405. Karnati R, Laurie DE, Laurie GW. Lacritin and the tear proteome as natural replacement therapy for dry eye. *Exp Eye Res* 2013;117:39–52.
406. Semba RD, Enghild JJ, Venkatraman V, Dyrlund TF, Van Eyk JE. The Human Eye Proteome Project: perspectives on an emerging proteome. *Proteomics* 2013;13:2500–2511.
407. Zhou L, Beuerman RW, Chan CM, Zhao SZ, Li XR, Yang H, et al. Identification of tear fluid biomarkers in dry eye syndrome using iTRAQ quantitative proteomics. *J Proteom Res* 2009;8:4889–4905.
408. Nichols JJ, Green-Church KB. Mass spectrometry-based proteomic analyses in contact lens-related dry eye. *Cornea* 2009;28:1109–1117.
409. Soria J, Duran JA, Etxebarria J, Merayo J, Gonzalez N, Reigada R, et al. Tear proteome and protein network analyses reveal a novel pentamer panel for tear film characterization in dry eye and meibomian gland dysfunction. *J Proteom* 2013;78:94–112.
410. Boehm N, Funke S, Wiegand M, Wehrwein N, Pfeiffer N, Grus FH. Alterations in the tear proteome of dry eye patients—a matter of the clinical phenotype. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:2385–2392.
411. Li B, Sheng M, Li J, Yan G, Lin A, Li M, et al. Tear proteomic analysis of Sjogren syndrome patients with dry eye syndrome by two-dimensional-nano-liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Sci Rep* 2014;4:5772.
412. Tong L, Zhou XY, Jylha A, Aapola U, Liu DN, Koh SK, et al. Quantitation of 47 human tear proteins using high resolution multiple reaction monitoring (HR-MRM) based-mass spectrometry. *J Proteom* 2015;115:36–48.
413. Tsai PS, Evans JE, Green KM, Sullivan RM, Schaumberg DA, Richards SM, et al. Proteomic analysis of human meibomian gland secretions. *Br J Ophthalmol* 2006;90:372–377.
414. Perumal N, Funke S, Pfeiffer N, Grus FH. Proteomics analysis of human tears from aqueous-deficient and evaporative dry eye patients. *Sci Rep* 2016;6:29629.
415. Acera A, Rocha G, Vecino E, Lema I, Duran JA. Inflammatory markers in the tears of patients with ocular surface disease. *Ophthalmic Res* 2008;40:315–321.
416. Seifert K, Gandia NC, Wilburn JK, Bower KS, Sia RK, Ryan DS, et al. Tear lacritin levels by age, sex, and time of day in healthy adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:6610–6616.
417. Enriquez-de-Salamanca A, Castellanos E, Stern ME, Fernandez I, Carreno E, Garcia-Vazquez C, et al. Tear cytokine and chemokine analysis and clinical correlations in evaporative-type dry eye disease. *Mol Vis* 2010;16:862–873.
418. Acera A, Vecino E, Duran JA. Tear MMP-9 levels as a marker of ocular surface inflammation in conjunctivochalasis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:8285–8291.
419. Lopez-Miguel A, Teson M, Martin-Montanez V, Enriquez-de-Salamanca A, Stern ME, Calonge M, et al. Dry eye exacerbation in patients exposed to desiccating stress under controlled environmental conditions. *Am J Ophthalmol* 2014;157:788–798.
420. Zheng X, De Paiva CS, Rao K, Li DQ, Farley WJ, Stern M, et al. Evaluation of the transforming growth factor-beta activity in normal and dry eye human tears by CCL-185 cell bioassay. *Cornea* 2010;29:1048–1054.
421. [421] Chan TC, Ye C, Chan KP, Chu KO, Jhanji V. Evaluation of point-of-care test for elevated tear matrix metalloproteinase 9 in post-LASIK dry eyes. *Br J Ophthalmol* 2016;100:1188–1191.
422. Gonzalez N, Iloro I, Duran JA, Elortza F, Suarez T. Evaluation of inter-day and inter-individual variability of tear peptide/protein profiles by MALDI-TOF MS analyses. *Mol Vis* 2012;18:1572–1582.
423. Boehm N, Riechardt AI, Wiegand M, Pfeiffer N, Grus FH. Proinflammatory cytokine profiling of tears from dry eye patients by means of antibody microarrays. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:7725–7730.
424. Choi W, Li Z, Oh HJ, Im SK, Lee SH, Park SH, et al. Expression of CCR5 and its ligands CCL3, -4, and -5 in the tear film and ocular surface of patients with dry eye disease. *Curr Eye Res* 2012;37:12–17.
425. Lam H, Bleiden L, de Paiva CS, Farley W, Stern ME, Pflugfelder SC. Tear cytokine profiles in dysfunctional tear syndrome. *Am J Ophthalmol* 2009;147:198–205.
426. Lambiase A, Micera A, Sacchetti M, Cortes M, Mantelli F, Bonini S. Alterations of tear neuromediators in dry eye disease. *Arch Ophthalmol* 2011;129:981–986.
427. Massingale ML, Li X, Vallabhajosyula M, Chen D, Wei Y, Asbell PA. Analysis of inflammatory cytokines in the tears of dry eye patients. *Cornea* 2009;28:1023–1027.
428. McKown RL, Wang N, Raab RW, Karnati R, Zhang Y, Williams PB, et al. Lacritin and other new proteins of the lacrimal functional unit. *Exp Eye Res* 2009;88:848–858.
429. Na KS, Mok JW, Kim JY, Rho CR, Joo CK. Correlations between tear cytokines, chemokines, and soluble receptors and clinical severity of dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:5443–5450.
430. Ohashi Y, Ishida R, Kojima T, Goto E, Matsumoto Y, Watanabe K, et al. Abnormal protein profiles in tears with dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2003;136:291–299.
431. Rao K, Farley WJ, Pflugfelder SC. Association between high tear epidermal growth factor levels and corneal subepithelial fibrosis in dry eye conditions. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:844–849.
432. Yoon KC, Jeong IY, Park YG, Yang SY. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in tears of patients with dry eye syndrome. *Cornea* 2007;26:431–437.
433. Solomon A, Dursun D, Liu Z, Xie Y, Macri A, Pflugfelder SC. 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;42:2283–2292.
434. Virtanen T, Konttinen YT, Honkanen N, Harkonen M, Tervo T. Tear fluid plasmin activity of dry eye patients with Sjogren's syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75:137–141.
435. Huang JF, Zhang Y, Rittenhouse KD, Pickering EH, McDowell MT. Evaluations of tear protein markers in dry eye disease: repeatability of measurement and correlation with disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:4556–4564.
436. Yoon KC, Park CS, You IC, Choi HJ, Lee KH, Im SK, et al. Expression of CXCL9, -10, -11, and CXCR3 in the tear film and ocular surface of patients with dry eye syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:643–650.
437. Sack R, Conradi L, Beaton A, Sathe S, McNamara N, Leonard A. Antibody array characterization of inflammatory mediators in allergic and normal tears in the open and closed eye environments. *Exp Eye Res* 2007;85:528–538.
438. Sanghi S, Kumar R, Lumsden A, Dickinson D, Klepeis V, Trinkaus-Randall V, et al. cDNA and genomic cloning of lacritin, a novel secretion enhancing factor from the human lacrimal gland. *J Mol Biol* 2001;310:127–139.
439. LaFrance MW, Kehinde LE, Fullard RJ. Multiple cytokine analysis in human tears: an optimized procedure for cytometric bead-based assay. *Curr Eye Res* 2008;33:525–544.
440. Willcox MD, Zhao Z, Naduvilath T, Lazon de la Jara P. Cytokine changes in tears and relationship to contact lens discomfort. *Mol Vis* 2015;21:293–305.
441. Ananthi S, Venkatesh Prajna N, Lalitha P, Valamila M, Dharmalingam K. Pathogen induced changes in the protein profile of human tears from *Fusarium keratitis* patients. *PLoS One* 2013;8:e53018.
442. Grus FH, Podust VN, Bruns K, Lackner K, Fu S, Dalmaso EA, et al. SELDI-TOF-MS ProteinChip array profiling of tears from patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:863–876.
443. Koo BS, Lee DY, Ha HS, Kim JC, Kim CW. Comparative analysis of the tear protein expression in blepharitis patients using two-dimensional electrophoresis. *J Proteom Res* 2005;4:719–724.
444. Lee SH, Park MY, Kim KW, Wee SW, Kim JC. Zinc finger protein in severe dry eye syndrome. *Curr Eye Res* 2014;39:431–438.
445. Lei Z, Beuerman RW, Chew AP, Koh SK, Cafaro TA, Urrets-Zavalía EA, et al. Quantitative analysis of N-linked glycoproteins in tear fluid of climatic droplet keratopathy by glycopeptide capture and iTRAQ. *J Proteom Res* 2009;8:1992–2003.
446. Matheis N, Grus FH, Breitenfeld M, Knych I, Funke S, Pitz S, et al. Proteomics differentiate between thyroid-associated orbitopathy and dry eye syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:2649–2656.
447. Srinivasan S, Thangavelu M, Zhang L, Green KB, Nichols KK. iTRAQ quantitative proteomics in the analysis of tears in dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:5052–5059.
448. Tong L, Zhou L, Beuerman RW, Zhao SZ, Li XR. Association of tear proteins with Meibomian gland disease and dry eye symptoms. *Br J Ophthalmol* 2011;95:848–852.
449. Guyette N, Williams L, Tran MT, Than T, Bradley J, Kehinde L, et al. Comparison of low-abundance biomarker levels in capillary-collected nonstimulated tears and washout tears of aqueous-deficient and normal patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:3729–3737.
450. Versura P, Bavelloni A, Grillini M, Fresina M, Campos EC. Diagnostic performance of a tear protein panel in early dry eye. *Mol Vis* 2013;19:1247–1257.

451. Versura P, Nanni P, Bavelloni A, Blalock WL, Piazzini M, Roda A, et al. Tear proteomics in evaporative dry eye disease. *Eye (Lond)* 2010;24:1396–1402.
452. McNamara NA, Ge S, Lee SM, Enghauser AM, Kuehl L, Chen FY, et al. Reduced Levels of Tear Lacritin Are Associated With Corneal Neuropathy in Patients With the Ocular Component of Sjogren's Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:5237–5243.
453. Masoudi S, Stapleton FJ, Willcox MD. Contact Lens-Induced Discomfort and Protein Changes in Tears. *Optom Vis Sci* 2016;93:955–962.
454. Domingo I, Coll J, Ribas-Montobio J, Marrugat J, Rubies-Prat J. Lacrimal immunoglobulins in rheumatoid arthritis patients with or without Sjogren's syndrome. *Ophthalmologica* 1998;212:30–33.
455. Hamm-Alvarez SF, Janga SR, Edman MC, Madrigal S, Shah M, Frousiakis SE, et al. Tear cathepsin S as a candidate biomarker for Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1872–1881.
456. [456] Posa A, Brauer L, Schicht M, Garreis F, Beileke S, Paulsen F. Schirmer strip vs. capillary tube method: non-invasive methods of obtaining proteins from tear fluid. *Ann Anat* 2013;195:137–142.
457. Perumal N, Funke S, Wolters D, Pfeiffer N, Grus FH. Characterization of human reflex tear proteome reveals high expression of lacrimal proline-rich protein 4 (PRR4). *Proteomics* 2015;15:3370–3381.
458. Fullard RJ, Snyder C. Protein levels in nonstimulated and stimulated tears of normal human subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:1119–1126.
459. Fullard RJ, Tucker DL. Changes in human tear protein levels with progressively increasing stimulus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:2290–2301.
460. Willcox MD, Morris CA, Thakur A, Sack RA, Wickson J, Boey W. Complement and complement regulatory proteins in human tears. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:1–8.
461. Masoudi S, Zhao Z, Stapleton F, Willcox M. Contact Lens-Induced Discomfort and Inflammatory Mediator Changes in Tears. *Eye Contact Lens* 2017;43:40–45.
462. Ferguson RE, Carroll HP, Harris A, Maher ER, Selby PJ, Banks RE. Housekeeping proteins: a preliminary study illustrating some limitations as useful references in protein expression studies. *Proteomics* 2005;5:566–571.
463. Opsahl JA, Vaudel M, Gulbrandsen A, Aasebo E, Van Pesch V, Franciotta D, et al. Label-free analysis of human cerebrospinal fluid addressing various normalization strategies and revealing protein groups affected by multiple sclerosis. *Proteomics* 2016;16:1154–1165.
464. Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, Afonso A, Monroy D. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjogren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res* 1999;19:201–211.
465. Tishler M, Yaron I, Geyer O, Shirazi I, Naftaliev E, Yaron M. Elevated tear interleukin-6 levels in patients with Sjogren syndrome. *Ophthalmology* 1998;105:2327–2329.
466. Danjo Y, Lee M, Horimoto K, Hamano T. Ocular surface damage and tear lactoferrin in dry eye syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994;72:433–437.
467. Navone R, Lunardi C, Gerli R, Tinazzi E, Peterlana D, Bason C, et al. Identification of tear lipocalin as a novel autoantigen target in Sjogren's syndrome. *J Autoimmun* 2005;25:229–234.
468. Yamada M, Mochizuki H, Kawai M, Tsubota K, Bryce TJ. Decreased tear lipocalin concentration in patients with meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol* 2005;89:803–805.
469. Zhao H, Jumblatt JE, Wood TO, Jumblatt MM. Quantification of MUC5AC protein in human tears. *Cornea* 2001;20:873–877.
470. Aho VV, Nevalainen TJ, Saari KM. Group IIA phospholipase A2 content of tears in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;40:521–523.
471. Chen D, Wei Y, Li X, Epstein S, Wolosin JM, Asbell P. sPLA2-IIa is an inflammatory mediator when the ocular surface is compromised. *Exp Eye Res* 2009;88:880–888.
472. Acera A, Suarez T, Rodriguez-Agirretxe I, Vecino E, Duran JA. Changes in tear protein profile in patients with conjunctivochalasis. *Cornea* 2011;30:42–49.
473. Aho VV, Paavilainen V, Nevalainen TJ, Peuravuori H, Saari KM. Diurnal variation in group IIA phospholipase A2 content in tears of contact lens wearers and normal controls. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;41:85–88.
474. Maria NI, Vogelsang P, Versnel MA. The clinical relevance of animal models in Sjogren's syndrome: the interferon signature from mouse to man. *Arthritis Res Ther* 2015;17:172.
475. Bian F, Barbosa FL, Corrales RM, Pelegrino FS, Volpe EA, Pflugfelder SC, et al. Altered balance of interleukin-13/interferon-gamma contributes to lacrimal gland destruction and secretory dysfunction in CD25 knockout model of Sjogren's syndrome. *Arthritis Res Ther* 2015;17:53.
476. Lee SY, Han SJ, Nam SM, Yoon SC, Ahn JM, Kim TI, et al. Analysis of tear cytokines and clinical correlations in Sjogren syndrome dry eye patients and non-Sjogren syndrome dry eye patients. *Am J Ophthalmol* 2013;156:247–253.
477. Afonso AA, Sobrin L, Monroy DC, Selzer M, Lokeshwar B, Pflugfelder SC. Tear fluid gelatinase B activity correlates with IL-1 $\alpha$  concentration and fluorescein clearance in ocular rosacea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2506–2512.
478. Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy report. *Ocul Surf* 2017;15:575–628.
479. Higuchi A, Ueno R, Shimmura S, Suematsu M, Dogru M, Tsubota K. Albumin rescues ocular epithelial cells from cell death in dry eye. *Curr Eye Res* 2007;32:83–88.
480. [480] Pattamatta U, Willcox M, Stapleton F, Garrett Q. Bovine lactoferrin promotes corneal wound healing and suppresses IL-1 expression in alkali wounded mouse cornea. *Curr Eye Res* 2013;38:1110–1117.
481. Wang N, Zimmerman K, Raab RW, McKown RL, Hutnik CM, Talla V, et al. Lacritin rescues stressed epithelia via rapid forkhead box O3 (FOXO3)-associated autophagy that restores metabolism. *J Biol Chem* 2013;288:18146–18161.
482. Wang W, Jashnani A, Aluri SR, Gustafson JA, Hsueh PY, Yarber F, et al. A thermo-responsive protein treatment for dry eyes. *J Control Release* 2015;199:156–167.
483. Seki JT, Sakurai N, Moldenhauer S, Dam J, Atenafu EG, Yip PM, et al. Human albumin eye drops as a therapeutic option for the management of keratoconjunctivitis sicca secondary to chronic graft-versus-host disease after stem-cell allografting. *Curr Oncol* 2015;22. e357–63.
484. Ashby B, Garrett Q, Willcox M. Bovine lactoferrin structures promoting corneal epithelial wound healing in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:2719–2726.
485. Pastori V, Tavazzi S, Lecchi M. Lactoferrin-loaded contact lenses: eye protection against oxidative stress. *Cornea* 2015;34:693–697.
486. Kawashima M, Kawakita T, Inaba T, Okada N, Ito M, Shimmura S, et al. Dietary lactoferrin alleviates age-related lacrimal gland dysfunction in mice. *PLoS One* 2012;7:e33148.
487. Kawashima M, Nakamura S, Izuta Y, Inoue S, Tsubota K. Dietary Supplementation with a Combination of Lactoferrin, Fish Oil, and Enterococcus faecium WB2000 for Treating Dry Eye: A Rat Model and Human Clinical Study. *Ocul Surf* 2016;14:255–263.
488. Devendra J, Singh S. Effect of oral lactoferrin on cataract surgery induced dry eye: a randomised controlled trial. *J Clin Diagn Res* 2015;9:NC06–9.
489. Vijmasi T, Chen FY, Balasubbu S, Gallup M, McKown RL, Laurie GW, et al. Topical administration of lacritin is a novel therapy for aqueous-deficient dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:5401–5409.
490. Feng MM, Barylka J, Liu H, Laurie GW, McKown RL, Ashki N, et al. Cytoprotective effect of lacritin on human corneal epithelial cells exposed to benzalkonium chloride in vitro. *Curr Eye Res* 2014;39:604–610.
491. Samudre S, Lattanzio Jr. FA, Lossen V, Hosseini A, Sheppard Jr. JD, McKown RL, et al. Lacritin, a novel human tear glycoprotein, promotes sustained basal tearing and is well tolerated. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:6265–6270.
492. Wang Z, Chen Z, Yang Q, Jiang Y, Lin L, Liu X, et al. Vitelline membrane outer layer 1 homolog interacts with lysozyme C and promotes the stabilization of tear film. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:6722–6727.
493. Sambursky R, Davitt 3rd WF, Ltkany R, Tauber S, Starr C, Friedberg M, et al. Sensitivity and specificity of a point-of-care matrix metalloproteinase 9 immunoassay for diagnosing inflammation related to dry eye. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:24–28.
494. D'Souza S, Petznick A, Tong L, Hall RC, Rosman M, Chan C, et al. Comparative analysis of two femtosecond LASIK platforms using iTRAQ quantitative proteomics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:3396–3402.
495. Nättinen J, Jylhä A, Aapola U, Beuerman RW, Nykter M, Kesseli J, et al. Effects of preserved and preservative free glaucoma drugs on proteomic expression levels in corneal and conjunctival epithelial cells in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56. E-Abstract 221.
496. Zimmermann N, Erb C. Immunoassay for matrix metalloproteinase-9 in the tear film of patients with pseudoexfoliation syndrome - a pilot study. *Klin Monbl Augenheilkd* 2013;230:804–807.
497. Sambursky R, Davitt 3rd WF, Friedberg M, Tauber S. Prospective, multicenter, clinical evaluation of point-of-care matrix metalloproteinase-9 test for confirming dry eye disease. *Cornea* 2014;33:812–818.
498. Schargus M, Ivanova S, Kakkassery V, Dick HB, Joachim S. Correlation of Tear Film Osmolarity and 2 Different MMP-9 Tests With Common Dry Eye Tests in a Cohort of Non-Dry Eye Patients. *Cornea* 2015;34:739–744.
499. Lanza NL, McClellan AL, Batawi H, Felix ER, Sarantopoulos KD, Levitt RC, et al. Dry Eye Profiles in Patients with a Positive Elevated Surface Matrix Metalloproteinase 9 Point-of-Care Test Versus Negative Patients. *Ocul Surf* 2016;14:216–223.
500. Zhou L, Beuerman RW, Foo Y, Liu S, Ang LP, Tan DT. Characterisation of human tear proteins using high-resolution mass spectrometry. *Ann Acad Med Singapore* 2006;35:400–407.

501. Wei Y, Gadaria-Rathod N, Epstein S, Asbell P. Tear cytokine profile as a noninvasive biomarker of inflammation for ocular surface diseases: standard operating procedures. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:8327–8336.
502. Laguna MF, Sanza FJ, Soria J, Jara M, Lavin A, Casquel R, et al. Label-free biosensing by means of BICELLS for dry eye. *Sensors Actuators B* 2014;203:209–212.
503. Laguna MF, Holgado M, Hernandez AL, Santamaria B, Lavin A, Soria J, et al. Antigen-antibody affinity for dry eye biomarkers by label free biosensing. Comparison with the ELISA technique. *Sensors (Basel)* 2015;15:19819–19829.
504. Perumal N, Funke S, Pfeiffer N, Grus FH. Characterization of lacrimal proline-rich protein 4 (PRR4) in human tear proteome. *Proteomics* 2014;14:1698–1709.
505. Aragona P, Aguenouz M, Rania L, Postorino E, Sommaro MS, Roszkowska AM, et al. Matrix metalloproteinase 9 and transglutaminase 2 expression at the ocular surface in patients with different forms of dry eye disease. *Ophthalmology* 2015;122:62–71.
506. Csoz E, Mesko B, Fesus L. Transdab wiki: the interactive transglutaminase substrate database on web 2.0 surface. *Amino Acids* 2009;36:615–617.
507. Velez VF, Romano JA, McKown RL, Green K, Zhang L, Raab RW, et al. Tissue transglutaminase is a negative regulator of monomeric lacritin bioactivity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:2123–2132.
508. Azharuddin M, Khandelwal J, Datta H, Dasgupta AK, Raja SO. Dry eye: a protein conformational disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:1423–1429.
509. Faheem S, Kim SH, Nguyen J, Neravetla S, Ball M, Foulks GN, et al. Wax-tear and meibum protein, wax-beta-carotene interactions in vitro using infrared spectroscopy. *Exp Eye Res* 2012;100:32–39.
510. Setala NL, Holopainen JM, Metso J, Yohannes G, Hiidenhovi J, Andersson LC, et al. Interaction of phospholipid transfer protein with human tear fluid mucins. *J Lipid Res* 2010;51:3126–3134.
511. Mauris J, Mantelli F, Woodward AM, Cao Z, Bertozzi CR, Panjwani N, et al. Modulation of ocular surface glycocalyx barrier function by a galectin-3 N-terminal deletion mutant and membrane-anchored synthetic glycopolymers. *PLoS One* 2013;8:e72304.
512. Jeong S, Ledee DR, Gordon GM, Itakura T, Patel N, Martin A, et al. Interaction of clusterin and matrix metalloproteinase-9 and its implication for epithelial homeostasis and inflammation. *Am J Pathol* 2012;180:2028–2039.
513. Bauskar A, Mack WJ, Mauris J, Argueso P, Heur M, Nagel BA, et al. Clusterin seals the ocular surface barrier in mouse dry eye. *PLoS One* 2015;10:e0138958.
514. Butovich IA, Millar TJ, Ham BM. Understanding and analyzing meibomian lipids—a review. *Curr Eye Res* 2008;33:405–420.
515. Gasyimov OK, Abduragimov AR, Yusifov TN, Glasgow BJ. Binding studies of tear lipocalin: the role of the conserved tryptophan in maintaining structure, stability and ligand affinity. *Biochim Biophys Acta* 1999;1433:307–320.
516. Glasgow BJ, Abduragimov AR, Farahbakhsh ZT, Faull KF, Hubbell WL. Tear lipocalins bind a broad array of lipid ligands. *Curr Eye Res* 1995;14:363–372.
517. Glasgow BJ, Marshall G, Gasyimov OK, Abduragimov AR, Yusifov TN, Knobler CM. Tear lipocalins: potential lipid scavengers for the corneal surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:3100–3107.
518. Glasson M, Stapleton F, Willcox M. Lipid, lipase and lipocalin differences between tolerant and intolerant contact lens wearers. *Curr Eye Res* 2002;25:227–235.
519. Caffery B, Joyce E, Boone A, Slomovic A, Simpson T, Jones L, et al. Tear lipocalin and lysozyme in Sjogren and non-Sjogren dry eye. *Optom Vis Sci* 2008;85:661–667.
520. Brauer L, Johl M, Borgermann J, Pleyer U, Tsokos M, Paulsen FP. Detection and localization of the hydrophobic surfactant proteins B and C in human tear fluid and the human lacrimal system. *Curr Eye Res* 2007;32:931–938.
521. Holzfeind P, Merschak P, Dieplinger H, Redl B. The human lacrimal gland synthesizes apolipoprotein D mRNA in addition to tear prealbumin mRNA, both species encoding members of the lipocalin superfamily. *Exp Eye Res* 1995;61:495–500.
522. Molloy MP, Bolis S, Herbert BR, Ou K, Tyler MI, van Dyk DD, et al. Establishment of the human reflex tear two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis reference map: new proteins of potential diagnostic value. *Electrophoresis* 1997;18:2811–2815.
523. Remington SG, Crow JM, Nelson JD. Secretoglobins: lacrimal gland-specific rabbit lipophilin mRNAs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:2856–2862.
524. Lehrer RI, Xu G, Abduragimov A, Dinh NN, Qu XD, Martin D, et al. Lipophilin, a novel heterodimeric protein of human tears. *FEBS Lett* 1998;432:163–167.
525. Jauhainen M, Setala NL, Ehnholm C, Metso J, Tervo TM, Eriksson O, et al. Phospholipid transfer protein is present in human tear fluid. *Biochemistry* 2005;44:8111–8116.
526. Ma P, Beck SL, Raab RW, McKown RL, Coffman GL, Utani A, et al. Heparanase deglycanation of syndecan-1 is required for binding of the epithelial-restricted prosecretory mitogen lacritin. *J Cell Biol* 2006;174:1097–1106.
527. Zhang Y, Wang N, Raab RW, McKown RL, Irwin JA, Kwon I, et al. Targeting of heparanase-modified syndecan-1 by prosecretory mitogen lacritin requires conserved core GAGAL plus heparan and chondroitin sulfate as a novel hybrid binding site that enhances selectivity. *J Biol Chem* 2013;288:12090–12101.
528. Medina S, Dominguez-Perles R, Gil JI, Ferreres F, Gil-Izquierdo A. Metabolomics and the diagnosis of human diseases—a guide to the markers and pathophysiological pathways affected. *Curr Med Chem* 2014;21:823–848.
529. Munoz-Hernandez AM, Galbis-Estrada C, Santos-Bueso E, Cuina-Sardina R, Diaz-Valle D, Gegundez-Fernandez JA, et al. Human tear metabolome. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2016;91:157–159.
530. Galbis-Estrada C, Martinez-Castillo S, Morales JM, Vivar-Llopis B, Monleon D, Diaz-Llopis M, et al. Differential effects of dry eye disorders on metabolomic profile by 1H nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Biomed Res Int* 2014;2014:542549.
531. [531] Galbis-Estrada C, Pinazo-Duran MD, Martinez-Castillo S, Morales JM, Monleon D, Zanon-Moreno V. A metabolomic approach to dry eye disorders. The role of oral supplements with antioxidants and omega 3 fatty acids. *Mol Vis* 2015;21:555–567.
532. Lindon JC, Holmes E, Bolland ME, Stanley EG, Nicholson JK. Metabonomics technologies and their applications in physiological monitoring, drug safety assessment and disease diagnosis. *Biomarkers* 2004;9:1–31.
533. Nicholson JK, Lindon JC, Holmes E. 'Metabonomics': understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data. *Xenobiotica* 1999;29:1181–1189.
534. Chen L, Zhou L, Chan EC, Neo J, Beuerman RW. Characterization of the human tear metabolome by LC-MS/MS. *J Proteom Res* 2011;10:4876–4882.
535. Want EJ, Wilson ID, Gika H, Theodoridis G, Plumb RS, Shockcor J, et al. Global metabolic profiling procedures for urine using UPLC-MS. *Nat Protoc* 2010;5:1005–1018.
536. Nicholson JK, Lindon JC. Systems biology: Metabonomics. *Nature* 2008;455:1054–1056.
537. Nakatsukasa M, Sotozono C, Shimbo K, Ono N, Miyano H, Okano A, et al. Amino Acid profiles in human tear fluids analyzed by high-performance liquid chromatography and electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Am J Ophthalmol* 2011;151:799–808.
538. Choy CK, Cho P, Chung WY, Benzie IF. Water-soluble antioxidants in human tears: effect of the collection method. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:3130–3134.
539. Gogia R, Richer SP, Rose RC. Tear fluid content of electrochemically active components including water soluble antioxidants. *Curr Eye Res* 1998;17:257–263.
540. Baca JT, Taormina CR, Feingold E, Finegold DN, Grabowski JJ, Asher SA. Mass spectral determination of fasting tear glucose concentrations in nondiabetic volunteers. *Clin Chem* 2007;53:1370–1372.
541. Taormina CR, Baca JT, Asher SA, Grabowski JJ, Finegold DN. Analysis of tear glucose concentration with electrospray ionization mass spectrometry. *J Am Soc Mass Spectrom* 2007;18:332–336.
542. Pescosolido N, Imperatrice B, Koverech A, Messano M. L-carnitine and short chain ester in tears from patients with dry eye. *Optom Vis Sci* 2009;86:E132–E138.
543. Trope GE, Rumley AG. Catecholamine concentrations in tears. *Exp Eye Res* 1984;39:247–250.
544. Pintor J, Carracedo G, Alonso MC, Bautista A, Peral A. Presence of diadenosine polyphosphates in human tears. *Pflugers Arch* 2002;443:432–436.
545. [545] Speek AJ, van Agtmaal EJ, Saowakontha S, Schreurs WH, van Haeringen NJ. Fluorometric determination of retinol in human tear fluid using high-performance liquid chromatography. *Curr Eye Res* 1986;5:841–845.
546. Mendelsohn ME, Abramson DH, Senft S, Servodidio CA, Gamache PH. Uric acid in the aqueous humor and tears of retinoblastoma patients. *J AAPOS* 1998;2:369–371.
547. Peral A, Carracedo G, Acosta MC, Gallar J, Pintor J. Increased levels of diadenosine polyphosphates in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4053–4058.
548. Carracedo G, Peral A, Pintor J. Diadenosine polyphosphates in tears of Sjogren syndrome patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:5452–5459.
549. Chhadva P, Lee T, Sarantopoulos CD, Hackack AS, McClellan AL, Felix ER, et al. Human tear serotonin levels correlate with symptoms and signs of dry eye. *Ophthalmology* 2015;122:1675–1680.
550. Barabino S, Dana MR. Animal models of dry eye: a critical assessment of opportunities and limitations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1641–1646.
551. Walcott B, Matthews G, Brink P. Differences in stimulus induced calcium increases in lacrimal gland acinar cells from normal and NZB/NZW F1 female mice. *Curr Eye Res* 2002;25:253–260.
552. Ding C, MacVeigh M, Pidgeon M, da Costa SR, Wu K, Hamm-Alvarez SF, et al. Unique ultrastructure of exorbital lacrimal glands in male NOD and BALB/c mice. *Curr Eye Res* 2006;31:13–22.
553. You IC, Bian F, Volpe EA, de Paiva CS, Pflugfelder SC. Age-Related Conjunctival Disease in the C57BL/6.NOD-Aec1Aec2 Mouse Model of Sjogren Syndrome Develops Independent of Lacrimal Dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:2224–2233.
554. De Paiva CS, Hwang CS, Pitcher 3rd JD, Pangelinan SB, Rahimy E, Chen W, et al. Age-related T-cell cytokine profile parallels corneal disease severity in Sjogren's syndrome-like keratoconjunctivitis sicca in CD25KO mice. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:246–258.

555. Dursun D, Wang M, Monroy D, Li DQ, Lokeshwar BL, Stern ME, et al. A mouse model of keratoconjunctivitis sicca. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:632–638.
556. Barabino S, Shen L, Chen L, Rashid S, Rolando M, Dana MR. The controlled-environment chamber: a new mouse model of dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2766–2771.
557. Coursey TG, Henriksson JT, Marcano DC, Shin CS, Isenhardt LC, Ahmed F, et al. Dexamethasone nanowafer as an effective therapy for dry eye disease. *J Control Release* 2015;213:168–174.
558. Coursey TG, Bohat R, Barbosa FL, Pflugfelder SC, de Paiva CS. Desiccating stress-induced chemokine expression in the epithelium is dependent on upregulation of NKG2D/RAE-1 and release of IFN- $\gamma$  in experimental dry eye. *J Immunol* 2014;193:5264–5272.
559. Suhaimi JL, Parfitt GJ, Xie Y, De Paiva CS, Pflugfelder SC, Shah TN, et al. Effect of desiccating stress on mouse meibomian gland function. *Ocul Surf* 2014;12:59–68.
560. Zhang X, De Paiva CS, Su Z, Volpe EA, Li DQ, Pflugfelder SC. Topical interferon- $\gamma$  neutralization prevents conjunctival goblet cell loss in experimental murine dry eye. *Exp Eye Res* 2014;118:117–124.
561. Zhang X, Schaumburg CS, Coursey TG, Siemasko KF, Volpe EA, Gandhi NB, et al. CD8(+) cells regulate the T helper-17 response in an experimental murine model of Sjogren syndrome. *Mucosal Immunol* 2014;7:417–427.
562. Henriksson JT, De Paiva CS, Farley W, Pflugfelder SC, Burns AR, Bergmanson JP. Morphologic alterations of the palpebral conjunctival epithelium in a dry eye model. *Cornea* 2013;32:483–490.
563. de Paiva CS, Schwartz CE, Gjorstrup P, Pflugfelder SC. Resolvin E1 (RX-10001) reduces corneal epithelial barrier disruption and protects against goblet cell loss in a murine model of dry eye. *Cornea* 2012;31:1299–1303.
564. De Paiva CS, Volpe EA, Gandhi NB, Zhang X, Zheng X, Pitcher 3rd JD, et al. Disruption of TGF- $\beta$  signaling improves ocular surface epithelial disease in experimental autoimmune keratoconjunctivitis sicca. *PLoS One* 2011;6:e29017.
565. Chang E, McClellan AJ, Farley WJ, Li DQ, Pflugfelder SC, De Paiva CS. Biodegradable PLGA-Based Drug Delivery Systems for Modulating Ocular Surface Disease under Experimental Murine Dry Eye. *J Clin Exp Ophthalmol* 2011;2:1–6.
566. Schaumburg CS, Siemasko KF, De Paiva CS, Wheeler LA, Niederkorn JY, Pflugfelder SC, et al. Ocular surface APCs are necessary for autoreactive T cell-mediated experimental autoimmune lacrimal keratoconjunctivitis. *J Immunol* 2011;187:3653–3662.
567. Zhang X, Chen W, De Paiva CS, Volpe EA, Gandhi NB, Farley WJ, et al. Desiccating stress induces CD4+ T-cell-mediated Sjogren's syndrome-like corneal epithelial apoptosis via activation of the extrinsic apoptotic pathway by interferon- $\gamma$ . *Am J Pathol* 2011;179:1807–1814.
568. De Paiva CS, Chotikavanich S, Pangelinan SB, Pitcher 3rd JD, Fang B, Zheng X, et al. IL-17 disrupts corneal barrier following desiccating stress. *Mucosal Immunol* 2009;2:243–253.
569. Siemasko KF, Gao J, Calder VL, Hanna R, Calonge M, Pflugfelder SC, et al. In vitro expanded CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells maintain a normal phenotype and suppress immune-mediated ocular surface inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:5434–5440.
570. Stewart P, Chen Z, Farley W, Olmos L, Pflugfelder SC. Effect of experimental dry eye on tear sodium concentration in the mouse. *Eye Contact Lens* 2005;31:175–178.
571. Strong B, Farley W, Stern ME, Pflugfelder SC. Topical cyclosporine inhibits conjunctival epithelial apoptosis in experimental murine keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 2005;24:80–85.
572. Li Z, Woo JM, Chung SW, Kwon MY, Choi JS, Oh HJ, et al. Therapeutic effect of topical adiponectin in a mouse model of desiccating stress-induced dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:155–162.
573. Corrales RM, Stern ME, De Paiva CS, Welch J, Li DQ, Pflugfelder SC. Desiccating stress stimulates expression of matrix metalloproteinases by the corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3293–3302.
574. Corrales RM, Villarreal A, Farley W, Stern ME, Li DQ, Pflugfelder SC. Strain-related cytokine profiles on the murine ocular surface in response to desiccating stress. *Cornea* 2007;26:579–584.
575. Ozyildirim AM, Wistow GJ, Gao J, Wang J, Dickinson DP, Frierson Jr. HF, et al. The lacrimal gland transcriptome is an unusually rich source of rare and poorly characterized gene transcripts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1572–1580.
576. Zhou L, Wei R, Zhao P, Koh SK, Beuerman RW, Ding C. Proteomic analysis revealed the altered tear protein profile in a rabbit model of Sjogren's syndrome-associated dry eye. *Proteomics* 2013;13:2469–2481.
577. Butovich IA, Lu H, McMahon A, Eule JC. Toward an animal model of the human tear film: biochemical comparison of the mouse, canine, rabbit, and human meibomian lipidomes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:6881–6896.
578. Li N, Deng X, Gao Y, Zhang S, He M, Zhao D. Establishment of the mild, moderate and severe dry eye models using three methods in rabbits. *BMC Ophthalmol* 2013;13:50.
579. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II Pathophysiology report. *Ocul Surf* 2017;15:438–510.
580. Tan LL, Morgan P, Cai ZQ, Straughan RA. Prevalence of and risk factors for symptomatic dry eye disease in Singapore. *Clin Exp Optom* 2015;98:45–53.
581. Paulsen AJ, Cruickshanks KJ, Fischer ME, Huang GH, Klein BE, Klein R, et al. Dry eye in the beaver dam offspring study: prevalence, risk factors, and health-related quality of life. *Am J Ophthalmol* 2014;157:799–806.
582. Yang WJ, Yang YN, Cao J, Man ZH, Yuan J, Xiao X, et al. Risk Factors for Dry Eye Syndrome: A Retrospective Case-Control Study. *Optom Vis Sci* 2015;92:e199–205.
583. Holly FJ. Tear film physiology and contact lens wear. II. Contact lens-tear film interaction. *Am J Optom Physiol Opt* 1981;58:331–341.
584. Nichols JJ, King-Smith PE. The impact of hydrogel lens settling on the thickness of the tears and contact lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2549–2554.
585. Muselier-Mathieu A, Bron AM, Mathieu B, Souchier M, Brignole-Baudouin F, Acar N, et al. Ocular surface assessment in soft contact lens wearers; the contribution of tear osmolarity among other tests. *Acta Ophthalmol* 2014;92:364–369.
586. Rohit A, Willcox MD, Brown SH, Mitchell TW, Stapleton F. Clinical and biochemical tear lipid parameters in contact lens wearers. *Optom Vis Sci* 2014;91:1384–1390.
587. Muntz A, Subbaraman LN, Sorbara L, Jones L. Tear exchange and contact lenses: a review. *J Optom* 2015;8:2–11.
588. McNamara NA, Polse KA, Bonanno JA. Fluorophotometry in contact lens research: the next step. *Optom Vis Sci* 1998;75:316–322.
589. Paugh JR, Stapleton F, Keay L, Ho A. Tear exchange under hydrogel contact lenses: methodological considerations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2813–2820.
590. Polse KA. Tear flow under hydrogel contact lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979;18:409–413.
591. Luo L, Li DQ, Doshi A, Farley W, Corrales RM, Pflugfelder SC. 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;45:4293–4301.
592. Heimer SR, Evans DJ, Mun JJ, Stern ME, Fleiszig SM. Surfactant protein D contributes to ocular defense against *Pseudomonas aeruginosa* in a murine model of dry eye disease. *PLoS One* 2013;8:e65797.
593. Toshida H, Nguyen DH, Beuerman RW, Murakami A. Neurologic evaluation of acute lacrimomimetic effect of cyclosporine in an experimental rabbit dry eye model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:2736–2741.
594. Toshida H, Nguyen DH, Beuerman RW, Murakami A. Evaluation of novel dry eye model: preganglionic parasympathetic denervation in rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:4468–4475.
595. Wolffsohn JS, Mroczkowska S, Hunt OA, Bilkhu P, Drew T, Sheppard A. Cross-over evaluation of silicone hydrogel daily disposable contact lenses. *Optom Vis Sci* 2015;92:1063–1068.
596. Bhargava R, Kumar P. Oral omega-3 fatty acid treatment for dry eye in contact lens wearers. *Cornea* 2015;34:413–420.
597. Lopez-de la Rosa A, Martin-Montanez V, Lopez-Miguel A, Calonge M, Enriquez-de-Salamanca A, Gonzalez-Garcia MJ. Corneal Sensitivity and Inflammatory Biomarkers in Contact Lens Discomfort. *Optom Vis Sci* 2016;93:892–900.
598. Fukui M, Yamada M, Akune Y, Shigeyasu C, Tsubota K. Fluorophotometric Analysis of the Ocular Surface Glycocalyx in Soft Contact Lens Wearers. *Curr Eye Res* 2016;41:9–14.
599. Mathers WD, Stovall D, Lane JA, Zimmerman MB, Johnson S. Menopause and tear function: the influence of prolactin and sex hormones on human tear production. *Cornea* 1998;17:353–358.
600. Gagliano C, Caruso S, Napolitano G, Malaguarnera G, Cicinelli MV, Amato R, et al. Low levels of 17- $\beta$ -oestradiol, oestrone and testosterone correlate with severe evaporative dysfunctional tear syndrome in postmenopausal women: a case-control study. *Br J Ophthalmol* 2014;98:371–376.
601. Scuderì G, Contestabile MT, Gagliano C, Iacovello D, Scuderì L, Avitabile T. Effects of phytoestrogen supplementation in postmenopausal women with dry eye syndrome: a randomized clinical trial. *Can J Ophthalmol* 2012;47:489–492.
602. Srinivasan S, Joyce E, Boone A, Simpson T, Jones L, Senchyna M. Tear lipocalin and lysozyme concentrations in postmenopausal women. *Ophthalmic Physiol Opt* 2010;30:257–266.



603. Careba I, Chiva A, Totir M, Ungureanu E, Gradinaru S. Tear lipocalin, lysozyme and lactoferrin concentrations in postmenopausal women. *J Med Life* 2015;8(Spec Issue):94–98.
604. Taner P, Akarsu C, Atasoy P, Bayram M, Ergin A. The effects of hormone replacement therapy on ocular surface and tear function tests in postmenopausal women. *Ophthalmologica* 2004;218:257–259.
605. Pelit A, Bagis T, Kayaselcuk F, Dursun D, Akova Y, Aydin P. Tear function tests and conjunctival impression cytology before and after hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Eur J Ophthalmol* 2003;13:337–342.
606. Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA* 2001;286:2114–2119.
607. Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P, Clayton JA, Ding J, Golebiowski B, et al. TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones report. *Ocul Surf* 2017;15:284–333.
608. Xu N, Huang D, Yang H, Lai Z, Luo Q. Ocular surface characteristics and impression cytology in patients with active versus inactive Thyroid Eye Disease. *Eye Sci* 2012;27:64–68.
609. Huang D, Xu N, Song Y, Wang P, Yang H. Inflammatory cytokine profiles in the tears of thyroid-associated ophthalmopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:619–625.
610. Gilbard JP, Farris RL. Ocular surface drying and tear film osmolarity in thyroid eye disease. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1983;61:108–116.
611. Iskeleli G, Karakoc Y, Abdula A. Tear film osmolarity in patients with thyroid ophthalmopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2008;52:323–326.
612. Ujhelyi B, Gogolak P, Erdei A, Nagy V, Balazs E, Rajnavolgyi E, et al. Graves' orbitopathy results in profound changes in tear composition: a study of plasminogen activator inhibitor-1 and seven cytokines. *Thyroid* 2012;22:407–414.
613. Yazici A, Sari ES, Sahin G, Kilic A, Cakmak H, Ayar O, et al. Change in tear film characteristics in visual display terminal users. *Eur J Ophthalmol* 2015;25:85–89.
614. Kojima T, Ibrahim OM, Wakamatsu T, Tsuyama A, Ogawa J, Matsumoto Y, et al. The impact of contact lens wear and visual display terminal work on ocular surface and tear functions in office workers. *Am J Ophthalmol* 2011;152:933–940.
615. Jansen ME, Begley CG, Himebaugh NH, Port NL. Effect of contact lens wear and a near task on tear film break-up. *Optom Vis Sci* 2010;87:350–357.
616. Schlote T, Kadner G, Freudenthaler N. Marked reduction and distinct patterns of eye blinking in patients with moderately dry eyes during video display terminal use. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;242:306–312.
617. Freudenthaler N, Neuf H, Kadner G, Schlote T. Characteristics of spontaneous eyeblink activity during video display terminal use in healthy volunteers. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241:914–920.
618. Patel S, Henderson R, Bradley L, Galloway B, Hunter L. Effect of visual display unit use on blink rate and tear stability. *Optom Vis Sci* 1991;68:888–892.
619. Fenga C, Aragona P, Cacciola A, Spinella R, Di Nola C, Ferreri F, et al. Meibomian gland dysfunction and ocular discomfort in video display terminal workers. *Eye (Lond)* 2008;22:91–95.
620. Fenga C, Aragona P, Di Nola C, Spinella R. Comparison of ocular surface disease index and tear osmolarity as markers of ocular surface dysfunction in video terminal display workers. *Am J Ophthalmol* 2014;158:41–48.
621. Cardona G, Garcia C, Seres C, Vilaseca M, Gispets J. Blink rate, blink amplitude, and tear film integrity during dynamic visual display terminal tasks. *Curr Eye Res* 2011;36:190–197.
622. Abusharha AA, Pearce EI, Fagehi R. Effect of Ambient Temperature on the Human Tear Film. *Eye Contact Lens* 2016;42:308–312.
623. Torricelli AA, Novaes P, Matsuda M, Alves MR, Monteiro ML. Ocular surface adverse effects of ambient levels of air pollution. *Arq Bras Oftalmol* 2011;74:377–381.
624. Torricelli AA, Matsuda M, Novaes P, Braga AL, Saldiva PH, Alves MR, et al. Effects of ambient levels of traffic-derived air pollution on the ocular surface: analysis of symptoms, conjunctival goblet cell count and mucin 5AC gene expression. *Environ Res* 2014;131:59–63.
625. Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C, Efron N, Hirayama M, Horwath-Winter J, et al. TFOS DEWS II Iatrogenic report. *Ocul Surf* 2017;15:511–538.
626. Jordan A, Baum J. Basic tear flow - does it exist? *Ophthalmology* 1980;87:920–930.



## TFOS DEWS II 疼痛和感觉报告



Carlos Belmonte, MD, PhD <sup>a, 1, \*</sup>, Jason J. Nichols, OD, PhD <sup>b, 1</sup>, Stephanie M. Cox, OD <sup>b</sup>,  
James A. Brock, D.Phil <sup>c</sup>, Carolyn G. Begley, OD, MS <sup>d</sup>, David A. Bereiter, PhD <sup>e</sup>,  
Darlene A. Dartt, PhD <sup>f, g</sup>, Anat Galor, MD <sup>h, i</sup>, Pedram Hamrah, MD <sup>j, k</sup>,  
Jason J. Ivanusic, PhD <sup>c</sup>, Deborah S. Jacobs, MD <sup>l</sup>, Nancy A. McNamara, OD, PhD <sup>m, n</sup>,  
Mark I. Rosenblatt, MD, PhD <sup>o</sup>, Fiona Stapleton, MCOptom, PhD <sup>p</sup>,  
James S. Wolffsohn, FCOptom, PhD <sup>q</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Neurociencias de Alicante, University Miguel Hernandez-CSIC, Instituto Fernandez-Vega, Oviedo University, Spain

<sup>b</sup> School of Optometry, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA

<sup>c</sup> Department of Anatomy and Neuroscience, University of Melbourne, Melbourne, Victoria, 3010, Australia

<sup>d</sup> School of Optometry, Indiana University, Bloomington, IN, USA

<sup>e</sup> School of Dentistry, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA

<sup>f</sup> Schepens Eye Research Institute, Massachusetts Eye and Ear, Boston, MA, USA

<sup>g</sup> Department of Ophthalmology, Harvard Medical School, Harvard University, Boston, MA, USA

<sup>h</sup> Surgical Services, Miami Veterans Administration Medical Center, Miami, FL, USA

<sup>i</sup> Bascom Palmer Eye Institute, Department of Ophthalmology, University of Miami, Miami, FL, USA

<sup>j</sup> Cornea Service, New England Eye Center/Tufts Medical Center, Department of Ophthalmology, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA

<sup>k</sup> Center for Translational Ocular Immunology, Tufts Medical Center, Department of Ophthalmology, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA

<sup>l</sup> BostonSight, Needham and Harvard Medical School, MA, USA

<sup>m</sup> School of Optometry and Vision Science Program, University of California, Berkeley, Berkeley, CA, USA

<sup>n</sup> Department of Anatomy, University of California, San Francisco, San Francisco, CA, USA

<sup>o</sup> Department of Ophthalmology and Vision Sciences, Illinois Eye and Ear Infirmary, University of Illinois at Chicago, Chicago, IL, USA

<sup>p</sup> School of Optometry and Vision Science, University of New South Wales, Sydney, Australia

<sup>q</sup> Ophthalmic Research Group, Aston University, Birmingham, UK

### ARTICLE INFO

### 摘要

#### Article history:

Received 30 April 2017

Accepted 1 May 2017

#### 关键词:

疼痛

神经病理性疼痛

干眼病

眼表干燥

周围感觉神经

TRP 通道

寒冷感受器

多模伤害感受器

机械性伤害感受器

脑干三叉神经核团

中枢神经系统

感觉

角膜知觉测量计

活体共聚焦显微镜

眼表的机械、化学和温热刺激由三叉神经节神经元介导，而寒冷温度感受器感受湿度并反射性地刺激基础泪液分泌和眨眼频率。这些神经元投射到脑干三叉神经核团的两个区域：ViVc 能够被眼表湿润度的改变所激活，VcC1 介导眼部疼痛的感觉判断和反射性眨眼。ViVc 眼部神经元投射至控制流泪和自发性眨眼的脑部区域和感觉下丘脑。主泪腺的分泌主要由自主的副交感神经调节，被眼表感觉神经反射性激活。此外，还可通过尚不明确的传出纤维激活杯状细胞的分泌。睑板腺分泌和粘蛋白释放的神经调节通路尚不明确。

在干眼病中，泪液分泌减少引发炎症和周围神经损伤。炎症导致多觉性和机械性伤害感受器神经末梢致敏，以及寒冷温度感受器的活动异常增加，共同引起干燥的感觉和疼痛。长期的炎症和神经损伤改变了离子通道、末梢受体、三叉神经节细胞以及脑干神经元的基因表达，改变它们的兴奋性、连通性和冲动发出。眼部感觉通路长期的分子、结构和功能异常最终将导致眼表感觉迟钝和神经病理性疼痛。疼痛可以通过很多种调查问卷来评估，而角膜神经状态通过知觉测量计和活体共聚焦显微镜来评估。© 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

\* Corresponding author.

E-mail address: [carlos.belmonte@umh.es](mailto:carlos.belmonte@umh.es) (C. Belmonte).

<sup>1</sup> Subcommittee Co-Chair.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.002>

1542-0124/© 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

## 1 简介

TFOS DEWS II 疼痛和感觉小组委员会的目的是强调干眼病 (DED) 伴随不适的神经生理机制。在 2013 年, TFOS 角膜接触镜相关性不适国际工作组发表了一篇神经生理学<sup>[1]</sup>小组委员会报道, 内容包括在动物和人体试验中眼表感觉神经支配的形态学和免疫细胞化学特点的详细描述。此外, 它还描述了在大脑和脊髓不同水平作用于眼部、最终导致可知觉的感觉体验和行为以及自主适应环境和内源性刺激基础的分子、细胞和整合机制。本报告更新了角膜感觉神经元及其周围神经分支的基因和分子特征的新数据, 以及由 DED 发病过程中出现的角膜和结膜病变导致的眼表感觉通路改变的最新研究, 包括免疫与神经之间的交叉联系。针对 DED 知觉性疼痛和不适感觉的心理生理特征和可能的神经机制的新试验和临床数据, 讨论了它们与其他疾病疼痛体验的相同和不同之处。最后, 本报告描述了人类 DED 综合征相关的神经生理学参数的试验和临床研究方法。

因为源自眼表的知觉性疼痛通常没有诊断价值, 眼科使用的“疼痛”一词传统上仅限于少数病理情况。事实上, 大部分常见的威胁视力的眼病的发生和发展过程是不伴有疼痛的<sup>[2]</sup>, 比如开角型青光眼、白内障或视网膜疾病。很多常见的眼表疾病 (过敏性结膜炎、DED) 伴有中度不适的感觉, 但是在临床上的大多数病例中, 一直使用诸如“干燥”、“不适”和“痒”等术语来描述, 而不是直接、明显地与疼痛感觉相关联。直到数十年前, 作为眼病理症状的疼痛这一术语才被用来形容主要伴随于外伤或感染性角膜炎、虹膜睫状体炎、闭角型青光眼和其它疾病<sup>[2]</sup>的感觉。我们对眼痛理解的演变正如同对一般疼痛的理解一样, 后者最初由一位罗马学者 Celsus 描述为炎症的一种体征 (痛) 并自此演变而来<sup>[3]</sup>。

由于屈光手术后疼痛和角膜接触镜佩戴者的“不适”体验, 眼科医生和研究者终于将注意力转移到眼表不适 (有时有明显痛苦的感觉) 的来源和机制。研究范围扩大到 DED 患者的“干燥”感和具有严重眼表症状, 但是裂隙灯检查仅有很少或没有体征的患者。由于产生这些感觉的潜在神经生理机制似乎与其它眼病中眼痛的介导因素相一致, 干眼病的不适感觉作为这一特殊疾病中出现的特定形式的眼痛应该进行研究。

国际疼痛研究协会 (IASP) 将疼痛定义为“一种与实际或潜在组织损伤, 或与这种损伤相关的不适感觉和情绪体验”<sup>[4]</sup>。根据发病机制、持续时间或临床体征, 疼痛被分为多种不同的类型。

伤害性疼痛源自实际或潜在的组织损伤, 并由痛觉感受器的激活引起。痛觉感受器是周围躯体感觉神经系统的感觉受体, 能够转导和编码造成潜在组织损伤的机械伤害、热和化学刺激, 从而发出关于组织损

伤的位置、大小、强度和持续时间的信号。

与痛觉感受器产生的伤害性疼痛不同, IASP 将神经病理性疼痛定义为躯体感觉神经系统病变或疾病引起的疼痛。神经病理性疼痛是一种临床描述, 需要有满足神经学诊断标准<sup>[4]</sup>的明显的躯体感觉神经系统病变或疾病, 其常常被视为病理性疼痛或没有生理价值的疼痛。神经病理性疼痛的分类方式包括发病机制 (例如: 退化、外伤、感染、代谢和毒性) 和解剖 (分为周围和中枢), 是因为这一级别由功能干扰产生的疼痛可能出现在神经轴的不同水平。周围感觉神经损伤 (周围神经病理性疼痛) 的特性决定了异位活动的产生和周围神经末梢以及感觉神经节痛觉神经元的异常兴奋。周围神经病理性疼痛的常见特点是由周围轴突切断、细胞体损伤和/或局部炎症触发基因表达改变<sup>[5]</sup>。由周围神经损伤产生的异常活动可能造成周围至中枢神经系统突触连接的分布和效能发生解剖和功能性的改变, 从而改变疼痛通路上二级或更高级别投射神经元的兴奋性。中枢疼痛通路的兴奋性通过局部小神经胶质细胞激活而进一步增强, 进而破坏来自更高 CNS 区域的下行性调制作用<sup>[6]</sup>。也可能由于病变导致的中枢躯体感觉神经系统结构功能异常而引起中枢神经病理性疼痛, 例如外伤、中风或遗传性疾病。

急性伤害性疼痛是由于对痛觉感受器的高强度刺激产生的, 通常只要刺激因素存在疼痛就会一直持续。与组织损伤或感染相一致的炎症导致免疫系统的激活。炎症介质通过降低激活的阈值和/或增加阈上反应而改变痛觉感受器的正常反应性 (“致敏”), 常常导致自发性放电。炎症性疼痛有自适应性, 在恢复期内提供长期保护作用。疼痛的持续时间超过愈合时间时便成为慢性或持续性疼痛<sup>[7]</sup>。慢性疼痛的定义不精确, 可能持续不少于 1 个月, 或更多情况下长于 6 个月。它的突出特点包括缺乏明确的生理价值和具有常常变成严重和难治性的倾向<sup>[4,7]</sup>。

常常出现的眼痒是一种复杂的不适感觉, 它与疼痛有很多共同点, 但是它的感觉质量和相关的挠痒冲动使它成为一个独特的感觉体验。皮肤试验研究证据表明, 痒是由三叉神经和背根神经节 (DRG) 的感觉神经元周围感觉纤维 (周围神经元) 的特定受体激活引起<sup>[8]</sup>。与痛觉感受器功能不同, 这些感觉神经元常常被分为具有特征性细胞和分子构成以及不同功能感觉通路的化学敏感和机械敏感的痒神经元。尽管引起痒或疼痛的知觉性感觉通路是作用于 CNS 的不同水平, 但是周围痒介导通路与那些传导急性痛觉信号的通路是分开的<sup>[9]</sup>。在皮肤内, 痒痒症伴随于很多不同的慢性皮肤和系统性疾病, 如干燥病 (皮肤干燥)<sup>[10]</sup>, 而眼痒常常是过敏性结膜炎的特异性体征<sup>[11]</sup>。最后, 很重要的是注意上述机制不一定单独出现, 而可能同时出现, 因此对临床医生来说辨别起来具有挑战性。

## 2 正常/或非干眼病的神经生理学特点

### 2.1 眼表生理和化学刺激的周围传入通路

眼及其周围组织可以直接或间接影响三叉神经病理状态从而导致疼痛和发痒。在 DED 中，干燥感是最明显和主要的症状<sup>[12]</sup>，表明眼表痛觉感受器的神经被激活，并在随后继发感觉信息的加工处理。

眼表和上下睑连接区域由三叉神经感觉纤维支配。在这当中，角膜是所有眼部结构中神经支配最丰富的，也是全身表面上皮神经支配最密集的，相比较而言结膜和睑缘的神经密度较前者稀疏。

#### 2.1.1 三叉神经节

**2.1.1.1 眼的神经传入。**支配眼表的感觉神经元的细胞体在三叉神经节 (TG) 的眼和上颌区域<sup>[13-16]</sup>。在大鼠、小鼠、猫和猴中估计约有 50 到 450 个 TG 神经元支配角膜，这约占所有 TG 神经元的 2%<sup>[13,17-19]</sup>。角膜和前部球结膜的感觉神经最初通过眼神经的鼻睫支到达眼部，然后通过睫状长神经和交通支到达睫状神经节。睫状神经节发出包含感觉和自主纤维的睫状短神经。睫状长神经和睫状短神经在眼后部穿过巩膜并向前在脉络膜上腔内走行至眼前节<sup>[20,21]</sup>。睫状神经到达角膜缘后分出多个分支，围绕形成角膜缘神经丛<sup>[22]</sup>。支配角膜和角膜缘结膜的感觉由自主神经纤维从神经丛前部发出。眼神经的滑车上、眶上、滑车下和泪腺支，以及上颌神经的眶内支支配其余的球结膜、整个睑结膜以及睑缘皮肤 (图 1)<sup>[20,23-25]</sup>。

**2.1.1.2 TG 神经元的分子、基因和电生理多样性。**一些研究采用细胞内、整个细胞或钙成像记录研究角膜 TG 神经元的膜特性和离子通道电流。这些研究对麻醉大鼠<sup>[31]</sup>分离 TG 神经元<sup>[26-28]</sup>和体外分离的完整 TG<sup>[29-30]</sup>或体内记录进行。结论是，电生理研究表明角膜感觉神经元是薄髓 (A $\delta$ -型) 或无髓 (C-型)，具有异质的负向和正相的膜特性<sup>[2]</sup>。

支配眼表的 TG 神经元的异质性也体现在分子的细胞标志表达不同，分子的细胞标志在感觉转导和信号传递中具有相关作用，例如瞬时受体电位离子通道 (TRP) 或神经多肽。初级感觉神经元中不同类别、独特的转录程序引起刺激传递和编码特性的特定离子通道的不同表达。这些基因的表达模式也决定了每种感觉神经元谱系中神经末梢高级神经元的中央分布。近年来，通过结合以单细胞 RNA 测序进行转录为基础的神经元分型以及根据大小、刺激模式和神经多肽表达、离子通道或蛋白受体对 DRG 和 TG 神经元进行的感觉表型分型<sup>[32, 33]</sup>，获得了很大的研究进展。这使得感觉神经元的类型被进一步分为很多不同转录

谱、分子标志和功能特性的亚型，其中一些就与病例体征相关<sup>[34]</sup>。这种方法尚未应用于支配眼表的 TG 神经元，但是预期将能够在很大程度上增进对眼部感觉神经元和 DED 中导致的感觉和自主反应之间关系的了解。

#### 2.1.2 角膜的神经支配

**2.1.2.1 轴突的结构和角膜的神经末梢。**在动物中，支配角膜的神经轴突中大约有 20-30%为薄髓 (A $\delta$ )，其余为无髓 (C)<sup>[35,36]</sup>。有髓神经纤维在进入角膜基质 1 毫米内脱髓鞘<sup>[22,37]</sup>。在进入角膜后，神经束支及其与临近束支的吻合支在基质的前三分之一形成基质神经丛<sup>[38]</sup>。基质神经丛最表浅的一层位于前弹力层下，被称为上皮神经丛<sup>[38]</sup>。

进入角膜基质的大部分轴突由上皮神经丛穿过前弹力层并在角膜上皮内终止为无包裹的神经末端<sup>[37]</sup>。小部分的轴突终止在基质内<sup>[38]</sup>，而其它的轴突与角膜基质细胞和巨噬细胞形成紧密的解剖关系<sup>[37, 39]</sup>。角膜上皮的主要神经支配来自 200-500 个主要由角膜周边部和中间区穿过前弹力层的纤细的基质神经束组成<sup>[37,38]</sup>。另外，在周边部角膜上皮直接接受由角膜旁神经丛进入的神经纤维<sup>[38]</sup>。进入上皮后，每条基质神经迅速分成多条神经束在前弹力层和上皮基底细胞之间形成上皮神经纤维。由源自每条基质神经的上皮下神经纤维组成的神经结构被称为上皮索<sup>[40,41]</sup>。各条上皮神经纤维长约 6-8mm，相互平行并与眼表平行<sup>[38]</sup>。人类上皮神经纤维包含多达 40 条的轴索<sup>[42]</sup>，它们在进入上皮前失去雪旺氏细胞的包裹<sup>[37]</sup>。

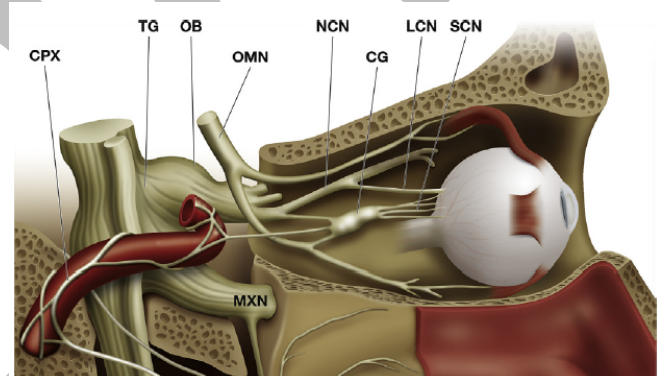


图 1 眼眶内侧观，显示眼的感觉和自主神经支配。为了清晰显示神经未显示泪腺。三叉神经 (TG) 眼支 (OB) 的鼻睫神经支 (NCN) 发出睫状长 (LCN) 和短 (SCN) 神经至眼球。在本图中额神经 (FN) 和泪腺神经 (LN) 显示为横断面。来自颈上神经节的交感纤维在颈动脉神经丛 (CPX) 中走行，而睫状神经节 (CG) 和翼腭神经节的副交感分支加入到睫状短神经内。OMN: 动眼神经。MXN: 上颌神经。改自 Netter, F, 人体解剖学图谱, 第二版。Icon 学习系统, 1997。



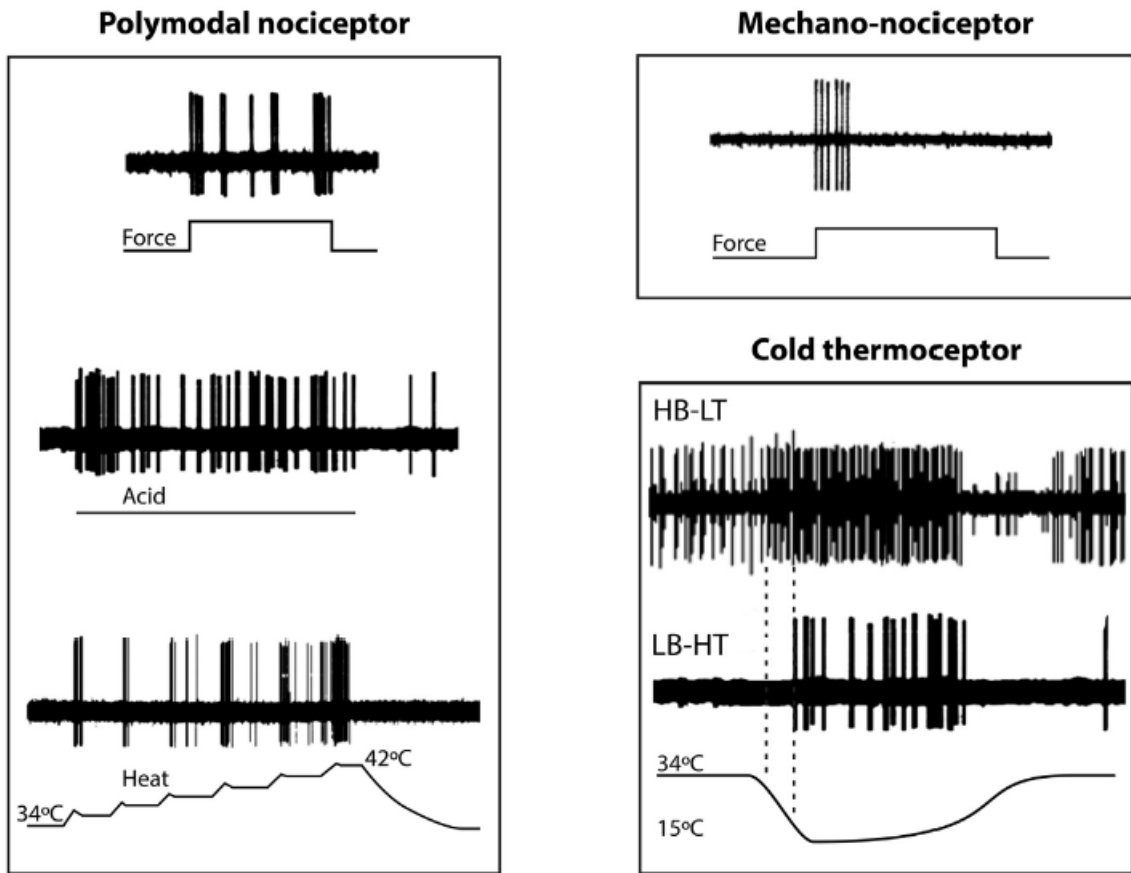
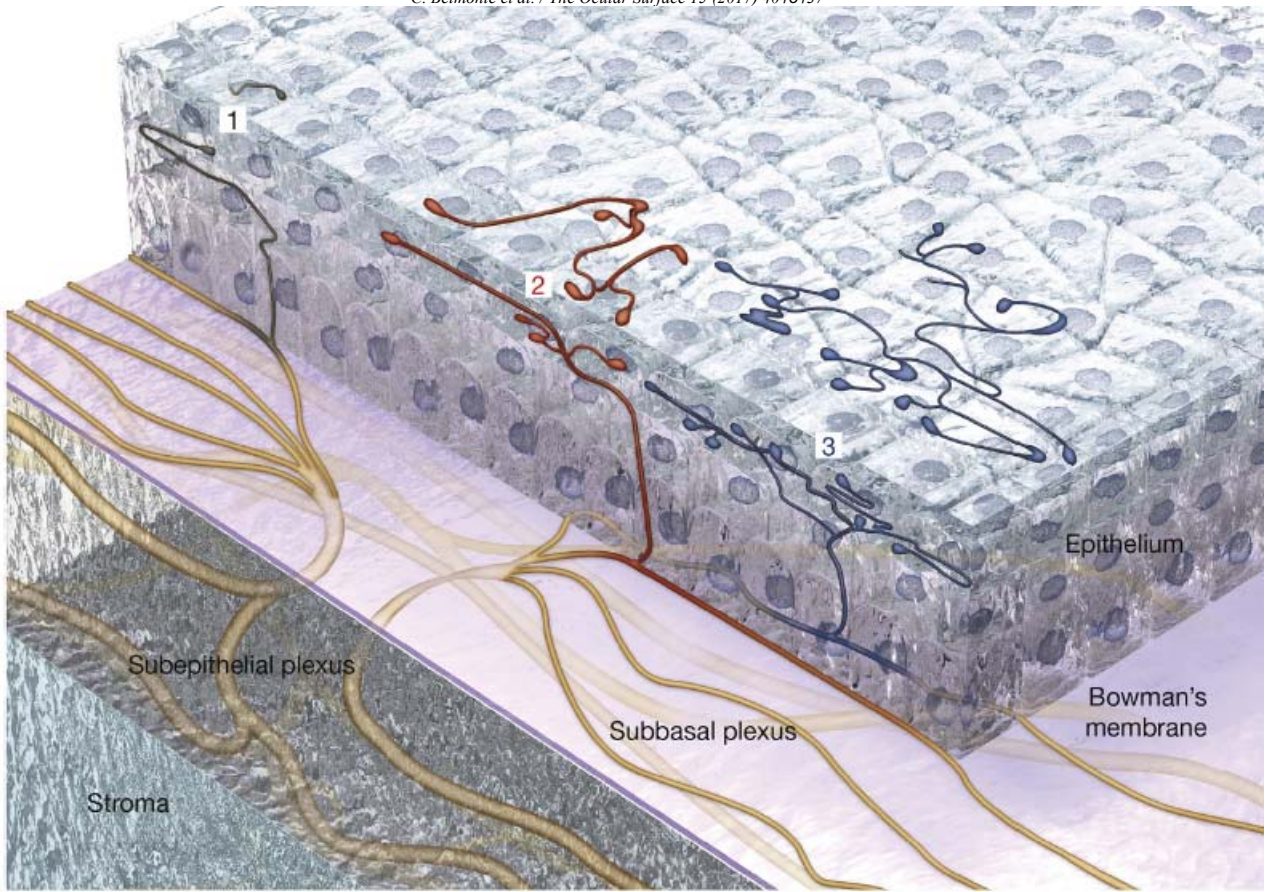


图. 2 大鼠角膜上皮浅层神经末梢重建显示了简单 (1, 黑色), 分支 (2, 红色) 和复杂 (3, 蓝色) 的神经末梢示例, 以及不同功能类型的角膜神经末梢对其特定刺激反应的脉冲活动。(改自 Ivanusic 等,[48]Gallar 等.[61]和 Belmonte 等[59,60])。

相邻的上皮素大面积相互吻合形成一个致密的网状上皮神经丛。这一神经丛组成人类角膜神经支配的最致密层，能够通过活体共聚焦显微镜 (IVCM) 观察并量化其神经密度<sup>[43,44]</sup>。这一方法能够评估 DED、糖尿病、圆锥角膜、疱疹病毒感染，以及正常老化对角膜神经支配的影响 (详见 6.3.2 章节)。整体来看，人类上皮神经丛的神经纤维形成涡旋样外观或“漩涡”<sup>[38,43,45]</sup>，它的中心位于角膜顶点鼻下方约 2-3mm。上皮神经纤维的这种涡旋样外观也见于其它的一些哺乳动物，包括大鼠和小鼠<sup>[46-48]</sup>。

每条上皮神经纤维发出分布于角膜上皮全层的无数支上皮内末梢<sup>[38,40,48]</sup>。一些轴突在上皮基底膜内形成小扣样末梢。那些在上皮浅层内的末梢由上皮神经纤维垂直发出并向上至距离上皮表面数微米内，它们的末梢能够根据其分支模式描述为简单、正常或复杂三种形态 (图 2)<sup>[48]</sup>。在离开上皮神经后，简单末梢不发出分支并以单球模式终止于上皮鳞状细胞层内或层下。正常末梢在上皮鳞状细胞层内或下分支，并在距离表面达 100um 处形成一定数量 (通常 3-4) 的与表面平行的神经纤维。每个分支以类似于简单末梢的单球样膨大终止。形成复杂末梢的轴突开始在角膜翼状细胞层内分支并形成一簇高度分支化并终止于翼状和鳞状细胞层的纤维。复杂末梢的众多分支中的每一个分支都有多球末端，通常比简单和正常末梢的末端更大。

上皮神经末梢的分支不是静态的结构，它不断地进行结构重建<sup>[49]</sup>。这通常发生于健康的角膜，因为角膜上皮细胞不停地更新 (几日之内完成全部更新)。当基质和/或上皮神经的分支由于外伤或疾病而受到损伤，也会发生轴突的重生以填充神经组织<sup>[50]</sup>。角膜手术 (白内障、屈光矫正、青光眼) 中不可避免的会伴随有神经损伤，继而根据损伤的位置和范围发生不同程度的再生<sup>[51]</sup>。神经损伤常常伴于代谢性疾病 (如糖尿病) 和病毒、寄生虫或细菌感染<sup>[52-54]</sup>。

**2.1.2.2 角膜感觉神经的分子学和功能特点。**支配角膜的单一感觉神经的电生理记录显示了眼感觉神经元存在不同类型。广义上可以分为多觉性伤害感受器神经元、寒冷性温度感受器神经元和选择性机械性伤害感受器神经元<sup>[55-57]</sup>。现在至少在动物中有明显的证据表明，这三种广义的分类可以通过它们的分子表型和形态来区分<sup>[36,48,58]</sup>。在角膜上皮内神经末梢水平和 TG 角膜感觉神经元内都有分子异质性。

**2.1.2.2.1 多觉性伤害感受器。**支配角膜的大部分感觉神经纤维是多觉性伤害感受器。它们能够被广泛的刺激强度所激活，包括有害的机械力、热和化学性刺激等。它们也对受损角膜组织和移行的炎症细胞释放或角膜缘血管渗出的内源性化学介质敏感<sup>[59-62]</sup>。多觉性伤害感受器的机械性阈值稍低于纯机械性伤

害性感受器 (详见下文)，对持续的角膜机械性压力有一个持续的释放反应<sup>[55]</sup>。当受到热刺激时，它们在 37°C 以上开始激活<sup>[61]</sup>。我们所知道的一些化学制剂能够兴奋其它组织 (例如，前列腺素、缓激肽、辣椒素) 的多觉性伤害感受器<sup>[60-62,65-67]</sup>，pH 5.0-6.5 的酸性溶液或含有的 CO<sub>2</sub> 气体喷射 (在角膜表面形成碳酸) 也能够激活多觉性伤害感受器<sup>[59-61,63,64]</sup> (图 2)。角膜多觉性伤害感受器能够被反复的有害性热刺激和炎症介质所激活<sup>[59-61]</sup>，这已经在动物过敏性角结膜炎中被证实<sup>[68]</sup>。在心理生理学研究中，酸性刺激 (空气中 0-80% 的 CO<sub>2</sub>) 激活角膜多觉性伤害感受器从而引起针刺和烧灼样疼痛感觉<sup>[64,66]</sup>。

在多觉性伤害感受器中，TRP 离子通道亚家族 V 成员 1 (TRPV1) 对感觉传导很重要，它作为这类细胞的分子标识被广泛应用。它被辣椒素、低 pH 值 (pH6)、有害性热刺激 (>42 °C)<sup>[69-71]</sup> 和高渗透压激活<sup>[72]</sup>。TRPV1 敲除大鼠对这些刺激的反应发生改变，在炎症时的热超敏反应降低<sup>[69]</sup>。辣椒素激活角膜多觉性伤害感受器<sup>[60,65,73]</sup>，会对人眼造成疼痛<sup>[74,75]</sup>。热、质子和炎症介质引起的 TRPV1 激活从而增强多觉性伤害感受器的兴奋性<sup>[76]</sup>。

在小鼠和豚鼠的 TG 中，相当一部分比例 (25-45%) 的角膜传入神经元表达 TRPV1<sup>[58,77,78]</sup>。表达 TRPV1 的角膜传入神经元不表达 Piezo2 (低阈值机械性感受器的推测标识<sup>[36]</sup>，详见下文) 仅 ~6% 共同表达 TRP 离子通道亚家族 M 成员 8 (TRPM8) 通道 (寒冷性温度感受器的推测标识，详见下文)<sup>[58]</sup>。可能共同表达 TRPV1 和 TRPM8 的神经元群代表了一组对有害热刺激反应而对寒冷性温度感受器神经元不反应的亚群<sup>[79]</sup>。TRPV1 也在角膜上皮内神经末梢表达<sup>[58,77,78]</sup>。值得注意的是，TRPV1 的表达不限于眼的神经组织，也在角膜不同层面的组织细胞中被发现<sup>[80]</sup>。细胞中 TRPV1 的激活是否引起角膜神经激活尚不明确。

其它的传感器通道似乎也有助于角膜多觉性伤害感受器的化学敏感性。它们中的一部分，在用辣椒素受体阻断剂完全阻断辣椒素诱导的 TRPV1 通道激活后仍保持对酸性刺激的敏感性<sup>[65,68]</sup>。可能的解释是酸性一感觉离子通道 (ASIC) 的表达，因为 ASIC 阻断剂能够阻断角膜多觉性伤害感受器对 pH 值为 6.6 的溶液的反应<sup>[27]</sup>。TRP 离子通道亚家族 V 成员 1 (TRPV1) 是一个非常协调的化学感受器通道<sup>[81,82]</sup>。TRPA1 在 TG 中表达，眼部滴用选择性 TRPA1 拮抗剂引起三叉神经脑干神经元的神经激活，在动物 DED 模型中更明显<sup>[83]</sup>。TRPA1 的激活对炎症介质所造成的多觉性伤害感受器兴奋性增强的作用似乎低于 TRPV1<sup>[68]</sup>。



证据表明角膜内存在多觉性伤害感受器的多个亚群, 具有不同的分子表型、神经末梢形态和上皮分布方式。在豚鼠的角膜上皮中, 表达 TRPV1 的神经末梢可以分为三个群<sup>[58]</sup>。其中一群出现在鳞状上皮层的分支末梢中。这些末梢不含有降血钙素基因相关多肽 (CGRP), 但是它们表达神经胶质细胞系来源的神经营养因子家族受体  $\alpha 3$  (GFR $\alpha 3$ )。另外的两群终止于简单末梢, 一群在翼状细胞层, 另外一群在基底膜下神经丛。终止在翼状细胞层的神经末梢包含 CGRP 和 GFR $\alpha 3$ , 而终止在基底膜下神经丛的神经末梢表达 CGRP, 不表达 GFR $\alpha 3$ 。重点是, 这些神经元的分子表型在上皮神经末梢水平和它们在 TG 的体细胞水平保持不变<sup>[58]</sup>。角膜多觉性伤害感受器的分子异质性是否反应在不同的功能上尚不明确。一些多觉性伤害感受器内含有的神经多肽 (P 物质和 CGRP) 可以引起炎症反应 (“神经源性炎症”)<sup>[84]</sup>, 并能够激活上皮细胞增殖、迁移、粘附和分化的细胞通路而促进角膜上皮的维持和生理性更新<sup>[85-88]</sup>。因此, 肽能的多觉性伤害感受器可能在角膜完整性保持中起重要作用。越来越多的证据表明 GFR $\alpha 3$  信号参与周围感觉神经元的致敏, TRPV1 离子通道也参与此过程<sup>[89-92]</sup>。

**2.1.2.2.2 寒冷温度觉感受器。**寒冷温度觉感受器占角膜感觉神经元群总数的 10-15%。在接近眼表的恒定温度 (34-35°C) 下, 大多数角膜寒冷温度觉感受器纤维持续产生动作电位, 它们的活动分别通过中度降温和升温而增加或减少。<sup>[60,61,93-95]</sup>因此与身体其它组织中典型的寒冷温度觉感受器相似, 这群寒冷温度觉感受器被命名为高背景、低阈值 (HB-LT) 角膜寒冷温度觉感受器<sup>[96]</sup>。HB-LT 寒冷温度觉感受器在不同的恒定温度下活性改变, 且更容易被温度的动态变化而强烈调节<sup>[28,61]</sup>。在降温和升温时, HB-LT 寒冷温度觉感受器产生的动作电位幅度改变强烈依赖于温度改变的速率<sup>[94,95]</sup>。HB-LT 寒冷温度觉感受器通过脉冲频率很准确地发现并编码温度变化强度, 对 0.5°C 摄氏度或更小的温度变化起反应<sup>[61,96-98]</sup>, 可以解释眼表温度降低 1-2°C 所带来的降温感觉 (图 2)。

除了感受温度的变化, HB-LT 角膜寒冷温度觉感受器还能够感受轻度至中度的渗透压变化<sup>[61,67,97,100,101]</sup>。在恒定的温度下, 渗透压增加能加速这些感受器动作电位的产生。在大鼠的角膜中, 当渗透压由 310 mOsm/L (控制组) 升高至 340 mOsm/L 时寒冷温度觉感受器的活动性显著增加<sup>[67]</sup>。当通过添加 NaCl<sup>[67,97,102,103]</sup>或添加甘露醇或蔗糖<sup>[97,101,103,104]</sup>使溶液变为高渗性时能够观察到这种神经活动的调节。因此, 神经活动的调节是由于渗透压的改变而不是离子组成的改变, 尽管如此, 不能排除由高钠离子浓度产生的额外直接表面电荷效果。HB-LT 角膜寒冷温度觉感受器的活动也被低渗透压溶液所抑制<sup>[101]</sup>。这一结果表明在基础状态下泪膜渗透压对寒冷温度觉感受器产生刺激使其保持神经活动<sup>[67,105]</sup>。

TRPM8 是一种能够被降温和薄荷醇激活的离子通道, 它对寒冷感觉很重要<sup>[98,106,107]</sup>, 包括寒冷痛觉

<sup>[108]</sup>。近期的一项研究表明高于 200 mOsmol/l 的渗透压激活 TRPM8 通道<sup>[101]</sup>。渗透压导致表达 TRPM8 改变相关的细胞敏感性不同与大鼠角膜的寒冷温度觉感受器很相似<sup>[101]</sup>。在 TRPM8 敲除大鼠, 没有在角膜中发现进行高水平 HB-LT 寒冷温度觉感受器特征性神经活动的神经末梢<sup>[98]</sup>。另外, 在野生型大鼠中, 使用 BCTC (N-(4-叔丁基苯基)-4-(3-氯吡啶-2-基)四氢吡嗪-1(2H)-羧基-酰胺——一种 TRPM8 拮抗剂) 阻断 TRPM8 使 HB-LT 寒冷温度觉感受器的活动减少或消失, 并抑制它们对降温的反应<sup>[98]</sup>。综上研究结果表明在角膜的 HB-LT 寒冷温度觉感受器中 TRPM8 通道传导寒冷和渗透压刺激, 并能够产生背景去极化电流驱动它们的神经活动性。寒冷温度觉感受器的这一亚群还明显表达过极化—激活循环期间核苷酸调节 (HCN) 通道, 它调节去极化电流从而使 HB-LT 寒冷温度觉感受器的规则峰一致<sup>[109]</sup>。

尽管大多数的 (约 70%) 角膜寒冷温度觉感受器属于 HB-LT 型, 寒冷敏感的角膜神经纤维有一亚群 (30%) 在基础温度、稍高的温度阈值 (激活需要温度下降 >4°C) 下有很低的活动、对降温反应弱<sup>[104,110]</sup>, 故将其称为低背景、高阈值 (LB-HT) 寒冷温度觉感受器<sup>[110]</sup> (图 2)。

在 TG 中, 约有 10-20% 的角膜传入神经元表达 TRPM8<sup>[36,48,58]</sup>。分离的表达寒冷温度觉感受器的三叉神经元表现出广泛的温度和薄荷醇阈值<sup>[111]</sup>。寒冷温度觉感受器神经元和周围神经末梢阈值的不同是由于 TRPM8 的表达不同, 以及与寒冷引起的去极化活动相反的寒冷敏感性缓慢去激活 K<sup>+</sup>通道<sup>[111,112]</sup>。

在形态学上, 角膜上皮内表达 TRPM8 的神经末梢几乎都是复杂类型, 且在上皮的翼状和鳞状细胞层内均有轴突末梢<sup>[48]</sup>。含有 TRPM8 的大鼠角膜上皮内表达绿色荧光蛋白的神经末梢也有相似的复杂形态<sup>[98]</sup>, 这更确定了此种形态末梢与寒冷温度觉感受器相关。

**2.1.2.2.3 机械性伤害感受器。**在电生理研究中, 支配角膜的大约 20-30% 的周边轴突是选择性机械性伤害感受器, 它仅对接近损伤角膜上皮细胞强度的机械力有反应<sup>[60,62]</sup>。这类感受器的传导速度在 A $\delta$  纤维范围内, 并对短暂或持续存在于角膜表面的压力发出一个或数个神经脉冲, 而且常常发生于刺激已去除时<sup>[60,62]</sup>。因此, 机械性伤害感受器是对刺激发出很有限的信号 (刺激的程度和持续时间) 的阶段性感觉感受器 (图 2)。相比较而言, 角膜机械性伤害感受器激活需要的机械力阈值 (约为 0.6 mN) 低于皮肤纤维机械性伤害感受器激活所需要的机械力阈值, 但是高于角膜多觉性伤害性感受器激活所需要的阈值力<sup>[55]</sup>。角膜机械性伤害感受器可能负责由角膜表面接触或划伤引起的即刻、尖锐感觉的疼痛。反复出现的轻微刺激可以急性致敏角膜机械性伤害感受器, 然而研究证据表明在过敏性角膜结膜炎时它们的机械性阈值瞬间降低<sup>[68]</sup>。

近期, 在一些 DRG 和 TG 感觉神经元中发现了一种新的对机械力敏感的离子通道 Piezo2<sup>[36,113-115]</sup>。目前为止, 还没有在角膜的上皮神经末梢发现 Piezo2 的表达。然而, 原位杂交检查发现 Piezo2 的表达约占 TG 角膜感觉神经元的 30%<sup>[36,58]</sup>。表达 Piezo2 的角膜感觉神经元不表达 TRPV1、CGRP 和/或 TRPM8, 因此不可能成为角膜多觉性伤害性感受器或寒冷温度觉感受器<sup>[36,58]</sup>。它们是中至大号的神经元并表达 NF200 (有髓神经元的标识), 这与它们的分类一致, 即薄髓 A $\delta$  纤维神经元。因此 Piezo2 似乎是角膜机械性伤害感受器的标识。

免疫标记和/或原位杂交技术观察到在 TG 中大约有 80% 的角膜传入神经元表达 TRPV1、TRPM8 或 Piezo2<sup>[58]</sup>。有用的证据表明 TRAI 通道也在一些表达 TRPV1 的角膜多觉性伤害性感受器神经纤维表达<sup>[110,116]</sup>, 但是仍缺乏 TG 角膜神经元或神经末梢的免疫组织化学证据。余下的 20% 角膜传入神经元仍不明确。可能角膜传入神经元的三种功能性亚群中的一些成员在正常情况下不表达它们相应的分子标识, 但是在病理情况下 (例如炎症) 开始更新表达。这可能与所谓的“沉默的伤害性感受器”相一致, 在正常情况下不被任何刺激激活, 但是在炎症反应发生以后, 对一种或更多的刺激类型敏感<sup>[117]</sup>。或者, 可能未被命名的神经元代表了另一种尚未被确定的角膜传入神经元亚群, 或者是不表达 TRPV1 的多觉性伤害性感受器。

**2.1.2.3 胞体和末梢功能特性之间的对应关系。** TG 中角膜神经末梢不同的功能特征和它们胞体的电生理特性之间的对应关系仍不完全明确。支配角膜的大部分 A $\delta$  纤维神经元和几乎所有的 C 纤维神经元具有在下降期转折 (波峰) 的长动作电位<sup>[29,30]</sup>, 并且表现出对电压门控 Na<sup>+</sup> (NaV) 通道阻滞剂河豚毒素 (TTX) 部分或完全抵抗, 反映了角膜伤害性感受器神经元典型的 TTX-抵抗 NaV 通道的表达<sup>[118]</sup>。另外, 具有这些特性的神经元被辣椒素、低 pH 值、热和机械刺激去极化, 因此可能对应多觉性伤害性感受器类型 (详见 2.1.2.2.1 部分)。另一组不同的神经元表现为无波峰的快动作电位, 可以被 TTX 所阻滞, 并对机械性刺激产生时相反反应, 因此与机械性伤害感受器相似 (详见 2.1.2.2.3)。最后, 更少的神经元表现为一个相对快的动作电位, 不伴有或伴有一个很小的下降期平台、高输入抵抗和对去极化脉冲的紧张反应。它们能够被寒冷和薄荷醇去极化, 据推测为寒冷温度觉感受器神经元<sup>[29,31,112]</sup> (详见 2.1.2.2.2)。

### 2.1.3 结膜和睑缘的感觉神经支配

**2.1.3.1 结膜和睑缘的感觉轴突和末梢形态。** 与角膜相比较, 对结膜和睑缘的感觉神经支配了解更少。结膜的感觉神经元有小直径有髓鞘和无髓鞘轴突, 大部分周边末梢无包膜 (自由末梢), 并且常常含有 CGRP 和/或 P 物质 (多肽能感觉神经元的标识)<sup>[23,119-125]</sup>。在结膜内, 多肽能自由神经末梢大部分位于基质血管周围, 但是也能够在上皮或睑板腺腺泡周围和淋巴滤泡内发现<sup>[15,121-123,125]</sup>。目前尚未发现支配结膜的非多肽能感觉神经元。仅有一篇报告提到了结膜有髓鞘轴突相关的复杂细胞末梢<sup>[126]</sup>。它们大部分位于人类角膜缘结膜周围, 形态学上与 Krause 末梢相似。

在睑缘, 感觉神经末梢的形态更加多样, 包括丰富的 Meissner 小体, Merkel 盘末梢以及皮肤和上皮内自由神经末梢<sup>[120]</sup>。另外, 在睫毛周围有复杂的尖形、圆形 Ruffini, Merkel 和自由神经末梢<sup>[120]</sup>。许多这种类型的末梢特定识别非常低强度的机械性刺激, 因此解释了为什么睑缘的机械力阈值等于或低于角膜<sup>[127]</sup>。支配睑缘的感觉神经元的分子表型尚不清楚。

**2.1.3.2 结膜感觉神经支配的功能特点。** 仅有一个直接研究了支配球结膜和睑结膜的感觉神经的特点<sup>[128]</sup>。在支配豚鼠结膜的鼻睫神经轴突中, 53% 的轴突仅被机械性刺激激活 (机械感受单元), 41% 的轴突被机械性刺激、热和刺激性化学物质所激活 (多觉型单元), 5% 的轴突选择性地被降温激活 (寒冷感觉单元)。因此结膜感觉神经的反应特点与角膜相似。确实, 在猫中, 一些角膜 A $\delta$  纤维机械感受器和多觉型感受器的接受范围扩大到包括角膜缘和周围球结膜的表层巩膜组织<sup>[60]</sup>。在猫的表层巩膜组织中, 也含有寒冷温度觉感受器<sup>[61]</sup>。与这些研究结果一致, 人类心理生理学研究表明结膜对机械性、酸性和降温刺激敏感<sup>[99,129,130]</sup>。

角膜和结膜对机械力或酸性刺激敏感性的对比表明, 结膜对两种刺激的敏感性更低<sup>[129,130]</sup>。我们尚不明确支配球结膜和睑结膜的感觉神经反应特点之间的差异。在人类的结膜中, 使用低和中度的机械力刺激产生最小的刺激, 但是其程度能够检测到<sup>[99]</sup>。这一发现与含有产生无害感觉的低阈值的机械性感受器的结膜相似。更强的机械性刺激产生刺激和疼痛感, 但是它们的程度要低于同样的刺激应用于角膜所产生的感觉<sup>[99]</sup>。结膜酸性刺激引起的结膜多觉性伤害感受器仅造成刺激和疼痛<sup>[99]</sup>。与角膜不同, 在结膜中, 降温刺激产生单纯的寒冷感觉<sup>[99]</sup>。

支配睑缘的感觉神经元的特征尚无电生理研究报道。

### 2.1.4 眼感觉神经元对感觉眼部湿润度的作用

陆上动物的眼表, 包括人类, 暴露于环境湿度和温度的不断变化中可能达到极值<sup>[131]</sup>。在舒适的环境下这些改变不易注意到, 然而它们仍然可能导致泪膜以及角膜和结膜上皮细胞最外层的微小改变<sup>[132]</sup>, 成为眼表神经末梢的潜在刺激来源。

**2.1.4.1 寒冷温度觉感受器。**相当多的证据显示有两类寒冷温度觉感受器 (HB-LT 和 LB-HT), 两者均参与调节泪液形成以保持眼表湿润, 并引起由眼表过度干燥造成的急性刺激感<sup>[133]</sup>。角膜 HB-LT 寒冷温度觉感受器对温度和渗透压相对小变化的感知能力说明它的主要作用可能是感受蒸发造成的泪膜变化, 而蒸发是泪膜变薄的主要原因<sup>[134]</sup>。在人类的眨眼过程中, 角膜表面的温度在不到 1 秒的时间内上升 0.5–1.0°C, 然后在眨眼之间主要由于蒸发性泪液降温而下降 ~0.05°C/s<sup>[135–138]</sup>。在豚鼠的角膜中, 当角膜的温度以 ~0.2°C/s 的速度增加 1°C 时, HB-LT 寒冷温度觉感受器的活动性减少约 50%<sup>[95]</sup>。在眨眼的过程中, 角膜表面的温度升高更快, 因此推测这会强烈抑制寒冷温度觉感受器的活动。在升温和降温的周期中, 当降温开始时寒冷温度觉感受器的活动很快增加<sup>[95]</sup>。另外, 蒸发造成的泪膜渗透性增加将会增加寒冷感受器的活动<sup>[67]</sup>。因此, 可以推测 HB-LT 寒冷温度觉感受器的活动性将会被眨眼产生的泪膜周期性变化所强烈调节。

在与感知泪膜变化中的作用相一致, 角膜 HB-LT 寒冷温度觉感受器能够强烈地被冷却眼表和增加泪膜渗透性的干燥性刺激所激活<sup>[79,97,104,133]</sup>, 这与寒冷温度觉感受器参与眨眼控制反射和基础泪膜分泌的假设一致<sup>[139]</sup>。支持这个假设的证据是, 与野生型动物相比较, TRPM8 敲除的大鼠的眨眼和基础泪液分泌水平均减少<sup>[98,101]</sup>, 然而低浓度 TRPM8 激动剂薄荷醇能够增加野生型大鼠的泪液分泌, 但是对 TRPM8 敲除大鼠无效<sup>[140]</sup>。薄荷醇也能够在豚鼠刺激泪液分泌<sup>[28]</sup>。重点是, 在这些动物试验中, 刺激泪液生成的薄荷醇浓度没有引起有害化学刺激激活的多觉性伤害性感受器相关的疼痛反应行为 (揉眼和眼睑闭合)。在动物中升高环境温度抑制寒冷温度觉感受器的活动性, 在人类研究中 (~43°C), 它引起基础泪液形成减少<sup>[98]</sup>。综上研究结果, 角膜 HB-LT 寒冷温度觉感受器在提供眼表干燥水平信息和基础眨眼及泪液分泌的反射调节中起作用。有人提出角膜寒冷温度觉感受器的功能异常可能与 DED 的发病机制相关<sup>[28,98,139]</sup>, 但是尚需进一步研究。

寒冷温度觉感受器的选择性激活也引起人类的知觉性感觉。在心理生理学研究中, 角膜表面降温 1–2°C 引起降温的感觉, 而角膜表面温度降低 4–5°C 引起刺激的感觉<sup>[64,99]</sup>。相似的, 人类暴露于薄荷醇蒸汽使泪液中其浓度增加至 ~5μM 引起降温的感觉, 而暴露于更高浓度的薄荷醇蒸汽使浓度增加至 ~40μM 引起刺激<sup>[28]</sup>。在豚鼠研究中, 薄荷醇浓度增加至 200μM 时增加了寒冷温度觉感受器的活动性, 但是不激活多觉性伤害感受器<sup>[28]</sup>。更高温度阈值的寒冷温度觉感受

器 (LB-HT 寒冷温度觉感受器, 详见 2.1.2.4) 的参与可能解释为什么寒冷温度觉感受器受弱刺激导致降温的感觉, 而更强的刺激引起刺激的感觉。这一证据表明在眼表过度干燥时寒冷温度觉感受器被强烈激活而引起刺激的感觉<sup>[139]</sup>。

**2.1.4.2 多觉型和机械性伤害感受器。**在麻醉动物的完整眼睛中<sup>[60, 61]</sup>, 结膜和角膜机械伤害感受器和多觉型神经元的自发神经冲动没有活动或频率非常低, 表明这些类型的细胞在静息状态下不发出信号。角膜多觉型感受器对无害的降温敏感, 尽管它们被高渗透压的溶液激活<sup>[61,67]</sup>。然而, 与寒冷温度觉感受器相比较, 渗透压增加引起的多觉型神经元的敏感性增加更少, 激活阈值约为 600 mOsm/L<sup>[67]</sup>。因此, 它们不可能在正常情况下被这种刺激所激活。由泪膜破裂和干燥造成的角膜表面的机械性压力增加有可能通过多觉型感受器和机械性伤害感受器所接受<sup>[141]</sup>。另外伴随泪膜破裂发生的泪膜渗透压显著增加<sup>[142]</sup>可能足以激活多觉型感受器, 进而造成眼表急性、过度干燥的眼部不适症状。

## 2.2 初级感觉神经元和免疫系统之间的相互作用

传统上认为神经系统和免疫系统是相互独立的, 具有各自不同的功能, 很少相互联系。总的来说, 组织损伤后发生的炎症反应包括肥大细胞和归巢免疫细胞的激活, 后者在角膜中为树突状细胞 (DC), 在 CNS 为小胶质细胞, 除此之外还有损伤部位的循环免疫细胞 (中性粒细胞、淋巴细胞和巨噬细胞) 浸润。这些免疫细胞一起中和感染性病原体并促进组织修复。组织损伤后, 周边感觉神经元传导传输组织损伤的信息以激活感觉和反射反应。另外, 在周边, 一些感觉神经释放神经多肽与免疫细胞和其他组织成分相互作用以引发和传播炎症 (神经源性炎症)<sup>[57]</sup>。相反, 近期研究证据表明神经和免疫系统之间有着显著和复杂的相互作用, 包括周边和中枢神经系统<sup>[143,144]</sup>。神经-免疫对话可能在组织损伤和感染后的眼部稳态中起着重要的作用 (详见第 5 部分)。

作为一种持续与外界接触的组织, 为了保持透明性和保留视力, 角膜进化成为一个免疫赦免的区域<sup>[145]</sup>。因此, 为了避免炎症反应, 局部免疫系统被复杂的调节机制活跃地控制, 这对于避免组织受到感染物质损伤很必要, 但是可能导致角膜瘢痕和视力下降。角膜免疫赦免的基础有多个, 包括缺乏血管和淋巴管、缺乏抗原呈递细胞 (APC)、组织相容性复合物 (MHC)<sup>[146]</sup>以及神经多肽和免疫调节因子的表达低或减少。近期研究表明感觉神经通过抑制适应性免疫反应, 阻止血管和淋巴管的生成, 以及促炎细胞因子的表达而保持免疫耐受, 从而有助于保持角膜的免疫赦免<sup>[147]</sup>。在角膜内, 归巢骨髓 (BM) 源性细胞和角膜神经之间紧密的位置关系已经确立<sup>[39,144,147–151]</sup>。归巢角膜巨噬细胞与角膜中央上皮细胞下神经丛, 以及角膜缘和基质内包裹的神经束的 10 种不同的轴突有紧密接触<sup>[150]</sup>。

角膜内的肽能多觉性伤害感受器末梢包含感觉神经多肽 P 物质和 CGRP<sup>[19]</sup>，它们在阻止损伤后诱发神经源性炎症反应具有重要作用<sup>[56]</sup>。这是因为肽能伤害性感受器的周围轴突末梢高度分支，且一条神经末梢分支产生的动作电位既向脑干中央传输也逆向向其它的神经末梢分支传输，进而引起 CGRP 和 P 物质的释放（称作“轴突反射”）。这些神经多肽局部作用于角膜周边血管和归巢及浸润免疫细胞，将组织损伤引起的炎症反应传播并扩散<sup>[52]</sup>。CGRP 和 P 物质也有助于保持角膜的免疫赦免；CGRP 具有免疫抑制作用，而 P 物质作为一个独特的促炎神经多肽<sup>[153,154]</sup>。成熟和未成熟的 DC 表达 CGRP1 型受体<sup>[155]</sup>，这些受体的信号传递降低 HLA-DR（人类白细胞抗原-抗原 D 相关）和共刺激标识分子的表达。因此，CGRP 的释放抑制抗原的呈递<sup>[156]</sup>并降低抗原反应性的 T 细胞增殖<sup>[155]</sup>。另外，CGRP 能够向周围神经吸引 DC，更高的浓度导致它们活动的下降<sup>[157]</sup>。相反的，P 物质水平的升高使调节性 T 细胞失效，往往会抑制免疫反应过程中免疫细胞的活性<sup>[158]</sup>。这些观察表明感觉神经多肽在正常环境下保持角膜免疫赦免的重要性。然而，CGRP 和 P 物质在 DED 眼表的神经-免疫对话中的作用尚不明确。其它的神经多肽（胆囊收缩素，胃泌素）也在角膜和 TG 神经元中被发现<sup>[159]</sup>。然而，它们的功能作用仍不了解。

趋动蛋白（FKN，也称趋化因子（C-X3-C 基序）配体 1（CX3CL1））是一种结构独特的 CX3C 类趋化细胞因子，由初级神经元产生<sup>[160]</sup>。与其它的非选择性细胞因子不同，它只与它的受体 CX3CR1 结合，后者由感觉神经节星形胶质细胞和白细胞所表达<sup>[161]</sup>，是免疫细胞的趋化物<sup>[162,163]</sup>。越来越多的证据支持 FKN/CX3CR1 信号传导在保持稳态中起作用，它的扰乱导致炎症反应的产生<sup>[164]</sup>。在角膜中已经证实 FKN 信号传导使假定的巨噬细胞和表达 II 类 MHC 的 DC 吸引向角膜上皮<sup>[165]</sup>。另外，损伤后角膜基质内巨噬细胞与神经的分离部分依赖性于 CX3CR1<sup>[39]</sup>。有意思的是，尽管健康患者的泪液中不存在 FKN 在 DED 患者中却是上调的<sup>[166]</sup>。

最后，神经元和免疫细胞之间的对话有助于保持周围神经的完整性并且影响再生和退化过程。在人类，感染性角膜炎的角膜中归巢和浸润免疫细胞数量的增加与角膜中央上皮神经从数量的减少高度相关，表明了因果关系<sup>[148]</sup>。相反，T 细胞依赖炎症链包括 IL-17、中性粒细胞、血小板和血管内皮生长因子（VEGF）-A 的激活增强角膜神经的再生<sup>[167]</sup>。另外，细胞因子促红细胞生成素（EPO）作用于先天修复受体（IRR）激活抗炎和组织修复通路，促进愈合和组织修复，以及受损伤的周围感觉神经的修复<sup>[168]</sup>。

神经生长因子（NGF）对周围神经元的生长和维

持十分必要。角膜中存在多种类型的细胞，包括上皮、内皮、基质和表达 NGF 和/或 NGF 受体 TrkA 和 p75NTR 的神经。同样，NGF 也在角膜一些不同亚型的 BM 源性细胞中表达<sup>[151,169,170]</sup>。另外一组可能介导角膜免疫系统和神经系统之间对话的分子调节剂是“免疫信号素家族”（例如，信号素 3A、4A、4D、6D 和 7A）。不同于很多作为排斥轴突导向因子的传统信号素，“免疫信号素家族”调节免疫细胞的联系并促进轴突生长<sup>[171,172]</sup>。例如，在角膜中作为神经营养因子的信号素 7A 也能够影响炎症过程，而信号素 3A 是神经支配的负向调节剂，与 VEGF 的正向神经调节功能相反<sup>[173]</sup>。对介导神经-免疫对话的分子结构和功能特点更全面的了解将有助于确定正常组织中调节眼表神经支配的细胞过程，以及慢性炎症的神经支配。

研究证据表明，在正常环境下，TG 中的星形胶质细胞释放不同种类的分子来调节 TG 神经元的兴奋性，当它们持续被有害刺激激活时兴奋性增加<sup>[174]</sup>。然而，星形胶质细胞在支配眼表的 TG 神经元兴奋性调节中所起的作用尚不明确。在脊髓水平，DRG 神经元的持续活动激活背角的小胶质细胞，从而调节整合有害感觉信息的脊髓神经元<sup>[5,175]</sup>。激活的小胶质细胞释放促炎细胞因子和其它放大背角内突触传输的因子，进而引发中枢敏感。小胶质细胞激活在 DED 相关的不适和疼痛中的可能作用在 5.2 章节中讨论。

在健康的眼睛、神经系统和免疫系统的双向沟通形成一个负反馈环，保持两种系统的正常。DED 中的炎症反应可能干扰了神经-免疫沟通，导致感觉神经活动性改变并出现相关的不适感觉（详见 5.1.1 章节）。

## 2.3 中枢通路和感觉处理

### 2.3.1 脑干三叉神经核复合体

支配眼表以及眼周组织的 TG 神经元发出分支向中枢终止于脑干三叉神经核复合体（TBNC）的不同吻合平面<sup>[176-180]</sup>。TBNC 由脑桥的三叉神经主核（Vp）和延髓的脊髓三叉神经核组成，后者根据解剖核功能特点进一步分为吻侧亚核（Vo）、脊间亚核（Vi）和尾核（Vc）。在 TBNC 中发现很多水平的对眼表刺激反应的二级神经元，这种组织对于三叉神经系统是独特的，且与脊髓不相关<sup>[181]</sup>。眼表反应 TG 神经元大部分终止于 TBNC 下部的两个不同的区域：尾核 Vi 和 Vc 之间的转化区（ViVc 转化）和 Vc/上部颈髓交界（VcC1 区）；然而，少数的传入纤维终止于 Vp 和 Vo<sup>[179,180]</sup>。支配眼睑<sup>[16,182]</sup>，泪腺<sup>[183,184]</sup>和睑板腺<sup>[177,185]</sup>的 TG 神经元在 TBNC 具有相似的终止模式。眼在 TBNC 不同区域出现的重要性可能反映了保持眼功能的复杂性，或者可能反映了支配眼不同功能的细胞群<sup>[186]</sup>。

研究 CNS 神经元的躯体感觉功能采用神经生理学研究方法，并基于以下方面：i) 对足量刺激的解编特性，ii) 镇痛药的效果，iii) 传出纤维放射目标。基于这些问题，现有研究证据表明在 ViVc 转化区和 VcC1 区的角膜神经元（例如，“眼神经元”）是眼功能的不同方面。

**2.3.1.1 ViVc 转化区的眼神经元。**在 ViVc 转化区内发现的眼神经元参与编码眼表机械性、温度和化学性刺激的强度<sup>[100,187,188]</sup>。ViVc 转化区内神经元的眼神经元被强光兴奋<sup>[189]</sup>并对眼表湿润度状态的变化敏感<sup>[190]</sup>。大部分 ViVc 转化区神经元的接受区域包括整个眼表。很多 ViVc 转化区神经元也对眼眶周围皮肤的无害和有害刺激产生反应；然而，该区域接近 50% 的神经元仅对眼表刺激起反应<sup>[187,191]</sup>。小直径有髓鞘 (A $\delta$ ) 和无髓鞘 (C) 角膜神经纤维终止于 ViVc 转化区。反复的眼表刺激常常导致 ViVc 转化区神经元去敏感或疲劳，而全身应用吗啡能够加强 30% 神经元的角膜刺激反应，这一特点可能与阿片类镇痛药引发眼痒有关<sup>[192]</sup>。ViVc 转化区的眼神经元放射至大脑控制流泪（上涎核）和眨眼（面运动神经核）的区域以及感觉丘脑<sup>[193,194]</sup>。ViVc 转化区突触活动受阻可以阻止强光导致的流泪反射<sup>[195]</sup>以及高渗盐水导致的眨眼行为<sup>[196]</sup>。综上，这些特点表明 ViVc 转化区的眼神经元在保持眼部稳态起重要作用，在眼部疼痛的感觉分辨方面作用较弱。

**2.3.1.2 VcC1 区的眼神经元。**VcC1 区的眼神经元参与编码眼表机械性、温度和化学性刺激的强度，与 ViVc 转化区神经元的阈值相似<sup>[187,188]</sup>。VcC1 区常常应答多种类型的化学刺激<sup>[197,198]</sup>。然而，这两个区域的眼神经元的编码特性有显著的差异。与 ViVc 转化区不同，大部分 VcC1 眼神经元的接受区域仅包括眼表的一部分，并且所有的神经元都被眼眶周围的有害刺激所激活<sup>[187,188]</sup>。很多 VcC1 神经元接收角膜和硬脑膜的会合输入，可能在头痛中起作用<sup>[199,200]</sup>。反复眼表刺激使 VcC1 神经元致敏，而全身应用吗啡剂量依赖性抑制所有 VcC1 神经元的角膜刺激反应<sup>[192]</sup>。尽管 VcC1 眼神经元也被强光激活，但是阻滞这一区域不会改变强光引起的流泪<sup>[189]</sup>。VcC1 眼神经元的传出放射包括面部运动神经核，脑桥臂旁核，感觉丘脑和下丘脑<sup>[187,192,194,201]</sup>（图 3）。VcC1 区的突触阻滞导致盐水或强光引起的眨眼的短暂减弱<sup>[196]</sup>。综上，目前资料表明 VcC1 区眼神经元的行为与脊髓背角的伤害性神经元相似，可能对眼部疼痛的感觉分辨方面至关重要。

关于 Vp 和 Vo 区域神经元对眼周刺激的反应的研究较少<sup>[202-204]</sup>；然而，它们在眼部功能中的作用尚不明确。一些中风患者出现的外侧脑桥和延髓的损伤，可能导致与 Vp/或 Vo 区域在眼部感觉作用一致的眼部阵发性或“盐和胡椒”感觉<sup>[205]</sup>。

**2.3.1.3 TBNC 亚核间的沟通。**TBNC 的吻和尾区通过致密的纵向纤维系统相连接<sup>[206-209]</sup>。在急性牙痛<sup>[210]</sup>、头痛<sup>[211]</sup>诱发的眨眼<sup>[212]</sup>中曾报道过亚核间通路的“正向输送”辅助功能；然而，在 DED 中的作用尚不明确。亚核间通路可能还参与阿片类诱发的眼痛调节，因为向 VcC1 区局部注射阿片类受体激动剂能显著改变 ViVc 转化区神经元的角膜刺激反应<sup>[194]</sup>。

### 2.3.2 脊髓上脑水平的眼部代表

代表眼表和眼周皮肤更高层级的神经轴尚未发现。早期的映射研究发现在躯体感觉丘脑的最后部和内侧部分有眼眶周围接收区域的神经元<sup>[194,213]</sup>，是三叉神经眼支的合适躯体特定区域代表<sup>[214,215]</sup>。有的 ViVc 转化区和 VcC1 区的眼神经元投射至臂旁区和后部丘脑，而不是主要感觉丘脑区域<sup>[187,192,216]</sup>。因为这些区域与杏仁核、岛叶皮质和其它边缘区有很强的联系，表明它们在情感性和/或自发性疼痛中起作用<sup>[217,218]</sup>。有趣的是，岛叶皮质的激活引起面部和眼周的刺痛感和疼痛感<sup>[219]</sup>，然而，在 1937 年的原始映射研究中，Penfield 和 Boldrey<sup>[220]</sup>采用电刺激初级躯体感觉皮质的方法不能引出眼部感觉。在初级躯体感觉皮质中发现具有角膜或眼眶周围接收区域的神经元<sup>[221, 222]</sup>，并且神经元成像发现人类在痛苦的强光刺激后初级躯体感觉皮质信号增强<sup>[223]</sup>。这些研究表明眼在与疼痛的感觉分辨密切相关的丘脑和皮质区域的代表性差，而与疼痛情感性和自发性方面相关的脑区域有较强的联系。神经轴不同水平的眼相关的下行神经通路示意图见图 3（也见图 6）。

## 3 泪液分泌的神经调节

泪膜成分由主泪腺和副泪腺、睑板腺、杯状细胞、复层鳞状上皮细胞和角膜上皮细胞产生。上述每种组织分泌的神经调节不同。

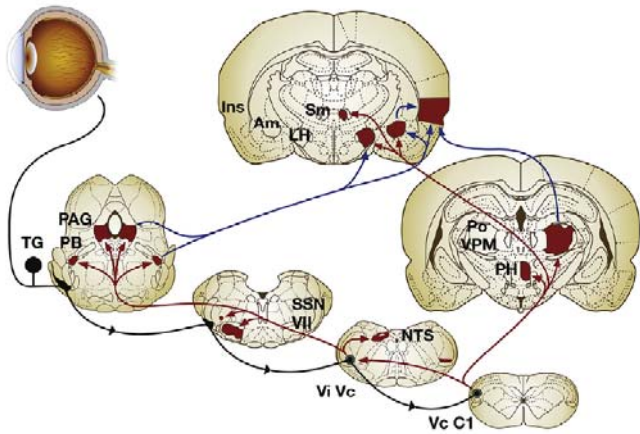
水样泪液生成接受来自副交感翼腭神经节或睫状神经节的副交感神经支配和一个来自颈上神经节的交感神经支配。另外，大部分的组织接受 TG 的肽能感觉神经支配，可能作为传出功能。在下面章节描述了特定腺体组织的神经支配、采用免疫组织化学方法鉴别副交感、交感和感觉神经纤维。在大多数的研究中，采用对神经肽血管活性肠肽（VIP）的免疫反应性（IR）鉴别副交感神经纤维，也采用这些纤维对乙酰胆碱酯酶的 IR 对其进行定位，乙酰胆碱酯酶使释放的乙酰胆碱和囊状乙酰胆碱转运蛋白失活。交感神经纤维通过它们对神经肽 Y（NPY）的 IR 鉴别，或者是对交感神经递质去甲肾上腺素合成需要的酪氨酸羟化酶（TH）或多巴胺  $\beta$ -羟化酶（DBH）的 IR 鉴别。肽能感觉神经纤维通过他们对神经多肽 CGRP 或 P 物质的 IR 鉴别。



### 3.1 泪腺

泪腺是泪膜中电解质、水分和蛋白质的主要生成组织。泪腺合成并分泌多种蛋白质，其中很多是抗菌蛋白<sup>[224-229]</sup>。这些蛋白质贮存在腺泡细胞的分泌颗粒中直至受到合适的刺激而释放。只有一小部分的颗粒在特定刺激下通过胞吐方式释放，这种分泌机制被称为局部分泌<sup>[230]</sup>。水分和电解质由离子通道和泵的协同激活而分泌<sup>[231-233]</sup>。电解质和水分来自血液，穿过细胞的基底膜进入泪腺细胞，然后穿过顶部细胞膜进入腺管系统。由腺泡产生的液体离子成分在腺管中被修饰加工<sup>[234]</sup>。腺管也分泌与腺泡细胞不同的蛋白质<sup>[235]</sup>。

自主神经调节泪腺的分泌活动。这些传出神经的活动由支配眼表的感觉神经元的激活所启动的反射调节。如 2.1.4.1 章节中所描述，近期研究表明角膜寒冷温度觉感受器感觉眼表干燥的变化，并引发有助于基础泪液分泌调节的反射。由损伤或有损伤危险的刺激所引起的溢泪是由角膜和结膜的机械性和多觉性伤害性感受器感觉纤维的激活所引起（见 2.1.4.2 章节）。



**图 3** 眼部三叉神经感觉纤维的主要上升脑通路。感觉神经的细胞体在三叉神经节内，并向中枢投射终止于脑干三叉神经核团的两个分离的区域，三叉神经脊束核极间亚核/尾核过渡区 (ViVc) 和尾核/上颈髓交界 (VcCl)。ViVc 和 VcCl 的二级神经元向大脑内介导眨眼（面部运动神经核团，VII），泪液分泌（上涎涎核，SSN），和心血管反射（孤束核，NTS）的区域投射。向中脑导水管周围灰质 (PAG), PBA (PB), 外侧下丘脑 (LH), 后部下丘脑 (PH), 和杏仁体 (Am) 等更高中心的投射与眼睛的情感和调节方面有关。而向后部丘脑（后核群，Po; 腹后内侧核，VPM）和岛叶皮质 (Ins) 的投射介导感觉分辨。注意在对侧的 ViVc 区也发现了小群的眼反应性神经元；这群神经元的传入来源尚不明确。初级传入纤维显示为黑色，二级投射纤维显示为红色，三级投射纤维显示为蓝色（改自 Stapleton 等<sup>[1]</sup>）。

泪腺接受交感和副交感神经支配，但是后者更广泛。VIP-IR 神经纤维（副交感）密集分布在腺泡的基底面，而在腺管和血管周围、基质间质及结缔组织中很少出现<sup>[236-241]</sup>。乙酰胆碱酯酶和囊状乙酰胆碱转运蛋白-IR 神经纤维也分布在腺管周围、腺泡和血管以及基质间质和叶间组织<sup>[239,242,243]</sup>。因此，表达这些蛋白的神经纤维分布与那些含有 VIP 的神经纤维分布相似<sup>[239]</sup>。

外源性毒蕈碱受体激动剂应用于泪腺能够增加泪腺的蛋白质和水液（水分和电解质）分泌<sup>[244-248]</sup>。另外，更多的证据表明破坏泪腺的节前或节后副交感神经导致显著的泪腺分泌减少<sup>[249,250]</sup>。在体内使用毒蕈

碱受体拮抗剂能够产生相似的泪腺分泌减少<sup>[251,252]</sup>，表明自然释放的乙酰胆碱在介导副交感神经活动中具有重要性。证据表明乙酰胆碱通过激活 M3 毒蕈碱受体而介导其在泪腺中的作用<sup>[253,254]</sup>。泪腺腺泡、肌上皮和腺管细胞中具有 M3 毒蕈碱受体的 IR 和基因表达<sup>[255,256]</sup>。研究表明了毒蕈碱受体刺激泪腺分泌的作用，对体外泪腺腺泡细胞延长应用毒蕈碱激动剂卡巴胆碱引起显著的蛋白分泌减少<sup>[257,258]</sup>。这种可能在泪腺功能异常中起作用的蛋白分泌减少不伴有膜 M3 毒蕈碱受体表达的改变，并引起受体信号介质和效应因子的下调<sup>[259]</sup>。在人类腺泡基底膜发现了 VIP 受体 1，而 VIP 受体 2 位于肌上皮细胞。将 VIP 应用于分离的兔腺泡细胞或分离的猪泪腺能够增加蛋白的分泌<sup>[237,260-263]</sup>。当毒蕈碱和胆碱能受体均被阻滞，应用 VIP 受体拮抗剂导致由支配分离的猪泪腺神经受到电刺激而产生蛋白分泌减少<sup>[261]</sup>。

总之，交感神经主要位于血管周围。在泪腺腺泡之间的间质内的动脉和小动脉周围具有 NPY（交感）的 IR 神经纤维<sup>[239]</sup>。相似的，在血管周围和叶间结缔组织以及腺泡间基质发现 TH 或 DBH 的 IR 神经纤维<sup>[239,241-243]</sup>。一项研究发现 TH-IR 神经纤维多余 NPY-IR 神经纤维<sup>[239]</sup>，这可能表明该腺体同唾液腺一样是由一种以上的神经节后交感神经元亚群支配<sup>[264]</sup>。

交感神经通过两种方式影响泪腺的分泌。一方面它们能够改变血流，舒张血管增加电解质和水分的分泌，收缩血管减少其分泌<sup>[265]</sup>。另一方面，交感神经递质能够直接诱发蛋白质、电解质和水分的分泌<sup>[243,261,266,267]</sup>。应用外源性的  $\alpha_1$ -或  $\beta$ -肾上腺素能受体激动剂能够增加泪腺蛋白分泌<sup>[268,269]</sup>。在小鼠泪腺中， $\alpha_1$ -肾上腺素能受体激动剂的刺激作用是通过  $\alpha_1D$  肾上腺素能受体介导<sup>[268]</sup>。大鼠的泪腺组织有  $\alpha_1$ -或  $\beta_1$ -肾上腺素能受体的 IR，它的腺泡细胞表达两种类型的受体。在腺泡内， $\alpha_1$ -肾上腺素能受体的 IR 在细胞表面和胞浆内均有，而  $\beta_1$ -肾上腺素能受体的 IR 主要在胞浆内<sup>[269]</sup>。另外大鼠泪腺  $\alpha_1$ -肾上腺素能受体的 IR 在血管和腺管<sup>[269]</sup>。应用外源性 NPY 的作用仅在猪泪腺中研究过，它也会增加蛋白分泌<sup>[261]</sup>。尽管研究表明外源性拟交感神经药物刺激蛋白分泌，但是交感神经支配对泪腺的生理作用仍存有疑问，因为当兔中颈上神经节的神经支配被扰乱后，它的功能没有改变<sup>[270]</sup>。可能由泪腺副交感和交感神经末梢释放的 ATP 能够通过激活 P2X3- 和 P2X7-嘌呤受体而刺激蛋白分泌<sup>[271,272]</sup>。另外，研究表明在毒蕈碱和 P2X7 受体在刺激蛋白分泌方面有着复杂的协同交互作用， $\alpha_1D$  肾上腺素能受体的激活引起 ATP 从腺泡的释放<sup>[273,274]</sup>。

腺泡还受主要在腺管周围、与泪腺动脉和小动脉相关 CGRP-IR 纤维（肽能，感觉）的支配<sup>[236,239]</sup>。P 物质-IR 神经纤维与 CGRP-IR 神经纤维的分布相似，但是 CGRP-IR 纤维的数量更多<sup>[239]</sup>。兔泪腺感觉神经损伤后应用外源性  $\beta$ -肾上腺素能受体激动剂异丙肾上腺素或毒蕈碱受体激动剂卡巴胆碱会反应性增加蛋白分泌<sup>[270]</sup>。另外，感觉神经损伤导致了泪腺腺泡内产生大量的囊泡堆积。这些研究结果表明感觉神经在泪腺分泌调节中起到传出的作用。



### 3.2 副泪腺

与主泪腺相似，副泪腺为泪液提供电解质、水分和蛋白质。对于副泪腺的神经支配知之甚少，但是似乎与主泪腺相似<sup>[275]</sup>。电子显微镜研究发现，在分泌上皮细胞和腺体的叶间导管附近有含囊泡的无髓轴突<sup>[276]</sup>。在副泪腺中，VIP-IR 神经纤维（副交感）有相似的分布<sup>[240]</sup>。电子显微镜发现少数轴突有小的和大的致密核心的囊泡显示为突触轴突，但是那些有小的清晰的囊泡和大的致密核心的囊泡显示副交感轴突更多<sup>[276]</sup>。人类副泪腺表达毒蕈碱受体（M1 和 M3）、VIP 受体（1 和 2）和肾上腺素能受体（ $\alpha_{1A}$ 、 $\alpha_{2A}$  和  $\beta_2$ ）<sup>[275]</sup>。

### 3.3 睑板腺

睑板腺分泌睑脂，其中包含泪液的主要成分。这些脂质由睑板腺的腺泡细胞合成并在这些细胞内积聚，当它们成熟时迁移至腺泡的中央。当细胞破裂时开始分泌，将内容物释放到导管系统的腔隙内（全分泌）。尚缺乏关于神经和神经递质在睑板腺全分泌调节中作用的研究。然而，研究表明睑板腺的神经纤维在广泛的动物物种包括人类中存在<sup>[125,185,240,277-283]</sup>。

在睑板腺中有 VIP-IR 神经纤维<sup>[240,277,280,284]</sup>并且大部分与腺泡和中央导管相关<sup>[123,183]</sup>，但是它们与睑板腺血管的关系尚不确定<sup>[125,185,284,285]</sup>。证据表明睑板腺腺泡、导管和基底上皮层具有 VIP 受体 1 和 2 以及毒蕈碱受体 M1、M2、M3、M4 和 M5<sup>[286-288]</sup>。在永生人类睑板腺细胞中，应用毒蕈碱激动剂卡巴胆碱或 VIP 能够增加胞浆中  $Ca^{2+}$  的浓度，刺激细胞增殖<sup>[288]</sup>。VIP 联合 3-异丁基-1-甲基黄嘌呤或 Forskolin 也能够引起细胞内 cAMP 成分的显著升高<sup>[288]</sup>。

DBH-和 NPY-IR（交感）神经纤维主要与血管相关，在睑板腺腺泡内分布稀疏<sup>[123,125,183,185, 277,289]</sup>。免疫标记发现大鼠的 NPY 受体 1 位于腺泡细胞的核膜和睑板腺导管以及腺泡细胞的细胞膜上<sup>[287]</sup>。

CGRP-IR 神经纤维（肽能、感觉）主要位于睑板腺血管，但是也与导管相关，在接近导管开口部分它们的密度最高<sup>[121,123,125,183,185,277]</sup>。P 物质-IR 神经纤维在睑板腺的分布非常稀疏，但是它们也与腺泡，导管和血管相关<sup>[122,123,125,185,277,285]</sup>。P 物质受体（神经激肽 1 受体）也存在于大鼠睑板腺导管和腺泡细胞的细胞膜<sup>[287]</sup>。

### 3.4 结膜杯状细胞

结膜杯状细胞分泌黏蛋白 MUC5AC、电解质和水<sup>[290-292]</sup>。分泌的蛋白质包括黏蛋白是在杯状细胞中合成并贮存在分泌颗粒中。在适宜的刺激下，分泌颗粒相互融合并由顶膜同时释放大部分分泌颗粒（顶浆分泌）。支配小鼠角膜的感觉神经激活引起依赖于结膜内神经激活的杯状细胞黏蛋白分泌<sup>[293]</sup>。然而，介导这一反射反应的传出神经类型尚不明确。

不是所有的杯状细胞簇在它们的基底膜都有神经纤维<sup>[124]</sup>。VIP-IR 在不同种类动物的上皮-基质接合处和杯状细胞的基底面发现了副交感神经纤维<sup>[124,240,294]</sup>。在大鼠和人类中都发现了 M1、M2 和 M3 毒蕈碱受体的 IR，然而小鼠仅表达 M2 和 M3 毒蕈碱

受体<sup>[294,295]</sup>。这些受体，还有 VIP 受体 2，位于杯状细胞内分泌颗粒的下方。使用外源性的 VIP 或毒蕈碱受体激动剂卡巴胆碱能够刺激杯状细胞分泌，这表明副交感神经支配的重要作用<sup>[295,296]</sup>。

DBH-和 TH-IR（交感）神经纤维围绕杯状细胞<sup>[124,294]</sup>。免疫标记研究表明人类杯状细胞表达  $\alpha_{1A}$ -和  $\beta_3$  肾上腺素能受体，然而在大鼠和小鼠表达  $\beta_1$ -和  $\beta_2$ -肾上腺素能受体<sup>[294]</sup>。关于  $\beta_1$ -和  $\beta_2$ -肾上腺素能受体在人类杯状细胞的表达尚无确定的结论，因为现在缺乏适合的抗体。在小鼠结膜内存在 CGRP-IR 神经纤维（肽能感觉），但是没有在杯状细胞附近发现<sup>[124]</sup>。正如泪腺中所描述的，ATP 是另外一种能被副交感和交感神经末梢以及其它细胞类型释放的潜在信号分子。这种嘌呤诱导的兔和人类结膜杯状细胞黏蛋白分泌是通过 P2Y2 嘌呤受体激活引起<sup>[297]</sup>。

### 3.5 结膜复层鳞状细胞

结膜复层鳞状细胞产生跨膜黏蛋白 MUC1、MUC4 和 MUC16<sup>[298-300]</sup>。这些细胞还可以分泌电解质和水分至泪膜中<sup>[290]</sup>。黏蛋白在鳞状细胞中合成，然后插入到细胞膜顶部，其细胞外部分形成糖萼伸至泪膜。MUC1、MUC4 和 MUC16 的细胞外部分能够通过胞外段脱落而释放到泪膜中<sup>[301]</sup>。MUC4 也能够通过细胞内通路作为小的可溶性黏蛋白而被运送至泪膜中<sup>[302]</sup>。由复层鳞状细胞释放的黏蛋白还受到一些非神经过程的调节，但是至今为止尚未确定神经和神经递质的调节作用。

小鼠 VIP-IR（副交感）神经纤维位于结膜复层鳞状上皮细胞的基底面，而 TH-IR（交感）神经纤维位于上皮的基底<sup>[294]</sup>。相反，在人类中，VIP-IR 神经纤维位于上皮的基底，TH-IR 神经纤维位于鳞状上皮细胞的基底面<sup>[294]</sup>。在人类结膜的鳞状上皮细胞中发现了  $\alpha_{1A}$ -和  $\beta_3$  肾上腺素能受体的 IR，而在大鼠的这些细胞中发现了  $\alpha_{1A}$ -、 $\beta_1$ -和  $\beta_2$ -肾上腺素能受体的 IR<sup>[294]</sup>。在人类的上皮细胞中发现了 M1、M2 和 M3 毒蕈碱受体的亚型，结膜基底上皮细胞层高度表达 M2 和 M3 受体<sup>[294]</sup>。在大鼠和小鼠的鳞状上皮细胞中发现 M1 和 M2 毒蕈碱受体<sup>[294,295]</sup>。

如上所述，杯状细胞和结膜复层鳞状上皮细胞均分泌电解质和水分进入水液层。迄今为止这种分泌仅使用包含杯状细胞和复层鳞状上皮细胞的完整结膜组织进行研究。然而，因为复层鳞状上皮细胞的数量远多于杯状细胞，这些研究可能测量的只是鳞状细胞分泌的电解质和水分<sup>[290,303]</sup>。尽管没有直接的证据证明神经调节结膜上皮液体分泌，但是应用外源性  $\alpha$ -和  $\beta$ -肾上腺素能受体激动剂、肾上腺素能够刺激离体兔结膜的电解质分泌活动<sup>[303,304]</sup>。肾上腺素的这一作用源自  $\beta_2$ -肾上腺素能受体的激活以及细胞内升高的 cAMP（环磷酸腺苷）水平<sup>[304]</sup>。相比角膜，结膜有更大的表面积，因此它能供应角膜前的泪膜。

### 3.6 角膜上皮

角膜上皮也分泌黏蛋白、电解质和水分进入泪膜中，但是它的分泌作用有限。支配角膜上皮的自主神经纤维主要为交感，但是也有小部分为副交感神经

维[305]。正如 2.1.2 章节所描述的, 角膜多觉型痛觉感受器感觉神经纤维的绝大部分为肽能, 当被有害刺激激活后释放神经多肽[306]。它们对角膜上皮泪液分泌的影响尚不明确。

与结膜相同, 肾上腺素刺激角膜上皮的电解质分泌活动[307]。另外, 手术切除颈上神经节能够减少角膜上皮的  $Cl^-$  转运, 增加对肾上腺素的敏感性[307]。这些研究结果清晰地表明了交感神经在角膜电解质分泌调节中的功能性作用。与结膜中相同, 肾上腺素对角膜电解质分泌的刺激效果是由  $\beta$ -肾上腺素能受体激活和细胞内 cAMP 水平升高引起[307]。

#### 4 眨眼的神经调节

目前对反射性眨眼中神经通路的了解要多于自发性眨眼。眼轮匝肌(OO)在眨眼时闭合眼睑。眼表眼轮匝肌的激活源自于它的感觉神经, 它通过三叉感觉纤维放射至面神经(第 VII 颅神经)的运动神经元[193,308]。至少有两种主要通路参与刺激引起的反射性眨眼闭合期。短潜伏期(R1)反应源自 TBNC 的尾分支, 它预先编码, 通过增加对感觉反馈相对不敏感的刺激幅度来增加眼轮匝肌运动神经元活动。长潜伏期(R2)更慢且对包括眼表感觉神经元的感觉反馈敏感。与 R1 反应不同, R2 反应不是预先编码的而是能够调整眨眼以适应刺激[309,310]。

反射性眨眼通路有三种基本成分, 最简单形式如下: (1) 初级角膜传入, (2) 二级 TBNC 神经元, 以及 (3) OO 运动神经元(图 4)。小鼠的解剖研究发现 ViVc 转化区和 VcC1 区放射至面神经运动核[182,194], 脑干三叉神经复合体尾部的损伤使人类角膜诱发反射性眨眼的的能力严重受损[311]。当 VcC1 区神经元调节 ViVc 转化神经元活动和眨眼时, ViVc 神经元的放电模式引起新的眨眼, 并确定眨眼的幅度以及角膜反射性眨眼的峰值速度 [212,312]。(详见 2.3.1)。

眨眼主要的向下力是由类似括约肌的眼轮匝肌产生, 但是还有另外一种负向向下力是由弹簧样的提上睑(LP)肌伸肌腱产生。因此, 眨眼的闭合期非常快而且在眼轮匝肌运动神经元活动后很快发生, 在此过程中 LP 运动神经元短暂停止发出冲动。例如, 眼睑向下扫视的速度可能达到  $294^\circ$ 每秒, 而闭合期的速度能够轻松超过  $840^\circ$ 每秒。除了上斜肌之外的所有眼外肌在眨眼时瞬间共同收缩, 因此在眨眼时眼球被瞬时拉至上方[313]。

眨眼的主要向上力来自 LP 肌, 还有一部分来自 Müllers 氏肌。面神经的运动神经元支配眼轮匝肌, 带有微量的或无紧张性活动。这些运动神经元以眨眼闭合期的高频脉冲活动为特点。与此不同的是, LP 运动神经元与大多数眼眶内其它的眼外肌相似, 是由动眼神经(第 III 颅神经)支配, 并在向上看时具有增加的紧张性活动。因此, 睁眼状态由 LP 的紧张性活动保持, 由 LP 腱膜, LP 肌腱和睑裂韧带带来的负向向下力所平衡[314]。眨眼的睁大期比闭合期慢, 是由超过 LP 紧张性活动的爆发引起。Müllers 氏肌对向上期具有轻微的作用, 例如在恐惧或吃惊的状态下交

感神经激活使眼睛睁大。当病变累及交感神经时, 如在 Horner's 综合征, 缺乏 Müllers 氏肌的信号传入可导致上睑下垂[313]。

对自发性眨眼眼表传入的了解比反射性眨眼的少。很多研究表明刺激眼表会引起自发性眨眼增加[315–317]。近期, Wu 等发现增加眼表空气流动会使眨眼频率呈线性增加[318]。这一刺激增加了冷觉感受器的活动, 因此至少部分证实了自发性眨眼是由角膜冷觉感受器持续性神经脉冲维持的。(详见 2.1.4.1 章节)[139]。的确, 在冷觉感受器基因沉默的大鼠或人类局部麻醉时, 眨眼频率减少[101,315,319]。因此, 这些研究表明眼表感觉神经传入, 特别是冷觉感受器, 通过调节自发性眨眼发生器而维持自发性眨眼频率。据推测, DED 与眨眼频率增加相关是由于泪膜不稳定造成的刺激引发了眼表感觉神经末梢活动增强[28,315,320–322]。佩戴接触镜可能刺激眼表, 也与眨眼频率增加有关[323,324]。

中枢的多巴胺水平也影响自发性眨眼的频率。例如, 精神分裂症患者表现出更高的眨眼频率, 而帕金森病患者眨眼频率更低, 最可能是由于这些疾病的多巴胺水平之间的差异[325–327]。认知状态也会造成眨眼频率的不同[328–330]。阅读, 使用计算机工作, 或其它的视觉任务需要集中注意力, 会降低眨眼频率[316,321,324,331,332]。因此, 一些作用于不同神经轴水平的因素共同影响自发性眨眼的频率。

近期, Kaminer 等[333]猜测能够设定自发性眨眼频率的自发性眨眼发生器位于脑干三叉神经复合体。他们发现小鼠和人类均表现出眨眼频率周期性变化, 且两种物种均表现出相似的自发性眨眼模式。他们通过改变脑部多巴胺水平的小鼠模型展示了 DED 眨眼频率的调节。这些数据表明脑干三叉神经复合体除了参与反射性眨眼、决定自发性眨眼模式。因此, 自发性眨眼模式可能被多种神经来源所调节, 包括角膜传入、基底神经节的多巴胺分泌以及能够被情绪或任务改变的皮质传入。

眨眼也能够集中发生或阵发[321,334], 相对无害性的刺激能够引起多次眨眼, 而不是单次的反射性眨眼, 称为高频眨眼[335]。高频眨眼也常见于帕金森疾病[336], 该病以基底神经节多巴胺神经元的丢失为特征。随着年龄增长, 由于多巴胺神经元年龄相关生理性丢失, 也可能会发生高频眨眼。高频眨眼也在眼睑痉挛中增加[335,337], 部分可能是由于眼病症状或眼表刺激导致 A $\delta$ -和 C-纤维感觉神经传入增强所引起[337]。Peshori 等曾假设这些高频眨眼的目的是改善眼表泪膜以补偿随年龄增长而增加的眼干燥[335]。

#### 5 干眼病的神经生理学改变

已经明确, DED 时眼表感觉神经表现结构和功能的变化, 并作为由轻度不适和干燥至烧灼样疼痛的不同强度不适症状发展的基础。在慢性 DED 中, 可能涉及神经轴的很多水平, 导致不适症状的加重以及组织营养的改变、泪液分泌的调节、眨眼和反射性血管反应。



### 5.1 眼表干燥对周围感觉神经元的作用

泪液分泌的减少使角膜上皮暴露于不良环境中。当过度蒸发造成眼表迅速降温时，泪膜的渗透压增加。这些均导致眼部黏膜上皮的应激，最终导致局部炎症反应和不同水平的周围神经损伤（详见 TFOS DEWS II 病理生理报告[544]）。其它组织的研究表明，局部炎症反应和神经损伤能调节周围神经末梢、初级感觉神经元母轴突和细胞体的电生理特征，引起短期和长期明显的基因和分子改变[338]。这些更长期的改变将导致周围和中枢神经末梢异常分支、脉冲活动不齐以及中枢突触传递改变，结果引起传递失调并形成疼痛信号导致慢性疼痛[338]。导致泪液慢性缺乏的眼部异常不适和疼痛感觉机制尚不十分明确，可能存在与其它慢性疼痛相似的机制。

#### 5.1.1 局部炎症反应

炎症反应在 DED 的病理机制和长期病程中起重要作用[339]，是周围感觉神经致敏、损伤和再生的一个主要驱动力[338,340,341]。干燥造成的持续应激反应刺激上皮细胞、基质细胞和归巢细胞或浸润免疫细胞（例如 APC、中性粒细胞、单核细胞、肥大细胞和血小板）局部释放多种不同的化学介质。在 DED 中，泪腺也能够发炎成为另一个化学介质的潜在来源造成眼表炎症环境[342,343]。释放的化学介质包括花生酸类物质[前列腺素类（PG）、白三烯类（TX）、血栓素类（TX<sub>2</sub>）、缓激肽（BK）、5-羟基色胺（5-HT）、组胺（HIS）、嘌呤[腺嘌呤、腺嘌呤三磷酸（ATP）]、氢离子（H<sup>+</sup>）、一氧化氮（NO）、血小板激活因子（PAF）、神经营养因子（如 NGF, GDNF）、内源性大麻酚类、蛋白水解酶以及促炎细胞因子例如白介素（IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、IL-17），巨噬细胞炎症反应蛋白-1 $\alpha$ 、肿瘤坏死因子（TNF）- $\alpha$  和颗粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）[56,57,338,344-351]。这些化学介质中的每一种都可通过降低感觉神经末梢的感觉刺激（致敏）阈值和/或通过直接引起或增加其持续的神经活动导致活性增加。

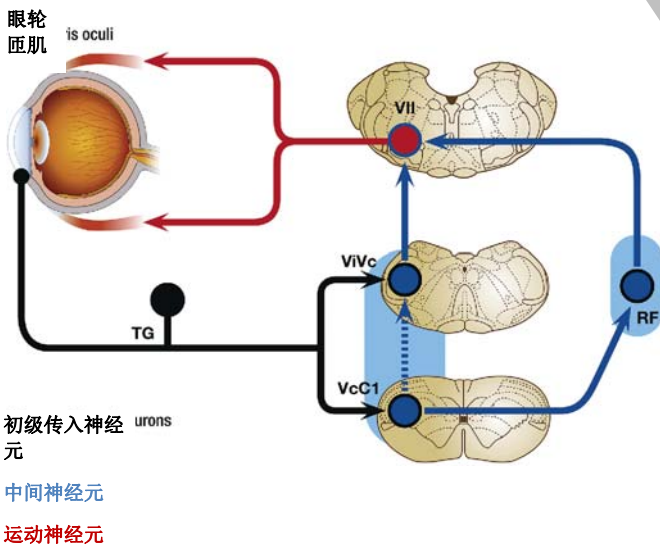


图.4 角膜眨眼反射是由角膜内游离的神经末梢启动，并涉及三叉神经和神经节（TG），脑干核团（VcC1: 尾核/上颈髓交界和 ViVc: 三叉神经脊束核极间亚核/尾核过渡区），网状结构中的中间神经元（RF），面部核团和神经（VII）中的运动神经元，以及眼轮匝肌。因为传入信息是由网状结构中的中间神经元通过双侧分布至面运动神经元，眨眼反应是双侧的，即对任何一只眼睛角膜的刺激均出现双侧眼睑闭合。

促炎物质触发繁多且复杂的反应[347,352]。位于痛觉感受器末梢膜内的 G 蛋白耦联受体（GPCR）被炎症物质激活是无数促炎物质调节痛觉感受器兴奋性的主要机制。激活的 GPCRs 与特定的 G 蛋白耦联介导一种或多种信号传导通路（蛋白激酶 C、磷脂酶 C（PLC）、cAMP-蛋白激酶-A、细胞内贮存钙的释放）[353,354]。其它的化学介质，如生长因子，作用于酪氨酸激酶受体，然后激活不同的细胞内信号传导通路（PLC，磷酸肌醇 3-激酶（PI3K）以及胞外信号调节激酶（MAPK））[354]。这些被信号通路激活的激酶反过来磷酸化痛觉感受器内的蛋白靶点，包括对刺激激活感觉神经末梢至关重要的离子通道，例如将感觉刺激转化为膜去极化（感受器电位）的转导通道以及调节静息膜电位和动作电位产生的电压门控，配体门控和背景（或泄漏）离子通道。总而言之，磷酸化通过降低诸如 TRPV1[69]和泄漏（TREK）K<sup>+</sup>通道[355]以及 Nav 通道[356]的蛋白靶点激活阈值和/或影响它们的激活动能而增加其功能。

在痛觉感受器中，促炎介质与其靶点膜受体蛋白的相互作用的主要结果是兴奋和致敏。然而，也有一群在受伤和炎症部位产生的具有生物活性的脂质介质拮抗疼痛促进物质（致痛）的效果并调节疼痛的产生。它们包括以花生四烯乙醇胺和-2-花生酰-SN-甘油知名的花生四烯酸衍生物家族：内源性大麻素类[357]。这些内源性镇痛剂是在损伤时由细胞膜内的磷脂酶前体所产生，能够激活 CB1 和 CB2 大麻素类受体，一类 Gi/o 耦联 GPCR。这反过来抑制 TRPV1 的致敏以及电压门控 Ca<sup>2+</sup>通道和 ASICs 的激活[357]，因此产生抗炎作用以重建损伤组织的稳态。

细胞内信号瀑布样激活促炎物质的短期后果是痛觉感受器末梢的急性致敏，导致离子通道介导的转导活动被放大，并产生动作电位。然而，基因表达的改变是另一个主要引起痛觉感受器持续性致敏的细胞过程。它由痛觉感受器持续性刺激引起的自周围传导至细胞体的电分子信号所启动[358]。最终使传输回神经末梢的蛋白（感受器和信号分子，离子通道）上调，其中，它们介导对周围刺激的反应性增加。基因表达的改变可能包括新基因的产生和/或结构型基因表达的上调。一般来说，在痛觉感受器中包括 TRPV1 通道和不同的 Nav 通道表达增加[358]。由组织损伤/或炎症反应产生的神经营养因子（如 NGF、GDNF）是诱导基因表达改变的关键逆向信使[89,359,360]。近期，在周围炎症反应的 DRG 和 TG 中观察到调节转录的 micro RNA 表达的改变，并推测在急性和慢性疼痛中其可能参与促进和/或抗痛觉感受器分子表达的调节[361,362]。

干眼病激活的细胞和分子炎症反应机制及其对角膜周围痛觉末梢的作用相比其他组织如皮肤等还未

完全明确。在动物试验中,将前列腺素 E<sub>2</sub>、缓激肽或含有 5-羟色胺、组胺和 P 物质的混合促炎剂(“炎症汤”)急性应用于角膜上,使自发性和刺激引发的多觉型痛觉感受器的神经脉冲活动增加[59,363]。同样的,研究发现眼过敏[68]或眼表面暴露于 UV 辐射[116]引起的角膜炎症反应将导致角膜机械性痛觉感受器纤维的自发性放电和机械阈值降低,而多觉型痛觉感受器的自发性放电和对酸性刺激的敏感性增强。多觉型感受器的这种致敏涉及 TRPV1 通道,阻断这些离子通道能逆转其致敏[68]。因此,现有的研究证据表明,DED 干燥引发的炎症反应过程中的机械性痛觉感受器和多觉型痛觉感受器的相互作用以及促炎物质的释放可能引起了神经活动性的增加和感觉刺激敏感性的增强[139]。相较而言,暴露于“炎症汤”中可使角膜冷觉感受器的活动性减弱,该效果由 G<sub>q</sub>-耦联 GPCR 的激活和 G-蛋白亚单位 G<sub>αq</sub> 直接抑制 TRPM8 通道介导产生[364]。

### 5.1.2 神经损伤

角膜表面上皮细胞之间的感觉神经末梢高度密集且表浅,特别易于受到不良环境条件(例如空气污染、低湿度)、外伤(白内障和屈光手术)以及疾病(翼状胬肉、结膜松弛症、圆锥角膜)的损伤[365–367]。在泪液水液层分泌或组成被干扰的试验动物中,上皮神经束和上皮神经末梢的密度和结构发生很大的改变[28,103]。同样在各种病因引起的泪液水液层缺乏的患者中,角膜共聚焦显微镜可发现上皮神经丛神经纤维的数量、弯曲度和分支模式发生改变[368–372]。合理推测当覆盖在眼表的泪膜变薄时,眨眼运动对表层上皮细胞的机械压力变得异常高,损伤末梢神经分支。这使退化和再生周期启动,导致角膜和结膜神经纤维的结构改变。

研究表明痛觉感觉神经元周围神经末梢的损伤会引起它们自发和刺激诱发的放电模式显著改变[341]。与炎症反应一样,这些神经活动的改变源自轴突膜上的转导离子通道和电压门控离子通道激活阈值和动能的改变,以及这些蛋白表达和传递的改变。例如,在神经损伤引起的疼痛试验模型中发现很多不同转导通道(例如 TRPV1、TRPA1 和 TRPM8)的表达发生改变[373]。参与动作电位产生和传播的 Nav (例如 Nav1.3、Nav1.6 和 Nav1.9 通道)和电压门控钙(Cav3)通道的密度和分布在神经损伤时也显著改变[374–376]。另外,参与形成静息膜电位和调节神经兴奋性的电压门控 K<sup>+</sup>通道(KCNQ、K<sub>v</sub>3、K<sub>v</sub>7),超极化激活环核苷酸门控(HCN)通道和泄漏(TREK)K<sup>+</sup>通道也能够被显著改变[6,376]。综上,这些干扰导致自然刺激的反应性增加,以及正常情况下不引起冲动(异位活动)的感觉神经元(在周围轴突或胞体)产生自发性动作电位。神经损伤引起的离子通道表达改变也发生在脊髓背角感觉神经元向中央放射的轴突触前末梢。在这个部位,电压门控 Ca<sup>2+</sup>通道的表达增加,尤其是负责低电压激活“T”-型电流的 Cav3 通道,是痛觉过敏的产生原因[376]。

值得注意的是持续暴露于炎症介质也会出现神经损伤,而急性神经损伤在损伤和被包裹轴突的周围可

引起伴随巨噬细胞浸润的局部急性炎症反应[341]。因此,炎症和损伤引起的基因、分子和功能改变相重叠,造成周围感觉神经纤维活动性增加,产生不适和疼痛的感觉。一般来说,在 DED 早期,炎症反应消失和受损组织修复能够逆转这些作用。然而,感觉过敏会持续更长的时间,甚至在造成改变的最初原因(例如:感染,手术,毒性)去除后,可能在慢性炎症反应过程中因持续存在的神经损伤而加重[5]。尽管发现 DED 中存在角膜炎症反应和神经支配的改变,这些改变引起眼表异常感觉产生的准确原因尚不明确。

### 5.1.3 干燥引起的周围眼部感觉神经纤维干扰

有试验采用泪腺摘除动物模型,研究泪液分泌慢性缺乏对不同类别的角膜感觉感受器行为的影响[28,100]。

**5.1.3.1 冷觉感受器。**在小鼠和豚鼠中,泪液分泌的长期减少使 HB-LT 冷觉感受器致敏,引起降温阈值向更高温度的数值改变,以及降温过程诱发的神经活动频率峰值增加[28,100]。此外,小鼠的冷觉感受器相比假手术组小鼠对有害热刺激更可能发生反应[377]。在豚鼠中冷觉感受器的神经活动水平逐渐升高,泪液缺乏引起的冷觉感受器致敏与角膜神经支配的形态学改变相关,表明存在神经损伤[28]。冷觉感受器的高兴奋性能够部分解释 DED 患者主诉的不适和干燥感(详见 2.1.4.2 章节)。

从泪液缺乏豚鼠的 TGs 中分离的角膜冷觉神经元的电生理研究没有发现寒冷引发内向电流的改变[28]。这些研究结果表明致敏不是由于 TRPM8 通道的表达增加。而是由角膜冷觉感受器神经元内 Nav 通道电流增加和 K<sup>+</sup>通道电流减少所导致;这些改变通过减少动作电位产生的电压阈值而增加神经元的兴奋性。产生这些改变的潜在机制尚不明确。

**5.1.3.2 多觉型和机械性痛觉感受器。**小鼠慢性泪液缺乏会增加行为评估的角膜机械敏感性[378],但是这种对机械性刺激的改变是否涉及多觉型感受器和/或机械性痛觉感受器的致敏尚不明确。慢性泪液缺乏对角膜多觉型感受器和机械性痛觉感受器的作用已在豚鼠[28]和小鼠[377]中进行研究。在豚鼠中,多觉型感受器和机械性痛觉感受器的自发性活动均有短暂增加,并在泪腺摘除后 4 周恢复至正常水平。然而,泪腺摘除不改变多觉型感受器和机械性痛觉感受器的机械阈值。相反的,多觉型感受器对酸性刺激的反应性增加,与中等致敏程度相当[28]。泪膜缺乏能否使角膜多觉型感受器对高渗透压刺激敏感尚不明确。在角膜局部急性联合应用炎症介质能够增加多觉型感受器的活动,但是不会增加它们对高渗透压刺激的敏感性[67]。逆向标记泪液缺乏豚鼠分离的 TG 内辣椒素敏感角膜神经元(推测为多觉型感受器)的电生理研究显示 Nav 通道电流增加以及一些 K<sup>+</sup>通道电流减少[28]。这些改变增加了多觉型感受器的兴奋性,并解释了它们中等程度的敏感性。



图. 5 干燥和炎症反应对眼表感觉受体活动、眨眼和流泪的相互影响总结

### 5.2 感觉的中心机制

周围炎症反应和/或神经损伤引起的异常冲动将作为一种改变的感觉信息传递给 CNS 中的更高级部位。其也对脊髓和脑干感觉神经元突触前神经末梢的兴奋性、突触效率和连接模式造成影响，调节信号向二级神经元的传输。

慢性疼痛和中枢致敏通常发生于周围神经原始损伤后，并且一旦形成能够被低水平的周围神经活动维持[5,379]。敏感大脑痛觉通路的原始损伤被称作“痛觉过敏引发”，此概念也存在于其它疼痛模型中[380–382]，但是在 DED 的动物模型中尚不明确。尽管与眼表疾病相关的很多周围因子能够激活角膜感觉纤维[133,139,383]，但是尚不明确哪种或哪种组合的因子必须出现或出现的时间长短，可以引起 DED 的中枢致敏和慢性眼部疼痛。

脊髓神经元的中枢致敏由周围神经持续活动、局部回路神经元和小胶质引起的激活和调节改变，以及来自高级大脑中心下行控制的改变所维持[5,175,379]。神经损伤或炎症反应增加初级传入纤维的神经递质释放，例如 P 物质和谷氨酸盐，与脊髓背角的二级神经元内的神经激肽和 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 谷氨酸受体相结合，引起神经兴奋性增加[338]。致敏的脊髓背角神经元向更高级别的大脑中心投射，对丘脑和边缘通路参与疼痛分辨和情感方面有重要作用[384]。相当多的证据表明 ViVc 转化区和 VcC1 区的二级神经元的行为在很多方面与脊髓背角神经元相似，对眼部持续疼痛的发生至关重要。在眼部炎症反应显著的前葡萄膜炎[198]或电光性眼炎[385]动物模型中，对眼表刺激产生高敏的是 VcC1 区的神经元而不是 ViVc 转化区的神经元，然而两种眼神经元均表现出自眼周皮肤的聚合输入增加，这与一些 DED 患者主诉的异常性疼痛相一致。神经损伤或炎症反应后脊髓后背角神经元的皮肤接收区域增大被认为完全由中枢大脑机制引起，反映空间总和，是中枢致敏的重要部分[386]。在泪液缺乏的小鼠模型中，ViVc 转化区和 VcC1 区的眼神经元均表现出对高渗盐水激活的眼表感觉神经元的反应性增加和扩大的聚合皮肤接收区域[322]。DED 模型中 ViVc 转化区和 VcC1 区眼神经元的疼痛过敏的细胞和分子机制尚不清楚。CNS 神经元的超敏被认为是由兴奋性突触和/或抑制控制丢失共同引起[5,338]。中枢应用选择性 NMDA 受体拮抗剂能够减少这两个区域角膜急性诱发的眼神经元激活[387]，而 P 物质受体阻断更偏向于减少 VcC1 区的眼神经元激活[388]。局部少量注射 GABA<sub>A</sub> 受体阻断剂蝇蕈醇能够显著减少角膜诱发的 ViVc 转化区和 VcC1 区的神经活性[208]。即使是对 C 纤维强度的感觉神经短暂刺激也足够引起脊髓背角小胶质细胞的长时间激活[389]，然而，相似研究没有评价小胶质细胞在动物眼痛模型中的作用。综上所述研究表明 ViVc 转化区和 VcC1 区的二级神经元造成眼部相关的疼痛过敏并介导眼部更细化方面的功能例如泪液分泌和眨眼。在未来的研究中，确定持续泪液减少是如何影响

图. 5 总结示意图：不同病因的眼部炎症反应或 DED 中的眼表干燥如何引起多觉型和机械性痛觉感受器和冷觉感受器高背景、低阈值 (HB-LT) 和低背景、高阈值 (LB-HT) 类型神经冲动活动不同程度的增强 (+) 或减弱 (-)。这些改变共同引起不同质量的感觉知觉，以及泪液流动的改变和自发性和反射性眨眼。

TBNC 眼神经元的兴奋性和抑制性突触至关重要。

中枢致敏可以产生于周围致敏引起的持续性痛觉传入的过程中[390,391]。角膜痛觉感受器的细胞体在 TG 中，突触在 TBNC 的两个主要区域：ViVc 转化区和延髓结合或 Vc/C1-2 区域[100,392,393]。在 ViVc 转化区已经发现干燥反应性神经元，这些神经元的一小群从酸、热和有害化学物质刺激敏感的角膜传入中接收额外的聚合传入[100,190]。在泪液缺乏型 DED 的动物模型中，ViVc 转化区和 VcC1 区的角膜反应性神经元同时接收无害和有害感觉信息，且引起反应性增加[322]。这表明在 DED 中，中枢致敏发生在 TBNC 的多个水平。

在分子水平，NMDA 受体激活可能是引起中枢致敏过程中神经元表型改变的部分原因。例如，NMDA 受体激活能够导致 TBNC 二级神经元放电进行性增加，即使是阈值下的有害刺激，临床上表现为疼痛过敏和异常性疼痛[394]。在体外共同培养的研究发现 NMDA 受体对角膜上皮细胞和 TG 感觉神经元之间的交流起重要作用[395]。在小鼠眼部痛觉感受模型中，位于周围神经元或 TBNC 突触后神经元上的 NMDA 受体在由初级传入神经元向中枢痛觉通路传输痛觉信号的过程中起重要作用[387]。

胶质细胞和神经元之间的相互作用可能在慢性疼痛的病理生理中起重要作用[396,397]。临床前研究发现激活的小胶质细胞和星型胶质细胞介导一些疼痛状态的产生和维持[398]，该过程受到特定基因多型性和循环促炎细胞因子的调节[399]。大脑内应激（例如，外伤性大脑损伤或系统性炎症反应）造成的胶质细胞激活能够引起促炎细胞因子的表达，直接增强脊髓突触传输并通过信号放大引起疼痛的中枢致敏[397]。周围和系统性炎症反应也能够通过单胺能、谷氨酸能和神经营养性机制导致小胶质细胞的激活和抑制[400]。

### 5.3 下行机制

上行兴奋性痛觉通路的活动由更高级大脑中心的下行控制通路所调节，后者可促进或抑制脊髓和三甲

神经感觉传入[384,401]。然而 DED 中下行控制系统的作用尚不明确。一般来说，中枢痛觉通路内的中间神经元释放神经递质，包括  $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 和甘氨酸，参与痛觉信号抑制[402]。然而，在有害性刺激之后，脊髓内发生的炎症瀑布可能会减少 GABA-介导的上行通路抑制作用，甚至使 GABA 表现兴奋性[5]。在眼部痛觉感受的小鼠模型中，应用 GABA 受体激动剂蝇蕈醇能够抑制 ViVc 转化区和 VcC1 区神经元的角膜传入[208]。抑制性 GABA 介导的氯电流能够使上行疼痛通路的信号上调，因此形成慢性神经性疼痛状态[403,404]。

定量感觉检测能够评估异常的上行和下行疼痛通路。与正常人相比较，慢性疼痛患者（不涉及眼睛）常常表现出在重复的有害性刺激下更多的时间累积（“上紧发条”）[405,406]和下行控制的减少，或条件性痛觉调制[407]。

### 5.4 周围和中枢机制造成 DED 不适和疼痛的原因

周围和中枢神经机制参与形成 DED 患者不适、干燥或烧灼样疼痛等不良症状，缓解这些症状是他们就诊的主要目的[404,408,409]。然而，单独眼部治疗控制慢性中重度 DED 症状是不够的[410,411]。周围介导的 DED 疼痛或不适症状据推测由支配眼表的感

觉神经元的有害刺激引起（详见 2.1 章节）。在 DED 中，泪膜不足或不稳定可能导致泪液高渗透压和局部表面干燥，引起包含神经末梢的眼表组织损伤。泪膜破裂的确与感觉增加有关[141,412]，并且反复的泪膜破裂能够导致 DED 样眼部刺激症状[413]。泪膜不足引起的有害刺激也可能导致炎症反应，造成眼表感觉末梢致敏（详见 5.1 章节），使原先无害的或低度刺激能够引起感觉[414]。如果潜在的病因得不到解决和缓解，周围感觉神经元活动性的增加可能导致中枢致敏。尽管在大多数病例中眼表疼痛有相应的生理改变，但也存在一些病例无组织损伤或任何潜在的病理生理原因，它们仍应被视为疼痛[415]。事实上，DED 体征和症状的微弱联系[416-418]与患者就诊前所触发的眼感觉通路致敏是相一致的。由于眼表稳态受到干扰造成周围神经损伤/或炎症，使更高水平眼部疼痛通路的功能和解剖结构发生改变，几乎不依赖于初始原因的中枢疼痛可能会产生并持续存在，其与周围痛觉传入无明显关系。在眼表滴用局麻药能简单快速区分周围神经末梢激活引起的疼痛来源于更接近的感觉神经元或 CNS。[419]。

图. 6 产生 DED 知觉、自主、运动反应所涉及的周围和中枢神经机制总结。

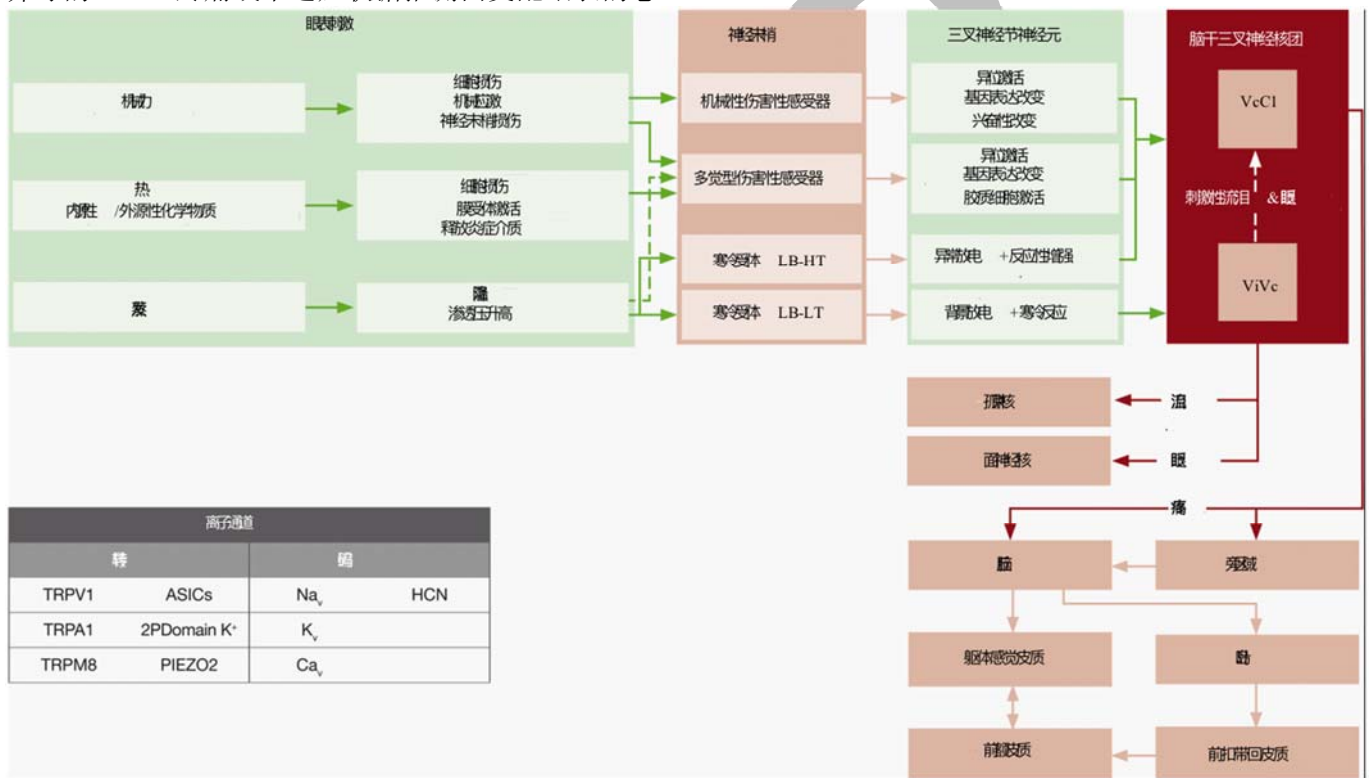


图. 6 由眼表干燥引起的感觉和自主神经反应的周围和中枢机制。在机械性、温度和化学刺激的转导和编码中涉及的离子通道的主要类型。

在临床上，鉴别疼痛潜在的神经机制有助于确定治疗方案。不同于神经性疼痛，伤害性疼痛仅指由累及了躯体感觉神经系统的伤害或疾病造成的疼痛[420]。利用现有仪器对 DED 患者进行眼表的神经生理检查和眼痛涉及的中枢神经通路中神经功能检查，往往还不能准确判断其不适或疼痛潜在的神经机制。（详见 TFOS DEWS II 诊断方法学报告）[545]。

### 6 眼表神经生理学评估

#### 6.1 患者主诉特点 (问卷调查)

现有大量的调查问卷用于 DED（见 TFOS DEWS II 诊断方法学和流行病学报告）[545,546]。其中很多是从临床角度出发而制定的，其目的是了解疾病相关症状，并基于症状制定诊断依据。采用这种问卷调查的方法，DED 的不适症状可分为眼干、刺激感、酸胀感、沙砾感、搔痒感及疼痛感，但是可能也包括烧灼感和针刺样感觉。很多 DED 调查问卷还包括异物感



(感觉“有东西在眼睛里”)和轻度敏感 [421–424]。值得关注的是,在 DED 问卷中眼干并不总是被提及 [421]。另外,由于语言的差异,DED 问卷中描述症状的词汇可能会被理解为不同的意思。例如,在日本的 DED 调查问卷中“视疲劳”经常在常见症状一栏出现 [425],而在美国仅有少数问卷会出现该词 [422,426]。

眼部疼痛和不适也可用其它不是专门为 DED 设计的问卷来进行评估。视功能相关生命质量量表 (NEI VFQ-25) 提到了眼周的疼痛和不适以及视功能相关的生活质量,由于干眼病对视觉有影响,所以可用这个量表对干眼病的症状进行评价 [427,428]。在一项研究中,DED 患者的 NEI VFQ-25 眼痛评分低于其它的 8 种眼病 [428]。眼部感觉评分量表是为了评估眼部疼痛,特别是评估角膜移植手术后疼痛缓解情况 [429]。近期,一种新的调查问卷,眼部疼痛评估调查 (OPAS) 被用于评估不同眼部疾病的眼痛情况,包括角膜溃疡和 DED 等 [430]。除了眼睛,OPAS 也用于评估身体其它部位的疼痛,是因为近期研究结果发现 DED 的症状与非眼部疼痛紧密相关 [409,431]。在 2008 年,国际疼痛研究协会专门兴趣小组提议建立了以临床判断为基础的评分系统,用于判断患者为神经性疼痛的概率 [432],并于近期进行了修订 [420]。这一评分系统将神经性疼痛的发生概率分为可能、很可能和确定。目前这些评判标准还没有应用到 DED 或其它的疼痛性疾病中,但是可以作为区分眼部神经痛和其他眼部病变所导致的不适和疼痛的方法。

## 6.2 生理心理学特性

尽管动物实验中可采用电生理记录的方法来评估动物角膜和结膜的感觉功能,但是这种实验方法并不适用于人体。因此,可通过评价个体对眼表可控性刺激的主观性反应来获取眼部感觉信息。可采用机械性、化学性或温度刺激来设计不同类型的触觉测量仪,包括 Cochet Bonnet 触觉测量仪和喷气式触觉测量仪 [433–436]。

由于实验模式或生理模式和使用仪器的不同,所测出的敏感性或感觉反应也不同。判断敏感性最常见的方法是测量刺激阈值,它可使疾病间的比较和病情变化的分析变得更容易。有很多不同的心理生理学技术用于机械性、化学性和温度刺激阈值的测量,包括保罗极限值法 [437]、持续刺激法 [129] 和阶梯法 [438]。如同其它的感觉系统一样,它也可能出现适应或致敏现象,所以不同的心理生理学方法会得出不同的刺激阈值。阈值的差异也可能是由于心理生理学上敏感性的差异、疾病的变化以及测量方法相关的差异 (包括刺激持续时间、探针距离眼表的距离以及气体刺激的特点) 造成。

表 1

干眼病患者的角膜敏感性和主诉症状

作者/发表年份	研究对象	敏感性 (症状 ↑)	触觉测量器	症状调查问卷
Xu 等 (1996) [447]	SS (n = 15) + DED (n = 44)	↓	COBO	无

一些学者也采用阈上刺激的主观评分来确定刺激强度和感知强度之间的关系 [63,64,317,435,439],一些学者观察了所引起的感觉的性质和强度 [63,64,435,439–441]。其它阈上刺激的方法包括为恰好能被感知到的感觉差异评分 [442]、感觉阈值的差异 [443],以及将检测到的阈值与感觉到的不适对比,为阈上刺激的强度评分或进行描述。刺激所引起的感觉能够在数量和质量上被评估,并与动物模型中发现的受体特性相比较 [63],其有助于更清楚地了解人体眼表敏感性变化。

心理生理学研究表明睑缘对机械性刺激很敏感 [444–446],但是对其它刺激的反应还未被评估。对睑缘触觉敏感性的详细评估表明,闭合面的敏感性低于边缘角,即睑缘接触眼表的部位 [445]。研究也显示下睑缘的触觉敏感性高于上睑缘 [445, 446]。值得注意的是,在健康个体中,下睑缘的触觉敏感性与泪液的渗透压成正相关 [446],然而,眼睑的敏感性和泪液的渗透压均与 DED 的症状不相关。

### 6.2.1 眼表敏感性与 DED

表 1 总结了 DED 不同亚型中眼表敏感性评价以及敏感性与主诉症状之间相关性的研究。在小样本研究中研究对象的数量常常比较少,单纯机械性刺激如 Cochet Bonnet 触觉测量仪测出的角膜敏感性下降在 DED 患者中均出现 [372,447–453]。DED 不同亚型中,水液缺乏型 DED 一直表现为 Cochet Bonnet 触觉测量仪测量的角膜敏感性下降,这会造成角膜染色显示出的角膜上皮缺损越来越严重 [454]。在干燥综合征中,对机械性刺激的角膜敏感性降低也与角膜染色的程度相一致 [455]。在通过临床体征和症状诊断 DED 的一项队列研究中,角膜机械刺激敏感性的降低程度与临床体征 (包括泪膜体征) 的严重程度相关 [453]。

在一些研究中,特别是采用喷气式触觉测量器在眼表温度或室温下通过施加机械刺激进行测量时,发现 DED 角膜敏感性增加 [371,456–458] 或降低 [454,459,460]。这种明显的差异可能与刺激的类型有关,喷气式触觉测量器比纯机械刺激的 Cochet Bonnet 触觉测量器有更复杂的刺激;喷气式和接触式触觉测量器的刺激类型和刺激方式不同,因此可能评价的是主观反应的不同方面 [461]。除了机械性刺激,喷气还可能会引起降温/蒸发/泪液变薄,所以会刺激机械痛觉感受器和多觉型痛觉感受器,还会刺激冷觉感受器,即使刺激发生在眼部温度下。鉴于 DED 与冷觉感受器的相关性,认为 DED 中角膜对温度下降的敏感性增加与冷觉神经纤维活跃有关。

Versura 等 (2007) [448]	SS (n = 66) + DED (n = 59)	↓	COBO	OSDI
Barboza 等 (2008) [449]	SS (n = 17)	↓	COBO	OSDI
Toker 和 Asfuroglu (2010) [450]	SS (n = 23) + DED (n = 14)	↓膜角 + 结膜	COBO	OSDI
Bourcier 等 (2005) [466]	SS (n = 14) + DED (n = 30)	↓*	BGE	烧灼感、瘙痒、刺痛
Benitez-del-Castillo 等 (2007) [460]	SS (n = 11) + DED (n = 10)	↓*	BGE	无
De Paiva 和 Pflugfelder (2004) [457]	DED (n = 20)	↑	改良的 BGE	11 项
Situ 等 (2008) [456]	DED (n = 43)	↑* 角膜 + 结膜	改良的 BGE (20 °C)	OSDI, SeSOD
Tuisku 等 (2008) [371]	SS (n = 20)	↑*	改良的 BGE	OSDI
Labbe 等 (2012) [452]	DED (n = 12)	↓	COBO	无
Kim 等 (2012) [451]	RA DE (n = 106)	↓	COBO	OSDI
Labbe 等 (2013) [372]	DED (n = 43)	↓	COBO	OSDI
Nepp 和 Wirth (2015) [453]	DED (n = 46)	↓	COBO	无
Rahman 等 (2015) [454]	MGD (n = 11) SS (n = 3) DED (n = 7) CC (n = 12)	↓ (仅DED)	COBO 和 Jet 触觉测量器 (28 °C)	OSDI, VAS
Spieler 等 (2016) [458]	DED (n = 129)	↑	改良的 BGE (23–26 °C)	DEQ-5, OSDI
Kaido 等 (2016) [462]	DED (n = 21)	接触敏感性无改变 ↑ 疼痛敏感性 ↑ 眨眼敏感性	COBO	12 项调查问卷

主要缩写: SS, 干燥综合征; DED, 干眼病; BGE, Belmonte's 气体触觉测量器; COBO, Cochet-Bonnet 触觉测量器; MGD, 睑板腺功能障碍; OSDI, 眼表疾病指数; CC, 结膜松弛。

DED 患者间角膜敏感性不同的另一个原因是 DED 的亚型或病情严重程度不同。近期研究表明, DED 症状严重程度评分和神经性疼痛症状量表评分高的患者, 使用喷气式触觉测量器测得的机械性阈值和疼痛阈值较低[458]。另外, 使用 Cochet-Bonnet 触觉测量器对有 DED 症状的患者进行测量时, 测得的触觉敏感性没有显著的改变, 但是引起眨眼和疼痛反应所需要的机械性阈值比无症状的 DED 患者低[462]。这些结果表明, 干眼病患者由于感觉神经末梢损伤会导致角膜敏感性下降, 有时伴有中枢致敏, 这是由于角膜神经纤维、三叉神经及引起眼部神经痛的中枢神经通路中的高级神经受损, 从而发生异常活动。这一机制可能也能解释为何角膜对外界刺激敏感性下降时 DED 患者仍主诉有眼部不适症状。角膜敏感性与疾病严重程度之间的关系常常因为 DED 发病时间不明确而混淆[463]。例如, 持续的眼表损伤最终可能导致中枢神经系统致敏以及神经痛。

角膜敏感性可作为 DED 的一种有前景的生物标记[464]。一项研究表明在环孢素治疗后, 角膜敏感性有所改善[450]。然而, 有人提出 3 个月不干预的情况下测量的 DED 患者角膜敏感性再次下降 [453], 尽管

在健康的个体中可重复性良好[465]。

## 6.2.2 神经病理性疼痛

神经病理性疼痛(神经痛)是指损伤或者疾病累及躯体感觉神经从而造成的疼痛, 神经痛常常是慢性的[467]。这种疼痛可能与包括眼睛在内的身体任何部位相关, 但是如果它不是由 DED 的病变所导致(见 TFOS DEWS II 病理生理学报告[544]), 那么眼部神经痛就不应诊断为 DED(见 TFOS DEWS II 诊断方法学报告[545])。如上所述(5.1.2 章节), 感觉神经功能异常是 DED 的一大特性[404,468], 但是疾病的这一方面在临床实践中不作为常规的评估方法。DED 相关的感觉神经功能异常可能解释了 DED 患者体征和症状之间缺乏相关性, 以及经过持续治疗仍然有症状的原因。

## 6.3 客观指标

### 6.3.1 眨眼参数

眨眼常用眨眼频率[315,320,321,323,329,331,469]

或其倒数，即眨眼间隔[318,324,333]来进行量化描述。理论上，眨眼频率是由位于脊髓三叉神经复合体内的内源性自发眨眼发生器设定，其受到角膜传入信息、大脑多巴胺水平和认知状态的调节[333]。（详见第4章节）

现已明确，刺激眼表会增加眨眼频率 [315,318]，而眼部表面麻醉会减少眨眼频率 [319]。这曾用来解释为什么 DED 患者眨眼频率会增加，推测是因为表面干燥或泪膜不稳定引起的眼表刺激所造成 [196,333]。动物实验研究证据表明，通过手术摘除主泪腺慢性减少基础泪液分泌能够增加角膜冷觉感受器的背景活动[28]。相反，没有冷觉感受器背景活动的 TRPM8 敲除小鼠的基础眨眼频率很低[101]。这些结果表明冷觉感受器有助于周围性刺激驱动以保持基础眨眼频率。尽管据报道 DED 患者的角膜神经末梢常常对外部的机械、温度和化学性刺激不敏感[455,459]，但是这并不能排除一种可能性，即它们的自发性放电增加（详见 5.1.2 章节）。自发性活动的增加也许能够解释 DED 患者的不适症状和基础眨眼频率增加 [28,196,333]，而低眨眼频率可能是 DED 的致病因素 [470]。眼保护指数（OPI）是基于眨眼频率过低而不能够代偿更快的泪膜破裂时间[417]。因此，眨眼频率的改变既是 DED 病因也是其后果。

除了眨眼频率，其它的眨眼参数包括眨眼幅度，眨眼持续时间和眨眼的向上期及向下期的速度（详见第4章节）。不管眨眼是自发性的，反射性的还是主动性的，所有类型的眨眼都有相似的模式。向下期很快，向上期稍慢，向下期的最大速度约为向上期的两倍[314]。在一组正常研究对象中，Evinger 等[314]发现向下与向上期的最大速度与眨眼幅度有线性关系，表明眨眼完全时速度最快，反之亦然。另外，他们还发现大多数情况下眨眼幅度的改变不引起眨眼持续时间的明显改变。

然而，一些因素能够改变眨眼持续时间。Wu 等发现空气造成的眼表刺激能够延长眨眼向下期持续时间，并且一些研究对象表现出频繁眨眼[318]。这支持了如下假设，即眼表刺激能够延长眨眼持续时间、增强眨眼兴奋性，其可能是出于保护性目的[312]。但是，视线聚焦在某一点时眨眼持续时间会缩短，推测是为了使眼睑对视觉的干扰最小化。另外，有研究报道 DED 患者的最大眨眼速度和眨眼幅度之间关系不定，表明不同个体反应可能有差异[318]。

眨眼有时是不完全或低幅度的。一些研究发现当集中注意力在一项视觉目标上时，眨眼幅度和频率会降低 [324,332]。29%的眨眼是不完全或幅度低于100%的，但是余下 71%的眨眼遮盖了瞳孔区，表明眨眼有助于使角膜中央瞳孔区保持湿润，从而能够为良好的视力提供光滑的泪膜表面[317]。

除了眼表刺激或眼表神经的自发性放电，眨眼还能够被其它一些因素影响。认知信息对眨眼频率的影响是显著的，尤其是当执行视觉任务时，眨眼频率显著降低[316,320,321,331,472]。眨眼频率能够被视觉目标、光线以及收集数据的时间点、时间段所影响。办

公室干眼病发生率增加的主要原因可能是使用电脑工作的人群比例越来越大。聊天和发呆也能够影响眨眼频率[328–330]，因此任何测量眨眼频率的临床方法都应当记录关于视觉任务和光线的信息，因为眨眼频率受情绪和视觉任务的影响很大。也应当记录检查时间点，因为同一个体眨眼频率在一天中会变化，推测是由于多巴胺水平变化所引起[333]。另外一个影响眨眼频率的因素是数据收集持续时间，Kaminer 等发现数据收集时间越短，眨眼频率越高，反之亦然，因为当收集眨眼数据的时间短时，眨眼间期更短的可能性更大[333]。

### 6.3.2 活体共聚焦显微镜检查角膜神经和免疫细胞

随着对干眼病的角膜神经生理学关注增加，在这一领域急需新的生物标识物。然而，眼表神经的客观评价对临床医生来说很有挑战性，因为角膜神经不能通过裂隙灯详细检查，并且精准的神经功能检查尚未被广泛应用。角膜活体共聚焦显微镜（IVCM）能够在细胞水平以高分辨率活体观察角膜上皮神经和免疫细胞，提供一个清晰度接近组织化学方法的图像。特别是有 Rostock 角膜模块的海德堡视网膜断层扫描仪（HRT/RCM, 海德堡工程，海德堡，德国），它是一个采用 670nm 二极管激光[473]进行扫描的活体共聚焦显微镜，能够对角膜实时成像，形成一个横向分辨率为 1 $\mu$ m/pixel 的 400 $\times$ 400 $\mu$ m 的图像。近期研究显示标准 IVCM 图像和广角合成图像的中央角膜平均神经和免疫细胞密度之间没有显著性差异，证明 IVCM 标准图像能够被用于临床研究中去准确评估细胞结构 [474]。IVCM 能够观察 DED 或其它眼部疾病和系统性疾病的角膜神经病变及角膜神经痛患者的上皮神经丛改变，还能够用于监测疾病严重程度和治疗效果 [475,476]。

#### 6.3.2.1 角膜神经。

有些活体共聚焦显微镜的定性定量研究试图通过观察中央角膜神经从来阐明 DED 患者角膜神经支配的变化及其临床意义[477,478]。这些研究得出了关于神经密度改变的相互矛盾的结果。大部分的研究报道了干燥综合征和非干燥综合征的 DED 患者的神经密度降低[452,460,474,479]，与角膜敏感性降低相一致[372,447,452,460,480]。相反，Hoşal 等 [481]和 Tuominen 等[368]观察到与对照组相比，DED 患者的上皮神经密度没有改变，而 Zhang 等发现干燥综合征患者的角膜神经密度增加（表 2）[482]。后者的研究结果与发现角膜致敏的结果相对应[371,483]。研究结果之间的差异可能是由于干眼病的病程和严重程度不同，进而引起角膜神经退化或再生状态不同，炎症反应强弱不同，以及对角膜神经重复刺激后发生的角膜疼痛水平不同。这些研究中其它神经形态学上的改变则基本一致，例如曲张度、反射性和串珠样改变增加 [368,369,460,480,482,484,485]。这些改变是由原发性神经损伤和继发性角膜上皮神经再生造成的。

有研究显示了活体共聚焦显微镜观察到的神经改变与干眼病的临床症状、体征之间的关系。Benitez 等

发现上皮神经密度和角膜敏感性与 Schirmer 检查结果相关[460]。Zhang 等发现角膜神经串珠样改变与用玫瑰红染色评价的角膜损伤成负相关[484]。另外，Labbe 等发现上皮神经密度和角膜敏感性与 DED 的严重程度成负相关[372]。最后，近期的一项随机临床

试验发现，仅具有接近于正常角膜神经密度的患者才能在人工泪液或局部糖皮质激素、氯替泼诺治疗 1 个月后出现症状和体征的改善，而具有角膜神经低密度的患者不表现出体征或症状的改变，这为干眼病治疗效果有差异提供了一种可能的解释[474]。

表 2

DED 和干燥综合征的神经形态学改变及其与敏感性的关系

作者/发表年份	研究对象	对照	神经形态学参数					与敏感性的关系
			密度/数量	迂曲度	分支	串珠	其它	
Tuominen 等 2003[368]	SS (n = 10)	正常人(n = 10)	-	改变	-	-	↑ 出芽	-
Benitez del Castillo 等2004,2007 [369,460]	DED (n = 10) SS (n = 11)	正常人(n = 20)	↓	↑	无 Δ	↑	无Δ 厚度, 反射性	敏感性与密度相关 (BGE)
Zhang等2005[484]	DED (n = 30) SS (n = 8)	正常人 (n = 30)	无Δ (DED) ↑ (SS)	↑	↑	无 Δ	无Δ 厚度	-
Hosal 等 2005[481]	DED (n = 6) SS (n = 10)	正常人 (n = 10)	无Δ	无 Δ	-	-	无Δ 厚度, 反射性	-
Villani 等 2007[485]	SS (n = 35)	正常人 (n = 20)	↓	↑	-	-	-	敏感性与迂曲度相关 (COBO)
ErDEDlyi 等 2007[370]	DED (n = 10)	正常人(n = 10)	无Δ	-	无Δ	无 Δ	-	-
Tuisku等2008[371]	SS (n = 20)	正常人 (n = 10)	无Δ	-	-	-	↑ 出芽	不相关 (改良的 BGE)
Zhang等2011[482]	DED (n = 40)	正常人(n = 20)	-	↑	-	-	上皮神经断裂 (中度/重度 DED)	-
Labbe等2012[452]	DED (n = 12)	正常人 (n = 10)	↓	无 Δ	无 Δ	无Δ	无Δ 厚度, 反射性	敏感性与密度相关 (COBO)

主要缩写: SS, 干燥综合征; DED, 干眼病; BGE Belmonte 触觉测量器; COBO, Cochet-Bonnet 触觉测量器。

炎症反应引起角膜神经损伤，随后再生的神经兴奋性会改变[475,476,486]，从而可能会导致 DED 患者痛觉过敏或产生异常性疼痛。这些研究结果可能解释了为何干眼病患者治疗效果有差异以及在活体共聚焦显微镜研究中发现的 DED 对上皮下神经密度的影响不同的原因。在这些患者中，再生过程中神经终球生发出芽，导致微神经瘤的形成以及受损伤神经末梢突然膨大[368,371,404]。

活体共聚焦显微镜的一个新的很有前景的用途是辅助具有挑战性的临床鉴别诊断，即干眼病诱发的不适和角膜神经病变患者角膜神经痛或光刺激诱发痛导致的光敏感之间的鉴别，因为它们的症状相似，所以临床上可能会混淆[404,408,409,468]。尤其是当患者有眼痛症状，但临床体征和症状不太相符时[417,487,488]，IVCM 能够辅助诊断角膜神经病变，

量化角膜上皮神经密度的改变[475,476,486]。IVCM 检查发现角膜神经病变患者会出现微神经瘤，串珠样改变和反射性增强，上皮神经缺损更明显[475,476]。近期研究发现，使用自体血清治疗角膜神经病变引起光刺激诱发痛或神经痛，可以通过神经再生恢复角膜神经分布，从而减轻光刺激诱发痛的症状和降低疼痛评分 [475,476]。因为 IVCM 不能从继发效应中鉴别病因，所以当 IVCM 研究在同质性群体中进行时，更有助于了解角膜神经性病变和干眼病的病理生理改变。IVCM 还有望用于监测对角膜神经再生的疗效。自动量化 IVCM 测量技术将大大改善研究方法和简化结果分析。

6.3.2.2 角膜免疫细胞。近期研究显示炎症在干眼病的

发生发展中起着重要的作用[349]。在干眼病患者的免疫系统中一个主要参与者是抗原提呈细胞（APC），它能够激活 T 淋巴细胞，进而启动免疫级联反应[489,490]。在 APC 中，角膜树突状细胞（DC）参与干眼病的发生发展进程[349,491,492]。因而近期通过 IVCN 来观察角膜 DC，评估 DED 患者免疫细胞的改变。这些研究得出的结果与免疫组织化学方法得出的结果相一致[493,494]，发现上皮 DC 主要位于靠近上皮神经丛 [148]。

一些 IVCN 研究评估了 DED 中 DC 和其它免疫细胞的密度及其分布，发现 DC 的密度增加[371,477–480,495–500]。Lin 等也发现与正常人相比较，干燥综合征和非干燥综合征患者的角膜中央和周边的 DC 均明显增加[495]。另外，DC 细胞出现树枝状突起增多，细胞活化增加。相似的，具有潜在系统性免疫疾病的 DED 患者中成熟 DC 的密度增加[371,474]。另外，对比水液缺乏型和蒸发过强型 DED 发现前者的 DC 密度显著高于后者[474]。

角膜上皮层中 DC 密度的改变与 DED 的临床体征和症状相关[499,501]。因此 IVCN 可能作为临床诊断 DED 以及决定是否需要抗炎治疗的一个有用的辅

助检查工具。另外，IVCN 能够连续客观的评价抗炎疗效 [499,501]。尚需要进一步研究证实 IVCN 的 DC 图像在临床实践中的应用，包括发明分析工具进行自动和标准化的图像分析。在应用于临床检查时，DC 评估也能应用于分级治疗、评价治疗效果（见 TFOS DEWS II 治疗报告）[547]。

6.3.3 泪液中的生物标记

泪液中的生物标记也许能够被当作是眼表神经状态、DED 严重程度的一种指标，或用来评价疾病进程或治疗效果。

6.3.3.1 神经生长因子。在眼表或其神经受到损伤后 NGF 及其受体水平上调[502,503]，在伤口愈合后其水平又恢复正常[504]。在激光原位角膜磨镶术（LASIK）后泪液中的 NGF 水平马上升高，在术后至少 6 个月内依然保持升高状态[505]。表 3 显示了泪液中 NGF 水平的升高也同样出现在非干燥综合征 [506]和角膜接触镜相关的 DED 中[507]。

表 3

与正常人相比较，屈光手术后人群和 DED 患者的泪液中神经多肽浓度的变化

泪液中的神经多肽水平					
	神经生长因子(NGF)	P 物质	CGRP	神经肽 Y	血管活性肠肽
屈光手术	增加 PRK > LASIK 术后 1 个月 NGF/总泪液蛋白平均水平 PRK 89.2.8 ± 10.2 pg/μg, LASIK 55.4 ± 11.7 pg/μg[505]	LASIK 术后增加, 术后 1 个月时 9.6 ± 2.6 ng/ml[516]	PRK 术后增加, 术后第 7 天 377 ± 83.2 ng/ml[517] LASIK 术后无改变 93.7 ± 59.6/ml[516]	n/a	n/a
非干燥综合征	增加 186.5 ± 64.8 pg/ml[507,518]	无改变 [518]	减少 3.0 ± 1.7 ng/ml[518]	无改变 4.6 ± 3.9 ng/ml[518]	无改变[518]
干燥综合征	无改变 54.5 ± 61.8 pg/ml[518]	无改变[518]	无改变 6.0 ± 2.4 ng/ml[518]	减少 1.5 ± 0.3 ng/ml[518]	无改变[518]
眼瘢痕性类天疱疮	增加 120.8 ± 53.3 pg/ml[518]	未报道[518]	减少 2.3 ± 1.2 ng/ml[518]	减少 1.5 ± 2.0 ng/ml[518]	无改变[518]
正常眼	平均 64.7 ± 48.0 pg/ml[518] NGF/总泪液蛋白平均水平 32.8 ± 6.2 pg/μg[505]	平均 2300 pg/ml[518] 范围 306-332 7.5 ± 1.7 ng/ml[516]	77.4 ± 75.7 ng/ml[516] 6.0 ± 2.2 ng/ml[518] 198 ± 36.6 ng/ml[517]	4.3 ± 1.9 ng/ml[518]	未报道[518]



6.3.3.2 P 物质和降钙素基因相关肽。很大一部分支配眼表的感觉神经中包含 P 物质、CGRP 和甘丙肽等神经多肽[19,56,78,508]。这些神经多肽调节正常和受损伤角膜的上皮和免疫细胞功能[56]，并在局部炎症反应、伤口愈合以及疼痛的产生和维持中起作用（见 2.4 章节）[509]。尤其是在眼表，CGRP 引起上皮细胞分化、P 物质刺激上皮细胞增殖[86]。

研究曾发现 DED 患者泪液中的 CGRP 水平降低，并且泪液中的 CGRP 水平与 DED 的严重程度、角膜荧光素钠染色情况和 Schirmer 检查结果呈负相关（见表 3）[506]。在动物体内试验和体外细胞培养模型中，外源性 CGRP 有助于角膜上皮修复[510,511]，与 DED 中泪液水平降低和眼表损伤增加相一致。尚无研究外源性 CGRP 对神经形态，角膜敏感性或 DED 影响的人体试验。

对比而言，P 物质在人类 DED 中的作用尚不明确。如表 3 所示，有一些采用不同方法的小样本研究。没有研究显示泪液中 P 物质水平与疾病严重程度之间的关系。与正常角膜敏感性的患者相比较[506,513,514]，泪液中 P 物质水平在干燥综合征和非干燥综合征 DED 中似乎均是保持不变的[506]，但是在角膜感觉过敏的患者中 P 物质水平降低[512]。

一项研究曾评估 DED 患者泪液中的 VIP 和 NPY 水平，与正常研究对象的结果相比较，发现 VIP 的水平没有差异，但是 NPY 的水平降低[506]。NPY 是由交感神经释放，尚不明确泪液中 NPY 的改变是否反映了泪腺（或者其它产生泪液的腺体）的改变或是否由于眼表受损造成。NPY 抑制 T 细胞 I 型炎症反应[515]。DED 中 VIP 水平不变可能反映了支配角膜表达 VIP 的副交感神经较少[511]。

还有其它可能的 DED 炎症反应和眼表损伤的泪液标记尚未被研究。在角膜浅层屈光手术后泪液中的肿瘤坏死因子（TNF- $\alpha$ ）、转化生长因子（TGF- $\beta$ ）、血管内皮生长因子（VEGF）和肝细胞生长因子（HGF）立即升高，随后又下降[519–521]。这些生物标记可能都与伤口愈合相关，特别是 VEGF 可能与角膜神经再生相关，因为在角膜损伤的动物模型中这种生长因子水平的下调延缓了上皮下神经纤维的恢复[522]。

## 7 未来的研究方向

了解眼表相关不良症状很重要，因为症状常常是干眼病治疗背后的驱动力[523]。目前的研究揭示了眼表感觉和组织稳态相关的周边和中枢神经机制的复杂性；然而，尚未透彻了解这种复杂性与 DED 的关系。从其它组织的病理性疼痛研究中获得了关于基因、分子、细胞和整体水平的技术和概念，将其应用到眼科，能够帮助我们理解干眼病感觉迟钝的神经机制。另外，为了模拟干眼病的病理改变、实验分析整体的神经机制而建立完美的动物模型，有助于更新关于干眼病如何产生不适症状的现有知识体系。在动物实验和人体试验中，需要设计新的仪器和程序去量化眼部的感觉和疼痛，建立实验数据与临床数据间的联系，获得关于正常和病理感觉的客观可靠信息。

对眼表疼痛和感觉进一步理解的第二个重要研究领域是关于眼部的神经病理性疼痛的定义和特点。DED 体征和症状之间缺乏联系，使很多研究和临床实践遇到挑战[417]。鉴别 DED 引起的伤害性疼痛与周围或中枢神经病理性眼痛，对患者有效治疗和确定研究方法很重要。采用基本研究方法对这些问题进行研究有助于更好地了解 DED 周围和中枢眼痛通道中分子和细胞改变，以及它们如何发生、发展并最终持续的机制。从临床角度来看，很多病因都可造成神经病理性疼痛，曾在收集自多个国家疼痛研究网络的大样本量患者中进行神经痛的相关研究，并根据内源性病理性疼痛相关的症状和体征对其进行分类[420,524]。扩展应用此方法至眼感觉通路相关的神经病理性疼痛，有助于将影响其它身体部位的神经病理性疼痛的诊断和治疗进展运用至眼痛。

神经病理性疼痛不应该被诊断为干眼病（见 6.2.2 章节），但是当神经痛作为干眼病症状出现时，其治疗需要进一步研究。对于主诉眼部和多个身体部位疼痛的患者，应当进行神经痛干预治疗或转诊处理，例如神经病理性疼痛治疗[408,419]、富含抗氧化剂饮食[525,526]、传统的止痛系统用药（例如：抗惊厥药、三环类抗抑郁药、阿片类药物）[486,527,528,530]、局部镇痛药[531]、神经调节剂（例如：双氯芬酸、加巴喷丁和普瑞巴林）[528,532–540]、晚期疼痛时应用  $\gamma$ -氨基丁酸（GABA）[529]，并采用刺激疗法和心理生理学疗法（包括锻炼、针灸、“干扰器”或周围刺激疗法、经颅磁刺激、经颅直接电刺激和认知行为疗法）[541–543]。这些疗法中很多不是专门用于眼部神经病理性疼痛，但是有证据表明对神经病理性疼痛和慢性疼痛综合征有效，因此值得进一步研究。

## 8 总结

TFOS DEWS II 疼痛和感觉小组委员会报告重点关注干眼病的疼痛症状。疼痛可分为伤害性疼痛和神经病理性疼痛。有实际的或者潜在的组织损伤时机体会出现伤害性疼痛。而神经病理性疼痛是由于躯体感觉神经系统病变造成的，对于干眼病没有生物学价值。

DED 相关性疼痛是通过支配角膜和结膜的三叉神经 (TG) 周围轴突进行传导的。它们在角膜基质中形成上皮神经丛, 其上升支穿过前弹力层并最终广泛分布于上皮层表面。角膜感觉神经从功能上能够被分为多觉型痛觉感受器、特定的机械性痛觉感受器或冷觉感受器。多觉型痛觉感受器通常是沉默的, 会对化学性、机械性和温度刺激起反应。它们通过在眼表损伤部位释放炎症介质来致敏。TRPV1 通道在感觉的传导和多觉型痛觉感受器的致敏中起重要作用。机械性痛觉感受器在静息状态下通常是沉默的, 仅通过如 Piezo2 等的对机械力敏感的离子通道对机械力产生反应。大部分的冷觉感受器在正常眼表温度下持续放电, 在降温或升温时分别增加或减少放电频率。TRPM8 通道是降温或寒冷的主要传导通道, 其也对渗透压敏感。眨眼期间的泪液蒸发导致眼表的间断性降温和泪液的渗透压升高, 继而增加了冷觉感受器的基础活动。这与寒冷敏感神经纤维参与控制基础泪液分泌和眨眼活动的假设相一致 (图 5 和 6)。

支配眼表的三叉神经主要投射至三叉神经脑干核复合体 (TBNC) 的两个分开的区域: 其尾部的三叉神经脊束核极间亚核 (Vi) 和三叉神经脊束核尾侧核 (Vc) 之间的转化区 (ViVc 区) 和 Vc 与上颈髓连接处 (VcC1 区)。研究证据表明 VcC1 区在眼痛的感觉分辨方面发挥更重要作用。ViVc 转化区和 VcC1 区神经都能被强光激活, 而只有 ViVc 转化区神经能够被眼表润湿状态的改变所激活。ViVc 转化区的眼部运动神经更可能投射至大脑中控制泪液分泌 (上涎核) 和眨眼 (面运动神经核团) 的区域, 而两个区域的角膜感觉神经均投射至感觉丘脑。因此, ViVc 转化区的眼部神经在保持眼表稳态中起重要作用, 而 VcC1 区的神经可能与不适症状更相关 (图 6)。

由支配眼表的感觉神经反射调节的自主交感和副交感神经调节主泪腺的分泌活动。主泪腺的副交感神经支配范围很广, 而其对于副泪腺的神经支配了解很少。尽管神经分布在睑板腺周围, 但是没有研究涉及了感觉神经或自主神经及其神经递质在调节睑板腺全分泌中发挥的作用。支配大鼠角膜的感觉神经激活引起杯状细胞分泌黏液; 然而这一反射中所涉及的传出神经类型仍不清楚。一些非神经方式调节复层鳞状细胞释放黏液, 但是目前为止没有发现神经或神经递质在其中的调节作用。

除了调节泪液分泌, 眼表神经传导眨眼相关的感觉。研究表明保持自发性眨眼的部分原因是眼表冷觉感受器的持续性放电, 可能是由 TG 神经与脑干 ViVc 神经之间的联系传导, 然后放射至面部运动神经 (第 VII 对颅神经)。VcC1 区痛觉感受器的感觉传入导致反射性眨眼, 并通过它们向 ViVc 转化区神经投射, 从而设定眨眼的幅度和角膜反射性眨眼的最快速度。

在干眼病中, 泪液分泌减少使角膜上皮暴露于可能导致眼表炎症反应和周围神经损伤的不良环境中。炎症反应可能使多觉型痛觉感受器和机械性痛觉感受器致敏, 同时抑制冷觉感受器的活动。然而, 在干眼病的实验模型中, 由痛觉感受纤维引起的敏感很少, 而冷觉感受器的神经活动有异常明显的增加, 且与角膜神经形态学改变相一致。在脑干三叉神经核团, ViVc 和 VcC1 区的角膜表面感觉神经元均表现出兴奋性增强。

有一些调查问卷用于评价干眼病相关的疼痛和感觉。这些调查问卷的用词、调查的症状和评分各有不同。除了调查问卷, 触觉测量器也能够用于评价角膜神经的功能状态。

活体共聚焦显微镜能够观察角膜表面的神经和炎症细胞。干眼病伴有神经末梢形态学异常, 例如曲张度增加, 反射性增强和串珠样改变, 而神经密度的改变不相同。另外, 干眼病中炎症细胞密度增加。泪液成分可能也有助于客观地评价干眼病。NGF 增加而 CGRP 减少, P 物质、神经多肽 Y 和 VIP 水平保持不变。

本章节翻译: 邓应平 陈蔚 教授

## 声明

C. Belmonte: Avizorex (P, C, I), Matrix Biology Institute, Cooper Vision (F); J. J. Nichols: Alcon, Allergan, Vistakon, (F); Alcon (R); S. M. Cox: Alcon, Allergan, BruderHealthcare, ElevenBiotherapeutics, Oculus, Kala, Shire, TearScience, Vistakon (F); C. G. Begley: Coopervision, Santen Pharmaceutical (F); Johnson & Johnson Vision Care (C); D.A. Dartt: Allergan, Coopervision (C); A. Galor: Allergan, Shire (C), Veterans Affairs, NIH grants (F); P. Hamrah: Coopervision (F), Eyegate Pharma, Jade Therapeutics, Novabay, Revision Optics, Santen, Valeant (C), Allergan, Bausch & Lomb, Dompe, GlaxoSmithKline, Shire (F, C); D. Jacobs: BostonSight (E); TECLens (C); M. I. Rosenblatt: Alcon, Roche, Santen (C), Laurel Therapeutics (F, C), Weill Cornell Medical College, University of Illinois at Chicago (P), Sarentis Therapeutics (F,I,C); F. Stapleton: Alcon Laboratories, Allergan, CooperVision, Johnson & Johnson Vision Care, Stiltec (F); Nidek (C); J. S. Wolffsohn: Alcon, Aston EyeTech, Bausch & Lomb, BetterVision Ltd, CooperVision, Eaglet Eye, European Union, Eyebag, EMPharma, EyeDocs, Gelflex, Innovate UK, Johnson & Johnson Vision Care, Lenstec, Medmont, Rayner, Théa, Optimec, Visioncare Research (F); Aston EyeTech (I); British Contact Lens Association, University of Houston, Visioncare Research, CooperVision (C); Portable Aberrometer, Contrast Sensitivity Chart (P); Johnson & Johnson (R).

J. A. Brock, D. A. Bereiter, J. J. Ivanusic, and N. A. McNamara have no disclosures.

F (Financial Support), I (Personal Financial Interest), E (Employment), C (Consultant), P (Patent), R (Recipient), N (No Commercial Relationship), S (non-remunerative).

## 致谢

Nino Longo (Catania, Italy) and Sabrina Zappia (Rome, Italy) for creating and facilitating the illustrations for this report.

## 参考文献

- [1] Stapleton F, Marfurt C, Golebiowski B, Rosenblatt M, Bereiter D, Begley C, et al. The TFOS international workshop on contact lens discomfort: report of the subcommittee on neurobiology. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(11):TFOS71–TFOS97.
- [2] Belmonte C, Tervo TT. Pain in and around the eye. In: McMahon SB, Koltzenburg M, Tracey I, Turks DC, editors. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. 6th ed. Philadelphia, PA, USA: Elsevier Saunders; 2013.
- [3] Wilson N. The semantics of pain in Greco-Roman antiquity. *J Hist Neurosci* 2013;22(2):129–143.
- [4] IASP. The International Association for the Study of Pain: <https://www.iasp-pain.org>.
- [5] von Hehn CA, Baron R, Woolf CJ. Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. *Neuron* 2012;73:638–652.
- [6] Ji RR, Berta T, Nedergaard M. Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? *Pain* 2013;154(Suppl 1):S10–S28.
- [7] Bonica JJ. The management of pain of cancer. *J Mich State Med Soc* 1953;52:284–290.
- [8] Hoon MA. Molecular dissection of itch. *Curr Opin Neurobiol* 2015;34:61–66.
- [9] Robertson SD, Plummer NW, de Marchena J, Jensen P. Developmental origins of central norepinephrine neuron diversity. *Nat Neurosci* 2013;16(8):1016–1023.
- [10] Valtecheva Manouela V, Samineni Vijay K, Golden Judith P, Gereau Robert W, Davidson Steve. Enhanced nonpeptidergic intraepidermal fiber density and an expanded subset of chloroquine-responsive trigeminal neurons in a mouse model of dry skin itch. *J Pain* 2015;16(4):346–356.
- [11] Leonardi Andrea, Castegnaro Angela, Valerio Alvise La Gloria, Lazzarini Daniela. Epidemiology of allergic conjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15(5):482–488.
- [12] Nichols KK, Begley CG, Caffery B, Jones LA. Symptoms of ocular irritation in patients diagnosed with dry eye. *Optom Vis Sci* 1999;76(12):838–844.
- [13] Marfurt CF, Kingsley RE, Echtenkamp SE. Sensory and sympathetic innervation of the mammalian cornea. A retrograde tracing study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30(3):461–472.
- [14] Bratton GR, Klemm WR, Hudson LC, Sherry CJ, Dziezyc J. Innervation of the feline eyelids. *Neuro Res* 1992;14(5):369–374.
- [15] van der Werf F, Baljet B, Prins M, Ruskell GL, Otto JA. Innervation of the palpebral conjunctiva and the superior tarsal muscle in the cynomolgous monkey: a retrograde fluorescent tracing study. *J Anat* 1996;189(Pt 2):285–292.
- [16] May PJ, Porter JD. The distribution of primary afferent terminals from the eyelids of macaque monkeys. *Exp Brain Res* 1998;123(4):368–381.
- [17] Morgan CW, Nadelhaft I, de Groat WC. Anatomical localization of corneal afferent cells in the trigeminal ganglion. *Neurosurgery* 1978 May-Jun;2(3):252–258.
- [18] LaVail JH, Johnson WE, Spencer LC. Immunohistochemical identification of trigeminal ganglion neurons that innervate the mouse cornea: relevance to intercellular spread of herpes simplex virus. *J Comp Neurol* 1993;327(1):133–140.
- [19] De Felipe C, Gonzalez GG, Gallar J, Belmonte C. Quantification and immunocytochemical characteristics of trigeminal ganglion neurons projecting to the cornea: effect of corneal wounding. *Eur J Pain* 1999;3:31–39.
- [20] Bron AJ, Tripathi R, Tripathi B. *Wolff's Anatomy of the Eye and Orbit*. 8th ed. London, England: Chapman & Hall Medical; 1997.
- [21] May CA. Description and function of the ciliary nerves—some historical remarks on choroidal innervation. *Exp Eye Res* 1997;65(1):1–5.
- [22] Zander E, Weddell G. Observations on the innervation of the cornea. *J Anat* 1951;85:68–99.
- [23] ten Tusscher MPM, Klooster J, van der Want JLL, Lamers WPMA, Vrensen GFJM. The allocation of nerve fibres to the anterior eye segment and peripheral ganglia of rats. I. The sensory innervation. *Brain Res* 1989;494(1):95–104.
- [24] Oduntan O, Ruskell G. The source of sensory fibres of the inferior conjunctiva of monkeys. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992;230(3):258–263.
- [25] Oduntan AO. Cellular inflammatory response induced by sensory denervation of the conjunctiva in monkeys. *J Anat* 2005;206(3):287–294.
- [26] Veiga Moreira TH, Gover TD, Weinreich D. Electrophysiological properties and chemosensitivity of acutely dissociated trigeminal somata innervating the cornea. *Neuroscience* 2007;148(3):766–774.
- [27] Callejo G, Castellanos A, Castany M, Gual A, Luna C, Acosta MC, et al. Acid-sensing ion channels detect moderate acidifications to induce ocular pain. *Pain* 2015;156(3):483–495.
- [28] Kovács I, Luna C, Quirce S, Mizerska K, Callejo G, Riestra A, et al. Abnormal activity of corneal cold thermoreceptors underlies the unpleasant sensations in dry eye disease. *Pain* 2016;157(2):399–417.
- [29] López de Armentia M, Cabanes C, Belmonte C. Electrophysiological properties of identified trigeminal ganglion neurons innervating the cornea of the mouse. *Neuroscience* 2000;101(4):1109–1115.
- [30] Cabanes C, López de Armentia M, Viana F, Belmonte C. Postnatal changes in membrane properties of mice trigeminal ganglion neurons. *J Neurophysiol* 2002;87(5):2398–2407.
- [31] Boada MD. Relationship between electrophysiological signature and defined sensory modality of trigeminal ganglion neurons in vivo. *J Neurophysiol* 2013;109(3):749–757.
- [32] Lallemand F, Ernfors P. Molecular interactions underlying the specification of sensory neurons. *Trends Neurosci* 2012;35(6):373–381.
- [33] Li CL, Li KC, Wu D, Chen Y, Luo H, Zhao JR, et al. Somatosensory neuron types identified by high-coverage single-cell RNA-sequencing and functional heterogeneity. *Cell Res* 2016;26(1):83–102.
- [34] Usoskin D, Furlan A, Islam S, Abdo H, Lönnberg P, Lou D, et al. Unbiased classification of sensory neuron types by large-scale single-cell RNA sequencing. *Nat Neurosci* 2015;18(1):145–153.
- [35] De Felipe C, Belmonte C. c-Jun expression after axotomy of corneal trigeminal ganglion neurons is dependent on the site of injury. *Eur J Neurosci* 1999;11(3):899–906.
- [36] Bron R, Wood RJ, Brock JA, Ivanusic JJ. Piezo2 expression in corneal afferent neurons. *J Comp Neurol* 2014;522(13):2967–2979.
- [37] Müller LJ, Pels L, Vrensen GF. Ultrastructural organization of human corneal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37(4):476–488.
- [38] Marfurt CF, Cox J, Deek S, Dvorscak L. Anatomy of the human corneal innervation. *Exp Eye Res* 2010;90(4):478–492.
- [39] Seyed-Razavi Y, Chinnery HR, McMenamin PG. A novel association between resident tissue macrophages and nerves in the peripheral stroma of the murine cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(3):1313–1320.
- [40] Rózsa AJ, Beuerman RW. Density and organization of free nerve endings in the corneal epithelium of the rabbit. *Pain* 1982;14(2):105–120.
- [41] Schimmelpennig B. Nerve structures in human central corneal epithelium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1982;218(1):14–20.
- [42] Ueda S, del Cerro M, LoCasio JA, Aquavella JV. Peptidergic and catecholaminergic fibers in the human corneal epithelium. An immunohistochemical and electron microscopic study. *Acta Ophthalmol Suppl* 1989;192:80–90.
- [43] Patel DV, McGhee CN. Mapping of the normal human corneal sub-Basal nerve plexus by in vivo laser scanning confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(12):4485–4488.
- [44] Cruzat A, Pavan-Langston D, Hamrah P. In vivo confocal microscopy of corneal nerves: analysis and clinical correlation. *Semin Ophthalmol* 2010 Sep-Nov;25(5–6):171–177.
- [45] He J, Bazan NG, Bazan HE. Mapping the entire human corneal nerve architecture. *Exp Eye Res* 2010;91(4):513–523.
- [46] Yu CQ, Rosenblatt ML. Transgenic corneal neurofluorescence in mice: a new model for in vivo investigation of nerve structure and regeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(4):1535–1542.
- [47] Dvorscak L, Marfurt CF. Age-related changes in rat corneal epithelial nerve density. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(3):910–916.
- [48] Ivanusic JJ, Wood RJ, Brock JA. Sensory and sympathetic innervation of the mouse and guinea pig corneal epithelium. *J Comp Neurol* 2013;521(4):877–893.
- [49] Harris LW, Purves D. Rapid remodeling of sensory endings in the corneas of living mice. *J Neurosci* 1989;9(6):2210–2214.
- [50] Rózsa AJ, Guss RB, Beuerman RW. Neural remodeling following experimental surgery of the rabbit cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983;24(8):1033–1051.
- [51] Shaheen BS, Bakir M, Jain S. Corneal nerves in health and disease. *Surv Ophthalmol* 2014 May-Jun;59(3):263–285.
- [52] De Cillà S, Ranno S, Carini E, Fogagnolo P, Ceresara G, Orzalesi N, et al. Corneal subbasal nerves changes in patients with diabetic retinopathy: an in vivo confocal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(11):5155–5158.
- [53] Kurbanyan K, Hoels LM, Schrems WA, Hamrah P. Corneal nerve alterations in acute Acanthamoeba and fungal keratitis: an in vivo confocal microscopy study. *Eye (Lond)* 2012;26(1):126–132.

- [54] Hamrah P, Cruzat A, Dasjjerdi MH, Prüss H, Zheng L, Shahatit BM, et al. Unilateral herpes zoster ophthalmicus results in bilateral corneal nerve alteration: an in vivo confocal microscopy study. *Ophthalmology* 2013;120(1):40–47.
- [55] Belmonte C, Garcia-Hirschfeld J, Gallar J. Neurobiology of ocular pain. *Prog Retin Eye Res* 1996;16:117–156.
- [56] Belmonte C, Acosta MC, Gallar J. Neural basis of sensation in intact and injured corneas. *Exp Eye Res* 2004;78(3):513–525.
- [57] Belmonte C, Aracil A, Acosta MC, Luna C, Gallar J. Nerves and sensations from the eye surface. *Ocul Surf* 2004;2(4):248–253.
- [58] Alamri A, Bron R, Brock JA, Ivanusic JJ. Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 expressing corneal sensory neurons can be subdivided into at least three subpopulations. *Front Neuroanat* 2015;9:71.
- [59] Belmonte C, Giraldez F. Responses of cat corneal sensory receptors to mechanical and thermal stimulation. *J Physiol* 1981;321:355–368.
- [60] Belmonte C, Gallar J, Pozo MA, Rebollo I. Excitation by irritant chemical substances of sensory afferent units in the cat's cornea. *J Physiol* 1991;437:709–725.
- [61] Gallar J, Pozo MA, Tuckett RP, Belmonte C. Response of sensory units with unmyelinated fibres to mechanical, thermal and chemical stimulation of the cat's cornea. *J Physiol* 1993;468:609–622.
- [62] MacIver MB, Tanelian DL. Structural and functional specialization of A delta and C fiber free nerve endings innervating rabbit corneal epithelium. *J Neurosci* 1993;13(10):4511–4524.
- [63] Chen X, Gallar J, Pozo MA, Baeza M, Belmonte C. CO<sub>2</sub> stimulation of the cornea: a comparison between human sensation and nerve activity in polymodal nociceptive afferents of the cat. *Eur J Neurosci* 1995;7(6):1154–1163.
- [64] Acosta MC, Belmonte C, Gallar J. Sensory experiences in humans and single-unit activity in cats evoked by polymodal stimulation of the cornea. *J Physiol* 2001;534(Pt. 2):511–525.
- [65] Chen X, Belmonte C, Rang HP. Capsaicin and carbon dioxide act by distinct mechanisms on sensory nerve terminals in the cat cornea. *Pain* 1997;70(1):23–29.
- [66] Chen X, Gallar J, Belmonte C. Reduction by antiinflammatory drugs of the response of corneal sensory nerve fibers to chemical irritation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38(10):1944–1953.
- [67] Parra A, Gonzalez-Gonzalez O, Gallar J, Belmonte C. Tear fluid hyperosmolality increases nerve impulse activity of cold thermoreceptor endings of the cornea. *Pain* 2014;155(8):1481–1491.
- [68] Acosta MC, Luna C, Quirce S, Belmonte C, Gallar J. Changes in sensory activity of ocular surface sensory nerves during allergic keratoconjunctivitis. *Pain* 2013;154(11):2353–2362.
- [69] Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997;389(6653):816–824.
- [70] Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, Rosen TA, Gilbert H, Skinner K, et al. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron* 1998;21(3):531–543.
- [71] Davis JB, Gray J, Gunthorpe MJ, Hatcher JP, Davey PT, Overend P, et al. Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. *Nature* 2000;405(6783):183–187.
- [72] Straub RH. TRPV1, TRPA1, and TRPM8 channels in inflammation, energy redirection, and water retention: role in chronic inflammatory diseases with an evolutionary perspective. *J Mol Med* 2014;92(9):925–937.
- [73] Gover TD, Kao JP, Weinreich D. Calcium signaling in single peripheral sensory nerve terminals. *J Neurosci* 2003;23(12):4793–4797.
- [74] Dupuy B, Thompson H, Beuerman RW. Capsaicin: a psychophysical tool to study corneal sensitivity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29(Supp.):454.
- [75] Zollman TM, Bragg RM, Harrison DA. Clinical effects of oleoresin capsicum (pepper spray) on the human cornea and conjunctiva. *Ophthalmology* 2000;107(12):2186–2189.
- [76] Immke DC, Gavva NR. The TRPV1 receptor and nociception. *Semin Cell Dev Biol* 2006;17(5):582–591.
- [77] Guo A, Vulchanova L, Wang J, Li X, Elde R. Immunocytochemical localization of the vanilloid receptor 1 (VR1): relationship to neuropeptides, the P2X3 purinoceptor and IB4 binding sites. *Eur J Neurosci* 1999;11(3):946–958.
- [78] Murata Y, Masuko S. Peripheral and central distribution of TRPV1, substance P and CGRP of rat corneal neurons. *Brain Res* 2006;1085(1):87–94.
- [79] Hirata H, Fried N, Oshinsky ML. Quantitative characterization reveals three types of dry-sensitive corneal afferents: pattern of discharge, receptive field, and thermal and chemical sensitivity. *J Neurophysiol* 2012;108(9):2481–2493.
- [80] Mergler S, Valtink M, Takayoshi S, Okada Y, Miyajima M, Saika S, et al. Temperature-sensitive transient receptor potential channels in corneal tissue layers and cells. *Ophthalmic Res* 2014;52(3):151–159.
- [81] Bandell M, Story GM, Hwang SW, Viswanath V, Eid SR, Petrus MJ, et al. Noxious cold ion channel TRPA1 is activated by pungent compounds and bradykinin. *Neuron* 2004;41(6):849–857.
- [82] Bautista DM, Pellegrino M, Tsunozaki M. TRPA1: a gatekeeper for inflammation. *Annu Rev Physiol* 2013;75:181–200.
- [83] Katagiri A, Thompson R, Rahman M, Okamoto K, Bereiter DA. Evidence for TRPA1 involvement in central neural mechanisms in a rat model of dry eye. *Neuroscience* 2015;290:204–213.
- [84] Mantelli F, Micera A, Sacchetti M, Bonini S. Neurogenic inflammation of the ocular surface. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10(5):498–504.
- [85] Reid TW, Murphy CJ, Iwahashi CK, Foster BA, Mannis MJ. Stimulation of epithelial cell growth by the neuropeptide substance P. *J Cell Biochem* 1993;52(4):476–485.
- [86] Garcia-Hirschfeld J, Lopez-Briones LG, Belmonte C. Neurotrophic influences on corneal epithelial cells. *Exp Eye Res* 1994;59(5):597–605.
- [87] Tran MT, Ritchie MH, Lausch RN, Oakes JE. Calcitonin gene-related peptide induces IL-8 synthesis in human corneal epithelial cells. *J Immunol* 2000;164(8):4307–4312.
- [88] Tran MT, Lausch RN, Oakes JE. Substance P differentially stimulates IL-8 synthesis in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(12):3871–3877.
- [89] Malin SA, Molliver DC, Koerber HR, Cornuet P, Frye R, Albers KM, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor family members sensitize nociceptors in vitro and produce thermal hyperalgesia in vivo. *J Neurosci* 2006;26(33):8588–8599.
- [90] Elitt CM, McIlwrath SL, Lawson JJ, Malin SA, Molliver DC, Cornuet PK, et al. Artemin overexpression in skin enhances expression of TRPV1 and TRPA1 in cutaneous sensory neurons and leads to behavioral sensitivity to heat and cold. *J Neurosci* 2006;26(33):8578–8587.
- [91] Malin SA, Davis BM. Postnatal roles of glial cell line-derived neurotrophic factor family members in nociceptors plasticity. *Sheng li xue bao. Acta Physiol Sin* 2008;60:571–578.
- [92] Elitt CM, Malin SA, Koerber HR, Davis BM, Albers KM. Overexpression of artemin in the tongue increases expression of TRPV1 and TRPA1 in trigeminal afferents and causes oral sensitivity to capsaicin and mustard oil. *Brain Res* 2008;1230:80–90.
- [93] Tanelian DL, Beuerman RW. Responses of rabbit corneal nociceptors to mechanical and thermal stimulation. *Exp Neurol* 1984;84(1):165–178.
- [94] Carr RW, Pianova S, Fernandez J, Fallon JB, Belmonte C, Brock JA. Effects of heating and cooling on nerve terminal impulses recorded from cold-sensitive receptors in the guinea-pig cornea. *J Gen Physiol* 2003;121(5):427–439.
- [95] Brock J, Acosta MC, Al Abed A, Pianova S, Belmonte C. Barium ions inhibit the dynamic response of guinea-pig corneal cold receptors to heating but not to cooling. *J Physiol* 2006;575(Pt 2):573–581.
- [96] González-González O, Bech F, Gallar J, Merayo-Llodes J, Belmonte C. Functional properties of sensory nerve terminals of the mouse cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(1):404–415.
- [97] Hirata H, Meng ID. Cold-sensitive corneal afferents respond to a variety of ocular stimuli central to tear production: implications for dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(8):3969–3976.
- [98] Parra A, Madrid R, Echevarria D, del Olmo S, Morenilla-Palao C, Acosta MC, et al. Ocular surface wetness is regulated by TRPM8-dependent cold thermoreceptors of the cornea. *Nat Med* 2010;16(12):1396–1399.
- [99] Acosta MC, Tan ME, Belmonte C, Gallar J. Sensations evoked by selective mechanical, chemical, and thermal stimulation of the conjunctiva and cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(9):2063–2067.
- [100] Kurose M, Meng ID. Corneal dry-responsive neurons in the spinal trigeminal nucleus respond to innocuous cooling in the rat. *J Neurophysiol* 2013;109(10):2517–2522.
- [101] Quallo T, Vastani N, Horridge E, Gentry C, Parra A, Moss S, et al. TRPM8 is a neuronal osmosensor that regulates eye blinking in mice. *Nat Commun* 2015;6:7150.
- [102] Hirata H, Rosenblatt MI. Hyperosmolar tears enhance cooling sensitivity of the corneal nerves in rats: possible neural basis for cold-induced dry eye pain. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(9):5821–5833.
- [103] Hirata H, Mizerska K, Marfurt CF, Rosenblatt MI. Hyperosmolar tears induce functional and structural alterations of corneal nerves: electrophysiological and anatomical evidence toward neurotoxicity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:8125–8140.

- [104] Hirata H, Oshinsky ML. Ocular dryness excites two classes of corneal afferent neurons implicated in basal tearing in rats: involvement of transient receptor potential channels. *J Neurophysiol* 2012;107(4):1199–1209.
- [105] Olivares E, Salgado S, Maidana JP, Herrera G, Campos M, Madrid R, et al. TRPM8-Dependent dynamic response in a mathematical model of cold thermoreceptor. *PLoS One* 2015;10:e0139314.
- [106] McKemy DD, Neuhauser WM, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature* 2002;416(6876):52–58.
- [107] Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, Reeve AJ, Andersson DA, Story GM, et al. A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell* 2002;108(5):705–715.
- [108] Knowlton WM, Palkar R, Lippoldt EK, McCoy DD, Baluch F, Chen J, et al. A sensory-labeled line for cold: TRPM8-expressing sensory neurons define the cellular basis for cold, cold pain, and cooling-mediated analgesia. *J Neurosci* 2013;33(7):2837–2848.
- [109] Orío P, Parra A, Madrid R, González O, Belmonte C, Viana F. Role of Ih in the firing pattern of mammalian cold thermoreceptor endings. *J Neurophysiol* 2012;108(11):3009–3023.
- [110] Gonzalez-Gonzalez O, Bech F, Gallar J, Merayo-Llodes J, Belmonte C. Functional properties of sensory nerve terminals of the mouse cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(1):404–415.
- [111] Madrid R, de la Peña E, Donovan-Rodriguez T, Belmonte C, Viana F. Variable threshold of trigeminal cold-thermosensitive neurons is determined by a balance between TRPM8 and Kv1 potassium channels. *J Neurosci* 2009;29(10):3120–3131.
- [112] Viana F, de la Peña E, Belmonte C. Specificity of cold thermotransduction is determined by differential ionic channel expression. *Nat Neurosci* 2002;5(3):254–260.
- [113] Coste B, Mathur J, Schmidt M, Earley TJ, Ranade S, Petrus MJ, et al. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science* 2010;330(6000):55–60.
- [114] Coste B, Xiao B, Santos JS, Syeda R, Grandl J, Spencer KS, et al. Piezo proteins are pore-forming subunits of mechanically activated channels. *Nature* 2012;483(7388):176–181.
- [115] Kim SE, Coste B, Chadha A, Cook B, Patapoutian A. The role of Drosophila Piezo in mechanical nociception. *Nature* 2012;483(7388):209–212.
- [116] Acosta MC, Luna C, Quirce S, Belmonte C, Gallar J. Corneal sensory nerve activity in an experimental model of UV keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(6):3403–3412.
- [117] Michaelis M, Häbler HJ, Jäenig W. Silent afferents: a separate class of primary afferents? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996;23(2):99–105.
- [118] Brock James A, McLachlan Elspeth M, Belmonte Carlos. Tetrodotoxin-resistant impulses in single nociceptor nerve terminals in Guinea-pig cornea. *J Physiol* 1998;512(1):211–217.
- [119] Oppenheimer DR, Palmer E, Weddell G. Nerve endings in the conjunctiva. *J Anat* 1958;92:321–352.
- [120] Munger BL, Halata Z. The sensorineural apparatus of the human eyelid. *Am J Anat* 1984;170(2):181–204.
- [121] Luhtala J, Palkama A, Uusitalo H. Calcitonin gene-related peptide immunoreactive nerve fibers in the rat conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32(3):640–645.
- [122] Luhtala J, Uusitalo H. The distribution and origin of substance P immunoreactive nerve fibres in the rat conjunctiva. *Exp Eye Res* 1991;53(5):641–646.
- [123] Elsás T, Edvinsson L, Sundler F, Uddman R. Neuronal pathways to the rat conjunctiva revealed by retrograde tracing and immunocytochemistry. *Exp Eye Res* 1994;58(1):117–126.
- [124] Dartt DA, McCarthy DM, Mercer HJ, Kessler TL, Chung EH, Zieske JD. Localization of nerves adjacent to goblet cells in rat conjunctiva. *Curr Eye Res* 1995;14(11):993–1000.
- [125] Chung CW, Tigges M, Stone RA. Peptidergic innervation of the primate meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37(1):238–245.
- [126] Lawrenson JG, Ruskell GL. The structure of corpuscular nerve endings in the limbal conjunctiva of the human eye. *J Anat* 1991;177:75–84.
- [127] Lowther GE, Hill RM. Sensitivity threshold of the lower lid margin in the course of adaptation to contact lenses. *Am J Optom Arch Am Acad Optom* 1968;45(9):587–594.
- [128] Aracil A, Gallar J, Belmonte C. Functional properties of the conjunctival innervation. *Ophthalmic Res* 2001;33(Suppl. 1):101.
- [129] Stapleton F, Tan ME, Papas EB, Ehrmann K, Golebiowski B, Vega J, et al. Corneal and conjunctival sensitivity to air stimuli. *Br J Ophthalmol* 2004;88(12):1547–1551.
- [130] Acosta MC, Alfaro ML, Borrás F, Belmonte C, Gallar J. Influence of age, gender and iris color on mechanical and chemical sensitivity of the cornea and conjunctiva. *Exp Eye Res* 2006;83(4):932–938.
- [131] Belmonte C, ed la Pena E. Thermosensation. In: Galizia GCG, Lledo PM, editors. *Neurosciences*. Berlin, Germany: Springer Verlag; 2013. p. 303–319.
- [132] Xiao B, Wang Y, Reinach PS, Ren Y, Li J, Hua S, et al. Dynamic ocular surface and lacrimal gland changes induced in experimental murine dry eye. *PLoS One* 2015;10:e0115333.
- [133] Belmonte C, Gallar J. Cold thermoreceptors, unexpected players in tear production and ocular dryness sensations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(6):3888–3892.
- [134] Kimball SH, King-Smith PE, Nichols JJ. Evidence for the major contribution of evaporation to tear film thinning between blinks. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(12):6294–6297.
- [135] Purslow C, Wolffsohn J. The relation between physical properties of the anterior eye and ocular surface temperature. *Optom Vis Sci* 2007;84(3):197–201.
- [136] Li W, Graham AD, Selvin S, Lin MC. Ocular surface cooling corresponds to tear film thinning and breakup. *Optom Vis Sci* 2015;92(9):e248–e256.
- [137] Pattmüller J, Wang J, Zemova E, Seitz B, Eppig T, Langenbacher A, et al. Correlation of corneal thickness, endothelial cell density and anterior chamber depth with ocular surface temperature in normal subjects. *Z Med Phys* 2015;25(3):243–250.
- [138] Versura P, Giannaccare G, Fresina M, Campos EC. Subjective discomfort symptoms are related to low corneal temperature in patients with evaporative dry eye. *Cornea* 2015;34(9):1079–1085.
- [139] Belmonte C, Acosta MC, Merayo-Llodes J, Gallar J. What causes eye pain? *Curr Ophthalmol Rep* 2015;3(2):111–121.
- [140] Robbins A, Kurose M, Winterson BJ, Meng ID. Menthol activation of corneal cool cells induces TRPM8-mediated lacrimation but not nociceptive responses in rodents. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(11):7034–7042.
- [141] Begley C, Simpson T, Liu H, Salvo E, Wu Z, Bradley A, et al. Quantitative analysis of tear film fluorescence and discomfort during tear film instability and thinning. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(4):2645–2653.
- [142] Liu H, Begley C, Chen M, Bradley A, Bonanno J, McNamara NA, et al. A link between tear instability and hyperosmolarity in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(8):3671–3679.
- [143] Ordovas-Montanes J, Rakoff-Nahoum S, Huang S, Riol-Blanco L, Barreiro O, von Andrian UH. The regulation of immunological processes by peripheral neurons in homeostasis and disease. *Trends Immunol* 2015;36(10):578–604.
- [144] Hu K, Harris DL, Yamaguchi T, von Andrian UH, Hamrah P. A dual role for corneal dendritic cells in herpes simplex keratitis: local suppression of corneal damage and promotion of systemic viral dissemination. *PLoS One* 2015;10:e0137123.
- [145] Streilein JW. Ocular immune privilege: therapeutic opportunities from an experiment of nature. *Nat Rev Immunol* 2003;3(11):879–889.
- [146] Hamrah P, Huq SO, Liu Y, Zhang Q, Dana MR. Corneal immunity is mediated by heterogeneous population of antigen-presenting cells. *J Leukoc Biol* 2003;74(2):172–178.
- [147] Yamaguchi T, Harris DL, Higa K, Shimazaki J, von Andrian U, Hamrah P. Neurogenic immune homeostasis: peripheral innervation maintains avascularity and immune privilege of the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:4034.
- [148] Cruzat A, Witkin D, Baniasadi N, Zheng L, Ciolino JB, Jurkunas UV, et al. Inflammation and the nervous system: the connection in the cornea in patients with infectious keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(8):5136–5143.
- [149] Leppin K, Behrendt AK, Reichard M, Stachs O, Guthoff RF, Baltrusch S, et al. Diabetes mellitus leads to accumulation of dendritic cells and nerve fiber damage of the subbasal nerve plexus in the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(6):3603–3615.
- [150] Blanco T, Saban DR. The cornea has “the nerve” to encourage immune rejection. *Am J Transplant* 2015;15(6):1453–1454.
- [151] Jamali A, Lopez MJ, Sendra V, Harris DL, Hamrah P. Plasmacytoid dendritic cells demonstrate vital neuro-protective properties in the cornea and induce corneal nerve regeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:4355.
- [152] Chiu IM, von Hehn CA, Woolf CJ. Neurogenic inflammation and the peripheral nervous system in host defense and immunopathology. *Nat Neurosci* 2012;15(8):1063–1067.
- [153] Micera A, Lambiase A, Bonini S. The role of neuromediators in ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8(5):466–471.
- [154] Launay PS, Reboussin E, Liang H, Kessal K, Godefroy D, Rostene W, et al. Ocular inflammation induces trigeminal pain, peripheral and central neuroinflammatory mechanisms. *Neurobiol Dis* 2016;88:16–28.



- [155] Carucci JA, Ignatius R, Wei Y, Cypess AM, Schaer DA, Pope M, et al. Calcitonin gene-related peptide decreases expression of HLA-DR and CD86 by human dendritic cells and dampens dendritic cell-driven T cell-proliferative responses via the type I calcitonin gene-related peptide receptor. *J Immunol* 2000;164(7):3494–3499.
- [156] Hosoi J, Murphy GF, Egan CL, Lerner EA, Grabbe S, Asahina A, et al. Regulation of Langerhans cell function by nerves containing calcitonin gene-related peptide. *Nature* 1993;363(6425):159–163.
- [157] Dünzendorfer Stefan, Kaser Arthur, Meierhofer Christian, Tilg Herbert, Wiedermann Christian J. Cutting edge: peripheral neuropeptides attract immature and arrest mature blood-derived dendritic cells. *J Immunol* 2001;166(4):2167–2172.
- [158] Paunicka KJ, Mellon J, Robertson D, Petroll M, Brown JR, Niederkorn JY. Severing corneal nerves in one eye induces sympathetic loss of immune privilege and promotes rejection of future corneal allografts placed in either eye. *Am J Transplant* 2015;15(6):1490–1501.
- [159] Gonzalez-Coto AF, Alonso-Ron C, Alcalde I, Gallar J, Meana A, Merayo-Llones J, et al. Expression of cholecystikinin, gastrin, and their receptors in the mouse cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(3):1965–1975.
- [160] Verge GM, Milligan ED, Maier SF, Watkins LR, Naeve GS, Foster AC. Fractalkine (CX3CL1) and fractalkine receptor (CX3CR1) distribution in spinal cord and dorsal root ganglia under basal and neuropathic pain conditions. *Eur J Neurosci* 2004;20(5):1150–1160.
- [161] Jung S, Aliberti J, Graemmel P, Sunshine MJ, Kreutzberg GW, Sher A, et al. Analysis of fractalkine receptor CX(3)CR1 function by targeted deletion and green fluorescent protein reporter gene insertion. *Mol Cell Biol* 2000;20(11):4106–4114.
- [162] Mizoue LS, Bazan JF, Johnson EC, Handel TM. Solution structure and dynamics of the CX3C chemokine domain of fractalkine and its interaction with an N-terminal fragment of CX3CR1. *Biochemistry* 1999;38(5):1402–1414.
- [163] Owłasiuk P, Zajkowska JM, Pietruczuk M, Pancewicz SA, Hermanowska-Szapakowicz T. Fractalkine—structure, functions and biological activity. *Pol Merkuri Lekarski* 2009;26:253–257.
- [164] Clark AK, Malcangio M. Fractalkine/CX3CR1 signaling during neuropathic pain. *Front Cell Neurosci* 2014;8:121.
- [165] Chinnery HR, Ruitenber MJ, Plant GW, Pearlman E, Jung S, McMenamin PG. The chemokine receptor CX3CR1 mediates homing of MHC class II-positive cells to the normal mouse corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(4):1568–1574.
- [166] Carreño E, Enriquez-de-Salamanca A, Tesón M, García-Vázquez C, Stern ME, Whitcup SM, et al. Cytokine and chemokine levels in tears from healthy subjects. *Acta Ophthalmol* 2010;88(7):e250–e258.
- [167] Li Z, Burns AR, Han L, Rumbaut RE, Smith CW. IL-17 and VEGF are necessary for efficient corneal nerve regeneration. *Am J Pathol* 2011;178(3):1106–1116.
- [168] Dahan A, Brines M, Niesters M, Cerami A, van Velzen M. Targeting the innate repair receptor to treat neuropathy. *PAIN Rep* 2016;1:e566.
- [169] Hamrah P, Dana R. Antigen-presenting cells in the eye and ocular surface. In: Dart DA, editor. *Encyclopedia of the Eye*. Oxford: Academic Press; 2010. p. 120–127.
- [170] Sarkar J, Chaudhary S, Jassim SH, Ozturk O, Chamon W, Ganesh B, et al. CD11b+GR1+ myeloid cells secrete NGF and promote trigeminal ganglion neurite growth: implications for corneal nerve regeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(9):5920–5936.
- [171] Okuno T, Nakatsuji Y, Kumanogoh A. The role of immune semaphorins in multiple sclerosis. *FEBS Lett* 2011;585(23):3829–3835.
- [172] Takamatsu H, Kumanogoh A. Diverse roles for semaphorin-plexin signaling in the immune system. *Trends Immunol* 2012;33(3):127–135.
- [173] Guttman-Raviv N, Shraga-Heled N, Varshavsky A, Guimaraes-Sternberg C, Kessler O, Neufeld G. Semaphorin-3A and semaphorin-3F work together to repel endothelial cells and to inhibit their survival by induction of apoptosis. *J Biol Chem* 2007;282(36):26294–26305.
- [174] Goto T, Oh SB, Takeda M, Shinoda M, Sato T, Gunjikake KK, et al. Recent advances in basic research on the trigeminal ganglion. *J Physiol Sci* 2016;66(5):381–386.
- [175] Grace PM, Hutchinson MR, Maier SF, Watkins LR. Pathological pain and the neuroimmune interface. *Nat Rev Immunol* 2014;14(4):217–231.
- [176] Marfurt CF. The central projections of trigeminal primary afferent neurons in the cat as determined by the transganglionic transport of horseradish peroxidase. *J Comp Neurol* 1981;203(4):785–798.
- [177] Panneton WM, Burton H. Corneal and periocular representation within the trigeminal sensory complex in the cat studied with transganglionic transport of horseradish peroxidase. *J Comp Neurol* 1981;199(3):327–344.
- [178] Marfurt CF, Del Toro DR. Corneal sensory pathway in the rat: a horseradish peroxidase tracing study. *J Comp Neurol* 1987;261(3):450–459.
- [179] Marfurt CF, Echtenkamp SF. Central projections and trigeminal ganglion location of corneal afferent neurons in the monkey, *Macaca fascicularis*. *J Comp Neurol* 1988;272(3):370–382.
- [180] Panneton WM, Hsu H, Gan Q. Distinct central representations for sensory fibers innervating either the conjunctiva or cornea of the rat. *Exp Eye Res* 2010;90(3):388–396.
- [181] Bereiter DA, Hargreaves KM, Hu JW. Trigeminal mechanisms of nociception: peripheral and brainstem organization. In: Basbaum A, Bushnell MC, editors. *Science of Pain*. New York: Elsevier; 2009. p. 435–460.
- [182] Gong S, Zhou Q, LeDoux MS. Blink-related sensorimotor anatomy in the rat. *Anat Embryol* 2003;207(3):193–208.
- [183] Simons E, Smith PG. Sensory and autonomic innervation of the rat eyelid: neuronal origins and peptide phenotypes. *J Chem Neuroanat* 1994;7(1–2):35–47.
- [184] Baljet B, VanderWerf F. Connections between the lacrimal gland and sensory trigeminal neurons: a WGA/HRP study in the cynomolgous monkey. *J Anat* 2005;206(3):257–263.
- [185] Kirch W, Horneber M, Tamm ER. Characterization of Meibomian gland innervation in the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). *Anat Embryol* 1996;193(4):365–375.
- [186] Bereiter DA, Hirata H, Hu JW. Trigeminal subnucleus caudalis: beyond homologies with the spinal dorsal horn. *Pain* 2000;88(3):221–224.
- [187] Meng ID, Hu JW, Benetti AP, Bereiter DA. Encoding of corneal input in two distinct regions of the spinal trigeminal nucleus in the rat: cutaneous receptive field properties, responses to thermal and chemical stimulation, modulation by diffuse noxious inhibitory controls, and projections to the parabrachial area. *J Neurophysiol* 1997;77(1):43–56.
- [188] Hirata H, Hu JW, Bereiter DA. Responses of medullary dorsal horn neurons to corneal stimulation by CO(2) pulses in the rat. *J Neurophysiol* 1999;82(5):2092–2107.
- [189] Okamoto K, Tashiro A, Chang Z, Bereiter DA. Bright light activates a trigeminal nociceptive pathway. *Pain* 2010;149(2):235–242.
- [190] Hirata H, Okamoto K, Tashiro A, Bereiter DA. A novel class of neurons at the trigeminal subnucleus interpolaris/caudalis transition region monitors ocular surface fluid status and modulates tear production. *J Neurosci* 2004;24(17):4224–4232.
- [191] Pozo MA, Cervero F. Neurons in the rat spinal trigeminal complex driven by corneal nociceptors: receptive-field properties and effects of noxious stimulation of the cornea. *J Neurophysiol* 1993;70(6):2370–2378.
- [192] Meng ID, Hu JW, Bereiter DA. Differential effects of morphine on corneal-responsive neurons in rostral versus caudal regions of spinal trigeminal nucleus in the rat. *J Neurophysiol* 1998;79(5):2593–2602.
- [193] Pellegrini JJ, Horn AK, Evinger C. The trigeminally evoked blink reflex. I. Neuronal circuits. *Exp Brain Res* 1995;107(2):166–180.
- [194] Hirata H, Takeshita S, Hu JW, Bereiter DA. Cornea-responsive medullary dorsal horn neurons: modulation by local opioids and projections to thalamus and brain stem. *J Neurophysiol* 2000;84(2):1050–1061.
- [195] Okamoto K, Tashiro A, Thompson R, Nishida Y, Bereiter DA. Trigeminal interpolaris/caudalis transition neurons mediate reflex lacrimation evoked by bright light in the rat. *Eur J Neurosci* 2012;36(11):3492–3499.
- [196] Rahman M, Okamoto K, Thompson R, Bereiter DA. Trigeminal pathways for hypertonic saline- and light-evoked corneal reflexes. *Neuroscience* 2014;277:716–723.
- [197] Carstens E, Kuenzler N, Handwerker HO. Activation of neurons in rat trigeminal subnucleus caudalis by different irritant chemicals applied to oral or ocular mucosa. *J Neurophysiol* 1998;80(2):465–492.
- [198] Bereiter DA, Okamoto K, Tashiro A, Hirata H. Endotoxin-induced uveitis causes long-term changes in trigeminal subnucleus caudalis neurons. *J Neurophysiol* 2005;94(6):3815–3825.
- [199] Ebersberger A, Ringkamp M, Reeh PW, Handwerker HO. Recordings from brain stem neurons responding to chemical stimulation of the subarachnoid space. *J Neurophysiol* 1997;77(6):3122–3133.
- [200] Schepelmann K, Ebersberger A, Pawlak M, Oppmann M, Messlinger K. Response properties of trigeminal brain stem neurons with input from dura mater encephali in the rat. *Neuroscience* 1999;90(2):543–554.
- [201] Malick A, Strassman RM, Burstein R. Trigeminothalamic and reticulohypothalamic tract neurons in the upper cervical spinal cord and caudal medulla of the rat. *J Neurophysiol* 2000;84(4):2078–2112.
- [202] Kerr FW, Kruger L, Schwassmann HO, Stern R. Somatotopic organization of mechanoreceptor units in the trigeminal nuclear complex of the macaque. *J Comp Neurol* 1968;134(2):127–144.

- [203] Greenwood LF, Sessle BJ. Inputs to trigeminal brain stem neurones from facial, oral, tooth pulp and pharyngolaryngeal tissues: II. Role of trigeminal nucleus caudalis in modulating responses to innocuous and noxious stimuli. *Brain Res* 1976;117(2):227–238.
- [204] Davis KD, Dostrovsky JO. Responses of feline trigeminal spinal tract nucleus neurons to stimulation of the middle meningeal artery and sagittal sinus. *J Neurophysiol* 1988;59(2):648–666.
- [205] Chen WH, Chui C, Lin HS, Yin HL. Salt-and-pepper eye pain and brainstem stroke. *Clin Neurol Neurosurg* 2012;114(7):972–975.
- [206] Jacquin MF, Chiaia NL, Haring JH, Rhoades RW. Intersubnuclear connections within the rat trigeminal brainstem complex. *Somatosens Mot Res* 1990;7(4):399–420.
- [207] Voisin DL, Doméjean-Orliaguët S, Chalus M, Dallel R, Woda A. Ascending connections from the caudal part to the oral part of the spinal trigeminal nucleus in the rat. *Neuroscience* 2002;109(1):183–193.
- [208] Hirata H, Okamoto K, Bereiter DA. GABA(A) receptor activation modulates corneal unit activity in rostral and caudal portions of trigeminal subnucleus caudalis. *J Neurophysiol* 2003;90(5):2837–2849.
- [209] Warren S, May PJ. Morphology and connections of intratrigeminal cells and axons in the macaque monkey. *Front Neuroanat* 2013;7:11.
- [210] Chiang CY, Hu B, Hu JW, Dostrovsky JO, Sessle BJ. Central sensitization of nociceptive neurons in trigeminal subnucleus oralis depends on integrity of subnucleus caudalis. *J Neurophysiol* 2002;88(1):256–264.
- [211] Davis KD, Dostrovsky JO. Effect of trigeminal subnucleus caudalis cold block on the cerebrovascular-evoked responses of rostral trigeminal complex neurons. *Neurosci Lett* 1988;94(3):303–308.
- [212] Henriquez VM, Evinger C. The three-neuron corneal reflex circuit and modulation of second-order corneal responsive neurons. *Exp Brain Res* 2007;179(4):691–702.
- [213] Kaas JH, Nelson RJ, Sur M, Dykes RW, Merzenich MM. The somatotopic organization of the ventroposterior thalamus of the squirrel monkey, *Saimiri sciureus*. *J Comp Neurol* 1984;226(1):111–140.
- [214] Rausell E, Jones EG. Chemically distinct compartments of the thalamic VPM nucleus in monkeys relay principal and spinal trigeminal pathways to different layers of the somatosensory cortex. *J Neurosci* 1991;11(1):226–237.
- [215] Nosedá R, Moncondit L, Constandil L, Chalus M, Villanueva L. Central nervous system networks involved in the processing of meningeal and cutaneous inputs from the ophthalmic branch of the trigeminal nerve in the rat. *Cephalalgia* 2008;28(8):813–824.
- [216] Aicher SA, Hermes SM, Hegarty DM. Corneal afferents differentially target thalamic- and parabrachial-projecting neurons in spinal trigeminal nucleus caudalis. *Neuroscience* 2013;232:182–193.
- [217] Bernard JF, Bester H, Besson JM. Involvement of the spino-parabrachio-amygdaloid and -hypothalamic pathways in the autonomic and affective emotional aspects of pain. *Prog Brain Res* 1996;107:243–255.
- [218] Gauriau C, Bernard JF. A comparative reappraisal of projections from the superficial laminae of the dorsal horn in the rat: the forebrain. *J Comp Neurol* 2004;468(1):24–56.
- [219] Mazzola L, Isnard J, Mauguère F. Somatosensory and pain responses to stimulation of the second somatosensory area (SII) in humans. A comparison with SI and insular responses. *Cereb Cortex* 2006;16(7):960–968.
- [220] Penfield W, Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 1937;60:389–443.
- [221] Dreyer DA, Loe PR, Metz CB, Whitsel BL. Representation of head and face in postcentral gyrus of the macaque. *J Neurophysiol* 1975;38(3):714–733.
- [222] Nelson RJ, Sur M, Felleman DJ, Kaas JH. Representations of the body surface in postcentral parietal cortex of *Macaca fascicularis*. *J Comp Neurol* 1980;192(4):611–643.
- [223] Moulton EA, Becerra L, Rosenthal P, Borsook D. An approach to localizing corneal pain representation in human primary somatosensory cortex. *PLoS One* 2012;7:e44643.
- [224] Morrison M, Allen PZ. Lactoperoxidase: identification and isolation from Harderian and lacrimal glands. *Science* 1966;152(3729):1626–1628.
- [225] Allen PZ, Morrison M. Lactoperoxidase. VI. Immunochemical studies on lactoperoxidase from the milk of several species. *Arch Biochem Biophys* 1966;113(3):540–547.
- [226] Broekhuysse RM. Lactoferrin and the protective function of the lacrimal fluid. *Ophthalmologica* 1976;173(3–4):268–270.
- [227] Franklin RM, Prendergast RA, Silverstein AM. Secretory immune system of rabbit ocular adnexa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979;18(10):1093–1096.
- [228] Rennie IG, Parsons MA. Lysozyme distribution in human lacrimal glands and other ocular adnexa. *Arch Ophthalmol* 1981;99(10):1850–1853.
- [229] Delaire A, Lassagne H, Gachon AM. New members of the lipocalin family in human tear fluid. *Exp Eye Res* 1992;55(4):645–647.
- [230] Putney Jr. JW, VandeWalle CM, Leslie BA. Stimulus-secretion coupling in the rat lacrimal gland. *Am J Physiol* 1978;235(5):C188–C198.
- [231] Marty A, Tan YP, Trautmann A. Three types of calcium-dependent channel in rat lacrimal glands. *J Physiol* 1984;357:293–325.
- [232] Trautmann A, Marty A. Activation of Ca-dependent K channels by carbamoylcholine in rat lacrimal glands. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984;81(2):611–615.
- [233] Wood RL, Mircheff AK. Apical and basal-lateral Na/K-ATPase in rat lacrimal gland acinar cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27(8):1293–1296.
- [234] Alexander JH, van Lennep EW, Young JA. Water and electrolyte secretion by the exorbital lacrimal gland of the rat studied by micropuncture and catheterization techniques. *Pflugers Arch* 1972;337(4):299–309.
- [235] Alexander JH, Young JA, van Lennep EW. The ultrastructure of the duct system in the rat extraorbital lacrimal gland. *Z Zellforsch Mikrosk Anat* 1973;144(4):453–466.
- [236] Nikkinen A, Lehtosalo JI, Uusitalo H, Palkama A, Panula P. The lacrimal glands of the rat and the Guinea pig are innervated by nerve fibers containing immunoreactivities for substance P and vasoactive intestinal polypeptide. *Histochemistry* 1984;81(1):23–27.
- [237] Dartt DA, Baker AK, Vaillant C, Rose PE. Vasoactive intestinal polypeptide stimulation of protein secretion from rat lacrimal gland acini. *Am J Physiol* 1984;247(5 Pt 1):G502–G509.
- [238] Sibony PA, Walcott B, McKeon C, Jakobiec FA. Vasoactive intestinal polypeptide and the innervation of the human lacrimal gland. *Arch Ophthalmol* 1988;106(8):1085–1088.
- [239] Matsumoto Y, Tanabe T, Ueda S, Kawata M. Immunohistochemical and enzymehistochemical studies of peptidergic, aminergic and cholinergic innervation of the lacrimal gland of the monkey (*Macaca fuscata*). *J Auton Nerv Syst* 1992;37(3):207–214.
- [240] Seifert P, Spitznas M. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) innervation of the human eyelid glands. *Exp Eye Res* 1999;68(6):685–692.
- [241] Ríos JD, Horikawa Y, Chen LL, Kublin CL, Hodges RR, Dartt DA, et al. Age-dependent alterations in mouse exorbital lacrimal gland structure, innervation and secretory response. *Exp Eye Res* 2005;80(4):477–491.
- [242] Ding C, Walcott B, Keyser KT. Neuronal nitric oxide synthase and the autonomic innervation of the mouse lacrimal gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(12):2789–2794.
- [243] Ding C, Walcott B, Keyser KT. Sympathetic neural control of the mouse lacrimal gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(4):1513–1520.
- [244] Dartt DA, Botelho SY. Protein in rabbit lacrimal gland fluid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979;18(11):1207–1209.
- [245] Dartt DA, Knox I, Palau A, Botelho SY. Proteins in fluids from individual orbital glands and in tears. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1980;19(11):1342–1347.
- [246] Dartt DA, Møller M, Poulsen JH. Lacrimal gland electrolyte and water secretion in the rabbit: localization and role of (Na<sup>+</sup> + K<sup>+</sup>)-activated ATPase. *J Physiol* 1981;321:557–569.
- [247] Ubels JL, Foley KM, Risonondo V. Retinol secretion by the lacrimal gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27(8):1261–1268.
- [248] Risonondo V, Ubels JL. Isotretinoin in lacrimal gland fluid and tears. *Arch Ophthalmol* 1987;105(3):416–420.
- [249] Ruskell GL. Changes in nerve terminals and acini of the lacrimal gland and changes in secretion induced by autonomic denervation. *Z Zellforsch Mikrosk Anat* 1969;94(2):261–281.
- [250] Toshida H, Nguyen DH, Beuerman RW, Murakami A. Evaluation of novel dry eye model: preganglionic parasympathetic denervation in rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(10):4468–4475.
- [251] Thörig L, van Haeringen NJ, Wijngaards G. Comparison of enzymes of tears, lacrimal gland fluid and lacrimal gland tissue in the rat. *Exp Eye Res* 1984;38(6):605–609.
- [252] Dursun D, Wang M, Monroy D, Li DQ, Lokeshwar BL, Stern ME, et al. A mouse model of keratoconjunctivitis sicca. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(3):632–638.
- [253] Mauduit P, Jammes H, Rossignol B. M3 muscarinic acetylcholine receptor coupling to PLC in rat exorbital lacrimal acinar cells. *Am J Physiol* 1993;264(6 Pt 1):C1550–C1560.
- [254] Nakamura M, Tada Y, Akaishi T, Nakata K. M3 muscarinic receptor mediates regulation of protein secretion in rabbit lacrimal gland. *Curr Eye Res* 1997;16(6):614–619.
- [255] Lemullois Michel, Rossignol Bernard, Mauduit Philippe. Immunolocalization of myoepithelial cells in isolated acini of rat exorbital lacrimal gland: cellular distribution of muscarinic receptors. *Biol Cell* 1996;86(2–3):175–181.

- [256] Ubels JL, Hoffman HM, Srikanth S, Resau JH, Webb CP. Gene expression in rat lacrimal gland duct cells collected using laser capture microdissection: evidence for K<sup>+</sup> secretion by duct cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1876–1885.
- [257] Kelleher RS, Hann LE, Edwards JA, Sullivan DA. Endocrine, neural, and immune control of secretory component output by lacrimal gland acinar cells. *J Immunol* 1991;146:3405–3412.
- [258] Lambert RW, Kelleher RS, Wickham LA, Vaerman JP, Sullivan DA. Neuroendocrinimmune modulation of secretory component production by rat lacrimal, salivary, and intestinal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35(3):1192–1201.
- [259] Qian L, Wang Y, Xie J, Rose CM, Yang T, Nakamura T, et al. Biochemical changes contributing to functional quiescence in lacrimal gland acinar cells after chronic ex vivo exposure to a muscarinic agonist. *Scand J Immunol* 2003;58(5):550–565.
- [260] Gierow JP, Lambert RW, Mircheff AK. Fluid phase endocytosis by isolated rabbit lacrimal gland acinar cells. *Exp Eye Res* 1995;60(5):511–525.
- [261] Adeghate EA, Singh J, Howarth FC, Burrows S. Control of porcine lacrimal gland secretion by non-cholinergic, non-adrenergic nerves: effects of electrical field stimulation, VIP and NPY. *Brain Res* 1997;758(1–2):127–135.
- [262] Hodges RR, Zoukhri D, Sergheraert C, Zieske JD, Dartt DA. Identification of vasoactive intestinal peptide receptor subtypes in the lacrimal gland and their signal-transducing components. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38(3):610–619.
- [263] Edman MC, Andersson SV, Delbro D, Gierow JP. Functional expression of the adenosine A1 receptor in rabbit lacrimal gland. *Exp Eye Res* 2008;86(1):110–117.
- [264] Gonsalvez DG, Kerman IA, McAllen RM, Anderson CR. Chemical coding for cardiovascular sympathetic preganglionic neurons in rats. *J Neurosci* 2010;30(35):11781–11791.
- [265] Botelho SY, Martinez EV, Pholpramool C, Prooyen HC, Janssen JT, De Palau A. Modification of stimulated lacrimal gland flow by sympathetic nerve impulses in rabbit. *Am J Physiol* 1976;230(1):80–84.
- [266] Parod RJ, Putney Jr. JW. An alpha-adrenergic receptor mechanism controlling potassium permeability in the rat lacrimal gland acinar cell. *J Physiol* 1978;281:359–369.
- [267] Parod RJ, Putney Jr. JW. Stimulus-permeability coupling in rat lacrimal gland. *Am J Physiol* 1980;239(2):G106–G113.
- [268] Hodges RR, Shatos MA, Tarko RS, Vrouvlianis J, Gu J, Dartt DA. Nitric oxide and cGMP mediate alpha1D-adrenergic receptor-stimulated protein secretion and p42/p44 MAPK activation in rat lacrimal gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(8):2781–2789.
- [269] Ding C, Walcott B, Keyser KT. The alpha1- and beta1-adrenergic modulation of lacrimal gland function in the mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(4):1504–1510.
- [270] Menceray MA, Bennett DJ, Nguyen DH, Beuerman RW. Effect of sensory denervation on the structure and physiologic responsiveness of rabbit lacrimal gland. *Cornea* 1998;17(1):99–107.
- [271] Hodges RR, Vrouvlianis J, Shatos MA, Dartt DA. Characterization of P2X7 purinergic receptors and their function in rat lacrimal gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(12):5681–5689.
- [272] Hodges RR, Vrouvlianis J, Scott R, Dartt DA. Identification of P2X<sub>3</sub> and P2X<sub>7</sub> purinergic receptors activated by ATP in rat lacrimal gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(6):3254–3263.
- [273] Dartt DA, Hodges RR. Cholinergic agonists activate P2X7 receptors to stimulate protein secretion by the rat lacrimal gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(6):3381–3390.
- [274] Dartt DA, Hodges RR. Interaction of alpha1D-adrenergic and P2X(7) receptors in the rat lacrimal gland and the effect on intracellular [Ca<sup>2+</sup>] and protein secretion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:5720–5729.
- [275] Ubels JL, Gipson IK, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, Van Dyken RE, Hatton MP. Gene expression in human accessory lacrimal glands of Wolfring. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(11):6738–6747.
- [276] Seifert P, Spitznas M, Koch F, Cusumano A. Light and electron microscopic morphology of accessory lacrimal glands. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:19–23.
- [277] Seifert P, Spitznas M. Immunocytochemical and ultrastructural evaluation of the distribution of nervous tissue and neuropeptides in the meibomian gland. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996;234(10):648–656.
- [278] Montagna William, Ellis Richard A. Cholinergic innervation of the meibomian glands. *Anat Rec* 1959;135(2):121–127.
- [279] Leeson TS. Tarsal (meibomian) glands of the rat. *Br J Ophthalmol* 1963;47:222–231.
- [280] Uddman R, Alumets J, Ehinger B, Håkanson R, Lorén I, Sundler F. Vasoactive intestinal peptide nerves in ocular and orbital structures of the cat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1980;19(8):878–885.
- [281] Aisa J, Lahoz M, Serrano P, Pérez-Castejón MC, Junquera C, Martínez-Ciriano MC, et al. Acetylcholinesterase-positive and paraformaldehyde-induced-fluorescence-positive innervation in the upper eyelid of the sheep (*Ovis aries*). *Histol Histopathol* 2001;16(2):487–496.
- [282] Miraglia T, Gomes NF. The meibomian glands of the marmoset (*Callithrix jacchus*). *Acta Anat* 1969;74(1):104–113.
- [283] Perra MT, Serra A, Sirigu P, Turno F. Histochemical demonstration of acetylcholinesterase activity in human meibomian glands. *Eur J Histochem* 1996;40(1):39–44.
- [284] Hartschuh W, Reinecke M, Weihe E, Yanaihara N. VIP-immunoreactivity in the skin of various mammals: immunohistochemical, radioimmunological and experimental evidence for a dual localization in cutaneous nerves and merkel cells. *Peptides* 1984 Mar-Apr;5(2):239–245.
- [285] Hartschuh W, Weihe E, Reinecke M. Peptidergic (neurotensin, VIP, substance P) nerve fibres in the skin. Immunohistochemical evidence of an involvement of neuropeptides in nociception, pruritus and inflammation. *Br J Dermatol* 1983;109(Suppl 25):14–17.
- [286] Liu S, Li J, Tan DT, Beuerman RW. The eyelid margin: a transitional zone for 2 epithelial phenotypes. *Arch Ophthalmol* 2007;125(4):523–532.
- [287] Zhu HY, Riau AK, Barathi VA, Chew J, Beuerman RW. Expression of neural receptors in mouse meibomian gland. *Cornea* 2010;29(7):794–801.
- [288] Kam WR, Sullivan DA. Neurotransmitter influence on human meibomian gland epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(12):8543–8548.
- [289] Chanthaphavong RS, Murphy SM, Anderson CR. Chemical coding of sympathetic neurons controlling the tarsal muscle of the rat. *Auton Neurosci* 2003;105(2):77–89.
- [290] Candia OA, Shi XP, Alvarez LJ. Reduction in water permeability of the rabbit conjunctival epithelium by hypotonicity. *Exp Eye Res* 1998;66(5):615–624.
- [291] Jumblatt MM, McKenzie RW, Jumblatt JE. MUC5AC mucin is a component of the human precorneal tear film. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(1):43–49.
- [292] Ellingham RB, Berry M, Stevenson D, Corfield AP. Secreted human conjunctival mucus contains MUC5AC glycoforms. *Glycobiology* 1999;9(11):1181–1189.
- [293] Kessler TL, Mercer HJ, Zieske JD, McCarthy DM, Dartt DA. Stimulation of goblet cell mucous secretion by activation of nerves in rat conjunctiva. *Curr Eye Res* 1995;14(11):985–992.
- [294] Diebold Y, Rios JD, Hodges RR, Rawe I, Dartt DA. Presence of nerves and their receptors in mouse and human conjunctival goblet cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(10):2270–2282.
- [295] Rios JD, Zoukhri D, Rawe IM, Hodges RR, Zieske JD, Dartt DA. Immunolocalization of muscarinic and VIP receptor subtypes and their role in stimulating goblet cell secretion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(6):1102–1111.
- [296] Li D, Jiao J, Shatos MA, Hodges RR, Dartt DA. Effect of VIP on intracellular [Ca<sup>2+</sup>], extracellular regulated kinase 1/2, and secretion in cultured rat conjunctival goblet cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:2872–2884.
- [297] Jumblatt JE, Jumblatt MM. Regulation of ocular mucin secretion by P2Y2 nucleotide receptors in rabbit and human conjunctiva. *Exp Eye Res* 1998;67(3):341–346.
- [298] Inatomi T, Spurr-Michaud S, Tisdale AS, Gipson IK. Human corneal and conjunctival epithelia express MUC1 mucin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36(9):1818–1827.
- [299] Tei M, Moccia R, Gipson IK. Developmental expression of mucin genes ASGP (rMuc4) and rMuc5ac by the rat ocular surface epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(9):1944–1951.
- [300] Argüeso P, Spurr-Michaud S, Russo CL, Tisdale A, Gipson IK. MUC16 mucin is expressed by the human ocular surface epithelia and carries the H185 carbohydrate epitope. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(6):2487–2495.
- [301] Spurr-Michaud S, Argüeso P, Gipson I. Assay of mucins in human tear fluid. *Exp Eye Res* 2007;84(5):939–950.
- [302] Pflugfelder SC, Liu Z, Monroy D, Li DQ, Carvajal ME, Price-Schiavi SA, et al. Detection of sialomucin complex (MUC4) in human ocular surface epithelium and tear fluid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(6):1316–1326.
- [303] Shi XP, Candia OA. Active sodium and chloride transport across the isolated rabbit conjunctiva. *Curr Eye Res* 1995;14(10):927–935.
- [304] Kompella UB, Kim KJ, Shiue MH, Lee VH. Cyclic AMP modulation of active ion transport in the pigmented rabbit conjunctiva. *J Ocul Pharmacol Ther* 1996;12(3):281–287.
- [305] Marfurt CF, Jones MA, Thrasher K. Parasympathetic innervation of the rat cornea. *Exp Eye Res* 1998;66(4):437–448.
- [306] Mertaniemi P, Ylätiipa S, Partanen P, Tervo T. Increased release of immunoreactive calcitonin gene-related peptide (CGRP) in tears after excimer laser keratectomy. *Exp Eye Res* 1995;60(6):659–665.
- [307] Klyce SD, Beuerman RW, Crosson CE. Alteration of corneal epithelial ion transport by sympathectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26(4):434–442.

- [308] Hiraoka M, Shimamura M. Neural mechanisms of the corneal blinking reflex in cats. *Brain Res* 1977;125(2):265–275.
- [309] Manning KA, Evinger C. Different forms of blinks and their two-stage control. *Exp Brain Res* 1986;64(3):579–588.
- [310] Pellegrini JJ, Evinger C. The trigeminally evoked blink reflex. II. Mechanisms of paired-stimulus suppression. *Exp Brain Res* 1995;107(2):181–196.
- [311] Ongerboer de Visser BW. The corneal reflex: electrophysiological and anatomical data in man. *Prog Neurobiol* 1980;15(1):71–83.
- [312] Henriquez VM, Evinger C. Modification of cornea-evoked reflex blinks in rats. *Exp Brain Res* 2005;163(4):445–456.
- [313] Evinger C. A brain stem reflex in the blink of an eye. *News Physiol Sci* 1995;10:147–153.
- [314] Evinger C, Manning KA, Sibony PA. Eyelid movements. Mechanisms and normal data. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32(2):387–400.
- [315] Nakamori K, Odawara M, Nakajima T, Mizutani T, Tsubota K. Blinking is controlled primarily by ocular surface conditions. *Am J Ophthalmol* 1997;124(1):24–30.
- [316] Acosta MC, Gallar J, Belmonte C. The influence of eye solutions on blinking and ocular comfort at rest and during work at video display terminals. *Exp Eye Res* 1999;68(6):663–669.
- [317] Wu Z, Begley CG, Situ P, Simpson T, Liu H. The effects of mild ocular surface stimulation and concentration on spontaneous blink parameters. *Curr Eye Res* 2014;39(1):9–20.
- [318] Wu Z, Begley CG, Situ P, Simpson T. The effects of increasing ocular surface stimulation on blinking and sensation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(3):1555–1563.
- [319] Naase T, Doughty MJ, Button NF. An assessment of the pattern of spontaneous eyeblink activity under the influence of topical ocular anaesthesia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243(4):306–312.
- [320] Schlote T, Kadner G, Freudenthaler N. Marked reduction and distinct patterns of eye blinking in patients with moderately dry eyes during video display terminal use. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;242(4):306–312.
- [321] Himebaugh NL, Begley CG, Bradley A, Wilkinson JA. Blinking and tear break-up during four visual tasks. *Optom Vis Sci* 2009;86(2):E106–E114.
- [322] Rahman M, Okamoto K, Thompson R, Katagiri A, Bereiter DA. Sensitization of trigeminal brainstem pathways in a model for tear deficient dry eye. *Pain* 2015;156(5):942–950.
- [323] York M, Ong J, Robbins JC. Variation in blink rate associated with contact lens wear and task difficulty. *Am J Optom* 1971;48(6):461–467.
- [324] Jansen ME, Begley CG, Himebaugh NH, Port NL. Effect of contact lens wear and a near task on tear film break-up. *Optom Vis Sci* 2010;87(5):350–357.
- [325] Kleinman JE, Karson CN, Weinberger DR, Freed WJ, Berman KF, Wyatt RJ. Eye-blinking and cerebral ventricular size in chronic schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1984;141(11):1430–1432.
- [326] Karson CN. Physiology of normal and abnormal blinking. *Adv Neurol* 1988;49:25–37.
- [327] Mackert A, Flechtner KM, Woyth C, Frick K. Increased blink rates in schizophrenics. Influences of neuroleptics and psychopathology. *Schizophr Res* 1991 Jan-Feb;4(1):41–47.
- [328] Bentivoglio AR, Bressman SB, Cassetta E, Carretta D, Tonali P, Albanese A. Analysis of blink rate patterns in normal subjects. *Mov Disord* 1997;12(6):1028–1034.
- [329] Doughty MJ. Consideration of three types of spontaneous eyeblink activity in normal humans: during reading and video display terminal use, in primary gaze, and while in conversation. *Optom Vis Sci* 2001;78(10):712–725.
- [330] Hirokawa K, Yagi A, Miyata Y. Comparison of blinking behavior during listening to and speaking in Japanese and English. *Percept Mot Skills* 2004;98(2):463–472.
- [331] Patel S, Henderson R, Bradley L, Galloway B, Hunter L. Effect of visual display unit use on blink rate and tear stability. *Optom Vis Sci* 1991;68(11):888–892.
- [332] Cardona G, Garcia C, Seres C, Vilaseca M, Gispets J. Blink rate, blink amplitude, and tear film integrity during dynamic visual display terminal tasks. *Curr Eye Res* 2011.
- [333] Kaminer J, Powers AS, Horn KG, Hui C, Evinger C. Characterizing the spontaneous blink generator: an animal model. *J Neurosci* 2011;31(31):11256–11267.
- [334] Doughty MJ, Naase T. Further analysis of the human spontaneous eye blink rate by a cluster analysis-based approach to categorize individuals with 'normal' versus 'frequent' eye blink activity. *Eye Contact Lens* 2006;32(6):294–299.
- [335] Peshori KR, Schicatanò EJ, Gopalaswamy R, Sahay E, Evinger C. Aging of the trigeminal blink system. *Exp Brain Res* 2001;136(3):351–363.
- [336] Agostino R, Bologna M, Dinapoli L, Gregori B, Fabbri R, Accornero N, et al. Voluntary, spontaneous, and reflex blinking in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23(5):669–675.
- [337] Evinger C, Bao JB, Powers AS, Kassem IS, Schicatanò EJ, Henriquez VM, et al. Dry eye, blinking, and blepharospasm. *Mov Disord* 2002;17(Suppl 2):S75–S78.
- [338] Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 2009;139(2):267–284.
- [339] Pflugfelder SC. Antiinflammatory therapy for dry eye. *Am J Ophthalmol* 2004;137(2):337–342.
- [340] Benowitz LI, Popovich PG. Inflammation and axon regeneration. *Curr Opin Neurol* 2011;24(6):577–583.
- [341] Devor M. Neuropathic pain: pathophysiological response of nerves to injury. In: McMahon SB, Koltzenburg M, Tracey I, Turk DC, editors. *Wall and Melzack's Text Book of Pain*. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2013. p. 861–888.
- [342] Lam H, Bleiden L, de Paiva CS, Farley W, Stern ME, Pflugfelder SC. Tear cytokine profiles in dysfunctional tear syndrome. *Am J Ophthalmol* 2009;147(2):198e1–205e1.
- [343] VanDerMeid KR, Su SP, Ward KW, Zhang JZ. Correlation of tear inflammatory cytokines and matrix metalloproteinases with four dry eye diagnostic tests. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(3):1512–1518.
- [344] Binshok AM, Wang H, Zimmermann K, Amaya F, Vardeh D, Shi L, et al. Nociceptors are interleukin-1beta sensors. *J Neurosci* 2008;28(52):14062–14073.
- [345] Schweizerhof M, Stösser S, Kurejova M, Njoo C, Gangadharan V, Agarwal N, et al. Hematopoietic colony-stimulating factors mediate tumor-nerve interactions and bone cancer pain. *Nat Med* 2009;15(7):802–807.
- [346] Kiguchi N, Maeda T, Kobayashi Y, Fukazawa Y, Kishioka S. Macrophage inflammatory protein-1alpha mediates the development of neuropathic pain following peripheral nerve injury through interleukin-1beta up-regulation. *Pain* 2010;149(2):305–315.
- [347] Gold MS, Gebhart GF. Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nat Med* 2010;16(11):1248–1257.
- [348] Petho G, Reeh PW. Sensory and signaling mechanisms of bradykinin, eicosanoids, platelet-activating factor, and nitric oxide in peripheral nociceptors. *Physiol Rev* 2012;92(4):1699–1775.
- [349] Stevenson W, Chauhan SK, Dana R. Dry eye disease: an immune-mediated ocular surface disorder. *Arch Ophthalmol* 2012;130(1):90–100.
- [350] Gandhi NB, Su Z, Zhang X, Volpe EA, Pelegriño FS, Rahman SA, et al. Dendritic cell-derived thrombospondin-1 is critical for the generation of the ocular surface Th17 response to desiccating stress. *J Leukoc Biol* 2013;94(6):1293–1301.
- [351] Lee SY, Han SJ, Nam SM, Yoon SC, Ahn JM, Kim TI, et al. Analysis of tear cytokines and clinical correlations in Sjögren syndrome dry eye patients and non-Sjögren syndrome dry eye patients. *Am J Ophthalmol* 2013;156(2):247–253, e1.
- [352] Hucho T, Levine JD. Signaling pathways in sensitization: toward a nociceptor cell biology. *Neuron* 2007;55(3):365–376.
- [353] Guenther S, Reeh PW, Kress M. Rises in [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> mediate capsaicin- and proton-induced heat sensitization of rat primary nociceptive neurons. *Eur J Neurosci* 1999;11(9):3143–3150.
- [354] Huang J, Zhang X, McNaughton PA. Inflammatory pain: the cellular basis of heat hyperalgesia. *Curr Neuropharmacol* 2006;4(3):197–206.
- [355] Chen WC, Davis RL. Voltage-gated and two-pore-domain potassium channels in murine spiral ganglion neurons. *Hear Res* 2006;222(1–2):89–99.
- [356] Tappe-Theodor A, Constantin CE, Tegeder I, Lechner SG, Langeslag M, Lepczynsky P, et al. Gα(q/11) signaling tonically modulates nociceptor function and contributes to activity-dependent sensitization. *Pain* 2012;153(1):184–196.
- [357] Piomelli D, Sasso O. Peripheral gating of pain signals by endogenous lipid mediators. *Nat Neurosci* 2014;17(2):164–174.
- [358] Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000;288(5472):1765–1769.
- [359] Mannion RJ, Costigan M, Decosterd I, Amaya F, Ma QP, Holstege JC, et al. Neurotrophins: peripherally and centrally acting modulators of tactile stimulus-induced inflammatory pain hypersensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(16):9385–9390.
- [360] Mizumura K, Murase S. Role of nerve growth factor in pain. *Handb Exp Pharmacol* 2015;227:57–77.
- [361] Kusuda R, Cadetti F, Ravanelli MI, Sousa TA, Zanon S, De Luca FL, et al. Differential expression of microRNAs in mouse pain models. *Mol Pain* 2011;7:17.
- [362] Dong Y, Li P, Ni Y, Zhao J, Liu Z. Decreased microRNA-125a-3p contributes to upregulation of p38 MAPK in rat trigeminal ganglions with orofacial inflammatory pain. *PLoS One* 2014;9:e111594.
- [363] Belmonte C, Gallar J, López-Briones LG, Pozo MA. Polymodality in nociceptive neurons: experimental models of chemotransduction. In: Urban L, editor. *Cellular Mechanisms of Sensory Processing*. London: Springer-Verlag; 1994. p. 87–117.
- [364] Zhang X, Mak S, Li L, Parra A, Denlinger B, Belmonte C, et al. Direct inhibition of the cold-activated TRPM8 ion channel by Gαq. *Nat Cell Biol* 2012;14(8):851–858.
- [365] Guthoff Rudolf F, Wiens Holger, Hahnel Christian, Wree Andreas. Epithelial innervation of human cornea. *Cornea* 2005;24(5):608–613.

- [366] Gallar J, Acosta MC, Gutiérrez AR, Belmonte C. Impulse activity in corneal sensory nerve fibers after photorefractive keratectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(9):4033–4037.
- [367] Al-Aqaba Mouhamed Ali, Faraj Lana, Fares Usama, Otri Ahmad Muneer, Dua Harminder S. The morphologic characteristics of corneal nerves in advanced keratoconus as evaluated by acetylcholinesterase technique. *Am J Ophthalmol* 2011;152(3):364–376.
- [368] Tuominen IS, Kontinen YT, Vesaluoma MH, Moilanen JA, Helintö M, Tervo TM. Corneal innervation and morphology in primary Sjögren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(6):2545–2549.
- [369] Benítez 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(9):3030–3035.
- [370] Erdélyi B, Kraak R, Zhivov A, Guthoff R, Németh J. In vivo confocal laser scanning microscopy of the cornea in dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(1):39–44.
- [371] Tuisku IS, Kontinen YT, Kontinen LM, Tervo TM. Alterations in corneal sensitivity and nerve morphology in patients with primary Sjögren's syndrome. *Exp Eye Res* 2008;86(6):879–885.
- [372] Labbé A, Liang Q, Wang Z, Zhang Y, Xu L, Baudouin C, et al. Corneal nerve structure and function in patients with non-sjogren dry eye: clinical correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(8):5144–5150.
- [373] Staaf S, Oerther S, Lucas G, Mattsson JP, Ernfors P. Differential regulation of TRP channels in a rat model of neuropathic pain. *Pain* 2009;144(1–2):187–199.
- [374] Waxman SG, Merkies IS, Gerrits MM, Dib-Hajj SD, Lauria G, Cox JJ, et al. Sodium channel genes in pain-related disorders: phenotype-genotype associations and recommendations for clinical use. *Lancet Neurol* 2014;13(11):1152–1160.
- [375] Habib AM, Wood JN, Cox JJ. Sodium channels and pain. *Handb Exp Pharmacol* 2015;227:39–56.
- [376] Tibbs GR, Posson DJ, Goldstein PA. Voltage-gated ion channels in the PNS: novel therapies for neuropathic pain? *Trends Pharmacol Sci* 2016;37(7):522–542.
- [377] Kurose M, Meng ID. Dry eye modifies the thermal and menthol responses in rat corneal primary afferent cool cells. *J Neurophysiol* 2013;110(2):495–504.
- [378] Meng ID, Barton ST, Mecum NE, Kurose M. Corneal sensitivity following lacrimal gland excision in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(5):3347–3354.
- [379] Baron R, Hans G, Dickenson AH. Peripheral input and its importance for central sensitization. *Ann Neurol* 2013;74(5):630–636.
- [380] Djouhri L, Koutsikou S, Fang X, McMullan S, Lawson SN. Spontaneous pain, both neuropathic and inflammatory, is related to frequency of spontaneous firing in intact C-fiber nociceptors. *J Neurosci* 2006;26(4):1281–1292.
- [381] Xiao WH, Bennett GJ. Persistent low-frequency spontaneous discharge in A-fiber and C-fiber primary afferent neurons during an inflammatory pain condition. *Anesthesiology* 2007;107(5):813–821.
- [382] Reichling DB, Levine JD. Critical role of nociceptor plasticity in chronic pain. *Trends Neurosci* 2009;32(12):611–618.
- [383] Meng ID, Kurose M. The role of corneal afferent neurons in regulating tears under normal and dry eye conditions. *Exp Eye Res* 2013;117:79–87.
- [384] Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 2007;55(3):377–391.
- [385] Tashiro A, Okamoto K, Chang Z, Bereiter DA. Behavioral and neurophysiological correlates of nociception in an animal model of photokeratitis. *Neuroscience* 2010;169(1):455–462.
- [386] Hylden JL, Nahin RL, Traub RJ, Dubner R. Expansion of receptive fields of spinal lamina I projection neurons in rats with unilateral adjuvant-induced inflammation: the contribution of dorsal horn mechanisms. *Pain* 1989;37(2):229–243.
- [387] Bereiter DA, Bereiter DF. N-methyl-D-aspartate and non-N-methyl-D-aspartate receptor antagonism reduces Fos-like immunoreactivity in central trigeminal neurons after corneal stimulation in the rat. *Neuroscience* 1996;73(1):249–258.
- [388] Bereiter DA, Bereiter DF, Tonnessen BH, Maclean DB. Selective blockade of substance P or neurokinin A receptors reduces the expression of c-fos in trigeminal subnucleus caudalis after corneal stimulation in the rat. *Neuroscience* 1998;83(2):525–534.
- [389] Hathway GJ, Vega-Avelaira D, Moss A, Ingram R, Fitzgerald M. Brief, low frequency stimulation of rat peripheral C-fibres evokes prolonged microglial-induced central sensitization in adults but not in neonates. *Pain* 2009;144(1–2):110–118.
- [390] Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993;77(2):362–379.
- [391] Koltzenburg Martin, Torebjörk H Erik, Wahren Lis Karin. Nociceptor modulated central sensitization causes mechanical hyperalgesia in acute chemogenic and chronic neuropathic pain. *Brain* 1994;117(3):579–591.
- [392] Meng ID, Bereiter DA. Differential distribution of Fos-like immunoreactivity in the spinal trigeminal nucleus after noxious and innocuous thermal and chemical stimulation of rat cornea. *Neuroscience* 1996;72(1):243–254.
- [393] Okamoto K, Bereiter DF, Tashiro A, Bereiter DA. Ocular surface-evoked Fos-like immunoreactivity is enhanced in trigeminal subnucleus caudalis by prior exposure to endotoxin. *Neuroscience* 2009;159(2):787–794.
- [394] Ro LS, Chang KH. Neuropathic pain: mechanisms and treatments. *Chang Gung Med J* 2005;28(9):597–605.
- [395] Oswald DJ, Lee A, Trinidad M, Chi C, Ren R, Rich CB, et al. Communication between corneal epithelial cells and trigeminal neurons is facilitated by purinergic (P2) and glutamatergic receptors. *PLoS One* 2012;7:e44574.
- [396] Ren K, Dubner R. Neuron-glia crosstalk gets serious: role in pain hypersensitivity. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21(5):570–579.
- [397] Ji RR, Berta T, Nedergaard M. Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? *Pain* 2013;154(Suppl 1):S10–S28.
- [398] Loggia ML, Chonde DB, Akeju O, Arabasz G, Catana C, Edwards RR, et al. Evidence for brain glial activation in chronic pain patients. *Brain* 2015;138(Pt 3):604–615.
- [399] Watkins LR, Hutchinson MR, Ledeboer A, Wieseler-Frank J, Milligan ED, Maier SF. Norman Cousins Lecture. Glia as the “bad guys”: implications for improving clinical pain control and the clinical utility of opioids. *Brain Behav Immun* 2007;21(2):131–146.
- [400] McNally L, Bhagwagar Z, Hanevad J. Inflammation, glutamate, and glia in depression: a literature review. *CNS Spectr* 2008;13(6):501–510.
- [401] Khasabov SG, Malecha P, Noack J, Tabakov J, Okamoto K, Bereiter DA, et al. Activation of rostral ventromedial medulla neurons by noxious stimulation of cutaneous and deep craniofacial tissues. *J Neurophysiol* 2015;113(1):14–22.
- [402] Barr MS, Farzan F, Davis KD, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. Measuring GABAergic inhibitory activity with TMS-EEG and its potential clinical application for chronic pain. *J Neuroimmun Pharmacol* 2013;8(3):535–546.
- [403] Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci* 2007;10(11):1361–1368.
- [404] Rosenthal P, Baran I, Jacobs DS. Corneal pain without stain: is it real? *Ocul Surf* 2009;7(1):28–40.
- [405] Greenspan JD, Slade GD, Bair E, Dubner R, Fillingim RB, Ohrbach R, et al. Pain sensitivity risk factors for chronic TMD: descriptive data and empirically identified domains from the OPFERA case control study. *J Pain* 2011;12(11 Suppl):T61–T74.
- [406] Neziri AY, Curatolo M, Limacher A, Nüesch E, Radanov B, Andersen OK, et al. Ranking of parameters of pain hypersensitivity according to their discriminative ability in chronic low back pain. *Pain* 2012;153(10):2083–2091.
- [407] Granovsky Y. Conditioned pain modulation: a predictor for development and treatment of neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep* 2013;17(9):361.
- [408] Galor A, Levitt RC, Felix ER, Martin ER, Sarantopoulos CD. Neuropathic ocular pain: an important yet undervalued feature of dry eye. *Eye (Lond)* 2015;29(3):301–312.
- [409] Galor A, Felix ER, Feuer W, Shalabi N, Martin ER, Margolis TP, et al. Dry eye symptoms align more closely to non-ocular conditions than to tear film parameters. *Br J Ophthalmol* 2015;99(8):1126–1129.
- [410] Asbell PA, Spiegel S. Ophthalmologist perceptions regarding treatment of moderate-to-severe dry eye: results of a physician survey. *Eye Contact Lens* 2010;36(1):33–38.
- [411] Williamson JF, Huynh K, Weaver MA, Davis RM. Perceptions of dry eye disease management in current clinical practice. *Eye Contact Lens* 2014;40(2):111–115.
- [412] Varikooty J, Simpson TL. The interblink interval I: the relationship between sensation intensity and tear film disruption. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(3):1087–1092.
- [413] Begley CG, Himebaugh N, Renner D, Liu H, Chalmers R, Simpson T, et al. Tear breakup dynamics: a technique for quantifying tear film instability. *Optom Vis Sci* 2006;83(1):15–21.
- [414] Vehof J, Kozareva D, Hysi PG, Harris J, Nessa A, Williams FK, et al. Relationship between dry eye symptoms and pain sensitivity. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(10):1304–1308.
- [415] Merskey H, Bogduk N. Part III: Pain terms, a current list with definitions and notes on usage. *Classif Chronic Pain* 1994;2:209–214.
- [416] Johnson ME. The association between symptoms of discomfort and signs in dry eye. *Ocul Surf* 2009;7(4):199–211.
- [417] Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea* 2004;23(8):762–770.
- [418] Sullivan BD, Crews LA, Messmer EM, Foulks GN, Nichols KK, Baenninger P, et al. Correlations between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: clinical implications. *Acta Ophthalmol* 2014;92(2):161–166.
- [419] Goyal S, Hamrah P. Understanding neuropathic corneal pain-gaps and current therapeutic approaches. *Semin Ophthalmol* 2016;31:59–70.



- [420] Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DL, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain* 2016;157(8):1599–1606.
- [421] Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000;118(5):615–621.
- [422] Begley CG, Chalmers RL, Mitchell GL, Nichols KK, Caffery B, Simpson T, et al. Characterization of ocular surface symptoms from optometric practices in North America. *Cornea* 2001;20(6):610–618.
- [423] Johnson ME, Murphy PJ. Measurement of ocular surface irritation on a linear interval scale with the ocular comfort index. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(10):4451–4458.
- [424] Ngo W, Situ P, Keir N, Korb D, Blackie C, Simpson T. Psychometric properties and validation of the Standard Patient Evaluation of Eye Dryness questionnaire. *Cornea* 2013;32(9):1204–1210.
- [425] Uchino M, Dogru M, Yagi Y, Goto E, Tomita M, Kon T, et al. The features of dry eye disease in a Japanese elderly population. *Optom Vis Sci* 2006;83(11):797–802.
- [426] Abetz L, Rajagopalan K, Mertzanis P, Begley C, Barnes R, Chalmers R, et al. Development and validation of the impact of dry eye on everyday life (IDEEL) questionnaire, a patient-reported outcomes (PRO) measure for the assessment of the burden of dry eye on patients. *Health Qual Life Outcomes* 2011;9:111.
- [427] Mangione CM, Lee PP, Pitts J, Gutierrez P, Berry S, Hays RD. Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). NEI-VFQ Field Test Investigators. *Arch Ophthalmol* 1998;116(11):1496–1504.
- [428] Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. Performance and repeatability of the NEI-VFQ-25 in patients with dry eye. *Cornea* 2002;21(6):578–583.
- [429] Caudle LE, Williams KA, Pesudovs K. The Eye Sensation Scale: an ophthalmic pain severity measure. *Optom Vis Sci* 2007;84(8):752–762.
- [430] Qazi Y, Hurwitz S, Khan S, Jurkunas UV, Dana R, Hamrah P. Validity and Reliability of a Novel Ocular Pain Assessment Survey (OPAS) in Quantifying and Monitoring Corneal and Ocular Surface Pain. *Ophthalmology* 2016;123(7):1458–1468.
- [431] Vehof J, Sillevius Smitt-Kamminga N, Kozareva D, Nibourg SA, Hammond CJ. Clinical Characteristics of Dry Eye Patients With Chronic Pain Syndromes. *Am J Ophthalmol* 2016;162: 59–65, e2.
- [432] Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70(18):1630–1635.
- [433] Cochet P, Bonnet R. L'esthesiometrie corneenne. *Clin Ophthalmol* 1960;4.
- [434] Vega JA, Simpson TL, Fonn D. A noncontact pneumatic esthesiometer for measurement of ocular sensitivity: a preliminary report. *Cornea* 1999;18(6):675–681.
- [435] Belmonte C, Acosta MC, Schmelz M, Gallar J. Measurement of corneal sensitivity to mechanical and chemical stimulation with a CO<sub>2</sub> esthesiometer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(2):513–519.
- [436] Draeger J. Corneal Sensitivity: Measurement and Clinical Importance. Springer Science & Business Media; 2012.
- [437] Chao C, Golebiowski B, Stapleton F. The role of corneal innervation in LASIK-induced neuropathic dry eye. *Ocul Surf* 2014;12(1):32–45.
- [438] Golebiowski B, Papas E, Stapleton F. Corneal mechanical sensitivity measurement using a staircase technique. *Ophthalmic Physiol Opt* 2005;25(3):246–253.
- [439] Millodot Michel. Psychophysical scaling of corneal sensitivity. *Psychon Sci* 1968;12(8):401–402.
- [440] Feng Y, Simpson TL. Nociceptive sensation and sensitivity evoked from human cornea and conjunctiva stimulated by CO<sub>2</sub>. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(2):529–532.
- [441] Murphy Paul J, Patel Sudi, Marshall John. A new non-contact corneal aesthesiometer (NCCA). *Ophthalmic Physiol Opt* 1996;16(2):101–107.
- [442] Papas EB, Keay L, Golebiowski B. Estimating a just-noticeable difference for ocular comfort in contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(7):4390–4394.
- [443] Basuthkar Sundar Rao S, Simpson TL. Measurement of difference thresholds on the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(2):1095–1100.
- [444] Norn MS. Conjunctival sensitivity in normal eyes. *Acta Ophthalmol* 1973;51(1):58–66.
- [445] McGowan DP, Lawrenson JG, Ruskell GL. Touch sensitivity of the eyelid margin and palpebral conjunctiva. *Acta Ophthalmol* 1994;72(1):57–60.
- [446] Golebiowski B, Chim K, So J, Jalbert I. Lid margins: sensitivity, staining, meibomian gland dysfunction, and symptoms. *Optom Vis Sci* 2012;89(10):1443–1449.
- [447] Xu KP, Yagi Y, Tsubota K. Decrease in corneal sensitivity and change in tear function in dry eye. *Cornea* 1996;15(3):235–239.
- [448] Versura P, Frigato M, Cellini M, Mulè R, Malavolta N, Campos EC. Diagnostic performance of tear function tests in Sjogren's syndrome patients. *Eye (Lond)* 2007;21(2):229–237.
- [449] Barboza MN, Barboza GN, de Melo GM, Sato E, Dantas MC, Dantas PE, et al. Correlação entre sinais e sintomas de olho seco em pacientes portadores da síndrome de Sjögren. *Arq Bras Oftalmol* 2008 Jul-Aug;71(4):547–552.
- [450] Toker E, Asfuroğlu E. Corneal and conjunctival sensitivity in patients with dry eye: the effect of topical cyclosporine therapy. *Cornea* 2010;29(2):133–140.
- [451] Kim IG, Lee JH, Kim SS. Reduced corneal sensitivity in patients with rheumatoid arthritis. *Cornea* 2012;31(12):1381–1385.
- [452] Labbé A, Alalwani H, Van Went C, Brasnu E, Georgescu D, Baudouin C. The relationship between subbasal nerve morphology and corneal sensation in ocular surface disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(8):4926–4931.
- [453] Nepp J, Wirth M. Fluctuations of Corneal Sensitivity in Dry Eye Syndromes-A Longitudinal Pilot Study. *Cornea* 2015;34(10):1221–1226.
- [454] Rahman EZ, Lam PK, Chu CK, Moore Q, Pflugfelder SC. Corneal Sensitivity in Tear Dysfunction and its Correlation With Clinical Parameters and Blink Rate. *Am J Ophthalmol* 2015;160(5):858–866. e5.
- [455] Adatia FA, Michaeli-Cohen A, Naor J, Caffery B, Bookman A, Slomovic A. Correlation between corneal sensitivity, subjective dry eye symptoms and corneal staining in Sjögren's syndrome. *Can J Ophthalmol* 2004;39(7):767–771.
- [456] Situ P, Simpson TL, Fonn D, Jones LW. Conjunctival and corneal pneumatic sensitivity is associated with signs and symptoms of ocular dryness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(7):2971–2976.
- [457] De Paiva CS, Pflugfelder SC. Corneal epitheliopathy of dry eye induces hyperesthesia to mechanical air jet stimulation. *Am J Ophthalmol* 2004;137(1):109–115.
- [458] Spierer O, Felix ER, McClellan AL, Parel JM, Gonzalez A, Feuer WJ, et al. Corneal Mechanical Thresholds Negatively Associate With Dry Eye and Ocular Pain Symptoms. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(2):617–625.
- [459] Bourcier T, Acosta MC, Borderie V, Borrás F, Gallar J, Bury T, et al. Decreased corneal sensitivity in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(7):2341–2345.
- [460] Benítez-Del-Castillo JM, Acosta MC, Wassfi MA, Diaz-Valle D, Gegúndez JA, Fernandez C, et al. Relation between corneal innervation with confocal microscopy and corneal sensitivity with noncontact esthesiometry in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(1):173–181.
- [461] Golebiowski B, Papas E, Stapleton F. Assessing the sensory function of the ocular surface: Implications of use of a non-contact air jet aesthesiometer versus the Cochet-Bonnet aesthesiometer. *Exp Eye Res* 2011;92(5):408–413.
- [462] Kaido M, Kawashima M, Ishida R, Tsubota K. Relationship of Corneal Pain Sensitivity With Dry Eye Symptoms in Dry Eye With Short Tear Break-Up Time. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(3):914–919.
- [463] Bron AJ, Yokoi N, Gafney E, Tiffany JM. Predicted phenotypes of dry eye: proposed consequences of its natural history. *Ocul Surf* 2009;7(2):78–92.
- [464] Sullivan B. Challenges in using signs and symptoms to evaluate new biomarkers of dry eye disease. *Ocul Surf* 2014;12(1):2–9.
- [465] Chao C, Stapleton F, Badarudin E, Golebiowski B. Ocular surface sensitivity repeatability with Cochet-Bonnet esthesiometer. *Optom Vis Sci* 2015;92(2):183–189.
- [466] Bourcier T, Acosta MC, Borderie V, Borrás F, Gallar J, Bury T, et al. Decreased corneal sensitivity in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(7):2341–2345.
- [467] Geber C, Baumgärtner U, Schwab R, Müller H, Stoeter P, Dieterich M, et al. Revised definition of neuropathic pain and its grading system: an open case series illustrating its use in clinical practice. *Am J Med* 2009;122(10 Suppl):S3–S12.
- [468] Rosenthal P, Borsook D. The corneal pain system. Part I: the missing piece of the dry eye puzzle. *Ocul Surf* 2012;10(1):2–14.
- [469] Carney LG, Hill RM. The nature of normal blinking patterns. *Acta Ophthalmol* 1982;60(3):427–433.
- [470] The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the international dry eye workshop. *Ocul Surf* 2007;2007(5):75–92.
- [471] Ousler 3rd GW, Hagberg KW, Schindelar M, Welch D, Abelson MB. The Ocular Protection Index. *Cornea* 2008;27(5):509–513.
- [472] Orchard LN, Stern JA. Blinks as an index of cognitive activity during reading. *Integr Physiol Behav Sci* 1991 Apr-Jun;26(2):108–116.
- [473] Stave J, Zinser G, Grummer G, Guthoff R. Modified Heidelberg Retinal Tomograph HRT. Initial results of in vivo presentation of corneal structures. *Ophthalmologie* 2002;99:276–280.
- [474] Kheirkhah A, Dohlman TH, Amparo F, Arnoldner MA, Jamali A, Hamrah P, et al. Effects of corneal nerve density on the response to treatment in dry eye disease. *Ophthalmology* 2015;122(4):662–668.
- [475] Aggarwal S, Colon CM, Kheirkhah A, Hamrah P. Efficacy of Autologous Serum Tears for Treatment of Severe Corneal Pain in Patients with Corneal Neuropathy: An In Vivo Confocal Microscopy Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:1468.

- [476] Aggarwal S, Kheirkhah A, Cavalcanti BM, Cruzat A, Colon C, Brown E, et al. Autologous Serum Tears for Treatment of Photoallodynia in Patients with Corneal Neuropathy: Efficacy and Evaluation with In Vivo Confocal Microscopy. *Ocul Surf* 2015;13(3):250–262.
- [477] Alhatem A, Cavalcanti B, Hamrah P. In vivo confocal microscopy in dry eye disease and related conditions. *Semin Ophthalmol* 2012 Sep–Nov;27(5–6):138–148.
- [478] Villani E, Baudouin C, Efron N, Hamrah P, Kojima T, Patel SV, et al. In vivo confocal microscopy of the ocular surface: from bench to bedside. *Curr Eye Res* 2014;39(3):213–231.
- [479] Villani E, Galimberti D, Viola F, Mapelli C, Del Papa N, Ratiglia R. Corneal involvement in rheumatoid arthritis: an in vivo confocal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(2):560–564.
- [480] Villani Edoardo, Magnani Fabrizio, Viola Francesco, Santaniello Alessandro, Scorza Raffaella, Nucci Paolo, et al. In Vivo Confocal Evaluation of the Ocular Surface Morpho-Functional Unit in Dry Eye. *Optom Vis Sci* 2013;90(6):576–586.
- [481] Hosal BM, Ornek N, Zilelioglu G, Elhan AH. Morphology of corneal nerves and corneal sensation in dry eye: a preliminary study. *Eye* 2005;19:1276–1279.
- [482] Zhang XC, Kainz V, Burstein R, Levy D. Tumor necrosis factor- $\alpha$  induces sensitization of meningeal nociceptors mediated via local COX and p38 MAP kinase actions. *Pain* 2011;152(1):140–149.
- [483] De Paiva CS, Pflugfelder SC. Corneal epitheliopathy of dry eye induces hyperesthesia to mechanical air jet stimulation. *Am J Ophthalmol* 2004;137(1):109–115.
- [484] Zhang M, Chen J, Luo L, Xiao Q, Sun M, Liu Z. Altered corneal nerves in aqueous tear deficiency viewed by in vivo confocal microscopy. *Cornea* 2005;24(7):818–824.
- [485] Villani E, Galimberti D, Viola F, Mapelli C, Ratiglia R. The cornea in Sjogren's syndrome: an in vivo confocal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(5):2017–2022.
- [486] Theophanous C, Jacobs DS, Hamrah P. Corneal Neuralgia after LASIK. *Optom Vis Sci* 2015;92(9):e233–e240.
- [487] Begley CG, Chalmers RL, Abetz L, Venkataraman K, Mertzanis P, Caffery BA, 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(11):4753–4761.
- [488] Cuevas M, González-García MJ, Castellanos E, Quispaya R, Parra Pde L, Fernández I, et al. Correlations among symptoms, signs, and clinical tests in evaporative-type dry eye disease caused by Meibomian gland dysfunction (MGD). *Curr Eye Res* 2012;37(10):855–863.
- [489] Dana MR. Corneal antigen-presenting cells: diversity, plasticity, and disguise: the Cogan lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:722–727. 1.
- [490] Hamrah P, Dana MR. Corneal antigen-presenting cells. *Chem Immunol Allergy* 2007;92:58–70.
- [491] Schaumburg CS, Siemasko KF, De Paiva CS, Wheeler LA, Niederkorn JY, Pflugfelder SC, et al. Ocular Surface APCs Are Necessary for Autoreactive T Cell-Mediated Experimental Autoimmune Lacrimal Keratoconjunctivitis. *J Immunol* 2011;187(7):3653–3662.
- [492] Pflugfelder SC, Stern ME. Mucosal environmental sensors in the pathogenesis of dry eye. *Expert Rev Clin Immunol* 2014;10(9):1137–1140.
- [493] Mayer WJ, Mackert MJ, Kranebitter N, Messmer EM, Grüterich M, Kampik A, et al. Distribution of antigen presenting cells in the human cornea: correlation of in vivo confocal microscopy and immunohistochemistry in different pathologic entities. *Curr Eye Res* 2012;37(11):1012–1018.
- [494] Knickelbein JE, Buela KA, Hendricks RL. Antigen-presenting cells are stratified within normal human corneas and are rapidly mobilized during ex vivo viral infection. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(2):1118–1123.
- [495] Lin H, Li W, Dong N, Chen W, Liu J, Chen L, et al. Changes in corneal epithelial layer inflammatory cells in aqueous tear-deficient dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(1):122–128.
- [496] Marsovszky L, Resch MD, Németh J, Toldi G, Medgyesi E, Kovács L, et al. In vivo confocal microscopic evaluation of corneal Langerhans cell density, and distribution and evaluation of dry eye in rheumatoid arthritis. *Innate Immun* 2013;19(4):348–354.
- [497] Marsovszky L, Németh J, Resch MD, Toldi G, Legány N, Kovács L, et al. Corneal Langerhans cell and dry eye examinations in ankylosing spondylitis. *Innate Immun* 2014;20(5):471–477.
- [498] Marsovszky L, Resch MD, Visontai Z, Németh J. Confocal microscopy of epithelial and langerhans cells of the cornea in patients using travoprost drops containing two different preservatives. *Pathol Oncol Res* 2014;20(3):741–746.
- [499] Villani E, Garoli E, Termine V, Pichi F, Ratiglia R, Nucci P. Corneal Confocal Microscopy in Dry Eye Treated with Corticosteroids. *Optom Vis Sci* 2015;92(9):e290–e295.
- [500] Kheirkhah A, Rahimi Darabad R, Cruzat A, Hajrasouliha AR, Witkin D, Wong N, et al. Corneal Epithelial Immune Dendritic Cell Alterations in Subtypes of Dry Eye Disease: A Pilot In Vivo Confocal Microscopic Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(12):7179–7185.
- [501] Qazi Y, Kheirkhah A, Blackie C, Cruzat A, Trinidad M, Williams C, et al. In vivo detection of clinically non-apparent ocular surface inflammation in patients with meibomian gland dysfunction-associated refractory dry eye symptoms: a pilot study. *Eye (Lond)* 2015;29(8):1099–1110.
- [502] Somelli F, Lambiase A, Mantelli F, Aloe L. NGF and NGF-receptor expression of cultured immortalized human corneal endothelial cells. *Mol Vis* 2010;16:1439–1447.
- [503] He J, Bazan HE. Omega-3 fatty acids in dry eye and corneal nerve regeneration after refractive surgery. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2010 Apr–Jun;82(4–6):319–325.
- [504] Wu Ying, Chu Renyuan, Zhou Xingtao, Dai Jinhui, Qu Xiaomei. Determination of the Nerve Growth Factor Level in the Central Cornea After LASIK and Epi-LASIK Treatment in a Rabbit Model System. *Cornea* 2009;28(10):1144–1148.
- [505] Lee HK, Lee KS, Kim HC, Lee SH, Kim EK. Nerve growth factor concentration and implications in photorefractive keratectomy vs laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2005;139(6):965–971.
- [506] Lambiase A, Micera A, Sacchetti M, Cortes M, Mantelli F, Bonini S. Alterations of tear neuromediators in dry eye disease. *Arch Ophthalmol* 2011;129(8):981–986.
- [507] Liu Q, McDermott AM, Miller WL. Elevated nerve growth factor in dry eye associated with established contact lens wear. *Eye Contact Lens* 2009;35(5):232–237.
- [508] Jones MA, Marfurt CF. Peptidergic innervation of the rat cornea. *Exp Eye Res* 1998;66(4):421–435.
- [509] De Felipe C, Herrero JF, O'Brien JA, Palmer JA, Doyle CA, Smith AJ, et al. Altered nociception, analgesia and aggression in mice lacking the receptor for substance P. *Nature* 1998;392(6674):394–397.
- [510] Mikulec AA, Tanelian DL. CGRP increases the rate of corneal re-epithelialization in an in vitro whole mount preparation. *J Ocul Pharmacol Ther* 1996;12(4):417–423.
- [511] Marfurt CF, Murphy CJ, Florczak JL. Morphology and neurochemistry of canine corneal innervation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(10):2242–2251.
- [512] Yamada M, Ogata M, Kawai M, Mashima Y. Decreased substance P concentrations in tears from patients with corneal hypesthesia. *Am J Ophthalmol* 2000;129(5):671–672.
- [513] Yamada M, Ogata M, Kawai M, Mashima Y. Decreased substance P concentrations in tears from patients with corneal hypesthesia. *Am J Ophthalmol* 2000;129(5):671–672.
- [514] Yamada M, Ogata M, Kawai M, Mashima Y, Nishida T. Substance P and its metabolites in normal human tears. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(8):2622–2625.
- [515] Macia L, Rao PT, Wheway J, Sierro F, Mackay F, Herzog H. Y1 signalling has a critical role in allergic airway inflammation. *Immunol Cell Biol* 2011;89(8):882–888.
- [516] Chao Cecilia, Stapleton Fiona, Zhou Xiangtian, Chen Shihao, Zhou Shi, Golebiowski Blanka. Structural and functional changes in corneal innervation after laser in situ keratomileusis and their relationship with dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253(11):2029–2039.
- [517] Mertaniemi P, Ylätuupa S, Partanen P, Tervo T. Increased release of immunoreactive calcitonin gene-related peptide (CGRP) in tears after excimer laser keratectomy. *Exp Eye Res* 1995;60(6):659–665.
- [518] Lambiase A, Micera A, Sacchetti M, Cortes M, Mantelli F, Bonini S. Alterations of tear neuromediators in dry eye disease. *Arch Ophthalmol* 2011;129(8):981–986.
- [519] Tervo T, Vesaluoma M, Bennett GL, Schwall R, Helena M, Liang Q, et al. Tear hepatocyte growth factor (HGF) availability increases markedly after excimer laser surface ablation. *Exp Eye Res* 1997;64(4):501–504.
- [520] Vesaluoma M, Teppo AM, Grönhagen-Riska C, Tervo T. Increased release of tumour necrosis factor-alpha in human tear fluid after excimer laser induced corneal wound. *Br J Ophthalmol* 1997;81(2):145–149.
- [521] Vesaluoma M, Teppo AM, Grönhagen-Riska C, Tervo T. Release of TGF-beta 1 and VEGF in tears following photorefractive keratectomy. *Curr Eye Res* 1997;16(1):19–25.
- [522] Yu CQ, Zhang M, Matis KI, Kim C, Rosenblatt MI. Vascular endothelial growth factor mediates corneal nerve repair. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(9):3870–3878.
- [523] Nichols KK, Nichols JJ, Zadnik K. Frequency of dry eye diagnostic test procedures used in various modes of ophthalmic practice. *Cornea* 2000;19(4):477–482.
- [524] Baron R, Maier C, Attal N, Binder A, Bouhassira D, Cruccu G, et al. Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain* 2017;158:261–272.

- [525] Onysko M, Legerski P, Potthoff J, Erlandson M. Targeting neuropathic pain: consider these alternatives. *J Fam Pract* 2015;64(8):470–475.
- [526] Hsu DZ, Chu PY, Jou IM. Daily sesame oil supplement attenuates joint pain by inhibiting muscular oxidative stress in osteoarthritis rat model. *J Nutr Biochem* 2016;29:36–40.
- [527] Jensen TS, Madsen CS, Finnerup NB. Pharmacology and treatment of neuropathic pains. *Curr Opin Neurol* 2009;22(5):467–474.
- [528] Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005;118(3):289–305.
- [529] Levitt AE, Galor A, Weiss JS, Felix ER, Martin ER, Patin DJ, et al. Chronic dry eye symptoms after LASIK: parallels and lessons to be learned from other persistent post-operative pain disorders. *Mol Pain* 2015;11:21.
- [530] Derry S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Nortriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD011209.
- [531] Acosta MC, Berenguer-Ruiz L, García-Gálvez A, Perea-Tortosa D, Gallar J, Belmonte C. Changes in mechanical, chemical, and thermal sensitivity of the cornea after topical application of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(1):282–286.
- [532] Ortiz MI, Castañeda-Hernández G, Izquierdo-Vega JA, Sánchez-Gutiérrez M, Ponce-Monter HA, Granados-Soto V. Role of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in the antinociception induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs in streptozotocin-diabetic and non-diabetic rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2012;102(1):163–169.
- [533] Huang CW, Hung TY, Liao YK, Hsu MC, Wu SN. Underlying mechanism of regulatory actions of diclofenac, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, on neuronal potassium channels and firing: an experimental and theoretical study. *J Physiol Pharmacol* 2013;64(3):269–280.
- [534] Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Toelle T, Rice AS. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;27:CD007938.
- [535] Attal N, Bouhassira D. Pharmacotherapy of neuropathic pain: which drugs, which treatment algorithms? *Pain* 2015;156(Suppl 1):S104–S114.
- [536] Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2015;90(4):532–545.
- [537] Wang TX, Yin D, Guo W, Liu YY, Li YD, Qu WM, et al. Antinociceptive and hypnotic activities of pregabalin in a neuropathic pain-like model in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2015;135:31–39.
- [538] Lichtinger Alejandro, Purcell Tracy L, Schanzlin David J, Chayet Arturo S. Gabapentin for Postoperative Pain After Photorefractive Keratectomy: A Prospective, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *J Refract Surg* 2011;27(8):613–617.
- [539] Pakravan M, Roshani M, Yazdani S, Faramazi A, Yaseri M. Pregabalin and gabapentin for post-photorefractive keratectomy pain: a randomized controlled trial. *Eur J Ophthalmol* 2012;22(Suppl 7):S106–S113.
- [540] Faktorovich EG, Melwani K. Efficacy and safety of pain relief medications after photorefractive keratectomy: review of prospective randomized trials. *J Cataract Refract Surg* 2014;40(10):1716–1730.
- [541] Knotkova H, Cruciani RA. Non-invasive transcranial direct current stimulation for the study and treatment of neuropathic pain. *Methods Mol Biol* 2010;617:505–515.
- [542] Castelnuovo G, Giusti EM, Manzoni GM, Saviola D, Gatti A, Gabrielli S, et al. Psychological Treatments and Psychotherapies in the Neurorehabilitation of Pain: Evidences and Recommendations from the Italian Consensus Conference on Pain in Neurorehabilitation. *Front Psychol* 2016;7:115.
- [543] Majithia N, Smith TJ, Coyne PJ, Abdi S, Pachman DR, Lachance D, et al. Scrambler Therapy for the management of chronic pain. *Support Care Cancer* 2016;24(6):2807–2814.
- [544] Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II Pathophysiology report. *Ocul Surf* 2017;15:438–510.
- [545] Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf* 2017;15:539–574.
- [546] Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II Epidemiology report. *Ocul Surf* 2017;15:334–365.
- [547] Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy report. *Ocul Surf* 2017;15:575–628.



## TFOS DEWS II 病理生理学报告

Anthony J. Bron, FRCOph, FMedSci <sup>a, b, 1, \*</sup>, Cintia S. de Paiva, MD, PhD <sup>c, 1</sup>,  
Sunil K. Chauhan, DVM, PhD <sup>d, 1</sup>, Stefano Bonini, MD <sup>e</sup>, Eric E. Gabison, MD <sup>f</sup>,  
Sandeep Jain, MD <sup>g</sup>, Erich Knop, MD, PhD <sup>h</sup>, Maria Markoulli, PhD, MOptom <sup>i</sup>,  
Yoko Ogawa, MD <sup>j</sup>, Victor Perez, MD <sup>k</sup>, Yuichi Uchino, MD, PhD <sup>j</sup>,  
Norihiro Yokoi, MD, PhD <sup>l</sup>, Driss Zoukhri, PhD <sup>m</sup>, David A. Sullivan, PhD <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, Oxford, UK

<sup>b</sup> Vision and Eye Research Unit, Anglia Ruskin University, Cambridge, UK

<sup>c</sup> Department of Ophthalmology, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

<sup>d</sup> Schepens Eye Research Institute & Massachusetts Eye and Ear, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

<sup>e</sup> Department of Ophthalmology, University Campus Biomedico, Rome, Italy

<sup>f</sup> Department of Ophthalmology, Fondation Ophtalmologique Rothschild & Hôpital Bichat Claude Bernard, Paris, France

<sup>g</sup> Department of Ophthalmology and Visual Sciences, University of Illinois at Chicago, Chicago, IL, USA

<sup>h</sup> Departments of Cell and Neurobiology and Ocular Surface Center Berlin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

<sup>i</sup> School of Optometry and Vision Science, University of New South Wales, Sydney, Australia

<sup>j</sup> Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>k</sup> Department of Ophthalmology, Bascom Palmer Eye Institute, University of Miami, Miami, FL, USA

<sup>l</sup> Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

<sup>m</sup> Tufts University School of Dental Medicine, Boston, MA, USA

### ARTICLE INFO

### 摘要

#### Article history:

接稿日期: 2017年5月26日

收稿日期: 2017年5月26日

#### 关键词:

TFOS  
DEWS II  
干眼病工作组  
干眼病  
病理生理学

高渗性  
炎症反应  
恶性循环

糖被

TFOS DEWS II 病理生理小组委员会审查了干眼病的诱发机制和持续发生机制。其中心机制是蒸发水分流失导致的高渗性组织损伤。人类疾病和动物模型的研究表明, 该机制通过直接或诱导炎症导致上皮细胞和杯状细胞丢失。表面润湿性降低导致泪膜早期破裂, 并通过恶性循环增加高渗性。干眼病的疼痛由泪液高渗透压、润滑作用丢失、炎症介质和神经感觉因素导致, 而视觉症状则由泪液和眼表的不规则引起。摩擦力增加造成眼睑和眼表损伤, 导致特征性点状上皮角膜炎、上方边缘性角膜结膜炎、丝状角膜炎、平行于眼睑的结膜皱褶和眼睑刷上皮病变。混合型干眼病较常见, 它具有水液不足和蒸发过强的特征, 应当确定每种类型对总体疾病的相对影响。因此, 为了更好地确定干眼病的严重程度, 需要临床上测量泪液蒸发的实用方法, 同样, 需要测量眼表组织水平的渗透压方法。未来的研究领域包括基因机制在非 Sjögren 综合征干眼病中的作用, 睑板腺疾病终末导管的靶向以及注视动力学和闭眼状态对泪液稳定性和眼表炎症的影响。© 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

### 1 目标

目标有:

- 总结对干眼病 (DED) 泪液生理学的现有理解;
- 提供 DED 的病因学分类;
- 确认 DED 的核心机制, 尤其是眼表高渗性、泪液不稳定性 and 炎症反应;

- 将 DED 的恶性循环和慢性 DED 考虑为一种自我延续性疾病;
- 讨论有症状和无症状 DED 以及 DED 症状的基础;

\* Corresponding author. Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, Oxford, UK.

E-mail address: [anthony.bron@eye.ox.ac.uk](mailto:anthony.bron@eye.ox.ac.uk) (A.J. Bron).

<sup>1</sup> Subcommittee Co-Chair

- f) 回顾环境对加重风险受试者的 DED 及其对 DED 严重性影响中的作用;

## 2 干眼病的定义

TFOS DEWS II 将干眼病重新定义为:“干眼是一种由多种因素导致的眼表疾病,它的主要特征是泪膜失平衡合并眼部的多种症状。其病因包括泪膜的不稳定和渗透压,眼表的炎症和损伤,以及神经感觉的异常。

。”(见 TFOS DEWS II 定义和分类的小组委员会报告[1221])。

## 3 前言

本报告旨在回顾我们对 DED 病理生理学的理解,重点在自 TFOS DEWS 报告[1]以来发生的进展。我们的一般理论是:DED 因干燥应激引发并因眼表炎症的恶性循环而持续存在。

眼存在的意义是视觉,而角膜前泪膜和角膜构成了眼的第一道屈光间质,从而将视觉世界的图像聚焦在视网膜上。为了保持光学质量,泪膜必须通过眨眼和分泌泪液而不断更新。如果没有这个作用,会导致泪膜不稳定,眼表将暴露于破坏性的干燥环境中。因此,存在各种机制实现泪膜的稳态。

## 4 眼表和泪液系统的解剖与生理学

### 4.1 眼表

眼表覆盖有连续上皮层,分布于角膜、前部眼球和睑板,并延伸至睑缘的粘膜皮肤交界处(MCJs)。眼表的水分由泪液保持,泪液使其连续湿润并在其暴露表面提供不破裂的薄膜。泪液主要由泪腺分泌,另外还由结膜(包括杯状细胞和睑板腺)分泌。

睁开状态的眼不断受到泪液蒸发引起的干燥应激,但通过稳态机制而防止损伤,稳态机制能够根据眼表信号调节泪液的分泌和分布。在 DED 中,这些机制的异常引起泪液量或质的缺陷,导致眼表泪膜不稳定、润湿缺陷和高渗性应激、摩擦增加以及慢性机械刺激。这引发了该疾病特征性的连锁炎症反应和表面损伤。

### 4.2 主泪腺和副泪腺

主泪腺主要由腺泡、导管和肌上皮细胞组成的小管腺泡浆液腺,腺泡细胞占总数的 80%。它通过分支过程形成,包括上皮和周围间质间相互作用 [2,3],产生三维管状网络[4]。在人体内,主泪腺由较大的眶叶、邻接结膜囊的较小的睑叶组成。眶叶的导管通过,并与睑板腺的导管相连,经 6-12 个小孔[6]进入上穹隆[5]。此外,上穹隆内有 40 个 Krause 腺,下穹隆内有 6-8 个 Krause 腺。位于上眼睑(2-5 个腺体)与下眼睑(1-3 个腺体)内的 Wolfing 腺略大于 Krause 腺。副泪腺是导管腺体,人的副泪腺内不含腺泡[7],但兔的副泪腺内含有腺泡[8]。副泪腺占全部泪腺组织的

10%左右[9],其神经支配与主泪腺相似[10]。因此,推测它们对反射刺激的反应相似。

### 4.2.1 泪腺的常驻型免疫细胞

泪腺的间质内含有丰富的免疫细胞,包括:浆细胞、B 和 T 细胞、树突状细胞、巨噬细胞、骨髓源性单核细胞和肥大细胞[11](表 1)。

以浆细胞占主要(占总数的 53.9%),包括免疫球蛋白(Ig) A +和少数 IgG +、IgM +或 IgD +。IgA +细胞合成并分泌 IgA,被转运到腺泡和导管细胞中,与 J 片和分泌成分(SC)结合成二聚体分泌型 IgA (sIgA) [12,13]。在结膜和其他眼相关淋巴组织(EALT)中可能发生类似的过程[14]。

T 细胞是第二大常见细胞(占总数的 40.3%),分散于浆细胞的间质、囊泡和聚集体中,偶尔位于腺泡细胞间。T 细胞聚集体通常与小叶内导管相关。总体上,T 抑制/细胞毒性细胞(T8)多于 T 辅助细胞(T4),几乎均匀分布在腺泡、导管和间质之间。间质中 T4/T8 之比为 0.26。然而,T4 细胞主要位于囊泡和淋巴细胞聚集体中。也存在于树突状细胞、巨噬细胞、骨髓源性单核细胞和肥大细胞中。

B 细胞仅发现于主要滤泡和聚集体的中心,以及周围有 T 辅助细胞、少量抑制细胞/细胞毒性细胞的孤立次级滤泡中。它们未见于间质中,占单核细胞的数量 5.7%。如同导管内层细胞和血管内皮细胞一样,囊泡和聚集体的 B 细胞和树突状细胞表达人类相关白细胞抗原 D (HLA-DR)。巨噬细胞和树突状细胞不常见。

### 4.2.2 泪液分泌的调节

腺泡细胞形成小叶结构围绕在中央管腔的周围,紧密结合围绕每个细胞的顶端(管腔侧) [12,15]。这种结构允许水、电解质、蛋白质和粘蛋白从基底侧单向分泌至顶端[12,15]。细胞基底侧含有一个大的细胞核、粗面内质网、线粒体和高尔基体,而顶端侧充满分泌颗粒[12,15]。腺泡细胞对神经和激素刺激产生反应而合成、贮存、并分泌蛋白与粘蛋白[13,15],还分泌电解质和水。分泌的许多蛋白质具有生长因子或杀菌作用,对眼表健康至关重要。在泪腺中已检测到若干粘蛋白(分泌型粘蛋白和膜结合粘蛋白),包括 MUC1、MUC4、MUC5B、MUC5Ac、MUC6、MUC7 和 MUC16[16-18]。其中一些粘蛋白在局部起作用,但其功能未知。

像腺泡细胞一样,导管细胞通过顶端紧密连接极化[12]。重要的是,导管细胞通过吸收或分泌水、电解质修饰由腺泡细胞分泌的初级液体[19,20]。导管细胞分泌富含 KCl 的溶液,使最终分泌的泪液富含 K<sup>+</sup>离子。据估计,最终泪腺液体体积中多达 30%是由导管细胞分泌[19,20]。

表 1

正常人泪腺的固有免疫细胞

组织层	浆细胞	T细胞	T细胞表型	B-细胞	Macs	DCs	pDCs
腺泡	53.9%	40.3%	一般情况下, 主要为抑制性/细胞毒性 T 细胞	5.7%	0.01%	5.6%	+
导管							+
间质组织	++++						+
毛囊 & 聚集物		周围的导管	一般情况下, 主要为辅助细胞	++			
备注	主要为 IgA + 一些为 IgG, M, D		活化的 T 细胞 0.01%				

Macs = 巨噬细胞; DCs = 树突状细胞; pDCs = 浆细胞样树突状细胞; 数据见参考文献[11]。

肌上皮细胞分布在腺泡及导管细胞和基底膜之间, 通过缝隙连接和桥粒相互连接[21]。它们合成基底膜, 在多个过程中形成腺泡和导管细胞周围的功能性网络, 将其与基底膜和间充质、基质细胞分离[22]。肌上皮细胞含有收缩性肌蛋白 ( $\alpha$  平滑肌肌动蛋白、肌球蛋白、原肌球蛋白) [21], 据推测其辅助腺泡和导管中的液体排出。

泪腺由交感神经和副交感神经系统支配[23,24]。神经末梢紧邻腺泡、导管、肌上皮细胞以及血管, 因此, 可控制泪腺的各种功能[23,24]。通过源自眼表[13,15,23,25]的神经反射弧部分刺激泪腺分泌, 源自鼻粘膜的三叉神经进一步传入[26]。通过支配的神经释放的神经递质和神经肽包括乙酰胆碱、血管活性肠肽 (VIP)、去甲肾上腺素、神经肽 Y (NPY)、P 物质 (SP) 和降钙素基因相关肽 (CGRP)。这些神经递质与存在于泪腺细胞表面的特异性受体相互作用而引发特异性反应[13,15,25]。乙酰胆碱和去甲肾上腺素是刺激泪腺蛋白、粘蛋白、水和电解质分泌的最有效刺激物[13,15]。

#### 4.2.3 泪腺干细胞

同唾液腺和乳腺一样, 泪腺保留了在整个生命周期的再生能力。据报道在唾液腺的上皮细胞中, 浆液性腺泡的更新周期为 40-65 天, 而导管细胞的更新周期为 95 天[27]。由于泪腺具有许多与唾液腺一样的共同特征, 泪腺上皮细胞可能与唾液腺具有相似的细胞更新率。

在小鼠[28]、大鼠[29]和人[28]的泪腺中存在干细胞, 其参与泪腺修复的过程已经在小鼠中进行过研究[30]。在泪腺损伤模型中, 干细胞参与泪腺再生[31], Ackermann 等分离的鼠泪腺具有分化成三个胚层的能力[28]。

#### 4.2.4 泪腺损伤和修复机制

当泪腺受到急性 (如: 暴露于辐射) 或慢性 (如: Sjögren 综合征和自身的自身免疫性疾病) [32] 损伤时, 泪腺被淋巴细胞和其它免疫细胞浸润, 导管周围区域更加明显。这可能通过凋亡和自我吞噬作用导致腺泡、导管和肌上皮细胞丢失。

损伤后重塑经常重演胚胎组织发育的主要过程,

因此细胞程序性死亡、已知的调节组织发育的多种生长因子与细胞因子在泪腺再生中起作用就不足为奇了[30,32]。鼠泪腺的关键机制是上皮-间质转化 (EMT), 其在胚胎发生期间有助于上皮细胞获得迁移和/或侵入性[33]。在 EMT 期间, 上皮细胞丧失了细胞-细胞之间、细胞-基质之间的附着, 还丧失了极性和上皮细胞特有标记物, 经历着细胞骨架重塑并获得间质表型[33]。EMT 引发产生间充质干细胞样特点的细胞, 可能在组织修复中起重要作用[34,35]。

#### 4.3 睑板腺

睑板腺是经改良的全浆分泌皮脂腺, 腺泡在分泌过程中排出全部内容物。其分泌产物 (睑板腺脂质或睑脂) 被转运至位于睑缘皮肤的浅沟内 (皮肤粘膜交界处前), 然后随着每次眨眼而分散在眼前泪膜上。TFOS 睑板腺功能异常工作组报告(2011) [36]及其它文献[37]中全面综述了睑板腺的胚胎学、解剖学、组织学和生理学, 此处仅选择性讨论了某些方面。

睑板腺的发育特征与毛囊组织相同[38]。睑板腺导管的管腔细胞相当于睫毛轴的角化内衬细胞, 可表达透明角质颗粒, 被认为是经改良的角化上皮[39]。满足睫毛脂质需求的 Zeiss 腺与睑板腺相似。似乎睑板腺导管细胞的角化能力在某些条件下增强, 例如睑板腺功能障碍 (MGD) (终末导管的角化是此病的关键特征)、化生倒睫 (睫毛可能异位位于睑板腺开口处)、双行睫 (一排异常睫毛取代睑板腺睫毛) 和毛囊性鱼鳞病 (睑板腺和皮肤的毛囊皮脂腺) 均受到影响。

人类的睑板腺富含感觉神经、交感和副交感神经支配[40,41]。这些神经纤维可以表达 P 物质 (SP)、血管活性肠肽 (VIP)、多巴胺  $\beta$ -羟化酶、乙酰胆碱酯酶、一氧化氮合酶、酪氨酸羟化酶、生长抑素、神经肽 Y (NPY) 和降钙素基因相关肽 (CGRP) [40,41]。人类的睑板腺上皮细胞还表达功能性毒蕈碱受体和 VIP 受体, 对乙酰胆碱类似物 (氨基甲酰胆碱) 和/或 VIP 产生反应, 结果导致环磷酸腺苷 (cAMP)、细胞内  $[Ca^{2+}]$  水平和细胞增殖改变[42]。在分化期间, 这些细胞还增加了神经元重塑蛋白和轴突导向活动蛋白 (如: 神经生长因子 4 和胶原蛋白[V 型、 $\alpha_2$ ]) 的



基因编码[43]。除了人类的睑板腺以外，大鼠的睑板腺含有胆碱能、肾上腺素、NPY、5-羟色胺、CGRP、多巴胺、 $\gamma$ -氨基丁酸、谷氨酸、神经降压素和生长抑素等受体的 mRNA[36,44]。

已知有多种因素调节睑板腺。在体内的睑板腺[36]（见 TFOS DEWS II 生理性别、社会性别和激素小组委员会报告[1222]）和体外的睑板腺上皮细胞[42,43,45–61]均对多种物质起反应，出现增殖、分化、cAMP 聚积、信号转导通路、基因表达和/或脂肪生成的改变。这些化合物包括雄激素、雌激素、孕酮、糖皮质激素、胰岛素、垂体激素、盐皮质激素、生长因子、细菌毒素、抗生素、阳离子两性药物、 $\omega$  脂肪酸、视黄酸、高糖、环孢素 A、IL-1 受体拮抗剂、瑞巴派特、比马前列素、毛果芸香碱和噻吗洛尔[42,43,45–54,56–60,62,63]。

对分泌的睑板腺脂质的化学分析显示，它由约 95% 非极性脂质（主要是蜡和胆固醇酯，还含少量甘油三酯）和 5% 极性脂质组成（两性脂质、O-酰基- $\omega$ -羟基-脂肪酸（OAHFA）[64]和磷脂（PL））[65]。在睑脂中 OAHFA 的浓度超过了 PL 的浓度，但是在泪膜中该比例相反[66]。TFOS DEWS II 泪膜小组委员会报告[1223]中全面讨论了睑脂和泪液的脂质组成。

合成胆固醇和脂肪酸的关键组分是细胞质内的乙酰辅酶 A，它是碳水化合物、脂肪酸或氨基酸的代谢产物[67]。胆固醇的生物合成包括乙酰辅酶 A 向乙酰辅酶 A、3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A（HMG-CoA）和甲羟戊酸的连续转化，分别由乙酰乙酰辅酶 A 合成酶、HMG-CoA 合酶 1 和 HMG-CoA 还原酶催化。胆固醇本身用于合成性类固醇激素，调节此过程的酶存在于人睑板腺中[68]。

脂肪酸的生物合成包括细胞质内的乙酰辅酶 A 经限速酶乙酰辅酶 A 羧化酶催化而首次转化为丙二酰辅酶 A。然后在脂肪酸合成酶的催化下被转化为棕榈酰辅酶 A，最终通过加入 2-碳单元而将棕榈酰-CoA 延长为较长链的饱和脂肪酸。不饱和脂肪酸的产生需要脂肪酸去饱和酶作用。脂肪酸用于产生中性脂质和极性脂质。除了在转录水平调节其活动的固醇调节元件结合蛋白（SREBP）1 和 2 的 mRNA 之外，已在鼠的睑板腺中发现上述每种酶和参与胆固醇和脂肪酸合成的其它酶的信使 RNA[69]，此外，还发现人睑板腺上皮细胞中存在 SREBP 1[52]。

SREBP 与膜结合转录因子蛋白酶（MBTP）位点 -1 和位点 -2（或被称作位点 1 和位点 2 蛋白酶-S1P 和 S2P）是胆固醇、脂肪酸合成及体内平衡的关键调节因子[70]。

SREBP-1 和 SREBP-2 是结合于细胞膜的转录因子，位于内质网内（ER）。当细胞对脂质的需求上升时，SREBP 与护航蛋白 Scap 形成复合体在包被的囊泡内被转运至高尔基体内，在此，它们在高尔基体膜内进行激活。激活过程分为两个阶段。第一步，位点-1 丝氨酸蛋白酶 S1P 切割高尔基体膜内的 SREBP 蛋白。第二步，含转录因子的氨基末端片段被位点 2 蛋白酶快速释放并迁移至细胞核中，在此激活了胆固醇摄取和合成所需的基因转录以及脂肪酸代谢相关基因的转录[67,71,72]。

ER 内存在其它膜结合转录因子（作为 ER‘应激

感受器’）。功能缺陷、固醇生物合成障碍或 ER 应激反应的缺陷可能是 X-连锁综合征毛囊性鱼糜病、脱发和畏光（IFAP 综合征）的基础，该疾病中 MBTPS2 基因突变导致皮肤和眼睑的皮脂腺发育异常[73]。

与激素对睑板腺功能作用和功能异常相关的是，已有结果显示去势小鼠模型的睾酮上调上述各基因的 mRNA，包括三磷酸腺苷(ATP)-柠檬酸裂解酶和乙酰辅酶 A 合成酶，它们对脂肪生成的启动起关键作用[44,69]。Schirra 等人提出，SREBP 1 和 SREBP 2 基因在雄激素暴露反应中的表达增强可能解释了睑板腺脂质受激素诱导[68]。已知 SREBP 1 在其他部位受雄激素控制[72]。

#### 4.4 结膜

结膜是具有疏松结缔组织固有层（基质）的粘膜，由永久保持湿润的上皮所覆盖。结膜作为对外界环境的屏障，将各种产物分泌至泪膜内。它还可以通过选择性地摄取抗原起到免疫保护作用。结膜分为几个区域[74,75]。“边缘”区域从睑板下皱褶延伸到睑缘的 MCJ [76]，并包括眼睑刷区域的粘膜[36]。近此区域，睑结膜紧密地附着在睑板上，然后以较松的眶区向穹隆部延伸。

##### 4.4.1 结膜上皮

结膜上皮细胞通过具有抗剪切力的粘附连接紧密相连，最表层的细胞（例如，层 1）以紧密连接相连，作为抵御外界环境的屏障。此屏障的紧密程度小于角膜上皮[77]。结膜和角膜完整性的改变与眼表疾病（OSD）有关[78]。结膜上皮细胞之间有相当多的细胞间隙[79]，认为其与穿过上皮的水运输作用相关。结膜上皮由两种细胞类型组成 - 上皮细胞和杯状细胞，均来自相同的结膜干细胞[80]。

除水外，结膜上皮细胞还产生电解质、粘蛋白[81]、功能蛋白(如：润滑素)[82]。第 1 层细胞产生不可缺少的膜粘蛋白，此蛋白构成了细胞的表面糖被，是水液性泪液湿润眼的必需品[83]。结膜上皮细胞含有跨膜水通道（水通道蛋白），涉及结膜与泪膜水相之间的水分运动[84]。上皮细胞的另一项功能可能是 SC-介导的固有层浆细胞 IgA 的转胞吞作用，但是此作用尚未得到证实[85]。

##### 4.4.2 结膜上皮干细胞

干细胞可定义为具有高分裂能力和产生终末分化后代能力的祖细胞[86,87]。角膜上皮的干细胞位于角膜缘，已经有大量关于此方面的综述报道[88-91]。人体中结膜干细胞的位置更有争议。Wei 等人采用氚标记胸腺嘧啶核苷，结果推断穹隆是结膜干细胞的主要部位[92,93]。然而，Pellegrini 等对不同部位细胞的克隆分析结果显示，结膜干细胞均匀分布在人球结膜中[80]。Pe'er 及其同事使用氚标记胸腺嘧啶核苷小鼠，结果在角膜缘和粘膜皮肤交界处（MCJ）发现结膜祖细胞，细胞由 MCJ 迁移至穹隆[94]。Wirtschafter 等在兔研究中发现相似的结果，被标记细胞集中于睑缘的 MCJ，随着时间推移，瞬时增强的祖细胞随时间向穹隆迁移[95]。他们推断，结膜干细胞主要位于 MCJ。

最近, Stewart 等报道, 在人尸体组织中发现, 干细胞区域的表达水平最高[96]。  
标志物的表达分散在整个结膜, 其中内眦和下方穹隆

DR

#### 4.4.3 结膜杯状细胞

人结膜杯状细胞以单细胞存在，分散在整个结膜的上皮细胞中，只有颞侧角膜缘周围一小块没有分散杯状细胞。从结膜囊的颞上到鼻下细胞数量逐渐增加[97]。它们合成并分泌能形成凝胶的粘蛋白 MUC5AC [83]，当完全糖基化时，其质量高达 40MDa [98,99]。

凝胶粘蛋白具有强大的水结合能力，将水液性泪液转化成粘膜水凝胶，构成了眼前泪膜的主容量，同时保持了眼表水分[100]。眼睑-眼球界面的粘蛋白也具有润滑功能，这对眼球相对于眼睑的运动至关重要。眼睑刷抬高的上皮唇处尤其需要这种润滑功能，其中每个眼睑的后边缘与眼球紧密接触。杯状细胞在粘液腺内[101]，类似于睑结膜的杯状细胞[102]。粘膜水层的粘蛋白具有其它的保护作用：与微生物结合并抑制其与上皮细胞相连接，还能结合 sIgA、若干抗菌蛋白和肽[103]。这样，可作为眼表监护系统的组成部分[104]。T 辅助细胞 (Th1 和 Th2) 细胞因子在杯状细胞稳态中的作用将在后续章节讨论[105]。

交感神经或副交感神经刺激可诱导分泌性粘蛋白 (MUC5AC) 的释放[106-108]。副交感神经递质乙酰胆碱和血管活性肠肽 (VIP) 刺激大鼠体内细胞和器官培养物的结膜杯状细胞分泌[108-110]。激活 P2Y2 受体的核苷酸(如: ATP 和尿苷三磷酸 (UTP)), P2Y2 受体激动剂可刺激大鼠和人结膜的杯状细胞分泌粘蛋白 [111,112]。此外，表皮生长因子 (EGF) 和脑源性生长因子 (BDNF) 刺激大鼠结膜杯状细胞培养物缓慢释放 MUC5AC [110,113]。

#### 4.4.4 结膜的常驻型免疫细胞

尽管报道过其它分布方式[115]，但是 Hingorani 等对人结膜常驻型白细胞开展的研究显示，球结膜内白细胞数量多于睑结膜[114]。

T 细胞(CD3<sup>+</sup>)是主要细胞群，其中 75%为记忆或激活 T 细胞(CD45R<sub>o</sub><sup>+</sup>)，出现在 75-100%的上皮细胞中。在上皮内，CD8<sup>+</sup> T 细胞比 CD4<sup>+</sup> T 细胞更常见，而其基质中数量大体相近。巨噬细胞 (CD68<sup>+</sup>)是第二种常见的结膜白细胞，上皮和基质中均存在，与 Langerhans 细胞相比，巨噬细胞 (CD68<sup>+</sup>)是 HLA-DR 表达细胞。一般而言，白细胞和淋巴细胞的确切数量因研究的不同而有很大差异[114,116,117]，但作者认为，T 淋巴细胞多于 B 淋巴细胞，在浆细胞中，产生 IgA 的细胞量远超过产生 IgM 的细胞量。中性粒细胞存在于球结膜和睑结膜的上皮中，有时 B 细胞也如此，而数量较少的浆细胞、自然杀伤细胞和肥大细胞仅存在于基质中。Hingorani 等推断认为上皮内的 T 细胞、巨噬细胞、偶见的 B 细胞及固有层内 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞、浆细胞、NK 细胞、肥大细胞和嗜中性粒细胞常见。可能在其他文献中找到眼表免疫防御系统的更全面综述[117-119]。

Hingorani 等只发现一例与 CALT(结膜相关淋巴组织)相容的淋巴样聚集体，CALT 是粘膜相关淋巴组织 MALT 系统的一部分，但没有检查穹隆组织 (在

穹隆组织内更可能发现 CALT 聚集体) [120]。Wotherspoon 等[121]检查了人尸体解剖材料的全部上下穹隆部位，仅在 31%的病例中发现有组织的淋巴组织。结膜常驻型免疫细胞概括见表 2，角膜常驻型免疫细胞概述见表 3。

#### 4.5 眼表上皮的糖被

眼表上皮第 1 层细胞的顶膜存在伸入至泪液、增加泪液/细胞界面接触面积的微绒毛和微圆片。连续的第 1 层细胞通过紧密连接相连，限制了水溶性溶液进入上皮细胞，另一个屏障由密集的顶端糖被提供 [122]，其富含跨膜粘蛋白[83]。粘蛋白外源的重糖基化将质膜从疏水表面转化为亲水表面，赋予上皮细胞润湿性[123-125]。糖被还起润滑剂作用，减少眼表摩擦[126,127]，也具有抗粘附剂作用，防止微生物聚集在眼表[128,129]。

##### 4.5.1 跨膜粘蛋白

人角膜和结膜上皮细胞糖被[130]的跨膜粘蛋白有 MUC1[131]、MUC4[132]、MUC16[133]，半乳凝蛋白-3 也具有作用[134]。膜相关粘蛋白具有短小的细胞质尾部、单个跨膜结构域和可变量串联重复 (VNTR) [135,136]的高度 O-糖基化胞外结构域，其在浆膜上至少延伸 200-500nm，远超过其它的细胞表面糖蛋白 [137,138]，因而延伸至泪膜。

MUC1 是三种糖被粘蛋白中最小的蛋白，分子量约为 120-300kDa，在完全糖基化后，其分子量几乎翻倍[139]。MUC1 在细胞-细胞之间、细胞-胞外基质间表现出抗粘连性[140,141]。MUC1 (MUC1-CT) 的细胞质尾部参与涉及磷酸化丝氨酸和酪氨酸残基的信号转导活动，作为分子 (如: NF- $\kappa$ B) 的结合位点[142]。这些特性可能调节促炎细胞因子转录、消除  $\beta$ -连环蛋白与 E-钙粘蛋白的相互作用，并上调上皮细胞间质转型蛋白 (EMT) 的表达[143]。

MUC4 的分子量约为 900kDa，其分子量比 MUC1 大数倍[139]。MUC4 主要由结膜上皮细胞表达，还有一小部分由角膜缘和外周角膜上皮表达。角膜中央表达很少[132,144]。

MUC16 是在人体内发现的最大的粘蛋白，其分子量为 2.5MDa，潜在糖基化质量约为 20MDa[136,145,146]。MUC16 的胞外结构域是高度 O-糖基化蛋白，比其它跨膜粘蛋白更长。其细胞质尾巴与埃兹/根/膜突 (ERM) 蛋白家族相结合，从而将粘蛋白锚定在微绒毛肌动蛋白的细胞骨架上[128]。人角膜缘上皮细胞 MUC16 表达敲除能够导致玫瑰红染料渗透性增加、金黄色葡萄球菌与上皮细胞结合增加 [128]、紧密连接中断[147]。此结果与其他证据[148]证实，MUC16 是人上皮细胞糖被屏障的关键组成，有助于眼表细胞周围的紧密连接屏障。相反，敲除 MUC1 基因未导致屏障功能减弱，而是显著增强了对染料渗透和细菌侵入的屏障作用[149]。

**表 2**  
正常人结膜的固有免疫细胞

层	T细胞	Macs	LCs	PMNs	B-细胞	浆细胞	NK细胞	肥大细胞
上皮	++++ T 细胞 CD8 <sup>+</sup> > CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> /CD4 <sup>+</sup> = 3.3	+++	+	+	±			
基质	++++ T 细胞 CD8 <sup>+</sup> ≈ CD4 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> = 1.3	+++			±	+	+	+

Macs = 巨噬细胞; LCs = 朗格汉斯细胞; PMNS = 嗜中性粒细胞; NK = 自然杀伤细胞; 数据源自参考文献[114,121,1104,1105]

**表 3**  
正常人角膜的固有免疫细胞

角膜层	细胞类型 (表型) <sup>a</sup>	角膜周边部 <sup>b</sup>	角膜中央
上皮	朗格汉斯细胞 (CD45 <sup>+</sup> CD11c <sup>+</sup> CD11b <sup>lo</sup> MHC II <sup>+</sup> Langerin <sup>+</sup> )	++++	++
基质	骨髓源性 DCs <sup>a</sup> (CD45 <sup>+</sup> CD11c <sup>+</sup> CD11b <sup>+</sup> CD8α <sup>-</sup> MHCII <sup>+/+</sup> CD80/86 <sup>+/+</sup> )	++++	++
	非LC DCs <sup>a</sup> (CD11c <sup>+</sup> Langerin <sup>+</sup> CD11b <sup>+</sup> CD103 <sup>lo</sup> )	+++	++
	巨噬细胞 (CD45 <sup>+</sup> CD11b <sup>+</sup> CD11c <sup>-</sup> )	+++	++
	单核细胞前体细胞 CD14 <sup>+</sup> MHCII <sup>-</sup> B7 <sup>-</sup> CD40 <sup>-</sup> GR1 <sup>-</sup> CD3 <sup>-</sup> )	+++	+++
	组织 PMNs (CD45 <sup>+</sup> Ly6G <sup>+</sup> )	+	-

<sup>a</sup> DC, 树突状细胞; LC, 朗格汉斯细胞; PMNs, 多形核细胞。

<sup>b</sup> 包括角膜缘区域; 数据源自 Refs. [474,1106-1111]。

可溶性凝集素半乳凝蛋白-3, 是人结膜上皮表达最高的碳水化合物结合蛋白[150], 是上皮细胞糖被的一种成分。其碳水化合物识别结构域 (CRD) [151]与含 β-半乳糖苷的聚糖[152,153]、MUC1 和 MUC16 结合而形成半乳凝素-糖蛋白晶格聚合体, 此聚合体具有多种生物学功能, 例如调节受体更换和调节细胞-细胞间、细胞-基质间、细胞-病原体间相互作用[153]。此外, 它还有助于糖被的屏障功能。培养的人角膜上皮细胞中 O-聚糖合成的减少通过降低糖被内半乳凝素-3 的结合而减弱了对玫瑰红渗透的屏障作用[134], 其屏障功能损失与没有半乳凝素-3 表达的结果相似。这些发现表明, 粘蛋白 O-聚糖与半乳凝素-3 的相互作用在顶端糖被内产生保护性晶格屏障[134,154]。泪液中半乳凝素-3 的浓度可能是 DED 严重程度的标记物, 这可能是将来研究的关注点, 因为其对糖被聚糖的亲合力可通过糖基化的改变而减少并可能由眼表炎症细胞释放, [155]。

4.5.2 其它粘蛋白

凝胶形式的粘蛋白 MUC5AC 是人眼表 [132,156,157]的主要分泌粘蛋白, 尽管在泪腺和结膜上皮中检测到可溶性粘蛋白 MUC7 [17,158]。MUC1、MUC4、MUC16、MUC5AC 存在于人泪液中, 在结膜内也检出极低水平的 MUC2<sup>159</sup>[157]。MUC20 是人结膜中表达最高的粘蛋白[150], 位于角膜和结膜上皮细胞层[160]。已在人结膜中鉴定出跨膜粘蛋白 MUC13、MUC15 和 MUC17 的 mRNA 转录物

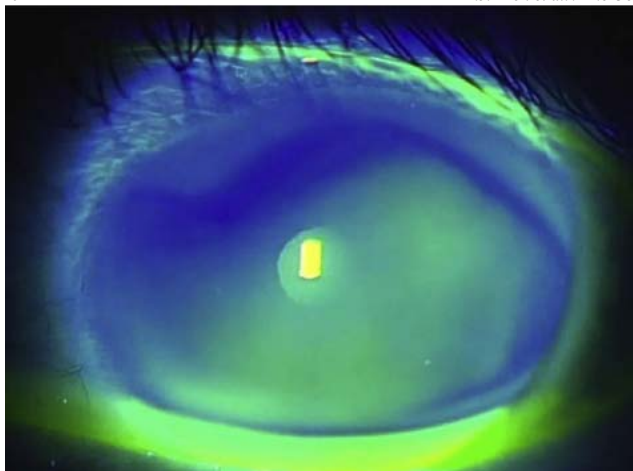
[150,158,160]。尚未阐明他们的功能以及 MUC20 的功能。

4.6 泪液腔室

当眼睁开时, 泪液分布在三个腔室。穹隆腔室位于穹窿和睑板后, 泪河和泪膜形成了眼前泪液。位于睑缘眼脸刷区的穹隆腔室最窄, 它与眼球直接相对。眼前泪膜覆盖在暴露的结膜和角膜上[161]。角膜前泪膜遵循角膜的轮廓 (厚度约为 3μm) 并且相当稳定 [162]。球结膜前泪膜遵循球结膜的不同轮廓, 但其厚度未知。

4.6.1 泪河

泪河是水溶性泪液条带, 位于眼球与平行睑缘之间形成的夹角处, 是眼睑分开时在眨眼的几百毫秒内由表面张力形成。泪河内负的静水压力从形成的泪膜中吸引水分, 导致两个腔室在泪河诱导的变薄区域上分离[163,164]。这在荧光染色的泪膜上, 表现为一条荧光减少的黑线, 在此水液层最薄, 而脂质层保持完整(图 1)[165]。在泪河内没有发现凝胶样层。滴入滴眼液扩大了泪河与泪膜的体积, 使黑线瞬时消除[166]。



**图 1** 荧光素-染色的下部泪河。滴少量荧光素后，泪河较宽并且饱满，泪河致薄的黑色线将其与染色的角膜前泪膜分开。

DR

泪河内负的静水压力使其形成凹陷的外表面，并阻止水液流向泪小点，从而使泪液排出大致限制在眨眼前 2 秒 [167,168]。随着泪河体积的下降，这种作用增强，可能对水液缺乏型干眼病（ADDE）起到保护作用。

#### 4.6.1.1 泪液体积与分泌

泪河的体积与泪液总体积[169] 和泪液分泌速率直接相关[170]。因为 ADDE 患者的泪河高度与曲率半径减少，其测量结果在 DED 的诊断中具有诊断价值[168,171,172]。据估计泪液体积约 7  $\mu$ l [173]，分泌速率为  $1.03 \pm 0.39 \mu\text{l}/\text{min}$ ，泪液更新率 (TTR) 为  $16.19 \pm 5.10\%/\text{min}$  [174]。LG 负责总泪液量和流动 [170]，一小部分泪液由结膜[81]分泌。泪液在眨眼期间分布并混合于眼前泪膜中，然后经鼻泪管系统从泪河排出。眼前暴露的泪液经蒸发而进一步丧失[175–177]。

#### 4.6.2 角膜前泪膜

角膜前泪膜有一层浅表脂层和一层粘膜水层，这些占泪液厚度的绝大部分，并与上皮糖被发生直接相互作用（见 TFOS DEWS II 泪膜小组委员会报告 [1223]）。还有一条细长的浅表水层。泪膜相当稳定，泪膜各层在眼球运动期间保持一致[178]。

#### 4.6.3 泪膜脂质层

泪膜脂质层（TFLL）来自于睑缘处的睑脂库，会随着每次眨眼通过表面张力而扩散至泪膜，平均厚度为 42nm（15-157nm）[179]。它在稳定泪膜中起重要作用，直到近期，认为泪膜脂质层为泪液蒸发提供了屏障[36,180,181]。然而，一些以前的研究和近期的研究表明，它减少粘膜水相蒸发的量不会超过 10% [182]。这个问题对于将某些形式的 DED（被称作蒸发过强型干眼病（EDE））至关重要 - 即：取决于眼表的过度蒸发量，TFOS DEWS II 泪膜小组委员会的报告中对此给出了进一步讨论[1223]。

睑板腺分泌脂质混合物(睑脂)，在体温下呈液态，根据 Tiffany 等所述，熔点范围为 19.5~32.9°C，根据 Butovich 等所述，熔点范围为 10-40°C[183]。通过闭合的眼睑按压腺体能够使睑板腺开口排出清亮的油脂。鼻侧排出最多，颞侧排出最少[184]。一部分油脂通过分泌而运送至眼睑边缘，而另一部分油脂通过每次眨眼而少量排出。睑脂库包含至少 30 倍泪膜表面存在的脂质量（分别约为 300  $\mu\text{g}$  vs 10  $\mu\text{g}$ ）[185,186]。

睑脂的分泌是睑脂库内脂质流向睑缘皮肤和睫毛，通过皮脂腺皮肤脂质（睑脂）抵御泪膜污染。

与 Holly[187]早期提议和 McCulley[188]的进一步研究一致，认为 TFLL 自行排列为一层（几分子厚）富含极性脂质的长链脂肪酸和一层表浅的非极性脂质层。某些蛋白、糖蛋白（如脂钙蛋白、溶菌酶和粘蛋白）与脂质层交错排列可增强其稳定性[189-191]。

#### 4.6.3.1 脂质层的扩散

当下睑板腺脂库的脂质向上扩散至眼前泪膜 [192,193]的水液层上时，在每次眨眼睛时形成泪膜脂质层。已有结果表明，表层脂质层变薄使局部表面张力升高，这是扩散的驱动力[193]。有人认为，扩散最初涉及极性的睑板腺脂质和泪膜水液层间相互作用 [190]，然后极性脂质层作为非极性脂质部分的载体。在正常眼内，采用相干视频显微镜可在临床上观察到泪膜脂质层扩散，此时看到水平排列的彩色条纹向上移至前部。脂质膜首先快速扩散（约 10 mm/s），明显滞后于上眼睑，在几百毫秒内完成这一过程[194]。在 1 秒或 1 秒后扩散过程减慢并稳定，相干图显示，在眨眼期间表现出显著的稳定性[194,195]。

泪膜脂质不足(Goto 2003)和水液不足[194]的患者，TFLL 扩散均缓慢，造成水液层薄。此外，在前一种情况下，已报道了 TFLL 的扩散模式偏向于垂直排列 [195]。

干涉测量显示的彩色条纹图案由膜上脂质层的局部厚度变化形成，反映了其分子间组成。这在眨眼和眼球运动期间可以相当稳定。在一连串的眨眼动作中，该图案可在每次眨眼时保持总的特征，程度逐渐降低，直到发生突然的变化，该过程重新开始[197]。在此情况下，似乎 TFLL 在眨眼闭眼期间从粘液水液层剥离并被压缩，而在眨眼睛期间恢复，在连续眨眼期间，只有其分子间组织受到中度干扰。观察到泪液脂质层不足患者的此过程持续时间大大缩短，这表明分子间稳定性丧失[198]。这是临床检查的基础[199]。

同样，在一系列的水平扫视中，干扰图表现出很大的稳定性，也表明在扫视过程中，干扰图仅出现中等程度的逐步降低。在此情况下，TFLL 和粘液水液层表现为在每次扫视期间与角膜一起移动的流体壳 [197]。DED 状态对这种行为的影响值得研究。

#### 4.6.4 水液层和粘膜水液层

TFLL 的深层是粘蛋白富含层，通常被称作粘膜水液层[200]。已争论过其表面存在一层薄的水液层（Wolff 提出）[201]，但在泪膜形成过程中，泪液被引流至泪河时，一些残留液体保留在粘膜水液层表面（见 TFOS DEWS II 泪膜小组委员会报告[1223]）。滴入生理盐水时，此液体层可瞬间扩大[166]。

观察荧光素染色泪膜，表明角膜前泪膜的粘膜水液层随着每次眨眼而重新沉积，因为存在杯状细胞粘蛋白，所以具有凝胶样物理性质[197]。假定粘蛋白成分主要是睑板的杯状细胞产物，而眼球前泪膜的粘蛋白成分可能是睑板和球结膜腺体形成的粘蛋白混合物。因为角膜的周边部在任何方向注视的眼球运动时都会穿过眼睑后方，所以具有另一层膜[197]。

粘膜水液层在眼睑和眼球之间起润滑功能[99]，可能使糖被有瑕疵时眼表仍然能保持润湿性，如擦伤后[201]。粘膜水液层也能捕获脱落的上皮细胞、炎症细胞、碎片和微生物，然后收集至下结膜囊的粘液丝内，最终经泪点排出[202,203]。



粘膜水液层包含 LG、结膜和睑板腺产生的盐和多种蛋白。蛋白包括生长因子（如表皮生长因子(EGF)和肝细胞生长因子(HGF)），这些生长因子是维持上皮细胞功能必不可少的因子[204,205]。此外，还包含一些防御蛋白，如涉及先天免疫的溶菌酶、乳铁蛋白、表面活性蛋白 D、三叶肽及 sIgA[205,206]。ADDE 患者的泪腺源性蛋白减少（如溶菌酶和乳铁蛋白），结果使患者眼易受感染。推测泪腺功能正常的 DED 患者的这些蛋白含量正常，证实这一预测结果具有价值[207]。

因为 DED 患者结膜毛细血管的渗透性增加[205,208,209]、或可能因为结膜上皮的渗透性增加所致的炎症，血浆蛋白（如白蛋白）可能渗透至 DED 患者的泪液中（由于炎症）。不排除 LG 为另一来源。

#### 4.7 闭眼泪液

夜间闭眼引起眼表发生一些生理变化。PO<sub>2</sub> 下降且转向厌氧组织代谢[210,211]。泪液 pH 值和泪液渗透压下降[212,213]，前部角膜变得相对缺氧，上皮通透性增加，角膜发生水肿 [214,215]。泪液葡萄糖水平没有变化[216]。

Jordan 和 Baum 提出，在清醒状态下，泪液分泌部分由眼表的感觉刺激驱动，期望在环境压力最小的情况下，其处于最低水平[217]。这是 Sack 及其同事研究得到的结论，他们证明，经长时间睡眠或闭眼后，泪液分泌可忽略不计，伴随的变化有泪液 sIgA 水平急剧上升，在反射性泪液中占 2%，相比之下，闭眼时在泪液中占 58%[218]。相反，占基础和反射性泪液总蛋白 85–88%的溶血酶、乳铁蛋白和脂质运载蛋白水平在闭眼时的泪液中仅占总蛋白的 30%以下[218]。sIgA 浓度的升高可能反映出，与泪液特异性蛋白、溶菌酶、乳铁蛋白、脂质运载蛋白和过氧化物酶不同的是[219]，浆细胞源性 sIgA 不直接参与泪液分泌。因此，蛋白含量的升高可能解释为 IgA 以不变的速率持续运送至体积大大减少的泪液中。泪液分泌量的减少部分解释了泪液中某些血浆蛋白（如玻连蛋白、纤连蛋白、 $\alpha$ 1-抗蛋白酶、 $\alpha$ 2-抗纤溶酶原、 $\alpha$ 1-抗胰凝乳蛋白酶和 IgG）浓度的升高[220,221]，这些蛋白经结膜毛细血管和上皮屏障扩散进入泪液中。这些蛋白存在于闭眼时的泪液中，占血清蛋白的 2-4%，远高于反射性泪液中的含量。Sack 还指出闭眼状态时血管渗透性增加[209]。

闭眼时泪液的一个鲜明特征是闭眼后数小时内泪液中聚集有大量激活的 PMN[218]。在这些蛋白出现前约 1-2h[222]，其中两种强效白细胞介素（IL-8 和 LTB<sub>4</sub>）达到极高水平。通过用 IL-8 抗体进行免疫沉淀可除去 70%的这种白细胞活性，这表明，此活性并非主要源于 PMN。PMN 脱颗粒释放出几种有效蛋白酶，如蛋白酶-3、弹性蛋白酶、盖帽蛋白酶 G、MMP-9 和尿激酶，由于同时存在广泛的抗蛋白酶，

因此不会导致自溶消化。另外，尽管存在有效的血管生成剂、12(R)-羟基二十碳三烯酸[223]和可能刺激角膜新血管形成的 IL-8，但  $\alpha$ 2-巨球蛋白（ $\alpha$ 2-M）堆积、纤溶酶原转化为血管抑素似乎阻止了新生血管形成。

闭眼时的眼泪也含有极丰富的反应性补体产物，这些产物通常在睁眼时的泪液中不存在[224]。闭眼时的泪液含有补体激活经典途径和旁路途径所需的各种补体成分，其浓度约为血清浓度的 2-4%。然而，因子 B 和因子 C3 达到血清水平的三分之一，表明为局部来源[224]。在闭眼时的泪液中，有相当比例 C3 转化为 C3c。Sack 等推断认为，因为闭眼时的泪液含有补体转化的两种抑制剂（乳铁蛋白和 sIgA），所以很可能通过旁路途径或纤溶酶切割而发生 C3 转化[218]。还有人提议，补体激活调节剂将补体系统从形成膜攻击复合物转移到调理素作用。

总之，强大的防御机制和清除机制在眼长时间闭眼期间发挥作用，可用于消除微生物对眼表的威胁。这些事件受到高度监管，因此眼表本身不会受到任何伤害。然而，这是一种具有风险的策略，在 DED 状态下可能不失去稳定性，小组委员会建议，DED 患者长时间闭眼后，应研究闭眼时的泪液和结膜印记细胞学标本。在 Sjögren 综合征患者因为遗传决定的对炎症触发因素的反应功能障碍，增加了对可能导致功能障碍性闭眼泪液反应的研究兴趣。

#### 4.8 干眼病的细胞外 DNA 和 NETs

自从 TFOS DEWS 报告[1]以来，已鉴定出导致 DED 组织损伤的新机制，包括从眼表脱落的上皮细胞和入侵的嗜中性粒细胞的 DNA 释放至泪液中。这种细胞外 DNA (eDNA) 可能独自损伤眼表或与中性粒细胞源性分子成分结合而直接损伤眼表。

##### 4.8.1 上皮源性细胞外 DNA

eDNA 的来源之一是眼表结膜脱落的上皮细胞 [114,225]，还可能来自角膜。通过与抗菌肽结合，细胞外 DNA 能进入细胞 [226]，通过结合细胞内 TLR9 启动 MyD88 信号转导级联反应而刺激炎症信号转导通路[227]。此过程有两个结果：i.启动 1 型反应[228]；ii.产生强有力的中性粒细胞聚集信号[229–231]。为了证明这一观点，将合成的细菌 DNA 类似物用于受伤的角膜上皮，结果导致野生型大鼠角膜的中性粒细胞聚集，但对 TLR9<sup>-/-</sup>小鼠没有作用[232]。在重度 ADDE 患者[114,225]和 Sjögren 综合征患者[233]的剥离结膜细胞中发现，TLR9、MyD88 和 I 型干扰素途径基因的 mRNA 表达增强，这表明上皮细胞直接促成炎症反应，还参与 PMN 聚集。1 型 IFN(IFN- $\alpha$ / $\beta$ )增加了树突状细胞成熟并激活适应性免疫系统。还证实结膜脱落细胞的 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的 mRNA 表达增强。在某些形式的实验 DED 模型中发现，这些炎症细胞因子在角膜和结膜上皮细胞中的表达增强[234,235]。

#### 4.8.2 中性粒细胞源性细胞外 DNA

中性粒细胞对宿主先天性免疫应答起关键作用，构成了第一道防线。尽管在正常结膜中仅少量存在[114]，但在炎症发生时，中性粒细胞被大量聚集至眼表，重度 ADDE 患者的眼表和泪液中富含中性粒细胞[114,225]。

在防御微生物时，嗜中性粒细胞采取的策略之一是通过细胞外释放细胞内容物而形成中性粒细胞胞外陷阱或 NETs[236]。包括含有脱色染色质、组蛋白、嗜中性粒细胞弹性蛋白酶和抗微生物肽（如，导管素）的胞外网络或支架，其各自可能对上皮细胞产生毒性[237]。胞外组蛋白是造成败血症细胞死亡的主要介质[238]，认为导管素片段引发红斑痤疮患者的红斑、炎症和毛细血管扩张[239]，嗜中性粒细胞弹性蛋白酶诱导上皮细胞凋亡[240]。含有所有分子成分的 NETs 存在于 DED 患者的眼表粘液膜中[114,225]（图 2）。已有结果表明，它们与粘蛋白的关联性涉及嗜中性粒细胞弹性蛋白酶对切割膜相关粘蛋白胞外结构域的作用[241]。其他研究显示，粘蛋白可能诱导嗜中性粒细胞激活[242]。

在健康眼内，NET 可能通过抗微生物作用、将病原体限制在局部感染部位而发挥防御病原体的生理作用[243]。此外，将嗜中性粒细胞颗粒固定在 NETs 内可能阻止有潜在毒性的蛋白质和蛋白酶扩散至眼表。然而，对重度 ADDE、眼表有过量 eDNA 和 NETs 的患者[225]，则有证据表明，它们参与 ADDE 的发病机制[225]。eDNA 和 NET 过量有两种解释：

1. 嗜中性粒细胞暴露于高渗性应激条件下是 NET 形成的刺激因素，且随着渗透压的增加，NET 的定量释放呈指数增长。这与严重 DED 的情况相关，对于其他部分中讨论的原因，泪液可能达到高渗透性[244]。高渗性应激也对嗜中性粒细胞的

某些关键功能（如迁移和脱颗粒）具有抑制作用。因此，在高渗性环境中，与嗜中性粒细胞相关的经典先天性防御机制可能受到损害。

2. 在生理条件下，泪液中 eDNA 和 NET 水平由泪液核酸酶、DNase I 和脂质运载蛋白（具有较低活性水平的内切核酸酶）调节。核酸酶可水解 eDNA，使其从眼表清除。DNase I 在泪液中的浓度与血清浓度、唾液浓度相似。重要的是，有结果显示，ADDE 患者泪液的核酸酶活性较低或没有活性[114,225]，为 DED 状态下(包括 Sjögren 综合征 DED (SSDE)，非 Sjögren 综合征 DED (NSDE) 和移植物抗宿主病 (GVHD)) 泪液中 eDNA 和 NET 的升高提供了其它依据[245]。

因此，似乎 DED 患者产生的 NET 受泪液高渗性的刺激，泪液核酸酶缺陷使 eDNA 和细胞的清除受损。两者均可能进一步参与嗜中性粒细胞的募集[225,244]。采用 DNase I 局部治疗 DED 的研究正在进行中[245]。

小组委员会建议，这是将来研究的重要领域，探索其参与较轻度 DED 及与闭眼时泪液的 PMN 反应发生相互作用的可能。

#### 4.9 眼表泪液的动态平衡

##### 4.9.1 泪液功能单位(LFU)

调节水液性泪液的产生，以保持泪液渗透压始终在一个较小的范围内[246]。泪液的稳态由泪液功能单位 (LFU) 反射性完成，LFU 由眼表、分泌附属器与连接的神经支配组成(图 3)[247]。眼表上皮（包括角膜，结膜和睑缘）的三叉神经为反馈环提供了传入支。眼附属器（包括泪腺(主泪腺、睑裂和副泪腺)、睑板腺和结膜杯状细胞）的副交感神经、促分泌神经为反馈环提供了传出支。认为鼻泪管参与这一反射系统[248]。用于保护眼表的另一反射弧是眨眼。

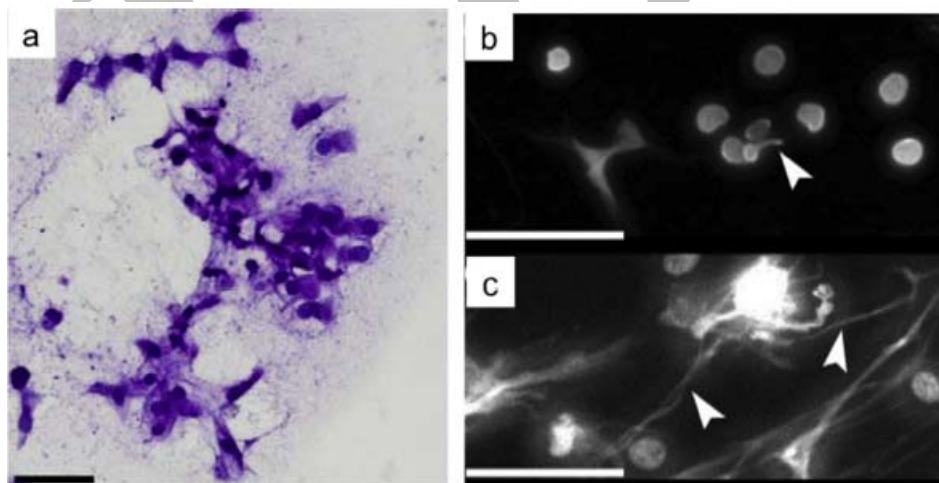


图 2 a. 脱落表皮细胞的 H&E 染色。b. 结膜印迹材料 DAPI 染色后，宽视野的荧光显微镜图像显示了正常受试者具有短而稀疏的 eDNA 链（箭头），以及 c. 一个 DED 患者（箭头）中有很多长的 eDNA 链。（来源于 Sonawane, S., 等人的研究（2012））。“眼表胞外 DNA 和核酸酶活性失衡：DED 炎症中的一种新类型”Invest Ophthalmol Vis Sci 53(13): 8253–8263. – 已获使用许可）[225]。

### 整合的泪腺功能单元

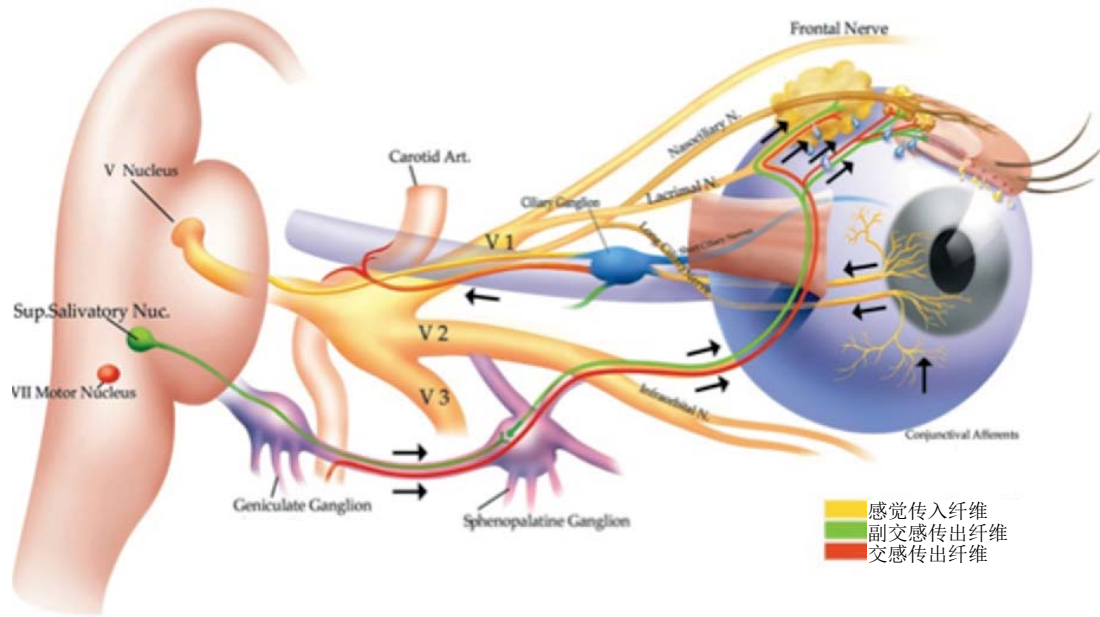


图 3 表示泪腺功能单元。清醒状态下，水性泪液的流动是受眼表和鼻腔的反射弧调控的，反射弧从三叉神经传至上泌涎核的突触。（干眼病和眼表疾病，Pflugfelder, Beuerman, Stern, 2004 – 已获使用许可）[1102]。

#### 4.9.2 分泌反射弧

反射弧的传入支源于三叉神经，脑干唾液核上神经元的中枢末梢突触可能位于第七脑神经核尾部[77]。兔角膜中心的感觉神经分布是牙髓的 10-20 倍，而结膜的感觉神经分布一般较低[249]。然而，后睑缘的敏感性与中心角膜相似[250]，这与眼睑炎的症状相关。

反射弧的传出支是副交感神经通路，其神经节纤维出现在上泌涎核内。这些纤维通过第七颅神经的神经中枢退出脑桥，并通过翼状管神经到达翼腭神经节。在此，这些纤维中转，神经节后纤维经泪腺神经到达泪腺。还描述了其他神经节后通路，其经眶后神经丛到达泪腺[251]。

上泌涎核内传入和传出神经纤维的中转性质、是否涉及中间神经元、是否与其它传入通路和核上途径发生相互作用均不明确，也不能完全确定同侧传入神经与对侧传出神经之间的中央交叉连接水平。现有的研究也未排除这些可能性[252]。这与观察到的鼻泪管粘膜泪液分泌恰恰相反，证实交叉连接性[26]-鼻粘膜同侧麻醉减少了双侧泪液分泌。

#### 4.9.3 眼表的传入神经

##### 4.9.3.1 泪腺分泌与眨眼

角膜的三叉传入神经作为一系列感觉神经（包括疼痛、机械感觉和温度）起作用，详见 TFOS DEWS II 疼痛和感觉报告[1224]。在此，可以注意到眼表感觉传入神经调节着泪液的产生和眨眼反应，也是

DED 感觉不适的基础。

##### 4.9.3.2 感觉神经驱动泪腺分泌

有证据表明，在日常条件下，泪液分泌受角膜、冷觉刺激、温度感受器的感觉冲动驱使。此外，DED 患者的眼表干燥、刺激受体亚单位、对高渗透压和表面降温起反应，使泪液分泌的代偿性增加，眨眼频率和眼部不适感增加。这种代偿性反应发生于与 MGD 相关的 DED，其泪腺功能健康，这可能解释了某些 DED 患者出现泪溢症、看似“湿性干眼病”的原因[253]。

双眼局部麻醉造成反射性泪液分泌下降高达三分之二 [217]，为有时称作“基础泪液分泌”的状态提供了依据。只要认为它在特定环境条件下测量且不排除非眼源引起的泪液分泌，这便是一个合理的术语。Jordan 和 Baum[217]提议，泪液分泌率根据环境条件调整。如上所述，在持续闭眼后（如过夜睡眠后），泪液产量达到最低水平[218]。还有，Cross 和 Krupin 在眼正常受试者中观察到，局部麻醉后测量的基础泪液分泌（Schirmer 平均值：12.8mm）在全身麻醉 1 小时（降至 1.2mm）后显著下降，表明高级中枢神经传入受抑制[254]。Heigle 等推断称，“也许，泪腺刺激起因于同侧附属器皮肤、角膜、鼻粘膜及对侧眼甚至中枢刺激的感觉神经的共同作用”[255]。



还有其他感觉神经从鼻粘膜、视网膜和皮肤传入至流出通路，起因于疼痛和其他有害刺激，如严寒或亮光，其定量性质未知。当一侧鼻道的单侧刺激导致两只麻醉眼（鼻泪反射）的 Schirmer 湿润性增加时，认为不是反射反应的证据或从鼻腔至上泌延核的三叉传入神经间的交叉连接。他们可反映为高层中枢对疼痛刺激的反应。疼痛性伤害或亮光刺激视网膜刺激产生的流泪反应可能有类似基础。情感性流泪受到较高中枢的控制[256]，对脑干的自主神经中枢产生下丘脑样影响[257]。在稳态条件下，多数泪液源自泪腺，因此泪液的渗透压反映为泪腺分泌的渗透压，睁眼时，泪液分泌随着环境的变化而变化。预计眨眼间隔较长导致眼前泪膜与泪河的渗透压高于眨眼间隔较短时的渗透压。

#### 4.9.3.3 感觉神经驱动眨眼

认为自发性眨眼通过脑干眨眼发生器活动产生，通过眼表反射传入和较高级中枢神经传入改变。眨眼发生器的细节尚不完全明了，但它可能位于脑桥髓质网状结构和髓质网状核内，其供应于面部核和第三神经核。当双眼局部麻醉后，眨眼频率下降[258]，或在做 LASIK 手术后，眨眼频率下降[259]。

#### 4.9.3.4 眨眼周期和泪液动力学

泪膜随着自发性眨眼而定期更新[258,260]，眨眼频率会适应环境条件，也随着个人行为的不同而不同。眨眼在扩散、混合和分布泪液以及清除细胞碎片及其它碎片的泪液动力学中起关键作用。眨眼周期的组成包括眨眼本身（200-300ms）和眨眼间隔，在眨眼期间泪液蒸发[261]。眨眼频率表示为每分钟的眨眼次数。

#### 4.9.3.5 眨眼频率

正常成人的眨眼频率有很大的差异，很可能是因为受到个体差异、环境和实验条件的影响。眨眼频率受到精神状态、注意力、身体活动、眼睛暴露情况和环境的强烈影响。重要的环境因素有相对湿度、温度和眼周气流。眨眼频率因湿度降低、寒冷和高风速而增加。

在标准环境条件下（如：22°C，40.0%湿度），正常成人的眨眼频率为 15-20 次/分[261-263]。DED 患者的眨眼频率增加，认为泪膜的较频繁更新起补偿作用[264,265]。如果从事的任务需要集中注意力，则眨眼频率下降，因此，增加的泪液蒸发损失可能是 DED 的诱因[261]。

#### 4.10 泪膜的光学性能

波前像差法研究表明，健康人眼泪膜的光学质量在眨眼期间稳定下降。DED 患者发生这种情况的周期较短，泪膜破裂前的像差最小[266]。

#### 4.11 泪液渗透压

##### 4.11.1 前言

泪膜渗透压是 ADDE 和 DED 病理机制的关键。泪液减少或泪膜破裂过早造成的泪液高渗性通过一连串炎症事件而直接或间接导致眼表损伤。这种高渗性炎症环境造成角膜、结膜上皮和杯状细胞凋亡，进一步促成了泪膜的不稳定性。泪膜不稳定诱导的炎症和高渗性也导致神经源性慢性炎症和疾病严重程度增加[267,268]。

在标准条件下，健康眼受试者的泪液渗透压（由下泪河样品测得）范围较窄，健康眼的渗透压相当稳定[269]。眨眼期间泪液蒸发导致泪膜变薄（但可测量），预测导致泪膜渗透压升高[177]。Tomlinson 基于若干研究数据报道的渗透压为  $302 \pm 9.7$  mOsm/L[270]。重要的是，右眼和左眼的渗透压差异较小（ $6.9 \pm 5.9$  mOsm/L）[271]。个体间渗透压范围较窄，这反映出稳态机制的影响，作为蒸发的主要调节，眨眼期间有可能决定了双眼之间泪液渗透压的平衡点[79]。

数学模型显示，泪液和泪河之间的渗透压有较小的差异，稳态下泪膜的渗透压高于泪河的渗透压[176]。这可能与泪膜和泪河厚度表面积之比的差异有关，还与眨眼间隔早期泪河内泪液的混合和流量相关[272]。模型还显示，DED 患者的这种差异更大。因此，从泪河内采集的泪液样品渗透压可能低估了眼表的泪液渗透压，因此也低估了其下组织的泪液渗透压[176]。

虽然测量的 DED 患者泪河内泪液渗透压的最高值低于 500 mOsm/l，但眼表（尤其是泪膜破裂部位）的渗透压可能远高于此结果。Begley 及其同事研究了泪膜破裂与 DED 之间的关系，结果表明，泪膜厚度的局部波动会诱导高渗性“热点”且泪液浓度也显著高于泪液平均浓度[273-275]。Liu 等[276]对比了滴入高渗溶液诱导的泪膜破裂相关症状的特征与强度。这些研究显示，诱导出现症状的渗透压为 450 mOsm/l，需要 800-900 mOsm/l 渗透压才能模拟泪膜破裂诱导的症状，也就是说，远高于在 DED 患者泪河中测量的渗透压。最近的数学建模结果也预测泪膜破裂区域内的渗透压大大增加[277-279]。

采用荧光素自熄法（FL）研究了泪膜厚度，在高浓度下，随着浓度的增加，荧光强度下降[280]。FL 成像与包含蒸发、渗透压数学模型之间的密切匹配可预测出均匀变薄的泪膜渗透压高达 3000 mOsM。渗透压的峰值随着模型所用蒸发频率的不同而不同。数学模拟拟合了泪膜破裂区内及其周围的渗透压，得到的渗透压峰值约为 1900 mOsM，接近 Peng 等的模型结果[279]（图 4）。泪膜破裂区内局部高渗性峰值可能是眼表重复应激的主要来源。

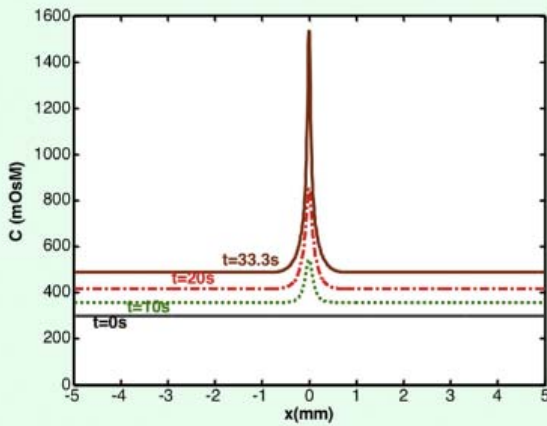


图 4 基于模型研究，推测延长眨眼间隔的高渗透压峰值的变化。10 和 20 秒后，表面渗透压分别从 300 mOsm 增加至 545mOsm 和 850mOsm，眨眼 33 秒后急速上升至 1534 mOsm，对应于泪膜破裂的渗透压值（来源于 Peng, C. C., 等人的研究（2014）“蒸发导致的角膜前泪膜不稳定性”。Advances in colloid and interface science 206: 250–264. – 已获使用许可）[279]。

#### 4.11.2 干眼病的泪液渗透压

不同文献中区分健康眼和 DED 眼的泪液渗透压阈值不同，但范围在 308 mOsm/L~316 mOsm/L 之间 [269,270]。有人报道称，造成泪液渗透压阈值差异的原因是泪膜不稳定，这是干眼病的一个特征。正常人眼、轻度/中度干眼病、重度干眼病的泪液渗透压均值分别为  $302 \pm 8$  mOsm/L、 $315 \pm 10$  mOsm/L 和  $336 \pm 022$  mOsm/L [281]。最近，将 308 mOsm/L 渗透压推荐为区分正常眼和早期 DED 的敏感阈值。相反，316 mOsm/L 是很好区分轻度 DED 和 中度/重度 DED 的阈值。除泪液渗透压的绝对值外，渗透压随时间的变化（尤其是双眼之间的渗透压变化）可能是一个诊断指标，渗透压的变化似乎随着 DED 病情严重性的增加而增加 [269,282]。

#### 4.11.3 影响泪液渗透压的因素

泪液渗透压受下述内在因素和外在因素的影响：

i. 身体水化；ii. 泪膜脂质层 (TFLL) 特征，iii. 睑裂宽度，iv. 眨眼间隔，v. 泪膜稳定性，vi. 环境条件。

#### 4.11.4 身体水化

唤醒时的泪液呈略微低渗，水分随着一天内的时间推移从泪膜蒸发，泪液的张力上升。全身水化（测量为血浆渗透压）和泪液渗透压间呈正相关，而 DED 患者的全身水化作用和泪液渗透压均有升高。另外，全身脱水受试者的泪液渗透压遵循血浆渗透压 [283-285]。因此，有人提议，可将泪液渗透压测量结果作为血浆渗透压的替代测量结果，可用于快速检测老年人或运动医学中出现的脱水 [283]。

#### 4.11.5 泪膜脂质层

眼部失水率受到 TFLL 质量和厚度的影响。正常眼内睑脂的表达使健康个体和 DED 患者的泪膜脂质层增厚 [286]，减少泪液蒸发 [287]。当 TFLL 的质量或完整性不足时（通过干涉测量法评估），蒸发损失率可能增加，泪液渗透压也可能增加 [175]。当 TFLL 的扩散因水液显著不足而受阻时，可预测到类似结果 [194]。

#### 4.11.6 睑裂宽度

眼部的蒸发损失量受到泪膜面积的影响。Tsubota 和 Nakamori 检查了注视位置对蒸发速率的影响（40%湿度，眨眼频率：30 次/分），结果显示，在向上和向正前方注视时，蒸发损失率分别比向下看时高 3.4 倍和 2.5 倍，不仅是每只眼睛，而且每个眼表单位面积也如此 [288]，可能表明随着覆盖面积的增加，TFLL 变薄。

#### 4.11.7 眨眼间隔

泪膜随着眨眼得到充分补给 [258]，眨眼频率会受到适应性环境、社会环境和个人行为的影响。眨眼间隔、眨眼频率是泪液渗透压的一个决定性因素，预测泪液渗透压随着眨眼间隔的延长（眨眼频率较慢）而增加。当选择的视觉任务影响泪液稳定性和蒸发损失量时，眨眼行为可能受约束。在每日完成视觉任务期间（如在视频显示终端工作、凝视阅读 [289]、操作显示器、手持视频游戏和手术）记录到眨眼频率下降 [290,291]。在这些情况下，注视位置和视觉任务的难度都是眨眼频率的决定性因素。

难以预测执行凝视任务时眨眼频率下降对蒸发应激影响的基本原理。眨眼速率和睑裂面积均有下降/缩小，前者往往增加了泪液蒸发，后者减少了泪液蒸发。此外，当看电脑时，眼睛处于第一眼位，头部可能向后倾斜，从而使睑裂变窄。

#### 4.11.8 泪膜破裂

稳定的泪膜对视网膜成像的重要性众所周知 [292]，采用多种方法研究了稳定的泪膜对视觉功能的影响。眨眼期间泪膜破裂是导致视觉下降的一个原因，在隐形眼镜佩戴者中详细研究了其特性和随时间的变化 [293]。角膜前泪膜破裂对视觉的影响源于泪膜厚度的变化和泪膜破裂，在 DED 患者中，来自泪膜破裂部位暴露的不规则上皮细胞、以及光线散射和上皮细胞不透明。

虽然视力是视功能的一个标准临床测量指标，但不能全面说明视觉性能，因此采用更广义的视功能测量方法，如对比灵敏度 [292]、眩光失能 [294]、散射指数 [295]，DED 患者的上述指标均受到干扰 [296]。还开发了视力的功能性测量方法 [297,298]。

泪膜破裂时间是泪膜稳定性的最常用测量方法，当泪膜破裂时间低于眨眼间隔时，具有病理学重要性。多数健康个体的泪膜极为稳定，TBUT 的报道值远超过正常眨眼间隔 [299]。然而，有些健康个体的泪膜破裂时间在眨眼间隔之内。

将眨眼间隔和泪膜破裂时间之间的关系视为眼保护指数 (OPI)，即泪膜破裂时间除以眨眼间隔 [300]。如果  $OPI \geq 1$ ，表明泪膜破裂时间长于眨眼间隔，因此保护眼在整个眨眼周期中不干燥。如果  $OPI < 1$ ，则表明泪膜破裂发生于两次眨眼之间，眼暴露于破坏性干燥环境中。在 DED 早期，起始  $OPI > 1$ ，但随着病情加重逐渐接近于 1，这与 DED 的病因无关。然后，随着疾病的进展，当 OPI 小于 1 时，随着局部泪液蒸发量的增加，上皮细胞局部高渗性增加接近于泪膜破裂部位。对于某一指定眨眼间隔，OPI 越小，造成眼表

蒸发的高渗性越高。如果蒸发区域不在破裂区，则渗透压也会随着扩散和泪液混合而增加，但达到较温和水平。

显然，泪液样品中测量的泪液渗透压低估了干眼病个体眼表的高渗应激水平，小组委员会发现，需要从组织水平开发一种眼表渗透压测量技术。已有关于通过荧光比成像法测量小鼠眼表面阳离子水平的一些成功研究[301]，并试图将其用于临床中，测量泪液[302]和组织[303]的传导性，但目前还没有临床仪器可用。

局部泪液不稳定性（由眼表湿润度丧失而引发，例如结膜干燥和长期使用局部防腐剂而引发）可能是泪液高渗透性和 DED 的一个独立起点，通过上述机制而起作用。早期，将产生的 DED 称作 EDE 的“外在”形式，但更好的术语是眼表相关的 EDE。

#### 4.11.9 周围环境的影响

某些环境条件增加了蒸发损失率，这些环境条件是 DED 的风险因素。在低湿度和眼表空气流动性增加的情况下，蒸发增加[261,304,305]。这些条件可能共同作用，也可能发生在自然户外条件下。环境对蒸发的影响是使用护目镜或湿房镜预防或治疗 DED 的基础。已有结果显示，如果在低湿度环境中暴露 90 分钟，则眨眼频率增加，造成眼部不适，使泪液中出现细胞因子和金属蛋白酶（MMP）[264,306]。

#### 4.12 角膜上皮屏障破坏

##### 4.12.1 基质金属蛋白酶和 EMMPRIN

眼表上皮屏障破坏是 DED 的典型特征。倘若角膜上皮暴露在渗透压增加的环境中，则促使炎症、分化异常、细胞程序性死亡（如细胞凋亡）并加速脱落[307]，早期激活了丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）和核因子  $\kappa$ B（NF $\kappa$ B）应激信号转导通路[308,309]。这些通路启动了一连串事件，包括编码炎症基质金属蛋白酶（MMP）（特别是 MMP-9）和促凋亡因子基因的转录激活[310-312]。

MMP 是蛋白水解酶，参与伤口愈合和炎症反应，通过破坏上皮细胞间的紧密连接、导致上皮屏障破坏而在 DED 的发病机制中起关键作用。人角膜上皮细胞表达和产生的 MMP-1、-3、-9、-13 与渗透压增加呈正相关[310-312]，至少部分通过 c-Jun N-端激酶（JNK）通路而起作用[308]。多西环素可抑制此活性[313]。在这些蛋白酶中，MMP-9 蛋白酶被认为对高渗性应激反应至关重要[311,314]。闭锁蛋白是一个紧密连接的成分，众所周知其为上述蛋白酶的一种底物，在 DED 的小鼠模型中，泪液 MMP-9 水平的增加与上皮屏障功能的丧失、表面上皮不规则相关[314,315]。在 DED 患者的泪液中观察到 MMP-9 水平增加，泪液中 MMP-9 浓度的增加与 DED 的严重程度相关。因此，将 MMP-9 的量化结果拟定为疾病活性的一个生物学标记物[316-318]。如果暴露在干燥应激环境中，与野生型动物相比，MMP-6 基因敲除小鼠更能耐受角膜

上皮屏障的改变[315]。

跨膜分子 EMMPRIN（胞外 MMP 诱导剂；也被称作 CD<sup>+</sup>147）是 MMP 表达的一种诱导剂，通过 MMP 介导的闭合蛋白切割参与 DED 的发病[314]。该分子还参与角膜溃疡、基质溶解和基质重塑的发病[314,319]。DED 患者眼表的 EMMPRIN 表达增加，EMMPRIN 表达与泪液和角膜上皮细胞培养物中的 MMP-9 水平相关[314]。增加角膜上皮细胞条件培养的渗透压或在加入重组 EMMPRIN 是造成 EMMPRIN 和 MMP-9 生成增加的原因，通过切割闭锁蛋白导致上皮细胞连接破坏。相反，在此系统内 siRNA 选择性抑制了 EMMPRIN，导致 MMP-9 诱导和上皮屏障破坏均受抑制。此外，无论在培养还是在体内分层的角膜上皮细胞中，闭锁蛋白与 EMMPRIN（将其作为上皮细胞分化和分层的一个函数）分布呈负相关，这表明这种分子参与上皮细胞屏障稳态的生理学功能。有趣的是，不含防腐剂的人工泪液能够降低 DED 患者细胞表面的 EMMPRIN 表达，如果在角膜上皮细胞条件培养基中加入环孢素，则选择性地抑制眼表防腐剂体外毒性模型的细胞表面 EMMPRIN 表达[314,320]。

维持上皮细胞糖被的屏障功能需要半乳糖凝集素-3[321]。它在 DED 患者泪液中的水平升高，与 MMP-9 水平升高相关[155]。在体外角膜上皮细胞系统中观察到外源性半乳糖凝集素-3 诱导细胞-细胞分离和闭锁蛋白再分布，认为其该过程涉及 MMP-9 的诱导，此过程依赖于细胞表面半乳糖凝集素-3 与 EMMPRIN 的聚集及两者之间的相互作用[321]。

#### 4.13 眼表面的摩擦事件

眨眼和眼球运动过程中眼睑与眼球之间的相对运动造成的摩擦是产生 DED 症状的原因之一，Pult 已在这方面进行综述[322]。摩擦症状仅出现在眼睑和眼球间发生这种相对活动时。

当两个相对的表面发生相对活动时，两者之间产生的摩擦力大小取决于表面的性质、运动速度、施加的负荷、是否有润滑。如果两表面因一个液体层分离，则将润滑作用称作流体动力学，当眼球与眼睑直接接触时，将其称作边界润滑[101,323-325]。还可能存在于中间混合状态[326]。适当润滑可减少因摩擦力产生的损伤或磨损程度。

##### 4.13.1 边界润滑

当表面之间发生缓慢相对运动时，通常适用边界润滑，对于眼表而言，缓慢相对运动发生于两次眨眼的时间间隔，此时眼静止不动或朝向缓慢移动的物体。在眨眼循环的开始点、结束点和返回点，也可能发生边界润滑[325]。此时，睑板和眼球的上皮糖被相互接触，有不定量的粘液水相参与其中。在这些环境下，健康糖被的交联粘蛋白胞外结构域充当亲水性高分子刷，其摩擦系数大大低于眼睑和眼球之间的摩擦系数，使摩擦损伤降至最低[327,328]。



#### 4.13.1.1 润滑素

润滑素或蛋白聚糖 4 是两性糖蛋白，由关节滑膜和关节软骨细胞表达，存在于主要内脏、肌肉、肌腱、骨、眼和脑中[82]。在关节内，与透明质酸结合作为一种高效边界润滑剂起作用，减轻了相对关节表面之间的摩擦[82,329–331]。在其他组织内，可能发挥其他生理学功能，参与细胞增殖、附着与基质结合。

在眼内，润滑素由小梁网状细胞、角膜和结膜上皮表达。润滑素信使 RNA 也存在于泪腺和睑板腺内[82,330]。实验室研究表明，润滑素可能作为边界润滑剂在角膜和眼睑刷表面发挥功能[82]。PRG4 基因敲除(KO)小鼠没有润滑素，这与角膜荧光素染色显著增加息息相关。已成功合成重组润滑素[332]，最近已在临床试验中测试了治疗 DED [333]。

#### 4.13.2 流体动力学润滑

流体动力学润滑适于在相对高速条件下使用，在此，液体层将两个相对表面分开。对于睑板和眼球，这种润滑发生在眨眼期间和扫视期间。在眨眼期间，主要是上眼睑沿垂直方向运动，但稍微偏向鼻侧，暴露眼球时的平均速度为  $17\text{--}28\text{ cm s}^{-1}$ ，最大速度约为  $40\text{ cm s}^{-1}$  [322,334]。下眼睑沿鼻侧移动，移动距离约为  $4.5 \pm 0.9\text{ mm}$ ，略微向上。睑裂宽度也缩短[322]。在扫视过程中，运动在睑板与眼球非暴露表面之间。垂直注视时，上眼睑与眼球之间的相对运动更加有限。

Stribeck 曲线描述了摩擦力与速度、负荷与粘度之间的关系[200,335,336]。这种经验关系最初用于描述油润滑钢轴承，y 轴表示摩擦系数，x 轴表示 Hersey 数（粘度\*眨眼速度/正常眼压）。许多生物表面是柔软、复杂的非均匀水合物（如角膜和眼睑组织），因此不会遵守经典的 Stribeck 曲线[337]，然而，此曲线仍为讨论和解释提供了一个框架。

根据 Stribeck 曲线（泪液体积充分时），眨眼期间的摩擦力取决于两个相对表面的相对运动速率和泪液粘性。假设  $S = (v \cdot \eta)/t$ ，这里 S=剪切摩擦力，v 是眨眼期间上眼睑的移动速率， $\eta$  是泪液粘度，t 是两个相对表面之间泪液层的厚度。

上述公式表明，如果泪液粘度确定，则泪膜越厚，摩擦力越小。对于牛顿流体，其粘性与剪切速率无关，流体动力学摩擦力随粘度的增加而增加，这可能是 DED 相关事件（见下文），但正常泪液以非牛顿流体起作用[338–340]，随剪切速率的增加其粘度下降（即越剪越稀），导致这方面不适用。因此，根据此关系式，尽管承认 Stribeck 曲线通常适用于无孔刚性材料，但仅可作出假设。因为眨眼/扫视期间产生的摩擦取决于相对移动速率和泪液粘度，故在泪液体积充足时，眼睑与眼球间的摩擦系数可能较低。有结果表明，在眨眼期间随着眨眼频率增加，快速由刷-刷润滑、边界润滑转换为流体动力学润滑[322]。眼睑边缘从边界润滑转换为流体动力学润滑[322]。

在 DED 状态下，因为润滑失败，所以摩擦力大

大增加[341]，而且粘蛋白凝胶和糖被丢失，如果是 ADDE，则液体体积也丢失。正如观察到的眼睑刷上皮病变 (LWE) [342]、结膜平行皱褶(LIPCOF)[343]、上方边缘性角膜结膜炎(SLK)，可能造成特定部位损伤。

#### 4.13.3 眼睑的摩擦力-眼睑刷区域

最初，眼睑的眼睑刷区被描述为上眼睑部分，在眨眼期间，与眼球紧密接触且擦过眼球[342,344]。Parsons[345]和 Ehlers[323]已基于在此部位识别出的“分层鳞状”上皮在早期设想过此作用。目前，将其公认为上眼睑和下眼睑的共有特征[346]。

上眼睑刷包括高的边缘结膜上皮条带，厚度为  $100\text{ }\mu\text{m}$ ，宽度在  $0.3\text{--}1.5\text{ mm}$  之间，并在 Riolan 肌肉水平向睑缘的全长延伸。根据 Knop 所述，它由一个分层的立方体上皮组成[40]，眨眼期间，上眼睑刷紧紧附着于眼球上[326,347]，很可能是上眼睑、下眼睑和眼球间的最紧密接触区域。在上眼睑内，睑板粘膜位于该区域近端，由粘膜水液相（厚度未知）将其与眼球分离（在“Kessing 空间”内）[36,97]，没有紧密附着于眼球。眼睑刷上皮存在杯状细胞和杯状细胞隐窝[40,101]，假定其在主要接触点提供局部粘液润滑系统，则在眨眼期间具有重要意义且在眼球运动期间受力较小。

#### 4.13.4 眼表面的剪切力结果

据保守估计，如果眨眼频率按每分钟 12 次、每天 16 小时计算，每人 1 天共眨眼 11000 次，假定睑裂高度为  $10\text{ mm}$ ，眼睑刷在角膜表面至少移动  $100\text{ m}$ [101]。虽然存在高质量的润滑系统，但这是眼表剪切应力的来源。这在上皮脱落、正常眼表的点状上皮染色、DED 眼内点状上皮染色的增强中起作用。此外，正如所指，它还与 DED 的其他临床特征有关，如：LWE LIPCOF 和 SLK（当没有 DED 存在时，可能发生，但程度较轻）。

#### 4.14 上皮脱落

在上皮细胞脱落时可能提到下述情况（这里指角膜）。假定结膜有类似过程[348]。上皮细胞由角膜缘干细胞分裂产生，在外周，通过分裂过渡性放大细胞使其数量增加[349]。新形成的细胞在向心和向表面的迁移过程中经历终末分化，在停留一段时间后，再经历可能先于细胞调亡的脱落过程[350]。上皮脱落涉第 1 层细胞与相邻细胞解偶联，造成连接（包括紧密连接和黏着连接）丧失、顶端糖溶解。在某一点已失去对周围细胞的依从性，脱落细胞易于受摩擦力移位。其位置被一个已具有成熟糖被的较新的细胞所占据，糖被通过形成的紧密连接与相邻细胞快速结合，进而恢复了表面功能的完整性。这一过程最可能解释正常眼内的点状上皮着染不常见。

#### 4.14.1 生理性点状上皮着染

近期, 有关于点状上皮着染的综述[348]。在以染料(如荧光素、丽丝胺绿和虎红)滴眼后, 低度点状上皮着染是正常角膜和结膜的常见表现, 可能将其视为一种生理现象。根据文献报道, 其发生率为 4-78%[351], 随评估方法的不同而不同, 尤其滴眼的染料浓度、量和观察时间。着染点数随着眼内滴入后时间的延长而增强。角膜和结膜点状上皮着染是 DED 的诊断特征, 其典型图案是眼睑间的水平图案。

在正常受试者眼内滴入荧光素后, 角膜点状着染比例即刻呈低水平[351-356]。据报道, 约 12% 的非隐形眼镜配戴者发生有“临床意义”的荧光素着染[357-359], 但如果不考虑“有临床意义”情况, 则此数字上升, 从 37% 升至 58%, 见 Korb 研究[353]。同样, 有关正常受试者(年龄中位数, 22 岁; 范围 18-50 岁)的一项研究显示, 当滴入来自染色条的荧光素后, 79% 受试者的角膜有一定程度着染。有关结膜的可用资料较少。

Norn 报道, 在滴入 10  $\mu$ l 0.125% 荧光素后 1-2 分钟读取正常角膜的点状上皮着染频率。40 岁以下的 4% 受试者出现点状着染, 50 岁以上的 20% 受试者出现点状着染, 此后, 着染频率呈稳定趋势。总的来讲 ( $n = 411$ ), 每组受试者的平均着染频率为 17%[360]。同样, 每个角膜的着染点数随着年龄的增加而增加, 尽管多数受试者的每个角膜着染点数较少, 只有 1% 受试者的每个角膜显示有 100 个以上着染点, 而 35% DED 患者的着染点数超过 1000 个(表 4)。

一般而言, 着染的发生率和点数频率随着染料浓度的增加而增加[360], 随着滴眼后时间的延长而延长(Korb 和 Korb 1970)以及受试者年龄的增加而增加[360,361]。Caffery 和 Josephson 等的研究结果显示, 角膜着染区域的图案因受试者的不同而不同, 但与对侧眼相似, 重要的是, 每天的区域图案都不一样[356], 此结果得到 Schwallie 等的证实[362]。他们得出下述结论: 这些变化可能涉及上皮的自然更新。

角膜和结膜着染的生理发生率表明, 在临床试验中, 如 DED 治疗、角膜零着染不是定义角膜健康完全恢复的一个合理标准。另外, 正常角膜上皮着染依赖于时间、染料滴眼浓度, 这些强调需要标准化染色流程评估眼表损伤。

表 4

滴用荧光素后, 每个角膜点状着染的数量。

每个角膜点数	0.125% 荧光素	1.0% 荧光素
0	83	27
1-4	9	16
5-9	4	2
10-25	3	4
25-99	1/2	0
100-999	1	16
$\geq 1000$	0	35

正常角膜百分比(滴注 0.125% 或者 1% 荧光素 10  $\mu$ l (与 1% 虎红染料合

用)( $n = 411$ , 包括对侧眼)表示点状着染的固定数量)。滴入染色剂后, 1-2 分钟后读取着染的点数(源于参考文献 348, 360)。

#### 4.14.2 正常眼和干眼病的点状上皮着染机制

决定点状上皮着染的机制已争议半个多世纪, 最近的一些综述使该问题得以解决[79]。似乎没有直接证据表明点状着染点代表位于脱落细胞所留空间内的染料积存, 因此术语点状上皮侵蚀不适用[363-365]。相反, 似乎每个着染点均代表染料在眼表上皮细胞内的摄取情况。

#### 4.14.3 正常眼的着染

上皮细胞每天从眼表脱落, 收集的 75% 上皮细胞源自角膜[366]。上皮细胞以昼夜模式脱落, 早晨脱落的细胞较多, 后半天脱落的上皮细胞也较多[367]。约 23% 为没有细胞核的血影细胞, 被认为是由于细胞处于分化晚期[368,369]。这与早期研究结果一致, 显示存在肉眼可见(钙黄绿素阳性细胞)和肉眼不可见(溴化乙锭阳性细胞)的上皮细胞, 还存在钙黄绿素和溴化乙锭均可着染的中间细胞类型[367]。

第 1 层的绝大多数上皮细胞不摄取染料, 而脱落的上皮细胞被困在穹隆的粘液线内, 可用虎红染色[203], 培养基中生长的未成熟人角膜缘上皮细胞也是如此[370,371]。同样, 培养的兔角膜上皮细胞可用荧光素染色[372,373]。Argueso 等解决了此问题, 结果证实进入完整眼内眼表上皮细胞的虎红是否能排出取决于表达 MUC1 和 MUC16 粘蛋白的成熟糖被, 这些粘蛋白与半乳糖凝集素-3 交联[128,134,148]。成熟糖被是跨膜染料进入第 1 层上皮细胞的一道屏障, 而细胞旁空间受到细胞间紧密连接的限制。Bandamwar 等[350,374]还给出下述证据: 着染的细胞在准备脱落的同时还经过细胞凋亡。此类细胞包含一层有缺陷的糖被层, 该糖被层能够被临床使用的染色剂所渗透。细胞一旦脱落, 全部上皮细胞均覆盖不完整糖被, 因此易于染色。

有人假设, 因为糖被的化学变化与结构变化, 准备脱落细胞的通透性随着时间的推移而增加, 使得这些即将脱落的细胞几乎能立即摄取染色剂, 而准备早期脱落细胞只能较缓慢地摄取染色剂。认为这是染色剂浓度或观察期限对着色点生理学频率产生影响的基础。

### 5 干眼病的病理学

这些介绍性评论旨在让读者了解与多种形式 DED 有关的事件。

#### 5.1 前言

TFOS DEWS[1]报告证实, 泪液高渗透性、泪液不稳定性构成 DED 的核心驱动因素。这就允许定义 DED 的两个主要亚型: EDE(泪液高渗透性是泪膜过度蒸发的结果, 而泪腺功能正常)和 ADDE(高渗透性源于泪腺分泌减少, 而泪液蒸发速率正常)(表 5)。认为伴 MGD 的泪膜脂质分泌不足是 EDE 的代表性原因, 与年龄相关的 DED 因泪腺受损而造成泪液分泌减少, 这是 ADDE 的一个代表性实例。人们已经认识

到, 这些 DED 亚型可能共同存在, Sjögren 综合征就属此类情况, 泪腺分泌不足常伴有 MGD[375,376,1201]。此外, 对于任一形式的瘢痕性结膜炎, 其 DED 可能继发于泪膜泪液分泌不足、泪液脂质分泌不足和眼表没有湿润性。

也可以设想其他形式的混合型 DED: 一种形式的器质性疾病可能与另一种形式的功能性 DED 组合[207]。如重度 EDE 丧失了角膜敏感性, 结果消除了对泪腺分泌的补偿性驱动, 导致继发性功能性缺水。ADDE 的泪膜厚度严重变薄, 结果损害了 TFL 的扩散, 进而引发继发性功能性 EDE。另外且重要的是, 还可能观察到在任一形式 DED 中, 一旦泪膜破裂发生于眨眼期间, 无论发病原因如何, 其他蒸发因素均可能加重干眼病。这样发展的结果是, 随着泪液分泌不足引起的干眼病的进展而出现 ADDE + EDE。因此, 当比较 DED 两种经典定义形式 (ADDE 和 EDE) 的泪液蒸发速率时, 应考虑 OPI。这也对临床试验的治疗、亚组选择和分析产生影响。该小组委员会建议保留 EDE 和 ADDE 这一术语, 以描述干眼病的起始基础, 但应意识到, 随着干眼病的进展, 任一形式的 DED 均可能出现蒸发过强的特征。

应牢记, 从某种意义上讲, 没有蒸发, 就不会发生泪液高渗性, 所以无论如何开始, 任一形式的 DED 均属于蒸发过强型。因此, 环境和个人行为促成了眼表高渗性, 包括诸如环境湿度、温度、风速在内的外在因素和诸如眨眼频率、睑裂大小、注视位置、全身性药物对泪液分泌的影响等个人因素。小组委员会讨论了术语“高渗性干眼病”能更好地指出蒸发过强对 DED 的作用。

TFOS DEWS 报告[1]的主要贡献在于提议: 各种形式干眼病发展最终进入共同途径, 泪液高渗性和一连串炎症事件造成一个恶性循环, 使得 DED 状态持续[377]。根据这种方法, DED 的任一病因都将有一个或多个进入恶性循环的切入点。恶性循环的概念如图 5 所示, 将在下述正文中阐述。

## 5.2 干眼病的恶性循环

在最简单的 DED 模型中, 以泪液高渗透性为起点, 病理过程由导致眼表损伤的事件链传播(图 5)。最初, 引发症状和补偿型反应, 但也产生炎症反应, 最终导致慢性眼表损伤和自我持续性疾病[377]。这可概括如下:

如前所述, 泪液高渗性刺激眼表上皮细胞发生一连串事件, 涉及 MAP 激酶、NF $\kappa$ B 信号转导通路[311]、产生炎症细胞因子(IL-1 [IL-1 $\alpha$ ; IL-1 $\beta$ ]); 肿瘤坏死因子- $\alpha$ [TNF- $\alpha$ ]和蛋白酶(如: MMP9) [378]。这些事件激活并聚集炎症细胞到达眼表, 成为炎症介质的另一来源[379]。此类介质本身对泪液高渗性起作用, 结果导致糖被粘蛋白表达减少、眼表上皮细胞凋亡性死亡[380]和杯状细胞丧失。高渗性还通过非细胞凋亡过程诱导角膜上皮细胞死亡[62]。杯状细胞丧失是每种形式 DED 的一个特征[381,382], 反映为泪液 MUC5AC 水平下降[383,384]。因为眼表的湿润性改变, 导致泪膜早期破裂, 所以糖被粘蛋白表达改变也是 DED 眼表着染的一种可能基础。这就加重或启动了眼表高渗性, 完成了恶性循环并建立了疾病永久化

机制。

表5

的病因干眼病

眼睑-相关的

睑板腺功能障碍 (MGD)

原发性

睑板皮脂溢

阻塞性 MGD

瘢痕性/非瘢痕性

继发于局部疾病

前部睑缘炎

眼表炎症

佩戴隐形眼镜

继发于全身性皮肤病

红斑痤疮

脂溢性皮炎

特应性皮炎

鱼鳞癣

银屑病

继发于化学物质暴露

13-顺式视黄酸

多氯联苯酚

抗雄激素

基因决定的睑板腺疾病

睑板腺发育不全和双行睫

无汗外胚层发育不良

缺趾畸形综合征

大疱性表皮松懈症

毛囊性鱼鳞病

Turner综合征;

睑裂疾病, 协调性和动力学

眨眼相关的

(接下页)

) 干眼病水液缺乏性ADDE (

Sjögren 综合征干眼病 (SSDE)

- 相关的全身性疾病

类风湿性关节炎

结节性多动脉炎

系统性红斑狼疮

Wegener肉芽肿

系统性硬化病

原发性胆汁性肝硬化

混合性结缔组织疾病

非 Sjögren 综合征干眼病 (NSDE)

先天性泪腺缺乏

泪腺摘除

先天性无泪症

三A综合征

年龄相关性 ADDE 干眼病

炎症和其他泪腺浸润

结节病

淋巴瘤

病毒感染

辐射损伤

泪腺阻塞

瘢痕性结膜炎

GVHD

Stevens-Johnson 综合征/TEN

粘膜炎天疱疮

瘢痕性类天疱疮

天疱疮

沙眼

化学损伤

低分泌状态 - 泪腺功能单位障碍

反射的传入神经阻滞

局部麻醉

三叉神经受损

屈光手术

神经营养性角膜炎

促分泌神经阻滞

副交感神经损伤

药物抑制

传入和传出神经共同阻滞

家族性自主神经功能异常

其他疾病

Meige综合征

糖尿病

假性囊膜剥脱

干眼病蒸发过强型

睑板腺疾病

表5 (续)

帕金森病

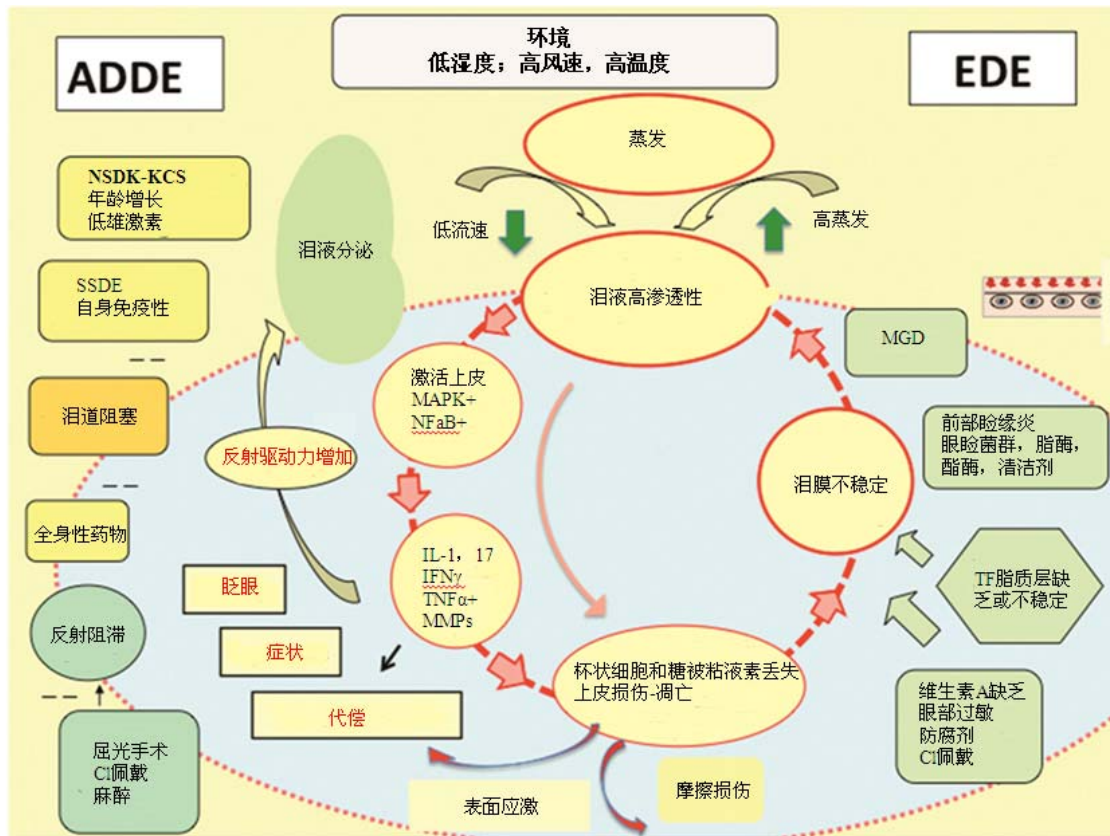
眼表-相关的蒸发过强型干眼病

过敏性眼部疾病

维生素A缺乏症

干眼病短泪膜破裂时间

医源性疾病



**图 5** 干眼病的恶性循环。泪膜高渗透压是 DED 发作的核心机制，是该疾病发生的标志。泪膜高渗透压可以直接损害眼表，以及通过诱发炎症而导致眼表损伤。图中显示了干眼病的循环情况。确认了两种类型的 DED 即 ADDE 和 EDE。在 ADDE 中，眼部泪液蒸发正常，而分泌减少时，出现泪膜高渗透压。在 EDE 中，泪膜高渗透压是由于泪腺功能正常而暴露的泪膜的蒸发过强所导致的。由于泪液渗透压是仅由 ADDE 和 EDE 中的泪液蒸发引起，因此认为泪膜高渗透压是由眼表蒸发引起的，从这个意义上讲，认为所有类型的 DED 是蒸发过度型。EDE 是一种高蒸发状态。在 DED 中，泪膜高渗透压会在表面的上皮细胞内引发一种级联信号反应，导致炎症介质和蛋白酶的释放。据推测，这种介质和泪膜高渗透压本身会引起杯状细胞和上皮细胞缺失以及上皮糖被损伤。募集至眼表的激活的 T 细胞释放的炎症介质会使损伤加重。最终的结果就是出现 DED 特征性的点状上皮病变以及泪膜不稳定性，导致在某个时间点泪膜过早破裂。这种破裂加剧和放大了泪膜高渗透压，完成了引起眼表损伤的恶性循环。最终，这会导致疾病的自我延续。泪膜不稳定性是在没有发生泪膜高渗透压时诱发的，影响眼表的因素包括干眼病、眼部过敏、局部防腐剂的使用和佩戴隐形眼镜。在这种情况下，早期泪膜破裂（眼部保护指数<1）是泪膜高渗透压的主要基础，一开始局部破裂，然后严重程度增加，在某个时间点可以在泪液中检测到。这是一种眼表相关类型的 EDE。在 MGD 相关的 EDE 中，泪膜高渗透压是由泪膜脂质层缺乏引起的。在 ADDE 中，疾病发展过程中早期泪膜的破裂可能也是干眼病蒸发的因素。ADDE 发作的原因多种多样，可能是由泪腺感觉驱动力阻滞引起的，而泪腺感觉驱动力在维持渗透压平衡过程中起着很重要的作用。双侧局部麻醉会导致泪液分泌减少，眨眼率减低。这种反射阻滞性干眼病是由局部麻醉药的长期滥用、三叉神经损伤和屈光手术包括 LASIK 手术造成的。流入结膜囊的水性泪液减少可以由泪腺导管阻塞导致，这种情况可见于任意类型的瘢痕性结膜病，比如沙眼，多形性红斑、移植抗宿主病和化学烧伤。许多系统性用药，比如抗组胺药、β 受体阻滞剂、解痉药、利尿剂和一些抗精神病药，会引起泪液分泌减少，并且是 DED 发病的危险因素。在以后的生活中，泪液分泌率会下降。抗青光眼药物即毛果芸香碱和噻吗洛尔对人睑板腺上皮细胞有直接的影响，可能会影响其形态、存活和/或增殖能力，并可能促进 MGD 的形成[61,1103]。在西方，ADDE 发病的最常见原因是泪腺炎性浸润，发生的最严重的自身免疫性疾病比如 Sjogren 综合征干眼病（SSDE），程度较轻的比如非 Sjogren 干眼病（NSDE）。炎症会引起腺泡及导管上皮细胞功能障碍和/或破坏以及潜在的不可逆的神经分泌阻滞。受体阻滞也可以通过循环抗体对毒蕈碱 M3 受体而产生。低组织雄激素水平有利于炎症的形成。上皮损伤和糖被缺陷以及泪液量和杯状细胞粘蛋白的损失，导致摩擦损伤和与摩擦有关的症状增加。DED 引起的泪膜高渗透压和上皮细胞损伤会刺激角膜神经末梢，导致不适症状，眨眼频率增加，且代偿性反射可能会使泪液分泌增加。因为泪腺功能可能是正常的，所以这种代偿性分泌更可能存在于 EDE 中。节选自 Bron, Chan 2015 干眼病的定义 - Springer [79]。



Baudouin 等强调, 恶性循环成为任一病因 DED 的切入点[385]; 泪液高渗性不一定是起点。因此, 造成泪膜不稳定的事件链可能由不同疾病引发, 包括 (但不限于) 过敏性眼病造成的眼表炎症、防腐剂局部毒性、结膜杯状细胞丢失、干眼病所致粘蛋白的表达改变。

### 5.3 干眼病的补偿事件

目前, 我们对 DED 的固有了解为: 眼表暴露于干燥应激后, 通过泪液功能单元产生代偿性分泌性泪液反应, 往往抵消了泪液渗透压升高并减缓疾病进展。如在 TFOS DEWS II 疼痛与感觉报告中概括的[1224], 泪膜高渗透性和表面降温都可能引发这种反应。角膜的冷模态纤维受高渗性刺激, 可增加对泪腺分泌的驱动, 并增加眨眼频率。EDE 的蒸发冷却或其与早期泪膜破裂之间的关系 [279,386]可能增加了这种感觉驱动力。发现某些 DED 患者的感觉刺激阈值下降[387]可能增强这些反应。其他作者已报道, DED 患者的角膜敏感性下降[388,389], 这可能暗示, 随着 DED 的严重性加重, 角膜感觉可能受损。与此一致的是, 许多研究报道 DED 患者的上皮神经密度降低[390]。此顺序可能对补偿性反应产生不利影响, 可能促成症状程度与 DED 客观体征间差异。然而, 长期研究尚未解决这一可能性, 而这一可能性对 DED 进展的了解至关重要。

### 5.4 症状

任何症状性疾病都经历疾病的特征不明显和患者无症状的亚临床阶段。DED 也不例外 (见 TFOS DEWS II 定义分类及诊断方法学报告[1225]), 但患者的 DED 负担与其症状相关, 目前, 已对 DED 病因有了更多了解。DED 影响着眼的视觉和舒适度。表 6 列出了 DED 症状的潜在来源。

有证据支持: 高渗性的直接作用是造成 DED 患者眼不适的基础。正如所指, 滴入高渗性滴眼液造成与高渗性水平相关程度的疼痛, 但其疼痛级别远远高于在 DED 患者泪液样品中检出的结果[276]。通过建模已表明, 在泪膜破裂部位产生的高渗性浓度远高于泪河部位[279]。还有证据表明, 泪液高渗性随着泪膜的变薄而开始, 在泪膜破裂时渗透性增强[391]。此外, 众所周知的是, 有几种炎症介质 (已证实存在于 DED 患者的泪液和眼表, 包括各种前列腺素、细胞因子和神经激肽) 是致痛化合物 (见 TFOS DEWS II 疼痛感觉报告[1224]的更多详情)。已有结果表明, DED 患者眼睑和眼球之间的润滑作用丧失, 这是与摩擦相关来源的结果, 包括 ADDE 患者的泪液量减少、杯状细胞凝胶粘蛋白丧失、糖被粘蛋白降解[218]和边缘润滑剂 (润滑素) 丧失[82]。丝状角膜炎是疼痛的一种特别来源, 归因于眨眼期间细丝基部的伤害感受器末端丝受到牵拉。类似过程也可能与 LIPCOF 相关不适症状有关[343]。假设 LWE 相关疼痛基于眼睑刷受影响区域和角膜病变区域的高敏感性。在健康眼内, 睑缘区的机械敏感性角膜中心相似[250]。

表6

的来源症状干眼病

i.视觉症状- (在眨眼间隔出现)
泪膜不稳定和破裂
泪膜破裂区上皮粗糙
不适症状:i
泪膜高渗透压
全身-影响所有泪膜隔室
局部-与泪膜破裂有关的, 高渗透压局部热点
i.摩擦- 润滑性降低- (与眨眼和眼球运动有关)
ADDE泪液量少
杯状细胞、黏蛋白缺失;
成熟的糖被缺失, 润滑素减少
上皮细胞粗糙; 点状上皮性角膜炎
丝状角膜炎
SLK
LIPCOF - 结膜松弛
LWE
炎症介质:i
使感觉兴奋性增加的疼痛介质
前列腺素类
细胞因子
神经激肽
感觉神经和中枢因素:i
三叉神经过敏
神经放电
的认知层面症状干眼病

ADDE, 水液缺乏型干眼病; SLK, 上方结膜缘角膜炎; LIPCOF, 眼睑平行的结膜皱褶; LWE, 眼睑刷上皮病变。

因此, 泪液高渗性只是 DED 患者不适的潜在来源之一, 也是 DED 伴慢性疼痛患者测量的泪液渗透压不可能总与无症状患者有显著差异的另一原因[392]。

因为角膜神经末梢随上皮屏障的缺失而暴露, 所以 DED 患者角膜神经的高敏性 (对刺激的阈值下降) 也可能解释泪液渗透压水平较低时出现眼不适的原因 [267,387,393]。

大鼠模型眼内滴入高渗滴眼液 (其渗透压落在 DED 患者发现的渗透压范围内) 的结果显示寒冷性伤害神经元的敏感性增加并且还诱导 DED 体征。当用高渗液预处理此大鼠模型时, 角膜表面温度下降不到 1°C 激活了这些伤害感受器 (在正常情况下, 需要冷却 2°C 以上) [394]。此现象可能解释为降温诱导的不适、DED 患者报道的疼痛。TRPM8 通道上调或电压门控钾离子通道受控(Kv1.1)可能参与此过程[395]。这两种通道是公认的寒冷感受器, 可能受高渗性刺激物调节[396]。

### 5.5 干眼病的眼部靶点

眼表的临床后果与病因无关。这些后果可能包括点状上皮病变、丝状角膜炎、上方结膜缘角膜炎、杯状细胞丢失、上皮糖被改变、LIPCOF、Marx 线和 MGD 本身改变 (表 7)。下面讨论了这些后果。

## 的眼部靶点干眼病

泪腺 .i	炎症细胞浸润导管和腺泡
睑板腺 .ii	终末导管阻塞; 导管扩张和腺体缺失
角膜 .iii	角膜点状上皮病变. 丝状角膜炎 上方边缘性角膜结膜炎 (SLK)
iv. 结膜.	
一般变化 .a	点状上皮病变 糖被变化 杯状细胞缺失
球结膜变化 .b	眼睑平行的结膜皱褶 (LIPCOF) SLK
睑板变化 .c	睑缘变化 Marx线的偏移 眼睑刷上皮病变
角膜和结膜 .v	上皮细胞脱落增加
泪膜不稳定性 .vi	早期体征 泪膜破裂。点, 窝, 线, 面

## 5.5.1 角膜

## 5.5.1.1 干眼病的点状上皮病变和着染

有证据表明, 对于干眼病患者眼表有害的因素会增加上皮细胞死亡(如细胞凋亡)、上皮脱落与更新。摩擦增加也可能促进上皮脱落。测量干眼病患者上皮脱落或更新很有意义, 但目前缺乏规范的测量。

Tabery 研究结果显示, 干眼病患者的点状角膜上皮着染可能是染色剂直接被摄入单个上皮细胞内, 细胞摄入荧光素的同时也摄入了虎红染色剂[397,398]。有几项研究表明角膜和结膜着染的细胞糖被有缺陷, 包括 MUC16 缺乏[399-401]。另外, 在大泡性角膜病变中, 表皮脱落和着染也与 MUC16 缺乏相关[402]。Komuro 等发现, 上方角膜缘角结膜炎患者结膜区的虎红染色阳性, 不表达半乳糖凝集素-3, 而在健康区域虎红被排空染色阴性, 而半乳糖凝集素-3 表达正常[403]。

在干眼病患者角膜上皮凋亡细胞脱落前, 染色剂沿着缺陷的糖被扩散, 引起角膜上皮细胞(角膜第一层)着染。小簇状的眼表细胞着染也有类似的机制, 但还存在染色剂进入即将脱落细胞旁空间的可能性, 其穿过有缺陷的紧密连接, 最后通过细胞膜扩散至邻近细胞, 即跨膜扩散[79]。因为人角膜第一层细胞没有缝隙链接、第二层细胞的连通性也受限, 所以在角

膜上皮, 邻近细胞不太可能通过缝隙连接而实现染色剂在细胞间的扩散[404]。此外, 还存在其他学说[363]。

## 5.5.1.2 干眼病的着染方式

在干眼病患者中暴露的角膜和结膜上皮着染特点是在睑裂区呈水平分布, 这具有一定的诊断价值(图 6)。在此基础上, 尤其是涉及眨眼期间产生的高渗热点长期受到关注[405]。McMonnies 和其他人还强调了不完全眨眼在延长眼球下部暴露于干燥应激中的作用, 强调了暴露时间是发生不完全眨眼次数的倍数的结果。无论是健康受试者还是干眼病患者, 不完全眨眼都很常见。一项研究报道显示, 正常眼的不完全眨眼率高达 22%[407], 可能占全部眨眼的 20%~50%[408-410]。Jansen 等注意到, 如果受试者从事高度集中注意力的工作, 不完全眨眼次数将增加, 眨眼的间隔时间会延长[290]。

泪河诱导的变薄区(MIT), 相当于荧光素着染泪膜内的“黑线”区, 也被认为是两次眨眼间的泪液高渗位点[163,411]。然而, 眼球运动尤其是在垂直平面上的眼球运动, 可以把 MIT 引起的角结膜上皮高渗性损伤分散到其他区域, 从而将损伤降至最低。尽管如此, McMonnies 表示, 当眼球上下运动受限时, 例如在阅读、看电视或类似活动时可能不会发生这种情况, 此时 MIT 区在眼表上的位置也更稳定。这种位置的稳定可能与高渗性相关的上皮病变风险增加有关[405]。在眼球运动高度受限的条件下, 这种作用可能增强, 比如进行性核上性麻痹[412]、进行性眼外肌麻痹[413]和内分泌性突眼[414]。

此外, 还有人报道, 正常受试者短时间向上或向下注视后, MIT 区印在角膜上, 该区在两次眨眼期间持续存在。这些变化可能伴有继发性泪膜破裂[197]。这些变薄区代表高渗性损伤区, 为此成为增加着染的来源。

以上总结了直接作用于暴露的眼球下半部分的干燥刺激因素。在干燥刺激增加的环境条件下, 这些影响放大, 在干眼病状态下(泪膜早期破裂决定高渗性热点区域位置)也会进一步放大。上述理论对于干眼病点状上皮病变模式和分布提供了合理的解释。

## 5.5.1.3 丝状角膜炎

丝状角膜炎描述了孤立细丝或成组细丝的一种病症, 这些丝状物长度通常不长于 2mm, 从角膜上皮延伸至泪膜内(图 6), 很少发生于结膜。它与眼表疾病(如 DED、SLK、病毒性结膜炎、复发性角膜上皮糜烂、神经麻痹性角膜炎、角膜移植术后、白内障手术、眼外伤和上睑下垂)有关。在眼睑下垂和 SLK 病人中, 细丝通常位于上眼睑; 然而, 在严重缺水时, 这些细丝位于睑裂区。

角膜细丝特别易于被虎红和丽丝胺绿着染。Tanioka 等采用免疫组化分析发现, 角膜细丝的上皮核扭曲, 周围有分泌性粘蛋白(MUC5AC)和膜相关(MUC16)粘蛋白、炎症细胞和结膜上皮细胞, 他们从中推断出: 细丝是眨眼期间因摩擦力增加而形成的[415]。眨眼时, 作用在细丝上的摩擦阻力导致严重难治的眼痛和异物感[416]。虽然滴入局麻药后, 可手动取出细丝, 但复发情况并不少见。

#### 5.5.1.4 上方角膜缘角膜结膜炎

SLK[417]是一种双眼慢性炎症性疾病, 影响上方球结膜、上方角膜缘和邻近角膜。它也可能是造成伤残性不适的一种疾病。通常, 角膜缘周结膜严重充血或炎症常伴有角膜缘增厚、点状角膜病变、丝状角膜炎、上睑结膜的乳头增生。疼痛水平与临床症状的严重程度可能存在差异, 如果未对不明原因的眼部不适进行丽丝胺绿染色, 则可能会出现漏诊。用荧光素染色不太明显, 除非与合适的滤器组合使用[74]。

SLK 的组织学检测显示: 鳞状上皮化生、上皮细胞增生、核/质比下降和杯状细胞消失[417]。25%的SLK 病人伴有干眼病 [418], 约 30%的SLK 病人伴有甲状腺疾病[419]。因此, 检查激素和自身抗体很重要。此外, SLK 还与影响上方球结膜的结膜松弛症有一定关系[420,421]。

SLK 的慢性炎症可能与眨眼和眼球运动有关[418], 也可能与上方球结膜松弛症有关, 特别是直接在这个位置行结膜收紧手术取得成功[421,422], 更有力支持了“反复摩擦损伤”这一致病学说。同样地, 在内分泌性眼球突出症患者中, 上眼睑对眼球压力的增加可能是甲状腺相关眼病出现 SLK 的机制。

#### 5.5.2 结膜

虽然通常认为结膜杯状细胞的缺失和泪液中MUC5AC 浓度的下降为各种形式干眼病的特征, 但跨膜粘蛋白的变化相关报告并不一致[423]。部分原因在于方法学上的差异, 例如用免疫组化法有检测核粘蛋白的, 也有检测糖基化粘蛋白的。对聚糖改变到何种水平才会破坏糖被的渗透屏障, 目前还难以确定[154]。已有报道显示, SLK 结膜表面角化上皮细胞的粘蛋白样糖蛋白(很可能是 MUC 16)丢失[424]。

##### 5.5.2.1 上皮糖被粘蛋白的修饰

有证据表明, 干眼病患者的跨膜粘蛋白表达发生改变或被糖基化。在免疫组化研究中发现, Sjögren 综合症的结膜粘膜上皮层粘蛋白表达下降[401]。最近, Shimazaki-De 等报道, 干眼病患者结膜中 MUC16 mRNA 表达下降[425]。同样, Sjögren 综合征上皮细胞对 MUC-1 的表层免疫反应似乎减弱, 提示正常上皮分化受到破坏[426], Corrales 等发现, ADDE 患者的 MUC1、MUC2、MUC4 和 MUC5AC 的 mRNA 表达显著下降[427]。

相比之下, 有结果显示, 与正常患者相比, 干眼病患者表达 KL6 (针对 MUC1 唾液酸化表位产生的一种单克隆抗体) 阳性的细胞密度显著下降[428]。此外, 与正常受试者相比, Sjögren 综合征干眼病受试者 MUC16 和 MUC1 的 mRNA、蛋白表达均升高。这

些矛盾发现的基础问题需得以解决。

Gipson 等[430]证实, 绝经后女性印迹细胞学检查样品中的 MUC1、MUC16 mRNA 和蛋白表达较月经正常女性增强。而 Srinivasan 等[431]发现, 与无症状受试者相比, 有中重度 OSDI 症状的绝经后女性的 MUC16 mRNA 表达显著减弱, 而 MUC1 mRNA 表达保持不变。

研究发现干眼病患者粘蛋白糖基化的某些变化。Garcher 等发现, 干眼病患者、角膜接触镜使用者、接受  $\beta$ -受体阻断剂治疗的青光眼患者的印迹细胞学检查样品表达的粘蛋白唾液酸化链减少[432]。一般而言, 糖基转移酶是负责启动聚糖链与蛋白主链相连并延长的酶。在粘蛋白中, 通过 GalNAc 转移酶 (GalNAc-T) 将 N-乙酰半乳糖胺酶 (GalNAc) 加入至丝氨酸和苏氨酸残基是 O-糖基化的初始步骤。早期眼瘢痕性类天疱疮 (OCP) 患者的结膜 GalNAc 转移酶表达增强, 此酶可能对维持上皮湿润性起作用。相反, 正如预期所料, 在结膜角化阶段, 此酶表达明显下降[433]。

##### 5.5.2.2 杯状细胞丢失

Ralph[434]强调, 结膜杯状细胞丢失是各种形式干眼病的典型特征, 后续研究在 Sjögren 综合征(SS)、OCP、碱烧伤、放射性角膜炎、SLK、沙眼和 LASIK 术后患者中也得到了证实[401,428,435-439]。与此结果一致, 免疫荧光法证实, 干眼病患者结膜印迹样品的 MUC5AC 染色减弱[440], SSDE[383,441]、NSDE [427]、泪膜不稳定[425]患者的结膜 MUC5AC mRNA 表达也显著减弱[425]。在未确诊的干眼病 [384]、严重 SSDE 患者[383]和视觉显示终端 (VDT) 用户的轻度干眼病患者[442]中, 泪液样品的 MUC5AC 粘蛋白水平也同样下降。Versura 等采用免疫胶体金技术证实, 干眼病患者杯状细胞的唾液酸、N-乙酰基-葡萄糖胺和 N-乙酰基-半乳糖胺表达均减弱[443]。

##### 5.5.2.3 眼睑平行结膜皱褶(LIPCOF)

眼睑平行结膜皱褶 (LIPCOF)源于球结膜冗余、对巩膜外层的粘附力丢失, 从而牵拉结膜形成一连串皱褶, 位于下睑缘上方。LIPCOF 的发生机制可能与在眼表别处形成的年龄相关性球结膜皱褶(结膜松弛症)相似, 即与眨眼时的摩擦相关[343]。在患者的第一眼位, 可用裂隙灯显微镜和白炽灯观察到 LIPCOF, 并可以在下睑缘鼻侧和颞侧角膜缘正下方对应点进行测量[343]。最近, 已采用 OCT 对 LIPCOF 的严重程度进行定量评估[444]。采用常规裂隙灯显微镜, 相对于泪河高度来评估下睑上方的结膜皱褶数量[445]。值得注意的是, 当下睑回缩时 LIPCOF 消失, 几次眨眼后眼睑位置恢复时, LIPCOF 又再次出现。目前认为 LIPCOF 由炎性弹性纤维降解引起, 可能与 MMP 有关[446], 或由影响淋巴回流的机械摩擦引起[447]。LIPCOF 的出现对干眼病有很好的阳性预测价值 [446,448,449]。

### 5.5.3 眼睑

#### 5.5.3.1 Marx's 线和粘膜皮肤交界处

Marx's 线是上皮的一种重要染色剂着染形式，位于睑缘的粘膜皮肤交界处（MCJ）正后方 [36,76,104,341,450]（见图 7 和图 8）。在人的一生中，Marx's 线均可存在于上睑缘和下睑缘，从外眦延伸到泪点区。在青少年时期，Marx's 线只有几个细胞的宽度，但是随着年龄的增长而扩大[341]，与 MCJ 一样，Marx's 线变化不规律。

在粘膜皮肤交界处，上皮细胞从亲水性、水润、类角化的结膜上皮[40]变为睑缘皮肤角化的疏水上皮。泪河覆盖在这层亲水性上皮上并固定在 MCJ 的顶端，用于标记其位置。Knop 更愿意将整个类角化区视为 MCJ，从皮肤角化结束点延伸至睑缘的后缘，或延伸至“峭”（图 9）[40]。

有人假设，在两次眨眼期间，蒸发效应的差异导致泪液摩尔浓度出现梯度，在顶端高渗性达到峰值。这促使在 MCJ 后的上皮更新立即增多，眼表上皮细胞不完全分化和不成熟的糖被摄取染色剂增多，形成 Marx's 线[163,451]。反对这种溶质梯度假说的依据是：泪液在每次眨眼后得到更新，因此这种高渗性应该已被清除。然而，最近的大量研究表明，每次眨眼时睑缘并非完全对合[322,343,452]，将 Navier-Stokes 方程应用于泪河动力学（而不是采用润滑理论），预测在靠近接触线的泪河顶端，没有明显的液体流动，从而缺乏对流混合[411]。这往往保留了此位点依赖于蒸发的高渗性。Marx's 线位点的渗透性增加可能允许至少 20Kd 蛋白扩散，为促炎症细胞因子（如：IL-1 $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  和 MMP）达到终端睑板腺导管提供了途径。

因为 IL-1 $\beta$ 、IFN $\gamma$  能诱导上皮细胞角质化包膜前体蛋白的表达[453]，所以这些蛋白的多年运输可能促成此部位过度角质化(这是 MGD 的一个重要特征)。Yamaguchi 等人的研究结果也支持这一观点，他们发现 Marx's 线出现的年龄相关前移，与睑板腺成像评分、睑脂表达质量呈正相关，提示 Marx's 线与 MGD 有关[454]。



图 8 一个青年人上眼睑的 Marx 线，用丽丝胺绿染色。（N Yokoi 提供）

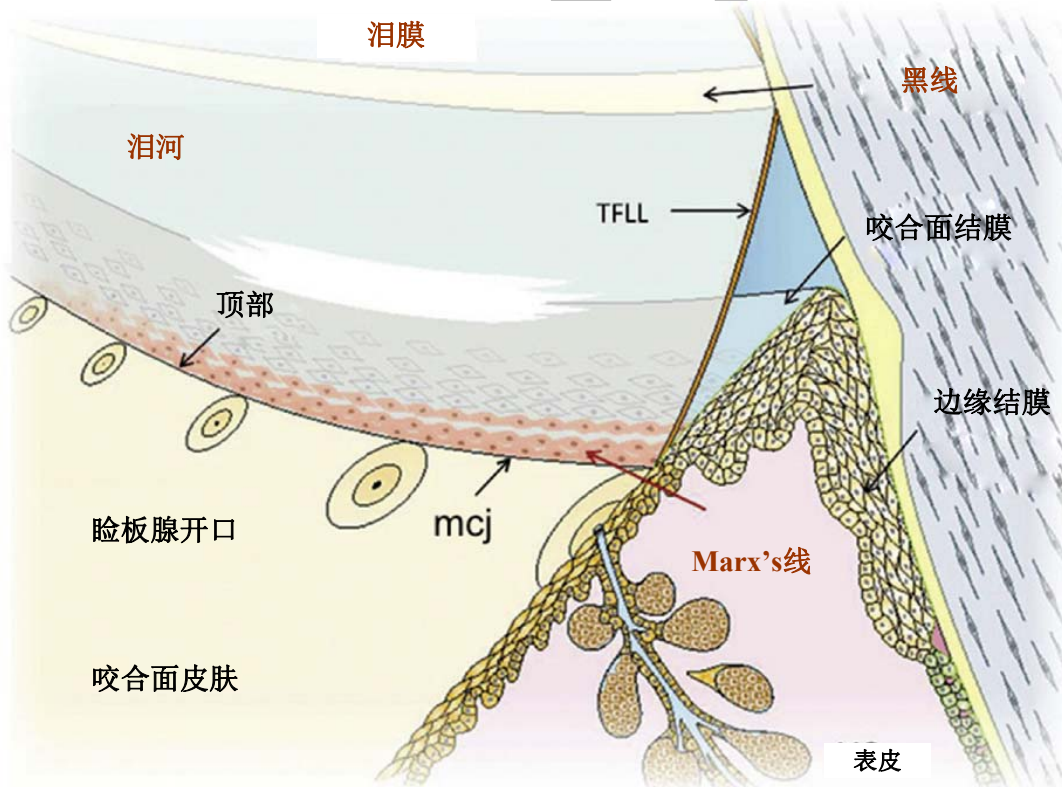


图 7 下方泪河和睑缘的示意图。泪河覆盖和润湿粘膜边缘的咬合面和接合面，并与眼球接触。泪河的外围顶端被固定在皮肤粘膜交界处（MCJ）（在睑缘皮肤的复层鳞状角质表皮和复层鳞状类角化咬合面结膜间形成的边界）。泪河直接位于睑板腺开口的后面。组成 Marx's 线的可着染上皮细胞层位于泪河顶端的下方，皮肤粘膜交界处（MCJ）的正后方。（来源于 Bron, A. J., 等人（2011））。“泪河中的溶质梯度:一种解释 Marx's 线的假说。” Ocul Surf 9(2): 70-91 -（已获使用许可[163]）。



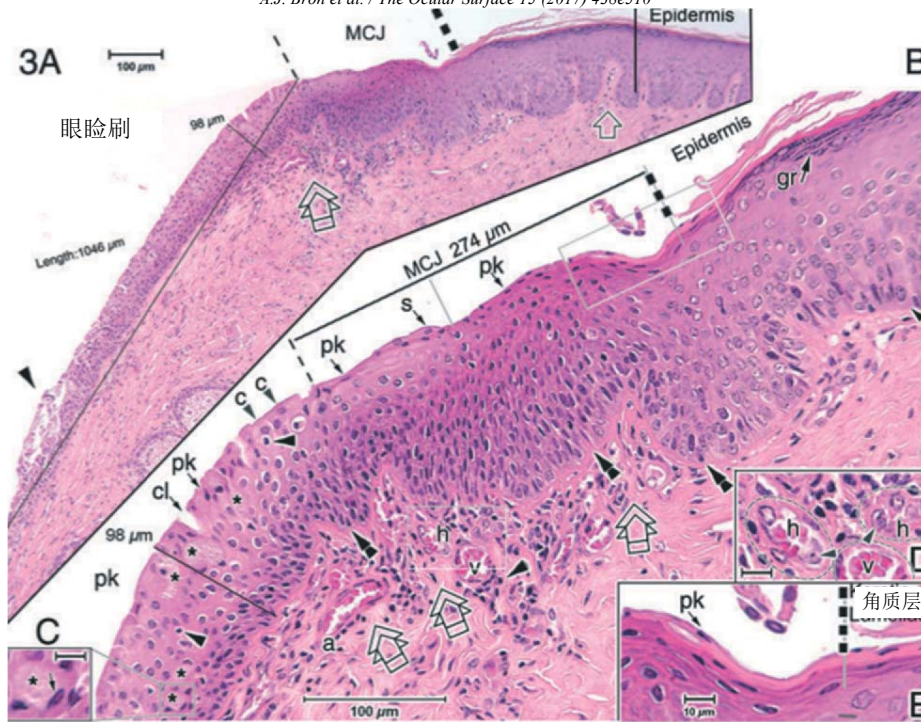


图 9 依据 Wolff (1946) [76], 睑缘部结膜是皮肤和结膜的一个过渡区, 从皮肤粘膜交界处 (MCJ) 前方向后延伸约 2 毫米, 穿过上部睑缘延伸至睑板上, 终止于下睑板褶皱处。H 和 E 部分从中颞区 (A-E) 上睑缘的后缘穿过。在这个图中, Knop 等人[36]在此把 MCJ 描述为一个区, 宽 274  $\mu\text{m}$ , 从角化表皮锐利的边缘延伸至黏膜上皮细胞的‘嵴’, 对应于上部睑缘。病理生理学小组委员会更喜欢将 MCJ 描述为表皮和黏膜上皮细胞之间的连接线, 在临床上以泪河顶端为标志 (参见文字描述和图 7), 这段过渡的黏膜上皮细胞被称为边缘粘膜闭合区 (Bron 等人, 2011) [163]。在这部分, Knop 等人[36]描述了一个类角化 (pk) 细胞的连续前区 (宽 150  $\mu\text{m}$  - B, 灰线), 在不连续的 pk 细胞区夹杂着常见的鳞状上皮细胞。在睑板上, 嵴后 (A, B 处虚线) 是眼睑刷区, 形成一个厚的垫状结构, 主要由立方细胞、一些柱状细胞和杯状细胞组成 (B 处星号), 其中一些细胞残留在腺窝中。此区最大厚度达到 98  $\mu\text{m}$ , 向外延伸约 1000  $\mu\text{m}$  (A) 直至下睑板褶皱。其他特征还包括: 一些上皮内淋巴细胞 (B 中箭头处), 偶见的小裂口 (B 中 Cl 处), 血管, 包括位于 MCJ 下的高内皮微静脉 (h), 普通的小静脉 (v) 和小动脉 (a), 这些结构最好在高倍镜下观察 (D, 比例尺: 100  $\mu\text{m}$  (A,B); 10  $\mu\text{m}$  (C-E))。 (B 处的 gr = 颗粒层) (来源于 Knop, E. 等人的研究 (2011))。 “人脸缘眼睑刷和皮肤粘膜交界处的解剖: 活体共聚焦显微镜和组织学研究。” *J Anat* 218(4): 449-461. - (已获使用许可 [40])。

当 MGD 存在时, 着染线加宽并扩展到睑板腺开口的区域[454], 或当出现干眼病和戴隐形眼镜时, 上睑的着染线可能向后加宽并与 LW 融合[344]。下睑可能受到类似的影响[346]。

在干眼病泪液中浓度增加的物质中,  $\text{TNF-}\alpha$  和嗜中性粒细胞弹性蛋白酶可能引起糖被粘蛋白 (如: MUC 16) 的脱落[241]、增加对染色剂敏感的细胞群, 进而加宽 Marx's 线。MMP9 导致紧密连接蛋白 (如闭锁带蛋白-1 和闭合蛋白) 水解[309,314,315], 还可增加进入上皮细胞旁和终末睑板腺导管的可能。

### 5.5.3.2 眼睑-刷上皮病变

LWE, 特指眼睑刷上皮着染区, 认为是由摩擦损伤引起的[324,342,344], 在上睑和下睑均可出现[346]。通常认为眨眼导致了上睑的 LWE, 然而近视

也会在上睑和眼球之间产生相对运动, 也可能对 LW 区造成摩擦磨损。此外, 眼球在开始做水平扫视运动时也常伴有眨眼, 因此在日常观看东西时眨眼和眼球运动经常共同出现 [455]。

在上睑缘和/或下睑缘, 尤其是在睑缘的中央区, 当看到上皮病变的眼睑-刷区着染斑变窄且不规则时, 可用虎红、丽丝胺绿或荧光素染色证实上皮病变。与此相关的是, 在眨眼期间, 虽然上睑缘各点的角速度相同, 但在中心点线速度最大, 线速度可穿过睑裂全宽, 但在睑裂内侧和颞侧穿过的距离最小。因此, 睑裂中间区域对眼睑或眼球的磨损机会通常最大, 但更多的是对角膜造成磨损, 而不是球结膜。因为当眼睑-刷区横穿睑裂时形成的接触带较窄, 所以与角膜上皮或眼球相比, 剪切力对 LW 上皮细胞影响更大[324]。



Korb 等[324]采用荧光素/丽丝胺绿混合物进行染色, 比较了非干眼病无症状受试者和一组有症状干眼病患者的上方 LWE 发生率。按染色刷的水平长度和平均矢状宽度以 0-3 分量表评估上皮病变。他们发现无症状受试者 LWE 的发生率是 16%: 其中 14%的受试者评分 1 级; 2%的受试者评分 2 级; 没有受试者评分 3 级。在有症状患者中, 88%的受试者出现 LWE: 其中 22%的受试者评分 1 级; 46%受试者评分 2 级; 20%受试者评分 3 级。干眼病组患者的 LWE 发生率是对照组的 6 倍以上, 干眼病患者 LWE 评为 2 级或 2 级以上的是对照组的 16 倍 ( $P < 0.0001$ )。

Shiraishi 等[346]开展的一项研究发现, 在不戴角膜接触镜的人群中, 下方 LWE 的患病率(39.5%)显著高于上方 LWE 的患病率(12.0%:  $P < 0.001$ ), 上方 LWE 和下方 LWE 的患病率都与年龄显著相关 ( $P < 0.001$ ), 但与性别或泪膜破裂时间无关。

最初认为这是一个令人惊奇的发现, 尽管水平扫视期间双眼睑均暴露于眼球的摩擦力之下, 但是在眨眼期间下睑的运动范围较小, 所以只有上方 LW 在眨眼时长时间暴露于摩擦力之下。这一困惑在另一项研究中得以解决, 研究中记录了自发眨眼时的眼睑运动和眼球位移, 并采用眼睑张力计测量了眼睑对眼球的压力。作者发现, 眼睑压力与任何程度的上方 LWE 都没有关系, 但是 3 级下方-LWE 眼的眼睑压力 ( $27.9 \pm 2.8$  mmHg) 显著高于 0 级下方-LWE 眼的眼睑压力 ( $19.7 \pm 1.3$  mm Hg;  $p < 0.05$ )。另外, 下眼睑压力与眨眼期间下眼睑水平移动距离 ( $p < 0.05$ ), 以及与眼球向后运动程度 ( $p < 0.05$ ) 息息相关。作者推断, 出现下方-LWE 的其中一个原因是下眼睑施压较高。

还有另一种可能性。垂直注视时, 上眼睑和眼球一起运动但不同步, 即他们之间的相对运动较小。相反, 垂直注视时下眼睑仅移动一小段距离, 而相对下眼睑, 眼球呈快速运动, 这可能是阅读和看电脑时产生显著摩擦力的原因。

## 6 干眼病的炎症反应-先天性和获得性免疫

一般而言, 将免疫过程划分为先天性免疫和获得性免疫。先天性免疫应答是快速、非特异性的应答反应, 而获得性免疫随着时间推移而进展, 是一种特异性免疫, 会产生记忆。这些免疫反应可能同时发生, 或在系统间交叉反应, 这对有效应答的发生至关重要。

眼表的免疫应答不同于其他粘膜表面 [234,456,457]。眼表微环境不断面临着各种环境的挑战, 对干燥、微生物、污染、过敏原和其他有害物质具有监视作用。造成的损伤无论是急性损伤, 还是慢性损伤, 免疫系统均会作出相应的处理。

### 6.1 干眼病的先天性免疫应答

#### 6.1.1 屏障与炎症信号

先天性免疫系统的关键部分是在眼睛和外部环境之间提供物理屏障, 如阻止微生物粘附和毒素穿过眼表上皮细胞。提供这一保障的基本条件包括泪液的凝胶粘蛋白、糖被、上皮细胞本身、一系列抗菌防御蛋白 (包括乳铁蛋白、溶菌酶、脂质运载蛋白、三叶肽) 以及表面分子, 如防御素 ( $\alpha$  和  $\beta$ ) [159,458-461]。此外, 角膜和结膜上皮被认为是眼表的“守门员”[462]。

这种防御系统可能被干眼病的高渗应激强制控制, 通过激活 MAPK 信号通路, 反过来激活主要调控因子  $\text{NF-}\kappa\text{B}$ , 产生 IL-1 (主要) 和  $\text{TNF-}\alpha$ 。这些因子进一步通过下游调控作用产生级联反应, 激活一系列促炎反应的其他介质及细胞信号通路。IL-1 和  $\text{TNF-}\alpha$  随后上调 MMP-9, MMP-9 由角膜上皮细胞产生, 与角膜上皮屏障的破坏有关[316]。

先天性防御系统包括模式识别受体 (PRRs) 的激活, 如: Toll 样受体 (TLRs) 和 NOD 样受体 (NLR), 他们介导胞质炎性炎症反应。这两个受体都参与干眼病的炎症反应[463]。这些受体的激活与 IL-1、 $\text{TNF-}\alpha$  以及 IL-6 的上调相关。

#### 6.1.2 募集信号和炎症细胞

眼表上皮产生 IL-1、 $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-6 是干眼病发生炎症反应的关键所在。炎症放大的其中一个步骤是要产生将先天和获得性炎症细胞募集到炎症部位的信号。这些信号可能是可溶信号或细胞膜结合信号, 包括细胞因子和粘附分子[464]。在干燥应激 (DES) 和东莨菪碱诱导的干眼病模型中发现, IL-1 受体基因敲除小鼠结膜和角膜表达的炎症细胞因子大大降低[465]。

在炎症反应期间, 眼表产生的趋化因子 (如 CCL3、CCL4、CCL5、CXCL9、CXCL10、CX3CL1) [306, 466-469] 可以与巨噬细胞、树突状细胞、嗜中性粒细胞、激活的 T 细胞相结合, 在这些细胞内, 各自的趋化因子受体均表达上调[470]。

将这些炎症细胞募集至眼表的另一关键步骤是内皮粘附分子的表达 [464], 如细胞间粘附分子-1 (ICAM-1), 此分子由结膜、角膜上皮细胞表达, 也可由干眼病患者血管内皮细胞表达[471]。ICAM-1 是黏附分子, 可以与表达配基、整合素白细胞功能抗原 1 (LFA-1) 的炎症细胞结合, 造成其在炎症部位和淋巴器官内滚动、转移和活化 [464,472]。这类分子位于眼表, 是潜在的治疗靶点。Lifitegrast (一种 ICAM 抑制剂) 最近已获得美国食品药品监督管理局批准用于干眼病的治疗[473]。

有三类细胞参与先天性炎症反应: 嗜中性粒细胞、NK 细胞和单核/巨噬细胞。嗜中性粒细胞对干眼病的作用是当前研究的一个方向, 其中 NET 的重要性已在前文提及 (见 4.8 节)。然而, 在 DES 诱导的干眼病模型中发现, 缺乏嗜中性粒细胞导致  $\text{CD4}^+$  T 细胞激活、角膜着染增多, 可见, 嗜中性粒细胞在某些阶段可能起保护作用[474]。

近期对干眼病模型研究发现, NK 细胞可能在干眼病的发病机制中起重要作用[105,475-477]。眼部常驻 NK 细胞的募集或激活与炎症因子 (包括  $\text{IFN-}\gamma$ 、IL-6、IL-17、IL-23; 这些炎症因子可以激活巨噬细胞、抗原提呈细胞 (APCs) 和自身反应性 T 细胞) 的产生增加有关。 $\text{IFN-}\gamma$  可能早期来源于 NK 细胞, 引起 Th1 T 细胞激活和分化, 诱导 APCs 产生共刺激信号, 而  $\text{IFN-}\gamma$  本身也是造成结膜上皮损伤和杯状细胞丢失的一种关键炎症因子[475,478]。

单核细胞浸润结膜并分化成组织相关的巨噬细胞是鼠干眼病的一个显著特征。实际上, CD11b<sup>+</sup>(单核/巨噬细胞)和 CD14<sup>+</sup>巨噬细胞的浸润与自身免疫性泪膜角结膜炎小鼠模型的疾病进展相关[479]。单核细胞可以分化成两类组织巨噬细胞: M1 型细胞与促炎症反应相关, 而 M2 型细胞是调节细胞。在干燥应激干眼病模型中发现了 M1 型细胞[480]。

### 6.1.3 先天性免疫的特征

先天性免疫系统的其他成员还包括  $\gamma\delta$ T 细胞和补体系统。 $\gamma\delta$ T 细胞常紧挨上皮细胞, 包括结膜上皮[476]。 $\gamma\delta$ T 细胞在眼表可以产生 IL-17 [481], 但在干眼病中的具体作用仍不清楚。

补体在干眼病眼表炎症中的作用仅在动物模型中得到观察, 该研究中裸鼠接受了干眼病小鼠的血清后, 干眼病的发生与募集炎症细胞和细胞因子有关, 这一募集过程是通过激活 C3a/C5a 和 C3b/C5b, 形成膜攻击复合物 (MAC) 实现的[482]。此外, 在干眼病小鼠结膜上发现了 C3b 表达, 通过全身给予眼镜蛇毒液中和补体通路使干眼病得到缓解, 这些结果也支持了上述研究[482]。

## 6.2 眼表的获得性免疫应答

### 6.2.1 抗原呈递启动获得性免疫

在干眼病眼表上发现了 CD4<sup>+</sup> T 细胞, 局部使用环孢素成功治疗了眼表炎症, 这些结果提示获得性免疫在干眼病中发挥了一定的作用[483]。获得性免疫应答的启动要求炎症部位的抗原由专职的 APCs 处理和呈递, 随后迁移到区域淋巴组织进一步激活和扩增抗原特异性效应 T 细胞。尽管抗原或启动干眼病应答的抗原未知, 但自体抗原的表达被认为是 Sjögren 综合征炎性上皮病变的关键诱因。而它也被认为是产生 3 型毒蕈碱乙酰胆碱受体 (抗 M3R 抗体) 自身抗体、Kallikrein 蛋白家族 (包括 Kik1 和 Kik13) [482, 484–486] 和产生自身反应性 T 细胞的基础[487]。

在眼表缺乏巨噬细胞和 APCs 的动物模型中成熟 CD11c APCs 的蓄积、干燥应激期间引流淋巴结内抗原特异性 CD4<sup>+</sup> T 细胞的激活, 以及 CD4<sup>+</sup> T 细胞浸润的减少, 这三者之间的相关性, 验证了眼表抗原提呈作为获得性免疫应答的启动步骤[479]。由于炎症状态的眼表组织以 MHC II 和其他刺激信号表达上调为特征, 因此将招募到干眼病患者角膜和结膜上的循环致敏 T 细胞激活, 可能是在局部获得性免疫应答反应中抗原提呈的另一种途径[471,482,488]。

### 6.2.2 淋巴组织和眼表

虽然认为脾脏是负责眼内抗原免疫调节的主要淋巴组织, 但认为它在眼表炎症免疫中的作用不显著[457]。此外, 对胸腺在眼表免疫应答调节中作用的了解甚少。然而, 从干眼病动物模型、眼部移植抗宿主病 (GVHD) 患者 (其胸腺损伤是由造血干细胞移植前预处理引起) 中推断, 胸腺环境调控的中枢耐受可

能对眼表免疫至关重要[489]。

### 6.2.2.1 结膜相关的淋巴组织

正如其他粘膜 (如肠道粘膜), 结膜上也有淋巴组织局部基质集合, 它们参与粘膜耐受性诱导、调控眼表炎症和免疫防御[490]。这些位点构成了 CALT, 在局部相当于全身粘膜的 MALT 集合[118]。它们构成了免疫淋巴回路的一部分。

CALT 位点可进入上皮表面, 已鉴定出对局部抗原暴露反应的生发中心/滤泡形成。对蛋白、微生物、微生物产物发生的稳态与病理反应, 已在动物模型中得到证实, 目前认为这些反应也会在人体中发生[491–493]。

## 6.3 炎症、睑板腺和干眼病

人脸板腺的一个显著特征是其对炎症和感染有很强的抵抗力。在阻塞性 MGD 中, 专家们普遍认为睑板腺不发生炎症反应或感染 [36,494,495,976]。另外, 除了与 Toll 样受体信号有关外, 将人脸板腺上皮细胞暴露于细菌毒素 (即脂多糖 [LPS]) 中, 不会诱导促炎基因的表达[496]。相比之下, LPS 刺激人永生角膜、结膜上皮细胞后, 诱导相关基因显著上调, 这些基因与防御、细胞因子和趋化因子产生、趋化性、Toll 样受体信号转导通路、炎症反应和免疫应答有相[496]。人脸板腺可能存在先天抗炎症因子和抗感染因子, 导致其对炎症和感染产生明显抗性。

人脸板腺表达最多的基因编码白细胞相关免疫球蛋白样受体-1 (LAIR-1) [505], 支持了这一假说。LAIR-1 是一种抑制免疫细胞激活、减少促炎细胞因子产生的抑制性受体[497,498]。在人脸板腺上皮细胞分化期间, LAIR-1 基因表达上调[43], 此外, 子宫球蛋白 (抑制炎症[1202])、磷脂酶 A2 (杀死革兰氏阳性菌, 也是人泪液的一种关键杀菌剂[499])、CCL28 (对革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌均表现出抗微生物活性[500]) 的表达也上调。最近, 研究者还发现, 人脸板腺上皮细胞裂解产物抑制了体外革兰氏阴性菌 (绿脓杆菌) 的生长速度[501]。此外, 人 MGD 腺体内的一些蛋白转录也增多: [a] S100 钙结合蛋白 A8、A9 (S100A8/9, 也被称作钙防卫蛋白; 在高浓度时, 这种异二聚体表现出抗炎功能和抗微生物功能, 使上皮细胞对细菌侵入更具抵抗力) [502–504,1217]; [b] 来源于皮肤的肽酶抑制剂 3, (也被称作弹力素 [1203], 抑制细菌感染[1202]); [c] S100A7 (也被称作牛皮癣素, 是一种抗菌肽[1202]) [505]。

这些发现并不意味着人脸板腺不会发炎或被感染。比如单个睑板腺可以发生霰粒肿 (这种炎症与腺体阻塞有关), 可被再次感染。另外, LPS 可以诱导人脸板腺上皮细胞分泌白三烯 B4 [60], 异维甲酸可以诱导这些细胞产生某些炎症介质[45]。然而, 炎症或感染会影响多个腺体, 它们均不是阻塞性 MGD 的特征表现 [36,506]。

## 7 动物模型和体外细胞模型研究

用动物模型研究干眼病可以探讨与临床疾病相关的病理学机制,因此可以为假说提出提供一种方法。

影响的危险因素包括年龄、性别、环境,也可以进行相关研究,比如进行 Sjögren 综合征的研究,可以探讨免疫失调对免疫耐受的影响。Schrader 等发表了一篇全面介绍干眼病动物模型的综述[507]。

### 7.1 非 Sjögren 干眼病的动物模型

#### 7.1.1 概述

小组委员会集中讨论了下述两种模型:同时暴露在低湿度和气流增加条件下的干燥环境应激模型(DES),可阻断或不阻断毒蕈碱。通过全身注射东莨菪碱抑制副交感神经系统功能的毒蕈碱受体阻断模型(SCP),可抑制泪腺分泌。

有急性和慢性 DES 模型,由于这是一种自身永久性疾病模型,因此去除病因后对疾病的恢复很有帮助。

#### 7.1.2 干燥应激模型

干燥应激模型或干燥环境应激(DES)模型由 Dursun 等[508]首次描述,随后经若干研究者改进[509,510]。为了破坏泪腺的分泌,这些模型同时采用高气流、相对湿度较低和胆碱能阻断的环境。这种模型已成为一种研究干眼病发病机制和可能治疗方法的标准模型[511-515]。DES 模型涵盖了干眼病的若干特征,包括角膜着染、结膜杯状细胞缺失、CD4<sup>+</sup> T 细胞浸润结膜、泪液中细胞因子增多和眼表上皮凋亡[378,427,516-518]。有趣的是,DES 可以诱导明显的上皮变化,同时在免疫反应开始前出现了细胞因子、趋化因子和 MMP 表达增多[309,378,519],是一个发生显著免疫反应的模型(见下文)。

干眼病的另一特征是激活 MAPK,包括胞外信号调节激酶、JNK 和 p38 MAPK。已报道,在体内用高渗生理盐水处理眼表上皮后、将体外培养的人角膜上皮细胞暴露在高渗培养基后,发现活化磷酸化 JNK1 和 JNK2 表达升高[309-311]。此外,由于 JNK2 敲除小鼠对干眼病诱导的变化产生抗性,可能是 JNK2 (而不是 JNK1)通过刺激 MMP-1、MMP-9 和角化包膜前体的产生,介导了干燥诱导的角膜上皮疾病[520]。

#### 7.1.2.1 干燥应激引发干眼病

眼表传入神经和传出神经免疫调节的破坏被认为是干眼病炎症反应的一个主要过程[234,521]。从应激眼表上皮释放的促炎因子(IL-1、TNF- $\alpha$ 、IL-6)和趋化因子导致上皮损伤并激活了抗原呈递细胞(APC)和 NK 细胞[234,475]。此外,先天性 NK 细胞反应的激活不仅破坏靶组织,还促进 APCs 通过 IFN- $\gamma$  成熟[475,476,522]。眼表上这些激活的 APCs 经新形成的淋巴管(由 VEGF-C 和 VEGF-D 诱导生成)迁移至引流淋巴结(DLN)内[512,523,524]并辅助引流淋巴结(DLN)内的幼稚 T 细胞,促使其激活并扩增为

IFN- $\gamma$ -分泌性 CD4<sup>+</sup> T(Th1)细胞和 IL-17-分泌性 CD4<sup>+</sup> T(Th17)细胞[476,479,525,526]。在局部眼表趋化因子水平升高的影响下,这些不受限制的效应 T 细胞通过血管回到眼表[516,527,528]。此外,眼表活化 T 细胞分泌的 IL-17 和 IFN- $\gamma$  增多,导致角膜上皮屏障的破坏和结膜杯状细胞密度的下降[516,523,529]。

尽管 CD4<sup>+</sup> T 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞都参与抗原的获得性免疫应答,但在慢性干眼病的眼表,CD4<sup>+</sup> T 细胞占主导地位[487]。根据主要细胞因子产物不同,淋巴组织中的幼稚 CD4<sup>+</sup> T 细胞可分化成 4 种功能表型,分别是 Th1、Th2、Th17 和调节性 T (Treg) 淋巴细胞。抗原呈递后, T 细胞活化时的细胞因子环境主要决定了其最终分化结果。通过激活并诱导炎症部位的细胞凋亡,清除这些效应 T 细胞,调控获得性免疫应答,导致免疫记忆的产生、抗原特异性 T 细胞表面标志物的差异表达(包括 CD45RB<sup>+</sup>、CD44<sup>+</sup>和 CD69<sup>+</sup>)

CD4<sup>+</sup> T (Th2) 细胞与眼表过敏反应的形成有关,而且,在维持结膜杯状细胞稳态方面扮演着重要的角色[105]。Nieder Korn 及其同事总结了从供体小鼠中观察到的干眼病(DED)表型,认为在干眼病综合征(DES)中,首要的是将 CD4<sup>+</sup> T 细胞过继转移至免疫缺陷的小鼠体内[487]。患有 DES 的小鼠,出现泪腺浸润、角膜着染、杯状细胞丢失、结膜 CD4<sup>+</sup> T 细胞浸润以及细胞因子与基质金属蛋白酶的产生(Nieder Korn, Stern 等, 2006)(图 10)[487]。

CD4<sup>+</sup> T (Th1) 细胞是典型的致病 T 细胞亚群,与免疫相关性干眼病的形成和进展有关[478]。这些效应 T 细胞群是通过 IL-12 诱导而产生的,其特点是在炎症部位产生白细胞介素-2 (IL-2) 和干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )。CD4<sup>+</sup> T (Th1) 细胞产生的 IFN- $\gamma$  在干眼病患者眼表的病理变化中起着主要的决定性作用,这些病理变化包括上皮细胞死亡,杯状细胞和上皮细胞的丢失,以及鳞状细胞化生[516,530-532]。眼表 CD4<sup>+</sup> T (Th1) 细胞的募集是由它们表达的淋巴细胞功能相关抗原-1 (LFA-1) 以及与细胞粘附分子(ICAM) (表达于干眼病患者的眼组织)的相互作用来调节的[472]。而且,随着 CD4<sup>+</sup> T (Th1) 细胞 CCR5 和 CXCR3 表达的增加,它们对趋化因子 CCL5 和 CXCL10 产生应答,CCL5 和 CXCL10 也表达于 DES 模型炎症眼表中[467,527]。实验表明,在肺和肠道中 IFN- $\gamma$  可以拮抗 IL-13,在眼表中亦是如此。如上所述,在生理条件下,IL-13 能够维持杯状细胞的稳态[105],而 IFN- $\gamma$  诱导杯状细胞凋亡[478,530]。IFN- $\gamma$  基因敲除小鼠对干燥应激产生耐受;而当 IFN- $\gamma$  基因再重组后,出现与野生型小鼠相似的杯状细胞缺失[478]。DES 小鼠接受抗 IFN- $\gamma$  处理后产生的 CD4<sup>+</sup> T 细胞,过继转移给免疫缺陷小鼠后,CD4<sup>+</sup> T 细胞的致病性降低,引起更少的角膜细胞凋亡并出现大量的 PAS<sup>+</sup>杯状细胞[530]。接受球结膜下注射抗干扰素- $\gamma$  抗体的小鼠,角膜和结膜细胞凋亡会减少[530]。

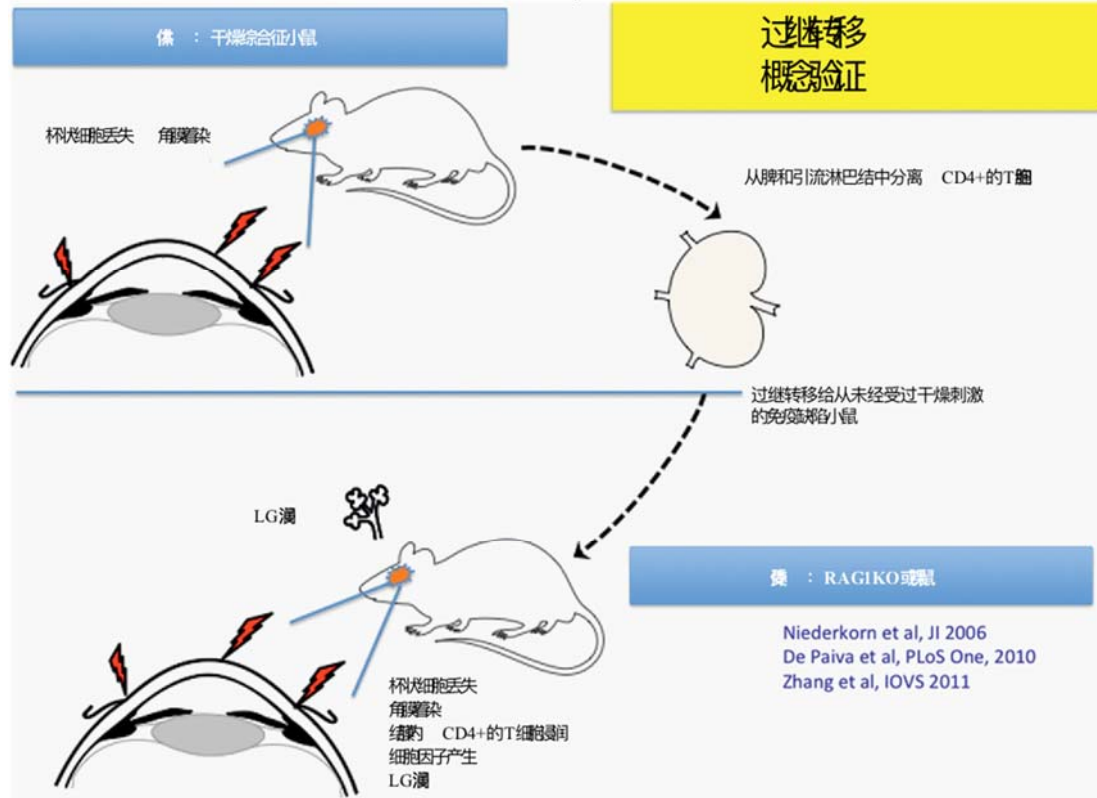


图 10 过继转移实验的示意图。干燥应激 (DES) 模型小鼠出现杯状细胞缺失、角膜着染以及 CD4+T 细胞结膜浸润。使用磁珠从脾和颈部引流淋巴结中分离出 CD4+T 细胞, 并过继转移给从未暴露于 DES 的免疫缺陷小鼠。随后, 该小鼠出现了干眼病, 伴随泪腺 (LG) 浸润, 角膜着染, 杯状细胞缺失, CD4+T 细胞结膜浸润以及细胞因子和基质金属蛋白酶的产生, 即出现了跟供体小鼠相似的眼部表现。

CD4<sup>+</sup> (Th17) T 细胞与慢性炎症性疾病有关, 可分化为自身反应性 T 细胞。IL-17 表达于干眼病患者的泪液中并位于干眼病动物模型 (由 DES 或自身免疫机制诱导) 的眼表中, 证实了这些 CD4<sup>+</sup> (Th17) T 细胞在干眼病发病中的作用 [458,516,526]。由于在眼表炎症反应时角膜上皮细胞很可能产生 IL-17, 因此将 T 细胞与角膜上皮细胞共培养, 有可能实现在体外将 CD4<sup>+</sup> T 细胞诱导分化为 Th17 细胞。正如干眼病眼表中 CD4<sup>+</sup> (Th1) T 细胞增多一样, CCL20 表达于干燥应激动物模型的眼表中, 表达 CCR6 的 Th17 T 细胞可能会对该信号做出应答并被募集到眼表上 [516,527]。IL17 可以直接导致角膜上皮细胞损伤, 也可以通过上调 MMP9 和 MMP3 以及抑制 Treg 细胞屏障而导致角膜损伤 [516,529]。在干眼病患者的泪液和结膜印迹细胞中, IL-17 和 IFN- $\gamma$  都会增多 [235,441,458]。

Tregs 细胞的特点是表达 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>Foxp3<sup>+</sup> 标志物, 在维持外周免疫耐受中 Tregs 细胞发挥作用, 对非眼部疾病中针对异体和自身抗原所发生的免疫反应十分重要。通过对干燥应激小鼠进行研究, 发现 Tregs 细胞在调节和抑制炎症反应方面具有重要的作用。如果过继转移 Tregs 细胞, 会发现干眼病的炎症反应有明显的改善, 这和“眼部特异性 CD4<sup>+</sup>T 细胞”的调节有关 [533]。因为在 DES 模型初期, 消耗掉 CD8<sup>+</sup> T 细胞会产生更多的致病性 T 细胞, 所以 CD8<sup>+</sup> T 细胞也是调节性细胞。在 DES 模型中也发现了 Tregs 细胞在功能上 (而非数量上) 的缺陷 [529]。

B 细胞在干眼病眼表适应性免疫应答中的作用尚不清楚。从患者和动物模型中可以发现, 在 Sjögren 综合征的全身和眼部表现中, B 细胞和自身抗体的产

生是密切相关的 [482]。相比之下, B 细胞在非自身免疫患者的慢性干眼病中的作用并不是很明显。但是, 除了产生致病性自身抗体, 也不能忽视其在专职抗原呈递细胞 (APC) 和激活自身反应性 T 细胞中发挥的作用 [534]。

#### 7.1.2.1.1 单纯干燥应激模型和东莨菪碱诱导模型或两者组合模型之间的差别

大量研究都证实了这种小鼠组合模型, 即把 DES 模型和东莨菪碱抑制全身毒蕈碱乙酰胆碱受体模型 (SCP 模型) 相结合, 可以诱导出干眼病的上述炎症表现 [509,535]。DES 模型通过低湿度和高气流增加了泪液蒸发, SCP 模型通过拮抗泪腺中的毒蕈碱受体活性诱导泪液不足。虽然单纯低湿度可以诱导干眼病模型, 但是与 DES 模型相比, 单纯低湿度的模型动力学有延迟 [536]。对鼠干眼病炎症模型新的认识是, DES 模型不会出现毒蕈碱受体阻断, 而 SCP 模型则通过不同机制引发干眼病 [537]。毒蕈碱受体阻断可以诱导较多的结膜 CD3 (+) T 细胞浸润和更高的 Th17-细胞活性以及 Treg 细胞功能障碍, 与 SCP 模型相比, DES 模型不存在上述特征; 而 SCP 模型更能诱导泪液大幅度减少。在不影响 Th1 活性的情况下, SCP 模型能够降低 Th17 活性、增强 Th2 和 Treg 应答。



应当指出, 通过抑制胆碱能活性, 东莨菪碱也显著影响干眼病炎症性质和眼表反应。东莨菪碱会干扰副交感神经系统对细胞因子(由先天免疫系统激活过程中释放)的应答能力, 通过先天性免疫反应的负反馈调控来恢复稳态 [1220]。胆碱能抗炎通路对抗异常慢性和超活化炎症反应的能力, 也能被东莨菪碱所抑制[538]。另外, 胆碱能神经递质能够调控睑板腺上皮细胞 [42]和杯状细胞[539], 但是这种调节活动能够被东莨菪碱抑制。而且, 杯状细胞有赖于眼表稳定的神经传入[540], 但这种神经信号可能会被东莨菪碱阻断。总的来说, 在生理学上, 免疫系统和眼表在干眼病发展和恢复中发挥重要的作用, 东莨菪碱去除主要调控系统(比如胆碱能通路)后, 限制了 SCP 模型(用来了解干眼病患者的免疫学和眼表进程的模型)的这一生理相关性。

#### 7.1.2.2 急性 vs 慢性蒸发过强型干眼病模型

现有的干眼病模型是在急性处理条件下构建的 [509,535], 而临床上的干眼病大多是慢性病程, 这就提出了一些问题: 这些模型如何模拟临床上干眼病的慢性病程。最近研究了一种慢性干眼病鼠模型, 力求解决上述问题[541]。该模型在前 14 天用上述的 DES 方法诱导急性干眼病模型, 然后将小鼠转移至正常湿度环境中继续喂养 4 个月, 这期间不给 DES 或 SCP 刺激。在 DES 诱导结束时, 干眼病严重性达到峰值, 在去除 DES 后, 角膜上皮病变逐渐减轻至较低水平, 但再也不能恢复至正常。另外, 慢性期还伴有眼表的 Th17 反应。这些发现表明, 在诱导急性干眼病后, 即使没有继续暴露于 DES, 角膜上皮病变和炎症反应也可以在慢性期持续存在。

慢性模型的小鼠角膜在实验初期几乎没有荧光素着染[542]。相比之下, 未经处理小鼠通常具有更强、更易变的着染[82,1213,1214], 人也是如此(见 4.14.1 节)。需要进一步研究的是, 这种慢性模型能否在初始角膜荧光着染的小鼠中重现。

#### 7.1.2.3 年龄相关性干眼病模型

另一个慢性干眼病模型, 是使用年老的 C57BL/6 小鼠, 它能自发形成干眼病和 MGD [545]。有趣的是, 雌鼠和雄鼠杯状细胞丢失差异不大, 但是雌鼠角膜着染区比雄鼠大。将年老小鼠的 CD4<sup>+</sup>T 细胞过继转移给 RAG1 敲除小鼠后使其出现干眼病症状, 说明年老会自发形成自身反应性 T 细胞 [545]。在年老小鼠中自发激活的 Th1 和 Th17 细胞表型还需要进一步研究。

#### 7.1.2.4 小鼠模型与人类炎症性疾病的相关性

小鼠模型可以帮助我们认识很多人类疾病的病理生理过程。理论上来说, 了解了病理生理过程可以转化为治疗方法。然而, 已经在小鼠模型中发现和验证的潜在治疗方法并不总能成功的运用到人类身上。尤其是针对炎症通路的治疗方法。与人类相比, 炎症诱

导的基因变化在不同小鼠模型间差异很大。[546]。虽然有一些小鼠实验结果预测这些治疗方法也可以成功运用到人体身上 [547,548], 但事实上将近 150 个临床试验(基于小鼠研究的抗炎治疗)都失败了[546], 包括几个有潜力的干眼病治疗方法[549]。其中一些临床试验是根据干眼病综合征[514,550,1218] 和肉毒杆菌毒素[551] 小鼠模型的数据而开展的。这些结果强调了——在以后的研究中有必要说明给定的小鼠模型能否模拟相关的人类疾病[546,552,1204]。

### 7.2 Sjögren 综合征干眼病动物模型

#### 7.2.1 前言

Sjögren 综合征是一种影响外分泌腺的慢性自身免疫性疾病, 除其他器官外, 尤其影响泪腺和唾液腺, 引起干眼病和口干。后续章节会详细阐述人 Sjögren 综合征的临床特征。

已有若干动物模型研究 Sjögren 综合征的发病机制, 并进行了深入研究, 包括疾病异质性(表 8)。尽管这些动物模型模拟了 Sjögren 综合征的一个特征或多个特征, 但目前还没有一个完美的模型。本章节集中阐述自身免疫性小鼠模型的眼部表现。

#### 7.2.2 Sjögren 综合征的动物模型

一篇综述报道了两种 *Sjögren 综合征动物模型*: 风湿病学研究侧重于以唾液腺为靶器官; 眼科研究侧重于泪腺。除了在 MRL/lpr、NZB/NZW、NOD 小鼠中有报道外[553–556], 在同一动物中有关唾液腺和泪腺病理学的比较相对较少。也很少用啮齿类动物研究眼部病变。因此, 有必要开展更多的研究: 包括对泪腺和唾液腺这两种腺体的研究, 以探讨腺体阻塞的共同通路和腺体特有的差异。不同时间的病理变化可以指导我们理解疾病的细胞和分子机制。目前尚不能根据 Sjögren 综合征的眼表改变程度, 判断这种改变是继发于泪腺或睑板腺, 还是由于自身抗原攻击角结膜引起。

年龄、病程和性别对人 Sjögren 综合征的影响至关重要的, 其中年龄是干眼病的最大风险因素之一 [557–561]。因此, 需要花时间诱导出有完整 Sjögren 综合征表型的动物模型 [536,562,563]。有两种模型说明了这一点。第一, 如前所述, 非免疫 C57BL/6 小鼠自发成为泪液依赖性干眼病, 即从绝经后(6–9 月龄)开始, 直至 24 月龄高龄小鼠[545]。第二, 非肥胖型糖尿病(NOD)小鼠(是一种变种小鼠, NOD.B10.H2<sup>b</sup>) 在 10 周龄时, 表现出轻度 Sjögren 综合征, 但在 1 岁时, 发展为重度泪腺炎和干眼病[564]。这表明, 建立组织学上有明显变化的 Sjögren 综合征动物模型, 需要确切的免疫失调水平, 可根据以下因素确定: 淋巴细胞的组织积累、T 调节细胞的丢失和/或自身抗体产生。与人 Sjögren 综合征相似, 认为组织学损伤是诊断动物模型 Sjögren 综合征的最重要标准[565]。



表 8

Sjögren 综合征的小鼠模型

发病时期	模型	性别差异	主要机制	受累器官主要	参考文献
0-3 周	TGF- $\beta$ KO	♀ = ♂	基因敲除TGF- $\beta$	致命的全身性自身免疫性疾病, 包括LG	(Shull, 等人1992, McCartney-Francis, 等人1997) [596,1112]
	Scurfy	♀ = ♂	敲除 Foxp3 的叉形头域	致命的全身性自身免疫性疾病, 包括LG	(Brunkow, 等人 2001, Sharma, 等人 2006) [1113,1114]
4 周	CD25KO	♀ = ♂	缺乏调节性 T 细胞; 自身反应性 T 细胞	LG; SMG; 结肠; 眼表	(Sharma, 等人 2006, de Paiva, 等人 2010, Pelegriño, 等人 2012, Rahimy, 等人 2010) [536,581,1114,1115]
	MRL.lpr	♀	自身反应性 T 细胞; 破坏性 Fas-Fas 配体系统	LG; 眼表	(Jabs and Prendergast, 1991a, Jabs and Prendergast, 1991b, Toda, 等人 1999) [556,574,1116]
		♀	器官特异性 T 细胞阴性选择的缺陷	LG眼表;	Yeh, 等人 2009, Li, 等人 2008, Chen, 等人 2010) [589,590,1117]
8 周	IL-12 Tg	♀ = ♂	转基因小鼠甲状腺中 IL-12 表达增加	SMG	(Vosters, 等人 2009) [1118]
	NFKbiz KO	♀ = ♂	在淋巴细胞浸润前上皮细胞凋亡	LG	(Okuma, 等人 2013) [602]
12 周	C57BL/6.NOD-Aec1Aec2	♀?	NOD 的 2 个自身反应位点转移至非自身免疫的 C57BL/6 小鼠; SS 表型比肠道外 NOD 轻	LG; SMG眼表;	(Cha, 等人 2002, Robinson, 等人 1998, You, 等人 2015, Bulosan, 等人 2008, Cha, 等人 2004) [593,1119-1122]
	TSP1 KO	?	缺乏 TGF- $\beta$ 自体激活; 自身反应性 T 细胞	LG眼表;	(Turpie, 等人 2009, Contreras-Ruiz, 等人 2013, Gandhi, 等人 2013) [563,599,1123]
	NOD	♀ (S); ♂ (D)	近交系产生的自身反应性 T 细胞; 调节性 T 细胞的缺陷是有争议的	SMG; LG胰腺;	(Tsubota, 等人 2001, Lieberman, 等人 2015, da Costa, 等人 2006, D'Alise, 等人 2008, Skarstein, 等人 1995) [1124-1128]
	NHE8 KO	♀ = ♂	NHE 是一组膜蛋白, 将胞内 H <sup>+</sup> 与胞外 Na <sup>+</sup> 互换	LG眼表;	(Xu, 等人 2015) [1129]
14 周	DN TGF $\beta$ R2	♀ = ♂	在 T 细胞启动子的作用下, 破坏性 TGF- $\beta$ 信号通路引起自身反应性 T 细胞	LG眼表;	(de Paiva, 等人 2011) [1130]
16 周	NOD.B10.H2b	♂	MHC I-Ab 位点代替 NOD MHC I-Ag7Idd1 糖尿病的易感位点; 幼龄小鼠 SS 表型比非肠道的 NOD 轻。	LG; SMG眼表;	Yoon, 等人 2008, Yamachika, 等人 1998, Robinson, 等人 1998, Coursey, 等人 2015) [564,618,1120,1131]
	OPN-Tg	♀?	骨桥蛋白表增加	SMG	(Husain-Krautter, 等人 2015) [1132]
3 月	Tet-mev1 条件基因敲除	♂	线粒体氧化应激增加	LG眼表;	(Uchino, 等人 2012) [770]
4 月	Neurturin KO	♀ = ♂	有缺陷的副交感神经支配腺体	LG眼表;	(Song, 等人 2003) [1133]

	Act1.CD40 DKO	?	B 细胞生存负调节因子的缺失	SMG > LG: 眼部周围的皮肤	(Qian, 等人 2008) [612]
5 月	ArKO	都不是	基因敲除芳香化酶 (将雄激素转化为雌激素) 导致雌激素缺乏	LG 或者睑板腺没有炎症; 与野生型相比, 雄性小鼠泪液量增加, 雌性小鼠泪液量没有增加	(Rahimi Darabad, 等人 2014, Darabad, 等人 2013) [691,692]
6 月	NZB/NZW F1	♀	杂种近交系, 自身反应性 T 细胞	LG 眼表;	(Kotzin and Palmer, 1988, Gilbard, 等人 1987) [1134,1135]
	ArKO	♀	基因敲除芳香化酶导致雌激素缺乏	SMG	(Iwasa, 等人 2015, Ishimaru, 等人 2003) [714,1136]
9 月	C57BL/6	♀ = ♂	未知; 自身反应性 T 细胞聚集	LG 眼表;	(McClellan, 等人 2014) [1137]
11.5 月	SOD1 KO	♂	抗氧化防御系统 (超氧化物歧化酶) 的敲除	LG 眼表; , MGD	(Kojima, 等人 2012) (Ibrahim, 等人 2014) [1138,1139]
14 月	BAFF tg	♀ = ♂	B 细胞的聚集	SMG	Groom, 等人 2002) [611]
12-17 月	ArKO	♀ = ♂	基因敲除芳香化酶导致雌激素缺乏	SMG	(Shim, 等人 2004) [1140]

缩写词: ♀ - 雌鼠, ♂ - 雄鼠, S - 涎腺炎, D - 泪腺炎, G - 泪腺和 SMG - 颌下腺。

DOR

Sjögren 综合征明显好发于女性, 在很大程度上与免疫系统的性别差异及性激素对免疫系统的作用相关。这一问题在 TFOS DEWS II“生理性别、社会性别和激素”报告中有 [1222] 深度讨论。女性的非 Sjögren 综合征干眼病 (NSDE) 患病率也高于男性 [559, 566, 567]。在动物模型中也有一些有趣发现。在 NOD 小鼠 (一种 Sjögren 综合征模型) 中发现, 泪腺和唾液腺对炎症浸润的易感性表现出很强的性别偏差, 雌鼠易发生唾液腺炎、雄鼠易发生泪腺炎 [568]。相比之下, 与人一样, MRL/lpr 雌鼠的泪腺和唾液腺炎症发生率显著高于同龄雄鼠 [569]。不幸的是, 有关 Sjögren 综合征动物模型的泪腺、唾液腺性别相关性差异的研究不多 [555, 556, 569, 570]。

### 7.2.3 特殊模型

Sjögren 综合征的特征包括淋巴细胞浸润、自身抗体产生、继发于上皮凋亡的腺体丢失。现在仍不清楚淋巴细胞浸润是否是腺体凋亡所必需的, 也未发现相关抗原。下述章节根据与人 Sjögren 综合征发病机制的潜在相关性而分组讨论了不同 Sjögren 综合征模型。这些分组有点随意, 因为许多模型可以包含在多个类别中。

#### 7.2.3.1 自体反应性 T 细胞浸润

泪腺或者唾液腺内活化的自体反应性 T 细胞的出现是人类 Sjögren 综合征的一个特征, 小涎腺活检中的病灶——在一个  $4\text{ mm}^2$  的腺体中有至少 50 个单核细胞浸润, 是当前 Sjögren 综合征国际分类标准中的一个 [565, 571]。其他成分还包括血清抗体的出现, 以及干眼病和口干的主客观证据。出现腺体 T 细胞浸润的多个 Sjögren 综合征模型也包括在内, 即 NOD, CD25KO, Scurfy, MRL/lpr, AIRE-KO, IL-12 转基因 (Tg), C57BL/6.NOD-Aec1Aec2 (Aec), NOD.B10.H2<sup>b</sup> 和骨桥蛋白 (OPN) Tg 小鼠。

在 MRL/lpr 的小鼠中, 基因决定的 FAS 配体系统的破坏导致了淋巴细胞的组织浸润, 这些细胞多为 T 细胞 [572, 573, 1205]。有趣的是, 发生 FAS 突变的遗传背景会影响临床表现以及泪腺炎和杯状细胞丢失的严重性 [574–576]。最常用的 2 个近交系小鼠有明显不同的免疫反应增强: BALB/c 和 C57BL/6 小鼠分别是 Th2 和 Th1-偏移 [577]。这可能解释了为什么杯状细胞密度会受到 MRL/lpr 突变的遗传背景的影响, 分别与野生型小鼠相比, MRL/lpr.BALB/c 小鼠含有较高的杯状细胞密度而 MRL/lpr.B6 的小鼠含有较低的杯状细胞密度 [578, 579]。

在 CD25 敲除和自体免疫调节基因 (AIRE) 敲除的小鼠中, 免疫耐受性的破坏加速了泪腺的破坏, 这是一个很严重的疾病模型 [580–582]。CD25 是 IL-2 受体  $\alpha$  链, 是异源三聚体 IL-2 受体的结合位点 [583–585], 表达于 T 和 B 细胞中。缺乏 CD25, 比如敲除 CD25 基因 (CD25KO), 则细胞不能够对 IL-2 做出应答, 不会生成 T 调节细胞、自发性自体反应性 T 细胞, 这些细胞不会发生激活诱导细胞死亡 [586, 587]。CD25 敲除小鼠会发生与年龄相关的泪腺炎和全身性自体免疫性疾病, 并且伴有眼表着染, 杯状细胞丢失以及 M3R 抗体的产生 [536, 582]。

没有敲除 AIRE 的小鼠会出现 CD4<sup>+</sup>T 细胞介导的自身免疫性疾病, 可以攻击多个器官, 包括泪腺和眼

表 [588]。具有 NOD 背景的 AIRE 敲除小鼠出现了严重的鳞状上皮化生和眼表着染 (与泪腺浸润相似) [588, 589], 然而, 与野生型小鼠相比, 具有 C57BL/6 背景的同突变会导致明显的杯状细胞丢失以及角膜和睑板腺周围区域的 CD4<sup>+</sup>T 细胞浸润 [590]。

有证据表明 Th17<sup>+</sup> 细胞在角膜屏障破坏和涎腺炎中起作用 [516, 526, 591], 但是在泪腺炎中的作用尚存争议。在一些研究泪腺炎的自体免疫性模型中发现, Th1<sup>+</sup> 和 Th17<sup>+</sup> T 细胞都可以浸润泪腺, 很难确定 Th 亚群 (TSP-1 KO, MRL/lpr, CD25KO 和 Aec) 中单个细胞的作用。与 CD25KO 亲本品系相比, CD25-IL-17DKO 的泪腺炎发生较早, 且范围较大, 并伴有更多干扰素- $\gamma$ -受体表达和半胱天冬酶-3 [562], 这就表明 IL-17A 对干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 的拮抗作用较小。Th-1<sup>+</sup> 细胞与大肠炎, 实验性自身免疫性葡萄膜炎和 Sjögren 综合征有着密切的关系 [475, 478, 532, 562, 582, 592]。NOD. IFN- $\gamma$  和 NOD. IFN- $\gamma$  受体敲除的小鼠的涎腺炎会得到改善 [593], 在 CD25-IFN- $\gamma$  双敲除小鼠中也有相同的发现 [536, 562]。这些结果表明了 Th1 和 Th17 细胞共同参与了泪腺炎, 针对多个细胞亚群的治疗方法可能有益于 Sjögren 综合征。

#### 7.2.3.2 TGF- $\beta$ 信号转导的破坏

转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 是一多效细胞因子, 参与上皮细胞分化、有丝分裂、细胞运动、纤维化和免疫调节 [308]。TGF- $\beta$  不仅对 CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> 细胞 (一种调节性 T 细胞使其他细胞处于调控状态) 的诱导起至关重要的作用 [594], 也对辅助性 T (Th) 17 细胞的诱导具有重要作用 [595]。由于敲除 TGF- $\beta$  的小鼠在出生不久就死于严重的系统性自身免疫性疾病 (该疾病会影响外分泌腺), 因此很难去研究 TGF- $\beta$  在 Sjögren 综合征中的具体作用 [596–598]。TGF- $\beta$  信号紊乱的另外 2 个动物模型会形成与年龄有关的中度 Sjögren 综合征: 糖蛋白 G-1 敲除 (TSP-1) 小鼠模型和 TGF- $\beta$  II 型受体显性失活小鼠模型 (DN TGFBR2)。这些小鼠会发生伴有 Th1 和 Th17 应答的泪腺炎和眼表改变 [563, 599]。TSP-1 敲除小鼠也有抗-SSA 和抗-SSB 的血清抗体 [563]。TGF- $\beta$  具有改善 Tregs (抗炎) 和生成 Th17<sup>+</sup> 细胞的双重作用, 在 DN TGFBR2 和 TSP1 敲除小鼠的 DES 模型中得到进一步证实, Th17 细胞参与角膜屏障破坏 [529], 有意思的是, 与自身 DES 刺激之前的基线相比, 两个模型都出现了矛盾的角膜着染改善 [105, 600]。在 TSP-1 敲除小鼠中, 这种影响是由 DC-介导的 [600]。血小板反应蛋白基因的多态性与现役的美国陆军士兵的屈光手术后相关的慢性眼表炎症有关 [601]。尚需进一步研究来阐述 TGF- $\beta$  在 Sjögren 综合征中的具体作用。

#### 7.2.3.3 腺细胞凋亡

腺细胞凋亡是 Sjögren 综合征的另一个特征, 几乎在所有的 Sjögren 综合征模型中出现。由于 Sjögren 综合征的始动因素还是未知的, 所以腺细胞凋亡是出现在免疫浸润之后还是之前目前尚不清楚。最近有文章报道, I $\kappa$ B- $\zeta$  缺陷的泪腺上皮细胞在淋巴细胞浸润之前发生较强的细胞凋亡, 这证明上皮细胞死亡可能是 Sjögren 综合征的触发因素 [602]。有证据证明免疫细胞参与外分泌腺的紊乱和细胞凋亡。IFN- $\gamma$  与上皮细胞脱落、诱导唾液腺细胞株凋亡有关 [603, 604]。如

上所述, 与 NOD 品系相比, NOD.IFN- $\gamma$  敲除和 NOD.IFN- $\gamma$  受体敲除小鼠唾液腺受累较少, 半胱天冬酶-3 活性更低[593]; 与 CD25<sup>+</sup>敲除亲本品系小鼠相比, CD25-IFN- $\gamma$  双敲除小鼠有非常低的半胱天冬酶-3 表达和程度较轻的泪腺炎[536,562]。培养的大鼠和人类结膜杯状细胞对 IFN- $\gamma$  非常敏感, 微量浓度即可诱导细胞凋亡[605]。另一份报道表明, IFN- $\gamma$  能够阻断氯化氨甲酰胆碱诱导的高分子量糖结合物的分泌以及减少杯状细胞的增殖[606]。作者得出结论, 认为这可以解释干眼病杯状细胞的缺失和黏蛋白的缺乏。这些研究表明腺上皮细胞是淋巴细胞浸润的触发因子和旁路靶点。

#### 7.2.3.4 B 细胞和免疫模型

SS 伴有多克隆 B 细胞活性。与普通人群相比, Sjögren 综合症的病人患上淋巴瘤的风险更高[607–609]。血清自身抗体 (抗-SSA/Ro 52 kDa, 抗-SSA/Ro 60 kDa, 抗-SSB/La, 类风湿因子, 抗  $\alpha$ -胞衬蛋白, 毒蕈碱胆碱受体 3 (M3R)) 的增加可以作为诊断标准[565,610], 但是一些 SS 患者的血清自身抗体呈现阴性。

BAFF (B 细胞激活因子) 是 TNF 超家族中的一员, 调节 B 细胞的存活。低龄的 BAFF Tg 小鼠主要作为 SLE 模型, 随着年龄增长出现颌下腺的白细胞浸润[611]。Act-1 是 BAFF 和 CD40<sup>+</sup> 的一个负调控因子。Act-1tg 和 Act-1<sup>-/-</sup> 小鼠通过 B 和 T 细胞 (唾液腺 > 泪腺) 而产生泪腺和唾液腺浸润, 并且具有抗-SSA 和抗-SSB 抗体 [612]。IgG1 分泌受损的 NOD 修饰小鼠的唾液腺表型 (NOD.IL4 KO; NOD.B10.H2b.IL-4 KO; NOD. NOD.B10-H2b.C-Stat6 KO) 有改善[613,614]。用 M3R 肽免疫 M3R 敲除小鼠进行研究发现, M3R 自体反应性 T 细胞可以将涎腺炎转移至免疫缺陷小鼠[615–617]。研究也表明, 与 NOD 和 CD25<sup>+</sup>敲除模型相类似, IFN- $\gamma$  对诱导腺细胞凋亡起到至关重要的作用, 因为过继转移受体——M3R 肽免疫的 M3R-IFN- $\gamma$  双敲除细胞, 即既没有明显的炎症反应也不发生细胞凋亡[616]。

#### 7.2.3.5 DES 对自身免疫应答的影响

一些研究探讨了小鼠对 DES 的自身免疫应答。Yoon 及其同事证实, DES 处理 16 周的 NOD.B10. H2<sup>b</sup> 小鼠后, 结膜浸润和角膜着染会增加[618]。DES 去除后, 与 C57BL/6 小鼠相比, NOD.B10.H2<sup>b</sup> 小鼠会一直保持低泪液分泌状态, 并伴有杯状细胞缺失以及 CD4<sup>+</sup> T 细胞增加, 表明 DES 对遗传易感种系具有长期的影响[619]。DES 处理其他种系 (如 DN TGFBR2 和 TSP1 敲除小鼠), 角膜着染和杯状细胞的数量增加[600]。遗传易感性和 DES 的相互作用值得进一步的研究。

### 7.3 睑板腺功能障碍的动物模型

理论上, 人类睑板腺功能障碍 (MGD) 的动物模型能够模拟 MGD 的体征以及与 MGD 和 EDE 相关的泪膜和眼表后遗症。除了其他的体征, 人类 MGD 体征

还包括睑板腺开口阻塞和开口化生 (该病被定义为一种非典型的导管上皮增生和角化[1219])、睑脂的质量降低和脂质成分改变、中央管囊性扩张以及腺泡萎缩和损失[36,494,495,620–627,1206]。尤其是, 末端睑板腺导管角化过度是人类 MGD 的一个主要特征, 发现这一特征性改变很重要 [36,494,620–622,624,627]。此外, MGD 及其造成的睑脂不足会促进泪膜蒸发、增加高渗性和不稳定性以及眼表应激, 进一步导致摩擦增加、炎症反应、眼部损伤 (比如角膜鳞状上皮化生、角膜微绒毛缺失、糖被破坏) 和视觉损害 [1,36,190,196,549,628–632,1207]。干眼病患者睑脂还含有细胞角蛋白阳性包涵体[183]。

到目前为止, 已经发现或者建立了很多模拟至少是部分模拟人类 MGD 的动物模型。猴[633]和兔 [39,634–636,1208]模型表明了多氯联苯中毒, 异维 A 酸的全身给药[1208]以及局部给予肾上腺素 [39,634–636], 会诱导睑板腺末端导管上皮细胞角化过度 and 睑板腺开口阻塞 [633]。在这些猴和兔模型的组织病理学结果中, 发现管道异常扩张, 其特点为管腔充满了角化物。

同样地, 已经发现或者建立了 MGD 的啮齿动物模型。这些模型或者为自然的或者通过诱导而形成的, 诱导方法包括转基因或基因敲除技术、突变、免疫、药物治疗, 给予干燥应激或者营养的改变 (表 9)。得到种系的表型是多样的, 比如导管角化过度、睑板腺开口阻塞、睑脂和含有角化物的厚导管, 腺泡细胞萎缩、发育不全和缺失 (见参考文献的表 9)。

以下三个种系阐述了这些方面的内容。

第一个模型: 用一种低脂 (HR-AD) 的特殊饮食喂养 HR-1 无毛小鼠, 从而建立一种模型。建立该模型有助于了解 MGD 的病理生理学。给予这种饮食 4 周, 小鼠会发生睑板腺导管上皮细胞角化过度, 睑板腺腺泡丢失, 最终导致睑板腺萎缩。通过对这些小鼠进行临床检查, 与正常眼睑相比, 发现睑板腺开口堵塞 (阻塞) 非常严重, 毛细血管扩张以及像牙膏一样的睑脂。比较有趣的是, 在这个小鼠模型中外用阿奇霉素进行治疗, 能够显著地减少开口堵塞, 减少睑板腺导管上皮细胞的角化, 降低睑板腺管的厚度以及减小睑板腺萎缩[637]。反过来, 众所周知, 阿奇霉素能够诱导人类睑板腺上皮细胞的分化[53,638–640], 并且广泛用于人 MGD 的治疗 [641]。

第二个模型: 用异维 A 酸 (在人类 MGD 形成中是一个已知的高风险因素[643–652]) 进行处理来诱导模型建立 [642]。大鼠服用异维 A 酸 3 个月, 睑板腺导管上皮细胞发生角化、其厚度增加, 腺泡的数量减少、大小变小, 以及睑板腺导管中的腺细胞和腺细胞管型发生了退化。据研究人员推测, 用脱氢表雄 (甾酮) 进行治疗, 可以将异维 A 酸转化为雄激素, 从而抑制异维 A 酸的作用[642]。相反, 有研究报道, 外用雄激素在治疗人类 MGD 方面是有效的[653] (参见 TFOS DEWS II 的生理性别, 社会性别和激素报告 [1222])。

表 9

睑板腺 (MG) 和/或皮脂腺 (SG) 的结构和/或功能改变的啮齿类动物模型。

条件	腺体影响	参考文献
<b>基因敲除</b>		
酰基辅酶 A: 胆固醇酰基转移酶-1	MG 萎缩	(Yagyu 等人, 2000) [660]
自身免疫调节	MGs 中 T 细胞浸润	(Yeh 等人, 2009) [590]
Barx2	MG 缺陷	(Tsau 等人, 2011) [1141]
Blimp1	MGs 肿大	(Horsley 等人, 2006) [1142]
CCAAT-增强子-结合蛋白 $\alpha$ 和 $\beta$	MG 萎缩, 分化的 MG 腺泡细胞数量减少	(House 等人, 2010) [1143]
CD147	MG 腺泡的数量较少, 充满脂质的睑板腺细胞的缺失	(Mauris 等人, 2015) [1144]
Cu, Zn-超氧化物歧化酶-1	MG 腺泡上皮细胞氧化应激增加	(Ibrahim 等人, 2014) [1139]
外异蛋白-A	没有 MG	(Cui 等人, 2005 Wang 等人, 2016 Kuramoto 等人, 2011) [672,1145,1146]
外异蛋白-A 受体	没有 MG	(Naito 等人, 2002) [1147]
生长激素受体	MGs 特征是角化过度和增厚的导管, 含有角化物质, 插入管壁的分泌腺泡, 低分化的腺泡和 MG 体积缩小	(Liu 等人, 2016a) [57]
Krüppel 样因子 5 (条件性破坏)	有缺陷的 MG	(Kenchegowda 等人, 2011) [1148]
Map3k1, Dkk2, c-Jun, Egfr, Shp2, Map3k1/jnk1, Map3k1/Rhoa (全身或条件敲除)	MG 发育不全	(Meng 等人, 2014) [1149]
黑皮质素-5 受体	皮脂腺脂质产生减少	(Thiboutot 等人, 2000) [1150]
Smad4	异位毛囊取代 MGs	(Huang 等人, 2009) [1151]
硬脂酰基-辅酶 A 脱氢酶 1	没有 MG	(Miyazaki 等人, 2001) [1152]
硬脂酰基-辅酶 A 脱氢酶功能的丧失 (Scd3-Cre-诱导的白喉毒素 A 链-介导的丧失)	MGD-样眼表影响	(Dahlhoff 等人, 2016) [1153]
肿瘤坏死因子受体-相关因子 6	修饰 MGs	(Naito 等人, 2002) [1147]
<b>转基因或者基因过度表达</b>		
双糖链蛋白的过表达, 受角膜细胞-特异性角膜蛋白启动子的调控	MG 发育不全	(Hayashi 等人, 2005) [1154]
c-Myc 的过表达	皮脂产生增加	Zouboulis 和 Boschnakow, 2001) [1155]
外异蛋白受体	MGs 肿大	(Chang 等人, 2009) [1156]
外异蛋白-A	SG 增生	(Cui 等人, 2003) [1157]
生长激素受体拮抗剂	MGs 特征是角化过度和增厚的导管, 含有角化物质, 插入管壁的分泌腺泡, 低分化的腺泡和 MG 体积缩小	(Liu 等人, 2016a) [57]
人载脂蛋白 C1	MG 萎缩	(Jong 等人, 1998) [1158]
K14-头蛋白	异位皮脂腺单位取代 MGs	(Plikus 等人, 2004) [1159]
Kera-rtTA/tet-O-TGF $\alpha$ (异位内层间质 TGF- $\alpha$ 的表达)	MG 形态异常	(Dong 等人, 2015) [1160]
角蛋白 5-糖皮质激素受体	没有 MG	(Cascallana 等人, 2005) [1161]
在牛角蛋白 5 启动子的调控下, 大鼠表皮细胞基底层 erbB2 过表达	SG 肿大	(Kiguchi 等人, 2000) [1162]



恢复脂肪酸转运蛋白 4 无效	MG 发育异常	(Lin 等人, 2013) [1163]
Smad7 或者甲状旁腺激素相关蛋白的过表达	SG 增生	(Zouboulis 和 Boschnakow, 2001) [1155]
<b>突变</b>		
“鼻液溢”	MG 导管角化过度, 腺泡细胞丢失, 最终萎缩	(Jester 等人, 1988) [1164]
“糙苔” (ruf)	SG 肥大	(Park 等人, 2001) [1165]
ADAM 金属肽酶结构域 17, 又称肿瘤坏死因子- $\alpha$ -转化酶	没有 MG	(Hassemer 等人, 2013) [1166]
无绒毛的位点	MG 缺陷	(Majumder 等人, 1998 Naito 等人, 2002) [1147,1167]
极长链脂肪酸基因的延伸	MGs 的开口突出和解剖学变化	(McMahon 等人, 2014) [1168]
蛋白磷酸酶 1 调节亚基 13	没有 MG	(Toonen 等人, 2012) [1169]
人分层蛋白 (14-3-3 $\sigma$ )	老龄杂合体的 MG 萎缩	(Lu 等人, 2011) [1170]
<b>免疫</b>		
人单克隆抗 DNA 抗体的鼠免疫, 主要为 Id 16/6Id	肥大的 MGs	Chan 等人, 1995) [1171]
<b>先天性</b>		
“褶皱”	没有 MG	(Naito 等人, 2002) [1147]
年龄	MG 萎缩	(Parfitt 等人, 2013) [1172]
<b>药物</b>		
异维 A 酸	MG 导管上皮细胞角质化和增厚, MG 腺泡的数量减少和体积缩小, 大量变性的 MG 腺泡	(Ibrahim 等人, 2017) [642]
<b>环境与药物</b>		
干燥应激和东莨菪碱	MG 基底细胞增生的增加	(Suhaim 等人, 2014) [656]
<b>营养</b>		
用脂肪含量限制的特殊食物喂养 HR-1 无毛小鼠	MG 导管上皮细胞的过度角质化, 牙膏样脂质, MG 开口明显地阻塞, MG 腺泡的缺失和萎缩。	(Miyake 等人, 2016) [637]
n-3 脂肪酸缺乏	MG 睑脂分泌减少	(Tanaka 等人, 2015) [1173]

第三个模型：该模型是用生长激素（GH）进行干预[57]。包括受体（R）拮抗剂（A）转基因小鼠（GHA）模型，该模型生长激素减少，以及 GHR 敲除的小鼠模型，该模型小鼠不生成生长激素。许多 GHA 和 GHR 敲除小鼠的睑板腺出现角质化的和厚度增加的睑板腺导管，导管中含有角质化物，插入管壁的分泌腺泡以及低分化的腺泡。与野生型小鼠相比，GHR 敲除和 GHA 小鼠也具有非常小的睑板腺[57]。考虑到 GH 水平随着年龄降低，很可能这种降低会促进年龄相关性 MGD 的发展[1216]。

近来，与导管角化过度相比，Jester 等人提出假说——MGD 中的主要靶点是睑板腺[654]。这一假说是根据年龄相关性[655]和蒸发应激性小鼠模型的研究而提出的[656]。他们认为，MGD 发生的关键因素是睑板腺祖细胞的缺失而导致腺体萎缩。Jester 等还报道称，受到干燥应激的小鼠会产生腺泡增生，蛋白质与脂质的比值会发生变化而引起脂质粘度增加。根据该观点，腺管内的上皮栓不包含完全成熟的角蛋白[654]。Obata 及其同事也发现了睑板腺腺泡上皮细胞脱落和年龄的相关性[495,624]。相比之下，其他研究者已经发现了老龄人[627]和一般人[36,494,620–622,624]中与人 MGD 相关的角质化，睑板腺开口阻塞和化生改变。而且，已经确认了干眼病患者异常睑脂中的大量非脂质、蛋白状包裹体（用于细胞角蛋白染色）[183]。这些包裹体可能代表了出现在老年人混浊睑脂中的角化物[657]。

表 9 中的一些小鼠模型可能也有助于研究蒸发过强型干眼病和对应的眼表后遗症。与上述观点一致的研究发现，在 X 染色体的无汗/少汗外胚层发育不良的患者中缺乏睑板腺，伴有泪液蒸发增加，角膜微绒毛的稀少变短（备注：能破坏糖被[658]），角膜缺损（例如新血管形成、角质化以及鳞状细胞化生）以及眼表炎症[1145,1215]。而且，酰基辅酶 A：胆固醇酰基转移酶-1 基因敲除小鼠的睑板腺萎缩与角膜糜烂有关[660]。

在其他小鼠模型中，发现小鼠的皮脂腺结构和功能（表 9）有明显的改变，可能也可以作为 MGD 模型。但是，还没有对这些可能性进行研究。

#### 7.4 眼表微生物

有证据证明肠道和眼表微生物群可能会影响干眼病的发生。眼表一直暴露于环境中，但是根据结膜拭子研究，与睑缘相比，眼表相对无菌[661,662]。泪腺，杯状细胞和结膜产生的许多抗菌因子可以调节眼表菌群，这些抗菌因子如乳铁蛋白、溶酶体、防御素  $\alpha$  和  $\beta$  以及 IgA 会被分泌到泪液中 [459–461,663]。近来，宿主和微生物菌群之间的相互作用引起了人们极大的兴趣。

微生物群指的是能够抑制特殊位点的微生物菌落，微生物组指的是它们的基因组。评估微生物组的技术包括传统微生物培养与独立培养技术，比如聚合酶链式反应（PCR）和 16S 核糖体 DNA 的扩增和测序[664–666]。关于眼表的微生物菌群，文献中也没有明确的描述[665,667,668]，一些研究者发现微生物菌群是稳定存在的，疾病会改变这种稳定性，然而，其他研究人员表明在眼表防御机制杀死微生物之前，微生物仅短暂存在。近年来，大家一致认为眼表是一个少

菌环境但并不是无菌的[665,668]。

使用传统培养技术从结膜表面培养最常见的微生物包括金黄色葡萄球菌和痤疮丙酸杆菌，然而较新的技术表明结膜表面有更多的细菌属[664,665, 668,669]。睑缘拭子发现相似的种类，但是菌落数更高[667]。

了解微生物组在干眼病中的作用是非常重要的，因为这可能会为治疗提供一条可能的途径。在 Graham 等的一项研究中，使用传统培养法和 16S rDNA PCR 法来评价干眼病患者和非干眼病患者的后睑缘和下方结膜囊的细菌群[669]。与传统培养法（传统培养法会产生大量的凝固酶阴性葡萄球菌）相比，使用 16S rDNA PCR 技术可以检测到更多的细菌[669]。有趣的是，在炎症性干眼病和正常眼表中培养出了与眼表相关性较小的细菌（红串红球菌，奥克西托克雷白杆菌和欧文氏菌属）[669]。其他研究表明，对照组和中度到重度的干眼病组中平均细菌计数间存在显著性差异[670]。而且，作者发现杯状细胞密度的减少与大量细菌的存在有关[669]。另一项研究表明，将对照组和 Sjögren 综合征组中眼、口腔和肠道微生物做比较，发现两组中眼表微生物间不存在显著性差异[668]。该研究描述了口腔和肠道微生物多样性的降低并观察了菌属的具体变化。与对照组相比，Sjögren 综合征患者的拟杆菌、普氏菌、隐秘杆菌和普氏菌的数量减少，假丁酸弧菌、大肠埃希氏杆菌/志贺氏菌、劳特氏菌和链球菌的数量增多。此外，眼部及全身严重程度评分与微生物多样性呈负相关[668]。

另一项研究报道，在血小板反应蛋白基因敲除（TSP-1KO）小鼠中，眼表菌群的变化出现在 Sjögren 综合征样疾病的早期，从而可以认为 TSP-1 衍生肽可能是减少共生菌丛和产生炎症的一种方式[671]。

研究微生物在动态平衡和疾病中作用，可采用的方法包括：使用无菌小鼠，以及通过饮水或口服灌胃接收抗生素鸡尾酒疗法的小鼠。抗生素治疗会引起菌群发生变化而导致菌群失衡。近年来，有报道称，在 DES 刺激前口服 14 天抗生素的小鼠，与饮用正常水小鼠相比，出现更多的杯状细胞丢失和 T 细胞浸润以及更严重的角膜着染[668]。测定这些小鼠粪便的 16S 序列，发现 DES 小鼠服用 10 天抗生素后，梭状芽孢杆菌减少，肠杆菌、大肠埃希氏杆菌/志贺氏菌以及假单胞菌增加。

由于非自身免疫性和遗传易感小鼠容易患上 Sjögren 综合征样疾病或使病情恶化，所以无菌环境对小鼠眼部的稳态是非常不利的[668,672]。在无菌条件下饲养的非自身免疫性 C57BL/6 小鼠具有 Sjögren 综合征样特征，包括泪腺炎和泪液中表皮生长因子浓度降低，并伴随角膜着染，杯状细胞丢失和致病性 CD4<sup>+</sup> T 细胞浸润[672]。另一方面，无菌 CD25 敲除小鼠较早发生泪腺炎，并有大量的 CD4<sup>+</sup>IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>细胞浸润 RAG1 敲除的受体泪腺。这些结果表明了共生菌和/或其代谢产物提供的信号能够调节眼部健康。

## 7.5 体外的干眼病细胞模型

眼表细胞培养已经用于探讨多因素和信号通路在干眼病的病理生理学和可能的治疗方法中的作用。已经有一些培养方法作为干眼病的体外模型。

有 3 个干眼病模型使用了角膜。一个模型采用兔角膜培养，实验长达 21 天[673]。该模型采用 OCT 来监测 DES 对干眼病的影响，重点关注角膜厚度以及基质散射特性的变化[673]。另一个体外干眼病模型采用人重建角膜上皮细胞，这种细胞可以在受控环境中（相对湿度 <40% 和温度为 40 °C）保存 24 小时-72 小时[674]。这种模型可以控制培养条件来模拟干眼病，因此可以通过识别生物标记物来预测角膜损伤和对治疗的反应。第三个干眼病模型采用人重建角膜上皮细胞评价严重渗透压应激效果以及针对炎症通路活性与屏障完整性的相关治疗效果[675]。

第四个干眼病模型采用永生的人类睑板腺上皮细胞[50]。该模型是通过在体外用异维 A 酸处理细胞而建立的[45]。众所周知，异维 A 酸是体外人类 MGD 形成的危险因素[643-652]。使用异维 A 酸处理人类睑板腺上皮细胞可以发生以下改变：[a]成千上万个基因表达变化，包括炎症介质（例如 IL-8 和 IL-1 $\beta$ ）、蛋白酶（例如 MMP-9）、MAPK 信号、溶泡、细胞凋亡与细胞死亡的基因上调以及与 DNA 复制、细胞周期、RNA 转运和线粒体相关的抑制基因；[b] 增加促-IL-1 $\beta$ 、IL-1 $\beta$  和 MMP-9 蛋白质的水平；[c] 降低了细胞生长和存活介质即磷酸肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B 的信号；以及 [d] 抑制细胞增殖和诱导细胞萎缩和死亡（例如通过细胞凋亡、坏死和/或自噬）[45]。这些影响可能导致腺泡上皮细胞退化和萎缩以及减少异常分泌物（异维 A 酸体内诱导人类 MGD 后产生的）[643-652]。

## 8 人体疾病，DED 的病因学分类

在 ADDE 和 EDE 标题下讨论干眼病仍然是有意义的（表 5）。

### 9 水液缺乏型干眼病(ADDE)

ADDE 分为 Sjögren 综合征干眼病 (SSDE) 和非 Sjögren 综合征干眼病 (NSDE)。

#### 9.1 Sjögren 综合征和 Sjögren 综合征干眼病

##### 9.1.1 前言

Sjögren 综合征是一种慢性自身免疫性疾病，其特点是外分泌腺免疫细胞浸润（外分泌腺病变或上皮细胞炎）以及由自身抗体、免疫复合物沉积与多器官淋巴细胞浸润引起的全身性并发症[676]（表 10）。据估计，美国原发性 Sjögren 综合征 (pSS) 的患病率为 0.6-1%，影响 40 万到 310 万的成年人[677]。但是，这种估计与另一项研究估测结果又不同，根据另一项研究报道 Sjögren 综合征会影响到至少 40,000 美国人[678]。更多最新数据表明，在美国医生诊断的群体队列中，pSS 的平均每年发生率为 0.058%[679]，在明尼苏达州 Omstead 区的人口中，pSS 的发病率为每 10000 人中有 2-10 人发病[680]。如果据此推测美国总人口，则估计美国会有 65,000 -326,000 人患上 pSS。

表 10

原发性 Sjögren 综合征的表现。

非特异性特征

肌肉骨骼症状，雷诺氏现象，  
CNS - 疲劳症状

外分泌上皮炎（腺体）

泪液腺和唾液腺-  
其他腺体 - 胰腺

实质上皮炎（腺外的）

支气管，肝，肾 - 上皮周围淋巴细胞浸润

内分泌腺受累

甲状腺，肾上腺，卵巢

免疫复合物介导的疾病

血管炎 - B 细胞过度活跃会影响皮肤，神经，肾脏的小血管

淋巴组织增生

B-细胞淋巴瘤

源自参考文献[697]

Sjögren 综合征主要发生在女性，女性/男性比为 9:1<sup>557-559, 561</sup>，而且 Sjögren 综合征会导致严重的干眼病 [681]。机体对环境 and 病毒诱发因素（出现在遗传易感个体）产生的一些列异常免疫应答而导致该病的发生。体内激素水平对该病也很重要（参见 TFOS DEWS II 的生理性别，社会性别和激素报告[1222]）。Sjögren 综合征还与免疫耐受丧失、自身抗原的出现、先天性免疫系统与适应性免疫系统的失调相关 [682,683]。上皮炎的主要攻击靶点是泪腺和唾液腺，出现腺体破坏，以及干眼病和口干（干燥症状）这两个主要症状。

长期以来，可将 Sjögren 综合征作为 pSS 进行单独阐述，或者作为系统性自身免疫疾病（继发性 Sjögren 综合征 - sSS）的一部分，比如类风湿性关节炎，系统性红斑狼疮（SLE）和 Wegener's 肉芽肿病进行阐述[684]。近来，美国风湿病学会提出应当对符合 Sjögren 综合征诊断标准的任何一个患者给出 Sjögren 综合征的诊断[565]，不需要区分是原发性的还是继发性的，因为它们均是免疫失调的一种表现。小组委员会承认这种方法的价值，但在过去的文献中仍保留了较旧的术语。

Sjögren 综合征的主要特点是干眼病和口干，至少部分是由唾液腺和泪腺内 T 和 B 淋巴细胞、树突状细胞 (DCs)、巨噬细胞以及其他单核细胞的浸润引起的，从而导致组织功能障碍或破坏[683]。在 SSDE 中，认为泪腺是免疫攻击的主要靶点，虽然临床上也涉及结膜上皮细胞和杯状细胞的变化，但它们是否是免疫攻击的靶点就不那么确定了。

SSDE 的体征和症状与 NSDE 类似。眼部症状包括视物模糊、异物感以及眼部不适，临床体征包括泪膜不稳定、角膜和结膜着染、杯状细胞丢失和上皮细胞化生[382,401,685,686]。但是，SSDE 发病较早，与 NSDE 或者 SSDE 患病人群相比，发现 SSDE 的患者总是更年轻，且病情更加严重[610,687]，表明其病情进展更快。SSDE 患病人群失明的风险也较高[688]。

与 NSDE 患者相比, 重度 MGD 在 SSDE 患者的发生率也高, 导致了该病的严重性[375]。

### 9.1.2 激素影响

SS 女性患者比男性更多, 在绝经后的妇女中发生率会增加 [566,567,689]。干眼病发生过程中生物性别差异与性激素(如雄激素和雌激素)的影响是有关的, 至少部分有关。TFOS DEWS II 的“生理性别, 激素和社会性别”报告对这些内分泌作用进行了详细描述[1222]。简而言之, 性激素作用于睑板腺、泪腺、结膜和角膜。激素的影响很可能出现在局部的胞分泌合成后, 并主要通过细胞核, 可能还有膜受体来介导。性激素可以影响眼表及其附属器的多种结构和功能, 包括组织结构、基因表达、蛋白质的合成、免疫活性、上皮细胞动力学、房水分泌、睑脂的产生、粘液输出和泪膜稳定性。例如, 雄激素缺乏和雄激素治疗都与泪腺炎症(例如 Sjögren 综合征)、睑板腺功能失调(例如 Sjögren 综合征和年龄)、角膜糖被破坏、眼表损伤、泪膜不稳定性以及水分缺乏和蒸发过强干眼病有关。相反, 雌激素在眼表及其附属器的组织生理学与病理生理学中的确切作用尚不清楚, 并且在某些情况下是有争议的。一个重要因素就是许多性激素的作用可能具有性别特异性(例如仅男性或者女性)[36,690–693]。识别这些与性别有关的差异并确定其潜在基础(如性激素作用)极为重要(TFOS DEWS II 的“生理性别, 激素和社会性别”报告对此进行了充分的讨论[1222])。

### 9.1.3 病因学: 遗传易感性

遗传易感性在 Sjögren 综合征的病因学中起作用。pSS 和基因位点或特定基因之间已建立许多关联性[694](表 11)。最近用欧洲血统受试者(这些受试者满足欧美共识标准[694])完成的一项研究表明, pSS 风险增加与 HLA II、IL-12A、BLK、STAT4、CXCR5 和 IRF5 相关。不同地理区域的感兴趣位点是不同的, 这表明易感性存在种族差异[695]。

pSS 和 SLE 间的一些临床和免疫学的相似性可能存在遗传背景。许多与 Sjögren 综合征相关的基因多态性是 SLE 和其他自身免疫性疾病共有的, 这些基因多态性包括 MHC-II, STAT4, IRF5, BLK, 和 TNIP1 基因。但是, 仅在 Sjögren 综合征中确定基因 CXCR5 和 GTF2I 为危险因素, 相反地, 在 Sjögren 综合征中未发现许多与系统性红斑狼疮(SLE)危险性相关的基因[695]。

Burbelo 等[695]提出与 Sjögren 综合征相关的基因通过至少三条通路而引起免疫失调: 1. 干扰素(IFN)信号通路的激活。2. B 细胞功能抗体产生和清除通路的激活。3. NFκB 活性通路的激活。

表 11 Sjögren 综合征-相关的非-HLA 基因。

基因	基因功能
STAT4	转录因子
IRF5	转录因子
IL12A	细胞因子

BLK	B 细胞激酶
CXCR5	趋化因子
TNIP	NFκB 信号转导
GTF2I	转录因子
TNFAIP3	NFκB 信号转导

源自参考文献[694,1174]。

常用的预测包括一个或多个这样的遗传危险因素, 这些危险因素能够对患病个体的临床表现, 发病、疾病的严重程度和进展产生影响。值得关注的是, 任何导致风险的基因都与腺体生理或性别无关。所有多态性均出现在非编码序列, 其表观遗传作用是确定基因表达而不是基因产物。所有的危险基因都与免疫系统功能有关。

### 9.1.4 病因学: 病毒感染

Sjögren 综合征的病因尚不清楚, 涉及多个因素。Sjögren 综合征发病的理论之一涉及病毒感染。事实上, 已有研究报道了病毒感染和干眼病之间的各种关联性, 包括 Hep B、HLTV1、HIV 和 Epstein Barr 病毒(EBV)。重要的是, 已有结果表明, 对病毒感染作出反应而产生的三级或异位淋巴结构(TLS)可以为遗传易感个体的自身抗体产生提供一个位点[696]。

### 9.1.5 Sjögren 综合征的炎症反应过程

我们从口唇小唾液腺活检的研究中推断出来一部分出现在 Sjögren 综合征患者泪腺中的破坏性炎症过程是。小唾液腺的典型病理损伤中含有圆形细胞浸润簇, 其组分与病变的严重程度有关。CD4<sup>+</sup> T 细胞在轻度损伤中起主导作用以及 CD8<sup>+</sup> T 细胞和 B 细胞在更严重的损伤中起主要作用[697]。其他浸润性免疫细胞的分布也与炎症程度有关, 随着严重程度的增加, 巨噬细胞增加, 指突状树突状细胞减少[698]。根据免疫应答主要是由 T 或者 B 细胞介导的[699]以及 T 细胞应答是否主要是 Th1、Th2 或者 Th17 型, 在诊断时, 将 Sjögren 综合征患者归类为不同的组别。根据 Moutsopoulos 的研究 [697], Th1 应答是最普遍的, Th2 细胞因子在轻度病变中占主导地位, Th17 的反应性与更严重的病变有关。

对 Sjögren 综合征需要特别关注的是生发中心的形成, 以预测高风险淋巴瘤 [700,701]。

#### 9.1.5.1 T 细胞

T 细胞在 Sjögren 综合征炎症中起到非常重要的作用, 根据产生的细胞因子, 可以分化成很多亚群。Th1 细胞可以产生 IFN-γ 和 IL-18; Th17 细胞可以产生 IL-17 和 IL21 以及 Th2 细胞可以分泌 IL-4, IL-5 和 IL-13。一直以来, 认为 Sjögren 综合征是一种 Th-1-依赖性自身免疫疾病, 会使泪液、结膜、唾液、泪腺和唾液腺以及血液中的 IFN-γ 浓度增加 [235,478,522,582,702]。而且, 伴随着血液、唾腺、泪液或者结膜中较高水平的 IFN-γ (一种 Th1/Th2 的不平衡与更严重的表型相关), 有助于区分 Sjögren 综

合征的水液性泪液不足与非 Sjögren 综合征的水液性泪液不足[532,703]。

近年来, Th17 细胞在 Sjögren 综合征的发病机制中扮演着重要的角色, 并且 Th1 和 Th17 细胞之间的相互作用开始得到了阐明。有证据证明 IL-17 本身就存在于 Sjögren 综合征患者的体液中, 比如泪液、唾液、血清和滑膜液以及损伤的组织 [704–706]。从动物模型数据可以看出, IL-17 对涎腺炎具有促进作用, 而在泪腺炎症中的具体作用有待进一步研究 [536,562,581,582,591,707,708]。

#### 9.1.5.2 上皮细胞

腺泡及导管上皮细胞的活化能够促进腺体炎症而发挥免疫功能, 作为非专职抗原提呈细胞 (APC), 介导几乎所有类型免疫细胞的募集和活化, 促进 T 和 B 细胞的活化和分化。激活上皮细胞的因素尚不清楚, 但是有人提出, 在适当的遗传和环境背景下, 潜伏病毒感染 (参见上述内容) 或者其他的内在因素会诱导其活化[709]。激活的唾液腺上皮细胞表达一系列与先天性免疫和获得性免疫反应有关的免疫调控因子。他们也可以提呈外泌体囊泡[710]或者凋亡小体[711]释放的自身抗原。因此, 它们在引发和保持 Sjögren 综合征唾液腺局部自身免疫过程中起着重要的作用。该过程的主要特点是当浸润淋巴细胞仍保持活性时, 活化的腺上皮细胞会发生细胞凋亡[712]。泪腺上皮细胞是否具有类似的作用还没有确定。

#### 9.1.5.3 B 细胞

目前公认, B 细胞的过度活跃是 Sjögren 综合征的主要方面, 强调免疫耐受的丢失。该结果通过高  $\gamma$  球蛋白血症, 冷球蛋白血症以及多种自身抗体的产生得到了证实, 例如, 直接作用于抗  $\alpha$ -胞衬蛋白,  $M_3$  毒蕈碱性受体和核糖核蛋白组分 Ro52 和 Ro60 (抗-Ro/SSA) 和 La (抗-La/SSB)。后者在 Sjögren 综合征分类标准中有描述, 并且与发病初期、腮腺增大、腺体外表现以及淋巴细胞腺体浸润有关[683]。

B 细胞除了产生自身抗体外还具有其他的功能, 作为抗原提呈细胞和分泌活化因子以保持免疫应答 [713]。

#### 9.1.5.4 树突状细胞

树突状细胞有助于协调免疫反应。已证实了树突状细胞和上皮细胞之间存在联系。上皮细胞可以分泌炎症因子, 进而活化树突状细胞和 T-细胞, 活化的树突状细胞和 T-细胞反过来进一步激活上皮细胞。例如文献中详细记录了 IFN- $\gamma$ -刺激的由上皮细胞表达的 MHC-II 和 HLA-DR, 是 T 细胞受体的配体[714]。先前研究发现的 HLA-DR 是由上皮细胞和树突状细胞表达, 近年来, 将其作为指示终点运用在干眼病的临床

试验中 [381,715–717]。

#### 9.1.5.5 自身抗体

Sjögren 综合征中循环的自身抗体能够影响其病理生理, 且在诊断中具有重要的作用[718]。直接作用于 Ro/SSA 和 La/SSB 自身抗原的自身抗体是推荐的 Sjögren 综合征诊断检测手段之一[684,719]。

类似地, 作用于  $M_3$  毒蕈碱性受体的自身抗体存在于一部分 Sjögren 综合征患者中, 认为它是可致病的[720]。一些研究表明这些自身抗体有激动 (促进) 作用, 而其他一些研究表明这些自身抗体有拮抗 (抑制) 作用[721–724], 这种差异可能与使用的研究方法有关。Sjögren 综合征患者血清中的自身抗体变化很大, 所以其在诊断或者预后中的作用受到了质疑[720]。

#### 9.1.6 Sjögren 综合征的泪腺

Sjögren 综合征中泪液的缺失是泪腺炎性细胞浸润的结果, 导致腺泡和管道的破坏。浸润的淋巴细胞、上皮、内皮和神经细胞是炎症因子和其他介质 (导致泪腺组织损伤) 的所有可能来源。此外, 由于促分泌神经的损伤, 或者神经递质释放的抑制, 抑或是细胞因子或抗体的作用, 腺体内炎性的变化会导致泪液分泌减少[725]。在 Sjögren 综合征中, 单核细胞对泪腺的浸润非常严重, 大部分单核细胞是 T 淋巴细胞, 还有少量是 B 细胞和浆细胞 (图 11) [726]。这些 T 细胞会表达活性标记物, IL-2R, 并含有细胞毒性颗粒, 比如颗粒酶 A [727,728]。泪腺淋巴细胞浸润程度与泪液分泌有关。鼻刺激反射性泪液分泌不良与 Sjögren 干燥综合征自身抗体的存在有关, 以及与干眼病患者泪腺和唾液腺淋巴细胞浸润有关[729]。

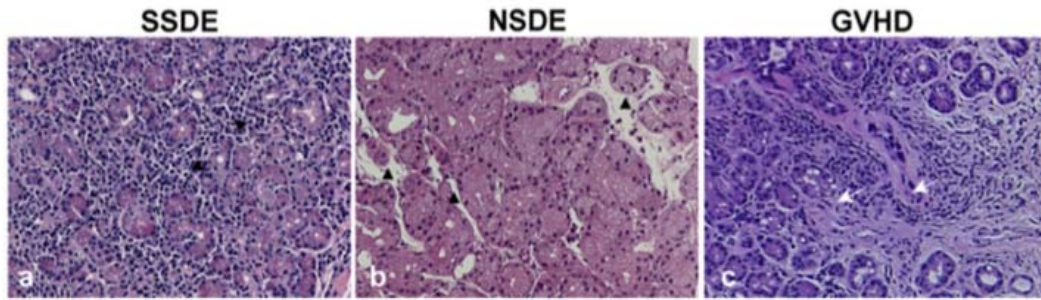
根据早期报道, 从唾液腺活检可以看出,  $CD4^+$  T 细胞在泪腺浸润中的量要比  $CD8^+$  细胞多, 而 B 细胞的数量是最少的。

由于使用泪腺活检进行研究受到限制, 因此在特征明显的 Sjögren 综合征病例和 NSDE 中建立泪腺病理学的前瞻性、尸体解剖研究对进一步了解其自然病程以及确定治疗干预的可能时间点是很有价值的。

#### 9.1.7 Sjögren 综合征的结膜

结膜是否是 Sjögren 综合征炎症的主要靶点抑或结膜变化在泪腺炎症和干眼病发病中是否是次要的尚不清楚。已知的干眼病患者结膜的病理情况是基于结膜印迹细胞学标本 (能够提供上皮细胞而不是全层结膜的信息) 的研究而得的。因此, Stern 等[488] 对 SSDE 或者 NSDE 患者结膜活检标本的研究发现是令人感兴趣的, 特别是因为浸润细胞、两组的活性标记物在定性或定量上没有差异。SSDE 和 NSDE 患者结膜的炎症情况见表 12。





**图 11** 不同类型干眼病中的泪腺组织病理学。(a) 在 SSDE 患者中, 小叶内淋巴细胞浸润明显 (▲), 纤维化不明显。(b) 在 NSDE 患者中, 炎症细胞浸润是有限的, 而且, 几乎未发现纤维化 (▲)。腺泡的结构几乎仍保持正常。(c) 相比之下, 慢性移植物抗宿主病 (GVHD) 的患者中, 除了淋巴细胞浸润之外, 导管周围间质纤维化 (箭头) 也明显。小叶边缘不规则地被纤维组织所取代。(Y. Ogawa 提供)。

Stern 等证实 SSDE 和 NSDE 标本中存在大量的浸润淋巴细胞, 主要为 CD4<sup>+</sup>T 细胞, 但也包含 CD8<sup>+</sup> 细胞[488]。T 细胞主要存在于前基质和上皮下, 很少存在于上皮中。前基质和上皮下还存在少量 B 细胞。主要组织相容性复合体 (MHC) II 类抗原的免疫反应性表明淋巴细胞和结膜上皮细胞均表达 HLA-DR (T-细胞受体的配体) 和 HLA-DQ (抗原呈递的必需辅助分子), 表明它们可能是非专职抗原提呈细胞 (APCs)。

在血管内皮细胞 (基质层中的浸润淋巴细胞) 和固有上皮细胞中检测到 ICAM-1 免疫反应性。ICAM-1 作为一个细胞表面粘附分子, 能够促进淋巴细胞归巢并进入靶组织, ICAM-1 在炎症过程中是非常重要的[464,730]。此外, 也检测到了 LFA-1 (ICAM-1 的 T 细胞配体) 表达的增加。据观察, 固有上皮细胞表达的 ICAM-1 促进了浸润淋巴细胞和上皮细胞间的细胞接触, 促进了凋亡上皮细胞损伤以及浸润淋巴细胞表达的 ICAM-1 提供抗原呈递的信号分子[731,732]。

### 9.1.8 Sjögren 综合征的睑板腺

睑板腺是否是 Sjögren 综合征的自身免疫靶点尚不清楚。在 Shimazaki 等的一项研究中, 发现 Sjögren 综合征患者泪液产生量 (由 Schirmer's test 确认) 与年龄匹配的 NSDE 相同, 有更严重的眼表改变 (由活体染色证实) [375]。Sjögren 综合征患者具有较高的 MGD 发生率、较高的泪液蒸发速率以及更严重的 MGD (Sjögren 组 57.9% vs. NSDE 个体 18.5%)。研究认为, 同时发生 ADDE 和 MGD 相关的 EDE 放大干眼病状态[207]。

用共聚焦显微镜进行观察, 发现与 SSDE 相关的 - MGD 组中睑板腺结构破坏的量比 NSDE 组、MGD 组和健康对照组中睑板腺结构破坏的量多。据报道, 与正常对照组和无 Sjögren 综合征的 MGD 受试者组相比, Sjögren 综合征睑板腺有更多的腺周炎症与较高的腺泡细胞反射率[733]。pSS 和 sSS 的睑板腺没有差异。pSS 和 sSS (SLE 和类风湿性关节炎) 阻塞性 MGD 的特征也是相似的[1201]。

问题是为什么 Sjögren 综合征 MGD 的发生率和程度较高。一种解释是睑板腺是该疾病的原发自身免疫靶点, 尽管还没有证据证明这种可能性。或者, 睑板腺直接受炎症细胞或者细胞因子 (局部结膜分泌或者泪液分泌转至结膜囊) 的影响[426,687]。还有一种说法就是, 在严重疾病中, 泪腺反射性感觉丧失可能会对维持睑板腺分泌有类似的影响。还有一种解释就是就是 Sjögren 综合征患者缺乏雄激素 (参见 TFOS

DEWS II 生物性别, 社会性别和激素报告[1222])。

### 9.1.9 严重 SS 的眼表-鳞状细胞化生

晚期 DED (包括 Sjögren 综合征) 会发生鳞状细胞化生, 在这个过程中湿润的粘膜上皮细胞通过分化转化形成上皮化的非湿润组织, 发生上皮细胞的糖萼修饰、杯状细胞的丢失以及结膜和角膜上皮细胞的角质化、角质化包膜前体蛋白 (包括富含脯氨酸的小蛋白 (SPRRs), 外皮蛋白, 晚期包膜蛋白 (LEPs) 以及丝聚蛋白) 的异常表达。

鳞状细胞化生是对慢性炎症的反应, IL-1 $\beta$  和 IFN- $\gamma$  在这个过程中起着重要的作用, 相关基因的表达先于鳞状表型[478], 已经证实这两种细胞因子在 DED 眼表表达过多。IL-1 $\beta$  是一个潜在的炎症诱导剂, 且能够刺激眼表产生许多促炎性细胞因子, 包括 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  以及干扰素类 [453], 提高 IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  在 pSS 泪液和结膜以及 DED 动物模型中的水平[535,734,735]。使用 SPRR1B 表达来衡量鳞状细胞化生, 发现由人结膜上皮细胞表达的 IL-1 $\beta$  和眼表病理性角化具有很大的相关性[589]。

研究了 IFN- $\gamma$  在鳞状细胞化生过程中的作用。浸润的 Th1 细胞和 NK 细胞会在眼表释放这种细胞因子, 从 DED 的 DES 小鼠模型中可以看出, 它可以促进杯状细胞的丢失、上皮细胞凋亡以及结膜上皮细胞的角质化[478,530]。在人 DED 中, IFN- $\gamma$  是一个很重要的鳞状细胞化生促进因子[532]。研究表明, IFN- $\gamma$  能够上调 Sjögren 综合征受试者的角质细胞[736]、角膜上皮细胞[737] 和结膜上皮细胞中角质化包膜前体蛋白的表达[738,739]。

McNamara 研究小组对小鼠和人的巨噬细胞和 T 细胞进行了研究。在一系列研究中, 他们对 AIRE 敲除小鼠 (一种 Sjögren 综合征模型) 和人 Sjögren 综合征的结膜组织进行了活检[580]。这些研究表明 AIRE-缺陷小鼠眼部的自身反应性 CD4<sup>+</sup> T 细胞的归巢能够促进巨噬细胞的浸润和白细胞介素-1 (IL-1) 的局部释放[453]。在过继转移的研究中, 发现自身反应性 CD4<sup>+</sup> T 细胞通过活化固有上皮细胞的 IL-1R1 信号分子而引起眼表局部浸润 [453,589], 通过局部保留浸润性 T 细胞而使炎症持续存在。结膜下注射氯膦酸二钠脂质体, 清除眼表巨噬细胞[580], 减轻了 DED 的症状, 比如丽丝胺绿着染和上皮细胞 SPRR 的表达, 表明了巨噬细胞在眼表化生中是起作用的。类似地, 在 DES 诱导过程中, 清除抗原提呈细胞 (APCs) 会使 DED 表型延迟[479]。

通过诱导富含脯氨酸的小蛋白 (SPRRs) (在非

角化黏膜组织中有很少量的表达但是在应激或炎症条件下会产生过度表达)的表达, IL-1 $\beta$  也会促进鳞状细胞化生[453,478,740]。Li 等[453]证实, 在培养的人结膜上皮细胞中加入重组 IL-1 $\beta$ , 通过激活 p38 MAPK 通路(常见的介导 IL-1 $\beta$  和 IFN- $\gamma$  信息转导的通路), 诱导富含脯氨酸的小蛋白(SPRR)。结果表明 SPRRs 能够诱捕 DES 过程中的结膜杯状细胞, 也可以被 IFN- $\gamma$  上调[427]。

用其他方式对 IL-1 在这个过程的重要性进行了研

究。从缺乏 IL-1 受体的 AIRE 敲除小鼠(AIRE/IL-1R1 双敲除小鼠)研究中可以看出, 虽然淋巴细胞浸润没有减弱, 但是眼表着染和 SPRR1B 的表达明显减少[589]。此外, 对 AIRE-缺乏的小鼠局部应用 IL-1 受体拮抗剂即阿那白滞素以局部抑制眼表 IL-1 信号分子, 从而改善泪液分泌, 恢复眼表完整性以及减少角质化[741]。但是, 这些结果是否能够转化为人类疾病的治疗方法有待进一步研究。在一项临床试验中, 使用局部 IL-1 受体拮抗剂治疗 DED 并未成功[1209]。

DR

表 12

水液不足型干眼病患者发生的结膜炎症反应

反应	采用的技术		与对照组相比的结果	干眼病的类型
	流式细胞仪	IHC 或 IF*		
化生		SPRR1 $\beta$	SPRR1 $\beta$ , SPRR2 $\alpha$ , SPRR2 $\gamma$	升高 (Li 等人, 2008, Kawasaki 等人, 2003, Pflugfelder 等人, 2015) SSDE [532,737,1175]
炎症			IL-1 $\alpha$ 和 $\beta$ , IL-6, IL-8 IL-10, TNF- $\alpha$ , 和 TGF- $\beta$ 1	升高 Pisella 等人, 2000, Jones 等人, 1998, Jones 等人, 1994) SSDE [471,1176,1177]
			MUC1	降低
			IL-6	升高 (Yoon 等人, 2007) SSDE [466]
			IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$	升高 (Zhang 等人, 2016) NSDE [1178]
			IL-8, Ephrin	升高 (Narayanan 等人, 2006) 中度 DED [1179]
免疫激活			IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ 和 TGF- $\beta$ 1	升高 (Pflugfelder 等人, 1999) SSDE [1180]
			HLA-DR	(Kawasaki 等人, 2003, Jones 等人, 1994) SSDE [1175,1177]
	HLA-DR +细胞	CD11c + HLA-DR+		升高, 治疗后降低 (Epstein 等人, 2013, Baudouin 等人, 2002, Baudouin 等人, 2005, Brignole 等人, 2000, Brignole 等人, 2001, Sheppard 等人, 2013, Pisella 等人, 2000, Tsubota 等人, 1999a, Tsubota 等人, 1999b, Rolando 等人, 2005, Kunert 等人, 2000) SSDE 和 NSDE [471,1181-1190]
T 细胞应答			HLA-DR	升高 (Versura 等人, 2011) NSDE [1191]
			CD4+CXCR3+细胞	CXCL9, -10 和 -11, 和 CXCR3 升高 (Yoon 等人, 2010) SSDE 和 NSDE [1192]
			CD4+CCR5+细胞	CCR5 升高 (Choi 等人, 2012, Baudouin 等人, 2005) SSDE 和 NSDE [468,1190]
				IFN- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ R, IL-13, IL-13R, MUC5AC IFN- $\gamma$ 和 IFN- $\gamma$ 受体增加; IL-13 及其受体没有变, MUC5AC 降低 (Pflugfelder 等人, 2015) SSDE [532]
免疫细胞运输			IL1 $\beta$ , IL-6, IL-23, IL-17, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , MMP-9, TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2	升高 Chotikavanich 等人, 2009, de Paiva 等人, 2009)SSDE 和 NSDE [316,456]
		ICAM-1		(Pisella 等人, 2000) SSDE [471] (Tsubota 等人, 1999b, Tsubota 等人, 1999a) DE [1186,1187]
MMP 产生			ICAM-1	升高 (Jones 等人, 1994) SSDE [1177] (Narayanan 等人, 2006)NSDE [1179]
			MMP-9	MMP-9 升高 (Uchino 等人, 2015, Chotikavanich 等人, 2009, de Paiva 等人, 2009, Gurdal 等人, 2010) SSDE 和 NSDE [155,316,456,1193]
			MMP-9,转谷氨酰胺酶 2	升高 (Aragona 等人, 2015) SSDE [1194]

氧化应激	HEL, 4NE	升高	(Wakamatsu 等人, 2013) SSDE [1195]
	过氧化标记	升高	(Choi 等人, 2016) NSDE [1196]
	ROS 产生 XO	升高	(Cejkova 等人, 2007) SSDE [1197]
	ROS 清除 SOD, Cat, GP	降低	(Cejkova 等人, 2008) SSDE [1198]
ER 应激	GPR78, sXBP1	升高	(Coursey 等人, 2016)SSDE [1199]
其他	hBD2	升高	(Narayanan 等人, 2003) NSDE [1200] (Kawasaki 等人, 2003) SSDE [1175]
	hBD1, hBD3	无变化	
	KLK7, CXCL9	升高	(Kawasaki 等人, 2003) SSDE [1175]
	水通道蛋白 3; IFN- $\gamma$ R	降低	

关键词: \* = 活检或印迹细胞学; IHC = 免疫组化; IF = 免疫荧光; Cat = 过氧化氢酶; hBD = 人防御素; GP = 谷胱甘肽过氧化物酶; NSDE = 非 SS 干眼病; SSDE = SS 干眼病; SOD = 超氧化物歧化酶; SPRR = 富含脯氨酸的小蛋白; XO = 黄嘌呤氧化还原酶/黄嘌呤氧化酶; SOD; KLK7 = 激肽释放酶 7; GPR78 = 78 kDa 葡萄糖调节蛋白; sXBP1 = 拼接 X 盒结合蛋白-1。其他缩略语见正文。有关干眼病泪液中报道的生物标志物, 请参见 TFOS DEWS II 泪膜报告[1223]。

DR

## 9.2 非 Sjögren 综合征干眼病

NSDE 包括先天和后天的无 Sjögren 综合征全身自身免疫性特征的 DED，临床表现为与年龄相关的 NSDE、先天性无泪症和家族性自主神经功能障碍 [742]。

### 9.2.1 内在泪液缺乏

#### 9.2.1.1 泪腺摘除

任何年龄段的泪腺摘除或者眼睑手术中导管被切断都可能引起 DED。然而某些情况下副泪腺和结膜分泌可能代偿，故 DED 不是一个必然的后果 [743]。

#### 9.2.1.2 先天性无泪症

先天性无泪症或泪腺发育不全是一种遗传性疾病 [744]，有时伴有唾液腺发育不全 [745]，是青年或婴儿 DED 发生的一种罕见原因。此外，还与睑裂狭小 [746]、泪管-耳-牙-指（趾）综合征（LADD）、皮埃尔-罗宾序列 [747] 以及 Allgrove 综合征有关（参见下述内容）。

#### 9.2.1.3 Allgrove 综合征（贲门失弛缓—无泪—肾上腺功能低下综合征）

Triple A- or Allgrove 综合征是一种渐进的隐性遗传性疾病，其中先天性无泪症与贲门失弛缓症、Addison 病、中枢神经系统退行性病变和自主神经功能障碍有关。Allgrove 综合征是由 AAAS 基因突变引起的，编码蛋白质 ALADIN [748–750]。

### 9.2.2 年龄相关性非 SS 干眼病

NSDE 最常见形式是与年龄相关的 ADDE，与早期文献（Lemp 1995）中引用的术语干燥性角膜结膜炎（KCS）相一致。其临床特征与 SSDE 的特征类似，但是一般来说，发病年龄较 SSDE 晚，泪腺浸润程度较低，进展的速度较慢且严重的疾病比 SSDE 少。TFOS DEWS II 流行病学调查报告提出了整个生命过程中，其发病率也会增加 [1226]。从大约 50 岁时起，可以确认这种 ADDE 发病率是稳定增加的。

老化可以被定义为整个生命过程中组织或者器官结构和功能变化的累积。这些变化可能促进但又不同于那些与年龄相关的疾病活动 [751]。根据 Rocha 等的老化理论研究 [751]，老化可以归类为程序化过程——是遗传、激素和免疫影响以及损伤性老化或错误性老化，包括磨损、组织氧化和交联，翻译后修饰或者体细胞突变的后果。

TFOS DEWS II 生理性别，社会性别和激素报告对这些因素中激素的作用进行了描述 [1222]，然而，与 Sjögren 综合征情况相比较，对遗传易感性的关注较小。在一项同卵和异卵女性双胞胎的研究中，依据医师诊断和人工泪液的同时使用，Vehof 等发现 DED 症状的可遗传性为 29%（95% 可信区间 [CI]，18%–40%）和 DED 的可遗传性为 41%（95% CI，26%–56%）。但是这个结果来源于问卷调查，并不能确定 DED 的性质。除此之外，对 NSDE 受试者进行了一些小的候选基因研究，报道了基因多态性在促炎细胞因子基因 [752] 中和杀伤细胞免疫球蛋白样受体以及人类白细胞抗原 C 基因 [753] 可能发挥的作用。但是这些结果尚不能重复，对与年龄相关的 NSDE 中基因多

态性进行进一步研究是很重要的。

#### 9.2.2.1 泪腺的老化

Rocha 等人概述了组织老化对这种疾病的潜在影响 [751]，并指出整个生命过程中反射性 Schirmer 值的降低 [754–756] 是因为缺乏组成泪腺功能单位的成分，因此取决于多种因素中任何一个因素比如眼表感觉丧失、分泌性神经递质的减少以及功能分泌组织的损失。Schirmer 试验测定了泪腺对感官驱动增加的分泌反应，当没有角膜感觉输入时，没有得到泪腺分泌老化影响的信息。这对研究老化对表麻下 Schirmer 反应或者泪液分泌的影响（在规定的条件下，采用荧光光度测定法测定）是很有价值的。根据酚红排泄试验的结果，Hamano 等 [757] 推断泪液缺乏与年龄有关。

角膜对机械 [389, 758–760] 和化学刺激 [389, 760] 的敏感性随年龄增长而下降，减少泪液分泌的感官驱动，但是 Bourcier 等 [389] 使用气体触觉计未检测到与年龄相关的温度灵敏度（冷或热）的降低。另一方面，许多论文报道，泪液源蛋白、溶菌酶、乳铁蛋白和过氧化物酶的分泌调节会随着年龄增长而降低 [755, 756, 761–763]，这与泪腺功能的丢失相一致。

T 淋巴细胞存在于人泪腺正常免疫细胞群中（表 1）。从大约 40 岁开始，CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞对腺体的浸润不断增加，这为泪腺腺泡和导管组织的逐渐破坏奠定了基础。病理组织学检查发现出现轻度的泪腺炎，与腺泡间和导管周围纤维化，导管旁血管缺失以及腺泡细胞萎缩 [764–766] 有关。Kojima 等 [767] 发现老年受试者的泪腺具有明显的白细胞浸润。结果表明腺泡萎缩继发于导管阻塞，和 MGD 中的一样。因此以下猜测是合理的：释放细胞因子和其他介质至腺体内的浸润炎性细胞会促进泪腺组织损伤以及在有些情况下，与年龄相关的结构损伤累积效应对泪腺分泌不足的发病决定作用。对 MRL/lpr 小鼠（即一种 Sjögren 综合征模型）进行研究显示，促炎性细胞因子比如浸润泪腺的淋巴细胞释放的 IL-1 $\beta$  可以减少神经递质的释放和抑制激动剂介导的泪腺分泌 [768, 769]。如果这和人 SSDE 相关，则可以假设一种类似的机制来研究与年龄相关的 DED。

本报告和其他报告中均阐述了以下内容：病毒感染可能引起人泪腺自限性炎性反应的作用以及性激素可能有利于腺体内促炎性环境的形成。

有人提出，在整个生命过程中腺体损伤的一种机制是氧化应激，这是因为需氧代谢过程中会产生活性氧簇（ROS）比如超氧化物和过氧化氢。在线粒体电子传递过程中，自由基是作为能源生产过程中的一部分而产生的。这些 ROS 是通过细胞机械清除以及酶如超氧化物歧化酶（SOD）和还原剂如谷胱甘肽而正常消除的。小鼠实验数据表明线粒体超氧化物产生增加（参见条件性 Tet-mev1 转基因小鼠） [770] 或者超氧化物清除降低，（超氧化物歧化酶基因敲除的小鼠 - SOD1<sup>-/-</sup>） [767] 都会引起泪腺损伤，这与脂质过氧化作用增加，DNA 氧化损伤以及炎性细胞浸润有关，并伴随有泪液量减少和角膜着染增加，在老年动物中更加严重。有趣的是，Tet-mev1 模型小鼠的唾腺中并没有发生这种变化 [770]，很难说角膜变化是否是泪液分泌减少的结果或者眼表氧化应激的直接结果，但是这种模型表明氧化应激在与年龄相关的 DED 中起作



用。比较年轻人（17–48 岁）组与老年（76–87 岁）组尸体中人泪腺组织，在老年组中找到了脂质过氧化作用和 DNA 氧化损伤相关的证据[767]。因为活化的吞噬细胞是 ROS [771] 炎性细胞或者脂质过氧化物（出现在与年龄相关的 NSDE 患者泪液中）[773] 的有效来源，不能排除泪腺或结膜浸润是这种氧化性损伤的来源 [772]。

### 9.2.2.2 结膜的老化

Giebel 等人指出，与年龄相关的细胞凋亡相关基因在人结膜细胞（从印迹细胞学检查获得）中表达，比如 casp-3, Bad, Bax 和 Bcl-2 [774]。Zhu 等[775]，使用共聚焦显微镜发现，与年龄有关的结构（解释为树突状细胞）减少了，结膜上皮细胞或者杯状细胞密度没有差异。一些人提出，杯状细胞变性会导致上皮微囊泡增加[776]。Earlier, Kessing [97]通过组织学研究，报道称老年人的杯状细胞因内容物滞留而产生闭塞，Abdel-Khalek 等[777]观察到 79 岁以上的受试者中 25%出现了结膜上皮细胞透明小体。总而言之，这样的报道表明了结膜能够相对地抵抗老化。

### 9.2.2.3 年龄相关性 NSDE 的眼表

在年龄相关性 NSDE 中，泪液分泌减少在临床表现中具有重要的作用，是泪膜高渗透压的基础。NSDE 和 SSDE 研究中报道的结果主要来源于分泌泪液组织的缺失而不是角膜对所有感觉形式的敏感度降低，由于缺乏感觉驱动而可能促进分泌减少[389]。结膜炎是 NSDE 一种公认的症状，比 SSDE 中症状的程度轻，表 12 说明了其特点。已经有报道称，通过释放细胞因子比如 IFN- $\gamma$ （可以促进杯状细胞丢失，诱导细胞凋亡和刺激结膜上皮细胞角质化）[478]以及增加 IFN- $\gamma$  分泌的 NK 细胞数量[522]，CD4<sup>+</sup>T 细胞（表达 HLA-DR）对结膜有明显的浸润，可能会调控炎症反应。此外，发现免疫抑制细胞 T-regs 数量减少，T 细胞（T 细胞会产生损伤角膜和结膜上皮细胞的 IL-17）增加，从 DED 小鼠模型中可以看出，Th-1 和 Th17 细胞会浸润眼表[529]，Th17 细胞分泌 IL-17（作为它们的标志性细胞因子），能够上调角膜上皮细胞中的 MMP-3 和 MMP-9 mRNA，正如已经指出的是这个细胞因子可能会破坏角膜屏障的完整性。

与这些疾病一致，在 ADDE 患者泪液中检测到炎性细胞因子和趋化因子水平增加，TFOS DEWS II 泪膜报告[1223]对此进行了详细地讨论，炎性细胞因子和趋化因子可能来源于结膜但是也可能来源于炎性泪腺。Massingale 等[778]发现催泪细胞因子的浓度和 DED 的严重性有关，通过募集眼表活化免疫细胞使 IL-6, IL-8 和 TNF- $\alpha$  浓度增加，从而扩大炎症 [458]。

## 9.2.3 泪腺的炎症和其他浸润

### 9.2.3.1 结节病

结节病是一种原因不明的慢性全身性疾病，预计每 100000 个人中有 1 至 40 人患病[779]，其特点为非干酪样肉芽肿普遍存在于多器官中，肺部最易感。其他器官还包括脾、肝、淋巴结，皮肤，唾液腺和泪腺 [780,781]。累及泪腺的患者（例数达 63%）通常表现为腺体明显肿大[782]。继发于结节病的 DED，其发生是很常见的，是泪腺炎症的结果 [782,783]。分散的淋巴细胞浸润很常见，但是，与 Sjögren 综合征相比，

不会形成病灶[784,785]。也发现循环促炎细胞因子（TNF- $\alpha$ ）的水平会增加 [786,787]。

### 9.2.3.2 淋巴瘤

恶性淋巴瘤细胞浸润泪腺可能引起 DED [788]。

### 9.2.3.3 病毒感染

#### 9.2.3.3.1 丙肝

在一项 321 例感染丙型肝炎病毒（HCV）的患者中，10%的患者出现干燥症状（眼和/或口）[789]。一些研究表明慢性丙型肝炎病毒（HCV）感染的患者出现肝外表现，可能与原发 Sjögren 综合征的临床、免疫学和组织学表现相似[790]，在一项 1020 例 HCV 患者的研究中将近一半受试者患有（47.5%）Sjögren 综合征[791]。

#### 9.2.3.3.2 人类免疫缺陷病毒 – 获得性免疫缺陷综合症 (HIV-AIDS)

DED 是感染人类免疫缺陷病毒（HIV）患者的一种常见结果，发生率预计为 38.8% [34,792,793]。AIDS 相关的 DED，与 SSDE 的情况不同，浸润泪腺的主要是抑制性 CD8<sup>+</sup>细胞，而不是辅助性 CD4<sup>+</sup>细胞 [794]。

### 9.2.3.4 放射性损伤

如果治疗领域包括眶周区，则 DED 可能是眼眶 [795]、头部和颈部良性和恶性疾病放射性治疗的并发症。一些人体研究表明 DED 的形成具有剂量依赖性 [345,795–798]。总的来说，发布的数据表明，当放射剂量 >57 Gy 时，可能会发生一定程度的 DED，而当剂量 <30 Gy 时，则不太可能会引起 DED [795]。在放射剂量 <30 Gy 下治疗 4 至 11 年或者高剂量下治疗 9 至 10 个月，DED 症状的发病会延迟[795]。

最常见的人放射性暴露的眼部表现为外眼疾病 [799]。发生切尔诺贝利核事故后，对儿童的研究表明，这些症状包括泪液减少，急性和慢性眼睑结膜炎[799]，靠近辐射源居住的孩子具有很严重程度的水液型泪液不足。

在动物研究中，放射对泪腺影响的报道比放射对唾液腺影响的报道少[800–803]。一项研究报道了单剂量放射（15 Gy）治疗后 3 天和 30 天对兔泪腺的影响 [801]。其他三项研究报告了单剂量放射（2.5–20 Gy）治疗后 24–48 小时 [802,803] 或者长达 112 天 [800]对猴[802]泪腺和其他眼附属器的影响。所有在低剂量下未受影响的共同结果为腺泡和肌上皮细胞的快速（24 小时）凋亡丢失。相比之下，导管细胞在低剂量下未受影响或者在较高剂量和稍晚时间放射下会扩张。而且，放射治疗 24 小时后，组织被中性粒细胞浸润，并逐渐被单核细胞和巨噬细胞代替，报告的其他变化为腺泡分泌物滞留、液泡形成、细胞外水肿和基底膜的增厚。一项研究表明了肌腱蛋白-C 基质进行了重新分布。泪腺病变的严重程度与剂量有关，并随着时间延长而减轻，但是从长期来看，组织并不能完全恢复。作者认为这可能是腺泡祖细胞或者干细胞死亡造成的。

Stephens 等[802]的一项研究结果表明，放射治疗（24–48 小时）不会影响其他眼部（器官的）附属器即睑板腺和结膜杯状细胞。作者做了假设“仅泪腺浆液性腺泡的急性减少（引起泪液减少结果）足以导致

DED 并易于诱发眼睑其他腺体的继发性改变”。该假设需要进行实验以确定这个动物模型是否可以作为 ADDE 的定量模型。

## 9.2.4 泪腺阻塞

### 9.2.4.1 瘢痕性结膜炎

DED 是引起广泛结膜瘢痕疾病的严重后果, 比如慢性移植抗宿主病 (GVHD)、综合征 (SJS)/中毒性上皮坏死 (TEN)、粘膜炎天疱疮和沙眼以及物理和化学损伤后。DED 是混合表型, 这是因为泪腺和睑板腺的共同参与以及影响其润湿性和分泌能力的眼表变化造成的, 也可能会影响泪液的分布。因此, DED 是炎症反应 (是原发疾病的一部分) 的复合作用, 所以临床严重度通常很高, 会发生眼表炎症。最坏的结果是, 这些疾病会导致角膜混浊、穿孔和失明。在一项有关瘢痕性结膜炎的 UK 报告中, OcMMP 在一年新病例中占 61%, SJS/TEN 占 20% 和其他原因占 20% [804]。下文对瘢痕性结膜炎的原因进行了讨论。

### 9.2.4.2 眼部移植抗宿主病

#### 9.2.4.2.1 前言

同种异体造血干细胞移植 (HSCT) 是一种恶性血液性疾病的有效治疗方法, 但是成功率会受到慢性 GVHD 的限制, cGVHD 会引起死亡或者严重的病情而明显地降低生活质量[805]。DED 是一个主要的晚期并发症 [806–810], 并受到了广泛的关注[806,811–814]。40–80%的受体会出现眼部 cGVHD, 并且在 HSCT 几个月后症状就会表现出来。与其相关的 DED 是一种免疫介导的炎症性疾病[489,815]。

已报告的 cGVHD 的危险因素包括: 外周血单个核细胞存在于干细胞源中[816]、女性对男性的移植 [817,818]、供体中的 Epstein-Barr 病毒 (EBV)、前期皮肤 GVHD 病史[818]、重复的 allo-HSCTs 和糖尿病。多器官中 cGVHD 的发病可能会增加眼部 GVHD 的严重性[819]。

因为供体 T 细胞对宿主组织的识别 (同种异体识别), 所以慢性 GVHD 被认为是急性 GVHD 反应的后期阶段, 但是也可能有自身免疫的因素。加速的免疫介导性纤维化会导致泪腺、角膜、结膜和眼睑以及其他器官的功能变化。cGVHD-相关的 DED 的主要组织学特征为广泛的组织萎缩和纤维化, 伴有淋巴细胞浸润。免疫介导性纤维化会导致泪腺导管阻塞 [815,820–824]和睑板腺导管的堵塞[825]。供体来源的成纤维细胞可能与这个过程[815,822] 和上皮间质转化: o (EMT) [821]有关。

如前所述, EMT 是一个上皮细胞转化为多潜能间充质干细胞 (可以分化为多种细胞类型) 的过程。在与 cGVHD-相关的 DED 中, 供体和受体免疫细胞间的交叉反应会形成“细胞因子风暴”, 累及眼表的粘膜屏障, 可能会诱发不同部位的 EMT。在泪腺中, 受局部 T 细胞的影响, 肌上皮细胞的 EMT 会导致严重的纤维化, 腺体丢失与泪腺阻塞[821]。结膜上皮细胞中的 EMT 通过影响微绒毛和糖被粘蛋白的表达破坏润湿性[826]。GVHD 的眼部特征是复杂的, 且包括泪腺和睑板腺与眼表间的相互作用。使用 OCT 观察到的临床表现包括异常睑板腺开口, 结膜角质化和结膜水肿以及角膜上皮混浊, 变薄和脱落[827]。

#### 9.2.4.2.2 累及泪腺

cGVHD 的各种反应会导致泪腺炎症与组织损伤。主要存在于导管周围区域的 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞的活化, 通过导管周围成纤维细胞 (表达 CD34<sup>+</sup> 和 HLA-DR 以及黏附分子比如 CD54<sup>+</sup>) 和共刺激分子比如 CD40<sup>+</sup>、CD80<sup>+</sup>和 CD86<sup>+</sup>由表面分子的全补体进行抗原呈递 (图 11) [823,828]。cGVHD 中受影响腺体中的巨噬细胞被视为一种细胞因子和趋化因子的来源以及氧化应激增强的原因, 从而促进瘢痕性泪腺疾病的形成。

肾素-血管紧张素系统 (RAS) 存在于泪腺中, 能够促进 cGVHD 泪腺炎症的发生[820]。从鼠模型中可以看出, CD45<sup>+</sup>炎性细胞和 HSP47<sup>+</sup>成纤维细胞出现的次数以及纤维化分子的表达在受 cGVHD 影响的泪腺中增加, 而受 AT1R 拮抗剂影响会减少[829], 表明 RAS 组织与炎性纤维化级联反应有关。

#### 9.2.4.2.3 累及睑板腺

使用共聚焦显微镜和红外成像光谱仪观察到 GVHD 睑板腺周变化。有报道称 GVHD 的炎症细胞浸润, 纤维化和睑板腺导管阻塞比 MGD 中更弥漫 [825]。使用这种技术对眼部 GVHD 变化的早期检测和监测是可行的[830]。

#### 9.2.4.2.4 累及结膜

人们已经认识到结膜是眼部 cGVHD 的一个靶点 [821,831], 其显著的特征为炎性细胞浸润和结膜角质化 [824]以及瘢痕形成[832], 并且与 GVHD 相关的 DED 中 CXCL9 和 CXCL10 趋化因子以及 C-X-C 受体局部 3 增加[833]。

#### 9.2.4.2.5 累及角膜

Jabs 等报道角膜上皮细胞变薄和角质化是 GVHD 的主要特征[824]。结膜和角膜的角质化归因于 GVHD 的原发表现或者继发于 DED, 但是也有研究表明角膜上皮细胞变薄可能与移植前化疗有关。GVHD 角膜可能表现为重度上皮损伤, 早期泪膜破裂可能会加重视觉障碍。偶尔会出现角膜穿孔, CD8<sup>+</sup> T 细胞[834]和巨噬细胞会浸润穿孔边缘。已经检测到 MMPs, 比如 MMP-2 和 MMP-9, 并认为其是形成组织损失的原因[835]。

#### 9.2.4.2.6 泪液中的发现

GVHD 泪液的变化会反映或者促进眼表的炎症。泪液流动减少, 泪膜脂质层 (采用 DR-1 干涉测量法观察) 会受到很严重的破坏[836]。在一项研究中, 泪液渗透压升高 ( $314.0 \pm 22.1$  mOsm/L), 且与 TBUT 和 Schirmer 试验的结果呈负相关[837]。有报道称眼部 GVHD 早期泪液中的 INF- $\gamma$  会升高, IL-6 在后期会升高[838], 而另一项研究表明 IL-6, IL-10 和 TNF- $\alpha$  的升高与眼部表现有非常大的关系[839]。在另一项研究中, 可溶性肿瘤坏死因子 (TNF) 受体 1 的表达会被上调[840]。Tibrewal 等 [245] 报道 eDNA 的增加和 GVHD 中 NET 的形成与其他类型的 DED 一样。

#### 9.2.4.2.7 眼部 GVHD 的临床前模型

采用大量的动物模型对 cGVHD 的病理生理学进行了研究[489,815,841,842]。Herretes 等 [489] 建立了一种眼部 GVHD 的小鼠模型, 将供体 T 细胞募集至 MHC-匹配的异体造血干细胞移植受体的眼睛中。在这个模型中, 对 MHC-匹配的 (H2b) C3H.SW 小鼠进行致死性辐射, 几个小时后接受供体 B6 BMCs

(含大量 B6 T 细胞)。造血干细胞移植 (HSCT) 几周后, 接受 T 细胞的动物体重下降, 开始表现出小鼠 GVHD 的临床症状, 包括皮毛竖起、拱背和腹泻。移植大约 3–4 周后, 在受体小鼠角膜中观察到荧光素着染增加, 大约 6 周后, 形成角膜溃疡。诱导全身及眼部 GVHD 的速度不同。在另一个模型中, 采用 MHC-匹配的次要组织相容性不匹配的供体成纤维细胞 (来源于间质干细胞或者基质细胞) 进行造血干细胞移植 (HSCT), 其促进了免疫介导性纤维化病理的发生 [815]。这些模型为研究眼部 GVHD 的基本机制提供了可能性。

#### 9.2.4.3 Stevens-Johnson 综合征/中毒性表皮坏死

SJS/TEN 是一种威胁生命的大疱性皮肤疾病, 会影响皮肤和黏膜包括角膜和结膜 [843]。其他靶点还包括呼吸道、胃肠道、肝、口腔、耳鼻喉、肾和泌尿生殖系统 [844]。发病情况包括泛发性角质形成细胞死亡和表皮坏死, 会导致皮肤部位和粘膜表面上皮层的分离与上皮细胞的脱落。根据诊断, 从皮肤脱落可以区分 SJS 和 TEN, SJS 对体表的影响小于 10%, 而 TEN 的皮肤脱落率则大于 30%, SJS/TEN 综合征的重叠部分的皮肤脱落率则为 10–30% [845]。SJS 对儿童和青少年产生影响, 而 TEN 可能会在各个年龄段的人群中发生, SJS 发病率估计为百万分之 0.4–7。

必须将 SJS/TEN 与另一个大疱性皮肤病即多形红斑区分开来, 多形红斑的周期较短且累及黏膜的数量有限。SJS/TEN 是由药物和其他化学和物理因素引起的感染而引起的, 通常为单纯疱疹病毒 (HSV), 更具有 SJS/TEN 的特征 [846]。

SJS 的常见病因为抗生素 [847], 另外还有镇痛剂、咳嗽和感冒药, 非甾体类抗炎药 (NSAIDs) 和抗癫痫药 [848] 以及治疗痛风的药物 [849–851]。已经报道对多西环素和乙酰唑胺过敏的案例 [852,853]。在撒哈拉以南的非洲, HIV 感染的抗逆转录病毒治疗的应用会诱发 SJS [854,855]。其他的病因还包括物理因素比如日光照射与放射治疗 [846], 也有可能是特发性的。

SJS/TEN 的发病具有遗传易感性, 与人种有关, 也可能具有药物特异性。在中国汉族人群中, HLA-B\*1502 与卡马西平-诱导的 SJS 有关 [856], 在日本、韩国、巴西和印度, 已经确认了 IKZF1 是一个与感冒药相关的 SJS/TEN (严重累及黏膜) 易感基因 [850]。HLA-A\*02:06 和 HLA-B\*44:03C 似乎增加了日本人严重黏膜感染的风险。

Kinoshita 及其同事提出 SJS/TEN 眼部并发症的易感性与控制眼表先天免疫的机制失衡有关。这可能就决定了疾病发作后或者在 TEN 严重眼部表现中起作用的眼表细菌如耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌 (MRSA) 或者表皮葡萄球菌 (MRSE) [857,858]。Ueta 等提出 [857] HLA-A 和 Toll-样受体 3 (TLR3) 基因的相互作用在眼部并发症发作中具有重要的作用, 此外, TLR3 和前列腺素 E 受体 3 (PTGER3) 的相互作用在眼部并发症发作中也具有重要的作用 [859]。研究人员 [859] 还报道了影响先天免疫的基因多态性。Sotozono 等 [858] 强调 NSAIDs 和感冒治疗剂在 SJS/TEN 病因学中的重要性。

通常认为急性 SJS/TEN 是一种 T-细胞介导的 IV

型超敏性疾病, 有大量证据证明细胞毒性 T 细胞在发病机理中发挥着作用 [846]。在 TEN 的早期阶段, CD8<sup>+</sup> 淋巴细胞主要存在于疱液和表皮, 表达在 NK 细胞上可以看到表面标记物, 而 CD4<sup>+</sup> 淋巴细胞则存在于皮肤层中 [860], 随后活化的单核细胞增加。[846,861] 通过 FAS/FAS-配体过程或者通过穿孔素诱导通道, 活化 T 细胞将颗粒酶 B 转移至靶细胞机制, 细胞凋亡后出现角质形成细胞死亡。任何一种机制都会使细胞内半胱天冬酶级联反应激活而导致细胞凋亡 [862]。

眼部疾病急性期的特点是膜性角膜结膜炎的发作。在疾病的慢性阶段, 大部分病人会出现结膜炎, 睑球粘连, 睑内翻, 倒睫, 角膜缘干细胞缺乏和角膜结膜化以及新生血管化 [863]。角膜上皮干细胞损失和视力受损程度之间有着密切的联系 [864]。

对 SJS/TEN 患者泪液中的各种变化进行了记录, 发现和重度 DED 其他的瘢痕形式一样, IL-17 增加 [865]。认为两种泪液源性蛋白、乳铁蛋白与表皮生长因子 (EGF) 的降低会促进眼表损伤的形成 [866]。SJS 患者中的 MMP-8, MMP-9 和 MMP-10 会增加, MMP 与金属蛋白酶组织抑制剂的比值非常高, 表明其对角膜融解具有潜在的促进作用 [149]。

在 SJS/TEN 中, DED 非常严重, 经常完全没有眼泪产生。在这种情况下, 复发性炎症会诱导鳞状细胞化和整个结膜上皮细胞角质化, 伴随杯状细胞密度的降低 [867]。这和上皮细胞增殖以及谷氨酰胺转氨酶 I [868–870] 和中间丝相关蛋白 [871] 的表达有关。

#### 9.2.4.4 粘膜类天疱疮和眼瘢痕性类天疱疮

粘膜类天疱疮是一种慢性进行性自身免疫性水疱病, 会影响多个部位中的黏膜, 偶尔会出现在皮肤中。粘膜类天疱疮对女性比对男性的影响大 (女性: 男性 2: 1) [872], 通常会出现在生命的后几十年中 ( $\geq 60$  岁) 尽管 10 岁前也会发生。

粘膜类天疱疮累及最多的是口腔黏膜 (85% 的患者) 和结膜 (65%), 较少累及鼻黏膜 (20–40%)、皮肤 (25–30%)、肛门/或者咽 (20%)、喉 (5–15%) 以及食管 (5–15%) [873–875]。累及结膜被称作 OCP。炎症发作和上皮细胞分离发生后, 继而引起纤维化, 可能导致威胁生命的咽喉或食管狭窄, 或者就眼部而言, 炎症发作和上皮细胞分离可能致盲。受影响粘膜部位的严重程度和数量是不同的, 且口腔症状可能是独立发生。在一项英国调查中, 发现眼粘膜类天疱疮 (指 OCP) 占新诊断瘢痕性结膜炎病例的 61%, 估计发病率为百万分之 0.8 [804]。有报道称该病在法国和德国的发生率为 1.3–2.0 [876,877]。

OCP 的遗传易感性表明 HLA B12, HLA A3, HLA-DR4 和 HLA-DQB1\*0301 之间有关系 [878,879]。而且, 有报道称与类风湿性关节炎 [880] 和 Wegener 肉芽肿病 [881] 有关。这种疾病可能由手术引起或加剧 [882], 有时会报道 MMP 是对药物暴露的反应。

MMP 的发病机制包括对上皮基底成分免疫耐受的丧失和抗体诱导的补体介导反应, 导致上皮脱落 [873]。炎症介质的细胞毒作用或者溶酶体蛋白酶的释放会引起上皮分离 [883]。TGF- $\beta$  可能在瘢痕形成过程中起作用 [884]。

在血清自身抗体中可以检测到大疱性类天疱疮抗原 (BPAg) 1 和 2。整合素亚单位  $\alpha 6/\beta 4$ 、层粘连蛋白-5、层粘连蛋白-6 和胶原蛋白类型 I BPAg2, 以及  $\alpha 6/\beta 4$  整合素, 是由胶原蛋白 VII 型组成的跨膜蛋白, 通过层粘连蛋白-5 连接在上皮锚定纤维, 这些成分对上皮附着是很重要的。依据临床表现和直接使用免疫荧光显微镜对病灶周围组织进行活检, 观察基底膜中 IgG 和/或者 IgA 和/或者 C3 线状沉积, 对粘膜类天疱疮或者 OCP 进行诊断。

CD4<sup>+</sup> T 细胞和 B 细胞浸润结膜, 表明细胞免疫参与了 OCP [884,885,886], 其中 Th17 淋巴细胞起着突出的作用[887]。现在已经证实了朗格汉斯细胞能够表达 T-细胞活化共刺激分子 CD86<sup>+</sup> [888,889], 并且认为结缔组织肥大细胞在纤维化过程中扮演着重要的角色[890]。在 OCP 结膜中除了有 CD45<sup>+</sup>细胞, 还发现了 CD14<sup>+</sup>细胞[891]。

此外, 巨噬细胞集落刺激因子, 胶原结合热休克蛋白 47, TGF- $\beta$ 1 和 IL-4 的表达增加能够加速 OCP 的结膜炎症和瘢痕形成[892–895]。与其他眼表炎症性疾病一样, MMP-8, MMP-9 和 IL-8[896]水平的增加, 证实了 MPO 存在于 OCP 患者[149,896]的泪液中。

OCP 的临床特征包括进行性上皮纤维化、穹窿缩窄、睑球粘连、睑缘粘连、睑板腺管阻塞和 DED。此外, 还会出现睑内翻、倒睫、角膜新生血管和瘢痕形成。结膜纤维化与从 cGVHD 和 SJS/TEN 中观察到的结膜纤维化相同。该病可能分为三个阶段: 阶段 I-上皮纤维化、阶段 II-穹窿缩窄、阶段 III - 睑球粘连-和阶段 IV-睑缘粘连和表面角质化 [897]。

与其他受影响的粘膜一样, OCP 的诱发原因为上皮与其下层的基质分离, 继而发生上皮纤维化 [898]。与 SJS/TEN 相比, OCP 临床演变较慢, 症状发生平均 225 天后才能诊断, 而 SJS/TEN 发生 7 天就可诊断[804]。两眼间疾病的严重性是不对称的, 但是这种疾病通常会进展到双侧睑结膜和球结膜[899]。DED 在疾病中发病相对较晚。和其他瘢痕性结膜炎的形式一样, 致病因素包括泪腺和睑板腺导管堵塞、结膜杯状细胞丢失[435]、上皮糖被粘蛋白表达的改变、上皮角质化和泪膜扩散不良。

#### 9.2.4.5 天疱疮

天疱疮可能是一种致命的皮肤和粘膜自身免疫性大疱性皮肤病, 其每年的发病率为十万分之 0.1–0.5, 在儿童中很罕见[900], 这是由于致病的抗体直接作用于细胞桥粒蛋白 (维持细胞间链接) 形成的。寻常型天疱疮 (PV) 是最常见的变种, 其特点是循环 IgG 抗体直接作用于桥粒芯糖蛋白 3 (Dsg3), 在大约一半的患者中循环 IgG 抗体是作用于 Dsg1 [901,902]的。

PV 的特征性眼部表现是结膜炎, 伴随充血及粘液性分泌物[900]。尽管结膜活检与皮肤活检可得到相似的组织病理和直接免疫荧光结果, 但是, 发生结膜水疱、糜烂、和睑球粘连还是比较罕见的[903]。尽管寻常型天疱疮眼部表现比口腔或皮肤损伤的发生早几天到几个月, 但是眼部的后遗症通常比 OCP 轻, 症状通常会经过全身治疗而得到改善。与 OCP 相比, 眼部天疱疮变化的自限性可能与基底层不参与[1210]有关。

#### 9.2.4.6 沙眼

沙眼是一种慢性瘢痕性角膜炎, 是在儿童期反复感染沙眼衣原体而引发。疤痕的并发症是全球范围内失明的原因之一。通常发生于成年人, 包括角膜混浊 (睑板和结膜瘢痕造成的)、角膜缘干细胞丢失以及倒睫。DED 是所有临床症状的一部分, 是由泪腺导管堵塞、杯状细胞缺失、瘢痕性睑板腺堵塞以及眼睑位置异常引起的[904]。在慢性疾病中, 眼睑增厚是由于睑板粘连的纤维化上皮细胞层引起的[905], 体外采用共聚焦显微镜 (IVCM) 进行测定, 其量化与组织学结果的相关性良好[906]。Al-Rajhi 报道了不同程度的睑板腺萎缩[905]。现在还没有对瘢痕性泪腺或睑板腺变化的演变进行系统的研究。

#### 9.2.4.7 化学损伤

意外或故意的眼化学损伤, 例如, 受到酸和碱的刺激是慢性症状的眼部伤残 (包括视力丧失进而可能发展成失明) 的主要原因之一, 是造成相当多个人不幸的基础。当炎症和组织破坏很广泛时, 由于睑板腺和眼表损伤以及泪腺分泌障碍, DED 可能使炎症和组织破坏的影响更严重。在美国进行的一项基于人口为期 2 年的研究, 记录了平均每年有 15865 个新的化学烧伤病例, 发生率为每年百万分之 51.10 新发病例, 这也表明了数值的重要性[907]。预测全球范围内的发生率, 每年至少 357,710 例烧伤事故。

就其本身而言这只是一个话题, 除了指导读者对病理生理学、分类以及地域和严重程度对预后的影响做出好的评论, 小组委员会对其并没有进行详细地阐述[908–912]。目前的方法尤其是基于角膜缘损伤程度以及角膜损伤程度和深度的评估[910,911]。Gupta 等得出的结论是, Dua[910]将细分 IV 级损伤为 3 个部分, 与 Roper-Hall 方法相比, 具有预测价值[912]。虽然人们普遍认识到, 广泛的化学损伤后 DED 会使预后不良, 但是对其促进作用并没有进行正式的研究[913]。纵向多中心研究将有助于这项研究。

#### 9.3 泪液功能单位障碍引起的低分泌状态

本部分主要描述的是由泪液分泌不足而不是泪腺器质性疾病引起的 DED。正常眼中泪液的分泌是受泪腺功能单位 (LFU) 控制的, 从高级中心输入信号。因此, 分泌输出取决于反射弧传入和传出支的完整性。这种反射失败对结膜和睑板腺分泌物的影响尚不确定。泪腺功能单位 (LFU) 失效对 DED 的作用将在下文进行讨论。

##### 9.3.1 反射传入阻滞

泪液的产生是受神经调控的, 来源于角膜三叉神经输入的改变通过阻断泪液蛋白、电解质和水的分泌而引起 DED [13]。角膜神经末梢也有一些营养功能, 有利于上皮细胞的增殖和/或迁移[914–916] 以及可能有助于免疫调节。感觉驱动的丧失可以通过几种方式产生。

##### 9.3.1.1 局部使用局麻药

由于缺乏三叉神经、感觉神经性刺激, 双侧局部使用丙美卡因使眨眼率减少了约 30%, 也使泪液分泌减少了 60–75%[217]。长期使用和滥用局部麻醉药会对角膜造成永久性损害, 导致角膜混浊、溶解和穿孔

[917]。有人认为，至少由于泪液缺乏和眨眼减少，DED 会促成这些变化，但是其他因素也可能是营养神经功能的丧失和直接毒性作用。

### 9.3.1.2 三叉神经受损

外科手术或意外伤害可能会对三叉神经全长任意部位造成损伤，包括从三叉神经核、根或者神经节及其眼支以及眼表。对眼睛影响的严重程度取决于损伤的程度。

### 9.3.1.3 屈光手术

由于角膜感觉神经的破坏，并发症是屈光手术（比如屈光性角膜成形术（PRK）和激光原位角膜磨镶术（LASIK）[918]）的一个特征，在某种程度上是泪液分泌减少[259,919]，眨眼频率下降 [259,920]，营养支持丧失[921] 以及泪液成分和稳定性变化[922]的结果。疼痛和角膜瓣点状角膜炎的临床综合征在过去被称为 LASIK DED，现在仍然被称为 LASIK DED。多达 60% 患者会在手术后第一个月出现该症状，术后 6~12 个月后严重度会下降[923,924]。一研究者记录了泪膜高渗透压 [925]。除外角膜瓣根部以外，可见角膜瓣点状角膜炎，表明了感觉性去神经支配和感觉神经末梢损伤的神经病变发作（Wilson 命名为 LASIK-诱导-神经-上皮病变或者 LINE）具有因果关系 [926]。而且，结果表明 NGF 和其他神经肽比如 P 物质或降钙素基因相关肽可能是综合征的关键因素 [918]。在一个典型的 DED 分布中，两病因学并不相互排斥，LASIK DED 和 LINE 很可能同时发生，在这种情况下 DED 发生的迹象就是点状上皮病变，因为它对 LASIK 角膜瓣和其外的角膜/结膜均有影响。TFOS DEWS II 医源性干眼病，疼痛和感觉报告中有更多相关的信息[1224, 1227]。

### 9.3.1.4 神经营养性角膜炎

神经营养性角膜炎（NK）是一种罕见的角膜疾病，是由角膜感觉神经功能障碍引起的。神经营养性角膜炎的特征是角膜敏感性下降或者角膜感觉缺失，伴随更广泛的眼球无知觉，至少包括上眼睑和鼻粘膜。神经营养性角膜炎的严重程度为点状上皮性角膜炎，浅表新生血管的角膜混浊，严重的炎症和上皮脱落，持续的上皮缺损和顽固性角膜溃疡，可发展至穿孔[927]。因为眼不敏感，所以诊断可能会延迟。虽然多种眼部及全身性疾病会引起神经营养性角膜炎，但是最常见的原因是病毒感染，尤其是带状疱疹角膜结膜炎和少见的单纯疱疹性角膜炎。也可能是神经受压迫造成的。目前，三叉神经痛手术治疗后并不少见。

当三叉神经的眼支受到带状疱疹的影响时，眼神经鼻睫支的受累是由鼻根部带状疱疹样的皮疹来预示的，且被认为是眼带状疱疹（HZO）的一个危险因素 [928]。DED 是一个很重要的特征。在一项 HZO 引起的神经营养性角膜炎的研究中，感觉缺失会影响患病侧的角膜，上睑和眉毛以及鼻黏膜，表现为鼻泪反射缺失[255]。会出现弥漫性点状角膜炎和反射性泪液产生的显著下降，后者是由同侧角膜和鼻黏膜分泌驱动的丧失引起的。据推测，对侧较少的反射性流泪和较轻程度的角膜着染是由眨眼频率的降低以及交叉神经支配对侧眼组织泪液分泌的影响而引起的[255]。HZO

的患者没有患神经营养性角膜炎，是与鼻泪反射未受损伤有关。

有人认为营养支持的丧失是神经营养性角膜炎的一个特征。促进角膜上皮增殖、分化和角膜愈合[929]的营养因子由角膜神经和上皮细胞表达，包括神经生长因子（NG）、SP、CGRP、NPY 和胰岛素样生长因子（IGF-1）。TFOS DEWS II 疼痛和感觉报告对其进行了深入的讨论[1224]。

结合 SP 衍生肽的胰岛素样生长因子（IGF-1）让临床治疗神经营养性角膜炎有了希望 [930]，在另一项初步研究中，局部应用小鼠 NGF 对治疗 12 例神经营养性角膜炎患者的角膜和恢复角膜敏感性是有效的 [931]，后来在大样本中重度神经营养性角膜炎患者得到了证实[932]。一项临床试验表明，无论是在欧洲还是在在美国，一种新的人重组神经生长因子（NGF）（hrNGF）滴眼剂对中重度神经营养性角膜炎患者是有效的。

### 9.3.1.5 隐形眼镜的佩戴

隐形眼镜佩戴者可能会有眼部不适，常表现为干燥以及不同程度的角膜感觉减退。TFOS 隐形眼镜不适的专题对这个问题进行了描述[933]，TFOS DEWS II 医源性干眼病报告对其进行了深入的研究。

### 9.3.2 促分泌阻滞

#### 9.3.2.1 副交感神经损伤

在桥小脑角前庭神经鞘瘤的手术过程中对泪腺副交感神经损伤会导致中间神经损伤。第七颅神经损伤相关性突眼可能加重 DED[934]。有报道称影响浅岩大神经的神经鞘瘤或者切除时神经损伤也会导致 DED [935,936]。

#### 9.3.2.2 药物抑制泪腺分泌

有报道称大量全身给药是 DED 发生的危险因素，包括抗抑郁药、抗胆碱药、抗精神病药，解痉药和抗组胺药以及化疗、降压、抗心律失常药、抗甲状腺药、阿片类镇痛药[937,938]。这些药物用于治疗老年人的常见病症，如抑郁症、帕金森病和关节炎。在 2007 至 2008 年间，大约 76% 的 60 岁或以上的美国人使用两种或以上的处方药，37% 使用五种或以上的处方药 [939]。另一项研究表明，使用抗充血剂、抗组胺药和维生素的患者 DED 的发生率较高[940]。此外，可以认为临床试验中报告 DED 的患病率可能被低估了。

TFOS DEWS II 医源性干眼病报告对医源性 DED 进行了充分的描述[1227]。

#### 9.3.2.3 传入和传出共同阻滞

##### 9.3.2.3.1 家族性植物神经功能障碍症

家族性植物神经功能障碍症（Riley-Day 综合征）是一种常染色体隐性遗传疾病，由编码  $\kappa$  B 激酶相关蛋白的基因突变导致[941]。泪腺功能障碍、DED 和角膜损伤是该疾病的主要特征，从出生开始，对疼痛普遍不敏感，并伴随着明显的缺乏情感性和反射性流泪。泪腺颈交感神经和副交感神经以及眼表感觉神经的进行性缺陷会影响小的有髓鞘（A $\delta$ ）和无髓鞘（C）三叉神经的神经元。

### 9.4 其他疾病



### 9.4.1 Meige 综合征: 眼睑痉挛与干眼病

原发性眼睑痉挛是一种疾病，其特点是自发的，过度的，间歇性或持续的眼眶周围肌肉收缩，主要是眼轮匝肌，没有其他神经或眼部原因[942]。在 Meige 综合征中，痉挛还会累及其他面部肌肉，舌头，咽喉和颈部肌肉。眼睑痉挛的原因尚不清楚，但有时可能是药物诱导的或者与脑疾病相关。有一些报告显示，眼睑痉挛和 DED 之间存在一些联系 [943,944]。而且据报道，57%的耐药性 DED 都与 Meige 综合征相关 [945]。在过去，口服精神治疗药物或眼轮匝肌切除术已得到有效地应用[942,946–948]，但是近年来，认为局部注射肉毒杆菌毒素是最有效的治疗方法 [944,947,949]。

### 9.4.2 糖尿病

糖尿病患者饱受 DED 症状之苦。有证据表明，泪膜参数在糖尿病患者中会发生变化，伴随泪膜破裂时间的缩短和泪液分泌的减少[950]。而且，还发现 DED 的体征和症状与周围神经病变的程度以及糖尿病视网膜病变的严重度有关[951]。使糖尿病患者泪液产生减少的因素包括，高血糖引起的泪腺微血管损伤，自主神经病变引起的泪腺神经减少，泪腺组织营养支持的减少以及角膜敏感度下降引起反射性流泪的减少[951]。泪膜稳定性的降低和 TBUT 的缩短很可能是杯状细胞分泌的黏蛋白减少而引起的，杯状细胞密度取决于角膜神经，发现角膜神经减少会降低杯状细胞功能[952]。还与激光原位角膜磨镶术 (LASIK) 后的 DED 有着密切的联系[918]。（也可参见 TFOS DEWS II 生理性别，社会性别和激素报告[1222]）。

### 9.4.3 假性囊膜剥脱综合征

假性囊膜剥脱综合征 (PEX) 是一种基底膜病，随着年龄的增长而发生几率越大，其特点是晶状体囊膜、睫状体、虹膜、小梁网和结膜表面的微纤维团块聚积[953,954]。在 PEX 患者中，Schirmer 试验和泪膜破裂时间均明显低于对照组[955]。结膜单位面积的杯状细胞数量和对照组间没有差异，但是用电子显微镜检查发现，PEX 患者基质中具有典型的剥脱纤维，黏蛋白外层和杯状细胞形态发生了显著的变化[956]。

## 10 蒸发过强型干眼病

### 10.1 前言

如前所述，泪液和眼表高渗透压的形成仅源自对蒸发产生的反应，从这种意义上说，DED 的所有形式均是蒸发过强型的。过强蒸发损失意味着眼表单位面积的蒸发损失率要高于正常范围（在标准房间条件下，对无 DES 的个体的自发眨眼进行测定而得）。

根据 TFOS DEWS 报告[1]，由于泪液蒸发屏障功能的缺失或者眼表润湿性的降低而诱发 EDE，进而分类为眼睑-相关的 EDE 和眼表-相关的 DED。后者是指进入恶性循环的切入点不同，泪液不稳定性会使眨眼间隔出现泪膜破裂（和 OPI <1），引起泪膜高渗透压。其他报告对混合类型 DED 进行了研究，含有一种蒸发性成分，结果参见表 13。

### 10.2 眼睑-相关的蒸发过强型干眼病（先天的 EDE）

### 10.2.1 年龄相关性睑板腺变化

人们普遍认为，睑板腺腺泡是随着年龄的增加而丢失的。Arita 对睑板腺的丢失进行了研究，采用非接触式红外线睑板腺成像分析仪，研究对象为 236 名年龄在 4 和 98 岁之间的健康志愿者[957]。腺体丢失可用一只眼的上下睑板腺分级合计评分表示。年龄小于 20 岁的男性或女性的睑板腺没有发生变化，之后随着年龄的增长，睑板腺的丢失就越明显，睑板腺的缺失在性别之间没有统计学意义。Den 等[958]报告称，40 岁后，睑板腺丢失度评分变得乐观，Mathers 等[763]也得到了相似的结果，此外，他还发现了睑脂性状的变化与阻塞性 MGD 一致。

表 13 干眼病的混合亚型

亚型	实例
泪腺病理导致的器质性 ADDE，伴发一种器质性 MGD-相关的 EDE	Sjögren 综合征
同时出现一种器质性 ADDE，MGD-相关性 EDE 和继发于眼表疾病的 EDE。	GVHD 或者不同程度的其他类型瘢痕性结膜炎。泪腺导管阻塞，瘢痕性 MGD 和继发于原发性系统性疾病的眼表疾病。
具有功能性 EDE 的器质性 ADDE	在严重的 ADDE 中，会出现缺陷型 TFLL 蔓延和功能性 EDE。
具有功能性 ADDE 的器质性 EDE	当 DED 严重时，角膜敏感度下降。据推测，在 EDE 中，角膜敏感度下降会导致泪腺代偿性感觉驱动的丧失和一种功能型水液缺乏状态。
ADDE 演变至 EDE	当眨眼间隔期间出现泪膜破裂时，角膜在泪膜破裂处出现过度蒸发。因此，据推测任何足够严重的 ADDE 会转化为一种 EDE。泪腺产生的泪液蛋白应该处于正常水平。

Villani 等[390]，采用 OCT 对 100 例年龄为 20–83 岁的无症状受试者进行了研究，结果表明随着年龄的增长，腺泡数量减少，腺泡直径变小，分泌反射增加和腺泡壁变化较大，男性和女性睑板腺的变化相似，并且睑板腺开口大小没有发生变化。与 Arita 等的研究结果（采用睑板腺成像分析仪从 20 岁起受试者进行了睑板腺丢失研究而得的结果）相比，50 和 60 岁受试者睑板腺的变化最明显[959]。Obata 等[624]所做的组织病理学研究为无腺泡扩张的腺泡萎缩的发生提供了支持，这与阻塞性疾病的结果不同。

这样的研究表明，随着年龄的增长，睑板腺腺泡丢失可能一方面是原发性，与年龄有关，非阻塞性腺泡萎缩引起，另一方面是由阻塞性 MGD 引起。这与 Nien 等的研究结果[960]一致，在细胞水平上，50 岁以上受试者中睑脂细胞分化减少，细胞周期缩短，伴随脂肪合成因子，过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR  $\gamma$ ) 的表达降低。另外，睑脂极性和中性脂质成分会发生已知的与年龄有关的变化[627]。该文还报告说，男性和女性的衰老也伴随着明显增加的眼睑红斑、毛细血管扩张、皮屑、角质化、不规则的后睑缘、睑板腺开口化生以及睑板腺分泌物混浊。随着老化，睑脂排出减少，而单纯的萎缩和阻塞性 MGD 可能会

为其提供依据。

### 10.2.2 性激素对睑板腺功能的影响

睑板腺功能会受到性激素的强烈影响，特别是雄激素。简而言之，雄激素刺激睑板腺脂质的合成和分泌，抑制睑板腺角化相关基因的表达[36,49,653,961,962]。相反，缺乏雄激素作用的情况，比如年龄增长、Sjögren 综合征、抗雄激素治疗和雄激素完全不敏感综合征，均与 MGD，睑脂脂质成分的改变以及泪膜稳定性的下降有关[36,622,623,628]。性激素和其他激素对睑板腺功能和疾病的影响在 TFOS DEWS II 生物性别，社会性别和激素报告[1222]中有详细的描述。

### 10.2.3 睑板腺功能障碍

术语‘睑板腺功能障碍’(MGD)是 Korb 和 Henriquez 在 1981 年提出的，已经使用了好多年，用于确定 EDE 最常见的病因以及区别 EDE 与其他睑板腺疾病[963,964]。睑板腺功能障碍在文献中也有描述，为特征明确的疾病提供一种比较方便的标签。在最早阶段，功能性障碍会影响睑板腺油脂向睑缘的运送，但是在临床上，这是一种疾病状态，与腺体的病理改变有关，这可能是不可逆转的。术语阻塞性 MGD 是由 Mathers 提出的 [965]。Blackie 和 Korb 综述了 MGD 的历史背景和概念以及 MGD 与其他形式睑缘炎的关系[184]。

#### 10.2.3.1 高睑脂排出状态- 睑板腺皮脂溢

MGD 进一步分类为脂质高排出状态和脂质低排出状态(图 12)。高排出状态的患病率还没有报告，但它可能是罕见的。这被称为睑板腺皮脂溢 [966]，与脂溢性皮炎和红斑痤疮有关。用手挤压患者腺体产生大量睑脂，然后据此进行诊断，推断这是一种睑板腺高分泌状态，这只是一种假设，有待确认。在睑板腺皮脂溢患者中，证实高量表达的情况持续一段时间是非常重要的。目前，还没有可靠的方法来评估睑板腺分泌率，但在一组 DED (伴随高分泌 MGD 和睑缘炎)患者中，TFLL 厚度明显增加 [967]。高分泌 MGD 和 DED 的因果关系尚不确定。

#### 10.2.3.2 低睑脂排出状态- 阻塞性睑板腺功能障碍

MGD 是低睑脂排出的最常见原因，主要是阻塞

性疾病。阻塞性 MGD 是 EDE 的最常见原因 [37,180,968]，总体来说，认为与 MGD 相关的 EDE 是 DED 最常见的形式 [36,376,506,969,970,1066,1211,1212]。近年来，TFOS MGD 专题中对其进行了定义并可能做了详细描述，如下[36,506,970]:“**睑板腺功能障碍 (MGD) 是一种慢性弥漫性睑板腺异常，通常以睑板腺终末导管的阻塞和/或睑板腺分泌物质或量的改变为特征。常引起泪膜异常，眼部刺激症状，可导致眼表炎症及损伤**”。

MGD 可能是原发或继发。原发性 MGD 是自发出现，且无已知的并发症。其患病率随年龄增长而增加。继发性 MGD 与以下情况相关，例如眼睑松弛 [971]和纹眼线[544]。特别是，MGD 通常伴随某些皮肤病如红斑痤疮，特应性和脂溢性皮炎、银屑病、鱼鳞病[966,972]可能是由于眼睑和眼表炎症性疾病以及化学物质诱导的,包括局部治疗青光眼的含有苯扎氯铵的外用药物。Baudouin 等对 MGD 促成 DED 并被放大的方式进行了综述[385]。

MGD 分为瘢痕性和非瘢痕性[37]。

#### 10.2.3.2.1 瘢痕性 MGD

在原发性的瘢痕性 MGD 中，导管阻塞是由终末导管的伸长、拉伸和狭窄引起的，睑板腺开口和相关导管从皮肤黏膜交界处前面的部位被拉向睑缘部结膜黏膜。当这种情况发生时，受影响的终末导管变为水平走行，眼睑游离缘咬合黏膜上可见一特征性隆起的脊，这表明被拖的终端导管是暴露在薄粘膜上皮细胞下的[37]。原发的瘢痕性 MGD 可能会影响同一眼睑中散在的非瘢痕性 MGD 腺体。瘢痕性 MGD 可能没有阻塞 MGD 常见，但是其发生的频率并没有被证实。

继发的瘢痕性 MGD 是由结膜瘢痕引起的，发生在瘢痕性结膜病中。也可能伴随红斑痤疮和春季卡他性结膜炎。这个过程比原发疾病更广泛，睑板腺开口和导管被牵拉进睑板粘液中，在严重的瘢痕性疾病中，它们是肉眼不可见的，因为它们被吸收到了疤痕组织中。在原发性和继发性疾病中，甚至在早期阶段导管仍然是未堵塞的，一旦开口被拖到粘膜内，然后至泪河区，腺体就无法将油层排出至泪膜表面上。随着严重程度增加，这种过程会导致导管阻塞。尚未对瘢痕性 MGD 进行组织学研究，从临床病理研究中可以获取到信息，尤其是针对开口，导管和腺体的研究。小组委员会建议对此进行深入的研究。

# MGD 病因

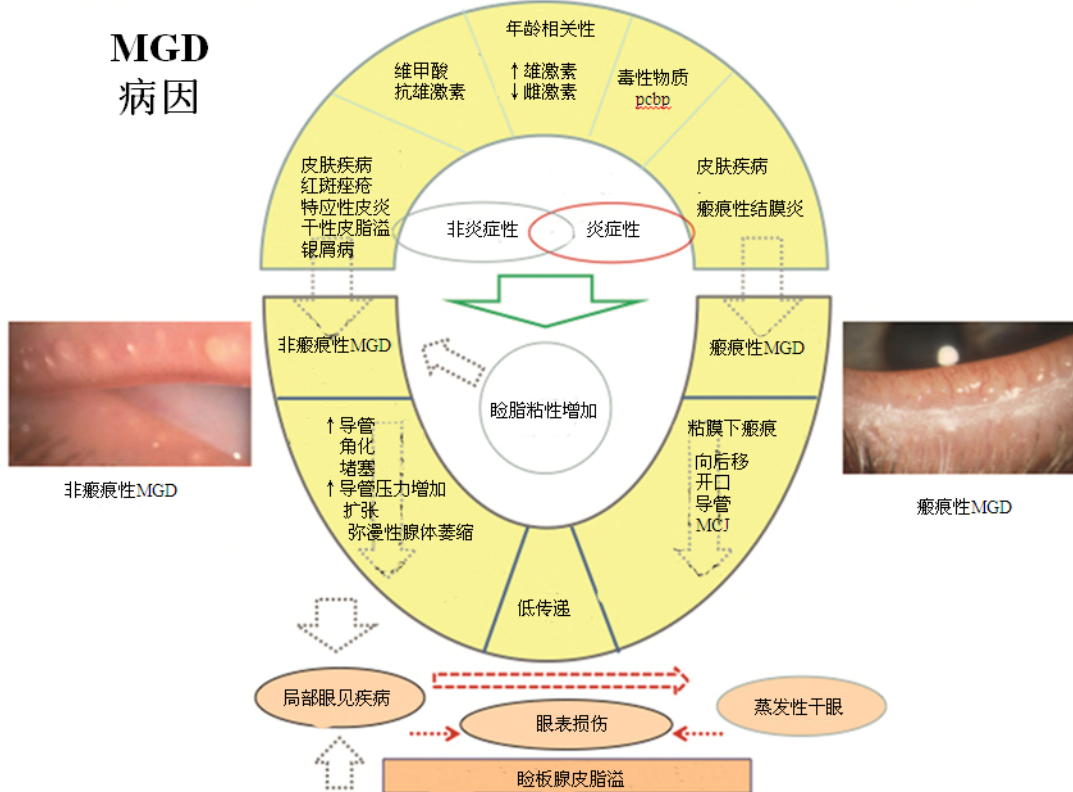


图 12 示意图显示，睑板腺功能障碍的病因和发病机制 (MGD)。虽然许多机制尚不清楚，但是本示意图总结了现有的观点。示意图的上部分说明了两种类型的导致睑板腺脂质排出量减少的 MGD 病因，瘢痕和非瘢痕性 MGD。随着年龄的增长，睑板腺缺失增加，尤其是 50 后岁，与原发 MGD 的发作有关。生物可利用的雄激素的下降可能会导致这些反应。在青年组中，用顺式维生素 A 酸治疗寻常性痤疮，可导致腺体萎缩和 MGD，而在老年组，雄激素受体不敏感或阻滞可能导致 MGD 的体征。多氯化联苯可能会引起全身性疾病，包括 MGD 样症状。某些皮肤疾病与 MGD 密切相关。一般来说，酒糟鼻，过敏性皮炎，干性皮脂溢和银屑病与非瘢痕性 MGD 有关，而瘢痕性结膜疾病，比如沙眼、多形红斑和天疱疮会导致瘢痕性 MGD。非瘢痕性 MGD 的一种重要变化是终末端导管的过度角化，导致导管堵塞，导管扩张以及腺体废用性萎缩，然后出现睑板腺开口闭塞。脂质成分的变化使睑脂粘度增加，从而加重堵塞。在受影响的腺体周围发现了炎症改变，而炎症变化的程度有不同的报道，但是睑缘的炎症反应是很常见的。炎症介质和脂质可能会被释放到眼表而引起上皮损伤。在瘢痕性 MGD 中，黏膜下结膜疤痕会将睑板腺开口，终末端导管和后方的皮肤粘膜交界处拖拽至在后睑缘和睑板上，狭窄和移位的导管不能有效地将脂质排出至泪膜脂质层上。睑脂排出量减少以及脂质层的变化会导致泪膜不稳定，蒸发增加，最终发展至蒸发过度型干眼病 (EDE)。低排出 MGD 的症状是由局部眼险疾病本身，眼表损伤的眼险疾病以及 EDE 引起的。在睑板腺皮脂溢中，腺体表达从睑板腺开口释放大量的睑脂，由此引出了高分泌状态的概念。腺体缺失没有阻塞性 MGD 多，睑脂组成出现明显的变化。

### 10.2.3.2.2 非瘢痕性 MGD

在非瘢痕性 MGD 中，终末导管是由角化过度 [494, 625] 以及脱落的导管内层细胞进入管腔形成角化栓的过程而堵塞的 [36,39,973,974]。角化过度过程可能与 MGD 患者睑板腺中角蛋白基因表达的显著增加有关 [505]。而且，导管堵塞很可能是睑板腺脂质化学组成 (或性质) 的变化使睑板腺脂质粘稠度增加引起的，也可能是脂质与细胞角蛋白的蛋白质间的相互作用造成 [183,975]。细胞碎片和脂质粘度增加在导管阻塞过程中所起作用的相对比重尚不清楚。

睑板腺开口位于睑缘皮肤上，虽然最初是在 MCJ 之前 [37]，但是随着年龄的增长，睑板腺开口会位于 MCJ 之后，因为 MCJ 会向前迁移 [454]。这具有治疗意义，因为如果腺体功能可以恢复，则睑板腺开口会固定在油层排出的位置。睑脂的增厚及混浊会阻塞导管和睑板腺开口。堵塞导致继发性、废用性或压迫性腺体萎缩 [494,976,977]，用睑板腺成像分析仪会观察到腺体“缺失” [959]。左右眼的腺体缺失是相似的，上下眼睑的腺体缺失是相关的。但也有部位差异，一些部位的上眼睑腺体缺失比下眼睑腺体缺失程度轻 [978,979]，鼻侧和颞侧的上眼睑腺体缺失比下眼睑腺体缺失严重 [979,980]。腺体缺失与睑板腺分级评分呈正相关，与睑板腺表达、TFLL 厚度以及 TBUT 成负相关 [959,980-983]。在另一项研究报告中，腺体缺失

与 OSDI 症状评分和眼表着染呈正相关 [983]。值得关注的是，符合 MGD 诊断的腺体表达减少，可能不出现睑板腺成像分析仪上的腺体丢失 [980]。(具体内容参见 TFOS DEWS II 泪膜报告)。

非瘢痕性 MGD 通常是一种原发性疾病，50 岁后发生率较高 [626]。非瘢痕性 MGD 具有多个并发症，包括皮肤病如红斑痤疮、脂溢性皮炎、特应性皮炎 [966,972]。此外，用于治疗寻常性痤疮的维甲酸、异维 A 酸使一部分患者的睑板腺萎缩，可伴有 MGD 的特征 [644,648]。

通过生物显微镜，非接触式睑板腺成像分析仪和共聚焦显微镜来观察睑板腺开口和睑板腺腺泡的形态学变化，对非瘢痕性 MGD 进行诊断。睑板腺开口变窄，正常时睑板腺开口周围的环带变得不明显 [37,984]。在严重的疾病中，在睑缘处血管增加和毛细血管扩张阶段，睑板腺开口可能变形，最后形成瘢痕和萎缩。早期阶段的特征包括睑板腺开口被细胞碎片堵塞，以及排出物增厚、混浊或缺失。从组织学上看，据说存在有限性炎症反应 [624,625,978]，但是根据共聚焦显微镜结果，发现重度 MGD 出现周围炎性细胞浸润，浸润表现为高反射信号的圆形小体。一项对照研究发现，与仅采用眼睑清洁和局部无防腐剂人工泪液相比较，联合采用眼睑清洁、局部糖皮质激素、局部无防腐剂人工泪液、局部和口服抗生素的强化治

疗能够减少该圆形小体的数量[985]。在 Sjögren 综合征-相关性 MGD 中还观察到了超反射点[733]。在组织学水平上需要识别这些点。

MGD 的分级方法为 [984,986,1206]: 腺体缺失度评分(睑板腺成像分析法) [959,986,987], 睑缘处油层的蓄积(睑板腺功能测量仪) [186,988] 以及 TFL 的形状、扩散特性和厚度(干涉测量法) [195,989]。越来越多地使用共焦显微镜对细微细节的腺体变化进行量化[390]。

MGD 本身就是一种系统性疾病, 在泪液蒸发不增加的情况下, 能够由眼睑和眼表炎症反应引起的 [376]。但是, 随着疾病的进展, 堵塞的程度和范围会导致睑脂排出至泪膜减少 [36,180]、TFL 缺乏 [190,978] 以及屏障功能丧失 [175]。脂质成分的变化、扩散时间的缩短以及脂质层的不稳定性也在蒸发速率增加过程中起作用, 导致 EDE [195,375,376,965,990,991]。

通过对 MGD 文献的综述, Blackie 和 Korb 强调尽管已经确定了疾病的特征, 但是 MGD 可能常表现为无临床症状, 裂隙灯检查发现睑缘正常 [184]。他们将这种 MGD 称为不典型 MGD (NOMGD), 这在一开始描述 MGD 时就认识到了 [964], 并已经被其他研究者提出来了 [974]。由于没有明显的疾病迹象, 所以必须基于表达分泌物质的变化对其进行诊断。在 60 岁以上的老年男性人口中, 大多数人至少有一个异常 MGD 参数, 例如睑脂质量不典型或可见的眼睑新生血管, 低脂质, 新生血管较少与年龄的增长和 DED 症状有明显的相关性 [992]。

Blackie 等 [184] 强调, 作为惯例, 需要进行睑板腺的测量以发现 NOMGD, 并推荐使用定制表达装置进行标准化测量 [993,994]。这更有利于显示即睑板腺液体分泌的数量的计分 (MGYLS 计分)。有人提出, 在受到干燥应激或其他形式的眼表应激, 如戴隐形眼镜 [964], 或在空调环境中, 在视频显示终端工作时即所谓的“办公室眼” [995-998], DED 症状可能出现在 NOMGD 患者中。

#### 10.2.3.2.3 睑板腺功能障碍中的泪液量

稳定状态下, 使用泪河的量度比如高度、曲率半径和横断面面积来代表泪河的量以及泪液的量和流量 [170], 正如预期的那样, 在 ADDE 中会减少 [172,477,999-1001]。Tung 等的一项研究表明, NSDE 和 SSDE 患者泪河的高度和面积均较对照组减少, 并且与角膜上皮损伤呈负相关 [999]。泪河的高度 < 210  $\mu\text{m}$  的患者, 发生严重的角膜上皮疾病的相对危险率为 4.65 (角膜荧光染色 > 10), 比值比 = 5.59。

据推测, 在与 MGD 相关的、泪腺功能正常的 EDE 中, 泪液流动、泪液量以及泪河大小是由代偿性反应来维持, 由泪腺功能单位驱动 [207]。与上述内容一致, Tung 等表明 BUT 减少的症状性 MGD 患者组和正常对照组的泪河高度值和横断面面积无明显性差异 [999]。在另一项研究中, 得出的结论是泪液产生的增加可能会弥补 MGD 患者的睑板腺缺失 [1002]。

#### 10.2.3.2.4 继发于全身性化学品暴露的 MGD

发生较罕见的全身暴露于多氯化联苯, 摄入受污染的食用油, 会导致慢性疾病, 伴随严重的和广泛的痤疮样皮肤改变、睑板腺皮脂溢、伴随稠厚的排出物及腺体囊肿形成 [633,1003]。

#### 10.2.3.2.5 前部睑缘炎相关性 MGD

睑板腺功能障碍可能与前部睑缘炎同时发生, 特别是当它们都是皮肤病, 比如酒渣鼻的继发表现 [641,966,1004-1006]。眼睑的共生菌是炎症的一种可能来源 [1007], 其脂解酶能够降解睑脂, 改变产生的脂质种类, 如游离脂肪酸对组织具有刺激性 [1008,1009]。McCully 和 Dougherty [1007] 综述了能够诱导炎症的细菌过剩产物, 包括脂多糖 (LPS)、化学诱导剂脂质, 比如来源于不饱和脂肪酸, 活性氧簇的 4-羟基壬烯醛 (HNE) 以及脂源性炎症介质, 比如花生四烯酸, 是前列腺素和白三烯的来源。微生物在 MGD 发病机制中的作用还没有完全明确, 并不是所有的研究都报告了细菌共生种群有增加或细菌分布均匀。最近的一份报告显示, 与对照组相比, 仅有 MGD 患者表达的睑脂和结膜囊中需氧菌 (尤其是表皮葡萄球菌) 和厌氧菌 (特别是痤疮丙酸杆菌) 明显具有较高的培养率以及更复杂的细菌分布 [63], 但是另一项报告表明, 尽管 76% 的 MGD 患者发生了前部睑缘炎, 但是 MGD 患者组和对照组间眼睑或者表达的睑脂培养细菌谱没有差异 [1010]。睑板腺炎相关角膜结膜炎 (MRKC) 中报道, 在年轻的女孩或青春期的女性中, 高于预期发生率的痤疮丙酸杆菌-阳性睑脂培养物可以用来解释其与泡性角膜炎 (通过迟发型超敏反应 (DTH) 机制发挥作用) 间的关系 [1011]。

发生前部睑缘炎的另一个原因是蠕形螨寄生虫, 随着年龄的增长, 会出现在人体体表 [1012-1014]。在毛囊和睫毛毛囊中会发现毛囊脂螨, 在皮脂腺和睑板腺中会发现脂蠕形螨 [1012-1014]。眼睑毛囊蠕形螨的感染表明圆柱皮屑会出现在睫毛底部的周围 [1015], 通过脱落睫毛上存在的螨虫来确认。采用 IVCN [1016] 可以无创地在睑板腺开口观察到螨虫, 但是螨虫在 MGD [1017] 和 DED 中的致病作用尚未确定。Cheng 等 [1018] 综述了相关内容。

#### 10.2.3.2.6 遗传性睑板腺疾病

DED 通常是由睑板腺缺失或腺体弥漫性改变引起的, 与 MGD 的特征不同。

##### 10.2.3.2.6.1 睑板腺发育不全和双行睫

睑板腺可能缺失或者部分缺失, 呈分散状态 [1019], 或者先天性地被另一排睫毛取代 (双行睫)。双行睫也可以发生更广泛的显性遗传综合征即下肢淋巴水肿合并双行睫, 是由叉头相关转录因子 FOXC2 的截断突变导致 [1020]。通过靶向可以破坏 FOXC2 来建立这种疾病的小鼠模型 [1021]。

睑板腺可能在某些罕见的遗传性疾病中受到广泛影响, 比如无汗性外胚层发育不良, 大疱性表皮松懈症和鱼鳞病, 并且在 Turner 综合征中也有报道。

##### 10.2.3.2.6.2 无汗性外胚层发育不良

无汗性外胚层发育不良是一组遗传性疾病, 伴有外胚层皮肤附属器畸形, 比如牙齿、毛发、指甲和腺体包括睑板腺。90% 以上的患者出现眉毛减少、睫毛改变和睑板腺变化。Kaercher 的一系列研究表明, 这样的患者中有 94% 患有 DED 症状 [1006], 采用睑板腺成像分析仪检测, 发现睑板腺变化是最可靠的胚层发育不良眼部症状。睑板腺上皮细胞很可能会受到遗传缺陷的直接影响, 腺体和导管也会被广泛地影响。

先天性缺指 (手指或者脚趾), 外胚层发育不良



和唇腭裂（唇裂和腭裂或悬雍垂）-（EEC）的综合征，是由突变 p63 基因 DNA 结合片段（在胚胎发育的过程中，调控转录因子的活性）突变引起的，与分层上皮中的干细胞分化有关。它可能是散发的或为常染色体显性遗传疾病，伴有不同表型的表达和外显率。Di Iorio 等对该疾病进行综述[1022]，发现几乎 100% 的人睑板腺缺失和 60% 的人房水分泌减少。有报道称，59% 至 100% 的病例出现泪道阻塞（包括泪小点和/或泪小管的缺失，狭窄或闭塞）。在 Di Iorio 一系列研究中有 60.9% 的患者因角膜缘干细胞缺失，引起密集新生血管性角膜病变，造成视觉损伤。

#### 10.2.3.2.6.3 大疱性表皮松解症

EB 是一种基因决定的大疱性皮肤粘膜疾病，其特点是皮肤在受到摩擦或轻度机械损伤后出现脆性和破裂[1023,1024]。眼部受累程度一般与皮肤情况相似，包括复发性角膜和结膜糜烂和疤痕，以及就结膜而言，睑球粘连。角膜和结膜反复起泡会导致角膜擦伤，点状角膜病变、睑球粘连、睑外翻、睑内翻、角膜瘢痕，视力下降甚至失明[1025-1028]。Tong 等[1029]报道称，眼部并发症在显性的营养不良性 EB（DDEB）中发生率为 4%，在最常见和轻度的单纯性 EB 中发生率为 12%，在交界性 EB 中发生率为 40%，以及在重度的隐性的营养不良性 EB（RDEB）发生率为 51%。在这些疾病中，JEB 和 RDEB 不如 DDEB 常见，更不如 EBS 常见。

突变产生的 EB 亚型，会影响在真皮表皮交界和黏膜等效区功能的完整性，是根据水泡形成的超微结构水平来确定的。在最常见的亚型即 EBS 中，上皮细胞的基底层内出现分裂，比隐性亚型（在锚纤维水平出现分裂）中瘢痕形成的可能性小[1030]。在 JEB 中，在半桥粒复合物透明层中发生分裂，导致有缺陷的上皮附着。一种形式的 JEB（JEB Herlitz）会导致在婴儿期发生广泛的疾病和死亡[1031]。

EB 儿童眼睑异常的发生率，是建立在过去的回顾性研究上[1030]，并局限于研究有无‘睑缘炎’[1032,1033]。据报道，EB 儿童眼睑异常的发生率为 0.37% 到 17.65% 不等，这取决于 EB 亚型[1034]。在来源于 Great Ormond St. London 的一项大型前瞻性研究中。Jones 等[1030]指出国家 EB 联合会报告睑缘炎是不常见的，RDEB 反常型中发生率最高，严重的普遍的 RDEB（约 18%）和 JEB 亚型（6%–7%）[1034]。相反，Jones 等[1030]报道称，EB 所有亚型中 MGD 的发生率较高，且多种类型 MGD 的发生率高，严重程度大，尤其是 RDEB 和 JEB。本研究中，基于睑板腺开口堵塞和覆盖、睑缘毛细血管扩张、睑缘圆钝和皮肤粘膜交界后移对 MGD 进行诊断。因为眼睑操作相关的问题，不可能在本组患者中进行腺体表达或睑板腺成像分析。研究者无法确定 MGD 是否是原发或是继发于 EB 相关的眼表疾病，但是他们强调一旦确定了，通过眼睑-和 DED-相关机制以及自身处理，会对眼表疾病的发生率和严重程度产生影响。

#### 10.2.3.2.6.4 毛囊性鱼鳞病、脱发、畏光综合征

毛囊性鱼鳞病、脱发、畏光综合征 (IFAP) 是一种罕见的与 X 染色体连锁隐性基因遗传疾病，其特点是非瘢痕性无发、没有眉毛和睫毛，新生儿期发病畏光和全身皮肤毛囊角化过度。它是一种脂质代谢遗传

性疾病。疾病的严重程度从轻微的皮肤病至多种皮肤外表现的严重的变异（大脑异常，发育迟缓，外胚层发育不良、骨骼畸形[1035]）。

IFAP 中典型的皮肤表现为‘刺状’、泡状突起物、使受影响的皮肤具有肉豆蔻磨碎的感觉。角化过度有时发生在手肘、膝盖和手指背侧，但是并不影响手掌和脚掌、牙齿、指甲和汗腺[1035,1036]。缺乏毛发和皮脂腺 [1036-1039] 表明不能形成毛囊皮脂腺单位，Eramo 报道，一患病男孩，年龄 3 岁，其睑板腺堵塞和睑板腺间隔不规则，表明发生了 MGD 或者睑板腺相关疾病[1036]。这种睑板腺是否存在尚不确定，值得进行深入的研究。该患者腿部皮肤组织病理显示，所有毛囊管腔中央只含有角化的碎片，没有皮脂腺或正常毛发，汗腺发达，轻度单核血管浸润。女性携带者可能失显或呈现很少特征。

畏光，很可能是由于角膜炎引起的，可能受 MGD 的影响。点状上皮糜烂、血管翳、进行性角膜新生血管及间质混浊可能会导致严重的视力丧失 [1038]。

IFAP 是由基因突变引起的，即 MBTPS2（膜结合的转录因子肽酶，位点 2（S1P），位于染色体 Xp22.1）[1040]，参与脂质生物合成的调节。Oeffner 等证实临床严重程度与肽酶活性突变的基因型/表型间具有相关性[1041]。本报告在其他部分（4.3 部分）对其也有讨论，蛋白酶 S2P 和 SIP 共同作用以激活 SREBP 转录因子，并以大范围的参与胆固醇和脂肪酸代谢的基因为目标。这与不能形成毛囊皮脂腺而对睑板腺有明显的影

响是一致的。脱发性棘状毛囊角化病 (KFSD) 也是 X 染色体连锁隐性基因遗传，由 MBTPS2 突变造成的一种相关性疾病[1041,1042]。和 IFAP 一样，KFSD 临床症状表现为毛囊性鱼鳞病、脱发及畏光，但与脱发不一样的是，它发病较晚，斑片状分布较大。毛囊是在后期发生萎缩和形成瘢痕，瘢痕性脱发与 IFAP 的无瘢痕性脱发截然不同。而且，手掌、脚掌和手指背侧的角化过度在 KFSD 中发生，但是不在 IFAP 中发生 [1035]。Fong 等 [1035] 报道称，IFAP 和 KSFD 的临床特征和分子特征的重叠具有相同之处。

### 10.3 睑裂疾病，协调性和动力学

眼睑闭合不全[544]是新报道的夜间突眼的一种形式，是指睡眠期间眼睑不能完全闭合来隔绝眼表空气，可能醒来后立即出现症状，使用透射仪压在闭合的眼睑上进行“光试验”对其进行诊断。在 2 级研究中，阳性光试验与醒后症状之间有很强的相关性。

如上所述，眨眼过程中，某种程度的眼睑闭合不全在正常受试者中是比较常见的 [343,409]。在正常受试者中，向上看时会出现眼表暴露和蒸发增加[288]，在工作场所中处理放在高架子上的货物时，需要集中注意力以及当打台球时，瞄准目标，头部向下倾斜，眼球达最大仰角，此时都会发生 DES。眼球仰角增大，靠近角膜缘可能也会影响泪液扩散，造成局部干燥和陷凹的形成[1043,1044]。

眼睑闭合不全或眼睑畸形，会导致眼表暴露增加和泪膜功能不良，是由第 VII 颅神经麻痹（突眼）或者眼睑手术后眼干燥引起[1045]。令人感兴趣的是第



VII 颅神经麻痹和 MGD 形成的关系[1046-1048]，其机制值得进一步研究。Wan 等表示，第 VII 颅神经麻痹的持续时间和严重程度与 MGD 的发生和发展[1048]具有明显的相关性。第 VII 颅神经麻痹的所有组的泪膜破裂时间缩短。

睑裂宽度变大或眼球突出会使泪膜蒸发加速[1049]以及眼部干燥和泪液高渗透压。在 Graves' 眼眶病中，眼球突出对眼表的影响是通过眼睑退缩、眼睑迟滞、眨眼不全或眼睑闭合不全以及眼球运动受限的共同作用而造成的，每一种症状都可能会累及泪液扩散[197]。Kim 等发现，在 Graves' 眼眶病中，睑板腺缺失的增加与泪膜破裂时间 (TBUT) 的缩短，眼球突出程度以及睑裂高度有关 [1050]。眼部假体[1051]的使用也会增加腺体脱落，还伴随眼睑松弛 [1052]、DED 症状 (包括 Schirmer 得分减少、泪膜破裂时间缩短、角膜着色增加[971])。由此得出，这些疾病间的症状是相同的，并提出腺体丢失可能是眨眼不完全或者不完美致使睑脂停滞而引起的。还有一个可能因素是泪膜高渗透压和泪河顶部 (接近终末睑板腺导管) 的炎性介质的作用[451]。

### 10.3.1 其他的眨眼相关性疾病

眨眼频率的减少可能是帕金森氏疾病和进行性眼肌麻痹中 DED 的基础[1053]，此外，泪液的扩散受到眨眼动作的改变和眼球运动减弱的影响。帕金森氏疾病的其他影响因素包括睑脂排出减少，自主神经失调导致的反射性流泪减少[1054] 以及可能的泪腺和睑板腺雄激素缺乏的影响[1055]。

## 10.4 眼表相关的蒸发过强型干眼病

### 10.4.1 过敏性眼病

眼部过敏包括各种临床类型 (即季节性过敏性结膜炎-SAC、常年性过敏性结膜炎-PAC、春季卡他性结膜炎-VKC 和特应性角结膜炎-AKC)，从轻度至重度甚至威胁视力的眼部疾病。

与 DED 不一样，虽然过敏性眼部疾病的病理生理主要与 Th2 淋巴细胞的机制有关，但是这些症状可能具有一些相同的临床特征和生化特征。

因此：

- 在每种过敏类型中，结膜充血或发炎、角膜上皮细胞和受影响的角膜神经可能受损；泪膜含有很多的炎性细胞因子、介质和神经介质，可以诱发和维持慢性炎症。据报道，MGD 是过敏性眼部疾病[1056]的一个特征，也可能是导致 DED 的一种来源。严重过敏性疾病比较常见的结果是纤维化和瘢痕形成，比如特应性角结膜炎 (AKC) 和春季卡他性结膜炎 (VKC)，是长期炎症引起的。
- 已经在眼部过敏和 DED 部分描述了黏膜对非特异性环境刺激的高反应性。春季卡他性结膜炎 (VKC) 患者对非特异性、非过敏性刺激表现出高反应，比如组胺、空气污染或其他环境因素[1057-1060]。类似地，不论是实验性 DED 模型还是人 DED，眼表损伤的症状是由氧化应激或者通常受到的环境因素 (比如空调和灰尘) 或者污染 (比如烟 [772,1061]) 引起

[767,770,772]。

- 过敏和 DED 对外用抗炎药物，比如类固醇和环孢素具有良好的反应。人工泪液 (通常用于 DED 患者)，在临床上，可改善所有种类的眼部过敏症状[1,770,1062,1063]。
- 这两种疾病的发展均对生活质量有负面的影响。特别是，在每种疾病的严重类型中，不适感逐渐增加伴视觉功能减退，特别是在执行需要持续关注的视觉任务时 (例如驾驶、阅读、计算机工作和学习)。

相比之下，眼部过敏和 DED，代表了两种不同的临床病症，具有不同的免疫细胞，与其致病机制和不同组织病理学 (例如，在过敏反应中，杯状细胞增加[1064]和 DED[434]中杯状细胞减少有关)。眼部过敏多发生在青少年时期，而 DED 在过敏症状和体征普遍消失的老年人中更常见。它们的症状也不同，特别是过敏性患者会有瘙痒、畏光症状和 DED 患者会有砂砾感和异物感。

剧烈瘙痒和畏光是春季卡他性结膜炎 (VKC) 的典型症状，是过敏性眼部疾病持续和主要的症状 [1065]。虽然有时候会被确定为 DED 的症状，但是其发生强度和部位尚不清楚。DED 症状是否是继发于其他类型的睑缘炎而不是 DED 本身产生的症状值得关注。

弥漫性点状角膜炎或者盾形溃疡中角膜的累及是严重过敏疾病的典型症状。相反，DED 的荧光素着染模式不同，包括累及睑裂和大部分暴露的眼表 [74,1066]。

一些炎症的生物标记物可能在 DED 和过敏性眼部疾病中都比较常见，但嗜酸性粒细胞、嗜酸性粒细胞衍生物和肥大细胞是过敏性眼部疾病的典型表现 [543,1067,1068]。患者没有这些眼表症状不能确诊为过敏性眼部疾病，但是有这些表现也不能排除是 DED。具有过敏生物标志物的患者的泪膜破裂时间缩短，则可确定这两种疾病均存在[1069]。有少数的临床情况，比如多囊卵巢的年轻女性表现出两种疾病的特征[1070]。虽然这种机制尚未建立，但是很可能性激素与胰岛素抵抗也起到一定的作用 (参见 TFOS DEWS II 生理性别，社会性别和激素报告)。

过敏性眼部疾病和 DED 是不同的临床病症，但二者相同的特征表明免疫、内分泌和神经系统机制间相互作用的复杂性。

### 10.4.2 维生素 A 缺乏症

维生素 A 调节上皮生长，细胞增殖和分化 [1071,1072]。全身性维生素 A 缺乏仍然是许多中低收入国家儿童死亡率和失明的一个重要原因[1073,1074]。在眼部，维生素 A 缺乏会导致干眼病综合征[1075]，其中包括夜盲症[1076]、结膜干燥[1077]、Bitot 氏斑 [1078-1080]、角膜干燥 [1081] 和角膜软化[1077]。确认了两种类型的 DED，二者可能同时发生。一种是由于眼表润湿性不足引起，另一种是由泪腺功能不全引起[1082]。润湿不良是由眼表有缺陷的上皮糖被，然后是杯状细胞的损失，最后是眼表化生和上皮角化导致的。矛盾的是，目前，在发达国家，肥胖减肥手

术后,降低了维生素 A 从小肠的吸收,所以干眼病综合征也可能会发生[659]。

在动物模型中,维生素 A 缺乏会诱导上皮角化和鳞状上皮化生(伴随 Bitot 氏斑的形成)[1083,1084]以及结膜杯状细胞密度的明显降低[1077,1083,1085]。维生素 A 是参与糖缀合物的合成以及眼表上皮粘蛋白的糖基化[1086,1087]。有证据证明维生素 A 缺乏时,粘蛋白合成异常。在大鼠模型中,膜相关粘蛋白 rMUC4 mRNA 和分泌粘性蛋白 rMUC5AC mRNA 在维生素 A 缺乏的动物中未检测到[1088]。在人结膜上皮细胞中,视黄酸通过分泌型磷脂酶 A2 IIA 族的作用,参与 MUC16 的上调[1089]。此外,在原发性人角膜缘上皮细胞培养模型中,视黄酸以剂量依赖的方式,刺激 MUC1、MUC4 和 MUC16 表达以及改善糖被屏障功能[1090]。视黄酸也会破坏睑板腺。请参考 TFOS DEWS II 医源性干眼病报告[1227]。

#### 10.4.3 短泪膜破裂时间干眼病

所谓短暂的泪膜破裂时间 DED (SBUDE) 是一种荧光素泪膜破裂时间 $\leq 5s$ 的 DED 系统性疾病,在泪液分泌和泪液清除以及睑板腺功能正常情况下发生,与上皮细胞损伤无关[1069]。症状包括干燥、眼疲劳、视物模糊、对生活质量(QoL)影响很大。

在 Yamamoto 等的研究中,发现“点型”破裂(= 0 s)的患者中,女性比男性受影响更普遍(比值 3:1),女性在 60 岁发病率最高,男性在 20 岁发生率最高[1091]。在日本,SBUDE 是在工作场所中出现的一种比较常见的 DED 类型。在大阪,对长期从事 VDT 作业的办公室工作人员进行了研究,招募的 303 例患者中有 244 例(80.5%)被诊断为 SBUDE[1092],症状非常明显[165],伴有功能性视力下降[298],生活质量(QoL)[1093, 1094]以及工作效率降低[442]。对其进行证实很重要。

SBUDE 的机制尚未明确,但是目前的研究表明它是由眼表润湿不足而促发。在一项研究中,比较了 SBUDE 或者 ADDE 组患者与正常对照组,各组患者的荧光素泪膜破裂时间 $\leq 5s$ ,排除了 MGD[425]。Schirmer 检查值和活体染色评分在 SBUDE 组受试者和健康对照组间没有显著性差异。试验组受试者中 MUC1 和 MUC16 表达的 mRNA 比对照组显著性降低,但两试验组患者之间无显著差异,表明润湿性丧失很可能在各组间起到了相似的作用。奇怪的是,结膜印迹细胞学检查显示,3 组间的杯状细胞密度或鳞状细胞化生水平无显著性差异。已经证实泪膜脂质层在破裂之前是正常的,这就表明泪膜破裂不是由泪液脂质缺乏引起的。没有明显眼表着染时症状的产生原因也很让人感兴趣,目前,推测这与泪膜破裂处导致的表面高渗透压相关。

在一项 96 位长期从事 VDT 作业的日本办公室工作人员的研究中,确定的和疑似的 DED 患病率分别为 9%和 57%。确定 DED 的 VDT 从业者泪液中 MUC5AC 的平均浓度比没有 DED 的 VDT 从业者泪液中 MUC5AC 的平均浓度低,工作时间更长的组别受试者泪液中 MUC5AC 的平均浓度较低[1095]。而且,症状性眼疲劳受试者中的 MUC5AC 浓度比没有症状的受试者低[1095]。同时,这些结果表明长期从

事 VDT 作业的环境会导致粘蛋白表达发生变化,降低眼表润湿性,促进该群体 DED 症状的形成。SBUDE 中泪膜破裂的类型就是所谓的‘点’或‘窝’类型,正在进行中的研究旨在探索这些类型是否与表面黏蛋白缺乏症有关[178]。所谓的‘线’和‘面’的破裂类型与 ADDE 有关,‘线’破裂出现在轻中度 ADDE,‘面’破裂出现在重度 ADDE 中。

在治疗 SBUDE 中取得了一定的成效,外用二尿嘧啶核苷钠盐是一种嘌呤能受体激动剂,能刺激结膜水分和凝胶黏蛋白的产生[1096],据报道,瑞巴匹特能增加杯状细胞密度,也能促进凝胶黏蛋白产生[1097,1098]。这两种药物均能使膜相关粘蛋白表达增加。(参考 TFOS DEWS II 管理和治疗报告,以获取更多的信息[1228])。

#### 10.4.4 局部药物引起的眼表疾病

(参见 TFOS DEWS II 医源性干眼病报告[1227])

### 11 摘要和建议

小组委员会已经回顾了眼表生理是怎样受 DED 的影响,以及眼表生理是怎样影响 DED 的发生和发展的。关于人泪腺分泌调节的信息很多,但关于睑板腺、表面上皮细胞和杯状细胞调控的信息很少。需要建立在体内测定其分泌性能的方法。

角膜前泪膜的结构和功能仍受到密切地关注。目前,有一种看法认为,仅泪膜脂质层不能成为水分流失的主要屏障,其主要作用是稳定扩散的泪膜。虽然如此,仍然认为脂质层的缺乏和不稳定性增强了水分的流失足以形成眼表高渗透压(具有重要的临床意义)以及促进 DED 中的眼表损伤。

TFLL 深部是否有水液,正如 Wolff 所提出的,这个问题仍待讨论。临床观察表明,在眨眼睛开时,液体从初生泪膜进入泪河内,比角膜前泪膜本身更加湿润,似乎很可能水层仍保存在 TFLL 和下方的粘膜水层之间,表现为明显的凝胶状。粘膜水层在眨眼时保存在角膜中,主要来源于上睑结膜,可能与覆盖在暴露的球结膜上的水层(来源于球结膜和睑结膜)不同。这可能与 SLK 相关。在健康的眼睛中,泪河引起的变薄区会在不同的注视眼位被印记在角膜前泪膜中,伴随泪液不稳定,影响其完整性。应当在 DES 患者和 DED 患者的健康眼对这种现象进行深入的研究。

据推测,睑缘结膜着染的生理线,称为 Marx 线,是由泪河顶部的高渗透压区域造成的。增加上皮细胞(假设在这个部位)的渗透性,使促炎性蛋白进入终末端睑板腺导管,这就解释了随着年龄的增长,Marx 线前移与 MGD 发生之间的关系。这个部位的糖被组成(表达的粘蛋白和半乳糖凝集素-3)和人类样本的 1 层紧密连接组成值得研究。使用荧光葡聚糖对上皮细胞的渗透性进行研究。

不完全眨眼在正常和干燥眼中并不少见,但却更多地发生在 DED 中。由于不完全眨眼对蒸发损失有影响,所以其对 DED 机制是很重要的。在 DED 中,部分眨眼也可能导致眼球下部发生点状上皮病变。

通过眨眼,泪膜遍布于眼表,但是眼部运动也促使其在周边角膜和球结膜上沉积。眼球和上或下眼睑

刷区的剪切活动很可能是不同的, 眨眼时对上眼睑刷的摩擦增加, 向下注视时向下眼睑刷的摩擦增加, 平视运动时会有其他影响。这可能就解释了LWE是怎样影响上下睑缘的, 眨眼时摩擦在上眼睑中间区(线速度偏移是最大的)是最大的。

边界润滑和流体润滑的物理概念被有效地应用于眼睑和眼球运动的动力学。近来, 对一种新的来源于角膜和结膜上皮细胞的边界润滑剂即润滑素进行了描述, 而且这个边界润滑剂可能在DED中具有重要的作用。在不同类型的DED中, 水性泪液的缺乏和眼表润滑的损失可能解释了DED中发生的点状上皮病变、SLK、丝状角膜炎和LWE以及与该疾病有关的症状。这也解释了为什么DED中会出现眼睑沉重以及醒来时睁眼困难的症状。

上皮细胞的糖被是表面上皮细胞顶端膜的一个重要组成部分, 其分子组成不是很清楚。它使眼表具有润湿性, 这说明它具有润滑作用及屏障功能。细胞间的紧密连接对这个屏障功能的影响也很清楚。由于上皮细胞连续不断地更新以及旧细胞的成熟和死亡, 这层细胞的完整性和屏障功能就丧失了。眨眼过程中, 眼睑和眼球之间的摩擦力很可能参与脱落的过程。据说, 虽然DED中上皮脱落会增加, 但是脱落率似乎还没有被正式地测定。据推测, 预脱落细胞屏障功能的丧失会引起正常角膜和结膜上皮细胞低水平的点状着染。点0.125%的荧光素后, 大约17%的正常角膜表现出一定程度的点状着染, 据推测, 一段时间后, 所有角膜也都会出现点状着染。这种点状着染出现的时间值得进一步研究。我们建议在临床试验中, 没有着染不应该作为正常的默认值。因为着染取决于滴入的染色剂浓度和判断时间, 所以评分方法应当标准化(参见TFOS DEWS II 诊断方法学报告[1225])。

眼表模型研究表明, 健康眼的泪河泪液渗透压略低于暴露眼表的渗透压, 在DED中这种差异随着泪河泪液渗透压的升高而变大。进一步推测, 在DED中, 由蒸发丢失造成的高渗透压波动, 由泪膜破裂源开始播散达到高峰, 在眼表造成严重的病理和症状后果, 这是不能被泪河样本充分反映的。眨眼期间破裂发生的越早, 则暴露于高渗透压的时间越长。在专科门诊中, 我们建议在DED患者中常规使用眼部保护指数, 作为衡量这一危险的标准。泪河样本中较高的渗透压表明了眼表渗透压更高。

小组委员会发现, 越来越多的证据表明眼表组织高渗透压在DED中起着核心的作用, 通过暴露于高渗透性泪液而产生, 特别是泪膜破裂后。同时强调, 委员会认识到预测的角膜表面高渗透压还没有直接测定, 建议优先考虑建立方法来测定睑裂区内组织水平的渗透压。

中性粒细胞的防御机制(NETosis)(众所周知, 是其他疾病中黏膜损伤的原因之一, 比如囊性纤维化)可能是DED眼表损伤的原因之一, 上皮脱落的增加、泪膜高渗透压和泪液中核酸酶活性的下降会使这种防御机制增强。脱落的上皮细胞和入侵的中性粒细胞释放DNA到泪液中(eDNA), 该DNA能够单独地或者与其他中性粒细胞来源的成分共同造成眼表损伤。死亡的中性粒细胞可以释放细胞内容物至胞外间隙, 形成粘性的抗菌网络(NETs)。中性粒细胞胞外杀

菌网络由解聚染色体、组蛋白、中性粒细胞弹性蛋白酶和抗菌肽组成, 每种成分都可能会对上皮细胞产生毒性。考虑到在夜间闭眼期间生理情况下, 大量的中性粒细胞在生理上会入侵泪液中, 所以研究中性粒细胞胞外杀菌网络(NETs)与闭眼泪液现象之间的关系似乎很重要。小组委员会建议, 在DED患者眼长时间闭合后立即研究闭眼泪液和结膜印迹细胞学标本。

在TFOS DEWS 报告[1]中, 提出了一种眼表炎症反应恶性循环的概念, 是DED自我延续的基础。证据表明, 泪膜高渗透压会在眼表诱发一种破坏性的炎症级联反应, 从而降低润湿性, 诱导泪膜不稳定性和破裂, 因此增加了泪膜高渗透压。重要的是, 一个已知的DED病因可能会在任何时刻进入恶性循环以参与这个过程(图5)。这段时间以来, 在实验和临床水平上, 已经积累了大量的这个概念的支持性证据, 以及免疫细胞活化和浸润以及参与的炎性介质和蛋白酶的详细资料。进一步的小鼠模型实验证据表明, 眼表炎症的持续时间能够延长DES的患病时间, 并能够使该疾病的临床症状持续存在。因果之间的潜在分离可能部分地解释了文献中报道的一些客观体征和病人症状之间的差异。

任何病因的DED, 泪膜高渗透压是由其中一种或者两种机制共同诱发的。在ADDE中, 泪腺分泌不足, 但是体积减小的泪膜的蒸发速率正常。EDE的高渗透压是由正常功能泪腺泪液的过度蒸发引起的。由于所有类型的DED是由泪膜的水分缺失引起的, 所以诱发的眼表高渗透压会受到环境的强烈影响, 包括环境湿度、气流和温度, 还有眨眼间隔, 睑裂和眼球突出。环境不利时, 也可能引发DED发作或加剧其严重性。从日本办公室人员中观察到的新描述的SBUDE症状阐明了环境的影响。诱发这种类型DED的人体工程学和环境因素有待进一步研究。

显然, 存在许多混合型的DED, 其眼表高渗透压增加是由泪液缺乏和蒸发损失增加会共同导致。参见表13的总结。这种混合类型应当出现在临床试验入选标准和结果的亚组分析中。一旦干眼病严重到足以导致眨眼间隔内泪膜破裂, 则任何类型的DED都会有蒸发过强因素, 因此任何ADDE将会有增发过强因素, 其加速了现有DED蒸发。比较眼部保护指数与蒸发速率和泪液渗透压, 对这种推测进行试验研究, 是很有价值的。

这种混合类型不应掩盖DED的诱发机制。据预测, 在EDE中泪液蛋白、溶菌酶、乳铁蛋白和过氧化物酶的泪液水平保持正常, 但由于泪腺腺泡的破坏, 在ADDE中其上述指标均会下降。应当在这个领域内对这种假设进行试验验证。要求修正后的结论与这些和其他混合型DED相适应。

现有的很多DED模型, 主要是阐明DED的几种病理生理机制, 包括泪腺功能不全、MGD、神经支配障碍、体液机制和环境应激。遗传已被用来探讨影响易感性的因素。这些因素的研究为人DED的诱因提供了启示, 由于家养动物可能患有自发性、自身免疫型的DED, 所以动物以及人类的结果具有临床意义。也为具有挽救视力可能的新药毒理学和药代动力学研究提供了机会。

建立DES和SCP小鼠模型以研究DED的发生和

发展。在这些模型中，发现了一系列细胞因子和趋化因子可以导致眼表损伤，实验模型不同，结果也不同。

模拟 Sjögren 综合征的自身免疫型 DED 模型取决于遗传易感性。在不同的模型中，已经对自身反应 T 细胞、TGF- $\beta$  信号分子或者 Fas-Fas 配体系统的破坏、腺细胞凋亡的诱导、性激素的调控以及人类疾病中自身抗体产生的影响进行了研究。大多数模型中，疾病会随着时间的推移而自发地发展，并达到不同的严重程度。与 DES 和 SCP 模型不同，疾病发作的具体诱因尚不清楚。因此，令人感兴趣的是，使用转基因动物建立 DES 模型以了解疾病的诱发和遗传易感性在不同模型系统中的差异。遗传易感性在人类与年龄有关的 NSDE 中的作用尚未得到充分的研究。

已经建立了 DED 衰老和慢性模型，不同的性别严重程度不同，包括角膜损伤 (C57BL/6) 和杯状细胞密度 (MRL.lpr.B6)，这些差异与人类疾病的关系受到了很大的关注。已经证明辅助性 T 细胞 (Th1 和 Th2) 细胞因子对结膜杯状细胞的形成和维持具有反作用。在 DED 的一种 DES 模型中，Th2 细胞因子即 IL-13 会诱导杯状细胞分化和促进粘液分泌，Th1 细胞因子即 IFN- $\gamma$  会引起杯状细胞缺失。一些模型表明涎腺炎和泪腺炎存在性别偏差。

小组委员会付出了很多努力对 Sjögren 综合征的临床和病理特点进行了比较和对比，因为它会影响泪腺和唾液腺。可以在多个层面上做更多的工作进行研究。新鲜的泪腺组织很稀少，但是应该尽可能地建立泪腺和唾液腺组织（来源于 Sjögren 综合征和 NSDE 特征良好的患者）的尸体标本库以供研究之用。

对于遗传倾向个体，病毒诱导剂在 Sjögren 综合征中的潜在作用有待进一步探讨。当病毒的暴露和感染与 EB 病毒的情况一样常见时，这项工作可能刚开始看起来很令人沮丧，但是保存的血液数据可能是从大量的暴露和未暴露的个体中获取的，所以在流行病学上已经用来研究 EBV（是多发性硬化和 SLE 发生的危险因素）的作用[1099-1101]。可以采用这种方法对 Sjögren 综合征进行研究。

本章节翻译：张红 梁凌毅 吴洁 教授

致谢

小组委员会诚挚地感谢 Jutta Horwath-Winter 审查本报告的关键内容，感谢 Barbara Caffery, Donald Korb 和 Tannin Schmidt 审核 Sjögren 综合征，眨眼和摩擦力部分以及感谢 Maria Markoulli 和 Driss Zoukhri 在手稿准备过程中所做的努力。

参考文献

1. Report of the international dry eye workshop (DEWS). *Ocul Surf* 2007;5:65–204.
2. Dean C, Ito M, Makarenkova HP, Faber SC, Lang RA. Bmp7 regulates branching morphogenesis of the lacrimal gland by promoting mesenchymal proliferation and condensation. *Development* 2004;131:4155–4165.
3. Makarenkova HP, Ito M, Govindarajan V, Faber SC, Sun L, McMahon G, et al. FGF10 is an inducer and Pax6 a competence factor for lacrimal gland development. *Development* 2000;127:2563–2572.
4. Grishina I, Lattes B. A novel Cdk2 interactor is phosphorylated by Cdc7 and associates with components of the replication complexes. *Cell Cycle* 2005;4:1120–1126.
5. Fernandez-Valencia R, Gomez Pellico L. Functional anatomy of the

6. human saccus lacrimalis. *Acta Anat* 1990;139:54–59.
7. Bron AJ. Lacrimal streams: the demonstration of human lacrimal fluid secretion and the lacrimal ductules. *Br J Ophthalmol* 1986;70:241–245.
8. Seifert P, Spitznas M, Koch F, Cusumano A. The architecture of human accessory lacrimal glands. *Ger J Ophthalmol* 1993;2:444–454.
9. Bergmanson JP, Doughty MJ, Blocker Y. The acinar and ductal organisation of the tarsal accessory lacrimal gland of Wolfring in rabbit eyelid. *Exp Eye Res* 1999;68:411–421.
10. Allansmith MR, Kajiyama G, Abelson MB, Simon MA. Plasma cell content of main and accessory lacrimal glands and conjunctiva. *Am J Ophthalmol* 1976;82:819–826.
11. Seifert P, Spitznas M. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) innervation of the human eyelid glands. *Exp Eye Res* 1999;68:685–692.
12. Wiczorek R, Jakobiec FA, Sacks EH, Knowles DM. The immunoarchitecture of the normal human lacrimal gland. Relevancy for understanding pathologic conditions. *Ophthalmology* 1988;95:100–109.
13. Dartt DA. Regulation of tear secretion. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:1–9.
14. Dartt DA. Neural regulation of lacrimal gland secretory processes: relevance in dry eye diseases. *Prog Retin Eye Res* 2009;28:155–177.
15. Knop E, Knop N. The role of eye-associated lymphoid tissue in corneal immune protection. *J Anat* 2005;206:271–285.
16. Dartt DA. Signal transduction and control of lacrimal gland protein secretion: a review. *Curr Eye Res* 1989;8:619–636.
17. Jager K, Wu G, Sel S, Garreis F, Brauer L, Paulsen FP. MUC16 in the lacrimal apparatus. *Histochem Cell Biol* 2007;127:433–438.
18. Jumblatt MM, McKenzie RW, Steele PS, Emberts CG, Jumblatt JE. MUC7 expression in the human lacrimal gland and conjunctiva. *Cornea* 2003;22:41–45.
19. Paulsen F, Langer G, Hoffmann W, Berry M. Human lacrimal gland mucins. *Cell Tissue Res* 2004;316:167–177.
20. Mircheff AK. Lacrimal gland fluid and electrolyte secretion: a review. *Curr Eye Res* 1989;8:607–617.
21. Mircheff AK. Water and electrolyte secretion and fluid modification. In: Albert D, Jakobiec F, editors. *Principles and Practice of Ophthalmology: Basic Sciences*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1994. p. 466–472.
22. Makarenkova HP, Dartt DA. Myoepithelial cells: their origin and function in lacrimal gland morphogenesis, homeostasis, and repair. *Curr Mol Biol Rep* 2015;1:115–123.
23. Leeson TS, Leeson CR. Myoepithelial cells in the exorbital lacrimal and parotid glands of the rat in frozen-etched replicas. *Am J Anat* 1971;132:133–145.
24. Botelho SY. Tears and the lacrimal gland. *Sci Am* 1964;211:78–86.
25. Sibony PA, Walcott B, McKeon C, Jakobiec FA. Vasoactive intestinal polypeptide and the innervation of the human lacrimal gland. *Arch Ophthalmol* 1988;106:1085–1088.
26. Hodges RR, Dartt DA. Regulatory pathways in lacrimal gland epithelium. *Int Rev Cytol* 2003;231:129–196.
27. Gupta A, Heigle T, Pflugfelder SC. Nasolacrimal stimulation of aqueous tear production. *Cornea* 1997;16:645–648.
28. Berthong M. Pathologic changes secondary to radiation. *World J Surg* 1986;10:155–170.
29. Ackermann P, Hetz S, Dieckow J, Schicht M, Richter A, Kruse C, et al. Isolation and investigation of presumptive murine lacrimal gland stem cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:4350–4363.
30. Shatos MA, Haugaard-Kedstrom L, Hodges RR, Dartt DA. Isolation and characterization of progenitor cells in uninjured, adult rat lacrimal gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:2749–2759.
31. Zoukhri D. Mechanisms involved in injury and repair of the murine lacrimal gland: role of programmed cell death and mesenchymal stem cells. *Ocul Surf* 2010;8:60–69.
32. Zoukhri D, Fix A, Alroy J, Kublin CL. Mechanisms of murine lacrimal gland repair after experimentally induced inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:4399–4406.
33. Zoukhri D. Effect of inflammation on lacrimal gland function. *Exp Eye Res* 2006;82:885–898.
34. Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell* 2009;139:871–890.
35. Mani SA, Guo W, Liao MJ, Eaton EN, Ayyanan A, Zhou AY, et al. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell* 2008;133:704–715.
36. You S, Avidan O, Tariq A, Ahluwalia I, Stark PC, Kublin CL, et al. Role of epithelial-mesenchymal transition in repair of the lacrimal gland after experimentally induced injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:126–135.
37. Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1938–1978.
38. Foulks GN, Bron AJ. Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading. *Ocul Surf* 2003;1:107–126.
39. Andersen H, Ehlers N, Matthiessen ME. Histochemistry and development of the human eyelids. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1965;43:642–668.
40. Jester JV, Nicolaidis N, Kiss-Palvolgyi I, Smith RE. Meibomian gland dysfunction. II. The role of keratinization in a rabbit model of MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:936–945.
41. Knop E, Knop N, Zhivov A, Kraak R, Korb DR, Blackie C, et al. The lid wiper and muco-cutaneous junction anatomy of the human eyelid margins: an in vivo confocal and histological study. *J Anat* 2011;218:449–461.
42. Cox SM, Nichols JJ. The neurobiology of the meibomian glands. *Ocul*

- Surf 2014;12:167–177.
42. Kam WR, Sullivan DA. Neurotransmitter influence on human meibomian gland epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:8543–8548.
  43. Sullivan DA, Liu Y, Kam WR, Ding J, Green KM, Shaffer SA, et al. Serum-induced differentiation of human meibomian gland epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:3866–3877.
  44. Schirra F, Suzuki T, Richards SM, Jensen RV, Liu M, Lombardi MJ, et al. Androgen control of gene expression in the mouse meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:3666–3675.
  45. Ding J, Kam WR, Dieckow J, Sullivan DA. The influence of 13-cis retinoic acid on human meibomian gland epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:4341–4350.
  46. Ding J, Liu Y, Sullivan DA. Effects of insulin and high glucose on human meibomian gland epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:7814–7820.
  47. Ding J, Sullivan DA. The effects of insulin-like growth factor 1 and growth hormone on human meibomian gland epithelial cells. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:593–599.
  48. Gidfar S, Afsharkhamseh N, Sanjari S, Djalilian AR. Notch signaling in meibomian gland epithelial cell differentiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:859–865.
  49. Khandelwal P, Liu S, Sullivan DA. Androgen regulation of gene expression in human meibomian gland and conjunctival epithelial cells. *Mol Vis* 2012;18:1055–1067.
  50. Liu S, Hatton MP, Khandelwal P, Sullivan DA. Culture, immortalization, and characterization of human meibomian gland epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:3993–4005.
  51. Liu S, Kam WR, Ding J, Hatton MP, Sullivan DA. Effect of growth factors on the proliferation and gene expression of human meibomian gland epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:2541–2550.
  52. Liu Y, Ding J. The combined effect of azithromycin and insulin-like growth factor-1 on cultured human meibomian gland epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:5596–5601.
  53. Liu Y, Kam WR, Ding J, Sullivan DA. Can tetracycline antibiotics duplicate the ability of azithromycin to stimulate human meibomian gland epithelial cell differentiation? *Cornea* 2015;34:342–346.
  54. Liu Y, Kam WR, Ding J, Sullivan DA. Effect of azithromycin on lipid accumulation in immortalized human meibomian gland epithelial cells. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:226–228.
  55. Liu Y, Kam WR, Ding J, Sullivan DA. One man's poison is another man's meat: using azithromycin-induced phospholipidosis to promote ocular surface health. *Toxicology* 2014;320:1–5.
  56. Liu Y, Kam WR, Sullivan DA. Influence of omega 3 and 6 fatty acids on human meibomian gland epithelial cells. *Cornea* 2016;35:1122–1126.
  57. Liu Y, Knop E, Knop N, Sullivan DA, List EO, Kopchick JJ, et al. Growth hormone influence on the morphology and size of the mouse meibomian gland. *J Ophthalmol* 2016;2016:5728071.
  58. Liu Y, Kam WR, Fernandes P, Sullivan DA. The effect of solithromycin, a cationic amphiphilic drug, on the proliferation and differentiation of human meibomian gland epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017. ARVO abstract #4379.
  59. Kam W, Sullivan D. Suppressive effects of 17 $\beta$ -estradiol on immortalized human meibomian gland epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013. ARVO e-abstract #4316.
  60. Sahin A, Kam WR, Darabad RR, Topilow K, S DA. Regulation of leukotriene B4 secretion by human corneal, conjunctival, and meibomian gland epithelial cells. *Arch Ophthalmol* 2012;130:1013–1018.
  61. Zhang Y, Kam WR, Liu Y, Chen X, Sullivan DA. Influence of pilocarpine and timolol on human meibomian gland epithelial cells. *Cornea* 2017;36:719–724.
  62. Kam W, Sullivan DA, Sullivan BD, Venkiteshwar. Does hyperosmolarity induce an irreversible process leading to human corneal epithelial cell death?. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016. ARVO Abstract #6161.
  63. Zhang SD, He JN, Niu TT, et al. Bacteriological profile of ocular surface flora in meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2017;15:242–247.
  64. Butovich IA. Lipidomic analysis of human meibum using HPLC-MSn. *Methods Mol Biol* 2009;579:221–246.
  65. Brown SH, Kunnen CM, Papas EB, Lazon de la Jara P, Willcox MD, Blanksby SJ, et al. Intersubject and Interday variability in human tear and meibum lipidomes: a pilot study. *Ocul Surf* 2016;14:43–48.
  66. Brown SH, Kunnen CM, Duchoslav E, Dolla NK, Kelsø MJ, Papas EB, et al. A comparison of patient matched meibum and tear lipidomes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:7417–7424.
  67. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry*. fifth ed. New York: W. H. Freeman and Co; 2002.
  68. Schirra F, Suzuki T, Dickinson DP, Townsend DJ, Gipson IK, Sullivan DA. Identification of steroidogenic enzyme mRNAs in the human lacrimal gland, meibomian gland, cornea, and conjunctiva. *Cornea* 2006;25:438–442.
  69. Schirra F, Richards SM, Liu M, Suzuki T, Yamagami H, Sullivan DA. Androgen regulation of lipogenic pathways in the mouse meibomian gland. *Exp Eye Res* 2006;83:291–296.
  70. Rawson RB. The site-2 protease. *Biochim Biophys Acta* 2013;1828:2801–2807.
  71. Horton JD, Shah NA, Warrington JA, Anderson NN, Park SW, Brown MS, et al. Combined analysis of oligonucleotide microarray data from transgenic and knockout mice identifies direct SREBP target genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:12027–12032.
  72. Swinnen JV, Heemers H, van de Sande T, de Schrijver E, Brusselmans K, Heyns W, et al. Androgens, lipogenesis and prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;92:273–279.
  73. Megarbane H, Megarbane A. Ichthyosis follicularis, alopecia, and photophobia (IFAP) syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:29.
  74. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22:640–650.
  75. Knop N, Knop E. Ultrastructural anatomy of CALT follicles in the rabbit reveals characteristics of M-cells, germinal centres and high endothelial venules. *J Anat* 2005;207:409–426.
  76. Wolff. Not Available Homeopath Fr 1946;22:189.
  77. Bron AJ. The Doyné lecture. Reflections on the tears. *Eye (Lond)* 1997;11(Pt 5):583–602.
  78. Mantelli F, Massaro-Giordano M, Macchi I, Lambiasi A, Bonini S. The cellular mechanisms of dry eye: from pathogenesis to treatment. *J Cell Physiol* 2013;228:2253–2256.
  79. Bron AJ. The definition and classification of dry eye disease. In: Chan C, editor. *Dry Eye: A Practical Approach*. Springer; 2015.
  80. Pellegrini G, Golisano O, Paterna P, Lambiasi A, Bonini S, Rama P, et al. Location and clonal analysis of stem cells and their differentiated progeny in the human ocular surface. *J Cell Biol* 1999;145:769–782.
  81. Darrt DA. Regulation of mucin and fluid secretion by conjunctival epithelial cells. *Prog Retin Eye Res* 2002;21:555–576.
  82. Schmidt TA, Sullivan DA, Knop E, Richards SM, Knop N, Liu S, et al. Transcription, translation, and function of lubricin, a boundary lubricant, at the ocular surface. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:766–776.
  83. Argueso P, Gipson IK. Epithelial mucins of the ocular surface: structure, biosynthesis and function. *Exp Eye Res* 2001;73:281–289.
  84. Levin MH, Verkman AS. Aquaporin-dependent water permeation at the mouse ocular surface: in vivo microfluorimetric measurements in cornea and conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:4423–4432.
  85. Knop E, Knop N, Claus P. Local production of secretory IgA in the eye-associated lymphoid tissue (EALT) of the normal human ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:2322–2329.
  86. Barrandon Y. The biology of epidermal stem cells. *Ann Dermatol Venereol* 1998;125(Suppl 2):S5–S6.
  87. Lajtha LG. Stem cell concepts. *Nouv Rev Fr Hematol* 1979;21:59–65.
  88. Dua HS, Miri A, Alomar T, Yeung AM, Said DG. The role of limbal stem cells in corneal epithelial maintenance: testing the dogma. *Ophthalmology* 2009;116:856–863.
  89. Dziasko MA, Daniels JT. Anatomical features and cell-cell interactions in the human limbal epithelial stem cell niche. *Ocul Surf* 2016;14:322–330.
  90. Ramos T, Scott D, Ahmad S. An update on ocular surface epithelial stem cells: cornea and conjunctiva. *Stem Cells Int* 2015;2015:601731.
  91. Tseng SC, He H, Zhang S, Chen SY. Niche regulation of limbal epithelial stem cells: relationship between inflammation and regeneration. *Ocul Surf* 2016;14:100–112.
  92. Wei ZG, Sun TT, Lavker RM. Rabbit conjunctival and corneal epithelial cells belong to two separate lineages. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:523–533.
  93. Wei ZG, Wu RL, Lavker RM, Sun TT. In vitro growth and differentiation of rabbit bulbar, fornix, and palpebral conjunctival epithelia. Implications on conjunctival epithelial transdifferentiation and stem cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:1814–1828.
  94. Pe'er J, Zajicek G, Greifner H, Kogan M. Streaming conjunctiva. *Anat Rec* 1996;245:36–40.
  95. Wirtschaffner JD, Ketcham JM, Weinstock RJ, Tabesh T, McLoon LK. Mucocutaneous junction as the major source of replacement palpebral conjunctival epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:3138–3146.
  96. Stewart RM, Sheridan CM, Hiscott PS, Czanner G, Kaye SB. Human conjunctival stem cells are predominantly located in the medial canthal and inferior Fomiceal areas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:2021–2030.
  97. Kessing SV. Mucous gland system of the conjunctiva. A quantitative normal anatomical study. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1968;(Suppl 95):91+.
  98. Perez-Vilar J, Hill RL. The structure and assembly of secreted mucins. *J Biol Chem* 1999;274:31751–31754.
  99. Gipson IK. Distribution of mucins at the ocular surface. *Exp Eye Res* 2004;78:379–388.
  100. Mantelli F, Argueso P. Functions of ocular surface mucins in health and disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:477–483.
  101. Knop N, Korb DR, Blackie CA, Knop E. The lid wiper contains goblet cells and goblet cell crypts for ocular surface lubrication during the blink. *Cornea* 2012;31:668–679.
  102. Knop N, Knop E. The crypt system of the human conjunctiva. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:867–872.
  103. Gordon YJ, Romanowski EG, McDermott AM. A review of antimicrobial peptides and their therapeutic potential as anti-infective drugs. *Curr Eye Res* 2005;30:505–515.
  104. Knop E, Korb DR, Blackie CA, Knop N. The lid margin is an underestimated structure for preservation of ocular surface health and development of dry eye disease. *Dev Ophthalmol* 2010;45:108–122.
  105. De Paiva CS, Raince JK, McClellan AJ, Shanmugam KP, Pangelinan SB, Volpe EA, et al. Homeostatic control of conjunctival mucosal goblet cells by NKT-derived IL-13. *Mucosal Immunol* 2011;4:397–408.
  106. Diebold Y, Rios JD, Hodges RR, Rawe I, Darrt DA. Presence of nerves and their receptors in mouse and human conjunctival goblet cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2270–2282.
  107. Rios JD, Forde K, Diebold Y, Lightman J, Zieske JD, Darrt DA. Development of conjunctival goblet cells and their neuroreceptor subtype



- expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:2127–2137.
108. Rios JD, Zoukhri D, Rawe IM, Hodges RR, Zieske JD, Dartt DA. Immunolocalization of muscarinic and VIP receptor subtypes and their role in stimulating goblet cell secretion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1102–1111.
109. Dartt DA, Kessler TL, Chung EH, Zieske JD. Vasoactive intestinal peptide-stimulated glycoconjugate secretion from conjunctival goblet cells. *Exp Eye Res* 1996;63:27–34.
110. Hodges RR, Bair JA, Carozza RB, Li D, Shatos MA, Dartt DA. Signaling pathways used by EGF to stimulate conjunctival goblet cell secretion. *Exp Eye Res* 2012;103:99–113.
111. Fujihara T, Murakami T, Fujita H, Nakamura M, Nakata K. Improvement of corneal barrier function by the P2Y<sub>2</sub> agonist INS365 in a rat dry eye model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:96–100.
112. Jumblatt JE, Jumblatt MM. Regulation of ocular mucin secretion by P2Y<sub>2</sub> nucleotide receptors in rabbit and human conjunctiva. *Exp Eye Res* 1998;67:341–346.
113. Rios JD, Ghinelli E, Gu J, Hodges RR, Dartt DA. Role of neurotrophins and neurotrophin receptors in rat conjunctival goblet cell secretion and proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:1543–1551.
114. Hingorani M, Metz D, Lightman SL. Characterisation of the normal conjunctival leukocyte population. *Exp Eye Res* 1997;64:905–912.
115. Allansmith MR, Greiner JV, Baird RS. Number of inflammatory cells in the normal conjunctiva. *Am J Ophthalmol* 1978;86:250–259.
116. Allansmith M, de Ramus A, Maurice D. The dynamics of IgG in the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979;18:947–955.
117. Knop N, Knop E. Conjunctiva-associated lymphoid tissue in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1270–1279.
118. Knop E, Knop N. Conjunctiva-associated lymphoid tissue (CALT) in the human eye – components and topographical distribution. *Ophthalmic Res* 1999;31(Suppl.):156.
119. Knop E, Knop N. A functional unit for ocular surface immune defense formed by the lacrimal gland, conjunctiva and lacrimal drainage system. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:835–844.
120. Dua HS, Gomes JA, Jindal VK, Appa SN, Schwarting R, Eagle Jr. RC, et al. Mucosa specific lymphocytes in the human conjunctiva, corneoscleral limbus and lacrimal gland. *Curr Eye Res* 1994;13:87–93.
121. Wotherspoon AC, Hardman-Lea S, Isaacson PG. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) in the human conjunctiva. *J Pathol* 1994;174:33–37.
122. Nichols B, Dawson CR, Togni B. Surface features of the conjunctiva and cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983;24:570–576.
123. Cope C, Dilly PN, Kaura R, Tiffany JM. Wettability of the corneal surface: a reappraisal. *Curr Eye Res* 1986;5:777–785.
124. Gipson IK, Argueso P. Role of mucins in the function of the corneal and conjunctival epithelia. *Int Rev Cytol* 2003;231:1–49.
125. Liotet S, Van Bijsterveld OP, Kogbe O, Laroche L. A new hypothesis on tear film stability. *Ophthalmologica* 1987;195:119–124.
126. Cai K, Wei R. Interleukin-7 expression in tears and orbital tissues of patients with Graves' ophthalmopathy. *Endocrine* 2013;44:140–144.
127. Sumiyoshi M, Ricciuto J, Tisdale A, Gipson IK, Mantelli F, Argueso P. Antidhesive character of mucin O-glycans at the apical surface of corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:197–203.
128. Blalock TD, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, Heimer SR, Gilmore MS, Ramesh V, et al. Functions of MUC16 in corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:4509–4518.
129. Ricciuto J, Heimer SR, Gilmore MS, Argueso P. Cell surface O-glycans limit *Staphylococcus aureus* adherence to corneal epithelial cells. *Infect Immun* 2008;76:5215–5220.
130. Govindarajan B, Gipson IK. Membrane-tethered mucins have multiple functions on the ocular surface. *Exp Eye Res* 2010;90:655–663.
131. Inatomi T, Spurr-Michaud S, Tisdale AS, Gipson IK. Human corneal and conjunctival epithelia express MUC1 mucin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:1818–1827.
132. Inatomi T, Spurr-Michaud S, Tisdale AS, Zhan Q, Feldman ST, Gipson IK. Expression of secretory mucin genes by human conjunctival epithelia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1684–1692.
133. Argueso P, Spurr-Michaud S, Russo CL, Tisdale A, Gipson IK. MUC16 mucin is expressed by the human ocular surface epithelia and carries the H185 carbohydrate epitope. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2487–2495.
134. Argueso P, Guzman-Aranguiz A, Mantelli F, Cao Z, Ricciuto J, Panjwani N. Association of cell surface mucins with galectin-3 contributes to the ocular surface epithelial barrier. *J Biol Chem* 2009;284:23037–23045.
135. Moniaux N, Escande F, Porchet N, Aubert JP, Batra SK. Structural organization and classification of the human mucin genes. *Front Biosci* 2001;6:D1192–D1206.
136. Yin BW, Lloyd KO. Molecular cloning of the CA125 ovarian cancer antigen: identification as a new mucin, MUC16. *J Biol Chem* 2001;276:27371–27375.
137. Komatsu M, Yee L, Carraway KL. Overexpression of sialomucin complex, a rat homologue of MUC4, inhibits tumor killing by lymphokine-activated killer cells. *Cancer Res* 1999;59:2229–2236.
138. Carraway KL, Hull SR. Cell surface mucin-type glycoproteins and mucin-like domains. *Glycobiology* 1991;1:131–138.
139. Hattrup CL, Gendler SJ. Structure and function of the cell surface (tethered) mucins. *Annu Rev Physiol* 2008;70:431–457.
140. Hilken J, Vos HL, Wesseling J, Boer M, Storm J, van der Valk S, et al. Is episialin/MUC1 involved in breast cancer progression? *Cancer Lett* 1995;90:27–33.
141. Wesseling J, van der Valk SW, Vos HL, Sonnenberg A, Hilken J. Episialin (MUC1) overexpression inhibits integrin-mediated cell adhesion to extracellular matrix components. *J Cell Biol* 1995;129:255–265.
142. Cascio S, Zhang L, Finn OJ. MUC1 protein expression in tumor cells regulates transcription of proinflammatory cytokines by forming a complex with nuclear factor-kappaB p65 and binding to cytokine promoters: importance of extracellular domain. *J Biol Chem* 2011;286:42248–42256.
143. Roy LD, Sahraei M, Subramani DB, Besmer D, Nath S, Tinder TL, et al. MUC1 enhances invasiveness of pancreatic cancer cells by inducing epithelial to mesenchymal transition. *Oncogene* 2011;30:1449–1459.
144. Pflugfelder SC, Liu Z, Monroy D, Li DQ, Carvajal ME, Price-Schiavi SA, et al. Detection of sialomucin complex (MUC4) in human ocular surface epithelium and tear fluid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1316–1326.
145. O'Brien TJ, Beard JB, Underwood LJ, Dennis RA, Santin AD, York L. The CA 125 gene: an extracellular superstructure dominated by repeat sequences. *Tumour Biol* 2001;22:348–366.
146. O'Brien TJ, Beard JB, Underwood LJ, Shigemasa K. The CA 125 gene: a newly discovered extension of the glycosylated N-terminal domain doubles the size of this extracellular superstructure. *Tumour Biol* 2002;23:154–169.
147. Gipson IK, Spurr-Michaud S, Tisdale A, Menon BB. Comparison of the transmembrane mucins MUC1 and MUC16 in epithelial barrier function. *PLoS One* 2014;9. e100393.
148. Argueso P, Tisdale A, Spurr-Michaud S, Sumiyoshi M, Gipson IK. Mucin characteristics of human corneal-limbal epithelial cells that exclude the rose bengal anionic dye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:113–119.
149. Arafat SN, Suelves AM, Spurr-Michaud S, Chodosh J, Foster CS, Dohlman CH, et al. Neutrophil collagenase, gelatinase, and myeloperoxidase in tears of patients with stevens-johnson syndrome and ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 2014;121:79–87.
150. Mantelli F, Schaffer L, Dana R, Head SR, Argueso P. Glycogene expression in conjunctiva of patients with dry eye: downregulation of Notch signaling. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:2666–2672.
151. Ahmad N, Gabius HJ, Andre S, Kaltner H, Sabesan S, Roy R, et al. Galectin-3 precipitates as a pentamer with synthetic multivalent carbohydrates and forms heterogeneous cross-linked complexes. *J Biol Chem* 2004;279:10841–10847.
152. Barondes SH, Castronovo V, Cooper DN, Cummings RD, Drickamer K, Feizi T, et al. Galectins: a family of animal beta-galactoside-binding lectins. *Cell* 1994;76:597–598.
153. Rabinovich GA, Toscano MA, Jackson SS, Vasta GR. Functions of cell surface galectin-glycoprotein lattices. *Curr Opin Struct Biol* 2007;17:513–520.
154. Argueso P. Glycobiology of the ocular surface: mucins and lectins. *Jpn J Ophthalmol* 2013;57:150–155.
155. Uchino Y, Mauris J, Woodward AM, Dieckow J, Amparo F, Dana R, et al. Alteration of galectin-3 in tears of patients with dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2015;159:1027 e3–1035 e3.
156. Jumblatt MM, McKenzie RW, Jumblatt JE. MUC5AC mucin is a component of the human precorneal tear film. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:43–49.
157. McKenzie RW, Jumblatt JE, Jumblatt MM. Quantification of MUC2 and MUC5AC transcripts in human conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:703–708.
158. Corrales RM, Galarreta D, Herreras JM, Saez V, Arranz I, Gonzalez MJ, et al. Conjunctival mucin mRNA expression in contact lens wear. *Optom Vis Sci* 2009;86:1051–1058.
159. Spurr-Michaud S, Argueso P, Gipson I. Assay of mucins in human tear fluid. *Exp Eye Res* 2007;84:939–950.
160. Woodward AM, Argueso P. Expression analysis of the transmembrane mucin MUC20 in human corneal and conjunctival epithelia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:6132–6138.
161. Kinoshita S. Ocular surface reconstruction by tissue engineering. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 2002;106:837–868. discussion 869.
162. King-Smith PE, Fink BA, Fogt N, Nichols KK, Hill RM, Wilson GS. The thickness of the human precorneal tear film: evidence from reflection spectra. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3348–3359.
163. Bron AJ, Yokoi N, Gaffney EA, Tiffany JM. A solute gradient in the tear meniscus. I. A hypothesis to explain Marx's line. *Ocul Surf* 2011;9:70–91.
164. McDonald JE. Surface phenomena of the tear film. *Am J Ophthalmol* 1969;67:56–64.
165. Yokoi N, Uchino M, Uchino Y, Dogru M, Kawashima M, Komuro A, et al. Importance of tear film instability in dry eye disease in office workers using visual display terminals: the Osaka study. *Am J Ophthalmol* 2015;159:748–754.
166. Bron AJ, Yokoi N, Yang Z, Georgiev GA. The pre-corneal fluid shell. What is the effect of drop instillation?. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;2015. ARVO poster, Abstract 2496.
167. Doane MG. Dynamics of the human blink. *Ber Zusammenkunft Dtsch Ophthalmol Ges* 1979:13–17.
168. Yokoi N, Kinoshita S, Bron AJ, Tiffany JM, Sugita J, Inatomi T. Tear meniscus changes during cotton thread and Schirmer testing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3748–3753.
169. 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.
170. Mishima S, Gasset A, Klyce Jr. SD, Baum JL. Determination of tear

- 440
- A.J. Bron et al. / *The Ocular Surface* 15 (2017) 438e510
- volume and tear flow. *Invest Ophthalmol* 1966;5:264–276.
171. Mainstone JC, Bruce AS, Golding TR. Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. *Curr Eye Res* 1996;15:653–661.
  172. Shen M, Li J, Wang J, Ma H, Cai C, Tao A, et al. Upper and lower tear menisci in the diagnosis of dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:2722–2726.
  173. Mishima S. Some physiological aspects of the precorneal tear film. *Arch Ophthalmol* 1965;73:233–241.
  174. Tomlinson A, Doane MG, McFadyen A. Inputs and outputs of the lacrimal system: review of production and evaporative loss. *Ocul Surf* 2009;7:186–198.
  175. Craig JP, Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. *Optom Vis Sci* 1997;74:8–13.
  176. Gaffney EA, Tiffany JM, Yokoi N, Bron AJ. A mass and solute balance model for tear volume and osmolarity in the normal and the dry eye. *Prog Retin Eye Res* 2010;29:59–78.
  177. Nichols JJ, Mitchell GL, King-Smith PE. Thinning rate of the precorneal and prelens tear films. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2353–2361.
  178. Yokoi N, Kato H, Sakai R, Georgiev GA, Kinoshita S. Investigation of the difference in clinical manifestations in different patterns of tear film breakup. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:1978.
  179. King-Smith PE, Hinel EA, Nichols JJ. Application of a novel interferometric method to investigate the relation between lipid layer thickness and tear film thinning. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:2418–2423.
  180. Bron AJ, Tiffany JM. The contribution of meibomian disease to dry eye. *Ocul Surf* 2004;2:149–165.
  181. Tiffany JM. The lipid secretion of the meibomian glands. *Adv Lipid Res* 1987;22:1–62.
  182. Georgiev GA, Yokoi N, Ivanova S, Tonchev V, Nencheva Y, Krastev R. Surface relaxations as a tool to distinguish the dynamic interfacial properties of films formed by normal and diseased meibomian lipids. *Soft Matter* 2014;10:5579–5588.
  183. Butovich IA, Lu H, McMahon A, Ketelson H, Senchyna M, Meadows D, et al. Biophysical and morphological evaluation of human normal and dry eye meibum using hot stage polarized light microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:87–101.
  184. Blackie CA, Korb DR, Knop E, Bedi R, Knop N, Holland EJ. Nonobvious obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2010;29:1333–1345.
  185. Chew CK, Hykin PG, Jansweijer C, Dikstein S, Tiffany JM, Bron AJ. The casual level of meibomian lipids in humans. *Curr Eye Res* 1993;12:255–259.
  186. Chew CK, Jansweijer C, Tiffany JM, Dikstein S, Bron AJ. An instrument for quantifying meibomian lipid on the lid margin: the Meibometer. *Curr Eye Res* 1993;12:247–254.
  187. Holly FJ, Lemp MA. Tear physiology and dry eyes. *Surv Ophthalmol* 1977;22:69–87.
  188. McCulley JP, Shine W. A compositional based model for the tear film lipid layer. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1997;95:79–88. discussion 88–93.
  189. Butovich IA. On the lipid composition of human meibum and tears: comparative analysis of nonpolar lipids. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:3779–3789.
  190. Green-Church KB, Butovich I, Willcox M, Borchman D, Paulsen F, Barabino S, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on tear film lipids and lipid-protein interactions in health and disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1979–1993.
  191. Millar TJ. Elucidate the contribution of proteins to tears. A challenge for researchers. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006;81:187–190.
  192. Bron AJ, Tomlinson A, Foulks GN, Pepose JS, Baudouin C, Geerling G, et al. Rethinking dry eye disease: a perspective on clinical implications. *Ocul Surf* 2014;12:S1–S31.
  193. King-Smith PE, Fink BA, Hill RM, Koelling KW, Tiffany JM. The thickness of the tear film. *Curr Eye Res* 2004;29:357–368.
  194. Yokoi N, Yamada H, Mizukusa Y, Bron AJ, Tiffany JM, Kato T, et al. Rheology of tear film lipid layer spread in normal and aqueous tear-deficient dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:5319–5324.
  195. 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;44:1897–1905.
  196. Sullivan DA, Tsubota K, Dartt DA, Stern ME, Sullivan RM, Bromberg BB, editors. *Lacrimal Gland, Tear Film and Dry Eye Syndromes 3*. Basic Science and Clinical Relevance. New York: Kluwer Academic/Plenum Press; 2002.
  197. Yokoi N, Bron AJ, Georgiev GA. The precorneal tear film as a fluid shell: the effect of blinking and saccades on tear film distribution and dynamics. *Ocul Surf* 2014;12:252–266.
  198. Yañez-Soto B, Mannis MJ, Schwab IR, Li JY, Leonard BC, Abbott NL, et al. Interfacial phenomena and the ocular surface. *Ocul Surf* 2014;12:178–201.
  199. Rolando M, Valente C, Barabino S. New test to quantify lipid layer behavior in healthy subjects and patients with keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 2008;27:866–870.
  200. Cher I. A new look at lubrication of the ocular surface: fluid mechanics behind the blinking eyelids. *Ocul Surf* 2008;6:79–86.
  201. Holly FJ, Lemp MA. Wettability and wetting of corneal epithelium. *Exp Eye Res* 1971;11:239–250.
  202. Norn MS. Vital staining of the canaliculus lacrimalis and the palpebral border (Marx' line). *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1966;44:948–959.
  203. Norn MS. Dead, degenerate, and living cells in conjunctival fluid and mucous thread. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1969;47:1102–1115.
  204. Garreis F, Gottschalt M, Paulsen FP. Antimicrobial peptides as a major part of the innate immune defense at the ocular surface. *Dev Ophthalmol* 2010;45:16–22.
  205. Van Haeringen NJ. Clinical biochemistry of tears. *Surv Ophthalmol* 1981;26:84–96.
  206. Paulsen F. Cell and molecular biology of human lacrimal gland and nasolacrimal duct mucins. *Int Rev Cytol* 2006;249:229–279.
  207. Bron AJ, Yokoi N, Gafney E, Tiffany JM. Predicted phenotypes of dry eye: proposed consequences of its natural history. *Ocul Surf* 2009;7:78–92.
  208. Mackie IA, Seal DV. The questionably dry eye. *Br J Ophthalmol* 1981;65:2–9.
  209. Sack RA, Tan KO, Tan A. Diurnal tear cycle: evidence for a nocturnal inflammatory constitutive tear fluid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:626–640.
  210. Fullard RJ, Carney LG. Diurnal variation in human tear enzymes. *Exp Eye Res* 1984;38:15–26.
  211. Fullard RJ, Carney LG. Human tear enzyme changes as indicators of the corneal response to anterior hypoxia. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1985;63:678–683.
  212. Carney LG, Hill RM. Human tear pH. Diurnal variations. *Arch Ophthalmol* 1976;94:821–824.
  213. Terry JE, Hill RM. Human tear osmotic pressure: diurnal variations and the closed eye. *Arch Ophthalmol* 1978;96:120–122.
  214. Bonanno JA, Polse KA. Measurement of in vivo human corneal stromal pH: open and closed eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987;28:522–530.
  215. McNamara NA, Chan JS, Han SC, Polse KA, McKenney CD. Effects of hypoxia on corneal epithelial permeability. *Am J Ophthalmol* 1999;127:153–157.
  216. Daum KM, Hill RM. Human tears: glucose instabilities. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1984;62:530–536.
  217. Jordan A, Baum J. Basic tear flow. Does it exist? *Ophthalmology* 1980;87:920–930.
  218. Sack RA, Beaton A, Sathe S, Morris C, Willcox M, Bogart B. Towards a closed eye model of the pre-ocular tear layer. *Prog Retin Eye Res* 2000;19:649–668.
  219. Fullard RJ, Tucker DL. Changes in human tear protein levels with progressively increasing stimulus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:2290–2301.
  220. Sack RA, Underwood PA, Tan KO, Sutherland H, Morris CA. Vitronectin: possible contribution to the closed-eye external host-defense mechanism. *Ocul Immunol Inflamm* 1993;1:327–336.
  221. Sathe S, Sakata M, Beaton AR, Sack RA. Identification, origins and the diurnal role of the principal serine protease inhibitors in human tear fluid. *Curr Eye Res* 1998;17:348–362.
  222. Lan JX, Willcox MD, Jackson GD, Thakur A. Effect of tear secretory IgA on chemotaxis of polymorphonuclear leucocytes. *Aust N Z J Ophthalmol* 1998;26(Suppl 1):S36–S39.
  223. Conners MS, Stoltz RA, Davis KL, Dunn MW, Abraham NG, Levere RD, et al. A closed eye contact lens model of corneal inflammation. Part 2: inhibition of cytochrome P450 arachidonic acid metabolism alleviates inflammatory sequelae. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:841–850.
  224. Willcox MD, Morris CA, Thakur A, Sack RA, Wickson J, Boey W. Complement and complement regulatory proteins in human tears. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:1–8.
  225. Sonawane S, Khanolkar V, Namavari A, Chaudhary S, Gandhi S, Tibrewal S, et al. Ocular surface extracellular DNA and nuclease activity imbalance: a new paradigm for inflammation in dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:8253–8263.
  226. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, Chatterjee B, Wang YH, Homey B, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 2007;449:564–569.
  227. Pisetsky DS. The origin and properties of extracellular DNA: from PAMP to DAMP. *Clin Immunol* 2012;144:32–40.
  228. Schnare M, Holt AC, Takeda K, Akira S, Medzhitov R. Recognition of CpG DNA is mediated by signaling pathways dependent on the adaptor protein MyD88. *Curr Biol* 2000;10:1139–1142.
  229. Hayashi F, Means TK, Luster AD. Toll-like receptors stimulate human neutrophil function. *Blood* 2003;102:2660–2669.
  230. Nance SC, Yi AK, Re FC, Fitzpatrick EA. MyD88 is necessary for neutrophil recruitment in hypersensitivity pneumonitis. *J Leukoc Biol* 2008;83:1207–1217.
  231. Krysko DV, Agostinis P, Krysko O, Garg AD, Bachert C, Lambrecht BN, et al. Emerging role of damage-associated molecular patterns derived from mitochondria in inflammation. *Trends Immunol* 2011;32:157–164.
  232. Chinnery HR, McLenachan S, Binz N, Sun Y, Forrester JV, Degli-Esposti MA, et al. TLR9 ligand CpG-ODN applied to the injured mouse cornea elicits retinal inflammation. *Am J Pathol* 2012;180:209–220.
  233. Gottenberg JE, Cagnard N, Lucchesi C, Letourneur F, Mistou S, Lazure T, et al. Activation of IFN pathways and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs of primary Sjogren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:2770–2775.
  234. Barabino S, Chen Y, Chauhan S, Dana R. Ocular surface immunity: homeostatic mechanisms and their disruption in dry eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2012;31:271–285.
  235. Corrales RM, Villarreal A, Farley W, Stern ME, Li DQ, Pflugfelder SC. Strain-related cytokine profiles on the murine ocular surface in response to desiccating stress. *Cornea* 2007;26:579–584.
  236. Fuchs TA, Abed U, Goosmann C, Hurwitz R, Schulze I, Wahn V, et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol* 2007;176:231–241.
  237. Saffarzadeh M, Juenemann C, Queisser MA, Lochnit G, Barreto G, Galuska SP, et al. Neutrophil extracellular traps directly induce epithelial

- and endothelial cell death: a predominant role of histones. *PLoS One* 2012;7: e32366.
238. Xu J, Zhang X, Pelayo R, Monestier M, Ammollo CT, Semeraro F, et al. Extracellular histones are major mediators of death in sepsis. *Nat Med* 2009;15:1318–1321.
239. Reinholz M, Ruzicka T, Schaubert J. Cathelicidin LL-37: an antimicrobial peptide with a role in inflammatory skin disease. *Ann Dermatol* 2012;24:126–135.
240. Song JS, Kang CM, Rhee CK, et al. Effects of elastase inhibitor on the epithelial cell apoptosis in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Exp Lung Res* 2009;35:817–829.
241. Blalock TD, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, Gipson IK. Release of membrane-associated mucins from ocular surface epithelia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1864–1871.
242. Akin ML, Berry M, Dick AD, Khan-Lim D. Normal but not altered mucins activate neutrophils. *Cell Tissue Res* 2004;318:545–551.
243. Medina E. Neutrophil extracellular traps: a strategic tactic to defeat pathogens with potential consequences for the host. *J Innate Immun* 2009;1:176–180.
244. Tibrewal S, Ivanir Y, Sarkar J, Nayeb-Hashemi N, Bouchard CS, Kim E, et al. Hyperosmolar stress induces neutrophil extracellular trap formation: implications for dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:7961–7969.
245. Tibrewal S, Sarkar J, Jassim SH, Gandhi S, Sonawane S, Chaudhary S, et al. Tear fluid extracellular DNA: diagnostic and therapeutic implications in dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:8051–8061.
246. Sullivan BD, Crews LA, Sonmez B, de la Paz MF, Comert E, Charoenrook V, et al. Clinical utility of objective tests for dry eye disease: variability over time and implications for clinical trials and disease management. *Cornea* 2012;31:1000–1008.
247. Stern ME, Gao J, Siemasko KF, Beuerman RW, Pflugfelder SC. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res* 2004;78:409–416.
248. Paulsen F. The human nasolacrimal ducts. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2003;170(III-XI):1–106.
249. Rozsa AJ, Beuerman RW. Density and organization of free nerve endings in the corneal epithelium of the rabbit. *Pain* 1982;14:105–120.
250. McGowan DP, Lawrenson JG, Ruskell GL. Touch sensitivity of the eyelid margin and palpebral conjunctiva. *Acta Ophthalmol* 1994;72:57–60.
251. Ruskell GL. Distribution of pterygopalatine ganglion efferents to the lacrimal gland in man. *Exp Eye Res* 2004;78:329–335.
252. Willshire C, Buckley RJ, Bron AJ. Central connections of the lacrimal functional unit. *Cornea* 2017. in press.
253. Schargus M, Geerling G. The “wet” dry eye. *Ophthalmologie* 2009;106:235–238. 40–41.
254. Cross DA, Krupin T. Implications of the effects of general anesthesia on basal tear production. *Anesth Analg* 1977;56:35–37.
255. Heigle TJ, Pflugfelder SC. Aqueous tear production in patients with neurotrophic keratitis. *Cornea* 1996;15:135–138.
256. Murube J, Murube L, Murube A. Origin and types of emotional tearing. *Eur J Ophthalmol* 1999;9:77–84.
257. Standing S. *Grays Anatomy 40th Edition. Anatomical Basis Of Clinical Practice*. vol. 40. London: Churchill Livingstone; 2008. p. 415.
258. Collins M, Seeto R, Campbell L, Ross M. Blinking and corneal sensitivity. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1989;67:525–531.
259. Toda I, Asano-Kato N, Komai-Hori Y, Tsubota K. Dry eye after laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2001;132:1–7.
260. Collins MJ, Kloevetorn-Norgall K, Buchren T, Voetz SC, Lingelbach B. Regression of lid-induced corneal topography changes after reading. *Optom Vis Sci* 2005;82:843–849.
261. Tsubota K. Tear dynamics and dry eye. *Prog Retin Eye Res* 1998;17:565–596.
262. Tsubota K, Fujishima H, Toda I, Katagiri S, Kawashima Y, Saito I. Increased levels of Epstein-Barr virus DNA in lacrimal glands of Sjogren's syndrome patients. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73:425–430.
263. Tsubota K, Satake Y, Shimazaki J. Treatment of severe dry eye. *Lancet* 1996;348:123.
264. Alex A, Edwards A, Hays JD, Kerkstra M, Shih A, de Paiva CS, et al. Factors predicting the ocular surface response to desiccating environmental stress. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:3325–3332.
265. Moore QL, De Paiva CS, Pflugfelder SC. Effects of dry eye therapies on environmentally induced ocular surface disease. *Am J Ophthalmol* 2015;160:135 e1–142 e1.
266. Montes-Mico R, Alio JL, Charman WN. Dynamic changes in the tear film in dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1615–1619.
267. Pflugfelder SC. Tear dysfunction and the cornea: LXVIII Edward Jackson memorial lecture. *Am J Ophthalmol* 2011;152:900 e1–909 e1.
268. Baudouin C, Aragona P, Messmer EM, Tomlinson A, Calonge M, Boboridis KG, et al. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf* 2013;11:246–258.
269. Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, Benitez Del Castillo JM, Geffen D, Tauber J, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2011;151:792 e1–798 e1.
270. Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4309–4315.
271. Sullivan BD, Pepose JS, Foulks GN. Progressively increased variation in tear osmolarity mirrors dry eye severity. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:1481–1482.
272. Bron AJ, Tiffany JM, Yokoi N, Gouveia SM. Using osmolarity to diagnose dry eye: a compartmental hypothesis and review of our assumptions. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:1087–1095.
273. Begley CG, Himebaugh N, Renner D, Liu H, Chalmers R, Simpson T, et al. Tear breakup dynamics: a technique for quantifying tear film instability. *Optom Vis Sci* 2006;83:15–21.
274. Liu H, Begley CG, Chalmers R, Wilson G, Srinivas SP, Wilkinson JA. Temporal progression and spatial repeatability of tear breakup. *Optom Vis Sci* 2006;83:723–730.
275. Harrison WW, Begley CG, Liu H, Chen M, Garcia M, Smith JA. Menisci and fullness of the blink in dry eye. *Optom Vis Sci* 2008;85:706–714.
276. Liu H, Begley C, Chen M, Bradley A, Bonanno J, McNamara NA, et al. A link between tear instability and hyperosmolarity in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:3671–3679.
277. Braun RJ, Gewecke NR, Begley CG, King-Smith PE, Siddique JI. A model for tear film thinning with osmolarity and fluorescein. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:1133–1142.
278. Braun RJ, King-Smith PE, Begley CG, Li L, Gewecke NR. Dynamics and function of the tear film in relation to the blink cycle. *Prog Retin Eye Res* 2015;45:132–164.
279. Peng CC, Cerretani C, Braun RJ, Radke CJ. Evaporation-driven instability of the precorneal tear film. *Adv Colloid Interface Sci* 2014;206:250–264.
280. Nichols JJ, King-Smith PE, Hinel EA, Thangavelu M, Nichols KK. The use of fluorescent quenching in studying the contribution of evaporation to tear thinning. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:5426–5432.
281. Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK, Tomlinson A, Foulks GN, Geerling G, et al. An objective approach to dry eye disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:6125–6130.
282. Szalai E, Berta A, Szekanez Z, Szucs G, Modis Jr. L. Evaluation of tear osmolarity in non-Sjogren and Sjogren syndrome dry eye patients with the TearLab system. *Cornea* 2012;31:867–871.
283. Fortes MB, Diment BC, Di Felice U, Gunn AE, Kendall JL, Esmaeelpour M, et al. Tear fluid osmolarity as a potential marker of hydration status. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:1590–1597.
284. Walsh NP, Fortes MB, Esmaeelpour M. Influence of modest changes in whole-body hydration on tear fluid osmolarity: important considerations for dry eye disease detection. *Cornea* 2011;30:1517. author reply 1517–1518.
285. Walsh NP, Fortes MB, Raymond-Barker P, Bishop C, Owen J, Tye E, et al. Is whole-body hydration an important consideration in dry eye? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:6622–6627.
286. Craig JP, Tomlinson A. Effect of age on tear osmolality. *Optom Vis Sci* 1995;72:713–717.
287. Arciniega JC, Wojtowicz JC, Mohamed EM, McCulley JP. Changes in the evaporation rate of tear film after digital expression of meibomian glands in patients with and without dry eye. *Cornea* 2011;30:843–847.
288. Tsubota K, Nakamori K. Effects of ocular surface area and blink rate on tear dynamics. *Arch Ophthalmol* 1995;113:155–158.
289. Ousler 3rd GW, Rodriguez JD, Smith LM, Lane KJ, Heckley C, Angjeli E, et al. Optimizing reading tests for dry eye disease. *Cornea* 2015;34:917–921.
290. Jansen ME, Begley CG, Himebaugh NH, Port NL. Effect of contact lens wear and a near task on tear film break-up. *Optom Vis Sci* 2010;87:350–357.
291. Tsubota K, Shimmura S, Shinozaki N, Holland EJ, Shimazaki J. Clinical application of living-related conjunctival-limbal allograft. *Am J Ophthalmol* 2002;133:134–135.
292. Rieger G. The importance of the precorneal tear film for the quality of optical imaging. *Br J Ophthalmol* 1992;76:157–158.
293. Tutt R, Bradley A, Begley C, Thibos LN. Optical and visual impact of tear break-up in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:4117–4123.
294. Puell MC, Benitez-del-Castillo JM, Martinez-de-la-Casa J, Sanchez-Ramos C, Vico E, Perez-Carrasco MJ, et al. Contrast sensitivity and disability glare in patients with dry eye. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:527–531.
295. Diaz-Valle D, Arriola-Villalobos P, Garcia-Vidal SE, Sanchez-Pulgarin M, Borrego Sanz L, Gegundez-Fernandez JA, et al. Effect of lubricating eyedrops on ocular light scattering as a measure of vision quality in patients with dry eye. *J Cataract Refract Surg* 2012;38:1192–1197.
296. Ridder 3rd WH, Tomlinson A, Huang JF, Li J. Impaired visual performance in patients with dry eye. *Ocul Surf* 2011;9:42–55.
297. Kaido M, Dogru M, Ishida R, Tsubota K. Concept of functional visual acuity and its applications. *Cornea* 2007;26:S29–S35.
298. Kaido M, Uchino MN, Uchino Y, Dogru M, Kawashima M, et al. Dry-eye screening by using a functional visual acuity measurement system: the Osaka Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:3275–3281.
299. Lemp MA. Tear substitutes in the treatment of dry eyes. *Int Ophthalmol Clin* 1973;13:145–153.
300. Ousler 3rd GW, Hagberg KW, Schindelar M, Welch D, Abelson MB. The Ocular Protection Index. *Cornea* 2008;27:509–513.
301. Ruiz-Ederra J, Levin MH, Verkmann AS. In situ fluorescence measurement of tear film Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, and pH in mice shows marked hypertonicity in aquaporin-5 deficiency. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:2132–2138.
302. Ogasawara K, Mitsubayashi K, Tsuru T, Karube I. Electrical conductivity of tear fluid in healthy persons and keratoconjunctivitis sicca patients measured by a flexible conductimetric sensor. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996;234:542–546.
303. Gupta Y, Gupta M, Rizvi SA, Gupta M. 'Xerosis meter': a new concept in dry eye evaluation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:9–13.
304. Tsubota K, Yamada M. Tear evaporation from the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2942–2950.
305. Uchiyama E, Aronowicz JD, Butovich IA, McCulley JP. Increased evaporative rates in laboratory testing conditions simulating airplane cabin relative humidity: an important factor for dry eye syndrome. *Eye Contact Lens* 2007;33:174–176.

306. Enriquez-de-Salamanca A, Castellanos E, Stern ME, Fernandez I, Carreno E, Garcia-Vazquez C, et al. Tear cytokine and chemokine analysis and clinical correlations in evaporative-type dry eye disease. *Mol Vis* 2010;16:862–873.
307. Beardsley RM, De Paiva CS, Power DF, Pflugfelder SC. Desiccating stress decreases apical corneal epithelial cell size—modulation by the metalloproteinase inhibitor doxycycline. *Cornea* 2008;27:935–940.
308. Li MO, Wan YY, Sanjabi S, Robertson AK, Flavell RA. Transforming growth factor-beta regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol* 2006;24:99–146.
309. Luo L, Li DQ, Doshi A, Farley W, Corrales RM, Pflugfelder SC. 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;45:4293–4301.
310. Li DQ, Chen Z, Song XJ, Farley W, Pflugfelder SC. Hyperosmolarity Stimulates Production of MMP-9, IL-1 $\alpha$  and TNF- $\beta$  by Human Corneal Epithelial Cells Via a c-Jun NH 2-terminal kinase pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43. EAbstract 1981.
311. Li DQ, Chen Z, Song XJ, Luo L, Pflugfelder SC. Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:4302–4311.
312. Li DQ, Lokeshwar BL, Solomon A, Monroy D, Ji Z, Pflugfelder SC. Regulation of MMP-9 production by human corneal epithelial cells. *Exp Eye Res* 2001;73:449–459.
313. Kim HS, Luo L, Pflugfelder SC, Li DQ. Doxycycline inhibits TGF-beta1-induced MMP-9 via Smad and MAPK pathways in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:840–848.
314. Huet E, Vallee B, Delbe J, Mourah S, Pruliere-Escabasse V, Tremouilleres M, et al. EMMPRIN modulates epithelial barrier function through a MMP-mediated occludin cleavage: implications in dry eye disease. *Am J Pathol* 2011;179:1278–1286.
315. Pflugfelder SC, de Paiva CS, Tong L, Luo L, Stern ME, Li DQ. Stress-activated protein kinase signaling pathways in dry eye and ocular surface disease. *Ocul Surf* 2005;3:S154–S157.
316. Chotikavanich S, de Paiva CS, D-Q L, Chen JJ, Bian F, Farley WJ, et al. Production and activity of matrix Metalloproteinase-9 on the ocular surface increase in dysfunctional tear syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:3203–3209.
317. Schargus M, Ivanova S, Kakkassery V, Dick HB, Joachim S. Correlation of Tear Film Osmolarity and 2 Different MMP-9 Tests With Common Dry Eye Tests in a Cohort of Non-Dry Eye Patients. *Cornea* 2015;34:739–744.
318. VanDerMeid KR, Su SP, Ward KW, Zhang JZ. Correlation of tear inflammatory cytokines and matrix metalloproteinases with four dry eye diagnostic tests. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:1512–1518.
319. Gabison EE, Huet E, Baudouin C, Menashi S. Direct epithelial-stromal interaction in corneal wound healing: Role of EMMPRIN/CD147 in MMPs induction and beyond. *Prog Retin Eye Res* 2009;28:19–33.
320. Labbe A, Gabison E, Brignole-Baudouin F, Riancho L, Menashi S, Baudouin C. Increased extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) expression in the conjunctival epithelium exposed to antiglaucoma treatments. *Curr Eye Res* 2015;40:40–47.
321. Mauris J, Mantelli F, Woodward AM, Cao Z, Bertozzi CR, Panjwani N, et al. Modulation of ocular surface glycocalyx barrier function by a galectin-3 N-terminal deletion mutant and membrane-anchored synthetic glycopolymers. *PLoS One* 2013;8. e72304.
322. Pult H, Korb DR, Murphy PJ, Riede-Pult BH, Blackie C. A new model of central lid margin apposition and tear film mixing in spontaneous blinking. *Cont Lens Anterior Eye* 2015;38:173–180.
323. Ehlers N. The Precorneal Film. *Biomicroscopical, Histological and Chemical Investigations*. *Acta Ophthalmol Suppl* 1965;(Suppl 81):81–134.
324. Korb DR, Herman JP, Blackie CA, Scaffidi RC, Greiner JV, Exford JM, et al. Prevalence of lid wiper epitheliopathy in subjects with dry eye signs and symptoms. *Cornea* 2010;29:377–383.
325. Pult H, Tosatti SG, Spencer ND, Asfour JM, Ebenhoch M, Murphy PJ. Spontaneous Blinking from a Tribological Viewpoint. *Ocul Surf* 2015;13:236–249.
326. Jones MB, Fulford GR, Please CP, McElwain DL, Collins MJ. Elastohydrodynamics of the eyelid wiper. *Bull Math Biol* 2008;70:323–343.
327. Bielecki P, Komor U, Bielecka A, Musken M, Puchalka J, Pletz MW, et al. Ex vivo transcriptional profiling reveals a common set of genes important for the adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* to chronically infected host sites. *Environ Microbiol* 2013;15:570–587.
328. Bielecki T, Dohan Ehrenfest DM. Platelet-rich plasma (PRP) and Platelet-Rich Fibrin (PRF): surgical adjuvants, preparations for in situ regenerative medicine and tools for tissue engineering. *Curr Pharm Biotechnol* 2012;13:1121–1130.
329. Swann DA, Slayter HS, Silver FH. The molecular structure of lubricating glycoprotein-I, the boundary lubricant for articular cartilage. *J Biol Chem* 1981;256:5921–5925.
330. Cheriyan T, Schmid TM, Spector M. Presence and distribution of the lubricating protein, lubricin, in the meibomian gland in rabbits. *Mol Vis* 2011;17:3055–3061.
331. Morrison S, Sullivan DA, Sullivan BD, Sheardown H, Schmidt TA. Dose-dependent and synergistic effects of proteoglycan 4 on boundary lubrication at a human cornea-polydimethylsiloxane biointerface. *Eye Contact Lens* 2012;38:27–35.
332. Samsom ML, Morrison S, Masala N, Sullivan BD, Sullivan DA, Sheardown H, et al. Characterization of full-length recombinant human Proteoglycan 4 as an ocular surface boundary lubricant. *Exp Eye Res* 2014;127:14–19.
333. Lambiase A, Sullivan BD, Schmidt TA, Sullivan DA, Jay G, Truitt ERI, et al. A two-week, randomized, double-masked study to evaluate safety and efficacy of lubricin (150  $\mu$ g/ml) eye drops versus sodium hyaluronate (HA) 0.18% eye drops (Vismed®) in patients with moderate dry eye disease. *Ocul Surf* 2017;15:77–87.
334. Doane MG. Interactions of eyelids and tears in corneal wetting and the dynamics of the normal human eyeblink. *Am J Ophthalmol* 1980;89:507–516.
335. Cher I. Another way to think of tears: blood, sweat, and... “dacruon”. *Ocul Surf* 2007;5:251–254.
336. Cher I. Fluids of the ocular surface: concepts, functions and physics. *Clin Exp Ophthalmol* 2012;40:634–643.
337. Dunn AC, Sawyer WG, Angelini TE. Gemini Interfaces in Aqueous Lubrication with Hydrogels. *Tribol Lett* 2014;54:59–66.
338. Pandit JC, Nagyova B, Bron AJ, Tiffany JM. Physical properties of stimulated and unstimulated tears. *Exp Eye Res* 1999;68:247–253.
339. Tiffany JM. The viscosity of human tears. *Int Ophthalmol* 1991;15:371–376.
340. Tiffany JM, Bron AJ, Mossa F, Dikstein S. Delivery of meibomian oil using the Clinical Meibometer. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:333–338.
341. Donald C, Hamilton L, Doughty M. A quantitative assessment of the location and width of Marx's line along the marginal zone of the human eyelid. *Optom Vis Sci* 2003;80:564–572.
342. Korb DR, Herman JP, Greiner JV, Scaffidi RC, Finnemore VM, Exford JM, et al. Lid wiper epitheliopathy and dry eye symptoms. *Eye Contact Lens* 2005;31:2–8.
343. Pult H, Riede-Pult BH, Murphy PJ. The relation between blinking and conjunctival folds and dry eye symptoms. *Optom Vis Sci* 2013;90:1034–1039.
344. Korb DR, Greiner JV, Herman JP, Hebert E, Finnemore VM, Exford JM, et al. Lid-wiper epitheliopathy and dry-eye symptoms in contact lens wearers. *CLAO J* 2002;28:211–216.
345. Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, Mendenhall WM, Million RR. Severe dry-eye syndrome following external beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:775–780.
346. Shiraiishi A, Yamaguchi M, Ohashi Y. Prevalence of upper- and lower-lid-wiper epitheliopathy in contact lens wearers and non-wearers. *Eye Contact Lens* 2014;40:220–224.
347. Shaw AJ, Collins MJ, Davis BA, Carney LG. Eyelid pressure and contact with the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:1911–1917.
348. Bron AJ, Argueso P, Irkec M, Bright FV. Clinical staining of the ocular surface: mechanisms and interpretations. *Prog Retin Eye Res* 2015;44:36–61.
349. Tseng SC. Concept and application of limbal stem cells. *Eye (Lond)* 1989;3(Pt 2):141–157.
350. Bandamwar KL, Papas EB, Garrett Q. Fluorescein staining and physiological state of corneal epithelial cells. *Cont Lens Anterior Eye* 2014;37:213–223.
351. Dundas M, Walker A, Woods RL. Clinical grading of corneal staining of non-contact lens wearers. *Ophthalmic Physiol Opt* 2001;21:30–35.
352. Norm MS. Vital staining of cornea and conjunctiva. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1962;40:389–401.
353. Korb DR, Korb JM. Corneal staining prior to contact lens wearing. *J Am Optom Assoc* 1970;41:228–232.
354. Korb DR, Herman JP. Corneal staining subsequent to sequential fluorescein instillations. *J Am Optom Assoc* 1979;50:361–367.
355. Josephson JE, Caffery BE. Corneal staining after instillation of topical anesthetic (SSII). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:1096–1099.
356. Caffery BE, Josephson JE. Corneal staining after sequential instillations of fluorescein over 30 days. *Optom Vis Sci* 1991;68:467–469.
357. Brautaset RL, Nilsson M, Leach N, Miller WL, Gire A, Quintero S, et al. Corneal and conjunctival epithelial staining in hydrogel contact lens wearers. *Eye Contact Lens* 2008;34:312–316.
358. Efron N. Response to re: putting vital stains in context. *Clin Exp Optom* 2013;96:511–512.
359. Lakkis C, Brennan NA. Bulbar conjunctival fluorescein staining in hydrogel contact lens wearers. *CLAO J* 1996;22:189–194.
360. Norm MS. Desiccation of the precorneal film. I. Corneal wetting-time. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1969;47:865–880.
361. Soni PS, Horner DG, Ross J. Ocular response to lens care systems in adolescent soft contact lens wearers. *Optom Vis Sci* 1996;73:70–85.
362. Schwallie JD, Long Jr. WD, McKenney CD. Day to day variations in ocular surface staining of the bulbar conjunctiva. *Optom Vis Sci* 1998;75:55–61.
363. Mokhtarzadeh M, Casey R, Glasgow BJ. Fluorescein punctate staining traced to superficial corneal epithelial cells by impression cytology and confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:2127–2135.
364. Morgan PB, Maldonado-Codina C. Corneal staining: do we really understand what we are seeing? *Cont Lens Anterior Eye* 2009;32:48–54.
365. Ward KW. Superficial punctate fluorescein staining of the ocular surface. *Optom Vis Sci* 2008;85:8–16.
366. Luensmann D, Moezzi A, Peterson RC, Woods C, Fonn D. Corneal staining and cell shedding during the development of solution-induced corneal staining. *Optom Vis Sci* 2012;89:868–874.
367. Zhou J, Begley CG, Wright A, Wilson G, Tokarski T. Characterization of cells collected from the normal human ocular surface by contact lens cytology. *Cornea* 2000;19:824–832.
368. Ren H, Wilson G. Apoptosis in the corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1017–1025.
369. Estil S, Primo EJ, Wilson G. Apoptosis in shed human corneal cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3360–3364.
370. Feenstra RP, Tseng SC. What is actually stained by rose bengal? *Arch Ophthalmol* 1992;110:984–993.

371. Feenstra RP, Tseng SC. Comparison of fluorescein and rose bengal staining. *Ophthalmology* 1992;99:605–617.
372. Wilson G, Ren H, Laurent J. Corneal epithelial fluorescein staining. *J Am Optom Assoc* 1995;66:435–441.
373. Kikkawa Y. Normal corneal staining with fluorescein. *Exp Eye Res* 1972;14:13–20.
374. Bandamwar KL, Garrett Q, Papas EB. Mechanisms of superficial micropunctate corneal staining with sodium fluorescein: the contribution of pooling. *Cont Lens Anterior Eye* 2012;35:81–84.
375. Shimazaki J, Goto E, Ono M, Shimamura S, Tsubota K. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjogren syndrome. *Ophthalmology* 1998;105:1485–1488.
376. Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1266–1270.
377. Baudouin C. A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface. *J Fr Ophtalmol* 2007;30:239–246.
378. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, Farley WJ, Li DQ, Stern ME, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp Eye Res* 2006;83:526–535.
379. Baudouin C. The pathology of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45(Suppl 2):S211–S220.
380. Yeh S, Song XJ, Farley W, Li DQ, Stern ME, Pflugfelder SC. Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:124–129.
381. Brignole F, Pisella PJ, Goldschild M, De Saint Jean M, Goguel A, Baudouin C. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1356–1363.
382. 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;120:330–337.
383. Argueso P, Baram M, Spurr-Michaud S, Keutmann HT, Dana MR, Gipson IK. Decreased levels of the goblet cell mucin MUC5AC in tears of patients with Sjogren syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1004–1011.
384. Zhao H, Jumblatt JE, Wood TO, Jumblatt MM. Quantification of MUC5AC protein in human tears. *Cornea* 2001;20:873–877.
385. Baudouin C, Messmer EM, Aragona J P, Geerling G, Akova YA, Benitez-Del-Castillo J, et al. Revisiting the vicious circle of dry eye disease: a focus on the pathophysiology of meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol* 2016;100:300–306.
386. Abreau K, Callan C, Kottaiyan R, Zhang A, Yoon G, Aquavella JV, et al. Temperatures of the Ocular Surface, Lid, and Periorbital Regions of Sjogren's, Evaporative, and Aqueous-Deficient Dry Eyes Relative to Normals. *Ocul Surf* 2016;14:64–73.
387. De Paiva CS, Pflugfelder SC. Corneal epitheliopathy of dry eye induces hyperesthesia to mechanical air jet stimulation. *Am J Ophthalmol* 2004;137:109–115.
388. Xu KP, Yagi Y, Toda I, Tsubota K. Tear function index. A new measure of dry eye. *Arch Ophthalmol* 1995;113:84–88.
389. Bourcier T, Acosta MC, Borderie V, Borrás F, Gallar J, Bury T, et al. Decreased corneal sensitivity in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2341–2345.
390. Villani E, Magnani F, Viola F, Santaniello A, Scorza R, Nucci P, et al. In vivo confocal evaluation of the ocular surface morpho-functional unit in dry eye. *Optom Vis Sci* 2013;90:576–586.
391. Begley C, Simpson T, Liu H, Salvo E, Wu Z, Bradley A, et al. Quantitative analysis of tear film fluorescence and discomfort during tear film instability and thinning. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:2645–2653.
392. Vehof J, Sillevis Smitt-Kamminga N, Kozareva D, Nibourg SA, Hammond CJ. Clinical Characteristics of Dry Eye Patients With Chronic Pain Syndromes. *Am J Ophthalmol* 2016;162:59 e2–65 e2.
393. Pflugfelder SC, Maskin SL, Anderson B, Chodosh J, Holland EJ, De Paiva CS, et al. A randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter comparison of loteprednol etabonate ophthalmic suspension, 0.5%, and placebo for treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with delayed tear clearance. *Am J Ophthalmol* 2004;138:444–457.
394. Hirata H, Rosenblatt MI. Hyperosmolar tears enhance cooling sensitivity of the corneal nerves in rats: possible neural basis for cold-induced dry eye pain. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:5821–5833.
395. Madrid R, de la Pena E, Donovan-Rodriguez T, Belmonte C, Viana F. Variable threshold of trigeminal cold-thermosensitive neurons is determined by a balance between TRPM8 and Kv1 potassium channels. *J Neurosci* 2009;29:3120–3131.
396. Chen L, Li J, Guo T, Ghosh S, Koh SK, Tian D, et al. Global Metabonomic and Proteomic Analysis of Human Conjunctival Epithelial Cells (IOBA-NHC) in Response to Hyperosmotic Stress. *J Proteom Res* 2015;14:3982–3995.
397. Tabery HM. Dual appearance of fluorescein staining in vivo of diseased human corneal epithelium. A non-contact photomicrographic study. *Br J Ophthalmol* 1992;76:43–44.
398. Tabery HM. Micropunctate fluorescein staining of the human corneal surface: microerosions or cystic spaces? A non-contact photomicrographic in vivo study. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75:134–136.
399. Watanabe H, Fabricant M, Tisdale AS, Spurr-Michaud SJ, Lindberg K, Gipson IK. Human corneal and conjunctival epithelia produce a mucin-like glycoprotein for the apical surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:337–344.
400. Danjo Y, Watanabe H, Tisdale AS, George M, Tsumura T, Abelson MB, et al. Alteration of mucin in human conjunctival epithelia in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:2602–2609.
401. Pflugfelder SC, Tseng SC, Yoshino K, Monroy D, Felix C, Reis BL. Correlation of goblet cell density and mucosal epithelial membrane mucin expression with rose bengal staining in patients with ocular irritation. *Ophthalmology* 1997;104:223–235.
402. Glasgow BJ, Gasymov OK, Casey RC. Exfoliative epitheliopathy of bullous keratopathy with breaches in the MUC16 Glycocalyx. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:4060–4064.
403. Komuro A, Yokoi N, Fukuoka H, Kinoshita S. Evaluation of Galectin-3 expression in rose bengal-stained conjunctival epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:3994.
404. Williams KK, Watsky MA. Bicarbonate promotes dye coupling in the epithelium and endothelium of the rabbit cornea. *Curr Eye Res* 2004;28:109–120.
405. McMonnies CW. An examination of the relationship between ocular surface tear osmolarity compartments and epitheliopathy. *Ocul Surf* 2015;13:110–117.
406. Abelson MB, Holly FJ. A tentative mechanism for inferior punctate keratopathy. *Am J Ophthalmol* 1977;83:866–869.
407. Collin SP, Collin HB. The corneal epithelial surface in the eyes of vertebrates: environmental and evolutionary influences on structure and function. *J Morphol* 2006;267:273–291.
408. Cruz AA, Garcia DM, Pinto CT, Cechetti SP. Spontaneous eyeblink activity. *Ocul Surf* 2011;9:29–41.
409. Himebaugh NL, Begley CG, Bradley A, Wilkinson JA. Blinking and tear break-up during four visual tasks. *Optom Vis Sci* 2009;86:E106–E114.
410. Ousler 3rd GW, Abelson MB, Johnston PR, Rodriguez J, Lane K, Smith LM. Blink patterns and lid-contact times in dry-eye and normal subjects. *Clin Ophthalmol* 2014;8:869–874.
411. Zubkov VS, Breward CJ, Gaffney EA. Meniscal tear film fluid dynamics near Marx's line. *Bull Math Biol* 2013;75:1524–1543.
412. Chen AL, Riley DE, King SA, Joshi AC, Serra A, Liao K, et al. The disturbance of gaze in progressive supranuclear palsy: implications for pathogenesis. *Front Neurol* 2010;1:147.
413. Richardson C, Smith T, Schaefer A, Turnbull D, Griffiths P. Ocular motility findings in chronic progressive external ophthalmoplegia. *Eye (Lond)* 2005;19:258–263.
414. Fells P. Management of dysthyroid eye disease. *Br J Ophthalmol* 1991;75:245–246.
415. Tanioka H, Yokoi N, Komuro A, Shimamoto T, Kawasaki S, Matsuda A, et al. Investigation of the corneal filament in filamentary keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:3696–3702.
416. Hamilton W, Wood TO. Filamentary keratitis. *Am J Ophthalmol* 1982;93:466–469.
417. Theodore FH. Superior limbic keratoconjunctivitis. *Eye Ear Nose Throat Mon* 1963;42:25–28.
418. Nelson JD. Superior limbic keratoconjunctivitis (SLK). *Eye (Lond)* 1989;3(Pt 2):180–189.
419. Tenzel RR. Comments on superior limbic filamentous keratitis: II. *Arch Ophthalmol* 1968;79:508.
420. Yokoi N. Tear dynamics and dry eye. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2004;108:275–276.
421. Yokoi N, Inatomi T, Kinoshita S. Surgery of the conjunctiva. *Dev Ophthalmol* 2008;41:138–158.
422. Yokoi N, Komuro A, Maruyama K, Tsuzuki M, Miyajima S, Kinoshita S. New surgical treatment for superior limbic keratoconjunctivitis and its association with conjunctivochalasis. *Am J Ophthalmol* 2003;135:303–308.
423. Stephens DN, McNamara NA. Altered Mucin and Glycoprotein Expression in Dry Eye Disease. *Optom Vis Sci* 2015;92:931–938.
424. Watanabe H, Maeda N, Kiritoshi A, Hamano T, Shimomura Y, Tano Y. Expression of a mucin-like glycoprotein produced by ocular surface epithelium in normal and keratinized cells. *Am J Ophthalmol* 1997;124:751–757.
425. Shimazaki-Den S, Dogru M, Higa K, Shimazaki J. Symptoms, visual function, and mucin expression of eyes with tear film instability. *Cornea* 2013;32:1211–1218.
426. Jones DT, Monroy D, Ji Z, Pflugfelder SC. Alterations of ocular surface gene expression in Sjogren's syndrome. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:533–536.
427. Corrales RM, de Paiva CS, Li DQ, Farley WJ, Henriksson JT, Bergmanson JP, et al. Entrapment of conjunctival goblet cells by desiccation-induced cornification. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:3492–3499.
428. Hayashi Y, Kao WW, Kohno N, Nishihara-Hayashi M, Shiraiishi A, Uno T, 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;45:2212–2217.
429. Caffery B, Joyce E, Heynen ML, Jones L, Ritter 3rd R, Gamache DA, et al. MUC16 expression in Sjogren's syndrome, KCS, and control subjects. *Mol Vis* 2008;14:2547–2555.
430. Gipson IK, Spurr-Michaud SJ, Senchyna M, Ritter 3rd R, Schaumburg D. Comparison of mucin levels at the ocular surface of postmenopausal women with and without a history of dry eye. *Cornea* 2011;30:1346–1352.
431. Srinivasan S, Heynen ML, Martell E, Ritter 3rd R, Jones L, Senchyna M. Quantification of MUCIN 1, cell surface associated and MUCIN16, cell surface associated proteins in tears and conjunctival epithelial cells



- collected from postmenopausal women. *Mol Vis* 2013;19:970–979.
432. Garcher C, Bron A, Baudouin C, Bildstein L, Bara JCA. 19-9 ELISA test: a new method for studying mucus changes in tears. *Br J Ophthalmol* 1998;82:88–90.
433. Argueso P, Tisdale A, Mandel U, Letko E, Foster CS, Gipson IK. 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.
434. Ralph RA. Conjunctival goblet cell density in normal subjects and in dry eye syndromes. *Invest Ophthalmol* 1975;14:299–302.
435. Kinoshita S, Kiorpes TC, Friend J, Thoft RA. Goblet cell density in ocular surface disease. A better indicator than tear mucin. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1284–1287.
436. Nelson JD, Wright JC. Conjunctival goblet cell densities in ocular surface disease. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1049–1051.
437. Blodi BA, Byrne KA, Tabbara KF. Goblet cell population among patients with inactive trachoma. *Int Ophthalmol* 1988;12:41–45.
438. Albiets J, Sanfilippo P, Troutbeck R, Lenton LM. Management of filamentary keratitis associated with aqueous-deficient dry eye. *Optom Vis Sci* 2003;80:420–430.
439. Murube J, Rivas L. Impression cytology on conjunctiva and cornea in dry eye patients establishes a correlation between squamous metaplasia and dry eye clinical severity. *Eur J Ophthalmol* 2003;13:115–127.
440. Zhang BG, Du T, Zang MD, Chang Q, Fan ZY, Li JF, et al. Androgen receptor promotes gastric cancer cell migration and invasion via AKT-phosphorylation dependent upregulation of matrix metalloproteinase 9. *Oncotarget* 2014;5:10584–10595.
441. Pflugfelder SC, Stern ME. Mucosal environmental sensors in the pathogenesis of dry eye. *Expert Rev Clin Immunol* 2014;10:1137–1140.
442. Uchino M, Uchino Y, Dogru M, Kawashima M, Yokoi N, Komuro A, et al. Dry eye disease and work productivity loss in visual display users: the Osaka study. *Am J Ophthalmol* 2014;157:294–300.
443. Versura P, Maltarello MC, Cellini M, Caramazza R, Laschi R. 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;64:451–455.
444. Tapasztó B, Veres A, Kosina-Hagyo K, Somfai GM, Nemeth J. OCT Imaging of lid-parallel conjunctival folds in soft contact lens wearers. *Optom Vis Sci* 2011;88:1206–1213.
445. Nemeth J, Fodor E, Lang Z, Kosina-Hagyo K, Berta A, Komar T, et al. Lid-parallel conjunctival folds (LIPCOF) and dry eye: a multicentre study. *Br J Ophthalmol* 2012;96:1380–1385.
446. Meller D, Tseng SC. Conjunctivochalasis: literature review and possible pathophysiology. *Surv Ophthalmol* 1998;43:225–232.
447. Watanabe A, Yokoi N, Kinoshita S, Hino Y, Tsuchihashi Y. Clinicopathologic study of conjunctivochalasis. *Cornea* 2004;23:294–298.
448. Murube J. Characteristics and etiology of conjunctivochalasis: historical perspective. *Ocul Surf* 2005;3:7–14.
449. Pult H, Riede-Pult BH. Impact of conjunctival folds on central tear meniscus height. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:1459–1466.
450. Norm M. Meibomian orifices and Marx's line. Studied by triple vital staining. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1985;63:698–700.
451. Bron AJ, Yokoi N, Gaffney EA, Tiffany JM. A solute gradient in the tear meniscus. II. Implications for lid margin disease, including meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2011;9:92–97.
452. Korb DR, Blackie CA. Debridement-scaling: a new procedure that increases Meibomian gland function and reduces dry eye symptoms. *Cornea* 2013;32:1554–1557.
453. Li S, Gallup M, Chen YT, McNamara NA. Molecular mechanism of proinflammatory cytokine-mediated squamous metaplasia in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:2466–2475.
454. Yamaguchi M, Kutsuna M, Uno T, Zheng X, Kodama T, Ohashi Y. Marx line: fluorescein staining line on the inner lid as indicator of meibomian gland function. *Am J Ophthalmol* 2006;141:669–675.
455. Rottach KG, Das VE, Wohlgenuth W, Zivotofsky AZ, Leigh RJ. Properties of horizontal saccades accompanied by blinks. *J Neurophysiol* 1998;79:2895–2902.
456. de Paiva CS, Chotikavanich S, Pangelinan SB, Pitcher III JD, Fang B, Zheng X, et al. IL-17 disrupts corneal barrier following desiccating stress. *Mucosal Immunol* 2009;2:243–253.
457. Streilein JW. Ocular immune privilege: the eye takes a dim but practical view of immunity and inflammation. *J Leukoc Biol* 2003;74:179–185.
458. Lam H, Bleiden L, de Paiva CS, Farley W, Stern ME, Pflugfelder SC. Tear cytokine profiles in dysfunctional tear syndrome. *Am J Ophthalmol* 2009;147:198–205. e191.
459. Jensen OL, Gluud BS, Birgens HS. The concentration of lactoferrin in tears of normals and of diabetics. *Acta Ophthalmol(Copenh)* 1986;64:83–87.
460. Vinding T, Eriksen JS, Nielsen NV. The concentration of lysozyme and secretory IgA in tears from healthy persons with and without contact lens use. *Acta Ophthalmol(Copenh)* 1987;65:23–26.
461. Zhou L, Huang LQ, Beuerman RW, Grigg ME, Li SF, Chew FT, et al. Proteomic analysis of human tears: defensin expression after ocular surface surgery. *J Proteom Res* 2004;3:410–416.
462. Ueta M. Innate immunity of the ocular surface and ocular surface inflammatory disorders. *Cornea* 2008;27(Suppl 1):S31–S40.
463. Simmons KT, Xiao Y, Pflugfelder SC, de Paiva CS. Inflammatory Response to Lipopolysaccharide on the Ocular Surface in a Murine Dry Eye Model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:2443–2451.
464. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990;346:425–434.
465. Narayanan S, Corrales RM, Farley W, McDermott AM, Pflugfelder SC. Interleukin-1 receptor-1-deficient mice show attenuated production of ocular surface inflammatory cytokines in experimental dry eye. *Cornea* 2008;27:811–817.
466. Yoon KC, Jeong IY, Park YG, Yang SY. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in tears of patients with dry eye syndrome. *Cornea* 2007;26:431–437.
467. Yoon KC, Park CS, You IC, Choi HJ, Lee KH, Im SK, et al. Expression of CXCL9, -10, -11, and CXCR3 in the tear film and ocular surface of patients with dry eye syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:643–650.
468. Choi W, Li Z, Oh HJ, Im SK, Lee SH, Park SH, et al. Expression of CCR5 and its ligands CCL3, -4, and -5 in the tear film and ocular surface of patients with dry eye disease. *Curr Eye Res* 2012;37:12–17.
469. Carreno E, Enriquez-de-Salamanca A, Teson M, Garcia-Vazquez C, Stern ME, Whitcup SM, et al. Cytokine and chemokine levels in tears from healthy subjects. *Acta Ophthalmol* 2010;88:e250–258.
470. Zlotnick A, Mitchell RS, Brenner SL. recA protein filaments bind two molecules of single-stranded DNA with off rates regulated by nucleotide cofactor. *J Biol Chem* 1990;265:17050–17054.
471. Pisella PJ, Brignole F, Debbasch C, Lozato PA, Creuzot-Garcher C, Bara J, et al. Flow cytometric analysis of conjunctival epithelium in ocular rosacea and keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 2000;107:1841–1849.
472. Perez VL, Pflugfelder SC, Zhang S, Shojaei A, Haque R. Lifitegrast, a novel integrin antagonist for treatment of dry eye disease. *Ocul Surf* 2016;14:207–215.
473. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm510720.htm>.
474. Gao Y, Min K, Zhang Y, Su J, Greenwood M, Gronert K. Female-specific downregulation of tissue polymorphonuclear neutrophils drives impaired regulatory T cell and amplified effector T cell responses in autoimmune dry eye disease. *J Immunol* 2015;195:3086–3099.
475. Coursey TG, Bohat R, Barbosa FL, Pflugfelder SC, de Paiva CS. Desiccating stress-induced chemokine expression in the epithelium is dependent on upregulation of NKG2D/RAE-1 and release of IFN-gamma in experimental dry eye. *J Immunol* 2014;193:5264–5272.
476. Zhang X, Volpe EA, Gandhi NB, Schaumburg CS, Siemasko KF, Pangelinan SB, et al. NK cells promote Th-17 mediated corneal barrier disruption in dry eye. *PLoS One* 2012;7: e36822.
477. Chen Q, Zhang X, Cui L, Huang Q, Chen W, Ma H, et al. Upper and lower tear menisci in Sjogren's syndrome dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:9373–9378.
478. De Paiva CS, Villarreal AL, Corrales RM, Rahman HT, Chang VY, Farley WJ, et al. Dry eye-induced conjunctival epithelial squamous metaplasia is modulated by interferon-gamma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:2553–2560.
479. Schaumburg CS, Siemasko KF, De Paiva CS, Wheeler LA, Niederkorn JY, Pflugfelder SC, et al. Ocular surface APCs are necessary for autoreactive T cell-mediated experimental autoimmune lacrimal keratoconjunctivitis. *J Immunol* 2011;187:3653–3662.
480. You IC, Coursey TG, Bian F, Barbosa FL, de Paiva CS, Pflugfelder SC. Macrophage phenotype in the ocular surface of experimental murine dry eye disease. *Arch Immunol Ther Exp Warsz* 2015;63:299–304.
481. Bialasiewicz AA, Schaudig U, Ma JX, Vieth S, Richard G. Alpha/beta and gamma/delta-T-cell-receptor-positive lymphocytes in healthy and inflamed human conjunctiva. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996;234:467–471.
482. Stern ME, Schaumburg CS, Siemasko KF, Gao J, Wheeler LA, Grupe DA, et al. Autoantibodies contribute to the immunopathogenesis of experimental dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:2062–2075.
483. Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, Smith JA, Gipson IK. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1489–1496.
484. Baeman S, Berra A, Sterin-Borda L, Borda E. Muscarinic acetylcholine receptor antibodies as a new marker of dry eye Sjogren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:321–327.
485. Takada K, Takiguchi M, Konno A, Inaba M. Autoimmunity against a tissue kallikrein in IQI/Jic Mice: a model for Sjogren's syndrome. *J Biol Chem* 2005;280:3982–3988.
486. Jiang G, Ke Y, Sun D, Li H, Ihnen M, Jumblatt MM, et al. A new model of experimental autoimmune keratoconjunctivitis sicca (KCS) induced in Lewis rat by the autoantigen Klklb22. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:2245–2254.
487. Niederkorn JY, Stern ME, Pflugfelder SC, De Paiva CS, Corrales RM, Gao J, et al. Desiccating stress induces T cell-mediated Sjogren's Syndrome-like lacrimal keratoconjunctivitis. *J Immunol* 2006;176:3950–3957.
488. Stern ME, Gao J, Schwab TA, Ngo M, Tieu DD, Chan CC, et al. Conjunctival T-cell subpopulations in Sjogren's and non-Sjogren's patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2609–2614.
489. Herretes S, Ross DB, Duffort S, Barreras H, Tan Y, Murillo JC, et al. Recruitment of Donor T Cells to the Eyes during Ocular GVHD in Recipients of MHC-Matched Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplants. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:2348–2357.
490. Siebelmann S, Gehlsen U, Huttmann G, Koop N, Bolke T, Gebert A, et al. Development, alteration and real time dynamics of conjunctiva-associated lymphoid tissue. *PLoS One* 2013;8: e82355.
491. Knop E, Knop N. Influence of the eye-associated lymphoid tissue

- (EALT) on inflammatory ocular surface disease. *Ocul Surf* 2005;3:S180–S186.
492. Steven P, Rupp J, Huttman G, Koop N, Lensing C, Laqua H, et al. Experimental induction and three-dimensional two-photon imaging of conjunctiva-associated lymphoid tissue. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1512–1517.
493. Steven P, Gebert A. Conjunctiva-associated lymphoid tissue - current knowledge, animal models and experimental prospects. *Ophthalmic Res* 2009;42:2–8.
494. Gutesell VJ, Stern GA, Hood CI. Histopathology of meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol* 1982;94:383–387.
495. Obata H, Horiuchi H, Miyata K, Tsuru T, Machinami R. Histopathological study of the meibomian glands in 72 autopsy cases. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1994;98:765–771.
496. Sahin A, Kam WR, Rahimi Darabad R, Liu Y, Sullivan DA. Influence of lipopolysaccharide on proinflammatory gene expression in human corneal, conjunctival and meibomian gland epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017. ARVO abstract #3946.
497. Meyaard L. The inhibitory collagen receptor LAIR-1 (CD305). *J Leukoc Biol* 2008;83:799–803.
498. Omiya R, Tsushima F, Narazaki H, Sakoda Y, Kuramasu A, Kim Y, et al. Leucocyte-associated immunoglobulin-like receptor-1 is an inhibitory regulator of contact hypersensitivity. *Immunology* 2009;128:543–555.
499. Qu XD, Lehrer RI. Secretory phospholipase A2 is the principal bactericide for staphylococci and other gram-positive bacteria in human tears. *Infect Immun* 1998;66:2791–2797.
500. Hieshima K, Ohtani H, Shibano M, Izawa D, Nakayama T, Kawasaki Y, et al. CCL28 has dual roles in mucosal immunity as a chemokine with broad-spectrum antimicrobial activity. *J Immunol* 2003;170:1452–1461.
501. Davis RSK, Sullivan DA, Liu Y. Inhibitory effect of human meibomian gland epithelial cells on the growth rate of *Pseudomonas aeruginosa*. (abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016. ARVO Abstract #5705.
502. Perera C, McNeil HP, Gecezy CL. S100 Calgranulins in inflammatory arthritis. *Immunol Cell Biol* 2010;88:41–49.
503. Hsu K, Champaiboon C, Guenther BD, Sorenson BS, Khammanivong A, Ross KF, et al. Anti-infective protective properties of S100 calgranulins. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 2009;8:290–305.
504. Champaiboon C, Sappington KJ, Guenther BD, Ross KF, Herzberg MC. Calprotectin S100A9 calcium-binding loops I and II are essential for keratinocyte resistance to bacterial invasion. *J Biol Chem* 2009;284:7078–7090.
505. Liu S, Richards SM, Lo K, Hatton M, Fay A, Sullivan DA. Changes in gene expression in human meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:2727–2740.
506. Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1930–1937.
507. Schrader S, Mircheff AK, Geerling G. Animal models of dry eye. In: Geerling G, Brewitt H, editors. *Surgery for the Dry eye*. Freiburg: Karger; 2008. p. 298–312.
508. Dursun D, Wang M, Monroy D, Li DQ, Lokeshwar BL, Stern ME, et al. A mouse model of keratoconjunctivitis sicca. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:632–638.
509. Barabino S, Shen L, Chen L, Rashid S, Rolando M, Dana MR. The controlled-environment chamber: a new mouse model of dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2766–2771.
510. Chen W, Zhang X, Zhang J, Chen J, Wang S, Wang Q, et al. A murine model of dry eye induced by an intelligently controlled environmental system. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1386–1391.
511. Lee HS, Chauhan SK, Okanobo A, Nallasamy N, Dana R. Therapeutic efficacy of topical epigallocatechin gallate in murine dry eye. *Cornea* 2011;30:1465–1472.
512. Goyal S, Chauhan SK, Dana R. Blockade of prolymphangiogenic vascular endothelial growth factor C in dry eye disease. *Arch Ophthalmol* 2012;130:84–89.
513. Sadrai Z, Stevenson W, Okanobo A, Chen Y, Dohlman TH, Hua J, et al. PDE4 inhibition suppresses IL-17-associated immunity in dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:3584–3591.
514. de Paiva CS, Schwartz CE, Gyorstrup P, Pflugfelder SC. Resolvin E1 (RX-10001) reduces corneal epithelial barrier disruption and protects against goblet cell loss in a murine model of dry eye. *Cornea* 2012;31:1299–1303.
515. Krauss AH, Corrales RM, Pelegrino FS, Tukler-Henriksson J, Pflugfelder SC, de Paiva CS. Improvement of Outcome Measures of Dry Eye by a Novel Integrin Antagonist in the Murine Desiccating Stress Model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:5888–5895.
516. De Paiva CS, Yoon KC, Pangelinan SB, Pham S, Puthenparambil LM, Chuang EY, et al. Cleavage of functional IL-2 receptor alpha chain (CD25) from murine corneal and conjunctival epithelia by MMP-9. *J Inflamm (Lond)* 2009;6:31.
517. Corrales RM, Stern ME, De Paiva CS, Welch J, Li DQ, Pflugfelder SC. Desiccating stress stimulates expression of matrix metalloproteinases by the corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3293–3302.
518. Coursey TG, Tukler Henriksson J, Chen M, de Paiva CS, Pflugfelder SC. IFN- $\gamma$  induced unfolded Protein Response in Conjunctival Goblet Cells as Cause of Mucin Deficiency in Sjögren's Syndrome. *Am J Pathol* 2016;186:1547–1558.
519. Pflugfelder SC, Farley W, Luo L, Chen LZ, de Paiva CS, Olmos LC, et al. Matrix metalloproteinase-9 knockout confers resistance to corneal epithelial barrier disruption in experimental dry eye. *Am J Pathol* 2005;166:61–71.
520. de Paiva CS, Pangelinan SB, Chang E, Yoon KC, Farley WJ, Li DQ, et al. Essential role for c-Jun N-terminal kinase 2 in corneal epithelial response to desiccating stress. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1625–1631.
521. Stevenson W, Chauhan SK, Dana R. Dry eye disease: an immune-mediated ocular surface disorder. *Arch Ophthalmol* 2012;130:90–100.
522. Chen Y, Chauhan SK, Saban DR, Sadrai Z, Okanobo A, Dana R. Interferon-gamma-secreting NK cells promote induction of dry eye disease. *J Leukoc Biol* 2011;89:965–972.
523. Chauhan SK, Jin Y, Goyal S, Lee HS, Fuchsluger TA, Lee HK, et al. A novel pro-lymphangiogenic function for Th17/IL-17. *Blood* 2011;118:4630–4634.
524. Goyal S, Chauhan SK, El Annan J, Nallasamy N, Zhang Q, Dana R. Evidence of corneal lymphangiogenesis in dry eye disease: a potential link to adaptive immunity? *Arch Ophthalmol* 2010;128:819–824.
525. El Annan J, Chauhan SK, Ecoiffier T, Zhang Q, Saban DR, Dana R. Characterization of effector T cells in dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:3802–3807.
526. Chauhan SK, Dana R. Role of Th17 cells in the immunopathogenesis of dry eye disease. *Mucosal Immunol* 2009;2:375–376.
527. Coursey TG, Gandhi NB, Volpe EA, Pflugfelder SC, de Paiva CS. Chemokine receptors CCR6 and CXCR3 are necessary for CD4(+) T cell mediated ocular surface disease in experimental dry eye disease. *PLoS One* 2013;8. e78508.
528. Dohlman TH, Chauhan SK, Kodati S, Hua J, Chen Y, Omoto M, et al. The CCR6/CCL20 axis mediates Th17 cell migration to the ocular surface in dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:4081–4091.
529. Chauhan SK, El AJ, Ecoiffier T, Goyal S, Zhang Q, Saban DR, et al. Autoimmunity in dry eye is due to resistance of Th17 to Treg suppression. *J Immunol* 2009;182:1247–1252.
530. Zhang X, Chen W, De Paiva CS, Corrales RM, Volpe EA, McClellan AJ, et al. Interferon-gamma exacerbates dry eye-induced apoptosis in conjunctiva through dual apoptotic pathways. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:6279–6285.
531. Yoon KC, De Paiva CS, Qi H, Chen Z, Farley WJ, Li DQ, et al. Expression of Th-1 chemokines and chemokine receptors on the ocular surface of C57BL/6 mice: effects of desiccating stress. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:2561–2569.
532. Pflugfelder SC, De Paiva CS, Moore QL, Volpe EA, Li DQ, Gumus K, et al. Aqueous tear deficiency increases conjunctival interferon-gamma (IFN-gamma) expression and goblet cell loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:7545–7550.
533. Niederkorn JY, Stevens C, Mellon J, Mayhew E. CD4+ T-cell-independent rejection of corneal allografts. *Transplantation* 2006;81:1171–1178.
534. Rodriguez-Pinto D, Moreno J. B cells can prime naive CD4+ T cells in vivo in the absence of other professional antigen-presenting cells in a CD154-CD40-dependent manner. *Eur J Immunol* 2005;35:1097–1105.
535. Dursun D, Wang M, Monroy D, Li DQ, Lokeshwar BL, Stern M, et al. Experimentally induced dry eye produces ocular surface inflammation and epithelial disease. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:647–655.
536. Pelegrino FS, Volpe EA, Gandhi NB, Li DQ, Pflugfelder SC, de Paiva CS. Deletion of interferon-gamma delays onset and severity of dacryoadenitis in CD25KO mice. *Arthritis Res Ther* 2012;14. R234.
537. Chen Y, Chauhan SK, Lee HS, Stevenson W, Schaumburg CS, Sadrai Z, et al. Effect of desiccating environmental stress versus systemic muscarinic AChR blockade on dry eye immunopathogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:2457–2464.
538. Gallowitsch-Puerta M, Pavlov VA. Neuro-immune interactions via the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Life Sci* 2007;80:2325–2329.
539. Mitchelson F. Muscarinic receptor agonists and antagonists: effects on ocular function. *Handb Exp Pharmacol* 2012:263–298.
540. Toshida H, Beuerman RW. Effects of preganglionic parasympathetic denervation on the rabbit lacrimation. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):225–229.
541. Chen Y, Zhang X, Yang L, Li M, Li B, Wang W, et al. Decreased PPAR-gamma expression in the conjunctiva and increased expression of TNF-alpha and IL-1beta in the conjunctiva and tear fluid of dry eye mice. *Mol Med Rep* 2014;9:2015–2023.
542. Chen Y, Chauhan SK, Lee HS, Saban DR, Dana R. Chronic dry eye disease is principally mediated by effector memory Th17 cells. *Mucosal Immunol* 2014;7:38–45.
543. Choi W, Lian C, Ying L, Kim GE, You IC, Park SH, et al. Expression of Lipid Peroxidation Markers in the Tear Film and Ocular Surface of Patients with Non-Sjogren Syndrome: Potential Biomarkers for Dry Eye Disease. *Curr Eye Res* 2016:1–7.
544. Blackie CA, Korb DR. A novel lid seal evaluation: the Korb-Blackie light test. *Eye Contact Lens* 2015;41:98–100.
545. McClellan AJ, Volpe EA, Zhang X, Darlington GJ, Li DQ, Pflugfelder SC, et al. Ocular surface disease and dacryoadenitis in aging C57BL/6 mice. *Am J Pathol* 2014;184:631–643.
546. Seok J, Warren HS, Cuenca AG, Mindrinos MN, Baker HV, Xu W, et al. Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:3507–3512.
547. Shoda LK, Young DL, Ramanujan S, Whiting CC, Atkinson MA, Bluestone JA, et al. A comprehensive review of interventions in the NOD mouse and implications for translation. *Immunity* 2005;23:115–126.
548. Takao K, Miyakawa T. Genomic responses in mouse models greatly mimic human inflammatory diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112:1167–1172.
549. Chao W, Belmonte C, Benitez Del Castillo JM, Bron AJ, Dua HS,

- Nichols KK, et al. Report of the Inaugural Meeting of the TFOS i2 = initiating innovation Series: Targeting the Unmet Need for Dry Eye Treatment. *Ocul Surf* 2016;14:264–316.
550. Sosne G, Kim C, Kleinman HK. Thymosin beta4 significantly reduces the signs of dryness in a murine controlled adverse environment model of experimental dry eye. *Expert Opin Biol Ther* 2015;15(Suppl 1):S155–S161.
551. Lekhanont K, Park CY, Smith JA, Combs JC, Preechawat P, Suwan-Apichon O, et al. Effects of topical anti-inflammatory agents in a botulinum toxin B-induced mouse model of keratoconjunctivitis sicca. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007 Feb;23(1):27–34.
552. Shay T, Lederer JA, Benoit C. Genomic responses to inflammation in mouse models mimic humans: we concur, apples to oranges comparisons won't do. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112. E346.
553. 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.
554. 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;32:3002–3006.
555. 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.
556. Toda I, Sullivan BD, Rocha EM, Da Silveira LA, Wickham LA, Sullivan DA. Impact of gender on exocrine gland inflammation in mouse models of Sjogren's syndrome. *Exp Eye Res* 1999;69:355–366.
557. Schaumberg DA, Dana R, Buring JE, Sullivan DA. Prevalence of dry eye disease among US men: estimates from the Physicians' Health Studies. *Arch Ophthalmol* 2009;127:763–768.
558. Galor A, Feuer W, Lee DJ, Florez H, Carter D, Pouyeh B, et al. Prevalence and risk factors of dry eye syndrome in a United States veterans affairs population. *Am J Ophthalmol* 2011;152:377 e2–384 e2.
559. Guillon M, Maissa C. Tear film evaporation—effect of age and gender. *Cont Lens Anterior Eye* 2010;33:171–175.
560. Guo B, Lu P, Chen X, Zhang W, Chen R. Prevalence of dry eye disease in Mongolians at high altitude in China: the Henan eye study. *Ophthalmic Epidemiol* 2010;17:234–241.
561. Gupta N, Prasad I, Jain R, D'Souza P. Estimating the prevalence of dry eye among Indian patients attending a tertiary ophthalmology clinic. *Ann Trop Med Parasitol* 2010;104:247–255.
562. Bian F, Barbosa FL, Corrales RM, Pelegrino FS, Volpe EA, Pflugfelder SC, et al. Altered balance of interleukin-13/interferon-gamma contributes to lacrimal gland destruction and secretory dysfunction in CD25 knockout model of Sjogren's syndrome. *Arthritis Res Ther* 2015;17:53.
563. Turpie B, Yoshimura T, Gulati A, Rios JD, Dartt DA, Masli S. Sjogren's syndrome-like ocular surface disease in thrombospondin-1 deficient mice. *Am J Pathol* 2009;175:1136–1147.
564. Coursey TG, Bian F, Pflugfelder SC, De Paiva CS. Spontaneous lacrimal keratoconjunctivitis in aged NOD.B10.H2b mice is accompanied by dysfunctional T regulatory cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:334.
565. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res Hob* 2012;64:475–487.
566. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318–326.
567. Uchino M, Dogru M, Uchino Y, Fukagawa K, Shimmura S, Takebayashi T, et al. Japan Ministry of Health study on prevalence of dry eye disease among Japanese high school students. *Am J Ophthalmol* 2008;146:925 e2–929 e2.
568. Hunger RE, Carnaud C, Vogt I, Mueller C. Male gonadal environment paradoxically promotes dacryoadenitis in nonobese diabetic mice. *J Clin Invest* 1998;101:1300–1309.
569. 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.
570. Darabad RR, Richards SM, Sullivan DA. Sex and androgen effects on gene expression in autoimmune lacrimal glands. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010. ARVO abstract #4177.
571. Brito-Zeron P, Theander E, Baldini C, Seror R, Retamozo S, Quartuccio L, et al. Early diagnosis of primary Sjogren's syndrome: EULAR-SS task force clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:137–156.
572. Jabs DA, Lee B, Whittum-Hudson JA, Prendergast RA. Th1 versus Th2 immune responses in autoimmune lacrimal gland disease in MRL/Mp mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:826–831.
573. Van Blokland SC, Versnel MA. Pathogenesis of Sjogren's syndrome: characteristics of different mouse models for autoimmune exocrinopathy. *Clin Immunol* 2002;103:111–124.
574. Jabs DA, Prendergast RA. Autoimmune ocular disease in MRL/Mp-lpr/lpr mice is suppressed by anti-CD4 antibody. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:2718–2722.
575. Jie G, Jiang Q, Rui Z, Yifei Y. Expression of interleukin-17 in autoimmune dacryoadenitis in MRL/lpr mice. *Curr Eye Res* 2010;35:865–871.
576. Diebold Y, Chen LL, Tepavcevic V, Ferdman D, Hodges RR, Dartt DA. Lymphocytic infiltration and goblet cell marker alteration in the conjunctiva of the MRL/MpJ-Fas(lpr) mouse model of Sjogren's syndrome. *Exp Eye Res* 2007;84:500–512.
577. Sun B, Rizzo LV, Sun SH, Chan CC, Wiggert B, Wilder RL, et al. Genetic susceptibility to experimental autoimmune uveitis involves more than a predisposition to generate a T helper-1-like or a T helper-2-like response. *J Immunol* 1997;159:1004–1011.
578. Rios JD, Horikawa Y, Chen LL, Kublin CL, Hodges RR, Dartt DA, et al. Age-dependent alterations in mouse exorbital lacrimal gland structure, innervation and secretory response. *Exp Eye Res* 2005;80:477–491.
579. de Paiva CS, Rocha EM. Sjogren syndrome: what and where are we looking for? *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26:517–525.
580. Zhou D, Chen YT, Chen F, Gallup M, Vijmasi T, Bahrami AF, et al. Critical involvement of macrophage infiltration in the development of Sjogren's syndrome-associated dry eye. *Am J Pathol* 2012;181:753–760.
581. de Paiva CS, Hwang CS, Pitcher III JD, Pangelinan SB, Rahimy E, Chen W, et al. Age-related T-cell cytokine profile parallels corneal disease severity in Sjogren's syndrome-like keratoconjunctivitis sicca in CD25KO mice. *Rheumatology* 2010;49:246–258.
582. Rahimy E, Pitcher 3rd JD, Pangelinan SB, Chen W, Farley WJ, Niederkm JY, et al. Spontaneous autoimmune dacryoadenitis in aged CD25KO mice. *Am J Pathol* 2010;177:744–753.
583. Chistiakov DA, Voronova NV, Chistiakov PA. The crucial role of IL-2/IL-2RA-mediated immune regulation in the pathogenesis of type 1 diabetes, an evidence coming from genetic and animal model studies. *Immunol Lett* 2008;118:1–5.
584. Willerford DM, Ferry JA, Davidson L, Ma A, Alt FW. Interleukin-2 receptor alpha chain regulates the size and content of the peripheral lymphoid compartment. *Immunity* 1995;3:521–530.
585. Waldmann TA. The biology of interleukin-2 and interleukin-15: implications for cancer therapy and vaccine design. *Nat Rev Immunol* 2006;6:595–601.
586. Sharma R, Bagavant H, Jarjour WN, Sung SS, Ju ST. The role of Fas in the immune system biology of IL-2R alpha knockout mice: interplay among regulatory T cells, inflammation, hemopoiesis, and apoptosis. *J Immunol* 2005;175:1965–1973.
587. Refa'eli Y, Van PL, London CA, Tschopp J, Abbas AK. Biochemical mechanisms of IL-2-regulated Fas-mediated T cell apoptosis. *Immunity* 1998;8:615–623.
588. Vijmasi T, Chen FY, Chen YT, Gallup M, McNamara N. Topical administration of interleukin-1 receptor antagonist as a therapy for aqueous-deficient dry eye in autoimmune disease. *Mol Vis* 2013;19:1957–1965.
589. Chen YT, Nikulina K, Lazarev S, Bahrami AF, Noble LB, Gallup M, et al. Interleukin-1 as a phenotypic immunomodulator in keratinizing squamous metaplasia of the ocular surface in Sjogren's syndrome. *Am J Pathol* 2010;177:1333–1343.
590. Yeh S, de Paiva CS, Hwang CS, Trinca K, Lingappan A, Rafati JK, et al. Spontaneous T cell mediated keratoconjunctivitis in Aire-deficient mice. *Br J Ophthalmol* 2009;93:1260–1264.
591. Nguyen CQ, Yin H, Lee BH, Chiorini JA, Peck AB. IL17: potential therapeutic target in Sjogren's syndrome using adenovirus-mediated gene transfer. *Lab Invest* 2011;91:54–62.
592. Caspi RR, Chan CC, Grubbs BG, Silver PB, Wiggert B, Parsa CF, et al. Endogenous systemic IFN-gamma has a protective role against ocular autoimmunity in mice. *J Immunol* 1994;152:890–899.
593. Cha S, Brayer J, Gao J, Brown V, Killeddar S, Yasunari U, et al. A dual role for interferon-gamma in the pathogenesis of Sjogren's syndrome-like autoimmune exocrinopathy in the nonobese diabetic mouse. *Scand J Immunol* 2004;60:552–565.
594. Wan YY, Flavell RA. Regulatory T cells, transforming growth factor-beta, and immune suppression. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:271–276.
595. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006;441:235–238.
596. McCartney-Francis NL, Mizel DE, Frazier-Jessen M, Kulkarni AB, McCarthy JB, Wahl SM. Lacrimal gland inflammation is responsible for ocular pathology in TGF-beta 1 null mice. *Am J Pathol* 1997;151:1281–1288.
597. McCartney-Francis NL, Mizel DE, Redman RS, Frazier-Jessen M, Panek RB, Kulkarni AB, et al. Autoimmune Sjogren's-like lesions in salivary glands of TGF-beta1-deficient mice are inhibited by adhesion-blocking peptides. *J Immunol* 1996;157:1306–1312.
598. Shull MM, Doetschman T. Transforming growth factor- $\alpha$ 1 in reproduction and development. *Mol Reprod Dev* 1994;39:239–246.
599. Contreras-Ruiz L, Regenfuss B, Mir FA, Kearns J, Masli S. Conjunctival Inflammation in Thrombospondin-1 Deficient Mouse Model of Sjogren's Syndrome. *PLoS One* 2013;8. e75937.
600. Gandhi NB, Su Z, Zhang X, Volpe EA, Pelegrino FS, Rahman SA, et al. Dendritic cell-derived thrombospondin-1 is critical for the generation of the ocular surface Th17 response to desiccating stress. *J Leukoc Biol* 2013;94:1293–1301.
601. Contreras-Ruiz L, Ryan DS, Sia RK, Bower KS, Dartt DA, Masli S. Polymorphism in THBS1 gene is associated with post-refractive surgery chronic ocular surface inflammation. *Ophthalmology* 2014;121:1389–1397.
602. Okuma A, Hoshino K, Ohba T, Fukushi S, Aiba S, Akira S, et al. Enhanced apoptosis by disruption of the STAT3-IkappaB-zeta signaling pathway in epithelial cells induces Sjogren's syndrome-like autoimmune disease. *Immunity* 2013;38:450–460.
603. Wu AJ, Chen ZJ, Tsokos M, O'Connell BC, Ambudkar IS, Baum BJ. Interferon-gamma induced cell death in a cultured human salivary gland cell line. *J Cell Physiol* 1996;167:297–304.
604. Kamachi M, Kawakami A, Yamasaki S, Hida A, Nakashima T, Nakamura H, et al. Regulation of apoptotic cell death by cytokines in a

- human salivary gland cell line: distinct and synergistic mechanisms in apoptosis induced by tumor necrosis factor alpha and interferon gamma. *J Lab Clin Med* 2002;139:13–19.
605. Coursey TG, Tukler Henriksson J, Barbosa FL, de Paiva CS, Pflugfelder SC. Interferon-gamma-Induced Unfolded Protein Response in Conjunctival Goblet Cells as a Cause of Mucin Deficiency in Sjogren Syndrome. *Am J Pathol* 2016;186:1547–1558.
606. Garcia-Posadas L, Hodges RR, Li D, Shatos MA, Storr-Paulsen T, Diebold Y, et al. Interaction of IFN-gamma with cholinergic agonists to modulate rat and human goblet cell function. *Mucosal Immunol* 2016;9:206–217.
607. Zulman J, Jaffe R, Talal N. Evidence that the malignant lymphoma of Sjogren's syndrome is a monoclonal B-cell neoplasm. *N Engl J Med* 1978;299:1215–1220.
608. Voulgarelis M, Ziakas PD, Papageorgiou A, Baimpa E, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Prognosis and outcome of non-Hodgkin lymphoma in primary Sjogren syndrome. *Med Baltim* 2012;91:1–9.
609. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, Hoover R, Kimberly RP, Budman DR, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978;89:888–892.
610. Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, Heidenreich AM, Kitagawa K, Zhang S, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjogren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol* 2010;149:405–415.
611. Groom J, Kalled SL, Cutler AH, Olson C, Woodcock SA, Schneider P, et al. Association of BAFF/BLyS overexpression and altered B cell differentiation with Sjogren's syndrome. *J Clin Invest* 2002;109:59–68.
612. Qian Y, Giltiyay N, Xiao J, Wang Y, Tian J, Han S, et al. Deficiency of Act1, a critical modulator of B cell function, leads to development of Sjogren's syndrome. *Eur J Immunol* 2008;38:2219–2228.
613. Brayer JB, Cha S, Nagashima H, Yasunari U, Lindberg A, Diggs S, et al. IL-4-dependent effector phase in autoimmune exocrinopathy as defined by the NOD.IL-4-gene knockout mouse model of Sjogren's syndrome. *Scand J Immunol* 2001;54:133–140.
614. Nguyen CQ, Gao JH, Kim H, Saban DR, Cornelius JG, Peck AB. IL-4-STAT6 signal transduction-dependent induction of the clinical phase of Sjogren's syndrome-like disease of the nonobese diabetic mouse. *J Immunol* 2007;179:382–390.
615. Iizuka M, Wakamatsu E, Tsuboi H, Nakamura Y, Hayashi T, Matsui M, et al. Pathogenic role of immune response to M3 muscarinic acetylcholine receptor in Sjogren's syndrome-like sialadenitis. *J Autoimmun* 2010;35:383–389.
616. Iizuka M, Tsuboi H, Matsuo N, Kondo Y, Asashima H, Matsui M, et al. The crucial roles of IFN-gamma in the development of M3 muscarinic acetylcholine receptor induced Sjogren's syndrome-like sialadenitis. *Mod Rheumatol* 2013;23:614–616.
617. Iizuka M, Tsuboi H, Asashima H, Hirota T, Kondo Y, Matsui M, et al. M3 muscarinic acetylcholine receptor reactive IL-17 producing T cells promotes development of Sjogren's syndrome like sialadenitis. *Mod Rheumatol* 2015;25:158–160.
618. Yoon KC, de Paiva CS, Qi H, Chen Z, Farley WJ, Li DQ, et al. Desiccating environmental stress exacerbates autoimmune lacrimal keratoconjunctivitis in non-obese diabetic mice. *J Autoimmun* 2008;30:212–221.
619. Yoon KC, Ahn KY, Choi W, Li Z, Choi JS, Lee SH, et al. Tear production and ocular surface changes in experimental dry eye after elimination of desiccating stress. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:7267–7273.
620. Knop E, Knop N. Meibomian glands : part IV. Functional interactions in the pathogenesis of meibomian gland dysfunction (MGD). *Ophthalmologie* 2009;106:980–987.
621. Knop E, Knop N, Brewitt H, Pleyer U, Rieck P, Seitz B, et al. Meibomian glands : part III. Dysfunction - argument for a discrete disease entity and as an important cause of dry eye. *Ophthalmologie* 2009;106:966–979.
622. Krenzer KL, Dana MR, Ullman MD, Cermak JM, Tolls DB, Evans JE, et al. Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4874–4882.
623. Cermak JM, Krenzer KL, Sullivan RM, Dana MR, Sullivan DA. Is complete androgen insensitivity syndrome associated with alterations in the meibomian gland and ocular surface? *Cornea* 2003;22:516–521.
624. Obata H. Anatomy and histopathology of human meibomian gland. *Cornea* 2002;21:S70–S74.
625. Jester JV, Nicolaides N, Smith RE. Meibomian gland studies: histologic and ultrastructural investigations. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 1981;20:537–547.
626. Mathers WD, Lane JA. Meibomian gland lipids, evaporation, and tear film stability. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:349–360.
627. 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;124:1286–1292.
628. Sullivan DA, Yamagami H, Liu M, Steagall RJ, Schirra F, Suzuki T, et al. Sex steroids, the meibomian gland and evaporative dry eye. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:389–399.
629. Driver PJ, Lemp MA. Meibomian gland dysfunction. *Surv Ophthalmol* 1996;40:343–367.
630. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J* 1995;21:221–232.
631. Julio G, Merindano MD, Canals M, Caum C, Rallo M. Indicators of progressive corneal exposure to dry eye conditions. *Optom Vis Sci* 2012;89:1042–1049.
632. Tseng SC. Staging of conjunctival squamous metaplasia by impression cytology. *Ophthalmology* 1985;92:728–733.
633. Ohnishi Y, Kohno T. Polychlorinated biphenyls poisoning in monkey eye. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 1979;18:981–984.
634. Lambert R, Smith RE. Hyperkeratinization in a rabbit model of meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol* 1988;105:703–705.
635. Jester JV, Rife L, Nii D, Luttrull JK, Wilson L, Smith RE. In vivo biomicroscopy and photography of meibomian glands in a rabbit model of meibomian gland dysfunction. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 1982;22:660–667.
636. Nicolaides N, Santos EC, Smith RE, Jester JV. Meibomian gland dysfunction. III. Meibomian gland lipids. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:946–951.
637. Miyake H, Oda T, Katsuta O, Seno M, Nakamura M. Meibomian Gland Dysfunction Model in Hairless Mice Fed a Special Diet With Limited Lipid Content. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:3268–3275.
638. Liu Y, Ding J. The combined effect of azithromycin and insulin-like growth factor-1 on cultured human meibomian gland epithelial cells. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:5596–5601.
639. Liu Y, Kam WR, Ding J, Sullivan DA. Effect of azithromycin on lipid accumulation in immortalized human meibomian gland epithelial cells. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:226–228.
640. Liu Y, Kam WR, Ding J, Sullivan DA. One man's poison is another man's meat: using azithromycin-induced phospholipidosis to promote ocular surface health. *Toxicology* 2014;320:1–5.
641. Lemp MA, Nichols KK. Blepharitis in the United States 2009: A Survey-based Perspective on Prevalence and Treatment. *Ocul Surf* 2009;7:S1–S14.
642. Ibrahim MAA, Elwan WM. Role of topical dehydroepiandrosterone in ameliorating isotretinoin-induced Meibomian gland dysfunction in adult male albino rat. *Ann Anat* 2017;211:78–87.
643. Pery MD, McEvoy GK. Isotretinoin: new therapy for severe acne. *Clin Pharm* 1983;2:12–19.
644. Fraunfelder FT, LaBraico JM, Meyer SM. Adverse ocular reactions possibly associated with isotretinoin. *Am J Ophthalmol* 1985;100:534–537.
645. Fraunfelder FT, Fraunfelder FW, Edwards R. Ocular side effects possibly associated with isotretinoin usage. *Am J Ophthalmol* 2001;132:299–305.
646. Caffery BE, Josephson JE. Ocular side effects of isotretinoin therapy. *J Am Optom Assoc* 1988;59:221–224.
647. Denis P, Nordmann JP, Saiag P, Liotet S, Laroche L, Saraux H. Chronic blepharoconjunctivitis during a treatment with acitretin (Soriatane). *J Fr Ophthalmol* 1993;16:191–194.
648. Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, Petroll WM, Jester JV. Meibomian gland morphology and tear osmolarity: changes with Accutane therapy. *Cornea* 1991;10:286–290.
649. Bozkurt B, Irke M, Atakan N, Orhan M, Geyik P. Lacrimal function and ocular complications in patients treated with systemic isotretinoin. *Eur J Ophthalmol* 2002;12:173–176.
650. Gross EG, Helfgott MA. Retinoids and the eye. *Dermatol Clin* 1992;10:521–531.
651. Jaanus SD. Ocular side effects of selected systemic drugs. *Optom Clin* 1992;2:73–96.
652. Egger SF, Huber-Spitzy V, Bohler K, Raff M, Scholda C, Barisani T, et al. Ocular side effects associated with 13-cis-retinoic acid therapy for acne vulgaris: clinical features, alterations of tearfilm and conjunctival flora. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73:355–357.
653. Schiffman RM, Bradford R, Bunnell B, Lai F, Bernstein P, Whitcup SW. A multi-center, double-masked, randomized, vehicle-controlled, parallel group study to evaluate the safety and efficacy of testosterone ophthalmic solution in patients with meibomian gland dysfunction. (abstract) *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2006. ARVO e-abstract 5608.
654. Jester JV, Parfitt GJ, Brown DJ. Meibomian gland dysfunction: hyperkeratinization or atrophy? *BMC Ophthalmol* 2015;15(Suppl 1):156.
655. Nien CJ, Paugh JR, Massei S, Wahler AJ, Kao WW, Jester JV. Age-related changes in the meibomian gland. *Exp Eye Res* 2009;89:1021–1027.
656. Suhailim JL, Parfitt GJ, Xie Y, De Paiva CS, Pflugfelder SC, Shah TN, et al. Effect of desiccating stress on mouse meibomian gland function. *Ocul Surf* 2014;12:59–68.
657. Obata H, Oka T, Yoshitomi F. Impression cytology of meibomian gland secretion. (abstract). *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2002. ARVO poster E-60.
658. Iwata S, Lemp MA, Holly FJ, Dohlman CH. Evaporation rate of water from the precorneal tear film and cornea in the rabbit. *Investig Ophthalmol* 1969;8:613–619.
659. Lee WB, Hamilton SM, Harris JP, Schwab IR. Ocular complications of hypovitaminosis a after bariatric surgery. *Ophthalmology* 2005;112:1031–1034.
660. Yagyu H, Kitamine T, Osuga J, Tozawa R, Chen Z, Kaji Y, et al. Absence of ACAT-1 attenuates atherosclerosis but causes dry eye and cutaneous xanthomatosis in mice with congenital hyperlipidemia. *J Biol Chem* 2000;275:21324–21330.
661. Nolan J. Evaluation of conjunctival and nasal bacterial cultures before intra-ocular operations. *Br J Ophthalmol* 1967;51:483–485.
662. Schabereiter-Gurtner C, Maca S, Rolleke S, Nigl K, Lukas J, Hirschl A, et al. 16S rDNA-based identification of bacteria from conjunctival swabs by PCR and DGGE fingerprinting. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:1164–1171.
663. Haynes RJ, Tighe PJ, Dua HS. Antimicrobial defensin peptides of the human ocular surface. *Br J Ophthalmol* 1999;83:737–741.
664. Dong Q, Brulc JM, Iovieno A, Bates B, Garoutte A, Miller D, et al.

- Diversity of bacteria at healthy human conjunctiva. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:5408–5413.
665. Huang Y, Yang B, Li W. Defining the normal “core microbiome” of conjunctival microbial communities. *Clin Microbiol Infect* 22, 2016, 643e7–643e12.
666. Moeller CT, Branco BC, Yu MC, Farah ME, Santos MA, Hofling-Lima AL. Evaluation of normal ocular bacterial flora with two different culture media. *Can J Ophthalmol* 2005;40:448–453.
667. Willcox MDP. Characterization of the normal microbiota of the ocular surface. *Exp Eye Res* 2013;117:99–105.
668. de Paiva CS, Jones DB, Stern ME, Bian F, Moore QL, Corbiere S, et al. Altered Mucosal Microbiome Diversity and Disease Severity in Sjogren Syndrome. *Sci Rep* 2016;6:23561.
669. Graham JE, Moore JE, Jiru X, Moore JE, Goodall EA, Dooley JSG, et al. Ocular Pathogen or Commensal: A PCR-Based Study of Surface Bacterial Flora in Normal and Dry Eyes. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:5616–5623.
670. Albietz JM, Lenton LM. Effect of Antibacterial Honey on the Ocular Flora in Tear Deficiency and Meibomian Gland Disease. *Cornea* 2006;25:1012–1019.
671. Terzulli M, Ruiz LC, Kugadas A, Masli S, Gadjeva M. TSP-1 Deficiency Alters Ocular Microbiota: Implications for Sjogren's Syndrome Pathogenesis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015;31:413–418.
672. Wang CZM, Bian F, Britton RA, Pflugfelder SC, De Paiva CS. Sjogren-like Lacrimal Keratoconjunctivitis in Germ-Free Mice. ARVO Meeting. 2016.
673. Spöler F, Frentz M, Schrage NF. Towards a new in vitro model of dry eye: the Ex Vivo Eye Irritation Test. *Dev Ophthalmol* 2010;45:93–107.
674. Meloni M, De Servi B, Marasco D, Del Prete S. Molecular mechanism of ocular surface damage: application to an in vitro dry eye model on human corneal epithelium. *Mol Vis* 2011;17:113–126.
675. Barabino S, De Servi B, Aragona S, Manenti D, Meloni M. Efficacy of a New Ocular Surface Modulator in Restoring Epithelial Changes in an In Vitro Model of Dry Eye Syndrome. *Curr Eye Res* 2017;42:358–363.
676. Thompson N, Isenberg DA, Jury EC, Ciurtin C. Exploring BAFF: its expression, receptors and contribution to the immunopathogenesis of Sjogren's syndrome. *Rheumatol Oxf* 2016;55:1548–1555.
677. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum* 2008;58:15–25.
678. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;84:223–243.
679. Maciel G, Crowson CS, Matteson EL, Cornec D. Incidence and Mortality of Physician-Diagnosed Primary Sjogren Syndrome: Time Trends Over a 40-Year Period in a Population-Based US Cohort. *Mayo Clin Proc* 92, 2017, 734–743.
680. Maciel G, Crowson CS, Matteson EL, Cornec D. Prevalence of Primary Sjogren's Syndrome in a Population-Based Cohort in the United States. *Arthritis Care Res Hob* 2016. Epub ahead of print.
681. Yen JC, Hsu CA, Li YC, Hsu MH. The Prevalence of Dry Eye Syndrome and the Likelihood to Develop Sjogren's Syndrome in Taiwan: A Population-Based Study. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12:7647–7655.
682. Voulgarelis M, Tzioufas AG. Pathogenetic mechanisms in the initiation and perpetuation of Sjogren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:529–537.
683. Nocturne G, Mariette X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjogren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:544–556.
684. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554–558.
685. Aguilar AJ, Fonseca L, Croxatto JO. Sjogren's syndrome: a comparative study of impression cytology of the conjunctiva and buccal mucosa, and salivary gland biopsy. *Cornea* 1991;10:203–206.
686. Raphael M, Bellefqih S, Piette JC, Le Hoang P, Debre P, Chomette G. Conjunctival biopsy in Sjogren's syndrome: correlations between histological and immunohistochemical features. *Histopathology* 1988;13:191–202.
687. Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, Afonso A, Monroy D. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjogren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res* 1999;19:201–211.
688. Roberts DK. Keratoconjunctivitis sicca. *J Am Optom Assoc* 1991;62:187–199.
689. Uchino M, Nishiwaki Y, Michikawa T, Shirakawa K, Kuwahara E, Yamada M, et al. Prevalence and Risk Factors of Dry Eye Disease in Japan: Koumi Study. *Ophthalmology* 2011;118:2361–2367.
690. Sullivan DA. Tearful relationships? Sex, hormones, the lacrimal gland, and aqueous-deficient dry eye. *Ocul Surf* 2004;2:92–123.
691. Darabad RR, Suzuki T, Richards SM, Jensen RV, Jakobiec FA, Zakka FR, et al. Influence of aromatase absence on the gene expression and histology of the mouse meibomian gland. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:987–998.
692. Rahimi Darabad R, Suzuki T, Richards SM, Jakobiec FA, Zakka FR, Barabino S, et al. Does estrogen deficiency cause lacrimal gland inflammation and aqueous-deficient dry eye in mice? *Exp Eye Res* 2014;127:153–160.
693. Li L, Kang Q, Wang S, Zheng X. Effects of androgen on ultrastructure of corneal epithelium and function of the tear film in BALB/c mice. *Cornea* 2015;34:334–341.
694. Lessard CJ, Li H, Adrianto I, Ice JA, Rasmussen A, Grundahl KM, et al. Variants at multiple loci implicated in both innate and adaptive immune responses are associated with Sjogren's syndrome. *Nat Genet* 2013;45:1284–1292.
695. Burbelo PD, Ambatipudi K, Alevizos I. Genome-wide association studies in Sjogren's syndrome: What do the genes tell us about disease pathogenesis? *Autoimmun Rev* 2014;13:756–761.
696. Carragher DM, Rangel-Moreno J, Randall TD. Ectopic lymphoid tissues and local immunity. *Semin Immunol* 2008;20:26–42.
697. Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome: a forty-year scientific journey. *J Autoimmun* 2014;51:1–9.
698. Christodoulou MI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in Sjogren's syndrome. *J Autoimmun* 2010;34:400–407.
699. Kapsogeorgou EK, Christodoulou MI, Panagiotakos DB, Paikos S, Tassidou A, Tzioufas AG, et al. Minor salivary gland inflammatory lesions in Sjogren syndrome: do they evolve? *J Rheumatol* 2013;40:1566–1571.
700. Bombardieri M, Barone F, Humby F, Kelly S, McGurk M, Morgan P, et al. Activation-induced cytidine deaminase expression in follicular dendritic cell networks and interfollicular large B cells supports functionality of ectopic lymphoid neogenesis in autoimmune sialoadenitis and MALT lymphoma in Sjogren's syndrome. *J Immunol* 2007;179:4929–4938.
701. Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, Nordmark G, Warfvinge G, Liedholm R, et al. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1363–1368.
702. Boehm N, Riechardt AI, Wiegand M, Pfeiffer N, Grus FH. Proinflammatory cytokine profiling of tears from dry eye patients by means of antibody microarrays. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:7725–7730.
703. Kang EH, Lee YJ, Hyon JY, Yun PY, Song YW. Salivary cytokine profiles in primary Sjogren's syndrome differ from those in non-Sjogren sicca in terms of TNF-alpha levels and Th-1/Th-2 ratios. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:970–976.
704. Lin X, Rui K, Deng J, Tian J, Wang X, Wang S, et al. Th17 cells play a critical role in the development of experimental Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1302–1310.
705. Oh JY, Kim MK, Choi HJ, Ko JH, Kang EJ, Lee HJ, et al. Investigating the relationship between serum interleukin-17 levels and systemic immune-mediated disease in patients with dry eye syndrome. *Korean J Ophthalmol* 2011;25:73–76.
706. Katsifis GE, Rekkas S, Moutsopoulos NM, Pillemer S, Wahl SM. Systemic and local interleukin-17 and linked cytokines associated with Sjogren's syndrome immunopathogenesis. *Am J Pathol* 2009;175:1167–1177.
707. Nguyen CQ, Hu MH, Li Y, Stewart C, Peck AB. Salivary gland tissue expression of interleukin-23 and interleukin-17 in Sjogren's syndrome: findings in humans and mice. *Arthritis Rheum* 2008;58:734–743.
708. Nguyen CQ, Yin H, Lee BH, Carcamo WC, Chiorini JA, Peck AB. Pathogenic effect of interleukin-17A in induction of Sjogren's syndrome-like disease using adenovirus-mediated gene transfer. *Arthritis Res Ther* 2010;12. R220.
709. Triantafyllopoulou A, Moutsopoulos HM. Autoimmunity and coxsackievirus infection in primary Sjogren's syndrome. *Ann N. Y Acad Sci* 2005;1050:389–396.
710. Kapsogeorgou EK, Abu-Helu RF, Moutsopoulos HM, Manoussakis MN. Salivary gland epithelial cell exosomes: A source of autoantigenic ribonucleoproteins. *Arthritis Rheum* 2005;52:1517–1521.
711. Casciola-Rosen L, Andrade F, Ulanet D, Wong WB, Rosen A. Cleavage by granzyme B is strongly predictive of autoantigen status: implications for initiation of autoimmunity. *J Exp Med* 1999;190:815–826.
712. Mitsias DI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. The role of epithelial cells in the initiation and perpetuation of autoimmune lesions: lessons from Sjogren's syndrome (autoimmune epithelitis). *Lupus* 2006;15:255–261.
713. Cornec D, Devauchelle-Pensec V, Tobon GJ, Pers JO, Jousse-Joulin S, Saraux A. B cells in Sjogren's syndrome: from pathophysiology to diagnosis and treatment. *J Autoimmun* 2012;39:161–167.
714. Ishimaru N, Arakaki R, Watanabe M, Kobayashi M, Miyazaki K, Hayashi Y. Development of autoimmune exocrinopathy resembling Sjogren's syndrome in estrogen-deficient mice of healthy background. *Am J Pathol* 2003;163:1481–1490.
715. Baudouin C, Brignole F, Pisella PJ, De Jean MS, Goguel A. Flow cytometric analysis of the inflammatory marker HLA DR in dry eye syndrome: results from 12 months of randomized treatment with topical cyclosporin A. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:761–769.
716. Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, Goldschild M, Goguel A, Baudouin C. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:90–95.
717. Tsubota K, Fukagawa KT, Shimmura S, Saito I, Saito K, et al. Regulation of human leukocyte antigen expression in human conjunctival epithelium. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:28–34.
718. Youinou P, Pers JO. Primary Sjogren's syndrome at a glance today. *Jt Bone Spine* 2015;82:75–76.
719. Gordon TP, Bolstad AI, Rischmueller M, Jonsson R, Waterman SA. Autoantibodies in primary Sjogren's syndrome: new insights into mechanisms of autoantibody diversification and disease pathogenesis.



- Autoimmunity 2001;34:123–132.
720. Dawson L, Tobin A, Smith P, Gordon T. Antimuscarinic antibodies in Sjogren's syndrome: where are we, and where are we going? *Arthritis Rheum* 2005;52:2984–2995.
721. Bacman SR, Berra A, Sterin-Borda L, Borda ES. Human primary Sjogren's syndrome autoantibodies as mediators of nitric oxide release coupled to lacrimal gland muscarinic acetylcholine receptors. *Curr Eye Res* 1998;17:1135–1142.
722. Bacman S, Perez Leiros C, Sterin-Borda L, Hubscher O, Arana R, Borda E. Autoantibodies against lacrimal gland M3 muscarinic acetylcholine receptors in patients with primary Sjogren's syndrome. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:151–156.
723. Nguyen KH, Brayer J, Cha S, Diggs S, Yasunari U, Hilal G, et al. Evidence for antimuscarinic acetylcholine receptor antibody-mediated secretory dysfunction in NOD mice. *Arthritis Rheum* 2000;43:2297–2306.
724. Cavill D, Waterman SA, Gordon TP. Antibodies raised against the second extracellular loop of the human muscarinic M3 receptor mimic functional autoantibodies in Sjogren's syndrome. *Scand J Immunol* 2004;59:261–266.
725. Sullivan DA. Possible mechanisms involved in the reduced tear secretion in Sjogren's syndrome. In: Homma M, Sugai S, Tojo T, Miyasaka N, Akizuki M, editors. *Sjogren's Syndrome State of the Art*. Amsterdam: Kugler Press; 1994. p. 3–19.
726. Xu KP, Katagiri S, Takeuchi T, Tsubota K. Biopsy of labial salivary glands and lacrimal glands in the diagnosis of Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1996;23:76–82.
727. Alpert S, Kang HI, Weissman I, Fox RI. Expression of granzyme A in salivary gland biopsies from patients with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1994;37:1046–1054.
728. Tsubota K, Saito I, Miyasaka N. Granzyme A and perforin expressed in the lacrimal glands of patients with Sjogren's syndrome. *Am J Ophthalmol* 1994;117:120–121.
729. Tsubota K, Xu KP, Fujihara T, Katagiri S, Takeuchi T. Decreased reflex tearing is associated with lymphocytic infiltration in lacrimal glands. *J Rheumatol* 1996;23:313–320.
730. Knop E, Knop N. Eye-associated lymphoid tissue (EALT) is continuously spread throughout the ocular surface from the lacrimal gland to the lacrimal drainage system]. *Ophthalmologie* 2003;100:929–942.
731. Gao J, Schwab TA, Addeo JV, Ghosn CR, Stern ME. The role of apoptosis in the pathogenesis of canine keratoconjunctivitis sicca: the effect of topical Cyclosporin A therapy. *Cornea* 1998;17:654–663.
732. Croft M, Dubey C. Accessory molecule and costimulation requirements for CD4 T cell response. *Crit Rev Immunol* 1997;17:89–118.
733. Villani E, Beretta S, De Capitani M, Galimberti D, Viola F, Ratiglia R. In vivo confocal microscopy of meibomian glands in Sjogren's syndrome. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:933–939.
734. Solomon A, Dursun D, Liu Z, Xie Y, Macri A, Pflugfelder SC. Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2283–2292.
735. Caffery BE, Joyce E, Heynen ML, Ritter 3rd R, Jones LA, Senchyna M. Quantification of conjunctival TNF-alpha in aqueous-deficient dry eye. *Optom Vis Sci* 2014;91:156–162.
736. Takahashi H, Asano K, Nakamura S, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Interferon-gamma-dependent stimulation of human involucrin gene expression: STAT1 (signal transduction and activators of transcription 1) protein activates involucrin promoter activity. *Biochem J* 1999;344(Pt 3):797–802.
737. Li S, Nikulina K, DeVoss J, Wu AJ, Strauss EC, Anderson MS, et al. Small proline-rich protein 1B (SPRR1B) is a biomarker for squamous metaplasia in dry eye disease. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:34–41.
738. Kawasaki S, Kawamoto S, Yokoi N, Connon C, Minesaki Y, Kinoshita S, et al. Up-regulated gene expression in the conjunctival epithelium of patients with Sjogren's syndrome. *Exp Eye Res* 2003;77:17–26.
739. Hirai N, Kawasaki S, Tanioka H, Connon CJ, Yamasaki K, Yokoi N, et al. Pathological keratinisation in the conjunctival epithelium of Sjogren's syndrome. *Exp Eye Res* 2006;82:371–378.
740. Tong L, Corrales RM, Chen Z, Villarreal AL, De Paiva CS, Beuerman R, et al. Expression and regulation of cornified envelope proteins in human corneal epithelium. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1938–1946.
741. Vijmasi T, Chen FY, Balasubbu S, Gallup M, McKown RL, Laurie GW, et al. Topical administration of lacritin is a novel therapy for aqueous-deficient dry eye disease. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:5401–5409.
742. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. *Ocul Surf* 2007;2007(5):75–92.
743. Scherz W, Dohlman CH. Is the lacrimal gland dispensable? Keratoconjunctivitis sicca after lacrimal gland removal. *Arch Ophthalmol* 1975;93:281–283.
744. Hegab SM, Sheriff SM, el-Aasar ES, Lashin EA, Phillips CI. Congenital alacrima without associated manifestations (AD). An affected father and son. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1991;12:161–163.
745. Kim SH, Hwang S, Kweon S, Kim TK, Oh J. Two cases of lacrimal gland agenesis in the same family—clinicoradiologic findings and management. *Can J Ophthalmol* 2005;40:502–505.
746. Athappilly GK, Braverman RS. Congenital alacrima in a patient with blepharophimosis syndrome. *Ophthalmic Genet* 2009;30:37–39.
747. Arya SK, Chaudhuri Z, Jain R, Nahar R, Sood S. Congenital alacrima in Pierre Robin sequence. *Cornea* 2004;23:632–634.
748. Brooks BP, Kleta R, Stuart C, Tuchman M, Jeong A, Stergiopoulos SG, et al. Genotypic heterogeneity and clinical phenotype in triple A syndrome: a review of the NIH experience 2000–2005. *Clin Genet* 2005;68:215–221.
749. Sarathi V, Shah NS. Triple-A syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2010;685:1–8.
750. Krumbholz M, Koehler K, Huebner A. Cellular localization of 17 natural mutant variants of ALADIN protein in triple A syndrome - shedding light on an unexpected splice mutation. *Biochem Cell Biol* 2006;84:243–249.
751. Rocha EM, Alves M, Rios JD, Dartt DA. The Aging Lacrimal Gland: Changes in Structure and Function. *Ocul Surf* 2008;6:162–174.
752. Na KS, Mok JW, Kim JY, Joo CK. Proinflammatory gene polymorphisms are potentially associated with Korean non-Sjogren dry eye patients. *Mol Vis* 2011;17:2818–2823.
753. Ren G, Shao T, Zhuang Y, Hu H, Zhang X, Huang J, et al. Association of killer cell immunoglobulin-like receptor and human leukocyte antigen-C genotype with dry eye disease in a Chinese Han population. *Genet Test Mol Biomark* 2012;16:910–914.
754. Van Haeringen NJ. Aging and the lacrimal system. *Br J Ophthalmol* 1997;81:824–826.
755. McGill JJ, Liakos GM, Goulding N, Seal DV. Normal tear protein profiles and age-related changes. *Br J Ophthalmol* 1984;68:316–320.
756. Seal DV. The effect of ageing and disease on tear constituents. *Trans Ophthalmol Soc U. K* 1985;104(Pt 4):355–362.
757. Hamano T, Mitsunaga S, Kotani S, Hamano T, Hamano K, Hamano H, et al. Tear volume in relation to contact lens wear and age. *CLAO J* 1990;16:57–61.
758. Boberg-Ans J. On the corneal sensitivity. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1956;34:149–162.
759. Millodot M. The influence of age on the sensitivity of the cornea. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 1977;16:240–242.
760. Acosta MC, Alfaro ML, Borrás F, Belmonte C, Gallar J. Influence of age, gender and iris color on mechanical and chemical sensitivity of the cornea and conjunctiva. *Exp Eye Res* 2006;83:932–938.
761. Pietsch RL, Pearlman ME. Human tear lysozyme variables. *Arch Ophthalmol* 1973;90:94–96.
762. Bonavida B, Sapte AT. Human tear lysozyme. II. Quantitative determination with standard Schirmer strips. *Am J Ophthalmol* 1968;66:70–76.
763. Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB. Tear film changes associated with normal aging. *Cornea* 1996;15:229–234.
764. Nasu M, Matsubara O, Yamamoto H. Post-mortem prevalence of lymphocytic infiltration of the lacrimal gland: a comparative study in autoimmune and non-autoimmune diseases. *J Pathol* 1984;143:11–15.
765. Damato BE, Allan D, Murray SB, Lee WR. Senile atrophy of the human lacrimal gland: the contribution of chronic inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* 1984;68:674–680.
766. Obata H, Yamamoto S, Horiuchi H, Machinami R. Histopathologic study of human lacrimal gland. Statistical analysis with special reference to aging. *Ophthalmology* 1995;102:678–686.
767. Kojima T, Wakamatsu TH, Dogru M, Ogawa Y, Igarashi A, Ibrahim OM, et al. Age-related dysfunction of the lacrimal gland and oxidative stress: evidence from the Cu,Zn-superoxide dismutase-1 (Sod1) knockout mice. *Am J Pathol* 2012;180:1879–1896.
768. Zoukhri D, Kublin CL. Impaired neurotransmitter release from lacrimal and salivary gland nerves of a murine model of Sjogren's syndrome. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:925–932.
769. Zoukhri D, Macari E, Kublin CL. A single injection of interleukin-1 induces reversible aqueous-tear deficiency, lacrimal gland inflammation, and acinar and ductal cell proliferation. *Exp Eye Res* 2007;84:894–904.
770. Uchino Y, Kawakita T, Miyazawa M, Ishii T, Nonouchi H, Yasuda K, et al. Oxidative stress induced inflammation initiates functional decline of tear production. *PLoS One* 2012;7. e45805.
771. Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J* 1984;219:1–14.
772. Wakamatsu TH, Dogru M, Tsubota K. Tearful relations: oxidative stress, inflammation and eye diseases. *Arq Bras Oftalmol* 2008;71:72–79.
773. Augustin AJ, Spitznas M, Kaviani N, Meller D, Koch FH, Grus F, et al. Oxidative reactions in the tear fluid of patients suffering from dry eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995;233:694–698.
774. Giebel J, Woenckhaus C, Fabian M, Tost F. Age-related differential expression of apoptosis-related genes in conjunctival epithelial cells. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83:471–476.
775. Zhu W, Hong J, Zheng T, Le Q, Xu J, Sun X. Age-related changes of human conjunctiva on in vivo confocal microscopy. *Br J Ophthalmol* 2010;94:1448–1453.
776. Labbe A, Dupas B, Hamard P, Baudouin C. In vivo confocal microscopy study of blebs after filtering surgery. *Ophthalmology* 2005;112:1979.
777. Abdel-Khalek LM, Williamson J, Lee WR. Morphological changes in the human conjunctival epithelium. II. In keratoconjunctivitis sicca. *Br J Ophthalmol* 1978;62:800–806.
778. Massingale ML, Li X, Vallabhajosyula M, Chen D, Wei Y, Asbell PA. Analysis of inflammatory cytokines in the tears of dry eye patients. *Cornea* 2009;28:1023–1027.
779. Bresnitz EA, Strom BL. Epidemiology of sarcoidosis. *Epidemiol Rev* 1983;5:124–156.
780. Baughman RP, Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis *Lancet* 2003;361:1111–1118.
781. Jones NP. Sarcoidosis. *Curr Opin Ophthalmol* 2002;13:393–396.
782. Pasadhika S, Rosenbaum JT. Ocular Sarcoidosis. *Clin Chest Med*

- 2015;36:669–683.
783. Jones BR, Stevenson CJ. Keratoconjunctivitis sicca due to sarcoidosis. *Br J Ophthalmol* 1957;41:153–160.
784. Drosos AA, Constantopoulos SH, Psychos D, Stefanou D, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. The forgotten cause of sicca complex; sarcoidosis. *J Rheumatol* 1989;16:1548–1551.
785. Drosos AA, Voulgari PV, Psychos DN, Tsifetaki N, Bai M. Sicca syndrome in patients with sarcoidosis. *Rheumatol Int* 1999;18:177–180.
786. Agostini C, Meneghin A, Semenzato G. T-lymphocytes and cytokines in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8:435–440.
787. Barnard J, Newman LS. Sarcoidosis: immunology, rheumatic involvement, and therapeutics. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:84–91.
788. Heath P. Ocular lymphomas. *Am J Ophthalmol* 1949;32:1213–1223.
789. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Loury I, Loustaud-Ratti V, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatitis C. *Med Baltim* 2000;79:47–56.
790. Ramos-Casals M, Munoz S, Zeron PB. Hepatitis C virus and Sjogren's syndrome: trigger or mimic?. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34:869–884. vii.
791. Ramos-Casals M, Munoz S, Medina F, Jara LJ, Rosas J, Calvo-Alen J, et al. Systemic autoimmune diseases in patients with hepatitis C virus infection: characterization of 1020 cases (The HISPAMEC Registry). *J Rheumatol* 2009;36:1442–1448.
792. DeCarlo DK, Penner SL, Schamerloh RJ, Fullard RJ. Dry eye among males infected with the human immunodeficiency virus. *J Am Optom Assoc* 1995;66:533–538.
793. Chronister CL. Review of external ocular disease associated with aids and HIV infection. *Optom Vis Sci* 1996;73:225–230.
794. Itescu S, Brancato LJ, Buxbaum J, Gregersen PK, Rizk CC, Croxson TS, et al. A diffuse infiltrative CD8 lymphocytosis syndrome in human immunodeficiency virus (HIV) infection: a host immune response associated with HLA-DR5. *Ann Intern Med* 1990;112:3–10.
795. Durkin SR, Roos D, Higgs B, Casson RJ, Selva D. Ophthalmic and adnexal complications of radiotherapy. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:240–250.
796. Bhandare N, Moiseenko V, Song WY, Morris CG, Bhatti MT, Mendenhall WM. Severe dry eye syndrome after radiotherapy for head-and-neck tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1501–1508.
797. Bessell EM, Henk JM, Whitelocke RA, Wright JE. Ocular morbidity after radiotherapy of orbital and conjunctival lymphoma. *Eye (Lond)* 1987;1(Pt 1):90–96.
798. Stafford SL, Kozlinsky TF, Garrity JA, Kurtin PJ, Leavitt JA, Martenson JA, et al. Orbital lymphoma: radiotherapy outcome and complications. *Radiother Oncol* 2001;59:139–144.
799. Gamus D, Weschler Z, Greenberg S, Romano A. Decreased tear secretion in Chernobyl children: external eye disorders in children subjected to long-term low-dose radiation. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:513–516.
800. Gazda MJ, Schultheiss TE, Stephens LC, Ang KK, Peters LJ. The relationship between apoptosis and atrophy in the irradiated lacrimal gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:693–697.
801. Hakim SG, Schroder C, Geerling G, Lauer I, Wedel T, Kosmehl H, et al. Early and late immunohistochemical and ultrastructural changes associated with functional impairment of the lacrimal gland following external beam radiation. *Int J Exp Pathol* 2006;87:65–71.
802. Stephens L, Schultheiss TE, Peters LJ, Ang K, Gray KN. Acute radiation injury of ocular adnexa. *Arch Ophthalmol* 1988;106:389–391.
803. Stephens LC, Schultheiss TE, Price RE, Ang KK, Peters LJ. Radiation apoptosis of serous acinar cells of salivary and lacrimal glands. *Cancer* 1991;67:1539–1543.
804. Radford CF, Rauz S, Williams GP, Saw VP, Dart JK. Incidence, presenting features, and diagnosis of cicatrizing conjunctivitis in the United Kingdom. *Eye (Lond)* 2012;26:1199–1208.
805. Saboo US, Amparo F, Abud TB, Schaumberg DA, Dana R. Vision-Related Quality of Life in Patients with Ocular Graft-versus-Host Disease. *Ophthalmology* 2015;122:1669–1674.
806. Shikari H, Antin JH, Dana R. Ocular graft-versus-host disease: a review. *Surv Ophthalmol* 2013;58:233–251.
807. Nassar A, Tabbara KF, Aljurf M. Ocular manifestations of graft-versus-host disease. *Saudi J Ophthalmol* 2013;27:215–222.
808. Kim SK. Ocular graft vs. host disease. *Ocul Surf* 2005;3:S177–S179.
809. Mencucci R, Rossi Ferrini C, Bosi A, Volpe R, Guidi S, Salvi G. Ophthalmological aspects in allogeneic bone marrow transplantation: Sjogren-like syndrome in graft-versus-host disease. *Eur J Ophthalmol* 1997;7:13–18.
810. Jack MK, Hicks JD. Ocular complications in high-dose chemoradiotherapy and marrow transplantation. *Ann Ophthalmol* 1981;13:709–711.
811. Vanathi M, Kashyap S, Khan R, Seth T, Mishra P, Mahapatra M, et al. Ocular surface evaluation in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients. *Eur J Ophthalmol* 2014;24:655–666.
812. Alves M, Reinach PS, Paula JS, Vellasco e Cruz AA, Bachellet L, Faustino J, et al. Comparison of diagnostic tests in distinct well-defined conditions related to dry eye disease. *PLoS One* 2014;9. e97921.
813. Espana EM, Shah S, Santhiago MR, Singh AD. Graft versus host disease: clinical evaluation, diagnosis and management. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:1257–1266.
814. Ogawa Y, Okamoto S, Wakui M, Watanabe R, Yamada M, Yoshino M, et al. Dry eye after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1125–1130.
815. Ogawa Y, Morikawa S, Okano H, Mabuchi Y, Suzuki S, Yaguchi T, et al. MHC-compatible bone marrow stromal/stem cells trigger fibrosis by activating host T cells in a scleroderma mouse model. *eLife* 2016;4. e09394.
816. Uchino M, Ogawa Y, Uchino Y, Mori T, Okamoto S, Tsubota K. Comparison of stem cell sources in the severity of dry eye after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Ophthalmol* 2012;96:34–37.
817. Kamoi M, Ogawa Y, Uchino M, Tatematsu Y, Mori T, Okamoto S, et al. Donor-recipient gender difference affects severity of dry eye after hematopoietic stem cell transplantation. *Eye (Lond)* 2011;25:860–865.
818. Jacobs R, Tran U, Chen H, Kassim A, Engelhardt BG, Greer JP, et al. Prevalence and risk factors associated with development of ocular GVHD defined by NIH consensus criteria. *Bone Marrow Transpl* 2012;47:1470–1473.
819. Na KS, Yoo YS, Mok JW, Lee JW, Joo CK. Incidence and risk factors for ocular GVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transpl* 2015;50:1459–1464.
820. Yaguchi S, Ogawa Y, Kawakita T, Shimmura S, Tsubota K. Tissue Renin-Angiotensin System in Lacrimal Gland Fibrosis in a Murine Model of Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Cornea* 2015;34(Suppl 11):S142–S152.
821. Ogawa Y, Shimmura S, Kawakita T, Yoshida S, Kawakami Y, Tsubota K. Epithelial mesenchymal transition in human ocular chronic graft-versus-host disease. *Am J Pathol* 2009;175:2372–2381.
822. Ogawa Y, Kodama H, Kameyama K, Yamazaki K, Yasuoka H, Okamoto S, et al. Donor fibroblast chimerism in the pathogenic fibrotic lesion of human chronic graft-versus-host disease. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4519–4527.
823. Ogawa Y, Yamazaki K, Kuwana M, Mashima Y, Nakamura Y, Ishida S, et al. A significant role of stromal fibroblasts in rapidly progressive dry eye in patients with chronic GVHD. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:111–119.
824. Jabs DA, Hirst LW, Green WR, Tutschka PJ, Santos GW, Beschoner WE. The eye in bone marrow transplantation. II. Histopathology. *Arch Ophthalmol* 1983;101:585–590.
825. Ban Y, Ogawa Y, Ibrahim OM, Tatematsu Y, Kamoi M, Uchino M, et al. Morphologic evaluation of meibomian glands in chronic graft-versus-host disease using in vivo laser confocal microscopy. *Mol Vis* 2011;17:2533–2543.
826. Tatematsu Y, Ogawa Y, Shimmura S, Dogru M, Yaguchi S, Nagai T, et al. Mucosal microvilli in dry eye patients with chronic GVHD. *Bone Marrow Transpl* 2012;47:416–425.
827. Li P, Sun Y, Hariri S, Zhou Z, Inamoto Y, Lee SJ, et al. Anterior segment optical coherence tomography evaluation of ocular graft-versus-host disease: a case study. *Quant Imaging Med Surg* 2015;5:163–170.
828. Ogawa Y, Kuwana MK, Mashima Y, Yamada M, Mori T, et al. Periductal area as the primary site for T-cell activation in lacrimal gland chronic graft-versus-host disease. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1888–1896.
829. Yaguchi S, Ogawa Y, Shimmura S, Kawakita T, Hatou S, Satofuka S, et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonist attenuates lacrimal gland, lung, and liver fibrosis in a murine model of chronic graft-versus-host disease. *PLoS One* 2013;8. e64724.
830. Engel LA, Wittig S, Bock F, Sauerbier L, Scheid C, Holtick U, et al. Meibography and meibomian gland measurements in ocular graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transpl* 2015;50:961–967.
831. Rojas B, Cuhna R, Zafirakis P, Ramirez JM, Lizan-garcia M, Zhao T, et al. Cell populations and adhesion molecules expression in conjunctiva before and after bone marrow transplantation. *Exp Eye Res* 2005;81:313–325.
832. Robinson MR, Lee SS, Rubin BI, Wayne AS, Pavletic SZ, Bishop MR, et al. Topical corticosteroid therapy for cicatricial conjunctivitis associated with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transpl* 2004;33:1031–1035.
833. Westekemper H, Meller S, Citak S, Schulte C, Steuhl KP, Homey B, et al. Differential chemokine expression in chronic GVHD of the conjunctiva. *Bone Marrow Transpl* 2010;45:1340–1346.
834. Suzuki M, Usui T, Kinoshita N, Yamagami S, Amano S. A case of sterile corneal perforation after bone marrow transplantation. *Eye (Lond)* 2007;21:114–116.
835. Inagaki E, Ogawa Y, Matsumoto Y, Kawakita T, Shimmura S, Tsubota K. Four cases of corneal perforation in patients with chronic graft-versus-host disease. *Mol Vis* 2011;17:598–606.
836. Ban Y, Ogawa Y, Goto E, Uchino M, Terauchi N, Seki M, et al. Tear function and lipid layer alterations in dry eye patients with chronic graft-versus-host disease. *Eye (Lond)* 2009;23:202–208.
837. Berchicci L, Iuliano L, Miserocechi E, Bandello F, Modorati G. Tear osmolality in ocular graft-versus-host disease. *Cornea* 2014;33:1252–1256.
838. Riemens A, Stoyanova E, Rothova A, Kuiper J. Cytokines in tear fluid of patients with ocular graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Mol Vis* 2012;18:797–802.
839. Jung JW, Han SJ, Song MK, Kim TI, Kim EK, Min YH, et al. Tear Cytokines as Biomarkers for Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transpl* 2015;21:2079–2085.
840. Sakimoto T, Ohnishi T, Ishimori A. Significance of ectodomain shedding of TNF receptor 1 in ocular surface. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:2419–2423.
841. Hassan AS, Clouthier SG, Ferrara JL, Stepan A, Mian SI, Ahmad AZ, et al. Lacrimal gland involvement in graft-versus-host disease: a murine model. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2692–2697.
842. Cocho L, Fernandez I, Calonge M, Martinez V, Gonzalez-Garcia MJ, Caballero D, et al. Gene Expression-Based Predictive Models of Graft Versus Host Disease-Associated Dry Eye. *Investig Ophthalmol Vis Sci*

- 2015;56:4570–4581.
843. Sotozono C, Ueta M, Nakatani E, Kitami A, Watanabe H, Sueki H, et al. Predictive Factors Associated With Acute Ocular Involvement in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Am J Ophthalmol* 2015;160:228–237.
844. Saeed H, Mantagos IS, Chodosh J. Complications of Stevens-Johnson syndrome beyond the eye and skin. *Burns* 2016;42:20–27.
845. Roujeau JC. The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a clinical classification. *J Investig Dermatol* 1994;102:28S–30S.
846. Kohanim S, Palioura S, Saeed HN, Akpek EK, Amescua G, Basu S, et al. Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis—A Comprehensive Review and Guide to Therapy. *I. Systemic Disease. Ocul Surf* 2016;14:2–19.
847. Hutchinson JK, Gurwood AS. Iatrogenically induced Stevens-Johnson syndrome after a car accident. *Optometry* 2011;82:9–14.
848. Jensen S. A case of Stevens-Johnson's syndrome following antiepileptic medication. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1967;45:576–581.
849. Chhipa SA, Masood S, Salarzai Y, Khan QA, Ahmad K, Sajid S. Ocular manifestation, complications and aetiological factors in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *J Pak Med Assoc* 2015;65:62–64.
850. Ueta M, Sawai H, Sotozono C, Hitomi Y, Kaniwa N, Kim MK, et al. IKZF1, a new susceptibility gene for cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis with severe mucosal involvement. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1538–1545. e1517.
851. Goldberg D, Panigrahi D, Barazi M, Abelson M, Butrus S. A case of rofecoxib-associated stevens-johnson syndrome with corneal and conjunctival changes. *Cornea* 2004;23:736–737.
852. Lau B, Mutyala D, Dhaliwal D. A case report of doxycycline-induced Stevens-Johnson syndrome. *Cornea* 2011;30:595–597.
853. Kumar RS, Tan DT, Yong-Ming P, Francis OT, Sek-Tien H, Anand P, et al. Stevens-Johnson Syndrome and Acetazolamide. *J Glaucoma* 2011. Epub ahead of print].
854. Schulze Schwering M, Kayange P, van Oosterhout JJ, Spitzer MS. Severe eye complications from Stevens-Johnson syndrome in a human immunodeficiency virus-infected patient in Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 2013;89:162–164.
855. Saka B, Barro-Traore F, Atadokpede FA, Kobangue L, Niamba PA, Adegbiidi H, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in sub-Saharan Africa: a multicentric study in four countries. *Int J Dermatol* 2013;52:575–579.
856. Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004;428:486.
857. Ueta M, Tokunaga K, Sotozono C, Sawai H, Tamiya G, Inatomi T, et al. HLA-A\*0206 with TLR3 polymorphisms exerts more than additive effects in Stevens-Johnson syndrome with severe ocular surface complications. *PLoS One* 2012;7. e43650.
858. Sotozono C, Inagaki K, Fujita A, Koizumi N, Sano Y, Inatomi T, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* infections in the cornea. *Cornea* 2002;21:S94–S101.
859. Ueta M, Tamiya G, Tokunaga K, Sotozono C, Ueki M, Sawai H, et al. Epistatic interaction between Toll-like receptor 3 (TLR3) and prostaglandin E receptor 3 (PTGER3) genes. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1413 e11–1416 e11.
860. Correia O, Delgado L, Ramos JP, Resende C, Torrinha JA. Cutaneous T-cell recruitment in toxic epidermal necrolysis. Further evidence of CD8+ lymphocyte involvement. *Arch Dermatol* 1993;129:466–468.
861. Wolfenstein P, Chosidow O, Flechet ML, Robbiola O, Paul M, Dume L, et al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermat* 1996;35:234–236.
862. Bolitho P, Voskoboinik I, Trapani JA, Smyth MJ. Apoptosis induced by the lymphocyte effector molecule perforin. *Curr Opin Immunol* 2007;19:339–347.
863. Tsubota K, Satake Y, Kaido M, Shinozaki N, Shimmura S, Bissen-Miyajima H, et al. Treatment of severe ocular-surface disorders with corneal epithelial stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 1999;340:1697–1703.
864. Kaido M, Dogru M, Yamada M, Sotozono C, Kinoshita S, Shimazaki J, et al. Functional visual acuity in Stevens-Johnson syndrome. *Am J Ophthalmol* 2006;142:917–922.
865. Kang MH, Kim MK, Lee HJ, Lee HI, Wee WR, Lee JH. Interleukin-17 in various ocular surface inflammatory diseases. *J Korean Med Sci* 2011;26:938–944.
866. Ohashi Y, Ishida R, Kojima T, Goto E, Matsumoto Y, Watanabe K, et al. Abnormal protein profiles in tears with dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2003;136:291–299.
867. Lopez-Garcia JS, Rivas Jara L, Garcia-Lozano CI, Conesa E, de Juan IE, Murube del Castillo J. Ocular features and histopathologic changes during follow-up of toxic epidermal necrolysis. *Ophthalmology* 2011;118:265–271.
868. Tanioka H, Kawasaki S, Sotozono C, Nakamura T, Inatomi T, Kinoshita S. The relationship between preoperative clinical scores and immunohistological evaluation of surgically resected tissues in chronic severe ocular surface diseases. *Jpn J Ophthalmol* 2010;54:66–73.
869. Nakamura T, Nishida K, Dota A, Matsuki M, Yamanishi K, Kinoshita S. Elevated expression of transglutaminase 1 and keratinization-related proteins in conjunctiva in severe ocular surface disease. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:549–556.
870. Nishida K, Yamanishi K, Yamada K, Dota A, Kawasaki S, Quantock AJ, et al. Epithelial hyperproliferation and transglutaminase 1 gene expression in Stevens-Johnson syndrome conjunctiva. *Am J Pathol* 1999;154:331–336.
871. Lund AS, Heegaard S, Prause JU, Toft PB, Skov L. Expression of filaggrin in normal and keratinized conjunctiva. *Open Ophthalmol J* 2012;6:137–140.
872. Woo SBGM. Ulcerative, vesicular, and bullous lesions. In: Greenberg msgms JA, editor. *Burket's Oral Medicine: Diagnosis and Treatment*. Hamilton: B.C. Decker Inc; 2008.
873. Xu HH, Werth VP, Parisi E, Sollecito TP. Mucous membrane pemphigoid. *Dent Clin North Am* 2013;57:611–630.
874. Chan LS. Mucous membrane pemphigoid. *Clin Dermatol* 2001;19:703–711.
875. Thorne JE, Anhalt GJ, Jabs DA. Mucous membrane pemphigoid and pseudopemphigoid. *Ophthalmology* 2004;111:45–52.
876. Bernard P, Vaillant L, Labeille B, Bedane C, Arbeille B, Denoeux JP, et al. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. *Bullous Diseases French Study Group. Arch Dermatol* 1995;131:48–52.
877. Bertram F, Brocker EB, Zillikens D, Schmidt E. Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7:434–440.
878. Mondino BJ, Brown SI, Rabin BS. HLA antigens in ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol* 1978;62:265–267.
879. Ahmed AR, Foster S, Zaltas M, Notani G, Awdeh Z, Alper CA, et al. Association of DQw7 (DQB1\*0301) with ocular cicatricial pemphigoid. *Proc Natl Acad Sci U. S. A* 1991;88:11579–11582.
880. Olsen KE, Holland EJ. The association between ocular cicatricial pemphigoid and rheumatoid arthritis. *Cornea* 1998;17:504–507.
881. Miserocchi E, Waheed NK, Baltatzis S, Foster CS. Chronic cicatrizing conjunctivitis in a patient with ocular cicatricial pemphigoid and fatal Wegener granulomatosis. *Am J Ophthalmol* 2001;132:923–924.
882. Hatton MP, Raizman M, Foster CS. Exacerbation of undiagnosed ocular cicatricial pemphigoid after repair of involutional entropion. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2008;24:165–166.
883. Lazarova Z, Yee C, Darling T, Briggaman RA, Yancey KB. Passive transfer of anti-laminin 5 antibodies induces subepidermal blisters in neonatal mice. *J Clin Investig* 1996;98:1509–1518.
884. Bernauer W, Wright P, Dart JK, Leonard JN, Lightman S. Cytokines in the conjunctiva of acute and chronic mucous membrane pemphigoid: an immunohistochemical analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993;231:563–570.
885. Mondino BJ, Rao H, Brown SI. T and B lymphocytes in ocular cicatricial pemphigoid. *Am J Ophthalmol* 1981;92:536–542.
886. Bodaghi B, Bertin V, Paques M, Toubiane C, Dezutter-Dambuyant C, Hoang-Xuan T. Limbal conjunctival Langerhans cell density in ocular cicatricial pemphigoid: an indirect immunofluorescence study on Dispase-split conjunctiva. *Curr Eye Res* 1997;16:820–824.
887. Lambiase A, Micera A, Mantelli F, Moretti C, Di Zazzo A, Perrella E, et al. T-helper 17 lymphocytes in ocular cicatricial pemphigoid. *Mol Vis* 2009;15:1449–1455.
888. Tesavibul N, Dorfman D, Sangwan VS, Christen W, Panayotis Z, Rojas B, et al. Costimulatory molecules in ocular cicatricial pemphigoid. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:982–988.
889. Kiang E, Tesavibul N, Yee R, Kellaway J, Przepiorka D. The use of topical cyclosporin A in ocular graft-versus-host-disease. *Bone Marrow Transpl* 1998;22:147–151.
890. Hoang-Xuan T, Foster CS, Raizman MB, Greenwood B. Mast cells in conjunctiva affected by cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1989;96:1110–1114.
891. Saito T, Nishida K, Sugiyama H, Yamato M, Maeda N, Okano T, et al. Abnormal keratocytes and stromal inflammation in chronic phase of severe ocular surface diseases with stem cell deficiency. *Br J Ophthalmol* 2008;92:404–410.
892. Razaque MS, Ahmed BS, Foster CS, Ahmed AR. Effects of IL-4 on conjunctival fibroblasts: possible role in ocular cicatricial pemphigoid. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3417–3423.
893. Razaque MS, Foster CS, Ahmed AR. Role of enhanced expression of m-CSF in conjunctiva affected by cicatricial pemphigoid. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2977–2983.
894. Razaque MS, Foster CS, Ahmed AR. Role of collagen-binding heat shock protein 47 and transforming growth factor-beta1 in conjunctival scarring in ocular cicatricial pemphigoid. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1616–1621.
895. Razaque MS, Foster CS, Ahmed AR. Role of connective tissue growth factor in the pathogenesis of conjunctival scarring in ocular cicatricial pemphigoid. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1998–2003.
896. Chan MF, Sack R, Quigley DA, Sathe S, Vijmasi T, Li S, et al. Membrane array analysis of tear proteins in ocular cicatricial pemphigoid. *Optom Vis Sci* 2011;88:1005–1009.
897. Letko E, Papaliodis DN, Papaliodis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:419–436. quiz 436-448, 456.
898. Tyagi S, Bhol K, Natarajan K, Livir-Rallatos C, Foster CS, Ahmed AR. Ocular cicatricial pemphigoid antigen: partial sequence and biochemical characterization. *Proc Natl Acad Sci U. S. A* 1996;93:14714–14719.
899. Ahmed M, Zein G, Khawaja F, Foster CS. Ocular cicatricial pemphigoid: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Prog Retin Eye Res* 2004;23:579–592.

900. Merchant S, Weinstein M. Pemphigus vulgaris: the eyes have it. *Pediatrics* 2003;112:183–185.
901. Amagai M. Autoimmunity against desmosomal cadherins in pemphigus. *J Dermatol Sci* 1999;20:92–102.
902. Scully C, Challacombe SJ. Pemphigus vulgaris: update on etiopathogenesis, oral manifestations, and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002;13:397–408.
903. Hodak E, Kremer I, David M, Hazaz B, Rothen A, Feuerman P, et al. Conjunctival involvement in pemphigus vulgaris: a clinical, histopathological and immunofluorescence study. *Br J Dermatol* 1990;123:615–620.
904. Guzey M, Ozardali I, Basar E, Aslan G, Satıcı A, Karadede S. A survey of trachoma: the histopathology and the mechanism of progressive cicatrization of eyelid tissues. *Ophthalmologica* 2000;214:277–284.
905. al-Rajhi AA, Hidayat A, Nasr A, al-Faran M. The histopathology and the mechanism of entropion in patients with trachoma. *Ophthalmology* 1993;100:1293–1296.
906. Hu VH, Holland MJ, Cree IA, Pullin J, Weiss HA, Massae P, et al. In vivo confocal microscopy and histopathology of the conjunctiva in trachomatous scarring and normal tissue: a systematic comparison. *Br J Ophthalmol* 2013;97:1333–1337.
907. White ML, Chodosh J, Jang J, Dohlman C. Incidence of Stevens-Johnson Syndrome and Chemical Burns to the Eye. *Cornea* 2015;34:1527–1533.
908. Roper-Hall MJ. A retrospective study of eye injuries. *Ophthalmologica* 1969;1–3:12–27.
909. Wagoner MD. Chemical injuries of the eye: current concepts in pathophysiology and therapy. *Surv Ophthalmol* 1997;41:275–313.
910. Dua HS, King AJ, Joseph A. A new classification of ocular surface burns. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1379–1383.
911. Bagley DM, Casterton PL, Dressler WE, Edelhauser HF, Kruszewski FH, McCulley JP, et al. Proposed new classification scheme for chemical injury to the human eye. *Regul Toxicol Pharmacol* 2006;45:206–213.
912. Gupta N, Kalaivani M, Tandon R. Comparison of prognostic value of Roper Hall and Dua classification systems in acute ocular burns. *Br J Ophthalmol* 2011;95:194–198.
913. Volkov VV, Brzhetskii VV, Gladkikh AF. The diagnosis and treatment of the dry eye syndrome of burn etiology. *Oftalmol Zh* 1990;328–330.
914. Beuerman RW, Schimmelpfennig B. Sensory denervation of the rabbit cornea affects epithelial properties. *Exp Neurol* 1980;69:196–201.
915. Blanco-Mezquita T, Martinez-Garcia C, Proenca R, Zieske JD, Bonini S, Lambiase A, et al. Nerve growth factor promotes corneal epithelial migration by enhancing expression of matrix metalloproteinase-9. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:3880–3890.
916. Shaheen BS, Bakir M, Jain S. Corneal nerves in health and disease. *Surv Ophthalmol* 2014;59:263–285.
917. Patel M, Fraunfelder FW. Toxicity of topical ophthalmic anesthetics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013;9:983–988.
918. Chao C, Golebiowski B, Stapleton F. The role of corneal innervation in LASIK-induced neuropathic dry eye. *Ocul Surf* 2014;12:32–45.
919. Benitez-del-Castillo JM, del Rio T, Iradier T, Hernandez JL, Castillo A, Garcia-Sanchez J. Decrease in tear secretion and corneal sensitivity after laser in situ keratomileusis. *Cornea* 2001;20:30–32.
920. Battat L, Macri A, Dursun D, Pflugfelder SC. Effects of laser in situ keratomileusis on tear production, clearance, and the ocular surface. *Ophthalmology* 2001;108:1230–1235.
921. Muller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res* 2003;76:521–542.
922. Nettune GR, Pflugfelder SC. Post-LASIK tear dysfunction and dysesthesia. *Ocul Surf* 2010;8:135–145.
923. De Paiva CS, Chen Z, Koch DD, Hamill MB, Manuel FK, Hassan SS, et al. The incidence and risk factors for developing dry eye after myopic LASIK. *Am J Ophthalmol* 2006;141:438–445.
924. Raoof D, Pineda R. Dry eye after laser in-situ keratomileusis. *Semin Ophthalmol* 2014;29:358–362.
925. Lee JB, Ryu CH, Kim J, Kim EK, Kim HB. Comparison of tear secretion and tear film instability after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2000;26:1326–1331.
926. Wilson SE. Laser in situ keratomileusis-induced (presumed) neurotrophic epitheliopathy. *Ophthalmology* 2001;108:1082–1087.
927. Bonini S, Rama P, Olzi D, Lambiase A. Neurotrophic keratitis. *Eye (Lond)* 2003;17:989–995.
928. Harding SP, Lipton JR, Wells JC. Natural history of herpes zoster ophthalmicus: predictors of postherpetic neuralgia and ocular involvement. *Br J Ophthalmol* 1987;71:353–358.
929. Ljubimov AV, Saghizadeh M. Progress in corneal wound healing. *Prog Retin Eye Res* 2015;49:17–45.
930. Chikama T, Fukuda K, Morishige N, Nishida T. Treatment of neurotrophic keratopathy with substance-P-derived peptide (FGLM) and insulin-like growth factor I. *Lancet* 1998;351:1783–1784.
931. Lambiase A, Rama P, Bonini S, Caprioglio G, Aloe L. Topical treatment with nerve growth factor for corneal neurotrophic ulcers. *N Engl J Med* 1998;338:1174–1180.
932. Bonini S, Lambiase A, Rama P, Caprioglio G, Aloe L. Topical treatment with nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology* 2000;107:1347–1351. discussion 1351–1342.
933. Nichols KK, Redfern RL, Jacob JT, Nelson JD, Fonn D, Forstot SL, et al. The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: report of the definition and classification subcommittee. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2013;54. TFOS14–19.
934. Tamura M, Murata N, Hayashi M, Regis J. Injury of the lacrimal component of the nervus intermedius function after radiosurgery versus microsurgery. *Neurochirurgie* 2004;50:338–344.
935. Ayberk G, Ozveren MF, Uzum N, Tosun O, Akcay EK. Cellular schwannoma of the greater superficial petrosal nerve presenting with abducens nerve palsy and xerophthalmia: case report. *Neurosurgery* 2008;63:E813–E814. discussion E4.
936. Ichimura S, Yoshida K, Sutiono AB, Horiguchi T, Sasaki H, Kawase T. Greater petrosal nerve schwannomas-analysis of four cases and review of the literature. *Neurosurg Rev* 2010;33:477–482.
937. Wong J, Lan W, Ong LM, Tong L. Non-hormonal systemic medications and dry eye. *Ocul Surf* 2011;9:212–226.
938. Fraunfelder FT, Sciubba JJ, Mathers WD. The role of medications in causing dry eye. *J Ophthalmol* 2012;2012:285851.
939. Gu Q, Dillon CF, Burt VL. Prescription drug use continues to increase: U.S. prescription drug data for 2007–2008. In: *Statistics NCHH, editor. NCHS data brief, no 42. Hyattsville, MD. 2010.*
940. Moss SE, Klein R, Klein BE. Long-term incidence of dry eye in an older population. *Optom Vis Sci* 2008;85:668–674.
941. Gold-von Simson G, Axelrod FB. Familial dysautonomia: update and recent advances. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2006;36:218–237.
942. Grandas F, Elston J, Quinn N, Marsden CD. Blepharospasm: a review of 264 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:767–772.
943. Lu R, Huang R, Li K, Zhang X, Yang H, Quan Y, et al. The influence of benign essential blepharospasm on dry eye disease and ocular inflammation. *Am J Ophthalmol* 2014;157:591–597. e591–592.
944. Park DI, Shin HM, Lee SY, Lew H. Tear production and drainage after botulinum toxin A injection in patients with essential blepharospasm. *Acta Ophthalmol* 2013;91:e108–112.
945. Tsubota K, Fujihara T, Kaido M, Mori A, Mimura M, Kato M. Dry eye and Meige's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1997;81:439–442.
946. Frueh BR, Musch DC, Bersani TA. Effects of eyelid protractor excision for the treatment of benign essential blepharospasm. *Am J Ophthalmol* 1992;113:681–686.
947. Arthurs B, Flanders M, Codere F, Gauthier S, Dresner S, Stone L. Treatment of blepharospasm with medication, surgery and type A botulinum toxin. *Can J Ophthalmol* 1987;22:24–28.
948. Gillum WN, Anderson RL. Blepharospasm surgery. An anatomical approach. *Arch Ophthalmol* 1981;99:1056–1062.
949. Silveira-Moriyama L, Goncalves LR, Chien HF, Barbosa ER. Botulinum toxin A in the treatment of blepharospasm: a 10-year experience. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:221–224.
950. Goebbels M. Tear secretion and tear film function in insulin dependent diabetics. *Br J Ophthalmol* 2000;84:19–21.
951. Lv S, Cheng J, Sun A, Li J, Wang W, Guan G, et al. Mesenchymal stem cells transplantation ameliorates glomerular injury in streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats via inhibiting oxidative stress. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;104:143–154.
952. Dogru M, Katakami C, Inoue M. Tear function and ocular surface changes in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 2001;108:586–592.
953. Eagle Jr. RC, Font RL, Fine BS. The basement membrane exfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* 1979;97:510–515.
954. Roh YB, Ishibashi T, Ito N, Inomata H. Alteration of microfibrils in the conjunctiva of patients with exfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* 1987;105:978–982.
955. Kozobolis VP, Detorakis ET, Tsopakakis GM, Pallikaris IG. Evaluation of tear secretion and tear film stability in pseudoexfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:406–409.
956. Kozobolis VP, Christodoulakis EV, Naoumidis II, Siganos CS, Detorakis ET, Pallikaris LG. Study of conjunctival goblet cell morphology and tear film stability in pseudoexfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;242:478–483.
957. Arita R, Itoh K, Inoue K, Kuchiba A, Yamaguchi T, Amano S. Contact lens wear is associated with decrease of meibomian glands. *Ophthalmology* 2009;116:379–384.
958. Den S, Shimizu K, Ikeda T, Tsubota K, Shimmura S, Shimazaki J. Association between meibomian gland changes and aging, sex, or tear function. *Cornea* 2006;25:651–655.
959. Arita R, Itoh K, Inoue K, Amano S. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology* 2008;115:911–915.
960. Nien CJ, Massei S, Lin G, Nabavi C, Tao J, Brown DJ, et al. Effects of age and dysfunction on human meibomian glands. *Arch Ophthalmol* 2011;129:462–469.
961. Sullivan DA, Sullivan BD, Ullman MD, Rocha EM, Krenzer KL, Cermak JM, et al. Androgen influence on the meibomian gland. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3732–3742.
962. Worda C, Nepp J, Huber JC, Sator MO. Treatment of keratoconjunctivitis sicca with topical androgen. *Maturitas* 2001;37:209–212.
963. Henriquez AS, Korb DR. Meibomian glands and contact lens wear. *Br J Ophthalmol* 1981;65:108–111.
964. Korb DR, Henriquez AS. Meibomian gland dysfunction and contact lens intolerance. *J Am Optom Assoc* 1980;51:243–251.
965. Mathers WD. Ocular evaporation in meibomian gland dysfunction and dry eye. *Ophthalmology* 1993;100:347–351.
966. McCulley JP, Dougherty JM, Deneau DG. Classification of chronic blepharitis. *Ophthalmology* 1982;89:1173–1180.

967. Jung JW, Park SY, Kim JS, Kim EK, Seo KY, Kim TI. Analysis of Factors Associated With the Tear Film Lipid Layer Thickness in Normal Eyes and Patients With Dry Eye Syndrome. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:4076–4083.
968. Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, Yokoi N, Voon LW. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res* 2004;78:347–360.
969. Heiligenhaus A, Koch JM, Kemper D, Kruse FE, Waubke TN. Therapy of dry eye disorders]. *Klin Monbl Augenheilkd* 1994;204:162–168.
970. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1922–1929.
971. Chhadva P, McClellan AL, Alabiad CR, Feuer WJ, Batawi H, Galor A. Impact of Eyelid Laxity on Symptoms and Signs of Dry Eye Disease. *Cornea* 2016;35:531–535.
972. McCulley JP, Sciallis GF. Meibomian keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1977;84:788–793.
973. Jester JV, Nicolaides N, Smith RE. Meibomian gland dysfunction. I. Keratin protein expression in normal human and rabbit meibomian glands. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:927–935.
974. Ong BL, Hodson SA, Wigham T, Miller F, Larke JR. Evidence for keratin proteins in normal and abnormal human meibomian fluids. *Curr Eye Res* 1991;10:1113–1119.
975. Borchman D, Foulks GN, Yappert MC, et al. Human meibum lipid conformation and thermodynamic changes with meibomian-gland dysfunction. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:3805–3817.
976. Straatsma BR. Cystic degeneration of the meibomian glands. *AMA Arch Ophthalmol* 1959;61:918–927.
977. Olami Y, Zajicek G, Cogan M, Gnessin H, Pe'er J. Turnover and migration of meibomian gland cells in rats' eyelids. *Ophthalmic Res* 2001;33:170–175.
978. Pult H, Riede-Pult BH, Nichols JJ. Relation between upper and lower lids' meibomian gland morphology, tear film, and dry eye. *Optom Vis Sci* 2012;89:E310–E315.
979. Yin Y, Gong L. Uneven Meibomian Gland Dropout Over the Tarsal Plate and its Correlation With Meibomian Gland Dysfunction. *Cornea* 2015;34:1200–1205.
980. Finis D, Ackermann P, Pischel N, et al. Evaluation of Meibomian Gland Dysfunction and Local Distribution of Meibomian Gland Atrophy by Non-contact Infrared Meibography. *Curr Eye Res* 2015;40:982–989.
981. Ban Y, Shimazaki-Den S, Tsubota K, Shimazaki J. Morphological evaluation of meibomian glands using noncontact infrared meibography. *Ocul Surf* 2013;11:47–53.
982. Eom Y, Lee JS, Kang SY, Kim HM, Song JS. Correlation between quantitative measurements of tear film lipid layer thickness and meibomian gland loss in patients with obstructive meibomian gland dysfunction and normal controls. *Am J Ophthalmol* 2013;155:1104–1110. e1102.
983. Ji YW, Lee J, Lee H, Seo KY, Kim EK, Kim TI. Automated Measurement of Tear Film Dynamics and Lipid Layer Thickness for Assessment of Non-Sjogren Dry Eye Syndrome With Meibomian Gland Dysfunction. *Cornea* 2017;36:176–182.
984. Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR. Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes. *Eye (Lond)* 1991;5(Pt 4):395–411.
985. Matsumoto Y, Shigeno Y, Sato EA, et al. The evaluation of the treatment response in obstructive meibomian gland disease by in vivo laser confocal microscopy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:821–829.
986. Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, Petroll WM, Jester JV. Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis. *Cornea* 1991;10:277–285.
987. Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Tomidokoro A, Amano S. Efficacy of diagnostic criteria for the differential diagnosis between obstructive meibomian gland dysfunction and aqueous deficiency dry eye. *Jpn J Ophthalmol* 2010;54:387–391.
988. Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron AJ. Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Arch Ophthalmol* 1999;117:723–729.
989. 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;122:818–824.
990. Mathers WD, Daley TE. Tear flow and evaporation in patients with and without dry eye. *Ophthalmology* 1996;103:664–669.
991. Tomlinson A, Khanal S. Assessment of tear film dynamics: quantification approach. *Ocul Surf* 2005;3:81–95.
992. Lienert JP, Tarko L, Uchino M, Christen WG, Schaumburg DA. Long-term Natural History of Dry Eye Disease from the Patient's Perspective. *Ophthalmology* 2016;123:425–433.
993. Korb DR, Blackie CA. Meibomian gland diagnostic expressibility: correlation with dry eye symptoms and gland location. *Cornea* 2008;27:1142–1147.
994. Blackie CA, Solomon JD, Greiner JV, Holmes M, Korb DR. Inner eyelid surface temperature as a function of warm compress methodology. *Optom Vis Sci* 2008;85:675–683.
995. Franck C. Fatty layer of the precorneal film in the 'office eye syndrome'. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1991;69:737–743.
996. Franck C, Palmvang IB. Break-up time and lissamine green epithelial damage in 'office eye syndrome'. Six-month and one-year follow-up investigations. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1993;71:62–64.
997. Fenga C, Aragona P, Di Nola C, Spinella R. Comparison of ocular surface disease index and tear osmolality as markers of ocular surface dysfunction in video terminal display workers. *Am J Ophthalmol* 2014;158:41–48. e42.
998. Schlote T, Kadner G, Freudenthaler N. Marked reduction and distinct patterns of eye blinking in patients with moderately dry eyes during video display terminal use. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;242:306–312.
999. Tung CI, Perin AF, Gumus K, Pflugfelder SC. Tear meniscus dimensions in tear dysfunction and their correlation with clinical parameters. *Am J Ophthalmol* 2014;157:301–310. e301.
1000. Yokoi N, Komuro A. Non-invasive methods of assessing the tear film. *Exp Eye Res* 2004;78:399–407.
1001. Ibrahim OM, Dogru M, Takano Y, et al. Application of visante optical coherence tomography tear meniscus height measurement in the diagnosis of dry eye disease. *Ophthalmology* 2010;117:1923–1929.
1002. Arita R, Morishige N, Shirakawa R, Sato Y, Amano S. Effects of Eyelid Warming Devices on Tear Film Parameters in Normal Subjects and Patients with Meibomian Gland Dysfunction. *Ocul Surf* 2015;13:321–330.
1003. Fu YA. Ocular manifestation of polychlorinated biphenyls intoxication. *Am J Ind Med* 1984;5:127–132.
1004. McCulley JP, Shine WE. Meibomian secretions in chronic blepharitis. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:319–326.
1005. Auw-Haedrich C, Reinhard T. Chronic blepharitis. Pathogenesis, clinical features, and therapy. *Ophthalmologie* 2007;104:817–826. quiz 827–818.
1006. Kaercher T, Brewitt H. Blepharitis. *Ophthalmologie* 2004;101:1135–1147. quiz 1148.
1007. McCulley JP, Dougherty JM. Bacterial aspects of chronic blepharitis. *Trans Ophthalmol Soc U. K* 1986;105(Pt 3):314–318.
1008. Dougherty JM, McCulley JP. Analysis of the free fatty acid component of meibomian secretions in chronic blepharitis. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:52–56.
1009. Bron AJ, Tiffany JM. The meibomian glands and tear film lipids. Structure, function, and control. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:281–295.
1010. Watters GA, Turnbull PR, Swift S, Petty A, Craig JP. Ocular surface microbiome in meibomian gland dysfunction in Auckland, New Zealand. *Clin Exp Ophthalmol* 2016;45:105–111.
1011. Suzuki T, Teramukai S, Kinoshita S. Meibomian glands and ocular surface inflammation. *Ocul Surf* 2015;13:133–149.
1012. Czepita D, Kuzna-Grygiel W, Czepita M, Grobelny A. Demodex folliculorum and Demodex brevis as a cause of chronic marginal blepharitis. *Ann Acad Med Stetin* 2007;53:63–67. discussion 67.
1013. Lacey N, Kavanagh K, Tseng SC. Under the lash: Demodex mites in human diseases. *Biochem (Lond)* 2009;31:2–6.
1014. Ng A, Bitton E, et al. Demodex infestation of the eyelash. *Contact Lens Spectr* 2014;29:36–41.
1015. Gao YY, Di Pascuale MA, Li W, et al. High prevalence of Demodex in eyelashes with cylindrical dandruff. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:3089–3094.
1016. Randon M, Liang H, El Hamdaoui M, et al. In vivo confocal microscopy as a novel and reliable tool for the diagnosis of Demodex eyelid infestation. *Br J Ophthalmol* 2015;99:336–341.
1017. Geerling G, Tauber J, Baudouin C, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:2050–2064.
1018. Cheng AM, Sheha H, Tseng SC. Recent advances on ocular Demodex infestation. *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26:295–300.
1019. Bron AJ, Mengher LS. Congenital deficiency of meibomian glands. *Br J Ophthalmol* 1987;71:312–314.
1020. Erickson RP, Dagenais SL, Caulder MS, et al. Clinical heterogeneity in lymphoedema-distichiasis with FOXC2 truncating mutations. *J Med Genet* 2001;38:761–766.
1021. Narayanan S, Miller WL, McDermott AM. Expression of human beta-defensins in conjunctival epithelium: relevance to dry eye disease. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3795–3801.
1022. Di Iorio E, Kaye SB, Ponzin D, et al. Limbal stem cell deficiency and ocular phenotype in ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome caused by p63 mutations. *Ophthalmology* 2012;119:74–83.
1023. Lin AN, Murphy F, Brodie SE, Carter DM. Review of ophthalmic findings in 204 patients with epidermolysis bullosa. *Am J Ophthalmol* 1994;118:384–390.
1024. Fine JD, Eady RA, Bauer EA, et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:931–950.
1025. McDonnell PJ, Schofield OM, Spalton DJ, Eady RA. Eye involvement in junctional epidermolysis bullosa. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1635–1637.
1026. McDonnell PJ, Schofield OM, Spalton DJ, Mayou BJ, Eady RA. The eye in dystrophic epidermolysis bullosa: clinical and immunopathological findings. *Eye (Lond)* 1989;3(Pt 1):79–83.
1027. McDonnell PJ, Spalton DJ. The ocular signs and complications of epidermolysis bullosa. *J R Soc Med* 1988;81:576–578.
1028. Zierhut M, Thiel HJ, Weidle EG, Steuhl KP, Sonnichsen K, Schaumburg-Lever G. Ocular involvement in epidermolysis bullosa acquisita. *Arch Ophthalmol* 1989;107:398–401.
1029. Tong L, Hodgkins PR, Denyer J, et al. The eye in epidermolysis bullosa. *Br J Ophthalmol* 1999;83:323–326.
1030. Jones SM, Smith KA, Jain M, Mellerio JE, Martinez A, Nischal KK. The Frequency of Signs of Meibomian Gland Dysfunction in Children with Epidermolysis Bullosa. *Ophthalmology* 2016;123:991–999.
1031. Kiritsi D, Has C, Bruckner-Tuderman L. Laminin 332 in junctional epidermolysis bullosa. *Cell Adh Migr* 2013;7:135–141.
1032. Adamis AP, Schein OD, Kenyon KR. Anterior corneal disease of epidermolysis bullosa simplex. *Arch Ophthalmol* 1993;111:499–502.



1033. Gans LA. Eye lesions of epidermolysis bullosa. Clinical features, management, and prognosis. *Arch Dermatol* 1988;124:762–764.
1034. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, et al. Eye involvement in inherited epidermolysis bullosa: experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *Am J Ophthalmol* 2004;138:254–262.
1035. Fong K, Takeichi T, Liu L, et al. Ichthyosis follicularis, atrichia, and photophobia syndrome associated with a new mutation in MBTPS2. *Clin Exp Dermatol* 2015;40:529–532.
1036. Eramo LR, Esterly NB, Ziesler EJ, Stock EL, Herrmann J. Ichthyosis follicularis with alopecia and photophobia. *Arch Dermatol* 1985;121:1167–1174.
1037. Keyvani K, Paulus W, Traupe H, et al. Ichthyosis follicularis, alopecia, and photophobia (IFAP) syndrome: clinical and neuropathological observations in a 33-year-old man. *Am J Med Genet* 1998;78:371–377.
1038. Cursiefen C, Schlotzer-Schrehardt U, Holbach LM, Pfeiffer RA, Naumann GO. Ocular findings in ichthyosis follicularis, atrichia, and photophobia syndrome. *Arch Ophthalmol* 1999;117:681–684.
1039. Macleod J. Three cases of “ichthyosis follicularis” associated with baldness. *Br J Dermatol* 1909;21:165–189.
1040. Oeffner F, Martinez F, Schaffer J, et al. Intronic mutations affecting splicing of MBTPS2 cause ichthyosis follicularis, alopecia and photophobia (IFAP) syndrome. *Exp Dermatol* 2011;20:447–449.
1041. Oeffner F, Fischer G, Happel R, et al. IFAP syndrome is caused by deficiency in MBTPS2, an intramembrane zinc metalloprotease essential for cholesterol homeostasis and ER stress response. *Am J Hum Genet* 2009;84:459–467.
1042. Aten E, Brasz LC, Bornholdt D, et al. Keratosis Follicularis Spinulosa Decalvans is caused by mutations in MBTPS2. *Hum Mutat* 2010;31:1125–1133.
1043. Kymionis GD, Klados NE, Kontadakis GA, Mikropoulos DG. Treatment of superior limbic keratoconjunctivitis with topical tacrolimus 0.03% ointment. *Cornea* 2013;32:1499–1501.
1044. Kymionis GD, Plaka A, Kontadakis GA, Astyrakakis N. Treatment of corneal dellen with a large diameter soft contact lens. *Cont Lens Anterior Eye* 2011;34:290–292.
1045. Rees TD, Jelks GW. Blepharoplasty and the dry eye syndrome: guidelines for surgery? *Plast Reconstr Surg* 1981;68:249–252.
1046. Shah CT, Blount AL, Nguyen EV, Hassan AS. Cranial nerve seven palsy and its influence on meibomian gland function. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2012;28:166–168.
1047. Takahashi Y, Kakizaki H. Meibomian Gland Dysfunction in Cranial Nerve VII Palsy. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2015;31:179–181.
1048. Wan T, Jin X, Lin L, Xu Y, Zhao Y. Incomplete Blinking May Attribute to the Development of Meibomian Gland Dysfunction. *Curr Eye Res* 2016;41:179–185.
1049. Gilbard JP, Farris RL. Ocular surface drying and tear film osmolarity in thyroid eye disease. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1983;61:108–116.
1050. Kim YS, Kwak AY, Lee SY, Yoon JS, Jang SY. Meibomian gland dysfunction in Graves' orbitopathy. *Can J Ophthalmol* 2015;50:278–282.
1051. Jang SY, Lee SY, Yoon JS. Meibomian gland dysfunction in longstanding prosthetic eye wearers. *Br J Ophthalmol* 2013;97:398–402.
1052. Chang M, Lee H, Park MS, Baek S. The clinical characteristics and new classification of sticky eyelid syndrome in East Asian patients. *Acta Ophthalmol* 2014;92:e667–670.
1053. Reddy VC, Patel SV, Hodge DO, Leavitt JA. Corneal sensitivity, blink rate, and corneal nerve density in progressive supranuclear palsy and Parkinson disease. *Cornea* 2013;32:631–635.
1054. Magalhaes M, Wenning GK, Daniel SE, Quinn NP. Autonomic dysfunction in pathologically confirmed multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease—a retrospective comparison. *Acta Neurol Scand* 1995;91:98–102.
1055. Okun MS, McDonald WM, DeLong MR. Refractory nonmotor symptoms in male patients with Parkinson disease due to testosterone deficiency: a common unrecognized comorbidity. *Arch Neurol* 2002;59:807–811.
1056. Mathers WD, Billborough M. Meibomian gland function and giant papillary conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1992;114:188–192.
1057. Bonini S, Bonini S, Schiavone M, Centofanti M, Allansmith MR, Buccì MG. Conjunctival hyperresponsiveness to ocular histamine challenge in patients with vernal conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:103–107.
1058. Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, et al. Effects of conjunctival hyperosmolar challenge in allergic subjects and normal controls. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;104:92–96.
1059. Leonardi A, Lanier B. Urban eye allergy syndrome: a new clinical entity? *Curr Med Res Opin* 2008;24:2295–2302.
1060. Mourao EM, Rosario NA, Silva L, Shimakura SE. Ocular symptoms in nonspecific conjunctival hyperreactivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:29–34.
1061. Rummenie VT, Matsumoto Y, Dogru M, et al. Tear cytokine and ocular surface alterations following brief passive cigarette smoke exposure. *Cytokine* 2008;43:200–208.
1062. Uchino Y, Kawakita T, Ishii T, Ishii N, Tsubota K. A new mouse model of dry eye disease: oxidative stress affects functional decline in the lacrimal gland. *Cornea* 2012;31(Suppl 1):S63–S67.
1063. Zheng Q, Ren Y, Reinach PS, et al. Reactive oxygen species activated NLRP3 inflammasomes initiate inflammation in hyperosmolarity stressed human corneal epithelial cells and environment-induced dry eye patients. *Exp Eye Res* 2015;134:133–140.
1064. Aragona P, Romeo GF, Puzolo D, Micali A, Ferreri G. Impression cytology of the conjunctival epithelium in patients with vernal conjunctivitis. *Eye (Lond)* 1996;10(Pt 1):82–85.
1065. Bielory L. Ocular allergy and dry eye syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:421–424.
1066. Lemp MA, Crews LA, Bron AJ, Foulks GN, Sullivan BD. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea* 2012;31:472–478.
1067. Enriquez-de-Salamanca A, Bonini S, Calonge M. Molecular and cellular biomarkers in dry eye disease and ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:523–533.
1068. Dogru M, Gunay M, Celik G, Aktas A. Evaluation of the tear film instability in children with allergic diseases. *Cutan Ocul Toxicol* 2016;35:49–52.
1069. Toda I, Shimazaki J, Tsubota K. Dry eye with only decreased tear break-up time is sometimes associated with allergic conjunctivitis. *Ophthalmology* 1995;102:302–309.
1070. Bonini S, Mantelli F, Moretti C, Lambiasi A, Bonini S, Micera A. Itchy-dry eye associated with polycystic ovary syndrome. *Am J Ophthalmol* 2007;143:763–771.
1071. Fuchs E, Green H. Regulation of terminal differentiation of cultured human keratinocytes by vitamin A. *Cell* 1981;25:617–625.
1072. Checkley W, West Jr. KP, Wise RA, et al. Maternal vitamin A supplementation and lung function in offspring. *N Engl J Med* 2010;362:1784–1794.
1073. Semba RD, de Pee S, Panagides D, Poly O, Bloem MW. Risk factors for xerophthalmia among mothers and their children and for mother-child pairs with xerophthalmia in Cambodia. *Arch Ophthalmol* 2004;122:517–523.
1074. Demissie T, Ali A, Mekonen Y, Haider J, Umata M. Magnitude and distribution of vitamin A deficiency in Ethiopia. *Food Nutr Bull* 2010;31:234–241.
1075. Sommer A. Xerophthalmia and vitamin A status. *Prog Retin Eye Res* 1998;17:9–31.
1076. Hess AF, Kirby DB. The Incidence of Xerophthalmia and Night-Blindness in the United States—A Gauge of Vitamin A Deficiency. *Am J Public Health Nations Health* 1933;23:935–938.
1077. Sommer A, Green WR. Goblet cell response to vitamin A treatment for corneal xerophthalmia. *Am J Ophthalmol* 1982;94:213–215.
1078. Paton D, Mc LD. Bitot spots. *Am J Ophthalmol* 1960;50:568–574.
1079. Rodger FC, Saiduzzafar H, Grover AD, Fazal A. A reappraisal of the ocular lesion known as bitot's spot. *Br J Nutr* 1963;17:475–485.
1080. Ferrari G, Viganò M. Images in clinical medicine. Bitot's spot in vitamin A deficiency. *N Engl J Med* 2013;368. e29.
1081. Sommer A, Emran N, Tamba T. Vitamin A-responsive punctate keratopathy in xerophthalmia. *Am J Ophthalmol* 1979;87:330–333.
1082. Sommer A, Emran N. Tear production in vitamin A-responsive xerophthalmia. *Am J Ophthalmol* 1982;93:84–87.
1083. Hatchell DL, Sommer A. Detection of ocular surface abnormalities in experimental vitamin A deficiency. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1389–1393.
1084. Puangsrichareon V, Tseng SC. Cytologic evidence of corneal diseases with limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology* 1995;102:1476–1485.
1085. Rao V, Friend J, Thoft RA, Underwood BA, Reddy PR. Conjunctival goblet cells and mitotic rate in children with retinol deficiency and measles. *Arch Ophthalmol* 1987;105:378–380.
1086. Kiorpes TC, Kim YC, Wolf G. Stimulation of the synthesis of specific glycoproteins in corneal epithelium by vitamin A. *Exp Eye Res* 1979;28:23–35.
1087. Hassell JR, Newsome DA. Vitamin A-induced alterations in corneal and conjunctival epithelial glycoprotein biosynthesis. *Ann N. Y Acad Sci* 1981;359:358–365.
1088. Tei M, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, Gipson IK. Vitamin A deficiency alters the expression of mucin genes by the rat ocular surface epithelium. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:82–88.
1089. Hori Y, Spurr-Michaud SJ, Russo CL, Argueso P, Gipson IK. Effect of retinoic acid on gene expression in human conjunctival epithelium: secretory phospholipase A2 mediates retinoic acid induction of MUC16. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4050–4061.
1090. Kim SW, Seo KY, Rhim T, Kim EK. Effect of retinoic acid on epithelial differentiation and mucin expression in primary human corneal limbal epithelial cells. *Curr Eye Res* 2012;37:33–42.
1091. Yamamoto Y, Yokoi N, Higashihara H, et al. Clinical characteristics of short tear film breakup time (BUT) -type dry eye. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2012;116:1137–1143.
1092. Uchino M, Yokoi N, Uchino Y, et al. Prevalence of dry eye disease and its risk factors in visual display terminal users: the Osaka study. *Am J Ophthalmol* 2013;156:759–766.
1093. Kawashima M, Uchino M, Yokoi N, et al. Associations between subjective happiness and dry eye disease: a new perspective from the Osaka study. *PLoS One* 2015;10. e0123299.
1094. Kawashima M, Uchino M, Yokoi N, et al. The Association between Dry Eye Disease and Physical Activity as well as Sedentary Behavior: Results from the Osaka Study. *J Ophthalmol* 2014;2014:943786.
1095. Uchino Y, Uchino M, Yokoi N, et al. Alteration of tear mucin 5AC in office workers using visual display terminals: The Osaka Study. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:985–992.
1096. Shimazaki-Den S, Iseda H, Dogru M, Shimazaki J. Effects of diquafosol sodium eye drops on tear film stability in short BUT type of dry eye. *Cornea* 2013;32:1120–1125.
1097. Koh S, Inoue Y, Sugimoto T, Maeda N, Nishida K. Effect of rebamipide ophthalmic suspension on optical quality in the short break-up time type of dry eye. *Cornea* 2013;32:1219–1223.
1098. Koh S. Clinical utility of 3% diquafosol ophthalmic solution in the treatment of dry eyes. *Clin Ophthalmol* 2015;9:865–872.
1099. Munger KL, Levin LI, O'Reilly EJ, Falk KI, Ascherio A. Anti-Epstein-

- Barr virus antibodies as serological markers of multiple sclerosis: a prospective study among United States military personnel. *Mult Scler* 2011;17:1185–1193.
1100. Simon KC, O'Reilly EJ, Munger KL, Finerty S, Morgan AJ, Ascherio A. Epstein-Barr virus neutralizing antibody levels and risk of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18:1185–1187.
1101. Ascherio A, Munger KL. EBV and Autoimmunity. *Curr Top Microbiol Immunol* 2015;390:365–385.
1102. Pflugfelder SC, Beuerman R, Stern DA. Dry eye and ocular surface disorders. CRC Press; 2004.
1103. Kam WR, Liu Y, Ding J, Sullivan DA. Do Cyclosporine A, an IL-1 Receptor Antagonist, Uridine Triphosphate, Rebamipide, and/or Bimatoprost Regulate Human Meibomian Gland Epithelial Cells? *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:4287–4294.
1104. Sacks EH, Wieczorek R, Jakobiec FA, Knowles 2nd DM. Lymphocytic subpopulations in the normal human conjunctiva. A monoclonal antibody study. *Ophthalmology* 1986;93:1276–1283.
1105. Sacks E, Rutgers J, Jakobiec FA, Bonetti F, Knowles DM. A comparison of conjunctival and nonocular dendritic cells utilizing new monoclonal antibodies. *Ophthalmology* 1986;93:1089–1097.
1106. Brissette-Storkus CS, Reynolds SM, Lepisto AJ, Hendricks RL. Identification of a novel macrophage population in the normal mouse corneal stroma. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2264–2271.
1107. Hamrah P, Chen L, Zhang Q, Dana MR. Novel expression of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-3 and VEGF-C on corneal dendritic cells. *Am J Pathol* 2003;163:57–68.
1108. Hamrah P, Huq SO, Liu Y, Zhang Q, Dana MR. Corneal immunity is mediated by heterogeneous population of antigen-presenting cells. *J Leukoc Biol* 2003;74:172–178.
1109. Hamrah P, Liu Y, Zhang Q, Dana MR. Alterations in corneal stromal dendritic cell phenotype and distribution in inflammation. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1132–1140.
1110. Hamrah P, Liu Y, Zhang Q, Dana MR. The corneal stroma is endowed with a significant number of resident dendritic cells. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:581–589.
1111. Hattori T, Chauhan SK, Lee H, et al. Characterization of Langerin-expressing dendritic cell subsets in the normal cornea. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:4598–4604.
1112. Shull MM, Ormsby I, Kier AB, et al. Targeted disruption of the mouse transforming growth factor-beta 1 gene results in multifocal inflammatory disease. *Nature* 1992;359:693–699.
1113. Brunkow ME, Jeffery EW, Hjerrild KA, et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurfy, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nat Genet* 2001;27:68–73.
1114. Sharma R, Zheng L, Guo X, Fu SM, Ju ST, Jarjour WN. Novel animal models for Sjogren's syndrome: expression and transfer of salivary gland dysfunction from regulatory T cell-deficient mice. *J Autoimmun* 2006;27:289–296.
1115. Rahimy E, Pitcher III JD, Pangelinan SB, et al. Spontaneous autoimmune dacryoadenitis in aged CD25KO mice. *Am J Pathol* 2010;177:744–753. Epub 2010 Jun 2021.
1116. Jabs DA, Prendergast RA. Ocular inflammation in MRL/Mp-lpr/lpr mice. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:1944–1947.
1117. Li S, Nikulina K, DeVoss J, et al. Small proline-rich protein 1B (SPRR1B) is a biomarker for squamous metaplasia in dry eye disease. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:34–41.
1118. Vosters JL, Landek-Salgado MA, Yin H, et al. Interleukin-12 induces salivary gland dysfunction in transgenic mice, providing a new model of Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2009;60:3633–3641.
1119. Cha S, Nagashima H, Brown VB, Peck AB, Humphreys-Beher MG. Two NOD Idd-associated intervals contribute synergistically to the development of autoimmune exocrinopathy (Sjogren's syndrome) on a healthy murine background. *Arthritis Rheum* 2002;46:1390–1398.
1120. Robinson CP, Yamachika S, Bounous DI, et al. A novel NOD-derived murine model of primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1998;41:150–156.
1121. You IC, Bian F, Volpe EA, de Paiva CS, Pflugfelder SC. Age-related conjunctival disease in the C57BL/6.NOD-Aec1Aec2 Mouse Model of Sjogren Syndrome develops independent of lacrimal dysfunction. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2015 Mar 10;2015. pii: IOVS-14-15668.
1122. Bulosan M, Pauley KM, Yo K, et al. Inflammatory caspases are critical for enhanced cell death in the target tissue of Sjogren's syndrome before disease onset. *Immunol Cell Biol* 2008;87:81–90.
1123. Gandhi NB, Su Z, Zhang X, et al. Dendritic cell-derived thrombospondin-1 is critical for the generation of the ocular surface Th17 response to desiccating stress. *J Leukoc Biol* 2013;94:1293–1301.
1124. Tsubota K, Fujita H, Tadano K, et al. Improvement of lacrimal function by topical application of CyA in murine models of Sjogren's syndrome. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:101–110.
1125. Lieberman SM, Kreiger PA, Koretzky GA. Reversible lacrimal gland-protective regulatory T cell dysfunction underlies male-specific autoimmune dacryoadenitis in the nonobese diabetic mouse model of Sjogren syndrome. *Immunology* 2015;145:232–241.
1126. da Costa SR, Wu K, Veigh MM, et al. Male NOD mouse external lacrimal glands exhibit profound changes in the exocytotic pathway early in postnatal development. *Exp Eye Res* 2006;82:33–45.
1127. D'Alise AM, Auyeung V, Feuerer M, et al. The defect in T-cell regulation in NOD mice is an effect on the T-cell effectors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:19857–19862.
1128. Skarstein K, Wahren M, Zaura E, Hattori M, Jonsson R. Characterization of T cell receptor repertoire and anti-Ro/SSA autoantibodies in relation to sialadenitis of NOD mice. *Autoimmunity* 1995;22:9–16.
1129. Xu H, Zhao Y, Li J, et al. Loss of NHE8 expression impairs ocular surface function in mice. *Am J Physiol Cell Physiol* 2015;308:C79–C87.
1130. de Paiva CS, Volpe EA, Gandhi NB, et al. Disruption of TGF-beta Signaling Improves Ocular Surface Epithelial Disease in Experimental Autoimmune Keratoconjunctivitis Sicca. *PLoS One* 2011;6. e29017. Epub 2011 Dec 29014.
1131. Yamachika S, Nanni JM, Nguyen KH, et al. Excessive synthesis of matrix metalloproteinases in exocrine tissues of NOD mouse models for Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1998;25:2371–2380.
1132. Husain-Krautter S, Kramer JM, Li W, Guo B, Rothstein TL. The osteopontin transgenic mouse is a new model for Sjogren's syndrome. *Clin Immunol* 2015;157:30–42.
1133. Song XJ, Li DQ, Farley W, et al. Neurturin-deficient mice develop dry eye and keratoconjunctivitis Sicca. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4223–4229.
1134. Kotzin BL, Palmer E. Genetic contributions to lupus-like disease in NZB/NZW mice. *Am J Med* 1988;85:29–31.
1135. Gilbard JP, Hanninen LA, Rothman RC, Kenyon KR. Lacrimal gland, cornea, and tear film in the NZB/NZW F1 hybrid mouse. *Curr Eye Res* 1987;6:1237–1248.
1136. Iwasa A, Arakaki R, Honma N, et al. Aromatase controls Sjogren syndrome-like lesions through monocyte chemotactic protein-1 in target organ and adipose tissue-associated macrophages. *Am J Pathol* 2015;185:151–161.
1137. McClellan AJ, Volpe EA, Zhang X, et al. Ocular Surface Disease and Dacryoadenitis in Aging C57BL/6 Mice. *Am J Pathol* 2014;184:631–643.
1138. Kojima T, Wakamatsu TH, Dogru M, et al. Age-related dysfunction of the lacrimal gland and oxidative stress: evidence from the Cu,Zn-superoxide dismutase-1 (Sod1) knockout mice. *Am J Pathol* 2012;180:1879–1896.
1139. Ibrahim OM, Dogru M, Matsumoto Y, et al. Oxidative stress induced age dependent meibomian gland dysfunction in Cu, Zn-superoxide dismutase-1 (Sod1) knockout mice. *PLoS One* 2014;9. e99328.
1140. Shim GJ, Warner M, Kim HJ, et al. Aromatase-deficient mice spontaneously develop a lymphoproliferative autoimmune disease resembling Sjogren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:12628–12633.
1141. Tsau C, Ito M, Gromova A, Hoffman MP, Meech R, Makarenkova HP. Barx2 and Fgf10 regulate ocular glands branching morphogenesis by controlling extracellular matrix remodeling. *Development* 2011;138:3307–3317.
1142. Horsley V, O'Carroll D, Toozé R, et al. Blimp1 defines a progenitor population that governs cellular input to the sebaceous gland. *Cell* 2006;126:597–609.
1143. House JS, Zhu S, Ranjan R, Linder K, Smart RC. C/EBPalpha and C/EBPbeta are required for Sebocyte differentiation and stratified squamous differentiation in adult mouse skin. *PLoS One* 2010;5. e9837.
1144. Mauris J, Dieckow J, Schob S, et al. Loss of CD147 results in impaired epithelial cell differentiation and malformation of the meibomian gland. *Cell Death Dis* 2015;6. e1726.
1145. 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.
1146. Kuramoto T, Yokoe M, Hashimoto R, Hiai H, Serikawa T. A rat model of hypohidrotic ectodermal dysplasia carries a missense mutation in the Edaradd gene. *BMC Genet* 2011;12:91.
1147. Naito A, Yoshida H, Nishioka E, et al. TRAF6-deficient mice display hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:8766–8771.
1148. Kenchegowda D, Swamynathan S, Gupta D, Wan H, Whitsett J, Swamynathan SK. Conditional disruption of mouse Klf5 results in defective eyelids with malformed meibomian glands, abnormal cornea and loss of conjunctival goblet cells. *Dev Biol* 2011;356:5–18.
1149. Meng Q, Mongan M, Carneira V, et al. Eyelid closure in embryogenesis is required for ocular adnexa development. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:7652–7661.
1150. Thiboutot D, Sivarajah A, Gilliland K, Cong Z, Clawson G. The melanocortin 5 receptor is expressed in human sebaceous glands and rat preputial cells. *J Invest Dermatol* 2000;115:614–619.
1151. Huang H, Dattilo LK, Rajagopal R, et al. FGF-regulated BMP signaling is required for eyelid closure and to specify conjunctival epithelial cell fate. *Development* 2009;136:1741–1750.
1152. Miyazaki M, Man WC, Ntambi JM. Targeted disruption of stearyl-CoA desaturase 1 gene in mice causes atrophy of sebaceous and meibomian glands and depletion of wax esters in the eyelid. *J Nutr* 2001;131:2260–2268.
1153. Dahlhoff M, Camera E, Schafer M, et al. Sebaceous lipids are essential for water repulsion, protection against UVB-induced apoptosis and ocular integrity in mice. *Development* 2016;143:1823–1831.
1154. Hayashi Y, Liu CY, Jester JJ, et al. Excess biglycan causes eyelid malformation by perturbing muscle development and TGF-alpha signaling. *Dev Biol* 2005;277:222–234.
1155. Zouboulis CC, Boschnakow A. Chronological ageing and photoageing of the human sebaceous gland. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:600–607.
1156. Chang SH, Jobling S, Brennan K, Headon DJ. Enhanced Edar signalling has pleiotropic effects on craniofacial and cutaneous glands. *PLoS One* 2009;4. e7591.
1157. Cui CY, Durmowicz M, Ottolenghi C, et al. Inducible mEDA-A1 transgene mediates sebaceous gland hyperplasia and differential

- formation of two types of mouse hair follicles. *Hum Mol Genet* 2003;12:2931–2940.
1158. Jong MC, Gijbels MJ, Dahlmans VE, et al. Hyperlipidemia and cutaneous abnormalities in transgenic mice overexpressing human apolipoprotein C1. *J Clin Invest* 1998;101:145–152.
1159. Plikus M, Wang WP, Liu J, Wang X, Jiang TX, Chuong CM. Morphoregulation of ectodermal organs: integument pathology and phenotypic variations in K14-Noggin engineered mice through modulation of bone morphogenic protein pathway. *Am J Pathol* 2004;164:1099–1114.
1160. Dong F, Liu CY, Yuan Y, et al. Perturbed meibomian gland and tarsal plate morphogenesis by excess TGfalpha in eyelid stroma. *Dev Biol* 2015;406:147–157.
1161. Cascallana JL, Bravo A, Donet E, et al. Ectoderm-targeted overexpression of the glucocorticoid receptor induces hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Endocrinology* 2005;146:2629–2638.
1162. Kiguchi K, Bol D, Carbajal S, et al. Constitutive expression of erbB2 in epidermis of transgenic mice results in epidermal hyperproliferation and spontaneous skin tumor development. *Oncogene* 2000;19:4243–4254.
1163. Lin MH, Hsu FF, Miner JH. Requirement of fatty acid transport protein 4 for development, maturation, and function of sebaceous glands in a mouse model of ichthyosis prematurity syndrome. *J Biol Chem* 2013;288:3964–3976.
1164. Jester JV, Rajagopalan S, Rodrigues M. Meibomian gland changes in the rhino (hrhrhrh) mouse. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:1190–1194.
1165. Park YG, Hayasaka S, Takagishi Y, Inoue M, Okumoto M, Oda S. Histological characteristics of the pelage skin of rough fur mice (C3H/HeJ-ruf/ruf). *Exp Anim* 2001;50:179–182.
1166. Hassemer EL, Endres B, Toonen JA, Ronchetti A, Dubielzig R, Sidjanin DJ. ADAMI7 transactivates EGFR signaling during embryonic eyelid closure. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:132–140.
1167. Majumder K, Shawlot W, Schuster G, Harrison W, Elder FF, Overbeek PA. YAC rescue of downless locus mutations in mice. *Mamm Genome* 1998;9:863–868.
1168. McMahon A, Lu H, Butovich IA. A role for ELOVL4 in the mouse meibomian gland and sebocyte cell biology. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:2832–2840.
1169. Toonen J, Liang L, Sidjanin DJ. Waved with open eyelids 2 (woe2) is a novel spontaneous mouse mutation in the protein phosphatase 1, regulatory (inhibitor) subunit 13 like (Ppp1r13l) gene. *BMC Genet* 2012;13:76.
1170. Lu Q, Xin Y, Ye F, Foulks G, Li Q. 14-3-3sigma controls corneal epithelium homeostasis and wound healing. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:2389–2396.
1171. Chan CC, Gery I, Kohn LD, Nussenblatt RB, Mozes E, Singer DS. Periocular inflammation in mice with experimental systemic lupus erythematosus. A new experimental blepharitis and its modulation. *J Immunol* 1995;154:4830–4835.
1172. Parfitt GJ, Xie Y, Geyfman M, Brown DJ, Jester JV. Absence of ductal hyper-keratinization in mouse age-related meibomian gland dysfunction (ARMGD). *Aging (Albany NY)* 2013;5:825–834.
1173. Tanaka H, Harauma A, Takimoto M, Moriguchi T. Association between very long chain fatty acids in the meibomian gland and dry eye resulting from n-3 fatty acid deficiency. *Prostagl Leukot Essent Fat Acids* 2015;97:1–6.
1174. Zhang X, Schaumburg CS, Coursey TG, et al. CD8(+) cells regulate the T helper-17 response in an experimental murine model of Sjogren syndrome. *Mucosal Immunol* 2014;7:417–427.
1175. 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.
1176. Jones DT, Monroy D, Ji Z, Pflugfelder SC. Alterations of ocular surface gene expression in Sjogren's syndrome. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:533–536.
1177. Jones DT, Monroy D, Ji Z, Atherton SS, Pflugfelder SC. Sjogren's syndrome: cytokine and Epstein-Barr viral gene expression within the conjunctival epithelium. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3493–3504.
1178. Zhang C, Xi L, Zhao S, et al. Interleukin-1beta and tumour necrosis factor-alpha levels in conjunctiva of diabetic patients with symptomatic moderate dry eye: case-control study. *BMJ Open* 2016;6: e010979.
1179. Narayanan S, Miller WL, McDermott AM. Conjunctival cytokine expression in symptomatic moderate dry eye subjects. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2445–2450.
1180. Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, Afonso A, Monroy D. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjogren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res* 1999;19:201–211.
1181. Epstein SP, Galaria-Rathod N, Wei Y, Maguire MG, Asbell PA. HLA-DR expression as a biomarker of inflammation for multicenter clinical trials of ocular surface disease. *Exp Eye Res* 2013;111:95–104.
1182. Baudouin C, Brignole F, Pisella PJ, De Jean MS, Goguel A. Flow cytometric analysis of the inflammatory marker HLA DR in dry eye syndrome: results from 12 months of randomized treatment with topical cyclosporin A. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:761–769.
1183. Brignole F, Pisella PJ, De Saint JM, Goldschild M, Goguel A, Baudouin C. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:90–95.
1184. Brignole F, Pisella PJ, Goldschild M, De Saint JM, Goguel A, Baudouin C. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1356–1363.
1185. Sheppard Jr. JD, Singh R, McClellan AJ, et al. Long-term Supplementation With n-6 and n-3 PUFAs Improves Moderate-to-Severe Keratoconjunctivitis Sicca: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Cornea* 2013;32:1297–1304.
1186. Tsubota K, Fukagawa K, Fujihara T, et al. Regulation of human leukocyte antigen expression in human conjunctival epithelium. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:28–34.
1187. Tsubota K, Fujihara T, Saito K, Takeuchi T. Conjunctival epithelium expression of HLA-DR in dry eye patients. *Ophthalmologica* 1999;213:16–19.
1188. Rolando M, Barabino S, Mingari C, Moretti S, Giuffrida S, Calabria G. Distribution of Conjunctival HLA-DR Expression and the Pathogenesis of Damage in Early Dry Eyes. *Cornea* 2005;24:951–954.
1189. Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, Smith JA, Gipson IK. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1489–1496.
1190. 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;116:614–619.
1191. Versura P, Profazio V, Schiavi C, Campos EC. Hyperosmolar stress upregulates HLA-DR expression in human conjunctival epithelium in dry eye patients and in vitro models. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:5488–5496.
1192. Yoon KC, Park CS, You IC, et al. Expression of CXCL9, -10, -11, and CXCR3 in the tear film and ocular surface of patients with dry eye syndrome. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:643–650.
1193. Gurdal C, Genc I, Sarac O, Gonul I, Takmaz T, Can I. Topical cyclosporine in thyroid orbitopathy-related dry eye: clinical findings, conjunctival epithelial apoptosis, and MMP-9 expression. *Curr Eye Res* 2010;35:771–777.
1194. Aragona P, Aguenouz M, Rania L, et al. Matrix metalloproteinase 9 and transglutaminase 2 expression at the ocular surface in patients with different forms of dry eye disease. *Ophthalmology* 2015;122:62–71.
1195. Wakamatsu TH, Dogru M, Matsumoto Y, et al. Evaluation of lipid oxidative stress status in Sjogren syndrome patients. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:201–210.
1196. Choi W, Lian C, Ying L, et al. Expression of Lipid Peroxidation Markers in the Tear Film and Ocular Surface of Patients with Non-Sjogren Syndrome: Potential Biomarkers for Dry Eye Disease. *Curr Eye Res* 2016;41:1143–1149.
1197. Cejkova J, Ardan T, Jirsova K, et al. The role of conjunctival epithelial cell xanthine oxidoreductase/xanthine oxidase in oxidative reactions on the ocular surface of dry eye patients with Sjogren's syndrome. *Histol Histopathol* 2007;22:997–1003.
1198. Cejkova J, Ardan T, Simonova Z, et al. Decreased expression of antioxidant enzymes in the conjunctival epithelium of dry eye (Sjogren's syndrome) and its possible contribution to the development of ocular surface oxidative injuries. *Histol Histopathol* 2008;23:1477–1483.
1199. Coursey TG, Henriksson JT, Barbosa FL, de Paiva CS, Pflugfelder SC. Interferon-gamma-induced unfolded protein response in conjunctival goblet cells as a cause of mucin deficiency in sjogren syndrome. *Am J Pathol* 2016. S0002-9440:30005-30000.
1200. Narayanan S, Miller WL, McDermott AM. Expression of human beta-defensins in conjunctival epithelium: relevance to dry eye disease. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3795–3801.
1201. Krenzer KL, Cermak JM, Tolls DB, Papas AS, Dana MR, Sullivan DA. Comparative signs and symptoms of dry eye in primary and secondary Sjogren's syndrome and meibomian gland disease. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2000;40. S2864 (Abstract).
1202. <http://www.genecards.org/>.
1203. Tejera P, O'Mahony DS, Owen CA, Wei Y, Wang Z, Gupta K, et al. Functional characterization of polymorphisms in the peptidase inhibitor 3 (elafin) gene and validation of their contribution to risk of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2014;51(2):262–272.
1204. Warren HS, Tompkins RG, Moldawer LL, Seok J, Xu W, Mindrinos MN, et al. Mice are not men. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112. E345.
1205. Sato EH, Ariga H, Sullivan DA. Impact of androgen therapy in Sjogren's syndrome: hormonal influence on lymphocyte populations and Ia expression in lacrimal glands of MRL/Mp-lpr/lpr mice. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 1992;33(8):2537–2545.
1206. Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, Amamo S, Paugh JR, Pearce EI, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:2006–2049.
1207. Sullivan DA, Hammitt KM, Schaumburg DA, Sullivan BD, Begley CG, Gjorstrup P, et al. Report of the TFOS/ARVO Symposium on global treatments for dry eye disease: An unmet need. *Ocul Surf* 2012;10:108–116.
1208. Lambert RW, Smith RE. Pathogenesis of blepharoconjunctivitis complicating 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) therapy in a laboratory model. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:1559–1564.
1209. <http://ir.elevenbio.com/releasedetail.cfm?releaseid=913561>.
1210. <http://www.pemphigus.org/living-with-pemphigus-pemphigoid/understanding-pemphigus-pemphigoid/>.
1211. Horwath-Winter J, Berghold A, Schmut O, Floegel I, Solhdju V, Bodner E, et al. Evaluation of the clinical course of dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1364–1368.
1212. Schaumburg DA, Nichols JJ, Papas EB, Tong L, Uchino M, Nichols KK. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on the epidemiology of, and associated risk factors for, MGD. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1994–2005.
1213. Choi W, Lee JB, Cui L, Li Y, Li Z, Choi JS, et al. Therapeutic efficacy of

- topically applied antioxidant medicinal plant extracts in a mouse model of experimental dry eye. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:4727415.
1214. She Y, Li J, Xiao B, Lu H, Liu H, Simmons PA, et al. Evaluation of a novel artificial tear in the prevention and treatment of dry eye in an animal model. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015 Nov;31(9):525–530.
1218. Lim SY, Raftery M, Cai H, Hsu K, Yan WX, Hseih HL, et al. S-nitrosylated S100A8: novel anti-inflammatory properties. *J Immunol* 2008;181:5627–5636.
1219. Okanobo A, Chauhan SK, Dastjerdi MH, Kodati S, Dana R. Efficacy of topical blockade of interleukin-1 in experimental dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2012 Jul;154(1):63–71.
1220. 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.
1221. Sternberg EM. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nat Rev Immunol* 2006 Apr;6(4):318–328.
1222. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification report. *Ocul Surf* 2017;15:276–283.
1223. Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P, Clayton JA, Ding J, Golebiowski B, et al. TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones report. *Ocul Surf* 2017;15:284–333.
1224. Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, Holopainen JM, Laurie GW, Millar TJ, et al. TFOS DEWS II Tear Film report. *Ocul Surf* 2017;15:366–403.
1225. Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, Brock JA, Begley CG, Bereiter DA, et al. TFOS DEWS II Pain and Sensation report. *Ocul Surf* 2017;15:404–437.
1226. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf* 2017;15:539–574.
1227. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. DEWS II Epidemiology report. *TFOS Ocul Surf* 2017;15:334–365.
1228. Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C, Efron N, Hirayama M, Horwath-Winter J, et al. TFOS DEWS II Iatrogenic report. *Ocul Surf* 2017;15:511–538.
1229. Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy report. *Ocul Surf* 2017;15:575–628.

DR



Contents lists available at ScienceDirect

## The Ocular Surface

journal homepage: [www.theocularsurface.com](http://www.theocularsurface.com)

## TFOS DEWS II 医源性报告



Jos\_e Alvaro P. Gomes, MD, PhD <sup>a, 1, \*</sup>, Dimitri T. Azar, MD <sup>b, 2, \*</sup>,  
 Christophe Baudouin, MD, PhD <sup>c</sup>, Nathan Efron, BScOptom, DSc <sup>d</sup>,  
 Masatoshi Hirayama, MD, PhD <sup>e</sup>, Jutta Horwath-Winter, MD, PD <sup>f</sup>, Terry Kim, MD <sup>g, h</sup>,  
 Jodhbir S. Mehta, MBBS, FRCOphth <sup>i</sup>, Elisabeth M. Messmer, MD, FEBO <sup>j</sup>,  
 Jay S. Pepose, MD, PhD <sup>k</sup>, Virender S. Sangwan, MBBS, MS <sup>l</sup>, Alan L. Weiner, PhD <sup>m</sup>,  
 Steven E. Wilson, MD <sup>n</sup>, James S. Wolffsohn, FCOptom, PhD <sup>o</sup>

<sup>a</sup> Dept. of Ophthalmology and Visual Sciences, Federal University of Sao Paulo/Paulista School of Medicine (UNIFESP/EPM), S~ao Paulo, SP, Brazil

<sup>b</sup> University of Illinois College of Medicine, Chicago, IL, USA

<sup>c</sup> Quinze-Vingts National Eye Hospital & Vision Institute, Paris, France

<sup>d</sup> School of Optometry and Vision Science, Queensland University of Technology, Queensland, Australia

<sup>e</sup> Department of Ophthalmology, School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan

<sup>f</sup> Department of Ophthalmology, Medical University Graz, Austria

<sup>g</sup> Duke University School of Medicine, Durham, NC, USA

<sup>h</sup> Duke University Eye Center, Durham, NC, USA

<sup>i</sup> Singapore National Eye Centre, Singapore

<sup>j</sup> Department of Ophthalmology, Ludwig-Maximilians-University (LMU), Munich, Germany

<sup>k</sup> Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA

<sup>l</sup> L V Prasad Eye Institute, Hyderabad, India

<sup>m</sup> DrugDel Consulting, LLC, Peoria, AZ, USA

<sup>n</sup> Cole Eye Institute, The Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA

<sup>o</sup> Aston University, Birmingham, UK

## ARTICLE INFO

## 摘要

## Article history:

Received 29 April 2017

Accepted 2 May 2017

## 关键词:

角膜接触镜

美容

药物相关不良反应

药物相关副作用

药物毒性

干眼病

医源性疾病

手术

干眼病可能由多种医源性因素造成。随着寻求眼部护理或涉及眼部美容操作的患者人数的增加, 以及对于干眼病 (DED) 病理生理机制的进一步了解, 要求在 TFOS DEWS II 中有一个针对医源性干眼病的具体报告。

局部用药会因其对眼表的过敏性、毒性和免疫炎症反应而导致 DED。例如苯扎氯铵等防腐剂可能进一步加重 DED。很多不同的系统性药物能够导致继发于不同机制的 DED。另外, 角膜接触镜的使用会直接引起 DED 或与 DED 的发生相关。然而最典型的情况是外科手术引起的 DED, 例如角膜屈光手术激光原位角膜磨镶术 (laser-assisted in situ keratomileusis, LASIK) 和角膜成形术, 由于手术本身的机制造成 (例如: 角膜神经的切断) 或通过术后局部药物的使用造成。白内障手术、眼睑手术、肉毒素应用和美容手术也是医源性 DED 的危险因素, 可能导致患者不满、视觉障碍和不良的手术预后。

本报告也提出了未来解决医源性 DED 的方向, 包括关于危险因素更进一步的流行病学研究, 发明毒性更小的药物和防腐剂, 以及发展创伤更小的眼科手术新技术。应当致力于术前发现早期干眼病, 建立适当的治疗方案, 以及更好地规范和监督药物、防腐剂和手术操作等新的研究。© 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.



\* Corresponding author.

E-mail address: [japgomes@uol.com.br](mailto:japgomes@uol.com.br) (J.A.P. Gomes).

<sup>1</sup> Subcommittee Chair

<sup>2</sup> Subcommittee Vice-Chair

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.004>

1542-0124/© 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

## 1 简介

医源性疾病是由医务工作者的医疗操作造成的不良临床病症。医源性 (iatrogenic) 一词源自希腊语 *iatros* (医生) 和 *genein* (产生)。因此医源性疾病是由治疗引起的疾病, 而非不治疗。它影响着全世界所有医学领域的很多患者[1]。

干眼病可能由多种不同的医源性干预引起, 包括局部或系统用药、角膜接触镜的使用、眼科手术或非手术操作。作为干眼病 (DED) 的重要病因, 2007 年泪膜和眼表协会 (TFOS) 干眼病工作组 (DEWS) 定义和分类小组委员会报告强调了医源性因素的作用[2]。

随着接受眼科 (或非眼科) 治疗的患者越来越多, 以及对 DED 病理生理机制理解的加深, 进一步要求对医源性干眼病作出更深层面的分析, 因此 TFOS DEWS II 专门报告了这一话题[3]。

除了提供医源性干眼病的最新科研信息, TFOS DEWS II 报告旨在增强医学和非医学领域的意识, 从而预防或者至少减少医源性干眼病对眼表、视力和 DED 患者生活质量的影响。

## 2 TFOS DEWS II 医源性小组委员会的目标

TFOS DEWS II 医源性干眼病小组委员会的目标如下: 1) 定义医源性干眼病; 2) 确定医源性干眼病最重要的机制并提出病因分类; 3) 对每一种类型的医源性干眼病提供更新的流行病学分析以及综合的循证医学回顾; 4) 讨论预防和治疗建议; 5) 建议未来研究的领域。

## 3 医源性干眼病的分类

医源性干眼病的分类见表 1。

## 4 医源性干眼病的主要病因

### 4.1 全身性用药引起的 DED

#### 4.1.1 发病率和患病率

2009 年美国前 100 种最畅销的全身性用药中, 有 22 种可能导致干眼病[4]。9 种已知能够分泌至泪膜的全身性用药中, 8 种与干眼病的发生相关[4]。关于全身性用药引起 DED 的研究, 大部分仅分析了药物的类型, 而没有分析单个处方药物[4]。总而言之, 系统性用药可能导致继发性泪液分泌减少、神经传入和反射性分泌改变、分泌腺体的炎症反应, 或通过分泌至泪液中直接刺激而引起干眼病[5]。然而, 不是每一种药物都能够到达眼表结构。药物的某些特性和动力学在决定哪种药物进入眼内中起到重要作用, 比如, 脂溶性、分子量、离子状态、血浆蛋白结合以及总血药浓度[6]。

Schein 等将老年人中 62% 的 DED 病例归因为全身性干燥药物, 包括非甾体类抗炎药物(nonsteroidal anti-

inflammatory drugs,NSAID; 比值比[odds ratio,OR]1.30)、利尿药(OR 1.25)、扩血管药(OR 1.37)、镇痛 / 解热药(OR 1.28)、抗溃疡药(OR 1.44)、磺脲类(OR 1.3)、强心甙(OR 1.28)、抗焦虑药/苯二氮卓类(OR 2.35)、抗感染药(OR 1.88)、抗抑郁/抗精神病药(OR 2.54)、降血压药(OR 1.98)和抗组胺药(OR 1.67)[7]。

以人群为基础、经过年龄调整的包括 3722 位研究对象的 Beaver Dam 十年干眼病研究表明, 全身抗组胺和利尿药物的使用是 DED 的危险因素[8]。Beaver Dam 的子研究分析了 3275 位个体的干眼患病率, 将吸入糖皮质激素也作为危险因素 (OR 2.04) [9]。在 50 岁以下的女性中, 全身性激素 (OR 1.71) 和复合维生素 (OR 1.43) 的使用均使干眼病症状发生的可能性增加 71%[9]。在所有 50 岁以上的研究对象中, 苯二氮卓类药物的使用也与干眼病相关 (OR 2.25) [9]。激素替代疗法, 尤其是单独使用雌激素, 在女性健康研究中被作为 DED 的危险因素, 该研究分析了 25000 位以上的绝经期后女性[10]。在 Extension Blue Mountains 眼科研究中, 纳入了澳大利亚 1174 位 50 岁及以上参与者, 该研究证实了糖皮质激素 (OR 1.6)、抗抑郁药物 (OR 1.7) 和激素替代治疗 (OR 1.6) 是老年人 DED 的危险因素[11]。在 25444 位美国 50 岁及以上年龄的男性中, 抗抑郁药物 (OR 1.90)、抗高血压药物 (OR 1.15) 和用于治疗良性前列腺增生的药物 (OR 1.35) 均与 DED 风险增加有关[12]。针对采用抗雄激素疗法治疗前列腺增生的男性受试者进行的一项小样本病例对照研究证实其 MGD 相关 DED 风险有所增加。[13]

表 1 医源性干眼病的分类。

- I. 药物源性
  - A. 系统性
  - B. 局部
- II. 角膜接触镜源性

- III. 眼科手术
  - A. 屈光手术
  - B. 角膜移植手术 (PK、LK 和 EK)
  - C. 白内障手术
  - D. 眼睑手术
  - E. 其它手术
    - 1. 结膜手术
    - 2. 青光眼手术
    - 3. 玻璃体视网膜手术
    - 4. 斜视手术
    - 5. 基质内角膜环植入
    - 6. 其它
- IV. 非手术眼科操作
  - A. 肉毒素
  - B. 交联 (CXL)
  - C. 美容操作
  - D. 其它
- V. 非眼科疾病
  - A. 移植抗宿主病 (GVHD)
  - B. 其它

PK, 穿透性角膜移植术; LK, 板层角膜移植术; EK, 角膜内皮移植术。

在包括超过 2 百万患者的美国退伍军人事务管理数据库中, 抗抑郁药物 (OR 1.97) 和抗焦虑药物 (OR 1.74) 与 DED 风险增加有关[14]。在包括接近 800 位参与者的女性和医生健康研究中, 全身 β 阻滞剂的使用与干眼病加重相关[15]。

大型流行病学研究中发现的增加 DED 风险的全身药物及其相关 OR 见表 2。

4.1.2 已知或可能与干眼病症状相关的系统性药物

已知或可能与干眼病症状相关的全身药物列表相当广泛。表 3 列出了已知或可能引起或加重干眼病的全身药物汇总。这一药物列表汇总于各种广泛的综述 [17–23]、流行病学研究和 Fraunfelder 及其研究团队的关键数据, 其以书籍的形式每 4-5 年发表于同行评审期刊[24,25]。除了收集临床医生的自发报告, 注册处还收集发送至世界卫生组织 (World Health Organization's,WHO) 乌普萨拉监测中心 (乌普萨拉, 瑞典)、食品和药品管理局 (罗克维尔, 美国马里兰州)、药品公司和世界文献筛查自发报告中的数据。注册处应用 WHO 可疑不良反应因果关系评价将原因分为“确定”, 例如, 通过停药和再次给药确定; “很可能”, 依靠对停药而不再给药的反应; 或“可能”, 主要根据用药后一段时间内出现。

表 2 大型流行病学研究确定的系统性药物及其相关干眼病 (DED) 的风险比

药物	作者/年	研究人群 (研究; 数量; 年龄)	风险比
非甾体类抗炎药 <sup>a</sup>	Schein 等[7]	2481; 65–84 岁	1.30
利尿药			1.25
	Moss 等[16] [Beaver Dam 眼病研究]	3722; 48–91 岁	无, p = 0.02
扩血管药物	Schein 等[7]	2481; 65–84 岁	1.37
镇痛药/解热药			1.28
抗溃疡药			1.44

磺脲类			1.30
强心苷类			1.28
抗焦虑药/苯二氮卓类			2.35
	Paulsen 等[9][Beaver Dam 子代研究]	3275; 21–84 岁	2.25
	Galor 等[14] [退伍军人事务数据库]	2,454,485; 21–100 岁	1.74
抗感染药	Schein 等[7]	2481; 65–84 岁	1.88
抗抑郁药/抗精神病药	Schein 等[7]	2481; 65–84 岁	2.54
	Chia 等[11]	3654; >49 岁	1.70
	Schauberg 等[12]	25,444; >49 岁	1.90
	Galor 等[14]	2,454,485; 年龄	1.97
抗高血压药	Schein 等[7]	2481; 65–84 岁	1.98
	Schauberg 等[12]	25,444; >49 岁	1.15
抗组胺药	Schein 等[7]	2481; 65–84 岁	1.67
	Moss 等[16]	3722; 48–91 岁	无; p = 0.01
使用吸入性糖皮质激素	Paulsen 等[9]	3275; 21–84 岁	2.04
系统性糖皮质激素	Chia 等[11]	3654; >49 岁	1.60
系统性激素 (女性<50 岁)	Paulsen 等[9]	3275; 21–84 岁	1.71
激素替代治疗 (HRT) (绝经期后女性)	Schauberg 等[10] (仅雌激素)	25,665; 45–84 岁	1.69
	Chia 等[11]	3654; >49 岁	1.60
抗雄激素治疗/治疗良性前列腺增生的药物	Schauberg 等[12]	25,444; >49 岁	1.35
复合维生素	Paulsen 等[9]	3275; 21–84 岁	1.43
	Moss 等[8]	3722; 48–91 岁	1.41

#### <sup>a</sup>非甾体类抗炎药物

采用类似的方法确定全身用药和干眼病的关系，Stapleton 及其研究团队[26]回顾了 23 个大型队列和记录分析干眼患病率的研究，并根据“最一致”（最一致的证据代表至少一项足够权威或者发表在同行评审期刊的研究，同时要有合理的生物学原理和基础研究或临床数据证实）、“提示性”（提示性的证据表明同行评审刊的非结论性信息或者支持该关联的非结论性或限制性信息，但是未发表或不是发表在同行评审期刊内）或“不明确”（证据是同行评论刊内直接矛盾的信息或者非结论性，但是有一定的生物学原理）将干眼病危险因素的证据水平进行分类。

#### 4.1.3 机制

很多不同的机制用于描述药物对于干眼病症状的影响，并且对于所使用药物的特定类别有特定机制。对于干眼病症状有影响的全身药物中的一大类具有抗胆碱能活性。更具体来说，能够影响泪腺腺泡内 G-蛋白耦联的毒蕈碱受体和结膜的黏液产生细胞 [27]，导致水液和黏液泪膜成分的分泌减少进而影响泪膜稳定性 [28]。另外，在人类睑板腺上皮细胞内发现了功能性

胆碱能受体，这些受体也可能受抗胆碱能药物影响 [29]。抗胆碱能类药物涉及广泛的治疗性药物类别，包括抗抑郁药、抗精神病药或神经松弛剂、抗帕金森药、H1 抗组胺药、抗充血药和抗痉挛药。另外， $\beta$  阻滞剂和  $\alpha$  激动剂等肾上腺素能药物能够引发泪液分泌和泪膜质量（例如：黏液和蛋白分泌）的改变，可能是由蛋白激酶 C 的产生和细胞内  $Ca^{++}$  浓度所介导 [30,31]。

一些药物例如胺碘酮、阿司匹林、双膦酸盐类、氯喹、布洛芬和氯法齐明分泌至泪液中，通过机械刺激或存在于泪膜或角膜上的药物结晶或沉积物导致的蒸发过强型干眼病进而加重已经存在的干眼病情况 [32,33]。此外，酒精也能分泌至泪液中，能够通过高渗和缩短泪膜破裂时间而导致干眼病 [34]。

有些化疗药物，例如甲氨蝶呤、丝裂霉素 C 和白消安能够导致泪膜质量的改变 [35] 或影响反射性泪液分泌 [36]。另外，一项包括 69 位患者的医院病历回顾研究显示，泪液功能异常综合征与厄洛替尼和西妥昔单抗等表皮生长因子抑制剂有关 [37]。

角膜上皮分化、加速角膜损伤愈合及巩固、减少角膜和结膜上皮的角化都需要正常的维生素 A[38]。然而，治疗严重痤疮、癌症化疗和抗衰老所使用的过量维甲酸（retinoic acid, RA）能够导致干眼病和睑

缘炎；异维甲酸由泪腺分泌至泪液中，引起睑板腺的萎缩，它能够导致脂质分泌、泪液渗透压和泪膜稳定性的改变[39,40]。

DR

关于高浓度 RA 引起的干眼病,有一些可能的眼表靶组织,包括泪腺、睑板腺、角膜和结膜。高浓度的 RA 能够导致睑板腺萎缩,降低睑脂的质量,缩短泪膜破裂时间,增加泪液渗透性和干眼病症状[41]。在成年动物的睑板腺中,它能够引起组织坏死和角化[42],在产前发育期能够干扰睑板腺的发育[43]。在分子和细胞水平,RA 抑制睑板腺上皮细胞增殖,增加细胞死亡,改变超过 6000 种基因的表达,包括 IL-1 $\beta$  和基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9),灭活对于细胞存活和增殖很重要的 AKT 信号通道[44]。相似的,高剂量的 RA 也能够抑制小鼠睑板腺上皮细胞增殖并下调雄激素受体[45,46]。然而,RA 在临床上似乎不影响人类睑板腺的分泌。一项研究发现,使用异维 A 酸治疗前和治疗后 2 个月,尽管缩短了 TBUT,增加了研究对象的睑缘炎和眼干症状,眼痒症状和 CL 不耐受性没有显著增加 [47]。这表明 RA 引起的干眼病更有可能是继发于 MGD 而不是减少泪腺分泌。关于高剂量 RA 对泪腺影响的临床数据不同于动物和细胞试验数据的原因尚不明确。但是,似乎在人类、动物和细胞培养研究中 MGD 都是 RA 引起的干眼病的主要机制。关于角膜和结膜,高剂量 RA 被用于促进角膜创伤愈合,减轻结膜的角化;这些组织似乎对高剂量的 RA 有一定的耐受能力,因此不会发生 RA 引发的干眼病[38]。

苯二氮卓类药物可能通过与毒蕈碱受体结合而抑制唾液分泌(可能也抑制泪腺分泌),这类药物潜在的抗原性也在 Stevens-Johnson 综合征相关的干眼病症状副作用中起作用[48]。对去甲安定代谢物的 I 型免疫反应是各种苯二氮卓类药物及其衍生物交叉反应的原因。除了这类药物, Fraunfelder 及其研究团队[24]还发现了 150 种以上可能与 Stevens-Johnson 综合征及其相关的干眼病症状有关的药物。

因为多种药物治疗时可能出现相互作用,因此药物联合作用产生干眼病症状的确切机制变得复杂[4]。从广义上来看, Schein 及其研究团队发现每添加一种药物治疗,眼干和口干症状的正性 OR 就增加[7],这揭示了药效的联合作用。使用 5 种或以上处方药物(联合用药)以及非处方(over-the-counter,OTC)药物会增加医源性 DED 的风险[4]。

鉴于流行病学研究结果显示联合用药对口干症状患病率有影响[49,50],在考虑可能会导致干眼病发生的相似药物时要小心谨慎。TFOS DEWS II 病理生理学报告中对医源性机制做出了进一步讨论[51]。

#### 4.1.4 治疗建议

了解表 3 中确定导致干眼病的系统性用药,就能够识别有副作用的药物。然而,更加肯定的方法是将可疑的药物或食物停用后再激发试验。当不可能停用后再用时,就观察停用药物或食物后的反应(尽管在一些病例中干眼病出现的关系能够在第一次使用药物

或在食物消化时就直接被推断出来)。为了患者的健康需要,不能单纯停药。那么,可能情况下将药物换成具有相同机制的替代品可能会继续起到治疗作用,同时还可能消除眼部的副作用。另外,调整有副作用药的剂量可能能在保持足够的疗效同时还可以减少副作用。但是,如果患者的症状不是很严重,又必须继续使用该药物,则可能通过单纯使用润滑剂或其它的眼部治疗方法来治疗[52,53]。

理想上,全身药物副作用的消除源自更好的药物设计。首先,将增加药物对靶受体的特异性,消除对非特异性受体的结合。特别是消除外源性的毒蕈碱受体结合,这无疑能够扩大没有干眼病副作用药物的范围。其次,影响吸收或渗透入眼组织内同时不会影响药物在靶组织内的分布的化学调整(例如亲药物或疏水性)也具有价值。第三点,设计可控制的或可持续的影响药物的动力学和/或分布药物传递系统,能够显著影响实际到达眼部的药物水平。最后,改变药物形式和/或用药方法能够减少药物在眼组织内的浓度;在疾病部位的高度局限用药方法可能使药物的全身循环更少。

## 4.2 局部用药引起的 DED

### 4.2.1 发病率和患病率

评估局部用药引起的 DED 比较复杂,因为临床试验通常会排除对眼表疾病(ocular surface disease,OSD)易感的人群,因此,干眼病症状可能比较少被解读和报道。大多数现有的流行病学数据集中在 OSD 在青光眼或高血压长期治疗的患者中的患病率。随机临床试验(randomized clinical trials,RCTs)显示青光眼治疗的整体耐受性良好,仅有少数患者因为局部不耐受、干眼病或过敏而停药。然而,临床试验和实际生活存在一些主要差异:临床试验往往是短期的;大多数患者仅接受一种药物治疗,不能解释不同组合可能的相互作用或毒性作用;由于伦理原因,未将那些已知对活性分子或防腐剂过敏和活动期伴随疾病,尤其是活动性或严重干眼病、睑缘炎或过敏的患者包括在内。

一项纳入了欧洲 4 个国家 9658 位青光眼患者的多中心横断面流行病学研究发现,在使用含有防腐剂的青光眼药物的患者中,“刺痛或烧灼痛”、“异物感”或“干眼病”的比例分别为 47.5%、41.9%和 34.9%。在使用不含防腐剂的滴眼液的患者中,这些主诉的比例分别降低至 19.6%、14.8%和 16.0%[106]。使用含有和不含防腐剂的青光眼药物患者中,角膜着色的比例分别为 25.6%和 8.9%。在德国登记的来自 900 个中心的 20506 位青光眼患者中,干眼病在女性和男性中的患病率分别为 56.9%和 45.7%。干眼病在假性囊膜剥脱性青光眼、原发性开角型青光眼和色素性青光眼中的发生率逐渐降低[107]。



表 3

已知或可疑的能够导致、促进或加重干眼病的系统性药物

类别	亚类	干眼病 <sup>a</sup> 中确定的或可疑的系统性药物	代表性参考文献 <sup>b</sup>
镇痛药	抗风湿类	阿司匹林*、布洛芬*	[32,54–56]
	大麻素类	屈大麻酚*、四氢大麻酚*	[57]
	阿片类	丁丙诺啡、芬太尼、美沙酮、吗啡*、鸦片*、羟吗啡酮、他喷他多	[58,59]
麻醉药		醚*、一氧化二氮*	[58,60]
抗胆碱能药（抗毒蕈碱）	抗心律失常/支气管扩张药	阿托品*、苯海拉明、丙吡胺、后马托品、异丙托铵*、甲基东莨菪碱、东莨菪碱*、噻托溴铵、托特罗定	[61,62]
	抗组胺药	盐酸氮卓斯汀、溴苯那敏*、卡比沙明*、西替利嗪*、扑尔敏*、氯马斯汀*、赛庚啶*、氯雷他定*、右氯非那明*、苯海拉明*、多西拉敏*、依匹斯汀、非索非那定*、羟嗪、甲环庚噻吩、二甲基础啶*、异丙嗪、伪麻黄碱、吡苾明*、苯丙烯啶*	[26,63–67]
抗抑郁药		阿戈美拉汀、阿米替林、安非他酮、氯米帕明、西酞普兰、地昔帕明、多虑平、度洛西汀、氟西汀、氟伏沙明、丙咪嗪、米安色林、米氮平、去甲替林、帕罗西汀、瑞波西汀、舍曲林、替安乃亭、曲唑酮、文拉法辛	[11,67–72]
抗帕金森病药		贝那利秦、苯海索、苯托品、波那普林、左旋多巴、甲氨蝶呤、甲苯海拉明 普拉克索、卡马特灵	[73,74]
抗精神病药		齐拉西酮、阿立哌唑、溴苯那敏、卡比沙明、氯苯吡胺、氯丙嗪、氯马斯汀、氯氮平、赛庚啶、右旋氯吡拉明、氟非那嗪、氟哌啶醇、碳酸锂、奥氮平、羟哌氯丙嗪、异丙嗪、奎硫平、利培酮、沙丁胺醇、硫乙拉嗪、甲硫哒嗪、甲哌硫丙硫噻、甲哌氯丙嗪	[75–79]
抗痉挛药		弗斯特罗定（后马托品*、奥昔布宁、丙胺太林、丙哌维林、索利那新、托特罗定*、曲司氯胺	[62,80,81]
抗充血药		羟甲唑啉、去氧肾上腺素、麻黄素、伪麻黄碱、赛洛唑啉	[23,82]
抗高血压药	肾上腺素受体阻滞剂	醋丁洛尔、阿替洛尔、卡维地洛、拉贝洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、吲哚洛尔、可乐定*、哌唑嗪、心得平*、心得安*	[30,31,83,84]
	Na <sup>+</sup> Cl <sup>-</sup> 协同转运蛋白（利尿剂）	苄氟噻嗪、氯噻嗪、氯噻酮、氢氯噻嗪、氢氟噻嗪、吲哒帕胺、甲氯噻嗪、美托拉宗、多噻嗪、三氯噻嗪	[26,66,85,86]
抗麻风药		氯法齐明*	[87]
抗疟疾药		氯喹*、羟氯喹*	[88]
抗肿瘤药		白消安、西妥昔单抗*、环磷酰胺*、紫杉醇、厄洛替尼*、吉非替尼*、干扰素、甲氨蝶呤、丝裂霉素 C、帕尼单抗*、长春碱*、唯替卞啉*	[17,35,36,89,90]
抗焦虑药/安眠药		阿普唑仑*、地西洋*、艾司佐匹克隆、劳拉西洋*、唑吡坦、唑吡酮	[69,72,91]
螯合剂/钙调节剂		甲氧沙林、阿仑膦酸钠、帕米膦酸二钠、利塞膦酸钠	[92,93]
抗抑郁药		乙醇*	[34]
草药和维生素		异维 A 酸*、烟酸松果菊、卡瓦	[23,94–97] 异维 A 酸的完整参考文献见 TFOS DEWS II 生理性别、社会性别和激素报告[98]

激素	抗雄激素/雌激素替代	阿夫唑嗪、多沙唑嗪、非那雄胺*、亮丙瑞林*、坦索罗辛、特拉唑嗪、雌激素/孕激素、醋酸甲羟孕酮	[72,99–102] 完整参考文献见 TFOS DEWS II 生理性别、社会性别和激素报告[98]
神经毒素		肉毒素 A* 或 B	[103][104],
镇静药		扑米酮、苯巴比妥	[105]

<sup>a</sup>星号标记的药物是由 Fraunfelder 及其研究团队发现的与干眼病症状具有确定因果关系的药物[24]。“确定”的意思是“临床表现，包括实验室检查异常，与给药时间之间有关系，而不能由同时存在的疾病或其他的药物或化学物质所解释。停药（撤药）反应应该是有临床合理性的。事件在药理学或现象学上必须是合理的，必要时应采用复合要求的再激发试验”。对于所列出的药物，探寻与干眼病症状关系的术语范围包括的副作用类别如下：烧灼感、干燥性角结膜炎、泪液分泌减少、睑板腺改变、干眼病、Stevens-Johnson 综合征、泪液中药物。

<sup>b</sup>表中列出的参考文献代表该类别中的选择性或说明性药物。

在一项纳入了 4107 位青光眼患者的大型流行病学调查中[108]，体征和症状频率随着使用含防腐剂眼药的数量增加而增加，而在使用不含防腐剂的 β 受体阻滞剂的患者组中均显著低于前者。近期，一项观察研究证实了青光眼患者中干眼病的高患病率与所使用的药物数量明确相关；使用 2 种和 3 种药物的干眼病患病率分别为 39%和 43%，而在使用 1 种滴眼液的患

者中仅有 11%患有干眼病；根据眼表症状评分，在接受 2 种和 3 种滴眼液治疗的患者中严重干眼病的比例分别为 8.7%和 15%[109]。另外一项研究显示与药物的数目有明确关系，而与药物的种类无关，表明是一个共同的成分导致了这样的副作用，即所有滴眼液中都有的唯一防腐剂成分[110]。



青光眼患者发生 DED 的其它危险因素包括治疗持续时间、更高的眼内压、青光眼严重程度和使用含有 BAK 的滴眼液[107,110–113]。DED 的风险可能与所使用的降眼压药物无关[114]，矛盾性的证据将种族、年龄和性别作为危险因素[107,110,111]。有趣的是，近期的一项调查研究表明几乎有 38% 的青光眼患者使用泪液替代物，其中超过一半含有防腐剂。这一结果表明对青光眼患者中 DED 的医源性病因缺乏了解，这种治疗 DED 的方法在缓解症状时没有考虑到病因，并且不合逻辑地使用了含有防腐剂的滴眼液[115]。

Baudouin 等报道了一项观察性横断面研究，其中包括 516 位青光眼或高血压接受抗青光眼滴眼液治疗的患者。在这些患者中，干眼病的症状包括烧灼感（47.3%）、眼干燥（44.0%）、异物感（39.9%）、痒（39.1%）、流泪（31.6%），体征包括结膜充血（60.3%）、睑缘充血（46.7%）、角膜（34.7%）或结膜（28.3%）着染、以及泪膜破裂时间（TBUT）下降至低于 5 秒（20.9%）[110]。通过眼表疾病指数（Ocular Surface Disease Index, OSDI）调查问卷前瞻性评价 10 个中心 630 位接受局部抗青光眼治疗的青光眼/高血压患者的干眼病主诉比例为 48.4%，OSDI 评分显示轻度（21.3%）、中度（13.3%）或重度（13.8%）OSD[111]。

在一项包括来自加利福尼亚州的 101 位使用抗青光眼药物患者的横断面研究中，Leung 等发现患者中干眼病症状的比例为 59%（27%为重度），泪液分泌试验检查评分降低的比例为 61%，TBUT 缩短的比例为 78%，眼表着染的比例为 22%[112]。在澳大利亚，有 39% 的青光眼患者患有明显的 DED，相关的经济负担为每年 330.5 百万澳元[116]。

#### 4.2.2 促发干眼病的局部药物

很多局部药物和辅料被认为能够导致 DED[4]（表 4 和表 5），但是关于活性成分的具体数据大多缺乏，因为眼部用药通常都是以含有防腐剂的配方形式检测的，这就可能阻碍了对药物、防腐剂和辅料作用分别的分析。在健康的志愿者中，Ishibashi 等发现含有防腐剂的噻吗洛尔滴眼液导致的泪膜不稳定和角膜屏障功能干扰显著高于不含防腐剂的噻吗洛尔滴眼液[117]。在健康志愿者中对比不含防腐剂和含有 BAK 的卡替洛尔得到一样的结果，不含防腐剂的  $\beta$  受体阻滞剂对泪膜和角膜屏障功能没有显著的影响[118]。然而，Kuppens 等发现尽管使用不含防腐剂的噻吗洛尔时泪液更新水平高于使用含有防腐剂的噻吗洛尔，但是仍低于正常[119]。近期，一项研究模型对比了依匹斯汀和奥洛他定之间与 BAK 无关的差异，发现依匹斯汀更好，它不会减少泪液量[120]。另外的一项大鼠模型研究对比依匹斯汀和奥洛他定时没有发现两者在水液泪液分泌上有统计学上的显著差异，两种药物均不会对受损的眼表产生明显的损伤[121]。

其他常见的眼用配方（滴眼液、眼膏、混悬液和乳液）辅料也能够引起干眼病症状（表 5）。另外，配方中化学特性，例如等/低渗透压和 pH，也可能在使用时对泪膜和局部耐受性造成影响。

#### 4.2.3 机制

局部药物对眼表水平产生的影响可能通过如下机制实现：引发的过敏反应、毒性和/或免疫炎症反应；与泪膜的化学相互作用；杀菌剂表面活性干扰脂层；减少水液分泌；损伤杯状细胞、结膜和角膜上皮；通过神经毒性作用影响角膜神经；甚至是皮肤眼睑或睑板腺水平。研究最多的杀菌剂是季铵盐，它是具有高度水溶性的双极化合物，具有表面活性剂性能。他们主要通过杀菌特性起作用，溶解脂质并破坏细菌的细胞壁和细胞膜。Labbe 等通过测量泪膜渗透压证明了 BAK 积聚量和泪膜干扰之间的明确关系[122]。

当药物引起的慢性炎症反应刺激角质化包膜前体[123]，导致杯状细胞成分受困和鳞状上皮化生时也可能产生间接影响。睑缘角化可能进一步造成睑板腺功能障碍（meibomian gland dysfunction, MGD）。另外，杯状细胞的破坏和/或功能异常导致黏蛋白分泌细胞驱动的免疫抑制特性缺失，可进一步增强由于树突状细胞的负性反馈缺失而导致的慢性炎症反应[124]。

表 4  
导致或加重 DED 的局部药物[4]。

类别	举例
<b>治疗青光眼的药物</b>	
$\beta$ 受体阻滞剂	倍他洛尔
	卡替洛尔
	左布诺洛尔
	美替洛尔
	噻吗洛尔
肾上腺素能受体激动剂	阿拉可乐定
	溴莫尼定
	地匹福林
碳酸酐酶抑制剂	布林佐胺
	多佐胺
胆碱能药物	匹罗卡品
	依可酯
前列腺素类似物	比马前列素
	拉坦前列素
	曲伏前列素
	乌诺前列酮
<b>治疗过敏的药物</b>	
	依美斯汀
	奥洛他定
<b>抗病毒药</b>	
	阿昔洛韦
	碘苷
	脱氧尿苷
<b>抗充血药</b>	
	萘甲唑啉

	四氢唑林
缩瞳剂	达派唑
散瞳剂和睫状肌麻痹剂	环戊通
	托品酰胺
	羟苯丙胺
防腐剂	苯扎氯铵
局部麻醉剂	可卡因
	丙美卡因
	丁卡因
眼局部非甾体类抗炎药	溴芬酸
	双氯芬酸
	酮咯酸
	奈帕芬胺

DR

在临床上，难以区分 OSD 的自发性改变和医源性副作用。由于滴用滴眼液引起的结膜过敏的症状和时间可以是提示性的，但是单纯的结膜充血或乳头状结膜炎可以伴有或不伴有湿疹。也可能出现迟发型过敏反应，常常与睑缘炎相似具有轻度炎症反应。同样，非常难鉴别 DED 造成的角膜着染和由于过度使用麻醉剂或 NSAID 药物引起的上皮毒性或角膜溶解，不管是原本存在的或是医源性的。在这这么多因素的影响下，滴眼液与眼表炎症、泪液不稳定性或眼表染色的关系常常是很难评估的，特别是对于严重和/或威胁视力的疾病进行治疗条件。尤其是青光眼，需要很长周期乃至终生的治疗。

**4.2.3.1 防腐剂和辅料的作用。**药典建议滴眼液应当含有防腐剂以防止开瓶后出现细菌增殖。眼科使用的防腐剂属于多种不同的化学家族，包括汞衍生物、醇、对羟基苯甲酸酯、EDTA 和氯己定，但是季铵盐化合物因具有低致敏性和良好的安全性而逐步成为现在主要使用的防腐剂。BAK 是含有 C12 链和 C14 链的烷基二甲基苄基氯化铵合剂，常用浓度范围为 0.004% 至 0.02%。很多采用体外或动物模型的临床和试验研究表明 BAK 对眼部的一些结构具有细胞毒性，毒性阈值约为 0.005%，低于大部分滴眼液中的浓度[125]。它是皮肤变应性疾病研究中众所周知的刺激物，但是很少被认为是引起接触性皮炎的主要过敏原[126]。

**表 5**  
可能导致干眼病症状的眼科产品辅料。成分来源于 2016 年 FDA 批准的非活性成分列表[148]。

眼用辅料类别	成分
表面活性剂/增溶剂	甘油单硬脂酸酯
	月桂酰肌氨酸
	壬苯醇醚-9
	辛苯聚醇-40
	聚亚甲基辛基苯酚
	泊洛沙姆 188
	泊洛沙姆 407
	聚乙二醇 300
	聚乙二醇 400
	聚乙二醇 4000
	聚乙二醇 8000
	聚氧乙烯聚氧丙烯 1800
	聚氧乙烯蓖麻油 35
	40 聚氧乙烯氢化蓖麻油
	聚氧乙烯 40 硬脂酸
	聚丙烯乙二醇
	聚山梨酯 20
	聚山梨酯 60

	聚山梨酯 80
	丙二醇
	山梨糖醇酐单月桂酸酯
	托可索仑
	Triton 720
	泰洛沙泊
防腐剂辅剂	苯甲醇
	鲸蜡醇
	异丁醇
	乙二胺四乙酸二钠
	对羟基苯甲酸甲酯
	苯乙醇
抗氧化剂	硫酸钠
	亚硫酸钠
	硫酸氢钠
	硫酸氢钠
	焦亚硫酸钠
	硫代硫酸钠

正如很多试验和临床研究中表明的，BAK 可能通过毒性、促炎作用以及杀菌特性等不同机制引起或加重 DED[125]。杯状细胞产生可溶性黏蛋白，有助于泪膜稳定性和免疫防御。这些细胞对毒性和炎症刺激极度敏感，在人体短时间暴露于 BAK 或含有 BAK 的噻吗洛尔即可发生密度的降低[127]。在人体中角膜和角膜缘上皮细胞暴露于 BAK 后，MUC1 和 MUC16 减少。透射电镜发现，在暴露于 0.01% 的 BAK 后 5 分钟或 15 分钟黏蛋白层发生改变，而延长暴露（60 分钟）于 0.01% 的 BAK 能够破坏黏蛋白层[128]。Kahook 和 Noecker 也发现了这种毒性作用，它们发现与接受不含防腐剂的人工泪液的动物相比较，接受含有 BAK 的拉坦前列素的动物杯状细胞显著低于前者，尽管单独使用拉坦前列素的确切效果不明确[129]。

另外，作为一种表面活性化合物，BAK 也是泪膜脂质层的杀菌剂。因此，不含防腐剂的  $\beta$  受体阻滞剂不影响泪膜的稳定性，而含有防腐剂的  $\beta$  受体阻滞剂会缩短 TBUT[118]。与使用不含防腐剂的局部药物相比较，使用含有防腐剂滴眼液的患者泪液渗透压增高[122]。在失去其保护特性之后，受损的泪膜不仅导致干眼病症状和角膜损伤，还在眼表传递细胞毒性炎症反应介质。因此，与不含防腐剂的滴眼液相比较，使用含有 BAK 的人工泪液时干眼病的角膜上皮渗透性增加，伴有更多的损伤[130]。因此，泪膜的改变刺激眼表产生一系列的生理改变，导致继发的神经源性炎症反应和进一步的泪膜损伤，从而形成恶性循环[131]。

BAK 能够破坏角膜上皮细胞间的紧密连接，故



认为 BAK 能够促进药物渗透进入前房[125]。试验发现, 当细胞经过体外模拟干眼病的高渗应激预处理后, BAK 的细胞毒性作用增加。因此, BAK 能够对正常或青光眼的眼睛产生一定水平的毒性, 其毒性能够被组织防御补偿, 但是在干眼病的眼睛会产生更大的毒性, 这与临床研究结果相一致。然而, 因为 BAK 能够逐渐导致泪膜不稳定及高渗透压, 这种化合物可能改变自身耐受性并造成毒性逐渐增加[132]。

另外, BAK 对三叉神经末梢具有神经毒性作用[133], 这与一项使用活体共聚焦显微镜 (*in vivo* confocal microscopy, IVCN) 观察对比含有防腐剂和不含防腐剂的抗青光眼药物对角膜神经影响的大型研究结果相一致[134]。含有防腐剂组的浅层上皮细胞密度和上皮下神经数量减少, 与对照组和不含防腐剂组相比较, 含有防腐剂的青光眼治疗组的基质细胞活化和串珠样神经形状增加。除此以外, 该研究根据触觉测量器比较角膜敏感性, 发现所有含有防腐剂组别的角膜敏感性均低于对照组或不含防腐剂前列腺素和  $\beta$  受体阻滞剂组。因此, BAK 的这种神经毒性作用使一些使用含有 BAK 的滴眼液的患者产生明显的耐受性。

DR

试验数据显示 BAK 通过释放炎症反应细胞因子或增加趋化因子和细胞因子的受体表达而起到直接的促炎作用[135,136]。另外,在小鼠模型中 BAK 破坏结膜的免疫耐受性[137]。在人类,采用免疫细胞学和流式细胞仪检测方法发现在使用含有防腐剂滴眼液的眼表印记细胞学标本中,炎症标志物 HLA-DR 的表达增加[138]。其它的炎症反应相关标志物包括 ICAM-1, 白介素 (IL) -6, IL-8, IL-10, CCR4 或 CCR5 也在青光眼患者中过度表达,在多药联合治疗和使用含有防腐剂的滴眼液时更加明显[139]。与使用不含防腐剂滴眼液的健康志愿者相比较,使用含有 BAK 的滴眼液的健康志愿者中以 IVCN 观察到的中央角膜树突状炎症细胞浸润更加明显[140]。

近期出现了新的 BAK 替代防腐剂,例如 Polyquad<sup>®</sup>、Purite<sup>®</sup>和 sofZia<sup>®</sup>,能使细胞毒性显著降低[125,136,141–143]。然而,它们对泪膜的可能影响和在干眼病患者中的耐受性尚不明确。

**4.2.3.2 换药研究。**一些研究表明将含有防腐剂的剂型换成不含防腐剂的剂型能够显著改善眼表并减轻症状。在  $\beta$  受体阻滞剂中观察到了体征和症状减轻 50%,与普通人群中的水平相似[106,144]。这些研究结果很重要,因为这表明不含防腐剂的  $\beta$  受体阻滞剂似乎不会引起任何新的干眼病体征,并且它们的使用与 DED 发生率增加之间并无显著的相关性。另外,将含有防腐剂的青光眼药物改成不含防腐剂的青光眼药物显著减少了滴药时的不适(43%减少至 17%)、烧灼感/刺痛感(40%减少至 22%)、异物感(31%减少至 14%)、眼干(23%减少至 14%)、流泪(21%减少至 14%)和眼睑瘙痒(18%减少至 10%)[108]。当将含有防腐剂的前列腺素类、拉坦前列素换成其它前列腺素类似物的不含防腐剂配方时也观察到了相似的结果[145]。该研究还发现将含有防腐剂的拉坦前列素换成不含防腐剂的他氟前列素后,患者的症状和体征因泪液蛋白组改善而减轻。当溶菌酶、催泪蛋白、泌乳素诱导蛋白增加时,泪液分泌试验试验结果显著增加,而当 S100A6 (钙周期蛋白)、S100A11 (钙结合蛋白)和烯醇化酶 1 水平增加时,泪液分泌试验试验结果显著降低[146]。有趣的是,在这些研究中,炎症病变能够迅速地逆转,在不到 1 个月的时间内树突状细胞的数量恢复至正常水平[140]。在一项包括 375 位患者的澳大利亚研究中,换成不含防腐剂的抗青光眼滴眼液后,患者使用泪液替代物减少,调查问卷显示生活质量改善,泪膜稳定性异常的患者数量减少,对眼内压控制没有影响[147]。

#### 4.2.4 治疗建议

当考虑医源性副作用时使用减法策略很有帮助。第一步是确定药物的作用,但在以下情况下很难确定:当副作用发生在治疗的后期时,当使用多种药物和化合物时,当眼表同时受到损伤,或者当治疗中断危及眼部情况时。使用滴眼液缓解干眼病症状是必要的,但是使用含有防腐剂的滴眼液治疗由其它滴眼液和防腐剂引起的干眼病,可能会无效并引起进一步的恶化。无论何时确定了产生副作用的药物,如果可能都应当

停止治疗/防腐剂。因为 BAK 的毒性作用是剂量依赖性的,所以减少含有防腐剂的滴眼液的数量可能有助于减少副作用至可接受水平[106,147]。另外,当眼表严重受损和生活质量下降时,可以考虑行激光小梁成形术或手术治疗。

然而,低毒性防腐剂出现,其对眼表副作用很小[129,136]。据报道它们能够替代毒性最强的化合物。在干眼病例中,它们比 BAK 更加安全,但是尚需要长期的临床研究去证实这一概念。

### 4.3 角膜接触镜 (CL) -相关性 DED

#### 4.3.1 发病率和患病率

目前尚无关于 CL 相关性 DED 的自然发生和演变的前瞻性流行病学研究。但是,一些干眼病的流行病学研究中均把 CL 的使用作为干眼病的危险因素。在加拿大干眼病流行病学研究 (CANDEES) 中,50.1% 的 CL 使用者患有干眼病,21.7% 的非 CL 使用者患有干眼病[149]。在 Beaver Dam 后续研究中,将使用 CL 作为 50 岁以下患者干眼病的危险因素,OR 值为 2.39[9]。在 3443 位高中学生中,使用 CL 与男生 (OR 4.14) 和女生 (OR 4.68) 干眼病症状风险增加相关[150]。中国的一项研究发现,在 1885 位高中生中有 8.4% 患有干眼病症状,而使用 CL 者其比例为 32.8%[151]。但是,Young 等[152]发现 CL 使用者中 23% 的人具有干燥症状的不表现出典型的干眼病临床体征。

TFOS 国际工作组流行病学小组关于角膜接触镜不适的报告中广泛讨论了辨别 CL 使用者主诉的干燥症状和不适的难度[153]。为了阐明这一概念重叠,Begley 等[154]对加拿大多伦多一家私立屈光诊所的 83 位患者进行了研究,发现干燥的发生率为 37%,CL 使用过程中夜间不适发生率为 37%。当它们在一项包括 367 位 CL 使用者的更大型的队列研究中重复这一研究时[155],眼部不适的发生率为 79%,干燥发生率为 77%。

CL 使用者的干眼病被认为是越来越大的公众健康问题[156]。很多关于 CL 使用过程中发生干眼病症状的文章发表[153],很多作者认为他们研究的是 DED。但是,根据 TFOS DEWS II 诊断方法学报告中达成的一致,确诊干眼病必须表现有客观体征[157]。尽管报道 CL 使用者 CL 干燥症状的文章对于描述和定义这一不适主诉很重要[153],但是他们称不上是 DED。

为了协助对文献的进一步解读,提出了两种与 CL 使用有关系的干燥定义:CL 引起的干眼病 (CL-induced dry eye, CLIDE) 和 CL 相关性干眼病 (CL-associated dry eye, CLADE)。

CLIDE 的定义是在 CL 使用过程中存在的干眼病体征和症状,而这些体征和症状在使用 CL 以前不存在。极少数的研究根据这一定义评价 CLIDE 的发病率;其中之一是 Alzahrani 等[158]的研究,该研究纳入了使用 CL 前无 DED 的 60 位研究对象,在开始每日使用日抛型水凝胶 CL 后 1 周时,25 (42%) 位使用者出现了 CLIDE。

CLADE 的定义是在 CL 使用过程中存在的干眼病体征和症状。根据这一定义,不能排除 CL 使用者的 DED 是由于以前存在的干眼病所引起的可能性。有 2 项研究对 CLADE 进行过基本评估。Pult 等[159]对 20 位有症状的和 13 位无症状的 CL 使用者(没有进行过 DED 预筛查)进行研究,在 4 周的时间内使用 CLDEQ 和一系列指标评价症状,包括无创性泪膜破裂时间(non-invasive tear breakup time, NIBUT)的评估,平行于眼睑的结膜皱褶,OSDI 最能预测未来的干眼病症状。Nichols 和 Sinnott[160]对 415 位 CL 使用者(没有进行过 DED 预筛查)进行了研究,在一项横断面研究中使用 CLDEQ 和一系列指标评价症状;多变量模型显示与干眼病状态显著相关的因素包括女性,含水量更高的镜片,镜片前泪膜变薄时间快,频繁使用 OTC 止疼药物,角膜缘注射和泪膜渗透压增加。

### 4.3.2 机制

伴有干眼病症状的 CL 使用者中 CL 引起的泪膜生物物理改变包括:润湿性更差和蔓延能力受损的更薄的片状脂质层[161];泪膜不稳定,通过缩短 NIBUT 来体现[162];泪液蒸发速度加快[163];基础泪液更新频率更低[164];泪液渗透压增加[160];泪河体积减少[165]。伴有干眼病症状的 CL 使用者中 CL 引起的泪膜生物化学改变包括:胆固醇水平升高[166];分泌型磷脂酶 A2 降解产物丙二醛和 4-羟基壬烯酸水平升高[167]; $\beta$ -2-微球蛋白、富含脯氨酸的蛋白-4、催泪蛋白和分泌球蛋白 1D1 水平降低[168];分泌球蛋白 2A2、白蛋白、DMBT (deleted in malignant brain tumor) -1 和催乳素诱导蛋白浓度升高[168];以及粘液素 MUC5AC 水平下降[169]。

正如先前提到的,一些 CL 引起的眼部改变在 CLIDE 的发病中起重要作用[170]。引起注意的与 CLIDE 相关的眼部反应是朗格汉斯细胞改变、结膜杯状细胞密度和眼睑刷上皮病变[171]。使用 CL 后 1 周角膜朗格汉斯细胞密度分别为有 CLIDE 组( $55 \pm 7$  cells/mm<sup>2</sup>)、无 CLIDE 组( $43 \pm 4$  cells/mm<sup>2</sup>)和未使用 CL 的对照组( $27 \pm 4$  cells/mm<sup>2</sup>) [158]。有 CLIDE 的 CL 使用者的杯状细胞密度较无 CLIDE 组减少[172–175]。杯状细胞产生的粘液改变或缺乏会对眼部和 CL 表面之间交界面的润滑有负性影响[169]。使用 CL 还可能影响睑板腺。在使用 CL 的前 2 年中,对堵塞和可通的睑板腺口数量以及腺体丢失有负性影响[176]。睑板腺活体共聚焦显微镜显示基底上皮细胞密度显著降低,腺泡整体直径更低,腺孔直径更大以及更高的分泌反射[177]。早期研究显示在主诉干眼病/不适症状的 CL 使用者中严重眼睑刷上皮病变的水平增加[159,169,178–181],但是近期研究未能成功复制这些原始研究结果[182–185]。另外,眼睑刷上皮病变似乎对 CLADE 的干燥和不适症状预测价值不大[159]。

环境因素可能加重 CLADE。Kojima 等[186]发现与做同样工作的 102 位年龄和性别相匹配的非 CL 使用者相比较,69 位使用 CL 并在视频终端工作 4 小时以上的办公室职员的泪河体积更低,并有环境因素触发的显著干眼病和视觉症状。

### 4.3.3 治疗建议

研究表明具有一定效果的治疗方法包括:排除全身性和眼部疾病的可能性;使用日抛型镜片[187];使用含有内部润湿剂的镜片[188];局部润湿剂[189–193];羟丙基纤维素眼用植入物[194,195]; $\Omega$ -3[196]和  $\Omega$ -6[197]脂肪酸;泪小点栓[198–200];阿奇霉素[201];缩短佩戴时间或停止佩戴[202,203]。

## 4.4 手术源性 DED

### 4.4.1 角膜屈光手术

4.4.1.1 发病率和患病率。根据严重程度界限值和在手术前是否患有干眼病,激光原位角膜磨镶术(laser in situ keratomileusis, LASIK)术后干眼病症状的发生率变化很大[204–213]。在 109 位对 LASIK 不满意的患者的 157 只眼睛中,手术后  $2.6 \pm 2.8$  年的主要主诉是视力差(63.1%)和干眼病(19.1%) [207]。在一项近期的研究中,泪膜功能异常是屈光手术后转诊至三级眼科诊所的最常见原因[214]。

研究表明 PRK 引起的干眼病少于 LASIK[215, 216],反之亦然[213,217]。很多手术医生一致认为 PRK 术后 1 个月内视力波动更大,这可能与所引起的干眼病相关[217],但是这也可能是由于表面切削手术后中央上皮重塑时间延长造成。认为 PRK 引起的干眼病少于 LASIK 的医生往往认为其损伤仅限于角膜神经末梢,因此 PRK 中的神经再生更快,但是尚不明确是否有继发于角膜中神经末梢损伤的神经逆行变性[215,216]。

一些研究表明,相比 LASIK,矫正屈光不正的 SMILE (small incision lenticule extraction, 小切口基质透镜取出术)由于相对保留了较多的浅表神经纤维,术后角膜感觉和神经密度改变较小,术后干眼病也较少出现[208,218–220]。关于角膜镶嵌技术对干眼病的影响尚无论文发表,但该技术会阻碍断裂角膜神经的再生[221,222];这就意味着相比 LASIK,角膜镶嵌手术后干眼病发生几率更高,但这一猜想还有待进一步研究证实。

LASIK 手术后发生 OSD 或干眼病的危险因素包括泪液分泌试验检查结果  $< 10$  mm[213,223,224]、长期佩戴 CL[225]、术中使用丝裂霉素-C (MMC) [226]、亚洲裔、女性、切削更深和窄的瓣根部[206,210,223, 224,227–230]。很多研究认为 LASIK 术后再次掀瓣手术治疗后干眼病复发[231,232],但是一项日本的研究没有证实这一结果[233]。

4.4.1.2 机制。很多屈光手术前存在的干眼病症状是由于阻塞性 MGD 所造成的蒸发过强型 DED[2,8,16]。泪腺功能单位的慢性炎症造成的泪膜完整性和功能不足在水液缺乏型干眼病(ADDE)中起重要作用,也与蒸发过强型干眼病(EDE)相关[234]。在屈光手术后,干眼病的神经营养因素进一步使泪腺功能单位的功能受损,至少是暂时性的[231]。造成屈光手术后干眼病症状和体征的另外一个较少引起注意的常见原因是眼红斑痤疮[216]。这种疾病可能造成 TBUT 缩短和蒸发过强,加重手术后干眼病的症状和体征,因此应当在屈光手术前予以治疗[206]。

飞秒激光角膜瓣与干眼病的相关性低于微角膜刀角膜瓣,研究显示该差异的原因不仅仅是因为飞秒激

光角膜瓣的平均厚度更薄[216,235]、瓣根部的位置或瓣根部的角度[235]，还有其它的未知原因。研究结果不确定是否瓣根部位于上方的 LASIK 手术引起的干眼病比瓣根部位于颞侧引起的干眼病少，但是近期采用单一器械的研究发现两种方式之间并无差异[235,236]。

**4.4.1.3 治疗建议。**在手术前发现和治疗干眼病是屈光手术源性干眼病的最佳治疗方法[216,231,232]。局部使用环孢素 A 被认为是非常有效的治疗方法[237]，但是不含防腐剂的人工泪液和凝胶、 $\alpha\Omega$  脂肪酸膳食、保持湿度>40–50%、泪小点栓以及自体血清滴眼液都是有益的辅助治疗方法[237]。在手术前治疗眼红斑痤疮（例如人工挤压、多西环素、阿奇霉素）和睑缘炎（清洁睑缘，抗生素）等相关疾病也很重要。总而言之，手术或任何再次手术后干眼病的治疗应当至少持续 6-8 个月，直至神经营养因素去除[238]。很多没有干眼病症状和体征的患者在 LASIK 或 PRK 手术后会产生一过性干眼病，可能是因为手术对神经营养的影响[206,231,238]。再次手术常常和干眼病症状和体征复发相关，应当根据疾病的严重程度，给予环孢素 A 和不含防腐剂的人工泪液及凝胶优化治疗，也可以考虑泪小点栓和自体血清滴眼液治疗[206,231,238]。

#### 4.4.2 白内障手术

**4.4.2.1 患病率和发病率。**大部分接受白内障手术的为老年患者，其手术前干眼病的发病率更高[16]。研究表明白内障手术能够单独一过性引起或加重干眼病[239–244]。研究表明不复杂的超声乳化手术后干眼病症状的加重持续约 3 个月[240–242,245,246]，然而，OSDI 中评估的手术后使用不含防腐剂的药物，人工泪液或局部环孢素 A 的患者干眼病症状加重持续时间可能更短[240]。大部分的研究显示白内障手术后的 TBUT 缩短和眼表着染增加的缓解时间约为 3 个月或更长[240,242,245,247]。一些研究[246]显示了泪液分泌试验 I 评分[248,249]或泪河高度的微小改变，但是其它的研究发现了具有统计学差异的泪液体积改变，在 2-3 个月缓解[240,242,245,247]。与非糖尿病患者相比较，接受白内障手术的糖尿病患者似乎更容易发生干眼病，一般来说其眼部症状和泪膜稳定性恶化的时间更长[250,251]。白内障手术似乎还与睑板腺功能（可表达性）的不良改变有关，与结构无关（采用睑板腺成像观察）[246]。

**4.4.2.2 机制。**白内障手术源性干眼病的病理生理机制是多因素的，包括局部麻醉药物的使用和暴露干燥、可能的手术显微镜来源的光毒性、神经切断、炎症反应因子水平升高、杯状细胞丢失和 MGD[252]。研究表明，囊内（ICCE）或囊外（ECCE）摘除术造成的角膜去神经支配能够持续长达 2 年[253]，而超声乳化手术后持续 3 个月[241]。颞侧角膜切口使中央和颞侧的角膜敏感性下降，但是 2.8mm 切口[241]在术后 1 个月内恢复到基线水平，4.1mm 切口在术后 3 个月内恢复到基线水平[254]，TBUT 也有相似的颞侧改变。白内障角膜切口和角膜缘松解切口相关的角膜去神经支配导致正常眨眼和泪液分泌反射功能的破坏，并可能导致角膜上皮的损伤[245]。

白内障手术的手术创伤与氧自由基、蛋白水解酶

[255,256]、前列腺素、白三烯和炎性细胞因子[245]相关，这可能影响角膜的敏感性、增加炎症反应、造成泪膜不稳定[245]。值得注意的是，在简单的白内障手术后结膜杯状细胞密度显著降低，在手术后 3 个月时仍未恢复至基线水平[241,242,245]。杯状细胞丢失程度和相关的结膜细胞鳞状上皮化生与在手术室的时间[241]和暴露于手术显微镜光的时间长短有关[245]。白内障手术必然造成的手术创伤会产生无氧基、蛋白水解酶[255,256]、前列腺素、白三烯和炎性细胞因子[245]，影响角膜敏感性，增加炎症，导致泪膜不稳定[245]。值得注意的是研究观察到在无并发症白内障术后结膜杯状细胞密度明显减少，术后 3 个月结膜杯状细胞密度仍未恢复基线水平[241,242,245]。杯状细胞的减少程度和结膜上皮细胞鳞状化生与手术时间[241]及其暴露在手术显微镜光线中的时间长度[245]有关。

开睑器的使用可能在白内障术后早期恢复过程中加重干眼病的体征和症状，但是在术后 1 个月时没有差异[257]。同样的，深的和更长的角膜切口与更严重的体征和症状相关，而切口位置或形状的影响似乎很小[239]。飞秒激光辅助的白内障手术（Femtosecond laser-assisted cataract surgery, FLACS）似乎比传统的超声乳化白内障手术造成的荧光素着染和初发干眼病症状更多，然而两种形式的白内障手术都能够引起 TBUT 和泪液分泌试验 I 值降低，在手术后 1 周影响最大，在手术后 1 个月仍未恢复基线水平[258]。

**4.4.2.3 治疗建议。**即使是在没有 DED 时，OSD 也应当在白内障手术前治疗，以达到最佳的眼生物测量从而获得最优的 IOL 度数计算，同时使白内障手术后的并发症和不适主诉最少[259]。应当采用清洁睑缘、人工挤压以及具有抗炎效果的口服或局部抗生素（例如，多西环素）合理治疗眼红斑痤疮和睑缘炎等相关眼部病症[255,256]；但是，应当避免在手术后立即或手术后短时间内进行清洁睑缘治疗，以降低感染性并发症的风险。局部使用玻璃酸钠和羧甲基纤维素等人工泪液能够改善术后的 TBUT、角膜着染和干眼病症状[260,261]。3%的地喹酚局部滴眼液能够进一步改善术后 12 周的 TBUT、角膜着染、高阶像差和泪液分泌试验 I 检查结果[262]。在白内障手术后，与单独使用人工泪液相比较，局部使用 0.05%的环孢素可能也能够改善 DED 的体征和症状[249,263,264]。

#### 4.4.3 眼睑手术

**4.4.3.1 发病率和患病率。**眼睑手术导致的 DED 发生或术前干眼病加重[265–269]虽然常见但是诊断不足[270]。Prischmann 等发现在 892 位接受眼睑整形手术（皮肤、眼轮匝肌和/或眶脂肪切除）的患者中有 26.5%具有 DED[271]。Saadat 等的一项回顾性研究中，60 位术前患有 DED 的患者中有 5 位在眼睑整形手术后 DED 加重[267]。眼睑整形手术后干眼病症状的危险因素包括贝尔现象、LASIK 手术史、同时行上眼睑和下眼睑整形手术、皮肤瓣眼睑整形手术、采用激素替代疗法、术前巩膜暴露和术后突眼[271,272]。在上睑下垂手术后，正常泪液功能[273–279]和干眼病[280–286]均有报道。

**4.4.3.2 机制。**眼睑、泪膜和眼表之间紧密的相互作用形成的有效润滑作用容易受到手术相关改变的影响

[266,270,287–289]。因此，必须详尽了解眼睑复杂的解剖结构和功能以避免不必要的损伤，确保术后泪膜功能正常[269,290,291]。眼睑手术能够显著影响眼睑的闭合或位置[288,292,293]。暴露后继发症状，导致泪液蒸发速率加快和眼表干燥，尤其是在贝尔现象差的时候[291,294]。在有突眼、巩膜露白或睑外翻时，眼睑闭合功能障碍的原因容易诊断[290,295]。术后眼睑闭合不佳是由于皮肤和/或肌肉不足（前层）或中和后层（眶隔、眼睑退缩肌、结膜）内瘢痕改变继发的眼睑僵硬造成[290,291]。眼睑功能异常可能也与结膜水肿的出现和持续相关，因此增加了角膜和结膜暴露的时间[288,296,297]。外眦功能异常和/或裂开是另一种症状性眼睑闭合异常疾病的原因和忽视的眼睑整形术后并发症[288,295]。

尽管一项包括 16 位患者的研究显示眼睑整形手术后眼睑运动并无显著受损[298]，但是其他的研究者发现眼轮匝肌部分切除损伤神经术后眼睑闭合缓慢[299]，眨眼反射不全[269]和眨眼频率[268]下降。眨眼的改变可能使睑板腺的脂质分泌减少[41,300,301]，泪膜的机械分布差以及伴随眼表碎屑去除的泪液排出减少[272,302]。在上睑下垂手术后，增宽的睑裂伴随更多的眼表暴露，眼睑运动幅度增加引起泪泵效率增加，眼表感觉的改变影响眨眼反射，使患者易于患干眼病或使其干眼病加重[281,282,285,303]。

Fasanella-Servat 上睑下垂矫正手术包括睑板切除，造成睑板腺的丢失[284,304]。睑板腺成像证实，采用改良的 Hughes 睑板结膜瓣进行肿物切除和眼睑重建造成下睑切除区域睑板腺的完全丢失，以及上睑睑板结膜瓣的腺体丢失[305]。手术中可能出现损伤，尤其是脱垂的泪腺[290,291]，在接受眼睑整形手术的患者中发生率约为 60%[306]，在有多次眼睑手术史的患者中最常见[307,308]。美容的外眦整形手术可能通过结膜组织外翻或直接损伤泪小管而导致正常泪小点外移，导致瘘管形成和泪道功能障碍[307,309]。在经结膜切口的上睑下垂手术中，对杯状细胞和副泪腺的损伤可能影响泪液的质量和数量；在经皮肤切口的上睑下垂手术中的其它机制包括泪小管变形，尤其是那些源自睑叶的[280,285]。

**4.4.3.3 治疗建议。**任何的眼表问题，例如 DED 和睑缘炎都应当在手术前解决[269,310]；在手术后，治愈疗法通常包括两步：第一步传统的药物治疗和第二步手术治疗。

眼睑手术后继发 DED 的药物治疗在夜间采用人工泪液和润滑剂[268,270,272,297,311]。建议使用不含防腐剂的产品[269]。药物治疗选择还包括局部使用激素和环孢素 A[268,272,310]。在治疗失败的病例中可以考虑泪小点封闭[272]。围手术期静脉输入全身糖皮质激素可能也能够减轻术后的炎症反应[268,288]。结膜水肿的治疗可以采用冷敷、头高位、按摩、超润滑和眼垫遮盖[296,312]。长期的结膜水肿需要处方糖皮质激素滴眼液、局部苯肾上腺素和逐步减量的全身糖皮质激素[288,290,311,312]。突眼和轻度下睑退缩的

保守治疗方法包括局部糖皮质激素药膏按摩和垂直眼睑牵拉，以及肌肉功能重塑[269,272,296,313]。

更加持续的症状可能需要手术处理，例如眼睑缝合术和下睑复位术包括眦部韧带固定和外眦重建[268,269,295,309,312]。手术治疗还包括眼睑瘢痕松解和皮肤移植[269,296,297,313]。

#### 4.4.4 其它的手术

**4.4.4.1 特定的手术。**其它的眼部手术能够引起干眼病。

**4.4.4.1.1 角膜移植术。**角膜上皮异常在手术后早期常见；在一项小型研究中，浅层点状角膜炎（superficial punctate keratitis, SPK）、上皮缺损和丝状角膜病变的患者比例分别为 63%、75%和 14%[314]。预先存在的干眼病和睑缘炎是角膜移植术后上皮并发症发生的受体相关危险因素[314,315]。

在接受穿透性角膜移植手术的 20 位患者中，术后中央角膜敏感度下降并于 12 个月后恢复至接近正常水平，但是没有发现上皮下神经[316]。角膜移植手术后第 3 和第 12 个月 TBUT 明显缩短，但是术前和术后的酚红试验检查结果没有显著差异。在 151 例穿透性角膜移植术后的患者中，34 位患有 MGD，16 位同时患有 MGD 和 ADDE，23 位患有 ADDE[317]。然而，缺乏大型的流行病学研究。Huang 等分析了 13 位 18-32 岁圆锥角膜板层角膜移植术后患者（13 只眼）[318]。手术后，泪液分泌试验 I 检查结果升高，2 个月后降低，而 TBUT 始终缩短 50%，角膜着染增加。术后用药含有 BAK 防腐剂，上皮病变和眼部炎症被认为是角膜上皮水合黏蛋白减少，泪液分泌试验 I 结果下降和 TBUT 结果缩短，以及角膜着染增加的可能原因。作者认为开始阶段的泪液分泌试验 I 升高可能是由于继发于缝线和角膜伤口愈合刺激的反射性泪腺分泌。

**4.4.4.1.2 结膜手术。**结膜组织是眼表的重要组成部分，在眼前泪膜的保持中起重要作用。正常的结膜对眼前泪膜的功能正常很重要，并参与泪膜的形成。结膜手术，尤其是大部分结膜切除如在切除较大的眼表肿物时，可能导致医源性 DED。同样的，在眼表干细胞移植时，去除了相当大部分的表面上皮并采用角膜缘外植体、培养的结膜或角膜缘上皮，即培养口腔黏膜上皮移植（Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation, COMET）或近期的单纯角膜缘上皮移植（Simple Limbal Epithelial Transplantation, SLET）进行重建[319]。然而，没有关于这些手术方式对眼前泪膜影响的研究。

一些研究探讨了翼状胬肉和泪膜功能改变之间的关系[320,321]。近期的一项研究证实了泪液高渗透性和异常的泪膜功能与翼状胬肉相关[320]。翼状胬肉切除改善泪液渗透压和泪膜功能；但是，翼状胬肉复发能够使渗透压恶化[320]。另外一项研究认为翼状胬肉与 DED 关系紧密，尽管目前尚不清楚哪种疾病是病因[322]。在局部泪液替代治疗无效的患者中，结膜松弛手术能够改善 DED 的体征和症状[323]。



**4.4.4.1.3 青光眼手术。**青光眼手术，特别是 MMC 的使用，与 OSD 的风险增加相关[324]。滤过泡大小和结膜瓣的位置（角膜缘为基底对比穹隆为基底）与干眼病的出现无关[325,326]。对于单独使用局部抗青光眼药物控制不佳的患眼，小梁切除手术是重要的手术治疗方式。然而，它对眼表的作用是多因素和复杂的[324,327]。尽管伴随着预防瘢痕形成的 MMC 和 5-氟尿嘧啶（5-fluorouracil,5-FU）等抗代谢药物的使用，小梁切除手术的成功率大大改善，但是该手术往往造成泪膜异常、眼表并发症、医源性角膜缘干细胞缺乏和内皮损伤[328–337]。Lam 等观察了接受小梁切除联合 MMC 或 5-FU 手术的 12 位患者的 15 只患眼，结果显示所有的患者都发生了干眼病症状，症状出现的平均时间为 13.5 个月；另外，在接受干眼病治疗后，46.7% 的患眼视力得到改善[324]。

在青光眼患者中，这些术中的 OSD 危险因素持续暴露于局部青光眼药物和防腐剂而进一步加重，后者使存活的结膜和角膜上皮细胞比例显著降低（详见 4.2 章节）[338–345]。

**4.4.4.1.4 玻璃体视网膜手术。**尽管在临床上角膜并发症很常见，但是只有少数的研究提到了后节手术后 DED[346,347]。然而，干眼病在玻璃体视网膜手术后比较常见。在 140 例接受玻璃体视网膜手术的患者中，近距离放射治疗或质子束照射，63% 的患者主诉干眼病症状，表现有显著地 TBUT 缩短，但是泪液体积与对照组相似[347]。值得注意的眼表表现包括结膜上皮分层增加，PAS-和 MUC5AC-阳性的杯状细胞减少以及结膜上皮和基质内 MUC1、共结合蛋白聚糖-1 和 TN-C 表达分布的改变[347]。

在玻璃体切除手术中，结膜和巩膜结构被类似于小梁切除术的角膜缘球结膜环状切开术以及玻璃体腔内注药、套管和/或放射治疗所破坏[347,348]。另外，DED 是糖尿病患者的常见并发症，发生率高达 50–60%[8,16,349–351]。因此，在糖尿病患者的玻璃体切除手术中常常观察到术中角膜上皮水肿，角膜和结膜伤口愈合延迟，内皮细胞损伤，甚至晚期角膜内皮失代偿[346,352–356]，进一步由暴露于具有眼毒性的聚维酮碘消毒剂[357]和上皮清创而加重[358–360]。

需要玻璃体切除手术治疗的不愈性黄斑囊样水肿（cystoid macular edema ,CME）患者常常暴露于长期使用的局部 NSAIDs 类药物，作为最初的治疗方式，眼部毒性副作用包括结膜充血、角膜麻痹、角膜炎，少数情况下发生角膜溃疡和全层角膜溶解（详见 4.2）[361–363]。

**4.4.4.1.5 斜视手术。**在斜视手术中，斜视手术后并发的巩膜脱水、坏死和巩膜凹陷形成导致 DED 和 OSD 的发生[364]。Li 等研究了 60 位接受角膜缘切口方式和 60 位接受穹隆切口方式的斜视手术矫正外斜视的患者[363]。角膜缘切口方式组在手术后的第 1、2 和 4 周时，OSDI 评分增加，TBUT 缩短，而穹隆切口方

式组仅在手术后的第 1 和第 2 周有相似的改变。两组中均未出现角膜敏感性或泪液分泌试验评分的改变。角膜缘切口的促发因素包括角膜去神经支配，尤其是鼻侧和颞侧象限、眼表的手术操作，泪膜炎症反应因子的增加，局部麻醉药、滴眼液以及防腐剂的使用[365]。如果有造成斜视的潜在眼部或眼眶外伤，则可能并发有颅神经功能异常和/或由机械力量造成的相关结膜损伤[366]。尽管抗代谢类药物具有很强的眼表毒性[328–337]，但是它们仍被用于减少斜视手术后手术肌肉表面肥厚结膜瘢痕的形成，减少手术后粘连及肉芽肿的形成[367]。

**4.4.4.1.6 角膜基质环植入术。**角膜基质环植入术是将聚甲基丙烯酸甲酯（polymethyl methacrylate,PMMA）环植入角膜周边基质中，用于治疗低度近视、圆锥角膜和 LASIK 术后角膜扩张[368–370]。该手术优于常用屈光手术的方面，包括保留视轴，中央角膜混浊或瘢痕的风险最小，不去除角膜组织。Kessler 等发现角膜基质环植入术后的患者出现短暂的干眼病，泪膜在 1 周之内恢复[371]。

**4.4.4.2 机制。**眼部手术导致干眼病的机制包括：干扰结膜、眼睑和角膜的正常结构或功能-对正常眼部结构的手术干扰和角膜缘的微创伤导致结膜表面不规则，由于大滤过泡形成导致的滤过泡感觉缺失，小梁切除手术造成的凹陷形成[324,327]、玻璃体腔注射、套管针放置、去上皮、玻璃体视网膜手术干预的放射治疗[348,358–360]和斜视手术造成的巩膜脱水、坏死和巩膜凹陷形成[364]；眼表的手术操作造成杯状细胞缺失以及角膜上皮表面和角巩膜缘正常稳态的破坏，角膜缘干细胞缺失以及长时间频繁使用开睑器造成的眼睑正常解剖结构的破坏[324,331,372–374]；由于手术操作、MMP 表达增加和糖尿病[376–379]造成角膜去神经支配[375]，尤其是在鼻侧和颞侧象限采用角膜缘切口时[365]；MMC 和 5-FU 等局部抗代谢药物的使用，两者的靶点均为活跃复制的角膜巩膜缘细胞，从而造成角膜上皮更新不足[330–334]；由于对结膜的手术操作，暴露于抗纤维化药物和暴露于局部麻醉药、局部 NSAID 类药物、青光眼药物和聚维酮碘消毒剂等眼毒性药物所共同导致促进炎症反应的结膜反应（例如上皮巨噬细胞、淋巴细胞、肥大细胞和成纤维细胞[324,327,380]；由于角膜去神经支配，长期使用眼毒性药物和应用抗纤维化药物导致上皮厚度降低[381–383]；长期暴露于术前和术后局部青光眼药物、防腐剂和局部 NSAID 类药物造成结膜上皮/杯状细胞毒性，导致结膜上皮和杯状细胞损伤（详见 4.2 章节）[114,324,327,342–345,361–363,384–386]。所有上述因素共同作用外加患者本身的基线 OSD 和 DED 状态[2,8,16]，故眼表的术前和术后健康对手术的最终结果至关重要。

**4.4.4.3 治疗建议。**同术前和术后安排一样，手术前的干眼病筛查和治疗至关重要[387–389]。在易感眼中，严格应用术前积极的局部润滑，口服和局部抗炎药物并可以使用泪小点栓。对于严重的 DED 状态，应当考虑自体血清泪液和改善疾病的手术，例如热力学脉动（Lipiflow®；TearScience）[390]和强脉冲光治疗（目前在一种经 FDA 批准设备的超说明书使用）[391]。

术中使眼表损伤最小化的策略包括轻柔操作、在结膜环状切开后保留结膜结构、确保伤口闭合、使用最小的热烧灼[364]、缩短手术时间以避免角膜暴露时间过长、使用角膜光盾、频繁滴用平衡盐溶液。

对于患有 OSD 的青光眼患者，应当考虑早期或更加积极地进行激光小梁切除术的可能性，以减少眼表长期暴露于局部降眼压药物中。如有需要，应当选择不含防腐剂或防腐剂替代物的药物。同时使用已知具有眼表副作用的药物均应当引起谨慎[342–345,392]。

对于玻璃体切除术，使用 25-G 和 27-G 经结膜无缝线巩膜穿刺将会创伤更小，不需要缝线关闭伤口，减少细胞因子导致的炎症反应，伤口愈合可能更快，因此优于传统的 20-G 和 23-G 缝线方式。应当使用非接触的而不是接触的双目间接检眼镜系统，以降低去上皮的概率[358–360]。另外，建议所有的器械在通过套管针进出时小心操作，降低反复进出造成的组织损伤[348,393–395]。

对于糖尿病患者，应当在手术前严格控制血糖，如果可能应当避免去上皮。如果施行了去上皮操作，术后使用角膜绷带镜促进上皮愈合[396]。

使暴露于抗代谢药物的可能性最小化很重要，当必须使用该药物时，避免接触角膜缘干细胞。未来的研究方向包括发明可生物降解的药物传递装置[397–400]以及预防瘢痕形成的更安全方式。羊膜[401–403]、柔红霉素[404–406]、米托蒽醌[407]、MMP 抑制剂[408,409]和其它的诸如树枝状大分子和蛋白多糖的小分子抑制剂，以及 Rho 相关蛋白激酶（Rho-associated protein kinase, ROCK）抑制剂均在这方面有前景[410,411]。

在这一领域的创新还包括眼富血小板血浆（E-PRP）治疗干眼病[410]和 P 物质联合胰岛素样生长因子-1 混合滴眼液治疗神经营养性角膜炎。局部瑞巴派特能够增加玻璃体切除术后的杯状细胞数量[412,413]、醛糖还原酶抑制剂[414]和 MMP-10 抑制剂[413]加速角膜伤口愈合。

## 4.5 操作

### 4.5.1 肉毒杆菌毒素

肉毒杆菌毒素（BTX）是由肉毒杆菌产生的厌氧、革兰阳性细菌，它能够在神经肌肉突触的胆碱能神经末梢阻滞乙酰胆碱的释放[431]并阻滞汗腺[432]、泪腺[433]和涎腺[434]的自主胆碱能神经纤维。BTX 有多种血清型（A-G），临床使用的商品包括 A 型和 B

型[435]。眼周注射 BTX 已经成为眼睑痉挛和半侧面部痉挛患者的一线治疗方法[435–441]。眼科的适应症还包括针对持续上皮缺损或溃疡的保护性上睑下垂[442,443]、甲状腺相关性眼病的眼睑退缩[444]、睑内翻[445,446]、斜视、外展神经麻痹[447]、眼球震颤、味觉性流泪[433,448]、上方边缘性角膜结膜炎[449]、难治性丝状角膜炎[450]和干眼病[451–455]。另外，现在眼周注射 BTX 还广泛应用于面部年轻化美容操作中，以减少外侧眼周皱纹（鱼尾纹）、内侧鼻皱纹和眉间除皱[456,457]。

一项包括 109 位眼睑痉挛患者的随机、安慰剂对照、双盲、单剂量试验结果显示 18.9% 的患者在注射高纯度肉毒杆菌神经毒素 A 后有干眼病症状[458]。在回顾性研究中，症状性干眼病发生于 0.5–7.5% 的 BTX 注射后患者[438,459]。BTX-A 注射至外眦区域麻痹矫正鱼尾纹能够导致 1–5% 的患者[104]发生不同程度的干眼病[460,461]。

BTX 治疗后发生干眼病的可能机制是眼轮匝肌力量减弱，导致肌张力和眨眼频率减弱，延缓了泪液的清除，使毒素渗透至泪腺和睑板腺，降低其分泌功能[461]。在经过肉毒素治疗的眼睑痉挛患者中，高达 64% 的患者有眼轮匝肌的减弱[437,438,462]导致的眨眼功能不佳和眼睑闭合不全（突眼）[441,463]；眨眼障碍导致角膜暴露和干燥，常常与表层角膜病变、畏光和溢泪相关[435,437,438,441]。BTX 引起眼轮匝肌的内侧睑板前纤维麻痹，导致泪道引流通路管壁周围缺乏收缩力，以及眨眼过程中泪小点同位减弱，从而减少泪液外流[437,451,460]；结果，BTX 注射后泪液清除延迟[464]伴泪河蓄积可能为微生物的生长和炎症反应产物的聚积提供了适宜的环境，导致结膜炎和干眼病[302,465,466]。然而，内眦注射能够减少眨眼引起的泪液清除，延长眼表的泪液润滑[451,452]；这有助于 DED 的治疗[103,104,451–454,467]，改善泪液分泌试验检查评分或 TBUT 测量值[453,454,464,468]并改善干眼病症状[451,452,464,468]。BTX 注射还能够破坏自主胆碱能传递并抑制泪腺的分泌功能[448,469]；因此，它仍被用于治疗病理性流泪相关的疾病[433,468,470,471]。

BTX 化学去神经麻痹眼轮匝肌和 Riolan 肌，降低睑板腺分泌传输的驱动力[461]。BTX 还能够渗透至周围的睑板腺。因为研究表明睑板腺具有副交感神经支配[472]，所以很明显睑脂分泌能够被阻滞，导致注射后脂质缺乏和泪膜不稳定[461]。

文献中关于 BTX-A 眼周组织注射后泪液分泌试验检查测量的泪液量没有一致性结论；一些研究报道泪液量增加[453]，而其它的研究报道泪液量减少[103,460,461]，还有其它的研究报道泪液量没有改变[455,468,473–475]。泪液功能参数改变的差异可能是由于 BTX 注射采用的方法不同，例如注射的次数和部位（眶隔前、睑板前、内侧、外侧、皮下、肌内）以及 BTX 的不同剂量和稀释倍数[103,439,476,477]。

拟行 BTX 治疗的患者, 尤其是外眦除皱等美容目的操作, 应当被告知可能的干眼病并发症[461,475]。因为眼睑痉挛的患者常常患有干眼病[463,473], 而症状性干眼病是最常见的副作用[438], 可能使用人工泪液辅助 BTX 注射治疗是明智的。在一个 BTX 继发干眼病的大鼠模型中, 局部使用环孢素 A 和他克莫司滴眼液等免疫抑制剂有一定的治疗效果[478,479]。建议在眼周 BTX 注射前行干扰试验, 检查眼轮匝肌的不良张力和收缩性以及由眦部韧带拉长引起的眼睑松弛[104]。保持毒素低水平有助于减少由注射部位的不可控性渗透[435,480]。持续并发干眼病经过 12 个月的药物治疗无反应者有必要进行手术治疗, 例如外侧肌肉成形术[104]。

#### 4.5.2 角膜交联

角膜胶原交联 (Corneal collagen crosslinking, CXL) 是一种通过紫外线 A (UVA) 和光敏剂核黄素反应增强角膜化学键的治疗方法。研究表明它能够减缓或阻止圆锥角膜等的角膜扩张[481,482]。CXL 的超说明书适应症包括治疗感染性角膜炎, 角膜水肿和角膜溶解。经典的 CXL 技术 (Dresden 方法) 包括去上皮, 应用 0.1% 的核黄素溶液 30 分钟后进行 UVA 照射 30 分钟, UVA 的波长为 370 nm, 能量为 3 mW/cm<sup>2</sup> (5.4 J/cm<sup>2</sup>) [481]。近期, 超速 CXL 设备使眼科医生能够在更短的时间内达到 Dresden 方法相同的效果[483,484]。另外, CXL 也能够使用在不去上皮的角膜中, 该技术称为留上皮技术。共焦显微镜成像显示留上皮技术比标准方法引起的凋亡至少降低 1/3[485]。然而, 这种技术的效率也比标准方法低[486-494]。

圆锥角膜的角膜中有一些中央基质神经、上皮下神经和末梢的改变[495], 造成角膜支配、感觉和基底上皮细胞密度的降低[496]。研究表明 CXL 能够影响角膜基质和角膜上皮神经[497-504]。临床研究表明 CXL 治疗后的 4-5 年角膜基质形态保持稳定[505-509]。CXL 治疗后上皮下神经再生出现于治疗后的第 1 年中[497,498,502-504]。然而, 这段时间以后, 没有研究表明角膜神经支配是否达到平衡或继续再生, 或者 CXL 治疗后神经密度是否在长期得到改善[496,510-513]。但是, 研究随访长达 24 个月前接受过 CXL 治疗的患者, 没有发现泪膜的临床改变[502,514], 或细胞因子、趋化因子、金属蛋白酶及其抑制剂或生长因子的蛋白数量水平改变[515]。

#### 4.5.3 美容操作

增加“眼部美丽”并逆转衰老标志的渴望引起了一些眼部美容操作的发生发展[516]。鉴于其应用越来越广泛, 关于其并发症的证据也越来越多。

**4.5.3.1 眼妆。**一些色素性美容产品, 例如粉末状眼影、眼线笔和睫毛膏, 可能在使用多年后积聚在泪道系统和结膜内, 但使用后立即出现眼部不适最常见。在使用后短期即可出现泪膜及其稳定性的改变。另外, 预防皮肤衰老的霜常常用于眼周, 其配方中的维甲酸能够对睑板腺功能产生不良影响, 可能是干眼病的促发因素[517]。在一组 1360 位女性调查者中, 83% 的人

经常使用眼部化妆品 (≥每周 3 次), 睫毛膏是最长使用的。53% 的人经常使用至少 3 种不同的美容产品。化妆品使用者的 OSDI 评分与不适用化妆品者相似, 但是当不适用化妆品时感觉舒适度更高[518]。Goto 等[519]在一组 75 位女性的化妆品中加入等量的羧甲基纤维素凝胶和 10% 的荧光素; 产品用于内眼线 (96%) 时的眼表转移率和荧光素强度高于用于睫毛根部 (20%) 和外眼线 (12%)。当将产品用于眼睑和睫毛时, 产品的配方非常重要。创造时尚眼部化妆品的愿望必须要和安全性考虑以及标准相平衡[104]。如果发生了副作用, 应当停用产品或其它的眼部操作并给予适宜的治疗[520]。

**4.5.3.2 睫毛生长。**睫毛除了具有保护功能[521], 还是美容魅力的来源[522]。然而, 睫毛美容操作造成的并发症导致眼科就诊的人数逐步增加[520,523]。贝美前列素是一种合成的前列腺素结构类似物, 最初在 2001 年由美国食品和药物管理局 (FDA) 批准为卢美根® (眼力健公司 Irvine, CA) [524], 用于治疗青光眼, 然后在 2008 年被批准为拉提斯® (眼力健公司 Irvine, CA) [525], 用于增加少毛症患者的睫毛长度、厚度和颜色[526-530]。近期该产品的应用越来越多, 包括用于化疗引起的毛发稀少和头皮脱发[531,532]。可能的副作用包括干眼病、眼部刺激和瘙痒[523], 结膜充血[533], 眼周皮肤色素加深[534], 单纯疱疹病毒性角膜炎[528,535]和葡萄膜炎[536-538]。其它的结膜美容操作包括睫毛增长液的使用[520]、睫毛种植[539]、染色剂[540-542]和睫毛夹[543-545]的使用, 常常引起过敏性眼睑结膜炎症和皮炎。在具有严重干眼病高风险的易感眼或有葡萄膜炎或单纯疱疹病毒病史者, 应当避免局部使用贝美前列素[536-538]。

**4.5.3.3 填充物。**使用面部填充物所引起的干眼病症状和体证明显少于肉毒素, 只有少见的病例出现面神经麻痹, 间接导致角膜暴露[546,547]。相反, 填充物被用于治疗眼睑错位, 眼睑退缩和瘢痕性睑外翻等降低泪膜稳定性并导致干眼病的情况[548-550]。

**4.5.3.4 结膜美白。**眼美白整形手术在 2013 年起源于韩国, 局部结膜切除治疗结膜充血, 在美国一个相类似的手术 I-BRITE® (Boxer Wachler 视觉研究所, 美国加州贝弗利山庄) 是有很大争议的话题, 因为并发症的严重程度和发生率高达 82.9%[551-554]。术后并发症包括慢性泪液功能异常综合征、结膜上皮缺损、眼充血、纤维血管增殖、钙沉积, 甚至更严重的青光眼、角膜炎、角膜缘干细胞缺乏和坏死性巩膜炎[551-554]。对于结膜美白手术, 在施行合适的治疗前一定要确定排除自身免疫和感染病因[551-555]。

**4.5.3.5 纹身。**研究表明眼睑纹身能够缩短 TBUT, 增加荧光素着染, 并引起睑板腺丢失和其它的急性和慢性结膜炎症反应[556,557]。结膜、巩膜和角膜的眼部纹身导致的眼部反应和干眼病状态比眼睑纹身更加严重[558-560]。应当注意的是当将类似于去除皮肤上不想要的纹身的方法用于结膜或巩膜时, 可能导致的坏处多于好处, 必须谨慎操作[555,561,562]。

**4.5.3.6 饰品/打洞。**打洞一直以来是自我表达的流行方式。在眉毛和眼睑打洞的病例中，并发症包括过敏性皮炎，坏死以及眶隔前和眼眶蜂窝织炎。饰品眼是眼外植入体的一种形式，包括在眼的表层睑裂间结膜内植入小片铂金饰品，理论上会产生眼表并发症，虽然目前尚无报道[563–565]。

#### 4.5.4 间接操作

**4.5.4.1 正压无创通气。**无创通气即无需插管或外科手术气道的呼吸支持通气模式。无创通气被用于急诊和重症监护病房的儿童和成人气道疾病治疗中，它在中度至重度睡眠呼吸暂停综合征（obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS）的治疗中越来越流行[566]。正压无创通气包括持续正气道压力（continuous positive airway pressure, CPAP）和双向正压气道压力。通过围绕头部的系带将面罩固定，患者常常会抱怨面罩会泄露空气至眼表面并刺激周围的皮肤[566]。有少数的研究报道了 OSAHS 患者短期 CPAP 治疗对眼表的副作用。Hayirci 等[567]发现在 CPAP 治疗后泪液分泌试验升高，TBUT 缩短，这可以由它的刺激特性解释。另一方面，Kadyan 等[568]发现经过 CPAP 治疗的 OSAHS 患者的 TBUT 延长。Acar 等在接受了 18 个月恰当 CPAP 治疗的 OSAHS 和软眼综合征患者中发现了相似的结论[569]。作者还发现这些患者的角膜着染评分显著降低、OSDI 降低，因为近视眼综合征的临床改善伴随有眼表稳定性的增加。CPAP 治疗使医生注意相关的眼表问题[567]。对于已患有 OSD 的患者，应当考虑更加复杂的 CPAP 设备或替代治疗方法，并使用局部润滑剂[567]。

**4.5.4.2 放射治疗 (RTx)。**DED 与头部和颈部癌症[570,571]以及甲状腺相关眼病[572,573]的放射治疗 (RTx) 相关。根据 RTx 的类型、部位和剂量发生率不同[571]。根据 Bhandare 等的研究，直接应用于原发的颅外头颈部肿瘤的可能引起正常组织并发症的 34 和 38 灰度单位 RTx 分别对应 5% 和 10% 的 DED 发病率[571]。

RTx 治疗作用的机制之一是氧化应激[574]，这也是在炎症反应和内分泌疾病中干眼病理生理的重要因素[575]。2013 年，Rocha 等在 RTx 引起唾液和泪液功能异常的大鼠研究模型中发现眼表改变和泪液分泌减少[576]；这一模型包括 DED 和口干，50% 发生泪液分泌减少。另外，它们还发现 RTx 组的体重和泪腺重量在治疗后 50 天均未回复至正常水平。

RTx 源性干眼病的治疗包括局部使用人工泪液、自体血清和免疫调节剂[577]。Hoehn 等发现局部使用 0.05% 的环孢素乳剂每日两次仅能够改善 27% 儿童的

放射相关干眼病[577]。其它可能的治疗方法包括新的治疗手段，例如使用治疗性角膜接触镜以及手术治疗[577]。Rocha 等发现 RTx 治疗前的基因治疗联合具有抗氧化应激作用的促红细胞生长素能够保护角膜上皮并使泪腺功能部分恢复，需要进一步对使用这种方法治疗该疾病进行研究[576]。

#### 4.6 非眼科病症

##### 4.6.1 移植物抗宿主疾病 (Graft versus Host Disease, GVHD)

移植物抗宿主疾病 (GVHD) 是人白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 配对，(相关或不相关) 异体造血干细胞移植后病态的常见原因。异体造血干细胞移植是恶性和良性血液疾病的治疗方法。临床医生的挑战是在保持移植物抗白血病效应的同时抑制 GVHD。GVHD 由供体来源的 T 细胞 (CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup>) 识别受体抗原 (微小组织相容性 (MiHA) 抗原) 所介导[415]，它的发生率范围为 10% 至 90% 的患者[416]。根据供体组织来源、潜在病因、年龄、不匹配程度、女性供体男性受体、种族偏好、疱疹暴露史和抗生素肠道净化不同，GVHD 的发生率不同[417–420]。疾病表现的主要终极靶器官是胃肠道 (GI) 系统、肝脏、肺表面、口腔粘膜和眼睛[416]。

眼 GVHD 发生在急性和慢性 GVHD 中，影响 40%–60% 的移植手术患者[421,422]，然而眼部并发症发生于 60%–90% 的移植受体[423]。眼 GVHD 主要通过继发炎症反应影响眼表，也影响泪腺/睑板腺导致腺体纤维化[424]。

在急性阶段，患者可能表现为结膜充血，进而可能发展为伴有角膜上皮脱落的假膜性结膜炎[423]。在慢性眼 GVHD 中，患者表现干眼病症状，烧灼感、流泪、疼痛、红和异物感。可能出现眼内受累，导致视力损伤[425]。临床上，患者的体征有瘢痕性结膜改变，伴有眼睑瘢痕和眼睑错位 (睑内翻，睑外翻)。

干眼病是 GVHD 眼并发症的最常见形式，发生于 69%–77% 的患者中[423]，尤其是慢性形式[426]。危险因素包括化疗药物的眼毒性，继发于全身放射和免疫抑制治疗的睑板腺破坏[426]。在造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 治疗前可能有轻度至中度 DED。Giannaccare 等发现它们的 HSCT 治疗前患者中轻度至中度 DED 的概率为 42.8%，主要与大龄、女性、血液病晚期、和自体或异体 HSCT 史相关[427]。然而，重度 DED 在 HSCT 治疗后常见，能够显著加重病情并降低生活质量[428,429]。在 110 位患者中，TBUT 缩短和泪液分泌试验检查结果降低的发生率分别为 82% 和 50%，DED 在 HSCT 治疗后的第 2 年具有加重倾向[430]。

## 5 总结和未来研究领域

医源性 DED 能够被局部或全身药物、使用 CL 以及不同的手术和非手术操作引起。正如 TFOS DEWS II 流行病学报告中所讨论的, 一些大规模的流行病学研究调查了 DED 的患病率和发病率[8,9,11,578–581]。需要更多的研究和流行病学调查去评价医源性干眼病。操作前后的合理评估以及对 DED 诊断标准的更多了解[157]将有助于解决医源性 DED 患者的医疗需求。

### 5.1 药物引起干眼病的未来研究领域

BAK 等眼用防腐剂常常被用于抗菌, 并被认为是角膜和结膜炎症的危险因素[339,582–585]。联合制剂以减少眼用防腐剂的总量可能对需要多种药物治疗的青光眼患者有帮助[586,587]。不含防腐剂的滴眼液能够减少医源性干眼病[136,588–592]。目前趋向于发明新的多剂量不含防腐剂系统, 例如 ABAK 和 COMOD 瓶, 能够改善患者的依从性[593,594]。创造更多的不含防腐剂药物, 建立药效持久的新型抗青光眼滴眼液和抗炎滴眼液联合产品是减少点药频率的可行性策略[383,587,595]。

具有抗胆碱能作用的口服药, 例如抗高血压和抗抑郁药物, 可能通过与泪腺和睑板腺上的受体相结合而减少泪液分泌[20,23,217]。常常在使用抗癌药物治疗的患者中发现点状角膜炎, 包括替吉奥 (TS-1®) [596]。预防药物的全身作用导致干眼病方面的改善将源自以发展更加高度工程化的系统性药物分子为重点的进一步研究, 从而避免作用于影响泪液生成或分泌腺体功能的受体靶点, 组织特异性更强, 以及发展局部拮抗剂对抗全身用药的副作用。需要使全身药物副作用最小化的联合用药及其剂量调整的技术进展, 以及通过药物标签和宣教改善患者和医生早期识别药物引起的干眼病[19,79]。

### 5.2 CL 源性干眼病的未来研究领域

描述 CL 相关 DED 的文献大部分依赖于研究对象主诉的“干”, 这一症状与 CL 使用期间的不适症状重叠混淆[597], 其原因是多因素的。因此, 对于那些打算研究 CL 使用者 DED 的研究者来说最基本的考虑是需要确认他们对 TFOS DEWS II 干眼病的诊断[157], 对比 CLIDE/-CLADE, 通过证实使用 CL 之前和过程中存在 DED 的症状和体征。

眼睑刷的概念[171,178]使研究者们对 CL 前部和眼表之间交界面的特性有了更多的了解[598]。然而, 研究中 CL 使用者眼睑刷染色范围与干眼病严重程度之间的关系模糊不清, 2011 年以前的报道称已经发现了两者之间的关系[159,169,178–181], 2011 年以后的报道没有发现两者之间的关系[182–185], 对眼睑刷上皮病变评估 CLID 的相关性带来疑问[171]。需要大规模、良好执行、盲法、随机和统计学验证的临床试验

去阐明这种近期发现的眼部反应的临床应用并确定其作为 CLIDE 替代标志的价值。

Dumbleton 等[599]发现在加拿大 23% 的 CL 使用者在 2008 年至 2012 年期间停用 CL。如此之大的弃用率给 CL 产业和眼保健医生带来相当大的损失, 同时也为不能继续使用他们喜欢的视力矫正方式的 CL 使用者带来不便和不悦。因为 CLIDE 是 CL 弃用的主要原因[597,599], 所以研究应当继续更加致力于这种疾病的病因, 以确定有效的治疗方法。

### 5.3 手术源性干眼病的未来领域

PRK 和 LASIK 等屈光手术过程中角膜去神经支配导致角膜敏感性下降, 这可能是由于直接的角膜神经损伤和继发的异常神经重塑造成[600], 它被认为是手术后 DED 的主要危险因素, 尽管不同类型手术的角膜神经损伤模式不同[601–604]。手术操作的最新进展, 包括 SMILE 手术, 致力于使手术过程中的角膜去神经最小化, 并降低手术后 DED 的发病率[208]。同时, 发现能够加快屈光手术后角膜神经再生的局部药物以减轻神经营养病变可能有帮助[605–611]。需要研究确定屈光手术是否能够导致一些患者的干眼病永久性加重, 或手术是否仅加重干眼病的炎症反应, 神经再生后神经营养病变恢复至基线水平[600]。还需要新的研究在屈光手术前发现早期干眼病, 以使有潜在干眼病的患者的干眼病得到妥善的提前治疗, 改善屈光手术的效果[612]。

PK 术后角膜神经感觉的损伤能够引起 DED 和持续的角膜上皮缺损, 导致角膜溃疡以及最终的移植失败[613]。为了引导角膜移植手术后神经向植片的生长, 不同种类神经营养因子的使用具有前景, 包括 P 物质、胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 和 semapholin-3A 抑制剂[411,607,614]。应当追求采用新型分子诱导角膜移植手术后神经再生的更加理想的治疗方法, 以实现角膜感觉神经的功能重塑, 不出现可能的新生血管和过多神经支配引起的高敏感性并发症, 以及发明先进的手术技巧尽可能降低操作过程中的神经损伤 [607,615]。

尽管目前透明角膜微小切口的白内障手术被认为是最有前景的手术操作之一, 研究表明大部分的患者具有 DED 引起的术后眼部不适[242,247,252]。白内障手术引发的干眼病发生时[246]有很多眼部和全身因素的改变, 包括角膜敏感性下降造成的泪膜功能异常 [254,616–618]、局部使用含有防腐剂的药物 [125,241,242]和麻醉剂[619]造成的结膜细胞丢失、炎症因子的增加[255,256]和眼睑和睑板腺的形态学变化。建立考虑到这些同时存在的病理改变的合理治疗方法可能有助于未来白内障手术后更好的临床效果[591]。



眼整形手术被认为是手术后 DED 的危险因素,包括重睑成形术、上睑下垂矫正术、眼睑肿物切除术和外眦美学重建手术[265–269]。为了更好的理解和诊断眼睑手术引发的干眼病,需要详尽研究手术前/后的眼睑运动的病理改变以及术后周边眼组织的改变,例如结膜、睑板腺和泪腺[276,282,285,309,620]。另外,需要眼整形手术医生参与的多中心大规模的流行病学研究去准确确定真实患病率、危险因素以及临床医生和患者的有效指导方法。

#### 5.4 其它能够导致干眼病的操作的未来研究领域

尽管研究表明 BTX-A 注射治疗眼睑痉挛、眶周手术后和美容矫正鱼尾纹是可能的干眼病因[103,463,475,547],但是这一操作也被用于通过减少泪液流出而治疗 DED[451]。确定 BTX-A 注射后的术后 DED 出现的预测因素以早期诊断将有助于建立治疗干预策略[104]。

许多选择性和美容的眼科操作(例如结膜生长、填充物、结膜美白、眼睑/结膜纹身、饰品/打洞,以及辅助使用 MMC 和/或抗 VEGF 药物)出现在市场中。大多数的上述操作是由美容师进行而不是眼保健专业人员,并与医源性干眼病和其它的眼部并发症相关。随着这些操作不断演变并更加受欢迎,这一领域的未来研究方向不明确,但是可能不会引起公众的兴趣。鉴于相关的并发症(一些严重且威胁视力),需要更大的努力去规范和监督这些操作。

本章节翻译:史伟云 教授

#### 利益公开

J. Gomes: Allergan, Alcon/Novartis, Bausch & Lomb/Valeant, Genon, Pfizer, MSD, Mundipharma (F); Allergan, Bausch & Lomb/Valeant (C).

D. Azar: Alcon/Novartis, Google, (F,C,R,I); Walcott, Wood & Taylor (S).

C. Baudouin: Allergan, Laboratoires Théa, Santen (F); Alcon/Novartis, Allergan, Laboratoires Théa, Santen (C); Laboratoires Théa, Dompe Pharma, Santen (R).

N. Efron: CooperVision/Australia; Bausch & Lomb/Australia; Johnson & Johnson Vision Care, Sauflon Pharmaceuticals, Specsavers/Australia; Vision Source/USA (F); Johnson & Johnson Vision Care (C);

M. Hirayama: None.

J. Horwath-Winter: Allergan, Laboratoires Théa, Ursapharm (F); CromaPharma, TRB-Chemmedica, Santen (C).

T. Kim: NovaBay Pharmaceuticals, Ocular Therapeutix, Omeros, TearScience (I); Acucela, Aerie Pharmaceuticals, Alcon/Novartis, Allergan, Avellino Labs, Bausch & Lomb/Valeant, Blephex, CoDa/Ocunexus Therapeutics, Foresight Biotherapeutics, Kala Pharmaceuticals, NovaBay Pharmaceuticals, Ocular Systems Inc./Sightlife, Ocular Therapeutix, Oculeve Inc., Omeros, Powervision, Presbyopia Therapies, Shire, TearLab, TearScience (C).

J. Mehta: Network Medical (I,P); Cordlife (I); Ziemer, Zeiss, Santen, Moria, Millipore (F).

E. Messmer: Alcon Pharma GmbH, Dompé, Pharm-Allergan GmbH, Santen GmbH, Théa Pharma GmbH,

TRB-Chemmedica, Ursapharm Arzneimittel GmbH, Shire, Visufarma (C, F).

J. Pepose: Alcon/Novartis, Allergan, Bausch & Lomb/Valeant, Johnson & Johnson, MG Therapeutics, Mimetogen, Shire, Sun Pharma, TearLab (C).

V. Sangwan: None.

A. Weiner: Alcon (I, C, P); Escalon Medical Corp. (P).

S. Wilson: Symbic Biomedical, Amekam, NV (F); Cambium Medical Technologies (I); Allergan, Amekam NV, Cambium Medical Technologies, Seattle Genetics, Symbic Biomedical (C).

J. Wolffsohn: Alcon/Novartis, Aston EyeTech, Bausch & Lomb/Valeant, BetterVision Ltd, CooperVision, Eaglet Eye, European Union, Eyebag, EMPharma, EyeDocs, Gelflex, Innovate UK, Johnson & Johnson, Lenstec, Medmont, Rayner, Théa, Optimec, Visioncare Research (F); Aston EyeTech (I); British Contact Lens Association, University of Houston, Visioncare Research, CooperVision (C); Portable Aberrometer, Contrast Sensitivity Chart (P); Johnson & Johnson Vision Care (R).

F (Financial Support), I (Personal Financial Interest), E (Employment), C (Consultant), P (Patent), R (Recipient), N (No Commercial Relationship), S (non-remunerative).

#### Acknowledgements

The authors would like to thank the following individuals for assistance with bibliography management and final editing of this report: Rossen Mihaylov Hazarbassanov, MD PhD; Nicolle Gilda Teixeira de Queiroz-Hazarbassanov, DVM PhD; Eduardo Gayger Müller, MD.

#### 参考文献

- Vachon G. Iatrogenic disease. In: Mullner RM, editor. Encyclopedia of Health Services Research. Thousand Oaks, CA: SAGE Publications Inc.; 2009. p. 623–625.
- The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop. *Ocul Surf* 2007;2007(5):75–92.
- Nelson JD, Craig JP, Akpek E, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, et al. TFOS DEWS II Introduction. *Ocul Surf* 2017;15:269–275.
- Fraunfelder FT, Sciubba JJ, Mathers WD. The role of medications in causing dry eye. *J Ophthalmol* 2012;2012:285851.
- Fraunfelder F, Fraunfelder FW, Chambers WA. Clinical ocular toxicology. Drugs, Chemicals and Herbs. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2008.
- Shirasaki Y. Molecular design for enhancement of ocular penetration. *J Pharm Sci* 2008;97(7):2462–2496.
- Schein OD, Hochberg MC, Muñoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, Provost T, et al. Dry eye and dry mouth in the elderly: a population-based assessment. *Arch Intern Med* 1999;159(12):1359–1363.
- Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118(9):1264–1268.
- Paulsen AJ, Cruickshanks KJ, Fischer ME, Huang GH, Klein BE, Klein R, et al. Dry eye in the beaver dam offspring study: prevalence, risk factors, and health-related quality of life. *Am J Ophthalmol* 2014;157(4):799–806.
- Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA* 2001;286:2114–2119.
- Chia EM, Mitchell P, Rochtchina E, Lee AJ, Maroun R, Wang JJ. Prevalence and associations of dry eye syndrome in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Clin Exp Ophthalmol* 2003;31(3):229–232.
- Schaumberg DA, Dana R, Buring JE, Sullivan DA. Prevalence of dry eye disease among US men: estimates from the Physicians' Health Studies. *Arch Ophthalmol* 2009;127(6):763–768.
- Krenzer KL, Dana MR, Ullman MD, Cermak JM, Tolls DB, Evans JE, et al. Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(12):4874–4882.
- Galor Anat, Feuer William, Lee David J, Florez Hermes, Falter Allen L, Zann Kasey L, et al. Depression, post-traumatic stress disorder, and dry eye syndrome: a study utilizing the national United States veterans affairs

- administrative database. *Am J Ophthalmol* 2012;154(2):340–346.
15. Lienert JP, Tarko L, Uchino M, Christen WG, Schaumberg DA. Long-term natural history of dry eye disease from the Patient's perspective. *Ophthalmology* 2016;123(2):425–433.
  16. Moss SE, Klein R, Klein BE. Incidence of dry eye in an older population. *Arch Ophthalmol* 2004;122(3):369–373.
  17. Fraunfelder Frederick T, Sciubba James J, Mathers William D. The role of medications in causing dry eye. *J Ophthalmol* 2012;2012:1–8.
  18. Wong J, Lan W, Ong LM, Tong L. Non-hormonal systemic medications and dry eye. *Ocul Surf* 2011;9(4):212–226.
  19. Santaella RM, Fraunfelder FW. Ocular adverse effects associated with systemic medications: recognition and management. *Drugs* 2007;67(1):75–93.
  20. Blomquist PH. Ocular complications of systemic medications. *Am J Med Sci* 2011;342(1):62–69.
  21. Li J, Tripathi RC, Tripathi BJ. Drug-induced ocular disorders. *Drug Saf* 2008;31(2):127–141.
  22. Wren V. Ocular and visual side effects of systemic drugs. Clinically relevant toxicology and patient management. *J Behav Optom* 2000;11:149–157.
  23. Askeroglu U, Alleyne B, Guyuron B. Pharmaceutical and herbal products that may contribute to dry eyes. *Plast Reconstr Surg* 2013;131(1):159–167.
  24. Fraunfelder FT, Fraunfelder FW, Chambers WA. *Drug-Induced Ocular Side Effects*. London: Elsevier Saunders; 2015.
  25. Fraunfelder FT, Fraunfelder FW. *National Registry of Drug-Induced Ocular Side Effects*. 2016.
  26. Stapleton F, Garrett Q, Chan C, Craig JP. The epidemiology of dry eye disease. In: Chan C, editor. *Dry Eye A Practical Approach*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2015. p. 21–29.
  27. Creuzot-Garcher C. La sécheresse oculaire liée aux médicaments systémiques. *J Fr Ophtalmol* 2009;32(1):64–70.
  28. Apostol S, Filip M, Dragne C, Filip A. Dry eye syndrome. Etiological and therapeutic aspects. *Ophthalmologia* 2003;59(4):28–31.
  29. Kam WR, Sullivan DA. Neurotransmitter influence on human meibomian gland epithelial cells. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(12):8543–8548.
  30. Mackie IA, Seal DV, Pescod JM. Beta-adrenergic receptor blocking drugs: tear lysozyme and immunological screening for adverse reaction. *Br J Ophthalmol* 1977;61(5):354–359.
  31. Jaanus SD. Ocular side effects of selected systemic drugs. *Optom Clin* 1992;2(4):73–96.
  32. Klein B, Howard KP, Gangnon RE, Dryer JO, Lee KE, Klein R. Long-term use of aspirin and age-related macular degeneration. *JAMA* 2012;308:2469–2478.
  33. Dickerson E, Wolman RL. Sicca syndrome associated with amiodarone therapy. *Br Med J* 1986;293:510.
  34. Kim JH, Kim JH, Nam WH, Yi K, Choi DG, Hyon JY, et al. Oral alcohol administration disturbs tear film and ocular surface. *Ophthalmology* 2012;119(5):965–971.
  35. Maino Dominick M, Tran Saly, Mehta Faresh. Side effects of chemotherapeutic oculo-toxic agents: a review. *Clin Eye Vis Care* 2000;12(3–4):113–117.
  36. Doroshow JH, Locker GY, Gaasterland DE, Hubbard SP, Young RC, Myers CE. Ocular irritation from high-dose methotrexate therapy: pharmacokinetics of drug in the tear film. *Cancer* 1981;48(10):2158–2162.
  37. Borkar DS, Lacouture ME, Basti S. Spectrum of ocular toxicities from epidermal growth factor receptor inhibitors and their intermediate-term follow-up: a five-year review. *Support Care Cancer* 2013;21(4):1167–1174.
  38. Samarawickrama C, Chew S, Watson S. Retinoic acid and the ocular surface. *Surv Ophthalmol* 2015 May-Jun;60(3):183–195.
  39. Caffery BE, Josephson JE. Ocular side effects of isotretinoin therapy. *J Am Optom Assoc* 1988;59(3):221–224.
  40. Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, Petroll WM, Jester JV. Meibomian gland morphology and tear osmolarity: changes with Accutane therapy. *Cornea* 1991;10(4):286–290.
  41. Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):1938–1978.
  42. Kremer I, Gatton DD, David M, Gatton E, Shapiro A. Toxic effects of systemic retinoids on meibomian glands. *Ophthalmic Res* 1994;26(2):124–128.
  43. Bolekova A, Kluchova D, Tomasova L, Hvizdosova N. Effect of retinoic acid on the nitrergic innervation of meibomian glands in rats. *Eur J Histochem* 2012;56:e50.
  44. Ding J, Kam WR, Dieckow J, Sullivan DA. The influence of 13-cis retinoic acid on human meibomian gland epithelial cells. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(6):4341–4350.
  45. Ubels JL, Veenstra E, Ditlev J, Ingersoll K. Interactions of testosterone and all-trans retinoic acid in regulation of androgen receptor expression in rat lacrimal gland. *Exp Eye Res* 2003;77(6):741–748.
  46. Ubels JL, Wertz JT, Ingersoll KE, Jackson 2nd RS, Aupperlee MD. Down-regulation of androgen receptor expression and inhibition of lacrimal gland cell proliferation by retinoic acid. *Exp Eye Res* 2002;75(5):561–571.
  47. Bozkurt B, Irkeç MT, Atakan N, Orhan M, Geyik PO. Lacrimal function and ocular complications in patients treated with systemic isotretinoin. *Eur J Ophthalmol* 2002 May-Jun;12(3):173–176.
  48. Martín-Merino E, de Abajo FJ, Gil M. Risk of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome associated with benzodiazepines: a population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71(6):759–766.
  49. Loesche WJ, Bromberg J, Terpenning MS, Bretz WA, Dominguez BL, Grossman NS, et al. Xerostomia, xerogenic medications and food avoidances in selected geriatric groups. *J Am Geriatr Soc* 1995;43(4):401–407.
  50. Osterberg T, Landahl S, Hedegård B. Salivary flow, saliva, pH and buffering capacity in 70-year-old men and women. Correlation to dental health, dryness in the mouth, disease and drug treatment. *J Oral Rehab* 1984;11(2):157–170.
  51. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II Pathophysiology report. *Ocul Surf* 2017;15:438–510.
  52. No authors listed. Management and therapy of dry eye disease: report of the management and therapy subcommittee of the international dry eye workshop. *Ocul Surf* 2007;5:163–178.
  53. Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy report. *Ocul Surf* 2017;15:575–628.
  54. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104(1):7–21.
  55. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The beaver dam eye study. *Ophthalmology* 1992;99(6):933–943.
  56. Smidt D, Torpet LA, Nauntofte B, Heegaard KM, Pedersen AM. Associations between oral and ocular dryness, labial and whole salivary flow rates, systemic diseases and medications in a sample of older people. *Community Dent Oral Epidemiol* 2011;39(3):276–288.
  57. Semple DM, Ramsden F, McIntosh AM. Reduced binocular depth inversion in regular cannabis users. *Pharmacol Biochem Behav* 2003;75(4):789–793.
  58. Crandall DC, Leopold IH. The influence of systemic drugs on tear constituents. *Ophthalmology* 1979;86(1):115–125.
  59. Zagon IS, Klocek MS, Sassani JW, McLaughlin PJ. Dry eye reversal and corneal sensation restoration with topical naltrexone in diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 2009;127(11):1468–1473.
  60. Roth S, Thisted RA, Erickson JP, Black S, Schreider BD. Eye injuries after nonocular surgery. A study of 60,965 anesthetics from 1988 to 1992. *Anesthesiology* 1996;85(5):1020–1027.
  61. Renner UD, Oertel R, Kirch W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical use of scopolamine. *Ther Drug Monit* 2005;27(5):655–665.
  62. Altan-Yaycioglu R, Yaycioglu O, Aydin Akova Y, Guvel S, Ozkardes H. Ocular side-effects of tolterodine and oxybutynin, a single-blind prospective randomized trial. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59(5):588–592.
  63. Welch D, Ousler 3rd GW, Nally LA, Abelson MB, Wilcox KA. Ocular drying associated with oral antihistamines (loratadine) in the normal population—an evaluation of exaggerated dose effect. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt B):1051–1055.
  64. Bielory L. Ocular toxicity of systemic asthma and allergy treatments. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006;6(4):299–305.
  65. Ousler George W, Wilcox Katrina A, Gupta Gaurav, Abelson Mark B, Fink Kate. An evaluation of the ocular drying effects of 2 systemic antihistamines: loratadine and cetirizine hydrochloride. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93(5):460–464.
  66. Moss SE, Klein R, Klein BE. Long-term incidence of dry eye in an older population. *Optom Vis Sci* 2008;85(8):668–674.
  67. Yang WJ, Yang YN, Cao J, Man ZH, Yuan J, Xiao X, et al. Risk factors for dry eye syndrome: a retrospective case-control study. *Optom Vis Sci* 2015;92(9):e199–e205.
  68. Koçer E, Koçer A, Özsütçü M, Dursun AE, Kırpnar İ. Dry eye related to commonly used new antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35(4):411–413.
  69. Wen W, Wu Y, Chen Y, Gong L, Li M, Chen X, et al. Dry eye disease in patients with depressive and anxiety disorders in Shanghai. *Cornea* 2012;31(6):686–692.
  70. Schaumberg DA, Dana R, Buring JE, Sullivan DA. Prevalence of dry eye disease among US men: estimates from the Physicians' Health Studies. *Arch Ophthalmol* 2009;127(6):763–768.
  71. Mrugacz M, Ostrowska L, Łazarczyk-Kirejczyk J, Bryl A, Mrugacz G, Stefańska E, et al. Zespół suchego oka u pacjentów leczonych lekami antydepresyjnymi. *Klin Ocz* 2013;115(2):111–114.
  72. Galor A, Feuer W, Lee DJ, Florez H, Carter D, Pouyeh B, et al. Prevalence and risk factors of dry eye syndrome in a United States veterans affairs population. *Am J Ophthalmol* 2011;152(3):377–384, e2.
  73. Nowacka B, Lubinski W, Honczarenko K, Potemkowski A, Safranow K. Ophthalmological features of Parkinson disease. *Med Sci Monit* 2014;20:2243–2249.
  74. Armstrong RA. Visual symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2011;2011:908306.
  75. Pakes GE. Eye irritation and lithium carbonate. *Arch Ophthalmol* 1980;98(5):930.
  76. Siddall JR. The ocular toxic findings with prolonged and high dosage chlorpromazine intake. *Arch Ophthalmol* 1965;74(4):460–464.
  77. Emoto Y, Emoto H, Oishi E, Hikita S, Wakakura M. Twelve cases of drug-induced blepharospasm improved within 2 months of psychotropic cessation. *Drug Health Pat Saf* 2011;3:9–14.
  78. Ceylan E, Ozer MD, Yilmaz YC, Kartal B, Yildiz Ekinci D, Çinici E, et al. The ocular surface side effects of an anti-psychotic drug, clozapine. *Cutan Ocul Toxicol* 2016;35(1):62–66.
  79. Richa S, Yazbek JC. Ocular adverse effects of common psychotropic agents: a review. *CNS Drugs* 2010;24(6):501–526.

80. Vardy MD, Mitcheson HD, Samuels T-A, Wegenke JD, Forero-Schwannhaeuser S, Marshall TS, et al. Effects of solifenacin on overactive bladder symptoms, symptom bother and other patient-reported outcomes: results from VIBRANT - a double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Clin Pract* 2009;63(12):1702–1714.
81. Garely AD, Kaufman JM, Sand PK, Smith N, Andoh M. Symptom bother and health-related quality of life outcomes following solifenacin treatment for overactive bladder: the VESicare Open-Label Trial (VOLT). *Clin Ther* 2006;28(11):1935–1946.
82. Wellington K, Jarvis B. Cetirizine/pseudoephedrine. *Drugs* 2001;61(15):2231–2240. discussion 2241–2.
83. Almog Y, Monselise M, Almog C, Barishak YR. The effect of oral treatment with beta blockers on the tear secretion. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* 1982;6(3–4):343–345.
84. Petounis AD, Akritopoulos P. Influence of topical and systemic beta-blockers on tear production. *Int Ophthalmol* 1989;13(1–2):75–80.
85. Bergmann MT, Newman BL, Johnson Jr. NC. The effect of a diuretic (hydrochlorothiazide) on tear production in humans. *Am J Ophthalmol* 1985;99(4):473–475.
86. Schein OD, Hochberg MC, Muñoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, Provost T, et al. Dry eye and dry mouth in the elderly: a population-based assessment. *Arch Intern Med* 1999;159(12):1359–1363.
87. Kaur I, Ram J, Kumar B, Kaur S, Sharma VK. Effect of clofazimine on eye in multibacillary leprosy. *Indian J Lepr* 1990 Jan-Mar;62(1):87–90.
88. Yam JC, Kwok AK. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Hong Kong Med J* 2006;12(4):294–304.
89. Saint-Jean A, Sainz de la Maza M, Morral M, Torras J, Quintana R, Molina JJ, et al. Ocular adverse events of systemic inhibitors of the epidermal growth factor receptor: report of 5 cases. *Ophthalmology* 2012;119(9):1798–1802.
90. Fraunfelder FT, Meyer SM. Ocular toxicity of antineoplastic agents. *Ophthalmology* 1983;90(1):1–3.
91. Yilmaz U, Gokler ME, Unsal A. Dry eye disease and depression-anxiety-stress: a hospital-based case control study in Turkey. *Pak J Med Sci* 2015;31(3):626–631.
92. Calzavara-Pinton PG, Carlino A, Manfredi E, Semeraro F, Zane C, De Panfilis G. Ocular side effects of PUVA-treated patients refusing eye sun protection. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1994;186:164–165.
93. Tamburrelli F, Cucchi F, Di Geronimo E, Proietti L, Scaramusso L, Rossi E, et al. Complications of bisphosphonate therapy in multiple myeloma: a review. *Ann Hematol Oncol* 2015;2:1040–1045.
94. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Illingworth DR. Adverse ocular effects associated with niacin therapy. *Br J Ophthalmol* 1995;79(1):54–56.
95. Lerman S. Ocular side effects of acetate therapy. *Lens Eye Toxic Res* 1992;9(3–4):429–438.
96. Fraunfelder FT, LaBraico JM, Meyer SM. Adverse ocular reactions possibly associated with isotretinoin. *Am J Ophthalmol* 1985;100(4):534–537.
97. Cumurcu T, Sezer E, Kilic R, Bulut Y. Comparison of dose-related ocular side effects during systemic isotretinoin administration. *Eur J Ophthalmol* 2009 Mar-Apr;19(2):196–200.
98. Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P, Clayton JA, Ding J, Golebiowski B, et al. TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones report. *Ocul Surf* 2017;15:284–333.
99. Sullivan DA, Sullivan BD, Evans JE, Schirra F, Yamagami H, Liu M, et al. Androgen deficiency, Meibomian gland dysfunction, and evaporative dry eye. *Ann NY Acad Sci* 2002;966:211–222.
100. Sullivan BD, Evans JE, Krenzer KL, Reza Dana M, Sullivan DA. Impact of antiandrogen treatment on the fatty acid profile of neutral lipids in human meibomian gland secretions. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(12):4866–4873.
101. Erdem U, Ozdegirmenci O, Sobaci E, Sobaci G, Göktoğa U, Daglı S. Dry eye in post-menopausal women using hormone replacement therapy. *Maturitas* 2007;56(3):257–262.
102. Schaumberg D, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA* 2001;286:2114–2120.
103. Horwath-Winter J, Bergloeff J, Floegel I, Haller-Schober EM, Schmut O. Botulinum toxin A treatment in patients suffering from blepharospasm and dry eye. *Br J Ophthalmol* 2003;87(1):54–56.
104. Ozgur OK, Murariu D, Parsa AA, Parsa FD. Dry eye syndrome due to botulinum toxin type-A injection: guideline for prevention. *Hawaii J Med Public Health* 2012;71(5):120–123.
105. Marino D, Malandrini A, Rocchi R, Selvi E, Federico A. Transient “sicca syndrome” during phenobarbital treatment. *J Neurol Sci* 2011;300(1–2):164.
106. Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P, Manni G, Figueiredo A, Zeyen T. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur J Ophthalmol* 2007 May-Jun;17(3):341–349.
107. Erb C, Gast U, Schremmer D. German register for glaucoma patients with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* = *Albrecht von Graefes Archiv klinische Exp Ophthalmol* 2008;246(11):1593–1601.
108. Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol* 2002;86(4):418–423.
109. Rossi GC, Tinelli C, Pasinetti GM, Milano G, Bianchi PE. Dry eye syndrome-related quality of life in glaucoma patients. *Eur J Ophthalmol* 2009 Jul-Aug;19(4):572–579.
110. Baudouin C, Renard JP, Nordmann JP, Denis P, Lachkar Y, Sellem E, et al. Prevalence and risk factors for ocular surface disease among patients treated over the long term for glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol* 2012 Jun 11. Epub ahead of print].
111. Fechtner RD, Godfrey DG, Budenz D, Stewart JA, Stewart WC, Jasek MC. Prevalence of ocular surface complaints in patients with glaucoma using topical intraocular pressure-lowering medications. *Cornea* 2010;29(6):618–621.
112. Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J Glaucoma* 2008;17(5):350–355.
113. Rossi GC, Pasinetti GM, Scudeller L, Bianchi PE. Ocular surface disease and glaucoma: how to evaluate impact on quality of life. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29(4):390–394.
114. Servat JJ, Bernardino CR. Effects of common topical antiglaucoma medications on the ocular surface, eyelids and periorbital tissue. *Drugs Aging* 2011;28(4):267–282.
115. Lemij HG, Hoevenaars JG, van der Windt C, Baudouin C. Patient satisfaction with glaucoma therapy: reality or myth? *Clin Ophthalmol* 2015;9:785–793.
116. Chan CC, Crowston JG, Tan R, Marin M, Charles S. Burden of ocular surface disease in patients with glaucoma from Australia. *Asia-Pac J Ophthalmol* 2013 Mar-Apr;2(2):79–87.
117. Ishibashi T, Yokoi N, Kinoshita S. Comparison of the short-term effects on the human corneal surface of topical timolol maleate with and without benzalkonium chloride. *J Glaucoma* 2003;12(6):486–490.
118. Baudouin C, de Lunardo C. Short-term comparative study of topical 2% carbetolol with and without benzalkonium chloride in healthy volunteers. *Br J Ophthalmol* 1998;82(1):39–42.
119. Kuppens EV, de Jong CA, Stolwijk TR, de Keizer RJ, van Best JA. Effect of timolol with and without preservative on the basal tear turnover in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1995;79(4):339–342.
120. Villareal AL, Farley W, Pflugfelder SC. Effect of topical ophthalmic epinastine and olopatadine on tear volume in mice. *Eye Contact Lens* 2006;32(6):272–276.
121. Lekhanont K, Park CY, Combs JC, Suwan-Apichon O, Rangsin R, Chuck RS. Effect of topical olopatadine and epinastine in the botulinum toxin B-induced mouse model of dry eye. *J Ocul. Pharmacol* 2007;23(1):83–88.
122. Labbé A, Terry O, Brasnu E, Van Went C, Baudouin C. Tear film osmolarity in patients treated for glaucoma or ocular hypertension. *Cornea* 2012;31(9):994–999.
123. Corrales RM, de Paiva CS, Li DQ, Farley WJ, Henriksson JT, Bergmanson JP, et al. Entrapment of conjunctival goblet cells by desiccation-induced cornification. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(6):3492–3499.
124. Contreras-Ruiz L, Masli S. Immunomodulatory cross-talk between conjunctival goblet cells and dendritic cells. *PLoS One* 2015;10:e0120284.
125. Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res* 2010;29(4):312–334.
126. Uter W, Lessmann H, Geier J, Schmuch A. Is the irritant benzalkonium chloride a contact allergen? A contribution to the ongoing debate from a clinical perspective. *Contact Dermat* 2008;58(6):359–363.
127. Herreras JM, Pastor JC, Calonge M, Asensio VM. Ocular surface alteration after long-term treatment with an antiglaucomatous drug. *Ophthalmology* 1992;99(7):1082–1088.
128. Chung SH, Lee SK, Cristol SM, Lee ES, Lee DW, Seo KY, et al. Impact of short-term exposure of commercial eyedrops preserved with benzalkonium chloride on precorneal mucin. *Mol Vis* 2006;12:415–421.
129. Kahook MY, Noecker R. Quantitative analysis of conjunctival goblet cells after chronic application of topical drops. *Adv Ther* 2008;25(8):743–751.
130. Göbbels M, Spitznas M. Corneal epithelial permeability of dry eyes before and after treatment with artificial tears. *Ophthalmology* 1992;99(6):873–878.
131. Baudouin C, Aragona P, Messmer EM, Tomlinson A, Calonge M, Boboridis KG, et al. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf* 2013;11(4):246–258.
132. Clouzeau C, Godefroy D, Riancho L, Rostène W, Baudouin C, Brignole-Baudouin F. Hyperosmolarity potentiates toxic effects of benzalkonium chloride on conjunctival epithelial cells in vitro. *Mol Vis* 2012;18:851–863.
133. Sarkar J, Chaudhary S, Namavari A, Ozturk O, Chang JH, Yeo L, et al. Corneal neurotoxicity due to topical benzalkonium chloride. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(4):1792–1802.
134. Martone Gianluca, Frezzotti Paolo, Tosi Gian Marco, Traversi Claudio, Mittica Vincenzo, Malandrini Alex, et al. An in vivo confocal microscopy analysis of effects of topical antiglaucoma therapy with preservative on corneal innervation and morphology. *Am J Ophthalmol* 2009;147(4):725–735.
135. Denoyer A, Godefroy D, Célérier I, Frugier J, Riancho L, Baudouin F, et al. CX3CL1 expression in the conjunctiva is involved in immune cell trafficking during toxic ocular surface inflammation. *Mucosal Immunol* 2012;5(6):702–711.
136. Lee HJ, Jun RM, Cho MS, Choi KR. Comparison of the ocular surface changes following the use of two different prostaglandin F2α analogues containing benzalkonium chloride or polyquad in rabbit eyes. *Cutan Ocul Toxicol* 2015;34(3):195–202.
137. Galletti JG, Gabelloni ML, Morande PE, Sabbione F, Vermeulen ME, Trevani AS, et al. Benzalkonium chloride breaks down conjunctival immunological tolerance in a murine model. *Mucosal Immunol* 2013;6(1):24–34.

- 440  
A.J. Bron et al. / *The Ocular Surface* 15 (2017) 438e510
138. Pisella PJ, Debbasch C, Hamard P, Creuzot-Garcher C, Rat P, Brignole F, et al. Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost and preserved and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(5):1360–1368.
  139. Baudouin Christophe, Liang Hong, Hamard Pascale, Riancho Luisa, Creuzot-Garcher Catherine, Warnet Jean-Michel, et al. The ocular surface of glaucoma patients treated over the long term expresses inflammatory markers related to both t-helper 1 and t-helper 2 pathways. *Ophthalmology* 2008;115(1):109–115.
  140. Zhivov A, Kraak R, Bergter H, Kundt G, Beck R, Guthoff RF. Influence of benzalkonium chloride on langerhans cells in corneal epithelium and development of dry eye in healthy volunteers. *Curr Eye Res* 2010;35(8):762–769.
  141. Brignole-Baudouin F, Riancho L, Liang H, Nakib Z, Baudouin C. In vitro comparative toxicology of polyquad-preserved and benzalkonium chloride-preserved travoprost/timolol fixed combination and latanoprost/timolol fixed combination. *J Ocul Pharmacol Ther* 2011;27(3):273–280.
  142. Labbé A, Pauly A, Liang H, Brignole-Baudouin F, Martin C, Warnet JM, et al. Comparison of toxicological profiles of benzalkonium chloride and polyquaternium-1: an experimental study. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther* 2006;22(4):267–278.
  143. Kahook MY, Noecker RJ. Comparison of corneal and conjunctival changes after dosing of travoprost preserved with sofZia, latanoprost with 0.02% benzalkonium chloride, and preservative-free artificial tears. *Cornea* 2008;27:339–343.
  144. Iester M, Telani S, Frezzotti P, Motolese I, Figus M, Fogagnolo P, et al. Ocular surface changes in glaucomatous patients treated with and without preservatives beta-blockers. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014;30(6):476–481.
  145. Uusitalo H, Chen E, Pfeiffer N, Brignole-Baudouin F, Kaamiranta K, Leino M, et al. Switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation in topical glaucoma medication. *Acta Ophthalmol* 2010;88(3):329–336.
  146. Uusitalo HMT, Apoola U, Jylhä A, Nättinen J, Beuerman R. Improved tear fluid proteome and dynamics after switch from preserved latanoprost to preservative free tafluprost. A 1-year follow-up study. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:5810.
  147. Goldberg I, Graham SL, Crowston JG, d'Mellow G. Clinical audit examining the impact of benzalkonium chloride-free anti-glaucoma medications on patients with symptoms of ocular surface disease. *Clin Exp Ophthalmol* 2015;43(3):214–220.
  148. FDA Inactive Ingredient List, 2016 <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/ucm113978.htm>.
  149. Doughty MJ, Fonn D, Richter D, Simpson T, Caffery B, Gordon K. A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practices across Canada. *Optom Vis Sci* 1997;74:624–631.
  150. Uchino M, Dogru M, Uchino Y, Fukagawa K, Shimmura S, Takebayashi T, et al. Japan Ministry of Health study on prevalence of dry eye disease among Japanese high school students. *Am J Ophthalmol* 2008;146(6):925–929, e2.
  151. Zhang Ying, Chen Hongmei, Wu Xinyi. Prevalence and risk factors associated with dry eye syndrome among senior high school students in a county of shandong province, China. *Ophthalmic Epidemiol* 2012;19(4):226–230.
  152. Young G, Chalmers R, Napier L, Kern J, Hunt C, Dumbleton K. Soft contact lens-related dryness with and without clinical signs. *Optom Vis Sci* 2012;89(8):1125–1132.
  153. Dumbleton K, Woods CA, Jones LW, Fonn D. The impact of contemporary contact lenses on contact lens discontinuation. *Eye Contact Lens* 2013;39(1):93–99.
  154. Begley CG, Caffery B, Nichols KK, Chalmers R. Responses of contact lens wearers to a dry eye survey. *Optom Vis Sci* 2000;77(1):40–46.
  155. Begley CG, Chalmers RL, Mitchell GL, Nichols KK, Caffery B, Simpson T, et al. Characterization of ocular surface symptoms from optometric practices in North America. *Cornea* 2001;20(6):610–618.
  156. Pili K, Kastelan S, Karabatic M, Kasun B, Culig B. Dry eye in contact lens wearers as a growing public health problem. *Psychiatr Danub* 2014;26(Suppl 3):528–532.
  157. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf* 2017;15:539–574.
  158. Alzahrani Y, Colorado LH, Pritchard N, Efron N. Longitudinal changes in Langerhans cell density in the cornea and conjunctiva in contact lens induced dry eye. *Optom Vis Sci* 2016.
  159. Pult H, Murphy PJ, Purslow C. A novel method to predict the dry eye symptoms in new contact lens wearers. *Optom Vis Sci* 2009;86(9):E1042–E1050.
  160. Nichols JJ, Sinnott LT. Tear film, contact lens, and patient-related factors associated with contact lens-related dry eye. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(4):1319–1328.
  161. Yokoi N, Yamada H, Mizukusa Y, Bron AJ, Tiffany JM, Kato T, et al. Rheology of tear film lipid layer spread in normal and aqueous tear-deficient dry eyes. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(12):5319–5324.
  162. Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS, Gilmartin B. Changes in ocular physiology, tear film characteristics, and symptomatology with 18 months silicone hydrogel contact lens wear. *Optom Vis Sci* 2006;83(2):73–81.
  163. Kojima T, Ibrahim OM, Wakamatsu T, Tsuyama A, Ogawa J, Matsumoto Y, et al. The impact of contact lens wear and visual display terminal work on ocular surface and tear functions in office workers. *Am J Ophthalmol* 2011;152(6):933–940, e2.
  164. Tomlinson A, Fagehi R, Manahilov V. In: Why do some contact lens wearers avoid contact lens dry eye symptoms? Poster presented at the 91st Annual Meeting of the American Academy of Optometry. Phoenix, AZ. 2012.
  165. Chen Q, Wang J, Shen M, Cui L, Cai C, Li M, et al. Tear menisci and ocular discomfort during daily contact lens wear in symptomatic wearers. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(5):2175–2180.
  166. Young WH, Hill RM. Tear cholesterol levels and contact lens adaptation. *Am J Optomet Arch Am Acad Optom* 1973;50(1):12–16.
  167. Glasson M, Stapleton F, Willcox M. Lipid, lipase and lipocalin differences between tolerant and intolerant contact lens wearers. *Curr Eye Res* 2002;25(4):227–235.
  168. Nichols JJ, Green-Church KB. Mass spectrometry-based proteomic analyses in contact lens-related dry eye. *Cornea* 2009;28(10):1109–1117.
  169. Berry M, Pult H, Purslow C, Murphy PJ. Mucins and ocular signs in symptomatic and asymptomatic contact lens wear. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom* 2008;85(10):E930–E938.
  170. Efron N, Jones L, Bron AJ, Knop E, Arita R, Barabino S, et al. The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: report of the contact lens interactions with the ocular surface and adnexa subcommittee. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:TFOS98–TFOS122.
  171. Efron N, Brennan NA, Morgan PB, Wilson T. Lid wiper epitheliopathy. *Prog Retin Eye Res* 2016;53:140–174.
  172. Colorado LH, Alzahrani Y, Pritchard M, Efron N. Impact of contact lens wear on conjunctival goblet cells. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:Abstract No. 6067.
  173. Colorado LH, Alzahrani Y, Pritchard N, Efron N. Time course of changes in goblet cell density in symptomatic and asymptomatic contact lens wearers. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(6):2560–2566.
  174. Sapkota K, Franco S, Sampaio P, Lira M. Effect of three months of soft contact lens wear on conjunctival cytology. *Clin Exp Optom* 2016;99(4):336–341.
  175. Simon P, Jaisson SG, Chopra SK, Jacob S. Conjunctival impression cytology in contact lens wearers. *Indian J Ophthalmol* 2002;50(4):301–306.
  176. Alghamdi WM, Markoulli M, Holden BA, Papas EB. Impact of duration of contact lens wear on the structure and function of the meibomian glands. *Ophthalmic Physiol Opt* 2016;36(2):120–131.
  177. Villani E, Ceresara F, Beretta S, Magnani F, Viola F, Ratiglia R. In vivo confocal microscopy of meibomian glands in contact lens wearers. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(8):5215–5219.
  178. Korb DR, Greiner JV, Herman JP, Hebert E, Finnemore VM, Exford JM, et al. Lid-wiper epitheliopathy and dry-eye symptoms in contact lens wearers. *CLAO J* 2002;28(4):211–216.
  179. Korb DR, Herman JP, Greiner JV, Scaffidi RC, Finnemore VM, Exford JM, et al. Lid wiper epitheliopathy and dry eye symptoms. *Eye Contact Lens* 2005;31(1):2–8.
  180. Pult H, Purslow C, Berry M, Murphy PJ. Clinical tests for successful contact lens wear: relationship and predictive potential. *Optom Vis Sci* 2008;85(10):E924–E929.
  181. Yenziad B, Beginoglu M, Bilgin LK. Lid-wiper epitheliopathy in contact lens users and patients with dry eye. *Eye Contact Lens* 2010;36(3):140–143.
  182. Best N, Drury L, Wolffsohn JS. Predicting success with silicone-hydrogel contact lenses in new wearers. *Cont Lens Anterior Eye* 2013;36(5):232–237.
  183. Navasques-Cornago M, Morgan PB, Maldonado-Codina C. Lid margin sensitivity and staining in contact lens wear versus No lens wear. *Cornea* 2015;34(7):808–816.
  184. Read M, Maldonado-Codina C, Morgan PB, Smith S. Development of an imaging system to detect changes in redness of the eyelid margin. *Optom Vis Sci* 2014;90: E-abstract 140083.
  185. Schulze M-MS, Srinivasan S, Hickson-Curran SB, Toubouti Y, Coz SMA, et al. Comparisons between age, gender, lens type and lid wiper epitheliopathy with soft contact lens comfort. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2015;56: ARVO E-Abstract 6069.
  186. Kojima T, Matsumoto Y, Ibrahim OM, Wakamatsu TH, Uchino M, Fukagawa K, et al. Effect of controlled adverse chamber environment exposure on tear functions in silicon hydrogel and hydrogel soft contact lens wearers. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(12):8811–8817.
  187. Lazon de la Jara P, Papas E, Diec J, Naduvilath T, Willcox MD, Holden BA. Effect of lens care systems on the clinical performance of a contact lens. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom* 2013;90(4):344–350.
  188. Peterson RC, Wolffsohn JS, Nick J, Winterton L, Lally J. Clinical performance of daily disposable soft contact lenses using sustained release technology. *Cont Lens Anterior Eye* 2006;29(3):127–134.
  189. Sindt CW, Longmuir RA. Contact lens strategies for the patient with dry eye. *Ocul Surf* 2007;5(4):294–307.
  190. Ozkan J, Papas E. Lubricant effects on low Dk and silicone hydrogel lens comfort. *Optom Vis Sci* 2008;85(8):773–777.
  191. Caffery BE, Josephson JE. Is there a better “comfort drop”? *J Am Optom Assoc* 1990;61(3):178–182.
  192. Guillon M, Maissa C, Poulliquen P, Delval L. Effect of povidone 2% preservative-free eyedrops on contact lens wearers with computer visual syndrome: pilot study. *Eye Contact Lens* 2004;30(1):34–39.
  193. McDonald M, Schachet JL, Lievens CW, Kern JR. Systane® ultra lubricant eye drops for treatment of contact lens-related dryness. *Eye Contact Lens* 2014;40(2):106–110.
  194. Luchs JJ, Nelinson DS, Macy JJ, Group LACS. Efficacy of hydroxypropyl cellulose ophthalmic inserts (LACRISERT) in subsets of patients with dry eye syndrome: findings from a patient registry. *Cornea* 2010;29:1417–1427.

195. McDonald M, D'Aversa G, Perry HD, Wittpenn JR, Donnenfeld ED, Nelinson DS. Hydroxypropyl cellulose ophthalmic inserts (lacrisert) reduce the signs and symptoms of dry eye syndrome and improve patient quality of life. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2009;107:214–221.
196. Bhargava R, Kumar P. Oral omega-3 fatty acid treatment for dry eye in contact lens wearers. *Cornea* 2015;34(4):413–420.
197. Kokke KH, Morris JA, Lawrenson JG. Oral omega-6 essential fatty acid treatment in contact lens associated dry eye. *Contact Lens Anterior Eye* 2008;31:141–146. quiz 70.
198. Giovagnoli D, Graham SJ. Inferior punctal occlusion with removable silicone punctal plugs in the treatment of dry-eye related contact lens discomfort. *J Am Optom Assoc* 1992;63(7):481–485.
199. Li M, Wang J, Shen M, Cui L, Tao A, Chen Z, et al. Effect of punctal occlusion on tear menisci in symptomatic contact lens wearers. *Cornea* 2012;31(9):1014–1022.
200. Djalilian AR, Mali JO, Holland EJ. The use of argon laser punctal stenosis in patients with contact lens-induced dry eyes. *Eye Contact Lens* 2010;36(3):144–148.
201. Nichols JJ, Bickle KM, Zink RC, Schiewe MD, Haque RM, Nichols KK. Safety and efficacy of topical azithromycin ophthalmic solution 1.0% in the treatment of contact lens-related dry eye. *Eye Contact Lens* 2012;38(2):73–79.
202. Papas E, Tilia D, McNally J, de la Jara PL. Ocular discomfort responses after short periods of contact lens wear. *Optom Vis Sci* 2015;92(6):665–670.
203. Santodomingo-Rubido J, Barrado-Navascués E, Rubido-Crespo MJ. Ocular surface comfort during the day assessed by instant reporting in different types of contact and non-contact lens wearers. *Eye Contact Lens* 2010;36(2):96–100.
204. Jabbur NS, Sakatani K, O'Brien TP. Survey of complications and recommendations for management in dissatisfied patients seeking a consultation after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2004;30(9):1867–1874.
205. Toda I, Asano-Kato N, Hori-Komai Y, Tsubota K. Laser-assisted in situ keratomileusis for patients with dry eye. *Arch Ophthalmol* 2002;120(8):1024–1028.
206. De Paiva CS, Chen Z, Koch DD, Hamill MB, Manuel FK, Hassan SS, et al. The incidence and risk factors for developing dry eye after myopic LASIK. *Am J Ophthalmol* 2006;141(3):438–445.
207. Levinson BA, Rapuano CJ, Cohen EJ, Hammersmith KM, Ayres BD, Laibson PR. Referrals to the Wills Eye Institute Cornea Service after laser in situ keratomileusis: reasons for patient dissatisfaction. *J Cataract Refract Surg* 2008;34(1):32–39.
208. Denoyer A, Landman E, Trinh L, Faure JF, Auclin F, Baudouin C. Dry eye disease after refractive surgery: comparative outcomes of small incision lenticule extraction versus LASIK. *Ophthalmology* 2015;122(4):669–676.
209. Garcia-Zalznak D, Nash D, Yeu E. Ocular surface diseases and corneal refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2014;25(4):264–269.
210. Toda I. LASIK and the ocular surface. *Cornea* 2008;27(Suppl 1):S70–S76.
211. Toda I, Asano-Kato N, Komai-Hori Y, Tsubota K. Dry eye after laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2001;132(1):1–7.
212. Solomon KD, Holzer MP, Sandoval HP, Vargas LG, Werner L, Vroman DT, et al. Refractive surgery survey 2001. *J Cataract Refract Surg* 2002;28(2):346–355.
213. Bower KS, Sia RK, Ryan DS, Mines MJ, Dartt DA. Chronic dry eye in photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis: manifestations, incidence, and predictive factors. *J Cataract Refract Surg* 2015;41(12):2624–2634.
214. Patrynk EK, Vrijman V, Nieuwendaal CP, van der Meulen IJ, Mourits MP, Lapid-Gortzak R. Indications for and outcomes of tertiary referrals in refractive surgery. *J Refract Surg* 2014;30(1):54–61.
215. Lee HK, Lee KS, Kim HC, Lee SH, Kim EK. Nerve growth factor concentration and implications in photorefractive keratectomy vs laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2005;139(6):965–971.
216. Torricelli AA, Bechara SJ, Wilson SE. Screening of refractive surgery candidates for LASIK and PRK. *Cornea* 2014;33(10):1051–1055.
217. Murakami Y, Manche EE. Prospective, randomized comparison of self-reported postoperative dry eye and visual fluctuation in LASIK and photorefractive keratectomy. *Ophthalmology* 2012;119(11):2220–2224.
218. Ganesh S, Gupta R. Comparison of visual and refractive outcomes following femtosecond laser-assisted lasik with smile in patients with myopia or myopic astigmatism. *J Refract Surg* 2014;30(9):590–596.
219. Li M, Zhao J, Shen Y, Li T, He L, Xu H, et al. Comparison of dry eye and corneal sensitivity between small incision lenticule extraction and femtosecond LASIK for myopia. *PLoS One* 2013;8:e77797.
220. Wang B, Naidu RK, Chu R, Dai J, Qu X, Zhou H. Dry eye disease following refractive surgery: a 12-month follow-up of SMILE versus FS-LASIK in high myopia. *J Ophthalmol* 2015;2015:132417.
221. Tomita M, Kanamori T, Waring 4th GO, Yukawa S, Yamamoto T, Sekiya K, et al. Simultaneous corneal inlay implantation and laser in situ keratomileusis for presbyopia in patients with hyperopia, myopia, or emmetropia: six-month results. *J Cataract Refract Surg* 2012;38(3):495–506.
222. Whitman J, Dougherty PJ, Parkhurst GD, Olkowski J, Slade SG, Hovanesian J, et al. Treatment of presbyopia in emmetropes using a shape-changing corneal inlay: one-year clinical outcomes. *Ophthalmology* 2016;123(3):466–475.
223. Konomi K, Chen LL, Tarko RS, Scally A, Schaumberg DA, Azar D, et al. Preoperative characteristics and a potential mechanism of chronic dry eye after LASIK. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(1):168–174.
224. Yu EY, Leung A, Rao S, Lam DS. Effect of laser in situ keratomileusis on tear stability. *Ophthalmology* 2000;107(12):2131–2135.
225. Benitez-del-Castillo JM, del Rio T, Iradier T, Hernández JL, Castillo A, Garcia-Sanchez J. Decrease in tear secretion and corneal sensitivity after laser in situ keratomileusis. *Cornea* 2001;20(1):30–32.
226. Kymionis GD, Tsiklis NS, Ginis H, Diakonou VF, Pallikaris I. Dry eye after photorefractive keratectomy with adjuvant mitomycin C. *J Refract Surg* 2006;22(5):511–513.
227. Albietz JM, Lenton LM, McLennan SG. Chronic dry eye and regression after laser in situ keratomileusis for myopia. *J Cataract Refract Surg* 2004;30(3):675–684.
228. Albietz JM, Lenton LM, McLennan SG. Dry eye after LASIK: comparison of outcomes for Asian and Caucasian eyes. *Clin Exp Optom* 2005;88(2):89–96.
229. Donnenfeld ED, Ehrenhaus M, Solomon R, Mazurek J, Rozell JC, Perry HD. Effect of hinge width on corneal sensation and dry eye after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2004;30(4):790–797.
230. Shoja MR, Besharati MR. Dry eye after LASIK for myopia: incidence and risk factors. *Eur J Ophthalmol* 2007 Jan-Feb;17(1):1–6.
231. Ambrósio Jr. R, Tervo T, Wilson SE. LASIK-associated dry eye and neurotrophic epitheliopathy: pathophysiology and strategies for prevention and treatment. *J Refract Surg* 2008;24(4):396–407.
232. Battat L, Macri A, Dursun D, Pflugfelder SC. Effects of laser in situ keratomileusis on tear production, clearance, and the ocular surface. *Ophthalmology* 2001;108(7):1230–1235.
233. Toda I, Kato-Asano N, Hori-Komai Y, Tsubota K. Dry eye after LASIK enhancement by flap lifting. *J Refract Surg* 2006;22(4):358–362.
234. Stern ME, Gao J, Siemasko KF, Beuerman RW, Pflugfelder SC. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res* 2004;78(3):409–416.
235. Mian SI, Li AY, Dutta S, Musch DC, Shtein RM. Dry eyes and corneal sensation after laser in situ keratomileusis with femtosecond laser flap creation Effect of hinge position, hinge angle, and flap thickness. *J Cataract Refract Surg* 2009;35(12):2092–2098.
236. Huang JC, Sun CC, Chang CK, Ma DH, Lin YF. Effect of hinge position on corneal sensation and dry eye parameters after femtosecond laser-assisted LASIK. *J Refract Surg* 2012;28(9):625–631.
237. Torricelli AA, Santhiago MR, Wilson SE. Topical cyclosporine a treatment in corneal refractive surgery and patients with dry eye. *J Refract Surg* 2014;30(8):558–564.
238. Wilson SE. Laser in situ keratomileusis-induced (presumed) neurotrophic epitheliopathy. *Ophthalmology* 2001;108(6):1082–1087.
239. Cho H, Wolf KJ, Wolf EJ. Management of ocular inflammation and pain following cataract surgery: focus on bromfenac ophthalmic solution. *Clin Ophthalmol* 2009;3:199–210.
240. Cetinkaya S, Mestan E, Acir NO, Cetinkaya YF, Dadaci Z, Yener HI. The course of dry eye after phacoemulsification surgery. *BMC Ophthalmol* 2015;15:68.
241. Oh T, Jung Y, Chang D, Kim J, Kim H. Changes in the tear film and ocular surface after cataract surgery. *Jpn J Ophthalmol* 2012;56(2):113–118.
242. Li XM, Hu L, Hu J, Wang W. Investigation of dry eye disease and analysis of the pathogenic factors in patients after cataract surgery. *Cornea* 2007;26(9 Suppl 1):S16–S20.
243. Ahn Ji Min, Lee Seung Hyun, Rim Tyler Hyung Taek, Park Ryoung Jin, Yang Hong Seok, Kim Tae im, et al. Prevalence of and risk factors associated with dry eye: the Korea national health and nutrition examination survey 2010–2011. *Am J Ophthalmol* 2014;158(6):1205–1214.
244. Vehof J, Kozareva D, Hysi PG, Hammond CJ. Prevalence and risk factors of dry eye disease in a British female cohort. *Br J Ophthalmol* 2014;98(12):1712–1717.
245. Cho YK, Kim MS. Dry eye after cataract surgery and associated intraoperative risk factors. *Korean J Ophthalmol* 2009;23(2):65–73.
246. Han KE, Yoon SC, Ahn JM, Nam SM, Stulting RD, Kim EK, et al. Evaluation of dry eye and meibomian gland dysfunction after cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 2014;157(6):1144–1150. e1.
247. Kasetsuwan N, Satitpitakul V, Changul T, Jariyakosol S. Incidence and pattern of dry eye after cataract surgery. *PLoS One* 2013;8:e78657.
248. Ram J, Sharma A, Pandav SS, Gupta A, Bamberg P. Cataract surgery in patients with dry eyes. *J Cataract Refract Surg* 1998;24(8):1119–1124.
249. Chung YW, Oh TH, Chung SK. The effect of topical cyclosporine 0.05% on dry eye after cataract surgery. *Korean J Ophthalmol* 2013;27(3):167–171.
250. Liu X, Gu YS, Xu YS. Changes of tear film and tear secretion after phacoemulsification in diabetic patients. *J Zhej Univ Sci B* 2008;9(4):324–328.
251. Jiang D, Xiao X, Fu T, Mashaghi A, Liu Q, Hong J. Transient tear film dysfunction after cataract surgery in diabetic patients. *PLoS One* 2016;11:e0146752.
252. Sutu C, Fukuoaka H, Afshari NA. Mechanisms and management of dry eye in cataract surgery patients. *Curr Opin Ophthalmol* 2016;27(1):24–30.
253. Lyne A. Corneal sensitivity after surgery. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1982;102(pt 2):302–305.
254. Khanal S, Tomlinson A, Esakowitz L, Bhatt P, Jones D, Nabili S, et al. Changes in corneal sensitivity and tear physiology after phacoemulsification. *Ophthalmic Physiol Opt* 2008;28(2):127–134.
255. El-Harazi SM, Feldman RM. Control of intra-ocular inflammation associated with cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12(1):4–8.
256. Chee SP, Ti SE, Sivakumar M, Tan DT. Postoperative inflammation: extracapsular cataract extraction versus phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 1999;25(9):1280–1285.



257. Moon H, Yoon JH, Hyun SH, Kim KH. Short-term influence of aspirating speculum use on dry eye after cataract surgery: a prospective study. *Cornea* 2014;33(4):373–375.
258. Yu Y, Hua H, Wu M, Yu Y, Yu W, Lai K, et al. Evaluation of dry eye after femtosecond laser-assisted cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2015;41(12):2614–2623.
259. Epitropoulos AT, Matossian C, Berdy GJ, Malhotra RP, Potvin R. Effect of tear osmolarity on repeatability of keratometry for cataract surgery planning. *J Cataract Refract Surg* 2015;41(8):1672–1677.
260. Mencucci R, Boccalini C, Caputo R, Favuzza E. Effect of a hyaluronic acid and carboxymethylcellulose ophthalmic solution on ocular comfort and tear-film instability after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2015;41(8):1699–1704.
261. Yao K, Bao Y, Ye J, Lu Y, Bi H, Tang X, et al. Efficacy of 1% carboxymethylcellulose sodium for treating dry eye after phacoemulsification: results from a multicenter, open-label, randomized, controlled study. *BMC Ophthalmol* 2015;15:28.
262. Park DH, Chung JK, Seo du R, Lee SJ. Clinical effects and safety of 3% Diqafosol ophthalmic solution for patients with dry eye after cataract surgery: a randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol* 2016;163: 122–131 e2.
263. Donnenfeld ED, Solomon R, Roberts CW, Wittpenn JR, McDonald MB, Perry HD. Cyclosporine 0.05% to improve visual outcomes after multifocal intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 2010;36(7):1095–1100.
264. Hamada S, Moore TC, Moore JE, Al-Dreihy MG, Anbari A, Shah S. Assessment of the effect of cyclosporine-A 0.05% emulsion on the ocular surface and corneal sensation following cataract surgery. *Contact Lens Anterior Eye* 2016;39(1):15–19.
265. Graham 3rd WP, Messner KH, Miller SH. Keratoconjunctivitis sicca symptoms appearing after blepharoplasty. The “dry eye” syndrome. *Plast Reconstr Surg* 1976;57(1):57–61.
266. Rees TD, Jelks GW. Blepharoplasty and the dry eye syndrome: guidelines for surgery? *Plast Reconstr Surg* 1981;68(2):249–252.
267. Saadat D, Dresner SC. Safety of blepharoplasty in patients with preoperative dry eyes. *Arch Facial Plast Surg* 2004 Mar-Apr;6(2):101–104.
268. Hamawy AH, Farkas JP, Fagien S, Rohrich RJ. Preventing and managing dry eyes after periorbital surgery: a retrospective review. *Plast Reconstr Surg* 2009;123(1):353–359.
269. Leatherbarrow B, Saha K. Complications of blepharoplasty. *Facial Plast Surg* 2013;29(4):281–288.
270. Pacella SJ, Codner MA. Minor complications after blepharoplasty: dry eyes, chemosis, granulomas, ptosis, and scleral show. *Plast Reconstr Surg* 2010;125(2):709–718.
271. Prischmann J, Sufyan A, Ting JY, Ruffin C, Perkins SW. Dry eye symptoms and chemosis following blepharoplasty: a 10-year retrospective review of 892 cases in a single-surgeon series. *JAMA Facial Plast Surg* 2013;15(1):39–46.
272. Lelli Jr. GJ, Lisman RD. Blepharoplasty complications. *Plast Reconstr Surg* 2010;125(3):1007–1017.
273. Bodian M. Does conjunctival resection in ptosis surgery lead to dry-eye syndrome? *Ann Ophthalmol* 1989;21(6):213–216.
274. Sisler HA. Surgical correction of blepharoptosis and lower-eyelid retraction in dry-eyed patients. *Arch Ophthalmol* 1982;100(5):800–801.
275. Ugurbas SH, Alpay A, Bahadir B, Ugurbas SC. Tear function and ocular surface after Muller muscle-conjunctival resection. *Indian J Ophthalmol* 2014;62:654–655.
276. Khooshabeh R, Baldwin HC. Isolated Muller's muscle resection for the correction of blepharoptosis. *Eye* 2008;22(2):267–272.
277. Lake S, Mohammad-Ali FH, Khooshabeh R. Open sky Müller's muscle-conjunctiva resection for ptosis surgery. *Eye* 2003;17(9):1008–1012.
278. Putterman AM, Urist MJ. Müller muscle-conjunctiva resection. Technique for treatment of blepharoptosis. *Arch Ophthalmol* 1975;93(8):619–623.
279. Putterman AM, Urist MJ. Müller's muscle-conjunctival resection ptosis procedure. *Ophthalmic Surg* 1978;9(3):27–32.
280. Bagheri A, Najmi H, Salim RE, Yazdani S. Tear condition following unilateral ptosis surgery. *Orbit* 2015;34(2):66–71.
281. Watanabe A, Kakizaki H, Selva D, Ohmae M, Yokoi N, Wakimasu K, et al. Short-term changes in tear volume after blepharoptosis repair. *Cornea* 2014;33(1):14–17.
282. Watanabe A, Selva D, Kakizaki H, Oka Y, Yokoi N, Wakimasu K, et al. Long-term tear volume changes after blepharoptosis surgery and blepharoplasty. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(1):54–58.
283. Mehta VJ, Perry JD. Blepharoptosis repair outcomes from trainee versus experienced staff as the primary surgeon. *Am J Ophthalmol* 2013;155(2):397–403. e1.
284. Pang NK, Newsom RW, Oestreicher JH, Chung HT, Harvey JT. Fasanella-Servat procedure: indications, efficacy, and complications. *Can J Ophthalmol* 2008;43(1):84–88.
285. Dailey RA, Saulny SM, Sullivan SA. Müller muscle-conjunctival resection: effect on tear production. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2002;18(6):421–425.
286. Holds JB, McLeish WM, Anderson RL. Whitnall's sling with superior tarsectomy for the correction of severe unilateral blepharoptosis. *Arch Ophthalmol* 1993;111(9):1285–1291.
287. Iliff NT, Snyder L. LASIK, blepharoplasty, and dry eyes. *Aesthet Surg J* 2002;22(4):382–383.
288. Fagien S. Reducing the incidence of dry eye symptoms after blepharoplasty. *Aesthet Surg J* 2004 Sep-Oct;24(5):464–468.
289. Rees TD, LaTrenta GS. The role of the 泪液分泌试验's test and orbital morphology in predicting dry-eye syndrome after blepharoplasty. *Plast Reconstr Surg* 1988;82(4):619–625.
290. Undavia S, Yoo DB, Nassif PS. Avoiding and managing complications in the periorbital area and midface. *Facial Plast Surg Clin N Am* 2015;23(2):257–268.
291. Whipple KM, Korn BS, Kikkawa DO. Recognizing and managing complications in blepharoplasty. *Facial Plast Surg Clin N Am* 2013;21(4):625–637.
292. Hawes MJ, Jamell GA. Complications of tarsoconjunctival grafts. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 1996;12(1):45–50.
293. Ng J, Hauck MJ. Ptosis repair. *Facial Plast Surg* 2013;29(1):22–25.
294. McKinney P, Byun M. The value of tear film breakup and 泪液分泌试验 's tests in preoperative blepharoplasty evaluation. *Plast Reconstr Surg* 1999;104:566–569. discussion 70–3.
295. McCord CD, Miotto GC. Dynamic diagnosis of “fishmouthing” syndrome, an overlooked complication of blepharoplasty. *Aesthet Surg J* 2013;33(4):497–504.
296. Trussler AP, Rohrich RJ. MOC-PSSM CME article: Blepharoplasty. *Plast Reconstr Surg* 2008;121(1 Suppl):1–10.
297. Terella AM, Wang TD, Kim MM. Complications in periorbital surgery. *Facial Plast Surg* 2013;29(1):64–70.
298. Abell KM, Cowen DE, Baker RS, Porter JD. Eyelid kinematics following blepharoplasty. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 1999;15(4):236–242.
299. Kiang L, Deptula P, Mazhar M, Murariu D, Parsa FD. Muscle-sparing blepharoplasty: a prospective left-right comparative study. *Arch Plast Surg* 2014;41(5):576–583.
300. Linton RG, Curnow DH, Riley WJ. The meibomian glands: an investigation into the secretion and some aspects of the physiology. *Br J Ophthalmol* 1961;45:718–723.
301. Wan T, Jin X, Lin L, Xu Y, Zhao Y. Incomplete blinking may attribute to the development of meibomian gland dysfunction. *Curr Eye Res* 2016;41(2):179–185.
302. Tseng SC. A practical treatment algorithm for managing ocular surface and tear disorders. *Cornea* 2011;30 Suppl 1:S8–S14.
303. Kim HH, De Paiva CS, Yen MT. Effects of upper eyelid blepharoplasty on ocular surface sensation and tear production. *Can J Ophthalmol* 2007;42(5):739–742.
304. Shields M, Putterman A. Re: “Muller muscle-conjunctival resection: effect on tear production. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2003;19:254–255. author reply 5.
305. Klein-Theyer A, Horwath-Winter J, Dieter FR, Haller-Schober EM, Riedl R, Boldin I. Evaluation of ocular surface and tear film function following modified Hughes tarsoconjunctival flap procedure. *Acta Ophthalmol* 2014;92(3):286–290.
306. Massry GG. Prevalence of lacrimal gland prolapse in the functional blepharoplasty population. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2011 Nov-Dec;27(6):410–413.
307. Ahn YJ, Jung SK, Paik JS, Yang SW. Lacrimal gland fistula after cosmetic lateral canthoplasty. *J Craniofac Surg* 2013;24(4):1317–1318.
308. Kashkouli MB, Heirati A, Pakdel F. Lacrimal gland fistula after upper eyelid blepharoplasty. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2011;18(4):326–327.
309. Leelapatranurak K, Kim JH, Woo KI, Kim YD. Lacrimal ductule fistula: a new complication of cosmetic lateral canthoplasty. *Aesthet Plast Surg* 2013;37(5):892–895.
310. Mack WP. Blepharoplasty complications. *Facial Plast Surg* 2012;28(3):273–287.
311. Perkins SW, Prischmann J. The art of blepharoplasty. *Facial Plast Surg* 2011;27(1):58–66.
312. Weinfeld AB, Burke R, Codner MA. The comprehensive management of chemosis following cosmetic lower blepharoplasty. *Plast Reconstr Surg* 2008;122(2):579–586.
313. Morax S, Touitou V. Complications of blepharoplasty. *Orbit* 2006;25(4):303–318.
314. Feiz V, Mannis MJ, Kandavel G, McCarthy M, Izquierdo L, Eckert M, et al. Surface keratopathy after penetrating keratoplasty. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2001;99:159–168. discussion 68–70.
315. Al-Swailem SA. Graft failure: II. Ocular surface complications. *Int Ophthalmol* 2008;28(3):175–189.
316. Darwish T, Brahma A, Efron N, O'Donnell C. Subbasal nerve regeneration after penetrating keratoplasty. *Cornea* 2007;26(8):935–940.
317. Shiozawa K, Morishige N, Hirayama K, Murashige T, Adachi T, Chikama T, et al. Correlation of the presence of meibomian gland dysfunction with the incidence of superficial punctate keratopathy after penetrating keratoplasty. *Nippon Ganka Gakkai* 2003;107:84–87.
318. Huang WR, Chen QL, Cai JH, Zhang Y. Clinical analysis of tear film after lamellar keratoplasty. *Int J Ophthalmol* 2012;5(1):74–75.
319. Daya SM, Chan CC, Holland EJ, Members of The Cornea Society Ocular Surface Procedures Nomenclature Committee. Cornea Society nomenclature for ocular surface rehabilitative procedures. *Cornea* 2011;30(10):1115–1119.

- 440  
320. Turkyilmaz K, Oner V, Sevim MS, Kurt A, Sekeryapan B, Durmus M. Effect of pterygium surgery on tear osmolarity. *J Ophthalmol* 2013;2013:863498.
321. Kiliç A, Gürler B. Effect of pterygium excision by limbal conjunctival autografting on tear function tests. *Ann Ophthalmol* 2006;38(3):235–238.
322. Li M, Zhang M, Lin Y, Xiao Q, Zhu X, Song S, et al. Tear function and goblet cell density after pterygium excision. *Eye Lond Engl* 2007;21(2):224–228.
323. Yokoi N, Komuro A, Nishii M, Inagaki K, Tanioka H, Kawasaki S, et al. Clinical impact of conjunctivochalasis on the ocular surface. *Cornea* 2005;24(8 Suppl):S24–S31.
324. Lam J, Wong TT, Tong L. Ocular surface disease in posttrabeculectomy/mitomycin C patients. *Clin Ophthalmol* 2015;9:187–191.
325. Auw-Haedrich C, Funk J, Boemer TG. Long-term results after filtering surgery with limbal-based and fornix-based conjunctival flaps. *Ophthalmic Surg Lasers* 1998;29(7):575–580.
326. Neves Mendes CR, Hida RY, Kasahara N. Ocular surface changes in eyes with glaucoma filtering blebs. *Curr Eye Res* 2012;37(4):309–311.
327. Ono T, Yuki K, Ozeki N, Shiba D, Tsubota K. Ocular surface complications after trabeculectomy: incidence, risk factors, time course and prognosis. *Ophthalmologica* 2013;230(2):93–99.
328. Verweij J, Pinedo HM. Mitomycin C: mechanism of action, usefulness and limitations. *Anticancer Drugs* 1990;1(1):5–13.
329. Wilkins M, Indar A, Wormald R. Intra-operative mitomycin C for glaucoma surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD002897.
330. Lichtinger A, Pe'er J, Frucht-Pery J, Solomon A. Limbal stem cell deficiency after topical mitomycin C therapy for primary acquired melanosis with atypia. *Ophthalmology* 2010;117(3):431–437.
331. Schwartz GS, Holland EJ. Iatrogenic limbal stem cell deficiency: when glaucoma management contributes to corneal disease. *J Glaucoma* 2001;10(6):443–445.
332. Kinast RM, Akula KK, Mansberger SL, Barker GT, Gardiner SK, Whitson E, et al. Concentration accuracy of compounded mitomycin C for ophthalmic surgery. *JAMA Ophthalmol* 2016;134(2):191–195.
333. Wormald R, Wilkins MR, Bunce C. Post-operative 5-Fluorouracil for glaucoma surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3):CD001132.
334. Lattanzio Jr. FA, Sheppard Jr. JD, Allen RC, Baynham S, Samuel P, Samudre S. Do injections of 5-fluorouracil after trabeculectomy have toxic effects on the anterior segment? *J Ocul Pharmacol Ther* 2005;21(3):223–235.
335. Araie M, Nakano Y, Akahoshi T. Effects of subconjunctival 5-fluorouracil injections on the corneal endothelium and ciliary epithelium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* = *Albrecht von Graefes Archiv klinische Exp Ophthalmol* 1990;228(6):573–581.
336. Wu KY, Hong SJ, Huang HT, Lin CP, Chen CW. Toxic effects of mitomycin-C on cultured corneal keratocytes and endothelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther* 1999;15(5):401–411.
337. Zarei R, Zarei M, Fakhraie G, Eslami Y, Moghimi S, Mohammadi M, et al. Effect of Mitomycin-C augmented trabeculectomy on corneal endothelial cells. *J Ophthalmol Vis Res* 2015 Jul-Sep;10(3):257–262.
338. Ichhpujani P, Ramasubramanian A, Vijaya L, Dada T, Singh K, Spaeth GL. Ocular surface changes with long-term topical antiglaucoma medications. *J Curr Glaucoma Pract* 2009;3:19–26.
339. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol* 1994;112(11):1446–1454.
340. Lee SY, Wong TT, Chua J, Boo C, Soh YF, Tong L. Effect of chronic anti-glaucoma medications and trabeculectomy on tear osmolarity. *Eye* 2013;27(10):1142–1150.
341. Cvenkel B, Štunf Š, Šrebrotnik Kirbiš I, Štrojan Fležar M. Symptoms and signs of ocular surface disease related to topical medication in patients with glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2015;9:625–631.
342. Liang H, Pauly A, Riancho L, Baudouin C, Brignole-Baudouin F. Toxicological evaluation of preservative-containing and preservative-free topical prostaglandin analogues on a three-dimensional-reconstituted corneal epithelium system. *Br J Ophthalmol* 2011;95(6):869–875.
343. Iester M, Oddone F, Fogagnolo P, Frezzotti P, Figus M. Changes in the morphological and functional patterns of the ocular surface in patients treated with prostaglandin analogues after the use of TSP 0.5%(R) preservative-free eyedrops: a prospective, multicenter study. *Ophthalmic Res* 2014;51:146–152.
344. Tomic M, Kastelan S, Soldo KM, Salopek-Rabatic J. Influence of BAK-preserved prostaglandin analog treatment on the ocular surface health in patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma. *Biomed Res Int* 2013;2013:603782.
345. Ayaki M, Yaguchi S, Iwasawa A, Koide R. Cytotoxicity of ophthalmic solutions with and without preservatives to human corneal endothelial cells, epithelial cells and conjunctival epithelial cells. *Clin Exp Ophthalmol* 2008;36(6):553–559.
346. Brightbill FS, Myers FL, Bresnick GH. Postvitrectomy keratopathy. *Am J Ophthalmol* 1978;85(5 Pt 1):651–655.
347. Heimann H, Gochman R, Hellmich M, Bechrakis NE, Foerster MH. Dry eye symptoms following retinal surgery and ocular tumour therapy]. *Ophthalmologe*. ;101:1098–1104.
348. Seifart U, Stempel I. The dry eye and diabetes mellitus. *Ophthalmologe* 1994;91:235–239.
349. Schultz RO, Van Horn DL, Peters MA, Klewin KM, Schutten WH. Diabetic keratopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981;79:180–199.
350. Bikbova G, Oshitari T, Tawada A, Yamamoto S. Corneal changes in diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev* 2012;8(4):294–302.
351. Perry HD, Foulks GN, Thoft RA, Tolentino FI. Corneal complications after closed vitrectomy through the pars plana. *Arch Ophthalmol* 1978;96(8):1401–1403.
352. Foulks GN, Thoft RA, Perry HD, Tolentino FI. Factors related to corneal epithelial complications after closed vitrectomy in diabetics. *Arch Ophthalmol* 1979;97(6):1076–1078.
353. Chung H, Tolentino FI, Cajita VN, Acosta J, Refojo MF. Reevaluation of corneal complications after closed vitrectomy. *Arch Ophthalmol* 1988;106(7):916–919.
354. Friberg TR, Doran DL, Lazenby FL. The effect of vitreous and retinal surgery on corneal endothelial cell density. *Ophthalmology* 1984;91(10):1166–1169.
355. Schultz RO, Matsuda M, Yee RW, Edelhauser HF, Schultz KJ. Corneal endothelial changes in type I and type II diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol* 1984;98(4):401–410.
356. Friberg TR, Ohji M, Scherer JJ, Tano Y. Frequency of epithelial debridement during diabetic vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 2003;135(4):553–554.
357. Virata SR, Kylstra JA, Singh HT. Corneal epithelial defects following vitrectomy surgery using hand-held, sew-on, and noncontact viewing lenses. *Retina* 1999;19(4):287–290.
358. Chen WL, Lin CT, Ko PS, Yeh PT, Kuan YH, Hu FR, et al. In vivo confocal microscopic findings of corneal wound healing after corneal epithelial debridement in diabetic vitrectomy. *Ophthalmology* 2009;116(6):1038–1047.
359. Congdon NG, Schein OD, von Kulajta P, Lubomski LH, Gilbert D, Katz J. Corneal complications associated with topical ophthalmic use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Cataract Refract Surg* 2001;27(4):622–631.
360. Aragona Pasquale, Tripodi Giuliana, Spinella Rosaria, Lagan Emilia, Ferreri Giuseppe. The effects of the topical administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs on corneal epithelium and corneal sensitivity in normal subjects. *Eye* 2000;14(2):206–210.
361. Lin JC, Rapuano CJ, Laibson PR, Eagle Jr. RC, Cohen EJ. Corneal melting associated with use of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs after ocular surgery. *Arch Ophthalmol* 2000;118(8):1129–1132.
362. Perez I. The “scleral dellen,” a complication of adjustable strabismus surgery. *J AAPOS* 2002;6(5):332–333.
363. Li Q, Fu T, Yang J, Wang QL, Li ZE. Ocular surface changes after strabismus surgery with different incisions. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* = *Albrecht von Graefes Archiv klinische Exp Ophthalmol* 2015;253(3):431–438.
364. Murray AD. An approach to some aspects of strabismus from ocular and orbital trauma. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2015 Jul-Sep;22(3):312–319.
365. Esme A, Yildirim C, Tatlipinar S, Duzcan E, Yaylali V, Ozden S. Effects of intraoperative sponge mitomycin C and 5-fluorouracil on scar formation following strabismus surgery in rabbits. *Strabismus* 2004;12:141–148.
366. Güell JL. Are intracorneal rings still useful in refractive surgery? *Curr Opin Ophthalmol* 2005;16(4):260–265.
367. Colin J, Cochener B, Savary G, Malet F. Correcting keratoconus with intracorneal rings. *J Cataract Refract Surg* 2000;26(8):1117–1122.
368. Piñero DP, Alio JL. Intracorneal ring segments in ectatic corneal disease - a review. *Clin Exp Ophthalmol* 2010;38(2):154–167.
369. Kessler D, El-Shiaty AF, Wachler BS. Evaluation of tear film following Intacs for myopia. *J Refract Surg* 2002 Mar-Apr;18(2):127–129.
370. Hofling-Lima AL, Branco BC, Romano AC, Campos MQ, Moreira H, Miranda D, et al. Corneal infections after implantation of intracorneal ring segments. *Cornea* 2004;23(6):547–549.
371. Baudouin C. Ocular surface and external filtration surgery: mutual relationships. *Dev Ophthalmol* 2012;50:64–78.
372. Kim JW. Conjunctival impression cytology of the filtering bleb. *Korean J Ophthalmol* 1997;11(1):25–31.
373. Buerman RW, Schimmelpennig B. Sensory denervation of the rabbit cornea affects epithelial properties. *Exp Neurol* 1980;69(1):196–201.
374. Pal-Ghosh S, Blanco T, Tadvalkar G, Pajoohesh-Ganji A, Parthasarathy A, Zieske JD, et al. MMP9 cleavage of the β4 integrin ectodomain leads to recurrent epithelial erosions in mice. *J Cell Sci* 2011;124(Pt 15):2666–2675.
375. Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, Brock JA, Begley CG, Bereiter DA, et al. TFOS DEWS II Pain and Sensation report. *Ocul Surf* 2017;15:404–437.
376. Ljubimov AV, Huang ZS, Huang GH, Burgeson RE, Gullberg D, Miner JH, et al. Human corneal epithelial basement membrane and integrin alterations in diabetes and diabetic retinopathy. *J Histochem Cytochem* 1998;46(9):1033–1041.
377. Matsumura T, Takamura Y, Tomomatsu T, Arimura S, Gozawa M, Takihara Y, et al. Changes in matrix metalloproteinases in diabetes patients' tears after vitrectomy and the relationship with corneal epithelial disorder. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(6):3559–3564.
378. Nicolaissen Jr. B, Ringvold A, Naess O. Amino acid incorporation in cell cultures from eyes with pseudo-exfoliation material. *Acta Ophthalmol* 1992;70(3):371–375.
379. Denoyer A, Ossant F, Arbeille B, Fetissou F, Patat F, Pourcelot L, et al. Very-high-frequency ultrasound corneal imaging as a new tool for early diagnosis of ocular surface toxicity in rabbits treated with a preserved glaucoma drug. *Ophthalmic Res* 2008;40(6):298–308.
380. Alper MG. The anesthetic eye: an investigation of changes in the anterior ocular segment of the monkey caused by interrupting the trigeminal nerve at various levels along its course. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1975;73:323–365.

381. Mackie IA. Role of the corneal nerves in destructive disease of the cornea. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1978;98(3):343–347.
382. Reviglio VE, Rana TS, Li QJ, Ashraf MF, Daly MK, O'Brien TP. Effects of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs on the expression of matrix metalloproteinases in the cornea. *J Cataract Refract Surg* 2003;29(5):989–997.
383. Ammar DA, Kahook MY. The effects of combination glaucoma medications on ocular surface epithelial cells. *Adv Ther* 2009;26(10):970–975.
384. Cunniffe MG, Medel-Jiménez R, González-Candial M. Topical antiglaucoma treatment with prostaglandin analogues may precipitate meibomian gland disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2011 Sep-Oct;27(5):e128–e129.
385. García-López A, Paczka JA, Jiménez-Román J, Hartleben C. Efficacy and tolerability of fixed-combination bimatoprost/timolol versus fixed-combination dorzolamide/brimonidine/timolol in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a multicenter, prospective, crossover study. *BMC Ophthalmol* 2014;14:161.
386. Schnober D, Hubatsch DA, Scherzer ML. Efficacy and safety of fixed-combination travoprost 0.004%/timolol 0.5% in patients transitioning from bimatoprost 0.03%/timolol 0.5% combination therapy. *Clin Ophthalmol* 2015;9:825–832.
387. Benito A, Pérez GM, Mirabet S, Vilaseca M, Pujol J, Marín JM, et al. Objective optical assessment of tear-film quality dynamics in normal and mildly symptomatic dry eyes. *J Cataract Refract Surg* 2011;37(8):1481–1487.
388. Thode AR, Ltkany RA. Current and Emerging Therapeutic Strategies for the treatment of meibomian gland dysfunction (MGD). *Drugs* 2015;75:1177–1185.
389. Vora GK, Gupta PK. Intense pulsed light therapy for the treatment of evaporative dry eye disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26(4):314–318.
390. Lane SS, DuBiner HB, Epstein RJ, Ernest PH, Greiner JV, Hardten DR, et al. A new system, the LipiFlow, for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2012;31(4):396–404.
391. Craig JP, Chen YH, Turnbull PR. Prospective trial of intense pulsed light for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(3):1965–1970.
392. Aragona P, Aguenouz M, Rania L, Postorino E, Sommario MS, Roszkowska AM, et al. Matrix metalloproteinase 9 and transglutaminase 2 expression at the ocular surface in patients with different forms of dry eye disease. *Ophthalmology* 2015;122(1):62–71.
393. Oshima Yusuke, Wakabayashi Taku, Sato Tatsuhiko, Ohji Masahito, Tano Yasuo. A 27-gauge instrument system for transconjunctival sutureless microincision vitrectomy surgery. *Ophthalmology* 2010;117(1):93–102.
394. Oskouee SJ, Amuzadeh J, Rajabi MT. Bandage contact lens and topical indomethacin for treating persistent corneal epithelial defects after vitreoretinal surgery. *Cornea* 2007;26(10):1178–1181.
395. Chiang CH, Tung SM, Lu DW, Yeh MK. In vitro and in vivo evaluation of an ocular delivery system of 5-fluorouracil microspheres. *J Ocul Pharmacol Ther* 2001;17(6):545–553.
396. Zhu KJ, Zhang JX, Wang C, Yasuda H, Ichimaru A, Yamamoto K. Preparation and in vitro release behaviour of 5-fluorouracil-loaded microspheres based on poly (L-lactide) and its carbonate copolymers. *J Microencapsul* 2003 Nov-Dec;20(6):731–743.
397. Pandey Suresh K, Cochener Béatrice, Apple David J, Colin Joseph, Werner Liliana, Bougaran Rémi, et al. Intracapsular ring sustained 5-fluorouracil delivery system for the prevention of posterior capsule opacification in rabbits. *J Cataract Refract Surg* 2002;28(1):139–148.
398. Joondeph BC, Peyman GA, Khoobehi B, Yue BY. Liposome-encapsulated 5-fluorouracil in the treatment of proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmic Surg* 1988;19(4):252–256.
399. Kirsch D, Lowen MS, Fialho Cronemberger MF, Sato EH. Amniotic membrane for reducing the formation of adhesions in strabismus surgery: experimental study in rabbits. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2014 Nov-Dec;51(6):341–347.
400. Sheha H, Casas V, Hayashida Y. The use of amniotic membrane in reducing adhesions after strabismus surgery. *J AAPOS* 2009;13(1):99–101.
401. Kersey JP, Vivian AJ. Mitomycin and amniotic membrane: a new method of reducing adhesions and fibrosis in strabismus surgery. *Strabismus* 2008 Jul-Sep;16(3):116–118.
402. Varma D, Sihota R, Agarwal HC. Evaluation of efficacy and safety of daunorubicin in glaucoma filtering surgery. *Eye* 2007;21(6):784–788.
403. Dadeya S, Kamlesh, Fatima S. Preliminary results of intraoperative daunorubicin in strabismus surgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2002 Nov-Dec;39(6):340–344.
404. Shinohara K, Tanaka M, Sakuma T, Kobayashi Y. Efficacy of daunorubicin encapsulated in liposome for the treatment of proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers* 2003 Jul-Aug;34(4):299–305.
405. Tilleul P, Denis P, Maignen F, Eléna PP, Nordmann JP, Leverge R, et al. Effects of different formulations of mitoxantrone (solutions, nanospheres, liposomes) on glaucoma surgery in rabbits. *Ophthalmic Res* 1997;29(4):218–226.
406. Wong TT, Mead AL, Khaw PT. Matrix metalloproteinase inhibition modulates postoperative scarring after experimental glaucoma filtration surgery. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(3):1097–1103.
407. Daniels JT, Cambrey AD, Ocleston NL, Garrett Q, Tarnuzzer RW, Schultz GS, et al. Matrix metalloproteinase inhibition modulates fibroblast-mediated matrix contraction and collagen production in vitro. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(3):1104–1110.
408. Yu-Wai-Man C, Khaw PT. Developing novel anti-fibrotic therapeutics to modulate post-surgical wound healing in glaucoma: big potential for small molecules. *Expert Rev Ophthalmol* 2015;10(1):65–76.
409. Honjo M, Tanihara H, Kameda T, Kawaji T, Yoshimura N, Araie M. Potential role of Rho-associated protein kinase inhibitor Y-27632 in glaucoma filtration surgery. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(12):5549–5557.
410. Alio JL, Rodriguez AE, WróbelDudzińska D. Eye platelet-rich plasma in the treatment of ocular surface disorders. *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26(4):325–332.
411. Chikama T, Fukuda K, Morishige N, Nishida T. Treatment of neurotrophic keratopathy with substance-P-derived peptide (FGLM) and insulin-like growth factor I. *Lancet* 1998;351(9118):1783–1784.
412. Kato K, Takashima Y, Matsunaga K, Sugimoto M, Matsubara H, Hirano K, et al. Effect of topical rebamipide on conjunctival goblet cell recovery after vitrectomy. *Sci Rep* 2016;6:19516.
413. Saghizadeh M, Epifantseva I, Hemmati DM, Ghiam CA, Brunken WJ, Ljubimov AV. Enhanced wound healing, kinase and stem cell marker expression in diabetic organ-cultured human corneas upon MMP-10 and cathepsin F gene silencing. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(13):8172–8180.
414. Takamura Y, Matsumoto T, Tomomatsu T, Matsumura T, Takihara Y, Inatani M. Aldose reductase inhibitor counteracts the enhanced expression of matrix metalloproteinase-10 and improves corneal wound healing in galactose-fed rats. *Mol Vis* 2013;19:2477–2486.
415. Milosevic S, Bachnick B, Karim K, Bornkamm GW, Witter K, Gerbitz A, et al. Identification of MHC II-restricted minor histocompatibility antigens after HLA-identical stem-cell transplantation. *Transplantation* 2010;90(9):1030–1035.
416. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009;373(9674):1550–1561.
417. Vigorito AC, Azevedo WM, Marques JF, Azevedo AM, Eid KA, Aranha FJ, et al. A randomised, prospective comparison of allogeneic bone marrow and peripheral blood progenitor cell transplantation in the treatment of haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 1998;22(12):1145–1151.
418. Powles R, Mehta J, Kulkarni S, Treleaven J, Millar B, Marsden J, et al. Allogeneic blood and bone-marrow stem-cell transplantation in haematological malignant diseases: a randomised trial. *Lancet* 2000;355(9211):1231–1237.
419. Arora M, Klein JP, Weisdorf DJ, Hassebroek A, Flowers ME, Cutler CS, et al. Chronic GVHD risk score: a center for international blood and marrow transplant research analysis. *Blood* 2011;117(24):6714–6720.
420. Jagasia M, Arora M, Flowers ME, Chao NJ, McCarthy PL, Cutler CS, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012;119(1):296–307.
421. Franklin RM, Kenyon KR, Tutschka PJ, Saral R, Green WR, Santos GW. Ocular manifestations of graft-vs-host disease. *Ophthalmology* 1983;90(1):4–13.
422. Bray LC, Carey PJ, Proctor SJ, Evans RG, Hamilton PJ. Ocular complications of bone marrow transplantation. *Br J Ophthalmol* 1991;75(10):611–614.
423. Hirst LW, Jabs DA, Tutschka PJ, Green WR, Santos GW. The eye in bone marrow transplantation. I. Clinical study. *Arch Ophthalmol* 1983;101(4):580–584.
424. Westeneng AC, Hettinga Y, Lokhorst H, Verdonck L, van Dorp S, Rothova A. Ocular graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Cornea* 2010;29(7):758–763.
425. Shikari H, Antin JH, Dana R. Ocular graft-versus-host disease: a review. *Surv Ophthalmol* 2013 May-Jun;58(3):233–251.
426. Tichelli A, Duell T, Weiss M, Socié G, Ljungman P, Cohen A, et al. Late-onset keratoconjunctivitis sicca syndrome after bone marrow transplantation: incidence and risk factors. European Group on Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Late Effects. *Bone Marrow Transplant* 1996;17(6):1105–1111.
427. Giannaccare G, Bonifazi F, Sessa M, Fresina M, Arpinati M, Bandini G, et al. Dry eye disease is already present in hematological patients before hematopoietic stem cell transplantation. *Cornea* 2016;35(5):638–643.
428. Ogawa Y, Okamoto S, Wakui M, Watanabe R, Yamada M, Yoshino M, et al. Dry eye after hematopoietic stem cell transplantation. *Br J Ophthalmol* 1999;83(10):1125–1130.
429. Dietrich-Ntoukas T, Cursiefen C, Westekemper H, Eberwein P, Reinhard T, Bertz H, et al. Diagnosis and treatment of ocular chronic graft-versus-host disease: report from the German-Austrian-Swiss Consensus Conference on Clinical Practice in chronic GVHD. *Cornea* 2012;31(3):299–310.
430. Ivanir Y, Shimoni A, Ezra-Nimni O, Barequet IS. Prevalence of dry eye syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cornea* 2013;32(5):e97–101.
431. Turton K, Chaddock JA, Acharya KR. Botulinum and tetanus neurotoxins: structure, function and therapeutic utility. *Trends Biochem Sci* 2002;27(11):552–558.
432. Naumann M, Zellner M, Toyka KV, Reiners K. Treatment of gustatory sweating with botulinum toxin. *Ann Neurol* 1997;42(6):973–975.

433. Keegan DJ, Geerling G, Lee JP, Blake G, Collin JR, Plant GT. Botulinum toxin treatment for hyperlacrimation secondary to aberrant regenerated seventh nerve palsy or salivary gland transplantation. *Br J Ophthalmol* 2002;86(1):43–46.
434. Shaari CM, Wu BL, Biller HF, Chuang SK, Sanders I. Botulinum toxin decreases salivation from canine submandibular glands. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118(4):452–457.
435. Dutton JJ, Fowler AM. Botulinum toxin in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 2007 Jan-Feb;52(1):13–31.
436. Dutton JJ, White JJ, Richard MJ. Myobloc for the treatment of benign essential blepharospasm in patients refractory to botox. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2006 May-Jun;22(3):173–177.
437. Dutton JJ. Botulinum-A toxin in the treatment of craniocervical muscle spasms: short- and long-term, local and systemic effects. *Surv Ophthalmol* 1996 Jul-Aug;41(1):51–65.
438. Dutton JJ, Buckley EG. Long-term results and complications of botulinum A toxin in the treatment of blepharospasm. *Ophthalmology* 1988;95(11):1529–1534.
439. Jost WH, Kohl A. Botulinum toxin: evidence-based medicine criteria in blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neurol* 2001;248(Suppl 1):21–24.
440. Grandas F, Elston J, Quinn N, Marsden CD. Blepharospasm: a review of 264 patients. *J Neurol Neurosurg psychiatry* 1988;51(6):767–772.
441. Mauriello Jr. JA. Blepharospasm, Meige syndrome, and hemifacial spasm: treatment with botulinum toxin. *Neurology* 1985;35(10):1499–1500.
442. Adams GGW, Kirkness CM, Lee JP. Botulinum toxin A induced protective ptosis. *Eye* 1987;1(5):603–608.
443. Naik MN, Gangopadhyay N, Fernandes M, Murthy R, Honavar SG. Anterior chemodeneration of levator palpebrae superioris with botulinum toxin type-A (Botox) to induce temporary ptosis for corneal protection. *Eye* 2008;22(9):1132–1136.
444. Salour H, Bagheri B, Aletaha M, Babsharif B, Kleshadi M, Abrishami M, et al. Transcutaneous dysport injection for treatment of upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease. *Orbit* 2010;29(2):114–118.
445. Neetens A, Rubbens MC, Smet H. Botulinum A-toxin treatment of spasmodic entropion of the lower eyelid. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1987;224:105–109.
446. Deka A, Saikia SP. Botulinum toxin for lower lid entropion correction. *Orbit* 2011;30(1):40–42.
447. Quah BL, Ling YL, Cheong PY, Balakrishnan V. A review of 5 years' experience in the use of botulinum toxin A in the treatment of sixth cranial nerve palsy at the Singapore National Eye Centre. *Singapore Med J* 1999;40(6):405–409.
448. Boroojerdi B, Ferbert A, Schwarz M, Herath H, Noth J. Botulinum toxin treatment of synkinesia and hyperlacrimation after facial palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65(1):111–114.
449. Chun YS, Kim JC. Treatment of superior limbic keratoconjunctivitis with a large-diameter contact lens and Botulinum Toxin A. *Cornea* 2009;28(7):752–758.
450. Gumus K, Lee S, Yen MT, Pflugfelder SC. Botulinum toxin injection for the management of refractory filamentary keratitis. *Arch Ophthalmol* 2012;130(4):446–450.
451. Sahlin S, Chen E, Kaugesaar T, Almqvist H, Kjellberg K, Lennerstrand G. Effect of eyelid botulinum toxin injection on lacrimal drainage. *Am J Ophthalmol* 2000;129(4):481–486.
452. Sahlin S, Linderöth R. Eyelid botulinum toxin injections for the dry eye. *Dev Ophthalmol* 2008;41:187–192.
453. Spiera H, Asbell PA, Simpson DM. Botulinum toxin increases tearing in patients with Sjögren's syndrome: a preliminary report. *J Rheumatol* 1997;24(9):1842–1843.
454. Bukhari AA. Botulinum neurotoxin type A versus punctal plug insertion in the management of dry eye disease. *Oman J Ophthalmol* 2014;7(2):61–65.
455. Lu R, Huang R, Li K, Zhang X, Yang H, Quan Y, et al. The influence of benign essential blepharospasm on dry eye disease and ocular inflammation. *Am J Ophthalmol* 2014;157(3):591–597. e1–2.
456. Carruthers A, Carruthers J. Botulinum toxin type A for the treatment of glabellar rhytides. *Dermatol Clin* 2004;22(2):137–144.
457. Carruthers J, Fagien S, Matarasso SL, Botox Consensus Group. Consensus recommendations on the use of botulinum toxin type A in facial aesthetics. *Plast Reconstr Surg* 2004;114(6 Suppl):1S–22S.
458. Jankovic J, Comella C, Hanschmann A, Grafe S. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA (NT 201, Xeomin) in the treatment of blepharospasm—a randomized trial. *Mov Disord* 2011;26(8):1521–1528.
459. Kollewe K, Mohammadi B, Köhler S, Pickenbrock H, Dengler R, Dressler D. Blepharospasm: long-term treatment with either Botox®, Xeomin® or Dysport®. *J Neural Transm* 2015;122(3):427–431.
460. Matarasso SL. Decreased tear expression with an abnormal 泪液分泌试验's test following botulinum toxin type A for the treatment of lateral canthal rhytides. *Dermatol Surg* 2002;28(2):149–152.
461. Ho MC, Hsu WC, Hsieh YT. Botulinum toxin type a injection for lateral canthal rhytides: effect on tear film stability and tear production. *JAMA Ophthalmology* 2014;132(3):332–337.
462. Frueh BR, Felt DP, Wojno TH, Musch DC. Treatment of blepharospasm with botulinum toxin. A preliminary report. *Arch Ophthalmol* 1984;102(10):1464–1468.
463. Shorr N, Seiff SR, Kopelman J. The use of botulinum toxin in blepharospasm. *Am J Ophthalmol* 1985;99(5):542–546.
464. Park DI, Shin HM, Lee SY, Lew H. Tear production and drainage after botulinum toxin A injection in patients with essential blepharospasm. *Acta Ophthalmol* 2013;91(2):e108–e112.
465. Prabhasawat P, Tseng SC. Frequent association of delayed tear clearance in ocular irritation. *Br J Ophthalmol* 1998;82(6):666–675.
466. Afonso AA, Sobrin L, Monroy DC, Selzer M, Lokeshwar B, Pflugfelder SC. Tear fluid gelatinase B activity correlates with IL-1alpha concentration and fluorescein clearance in ocular rosacea. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(11):2506–2512.
467. Victoria AC, Pino A. Botulinum toxin type a and its uses in dry eye disease. *Plast Reconstr Surg* 2012;130(1):209e–210e.
468. Kocabeyoglu S, Sekeroglu HT, Mocan MC, Muz E, Irkec M, Sanac AS. Ocular surface alterations in blepharospasm patients treated with botulinum toxin A injection. *Eur J Ophthalmol* 2014 Nov-Dec;24(6):830–834.
469. Riemann R, Pfennigsdorf S, Riemann E, Naumann M. Successful treatment of crocodile tears by injection of botulinum toxin into the lacrimal gland: a case report. *Ophthalmology* 1999;106(12):2322–2324.
470. Hofmann RJ. Treatment of Frey's syndrome (gustatory sweating) and 'crocodile tears' (gustatory epiphora) with purified botulinum toxin. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2000;16(4):289–291.
471. Wojno TH. Results of lacrimal gland botulinum toxin injection for epiphora in lacrimal obstruction and gustatory tearing. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2011 Mar-Apr;27(2):119–121.
472. LeDoux MS, Zhou Q, Murphy RB, Greene ML, Ryan P. Parasympathetic innervation of the meibomian glands in rats. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(11):2434–2441.
473. Price J, O'Day J. A comparative study of tear secretion in blepharospasm and hemifacial spasm patients treated with botulinum toxin. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 1993;13(1):67–71.
474. Costa PG, Cardoso IP, Saraiva FP, Raiza AC, Tanaka LK, Matayoshi S. Lacrimal film evaluation of patients with facial dystonia during botulinum toxin type A treatment]. *Arq Bras Ophthalmol* 2006;69:319–322.
475. Arat YO, Yen MT. Effect of botulinum toxin type a on tear production after treatment of lateral canthal rhytides. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2007 Jan-Feb;23(1):22–24.
476. Cakmur R, Ozturk V, Uzunel F, Donmez B, Idiman F. Comparison of preseptal and pretarsal injections of botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neurol* 2002;249(1):64–68.
477. Price J, Farish S, Taylor H, O'Day J. Blepharospasm and hemifacial spasm. Randomized trial to determine the most appropriate location for botulinum toxin injections. *Ophthalmology* 1997;104(5):865–868.
478. Lin BW, Chen MZ, Fan SX, Chuck RS, Zhou SY. Effect of 0.025% FK-506 eye drops on botulinum toxin B-induced mouse dry eye. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:45–53.
479. Lekhanont K, Leyngold IM, Suwan-Apichon O, Rangsin R, Chuck RS. Comparison of topical dry eye medications for the treatment of keratoconjunctivitis sicca in a botulinum toxin B-induced mouse model. *Cornea* 2007;26(1):84–89.
480. Hsu TS, Dover JS, Arndt KA. Effect of volume and concentration on the diffusion of botulinum exotoxin A. *Arch Dermatol* 2004;140(11):1351–1354.
481. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003;135(5):620–627.
482. Ashwin PT, McDonnell PJ. Collagen cross-linkage: a comprehensive review and directions for future research. *Br J Ophthalmol* 2010;94(8):965–970.
483. Ziaei M, Barsam A, Shamie N, Vroman D, Kim T, Donnenfeld ED, et al. Reshaping procedures for the surgical management of corneal ectasia. *J Cataract Refract Surg* 2015;41(4):842–872.
484. Khandelwal SS, Randleman JB. Current and future applications of corneal cross-linking. *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26(3):206–213.
485. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T, Paradiso AL. Transepithelial corneal collagen crosslinking for keratoconus: qualitative investigation by in vivo HRT II confocal analysis. *Eur J Ophthalmol* 2012;22(Suppl 7):S81–S88.
486. Leccisotti A, Islam T. Transepithelial corneal collagen cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg* 2010;26(12):942–948.
487. Filippello M, Stagni E, O'Brart D. Transepithelial corneal collagen crosslinking: bilateral study. *J Cataract Refract Surg* 2012;38(2):283–291.
488. Spadea L, Mencucci R. Transepithelial corneal collagen cross-linking in ultrathin keratoconic corneas. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1785–1792.
489. Buzzonetti L, Petrocelli G. Transepithelial corneal cross-linking in pediatric patients: early results. *J Refract Surg* 2012;28(11):763–767.
490. Caporossi A, Mazzotta C, Paradiso AL, Baiocchi S, Marigliani D, Caporossi T. Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus: 24-month clinical results. *J Cataract Refract Surg* 2013;39(8):1157–1163.
491. Salman AG. Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus in a pediatric age group. *J Cataract Refract Surg* 2013;39(8):1164–1170.
492. Khairy HA, Marey HM, Ellakwa AF. Epithelium-on corneal cross-linking treatment of progressive keratoconus: a prospective, consecutive study. *Clin Ophthalmol* 2014;8:819–823.
493. De Bernardo M, Capasso L, Tortori A, Lanza M, Caliendo L, Rosa N. Trans epithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus: 6 months follow up. *Contact Lens Anterior Eye* 2014;37(6):438–441.

- 440 A.J. Bron et al. / *The Ocular Surface* 15 (2017) 438e510
494. Lesniak SP, Hersh PS. Transepithelial corneal collagen crosslinking for keratoconus: six-month results. *J Cataract Refract Surg* 2014;40(12):1971–1979.
495. Al-Aqaba Mouhamed Ali, Faraj Lana, Fares Usama, Otri Ahmad Muneer, Dua Harminder S. The Morphologic Characteristics of Corneal Nerves in Advanced Keratoconus as Evaluated by Acetylcholinesterase Technique. *Am J Ophthalmol* 2011;152(3):364–376.
496. Patel DV, Ku JY, Johnson R, McGhee CN. Laser scanning in vivo confocal microscopy and quantitative aesthesiometry reveal decreased corneal innervation and sensation in keratoconus. *Eye* 2009;23(3):586–592.
497. Mazzotta Cosimo, Traversi Claudio, Baiocchi Stefano, Caporossi Orsola, Bovone Cristina, Sparano Maria Caterina, et al. Corneal Healing After Riboflavin Ultraviolet-A Collagen Cross-Linking Determined by Confocal Laser Scanning Microscopy In Vivo: Early and Late Modifications. *Am J Ophthalmol* 2008;146(4):527–533.
498. Kymionis GD, Diakonis VF, Kalyvianaki M, Portaliou D, Siganos C, Kozobolis VP, et al. One-year follow-up of corneal confocal microscopy after corneal cross-linking in patients with post laser in situ keratomileusis ectasia and keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2009;147:774–8, 8 e1.
499. Croxatto JO, Tytiun AE, Argento CJ. Sequential in vivo confocal microscopy study of corneal wound healing after cross-linking in patients with keratoconus. *J Refract Surg* 2010;26(9):638–645.
500. Knappe S, Stachs O, Zhivov A, Hovakimyan M, Guthoff R. Results of confocal microscopy examinations after collagen cross-linking with riboflavin and UVA light in patients with progressive keratoconus. *Ophthalmologica* 2011;225(2):95–104.
501. Touboul D, Efron N, Smadja D, Praud D, Malet F, Colin J. Corneal confocal microscopy following conventional, transepithelial, and accelerated corneal collagen cross-linking procedures for keratoconus. *J Refract Surg* 2012;28(11):769–776.
502. Kontadakis GA, Kymionis GD, Kankariya VP, Pallikaris AI. Effect of corneal collagen cross-linking on corneal innervation, corneal sensitivity, and tear function of patients with keratoconus. *Ophthalmology* 2013;120(5):917–922.
503. Jordan Charlotte, Patel Dipika V, Abeysekera Nandoun, McGhee Charles NJ. In Vivo Confocal Microscopy Analyses of Corneal Microstructural Changes in a Prospective Study of Collagen Cross-linking in Keratoconus. *Ophthalmology* 2014;121(2):469–474.
504. Sehra Sri V, Titiyal Jeewan S, Sharma Namrata, Tandon Radhika, Sinha Rajesh. Change in corneal microstructure with rigid gas permeable contact lens use following collagen cross-linking: an in vivo confocal microscopy study. *Br J Ophthalmol* 2014;98(4):442–447.
505. Raikup F, Theuring A, Pillunat LE, Spoerl E. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: ten-year results. *J Cataract Refract Surg* 2015;41(1):41–46.
506. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T. Long-term results of riboflavin ultraviolet a corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study. *Am J Ophthalmol* 2010;149(4):585–593.
507. O'Brart DP, Kwong TQ, Patel P, McDonald RJ, O'Brart NA. Long-term follow-up of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linking to halt the progression of keratoconus. *Br J Ophthalmol* 2013;97(4):433–437.
508. Hashemi H, Seyedian MA, MirafTAB M, Fotouhi A, Asgari S. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet a irradiation for keratoconus: long-term results. *Ophthalmology* 2013;120(8):1515–1520.
509. Vinciguerra R, Romano MR, Camesasca FI, Azzolini C, Trazza S, Morenghi E, et al. Corneal cross-linking as a treatment for keratoconus: four-year morphologic and clinical outcomes with respect to patient age. *Ophthalmology* 2013;120(5):908–916.
510. Simo Mannion L, Tromans C, O'Donnell C. An evaluation of corneal nerve morphology and function in moderate keratoconus. *Contact Lens Anterior Eye J Br Contact Lens Assoc* 2005;28(4):185–192.
511. Patel DV, McGhee CN. Mapping the corneal sub-basal nerve plexus in keratoconus by in vivo laser scanning confocal microscopy. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(4):1348–1351.
512. Niederer RL, Perumal D, Sherwin T, McGhee CN. Laser scanning in vivo confocal microscopy reveals reduced innervation and reduction in cell density in all layers of the keratoconic cornea. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(7):2964–2970.
513. Mocan MC, Yilmaz PT, Ircek M, Orhan M. In vivo confocal microscopy for the evaluation of corneal microstructure in keratoconus. *Curr Eye Res* 2008;33(11):933–939.
514. Taneri S, Oehler S, Asimellis G, Kanellopoulos AJ. Influence of corneal cross-linking for keratoconus on several objective parameters of dry eye. *Journal Refract Surg* 2013;29(9):612–616.
515. Kolozsvari BL, Berta A, Petrovski G, Mihaltz K, Gogolak P, Rajnavolgyi E, et al. Alterations of tear mediators in patients with keratoconus after corneal crosslinking associate with corneal changes. *PLoS One* 2013;8:e76333.
516. McCurdy Jr. JA. Beautiful eyes: characteristics and application to aesthetic surgery. *Facial Plast Surg FPS* 2006;22(3):204–214.
517. Ng A, Evans K, North RV, Jones L, Purslow C. Impact of Eye Cosmetics on the Eye, Adnexa, and Ocular Surface. *Eye Contact Lens* 2016;42(4):211–220.
518. Ng A, Evans K, North R, Purslow C. Eye cosmetic usage and associated ocular comfort. *Ophthalmic Physiol Optics J Br Coll Ophthalmic Opticians* 2012;32(6):501–507.
519. Goto T, Zheng X, Gibbon L, Ohashi Y. Cosmetic product migration to the ocular surface: exacerbation of migration after eyedrop instillation. *Cornea* 2010;29(4):400–403.
520. Amano Y, Sugimoto Y, Sugita M. Ocular disorders due to eyelash extensions. *Cornea* 2012;31(2):121–125.
521. Amador GJ, Mao W, DeMercurio P, Montero C, Clewis J, Alexeev A, et al. Eyelashes divert airflow to protect the eye. *J R Soc Interface* 2015;12(105). 20141294-20141294.
522. Jones D. Enhanced eyelashes: prescription and over-the-counter options. *Aesthetic Plast Surg* 2011;35(1):116–121.
523. Wirta D, Vandenberg AM, Weng E, Whitcup SM, Kurstjens S, Beddingfield FC. Long-term safety evaluation of bimatoprost ophthalmic solution 0.03%: a pooled analysis of six double-masked, randomized, active-controlled clinical trials. *Clin Ophthalmol (Auckland, NZ)* 2011;5:759–765.
524. Allergan I. Lumigan (bimatoprost 0.01% solution) package insert. Irvine, CA. 2014.
525. Allergan I. Latisse (bimatoprost 0.03% solution) package insert. Irvine, CA. 2014.
526. Arujuna NR, Topham EJ, Atkinson LR, George SM, Derrick EK, Farrant PB. Bimatoprost solution 0.03% topical application to the eyelid margin for the treatment of eyelash hypotrichosis. *Br J Dermatol* 2016.
527. Fagien S, Walt JG, Carruthers J, Cox SE, Wirta D, Weng E, et al. Patient-reported outcomes of bimatoprost for eyelash growth: results from a randomized, double-masked, vehicle-controlled, parallel-group study. *Aesthetic Surg J* 2013;33(6):789–798.
528. Law SK. Bimatoprost in the treatment of eyelash hypotrichosis. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)* 2010;4:349–358.
529. Cohen JL. Enhancing the growth of natural eyelashes: the mechanism of bimatoprost-induced eyelash growth. *Dermatologic Surg* 2010;36(9):1361–1371.
530. Johnstone MA, Albert DM. Prostaglandin-induced hair growth. *Surv Ophthalmol* 2002;47 Suppl 1:S185–S202.
531. Glaser DA, Hossain P, Perkins W, Griffiths T, Ahluwalia G, Weng E, et al. Long-term safety and efficacy of bimatoprost solution 0.03% application to the eyelid margin for the treatment of idiopathic and chemotherapy-induced eyelash hypotrichosis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2015;172:1384–1394.
532. Zaher H, Gawdat HI, Hegazy RA, Hassan M. Bimatoprost versus Mometasone Furoate in the Treatment of Scalp Alopecia Areata: A Pilot Study. *Dermatology* 2015;230(4):308–313.
533. Stewart WC, Kolker AE, Stewart JA, Leech J, Jackson AL. Conjunctival hyperemia in healthy subjects after short-term dosing with latanoprost, bimatoprost, and travoprost. *Am J Ophthalmol* 2003;135(3):314–320.
534. Kapur R, Osmanovic S, Toyran S, Edward DP. Bimatoprost-induced periocular skin hyperpigmentation: histopathological study. *Arch Ophthalmol* 2005;123(11):1541–1546.
535. Kroll DM, Schuman JS. Reactivation of herpes simplex virus keratitis after initiating bimatoprost treatment for glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2002;133(3):401–403.
536. Packer M, Fine IH, Hoffman RS. Bilateral nongranulomatous anterior uveitis associated with bimatoprost. *J Cataract Refract Surg* 2003;29(11):2242–2243.
537. Fechtner RD, Khouri AS, Zimmerman TJ, Bullock J, Feldman R, Kulkarni P, et al. Anterior uveitis associated with latanoprost. *Am J Ophthalmol* 1998;126(1):37–41.
538. Warwar RE, Bullock JD, Ballal D. Cystoid macular edema and anterior uveitis associated with latanoprost use. Experience and incidence in a retrospective review of 94 patients. *Ophthalmology* 1998;105(2):263–268.
539. Murchison AP, Wojno TH. Trichiasis after eyelash augmentation with hair follicle transplantation. *Ophthalmic Plastic Reconstruct Surg* 2007 Jul-Aug;23(4):323–324.
540. Awan MA, Lockington D, Ramaesh K. Severe allergic blepharoconjunctivitis after eyelash colouring. *Eye (London, England)* 2010;24(1):200–201.
541. Vogel TA, Coenraads PJ, Schuttelaar ML. Allergic contact dermatitis presenting as severe and persistent blepharoconjunctivitis and centrofacial oedema after dyeing of eyelashes. *Contact Dermatitis* 2014;71(5):304–306.
542. Kaiserman I. Severe allergic blepharoconjunctivitis induced by a dye for eyelashes and eyebrows. *Ocul Immunol Inflamm* 2003;11(2):149–151.
543. Vestey JP, Buxton PK, Savin JA. Eyelash curler dermatitis. *Contact Dermatitis* 1985;13(4):274–275.
544. Brandrup F. Nickel eyelid dermatitis from an eyelash curler. *Contact Dermatitis* 1991;25(1):77.
545. Romaguera C, Grimalt F. Dermatitis from nickel eyelash curler. *Contact Dermatitis* 1985;12(3):174.
546. Alam M, Dover JS. Management of complications and sequelae with temporary injectable fillers. *Plastic Reconstruct Surg* 2007;120(6 Suppl):98S–105S.
547. Mack WP. Complications in periocular rejuvenation. *Facial Plast Surg Clin N Am* 2010;18(3):435–456.
548. Romero R, Sanchez-Orgaz M, Granados M, Arbizu A, Castano A, Romero A, et al. Use of hyaluronic acid gel in the management of cicatricial ectropion: results and complications. *Orbit (Amsterdam, Netherlands)* 2013;32(6):362–365.
549. Kohn JC, Rootman DB, Liu W, Goh AS, Hwang CJ, Goldberg RA. Hyaluronic acid gel injection for upper eyelid retraction in thyroid eye disease: functional and dynamic high-resolution ultrasound evaluation. *Ophthalmic Plast Reconstruct Surg* 2014 Sep-Oct;30(5):400–404.
550. Mancini R, Khadavi NM, Goldberg RA. Nonsurgical management of upper eyelid margin asymmetry using hyaluronic acid gel filler. *Ophthalmic Plast Reconstruct Surg* 2011 Jan-Feb;27(1):1–3.



- Moshirfar M, McCaughey MV, Fenzl CR, Santiago-Caban L, Kramer GD, Mamalis N. Delayed manifestation of bilateral scleral thinning after I-BRITE(R) procedure and review of literature for cosmetic eye-whitening procedures. *Clin Ophthalmol* (Auckland, NZ) 2015;9:445–451.
- Kim BH. Regional conjunctivectomy with postoperative mitomycin C to treat chronic hyperemic conjunctiva. *Cornea* 2012;31(3):236–244.
- Lee S, Go J, Rhu S, Stulting RD, Lee M, Jang S, et al. Cosmetic regional conjunctivectomy with postoperative mitomycin C application with or without bevacizumab injection. *Am J Ophthalmol* 2013;156(3):616–622, e3.
- Vo RC, Stafceva K, Aldave AJ, Stulting RD, Moore Q, Pflugfelder SC, et al. Complications related to a cosmetic eye-whitening procedure. *Am J Ophthalmol* 2014;158(5):967–973.
- Vagefi MR, Dragan L, Hughes SM, Klippenstein KA, Seiff SR, Woog JJ. Adverse reactions to permanent eyeliner tattoo. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2006 Jan-Feb;22(1):48–51.
- Lee YB, Kim JJ, Hyon JY, Wee WR, Shin YJ. Eyelid Tattooing Induces Meibomian Gland Loss and Tear Film Instability. *Cornea* 2015;34:750–755.
- Kojima T, Dogru M, Matsumoto Y, Goto E, Tsubota K. Tear film and ocular surface abnormalities after eyelid tattooing. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2005;21(1):69–71.
- Moshirfar M, Espandar L, Kurz C, Mamalis N. Inadvertent pigmentation of the limbus during cosmetic blepharopigmentation. *Cornea* 2009;28(6):712–713.
- De M, Marshak H, Uzcategui N, Chang E. Full-thickness eyelid penetration during cosmetic blepharopigmentation causing eye injury. *J Cosmet Dermatol* 2008;7(1):35–38.
- Sharma A, Gupta P, Dogra MR, Hidayat AA, Gupta A. Granulomatous keratitis following corneal tattooing. *Indian J Ophthalmol* 2003;51(3):265–267.
- Chiang JK, Barsky S, Bronson DM. Tretinoin in the removal of eyeliner tattoo. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(6 Pt 1):999–1001.
- Suchin KR, Greenbaum SS. Successful treatment of a cosmetic tattoo using a combination of lasers. *Dermatol Surg* 2004;30(1):105–107.
- Angelucci D. Eye jewelry debuts in Europe. *EyeWorld*. 2004.
- Fears raised over 'eye jewellery'. *BBC UK News*. 2004.
- Skloot R. Eyeball jewelry. *The New York times magazine*. 2004.
- Hostetler MA. Use of noninvasive positive-pressure ventilation in the emergency department. *Emerg Med Clin N Am* 2008;26(4):929–939. viii.
- Hayirci E, Yagci A, Palamar M, Basoglu OK, Veral A. The effect of continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea syndrome on the ocular surface. *Cornea* 2012;31(6):604–608.
- Kadyan A, Asghar J, Dowson L, Sandramouli S. Ocular findings in sleep apnoea patients using continuous positive airway pressure. *Eye* (London, England) 2010;24(5):843–850.
- Acar M, Firat H, Yucecege M, Ardic S. Long-term effects of PAP on ocular surface in obstructive sleep apnea syndrome. *Can J Ophthalmol* 2014;49(2):217–221.
- Jeganathan VS, Wirth A, MacManus MP. Ocular risks from orbital and periorbital radiation therapy: a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(3):650–659.
- Bhandare N, Moiseenko V, Song WY, Morris CG, Bhatti MT, Mendenhall WM. Severe dry eye syndrome after radiotherapy for head-and-neck tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(4):1501–1508.
- Prabhu RS, Liebman L, Wojno T, Hayek B, Hall WA, Crocker I. Clinical outcomes of radiotherapy as initial local therapy for Graves' ophthalmopathy and predictors of the need for post-radiotherapy decompressive surgery. *Radiat Oncol* (London, England) 2012;7:95.
- Bradley EA, Gower EW, Bradley DJ, Meyer DR, Cahill KV, Custer PL, et al. Orbital radiation for graves ophthalmopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2008;115(2):398–409.
- Yamada T, Ryo K, Tai Y, Tamaki Y, Inoue H, Mishima K, et al. Evaluation of therapeutic effects of astaxanthin on impairments in salivary secretion. *J Clin Biochem Nutr* 2010;47(2):130–137.
- Cejkova J, Ardan T, Simonova Z, Cejka C, Malec J, Dotrelova D, et al. Decreased expression of antioxidant enzymes in the conjunctival epithelium of dry eye (Sjögren's syndrome) and its possible contribution to the development of ocular surface oxidative injuries. *Histol Histopathol* 2008;23(12):1477–1483.
- Rocha EM, Cotrim AP, Zheng C, Riveros PP, Baum BJ, Chiorini JA. Recovery of radiation-induced dry eye and corneal damage by pretreatment with adenoviral vector-mediated transfer of erythropoietin to the salivary glands in mice. *Human Gene Therapy* 2013;24(4):417–423.
- Hoehn ME, Kelly SR, Wilson MW, Walton RC. Cyclosporine 0.05% ophthalmic emulsion for the treatment of radiation-associated dry eye in children. *Pediatric Blood Cancer* 2013;60(7):E35–E37.
- Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136(2):318–326.
- Lin PY, Tsai SY, Cheng CY, Liu JH, Chou P, Hsu WM. Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Ophthalmology* 2003;110(6):1096–1101.
- Uchino M, Nishiwaki Y, Michikawa T, Shirakawa K, Kuwahara E, Yamada M, et al. Prevalence and risk factors of dry eye disease in Japan: Koumi study. *Ophthalmology* 2011;118(12):2361–2367.
- Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II Epidemiology report. *Ocul Surf* 2017;15:334–365.
- Lin Z, Liu X, Zhou T, Wang Y, Bai L, He H, et al. A mouse dry eye model induced by topical administration of benzalkonium chloride. *Mol Vision* 2011;17:257–264.
- Noecker RJ, Herrygers LA, Anwaruddin R. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications. *Cornea* 2004;23(5):490–496.
- Goto Y, Ibaraki N, Miyake K. Human lens epithelial cell damage and stimulation of their secretion of chemical mediators by benzalkonium chloride rather than latanoprost and timolol. *Arch Ophthalmol* 2003;121(6):835–839.
- Baudouin C. Detrimental effect of preservatives in eyedrops: implications for the treatment of glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2008;86(7):716–726.
- Gandolfi S, Paredes T, Goldberg I, Coote M, Wells A, Volkson L, et al. Comparison of a travoprost BAK-free formulation preserved with polyquaternium-1 with BAK-preserved travoprost in ocular hypertension or open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2012 Jan-Feb;22(1):34–44.
- Peace JH, Ahlberg P, Wagner M, Lim JM, Wirta D, Branch JD. Polyquaternium-1-Preserved Travoprost 0.003% or Benzalkonium Chloride-Preserved Travoprost 0.004% for Glaucoma and Ocular Hypertension. *Am J Ophthalmol* 2015;160(2):266–274, e1.
- Gross RL, Peace JH, Smith SE, Walters TR, Dubiner HB, Weiss MJ, et al. Duration of IOP reduction with travoprost BAK-free solution. *J Glaucoma* 2008 Apr-May;17(3):217–222.
- Lee D, Park M, Lee HJ, Kim MS, Kim EC. Comparison of treatment with preservative-free versus preserved sodium hyaluronate 0.1% and fluorometholone 0.1% eyedrops after cataract surgery in patients with preexisting dry-eye syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2015;41(4):756–763.
- Stewart WC, Stewart JA, Nelson LA. Ocular surface disease in patients with ocular hypertension and glaucoma. *Curr Eye Res* 2011;36(5):391–398.
- Ezuddin NS, Alawa KA, Galor A. Therapeutic Strategies to Treat Dry Eye in an Aging Population. *Drugs Aging* 2015;32(7):505–513.
- Dong JQ, Babusis DM, Welty DF, Acheampong AA, Tang-Liu D, Whitcup SM. Effects of the preservative purite on the bioavailability of brimonidine in the aqueous humor of rabbits. *J Ocul Pharmacol Therap Off J Assoc Ocul Pharmacol Therapeut* 2004;20(4):285–292.
- Malet F, Karsenti D, Pouliquen P. Preservative-free ocular hydrating agents in symptomatic contact lens wearers: saline versus PVP solution. *Eye Contact Lens* 2003;29(1):38–43.
- Schrage N, Frenzt M, Spoeler F. The Ex Vivo Eye Irritation Test (EVEIT) in evaluation of artificial tears: Purite-preserved versus unpreserved eye drops. *Graefes Archiv Clinical Exp Ophthalmol = Albrecht von Graefes Archiv klinische experimentelle Ophthalmologie* 2012;250(9):1333–1340.
- Lewis RA, Katz GJ, Weiss MJ, Landry TA, Dickerson JE, James JE, et al. Travoprost BAC-free Study Group. Travoprost 0.004% with and without benzalkonium chloride: a comparison of safety and efficacy. *J Glaucoma* 2007;16(1):98–103.
- Yamada R, Sotozono C, Nakamura T, Nishida A, Nakanishi S, Hirabatake M, et al. Predictive factors for ocular complications caused by anticancer drug S-1. *Jpn J Ophthalmol* 2016;60(2):63–71.
- Dumbleton K, Caffery B, Dogru M, Hickson-Curran S, Kern J, Kojima T, et al. The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: report of the subcommittee on epidemiology. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(11):TFOS20–TFOS36.
- Pult H, Tosatti SG, Spencer ND, Asfour JM, Ebenhoch M, Murphy PJ. Spontaneous Blinking from a Tribological Viewpoint. *Ocul Surf* 2015;13(3):236–249.
- Dumbleton KA, Richter D, Woods CA, Aakre BM, Plowright A, Morgan PB, et al. A multi-country assessment of compliance with daily disposable contact lens wear. *Contact Lens Anter Eye J Br Contact Lens Assoc* 2013;36(6):304–312.
- Levitt AE, Galor A, Weiss JS, Felix ER, Martin ER, Patin DJ, et al. Chronic dry eye symptoms after LASIK: parallels and lessons to be learned from other persistent post-operative pain disorders. *Mol Pain* 2015;11:21.
- Ang RT, Dartt DA, Tsubota K. Dry eye after refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12(4):318–322.
- Bayliff CD, Massel DR, Inculet RI, Malthaner RA, Quinton SD, Powell FS, et al. Propofol for the prevention of postoperative arrhythmias in general thoracic surgery. *Ann Thoracic Surg* 1999;67(1):182–186.
- Linna T, Tervo T. Real-time confocal microscopic observations on human corneal nerves and wound healing after excimer laser photorefractive keratectomy. *Curr Eye Res* 1997;16(7):640–649.
- Erie JC, McLaren JW, Hodge DO, Bourne WM. Recovery of corneal subbasal nerve density after PRK and LASIK. *Am J Ophthalmol* 2005;140(6):1059–1064.
- Esquenazi S, Bazan HE, Bui V, He J, Kim DB, Bazan NG. Topical combination of NGF and DHA increases rabbit corneal nerve regeneration after photorefractive keratectomy. *Investig Ophthalmol Visual Sci* 2005;46(9):3121–3127.
- Bonini S, Lambiase A, Rama P, Caprioglio G, Aloe L. Topical treatment with nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology* 2000;107:1347–1351. discussion 51–2.
- Omoto M, Yoshida S, Miyashita H, Kawakita T, Yoshida K, Kishino A, et al. The semaphorin 3A inhibitor SM-345431 accelerates peripheral nerve regeneration and sensitivity in a murine corneal transplantation model. *PLoS One* 2012;7:e47716.
- Yu CQ, Zhang M, Matis KI, Kim C, Rosenblatt MI. Vascular endothelial growth factor mediates corneal nerve repair. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(9):3870–3878.
- Chaudhary S, Namavari A, Yco L, Chang JH, Sonawane S, Khanolkar V, et al. Neurotrophins and nerve regeneration-associated genes are expressed in the cornea after lamellar flap surgery. *Cornea* 2012;31(12):1460–1467.

611. Nishida T. Translational research in corneal epithelial wound healing. *Eye Contact Lens* 2010;36(5):300–304.
612. He J, Cortina MS, Kakazu A, Bazan HE. The PEDF Neuroprotective Domain Plus DHA Induces Corneal Nerve Regeneration After Experimental Surgery. *Investig Ophthalmol Visual Sci* 2015;56(6):3505–3513.
613. Solomon R, Donnenfeld ED, Perry HD. The effects of LASIK on the ocular surface. *Ocul Surf* 2004;2(1):34–44.
614. Mathers WD, Jester JV, Lemp MA. Return of human corneal sensitivity after penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol* 1988;106(2):210–211.
615. Brown SM, Lamberts DW, Reid TW, Nishida T, Murphy CJ. Neurotrophic and anhidrotic keratopathy treated with substance P and insulinlike growth factor 1. *Arch Ophthalmol* 1997;115(7):926–927.
616. Stuart PM, Pan F, Plambeck S, Ferguson TA. FasL-Fas interactions regulate neovascularization in the cornea. *Investig Ophthalmol Visual Sci* 2003;44(1):93–98.
617. Kohlhaas M. Corneal sensation after cataract and refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 1998;24(10):1399–1409.
618. Ram J, Gupta A, Brar G, Kaushik S, Gupta A. Outcomes of phacoemulsification in patients with dry eye. *J Cataract Refract Surg* 2002;28(8):1386–1389.
619. Sitompul R, Sancoyo GS, Hutauruk JA, Gondhowiardjo TD. Sensitivity change in cornea and tear layer due to incision difference on cataract surgery with either manual small-incision cataract surgery or phacoemulsification. *Cornea* 2008;27(Suppl 1):S13–S18.
620. Afsharkhamsch N, Movahedan A, Motahari H, Djalilian AR. Cataract surgery in patients with ocular surface disease: An update in clinical diagnosis and treatment. *Saudi J Ophthalmol Off J Saudi Ophthalmol Soc* 2014;28(3):164–167.
621. Suda N, Watanabe M, Ohyama K. A case of oculo-auriculo-vertebral spectrum with long-term and comprehensive management. *World J Orthod* 2006;7(3):299–304.

DR



Contents lists available at ScienceDirect

## The Ocular Surface

journal homepage: [www.theocularsurface.com](http://www.theocularsurface.com)

## TFOS DEWS II 诊断方法学报告



James S. Wolffsohn, FCOptom, PhD <sup>a, 1, \*</sup>, Reiko Arita, MD, PhD <sup>b</sup>, Robin Chalmers, OD <sup>c</sup>,  
 Ali Djalilian, MD <sup>d</sup>, Murat Dogru, MD, PhD <sup>e</sup>, Kathy Dumbleton, MCOptom, PhD <sup>f</sup>,  
 Preeya K. Gupta, MD <sup>g</sup>, Paul Karpecki, OD <sup>h</sup>, Sihem Lazreg, MD <sup>i</sup>,  
 Heiko Pult, MSc (Optom), PhD <sup>a, j, k</sup>, Benjamin D. Sullivan, PhD <sup>l</sup>,  
 Alan Tomlinson, FCOptom, DSc <sup>m</sup>, Louis Tong, FRCS, PhD <sup>n</sup>, Edoardo Villani, MD <sup>o</sup>,  
 Kyung Chul Yoon, MD, PhD <sup>p</sup>, Lyndon Jones, FCOptom, PhD <sup>q</sup>,  
 Jennifer P. Craig, MCOptom, PhD <sup>r</sup>

<sup>a</sup> Ophthalmic Research Group, Aston University, Birmingham, UK

<sup>b</sup> Department of Ophthalmology, Itoh Clinic, Saitama, Japan

<sup>c</sup> Clinical Trial Consultant, Atlanta, GA, USA

<sup>d</sup> Illinois Eye and Ear Infirmary, UIC Department of Ophthalmology & Visual Sciences, Chicago, IL, USA

<sup>e</sup> Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine, Shinjuku, Tokyo, Japan

<sup>f</sup> School of Optometry, University of California, Berkeley, CA, USA

<sup>g</sup> Cornea & Refractive Surgery, Duke Eye Center, Durham, NC, USA

<sup>h</sup> Kentucky Eye Institute & University of Pikeville, KY, USA

<sup>i</sup> Cabinet Ophthalmologie, Alger Centre, Algiers, Algeria

<sup>j</sup> 'Dr Heiko Pult e Optometry and Vision Research', Weinheim, Germany

<sup>k</sup> School of Optometry and Vision Sciences, Cardiff University, Cardiff, UK

<sup>l</sup> Tearlab, San Diego, CA, USA

<sup>m</sup> Department of Vision Sciences, Glasgow Caledonian University, Glasgow, UK

<sup>n</sup> Corneal and External Eye Disease, Singapore National Eye Center, Singapore

<sup>o</sup> Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan & Eye Clinic San Giuseppe Hospital, IRCCS Multimedica, Milan, Italy

<sup>p</sup> Department of Ophthalmology, Chonnam National University Hospital, Gwangju, South Korea

<sup>q</sup> Centre for Contact Lens Research, University of Waterloo, Waterloo, Ontario, Canada

<sup>r</sup> New Zealand National Eye Centre, Department of Ophthalmology, The University of Auckland, Auckland, New Zealand

## ARTICLE INFO

## 摘要

## Article history:

Received 29 April 2017

Accepted 1 May 2017

## 关键词:

诊断

监测

干眼病 (DED)

干眼病工作组

DEWS

方法学

问卷

干眼病测试

干眼病亚分类

国际泪膜和眼表协会 (TFOS) 干眼病工作组 (DEWS) II 诊断方法学分委会的职责在于 1) 明确诊断和监测干眼病 (DED) 的检查方法, 2) 明确最符合 DED 及其亚分类定义的检查方法, 3) 提出最适合临床应用的检查顺序和技术, 4) 明确 DED 的鉴别诊断并区别 DED 作为并发症出现的情况。在做出 DED 诊断之前, 重要的一点是通过鉴别诊断除外类似 DED 的其他疾病。利用 DEQ-5 或 OSDI 表进行筛选可以发现 DED 疑似患者, 并开始进行 (最好是非侵入性检查) 泪膜破裂时间、泪液渗透压和眼表荧光素钠和丽丝胺绿染色 (观察角膜、结膜和睑缘) 等诊断性检查。通过检查睑板腺功能、脂质层厚度/动态变化和泪液量检测可以进行 DED 的亚分类 (蒸发过强型或水液缺乏型), 这可以进一步指导 DED 的治疗方法。在 TFOS 的网站上可以查到这些诊断方法的视频和亚分类技术。可以展望的是, 明确诊断和监测 DED 及其亚分类的关键检查方法有助于未来流行病学研究和临床实验管理, 提高可比性并明确不同 DED 亚分类最有效的治疗策略。© 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

\* Corresponding author.

E-mail address: [j.s.w.wolffsohn@aston.ac.uk](mailto:j.s.w.wolffsohn@aston.ac.uk) (J.S. Wolffsohn).

<sup>1</sup> Subcommittee Chair

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.001>

1542-0124/© 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

## 1 引言

诊断方法学分委会通过查阅大量学术文献，首先明确了用于诊断和监测干眼病（DED）的检查方法，重点强调与国际泪膜和干眼病协会（TFOS）干眼病工作组（DEWS）第一版的不同之处<sup>[1]</sup>。由于受试者通常是基于同一个严格的检查标准而入选，这会对研究干眼病相关检查有效性和/或性能的研究造成影响。同样的，“新型”检查手段由于采用了非标准化的诊断标准入选 DED 患者，这也会对其诊断有效性的评估造成不良影响。

其次，分委会明确了最符合 DED 及其亚分类定义的检查手段以及最适合临床应用的检查顺序和技术。分委会同时指出了新技术涌现的领域及其对未来 DED 诊断和监测可能造成的影响。专家组认为初版 TFOS DEWS 推荐的检查类别适合被纳入在 DED 筛选、诊断和监测中，包括一系列标准化检查样板<sup>[2]</sup>，但某些类别中的多种检查方法使得流行病学研究及 DED 治疗新技术的临床研究变得困难。此外，初版 TFOS DEWS 对干眼病的定义为“干眼病是一种多因素泪液和眼表疾病，可导致不适症状、视力波动和泪膜不稳定，可对眼表组织造成损伤，伴有泪液渗透压升高以及眼表炎症反应”，该定义提出了诊断干眼病所需的关键因素（不适症状、视力波动、泪膜不稳定、泪液渗透压升高和眼表炎症），这些都需要存在（可能是亚临床）才能诊断干眼病<sup>[1]</sup>。但是，所有这些指标很少都成为临床研究的入选标准。同时，该定义暗示了干眼病可以发生在没有眼表损伤的情况下，但眼表染色通常被列为入选标准。

诊断方法学分委会的另一个目标是为原发 DED 提供一个鉴别诊断流程图。“假扮患者”研究认为非眼科专业医生很难发现 DED，通常建议患者自我调理<sup>[3]</sup>。因此，怎样才是询问患者的最佳问题，以便有效鉴别原发 DED 与其他类似疾病以及分辨继发于其他疾病的 DED，分委会的重要目标之一就是为此提供指南。正确处理潜在疾病有助于缓解干眼病症状，影响干眼病的严重程度继而改变相应的治疗策略。流程图同时也明确了何时需要进行专科检查，也决定了何时需要转诊至有相应设备的眼科医生处。

## 2 诊断方法学分委会的目标

诊断方法学分委会旨在根据修改后的定义为临床诊断和监测 DED 提供最有效的检查方法并提出开展这些检查最合理的顺序和技术。关键的诊断性检查方法应与病因亚分类的检查方法有所区别。同时也详细阐述了用于排除其他类似干眼病症状和体征的疾病的鉴别诊断流程。同时为了便于广泛采用，诊断流程必须基于临床已有的检查项目。

## 3 干眼病（DED）的定义

TFOS DEWS II 对干眼病定义进行了修改，新定义为“干眼是一种由多种因素导致的眼表疾病，它的主要特征是泪膜失平衡合并眼部的多种症状。其病因包括泪膜的不稳定和高渗透压，眼表的炎症和损伤，以及神经感觉的异常<sup>[4]</sup>”。可以看出新定义去除了诊断干眼病所必需的特定征象，而是强调了泪膜稳态。

稳态失衡提示机体丧失了维持平衡的能力，导致泪膜高渗透压和不稳定并带来相应后果，如渗透压升高、炎症、神经病变和功能下降（润滑、水化能力下降）。因此，正确的诊断需要判断正常的眼表，尽管不同性别、年龄和种族的患者正常眼表的特点有区别。泪膜异常可表现为很多方面，如稳定性、泪液量、渗透压、pH 值和成分，其中很多因素是相互关联的。

## 4 干眼病（DED）的分类

TFOS DEWS II 定义和分类报告明确了 DED 可以根据临床症状和体征分为蒸发过强型（睑板腺功能障碍（MGD）所致的泪液脂质层缺乏）干眼病和水液缺乏型干眼病（泪液水液量分泌减少）为主两种类型以及处于两者之间的过渡类型<sup>[4]</sup>。临床表现的严重程度以及蒸发过强和水液缺乏之间的偏倚同样构成了“诊断”的亚分类，这有助于临床诊治 DED 患者。

## 5 诊断考量

### 5.1 诊断和监测

正确的临床诊断是分类问题的数学等价，观察到的临床参数的多维输入向量映射到一个离散输出的类集，利用联合概率和病史形成模式识别算法。变量空间的最优分离取决于危险因素和培训数据的组合。在某一维度中，这个概念用图 1a 所示的常见重叠直方图表示。真阳性（True positives, TP）和假阳性（false positives, FP）通过分割点右侧的患病和未患病的一部分表示。真阴性（True negatives, TN）和假阴性（false negatives, FN）通过分割点左侧的患病和未患病的一部分表示。在本例中，分割点的设置是为了获得高敏感性，敏感性是真阳性占总患病人数的比例。即，敏感性 =  $TP / (TP + FN)$ 。

在图 1b 中，分割点的设置是为了获得更高的特异性，即真阴性占未患病人数的比例。特异性 =  $TN / (TN + FP)$ 。

在任何一维度中，敏感性和特异性都是负相关的，意味着高敏感性必会导致较高的假阳性率，而高特异性必会导致较高的假阴性率。

### 5.2 风险因素考量—选择合适的诊断界值

误诊的风险水平通常决定了诊断某个体征或症状的最佳诊断界值。虽然有许多有效的统计学风险模型可以用来选择最佳诊断界值，如最大化真阳性和假阳性的比例、接受运算符特征顶点等<sup>[5]</sup>，但是当需要依赖较少的症状或体征做出临床判断时，临床风险应当替代纯统计学模型。比如，如果白内障手术医生了解不健康的眼表会对生物测量以及白内障术后视觉效果造成的影响<sup>[6-9]</sup>，通常会选择更加敏感的诊断界值，因为采用润滑剂或其他一线方法治疗 DED 假阳性患者很少或者不会带来临床安全性风险。相反，过度诊断的系统成本必须在临床实践中加以考虑，这意味着一个产生假阳性和假阴性的等效风险的诊断界值通常更适用于单个标记。如果某个症状或体征是正态分布的，则等效风险意味着诊断界值位于发病和未发病人分布的交界点。

### 5.3 检查方法的有效性

目前尚未出现诊断 DED 单个症状和体征的“金标准”。如果出现金标准，此理论标准的分布应当与图 1a 和 b 非常类似，发病和未发病曲线的重叠区非常小。但目前的测量指标的正常和 DED 分布曲线的重叠区非常大，所有症状和体征都随着时间和疾病严重程度有很大的变化<sup>[10,11]</sup>。相较于理想检查法的图 1a 和图 1b，实际的直方图更加类似图 1c<sup>[12,13]</sup>。

### 5.3.1 抽样及疾病谱偏倚

由于缺乏金标准，评估新诊断测试时很难建立真实的参考直方图。传统的 DED 诊断分类方法要求受试者满足一系列非常敏感的阈值标准（如眼表疾病指数评分（Ocular Surface Disease Index, OSDI） $\geq 13$ , Schirmer  $< 10$  mm/5 min, TBUT  $< 10$  s, 染色阳性）而正常对照则需要满足另一套不重叠的诊断要求（如：OSDI  $< 7$ , Schirmer  $\geq 10$  mm/5 min, TBUT  $\geq 10$  s, 染色阴性）<sup>[14]</sup>。这种诊断标准会导致待评估检查方法的敏感性和特异性极高。而新引入的基质金属蛋白酶-9（MMP-9）（85% 敏感性）<sup>[14]</sup>和泪液渗透压（87%敏感性）<sup>[15]</sup>，此种研究方法会除外大量 DED 患者，因为大部分人的症状和体征都是不相关的，并不同时出现<sup>[16-22]</sup>。比如临床上经常遇见这样的患者，其症状很明显，但染色阴

性。同样的，患者也可以没有症状却伴有明显的睑板腺阻塞、破裂时间缩短和渗透压升高<sup>[22]</sup>。排除这些未被分类的个体妨碍了广泛人群的随机化，带来抽样偏倚。入选标准之间的空白带来了疾病谱偏倚，正常对照是与较为严重的患者进行比较而除外了轻中度难以分类的患者<sup>[14]</sup>。抽样和疾病谱偏倚均会提高特定检查方法的敏感性和特异性，同时也会增加入选样本的均值，造成两个直方图交叉点的位移从而带来不合理的高分割点，在大样本人群中应用时带来不被预期的低敏感性。监管试验尤其与之相关，如果在与试验中不同的人群中进行测试，测试的性能可能不会在实地重复。例如，在一份 510 (k) 的 MMP-9 新测试报告中提到，一个研究中心采用 MMP-9  $\geq 40$  ng/mL 诊断轻度 DED 的敏感性达到 97%，而其他三个中心的敏感性分别为 66%、67% 和 76%（[https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf13/K132066.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf13/K132066.pdf)）。在症状更加轻微、不满足监管实验入选标准的人群中，40 ng/mL 分割点的敏感性仅为 11%<sup>[23]</sup>。同样的，将渗透压  $\geq 312$  mOsm/L 作为危险阈值应用到更广泛的、被不相关临床征象分隔开的人群时，泪液渗透压的敏感性为 73%<sup>[13]</sup>，而在症状更加轻微、临床实验外的人群中其敏感性为 67%<sup>[23]</sup>。

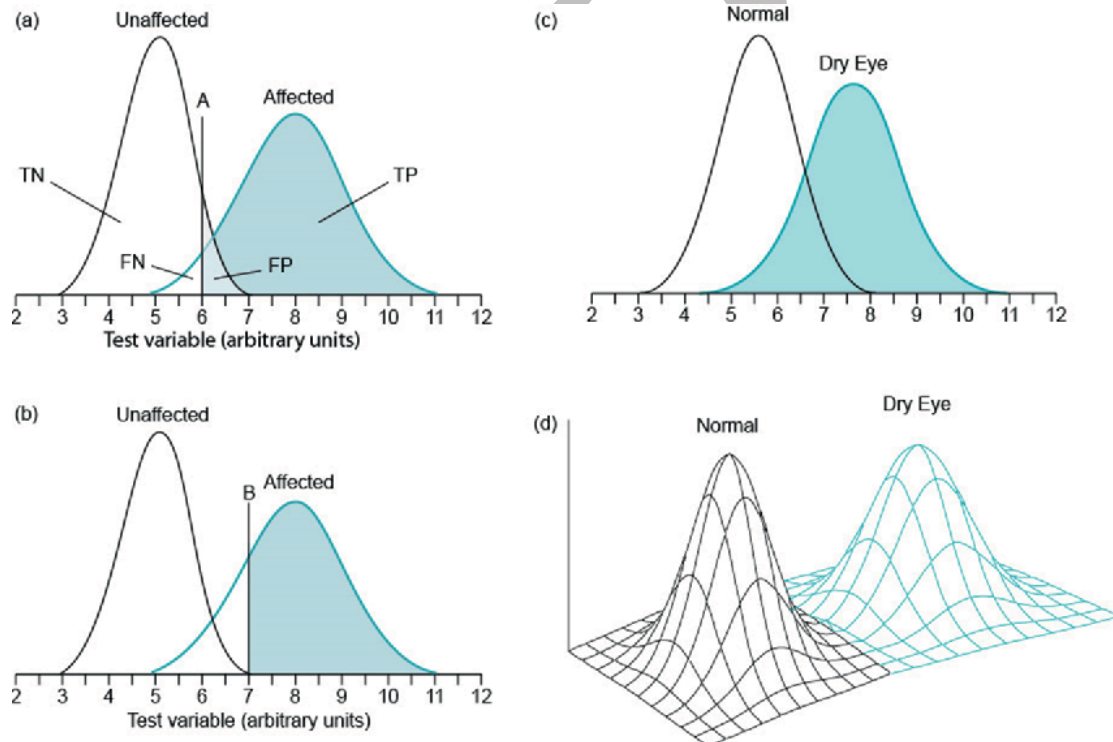


图 1 用于诊断的数据分级（如泪液渗透压或染色等级）：a) 通过重叠直方图表示。诊断界值（A）右侧发病和未发病的分布分别为真阳性（TP）和假阳性（FP）。诊断界值（A）左侧发病和未发病的分布分别为真阴性（TN）和假阴性（FN）。在此例中，诊断界值的设定是为了获得高敏感性，即 TP 占研究中发病患者总数（TP + FN）的比值；b) 诊断界值（B）的设定是为了获得高特异性，即在研究中 TN（TN）占未发病患者总数（TN + FP）的比值；c) 在现实中，采用目前诊断方法测得的正常和 DED 分布之间存在显著重叠，因为所有体征和症状都随时间而波动，并且随着疾病严重程度不同而有显著变化；d) 附加检查（通过诊断载体的多维度表示）可以同时增加敏感性和特异性，即使发病与未发病分布在较低维度上存在明显的重叠，附加检查可以在较高维度上将发病和未发病人群分隔开。



在评估新的诊断标准时, 如果没有可靠的金标准来明确诊断 DED, 也就不清楚疾病谱偏倚是否是不可取的。缺乏有效的分界点来区别发病和未发病人群, 由于分类错误, 受试者人群的直方图会显著增宽和重叠<sup>[11]</sup>, 从而导致新诊断方法人为的低敏感性和特异性。由于典型 DED 的症状和体征在时间维度上的多变性<sup>[10,24]</sup>, 依靠这些测量数值的入选标准必然会导致异质性偏倚, 即使是理想的诊断方法也很难获得优秀的临床表现。与广泛人群中不相关的纳入标准相比, 单一新检查方法的灵敏度在 40% - 70% 范围内在统计学上是预先确定的, 无论该新检查方法对监测疗效或解释作用机制的信息量有多大。Huang 等人 (2012) 的一篇文章很好的展示了受试者分类错误是如何影响诊断方法评估的, 此篇文章评估了白介素 (IL) -8 和 IL-1 受体拮抗剂 (IL-1Ra) 作为 DED 生物标记的有效性<sup>[25]</sup>。在该前瞻性研究中, 入选标准将 DED 患者与正常对照在多个检查指标上完全分隔开 (对照组 OSDI < 13, 角膜染色 = 0; DE1 OSDI ≥ 13, 角膜染色 < 4; DE2 OSDI ≥ 13, 角膜染色 = 4 - 7; DE3 OSDI ≥ 13, 角膜染色 > 7), 导致了正常对照和轻中度 DED 患者的泪液 IL-8 (炎症因子) 和 IL-1Ra (抗炎因子) 水平的显著重叠。相反的, 如果将难以分类的 OSDI 评分位于 13 - 19 患者排除 (OSDI < 13, 角膜染色 = 0, TBUT > 7; DE1 OSDI ≥ 20, 角膜染色 < 4, TBUT ≤ 7; DE2 OSDI ≥ 20 角膜染色 = 4 - 7, TBUT ≤ 7; 和 DE3 OSDI ≥ 20, 角膜染色 > 7, TBUT ≤ 7), 则会导致正常对照和轻度患者之间的显著差异<sup>[25]</sup>。因此, 一项诊断性检查项目的有效性应当位于采用疾病谱偏倚研究的夸大效能和传统采用症状和体征作为入选标准且基于广泛人群的偏低效能之间。

### 5.3.2 选择偏倚

如果一项新指标未被纳入入选标准, 而与纳入选择和分类标准的传统指标直接比较, 就会出现选择偏倚<sup>[26]</sup>。由于 DED 患者的症状和体征通常不相关, 以此种方式评估新指标的有效性通常会失败。许多生物指标 (如 MMP-9, 泪液渗透压, IL-1Ra, IL-8, 干扰素  $\gamma$  诱导蛋白 (IP) -10, S100 钙结合蛋白 A9) 为我们了解疾病发病机制提供了新的思路, 但由于这些生物指标缺乏临床观察数据<sup>[25,27-29]</sup>, 没有比较这些新指标与传统指标 (角膜染色, TBUT 和症状) 的差异, 因此会导致显著较差的检验效能。这就带来了一个悖论, 如果新指标与传统指标相关, 那么它必然会在临床实验中具有较强的检验效能, 如果这样就没有必要来测量这项新指标。如果在具有 DED 病史的患者中检验新指标, 这些患者的入选通常是基于传统指标, 然后比较新指标和传统指标, 这就会带来选择偏倚。此外, 由于不同指标在不同时间点的表现有所差异, 评估新指标的前瞻性临床研究必须匹配治疗或洗脱的时间轴。未能匹配治疗时间轴也会带来选择偏倚, 如果前序指标已经发挥作用那就会增强后续指标的临床效能<sup>[30]</sup>。

### 5.3.3 临床重要差值

为了使一个新的疾病诊断指标发挥最大的监测效能, 该指标应当具有以下特征: a) 在疾病的发病过

程中发挥直接作用, b) 接受有效治疗后可以显著改善, 最好是有很大范围的动态变化, c) DED 特异性指标。鉴于 DED 所有症状和体征内在的时间变化性, 通过单次随访了解该治疗是否影响了某个症状或体征的分布都是不容易的, 尤其是当随访时还需要观察一个额外的新指标。

Jaeschke 等人于 1989 年首次提出了“最小临床重要差值”这个概念, 是指“满足病人有获益、没有副作用或额外花费的前提下会影响患者治疗策略的这两个条件下, 所研究的检查指标在临床上最小的改变幅度<sup>[31]</sup>”。有些改变具有统计学显著差异, 但由于幅度太小而被患者忽略, 而不会影响临床决策。虽然临床重要差值是主观的, 可能随环境和时间而变化, 但它们可以为样本量计算提供信息。在 DED 研究领域, 只有干眼病对日常生活影响 (Impact of Dry Eye on Everyday Living, IDEEL) - 症状困扰量表<sup>[32]</sup> 和 OSDI 问卷<sup>[24]</sup> 可以确定临床重要差值 (分别为 12 分和 7.0 - 9.9 分)。表 1 描述了临床研究分析 DED 症状和体征变化所需要的差值以及使用这些指标来明确显著差值所对应的样本量。

另一个统计学方法是采用参考变化值 (reference change value, RCV) 的形式, 可以提供一个置信区间, 这样新的观察指标就不仅仅是在原始分布的统计学误差范围内。计算 RCV 需要知道通过可溯材料进行测量的某种方法的分析变异百分比 (称为 CVA; 在临床观察性研究中 CVA 是观察者间变异) 以及人群中个体内 (受试者间) 差异百分比 (称为 CVI)。

$$RCV = 2^{1/2}Z(CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$$

症状或体征改变“非常可能是真”的单侧、95% 概率的 Z 值为 1.65<sup>[48,49]</sup>。计算 RCV 时, CVI 通常取自文献<sup>[48]</sup>。鉴于大多数 DED 测量值并没有已发表的数千个受试者的临床数据来获取可靠的 CVI 值 (不同于临床化学研究), 如果两个 CV 值都取自同一个研究, 那么建议在计算 RCV 之前, 应当将 CVA 值从 CVI 中减去, 以避免重复计算。如果两次随访之间症状或体征的变化差值超过了计算得到的 RCV 值, 那么治疗有效的可能性相当高。很少有文章研究了 DED 不同检查指标的 RCV 值。Fortes 等人估算了泪液渗透压的 RCV 值约为 13 mOsm/L<sup>[49]</sup>, 但在同一研究中没有将 CVA 值从 CVI 中减去。根据 Fortes 的估算结果, 如果患者初始检查时的泪液渗透压为 338 mOsm/L, 那么需降到 325 mOsm/L 以下才能判断该治疗很可能发挥了效果。采用矫正后的 CVI 值计算得到的 RCV 值约为 10 mOsm/L。作者没有查阅到任何同行评议的研究发表了临床常用 DED 检查的 RCV 值, 仅采用了已发表的纵向数据<sup>[10]</sup>, 通过受试者 (n = 52) 的均值和标准差计算, 为了方便 CVA 取值为 0。TBUT 的 RCV 值为 6.3 s (3 个月均值为 4.8s ± 2.7 s), Oxford 角膜荧光染色的 RCV 值为 9.6/15 (2.9 ± 4.1), Foulks/Bron 睑板腺评分的 RCV 值为 14.2/27 (11.0 ± 6.1), OSDI 的 RCV 值为 55.3/100 (34.7 ± 23.7)<sup>[10]</sup>。和其他统计方法一样, RCV 应当仅被用作参考而非绝对值—临床医生在判断治疗有效性时仍应当考虑到所有的已知信息。通过比较计算得到的 RCV 和已发表的最小临床重要差值可以发现真正的数值应当位于这两者之间,

比 RCV 值小，而比最小临床重要差值大。

表 1

基于两样本 t 检验，80% 检验效力， $p < 0.05$  的显著性水平计算得到的临床差值和相应样本量。http://www.statisticalsolutions.net/pssTtest\_calc.php。请注意，在更复杂的实验中，例如需要重复测量方差分析 (ANOVA) 的实验，最好考虑自由度 (基于治疗/访视次数和重复次数) 的数值，推荐至少 15 例 (如 5 例受试者在治疗期间随访 4 次) [33]。由于干眼病检查指标往往偏离正态分布，因此推荐增加 10% 的受试者数量以补偿 [34]。

检查方法	重复测量的 SD	健康人群均值	能够检测到的临床差值	每组的最小样本量
OSDI	6.7 分，基于总分 100 分的量表 [35]	9.6 ± 12.2 [35] 7.8 ± 3.1 [24] 3.7 ± 6.9 [36]	MCID 4.5 至 7.3 轻度/中度 & 7.3 至 13.4 重度 [24]	14-35 轻中度; 4-14 重度
DEQ-5	未知	2.7 ± 3.2 [37]	6 (基于严重程度分级的变异) [37]	无法获得
NIBUT	7.2 [38] 2.0 [36]	11.2 ± 6.8 [38] 10.4 ± 4.2 [36]	5 s	33 Tearscope 3 Keratograph 5m
FBUT	重复 2 次平均为 2.9 [39]	7.6 ± 10.4 [38] 9.1 ± 3.5 [36]	5 s	6
脂质质量 (Tearscope)	未知			无法获得
TMH	0.15 (裂隙灯) [39] 0.05 (Keratograph 5m) [36]	0.29 ± 0.13 mm (裂隙灯) [39] 0.29 ± 0.04 mm (Keratograph 4) [40] 0.27 ± 0.12 (Keratograph 5m) [36] 0.19 ± 0.02 mm (OCT) [41] 0.34 ± 0.15 mm (OCT) [42]	0.1 mm	36 slit lamp 4 Keratograph 5m
球结膜充血 (Efron)	0.4 [43] 0.4-0.7 [44]	未报道均值 - 临床将级别 0-1 视为正常	0.5 级	6-16
染色分级 (Efron)	仅有加权 k/ICC [39]	未报道均值 - 临床将级别 0-1 视为正常	未报道	无法获得
LWE	没有重复性研究	分级 1 (2-4 mm 水平染色, 25-50% 垂直染色) [45]	报道未	无法获得
LIPCOF	没有重复性研究	1 级	未报道	无法获得
Schirmer 检查 (未用表面麻醉)	3.9 [39] 11.3 [46]	16.8 [46] 15.5 ± 8.7 [36]	5 mm	5-41
酚红线头检查	7.5 [39] 10.0 [46]	29.0 [46]	5 mm	18-32
渗透压 (Tearlab)	4.8 [47]	301mOsm/L [15] 299mOsmol/L [47]	5mOsm/L	15

脚注: OSDI = 眼表疾病指数评分; DEQ-5 = 干眼病问卷 - 5 项; NIBUT = 非侵入性泪膜破裂时间; FBUT = 荧光素染色泪膜破裂时间; TMH = 泪河高度; LIPCOF = 睑缘平行的结膜皱褶; LWE = Lid 眼睑刷上皮病变。

### 5.3.4 平行检验

为了同时增强敏感性和特异性，有必要使诊断输入矢量包括多个维度。如图 1d 所示，增加观察变量有助于在高维度使患病和未患病人群分隔更明确，但在低维度上仍然有显著的重叠。举例来说，如果仅仅通过叶片颜色来区分榆树和橡树是十分困难而不准确的，但如果增加叶片形状、树木高度、树脂特点和树皮性状等信息，那么区分这两种树木就十分简单明了。通过平行测试，如果一系列高特异性指标有一项出现异常就可以诊断疾病，那么敏感度就得到了优化 [50]。平行敏感度在计算机领域称为逻辑“OR”运算符，将两个个体敏感度之和减去两者乘积计算而得 (敏感度 A + 敏感度 B - (敏感度 A x 敏感度 B))，平行特异性为两个个体特异性的乘积 (特异性 A x 特异性 B)。每个附加测量指标都会增加敏感度，而特异性相乘会降低特异性。低特异性的检查指标会显著减低联合特异性。三项敏感性为 50%、特异性为 97% 的平行测试联合得到的敏感性为 87.5%、特异性为 91.3%，远远优于其中任意一个单项检查指标。但是如果三个检查项目的特异性仅为 90%，则平行特异性会迅速降低至 72.9%。因此在平行测试中增加检

查指标的特异性越高，则置信区间越大——这有点自相矛盾，因为大多数临床医生评估新型诊断指标都是基于他们的敏感性而非特异性。举例来说，虽然采用单一泪液蛋白标记诊断 DED 的敏感性较低 (≈40% - 60%)，但是采用多种泪液蛋白的平行测试的诊断敏感性非常高；但采用平行测试作为诊断标准时，联合测试的敏感性和特异性都会超过 90% [27,50,51]。

### 5.4 检查顺序

即使是非侵入性的 DED 检查也需要交替眨眼或照明，因此检查顺序会对检查结果造成影响。建议按侵入性最小到最大的顺序进行检查 [52]。

## 6 诊断和评估干眼病的推荐检查

此章节的主要内容为 DED 各项检查的发展和优化，特别是自初版 TFOS DEWS 报告发布以来的改进。文中描述各项检查的顺序并不代表相应的重要性或侵入性程度。由于第 5 章节已经重点阐述了各项检查指标的敏感性和特异性，文中所做的推荐主要是基于证据水平，侵入性程度以及在临床环境下的可行性，理想情况下是不需要高度专业化的设备。推荐采用诊断

性“稳态标记”，即通过筛查问卷发现的所有患者（因为许多患者仅在询问后才有症状主诉）和在所有DED临床研究中能够收集到的最小数据组套。但是还需要额外的DED诊断指标来明确DED亚型以及临床试验相关的特异参数（如炎症指标或环境刺激因子）。

## 6.1 症状

与首版TFOS DEWS对DED的定义类似<sup>[53]</sup>，此次TFOS DEWS II在DED的定义中也描述了眼表症状和其他DED体征<sup>[4]</sup>。虽然DED症状和体征并不呈线性相关并且不同个体和类型的DED患者差异也很大<sup>[54]</sup>，但是精确定量眼表症状仍然是优质筛查量表的重要特征之一，有助于帮助医生评估进行DED额外检查的必要性。这对于检测疾病进展和治疗效果也十分重要。在这个方面，症状测量非常类似DED的临床特征。因此推荐在接触患者的开始阶段就进行有效的症状量表评估。

### 6.1.1 现有问卷

临床上经常通过询问病史获取症状或其他主观指标<sup>[55,56]</sup>。口头询问获取的症状很难进行标准化和定量。为了增强临床研究的标准化，通常采用量表的形式收集症状，量表由患者或研究对象本身填写，不受医生或研究者的影响。在DED的评估过程中，这些量表通常评估眼表不适程度，DED相关的视觉症状，DED对日常生活的影响或健康相关的生活质量。表2总结了最常应用的DED问卷及其原始和最近的引用，以及文献采用的验证形式。

美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）注册研究结果中包含问卷量表，并且FDA有相应的指导文件描述病人报告结果（Patient Reported Outcome, PRO）的发展路径<sup>[84]</sup>。对于大多数DED研究，大部分症状量表主要关注DED相关的症状测量，这些量表虽然有效，但并没有完全满足PRO的心理测量发展路径。而且，即使是非关键性的症状问卷，也需要验证其鉴别能力。验证性研究通常采用干燥综合征患者对比非干燥综合征ADDE和/或正常对照，很少关注EDE患者。Guillemin等人在2012年发表的一篇综述总结了问卷验证的相关问题以及众多DED问卷的优缺点<sup>[85]</sup>。

如果调查问卷重复性高且对DED症状改变反应灵敏，这对临床也有提示作用。根据已发表的诊断标准分值来筛选哪些患者需要进一步检查，这对临床医生也很有帮助。表2总结了现有的DED问卷量表。而且正在翻译其中一些问卷以用于非英语人群<sup>[65,67]</sup>。当然，新的DED问卷也在研发过程中，它们也需要接受文中提到的各项特征的评判。

### 6.1.2 推荐的诊断性问卷和技术

总体上而言，OSDI是在DED临床研究中最广泛采用的问卷。OSDI可以评估症状频率、环境诱发因素和视觉相关的生活质量。近期文献报道了许多其他

问卷，均与OSDI比较了同期可比性。本分委会专家共识建议采用广泛普及的OSDI量表或者简单有效的DEQ-5量表<sup>[37]</sup>。和不连续的基于Likert的问卷打分相比，连续性的视觉模拟评分在临床研究中更具有吸引力，因此应当采用类似于眼病症状分析（Symptoms Analysis in Dry Eye, SANDE）的严重度评分量表来进行重复性的临床评估。

## 6.2 视觉不适症状

### 6.2.1 现有检查

6.2.1.1 症状。目前已有多个患者报告的结果问卷来评估患者DED的视觉体验，具体包括：

6.2.1.1.1 眼表疾病指数评分（OSDI）。OSDI问卷中有6个视觉不适（视物模糊或视力下降）或视觉功能（看书、夜间开车、看电脑或看电视）相关的问题。一项研究显示与没有DED的71名患者相比，DED组的87名患者的OSDI总分和每组得分均更差<sup>[86]</sup>。

6.2.1.1.2 干眼病问卷（DEQ-5）。DEQ有4个视觉不适相关的问题，包括视觉变化的频率、早上和晚上视觉不适的显著程度以及视觉不适对受试者的影响程度。通常在白天视觉症状会逐渐加重，提示睁眼状态可能影响症状进展<sup>[58]</sup>。一项采用DEQ的研究发现非干燥综合征DED患者和干燥综合征DED患者报告视力受损的比例分别为10%和30%，而原发干燥综合征患者中有42%到80%的比例认为“白天视觉受到影响”<sup>[18,87,88]</sup>。

6.2.1.1.3 干眼病对日常生活的影响（IDEEL）。IDEEL问卷有两个项目与视觉不适有关，包括受“视力模糊”影响的程度和“对光、闪光和/或风的敏感度”。研究发现不同DED严重程度患者的IDEEL评分具有统计学显著差异<sup>[89]</sup>。

6.2.1.1.4 美国国家眼科研究所视觉功能问卷（NEI VFQ-25）。美国国家眼科研究所视觉功能问卷（NEI VFQ-25）是一份通用视觉功能问卷，有7个部分，包括视力、远视力、周边视力、开车、近视力、色觉以及眼部疼痛。在NEI VFQ-25打分中，DED患者的总体健康、总体视力、眼部疼痛、近距离视觉活动、远距离视觉活动、视觉相关社会功能、视觉相关精神健康、视觉相关工作难度、视觉相关依赖性和驾车的评分均较差<sup>[86,90]</sup>。

6.2.1.1.5 干眼病相关生活质量评分（DEQS）。日本开发的干眼病相关生活质量评分（DEQS）问卷与NEI VFQ-25的四个亚分类（眼痛、近视力、远视力和精神健康）具有强相关性<sup>[62]</sup>。

6.2.1.1.6 计算机-视觉症状量表（CVSS17）。计算机-视觉症状量表（CVSS17）是基于Rasch的线性评分，包括17个项目，探究15个不同的计算机相关视觉和眼部症状。CVSS17包括许多症状评估，如“畏光”（项目A33和C23）和“频繁眨眼”（项目A20），在评估计算机相关视觉和眼部症状方面具有很大的价值<sup>[91]</sup>。

表 2

干眼病问卷和支持文献的特点。TFOS DEWS II 流行病学小组委员会报告的表 6 总结了这些调查表的临床效用<sup>[57]</sup>。

名称	主要 & 最近的研究	干眼病筛查标准	验证类型	备注
干眼病问卷 (DEQ)	<b>主要研究:</b> Begley 等 (2002) [58]	无	偏向关注 ADDE	印第安纳大学 频率&强度
干眼病问卷-5 项 (DEQ-5)	<b>主要研究:</b> Chalmers 等 (2010) [37] <b>最近研究:</b> Camp 等 (2015) [59] Galor 等 (2015) [60] Fernandez 等 (2013) [61]	≥6 KCS ≥12 可以 SS	偏向关注 ADDE 亚组 青光眼 创伤后应激障碍, 抑郁症	印第安纳大学 频率&强度
干眼病相关生活质量评分 (DEQS)	<b>主要研究:</b> Sakane 等 (2013) [62]	无	内容 面对 心理 可重复性	频率 & 程度
干眼病对日常生活的影响 (IDEEL)	<b>主要研究:</b> Abetz 等 (2011) [63] <b>最近研究:</b> Fairchild 等 (2008) [32]	轻度 40-50 重度 51-63 重度 >64	内容 心理 偏向关注 ADDE 反应性 CID = 8 仅考虑症状	Alcon Research, Ltd., MAPI 值 仅考虑症状
McMonnies 问卷 (MQ)	<b>主要研究:</b> McMonnies & Ho (1987) [64] <b>最近研究:</b> Tang 等 (2016) [65]	>14.5 干眼病	中文翻译&验证	仅有频率
眼部舒适指数 (OCI and OCI-C)	<b>主要研究:</b> Johnson & Murphy (2007) [66] <b>最近研究:</b> Chao 等 (2014) [67] Golebiowski 等 (2016) [68]		Rasch 评分项目 缩减项目 反应性 CID = 3 中文翻译和验证 MGD 女性横断面研究	频率&强度
眼表疾病指数评分 (OSDI)	<b>主要研究:</b> Schiffman 等 (2000) [35] <b>最近研究:</b> Amparo 等 (2015) [69] Asiedu 等 (2016) [70] Baudouin 等 (2014) [71] Finis 等, 2014) [72] Galor 等 (2015) [60] Miller 等 (2010) [73] Ogawa 等 (2013) [74]	轻度 13-22 中度 23-32 重度 ≥ 33	与 SANDE 一致 与 SPEED 一致 重度 ≥ 33 与 SPEED 一致 与 DEQ5 一致 CID = 7.0-9.9 GVHD 亚类	Allergan, Inc. 在研究中优于 SANDE 在 ADDE 中优于 SPEED 频率&强度
干眼病症状评估 (SANDE)	<b>主要研究:</b> Schaumberg 等 (2007) [75] <b>最近研究:</b> Amparo 等 (2015) [69] Saboo 等 (2015) [76]		与 OSDI 一致 与 OSDI, NEI-VFQ 一致	频率&强度 视觉模拟量表 在临床中优于 OSDI
标准化干眼病患者评估量表 (SPEED)	<b>主要研究:</b> Blackie 等 (2009) [77] <b>最近研究:</b> Asiedu 等 (2016) [70] Finis 等 (2014) [72]		与 OSDI 一致 与 OSDI 一致	频率&强度 在 MGD 干眼病中应用较好
<b>用于评估接触镜佩戴患者</b>				
接触镜干眼病问卷 (CLDEQ)	<b>主要研究:</b> Begley 等 (2001) [78] Nichols 等 (2002) [79]	是 筛查		频率&强度
接触镜干眼病问卷-8 个项目 (CLDEQ-8)	<b>主要研究:</b> Chalmers 等 (2012) [80] <b>最近研究:</b> Chalmers 等 (2016) [81]	≥12 = CLD	偏向性 与 CL 的总体意见一致 CID = 3 反应性 与 CL 的总体意见一致干眼病和眼敏感性	频率&强度 软性接触镜
接触镜对日常生活的影响 (CLIQ)	<b>主要研究:</b> Pesudovs 等 (2006) [82] <b>最近研究:</b> Erdurmus 等 (2009) [83]	是 QoL 仅针对圆锥角膜	Rasch 评分 多种 CL 类型	症状捆绑频率 相较直接的测量, 更多接触镜相关的 QoL 问卷

脚注: 缩写词, 按字母排序: ADDE = 水液缺乏型干眼病, CLD = 接触镜不适, MGD = 睑板腺功能障碍, QoL = 生活质量, CID = 临床重要差值, GVHD = 移植植物抗宿主病, NEI-VFQ = 美国国家眼科研究所 - 视觉功能问卷。

**6.2.1.2 功能检查。**采用传统的糖尿病视网膜病变早期治疗研究 (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS) 测量远视力和 Lighthouse 近视力表测量近视力, 结果显示有症状和无症状 OSD 受试者的视力均显著较差, 使用人工泪液后视力暂时改善 [92,93]。类似的静态测试也被用于测量使用人工泪液前后在不同对比度下的正弦光栅方向 [94,95]。动态评估 DED 患者视觉功能的方法包括测试在模拟驾驶中不同对比度下定位随机目标的能力 [96]。Ridder 等人采用了一种计算机生成的短时正弦波光栅 (时长 16 毫秒), 结果显示 DED 患者的泪膜破裂时间较短, 对比敏感度较低 [97]。

Goto 及其同事最早描述了功能视力 (Functional visual acuity, FVA), 即用于日常生活所需的视力 [98]。它等同于患者习惯睁眼时长下的视力, 在麻醉的帮助下维持 10-20 秒不眨眼。Ishida 等开发了一种商业化的系统来标准化该项测试, 采用 Landolt 视标位于四个方向之一; 如果受试者识别错误或者在设定的时间内 (从 1 到 5 秒可选) 没有识别, 则视标会变大; 如果受试者识别正确, 则视标会变小 (SSC-350; Nidek, 日本蒲郡市) [99]。平均 FVA 除以基线视力即为视觉维持率。DED、干燥综合征和 Stevens Johnson 综合征的患者由于眼表不规则性和高阶像差的存在 (higher order aberrations, HOA), FVA 较对照组明显较低, 治疗后有所改善 [98-101]。在眼表疾病中 (ocular surface disease, OSD) 采用 FVA 检查发现, 老年人泪液清除率降低导致 FVA 显著下降, 办公室工作者、特应性角结膜炎患者、结膜松弛患者和老年驾驶员的 FVA 显著下降与较短的 BUT 时间相关 [102-106]。

**6.2.1.3 像差。**最初通过量化眼底照相中的血管对比度、监测心理物理学对比敏感度和通过后照明法检查泪膜厚度的空间分布来检查泪膜破裂对光学和视觉的影响 [107,108]。随着像差分析技术的进步, 现在可以通过多个位点的屈光异常来评估眼部光学通路上的实时变化。与正常对照相比, 激光原位角膜磨镶术 (Laser in situ keratomileusis, LASIK) 相关的干眼病由于泪膜不规则性增加, 像差较大 [109]。DED 患者眨眼后的高阶像差和双通道像差测量 (物象散射) 与 HOA 增加有关, 部分源于光学区表面的浅层点状角膜炎 (SPK) [110-112]。

**6.2.1.4 光散射。**Scheimpflug 成像用于显示眼部直接光散射和前部角膜的后表面散射, 结果显示干眼病患者较正常对照明显增加, 这种在干眼病患者中增加的角膜后表面散射至少部分源自光学区的 SPK [113]。

## 6.2.2 推荐的诊断性检查和技术

目前采用主观的眼部症状评分问卷来评估视觉障碍。尚未出现可以广泛应用的证据充分的视觉障碍客观评估方法, 因此 TFOS DEWS II 没有另外推荐可以诊断 DED 的特定视力检查方法。但这并不妨碍目前正在研发的用于加强干眼病认知的其他视觉检查工具。

## 6.3 泪膜稳定性

TFOS DEWS II 定义和分类分委会修改的 DED 定义中加入了“泪膜不稳定”这一说法 [4]。泪膜稳定性受损是诊断泪膜异常的基本条件之一, 评估泪膜稳定性的方法有很多 [114]。

### 6.3.1 现有检查

**6.3.1.1 泪膜破裂时间。**在临床实践中, 评估泪膜稳定性最常用的方法是测量泪膜破裂时间 (tear film breakup time, TBUT); TBUT 是一次完全眨眼完成到泪膜出现第一个破裂点之间的时间 [115,116]。

**6.3.1.2 荧光素染色泪膜破裂时间。**目前主要采用荧光素钠染色来观察泪膜, 这样测得的泪膜破裂时间成为荧光素破裂时间 (fluorescein breakup time, FBUT); 但是荧光素会降低泪膜的稳定性, 因此其测得的可能不是泪膜的真实情况 [117,118]。荧光素的量和浓度也可能有所差异, 可以用微量移液器置入荧光素, 更常用的是直接采用荧光素钠试纸条 [66]。由于试纸条的移液量很难控制, 建议采用窄试纸 (1 mm) 和干燥无菌移液器 [118-121]。标准化的方法也很重要, 通常建议自然眨眼三次, 然后停止眨眼直至检查完成 [66]。荧光素钠染色诊断 DED 的参考值为 FBUT 低于 10 秒 [122], 使用较小、容量控制的荧光素钠染色时诊断值可低于 5 秒 [123,124]。此项检查诊断干燥综合征的敏感性和特异性分别为 72.2% 和 61.6% [88]; 但是轻中度 DED 患者的 FBUT 值变化幅度较大, 此项检查的诊断价值有效性也相应降低 [13,125]。FBUT 的显著缺陷就是其读值依赖检查者的主观判断, 因此不断有新的方法出现, 旨在使该检查自动化、客观化 [126,127]。虽然荧光素钠染色评估泪膜稳定性有众多缺陷, 但 FBUT 仍然是目前临床上最常采用的 DED 诊断性测试 [128-132]。

**6.3.1.3 非接触式泪膜破裂时间。**由于泪膜稳定性会受到荧光素钠、温湿度和空气循环等影响, 采用非接触泪膜破裂时间 (non-invasive breakup time, NIBUT) 在临床和科研中越来越受到欢迎。许多技术都采用了观察泪膜照明镜面反光格栅图像的方法 [133], 这通常会导致测得的泪膜时间较荧光素钠染色测得的泪膜稳定性时间长 [118,134,135]。目前市场上的许多角膜地形图仪也可以通过观测角膜前表面的 Placido 圆盘图像测量 NIBUT [136], 已有特定的软件来评估角膜屈光力的局部变化以提示眼表不规则性和泪膜破裂时间 [137-140]。某些仪器如 Keratograph (Oculus, 德国韦茨拉尔) 上的特定软件也能自动评估泪膜稳定性, 可以检测并记录泪膜随时间破裂的位点 [141,142]。自动系统检测的 NIBUT 较其他 NIBUT 主观检测方法和传统 FBUT 测得值偏低 [140-142], 但是, 一项最近研究的结果却是相反 [143]。利用仪器测量 NIBUT 时采取标准方法也至关重要, 同样需要自然眨眼三次然后保持睁眼状态直至检查完成 [66]。



另一组研究人员采用了不同的方法测量 NIBUT, 利用高速视频角膜成像来评估图像中央圆环数的变化差异<sup>[144-146]</sup>。该差值提示图像质量的不稳定性, 这直接与泪膜质量有关, 可以用来估算 NIBUT。Downie 采用 E300 角膜地形图仪 (Medmont International Pty Ltd., 澳大利亚维多利亚) 进一步改进了该技术来测量泪膜表面质量破裂时间<sup>[147]</sup>。此算法采用了图像识别, 消除了过度运动造成的伪影, 并能够识别睫毛造成的阴影。

采用干涉技术评估泪膜稳定性也是非侵入式测量方法之一<sup>[148]</sup>。此项技术可以测量从眨眼到泪膜脂质层出现断裂之间的时长, 并已有专门的设备测量此项指标<sup>[38,149-152]</sup>。最近市场上推出了一种新型设备 (TearScience® LipiView®, TearScience, 美国北卡罗来纳州莫里斯维尔) 就应用了干涉技术来测量泪膜脂质层厚度<sup>[77,153]</sup>; 但这不能用来测量泪膜破裂时间, 因为该设备仅分析了角膜下半部分的泪膜, 而泪膜的初始破裂点可以出现在角膜的任意部位, 最常出现于上睑缘附近<sup>[154]</sup>。次设备无法评估睁眼状态下整个角膜暴露面, 可能不能准确反映泪膜不稳定性。

不同技术检测 NIBUT 的敏感性和特异性有所差异, 文献报道的敏感性大约为 82-84%, 特异性约为 76-94%<sup>[134,142,147]</sup>。采用照明格栅图像的镜面反光测量 NIBUT 时, 测得值小于或等于 10 秒提示为 DED<sup>[134]</sup>; 泪膜破裂的绝对值长于非侵入式测得值, 报道的平均差值为 3.7 秒<sup>[38]</sup>; 泪膜破裂时间越短, 两种技术测得值之间的差值越小<sup>[155]</sup>。

**6.3.1.4 热成像仪。**泪膜蒸发导致眼表温度下降<sup>[156]</sup>, 因此眨眼间隙的绝对温度和温度的时空变化可以反应泪膜稳定性。红外热成像仪以非侵入式的方法测量眼表温度变化并得到一个客观量化的数据<sup>[157]</sup>。Purslow 和 Wolffsohn 已证实红外热成像仪测得的眼表温度主要与泪膜相关<sup>[158]</sup>。文献数据表明 DED 患者的眼表冷却速率高于正常眼, 这可能是由于泪膜蒸发过快导致的<sup>[156,159-161]</sup>。

仪器的升级改造使得眼表温度测量更加精准, 分辨率更高, 速度更快<sup>[160-163]</sup>。最近, 热成像仪被用来区分 DED 的不同亚类, 温度最低、冷却速度最快的是 ADDE, 而冷却速度较慢的是蒸发过强型<sup>[164]</sup>。

有研究同时测量了眼表温度和 FBUT<sup>[165,166]</sup>。Su 等人证实眼表冷却区和泪膜破裂区位于同一位置<sup>[166]</sup>, Li 等人报道了 FBUT 和眼表冷却的直接相关性, 提示局部蒸发过强可能导致了泪膜变薄和破裂<sup>[165]</sup>。已证实有方法采用个性化的眼表热成像设备, 通过分析 9 秒内的一系列图像确定温度下降的确切区域<sup>[167]</sup>。该

分析设备可以报告“热破裂区域”和“热破裂时间”。此外, DED 患者较正常对照在眨眼间隙 (强制睁眼) 更早出现不适感觉, 主观症状与角膜表面低温和泪液蒸发过强有关<sup>[168]</sup>。报道的敏感性和特异性约为 80%<sup>[160,161]</sup>。

**6.3.1.5 渗透压。**有关 DED 诊断中的渗透压检查的详细内容详见章节 6.5.1.1; 但是泪液渗透压的时空变化对泪膜稳定性的影响也值得研究者深入考量。DED 患者眨眼间的渗透压变异性较正常对照大<sup>[12,15,169]</sup>, 其变化幅度随疾病严重程度而增加<sup>[13]</sup>。此外, 成功治疗 DED 后, 这种眨眼间的渗透压变异性显著下降<sup>[125]</sup>。

正常对照的泪液渗透压重复测量值相对低且稳定, 而 DED 患者相对高且不稳定<sup>[170]</sup>。这种现象称为异方差性, 即测量值越大, 变异性也越大<sup>[171]</sup>。Keech 等人进一步发现了正常对照的泪液渗透压变异性与已知渗透压的溶液相比并无显著差异, 提示正常个体在眨眼之间和每天之间可以维持变异很小的泪膜渗透压<sup>[170]</sup>。与之相反, DED 患者的泪液变异性较大, 提示“眨眼间存在无规则且可变的泪膜破裂, 导致蒸发速率随机性增加。”

Liu 等人进行了一项小规模临床研究, 发现高渗透压与泪膜不稳定相关, 提示在泪膜不稳定的情况下可能存在泪液渗透压的一过性升高<sup>[172]</sup>。最近 Peng 等研究发现眨眼间或环境因素 (如湿度和风速增加) 导致的蒸发过强可以加速泪膜破裂, 并带来泪膜破裂区中央渗透压的“明显”升高<sup>[173]</sup>。

泪液渗透压确实在临床上推荐用于诊断 DED 患者<sup>[13]</sup>。Sullivan 教授认为不同之间测量差值超过 8 mOsm/L 应当被视为 DED 患者的泪液稳态失衡<sup>[171]</sup>。

**6.3.1.6 泪液蒸发速率。**完整的眼睑对于阻止泪液蒸发是必需的<sup>[174]</sup>。泪液蒸发速率是泪膜稳定性的指示之一<sup>[175]</sup>。目前有许多不同的技术可以用于测量泪膜蒸发速率, 包括水气压梯度<sup>[176,177]</sup>, 以及眼杯内相对湿度增加的速率 (电阻测湿法)<sup>[178-181]</sup>。采用这些技术发现眨眼之间更高的蒸发速率与泪膜稳定性差<sup>[148]</sup>及 DED 症状有关<sup>[179,182,183]</sup>。脂质层缺乏或不连续与蒸发速率最高可以增高四倍<sup>[148]</sup>, 有报道干眼病患者的蒸发速率增加两倍<sup>[179]</sup>。研究发现佩戴接触镜会加快泪液蒸发速率, 这种效应可以持续到停止佩戴接触镜后的 24 小时<sup>[184,185]</sup>。由于蒸发速率取决于空气温度<sup>[186]</sup>、湿度<sup>[175,180,187]</sup>和一天中的时间<sup>[181,188]</sup>, 并受到眼周皮肤蒸发速率的影响, 采用泪液蒸发率诊断和监测干眼病是很难实现的。

目前有许多新研发出来的技术来解决这些问题 [189-191]。红外热成像照相机 [192] 可以非侵入式的测量泪液蒸发速率, 并除外周围皮肤和密封腔的影响 [189,191]。最近 Rohit 等人改进并重新校准了一种皮肤科器械, 将其与泳镜杯相连 [190]。研究者报道使用这种器械可以在佩戴或不佩戴接触镜的情况下获得绝对而非相对蒸发速率。但目前仍需明确“正常”的泪液蒸发速率方能建立此项指标的 diagnostic 价值; 此外蒸发速率的个体差异也使得解读此项指标更加复杂。

### 6.3.2 推荐的诊断性检查和技术

必须强调泪膜稳定性检查的变异性相当高 [125]。临床医生在评估泪膜稳定性的相关指标时, 必须谨慎考虑检查流程和可能影响检查结果的因素。热成像和泪液蒸发速率并不是已经明确的测量指标。非侵入式泪膜破裂时间 (NIBUT) 优于 FBUT [193], 并且此两项技术具有较好的相关性 [118,194]。鉴于测量方法众多, 为了检查结果的一致性, 标准化流程是必需的。应当在有创检查 (如翻开上眼睑或眼表染色) 前进行测量。指导患者自然眨眼三次然后不能眨眼直至听到医生的指示, 两次检查之间可以自然眨眼 [66]。尽可能采用自动测量系统 [193], 因为采用视频角膜镜和 Tearscope/Tearscope Plus (Keeler, 英国温莎) 进行的主观检查显示不同检查次数和不同观察者得到的结果存在明显差异 [38,195]。在高加索人种中, 检测照明格栅图像的镜面反光得到的 NIBUT 小于或等于 10 秒提示 DED [134], 但自动检查系统的诊断界值通常要短 [141]。这种差异可能是由于主观测量中观察者认知图像并识别泪膜破裂的反应较慢, 而计算机软件反应较快而导致。

## 6.4 泪液量

虽然在 DED 定义中没有直接提到泪液量, 但是它在眼表健康中发挥重要作用, 其稳态失衡 (水液缺乏) 可能是导致 DED 的关键致病因素, 也是诊断 DED 的关键指标之一。

### 6.4.1 现有检查

**6.4.1.1 泪河计 (泪河检查)**。泪河计是测量泪河的工具, 以高度或横截面容积表示。泪河是储存泪液的蓄水池, 为角膜和眼表提供泪液 [196]。大部分泪液存留于球结膜与上下睑缘形成的泪河中 [197]。泪河的定量评估是目前研究泪液容积的最直接方式。临床上广泛应用裂隙灯来测量泪河高度 (tear meniscus height, TMH), 泪河曲率 (tear meniscus curvature, TMR) 以及泪河横截面面积 (tear meniscus cross-sectional area, TMA), 在诊断 DED 方面具有较高的准确性, 并且与其他 DED 诊断指标的一致性较高 [198,199]。但是, 此项检查依赖检查者的经验, 有许多限制条件, 荧光素染色和检查距离上次眨眼的时长均可能影响泪膜特性, 进而影响泪河的测量结果。最简单的裂隙灯

泪河计是根据裂隙灯光带高度确定泪河高度, 其检查结果的访视间可重复性较差 [39]。专业化的泪河计系统配备有可旋转投射设备, 包括一个黑白条纹的靶, 一面半镀银镜和一个数码视频记录机, 有助于直视和动态观察泪河, 无需荧光素染色 [200-202]。泪河高度受到眨眼后的时间、睑缘测量位置、一天中的时间、温度、湿度、空气速度和照明等影响 [2,66,203]。

目前 iPod touch (Apple Inc., 美国加州丘珀蒂诺) 已有软件可以便携式电子测量泪河, 在工作距离 50cm 处反射泪膜, 生成平行黑白条带光栅。此种新型裂隙灯数码泪河计具有较好的可重复性, 与传统视频泪河计 [204] 和光学相干断层扫描 (OCT) 泪河计 [205] 的一致性较高, 并且能够测量滴入人工泪液后泪河的变化 [206]。

TFOS DEWS 2007 初版报告中将 OCT 测量泪河描述为一种新兴技术手段 [2], 在过去的十年中该技术手段得到了广泛深入的研究 [207-226]。目前最常用的研究参数为上下睑 TMH、TMA、TMR 以及泪河深度。频域 OCT 泪河计具有较好的观察者内和观察者间可重复性 [212,219,224], 结果优于时域 OCT [213,226]。这种测量是仪器依赖的 [213,216], 并且会受到结膜松弛、LIPCOF、睑缘形态异常和眼睑及眼表相对位置的影响 [218,227]。OCT 泪河计的主要优势在于非侵入性, 且操作快速便捷, 但图像分析可能很复杂、费时且依赖检查者的经验 [224]。未来需要研发更加有效的测量软件, 实现图像的动态分析以减少头、眼和眼睑运动的干扰 [211,224]。

**6.4.1.2 酚红棉线检查**。TFOS DEWS 报告简略提及了酚红棉线检查 (The phenol red thread, PRT) [2], 日本 DED 诊断标准于 10 多年前将此项检查移除, 该检查主要通过利用一根经酚红浸泡过的细棉线, 酚红是一种 pH 敏感的染料。酚红棉线干燥后呈现黄色, 经过弱碱性泪液 (pH 值位于 7 到 8) 湿润后变为红色 [228]。检查时将酚红棉线一头置于眼睑颞侧三分之一处下结膜囊, 持续 15 秒。同一时段反复进行多次 PRT 检查具有较好的重复性, 说明棉线不会引起明显的反射性溢泪 [229], 而棉线上残留的微量 pH 指示剂也很少有刺激感 [230]。这些因素提示 PRT 检查可以提供间接但非常理想的残余泪液量测试方法 [231,232]。但是, 一些研究者发现 PRT 检查和用 TMH 检查或荧光光度法测得的泪液量之间并无显著相关性 [230], 并且 PRT 和 DED 症状之间的相关性并不高 [17]。PRT 和 Schirmer 检查之间的一致性数据比较混杂, 从弱相关 [46] 到强相关 [233] 都有报道。在临床实践中, PRT 区别 DED 是否为水液缺乏型的诊断界点为 20mm [234]。诊断界点设为 10mm 的敏感性为 25%, 而特异性为 93% [235]。Doughty 等报道了睁眼和闭眼 PRT 有较小的差异, 无统计学显著意义 [236]。

**6.4.1.3 Schirmer 检查。**Schirmer 检查采用一端内折的 Schirmer 试纸 (5mm×35mm)，将内折端置入下睑外 1/3 结膜囊处。测量 5min 内泪液浸湿试纸的长度。未用麻醉情况下的 Schirmer 检查是一项非常标准化的测试，可以评估刺激性泪液流量。虽然一些作者认为表面麻醉或鼻部刺激下的 Schirmer 检查在诊断 DED 方面更加客观可靠<sup>[237,238]</sup>，但是目前缺乏此项技术在可重复性、敏感性和特异性方面的高级别证据<sup>[39]</sup>。检查时让患者保持闭眼有助于减少结果变异<sup>[239]</sup>，这可以减少垂直凝视<sup>[240]</sup>和水平方向的眼球运动<sup>[241]</sup>。文献报道了多个诊断界值，从 ≤ 5 mm/5 min<sup>[2]</sup> 到 ≤ 10 mm/5 min<sup>[228]</sup>，敏感度和特异度范围不等，分别为 77%<sup>[88]</sup> - 85%<sup>[242]</sup>和 70%<sup>[88]</sup> - 83%<sup>[242]</sup>。结合 Schirmer 和 PRT 一起判断可以提高诊断准确性，至少在 ADDE 患者中是如此<sup>[228]</sup>。

Schirmer 检查的另一种形式为试纸泪河计，进行检查时将试纸 (25mm 长，应用尿烷材料包被的聚对苯二甲酸乙二醇酯纸条，中央 0.4mm 宽凹槽，其内含有浸泡天然蓝色染料的硝酸纤维素滤膜) 放入泪河中 5 秒后读值<sup>[243]</sup>。试纸泪河计诊断干眼病的界值为 ≤ 4mm，单独应用的诊断敏感性为 84%，特异性为 58%，和 TBUT 结合使用的敏感性可达 81%，特异性可达 99%<sup>[244]</sup>。

#### 6.4.2 推荐的诊断性检查和技术

泪河计 (体积或高度) 可以无创间接评估泪液量，有助于 DED 分型，如果采用数码照相而非人工观察评估，则其可重复性适中。一般在眨眼后、避免任何眼睑操作的情况下拍摄下睑中央的泪河<sup>[66]</sup>。未用麻醉的 Schirmer 检查仍然是诊断重度水液缺乏型干眼病的重要方法 (如干燥综合征)<sup>[245]</sup>，但其变异性和侵入性使其不能成为测量泪液量的常规方法，尤其是 MGD 继发的蒸发过强型干眼病主要是泪液的质量而非数量发生了显著改变，而且置入试纸时的反射性溢泪可能掩盖了泪液量的轻微减少。

### 6.5 泪膜组分

#### 6.5.1 现有检查

**6.5.1.1 泪膜渗透压。**最近有一篇综述综合分析了自 2000 年以来发表的有关泪液渗透压在干眼病诊断中的应用，共计 163 篇文章<sup>[246]</sup>。眼表泪膜高渗透压会造成干扰素  $\gamma$  的显著升高，在没有其他细胞因子如 Th1、Th2 和 Th17 显著增加的情况下，干扰素  $\gamma$  升高会诱导上皮细胞通过 JAK/STAT 信号通路诱导细胞凋亡<sup>[247]</sup>。泪液渗透压与 DED 的严重程度具有高相关性<sup>[11]</sup>，

常被认为是 DED 诊断和分类的单一最佳指标<sup>[12,13,246]</sup>。但是，其他研究显示现有测量方法的变异度很高<sup>[248]</sup>。渗透压通常随着疾病严重程度增加而增加<sup>[174]</sup>，可分为正常 (302.2 mOsm/L ± 8.3 mOsm/L)，轻中度 (315.0 mOsm/L ± 11.4 mOsm/L) 和重度 (336.4 mOsm/L ± 22.3 mOsm/L)。重度患者的渗透压均值较高，并且眼与眼之间、检查与检查之间的变化幅度也越大<sup>[11,170]</sup>，具有异质变异性<sup>[170]</sup>。文献报道的 DED 渗透压诊断界值各不相同，从 305 mOsm/L<sup>[249]</sup>到 316 mOsm/L<sup>[12]</sup>不等，敏感度范围为 64% 到 91%<sup>[15,23,249,250]</sup>，特异性范围为 78%到 96%<sup>[249,251]</sup>，阳性预测值范围为 85%到 98.4%<sup>[249,252]</sup>。数据表明 316 mOsm/L 作为诊断界值能够更好地区分中度和重度 DED，或者是与其他特定测试联合使用；而 308 mOsm/L 作为诊断界值临床应用更加广泛，更加敏感，可用于诊断轻中度 DED 患者<sup>[13,15]</sup>。

**6.5.1.2 泪膜蕨样变。**当泪膜干燥时，容易出现蕨样变，尤其是在玻璃板上时。泪膜蕨样变的类型取决于泪膜中的组分，因此可用于粗略检测泪液生化成分。该方法需要缓慢的晶体生长速率，低溶液粘度和低杂质水平以允许自由溶质扩散。推荐在室温 (20 - 26°C) 和湿度条件 (RH 高达 50%) 下观察 7 到 10 分钟<sup>[253]</sup>。结晶过程起始于晶核的形成，这是溶剂蒸发使得液滴边缘离子过饱和所致。当溶质能够扩散到低浓度区域时，就会形成正常晶体<sup>[253]</sup>。

健康的泪液样本可以形成致密的羊齿状图形，而干眼病患者的泪液样本往往是碎片化或者没有成形<sup>[254]</sup>。电解质成分可能在蕨样变中发挥作用，因为已经发现高渗透压会导致蕨样变减少<sup>[249,255]</sup>。该检查在干燥综合征<sup>[256 - 258]</sup>和风湿相关性干眼病<sup>[259]</sup>中具有较高的敏感性和特异性，但在干眼病中结果变异较大<sup>[249,254]</sup>。泪膜蕨样变与泪膜量相关，与泪膜稳定性弱相关，似乎与个体的泪液蛋白不相关<sup>[260]</sup>。在临床预测接触镜耐受性时，泪膜蕨样变具有较高的敏感性 (78.4%) 和特异性 (78.4%)<sup>[261]</sup>。但是，另有研究发现在接触镜佩戴者中，泪膜蕨样变与泪膜稳定性和临床症状的相关性较差<sup>[262]</sup>。

#### 6.5.2 推荐的诊断性检查和技术

虽然泪膜蕨样变具有诊断效能潜质，但其形成的潜在机制及其与干眼病亚型的尚不明确，因此目前不推荐泪膜蕨样变作为诊断性检查<sup>[253]</sup>。

在泪液渗透压方面, 最新的数据表明两个关键值在泪液检查中十分重要: 双眼中的较高值, 该值提示DED进程; 双眼之间的差值, 该值提示泪膜的不稳定性<sup>[13]</sup>。数据显示使用双眼之间的较高值可以在有效治疗后提供比双眼均值或单眼值更大的动态范围和可观察变化<sup>[10,170]</sup>, 并且市场上已有FDA批准的泪液渗透压测量方法<sup>[263]</sup>。正常人的泪液渗透压日间变化很小, 间隔1分钟、15分钟、1天和5天进行重复测试时, 其变化值低于仪器的测量精度 ( $\approx \pm 3\text{mOsm/L} - 6\text{mOsm/L}$ ), 基本忽略不计<sup>[10,170,264]</sup>。并且, 纵向研究显示泪液渗透压是所有DED常用指标中变异幅度最小的<sup>[10]</sup>, 这一点可能违背我们的直觉, 因为泪液渗透压的变异频率最大, 根据泪膜稳定性和疾病严重程度不同随眨眼而变, 但实际上其变异幅度主要取决于疾病严重程度。正常、轻中度和重度DED患者的眼间差值分别为  $6.9\text{mOsm/L} \pm 5.9\text{mOsm/L}$ 、 $11.7\text{mOsm/L} \pm 10.9\text{mOsm/L}$  和  $26.5\text{mOsm/L} \pm 22.7\text{mOsm/L}$ <sup>[13]</sup>。由于正常人的泪液渗透压变化幅度显著较小, 因此其诊断特异性很高, 是一个很好的平行比较和疗效监测指标。正常人的泪液渗透压也不会升高, 因此单眼泪液渗透压高于  $308\text{mOsm/L}$  或双眼差值  $\geq 8\text{mOsm/L}$  是提示泪膜失衡和眼表疾病的很好指标<sup>[265]</sup>。

## 6.6 眼表损伤

### 6.6.1 现有检查

**6.6.1.1 眼表染色。**许多眼表疾病都会出现眼表点状染色, 眼表染色广泛用于DED的诊断和治疗中。此外, 点状染色的分布也可以提示病因线索<sup>[266]</sup>。最常使用的染色剂为荧光素钠, 孟加拉红和丽丝胺绿。当活体细胞完整性受损, 如上皮细胞紧密连接或多糖蛋白复合物缺陷, 就会表现为荧光素染色阳性<sup>[266,267]</sup>。健康角膜上皮细胞也会出现弱背景荧光<sup>[268]</sup>。未被黏蛋白或多糖蛋白复合物保护的眼表上皮细胞、死亡或变性的细胞会被孟加拉红染色<sup>[269,270]</sup>。但是, 孟加拉红刺激性强, 会造成反射性溢泪。此外, 研究表明孟加拉红可以在体外抑制人角膜上皮细胞的活性<sup>[271]</sup>。丽丝胺绿对眼表的毒性较小, 其耐受性类似荧光素钠<sup>[272]</sup>, 无论是否存在黏蛋白, 它可以使细胞膜受损的上皮细胞着色(活性染剂); 而孟加拉红具有细胞毒性, 一旦黏蛋白缺失就会使细胞着色, 不论细胞存活与否<sup>[273,274]</sup>; 因此在眼表疾病评估方面, 丽丝胺绿目前已大部分取代孟加拉红<sup>[13,275]</sup>。有研究采用数种染剂的混合剂用于角结膜同时染色<sup>[272,276,277]</sup>。含有2%荧光素钠和1%丽丝胺绿的溶液比较舒适安全, 但市场上没有销售<sup>[272]</sup>。相继染色和/或采用多种试纸会增加观察到眼表损伤的阳性率<sup>[277,278]</sup>。荧光素钠的波峰激发波长为  $495\text{nm}$ , 而目前大部分裂隙灯采用的钴蓝光

波峰值约为  $450\text{nm}$ <sup>[279]</sup>。在泪膜的pH范围内, 荧光素钠峰值约为  $515\text{nm}$ , 所以最佳观察所需的黄色滤光片应在  $500\text{nm}$  附近<sup>[279]</sup>。红色滤光片 ( $567\text{nm} - 634\text{nm}$ ) 可透过巩膜, 增强丽丝胺绿的颜色对比度和染色可见性<sup>[280]</sup>。为了加强眼表染色严重程度评级的一致性, 目前有多种染色评分体系, 包括 van Bijsterveld 评分法<sup>[242]</sup>、美国国家眼科研究所/行业工作组指南<sup>[281]</sup>、圆锥角膜纵向评估 (Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus, CLEK) 评分<sup>[282]</sup>、Oxford 评分<sup>[283]</sup>、面积-密度联合指数<sup>[284]</sup>以及干燥综合征国际合作联盟眼表评分(表3)<sup>[285]</sup>。角结膜染色与重度DED的疾病严重程度显著相关, 但是与轻度DED的疾病严重程度并无显著相关性<sup>[11]</sup>。因此, 角结膜染色是临床评估重度DED的重要指标。

**6.6.1.2 印迹细胞学。**印迹细胞学是评估DED、角膜缘干细胞缺乏、眼表肿瘤和某些病毒感染相对简单而实用的技术<sup>[287]</sup>。在过去十年内, 印迹细胞学一直是研究鳞状上皮化生和结膜杯状细胞密度的标准方法<sup>[288]</sup>。通过醋酸纤维素滤纸或生物膜取下上皮第一至第三层最表面的细胞, 然后根据研究目的, 可以通过包括显微镜、免疫细胞化学、免疫印迹分析、聚合酶链反应和流式细胞分析在内的各种方法分析这些细胞<sup>[289]</sup>。印迹细胞学的具体检查方法另有详细描述<sup>[290]</sup>。有数个基于定量或定性细胞学标准的鳞状细胞化生分级评分系统可用于评估结膜印迹细胞学。常用的评分系统包括 Nelson<sup>[291]</sup>、Tseng<sup>[292]</sup>以及 Blades<sup>[293]</sup>评分法。其中 Nelson 分级系统考虑到了结膜上皮和杯状细胞的密度、形态、胞质染色亲和力和核/质比, 是目前采用最广泛的评分法<sup>[294]</sup>。

**6.6.1.3 睑缘平行的结膜皱褶 (LIPCOF)。**睑缘平行的结膜皱褶 (Lid-parallel conjunctival folds, LIPCOF) 是与下睑缘平行的外下象限结膜皱褶。LIPCOF 可能是结膜松弛症的最初表现形式, 因此具有相同的致病原因<sup>[295]</sup>, 但两者的临床特点略有差异。LIPCOF 的横截面明显小于结膜松弛症<sup>[227,296]</sup>。LIPCOF 不会像结膜松弛症一样出现在中央区域<sup>[235,297-299]</sup>, 并且似乎与年龄不相关<sup>[297]</sup>。用力眨眼、指压睑缘或凝视可以诱发或加重结膜松弛症<sup>[300]</sup>, 但 LIPCOF 不会出现这种情况。

LIPCOF 占下方泪河  $2/3$  长, 在鼻侧和颞侧泪河后方<sup>[203]</sup>, 可能会造成泪河高度被低估<sup>[227]</sup>。黏蛋白生成减少与 LIPCOF 严重程度相关<sup>[298]</sup>, LIPCOF 与眼睑刷上皮病变显著相关<sup>[235,298]</sup>。LIPCOF 可能与眨眼的完成度<sup>[301]</sup>、眨眼速度和泪膜粘性有关<sup>[295]</sup>。

表 3

眼表染色评分分级。

评分法	角膜	结膜	特征
van Bijsterveld 系统[242]	1: 少量分散的点状染色 2: 许多分散的点状染色 3: 点状染色融合成片	鼻侧和颞侧区域: 1: 少量分散的点状染色 2: 许多分散的点状染色 3: 点状染色融合成片	重点应用于干燥综合征 9分以内
美国国家眼科研究所/行业工作组指南 [281]	分为 5 个区域 (中间、鼻侧、颞侧、上方、下方), 每个区域 0-3 分	分为上方角膜缘旁、下方角膜缘旁和鼻颞侧周边部 每个区域 0-3 分	角膜评分一共 15 分 结膜评分一共 9 分
圆锥角膜的协同纵向评估 (CLEK) [282]	分为 5 个区域 (中间、鼻侧、颞侧、上方、下方), 每个区域 0-3 分, 0.5 分一级	分为 4 个区域 (鼻侧、颞侧、上方、下方), 每个区域 0-4 分, 0.5 分一级	荧光素钠 ICC = 0.76 孟加拉红 ICC = 0.40 [39]
面积-密度综合指数 [284]	面积 (A0: 没有点状染色; A1: >1/3; A2: 1/3 到 2/3; A3 >2/3) & 密度 (D0: 没有染色; D1: 散在; D2: 中度; D3: 重度, 病变重叠)。	不适用	综合每个指标, 如 A2D3
Oxford 染色评分[283]	可以使用荧光素钠, 丽丝胺绿或孟加拉红; 0 到 V 级取决于角结膜表面点状染色的强度。		不同级别之间的染色点数呈对数增加
眼表染色评分[285]	荧光素钠 0: 0 个点 1: 1-5 个点 2: 6-30 个点 3: >30 个点	丽丝胺绿 0: 0-9 个点 1: 10-32 个点 2: 33-100 个点 3: >100 个点	片状融合、瞳孔区染色或丝状物 则各加 1 分 12 分以内 ICC -0.90 [286]

ICC, 组间相关性。

LIPCOF 加重可能会引起 DED [297,302-304]。一项研究显示结合鼻侧 LIPCOF 和 NIBUT 的算法是 DED 的最佳预测组合 [235]。采用 LIPCOF 总分 (鼻侧+颞侧 LIPCOF) 来区分正常和有症状 DED 的敏感性为 70%, 特异性为 91%, 采用修订后的 LIPCOF 量表诊断界值为 2 分 (表 4), 该量表评估 LIPCOF 分值源自皱褶的数目而非皱褶的高度 [298,299,302]。另一项研究采用了 Hüh 等人的皱褶高度量表, 诊断界值同样为 2 分, [297], 敏感性为 52%, 特异性为 64% [303]。

LIPCOF 的观察无需荧光染色, 裂隙灯在 25×放大倍率下可以直接看到垂直于颞侧和鼻侧角膜缘 (分别为颞侧和鼻侧 LIPCOF)、位于下睑上方的球结膜皱褶 (图 2) [298,299,302]。有多种不同的评分法来评估 LIPCOF, 如最近的根据皱褶数目的评分法 [235]。必须仔细区分平行、永久的结膜皱褶 (LIPCOF, 单个皱褶高度 ~0.08 mm) 和不连续的微皱褶 (高度 ~0.01 mm) [298,299,302,305-307]。

有研究采用了 OCT [308,309] 和 Scheimpflug 成像技术来观察 LIPCOF [297]。利用这些设备可以计算 LIPCOF 的横截面面积或 LIPCOF 与泪河的重叠面积 [297,308,309]。结膜皱缩可视为干眼病的诊断性特征之一 [310], 并且在有干眼病症状、泪膜不稳定和眼表染色阳性患者中更常出现, MGD 患者不会出现这些征象 [311]。

表 4

LIPCOF 分级举例 [235]。

	分级
没有结膜皱褶	0
一个永久且透明的结膜皱褶	1
两个永久且透明的结膜皱褶, (通常 <0.2 mm)	2
超过两个永久且透明的结膜皱褶, (通常大于 0.2 mm)	3

6.6.1.4 活体共聚焦显微镜。活体共聚焦显微镜 (In-vivo confocal microscopy, IVC) 是一种非侵入式的、在细胞层面评估 DED 眼表损伤的技术 [312,313], 包括角膜上皮细胞密度减低 (顶部和下方周边部) [314], 结膜上皮细胞密度降低 [315-317], 结膜鳞状上皮细胞化生 (单个上皮细胞面积均值增加, 核质比降低和杯状细胞密度减少) [318], 以及角膜神经损伤 (基底膜下神经密度降低, 弯曲度增加和串珠样结构增加) [315,317,319-325]。激光扫描 IVC 可以清晰的看到结膜杯状细胞 (虽然有些作者对其评估睑板区域有所疑虑 [326]), 是评估和监测 DED 相关眼表损伤的有力工具 [312,327-330]。IVC 较印迹细胞学损伤小且一致好 [318,331], 但是目前尚未被临床广泛采用, 因此缺乏其诊断 DED 可预测性方面的相关数据。

6.6.1.5 眼表敏感度。Cochet-Bonnet 或非接触喷气式触觉测量仪可用于评估眼表敏感度。角膜知觉下降可导致严重的角膜上皮病变, 如神经营养性角膜病变 [332,333]。睑裂区结膜敏感性较角膜敏感性在评估 DED 方面更加重要 [334]。角膜触觉测量仪与其他 DED 检查的相关性较小, 但随着疾病严重程度的增加而增加, 文献报道的敏感性达 96%, 而特异性仅为 19% [249]。

### 6.6.2 推荐的诊断性检查和技术

角膜染色是 DED 的晚期表现, 荧光素钠和丽丝胺绿滤纸条染色分别可以凸显角膜和结膜/睑缘组织损伤 [272,276,277,279], 因此推荐成为评估眼表损伤的最佳检查。在一些国家, 眼科试纸条是作为医疗设备而非药品注册, 在另外一些国家, 丽丝胺绿不是注册商品, 因此在临床上应用这些染剂也不是非常容易; 但是已证明这些染剂没有副作用, 益处应当超过害处。





图 2 LIPCOF 2 级 (Pult 量表) - 虚线表示角膜缘 - 垂直表示适合检查的区域。

## 6.7 眼表炎症

目前广泛认为炎症在 DED 的病理机制中发挥重要作用<sup>[4]</sup>, 是评估 DED 严重程度的稳定指标<sup>[335]</sup>, 但是炎症不是 DED 的特征性表现, 在其他眼部或系统性疾病中也会出现<sup>[336,337]</sup>。在自身免疫性疾病中, 眼部和全身其他组织都会出现炎症, 如类风湿关节炎的关节。在干燥综合征中最常评估的自身免疫血清学指标为 SSA 和 SSB。其他相关的自身免疫疾病包括系统性红斑狼疮、混合结缔组织病、慢性肝炎、Stevens Johnson 综合征和移植物抗宿主病 (graft versus host disease, GVHD)。腮腺活检、外周血单核细胞流式细胞分析和关节成像等放射影像学检查等可用于鉴别系统性疾病的病因。

### 6.7.1 现有检查

**6.7.1.1 眼部结膜充血。**提示眼表炎症最常见的临床表现是结膜充血<sup>[338-340]</sup>。这是结膜血管对病理刺激的反应性扩张, 可以出现在任何炎症性疾病中, 不限于 DED, 如化学伤、感染性或过敏性结膜炎等。用笔形手电筒或者裂隙灯检查很容易发现结膜充血。为了诊断和记录疗效反应, 已开发多种采用数码图像分析进行结膜充血的定量评估方法<sup>[341-344]</sup>。

**6.7.1.2 基质金属蛋白酶。**基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMP) 是 DED 患者分泌在泪液中的众多蛋白酶家族之一<sup>[174,345-347]</sup>。MMP 的水平可以反应眼表屏障功能的损伤程度, 因为 MMP 可以破坏眼表上皮细胞之间的紧密连接。MMP 产生时是没有活性的蛋白酶原, 通过剪切成为具有活性的蛋白酶。因此 MMP 检查应当检测酶活性水平而非仅仅是泪液蛋白水平。目前市场上有一种保健性质的诊断设备 (InflammaDry<sup>®</sup>, Rapid Pathogen Screening, Inc, 美国佛罗里达州萨拉索塔), 可以在 10 分钟内测量泪液 MMP-9 水平<sup>[348]</sup>, 其现有版本测量产生二分法的结果, 水平高于 40ng/ml 为阳性结果, 并且对于眼表炎症的来源是非特异性的。

**6.7.1.3 细胞因子和趋化因子。**泪液细胞因子和趋化因子是反应上皮病变严重程度的重要指标。某些细胞因子可以提示特定的疾病进程, 如 Th1 和 Th17 升高提示疾病进程中存在特定 T 淋巴细胞分化通路<sup>[349]</sup>。另一方面, 泪液 Th2 水平升高可能更多的提示过敏相关的疾病, 但最近的证据表明水液缺乏、蒸发过强和混合型 DED 中均存在 Th1、Th2 和 Th17 的激活, Th1 激活为主是 DED 的一个更加宽泛的指标<sup>[350]</sup>。由于泪液收集较活检或静脉穿刺取得标本的创伤性小, 因此收集泪液进行生化分析也是诊断 DED 的潜在指标<sup>[174,351]</sup>。

最近发表的一篇文章描述了采集泪液分析肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、干扰素  $\gamma$ 、IL-1  $\beta$  和 IL-6 的标准操作方法<sup>[352]</sup>, 包括泪液的收集、储存和可重复性, 但这是一种实验室检测方法而非保健设备。通过减少对试剂的需求量可以使得检查更加节约成本<sup>[353]</sup>。但是, 泪液 IL-10 和 IL-1  $\beta$  水平具有非常显著的天与天变异, 而表皮生长因子、趋化因子 fractalkine、IP-10 和血管内皮生长因子的夜间水平较白天高<sup>[354]</sup>。这些问题会影响临床常规应用这些指标的可行性。泪液趋化因子如 CXCL9、-10、-11 和 CXCR3 等在泪液中十分重要, 是免疫细胞特定趋化因子受体的配体<sup>[29,355-357]</sup>。特定配体的升高可能提示眼表特定淋巴细胞受累, 而不用测量是否存在这些淋巴细胞。

**6.7.1.4 眼表免疫标记。**最常采用的眼表免疫标记为 HLA-DR 表达, 它是一种 Class-II MHC 抗原, 提示眼表正常免疫抑制环境的失衡。Epstein 最近发表了在临床和实验中进行印迹细胞学的标准操作方法<sup>[358]</sup>。文献报道采用合适的印膜可以采集到足够的结膜上皮细胞进行 HLA-DR 的定量分析, 如目前市场有售的 Eyeprim<sup>™</sup>膜 (Opia Technology, 法国巴黎)。有研究分析了 HLA-DR 的精确性/可重复性, 结果发现标本采集、储存、远处运输以及存放达 30 天 (冰箱内) 都不会影响结果。由于集中实验室能够做到可靠的盲法追踪大样本, 作者建议该检查适用于 DED 的随机对照试验。

虽然 HLA-DR 的表达随 DED 临床严重程度增加而增加<sup>[358]</sup>, 但六项其他研究显示 HLA-DR 表达的正常水平变异很大 (范围达 5%到 54%), 并且其与其他 DED 传统指标的相关性很弱<sup>[359]</sup>。这说明了不是所有的 DED 患者都有相同的炎症水平, 或者 HLA-DR 不是 DED 特异的, 但确实可以反应眼表炎症水平。但不管怎样, 印迹细胞学在某些 DED 患者中发现特定炎症细胞方面是十分有用的。比如 Stevens Johnson 综合征眼表中性粒细胞的定量就已有报道<sup>[360]</sup>。其他凋亡相关的指标包括 CAM-1、CD14<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>和 CD4<sup>+</sup>细胞也有报道<sup>[361,362]</sup>。

6.7.1.5 活体共聚焦显微镜。DED 角膜上皮和基质层在 IVCN 中的炎症表现已研究了超过 10 年<sup>[363,364]</sup>。新一代的 IVCN 已经可以检查眼表形态-功能学单元的众多组分<sup>[315,365]</sup>。近期研究显示 DED 患者和对照组之间, DED 不同类型之间在许多炎症指标方面具有显著差异, 包括角膜树突状细胞 (dendritic cells, DC)、基质高反光细胞 (活化的)<sup>[317,320,321,366]</sup>、结膜高反光圆形或椭圆形 (炎症) 细胞<sup>[316,326,367]</sup>、睑板腺腺泡壁和不同层间异质性表现 (炎性浸润)<sup>[329,368]</sup>。其中一些参数重复较好, 且与泪膜炎症介质等其他 DED 指标相关<sup>[369]</sup>。免疫性疾病和 DED 的眼表炎症不仅 DC 密度增加, 而且还有 DC 形态学变化, 提示细胞成熟化<sup>[364,370]</sup>。一项最近的研究预测了 DED 中 DC 的 IVCN 图像, 同时监测了抗炎药物的治疗反应<sup>[370,371]</sup>和亚临床眼表炎症<sup>[372]</sup>。

### 6.7.2 推荐的诊断性检查和技术

正如上文所述, 医生应当意识到眼表炎症并非 DED 特异的表现。只有技术成熟、操作省时省力的检查才能在临床上广泛推广<sup>[373]</sup>。因此本章节未纳入质谱分析等研究技术<sup>[374,375]</sup>。也不要低估测量泪液蛋白水平的技术难度。DED 患者的泪液标本量极其微量, 并且每种检查的线性测试范围不同, 可能还需要对采集到的泪液进行分装后再稀释。一些检查没有正常参考范围, 因此结果判读也存在困难。比如, 许多泪液细胞因子和 MMP 水平随年龄增长而增长<sup>[376]</sup>, 年龄特异的正常范围上限尚未知, 因此限制了其作为诊断指标的可行性。但是, 复合细胞因子系统越来越多<sup>[353]</sup>。当前大多数医生并不将这些炎症因子指标作为临床诊断 DED 的先决条件。某些临床工具已经应用很长一段时间, 但最近可用的标准商业平台, 例如 Oculus Keratograph 5M 软件中的眼红指数, 表明测量眼表炎症的工具对于许多眼科医生来说已是触手可得<sup>[340]</sup>。

随着新一代免疫抑制药物的研发和相关临床研究的开展<sup>[377,378]</sup>, 眼表的炎症应该会得到控制。所采用的具体方案可能需要根据免疫抑制药物作用的途径或靶细胞而变化, 并且采用这种治疗应当严格选择适应症并且在开始治疗后监测治疗反应。应从整体的角度来计算患者的花费, 并考虑到这些诊断性检查的费用。例如, 如果检查可以帮助患者转入适当的医疗保健服务, 则可以节省转诊费用。

## 6.8 眼睑检查

### 6.8.1 现有检查

6.8.1.1 前部眼睑。前部眼睑疾病, 如前部睑缘炎和蠕形螨睑缘炎是 DED 的鉴别诊断和并发症, 而非诊断标准, 因此具体内容在章节 9 中讨论。

#### 6.8.1.2 后部眼睑

6.8.1.2.1 眼睑刷上皮病变 (lid wiper epitheliopathy, LWE)。上下睑缘的一小部分边缘结膜在眨眼过程中起到“雨刷器”的作用, 将泪液涂布于眼球表面<sup>[379,380]</sup>。睑缘这部分接触表面称为“眼睑刷”<sup>[379]</sup>。正常的眼睑刷富含杯状细胞<sup>[381]</sup>, 并且是眼表最敏感的结膜组织<sup>[382]</sup>。眼睑刷荧光素钠和丽丝胺绿染色主要见于 DED 患者<sup>[298,299,379,383,384]</sup>, 被称为眼睑刷上皮病变 (LWE) 或上睑缘着染<sup>[379,385,386]</sup>。普遍认为 LWE 与眨眼时的摩擦 (表面的直接接触) 增加有关<sup>[298,379,383,384]</sup>, 尽管摩擦学的建模表明每次眨眼开始时的泪膜粘度引起的流体动力是主要原因<sup>[295]</sup>。因此边界摩擦在减少干眼病方面起关键作用<sup>[387]</sup>。上下眼睑均可以出现 LWE, 但大多数文献报道仅有上方 LWE。一些研究发现隐形眼镜佩戴者的下睑 LWE 与 DED 症状有关<sup>[388]</sup>, 而另一些研究没有发现此现象<sup>[298,299]</sup>。

Korb 等人报道了有症状患者中 88% 存在 LWE, 而无症状患者中仅有 16% 存在 LWE<sup>[45]</sup>。Shiraishi 等人发现年轻接触镜佩戴者中 LWE 发生率高于年龄较大者<sup>[389]</sup>。非接触镜佩戴者中采取诊断界值为 1 分 (基于 Korb 评分法; 表 5) 的敏感性为 48%, 特异性为 96%。Korb 等推荐采用荧光素钠和丽丝胺绿联合染色 LWE, 在评估 LWE 前重复采用丽丝胺绿染 LWE<sup>[45,278]</sup>。但是另一项研究发现, 重复翻开眼睑会导致 LWE 加重, 而重复染色不会<sup>[390]</sup>。LWE 可以用裂隙灯在翻开的睑缘直接观察到, 并且通常通过其染色范围 (以 mm 长度表示) 和相对于睑缘的宽度进行评分<sup>[45,235,278,298,302,379,391]</sup>。另一种评分法是根据面积和染色图形打分<sup>[392]</sup>。更先进的方法是采用共聚焦显微镜, 长期佩戴高摩擦系数接触镜患者中可以观察到小的高反光点, 即为炎症所在处<sup>[384]</sup>。

6.8.1.2.2 干涉仪。油性物质可以在水面上形成薄膜。将这种油层暴露于足够光线中会形成干涉条纹图案, 这是由于来自前后表面折射率的变化 (分别为空气和黏蛋白水液泪膜界面)。泪膜表面的油层可以阻止泪液蒸发, 而剩下的泪膜可以提供角膜表面光滑的屈光界面<sup>[148,175,393]</sup>。睑板腺分泌的油脂在眼表上下区域动态分布, 随后维持短暂的稳定阶段<sup>[394]</sup>。

干涉仪结合了眼表反射图像和动态变化, 可以测量泪膜脂质层厚度<sup>[148]</sup>。Olsen 采用裂隙灯光度仪测量反射率, 首次估算出泪膜脂质层厚度大约为 40 nm<sup>[395]</sup>。随后单光波干涉仪就应用于泪膜脂质层测量<sup>[396-399]</sup>。Guillon 等人开发了一种临床干涉仪 (Tearscope; Keeler, 英国温莎), 采用广谱照明可以看到泪膜脂质层的动态变化, 发现不同脂质层厚度形成的干涉条纹不同<sup>[154]</sup>。Goto 等人开发了一种从干涉条纹测算泪膜脂质层厚度的算法<sup>[398]</sup>。DR-1 系统 (Kowa, 日本名古屋) 也是一种测量泪膜脂质层厚度动态变化的干涉仪 (图 3)。该系统发现脂质层动态变化与泪膜条件和眨眼模式有关<sup>[398]</sup>。干涉仪已成为临床评估泪膜脂质层动态变化的成熟技术。

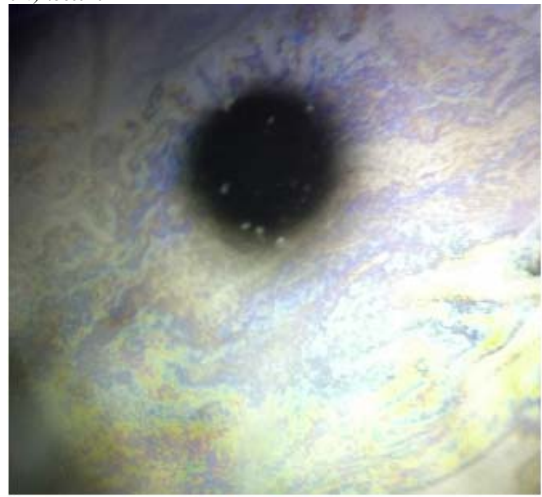
LipiView 干涉仪 (TearScience, 美国北卡罗来纳州莫里斯维尔) 是市场上第一个自动测量泪膜脂质层的设备 [153]。该仪器诊断 MGD 的界值为 75nm, 其敏感性为 65.8%, 特异性为 63.4%, 但其在 DED 诊断中的作用尚不明确 [153]。横向剪切干涉仪近期也应用于研究中 [400-403]。该仪器依赖氦氛激光照明, 通过快速傅里叶变换进行分析以评估与脂质层破裂相关的泪膜表面不规则性。这些新仪器设备都有助于我们进一步了解泪膜脂质层以及干眼病的病理生理。

**6.8.1.2.3 睑板腺照相。** 睑板腺照相可以观察睑板腺的形态结构。初代技术采用从外翻眼睑的皮肤面进行白光照明, 成像基于黑白胶片 [404]、红外胶片 [405-407], 以及近红外电荷耦合设备 (charge-coupled device, CCD) 视频照相机 [408]。Arita 等开发了一种非接触裂隙灯睑板腺成像系统, 基于红外滤光片和红外 CCD 视频照相机, 费时较其他设备少 (图 4) [409]。近期随着技术进步, 出现了数种移动手持笔形多功能睑板腺照相设备, 配备红外发光二极管 (light-emitting diodes, LED) 的红外照相机能够拍摄睑板腺视频和图像, 成像质量不逊于早期睑板腺照相设备 [410-412]。

目前评估睑板腺照相有数个不同的评分法, 如睑板腺评分 [409,411,413-416]。此外还有根据睑板腺照相进行的睑板腺面积定量评估 [417-420]。这些定量评估都有助于 MGD 的诊断 MGD [419] 及疗效判定 [421,422]。仅靠睑板腺照相不足以诊断 MGD, 但可以和其他临床参数一起综合分析 [411,423-425]。研究发现干涉仪 (LipiView) 测得的泪膜脂质层厚度与睑板腺面积有关 [426]。在 MGD 患者中, 泪液水液含量也代偿性的与睑板腺缺失面积呈正相关 [427]。

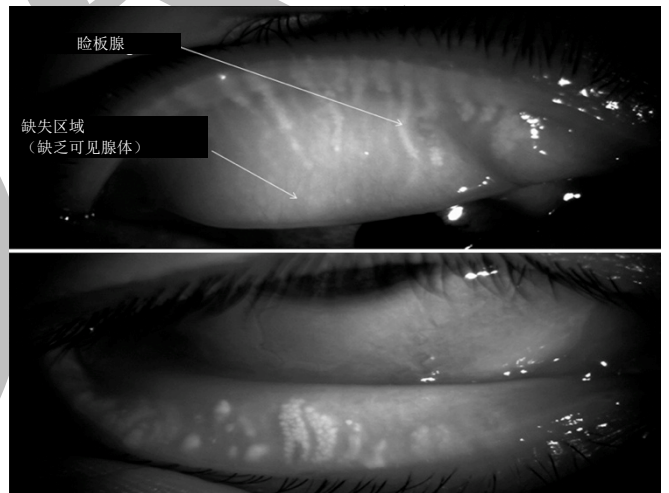
**表 5**  
LWE 分级 [391].

染色的水平长度	分级	染色的矢状宽度	分级
<2 mm	0	<25%眼睑刷宽度	0
2-4 mm	1	25% - <50% 眼睑刷宽度	1
5-9 mm	2	50% - <75% 眼睑刷宽度	2
>10 mm	3	≥75% 眼睑刷宽度	3



**图 3** 干眼病患者泪膜脂质层的干涉图像, 可以看到多彩的异常干涉条纹。TFOS 网站上还提供了脂质层成像视频。

一项研究比较了正常眼和阻塞性 MGD, 结果发现睑板腺评分联合症状和睑缘异常诊断 MGD 的敏感性为 84.9%, 特异性为 96.7% [423]。睑板腺评分重复性很高 [413,428], 通过睑板腺照相发现 ADDE 患者的睑板腺形态异常低于 EDE 患者 [427,429]。有 DED 症状的接触镜佩戴者中经常发现睑板腺导管变短 [430]。还需要进一步研究来确立睑板腺照相在 DED 中的诊断价值。



**图 4** MGD 患者非侵入性睑板腺成像术获得的上下眼睑红外图像。超亮区域对应于睑板腺。注意暗色区域为腺管萎缩以及腺管缩短, 在图上都很清晰。



**6.8.1.2.4 睑板腺分泌功能/导管评估。**睑板腺分泌睑脂，睑脂决定泪膜脂质层的成分。睑脂的数量、质量反应了睑板腺的功能。虽然已报道多种睑板腺分泌功能的标准化评分方法<sup>[433]</sup>，但临床上一般通过在眼睑皮肤面指压腺体来评估睑板腺分泌功能<sup>[406,431,432]</sup>。正常的睑脂清亮且轻压即可在睑缘看到，而 MGD 患者的睑脂性状因人而异。MGD 患者的睑脂变得浑浊粘稠，严重者可呈牙膏状且很难挤出。多个评分法都评估了睑脂的性状和挤压难易程度。可分泌睑脂的腺体数量和位置以及腺体对不同指压力度的反应都可以进行评分和分级，从而对睑板腺功能评估提供直接信息<sup>[416,433-439]</sup>。但是 DED 诊断标准中尚未明确睑板腺分泌功能和导管形态的诊断价值。

**6.8.1.3 活体共聚焦显微镜。**IVCM 可用来分析睑缘，以明确眼睑蠕虫寄生情况<sup>[440,441]</sup>，和评估睑板腺变化程度<sup>[329,442]</sup>。此检查可以发现特定疾病的睑板腺形态变化，如接触镜佩戴者、GVHD 以及特应性角结膜炎等<sup>[368,443-447]</sup>，有助于诊断阻塞性 MGD<sup>[448,449]</sup>。

#### 6.8.1.4 动态指标

**6.8.1.4.1 眨眼/眼睑闭合分析。**眨眼对于维持正常的屈光特性和眼表健康是至关重要的。眨眼可以清除眼表碎屑，起到机械保护和重塑泪膜的功能<sup>[107,393,450-459]</sup>。此外，眨眼对于睑脂的涂布<sup>[460]</sup>和形成健康的泪膜脂质层也十分重要<sup>[450,451,454]</sup>。不完全眨眼比例与 DED 症状和 LIPCOF 有关，与 MG 形态学改变可能相关<sup>[461]</sup>，这可能是由于自发眨眼的物理干扰所致<sup>[298,301]</sup>。但是正常人群不完全眨眼的比例不同文献报道的差值很大，从 10%到 80%不等<sup>[454,455,462-464]</sup>。这可能是由于不同的测量方案和操作流程、视觉任务的差异或是眼睑运动的探测方式不同所致的。

正常的自发眨眼率为每分钟 10 到 15 次<sup>[301,465-467]</sup>。女性较男性多<sup>[301,463,464]</sup>，但年龄的干扰效果未知<sup>[301,467,468]</sup>。不完全眨眼会导致 DED 和暴露性角膜炎<sup>[301,452,469]</sup>。不同个体之间的眨眼间歇有差异，DED 的眨眼间歇较短，使用人工泪液后时间延长<sup>[301,452,470]</sup>。但是眨眼率也受帕金森病等系统性疾病<sup>[471]</sup>和电脑工作等用眼习惯的影响<sup>[472]</sup>。

闭眼阶段较睁眼阶段的眨眼速度快，而上睑较下睑快<sup>[473]</sup>。眨眼速度与 DED 症状和泪膜稳定性之间并无明显相关性。但上睑的眨眼速度与 LIPCOF 呈正相关<sup>[295,473]</sup>。

不完全眨眼会导致 DED 症状和角膜染色。在荧光素染色下，不完全眨眼可表现为应该染色图像上的一条黑色“涨潮线”，即为上睑运动的下限<sup>[464]</sup>。更加先进的方法采用从颞下角度进行高速视频照相机，甚至智能手机<sup>[474]</sup>摄像<sup>[301,475]</sup>。但还需进一步研究不完

全眨眼的合理诊断界值、诊断的敏感性和特异性。

**6.8.1.4.2 眼睑敏感度。**眼表敏感度在维持眼表稳态方面发挥重要作用。多个研究采用了 Cochet-Bonnet 触觉测量仪来评估眼睑敏感度。Norn 发现正常人的眼睑敏感度位于角膜敏感度和结膜敏感度之间<sup>[476,477]</sup>，一些研究发现下睑较上睑更加敏感<sup>[478,479]</sup>。慢性睑缘炎和 DED 患者的睑缘敏感度正常<sup>[477]</sup>。因此，眼睑敏感度是否是疾病相关，是否不受眼脸疾病影响，这尚不明确。

#### 6.8.2 推荐的诊断性检查和技术

当患者在完成一项用眼任务，如填写 DED 问卷时，医生可以在患者不被告知情况下观察患者的眨眼频率和完全度，检查患者是否患有睑缘炎，这都有助于 DED 的分型。采用干涉仪检查脂质层厚度并打分。睑板腺照相时最好同时评估腺管情况和睑脂分泌功能<sup>[480]</sup>。

### 7 监测干眼病进展和治疗

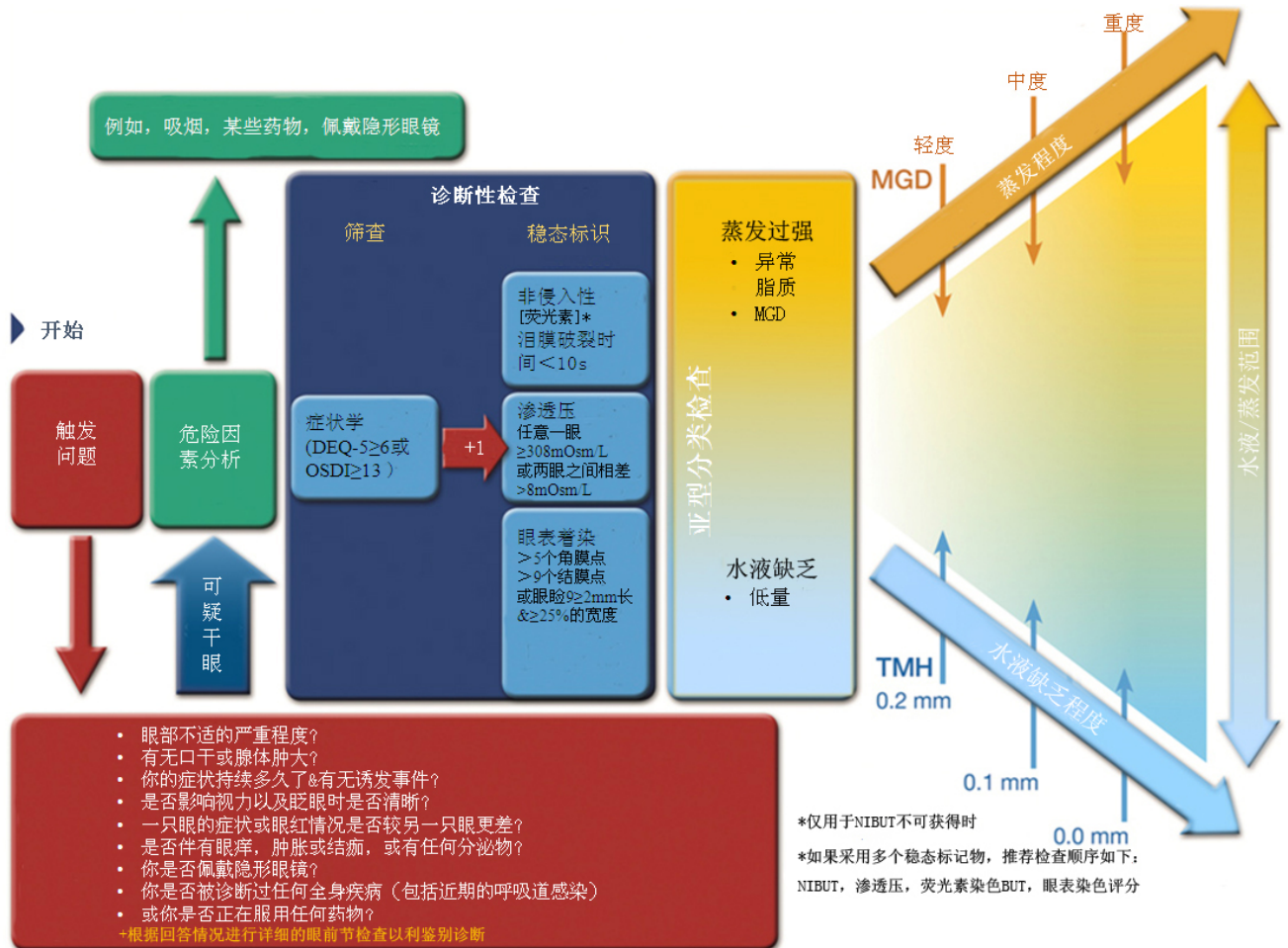
很少有研究监测了 DED 症状和体征随时间变化的情况。新型电子设备，如智能手机或其他手持设备，可以用来实时记录并捕捉患者症状，而非在随访时回忆症状，这有助于患者病情监控<sup>[481]</sup>。

妇女健康和医师健康队列研究发现 29%的患者视觉症状在诊断后出现恶化（平均 10.5 年）。在视觉症状的多变量回归分析模型中，症状恶化的 DED 患者治疗费用每月花费>20 美元，重度 DED 患者和全身使用  $\beta$  受体阻滞剂病史显著相关。既往有重度 DED 病史的患者更容易出现症状恶化和角膜染色，提示这可能是 OSD 视觉症状恶化的临床相关因素<sup>[482]</sup>。未来需要进一步的前瞻性研究，监测 DED 自然进程和接受治疗后的视觉症状变化。

### 8 干眼病诊断性检查的临床方案

从第 6 节开始，推荐的诊断和监测性检查组套均整理在图 5 中。症状加上下列至少一项关于泪膜稳态的指标阳性即可诊断 DED。即使医生不能进行所有推荐的检查，也可以根据上述标准进行诊断。但是，如果现有检查手段有限且都是阴性，可能需要转诊进行其他的诊断性检查，如果都是阴性方能排除 DED。

如果患者具有慢性症状，但体征有限且治疗反应不佳，则更应当考虑神经痛而非 DED。无症状但有 DED 体征的患者，排除章节 9 中的鉴别诊断和并发症情况，可能仍需要预防性的眼表治疗。这些诊断检查以及 MGD 分类、脂质层厚度/动态变化和泪膜量测量的操作视频均可在 TFOS 网站上查阅 (<https://www.theocularsurfacejournal.com>)。



**图 5** DED 诊断检查套组。采用 DEQ-5 或 OSDI 量表筛选可能患有 DED 的患者，然后进行下一步的检查，包括非侵入性泪膜破裂时间、渗透压（如果使用 FBUT 则在测量泪膜破裂时间之前查）、荧光素钠和丽丝胺绿眼表染色（观察角膜、结膜和睑缘）。在初步诊断中，重要的是利用鉴别诊断问题排除（第 9 部分）其他类似 DED 的疾病，并评估可能影响治疗方案的风险因素[380]。症状明显而体征轻微可能提示神经性疼痛。DED 是 OSD 的亚类；仅有体征也需要治疗以避免出现 DED 症状，并且可以在屈光手术或佩戴接触镜前改善眼表环境 [4]。蒸发过强型或水液缺乏型 DED 可以根据 MGD 表现[483]、脂质厚度/动力学和泪液量评估及其严重程度进行分类，有助于 DED 治疗。根据 MGD 工作组（2011）[483]的建议，轻度 MGD 表现为分泌物评分 4-7 分，脂质分泌等级 1 级和无定形/彩色的脂质层干涉图像。中度 MGD 表现为睑板腺开口堵塞，睑缘血管，分泌物评分 8-12，脂质分泌等级 2 级和网状或波浪型（流动）的脂质层干涉图像。重度 MGD 表现为由睑缘睑板腺脂栓或错位，分泌物评分 ≥ 13 分，脂质分泌等级 3 级和缺失、球形或异常颜色的脂质层干涉图像。这些诊断和分类技术的视频可在 TFOS 网站上找到。如果 DEQ-5 得分 > 12，应该怀疑干燥综合征。进一步检查将有助于确定治疗靶向，但这超出了本诊断方法学报告的范围。

根据数种症状和体征（通常是任意的）诊断界值来进行严重度分级的表格在临床上应用范围有限，因为干眼病的症状体征和严重程度的相关性不强。因此，推荐根据疾病分型（MGD，脂质层厚度/动力学和非侵入性泪液量测量）和症状表现进行严重程度分级，以选择合适的治疗方式以及症状。

推荐的检查顺序和操作流程如下所述：

**8.1 症状**

DEQ-5（图 6a）或 OSDI（图 6b）- 自行填写 [35,37]。DEQ-5 分值 ≥ 6 [37]，或 OSDI 分值 ≥ 13 [35] 视为阳性。

**8.2 泪膜破裂时间**

**8.2.1 非侵入式泪膜破裂时间**

推荐进行非侵入式泪膜测量，尽可能在自然眨眼后利用镜面照明观察整个角膜表面的泪膜破裂情况。

最好采取客观测量，测量三次取平均值。患者在经过训练以后，如果在泪膜破裂之前不能再坚持不眨眼，则通常记为此次测量的泪膜破裂时间 [194]。双眼泪膜破裂时间的较低值用于诊断。自动算法的阳性诊断界值可低至 2.7 秒 [142]，主观观察测量的阳性诊断界值可高达 10 秒 [134]。

**8.2.2 FBUT**

当没有条件进行非侵入式测量时，可采取 FBUT 测量，但鉴于其侵入性，应当在渗透压测量完成后再进行 FBUT 检查。在外眦处点荧光素钠以避免眼表损伤（荧光素滴用规范参见 8.4.1 章节），甩去试纸上多余的液体或采用小面积荧光素染色条 [118]。染色后 1 到 3 分钟内进行观察以获得最佳的观测效果 [279]。虽然一些研究发现中年健康受试的 FBUT 均低于 10 秒 [13]，但目前仍将小于 10 秒视为阳性结果 [244]。

## DEQ 5

## 1. 有关眼部不适的问题

a. 在过去一个月的一天中，你感觉到眼部不适的频率是

0 <input type="checkbox"/>	从不
1 <input type="checkbox"/>	很少
2 <input type="checkbox"/>	偶尔
3 <input type="checkbox"/>	经常
4 <input type="checkbox"/>	一直

b. 当你的眼睛感觉不适时，在一天结束将要睡觉前的 2 小时内不适感觉的程度如何？

从不没有	一点也不强烈	非常强烈
0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/>	

## 2. 关于眼干的问题

a. 在过去一个月的一天中，你感觉到眼干的频率是

0 <input type="checkbox"/>	从不
1 <input type="checkbox"/>	很少
2 <input type="checkbox"/>	偶尔
3 <input type="checkbox"/>	经常
4 <input type="checkbox"/>	一直

b. 当你的眼睛感觉干时，在一天结束将要睡觉前的 2 小时内干的感觉程度如何？

从不没有	一点也不强烈	非常强烈
0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/>	

## 3. 关于流泪的问题

a. 在过去一个月的一天中，你的眼睛看起来或感觉流泪的频率是

0 <input type="checkbox"/>	从不
1 <input type="checkbox"/>	很少
2 <input type="checkbox"/>	偶尔
3 <input type="checkbox"/>	经常
4 <input type="checkbox"/>	一直

得分:	1a	+	1b	+	2a	+	2b	+	3	=	总分
		+		+		+		+		=	

图 6a 包含五个项目的干眼病问卷 (DEQ-5)，已获得授权 (印第安纳大学) [37]。

## 8.3 渗透压

渗透压的测量应当采用温度稳定、经过校准的设备。Tearlab 的温度稳定性是通过将仪器与仪器相连的测试卡连接充电至少 30 分钟实现的。患者取坐位，下巴上抬，注视天花板。操作者一只手固定患者头部。不要向下或向外牵拉眼睑。从紧贴下睑泪沟处取样，注意取样时不要压眼球，避免接触眼球。双眼渗透压差值和绝对值均具有诊断价值<sup>[170,171]</sup>。现有仪器测量下单眼渗透压  $\geq 308$  mOsm/L<sup>[13,15]</sup>，双眼差值  $> 8$  mOsm/L<sup>[171]</sup> 视为结果阳性。

## 8.4 眼表染色

## 8.4.1 丽丝胺绿染色

将丽丝胺绿染色条用生理盐水浸湿，维持至少 5 秒以稀释染剂，然后进行眼表染色以评估结膜和睑缘损伤。如果用移液器抽取预定浓度的溶液， $10 \mu\text{L}$  或  $\frac{1}{4}$  到  $\frac{1}{2}$  的液滴似乎是最佳体积<sup>[272,280]</sup>。染色时嘱患者向上看，轻微向颞侧牵拉下眼睑，将染剂滴于颞侧下方眼睑结膜囊内，避免损伤结膜或眼睑刷组织 (图 7)。研究表明应当在染色后 1 到 4 分钟内进行观察，通过红色滤光片可能看得更加清晰<sup>[272,280]</sup>。结膜染色点  $> 9$  分视为阳性<sup>[285]</sup>。



## 眼表疾病索引

请通过在最能代表你答案的框内打钩的方式回答以下问题

在过去的一周中，你是否有以下任何感觉：

	一直	大部分时间	一半的时间	一些时间	从不
1. 眼睛畏光？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. 眼部砂砾感？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. 眼睛疼痛或酸？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. 视物模糊？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. 视力差？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

在过去的一周中，是否因为眼睛问题限制你做以下活动：

	一直	大部分时间	一半的时间	一些时间	从不
6. 阅读？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. 夜间驾驶？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. 使用计算机或银行机器（ATM）工作	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. 看电视？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

在过去的一周中，你的眼睛是否在以下情况下感到不适：

	一直	大部分时间	一半的时间	一些时间	从不
10. 有风的情况下？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. 低湿度（非常干燥）的地点或环境？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. 空调环境？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

评分说明

### 打分条目

基于以下公式计算总 OSDI 得分

$$\text{OSDI} = \frac{\text{所有得到回答的问题答案总和} \times (100)}{\text{得到回答的问题数} \times (4)}$$

### 严重程度打分标准

0=	从不
1=	一些时间
2=	一半的时间
3=	大部分时间
4=	一直

### 说明

100 分表示完全障碍（所有问题的回答均为“一直”），而 0 分表示无障碍（所有问题的回答均为“从不”）。因此，由基础得分改变-12.5 表示在所回答问题的一半中至少一项有所改善。

### 亚量表评分

亚量表评分的计算方法与总表相似，是仅通过一个亚类量表的问题得出其得分。因此，任何单独分析的亚量表都可能有 100 的最大可能得分。

三个量表（视力相关功能，眼部症状和环境触发因素）可分解如下

量表	问题
视力相关功能	4,5,6,7,8,9
眼部症状	1,2,3
环境触发因素	10,11,12

图 6b 眼表疾病指数评分（OSDI®）版本 1 转载已获得允许。版权 1995 美国加州尔湾 Allergan Inc. 版权所有。

### 8.4.2 荧光素钠染色

荧光素钠染色主要是为了评估角膜损伤，染色手法与上述基本类似，但需要甩去试纸条上多余的液体以保证滴入最少量的溶液。最好是在染色后 1 到 3 分钟进行观察<sup>[279]</sup>。染色结果 > 5 个角膜染色点视为阳性<sup>[285]</sup>。

荧光素钠、孟加拉红和丽丝胺绿染色均可以观察眼睑上皮病变，但最新研究更加倾向只进行丽丝胺绿染色，推荐用 2 滴生理盐水浸湿的 2 张试纸条重复染色，染色后 3-6 分钟进行观察<sup>[484]</sup>。LWE 染色阳性长度 ≥ 2 mm 和/或 ≥ 25% 矢状面宽度（除外 Marx 线）视为结果阳性<sup>[391]</sup>。



DED 严重程度在一天之内有所变化，因此在分析结果和监测 DED 随时间变化时应该考虑此因素 [485,486]。

## 9 鉴别诊断及并发症

有许多疾病的症状和体征与 DED 相似，仔细问诊（表 6）有助于鉴别诊断。在进一步检查相关并发症的同时不应忽略对 DED 的及时对症治疗，但是检查不充分有可能导致不恰当的治疗方案和延误诊断，这可能带来严重的后果，如恶性风险程度高的干燥综合征 [487]。如果非眼科专科医师怀疑 DED，但对症治疗 1 个月后症状无显著改善，则需要详细的眼部查体。

对于鉴别诊断问诊中提示可能不是原发 DED 的患者，则需要进行裂隙灯检查下列项目以进行彻底鉴别：

- 观察双眼前部睑缘及睫毛，有无前部睑缘炎或蠕形螨感染征象
- 观察睑结膜面，有无 MGD、滤泡或水肿
- 观察球结膜有无充血水肿
- 观察角膜有无溃疡，必要时染色检查角膜上皮损伤
- 观察前房有无细胞或闪辉，这提示眼内炎症

### 9.1 结膜炎

#### 9.1.1 过敏性结膜炎

过敏性结膜炎的症状与 DED 十分相似，两者可同时发生 [380]。在一项纳入 689 例干燥综合征患者的研究中，有 194（28.2%）例出现明显的眼痒，247（35.8%）例有干眼病症状，194（28.2%）例有眼红症状 [487]。大多数过敏性结膜炎患者均有针对季节性或全年性抗原的免疫球蛋白（IgE）抗体 [488]，现有一些针对泪膜或眼表 IgE 抗体的诊断性检查。此外，典型的过敏性结膜有明显的临床表现，如结膜水肿、眼睑水肿和结膜乳头等，可以很容易与 DED 区分开 [489,490]。并且眼部过敏的患者中有 80% 伴有过敏性鼻炎 [491,492]，但 DED 患者不伴有此现象。过敏性疾病中其他常见的症状还包括家族史、特应性皮炎和/或哮喘病史等 [493]。常用的口腔过敏用药会造成明显的干眼病症状，最终可能导致患者出现 DED [494,495]。相应的，泪液量减少使得过敏原存留在眼表时间延长，会加重眼表过敏症状 [496]。

**表 6** 用于 DED 鉴别诊断的初步问题，提示哪些情况需要对眼表及附属器进行详细检查。TFOS DEWS II 流行病学报告 [57] 注明了引起 DED 的药物。干燥综合征是 DED 的亚型，也包括在鉴别诊断提问中，确保从一开始就考虑此病。

眼部不适感严重程度	干眼病可伴有刺激症状，比如眼干，异物感，但没有疼痛，除非是重度干眼病；如果出现疼痛需警惕外伤，感染或溃疡。
是否有任何口干或甲状腺肿大的症状	触发干燥综合症的相关检查
症状持续多久，是否有诱因	干眼病是种慢性病，从早上到晚上，通常在一天结束时症状更严重，因此，如果突发或存在诱因，检查是否有创伤，感染或溃疡
视力是否受影响，眨眼是否清楚	长时间凝视视力普遍受损，但眨眼后大部分可恢复。如果下降的视力通过眨眼不能提高，尤其突然出现，更需紧急眼科检查。
这些症状以及任何眼红症状一眼比另一眼严重	干眼病是双眼发作，若一眼症状与眼红显著明显于另一眼，需要仔细检查眼部排除外伤及感染。
是否有眼痒，水肿，易怒或者是否出院	眼痒通常与过敏有关，而粘脓性的分泌物通常与感染有关
是否佩戴角膜接触镜	角膜接触镜可引起干眼病的症状及体征，接触镜处方开单者需给予适当的治疗措施。
是否诊断出有一般的健康状况（包括近期呼吸系统感染）是否服用药物	建议病人向医生提及他们的症状，以改善治疗措施，减少或缓解干眼病

巨乳头性结膜炎 (GPC) 与上睑板的创伤有关。接触镜是引起 GPC 的主要原因, 其他原因还有角膜移植术后缝线暴露, 异物或眼部假体 [497]。GPC 和 DED 的症状有部分重叠, 包括眼部不适、接触镜耐受时间减少以及粘性分泌物。鉴别的要点在于上睑板的巨大乳头和充血, 很少累及角膜或球结膜 [497]。并且大部分情况下创伤的原因是找到的。

特应性角结膜炎 (AKC) 是一种慢性、严重、甚至威胁视力的过敏性结膜炎。AKC 是一种双眼、慢性的炎症性疾病, 与 DED 的症状和体征可能相似, 但 DED 确实可以在大多数患者中合并出现。此外此病还可以出现角膜、结膜和眼睑的炎症。常见的症状包括畏光、烧灼感、流泪、痒、粘性分泌物和眼睑水肿肥厚, 下睑受累更常见。AKC 和 DED 均可出现的常见体征包括 SPK、结膜充血水肿、睑缘炎/MGD 以及泪液异常 [498-501]。AKC 患者的 OSD 上皮损伤和 SPK 更加明显 [502]。长期活动性 AKC 的炎症在 OSD 进展中发挥重要作用 [415]。鉴别 AKC 的标志性体征包括结膜炎 (瘢痕性)、眼周湿疹 [503]、角膜新生血管, 最终导致角膜结膜化、睑球粘连、圆锥角膜和前极性白内障 [504,505]。其他有助于鉴别的特征还包括多种过敏的强家族史、特应性皮炎、哮喘和球周湿疹 [506]。事实上 AKC 患者伴有特应性皮炎和哮喘的比例分别为 95% 和 87% [497]。

春季角结膜炎 (VKC) 可以导致泪膜破裂时间缩短、荧光素染色阳性的 SPK 以及结膜丽丝胺绿染色增加 [507]。VKC 患者经常伴有严重的症状, 包括眼痒、烧灼感、流泪、结膜充血和畏光 [508,509]。临床上 VKC 常伴有铺路石样巨乳头和/或 Horner-Trantas 点 [510]。这可能引起角膜损伤, 包括角膜盾形溃疡和瘢痕。另一个有助于鉴别的要点是 VKC 好发于青年男性—通常低于 18 岁 [511]。

### 9.1.2 病毒性结膜炎

病毒性结膜炎可发生于任何年龄段的患者, 覆盖了 DED 好发年龄段。大部分病毒性结膜炎是由于接触传染性的腺病毒引起的 (65% - 90%) [512]。腺病毒在环境表面可以存活很长时间, 潜伏期长, 通常需要感染 4-10 天后才有临床表现 [513]。除了引起咽结膜炎 (pharyngoconjunctival fever, PCF) 和流行性角膜结膜炎 (epidemic keratoconjunctivitis, EKC) 的两种腺病毒外, 其他病毒性结膜炎的病因包括疱疹病毒, 小核糖核酸病毒和数种全身性感染的病毒。

虽然病毒性结膜炎具有流泪、烧灼感、眼红、刺激感、畏光和视物模糊等 DED 常见征象, 但两者之间还是有许多不同之处。病毒性结膜炎通常单眼起病,

随后在数天内播散至对侧眼。患者通常有上呼吸道感染病史或红眼患者接触史。晨起眼部分泌物多结痂也是常见现象。查体可见水样、黏液状分泌物和红肿的眼睑。通常伴有耳前淋巴结肿大 [514]。

腺病毒感染累及角膜时称为 EKC。EKC 通常伴有眼周水肿和明显的炎症表现, 甚至累及眼外肌。球结膜可见滤泡反应。早期 EKC 伴有患眼同侧耳前淋巴结肿大。大约发病一周后, 角膜出现上皮浸润, 导致患者出现眼部刺激症状和眼痛, 视力下降, 可持续至感染消退后数月甚至数年 [513]。

PCF 是一种具有高度传染性的全身性疾病, 症状包括出汗、咽痛、发热和头痛。肌痛、不适、咽炎和胃肠道紊乱也是 PCF 患者的典型症状。上呼吸道感染可能出现在眼部症状之前, 但不是所有患者都是这样。PCF 患者还可以出现急性滤泡性结膜炎和局部淋巴样增生伴有耳前淋巴结肿大、压痛。PCF 最常出现在儿童和人口密集场所, 如学校、监狱、轮船、军事基地和家庭等。此病为自限性疾病, 通常在一周内自行消退 [514]。

可以引起结膜炎的疱疹病毒包括单纯疱疹病毒、水痘-带状疱疹病毒和可以引起单核细胞增多症的 Epstein-Barr 病毒。原发单纯疱疹病毒感染通常见于儿童, 表现为单侧红眼。此病常伴有眼睑区域周围的疱疹性皮疹。如果没有出现溃疡和小囊泡, 则较难诊断疱疹病毒感染。继发性单纯疱疹病毒感染除结膜炎之外通常还表现为某种形式的角膜炎。有趣的是, 研究发现干眼病可能加重单纯疱疹病毒的基质性角膜炎 [515]。带状疱疹结膜炎通常单侧发病, 常伴有同侧眼睑皮肤的水疱、小囊泡和充血水肿, 皮损不过中线。结膜炎有时在其他病变出现之前发生, 使得诊断更加困难 [516]。

Epstein-Barr 病毒感染累及 >90% 的人群 [517]。原发感染通常发生于婴儿期或儿童早期, 为亚临床表现。如果青少年感染则表现为传染性单核细胞增多症。Epstein-Barr 病毒感染眼部常导致一过性滤泡性结膜炎 [518], 但也可引起 DED、角膜炎、葡萄膜炎、脉络膜炎、视网膜炎、眼腺综合征、视乳头炎和眼肌麻痹等 [519]。小核糖核酸病毒, 如肠道病毒 70 和柯萨奇病毒 A24, 传染性非常强, 可以导致疾病流行。和腺病毒结膜炎一样, 小核糖核酸病毒也会引起急性出血性结膜炎, 但临床表现更重。许多全身性感染病毒—包括麻疹病毒、风疹病毒、流行性腮腺炎病毒和流感病毒, 也常常会累及结膜 [514]。如果需要明确病因, 高敏感性和特异性的检查可以在数分钟内明确病毒性结膜炎的致病原因 [520]。

### 9.1.3 细菌性结膜炎

急性细菌性结膜炎较病毒和过敏性结膜炎少见，但也有和 DED 类似的临床表现。细菌性结膜炎可累及各个年龄段的患者，但最常见于儿童<sup>[521]</sup>。成人最常见的致病菌为革兰氏阳性细菌，如葡萄球菌等，而儿童细菌性结膜炎常见的致病菌为流感嗜血杆菌和链球菌属，在某些病例中可能还存在多重感染<sup>[521]</sup>。细菌性结膜炎和 DED 类似的临床症状包括眼部刺激感、异物感、烧灼感、刺痒感和畏光。细菌性结膜炎通常还伴有眼红和分泌物增多，眼红的严重程度超过病毒性结膜炎和 DED，并且分泌物多为粘稠脓性而非干性，患者通常主诉晨起眼睑被分泌物黏住而无法睁眼。细菌性结膜炎可以单侧或双侧发病，有时可伴有全身症状，特别是在儿童中。儿童常伴有中耳炎，这高度提示流感嗜血杆菌感染<sup>[522]</sup>。在一些情况下，细菌性结膜炎伴有眼周皮肤红色光泽，这表明是眶隔前蜂窝织炎。

### 9.2 前部睑缘炎

外部病原体的感染或过敏均可以引起眼睑的炎症。睑缘炎的临床特征包括发红、皮疹、溃疡、痂皮、肿胀和大疱形成。睑缘炎可以根据解剖位置分类。前部睑缘炎累及睫毛根部，睫毛毛囊和/或眼睑皮肤。毛囊发炎为边缘性睑缘炎，而眼睑皮肤发炎则为睑皮炎。前部睑缘炎的发病机制本质上是感染性或非感染性，因此应考虑发病的位置和原因以进行诊断<sup>[523]</sup>。前部睑缘炎的临床特征与 DED 有部分重叠<sup>[524]</sup>。睑缘炎反复发作或持续不缓解会导致 DED，因此眼睑的查体对于诊断 DED 是十分重要的。还需要观察泪河、泪膜破裂时间和模式，泪膜中的泡沫样分泌物和碎屑<sup>[524]</sup>，眼睑位置（如睑内翻和睑外翻等），眼睑闭合程度（如兔眼征等），眨眼反应和前部睑缘（注意睫毛周围是否有红疹）。葡萄球菌或脂溢性睑缘炎与 50%-75% 的 ADDE<sup>[482,524]</sup> 患者有关<sup>[525,526]</sup>，可能是由于泪液减少导致溶菌酶和免疫球蛋白减少<sup>[526]</sup>。确诊需要明确致病微生物或过敏原。睑缘炎的诊断没有特定检查方法。但是对于伴有严重炎症的复发性前部睑缘炎或治疗反应不佳的患者可以进行睑缘微生物培养<sup>[524]</sup>。

### 9.3 蠕形螨

蠕形螨是人体体表常见的细长形微小寄生虫。蠕形螨感染与年龄相关，60 岁人群的感染率为 84%，超过 70 岁人群中的感染率达到 100%<sup>[527]</sup>。蠕形螨可以从面部扩散至眼睑，导致睑缘炎和玫瑰糠疹<sup>[527-530]</sup>，

这可能是 DED 和睑板腺功能障碍之间的联系<sup>[528,531-533]</sup>。但是无症状患者也可以有蠕形螨感染<sup>[529]</sup>。接触镜佩戴者的蠕形螨感染率并不比非佩戴者高，但是蠕形螨感染与 DED 症状和体征之间的关系还有待研究<sup>[534]</sup>。眼睑寄生的蠕形螨有两种，毛囊蠕形螨和皮脂蠕形螨<sup>[529,535,536]</sup>。毛囊蠕形螨通常寄生于眼睑毛囊中，而皮脂蠕形螨则可以深入皮脂腺和睑板腺管内。蠕形螨主要靠皮脂为生，也取食毛囊和腺管上皮细胞，这可以对睑缘造成直接损害<sup>[529]</sup>。蠕形螨还可以通过携带链球菌和葡萄球菌等细菌造成睑缘炎<sup>[529,537]</sup>。并且蠕形螨体内的蛋白质和代谢产物可能激发免疫反应，如迟发超敏反应或固有免疫反应等<sup>[538]</sup>。蠕形螨睑缘炎可以导致眼睑结膜炎<sup>[529]</sup>。合理治疗眼部蠕形螨感染可以缓解成人眼睑结膜炎<sup>[529,539]</sup>，但在儿童患者中的疗效尚不明确<sup>[529]</sup>。严重的蠕形螨睑缘炎可以累及角膜<sup>[529,540]</sup>。

采用高倍率裂隙灯、光镜下观察拔下的睫毛或采用更加先进的 IVCM 均可以活体观察到蠕形螨<sup>[329,440,528,529,541]</sup>。Liu 等人<sup>[529]</sup>根据文献回顾推荐采取下列临床操作流程：

- 临床病史采集：对传统治疗方案反应不佳的成人睑缘炎、结膜炎或角膜炎或眼睑结膜炎，儿童反复发作的霰粒肿以及伴有睫毛脱落或反复倒睫的情况时需要高度怀疑蠕形螨感染。
- 裂隙灯检查：在睫毛根部具有典型的圆柱状鳞屑。
- 显微镜确认：在拔下的睫毛上观察到蠕形螨虫卵、幼虫或成虫。

为了避免拔睫毛，有文章报道可以在裂隙灯下，轻微按压并用镊子旋转睫毛，蠕形螨就会从毛囊深处中爬出从而被观察发现<sup>[542]</sup>。由于蠕形螨感染也可以发生在非 DED 患者中<sup>[527]</sup>，因此其诊断价值有限。

### 9.4 寄生虫感染

衣原体是一种专性细胞内寄生物，也是最常见的性传播疾病之一<sup>[543]</sup>。沙眼（或颗粒性结膜炎）是由沙眼衣原体引起的，可以导致炎症、角膜炎症和结膜瘢痕形成，损害睑板腺导管细胞和杯状细胞，引起 DED 并发症<sup>[544]</sup>。沙眼衣原体的生殖器感染也是成人包涵体结膜炎的主要诱因，通常在无症状的年轻成年人中最常见。与 DED 鉴别的关键体征包括单侧发病，可伴随角膜溃疡，上皮浸润或混浊，上方角膜上皮炎，上方血管翳，结膜瘢痕，黏脓性分泌物和滤泡。

## 9.5 角结膜异常

DED 的角膜上皮屏障功能可能受损, 临床表现为荧光素染色阳性的点状角膜上皮病变/糜烂, 最常见于睑裂区。DED 的其他上皮病变还包括丝状角膜炎, 上皮嵴, 晚期出现角化。但是其他非 DED 的病因也可以破坏上皮屏障功能的完整性, 导致上皮病变和荧光素染色阳性 (表 7)。这些致病因素可能与 DED 共存, 导致 OSD。因此有些时候很难确认上皮病变的主要病因是 DED 还是其他疾病还是都有。

某些临床特征有助于鉴别上皮异常和泪膜稳态失衡。病史有时有用, 尤其是接触镜佩戴史<sup>[545]</sup>, 多种滴眼液使用史或有毒物质暴露史<sup>[495,546]</sup>。更重要的是, 临床查体能提供更加有用的信息。上皮病变的模式和位置 (尤其是荧光素染色) 可以为鉴别 DED 和其他 (或同时存在) 影响角膜上皮的疾病提供关键信息。例如, 涡旋状荧光染色多见于上皮应激状态 (如药物毒性)<sup>[495]</sup> 或角膜缘干细胞功能受损导致的角膜结膜化<sup>[545,547]</sup>。同样的, 上方角膜的荧光素染色不常见于 DED, 而常见于上方角膜缘角结膜炎<sup>[548]</sup>, 眼睑松弛综合征<sup>[549]</sup>和佩戴接触镜<sup>[545]</sup>。

结膜疾病可能是 DED 的另一种并发症。另一种类似 DED 且经常共存并导致泪膜不稳定的重要疾病是结膜松弛症<sup>[550,551]</sup>。除了临床表现外, 对 DED 标准治疗反应不佳需考虑此类共存疾病。其他提示共存结膜疾病的关键体征为瘢痕化 (上皮下瘢痕、穹窿缩短、瘢痕性睑内翻/倒睫以及晚期睑球粘连和角化)<sup>[380,552]</sup>。这些表现可能提示全身性疾病, 如粘膜性天疱疮 (也称为眼瘢痕性天疱疮) 和慢性 Stevens-Johnson 综合征<sup>[552-554]</sup>。虽然这些疾病均有干眼病表现, 但早期诊断至关重要, 可以尽早开始全身免疫调节等更加系统的治疗。

## 9.6 丝状角膜炎等其他角膜病变

丝状角膜炎是一种慢性角膜疾病, 表现为一端或两端与角膜相连的由变性上皮细胞和黏液组成的丝状物<sup>[555]</sup>。临床表现为异物感、砂砾感、不适、畏光、眼睑痉挛和眨眼频繁。ADDE 是丝状角膜炎最常见的病因, 合理的治疗需要正确处理 DED 和去除角膜丝状物<sup>[556]</sup>。间质性角膜炎是一种角膜基质的非溃疡性

炎症, 常伴有血管化, 但不累及上皮和内皮, 其病因通常是感染性的或免疫介导的<sup>[557]</sup>。糖尿病、眼部单纯疱疹病毒感染、肿瘤和手术等可造成三叉神经眼支损伤, 导致神经营养性角膜炎, 伴有水液分泌减少<sup>[558]</sup>。此病初期阶段之后需要比原发 DED 更加激进的治疗方案, 如抗生素、抗病毒用药、自体血清和激素等<sup>[559]</sup>。大泡性角膜病变是由于角膜内皮功能失调导致角膜内形成小囊或大泡。水泡破裂会伴有剧痛并影响视力。治疗方案包括应用高渗滴眼液减轻水肿 (5% 氯化钠), 羊膜、绷带镜缓解症状, 抗青光眼药物减少液体流入角膜, 病变部位进行角膜移植等<sup>[560]</sup>。丝状角膜炎和其他角膜病变可以有 DED 的一些表现, 裂隙灯检查有无血管化、前房细胞和闪辉和基质水肿有助于鉴别诊断。

## 9.7 类风湿相关改变

系统性免疫疾病经常累及眼部, 尤其是类风湿关节炎、干燥综合征、血清阴性脊柱关节炎以及抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎。眼球内部是免疫豁免区, 但眼表存在共生细菌。眼损伤可能是炎性、血管性、感染性以及医源性, 但 DED 也可能是一种表现形式。三级医疗中心一半以上的新发 DED 病例继发于已知 (48%) 或未诊断 (5%) 的炎性疾病, 原发性甲状腺功能障碍, 干燥综合征或类风湿关节炎<sup>[561]</sup>。干燥综合征是 DED 的一种亚型<sup>[380]</sup>, 需要与其他类型的 DED 相鉴别, 监测有无威胁生命的并发症, 有助于合理的跨学科治疗。不幸的是, 虽然干燥综合征是非霍奇金淋巴瘤的独立危险因素<sup>[563]</sup>并且是所有风湿性疾病中与恶性病关联度最高的一种<sup>[487]</sup>, 但其从发病到诊断的平均间隔时长需要 6.5 年<sup>[562]</sup>。2002 年美国与欧洲共识标准<sup>[245,564]</sup>对干燥综合征的国际分类标准进行了修订, 其中包括: 每天感觉口干超过 3 个月, 成人复发或持续肿大的唾液腺或需要喝液体以帮助吞咽干性食物, 因此 DED 患者同时伴有上述任一症状出现都应及时转诊。现在也有干燥综合征的血清学生物标志物检测<sup>[565]</sup>。应该指出的是, 一些不推荐用于诊断 DED 的检查, 如 Schirmer 检查, 却可以用于诊断干燥综合征<sup>[245]</sup>。

表 7  
角膜上皮异常的常见原因

上皮创伤	睑缘角化, 倒睫/睑内翻, 异物, 上方边缘性角结膜炎, 眼睑松弛综合征, 佩戴接触镜 (包括缺氧)
上皮毒性	局部用药的防腐剂, 如抗青光眼用药; 阿糖腺苷; 丝裂霉素-C; 氟尿嘧啶 (5-FU); 其他化学/环境因素
角膜缘干细胞疾病	自身免疫疾病 (Stevens-Johnson 综合征, 黏膜型类天疱疮), 佩戴接触镜, 化学上, 先天性无虹膜, 外胚层发育不良
上皮营养不良	上皮基底膜营养不良, Meesman 角膜营养不良
结膜瘢痕化	黏膜型类天疱疮, 慢性 Stevens-Johnson 综合征, 慢性特应性角结膜炎



## 9.8 眼睑相关疾病

眼睑相关疾病也可引起 DED 症状, 如霰粒肿或麦粒肿等。其他眼睑疾病也可提示 DED 的治疗, 如前部睑缘炎和 MGD 等, 因此在研究 DED 时应当仔细检查研究。

## 9.9 视疲劳

视力不适的一般症状可能包括与 DED 相关的症状<sup>[566]</sup>。DED 是计算机视觉综合征的主要原因<sup>[567]</sup>, 与同等的纸张阅读任务相比, 长时间使用数字屏幕后眼部不适症状更重<sup>[568]</sup>。不完全闪烁似乎与这些症状相关, 而非眨眼频率降低。与原发 DED 的区别是发病前有长时间用眼的诱因和更加一般的症状, 如视疲劳, 疼痛, 眼部沉重感, 烧灼感, 眼部紧张感, 刺痛感和畏光感<sup>[91]</sup>。

## 9.10 移植物抗宿主病 (GVHD)

GVHD 是一种同种异体血液干细胞移植后发生的免疫介导的炎症性疾病, 通过来自供体的免疫活性细胞破坏宿主组织<sup>[569]</sup>。急性 GVHD 的典型眼部表现是假膜性结膜炎和急性出血性结膜炎, 发病率为 12-17%<sup>[570,571]</sup>; 慢性 GVHD 主要表现为 DED 的眼部症状, 发病率为 60-90%<sup>[572]</sup>, 这可能是由于泪液中的受体激动剂 IL-8 / CXCL8 和干扰素诱导型蛋白 IP-10 / CXCL10 造成的<sup>[28]</sup>。通过分级治疗可以缓解眼部症状, 包括局部抗炎药物和自体血清滴眼液, 但是必须密切监测此类患者, 因为此病容易出现严重的眼部并发症, 如角膜穿孔和眼内炎<sup>[573]</sup>。

## 9.11 接触镜

佩戴接触镜可以引起干眼病 (Contact lenses can induce dry eyes, CLIDE), 合理的治疗有助于缓解症状<sup>[495,574]</sup>。这应当与诊断原发 DED 而希望佩戴接触镜的患者区别, 选择合适的镜片型号和材质并选用不含防腐剂的人工泪液<sup>[377]</sup>。

## 9.12 心理因素

DED 患者常伴有社会心理学问题, 睡眠障碍和情绪障碍的比例较高<sup>[575]</sup>。多种研究证明焦虑和抑郁可增加 DED 发病率<sup>[576-578]</sup>。此发现在一项纳入超过

6000 名妇女的横断面研究中得到了证实。诊断 DED 的受试者更容易出现严重的心理压力 [优势比 (OR) 2.5], 抑郁情绪 [OR 1.5], 和焦虑 [OR 1.5]<sup>[579]</sup>。在另一项纳入超过 7000 名 DED 患者的大规模研究中, DED 和焦虑的调整 OR 为 2.8, DED 和抑郁的调整 OR 为 2.9<sup>[580]</sup>。除抑郁和焦虑之外, 已经表明 DED 可导致神经性眼痛, 并且在并发慢性疼痛综合征的患者中发生频率更高<sup>[333,581]</sup>。创伤后应激障碍也与 DED 相关, 这可能与治疗用药或潜在的疾病过程有关<sup>[61,582]</sup>。可以通过使用麻醉药物将神经性疼痛与疾病引起的疼痛相鉴别, 但这与 DED 症状没有相关性<sup>[583]</sup>。

DED 的特殊形式与认知性和情绪障碍有关, 如干燥综合征<sup>[584]</sup>。一些疾病症状可能涉中枢神经系统, 这也是干燥综合征研究的一个新领域。另有研究指出干燥综合征患者自我报告疲劳和抑郁症较多, 但与匹配的对照相比, 认知和精神运动功能的客观检查并无显著的功能障碍<sup>[585]</sup>。因此, 患者本人对疾病和功能的心理暗示可能是非常强大的。健康相关的生活质量评估已经在干燥综合征中得到研究, 结果显示这些患者经常担心自己患病的后果<sup>[586]</sup>。

## 10 新技术发展方向

多家公司正在研发能够在一张试纸上检查多种生物学指标的新技术, 为将来诊断 DED 和其他全身疾病提供了希望<sup>[587]</sup>。监管机构迄今尚不同意批准 OSD 方面的诊断套组, 但预计新技术将在未来改变眼科面貌。未来的发展将包括创建多元化泪液测定装置, 其包括亚微量泪液的收集和处理<sup>[588,589]</sup>。由于眼表氧化应激是炎症的重要触发因素<sup>[590]</sup>, 另一个振奋人心的发展方向将是通过评估 DED 中活性氧或氧化产物的诊断工具。需要新技术来实时评估整个眨眼过程中干眼病的关键病理生理指标, 如渗透压和炎症, 以便更好地了解局部变化及其对 DED 的影响<sup>[591]</sup>。

Varikooty 等人<sup>[592]</sup>提出了泪膜稳定性另一种非侵入性检查方法。此种技术通过测量泪膜颗粒动力学量化泪膜扩散和稳定性。在十秒钟的时间内使用裂隙灯进行视频录制, 并通过配套软件计算泪膜中颗粒的运动速度。颗粒移动速度取决于泪膜在眼表扩散的容易程度以及泪膜不同层之间的相互作用。



虽然 IVCM 尚未广泛应用于 DED, 但是作为一种新兴技术, IVCM 在研究和临床实践中具有潜在应用价值, 可以在 DED 临床研究中发现和验证预测性生物标志物, 并且可以作为临床研究的替代研究终点。DED 可能导致角膜损伤, 反之亦然<sup>[593]</sup>。

## 11 总结

根据修订的定义<sup>[4]</sup>, 本报告通过科学依据和专家共识确定了诊断和监测 DED 的最佳(最有效)检查方案(图 5)。如果通过流程问诊表(表 6)没有确定诊断, 本报告确定了临床上进行进一步鉴别诊断的最佳检查顺序和方法。更重要的是, 本报告将关键性的诊断性检查(症状、NIBUT、渗透压和角膜/结膜/睑缘染色)和疾病分类性检查(MGD 成像/观察和分泌功能、脂质厚度和泪液量测定)进行了专门的区分。

本章节翻译: 王婷 教授

## 利益公开:

J. Wolffsohn: Alcon, Aston EyeTech, Bausch & Lomb, BetterVision Ltd, CooperVision, Eaglet Eye, European Union, Eyebag, EMPharma, EyeDocs, Gelflex, Innovate UK, Johnson & Johnson Vision Care, Lenstec, Medmont, Rayner, Théa, Optimec, Visioncare Research (F); Aston EyeTech (I); British Contact Lens Association, University of Houston, Visioncare Research, CooperVision (C); Portable Aberrometer, Contrast Sensitivity Chart (P); Johnson & Johnson (R)

R. Arita: TearScience (F); Japan Fioocus Corp, Kowa (C); Topcon (P)

R. Chalmers: Johnson & Johnson Vision Care (F); Alcon, AcuFocus; CooperVision (C); Contact Lens & Anterior Eye/Assoc. 编辑 (S)

A. Djalilian: 无。

M. Dogru: Santen (F), Otsuka (F)

K. Dumbleton: Alcon, CooperVision, Johnson & Johnson Vision Care (C)

P. Gupta: Allergan, Bio-Tissue, Inc., Alcon, AMO, Novabay, Ocular Science, Shire, TearLab, TearScience (C)

P. Karpecki: Rigel Pharma (F); Akorn, Allergan, Bausch + Lomb (F, C); AMO, Alcon, Beaver-Visitech, BioTissue, Blexphex, Bruder Healthcare, Cambria Pharmaceuticals, Eye Brains, Focus Laboratories, Glaukos, iCare USA, Johnson & Johnson Vision Care, Katina, Konan Medical, Oculus, Ocusoft, Paragon Biotech, Reichert, Rendia, Science Based Health, Shire Pharmaceuticals, Sun Pharmaceutical, Tearfilm Innovations, TearLab, TearScience, Topcon, Visiometrics (C)

S. Lazreg: 无。

H. Pult: Johnson & Johnson Vision Care (F)

B.D. Sullivan: TearLab, Lubris (I, E, P, R, S)

A. Tomlinson: 无。

L. Tong: Alcon (C, R); Allergan (F, R); Santen (F); W02013/109193 Computer vision based approach for the assessment of the health and anatomy of eyelids and ocular surface disease using meibography (P); Santen (R)

E. Villani: 无。

K. C. Yoon: 无。

L. Jones: Advanced Vision Research, Alcon, AlgiPharm, Allergan, CooperVision, Essilor, Johnson &

Johnson, Ocular Dynamics, Oculus, TearScience, Visioneering Technologies (F); Alcon, Johnson & Johnson Vision Care (C); Alcon, CooperVision, Johnson & Johnson (R)

J. P. Craig Oculeve, Allergan, Manuka Health NZ, E-Swin, CooperVision, Alcon, Optima Pharmaceuticals, OPSM NZ, Akorn, TearScience, Medmont (F); Carl Zeiss Meditec, Eye Institute Auckland (C)

F(经济支持), I(私人利益关系), E(雇佣), C(顾问), P(专利), R(受益人), N(无商业关系), S(无报酬关系)。

## 致谢

感谢 Nino Longo (Catania, Italy) 和 Sabrina Zappia (Rome, Italy) 为本报告制图。

## 参考文献

- [1] The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the international dry eye Workshop. *Ocul Surf* 2007;2007(5):75-92.
- [2] Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the diagnostic methodology subcommittee of the international dry eye Workshop. *Ocul Surf* 2007;2007(5):108-152.
- [3] Bilkhu PS, Wolffsohn JS, Tang GW, Naroo SA. Management of dry eye in UK pharmacies. *Cont Lens Anterior Eye* 2014;37:382-387.
- [4] Craig JP, Nichols KK, Nichols JJ, Caffery B, Dua HS, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf* 2017;15:276-283.
- [5] Ruopp MD, Perkins NJ, Whitcomb BW, Schisterman EF. Youden Index and optimal cut-point estimated from observations affected by a lower limit of detection. *Biom J* 2008;50:419-430.
- [6] Epitropoulos AT, Matossian C, Berdy GJ, Malhotra RP, Potvin R. Effect of tear osmolarity on repeatability of keratometry for cataract surgery planning. *J Cataract Refract Surg* 2015;41:1672-1677.
- [7] Jung HH, Ji YS, Oh HJ, Yoon KC. Higher order aberrations of the corneal surface after laser subepithelial keratomileusis. *Korean J Ophthalmol* 2014;28:285-291.
- [8] Donnenfeld ED, Solomon R, Roberts CW, Wittmann JR, McDonald MB, Perry HD. Cyclosporine 0.05% to improve visual outcomes after multifocal intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:1095-1100.
- [9] Lohmann CP, Guell JL. Regression after LASIK for the treatment of myopia: the role of the corneal epithelium. *Semin Ophthalmol* 1998;13:79-82.
- [10] Sullivan BD, Crews LA, Sonmez B, de la Paz MF, Comert E, Charoenrook V, et al. Clinical utility of objective tests for dry eye disease: variability over time and implications for clinical trials and disease management. *Cornea* 2012;31:1000-1008.
- [11] Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK, Tomlinson A, Foulks GN, Geerling G, et al. An objective approach to dry eye disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:6125-6130.
- [12] Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4309-4315.
- [13] Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, Benitez Del Castillo JM, Geffen D, Tauber J, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2011;151:792-8 e1.
- [14] Sambursky R, Davitt 3rd WF, Latkany R, Tauber S, Starr C, Friedberg M, et al. Sensitivity and specificity of a point-of-care matrix metalloproteinase 9 immunoassay for diagnosing inflammation related to dry eye. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:24-28.
- [15] Jacobi C, Jacobi A, Kruse FE, Cursiefen C. Tear film osmolarity measurements in dry eye disease using electrical impedance technology. *Cornea* 2011;30:1289-1292.
- [16] Kallarackal GU, Ansari EA, Amos N, Martin JC, Lane C, Camilleri JP. 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 (Lond)* 2002;16:594-600.
- [17] Moore JE, Graham JE, Goodall EA, Dartt DA, Leccisotti A, McGilligan VE, et al. Concordance between common dry eye diagnostic tests. *Br J Ophthalmol* 2009;93:66-72.
- [18] Begley CG, Chalmers RL, Abetz L, Venkataraman K, Mertzanis P, Caffery BA, 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;44:4753-4761.
- [19] Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea* 2004;23:762-770.
- [20] Mizuno Y, Yamada M, Miyake Y. Dry Eye Survey Group of the National Hospital Organization of J. Association between clinical diagnostic tests and health-related quality of life surveys in patients with dry eye syndrome. *Jpn J Ophthalmol* 2010;54:259-265.
- [21] Fuentes-Paez G, Herreras JM, Cordero Y, Almaraz A, Gonzalez MJ, Calonge M. Lack of concordance between dry eye syndrome questionnaires and diagnostic tests. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2011;86:3-7.
- [22] Sullivan BD, Crews LA, Messmer EM, Foulks GN, Nichols KK,

- Baenninger P, et al. Correlations between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: clinical implications. *Acta Ophthalmol* 2014;92:161–166.
- [23] Schargus M, Ivanova S, Kakkassery V, Dick HB, Joachim S. Correlation of tear film osmolarity and 2 different MMP-9 tests with common dry eye tests in a cohort of non-dry eye patients. *Cornea* 2015;34:739–744.
- [24] Miller KL, Walt JG, Mink DR, Satram-Hoang S, Wilson SE, Perry HD, et al. Minimal clinically important difference for the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol* 2010;128:94–101.
- [25] Huang JF, Zhang Y, Rittenhouse KD, Pickering EH, McDowell MT. Evaluations of tear protein markers in dry eye disease: repeatability of measurement and correlation with disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:4556–4564.
- [26] Szalai E, Berta A, Szekanez Z, Szucs G, Modis Jr. L. Evaluation of tear osmolarity in non-Sjogren and Sjogren syndrome dry eye patients with the TearLab system. *Cornea* 2012;31:867–871.
- [27] Soria J, Duran JA, Etxebarria J, Merayo J, Gonzalez N, Reigada R, et al. Tear proteome and protein network analyses reveal a novel pentamer panel for tear film characterization in dry eye and meibomian gland dysfunction. *J Proteomics* 2013;78:94–112.
- [28] Cocho L, Fernandez I, Calonge M, Martinez V, Gonzalez-Garcia MJ, Caballero D, et al. Biomarkers in ocular chronic graft versus host disease: tear cytokine- and chemokine-based predictive model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:746–758.
- [29] Enriquez-de-Salamanca A, Castellanos E, Stern ME, Fernandez I, Carreno E, Garcia-Vazquez C, et al. Tear cytokine and chemokine analysis and clinical correlations in evaporative-type dry eye disease. *Mol Vis* 2010;16:862–873.
- [30] Amparo F, Jin Y, Hamrah P, Schaumberg DA, Dana R. What is the value of incorporating tear osmolarity measurement in assessing patient response to therapy in dry eye disease?. *Am J Ophthalmol* 2014;157: 69–77 e2.
- [31] Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials* 1989;10:407–415.
- [32] Fairchild CJ, Chalmers RL, Begley CG. Clinically important difference in dry eye: change in IDEEL-symptom bother. *Optom Vis Sci* 2008;85:699–707.
- [33] Armstrong RA, Eperjesi F, Gilmartin B. The application of analysis of variance (ANOVA) to different experimental designs in optometry. *Ophthalmic Physiol Opt* 2002;22:248–256.
- [34] Armstrong RAH, AC. *Statistical Analysis in Microbiology: StatNotes*. Wiley-Blackwell; 2010.
- [35] Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615–621.
- [36] Tian L, Qu JH, Zhang XY, Sun XG. Repeatability and reproducibility of noninvasive keratograph 5M measurements in patients with dry eye disease. *J Ophthalmol* 2016;2016:8013621.
- [37] Chalmers RL, Begley CG, Caffery B. Validation of the 5-Item Dry Eye Questionnaire (DEQ-5): discrimination across self-assessed severity and aqueous tear deficient dry eye diagnoses. *Cont Lens Anterior Eye* 2010;33:55–60.
- [38] Nichols JJ, Nichols KK, Puent B, Saracino M, Mitchell GL. Evaluation of tear film interference patterns and measures of tear break-up time. *Optom Vis Sci* 2002;79:363–369.
- [39] Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004;23:272–285.
- [40] Wei A, Le Q, Hong J, Wang W, Wang F, Xu J. Assessment of lower tear meniscus. *Optom Vis Sci* 2016;93:1420–1425.
- [41] Li J, Shen M, Wang J, Ma H, Tao A, Xu S, et al. Clinical significance of tear menisci in dry eye. *Eye Contact Lens* 2012;38:183–187.
- [42] Wang J, Palakuru JR, Aquavella JV. Correlations among upper and lower tear menisci, noninvasive tear break-up time, and the Schirmer test. *Am J Ophthalmol* 2008;145:795–800.
- [43] Wu S, Hong J, Tian L, Cui X, Sun X, Xu J. Assessment of bulbar redness with a newly developed keratograph. *Optom Vis Sci* 2015;92:892–899.
- [44] Efron N. Grading scales for contact lens complications. *Ophthalmic Physiol Opt* 1998;18:182–186.
- [45] Korb D, Herman J, Blackie C, Scaffidi R, Greiner J, Exford J, et al. Prevalence of lid wiper epitheliopathy in subjects with dry eye signs and symptoms. *Cornea* 2010;29:377–383.
- [46] Masmali A, Alqahtani TA, Alharbi A, El-Hiti GA. Comparative study of repeatability of phenol red thread test versus Schirmer test in normal adults in Saudi Arabia. *Eye Contact Lens* 2014;40:127–131.
- [47] Gokhale M, Stahl U, Jalbert I. In situ osmometry: validation and effect of sample collection technique. *Optom Vis Sci* 2013;90:359–365.
- [48] Thue G, Sandberg S. Analytical performance specifications based on how clinicians use laboratory tests. Experiences from a post-analytical external quality assessment programme. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:857–862.
- [49] Fortes MB, Diment BC, Di Felice U, Gunn AE, Kendall JL, Esmacelpour M, et al. Tear fluid osmolarity as a potential marker of hydration status. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:1590–1597.
- [50] Versura P, Bavelloni A, Grillini M, Fresina M, Campos EC. Diagnostic performance of a tear protein panel in early dry eye. *Mol Vis* 2013;19:1247–1257.
- [51] Zhou L, Beuerman RW, Chan CM, Zhao SZ, Li XR, Yang H, et al. Identification of tear fluid biomarkers in dry eye syndrome using iTRAQ quantitative proteomics. *J Proteome Res* 2009;8:4889–4905.
- [52] Foulks GN. Challenges and pitfalls in clinical trials of treatments for dry eye. *Ocul Surf* 2003;1:20–30.
- [53] The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the international dry eye workshop. *Ocul Surf* 2007;5:75–92.
- [54] Begley C, Chalmers RL, Abetz L, Venkataraman K, Mertzanis P, Caffery BA, 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;44:4753–4761.
- [55] Nichols KK, Nichols JJ, Zadnik K. Frequency of dry eye diagnostic test procedures used in various modes of ophthalmic practice. *Cornea* 2000;19:477–482.
- [56] Korb DR. Survey of preferred tests for diagnosis of the tear film and dry eye. *Cornea* 2000;19:483–486.
- [57] Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf* 2017;15:334–365.
- [58] Begley CG, Caffery B, Chalmers RL, Mitchell GL, ; Dry Eye Investigation Study G.. Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye. *Cornea* 2002;21:664–670.
- [59] Camp A, Wellik SR, Tzu JH, Feuer W, Arheart KL, Sastry A, et al. Dry eye specific quality of life in veterans using glaucoma drops. *Cont Lens Anterior Eye* 2015;38:220–225.
- [60] Galor A, Felix ER, Feuer W, Shalabi N, Martin ER, Margolis TP, et al. Dry eye symptoms align more closely to non-ocular conditions than to tear film parameters. *Br J Ophthalmol* 2015;99:1126–1129.
- [61] Fernandez CA, Galor A, Arheart KL, Musselman DL, Venincasa VD, Florez HJ, et al. Dry eye syndrome, posttraumatic stress disorder, and depression in an older male veteran population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:3666–3672.
- [62] Sakane Y, Yamaguchi M, Yokoi N, Uchino M, Dogru M, Oishi T, et al. Development and validation of the dry eye-related quality-of-life score questionnaire. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:1331–1338.
- [63] Abetz L, Rajagopalan K, Mertzanis P, Begley C, Barnes R, Chalmers R, et al. Development and validation of the impact of dry eye on everyday life (IDEEL) questionnaire, a patient-reported outcomes (PRO) measure for the assessment of the burden of dry eye on patients. *Health Qual Life Outcomes* 2011;9:111.
- [64] McMonnies CW, Ho A. Responses to a dry eye questionnaire from a normal population. *J Am Optom Assoc* 1987;58:588–591.
- [65] Tang F, Wang J, Tang Z, Kang M, Deng Q, Yu J. Accuracy of McMonnies questionnaire as a screening tool for Chinese ophthalmic outpatients. *PLoS One* 2016;11:e0153047.
- [66] Johnson ME, Murphy PJ. Measurement of ocular surface irritation on a linear interval scale with the ocular comfort index. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:4451–4458.
- [67] Chao C, Golebiowski B, Cui Y, Stapleton F. Development of a Chinese version of the ocular comfort index. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:3562–3571.
- [68] Golebiowski B, Badarudin N, Eden J, You J, Hampel U, Stapleton F. Does endogenous serum oestrogen play a role in meibomian gland dysfunction in postmenopausal women with dry eye? *Br J Ophthalmol* 2016;101(2):218–222.
- [69] Amparo F, Schaumberg DA, Dana R. Comparison of two questionnaires for dry eye symptom assessment: the ocular surface disease index and the symptom assessment in dry eye. *Ophthalmology* 2015;122:1498–1503.
- [70] Asiedu K, Kyei S, Boampong F, Ocansey S. Symptomatic Dry Eye and Its Associated Factors: A Study of University Undergraduate Students in Ghana. *Eye Contact Lens*. 2016.
- [71] Baudouin C, Aragona P, Van Setten G, Rolando M, Ircek M, Benitez del Castillo J, et al. Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1168–1176.
- [72] Finis D, Pischel N, König C, Hayajneh J, Borrelli M, Schrader S, et al. Comparison of the OSDI and SPEED questionnaires for the evaluation of dry eye disease in clinical routine. *Ophthalmologie* 2014;111:1050–1056.
- [73] Miller KLWJ, Mink DR, Satram-Hoang S, Wilson SE, Perry HD, Asbell PA, et al. Minimal clinically important difference for the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol* 2010;128:94–101.
- [74] Ogawa Y, Kim SK, Dana R, Clayton J, Jain S, Rosenblatt MI, et al. International chronic ocular graft-vs-host-disease (GVHD) consensus group: proposed diagnostic criteria for chronic GVHD (Part I). *Sci Rep* 2013;3:3419.
- [75] Schaumberg DA, Gulati A, Mathers WD, Clinch T, Lemp MA, Nelson JD, et al. Development and validation of a short global dry eye symptom index. *Ocul Surf* 2007;5:50–57.
- [76] Saboo US, Amparo F, Abud TB, Schaumberg DA, Dana R. Vision-related quality of life in patients with ocular graft-versus-host disease. *Ophthalmology* 2015;122:1669–1674.
- [77] Blackie CA, Solomon JD, Scaffidi RC, Greiner JV, Lemp MA, Korb DR. The relationship between dry eye symptoms and lipid layer thickness. *Cornea* 2009;28:789–794.
- [78] Begley CGCR, Mitchell GL, Nichols KK, Caffery B, Simpson T, DuToit R, et al. Characterization of ocular surface symptoms from optometric practices in North America. *Cornea* 2001;20:610–618.
- [79] Nichols JJ, Mitchell GL, Nichols KK, Chalmers R, Begley C. The performance of the contact lens dry eye questionnaire as a screening survey for contact lens-related dry eye. *Cornea* 2002;21:469–475.
- [80] Chalmers RLBC, Moody K, Hickson-Curran S. Contact lens dry eye Questionnaire-8 and overall opinion of contact lenses. *Optom Vis Sci* 2012;89:1435–1442.
- [81] Chalmers RLKL, Hickson-Curran SB, Gleason WJ. Cutoff score and responsiveness of the 8-item Contact Lens Dry Eye Questionnaire (CLDEQ-8) in a large daily disposable contact lens registry. *Cont Lens Anterior Eye* 2016;39(5):342–352.
- [82] Pesudovs KGE, Elliott DB. The contact lens impact on quality of life (CLIQ) questionnaire: development and validation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2789–2796. Edurmus MYE, Abdalla YF, Hammersmith KM, Rapuano CJ, Cohen EJ. Contact lens related quality of life in patients with keratoconus. *Eye Contact Lens* 2009;35:123–127.
- [83] Services USDoHaH. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labelling claims. Guidance for industry. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM193282.pdf>. Center for Drug Evaluation and

- Research; Center for biologics Evaluation and Research; Center for Devices and Radiological Health
- [84] Guillemain IBC, Chalmers R, Baudouin C, Arroul B. Appraisal of Patient-Reported Outcome instruments available for randomized clinical trials in dry eye: revisiting the standards. *Ocul Surf* 2012;10:84–99.
- [85] Li M, Gong L, Chapin WJ, Zhu M. Assessment of vision-related quality of life in dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:5722–5727.
- [86] Bjerrum KB. Test and symptoms in keratoconjunctivitis sicca and their correlation. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74:436–441.
- [87] Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjögren's Syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994;53:637–647.
- [88] Rajagopalan K, Abetz L, Mertzanis P, Espindle D, Begley C, Chalmers R, et al. Comparing the discriminative validity of two generic and one disease-specific health-related quality of life measures in a sample of patients with dry eye. *Value Health* 2005;8:168–174.
- [89] Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. Performance and repeatability of the NEI-VFQ-25 in patients with dry eye. *Cornea* 2002;21:578–583.
- [90] Gonzalez-Perez M, Susi R, Antona B, Barrio A, Gonzalez E. The Computer-Vision Symptom Scale (CVSS17): development and initial validation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:4504–4511.
- [91] Nilforoushan MR, Latkany RA, Speaker MG. Effect of artificial tears on visual acuity. *Am J Ophthalmol* 2005;140:830–835.
- [92] van Landingham SW, West SK, Akpek EK, Munoz B, Ramulu PY. Impact of dry eye on reading in a population-based sample of the elderly: the Salisbury Eye Evaluation. *Br J Ophthalmol* 2014;98:639–644.
- [93] Rolando M, Iester M, Macri A, Calabria G. Low spatial-contrast sensitivity in dry eyes. *Cornea* 1998;17:376–379.
- [94] Huang FC, Tseng SH, Shih MH, Chen FK. Effect of artificial tears on corneal surface regularity, contrast sensitivity, and glare disability in dry eyes. *Ophthalmology* 2002;109:1934–1940.
- [95] Deschamps N, Ricaud X, Rabut G, Labbe A, Baudouin C, Denoyer A. The impact of dry eye disease on visual performance while driving. *Am J Ophthalmol* 2013;156:184–189.
- [96] Ridder 3rd WH, Tomlinson A, Huang JF, Li J. Impaired visual performance in patients with dry eye. *Ocul Surf* 2011;9:42–55.
- [97] Goto E, Yagi Y, Matsumoto Y, Tsubota K. Impaired functional visual acuity of dry eye patients. *Am J Ophthalmol* 2002;133:181–186.
- [98] Ishida R, Kojima T, Dogru M, Kaido M, Matsumoto Y, Tanaka M, et al. The application of a new continuous functional visual acuity measurement system in dry eye syndromes. *Am J Ophthalmol* 2005;139:253–258.
- [99] Kaido M, Dogru M, Yamada M, Sotozono C, Kinoshita S, Shimazaki J, et al. Functional visual acuity in Stevens-Johnson syndrome. *Am J Ophthalmol* 2006;142:917–922.
- [100] Kaido M, Matsumoto Y, Shigeno Y, Ishida R, Dogru M, Tsubota K. Corneal fluorescein staining correlates with visual function in dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:9516–9522.
- [101] Kaido M, Toda I, Ishida R, Konagai M, Dogru M, Tsubota K. Age-related changes in functional visual acuity in healthy individuals. *Jpn J Ophthalmol* 2011;55:183–189.
- [102] Hara S, Kojima T, Ishida R, Goto E, Matsumoto Y, Kaido M, et al. Evaluation of tear stability after surgery for conjunctivochalasis. *Optom Vis Sci* 2011;88:1112–1118.
- [103] Kaido M, Matsutani T, Negishi K, Dogru M, Tsubota K. Aged drivers may experience decreased visual function while driving. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2013;2:150–158.
- [104] Ibrahim OM, Dogru M, Kaido M, Kojima T, Fujishima H, Tsubota K. Functional visual acuity assessment of severe atopic keratoconjunctivitis. *Cornea* 2014;33(Suppl 11):S13–S18.
- [105] Kaido M, Kawashima M, Yokoi N, Fukui M, Ichihashi Y, Kato H, et al. Advanced dry eye screening for visual display terminal workers using functional visual acuity measurement: the Moriguchi study. *Br J Ophthalmol* 2015;99(11):1488–1492.
- [106] Tutt R, Bradley A, Begley C, Thibos LN. Optical and visual impact of tear break-up in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:4117–4123.
- [107] Liu H, Thibos L, Begley CG, Bradley A. Measurement of the time course of optical quality and visual deterioration during tear break-up. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:3318–3326.
- [108] Montes-Mico R, Caliz A, Alio JL. Wavefront analysis of higher order aberrations in dry eye patients. *J Refract Surg* 2004;20:243–247.
- [109] Koh S, Maeda N, Hirohara Y, Mihashi T, Bessho K, Hori Y, et al. Serial measurements of higher-order aberrations after blinking in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:133–138.
- [110] Denoyer A, Rabut G, Baudouin C. Tear film aberration dynamics and vision-related quality of life in patients with dry eye disease. *Ophthalmology* 2012;119:1811–1818.
- [111] Habay T, Majzoub S, Perrault O, Rousseau C, Pisella PJ. Objective assessment of the functional impact of dry eye severity on the quality of vision by double-pass aberrometry. *J Fr Ophtalmol* 2014;37:188–194.
- [112] Koh S, Maeda N, Ikeda C, Asonuma S, Mitamura H, Oie Y, et al. Ocular forward light scattering and corneal backward light scattering in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:6601–6606.
- [113] Sweeney DFM, T J, Raju SR. Tear film stability: a review. *Exp eye Res* 2013;117:28–38.
- [114] Lemp MA, Holly FJ, Iwata S, Dohlman CH. The precorneal tear film. I. Factors in spreading and maintaining a continuous tear film over the corneal surface. *Arch Ophthalmol* 1970;83:89–94.
- [115] Norn M. Desiccation of the precorneal tear film I. Corneal wetting time. *Acta Ophthalmol* 1969;47:865–880.
- [116] Mengher LSB, A J, Tonge SR, Gilbert DJ. Effect of fluorescein instillation on the pre-corneal tear film stability. *Curr Eye Res* 1985;4:9–12.
- [117] Mooi JK, Wang MT, Lim J, Muller A, Craig JP. Minimising instilled volume reduces the impact of fluorescein on clinical measurements of tear film stability. *Cont Lens Anterior Eye* 2017.
- [118] Pult H, Riede-Pult BH. A new modified fluorescein strip: its repeatability and usefulness in tear film break-up time analysis. *Cont Lens Anterior Eye* 2012;35:35–38.
- [119] Kim KT, Kim JH, Kong YT, Chae JB, Hyung S. Reliability of a new modified tear breakup time method: dry tear breakup time. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253:1355–1361.
- [120] Korb DR, Greiner JV, Herman J. Comparison of fluorescein break-up time measurement reproducibility using standard fluorescein strips versus the Dry Eye Test (DET) method. *Cornea* 2001;20:811–815.
- [121] Lemp MA, Hamill JR. Factors affecting tear film breakup in normal eyes. *Arch Ophthalmol* 1973;91:103–105.
- [122] Abelson MBO, G 3rd W, Nally LA, Welch D, Krenzer K. Alternative reference values for tear film break up time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:1121–1125.
- [123] Abelson RL, K J, Rodriguez J, Johnston P, Angioli E, Ousler G, et al. A single-center study evaluating the effect of the controlled adverse environment (CAE(SM)) model on tear film stability. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1865–1872.
- [124] Sullivan BD, Crews LA, Sonmez B, Paz MF, Comert E, Charoenrook V. Clinical utility of objective tests for dry eye disease: variability over time and implications for clinical trials and disease management. *Cornea* 2012;31.
- [125] Cebreiro E, Ramos L, Mosquera A, Barreira N, Penedo MFG. Automation of the tear film break-up time test. In: 4th international symposium on applied sciences in biomedical and communication technologies. Barcelona: ISABEL'11; 2011.
- [126] Ramos L, Barreira N, Mosquera A, Penedo MG, Yebra-Pimentel E, García-Resúa C. Analysis of parameters for the automatic computation of the tear film break-up time test based on CCLRU standards. *Comput Methods Programs Biomed* 2014;113:715–724.
- [127] Cardona G, Seres C, Quevedo L, Auge M. Knowledge and use of tear film evaluation tests by Spanish practitioners. *Optom Vis Sci* 2011;88:1106–1111.
- [128] Downie LE, Keller PR, Vingrys AJ. An evidence-based analysis of Australian optometrists' dry eye practices. *Optom Vis Sci* 2013;90:1385–1395.
- [129] Turner AW, Layton CJ, Bron AJ. Survey of eye practitioners' attitudes towards diagnostic tests and therapies for dry eye disease. *Clin Exp Ophthalmol* 2005;33:351–355.
- [130] Graham JE, McGilligan VE, Berrard D, Leccisotti A, Moore JE, Bron AJ, et al. Attitudes towards diagnostic tests and therapies for dry eye disease. *Ophthalmic Res* 2010;43:11–17.
- [131] Smith J, Nichols KK, Baldwin EK. Current patterns in the use of diagnostic tests in dry eye evaluation. *Cornea* 2008;27:656–662.
- [132] Wang MT, Murphy PJ, Blades KJ, Craig JP. Comparison of non-invasive tear film stability measurement techniques. *Clin Exp Optom* 2017 (in press).
- [133] 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.
- [134] Hirji N, Patel S, Callander M. Human tear film pre-rupture phase time (TP-RPT) - a non-invasive technique for evaluating the pre-corneal tear film using a novel keratometer mire. *Ophthalm Physiol Opt* 1989;9:139–142.
- [135] Liu Z, Pflugfelder SC. Corneal surface regularity and the effect of artificial tears in aqueous tear deficiency. *Ophthalmology* 1999;106:939–943.
- [136] Goto T, Zheng X, Okamoto S, Ohashi Y. Tear film stability analysis system: introducing a new application for videokeratography. *Cornea* 2004;23:S65–S70.
- [137] Goto T, Zheng X, Klyce SD, Kataoka H, Uno T, Karon M, et al. A new method for tear film stability analysis using videokeratography. *Am J Ophthalmol* 2003;135:607–612.
- [138] Kojima T, Ishida R, Dogru M, Goto E, Takano Y, Matsumoto Y. A new noninvasive tear stability analysis system for the assessment of dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45.
- [139] Gumus K, Crockett CH, Rao K, Yeu E, Weikert MP, Shirayama M, et al. Noninvasive assessment of tear stability with the tear stability analysis system in tear dysfunction patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:456–461.
- [140] Best NDL, Wolffsohn JS. Clinical evaluation of the Oculus keratograph. *Cont Lens Anterior Eye* 2012;35:171–174.
- [141] Hong J, Sun X, Wei A, Cui X, Li Y, Qian T, et al. Assessment of tear film stability in dry eye with a newly developed keratograph. *Cornea* 2013;32:716–721.
- [142] Abdelfattah NS, Dastiridou A, Sada SR, Lee OL. Noninvasive imaging of tear film dynamics in eyes with ocular surface disease. *Cornea* 2015;34(Suppl 10):S48–S52.
- [143] Alonso-Caneiro D, Iskander DR, Collins MJ. Tear film surface quality with soft contact lenses using dynamic-area high-speed videokeratoscopy. *Eye Contact Lens* 2009;35:227–231.
- [144] Iskander DR, Collins MJ. Applications of high-speed videokeratoscopy. *Clin Exp Optom* 2005;88:223–231.
- [145] Kopf M, Yi F, Iskander DR, Collins MJ, Shaw AJ, Straker B. Tear film surface quality with soft contact lenses using dynamic videokeratoscopy. *J Optom* 2008;1:14–21.

- [146] Downie LE. Automated tear film surface quality breakup time as a novel clinical marker for tear hyperosmolarity in dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:7260–7268.
- [147] Craig JP, Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. *Optom Vis Sci* 1997;74:8–13.
- [148] Doane MG. An instrument for in vivo tear film interferometry. *Optom Vis Sci* 1989;66:383–388.
- [149] Guillon JP. Use of the Tearscope Plus and attachments in the routine examination of the marginal dry eye contact lens patient. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:859–867.
- [150] Maissa C, Guillon M. Tear film dynamics and lipid layer characteristics—effect of age and gender. *Cont Lens Anterior Eye* 2010;33:176–182.
- [151] Yokoi N, Komuro A. Non-invasive methods of assessing the tear film. *Exp Eye Res* 2004;78:399–407.
- [152] Finis D, Pischel N, Schrader S, Geerling G. Evaluation of lipid layer thickness measurement of the tear film as a diagnostic tool for Meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2013;32:1549–1553.
- [153] Guillon M, Styles E, Guillon JP, Maissa C. Preocular tear film characteristics of nonwearers and soft contact lens wearers. *Optom Vis Sci* 1997;74:273–279.
- [154] Cho P, Douthwaite W. The relation between invasive and noninvasive tear break-up time. *Optom Vis Sci* 1995;72:17–22.
- [155] Craig JP, Singh I, Tomlinson A, Morgan PB, Efron N. The role of tear physiology in ocular surface temperature. *Eye (Lond)* 2000;14(Pt 4):635–641.
- [156] Tan JH, Ng EYK, Rajendra Acharya U, Chee C. Infrared thermography on ocular surface temperature: a review. *Infrared Phys Technol* 2009;52:97–108.
- [157] Purslow C, Wolffsohn J. The relation between physical properties of the anterior eye and ocular surface temperature. *Optom Vis Sci* 2007;84:197–201.
- [158] Fujishima H, Toda I, Yamada M, Sato N, Tsubota K. Corneal temperature in patients with dry eye evaluated by infrared radiation thermometry. *Br J Ophthalmol* 1996;80:29–32.
- [159] Kamao T, Yamaguchi M, Kawasaki S, Mizoue S, Shiraishi A, Ohashi Y. Screening for dry eye with newly developed ocular surface thermographer. *Am J Ophthalmol* 2011;151:782–791.
- [160] Su TY, Hwa CK, Liu PH, Wu MH, Chang DO, Su PF, et al. Noncontact detection of dry eye using a custom designed infrared thermal image system. *J Biomed Opt* 2011;16:046009.
- [161] Klamann MKJ, Maier AKB, Gonnermann J, Klein JP, Pleyer U. Measurement of dynamic ocular surface temperature in healthy subjects using a new thermography device. *Curr Eye Res* 2012;37:678–683.
- [162] Szczesna DH, Alonso-Caneiro D, Iskander DR, Read SA, Collins MJ. Predicting dry eye using noninvasive techniques of tear film surface assessment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:751–756.
- [163] Abreau K, Callan C, Kottaiyan R, Zhang A, Yoon G, Aquavella JV, et al. Temperatures of the ocular surface, lid, and periocular regions of Sjogren's, evaporative, and aqueous-deficient dry eyes relative to normals. *Ocul Surf* 2016;14:64–73.
- [164] Li W, Graham AD, Selvin S, Lin MC. Ocular surface cooling corresponds to tear film thinning and breakup. *Optom Vis Sci* 2015;92:e248–e56.
- [165] Su TY, Chang SW, Yang CJ, Chiang HK. Direct observation and validation of fluorescein tear film break-up patterns by using a dual thermal-fluorescent imaging system. *Biomed Opt Express* 2014;5:2614–2619.
- [166] Su TY, Ho WT, Chang SW, Chiang HK. Thermographic evaluation of tear film break-up time to study tear film stability. *Int J Therm Sci* 2016;99:36–40.
- [167] Versura P, Giannaccare G, Fresina M, Campos EC. Subjective discomfort symptoms are related to low corneal temperature in patients with evaporative dry eye. *Cornea* 2015;34:1079–1085.
- [168] Gilbard JP, Farris RL, Santamaria II J. Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1978;96:677–681.
- [169] Keech A, Senchyna M, Jones L. Impact of time between collection and collection method on human tear fluid osmolarity. *Curr Eye Res* 2013;38:428–436.
- [170] Sullivan B. Challenges in using signs and symptoms to evaluate new biomarkers of dry eye disease. *Ocul Surf* 2014;12:2–9.
- [171] Liu H, Begley C, Chen M, Bradley A, Bonanno J, McNamara NA, et al. A link between tear instability and hyperosmolarity in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:3671–3679.
- [172] Peng CC, Cerretani C, Braun RJ, Radke CJ. Evaporation-driven instability of the precorneal tear film. *Adv Colloid Interface Sci* 2014;206:250–264.
- [173] Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, Holopainen JM, Laurie GW, Millar TJ, et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. *Ocul Surf* 2017;15:366–403.
- [174] Abusharha AA, Pearce EI. The effect of low humidity on the human tear film. *Cornea* 2013;32:429–434.
- [175] Hamano H, Hori M, Mitsunaga S. Measurement of evaporation rate of water from the precorneal tear film and contact lenses. *Contacto* 1981;25:7–14.
- [176] Trees GR, Tomlinson A. Effect of artificial tear solutions and saline on tear film evaporation. *Optom Vis Sci* 1990;67:886–890.
- [177] Rolando M, Refojo MF. Tear evaporimeter for measuring water evaporation rate from the tear film under controlled conditions in humans. *Exp Eye Res* 1983;36:25–33.
- [178] Rolando M, Refojo MF, Kenyon KR. Increased tear evaporation in eyes with keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1983;101:557–558.
- [179] Tsubota K, Yamada M. Tear evaporation from the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2942–2950.
- [180] Tomlinson A, Cedarstaff TH. Tear evaporation from the human eye: the effects of contact lens wear. *J Br Contact Lens Assoc* 1982;5:141–144. 6–7.
- [181] Mathers WD, Binarao G, Petroll M. Ocular water evaporation and the dry eye. A new measuring device. *Cornea* 1993;12:335–340.
- [182] Mathers WD, Daley TE. Tear flow and evaporation in patients with and without dry eye. *Ophthalmology* 1996;103:664–669.
- [183] Guillon M, Maissa C. Contact lens wear affects tear film evaporation. *Eye Contact Lens* 2008;34:326–330.
- [184] Craig JP, Willcox MD, Argüeso P, Maissa C, Stahl U, Tomlinson A, et al. The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: report of the contact lens interactions with the tear film subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:TFOS123–56.
- [185] Abusharha AA, Pearce EI, Fagehi R. Effect of ambient temperature on the human tear film. *Eye Contact Lens* 2015.
- [186] Uchiyama E, Aronowicz JD, Butovich IA, McCulley JP. Increased evaporative rates in laboratory testing conditions simulating airplane cabin relative humidity: an important factor for dry eye syndrome. *Eye Contact Lens* 2007;33:174–176.
- [187] Wojtowicz JC, McCulley JP. Assessment and impact of the time of day on aqueous tear evaporation in normal subjects. *Eye Contact Lens* 2009;35:117–119.
- [188] Petznick A, Tan JH, Boo SK, Lee SY, Acharya UR, Tong L. Repeatability of a new method for measuring tear evaporation rates. *Optom Vis Sci* 2013;90:366–371.
- [189] Rohit A, Ehrmann K, Naduvilath T, Willcox M, Stapleton F. Validating a new device for measuring tear evaporation rates. *Ophthalmic Physiol Opt* 2014;34:53–62.
- [190] Tan JH, Ng EYK, Acharya UR. Evaluation of tear evaporation from ocular surface by functional infrared thermography. *Med Phys* 2010;37:6022–6034.
- [191] Purslow C, Wolffsohn JS, Santodomingo-Rubido J. The effect of contact lens wear on dynamic ocular surface temperature. *Cont Lens Anterior Eye* 2005;28:29–36.
- [192] Bron AJ, Abelson MB, Ousler G, Pearce E, Tomlinson A, Yokoi N, et al. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the diagnostic methodology subcommittee of the international Dry Eye Workshop. *Ocul Surf* 2007;2007(5):108–152.
- [193] Best N, Drury L, Wolffsohn JS. Predicting success with silicone-hydrogel contact lenses in new wearers. *Cont Lens Anterior Eye* 2013;36:232–237.
- [194] Elliott M, Fandrich H, Simpson T, Fonn D. Analysis of the repeatability of tear break-up time measurement techniques on asymptomatic subjects before, during and after contact lens wear. *Cont Lens Anterior Eye* 1998;21:98–103.
- [195] Wang J, Aquavella J, Palakuru J, Chung S, Feng C. Relationships between central tear film thickness and tear menisci of the upper and lower eyelids. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4349–4355.
- [196] Holly FJ. Physical chemistry of the normal and disordered tear film. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1985;104(Pt 4):374–380.
- [197] Mainstone JC, Bruce AS, Golding TR. Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. *Curr Eye Res* 1996;15:653–661.
- [198] Golding TR, Bruce AS, Mainstone JC. Relationship between tear-meniscus parameters and tear-film breakup. *Cornea* 1997;16:649–661.
- [199] Oguz H, Yokoi N, Kinoshita S. The height and radius of the tear meniscus and methods for examining these parameters. *Cornea* 2000;19:497–500.
- [200] Yokoi N, Bron A, Tiffany J, Brown N, Hsuan J, Fowler C. Reflective meniscometry: a non-invasive method to measure tear meniscus curvature. *Br J Ophthalmol* 1999;83:92–97.
- [201] Yokoi N, Bron AJ, Tiffany JM, Kinoshita S. Reflective meniscometry: a new field of dry eye assessment. *Cornea* 2000;19:S37–S43.
- [202] Bandlitz S, Purslow C, Murphy PJ, Pult H. The relationship between tear meniscus regularity and conjunctival folds. *Optom Vis Sci* 2014;91:1037–1044.
- [203] Bandlitz S, Purslow C, Murphy PJ, Pult H, Bron AJ. A new portable digital meniscometer. *Optom Vis Sci* 2014;91:e1–8.
- [204] Bandlitz S, Purslow C, Murphy PJ, Pult H. Comparison of a new portable digital meniscometer and optical coherence tomography in tear meniscus radius measurement. *Acta Ophthalmol* 2014;92. e112–8.
- [205] Bandlitz S, Purslow C, Murphy PJ, Pult H. Time course of changes in tear meniscus radius and blink rate after instillation of artificial tears. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:5842–5847.
- [206] Akiyama R, Usui T, Yamagami S. Diagnosis of dry eye by tear meniscus measurements using anterior segment swept source optical coherence tomography. *Cornea* 2015;34(Suppl 11):S115–S120.
- [207] Altan-Yaycioglu R, Sizmaz S, Canan H, Coban-Karatas M. Optical coherence tomography for measuring the tear film meniscus: correlation with schirmer test and tear-film breakup time. *Curr Eye Res* 2013;38:736–742.
- [208] Arriola-Villalobos P, Fernandez-Vigo JI, Diaz-Valle D, Peraza-Nieves JE, Fernandez-Perez C, Benitez-Del-Castillo JM. Assessment of lower tear meniscus measurements obtained with Keratograph and agreement with Fourier-domain optical-coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2015;99:1120–1125.
- [209] Baek J, Doh SH, Chung SK. Comparison of tear meniscus height measurements obtained with the keratograph and fourier domain optical coherence tomography in dry eye. *Cornea* 2015;34:1209–1213.
- [210] Bartuzel MM, Szczesna-Iskander DH, Iskander DR. Automatic dynamic tear meniscus measurement in optical coherence tomography. *Biomed Opt Express* 2014;5:2759–2768.
- [211] Canan H, Altan-Yaycioglu R, Ulas B, Sizmaz S, Coban-Karatas M. Interexaminer reproducibility of optical coherence tomography for measuring the tear film meniscus. *Curr Eye Res* 2014;39:1145–1150.
- [212] Chan HH, Zhao Y, Tun TA, Tong L. Repeatability of tear meniscus evaluation using spectral-domain Cirrus(R) HD-OCT and time-domain Visante(R) OCT. *Cont Lens Anterior Eye* 2015;38:368–372.
- [213] Chen Q, Zhang X, Cui L, Huang Q, Chen W, Ma H, et al. Upper and lower tear menisci in Sjogren's syndrome dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*

- 2011;52:9373–9378.
- [214] Cui L, Shen M, Wang J, Jiang J, Li M, Chen D, et al. Age-related changes in tear menisci imaged by optical coherence tomography. *Optom Vis Sci* 2011;88:1214–1219.
- [215] Czajkowski G, Kaluzny BJ, Laudenska A, Malukiewicz G, Kaluzny JJ. Tear meniscus measurement by spectral optical coherence tomography. *Optom Vis Sci* 2012;89:336–342.
- [216] Huang ZP, Meng H. Application of tear meniscus measurement by anterior segment optical coherence tomography in the diagnosis of dry eye. *Eye Sci* 2012;27:217–219.
- [217] Ibrahim OM, Dogru M, Takano Y, Satake Y, Wakamatsu TH, Fukagawa K, et al. Application of visante optical coherence tomography tear meniscus height measurement in the diagnosis of dry eye disease. *Ophthalmology* 2010;117:1923–1929.
- [218] Qiu X, Gong L, Lu Y, Jin H, Robitaille M. The diagnostic significance of Fourier-domain optical coherence tomography in Sjogren syndrome, aqueous tear deficiency and lipid tear deficiency patients. *Acta Ophthalmol* 2012;90:e359–66.
- [219] Qiu X, Gong L, Sun X, Jin H. Age-related variations of human tear meniscus and diagnosis of dry eye with Fourier-domain anterior segment optical coherence tomography. *Cornea* 2011;30:543–549.
- [220] Shen M, Li J, Wang J, Ma H, Cai C, Tao A, et al. Upper and lower tear menisci in the diagnosis of dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:2722–2726.
- [221] Shen M, Wang J, Tao A, Chen Q, Lin S, Qu J, et al. Diurnal variation of upper and lower tear menisci. *Am J Ophthalmol* 2008;145:801–806.
- [222] Su TY, Ho WT, Lu CY, Chang SW, Chiang HK. Correlations among ocular surface temperature difference value, the tear meniscus height, Schirmer's test and fluorescein tear film break up time. *Br J Ophthalmol* 2015;99:482–487.
- [223] Tittler EH, Bujak MC, Nguyen P, Zhang X, Li Y, Yiu SC, et al. Between-grader repeatability of tear meniscus measurements using Fourier-domain OCT in patients with dry eye. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2011;42:423–427.
- [224] Wang CX, Liu YZ, Yuan J, Li BB, Zhou SY. Application of anterior segment optical coherence tomography for measuring the tear meniscus height in the diagnosis of dry eye diseases. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2009;45:616–620.
- [225] Zhou S, Li Y, Lu AT, Liu P, Tang M, Yiu SC, et al. Reproducibility of tear meniscus measurement by Fourier-domain optical coherence tomography: a pilot study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2009;40:442–447.
- [226] Pult H, Riede-Pult BH. Impact of conjunctival folds on central tear meniscus height. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:1459–1466.
- [227] de Monchy I, Gendron G, Miceli C, Pogorzalek N, Mariette X, Labetoulle M. Combination of the Schirmer I and phenol red thread tests as a rescue strategy for diagnosis of ocular dryness associated with Sjogren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:5167–5173.
- [228] Cho P. The cotton thread test: a brief review and a clinical study of its reliability on Hong Kong-Chinese. *Optom Vis Sci* 1993;70:804–808.
- [229] Tomlinson A, Blades KJ, Pearce EI. What does the phenol red thread test actually measure? *Optom Vis Sci* 2001;78:142–146.
- [230] Miller WL, Doughty MJ, Narayanan S, Leach NE, Tran A, Gaume AL, et al. A comparison of tear volume (by tear meniscus height and phenol red thread test) and tear fluid osmolality measures in non-lens wearers and in contact lens wearers. *Eye Contact Lens* 2004;30:132–137.
- [231] Sakamoto R, Bennett ES, Henry VA, Paragina S, Narumi T, Izumi Y, et al. The phenol red thread test: a cross-cultural study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:3510–3514.
- [232] Vashisht S, Singh S. Evaluation of Phenol Red Thread test versus Schirmer test in dry eyes: a comparative study. *Int J Appl Basic Med Res* 2011;1:40–42.
- [233] 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;18:471–476.
- [234] Pult H, Purslow C, Murphy PJ. The relationship between clinical signs and dry eye symptoms. *Eye (Lond)* 2011;25:502–510.
- [235] Doughty MJ, Whyte J, Li W. The phenol red thread test for lacrimal volume—does it matter if the eyes are open or closed? *Ophthalmic Physiol Opt* 2007;27:482–489.
- [236] Li N, Deng XG, He MF. Comparison of the Schirmer I test with and without topical anesthesia for diagnosing dry eye. *Int J Ophthalmol* 2012;5:478–481.
- [237] Tsubota K, Kaido M, Yagi Y, Fujihara T, Shimmura S. Diseases associated with ocular surface abnormalities: the importance of reflex tearing. *Br J Ophthalmol* 1999;83:89–91.
- [238] Serin D, Karsloglu S, Kyan A, Alagoz G. A simple approach to the repeatability of the Schirmer test without anesthesia: eyes open or closed? *Cornea* 2007;26:903–906.
- [239] Bitton E, Wittich W. Influence of eye position on the Schirmer tear test. *Cont Lens Anterior Eye* 2014;37:257–261.
- [240] Karampatakis V, Karamitsos A, Skriapa A, Pasiadis G. Comparison between normal values of 2- and 5-minute Schirmer test without anesthesia. *Cornea* 2010;29:497–501.
- [241] van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 1969;82:10–14.
- [242] Dogru M, Ishida K, Matsumoto Y, Goto E, Ishioka M, Kojima T, et al. Strip meniscometry: a new and simple method of tear meniscus evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1895–1901.
- [243] Ibrahim OM, Dogru M, Ward SK, Matsumoto Y, Wakamatsu TH, Ishida K, et al. The efficacy, sensitivity, and specificity of strip meniscometry in conjunction with tear function tests in the assessment of tear meniscus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:2194–2198.
- [244] Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554–558.
- [245] Potvin R, Makari S, Rapuano CJ. Tear film osmolality and dry eye disease: a review of the literature. *Clin Ophthalmol* 2015;9:2039–2047.
- [246] Jackson DC, Zeng W, Wong CY, Mifsud EJ, Williamson NA, Ang CS, et al. Tear interferon-gamma as a biomarker for evaporative dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:4824–4830.
- [247] Bunya VY, Fuerst NM, Pistilli M, McCabe BE, Salvo R, Macchi I, et al. Variability of tear osmolality in patients with dry eye. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:662–667.
- [248] Versura P, Profazio V, Campos EC. Performance of tear osmolality compared to previous diagnostic tests for dry eye diseases. *Curr Eye Res* 2010;35:553–564.
- [249] Schargus M, Meyer-ter-Vehn T, Menrath J, Grigoleit GU, Geerling G. Correlation between tear film osmolality and the disease score of the international chronic ocular graft-versus-host-disease consensus group in hematopoietic stem cell transplantation patients. *Cornea* 2015;34:911–916.
- [250] Khanal S, Tomlinson A, McFadyen A, Diaper C, Ramaesh K. Dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1407–1414.
- [251] Tomlinson A, McCann LC, Pearce EI. Comparison of human tear film osmolality measured by electrical impedance and freezing point depression techniques. *Cornea* 2010;29:1036–1041.
- [252] Masmali AM, Purslow C, Murphy PJ. The tear ferning test: a simple clinical technique to evaluate the ocular tear film. *Clin Exp Optom* 2014;97:399–406.
- [253] Masmali AM, Al-Qhtani S, Al-Gasham TM, El-Hiti GA, Purslow C, Murphy PJ. Application of a new grading scale for tear ferning in non-dry eye and dry eye subjects. *Cont Lens Anterior Eye* 2015;38:39–43.
- [254] Rolando M, Baldi F, Zingirian M. The effect of hyperosmolality on tear mucus ferning. *Fortschr Ophthalmol* 1986;83:644–646.
- [255] Vaikoussis E, Georgiou P, Nomicarios D. Tear mucus ferning in patients with Sjogren's syndrome. *Documenta Ophthalmol Adv Ophthalmol* 1994;87:145–151.
- [256] Norm M. Quantitative tear ferning. Clinical investigations. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994;72:369–372.
- [257] Maragou M, Vaikoussis E, Ntre A, Koronis N, Georgiou P, Hatzidimitriou E, et al. Tear and saliva ferning tests in Sjogren's syndrome (SS). *Clin Rheumatol* 1996;15:125–132.
- [258] Albach KA, Lauer M, Stolze HH. Diagnosis of keratoconjunctivitis sicca in rheumatoid arthritis. The value of various tests. *Ophthalmologie* 1994;91:229–234.
- [259] Puderbach S, Stolze HH. Tear ferning and other lacrimal tests in normal persons of different ages. *Int Ophthalmol* 1991;15:391–395.
- [260] Ravazzoni L, Ghini C, Macri A, Rolando M. Forecasting of hydrophilic contact lens tolerance by means of tear ferning test. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:354–358.
- [261] Evans KS, North RV, Purslow C. Tear ferning in contact lens wearers. *Ophthalmic Physiol Opt* 2009;29:199–204.
- [262] Downie LE, Keller PR. A pragmatic approach to dry eye diagnosis: evidence into practice. *Optom Vis Sci* 2015;92:1189–1197.
- [263] Niimi J, Tan B, Chang J, Zhou Y, Ghanekar A, Wong M, et al. Diurnal pattern of tear osmolality and its relationship to corneal thickness and deswelling. *Cornea* 2013;32:1305–1310.
- [264] Bron AJ, Tomlinson A, Foulks GN, Pepose JS, Baudouin C, Geerling G, et al. Rethinking dry eye disease: a perspective on clinical implications. *Ocul Surf* 2014;12:S1–S31.
- [265] Bron AJ, Argueso P, Irkec M, Bright FV. Clinical staining of the ocular surface: mechanisms and interpretations. *Prog Retin Eye Res* 2015;44:36–61.
- [266] Feenstra RP, Tseng SC. Comparison of fluorescein and rose bengal staining. *Ophthalmology* 1992;99:605–617.
- [267] Glasgow BJ. Fluorescence lifetime imaging microscopy reveals quenching of fluorescein within corneal epithelium. *Exp Eye Res* 2016;147:12–19.
- [268] Khan-Lim D, Berry M. Still confused about rose bengal? *Curr Eye Res* 2004;29:311–317.
- [269] Argueso P, Tisdale A, Spur-Michaud S, Sumiyoshi M, Gipson IK. Mucin characteristics of human corneal-limbal epithelial cells that exclude the rose bengal anionic dye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:113–119.
- [270] Manning FJ, Wehrly SR, Foulks GN. Patient tolerance and ocular surface staining characteristics of lissamine green versus rose bengal. *Ophthalmology* 1995;102:1953–1957.
- [271] Korb DR, Herman JP, Finnemore VM, Exford JM, Blackie CA. An evaluation of the efficacy of fluorescein, rose bengal, lissamine green, and a new dye mixture for ocular surface staining. *Eye Contact Lens* 2008;34:61–64.
- [272] Kim J, Foulks GN. Evaluation of the effect of lissamine green and rose bengal on human corneal epithelial cells. *Cornea* 1999;18:328–332.
- [273] Chodosh J, Dix RD, Howell RC, Stroop WG, Tseng SC. Staining characteristics and antiviral activity of sulforhodamine B and lissamine green B. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:1046–1058.
- [274] Versura P, Frigato M, Cellini M, Mule R, Malavolta N, Campos EC. Diagnostic performance of tear function tests in Sjogren's syndrome patients. *Eye (Lond)* 2007;21:229–237.
- [275] Toda I, Tsubota K. Practical double vital staining for ocular surface evaluation. *Cornea* 1993;12:366–367.
- [276] Yoon KC, Im SK, Kim HG, You IC. Usefulness of double vital staining with 1% fluorescein and 1% lissamine green in patients with dry eye

- syndrome. *Cornea* 2011;30:972–976.
- [277] Korb DR, Herman JP, Solomon JD, Greiner JV, Blackie CA. Lid wiper staining and sequential fluorescein instillation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47. ARVO E-Abstract: 242.
- [278] Peterson RC, Wolffsohn JS, Fowler CW. Optimization of anterior eye fluorescein viewing. *Am J Ophthalmol* 2006;142:572–575.
- [279] Hamrah P, Alipour F, Jiang S, Sohn JH, Foulks GN. Optimizing evaluation of Lissamine Green parameters for ocular surface staining. *Eye (Lond)* 2011;25:1429–1434.
- [280] Lemp MA. Report of the National eye institute/industry workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21:221–232.
- [281] Barr JT, Schechtman KB, Fink BA, Pierce GE, Pensyl CD, Zadnik K, et al. Corneal scarring in the collaborative longitudinal evaluation of keratoconus (CLEK) study: baseline prevalence and repeatability of detection. *Cornea* 1999;18:34–46.
- [282] Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22:640–650.
- [283] Miyata K, Amano S, Sawa M, Nishida T. A novel grading method for superficial punctate keratopathy magnitude and its correlation with corneal epithelial permeability. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1537–1539.
- [284] Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, Heidenreich AM, Kitagawa K, Zhang S, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjogren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol* 2010;149:405–415.
- [285] Rose-Nussbaumer J, Lietman TM, Shiboski CH, Shiboski SC, Bunya VY, Akpek EK, et al. Inter-grader agreement of the ocular staining score in the Sjogren's international clinical collaborative alliance (SICCA) registry. *Am J Ophthalmol* 2015;160:1150–1153.
- [286] Tole DM, McKelvie PA, Daniell M. Reliability of impression cytology for the diagnosis of ocular surface squamous neoplasia employing the Biopore membrane. *Br J Ophthalmol* 2001;85:154–158.
- [287] Mrugacz M, Kasacka I, Bakunowicz-Lazarczyk A, Kaczmarek M, Kulak W. Impression cytology of the conjunctival epithelial cells in patients with cystic fibrosis. *Eye (Lond)* 2008;22:1137–1140.
- [288] Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, Goldschild M, Goguel A, Baudouin C. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:90–95.
- [289] Yoon KC, Heo H, Im SK, You IC, Kim YH, Park YG. Comparison of autologous serum and umbilical cord serum eye drops for dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2007;144:86–92.
- [290] Nelson JD, Havener VR, Cameron JD. Cellulose acetate impressions of the ocular surface. Dry eye states. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1869–1872.
- [291] Tseng SC. Staging of conjunctival squamous metaplasia by impression cytology. *Ophthalmology* 1985;92:728–733.
- [292] Blades K, Doughty MJ, Patel S. Pilot study on the use of impression cytology specimens for quantitative assessment of the surface area of bulbar conjunctival cells. *Optom Vis Sci* 1998;75:591–599.
- [293] Zuazo F, Lopez-Ponce D, Salinas-Toro D, Valenzuela F, Sans-Puroja J, Srur M, et al. Conjunctival impression cytology in patients with normal and impaired OSDI scores. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2014;89:391–396.
- [294] Pult H, Tosatti SGP, Spencer ND, Asfour J-M, Ebenhoch M, Murphy PJ. Spontaneous blinking from a tribological viewpoint. *Ocul Surf* 2015;13:236–249.
- [295] Gumus K, Pflugfelder SC. Increasing prevalence and severity of conjunctivochalasis with aging detected by anterior segment optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2013;155:238–42.e2.
- [296] Höh H, Schirra F, Kienecker C, Ruprecht KW. Lid-parallel conjunctival folds (LIPCOF): a definite diagnostic sign of dry eye. *Ophthalmologie* 1995;92:802–808.
- [297] Berry M, Pult H, Purslow C, Murphy PJ. Mucins and ocular signs in symptomatic and asymptomatic contact lens wear. *Optom Vis Sci* 2008;85:E930–E938.
- [298] Pult H, Purslow C, Berry M, Murphy PJ. Clinical tests for successful contact lens wear: relationship and predictive potential. *Optom Vis Sci* 2008;85:E924–E929.
- [299] Meller D, Tseng SC. Conjunctivochalasis: literature review and possible pathophysiology. *Surv Ophthalmol* 1998;43:225–232.
- [300] Pult H, Riede-Pult BH, Murphy PJ. The relation between blinking and conjunctival folds and dry eye symptoms. *Optom Vis Sci* 2013;90:1034–1039.
- [301] Pult H, Murphy PJ, Purslow C. A novel method to predict dry eye symptoms in new contact lens wearers. *Optom Vis Sci* 2009;86:E1042–E1050.
- [302] Németh J, Fodor E, Lang Z, Kosina-Hagyó K, Berta A, Komár T, et al. Lid-parallel conjunctival folds (LIPCOF) and dry eye: a multicentre study. *Br J Ophthalmol* 2012.
- [303] Sickenberger W, Pult H, Sickenberger B. LIPCOF and contact lens wearers - a new tool of forecast subjective dryness and degree of comfort of contact lens wearers. *Contactologia* 2000;22:74–79.
- [304] Markoulli M, Camt N, Jalbert I, Keay L, Naduvilath T, Papas E. Resolution and clinical characteristics of conjunctival "Flaps". *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48. ARVO E-Abstract: 5391.
- [305] Thota S, Perrigin J, Miller W, Leach N, Bergmanson J, Back A. Conjunctival Flaps in silicone hydrogel lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47. ARVO E-Abstract: 82.
- [306] Graham AD, Truong TN, Lin MC. Conjunctival epithelial flap in continuous contact lens wear. *Optom Vis Sci* 2009;86:e324–e31.
- [307] Veres A, Tapasztó B, Kosina-Hagyó K, Somfai GM, Nemeth J. Imaging lid-parallel conjunctival folds with OCT and comparing its grading with the slit lamp classification in dry eye patients and normal subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:2945–2951.
- [308] Tapasztó B, Veres A, Kosina-Hagyó K, Somfai GM, Nemeth J. OCT imaging of lid-parallel conjunctival folds in soft contact lens wearers. *Optom Vis Sci* 2011.
- [309] Lopez Garcia JS, Garcia Lozano I, Martinez Garchitorea J. Lacunar folds study in dry eye diagnosis. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2003;78:21–27.
- [310] Viso E, Rodriguez-Ares MT, Boveda FJ, Tourino R, Gude F. Prevalence of conjunctival shrinkage and its association with dry eye disease: results from a population-based study in Spain. *Cornea* 2014;33:442–447.
- [311] Alhathem A, Cavalcanti B, Hamrah P. In vivo confocal microscopy in dry eye disease and related conditions. *Semin Ophthalmol* 2012;27:138–148.
- [312] Villani E, Mantelli F, Nucci P. In-vivo confocal microscopy of the ocular surface: ocular allergy and dry eye. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:569–576.
- [313] Erdelyi B, Kraak R, Zhivov A, Guthoff R, Nemeth J. In vivo confocal laser scanning microscopy of the cornea in dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:39–44.
- [314] Villani E, Magnani F, Viola F, Santaniello A, Scorza R, Nucci P, et al. In vivo confocal evaluation of the ocular surface morpho-functional unit in dry eye. *Optom Vis Sci* 2013;90:576–586.
- [315] Wakamatsu TH, Sato EA, Matsumoto Y, Ibrahim OM, Dogru M, Kaido M, et al. Conjunctival in vivo confocal scanning laser microscopy in patients with Sjogren syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:144–150.
- [316] Villani E, Galimberti D, Viola F, Mapelli C, Ratiglia R. The cornea in Sjogren's syndrome: an in vivo confocal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:2017–2022.
- [317] Kojima T, Matsumoto Y, Dogru M, Tsubota K. The application of in vivo laser scanning confocal microscopy as a tool of conjunctival in vivo cytology in the diagnosis of dry eye ocular surface disease. *Mol Vis* 2010;16:2457–2464.
- [318] 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;45:3030–3035.
- [319] Benitez-Del-Castillo JM, Acosta MC, Wassfi MA, Diaz-Valle D, Gegundez JA, Fernandez C, et al. Relation between corneal innervation with confocal microscopy and corneal sensitivity with noncontact esthesiometry in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:173–181.
- [320] Villani E, Galimberti D, Viola F, Mapelli C, Del Papa N, Ratiglia R. Corneal involvement in rheumatoid arthritis: an in vivo confocal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:560–564.
- [321] Tuisku IS, Kontinen YT, Kontinen LM, Tervo TM. Alterations in corneal sensitivity and nerve morphology in patients with primary Sjogren's syndrome. *Exp Eye Res* 2008;86:879–885.
- [322] Zhang M, Chen J, Luo L, Xiao Q, Sun M, Liu Z. Altered corneal nerves in aqueous tear deficiency viewed by in vivo confocal microscopy. *Cornea* 2005;24:818–824.
- [323] Labbe A, Alalwani H, Van Went C, Brasnu E, Georgescu D, Baudouin C. The relationship between subbasal nerve morphology and corneal sensation in ocular surface disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:4926–4931.
- [324] Labbe A, Liang Q, Wang Z, Zhang Y, Xu L, Baudouin C, et al. Corneal nerve structure and function in patients with non-sjogren dry eye: clinical correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:5144–5150.
- [325] Villani E, Beretta S, Galimberti D, Viola F, Ratiglia R. In vivo confocal microscopy of conjunctival roundish bright objects: young, older, and Sjogren subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:4829–4832.
- [326] Hong J, Zhu W, Zhuang H, Xu J, Sun X, Le Q, et al. In vivo confocal microscopy of conjunctival goblet cells in patients with Sjogren's syndrome dry eye. *Br J Ophthalmol* 2010;94:1454–1458.
- [327] Le QH, Wang WT, Hong JX, Sun XH, Zheng TY, Zhu WQ, et al. An in vivo confocal microscopy and impression cytology analysis of goblet cells in patients with chemical burns. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:1397–1400.
- [328] Messmer EM, Torres Suarez E, Mackert MI, Zapp DM, Kampik A. In vivo confocal microscopy in blepharitis. *Klin Monbl Augenheilkd* 2005;222:894–900.
- [329] Hong J, Zhu W, Zhuang H, Xu J, Sun X, Le Q, et al. In vivo confocal microscopy of conjunctival goblet cells in patients with Sjogren syndrome dry eye. *Br J Ophthalmol* 2009;94:1454–1458.
- [330] Colorado LH, Alzahrani Y, Pritchard N, Efron N. Assessment of conjunctival goblet cell density using laser scanning confocal microscopy versus impression cytology. *Cont Lens Anterior Eye* 2016;39:221–226.
- [331] Nishida T. Neurotrophic mediators and corneal wound healing. *Ocul Surf* 2005;3:194–202.
- [332] Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, Brock JA, Begley CG, Bereiter DA, et al. TFOS DEWS II Pain and Sensation Report. *Ocul Surf* 2017;15:404–437.
- [333] Cox SM, Nichols JJ. Association between meibomian gland testing and ocular surface sensitivity. *Cornea* 2015;34:1187–1192.
- [334] Wei Y, Asbell PA. The core mechanism of dry eye disease is inflammation. *Eye Contact Lens* 2014;40:248–256.
- [335] Pflugfelder SC, Huang AJ, Feuer W, Chuchovski PT, Pereira IC, Tseng SC. Conjunctival cytologic features of primary Sjogren's syndrome. *Ophthalmology* 1990;97:985–991.
- [336] Raphael M, Bellefqih S, Piette JC, Le Hoang P, Debre P, Chomette G. Conjunctival biopsy in Sjogren's syndrome: correlations between histological and immunohistochemical features. *Histopathology* 1988;13:191–202.
- [337] Papas EB. Key factors in the subjective and objective assessment of



- conjunctival erythema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:687–691.
- [338] Fieguth P, Simpson T. Automated measurement of bulbar redness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:340–347.
- [339] Amparo F, Wang H, Emami-Naeini P, Karimian P, Dana R. The Ocular Redness Index: a novel automated method for measuring ocular injection. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:4821–4826.
- [340] Peterson RC, Wolffsohn JS. Objective grading of the anterior eye. *Optom Vis Sci* 2009;86:273–278.
- [341] Peterson RC, Wolffsohn JS. Sensitivity and reliability of objective image analysis compared to subjective grading of bulbar hyperaemia. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1464–1466.
- [342] Wolffsohn JS. Incremental nature of anterior eye grading scales determined by objective image analysis. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1434–1438.
- [343] Wolffsohn JS, Purslow C. Clinical monitoring of ocular physiology using digital image analysis. *Cont Lens Anterior Eye* 2003;26:27–35.
- [344] Acera A, Rocha G, Vecino E, Lema I, Duran JA. Inflammatory markers in the tears of patients with ocular surface disease. *Ophthalmic Res* 2008;40:315–321.
- [345] Chotikavanich S, de Paiva CS, Li de Q, Chen JJ, Bian F, Farley WJ, et al. Production and activity of matrix metalloproteinase-9 on the ocular surface increase in dysfunctional tear syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:3203–3209.
- [346] Hadassah J, Bhuvaneshwari N, Rao U, Sehgal PK. Evaluation of succinylated collagen bandage lenses in corneal healing by the expression of matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) in tear fluid. *Ophthalmic Res* 2009;42:64–72.
- [347] Kaufman HE. The practical detection of mmp-9 diagnoses ocular surface disease and may help prevent its complications. *Cornea* 2013;32:211–216.
- [348] Tong L, Thumboo J, Tan YK, Wong TY, Albani S. The eye: a window of opportunity in rheumatoid arthritis? *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:552–560.
- [349] Meadows JF, Dionne K, Nichols KK. Differential profiling of t-cell cytokines as measured by protein microarray across dry eye subgroups. *Cornea* 2016;35:329–335.
- [350] Quah JH, Tong L, Barbier S. Patient acceptability of tear collection in the primary healthcare setting. *Optom Vis Sci* 2014;91:452–458.
- [351] Wei Y, Galaria-Rathod N, Epstein S, Asbell P. Tear cytokine profile as a noninvasive biomarker of inflammation for ocular surface diseases: standard operating procedures. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:8327–8336.
- [352] Le Guezennec X, Quah J, Tong L, Kim N. Human tear analysis with miniaturized multiplex cytokine assay on “wall-less” 96-well plate. *Mol Vis* 2015;21:1151–1161.
- [353] Benito MJ, Gonzalez-Garcia MJ, Teson M, Garcia N, Fernandez I, Calonge M, et al. Intra- and inter-day variation of cytokines and chemokines in tears of healthy subjects. *Exp Eye Res* 2014;120:43–49.
- [354] Malesinski R, Bakunowicz-Lazarczyk A, Wysocka J. The role of chemokines CCL3/MIP-1 alpha and CCL4/MIP-1 beta in pathogenesis of dry eye syndrome. *Klin Ocz* 2008;110:277–279.
- [355] Mrugacz M. CCL4/MIP-1beta levels in tear fluid and serum of patients with cystic fibrosis. *J Interferon Cytokine Res* 2010;30:509–512.
- [356] Yoon KC, Park CS, You IC, Choi HJ, Lee KH, Im SK, et al. Expression of CXCL9, -10, -11, and CXCR3 in the tear film and ocular surface of patients with dry eye syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:643–650.
- [357] Epstein SP, Galaria-Rathod N, Wei Y, Maguire MG, Asbell PA. HLA-DR expression as a biomarker of inflammation for multicenter clinical trials of ocular surface disease. *Exp Eye Res* 2013;111:95–104.
- [358] Baudouin C, Liang H, Riancho L, Ismail D, Deniaud M, Amrane M, et al. Correlation between the inflammatory marker HLA DR and signs and symptoms in moderate to severe dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:298–CO183.
- [359] Williams GP, Tomlins PJ, Denniston AK, Southworth HS, Sreekantham S, Curnow SJ, et al. Elevation of conjunctival epithelial CD45INTCD11b(+)/CD14(-) neutrophils in ocular Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:4578–4585.
- [360] Sanchez MA, Arriola-Villalobos P, Torralbo-Jimenez P, Giron N, de la Heras B, Herrero Vanrell R, et al. The effect of preservative-free HP-Guar on dry eye after phacoemulsification: a flow cytometric study. *Eye (Lond)* 2010;24:1331–1337.
- [361] Guyette N, Williams L, Tran MT, Than T, Bradley J, Kehinde L, et al. Comparison of low-abundance biomarker levels in capillary-collected nonstimulated tears and washout tears of aqueous-deficient and normal patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:3729–3737.
- [362] Mantopoulos D, Cruzat A, Hamrah P. In vivo imaging of corneal inflammation: new tools for clinical practice and research. *Semin Ophthalmol* 2010;25:178–185.
- [363] Mastropasqua L, Nubile M, Lanzini M, Carpineto P, Ciancaglini M, Pannellini T, et al. Epithelial dendritic cell distribution in normal and inflamed human cornea: in vivo confocal microscopy study. *Am J Ophthalmol* 2006;142:736–744.
- [364] Zhivov A, Stachs O, Kraak R, Stave J, Guthoff RF. In vivo confocal microscopy of the ocular surface. *Ocul Surf* 2006;4:81–93.
- [365] Villani E, Viola F, Sala R, Salvi M, Mapelli C, Curro N, et al. Corneal involvement in Graves' orbitopathy: an in vivo confocal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:4574–4578.
- [366] Wakamatsu TH, Okada N, Kojima T, Matsumoto Y, Ibrahim OM, Dogru M, et al. Evaluation of conjunctival inflammatory status by confocal scanning laser microscopy and conjunctival brush cytology in patients with atopic keratoconjunctivitis (AKC). *Mol Vis* 2009;15:1611–1619.
- [367] Villani E, Beretta S, De Capitani M, Galimberti D, Viola F, Ratiglia R. In vivo confocal microscopy of meibomian glands in Sjogren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:933–939.
- [368] Villani E, Galimberti D, Del Papa N, Nucci P, Ratiglia R. Inflammation in dry eye associated with rheumatoid arthritis: cytokine and in vivo confocal microscopy study. *Innate Immun* 2013;19:420–427.
- [369] Kheirkhah A, Rahimi Darabad R, Cruzat A, Hajrasouliha AR, Witkin D, Wong N, et al. Corneal epithelial immune dendritic cell alterations in subtypes of dry eye disease: a pilot in vivo confocal microscopic study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:7179–7185.
- [370] Villani E, Garoli E, Termine V, Pichi F, Ratiglia R, Nucci P. Corneal confocal microscopy in dry eye treated with corticosteroids. *Optom Vis Sci* 2015;92:e290–5.
- [371] Qazi Y, Kheirkhah A, Blackie C, Cruzat A, Trinidad M, Williams C, et al. In vivo detection of clinically non-apparent ocular surface inflammation in patients with meibomian gland dysfunction-associated refractory dry eye symptoms: a pilot study. *Eye (Lond)* 2015;29:1099–1110.
- [372] D'Souza S, Tong L. Practical issues concerning tear protein assays in dry eye. *Eye Vis* 2014:1.
- [373] Tong L, Zhou XY, Jylha A, Aapola U, Liu DN, Koh SK, et al. Quantitation of 47 human tear proteins using high resolution multiple reaction monitoring (HR-MRM) based-mass spectrometry. *J Proteomics* 2015;115:36–48.
- [374] Lam SM, Tong L, Duan X, Petznick A, Wenk MR, Shui G. Extensive characterization of human tear fluid collected using different techniques unravels the presence of novel lipid amphiphiles. *J Lipid Res* 2014;55:289–298.
- [375] Tong L, Petznick A. Correlation between tear matrix metalloproteinases and the Schirmer's test. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:1592.
- [376] Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf* 2017;15:575–628.
- [377] Novack GD, Asbell P, Barabino B, Bergamini MVW, Ciolino JB, Foulks GN, et al. TFOS DEWS II Clinical Trial Design Report. *Ocul Surf* 2017;15:629–649.
- [378] Korb DR, Greiner JV, Herman JP, Hebert E, Finnemore VM, Exford JM, et al. Lid-wiper epitheliopathy and dry-eye symptoms in contact lens wearers. *CLAO J* 2002;28:211–216.
- [379] Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II Pathophysiology Report. *Ocul Surf* 2017;15:438–510.
- [380] Knop N, Korb DR, Blackie CA, Knop E. The lid wiper contains goblet cells and goblet cell crypts for ocular surface lubrication during the blink. *Cornea* 2012;31:668–679.
- [381] Navascues-Cornago M, Maldonado-Codina C, Morgan PB. Mechanical sensitivity of the human conjunctiva. *Cornea* 2014;33:855–859.
- [382] Jones L, Varikooty J, Keir N, Soong F, Patel P. The evaluation of lid wiper epitheliopathy in contact lens wearers in a controlled low humidity environmental exposure chamber. *ARVO Meet Abstr* 2013;54:5475.
- [383] Morgan PB, Petropoulos IN, Read ML, Malik RA, Maldonado-Codina C. In vivo confocal microscopy of the lid margin area of contact lens wearers. *BCLA Conf* 2013. Manchester 2013.
- [384] Varikooty J, Srinivasan S, Subbaraman L, Woods CA, Fonn D, Simpson TL, et al. Variations in observable lid wiper epitheliopathy (LWE) staining patterns in wearers of silicone hydrogel lenses. *Contact Lens Anterior Eye* 2015;38:471–476.
- [385] Rubio EG. Evaluation of upper eye lid inner margin staining after using lubricating eye drops. *Contact Lens Anterior Eye* 2011;34(Supplement 1):S17.
- [386] Schmidt TA, Sullivan DA, Knop E, Richards SM, Knop N, Liu S, et al. Transcription, translation, and function of lubricin, a boundary lubricant, at the ocular surface. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:766–776.
- [387] Guillon M, Maissa C. Assessment of contact lens wearers' lid margins with lissamine green. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:6343–.
- [388] Shiraiishi A, Yamaguchi M, Ohashi Y. Prevalence of upper- and lower-lid-wiper epitheliopathy in contact lens wearers and non-wearers. *Eye Contact Lens* 2014.
- [389] Stahl UG, Delaveris A, Madigan M, Jalbert I. Dallos Award Winner Lid wiper epitheliopathy: exploring the links to comfort and osmolality in contact lens wear. *Cont Lens Anterior Eye* 2011;34:S18.
- [390] Korb DR, Herman JP, Greiner JV, Scaffidi RC, Finnemore VM, Exford JM, et al. Lid wiper epitheliopathy and dry eye symptoms. *Eye Contact Lens* 2005;31:2–8.
- [391] Rubio EG. Dry eye and upper lid margin staining. *Contact Lens Spectr* 2012;27:44–47.
- [392] Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, Yokoi N, Voon LW. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res* 2004;78:347–360.
- [393] Yokoi N, Yamada H, Mizukusa Y, Bron AJ, Tiffany JM, Kato T, et al. Rheology of tear film lipid layer spread in normal and aqueous tear-deficient dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:5319–5324.
- [394] Olsen T. Reflectometry of the precorneal film. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1985;63:432–438.
- [395] Goto E, Endo K, Suzuki A, Fujikura Y, Matsumoto Y, Tsubota K. Tear evaporation dynamics in normal subjects and subjects with obstructive meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:533–539.
- [396] Remeseiro B, Penas M, Barreira N, Mosquera A, Novo J, Garcia-Resua C. Automatic classification of the interfacial tear film lipid layer using colour texture analysis. *Comput Methods Programs Biomed* 2013;111:93–103.
- [397] Goto E, Tseng SC. Differentiation of lipid tear deficiency dry eye by kinetic analysis of tear interference images. *Arch Ophthalmol* 2003;121:173–180.
- [398] 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.

- [399] Licznarski TJ, Kasprzak HT, Kowalik W. Analysis of shearing interferograms of tear film using fast fourier transforms. *J Biomed Opt* 1998;3:32–37.
- [400] Szczesna DH, Iskander DR. Robust estimation of tear film surface quality in lateral shearing interferometry. *J Biomed Opt* 2009;14:064039.
- [401] Szczesna DH, Kasprzak HT. Numerical analysis of interferograms for evaluation of tear film build-up time. *Ophthalmic Physiol Opt* 2009;29:211–218.
- [402] Szczesna-Iskander DH, Iskander DR, Read SA, Alonso-Caneiro D. Noninvasive in vivo assessment of soft contact lens type on tear film surface quality. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:525–531.
- [403] Jester JV, Rife L, Nii D, Luttrull JK, Wilson L, Smith RE. In vivo biomicroscopy and photography of meibomian glands in a rabbit model of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982;22:660–667.
- [404] Robin JB, Jester JV, Nobe J, Nicolaides N, Smith RE. In vivo transillumination biomicroscopy and photography of meibomian gland dysfunction. A clinical study. *Ophthalmology* 1985;92:1423–1426.
- [405] Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, Petroll WM, Jester JV. Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis. *Cornea* 1991;10:277–285.
- [406] Mathers WD, Daley T, Verdick R. Video imaging of the meibomian gland. *Arch Ophthalmol* 1994;112:448–449.
- [407] Yokoi N, Komuro A, Yamada H, Maruyama K, Kinoshita S. A newly developed video-meibography system featuring a newly designed probe. *Jpn J Ophthalmol* 2007;51:53–56.
- [408] Arita R, Itoh K, Inoue K, Amano S. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology* 2008/05/03:911–915. ed2008.
- [409] Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Amano S. A newly developed noninvasive and mobile pen-shaped meibography system. *Cornea* 2012.
- [410] Pult H, Riede-Pult BH. Non-contact meibography: keep it simple but effective. *Cont Lens Anterior Eye* 2012;35:77–80.
- [411] Srinivasan S, Menzies K, Sorbara L, Jones L. Infrared imaging of meibomian gland structure using a novel keratograph. *Optom Vis Sci* 2012;89:788–794.
- [412] Nichols JJ, Berntsen DA, Mitchell GL, Nichols KK. An assessment of grading scales for meibography images. *Cornea* 2005;24:382–388.
- [413] Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1266–1270.
- [414] Mathers WD, Billborough M. Meibomian gland function and giant papillary conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1992;114:188–192.
- [415] Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, Kell H, Garcia CG, Felix C, 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.
- [416] Koh YW, Celik T, Lee HK, Petznick A, Tong L. Detection of meibomian glands and classification of meibography images. *J Biomed Opt* 2012;17:086008.
- [417] Pult H, Riede-Pult BH, Nichols JJ. Relation between upper and lower lids' meibomian gland morphology, tear film, and dry eye. *Optom Vis Sci* 2012;89:E310–E315.
- [418] Arita R, Suehiro J, Haraguchi T, Shirakawa R, Tokoro H, Amano S. Objective image analysis of the meibomian gland area. *Br J Ophthalmol* 2014;98:746–755.
- [419] Ban Y, Shimazaki-Den S, Tsubota K, Shimazaki J. Morphological evaluation of meibomian glands using noncontact infrared meibography. *Ocul Surf* 2013;11:47–53.
- [420] Arita R, Suehiro J, Haraguchi T, Maeda S, Maeda K, Tokoro H, et al. Topical diquafosol for patients with obstructive meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol* 2013;97:725–729.
- [421] Arita R, Morishige N, Shirakawa R, Sato Y, Amano S. Effects of eyelid warming devices on tear film parameters in normal subjects and patients with meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2015;13:321–330.
- [422] Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Fukuoka S, et al. Proposed diagnostic criteria for obstructive meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology* 2009;116:2058–63 e1.
- [423] Finis D, Ackermann P, Pischel N, Konig C, Hayajneh J, Borrelli M, et al. Evaluation of meibomian gland dysfunction and local distribution of meibomian gland atrophy by non-contact infrared meibography. *Curr Eye Res* 2015;40:982–989.
- [424] Lemp MA, Crews LA, Bron AJ, Foulks GN, Sullivan BD. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea* 2012;31:472–478.
- [425] Eom Y, Lee JS, Kang SY, Kim HM, Song JS. Correlation between quantitative measurements of tear film lipid layer thickness and meibomian gland loss in patients with obstructive meibomian gland dysfunction and normal controls. *Am J Ophthalmol* 2013;155:1104–10 e2.
- [426] Arita R, Morishige N, Koh S, Shirakawa R, Kawashima M, Sakimoto T, et al. Increased tear fluid production as a compensatory response to meibomian gland loss: a multicenter cross-sectional study. *Ophthalmology* 2015;122:925–933.
- [427] Pult H, Riede-Pult B. Comparison of subjective grading and objective assessment in meibography. *Cont Lens Anterior Eye* 2013;36:22–27.
- [428] Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Tomidokoro A, Amano S. Efficacy of diagnostic criteria for the differential diagnosis between obstructive meibomian gland dysfunction and aqueous deficiency dry eye. *Jpn J Ophthalmol* 2010;54:387–391.
- [429] Arita R, Itoh K, Inoue K, Kuchiba A, Yamaguchi T, Amano S. Contact lens wear is associated with decrease of meibomian glands. *Ophthalmology* 2009;116:379–384.
- [430] Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR. Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes. *Eye (Lond)* 1991;5(Pt 4):395–411.
- [431] Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, Petroll WM, Jester JV. Meibomian gland morphology and tear osmolarity: changes with Accutane therapy. *Cornea* 1991;10:286–290.
- [432] Blackie CA, Korb DR. The diurnal secretory characteristics of individual meibomian glands. *Cornea* 2010;29:34–38.
- [433] Shimazaki J, Goto E, Ono M, Shimmura S, Tsubota K. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjogren syndrome. *Ophthalmology* 1998;105:1485–1488.
- [434] Henriquez AS, Korb DR. Meibomian glands and contact lens wear. *Br J Ophthalmol* 1981;65:108–111.
- [435] Blackie CA, Korb DR. Recovery time of an optimally secreting meibomian gland. *Cornea* 2009;28:293–297.
- [436] Korb DR, Blackie CA. Meibomian gland diagnostic expressibility: correlation with dry eye symptoms and gland location. *Cornea* 2008;27:1142–1147.
- [437] Knop E, Knop N, Zhivov A, Kraak R, Korb DR, Blackie C, et al. The lid wiper and muco-cutaneous junction anatomy of the human eyelid margins: an in vivo confocal and histological study. *J Anat* 2011;218:449–461.
- [438] Knop E, Korb DR, Blackie CA, Knop N. The lid margin is an underestimated structure for preservation of ocular surface health and development of dry eye disease. *Dev Ophthalmol* 2010;45:108–122.
- [439] Randon M, Liang H, El Hamdaoui M, Tahiri R, Batellier L, Denoyer A, et al. In vivo confocal microscopy as a novel and reliable tool for the diagnosis of Demodex eyelid infestation. *Br J Ophthalmol* 2015;99:336–341.
- [440] Kojima T, Ishida R, Sato EA, Kawakita T, Ibrahim OM, Matsumoto Y, et al. In vivo evaluation of ocular demodicosis using laser scanning confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:565–569.
- [441] Randon M, Liang H, Abbas R, Michee S, Denoyer A, Baudouin C, et al. A new classification for meibomian gland diseases with in vivo confocal microscopy. *J Fr Ophtalmol* 2016;39:239–247.
- [442] Villani E, Ceresara G, Beretta S, Magnani F, Viola F, Ratiglia R. In vivo confocal microscopy of meibomian glands in contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:5215–5219.
- [443] Ban Y, Ogawa Y, Ibrahim OM, Tatematsu Y, Kamoi M, Uchino M, et al. Morphologic evaluation of meibomian glands in chronic graft-versus-host disease using in vivo laser confocal microscopy. *Mol Vis* 2011;17:2533–2543.
- [444] Ibrahim OM, Matsumoto Y, Dogru M, Adan ES, Wakamatsu TH, Shimazaki J, et al. In vivo confocal microscopy evaluation of meibomian gland dysfunction in atopic-keratoconjunctivitis patients. *Ophthalmology* 2012;119:1961–1968.
- [445] Agnifili L, Fasanella V, Costagliola C, Ciabattoni C, Mastropasqua R, Frezzotti P, et al. In vivo confocal microscopy of meibomian glands in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2013;97:343–349.
- [446] Villani E, Canton V, Magnani F, Viola F, Nucci P, Ratiglia R. The aging Meibomian gland: an in vivo confocal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:4735–4740.
- [447] Matsumoto Y, Shigeno Y, Sato EA, Ibrahim OM, Saiki M, Negishi K, et al. The evaluation of the treatment response in obstructive meibomian gland disease by in vivo laser confocal microscopy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:821–829.
- [448] Villani E, Garoli E, Canton V, Pichi F, Nucci P, Ratiglia R. Evaluation of a novel eyelid-warming device in meibomian gland dysfunction unresponsive to traditional warm compress treatment: an in vivo confocal study. *Int Ophthalmol* 2015;35:319–323.
- [449] Linton RG, Curnow DH, Riley WJ. The meibomian glands: an investigation into the secretion and some aspects of the physiology. *Br J Ophthalmol* 1961;45:718–723.
- [450] Knop N, Knop E. Meibomian glands. Part I: anatomy, embryology and histology of the Meibomian glands. *Ophthalmologie* 2009;106:872–883.
- [451] McMonnies CW. Incomplete blinking: exposure keratopathy, lid wiper epitheliopathy, dry eye, refractive surgery, and dry contact lenses. *Cont Lens Anterior Eye* 2007;30:37–51.
- [452] Cruz AA, Garcia DM, Pinto CT, Cechetti SP. Spontaneous eyeblink activity. *Ocul Surf* 2011;9:29–41.
- [453] Doane MG. Blinking and the mechanics of the lacrimal drainage system. *Ophthalmology* 1981;88:844–851.
- [454] Carney LG, Hill RM. The nature of normal blinking patterns. *Acta Ophthalmol* 1982;60:427–433.
- [455] Forst G. Structure of the tear film during the blinking process. *Ophthalmic Physiol Opt* 1987;7:81–83.
- [456] Nakamori K, Odawara M, Nakajima T, Mizutani T, Tsubota K. Blinking is controlled primarily by ocular surface conditions. *Am J Ophthalmol* 1997;124:24–30.
- [457] Rambold H, Sprenger A, Helmchen C. Effects of voluntary blinks on saccades, vergence eye movements, and saccade-vergence interactions in humans. *J Neurophysiol* 2002;88:1220–1233.
- [458] Varikooty J, Srinivasan S, Chan A, Subbaraman L, Woods CA, Simpson T, et al. Clinical manifestations of upper lid staining in adapted silicone hydrogel lens wearers.
- [459] Knop E, Knop N, Schirra F. Meibomian glands. Part II: physiology, characteristics, distribution and function of meibomian oil. *Ophthalmologie* 2009;106:884–892.
- [460] Craig JP, Wang MT, Kim D, Lee JM. Exploring the predisposition of the aias eye to development of dry eye. *Ocul Surf* 2016;14:385–392.
- [461] Abelson MB, Holly FJ. A tentative mechanism for inferior punctate keratopathy. *Am J Ophthalmol* 1977;83:866–869.
- [462] Doane MG. Interactions of eyelids and tears in corneal wetting and the dynamics of the normal human eyeblink. *Am J Ophthalmol* 1980;89:507–516.

- [463] Collins MJ, Iskander DR, Saunders A, Hook S, Anthony E, Gillon R. Blinking patterns and corneal staining. *Eye Contact Lens* 2006;32:287–293.
- [464] Doughty MJ. Consideration of three types of spontaneous eyeblink activity in normal humans: during reading and video display terminal use, in primary gaze, and while in conversation. *Optom Vis Sci* 2001;78:712–725.
- [465] King DC, Michels KM. Muscular tension and the human blink rate. *J Exp Psychol* 1957;53:113–116.
- [466] Zaman ML, Doughty MJ, Button NF. The exposed ocular surface and its relationship to spontaneous eyeblink rate in elderly caucasians. *Exp Eye Res* 1998;67:681–686.
- [467] Sun WS, Baker RS, Chuks JC, Rouholiman BR, Hasan SA, Gaza W, et al. Age-related changes in human blinks. Passive and active changes in eyelid kinematics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:92–99.
- [468] Blackie CA, Korb DR. A novel lid seal evaluation: the Korb-Blackie light test. *Eye Contact Lens* 2015;41:98–100.
- [469] Tsubota K, Hata S, Okusawa Y, Egami F, Ohtsuki T, Nakamori K. Quantitative videographic analysis of blinking in normal subjects and patients with dry eye. *Arch Ophthalmol* 1996;114:715–720.
- [470] Karson CN, Burns RS, LeWitt PA, Foster NL, Newman RP. Blink rates and disorders of movement. *Neurology* 1984;34:677–678.
- [471] Tsubota K, Nakamori K. Dry eyes and video display terminals. *N Engl J Med* 1993;328:584.
- [472] Pult H, Murphy P, Riede-Pult BH. Velocity of upper lid in spontaneous complete blinks and dry eye. *BCLA Conf* 2014. Birmingham.
- [473] Pult H. What actually happens to your contact lens when you blink. *BCLA Conf* 2015. Liverpool.
- [474] Pult H, Korb DR, Murphy PJ, Riede-Pult BH, Blackie C. A new model of central lid margin apposition and tear film mixing in spontaneous blinking. *Contact Lens Anterior Eye* 2015;38:173–180.
- [475] Norn MS. Conjunctival sensitivity in normal eyes. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1973;51:58–66.
- [476] Norn MS. Conjunctival sensitivity in pathological cases, with simultaneous measurement of corneal and lid margin sensitivity. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1975;53:450–457.
- [477] McGowan DP, Lawrenson JG, Ruskell GL. Touch sensitivity of the eyelid margin and palpebral conjunctiva. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994;72:57–60.
- [478] Golebiowski B, Chim K, So J, Jalbert I. Lid margins: sensitivity, staining, meibomian gland dysfunction, and symptoms. *Optom Vis Sci* 2012;89:1443–1449.
- [479] Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, Amano S, Paugh JR, Pearce EI, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:2006–2049.
- [480] Woods CADK, Jones L, Fonn D. Patient use of smartphones to communicate subjective data in clinical trials. *Optom Vis Sci* 2011;88:290–294.
- [481] Lienert JP, Tarko L, Uchino M, Christen WG, Schaumberg DA. Long-term Natural History of Dry Eye Disease from the Patient's Perspective. *Ophthalmology* 2016;123:425–433.
- [482] Geerling G, Tauber J, Baudouin C, Goto E, Matsumoto Y, O'Brien T, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:2050–2064.
- [483] Efron N, Brennan NA, Morgan PB, Wilson T. Lid wiper epitheliopathy. *Prog Retin Eye Res* 2016;53:140–174.
- [484] Walker PM, Lane KJ, Ousler 3rd GW, Abelson MB. Diurnal variation of visual function and the signs and symptoms of dry eye. *Cornea* 2010;29:607–612.
- [485] Doughty MJ, Fonn D, Richter D, Simpson T, Caffery B, Gordon K. A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practices across Canada. *Optom Vis Sci* 1997;74:624–631.
- [486] Voulgarelis M, Skopouli FN. Clinical, immunologic, and molecular factors predicting lymphoma development in Sjogren's syndrome patients. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;32:265–274.
- [487] Bonini S. Atopic keratoconjunctivitis. *Allergy* 2004;59(Suppl 78):71–73.
- [488] Kubicka-Trzaska A, Romanowska-Dixon B. Dry eye syndrome and allergic conjunctivitis—epidemics of XXI century—diagnostic problems and management. *Przegląd Lek* 2009;66:967–971.
- [489] Akil H, Celik F, Ulas F, Kara IS. Dry Eye Syndrome and Allergic Conjunctivitis in the Pediatric Population. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2015;22:467–471.
- [490] Bousquet J, Schunemann HJ, Fonseca J, Samolinski B, Bachert C, Canonica GW, et al. MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): the new generation guideline implementation. *Allergy* 2015;70:1372–1392.
- [491] Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;152:S1–S43.
- [492] Bonini M, Gramiccioni C, Fioretti D, Ruckert B, Rinaldi M, Akdis C, et al. Asthma, allergy and the Olympics: a 12-year survey in elite athletes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15:184–192.
- [493] Welch D, Ousler 3rd GW, Nally LA, Abelson MB, Wilcox KA. Ocular drying associated with oral antihistamines (loratadine) in the normal population—an evaluation of exaggerated dose effect. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:1051–1055.
- [494] Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C, Efron N, Hirayama M, Horwath-Winter J, et al. TFOS DEWS II Iatrogenic Report. *Ocul Surf* 2017;15:511–538.
- [495] Bielory L. Ocular toxicity of systemic asthma and allergy treatments. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006;6:299–305.
- [496] Friedman T, Friedman Z, Neumann E. Giant papillary conjunctivitis following cataract extraction. *Ann Ophthalmol* 1984;16:50–52.
- [497] Chen JJ, Applebaum DS, Sun GS, Pflugfelder SC. Atopic keratoconjunctivitis: A review. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:569–575.
- [498] Cornish KS, Gregory ME, Ramaesh K. Systemic cyclosporin A in severe atopic keratoconjunctivitis. *Eur J Ophthalmol* 2010;20:844–851.
- [499] Akpek EK, Dart JK, Watson S, Christen W, Dursun D, Yoo S, et al. A randomized trial of topical cyclosporin 0.05% in topical steroid-resistant atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 2004;111:476–482.
- [500] Akova YA, Rodriguez A, Foster CS. Atopic keratoconjunctivitis. *Ocular Immunol Inflamm* 1994;2:125–144.
- [501] Onguchi T, Dogru M, Okada N, Kato NA, Tanaka M, Takano Y, et al. The impact of the onset time of atopic keratoconjunctivitis on the tear function and ocular surface findings. *Am J Ophthalmol* 2006;141:569–571.
- [502] Dogru M, Katakami C, Nakagawa N, Tetsumoto K, Yamamoto M. Impression cytology in atopic dermatitis. *Ophthalmology* 1998;105:1478–1484.
- [503] Power WJ, Tugal-Tutkun I, Foster CS. Long-term follow-up of patients with atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1998;105:637–642.
- [504] Guglielmetti S, Dart JK, Calder V. Atopic keratoconjunctivitis and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:478–485.
- [505] Bielory B, Bielory L. Atopic dermatitis and keratoconjunctivitis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2010;30:323–336.
- [506] Villani E, Strologo MD, Pichi F, Luccarelli SV, De Cilla S, Serafino M, et al. Dry Eye in Vernal Keratoconjunctivitis: A Cross-Sectional Comparative Study. *Medicine* 2015;94:e1648.
- [507] Vichyanond P, Pacharn P, Pleyer U, Leonardi A. Vernal keratoconjunctivitis: a severe allergic eye disease with remodeling changes. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:314–322.
- [508] Bonini S, Coassin M, Aronni S, Lambiase A. Vernal keratoconjunctivitis. *Eye (Lond)* 2004;18:345–351.
- [509] Lee SW, Lee SC, Jin KH. Conjunctival Inclusion Cysts in Long-standing Chronic Vernal Keratoconjunctivitis. *Korean J Ophthalmol* 2007;21:251–254.
- [510] Leonardi A, Piliago F, Castegnaro A, Lazzarini D, La Gloria Valerio A, Mattana P, et al. Allergic conjunctivitis: a cross-sectional study. *Clin Exp Allergy* 2015;45:1118–1125.
- [511] Maranhao AG, Soares CC, Albuquerque MC, Santos N. Molecular epidemiology of adenovirus conjunctivitis in Rio de Janeiro, Brazil, between 2004 and 2007. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2009;51:227–229.
- [512] Lynch 3rd JP, Fishbein M, Echavarría M. Adenovirus. *Seminars Respir Crit Care Med* 2011;32:494–511.
- [513] Alfonso SA, Fawley JD, Alexa Lu X. Conjunctivitis. *Prim Care* 2015;42:325–345.
- [514] Sheppard JD, Wertheimer ML, Scoper SV. Modalities to decrease stromal herpes simplex keratitis reactivation rates. *Arch Ophthalmol* 2009;127:852–856.
- [515] Yawn BP, Wollan PC, St Sauver JL, Butterfield LC. Herpes zoster eye complications: rates and trends. *Mayo Clin Proc* 2013;88:562–570.
- [516] Henle G, Henle W, Clifford P, Diehl V, Kafuko GW, Kirya BG, et al. Antibodies to Epstein-Barr virus in Burkitt's lymphoma and control groups. *J Natl Cancer Inst* 1969;43:1147–1157.
- [517] Wong KW, D'Amico DJ, Hedges 3rd TR, Soong HK, Schooley RT, Kenyon KR. Ocular involvement associated with chronic Epstein-Barr virus disease. *Arch Ophthalmol* 1987;105:788–792.
- [518] Matoba AY. Ocular disease associated with Epstein-Barr virus infection. *Surv Ophthalmol* 1990;35:145–150.
- [519] Sambursky R, Trattler W, Tauber S, Starr C, Friedberg M, Boland T, et al. Sensitivity and specificity of the AdenoPlus test for diagnosing adenoviral conjunctivitis. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:17–22.
- [520] Orden Martinez B, Martinez Ruiz R, Millan Perez R. Bacterial conjunctivitis: most prevalent pathogens and their antibiotic sensitivity. *An Pediatr (Barc)* 2004;61:32–36.
- [521] Sugita G, Hotomi M, Sugita R, Kono M, Togawa A, Yamauchi K, et al. Genetic characteristics of Haemophilus influenzae and Streptococcus pneumoniae isolated from children with conjunctivitis-otitis media syndrome. *J Infect Chemother* 2014;20:493–497.
- [522] Pflugfelder SC, Karpecki PM, Perez VL. Treatment of blepharitis: recent clinical trials. *Ocul Surf* 2014;12:273–284.
- [523] Panel ACEDP. Blepharitis PPP. *Am Acad Ophthalmol* 2013.
- [524] McCulley JP, Dougherty JM, Deneau DG. Classification of chronic blepharitis. *Ophthalmology* 1982;89:1173–1180.
- [525] Baum J. Clinical manifestations of dry eye states. *Trans Ophthalmol Soc U. K* 1985;104(Pt 4):415–423.
- [526] Post CF, Juhlin E. Demodex Folliculorum and Blepharitis. *Arch Dermatol* 1963;88:298–302.
- [527] Hom MM, Mastrota KM, Schachter SE. Demodex. *Optom Vis Sci* 2013;90:e198–205.
- [528] Liu J, Sheha H, Tseng SC. Pathogenic role of Demodex mites in blepharitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:505–510.
- [529] Kamoun B, Fourati M, Feki J, Mlik M, Karray F, Trigui A, et al. Blepharitis due to Demodex: myth or reality? *J Fr Ophtalmol* 1999;22:525–527.
- [530] Gutgesell VJ, Stern GA, Hood CI. Histopathology of meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol* 1982;94:383–387.
- [531] Arrua M, Samudio M, Farina N, Cibils D, Laspina F, Sanabria R, et al. Comparative study of the efficacy of different treatment options in patients with chronic blepharitis. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2015;90:112–118.
- [532] Thode AR, Latkany RA. Current and Emerging Therapeutic Strategies for the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction (MGD). *Drugs* 2015;75:1177–1185.

- [533] Jalbert I, Rejab S. Increased numbers of Demodex in contact lens wearers. *Optom Vis Sci* 2015;92:671–678.
- [534] Norn MS. Incidence of Demodex Folliculorum on skin of lids and nose. *Acta Ophthalmol* 1982;60:575–583.
- [535] Liang LY, Ding XH, Tseng SCG. High Prevalence of Demodex brevis Infestation in Chalazia. *Am J Ophthalmol* 2014;157:342–348.
- [536] Wolf R, Ophir J, Avigad J, Lengy J, Krakowski A. The hair follicle mites (Demodex spp.). Could they be vectors of pathogenic microorganisms? *Acta Derm Venereol* 1988;68:535–537.
- [537] Bevins CL, Liu FT. Rosacea: skin innate immunity gone awry? *Nat Med* 2007;13:904–906.
- [538] Gao YY, Di Pascuale MA, Elizondo A, Tseng SC. Clinical treatment of ocular demodocosis by lid scrub with tea tree oil. *Cornea* 2007;26:136–143.
- [539] Kheirkhah A, Casas V, Li W, Raju VK, Tseng SC. Corneal manifestations of ocular demodex infestation. *Am J Ophthalmol* 2007;143:743–749.
- [540] Murube J. Demodex hominis. *Ocul Surf* 2015.
- [541] Mastrotta KM. Method to identify Demodex in the eyelash follicle without epilation. *Optom Vis Sci* 2013;90. e172–4.
- [542] Krasny J, Hrubá D, Netuková M. The role of Chlamydia pneumoniae in the etiology of keratoconjunctivitis sicca (KCS). *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2014;8:216–222.
- [543] Blodi BA, Byrne KA, Tabbara KF. Goblet cell population among patients with inactive trachoma. *Int Ophthalmol* 1988;12:41–45.
- [544] Kim BY, Riaz KM, Bakhtiari P, Chan CC, Welder JD, Holland EJ, et al. Medically reversible limbal stem cell disease: clinical features and management strategies. *Ophthalmology* 2014;121:2053–2058.
- [545] Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol* 2002;86:418–423.
- [546] Dua HS, Watson NJ, Mather RM, Forrester JV. Corneal epithelial cell migration in humans: 'hurricane and blizzard keratopathy'. *Eye (Lond)* 1993;7(Pt 1):53–58.
- [547] Nelson JD. Superior limbic keratoconjunctivitis (SLK). *Eye (Lond)* 1989;3(Pt 2):180–189.
- [548] Culbertson WW, Tseng SC. Corneal disorders in floppy eyelid syndrome. *Cornea* 1994;13:33–42.
- [549] Di Pascuale MA, Espana EM, Kawakita T, Tseng SC. Clinical characteristics of conjunctivochalasis with or without aqueous tear deficiency. *Br J Ophthalmol* 2004;88:388–392.
- [550] Murube J. Characteristics and etiology of conjunctivochalasis: historical perspective. *Ocul Surf* 2005;3:7–14.
- [551] Saw VP, Dart JK. Ocular mucous membrane pemphigoid: diagnosis and management strategies. *Ocul Surf* 2008;6:128–142.
- [552] Sobolewska B, Deuter C, Zierhut M. Current medical treatment of ocular mucous membrane pemphigoid. *Ocul Surf* 2013;11:259–266.
- [553] Kohanim S, Palioura S, Saeed HN, Akpek EK, Amescua G, Basu S, et al. Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis—A Comprehensive Review and Guide to Therapy. I. Systemic Disease. *Ocul Surf* 2016;14:2–19.
- [554] Zaidman GW, Geeraets R, Paylor RR, Ferry AP. The histopathology of filamentary keratitis. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1178–1181.
- [555] Albiez J, Sanfilippo P, Troutbeck R, Lenton LM. Management of filamentary keratitis associated with aqueous-deficient dry eye. *Optom Vis Sci* 2003;80:420–430.
- [556] Schwartz GS, Harrison AR, Holland EJ. Etiology of immune stromal (interstitial) keratitis. *Cornea* 1998;17:278–281.
- [557] Heigle TJ, Pflugfelder SC. Aqueous tear production in patients with neurotrophic keratitis. *Cornea* 1996;15:135–138.
- [558] Goins KM. New insights into the diagnosis and treatment of neurotrophic keratopathy. *Ocul Surf* 2005;3:96–110.
- [559] Siu GD, Young AL, Jhanji V. Alternatives to corneal transplantation for the management of bullous keratopathy. *Curr Opin Ophthalmol* 2014;25:347–352.
- [560] Henrich CF, Ramulu PY, Akpek EK. Association of dry eye and inflammatory systemic diseases in a tertiary care-based sample. *Cornea* 2014;33:819–825.
- [561] Kruszka P, O'Brian RJ. Diagnosis and management of Sjogren syndrome. *Am Fam Physician* 2009;79:465–470.
- [562] Baldini C, Pepe P, Luciano N, Ferro F, Talarico R, Grossi S, et al.
- [563] von Thun Und Hohenstein-Blaul N, Funke S, Grus FH. Tears as a source of biomarkers for ocular and systemic diseases. *Exp Eye Res* 2013;117:126–137.
- [564] Willcox MD, Zhao Z, Naduvilath T, Lazon de la Jara P. Cytokine changes in tears and relationship to contact lens discomfort. *Mol Vis* 2015;21:293–305.
- [565] Laguna M, Holgado M, Hernandez AL, Santamaria B, Lavin A, Soria J, et al. Antigen-Antibody Affinity for Dry Eye Biomarkers by Label Free Biosensing. Comparison with the ELISA Technique. *Sensors (Basel)* 2015;15:19819–19829.
- [566] Macri A, Scanarotti C, Bassi AM, Giuffrida S, Sangalli G, Traverso CE, et al. Evaluation of oxidative stress levels in the conjunctival epithelium of patients with or without dry eye, and dry eye patients treated with preservative-free hyaluronic acid 0.15 % and vitamin B12 eye drops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253:425–430.
- [567] Braun RJ, Gewecke NR, Begley CG, King-Smith PE, Siddique JI. A model for tear film thinning with osmolarity and fluorescein. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:1133–1142.
- [568] Varikooty J, Keir N, Simpson T. Estimating tear film spread and stability through tear hydrodynamics. *Optom Vis Sci* 2012;89:E1119–E1124.
- [569] A clinical prediction rule for lymphoma development in primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 2012;39:804–808.
- [570] Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:475–487.
- [571] Matossian C, Micucci J. Characterization of the serological biomarkers associated with Sjogren's syndrome in patients with recalcitrant dry eye disease. *Clin Ophthalmol* 2016;10:1329–1334.
- [572] Aakre BM, Doughty MJ. Are there differences between 'visual symptoms' and specific ocular symptoms associated with video display terminal (VDT) use? *Cont Lens Anterior Eye* 2007;30:174–182.
- [573] Blehm C, Vishnu S, Khattak A, Mitra S, Yee RW. Computer vision syndrome: a review. *Surv Ophthalmol* 2005;50:253–262.
- [574] Chu C, Rosenfield M, Portello JK, Benzoni JA, Collier JD. A comparison of symptoms after viewing text on a computer screen and hardcopy. *Ophthalmic Physiol Opt* 2011;31:29–32.
- [575] Chu CA, Rosenfield M, Portello JK. Blink patterns: reading from a computer screen versus hard copy. *Optom Vis Sci* 2014;91:297–302.
- [576] Balasubramaniam SC, Raja H, Nau CB, Shen JF, Schornack MM. Ocular Graft-Versus-Host Disease: A Review. *Eye Contact Lens* 2015;41:256–261.
- [577] Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet (Lond)* 2009;373:1550–1561.
- [578] Hessen M, Akpek EK. Ocular graft-versus-host disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:540–547.
- [579] Lin X, Cavanagh HD. Ocular manifestations of graft-versus-host disease: 10 years' experience. *Clin Ophthalmol* 2015;9:1209–1213.
- [580] Papas EB, Ciolino JB, Jacobs D, Miller WL, Pult H, Sahin A, et al. The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: report of the management and therapy subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54. Tfos183–203.
- [581] Ayaki M, Kawashima M, Negishi K, Tsubota K. High prevalence of sleep and mood disorders in dry eye patients: survey of 1,000 eye clinic visitors. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:889–894.
- [582] Szakats I, Sebestyen M, Nemeth J, Birkas E, Purebl G. The Role of Health Anxiety and Depressive Symptoms in Dry Eye Disease. *Curr Eye Res* 2015;1–6.
- [583] Labbe A, Wang YX, Jie Y, Baudouin C, Jonas JB, Xu L. Dry eye disease, dry eye symptoms and depression: the Beijing Eye Study. *Br J Ophthalmol* 2013;97:1399–1403.
- [584] Hallak JA, Tibrewal S, Jain S. Depressive Symptoms in Patients With Dry Eye Disease: A Case-Control Study Using the Beck Depression Inventory. *Cornea* 2015;34:1545–1550.
- [585] Na KS, Han K, Park YG, Na C, Joo CK. Depression, Stress, Quality of Life, and Dry Eye Disease in Korean Women: A Population-Based Study. *Cornea* 2015;34:733–738.
- [586] van der Vaart R, Weaver MA, Lefebvre C, Davis RM. The association between dry eye disease and depression and anxiety in a large population-based study. *Am J Ophthalmol* 2015;159:470–474.
- [587] Galor A, Covington D, Levitt AE, McManus KT, Seiden B, Felix ER, et al. Neuropathic Ocular Pain due to Dry Eye Is Associated With Multiple Comorbid Chronic Pain Syndromes. *J Pain* 2016;17:310–318.
- [588] Galor A, Feuer W, Lee DJ, Florez H, Faler AL, Zann KL, et al. Depression, post-traumatic stress disorder, and dry eye syndrome: a study utilizing the national United States Veterans Affairs administrative database. *Am J Ophthalmol* 2012;154. 340–6 e2.
- [589] Vickers ER, Cousins MJ. Neuropathic orofacial pain. Part 2-Diagnostic procedures, treatment guidelines and case reports. *Aust Endod J* 2000;26:53–63.
- [590] Morreale M, Marchione P, Giacomini P, Pontecorvo S, Marianetti M, Vento C, et al. Neurological involvement in primary Sjogren syndrome: a focus on central nervous system. *PLoS One* 2014;9:e84605.
- [591] Epstein LC, Masse G, Harmatz JS, Scott TM, Papas AS, Greenblatt DJ. Characterization of cognitive dysfunction in Sjogren's syndrome patients. *Clin Rheumatol* 2014;33:511–521.
- [592] Strömbeck B, Ekdahl C, Manthorpe R, Wikström I, Jacobsson L. Health-related quality of life in primary Sjögren's syndrome, rheumatoid arthritis and fibromyalgia compared to normal population data using SF-36. *Scand J Rheumatol* 2000;29:20–28.
- [593] Shaheen BS, Bakir M, Jain S. Corneal nerves in health and disease. *Surv Ophthalmol* 2014;59:263–285.

DR





Contents lists available at ScienceDirect

## The Ocular Surface

journal homepage: [www.theocularsurface.com](http://www.theocularsurface.com)

## TFOS DEWS II 干眼病管理与治疗报告



Lyndon Jones, FCOptom, PhD <sup>a, 1, \*</sup>, Laura E. Downie, BOptom, PhD <sup>b</sup>, Donald Korb, OD <sup>c</sup>,  
 Jose M. Benitez-del-Castillo, MD, PhD <sup>d</sup>, Reza Dana, MD <sup>e</sup>, Sophie X. Deng, MD, PhD <sup>f</sup>,  
 Pham N. Dong, MD <sup>g</sup>, Gerd Geerling, MD, FEBO <sup>h</sup>, Richard Yudi Hida, MD <sup>i</sup>, Yang Liu, MD <sup>j</sup>,  
 Kyoung Yul Seo, MD, PhD <sup>k</sup>, Joseph Tauber, MD <sup>l</sup>, Tais H. Wakamatsu, MD, PhD <sup>m</sup>,  
 Jianjiang Xu, MD, PhD <sup>n</sup>, James S. Wolffsohn, FCOptom, PhD <sup>o</sup>,  
 Jennifer P. Craig, MCOptom, PhD <sup>p</sup>

<sup>a</sup> Centre for Contact Lens Research, School of Optometry and Vision Science, University of Waterloo, Waterloo, Canada

<sup>b</sup> Department of Optometry and Vision Sciences, University of Melbourne, Parkville, Victoria, Australia

<sup>c</sup> Korb & Associates, Boston, MA, USA

<sup>d</sup> Department of Ophthalmology, University of Complutense, Madrid, Spain

<sup>e</sup> Department of Ophthalmology, Harvard Medical School, Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Boston, MA, USA

<sup>f</sup> Stein Eye Institute, UCLA, Los Angeles, CA, USA

<sup>g</sup> Department of Corneal and External Disease, Vietnam National Institute of Ophthalmology, Hanoi, Viet Nam

<sup>h</sup> Department of Ophthalmology, University Hospital Duesseldorf, Germany

<sup>i</sup> Department of Ophthalmology, Santa Casa de Sao Paulo, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

<sup>j</sup> Schepens Eye Research Institute, Massachusetts Eye & Ear, Boston, MA, USA

<sup>k</sup> Department of Ophthalmology, Yonsei University Medical College, Seoul, South Korea

<sup>l</sup> Tauber Eye Center, Kansas City, MO, USA

<sup>m</sup> Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Paulista School of Medicine, S-ao Paulo Hospital, Federal University of S-ao Paulo, S-ao Paulo, Brazil

<sup>n</sup> Department of Ophthalmology and Visual Science, Eye, and ENT Hospital, Shanghai Medical College, Fudan University, China

<sup>o</sup> Ophthalmic Research Group, Aston University, Birmingham, UK

<sup>p</sup> Department of Ophthalmology, New Zealand National Eye Centre, The University of Auckland, Auckland, New Zealand

## ARTICLE INFO

## 摘要

## Article history:

2017年5月2日投稿

2017年5月3日接收

## 关键词:

干眼病

干眼病专家共识

管理

TFOS DEWS II

治疗

干眼病管理和治疗小组委员会的成员对目前的干眼病治疗方案和管理方案进行了循证回顾。管理方案的选择包括治疗针对泪液分泌不足和眼睑异常的治疗方法,以及抗炎药物、手术方法、膳食调节、环境因素调整和辅助药物治疗。经过广泛的系统回顾,笔者发现,目前许多用于治疗干眼病的疗法缺乏必要的1级证据来支持其疗效,这往往归因于试验研究缺乏适当的盲法掩蔽、随机性或对照组设置,还归因于其中某些案例存在的选择偏倚或样本量不足。根据现有的研究证据,笔者提出了分阶段的治疗原则,强调根据疾病的严重程度来分步实施各种慢病管理和治疗方案。虽然该方案表明,水液缺乏型和蒸发过强型干眼病的分型对于选择最合适的治疗方案很重要,但由于现有的证据有限,如何预测某种特定的治疗方法对两种不同干眼病亚型的疗效成为挑战。人们需要进一步的研究证据来启用和/或继续使用许多当前干眼病的治疗方法,确定适当的治疗时机,并帮助人们了解干眼病亚型治疗的特异性。

© 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

\* Corresponding author.

E-mail address: [lwjones@uwaterloo.ca](mailto:lwjones@uwaterloo.ca) (L. Jones).

<sup>1</sup> Subcommittee Chair

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.006>

1542-0124/© 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

DR

### 1 引言

本章节主要总结了干眼病(DED)的管理和治疗方法。TFOS 干眼病管理和治疗专家组的目标是通过对相关文献的循证研究,回顾目前适用的干眼病治疗方法,并提出临床应用的建设性方案。本文参考文献中有关证据支持水平的衡量是符合美国眼科学会修订版首选操作指南(表 1)的。

专家组最大限度地参考已发表的同行评议的文献全文而非文献摘要,并在此基础上总结出干眼病管理方案的建议。但是,由于某些新兴的治疗方案尚存争议,我们在得到更进一步的循证研究结果之前并没有采纳这些文献的论点。所有小组委员会成员对本报告进行了回顾,整个 TFOS DEWS II(国际泪膜和眼表协会干眼病专家共识第二版)的所有分章节专家团队也给出了建设性的批评意见。此后,小组委员会成员对注释、建议的修订进行了讨论并在协商定稿后一并整合,完成此报告的最后修订。

人们对于干眼病的致病风险因素、病因学和病理生理学的认知在不断地更新,随之而来的是治疗策略的不断革新。尤其是在 TFOS DEWS(国际泪膜和眼表协会干眼病专家共识第一版)出版之后 [1],人们对于干眼病的管理和治疗方面也取得了长足的进步,其中较重要的一个方面就是认识到睑板腺功能障碍在干眼病的症状和病征中的重要作用 [2]。

本专家共识报告的其他章节详尽的阐述了干眼病的分类[3],需要注意的是,干眼病的诊断分类对后续的管理和治疗发挥着至关重要的影响和作用。目前普遍认为,绝大多数有眼表疾病症状的患者同时伴有不同程度的睑板腺功能异常(导致蒸发过强型干眼病)和泪液分泌不足(导致水液缺乏型干眼病)的合并症状,而非仅有任意一种的独立症状。据估计,这两大类型干眼病实际上有 30%-70%为混合型而非孤立存在,但这一结论是临床医生根据临床判断得出的。有研究指出,干眼病患者中罹患蒸发过强型干眼病的数量大约是水液缺乏型干眼病的三倍多,而且超过 30%的患者同时患有这两种类型的干眼病[4]。

无论这些数据的准确性如何,全世界的眼科医生必须充分认识到干眼病的全方位治疗的必要性,必须把患者的症状、睑板腺的生理状况、泪膜脂质的质与量、睑板腺的开口是否通畅以及泪液的生成、减少和缺失[5-9]纳入到干眼病治疗的评判标准中去。如果只是眼表疾病两大类型(蒸发过强型干眼病和水液缺乏型干眼病)中的一类得到治疗(而另一类被忽视),患者仍然可能会继续饱受病痛折磨并且对治疗方案产生不满。因此,初次诊断的精确性至关重要,在做出治疗方案之前,必须

要对干眼病背后隐藏的主要病因进行深入探查。该方面更多的信息请参阅 TFOS DEWS II 中诊断方法学章节内容 [10]。

### 2 泪液分泌不足的治疗

过去,干眼病通常被认为很大程度上是因为泪液分泌不足造成的,因此,常用泪液替代物如人工泪液或用泪道栓等方法来减少泪液排除,近年来还出现了包括刺激泪液分泌在内的治疗干眼病的新方法。

#### 2.1 泪液替代疗法

临床上传统认为使用眼表润滑剂进行泪液替代治疗是治疗干眼病的最主要方法,由此出现了大量的眼表局部制剂,如非处方类的“人工泪液”,正如其名,人们试图用这类药物来替代和/或补充在发病过程中受损的天然泪膜。然而,这类产品对于干眼病来说只是治标不治本,而且其缓解干眼病的机制尚不明确。

##### 2.1.1 人工泪液替代品

市面上有各种各样种类繁多的泪液替代类产品,旨在替代或补充泪膜的某一层或多层。目前已有其他文献专门分析和总结这类眼表润滑剂的各种成分[11-15]。

虽然眼表润滑剂存在一些副作用,最常见的如造成暂时的视物模糊、不同程度的眼表不适感以及异物感,但其安全性仍然得到广泛认可[16]。然而,能够证明不同种类的人工泪液对于干眼病治疗效果优劣性的随机对照试验少之又少[17]。最近,一项 Cochrane 系统综述涵盖了 43 次随机对照试验,通过比较使用人工泪液组与空白对照组或安慰剂组的疗效,重新评估了非处方类外用泪液替代产品在治疗干眼病方面的效用。该评估的主要参照标准是患者治疗后的主诉症状。最终结果显示,尽管人工泪液在治疗干眼病中可能表现出一定作用,但由于对比各种泪液替代产品的疗效试验证据水平整体不高,未来在这个领域的科学验证还有很长的路要走。为了能够对这类产品的有效性下定论,我们仍然需要继续加强针对各类人工泪液配方产品进行独立的有效性验证研究。

##### 2.1.1.1 水样人工泪液

虽然各种眼表润滑剂在渗透压、粘度和 pH 值等方面不大相同,但是绝大多数的产品还是具有类似的主要成分。眼表润滑剂的最主要成分都是水液成分。为了增强滴眼液的润滑效果和和眼表停留的时间,最常见的做法是在滴眼液中加入各类粘度增强剂。

表 1 研究证据的分级法。

临床研究	
1 级	证据从一个妥善开展的、精心设计的、随机、对照试验获得;或从统计方法严格的精心设计的不随机对照试验中获得
2 级	证据从以下情况之一获得:精心设计的有对照组的非随机试验;精心设计的队列或病例对照分析研究(优选来自一个或多个中心的数据);精心设计的统计方法较为严谨的研究
3 级	证据从以下情况之一获得:描述性研究、病例报告、专家委员会报告、专家意见
基础科研	
1 级	研究满足以下所有条件:证明了一个假说、严格的设置了对照组以及文章发表在高影响因子期刊上
2 级	初步的,或有一定局限性的已发表的研究
3 级	会议摘要或未发表的演示文稿

### 2.1.1.1.1 粘度增强剂

人工泪液中的粘度增强剂主要包括卡波姆 940(聚丙烯酸)、羧甲基纤维素(CMC)、葡萄糖酸酐、透明质酸(HA)、HP-guar、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯酮(PVP)和聚乙二醇。

一系列的研究表明,粘度增强剂有利于维持干眼病患者的眼表健康环境。其主要作用机制包括增加泪膜厚度、防止眼表干燥、延长药剂在眼表的作用时间、保护眼表、维持角膜的生理厚度、提高杯状细胞密度以及减轻干眼病症状等[18,19]。尽管市面上有来自各个不同的产地的大量配方和产品,但是它们的有效性并没有显著性差别[16,20]。然而,滴眼液的粘度会对药物的使用范围产生影响。粘度高的滴眼液在眼表的作用时间长,但同时它们也会影响患者视觉清晰度并在眼睑和睫毛产生一些碎屑,导致患者对该药物的耐受性和依从性降低。一般建议在夜间睡眠时间使用粘度高的滴眼液,而在白天时使用粘度低的滴眼液。

#### 2.1.1.1.1.1 羧甲基纤维素(CMC)

CMC 是羧甲基家族的纤维素衍生物,它是由植物的细胞壁为原料制成。工业生产中通常使用它的钠盐,即羧甲基纤维素钠。它是一种常用的增稠剂,常用于眼部润滑剂,以及药物、食品和化妆品中 [21]。

CMC 可与角膜上皮细胞结合并促进上皮细胞的愈合 [22,23]。多项研究证明,基于 CMC 的产品可以成功地治疗轻度到中度的干眼病 [24-26]。

#### 2.1.1.1.1.2 羟丙基甲基纤维素(HPMC)

纤维素醚类药物是粘弹性多糖,能增加泪液的粘度。在这类药物中,HPMC 多年来已经广泛地被用于人工泪液的生产,且目前仍然是人工泪液的最常见成分之一。市面上有含不同浓度(从 0.2 到 0.8%)的 HPMC 人工泪液产品,而且在现有的眼表润滑剂中,HPMC 与许多其他成分被结合起来使用 [11,14]。基于其广泛的有效性和多年的应用史,多项研究已证实其在治疗干眼病中的潜在价值和作用 [16]。一项综述显示,对于那些患有轻度至中度症状的干眼病患者,HPMC 是一种安全有效的润滑剂。

#### 2.1.1.1.1.3 透明质酸(HA)

透明质酸(HA),也被称为玻尿酸或透明质酸钠,是一种自然生成的无硫代糖胺聚糖,它广泛分布在结缔组织、上皮细胞和神经组织中。它的分子量非常大,通常达几百万道尔顿。HA 是关节软骨的重要组成部分,并大量存在于关节腔的滑膜液、玻璃体和房水中[27]。许多研究已经证明了 HA 能与眼表细胞结合,并具有潜在的促伤口愈合特性[28-33]。

HA 被用于各种不同的人工泪液中以增加其粘性和润滑度。HA 具有非牛顿性的剪切稀释特性 [34],其粘度随剪切速率而变化。对于基于 HA 的药物而言,滴眼剂的粘度随剪切速率的增加而降低,这一点与眨眼时的泪膜变化类似。

随着含有 HA 的商业产品的范围越来越大,越来越多一级和二级临床研究的证据证明了 HA 具有良好耐受性以及改善干眼病症状的能力[35-42]。

#### 2.1.1.1.1.4 羧甲基纤维素(CMC)与透明质酸(HA)联合制剂

如前文所述,大量文献支持使用含有羧甲基纤维素(CMC)或透明质酸(HA)的滴眼液来治疗干眼病。如 Optive Fusion (Allergan, Parkway Parsippany, NJ, USA),这种眼药水的配方就含有 0.5%的 CMC 和 0.1%的 HA。

在干眼病老鼠模型的研究中发现,与含有 CMC 或 HA 的单独配方的对照组相比,CMC 和 HA 联合用药,能显著降低老鼠的角膜荧光染色并增加杯状细胞密度[43]。在一项 305 位受试者参加、为期 3 个月的双盲多中心干眼病临床研究中,临床上同时含有 CMC 和 HA 两种成分的眼药水在改善干眼病的症状和体征方面,要优于只含有 CMC 单种成分的眼药水[44]。

#### 2.1.1.1.1.5 羟丙基瓜尔胶(HP-guar)

羟丙基瓜尔胶(HP-guar)是一种非离子化的聚合增稠剂,它通过 pH 值调控机制迅速呈现出高度粘稠的状态 [45,46]。Systane ULTRA (Alcon, Ft Worth, TX, USA) 是一种基于羟丙基瓜尔胶成分的产品,它含有两种缓和剂成分(聚乙二醇 400 和丙二醇)和山梨醇,并采用硼酸作为缓冲剂。它在瓶中保存时,呈现为硼酸/羟丙基瓜尔胶的部分交联的胶质状态 [47]。Systane ULTRA 在药瓶中的 pH 值为 7.9,但是当滴用于眼表时,其 pH 值及山梨醇的浓度迅速降低,导致硼酸/羟丙基瓜尔胶的交联密度下降,从而转化为粘度非常低的胶质物[45]。

以羟丙基瓜尔胶为基础的产品已被证明可以改善干眼病症状、增加泪膜粘液层厚度、减轻炎症,并保护眼表健康 [47-53]。

#### 2.1.1.1.1.6 透明质和羟丙基瓜尔胶联合制剂

一种含有二聚乙二醇、聚乙二醇和透明质与羟丙基瓜尔胶的双聚合物的药物配方 (Systane® ULTRA HYDRATION; Alcon, Ft Worth, TX, USA) 已经在角膜细胞的实验室研究中被证明具有预防眼表干燥和提高药物停留时间的作用。

#### 2.1.1.1.1.7 羟丙纤维素

30 多年前,美国食品和药物管理局(FDA)首次批准使用可溶性羟丙纤维素治疗干眼病,但多年来,由于其疗效相对较差且会造成一定的不适感,基于该概念的药物并不受青睐[55]。目前基于该成分的最新药物是 LACRISERT™ (Bausch & Lomb, Rochester, NY, USA),这是一种无菌半透明可溶于水且不含防腐剂的棒状缓释润滑剂,可以放置在可重复使用的推注器内,然后被直接置入结膜穹隆处。药物会在几分钟内开始软化,并在 12 个小时内逐渐溶解,从而使得泪膜厚度增加。建议在中度至重度的干眼病患者中使用该药物,通常每天用药一次。有羟丙纤维素过敏史的患者禁用此药。

为检测患者对此置入型药物的耐受度,520 名罹患干眼病的受试者参加了一个为期 4 周的多中心、2 次回访、开放标签式的临床试验[56]。结果显示,受试者的干眼病症状、角膜荧光染色、结膜染色和泪液量都有了显著改善。角膜接触镜佩戴者自觉症状得到了显著改善,非佩戴者亦然。试验并发症包括短暂的视物模糊、不适感或刺激感(尤其是在药物置入位置不对的情况下),结膜囊较浅的患者还会发生药物漏出以及睫毛粘连等问题。

#### 2.1.1.1.2 渗透剂

2007 年,第一版 TFOS 干眼病专家共识 (TFOS DEWS 2007) 提出了泪液渗透压浓度的重要性,揭示了泪液的渗透压升高与干眼病的关系[57]。自那时起,大量的科研研究着眼于干眼病与渗透压的关联性。然而,由于相关的研究过少,低渗或高渗的人工泪液对泪液渗透压的影响以及它们是否能改善干眼病的症状仍不明确。Gilbard 为此开展了一系列试验证明在干眼病的兔模型中,低渗型眼表润滑剂可以逆转干眼病引起的多种眼表变化过程(如杯状细胞密度减少) [58-60]。另外还有

两项近期的研究发现, 以低渗型透明质酸为主要成分的眼表润滑剂可以改善干眼病的症状和各种体征 [61,62]。然而, 有必要进行进一步研究以明确润滑剂降低泪膜渗透压的能力及其减轻干眼病症状和体征的作用。

一些文献也表明, 干眼病治疗过程中, 当其他临床指征没有变化 [71,72]或作用效果呈阴性[68,73,74]时, 渗透剂仍具有改善泪液渗透压的潜在作用 [63-70]。

在 2007 年第一版 TFOS 干眼病专家共识出版后, 已经有数篇使用泪液渗透压作为指标来衡量干眼病治疗效果的论文发表。其中一篇文章研究了使用甲基泼尼松联合无防腐剂的 0.1%浓度的透明质酸 (每日 4 次) 治疗干眼病, 结果表明, 在第 8 周时, 该治疗方案可以显著地降低泪液渗透压, 同时显著减少泪液中的白细胞介素-1 $\beta$  和白细胞介素-8, 延长泪膜破裂时间、改善角膜和结膜染色等 [75]。该论文作者还认为, 使用甲基泼尼松药物治疗中度至重度的干眼病患者时, 测量泪液中细胞因子水平和泪液渗透压的变化可以客观地评价药物的抗炎效果。另有一项为期 8 周的使用改良型的透明质酸 (每日 3 次) 治疗干眼病的临床试验显示, 该治疗方案可以显著地改善眼表疾病指数分值 (OSDI)、泪膜破裂时间、结膜杯状细胞密度、角膜和结膜损伤和泪液的渗透压 [66]。

在使用环孢霉素滴眼液 [63,76,77]、透明质酸[40,66,78-80]、渗透压保护剂型滴眼液 [40,67,69]以及聚乙二醇/丙羟基瓜尔胶滴眼液[81]治疗干眼病患者的研究中, 泪液渗透压的改善与干眼病症状和体征的改善同步。

#### 2.1.1.1.3 渗透压保护剂

渗透压保护剂 (如左旋肉碱和甜菜碱) 是一组通过保持渗透压的平衡而保护细胞不受极端渗透压破坏并维持细胞正常新陈代谢的可溶性物质 [82-85]。药物的保护作用取决于药物被吸收的量及药物停留的时间, 且联合使用具有不同的药物动力学特性的渗透压保护剂比单独用药的效果好。

大量的研究表明, 渗透压保护剂对治疗干眼病大有裨益。一项体外研究显示, 渗透压保护剂左旋肉碱和赤藓糖醇能够通过降低活化的丝裂原活化蛋白激酶的水平, 在超高渗透压环境下保护人角膜上皮细胞不受损害 [86]。渗透压保护剂还具有在超高渗透压应激下的抗炎功效 [87]。一项干眼病老鼠模型的研究表明, 渗透压保护剂可以减少角膜染色、降低细胞凋亡和炎症细胞因子, 并增加杯状细胞数量[88]。

海藻糖是一种存在于自然界的二糖, 它存在于众多的非哺乳类生物体内并具有让细胞在不利环境中存活的功效。低湿休眠是指动植物为了对抗长期干旱 (缺水) 而处于脱水休眠状态, 而海藻糖与低湿休眠有关。海藻糖具有非常高的保水性能, 具有生物保护和渗透压保护的双重特性[89-94]。在体和体外的研究均表明, 海藻糖可以保护角膜免受干燥侵袭[95], 还可以帮助角膜和结膜细胞抵抗凋亡[90,96]。海藻糖还可以通过加速角膜愈合来对抗紫外线引起的氧化损伤, 同时在鼠模型中, 海藻糖还可以减少结膜炎炎症因子的产生[92]。同时, 海藻糖还可以帮助恢复眼表的渗透压平衡, 防止细胞膜脂质和蛋白质的变性, 从而维持角膜细胞的稳态[90-9]。

目前已经有含有透明质酸和海藻糖的新型眼药水研制成功, 它充分利用了透明质酸的润滑特性和海藻糖的生物保护特性来提高疗效[98]。

#### 2.1.1.1.4 抗氧化剂

由于干眼病患者泪液中存在氧自由基[99], 人们开

始探索抗氧化剂在干眼病的治疗中的应用潜力。

在一项动物研究中, 乙酰半胱氨酸滴眼液 (一种具有抗氧化活性的氨基酸) 能在小鼠干眼病模型中降低其眼表组织中炎症细胞因子的表达, 但不能改变角膜荧光染色[100]。在一项前瞻性、随机、对照、平行研究中, 还发现另一种抗氧化剂滴眼剂维生素 A (棕榈酸视黄醇酯) 能显著改善视物模糊、TBUT、Schirmer 评分和受试者的印迹细胞学结果[101]。然而, 目前认为维生素 A 代谢物在动物模型中可引起 MGD, 其机制包括诱发腺管角化和萎缩、降低睑脂质量、缩短泪膜破裂时间、升高泪膜渗透压升高、加重干眼病症状 (详见 TFOS DEWS II 医源性干眼病报告章节) [102]。

一项以复层人角膜缘上皮细胞为试验对象的研究发现, 在眼部润滑型滴眼液中加入数种抗氧化剂可能起治疗作用[103]。槲皮素、表没食子儿茶素没食子酸酯、没食子酸正丙酯和没食子酸显示出良好的生物活性, 能有效猝灭活性氧物质, 从而可能在保护角膜上皮免受氧化损伤中发挥作用。

Visomitin 是第一种以线粒体中的氧化应激为作用靶点的抗氧化药物, 且其滴眼液目前已在俄罗斯上市。最近的一项多中心、随机双盲、安慰剂对照的临床研究显示, 在 240 名干眼病患者中, 局部使用 Visomitin 滴眼液 6 周可以减少角膜染色并改善症状[104]。它可能是通过减少眼表的活性氧而发挥作用的, 但需要进一步的研究来证实。

硒蛋白 P (SeIP) 是一种分泌型糖蛋白, 它参与硒的转运或储存以及氧化应激代谢[105]。在大鼠干眼病模型中, 使用 SeIP 滴眼液 3 周可抑制氧化应激的标志物, 而且, 角膜染色阳性的患者的泪液中的 SeIP 含量较正常人低[106]。作者认为, 泪液中的 SeIP 是保护眼表免受环境氧化应激损伤的关键分子。

#### 2.1.1.1.5 防腐剂

常规多剂量包装的人工泪液通常需要添加防腐剂来防止微生物生长, 而单剂量包装的小瓶人工泪液由于在开瓶使用后随即丢弃, 所以不需要添加防腐剂。然而, 单剂量包装的人工泪液更为昂贵, 而且由于包装非常小巧, 部分病人不方便将其打开。因此, 目前有许多新产品采用了带有单向阀的瓶口装置, 使得多剂量包装的人工泪液也无需再加入防腐剂。

目前, 人们越来越多的意识到长期眼局部药物治疗 (如青光眼药物) 和 OSD 之间的关系也更广泛地认识到长期暴露于防腐剂可诱导眼表的毒性反应和异常变化 [107-112]。苯扎氯铵 (BAK) 是眼药水中最常用的防腐剂。许多体外和体内研究表明, BAK 可以诱导角膜和结膜上皮细胞凋亡、损伤角膜神经、延缓角膜伤口愈合、破坏泪膜稳定性并引起杯状细胞丢失 [113-115]。在一项体外研究中, 浓度高于 0.005% 的 BAK 能显著破坏眼表的脂质分布, 并损害泪液脂质层的形态[116]。目前已经有详实的证据证实, 干眼病患者, 特别是需要频繁点用人工泪液的严重干眼病患者或联合使用人工泪液以及其他慢性病治疗药物 (如滴用抗青光眼药物) 的患者, 应避免使用以 BAK 作为防腐剂的人工泪液[102]。

为了避免长期接触防腐剂的, 目前已有对眼表影响较低的新型防腐剂被相继开发出来, 其中包括氧化防腐剂 (亚氯酸钠; Purite®、OcuPure™ 和过硼酸钠; GenAqua™), 聚季铵盐-1 (Polyquad®) 和 SofZia™。其中亚氯酸钠在暴露于紫外线后会降解为氯离子和水分子, 过硼酸钠在与泪膜接触时会转化为水和氧。一些报道



表明,即使是这些所谓的“可消失的防腐剂”也可能对眼表产生一些负面影响[117]。因此,对于已有眼表疾病和/或需要频繁使用眼药水的患者而言,不含防腐剂的滴眼液是更好的选择。不含防腐剂的眼药水较之含防腐剂的眼药水,能更有效的减轻眼表炎症,并增加干眼病患者的泪液中的抗氧化成分的含量[118]。当然最理想的状态是所有的治疗干眼病的产品都能提供单剂量包装,或者是不含防腐剂的剂量包装,但考虑到高昂的成本和庞大的产品数量,目前这一构想还不能实现。

关于防腐剂对眼表的影响的更多内容,请参见TFOS DEWS II 医源性干眼病报告章节。[102]

#### 2.1.1.1.6 非活性剂

##### 2.1.1.1.6.1 缓冲剂

常用的眼科药物的稳定性主要由其所处环境的 pH 值决定。除了稳定性, pH 值还会影响产品的舒适性、安全性和药物活性。干眼病治疗药物中含有多种用来控制 pH 值的缓冲剂,包括柠檬酸盐、磷酸盐和硼酸盐缓冲液。这些缓冲剂的浓度至关重要,因有多起报道显示,患者在长期大量使用了磷酸钙浓度超标的某种干眼病药物之后,角膜发生了钙化[119]。

硼酸钠,也称为四硼酸钠或四硼酸二钠,是一种硼酸盐。硼酸是一种弱酸,常在作为滴眼液中的缓冲剂。研究表明,含有硼酸的隐形眼镜护理液(multipurpose solutions, MPS)可能具有角膜上皮细胞毒性[120]。然而,亦有其他报道认为 MPS 引起的眼表问题可能不能归咎于硼酸[121]。硼酸或干眼病药物中其他的缓冲剂究竟是益还是害,目前仍不清楚。然而,值得注意的是,在眼表特定 pH 值下的硼酸还具有交联剂的功能,并能静电结合羟丙基瓜尔胶(HP-瓜尔胶)[122,123]。

##### 2.1.1.1.6.2 赋形剂

由于眼部组织的结构精细,可用于滴眼剂的赋形剂的数量有限,其主要由离子和非离子等渗剂组成。关于赋形剂对眼表的影响的研究有限[124]。最近,聚甘油羟基硬脂酸酯 40 (MGH 40) 在不含防腐剂的眼药水中被用作增溶赋形剂。一项动物研究表明, MGH 40 的耐受性良好[125]。然而,先前的一项体外研究显示, MGH 40 能诱发与 BAK 相似的细胞毒性作用[126]。另有一项研究探索了聚赖氨酸(L-赖氨酸)-接枝-聚乙二醇(乙二醇)(PLL-g-PEG)作为新型聚合物赋形剂在人工泪液中的作用[127]。这项单中心研究表明,在滴注 15 分钟后, PLL-g-PEG 能有效延长非侵入性泪膜破裂时间(NIBUT)[127]。各种赋形剂对眼表的影响还需要更多的研究来阐明。

##### 2.1.1.1.6.3 电解质

位于角膜表面的泪膜的结构复杂,它富含电解质,包括钠、钾、氯、镁和钙离子[128]。正常的泪液渗透压与血清相同,尽管其离子(特别是钾)的含量的百分比有差异[129,130]。而在干眼病患者中,由于水样成分的蒸发和/或产量降低,泪液中电解质的浓度通常增高。

电解质在维持眼表稳态中起了关键性作用。观察表

明,泪液中相对较高的钾含量可能在保护角膜上皮免受紫外线-B(UV-B)辐射方面起作用[131,132]。钾还被证实是维持正常角膜厚度所必需的离子,钾浓度的降低可能导致角膜的厚度增加[133]。最后,在角膜内皮显微镜测量所得的角膜上皮面的完整性和光学散射性,被证实依赖于泪液中电解质的组份[134]。含有钾、钙、镁、磷酸盐、碳酸氢盐和氯化钠的缓冲溶液能有效维持角膜上皮的最好状态,其中以钾离子尤为重要[134]。

某些泪液润滑剂,例如 TheraTears®(Akorn Lake Forrest, IL, USA)和 Bion®Tears(Alcon Ft Worth, TX, USA),含有相应的电解质来模拟泪膜中的电解质成分。常用的电解质盐包括氯化钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁、氯化锌、硼酸钠,磷酸钠和硼酸。碳酸氢钠可用作缓冲剂,但也具有电解质功能[135]。有研究显示,一种基于电解质成分的人工泪液在干眼病的兔模型中可增加结膜杯状细胞的密度和角膜的糖原含量[58,59]。其他研究表明,在不含防腐剂的人工泪液中添加钾离子和 HA,能增强由机械刮伤造成的角膜伤口的愈合能力[33]。在等渗、不含防腐剂的人工泪液中添加碳酸氢盐,较之添加硼酸盐或不添加缓冲液,前者能更好的促进角膜上皮的修复[136]。另外一项研究表明,在暴露于 BAK 的情况下,添加碳酸氢钠能促进角膜上皮屏障功能的恢复,并维持正常的角膜和粘蛋白层的超微结构[137]。迄今为止,体外实验、动物实验和临床试验均表明,在人工泪液中添加某些电解质成分可以在干眼病的治疗中起到积极作用。

#### 2.1.1.2 脂质添加剂

泪膜的脂质层在防止泪液蒸发中起到重要作用[138]。目前市面上含脂质成分的滴眼剂种类及其受欢迎程度都在增长[139,140],其主要原因是人们对 MGD 和脂质缺乏的关注度增加。多种油脂成分,例如矿物油和磷脂,已被添加到某些人工泪液中,从而用于帮助恢复泪膜的脂质层[46,141,142]。

含脂质成分的滴眼液可被制成乳浊液。乳浊液是一种不可溶性的液体以细小颗粒的形态分布于另外一种液体中,譬如油和水的混合物[143]。乳浊液并非自然形成,必须在其中用添加适当的表面活性剂,并施以强大的剪切力和压力来克服表面张力的影响[143]。

乳浊液可以根据液滴大小大致分为三种类型。粗乳浊液的液滴的直径大于 100nm (nm),纳米乳浊液的液滴直径在 10 至 100nm 之间,微乳浊液的液滴的直径小于 10nm。由于大的液滴能造成散射光,故粗乳浊液是混浊的,在使用时会引起视物模糊。为了减少视物模糊并改善滴入后的乳浊液的稳定性,可以改变液滴的大小、脂滴的浓度和脂质的种类。小液滴的直径由于小于可见光的波长,可止散射的发生,从而使视物模糊程度最小化。许多商业产品采用亚稳态的乳浊液以最大程度缩短视物模糊的时间,因此在使用前需要将药瓶倒置或摇动以增强乳浊液的均匀性。

目前已经证明乳浊液能够作为亲脂性药物的有效载体，而水基型药物则难以做到这点。阳离子水包油型亚微米 (o/w) 载体作为一种新技术，能通过粘蛋白表面表达负电荷来发挥作用[144]。阳离子 o/w 纳米乳浊液是由分散在水中(连续相)的带正电荷的油微滴(油相)组成的双相制剂。油纳米微滴由位于油相的阳离子表面活性剂赋予正电荷。当滴入阳离子 o/w 纳米乳浊液滴眼液时，带正电荷的油纳米微滴和带负电荷的眼表粘蛋白之间的静电吸引力使得药物的扩散性和停留时间提高[145]。这种相互作用有可能会因为接触泪膜中的阳离子蛋白(如溶菌酶)而改变。这项技术对于因为泪液中脂质缺乏而表现出泪膜稳定性降低的 MGD 患者而言尤为重要[146]。

即使在没有活性成分的情况下，在临床前研究中已经发现这些阳离子 o/w 纳米乳浊液对眼表具有益处[147,148]。Cationorm® (Santen Osaka, Japan) 是一种用于治疗干眼病的无防腐剂的阳离子乳浊液。其阳离子赋形剂是氯化卡托铵，它是亲脂性 BAK 的烷基衍生物[148]。一些研究表明，体外培养的人角膜上皮细胞对 Cationorm 具有良好的耐受性[146,149]。然而，另一项体外研究表明，Cationorm 可以造成角膜上皮丢失和浅层角膜基质的改变[150]。含有壳聚糖的阳离子型纳米药物可作为一种替代配方。[151-153]。

纳米乳浊液对眼表的长期运用的安全性仍有待评估。

#### 2.1.1.2.1 脂质滴眼液的类型和性质

为了最好的模拟天然的睑脂的成分，人们已经尝试过不同类型的脂质。其中包括磷脂，饱和与不饱和脂肪酸和甘油三酸酯[154]。各种浓度的矿物油、蓖麻油、橄榄油、甘油卡波姆、椰子油、大豆油和卵磷脂，以及各种乳化剂和表面活性剂均被一一探索[155-161]。

磷脂可呈中性(两性离子)，带负电(阴离子)或正电(阳离子)。Systane® Balance (Alcon Ft Worth, TX, USA) 是一种含有极性磷脂 DMPG (二肉豆蔻酰磷脂酰甘油) 成分的脂质滴眼液。磷脂的种类繁多，其中的两种通常存在于泪液中 - 磷脂酰胆碱和磷脂酰乙醇胺[162-172]。阴离子磷脂似乎比两性离子磷脂更能增加脂质层厚度[46,173]。可能的原因是带负电荷的磷脂有助于在亲水性水液层表面的非极性脂质之间形成一个稳定界面[174]。这一点支持极性磷脂有助于形成稳定的多分子脂质膜的设想[175]。研究表明，泪液不足的患者这两种极性磷脂的水平较低[165,176]。更多详情请参见 TFOS DEWS II 泪膜报告章节[128]。

多项研究表明，基于脂质的滴眼液和脂质体喷雾可以有效改善干眼病的症状和体征(表 2) [65,141,142,177-182]。

### 2.1.2 生物泪液替代品

#### 2.1.2.1 自体血清

##### 2.1.2.1.1 背景

血清是血液凝固后剩余的液体成分。虽然在 20 世纪 70 年代人们就发现并描述了自体血清的局部使用方法[183]，但是直到多年之后，自体血清才被广泛的用于治疗严重的眼表疾病，例如化学灼伤、Stevens-Johnson 综合征和干燥综合征等[184-186]。近来，自体血清还被用于一些严重程度较低的疾病，包括 LASEK 术后复发性角膜糜烂、小梁切除术后的迟发性滤过泡渗漏或义眼座植入

术后的组织坏死[187-189]。

自体血清的优点是其许多生化特征，包括 pH 值、营养成分、维生素、纤连蛋白，生长因子如上皮生长因子(EGF)或神经生长因子(NGF)的含量都与人的泪液成分相似。多项体外和体内研究表明，血清和其他血液衍生物之所以能增强角膜上皮的创伤愈合，可能是由于这些因子在发挥作用[190-194]。在一项临床病例系列报告中还指出，血清可以抑制炎性细胞因子的释放，并增加结膜中杯状细胞的数量和粘蛋白的表达[195,196]。来自细胞培养试验的证据表明，血清在稀释至 20% 或更低浓度时可以增强上皮细胞的增殖，而 50% 或 100% 浓度的血清对促进成纤维上皮细胞的迁移和细胞外基质的沉积的效果更好[197,198]。在兔模型的角膜上皮创伤修复试验中，未稀释的血清比稀释后血清的治疗效果更佳[192]。

自体血清的应用推广受到许多因素的限制。血液制品的生产由国家法律限定，而各个国家的法律各不相同。血液制品在一些国家主要由血库集中生产[199-201]。由于曾在超过 3% 的血液制品中被检测出携带未知的全身感染性疾病病原，法律要求对血液制品进行血清学检测，筛查人体免疫缺陷病毒(HIV)、肝炎和其他疾病的病原，以尽量减少在生产或使用过程中的感染风险[202]。自体血清的组成成分取决于许多参数，包括凝血时间或离心时间，这些因素可能影响自体血清的营养疗效[203]。为了优化产品并使之利于研究结果之间的相互比较，人们根据体外试验的结果制定了标准化的生产方案，但这些方案的效果并未在临床研究中得到证实[204,205]。除了生产外，自体血清的储存也存在一些问题，因为在 4°C 储存时，自体血清中的生长因子浓度可以随时间推移而逐渐降低[206]。在 -20°C 时，自体血清的成分则可以在 9 个月内保持稳定[206-208]。最后，自体血清的成本也是一个问题，因为 2-3 个月的用量可能花费数百美元[205,209]。尽管存在诸多问题，使用自体血清治疗严重的眼表疾病这一理念已被人们广泛接受，并且可能在未来获得更大的保险覆盖率[210,211]。

##### 2.1.2.1.2 临床表现

在一项针对干眼病的 3 级研究中，约有 60% 的患者在用自体血清治疗 10 天后，其干眼病症状得到改善，有 79% 的患者在用自体血清治疗两个月后症状得到改善[212]。在之后的 12 个月的随访中，各种症状调查问卷均显示这种疗效得到了维持。

表 3 列出了 14 项(1 级和 2 级)关于自体血清对于干眼病疗效的临床研究结果[184,186,213-224]。在这些研究中，349 例患者接受了自体血清治疗，其中大部分病人患有干燥综合征所致的重度干眼病。在这些研究之间，自体血清的生产参数、治疗终点、给药频率和治疗持续时间等均有很大差异。在所有试验 1-3 个月的随访中，受试者症状均有明显改善，有 60-80% 的患者对治疗的反应良好。大多数患者的 TBUT、角膜荧光素染色和结膜印迹细胞学的结果得到改善，而 Schirmer 评分则保持不变。

前瞻性比较队列研究显示，与原发干燥综合征患者相比，自体血清对于继发性的干燥综合征的患者的治疗效果较差，而慢性眼表疾病较之急性眼表疾病更有可能在停药后复发[184,186]。

表 2

比较润滑型滴眼剂和脂质体喷雾剂对于眼病的治疗效果的研究。

作者, 年份	N	研究时限	治疗分组	有显著改善的参数	无显著影响的参数
Korb et al., 2005 [141]	40	15 分钟	Soothea, Systane	两种药物均提高了 LLT (Soothea 107%; Systane 16%)	无
Scaffidi & Korb, 2007 [142]	41	15 分钟	Refresh Dry Eye Therapy drops; Soothea drops	两种药物均提高了 LLT s; Soothea 优于 Refresh Dry Eye Therapy	不适用
Wang et al., 2007 [177]	67	4 周	基于卡波姆、纤维素以及基于矿物油的人工泪液制剂	均能改善总体评分、症状、体征和 Schirmer 试验结果。含有卡波姆的制剂改善症状。	无
Craig et al., 2010 [178]	22	30, 60, 90, 135 分钟	Tears Again (Optrex ActiMist) 脂质体喷雾	LLT, 泪膜稳定性, NIBUT, 舒适度	泪河高度
Wang et al., 2010 [179]	30	4 周	对照组: 生理盐水喷雾 基于卡波姆-含脂质凝胶 (CBLC), HP-guar 胶	Schirmer 和患者的主观感觉均有所改善。CBL 优于 HP-guar。 两者对 TBUT 的改善均等	无
Pult et al., 2012 [180]	80	10 分钟	Optrex ActiMist (AM), DryEyesMist (DEM), TearMist (TM)	AM 改善了 OSDI, NIBUT	DEM & 和 TM 降低了舒适度和 NIBUT
Tomlinson et al., 2013 [65]	37	2 周	羧甲基纤维素钠, 含脂质的羧甲基纤维素钠, 含脂质的甘油	泪液的蒸发、TBUT、渗透压以及症状。 与不含脂质的药剂相比, 含脂质的药物改善了泪液的蒸发速率。含脂质的羧甲基纤维素钠优于其他方法。	无
Mutalib et al., 2015 [181]	9 (兔)	2 周	初榨椰子油, Tears Naturale II, 生理盐水	无	NIBUT 充血程度, 角膜染色, pH, Schirmer
Simmons et al., 2015 [182]	256	3 个月	对照组: 对侧眼 1 种已上市的含脂质滴眼剂, 2 种未上市的含脂质滴眼剂	症状 OSDI, TBUT	角膜染色、结膜染色、睑板腺形态 Schirmer

LLT - 脂质层厚度, N - 受试者的数目; NIBUT - 非侵入性破裂时间; OSDI - 眼表疾病指数; TBUT - 泪膜破裂时间  
a 在这些研究中用 Soothe 药剂目前以 Soothe XP 的名称上市。

在一项回顾性病例对照研究 (2 级) 中, 活体共聚焦显微镜显示, 16 例患有角膜神经病变和光敏性疼痛 (photoallodynia) (光敏感性增加) 相关性干眼病患者, 其角膜基底层下神经的长度和数量减少 [222]。用自体血清治疗 3-4 个月后, 患者的症状的严重程度显著降低, 而且角膜神经的一系列参数也得到改善。在一项临床队列研究 (3 级) 中, 42 名患有神经营养性角膜病变受试者在经过自体血清治疗后病情好转 [225], 与前述的研究结果一致。

### 2.1.2.1.3 并发症和结论

尽管在使用同一瓶药物的时间超过 30 天后, 自体血清发生污染的概率增高, 但由污染引起的并发症通常很少 [226-228]。然而, 由于标准制备方法的缺乏和污染问题, 自体血清治疗法迟迟得不到监管部门的批准, 同时这也限制了这种治疗方法在临床的广泛采用。为了克服这个问题, 人们提出用血浆分离法制备 100% 自体血浆, 从而使污染最小化 [229]。

总而言之, 自体血清除了含有高浓度的蛋白质如白蛋白和纤维蛋白之外, 还含有特异性上皮营养因子, 如 EGF、NGF 等。自体血清不仅可以直接促进上皮细胞的增殖和迁移, 而且可以通过结合和中和炎症细胞因子而间接的增强上皮活性。大多数临床试验和病例系列报告表明, 自体血清可以有效地治疗继发于干眼病的眼表疾病, 并在数周内显著改善患者的症状和体征, 这些治疗效果可能归功于自体血清的抗炎、上皮营养和神经营养功能。虽然自体血清的来源丰富且治疗并发症少, 但在治疗停止后, 眼表疾病仍可能复发。

### 2.1.2.2 成人的同种异体血清

在患有活动性全身炎症或害怕静脉穿刺的患者, 或在婴儿、高龄患者或慢性贫血患者中, 自体血清的取材是个难题 [230]。同种异体血清对于这些患者而言是一个

替代治疗方案, 并且由于同种异体血清可以从先前储存的血液中制备, 生产过程迅速, 因此是一种更方便的治疗方法。然而从理论上讲, 使用同种异体的蛋白质可能会引起免疫反应, 因此人们对同种异体血清的使用仍然存在疑虑。

关于同种异体血清治疗干眼病效果的临床资料非常有限。在一个临床病例系列研究中, 16 例移植抗宿主病 (GVHD) 患者每天使用浓度为 20% 的同种异体血清滴眼液治疗 6-8 次, 共 4 周, 同种异体血清来自患者的配偶或亲属。结果显示, 这些患者的 OSDI、角膜荧光素染色、TBUT、杯状细胞密度和泪液渗透压等均得到改善 [231]。Harritshoj 及其同事报道, 20 例由 GVHD、类风湿关节炎和其他全身性免疫疾病引起的干眼病患者在经过浓度为 20% 的同种异体血清治疗 (每天 6 次, 持续 2-4 周) 后, 其中 16 例 (80%) 患者的客观体征和主观症状均得到改善 [232]。这些研究者使用与患者的 ABO 血型匹配的男性捐献者血清来排除 ABO 抗体与眼表抗原免疫反应的风险。然而, 自 2007 年以来, 新西兰一直使用非匹配的 AB 血型捐献者的血清, 且捐献者不分性别, 目前为止尚没有不良事件报告 [233]。迄今为止, 还没有因为局部使用血型不匹配的同种异体血清而造成重大并发症的报道。

### 2.1.2.3 脐带血清

脐带血清具有与同种异体血清相似的优点, 一个捐献者一次可以提供大量的血清 (高达 250 毫升) 用于制备, 并可以被用于许多患者。此外, 由于全身性炎症, 贫血或慢性疾病的患者不能提供自体血清, 脐带血清可以为这些病人带来福音。为了制备脐带血清, 应在分娩后从脐带静脉采集脐带血。将脐带血离心后, 把血清稀释至 20% 浓度, 每天给患者滴 4-6 次 [234]。

表 3

关于使用自体血清治疗干眼病的临床研究。

作者	研究证据等级	N	适应症	随访时间	血清的百分比	对照组	得到改善的	无改善的
Noble et al., 2004 [213]	随机对照试验(1级)	16	SS & KCS	3个月	50% (0.9 NaCl 稀释)	交叉用药: 润滑剂	症状, GCD	
Kojima et al., 2005 [214]	随机对照试验(1级)	10	根据日本干眼病组标准诊断的 SS 和非 SS	2周	20% (0.9% NaCl 稀释)	AT upre	症状, TBUT, CFS	Schirmer 评分
Noda-Tsuruya et al., 2006 [215]	随机对照试验(1级)	12	LASIK	6M	20% (0.9% NaCl 稀释)	AT	TBUT, CFS	症状, Schirmer 评分
Yoon et al., 2007 [216]	随机对照试验(1级)	41	SS, 和非 SS	2M	20% (0.9 NaCl 稀释)	脐血清	症状, TBUT, CFS, GCD; 在 2 个月的时候症状和 CFS 好转	Schirmer 评分, 角膜敏感度, 泪液清除率
Urzua et al., 2012 [217]	随机对照试验(1级)	12	根据 DEWS 标准诊断的严重的非 SS	2周 (在 7 天的洗脱后交叉治疗)	20% AS	AT	症状 (OSDI)	荧光染色, TBUT
Celebi et al., 2014 [218]	双盲随机对照试验(1级)	20	Schirmer < 5 mm, TBUT < 5s, OSDI > 40, CFS ≥ 1	1个月	20% (0.9% NaCl 稀释)	交叉治疗, Refresh upre	症状, TBUT	Schirmer 评分, CFS
Hussain et al., 2014 [219]	回顾性图表分析	63	在 2008 年 6 月至 2013 年 1 月期间使用 AS 至少 3 个月的患者	最长至 48 个月	50% (0.9% NaCl 稀释)	无	Schirmer 评分, OSDI, CFS	
Hwang et al., 2014 [186]	队列比较(2级)	20	1° SS*	1个月	50%	2° SS*	1° SS*: 症状 s, CFS, TBUT	2° SS*, 可能是由于促炎因子升高
Jirsova et al., 2014 [220]	干预性研究(2级)	17	Schirmer I < 5mm/5min; TBUT < 5s; 根据 DEWS 定义的严重症状 SS	3个月	20%	无	Schirmer 评分, 各种症状, CFS, 印迹细胞学	TBUT, TMH, 干燥感, 不适感
Lopez-Garcia et al., 2014 [221]	随机对照试验(1级)	26	SS	2个月	20% (0.9 NaCl 稀释)	对侧眼使用 HA 稀释的 20% 的 AS	两个组的症状, TBUT, CFS, GCD, 但 HA-AS 组效果更佳	Schirmer 评分, VA
Semeraro et al., 2014 [184]	队列比较(2级)	26	急性眼表疾病 (干眼病, 神经营养性角膜炎, 复发性角膜上皮糜烂)	16-31 W	50% (0.9% NaCl 稀释)	慢性眼表疾病	上皮缺损全部愈合	停用 AS 后, 慢性眼表疾病组有 18% 的复发率
Aggarwal et al., 2015 [222]	干预性研究(2级)	16	感觉异常性疼痛 (排除患有眼表疾病的患者)	3个月	20% 的 AS	无	角膜基质下神经的密度和形态, 畏光的症状	GCD 密度
Li et al., 2015 [223]	随机对照试验(1级)	18	SS Schirmer < 5 mm, TBUT < 5s, CFS > 5	6周	50% (0.9 平衡盐溶液稀释)	硅胶水凝胶隐形眼镜	症状, TBUT, CFS, 但对照组的症状和 CFS 更好	Schirmer 评分, BCVA
Mukhopadhyay et al., 2015 [224]	RCT (Level 1)	52	Schirmer < 5 mm	18周 - 其中 6 周给予治疗, 12 周停止治疗)	20% (0.9% NaCl 稀释)	(1) AT (2) 脐带血清	症状, TBUT, CFS	Schirmer 评分

1°/2° - 原发性/继发性 (\*经典分类法); 2M - 2个月; AS - 自体血清; AT - 人工泪液; CFS - 角膜荧光染色; CL - 接触镜; GCD - 杯状细胞密度; GVHD - 移植物抗宿主病; HA - 透明质酸; KCS - 干燥性角结膜炎; Jap DEG - 日本干眼病组; LASIK - 激光原位角膜磨镶术; M - 月; N - 使用血清治疗的受试者人数; NaCl - 生理盐水; OSD - 眼表疾病; OSDI - 眼表疾病指数; Oxford - 点状上皮病评分; RCT - 随机对照试验; s - 秒; SS - 干燥综合征; TBUT - 泪膜破裂时间; upre - 不含防腐剂的; VA - 视力; W - 周

与外周血清相比，脐带血清具有更高浓度的泪液成分，包括 EGF、NGF 和转化生长因子 (TGF)- $\beta$ [235]。有研究显示，在常规治疗方案失效的患者[235]和眼部 GVHD 的患者 [236]中使用脐带血清治疗，可以显著改善患者的症状评分、TBUT、角膜荧光素染色和印迹细胞学检查结果。在每天点用 6-10 次的情况下，脐带血清与自体血清相比，虽然两种血清都能改善患者的病情，但是在严重干眼病中，脐带血清能使患者的症状评分和角膜荧光素染色评分更低；在干燥综合征中，脐带血清能使患者的杯状细胞密度更高 [216]，这一结果可能与脐带血清含有更高浓度的生长因子和细胞因子相关。

#### 2.1.2.4 血小板制剂

血小板是一些活性生长因子的储存库。Hartwig 及其同事最先提出可以使用血小板制剂来治疗眼表疾病 [193,194]。Liu 及同事在一个体外试验中比较了生长因子在新鲜的冷冻血浆中，血小板释放物中及血清中的含量，并评估了它们对角膜上皮细胞增殖、迁移和分化的影响[237]。他们发现血小板释放的生长因子的含量高于血浆或血清中的含量，且对细胞增殖的效果更好，但由于血清中纤维连接蛋白和维生素的含量较高，血清对细胞迁移和分化的效果较好。

人们在临床研究中使用了许多不同的血小板制剂，包括富含血小板的血浆、富含生长因子的血浆和血小板裂解物。这些制剂的加工方法存在很大的差异 [193,194,237-241]。

在一项前瞻性研究中，Alio 及其同事给予 18 例干眼病患者每人每天使用富含血小板的血浆 4-6 次，1 个月 后，89% 的患者的症状得到改善，72% 患者角膜染色减少[242]。另有报道显示，给予 16 例 DED 患者局部滴用富含生长因子的血浆每天 4 次，在治疗 3 个月 后，有 75% 的患者的症状减轻[243]。在 23 例难治性 GVHD 的患者中，每人每天使用浓度为 30% 的血小板裂解物 4 次，在连续使用 6 个月 后，有 70% 的患者的角膜荧光素染色得到改善[244]。富含血小板的血浆还能改善激光原位角膜磨镶术 (LASIK) 术后的干眼病的症状和体征[242]。然而，血小板制剂的制备流程复杂，在干眼病的治疗中，使用血小板衍生产品的益处和适应症并未在该研究中提及。

### 2.1.3 其他药物

#### 2.1.3.1 粘蛋白溶解剂

粘蛋白溶解剂是一组可解聚粘蛋白的物质，其中包括 氨溴索 (Mucosolvan®Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein, 德国) 和溴己定，这两种药物主要被用于治疗肺部疾病导致的粘液生成过多。一项小型临床试验表明，干燥综合征患者在口服氨溴索后其干燥症状有所改善[245]。另一种具有抗氧化性质[246]的粘蛋白溶解剂滴眼液 (乙酰半胱氨酸) 在减少干眼病患者的主观症状方面比人工泪液的效果更好，但对客观症状没有影响[247]。此外，粘蛋白溶解剂亦可用于干眼病潜在并发症 (丝状角膜炎) 的姑息治疗[248]。

#### 2.1.3.2 TRPV1 受体拮抗剂

人们发现，在眼表组织中存在 TRPV1 (transient receptor potential vanilloid type 1) 通道，该通道可以通过高渗透压激活并诱发疼痛和炎症反应[249,250]。在眼表局部使用以 TRPV1 为靶作用物的短干扰 RNA (浓度

为 1.125%，每天一次) 滴眼药，可以使干眼病患者的症状评分较之安慰剂组显著降低[251]。选择性抑制 TRPV1 受体的产生可能减少干眼病症状，并为干眼病的治疗提供新的方案，但仍需进一步的研究。

### 2.2 泪液保存法

#### 2.2.1 泪小点封闭术

泪小点封闭术的概念是指通过暂时性或永久性的封闭一个或两个泪小点，从而通过阻止其泪液引流而将其保存在眼表上。

##### 2.2.1.1 适应症和禁忌症

任何可能受益于留存眼表泪液的病症都是单侧[252]或双侧泪小点封闭术[253]的合理指征。这些病症包括有症状的隐形眼镜佩戴者[254,255]、屈光手术相关性干眼病[256-258]、继发于各种全身性疾病 (包括干燥综合征, GVHD, 自身免疫性疾病) 的水液缺乏型干眼病 [259,260]、短 TBUT 型干眼病[252]、使用导致泪膜生成的减少全身性药物、上方的边缘性角结膜炎[261]、任何影响泪膜稳定性的角膜形态不规则或瘢痕形成、眼睑麻痹或眼睑闭合障碍以及毒性角膜上皮细胞病变[262]。

是否能在眼表炎症存在状态下进行泪小点封闭术是有争议的，理论上来说，阻止泪液流出可以延长促炎因子在眼表停留的时间，因此建议在使用泪小点栓塞术之前先治疗眼表的炎症。然而，最近的一项研究表明，29 例中度干眼病患者在使用泪小点封闭术 3 周后，角膜荧光素染色和症状评分均减少，而细胞因子或基质金属蛋白酶 (MMP)-9 水平并未升高，因此，在短时间内使用泪小点封闭术是否会导致细胞因子水平升高仍待探讨 [263]。

##### 2.2.1.2 泪小点栓塞术

泪小点栓塞术最常见的是泪道栓的使用。泪道栓可被置于泪小点的开口处或泪小管的更深处。水液缺乏型干眼病是使用泪小点栓塞术的明确适应症，而蒸发过强型干眼病在选择该项治疗时仍然存在争议，因为泪小点栓塞术是否能改善睑板腺的状态和脂质层的不稳定性目前还尚未明确 [264-267]。

##### 2.2.1.2.1 设备类型

泪道栓可分为可吸收型和不可吸收型。

可吸收型泪道栓可以在短期内栓塞泪小点，可作为在进行永久栓塞之前确定栓塞的功效的测试。以胶原为主要成分的泪道栓通常在 1 至 16 周内吸收，是最常用的可吸收型泪道栓[253,268,269]。去端胶原蛋白是从动物真皮组织中提取的胶原溶液，在制备过程中使用胃蛋白酶消化了附着在胶原分子两端的抗原性端肽。在 4°C 或以下的温度下，去端胶原蛋白可以溶解在中性磷酸盐缓冲溶液中。如果通过泪小点注射该溶液，它会在在体温状态下变成白色的凝胶。可注射的去端胶原蛋白栓已在多项研究中被成功运用[270-272]。琥珀酰化胶原蛋白栓 [273] 和 2% 的羟丙甲纤维蛋白酶 [274] 都可能被作为临时性泪小点栓塞的原料。

不可吸收或“永久”性的泪道栓通常是以硅为主要成分制成，且设计类型多样。其中，Freeman 型泪道栓由一个覆盖于泪小点开口处的头部、颈部和一个宽基底部组成，而 Herrick 型泪道栓则是锥形的置于泪小管内的硅胶栓[275]。有一些硅胶塞在内部具有一个隧道从而形



成部分栓塞,这使得部分泪液能够通过隧道引流。圆柱形的 SmartPlug™是一种由热敏型聚合物制成的置于泪小管内的栓子,当它被插入泪小点时,尺寸和形状都会发生改变[276-279]。FORM FIT® (Oasis Medical, Glendora, CA, USA)型泪道栓由可注射的水凝胶制成,它在10分钟内可以水合并原位扩张以贴合小管的形状[280],因此在使用这种泪道栓时,不需要为不同的患者选择不同的尺寸。这种泪道栓通常是预先放置在一个有聚酰胺护套的导入器中。

除了以上几种泪道栓之外,某些类型的氰基丙烯酸酯粘合剂可作为临时泪道栓使用,之后再确定患者是否需要长期栓塞[281,282]。对于永久性栓塞,可以采用不同的手术方式,详见2.2.1.3节所述。

#### 2.2.1.2.2 并发症

泪小点栓塞术最常见的并发症是自发性泪道栓脱出[265,283-286],发生率多达60%[287-289]。其他报道过的并发症包括感染[290-292]、泪道栓向泪小管内移位[286,290]、化脓性肉芽肿、泪小点扩大[286],罕见的并发性肿瘤[293]。感染(如角膜炎、结膜炎、泪小管炎或泪囊炎)更常见于泪小管内泪道栓[291,294]。其他不太严重的并发症,包括结膜炎、结膜下出血、结膜水肿、溢泪、泪小点红肿、不适感和异物感,则通常是泪道栓的机械压迫造成的[294]。

#### 2.2.1.3 泪小点封闭手术

永久性的泪小点封闭术通常用于不能使用或不能耐受泪道栓的患者。手术方法多种多样[281],包括全部或部分热凝法[295-298],泪小点的结膜瓣遮盖法[299]或移植植物遮盖法[300]、泪小点缝合法[301]、完全破坏性泪小管[302]和泪小管结扎法[303]。热凝法包括烧灼法、透热法和氩激光法,这些方法既可以作用于深处的泪小管,也可以用于泪小点的浅表部位[259,297,298]。目前,一次性手持式热灼烧器在临床上应用最为广泛。

目前,封闭泪小点术治疗干眼病的疗效尚无1级研究证据支持,且只有少量2级研究证据。通过病例系列研究的对比发现,使用烧灼法永久性关闭泪小点可以显著改善GVHD和Stevens-Johnson综合征患者的症状和体征,包括Schirmer评分、角膜荧光素染色、虎红染色和泪膜破裂时间[259,304]。

烧灼法很少有并发症被报告。如果上下泪小点都完全、永久性的关闭,则可能会导致溢泪。为了避免这种情况的发生,可以通过灼烧法来造成泪小点的不完全性封闭。在干燥综合征患者中,这种部分封闭术可以使得患者的症状、泪膜破裂时间、结膜染色和角膜荧光素染色均得到改善[298]。根据使用的术式不同和炎症反应的程度不同,术后可能会发生泪小点的再通,在这种情况下,需要再次手术来使泪小点完全关闭[297]。烧灼泪小点的浅层具有较高的再通率[305],而在泪小点更深处的手术操作可能会提高成功率[296]。

#### 2.2.1.4 泪小点封闭术的总结

当与其他干眼病治疗方法联合应用时,泪小点封闭术的成功率最高[306]。Ervin等撰写了泪小点封闭术在干眼病中运用情况的系统综述,其中包括共计305名受

试者的7项研究[307]。作者的结论是,虽然泪道栓使得患者的症状和临床指针较基础状态都有所改善,但是很少有比较性研究证明泪道栓的好处。此外,这些作者指出,虽然证据非常有限,但数据表明,硅胶栓可以缓解严重干眼病人的症状,而临时的胶原蛋白栓似乎在短期应用中具有与硅胶栓类似的有效性[307]。

迄今为止,还没有大规模的1级研究来支持任何形式的泪小点封闭法在干眼病治疗中有效的观点。14项2级研究的结果在表4中列出[252,257,263,270,272,274,283,308-313]。

#### 2.2.2 湿房镜和加湿器

湿房镜是专门设计用于减缓泪液蒸发的眼镜,它可以提高局部环境潮湿度并最大限度地减少眼表的气流。目前市面上此类产品种类繁多。虽然数例病例报告[314,315]显示湿眼镜具有一定的临床疗效,但迄今为止,尚未有更为严谨的研究来证明这些设备的治疗价值,但它们可以考虑作为常规治疗的辅助,尤其是当患者所处的生活环境对病情好转不利时[316]。

有人提出,使用加湿装置可以增强局部的湿度或空气质量。然而,迄今为止,仅有一项对照研究支持其在干眼病治疗中的有效性[317]。

#### 2.3 刺激泪液分泌法

目前有数种能刺激泪液中的水分,粘蛋白成分和/或脂质成分分泌的眼药水已经上市,或正处研发中。

##### 2.3.1 局部使用的促分泌剂

###### 2.3.1.1 促水分分泌剂

3%的地夸磷索四钠(Diquas®; Santen, Osaka, Japan)滴眼液在日本和韩国被批准用于干眼病的治疗。它是一种嘌呤能P2Y2受体激动剂,可以通过刺激结膜上皮细胞和杯状细胞分泌水分和粘蛋白而改善干眼病患者泪膜的稳定性[14,318,319]。数个随机对照试验已经证明,局部运用地夸磷索四钠显著改善了干眼病的客观指标,如角膜和结膜荧光素染色,而且在一些研究中,显著提高了TBUT和Schirmer评分[38,320,321]。地夸磷索在各种特殊类型的干眼病的治疗中具有潜在的应用价值,包括Sjögren综合征[322]、水液缺乏型干眼病[323]、短TBUT型干眼病[324]、MGD[325]、LASIK术后干眼病[326]和白内障术后[327]干眼病,以及隐形眼镜佩戴者的干眼病[325]。最近,Byun等人证明地夸磷索能有效促进角膜上皮创伤愈合,该作用可能与表皮生长因子受体/细胞外信号调节激酶刺激的细胞增殖和P2Y2受体介导的细胞内钙升高导致的细胞迁移有关[328]。然而,在美国的一系列研究中,2%的地夸磷索四钠没有达到其预期的主要和次要治疗效果,因此未能获得FDA批准[329]。

Lacritin是一种有促泪腺分泌作用和促角膜上皮有丝分裂活性作用的糖蛋白,lacritin的含量被发现在干燥综合征[330]和其他形式的干眼病患者[128]的眼泪中减少。局部使用lacritin具有治疗水液缺乏型干眼病的潜在效用[331]。

表 4

使用泪小点堵塞治疗干眼病的 2 级研究

作者	受试组	N	治疗持续时间 (月)	疗效	注释
Balaram et al., 2001 [283]	使用泪道栓的干眼病人	50	6	症状改善	37% 的泪道栓丢失; 上泪小点内的泪道栓更容易丢失
Kojima et al., 2002 [308]	使用硅胶泪道栓的干眼病人	51	21	症状改善, 上皮损伤好转	55.9% 的泪道栓丢失
Nava-Castaneda et al., 2003 [309]	使用胶原和硅胶泪道栓的干眼病人	61	2	症状改善, 染色情况好转	
Farrell et al., 2003 [310]	使用胶原泪道栓的干眼病人	62	0.3	症状和泪膜功能改善	只需堵塞下泪小点
Altan-Yaycioglu et al., 2005 [311]	使用胶原和硅胶泪道栓的干眼病人	24		泪膜功能改善	两者效果相似
Miyata et al., 2006 [272]	使用去端胶原泪道栓的干眼病人	28	2	泪膜功能, 染色情况, TBUT, Schirmer 评分得到改善	
Chen et al., 2007 [312]	使用 Smart plug 的干眼病人	54	13	症状改善, 染色情况好转	
Hirai et al., 2012 [270]	使用去端胶原泪道栓的干眼病人	37	2	症状改善, 眼表情况好转	
Yung et al., 2012 [257]	使用泪道栓的 LASIK 术后干眼病人	18	3	症状改善, 泪膜功能提高	
Kaido et al., 2012 [252]	使用泪道栓的短 TBUT 病人	43	1	症状改善, 泪膜功能和染色情况好转	
Shi et al., 2013 [313]	使用硅胶泪道栓的干眼病人	65	6	症状改善, 角膜染色 TBUT 和 Schirmer 评分好转	
Capita et al., 2015 [274]	使用羟丙甲纤维素泪道栓的干燥综合征干眼病人	38	2	症状改善, 角膜染色和 Schirmer 评分好转	
Tong et al., 2016 [263]	使用泪小点栓的中度干眼病人	29	0.75	症状改善, 角膜染色好转	泪液中的细胞因子水平不变

LASIK - 激光原位角膜磨镶术; N - 受试者数目; SS - 干燥综合征; TBUT - 泪膜破裂时间

### 2.3.1.2 促粘蛋白分泌剂

有许多药物专门针对干眼病中的粘蛋白缺乏症, 包括地夸磷索四钠 (详见 2.3.1.1 节)。

目前, 瑞巴派特眼用悬浮液在日本被批准用于干眼病的治疗 (Mucosta®; Otsuka Pharmaceutical, Chiyoda, Japan)。它是一种具有促进人角膜上皮细胞中粘蛋白样糖蛋白生成的促粘蛋白分泌剂, 可以通过参与表皮生长因子受体激活的信号通路, 增加人角膜上皮细胞中 MUC1、MUC4 和 MUC16 的表达水平[14,332]。在一项多中心、开放标签的单臂研究中, 有 154 名患者每天使用 2% 的瑞巴派特滴眼液 4 次, 总共持续 52 周[333]。与基线相比, 受试者的结膜丽丝胺绿染色、角膜荧光素染色、TBUT 和主观症状在第 2 周得到改善, 并且在接下来的每次回访中, 患者的这些指标均有进一步改善。局部瑞巴派特也可能被用于治疗其他眼表疾病, 如短 TBUT 型干眼病[334]、眼睑刷上皮病变[335]和眼部的碱烧伤等[336,337]。已经证明瑞巴派特可以有效改善屈光手术后干眼病患者的眼表微环境和视觉质量[338]。虽然在日本获得批准, 但瑞巴派特在美国的 III 期试验未能达到 FDA 审批通过标准 [329]。

半乳糖凝集素 3 是凝集素家族的成员, 它是一种碳水化合物结合蛋白, 能控制眼表上皮内的多种生物学过程。有研究显示, 与正常人相比, 干眼病患者的眼泪中半乳糖凝集素-3 的蛋白浓度较高, 还与上皮损伤的进展有关[339]。从胎盘中提取的二肽 (JBP485) 能促进半乳糖凝集素-3 的生成, 刺激兔结膜上皮中具有促凝胶形成功能的粘蛋白 5AC (MUC5AC) 的表达和分泌[340]。JBP485 也被证明可以提高兔角膜上皮细胞中膜结合粘蛋白 (MUC1 / 4/16) 的表达。在兔模型中, JBP485 能诱导泪液分泌, 而在小鼠的干眼病模型中, 它能减少角

膜上皮的损伤。总言之, JBP485 能在动物模型中促进粘蛋白和水分这两种泪液成分的分泌 [340]。

霉酚酸酯 (MMF) 是一种常用于治疗自身免疫性疾病和移植排斥反应的淋巴细胞抑制剂。据报道, 低浓度的 MMF 可以促进人结膜杯状细胞的增殖, 并在体外实验中增加 MUC5AC 的 mRNA 的产生[341], 但其临床研究尚未开展。

Eupatilin 是一种类黄酮。在体外和体内研究中均发现能诱导结膜细胞分泌粘蛋白, 这表明它可能具有治疗干眼病的潜力 [342,343]。

三叶因子是粘液分泌细胞的分泌产物。目前发现, 干眼病患者的泪液中三叶因子家族肽 3 (TFF3) 的水平升高。在一项体外研究中, 一些促炎细胞因子能诱导 TFF3 的产生, 但高渗透压对此没有影响。这表明 TFF3 可能是治疗干眼病的潜在靶点[344,345]。

神经生长因子 (NGF) 能够调节某些神经元的生长, 增殖和维持。一项体外研究显示, NGF 能刺激结膜上皮细胞分化和粘蛋白生成 [346]。

### 2.3.2 脂质刺激剂

胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 被证明可以在体外环境下刺激睑板腺细胞的脂质合成 [347]。目前在一项系列研究中已经发现, 雄激素可以上调人类睑板上皮细胞中参与脂质代谢途径的基因, 并且下调与角化蛋白相关的基因[348-351]。2 期临床试验结果表明, 睾酮滴眼液能改善 MGD 患者的睑板腺分泌物的质量, 并降低眼部的不适感 [352]。目前, 用睾酮滴眼液治疗 MGD 的临床试验正在欧洲进行。

关于雄激素和 IGF-1 的更多详情请参考 TFOS DEWS II 生物性别、社会性别和激素报告[353]。

### 2.3.3 口服的促分泌剂

目前市面上有两种口服的治疗干燥综合征相关性干眼病的胆碱能激动剂（毛果芸香碱和西维美林）。患有干燥综合征的病人体内能与外分泌腺中的毒蕈碱性乙酰胆碱受体结合的自身抗体，而作为毒蕈碱性乙酰胆碱受体激动剂（副交感神经药物）的毛果芸香碱和西维美林可以抑制该作用。

口服毛果芸香碱治疗干燥综合征的患者在用药 12 周后，其症状得到改善且角膜虎红染色减少，但是泪液生成并没有增加 [354]。另有研究显示，口服毛果芸香碱能减轻患者的症状，改善角膜荧光素染色、虎红染色、杯状细胞密度和 TBUT，但 Schirmer 测试显示泪液生成没有改善 [355,356]。然而也有研究表明，干燥综合征患者口服毛果芸香碱能够增加其泪河高度（TMH） [357]。这类药物的最常见副作用是大量出汗，发生率高达 25% [358]。

在一项为期 12 周的双盲、随机、安慰剂对照研究中 [359]，Petronc 等人评估了两种剂量的西维美林在治疗干燥综合征患者的口腔干燥和干眼病中的安全性和有效性 [359]。每天服用三次西维美林的患者，其眼干、口干的主观感觉以及唾液和泪液的流量增加均有显著改善 [359]。西维美林的常见不良事件包括头痛、出汗增加、腹痛和恶心 [359,360]。

口服的促分泌剂对于口干的治疗效果似乎比眼干的治疗效果更明显 [361,362]。由于西维美林的副作用比毛果芸香碱少，因此长期口服西维美林对于干燥综合征患者而言似乎是更好的选择。一种促分泌药物疗效不好并不能代表另一种药物也无效，第二次用药者可能更愿意继续长期用药治疗 [358]。

### 2.3.4 鼻神经刺激法

神经调节法是一种涉及通过电击、电磁、化学或光生物学方法直接刺激神经系统的治疗方法 [363,364]。其目标是长期激活、抑制、改变和/或调节神经输入以纠正器官或组织的功能障碍并控制疾病症状。鼻泪反射可以通过对鼻粘膜的化学或机械刺激而增加泪液的生成 [365,366]。鼻泪反射的反射弧始于鼻腔壁里的感觉神经（传入支），终端发出副交感神经来支配参与泪液产生的重要靶组织（传出支） [367]。在一项前瞻性的对照病例研究中，与使用盐水的对照相比，麻醉鼻粘膜能使泪液的基础分泌减少 34% [368]。

人们已经开发出通过刺激鼻泪反射来诱导正常的泪液生成的鼻内泪液神经刺激器。该装置由配有一次性的双头水凝胶头和外部充电器的手持式刺激器组成。鼻内泪液神经刺激器可发送传导到筛前神经的微小电流，从而立即刺激干眼病患者自然生成泪液 [366]。在一项开放标签、单臂、非随机、为期 180 天的试点研究中，40 例轻度至重度的干眼病患者被招募使用鼻内泪液神经刺激器的原型机 [369]。受试者可以根据自身需要每天进行 2 次或以上的刺激。在第 180 天时，与使用前的基础泪液分泌评分相比，该装置能显著增加平均 Schirmer 评分。在随访结束时，患者的平均结膜染色和症状评分较治疗前

的基线值有显著的降低。初步的研究结果也显示，神经刺激器对杯状细胞的功能具有积极的作用 [370]。

TrueTear™ 鼻内泪液神经刺激器（Allergan, Parkway Parsippany, NJ, USA）日前已被 FDA 批准，它能通过对成人患者进行神经刺激而即时增加泪液的产量。其他一些相关研究正在进行中 [371,372]。

### 2.3.5 其他的各种泪液刺激法

目前已报道了各种其他刺激泪液生成的新方法。其中包括 3 分钟腹部呼吸法，据报道，这种方法可以使健康女性的泪河容积增加 [373]。

角膜的温度感受器被眼表的干燥状态激活，而刺激这些受体能增加泪液的产生 [374,375]。人们发现瞬态受体电位阳离子通道亚家族 M 的 8 号成员（TRPM8）存在于角膜的温度感受器的神经末梢中，这一点与薄荷醇和凉爽的温度能通过激活温度感受器而增加泪液生成的现象是一致的 [376,377]。最后，作为消费最广的精神活性物质咖啡因，似乎也能刺激健康人群的泪液分泌 [378]。

## 3 眼睑异常的治疗

### 3.1 前部睑缘炎

#### 3.1.1 眼睑的卫生

良好的眼睑卫生对于治疗可导致干眼病（特别是睑缘炎）的各种眼睑疾病而言是非常重要的，眼睑卫生维护得当时，可以减少这些疾病中的脂质副产物的产生，并减少能够降解脂质的细菌的数量 [379-385]。使用蘸有温和、稀释的婴儿洗发水的棉签或者棉球来擦拭并清洁眼睑，是目前被广泛接受的治疗方法 [382,386,387]。最近的一项 1 级研究证实，通过使用专业眼睑清洁剂或稀释的婴儿洗发剂来擦拭眼睑来去除前睑缘炎中产生的痂皮，对治疗前睑缘炎都是有效的 [388]。然而，与婴儿洗发水相比，专业的眼睑清洁剂组能使眼表 MMP-9 水平降低，泪液脂质层的质量改善并且其耐受性更好。而婴儿洗发水的使用则与眼表 MUC5AC 水平的降低有关，表明婴儿洗发水可能对杯状细胞功能有不利影响 [388]。即便不采用婴儿洗发水作为治疗手段，现在市面上还有各种专业的眼睑清洁产品可供选择，它们的种类繁多，包括清洗剂、泡沫剂、溶液和湿巾，其具体的描述内容不在本文范围之内。

TFOS MGD 专家共识指出，“保持眼睑卫生被广泛认为是治疗 MGD 和睑缘炎的主要而有效的方法” [389]。然而，极少人能严格遵医嘱保持眼睑卫生。最近一项针对 207 名受检者的横截面研究显示，虽然医生已经给这些受试者传授了清洁眼睑的方法（每日热敷和眼睑擦洗），然而在 6 周后只有 55% 的患者遵守了医嘱 [390]。

尽管不同的专业机构提出了各种清洁眼睑的方法，但迄今为止，尚无公认的眼睑清洁指南，亦没有同行评议的证据来考察各种方法的有效性，这表明这是一块值得研究的领域。需要特别注意的是，在清洁带有化妆品的眼睑时应注意避免对眼表造成继发污染 [391-393]。

表 5 归纳了关于眼睑清洁方法及其对睑缘炎或干眼病影响的 2 级研究的内容（不包括与其他药物治疗的联合应用）[386,387,394-400]。

### 3.1.1.1 细菌的过度繁殖

#### 3.1.1.1.1 局部抗生素

在治疗与睑缘炎相关的干眼病时，可通过保持眼睑的卫生来减少睑缘的细菌数量[401]。虽然并不推荐通过长期局部单用抗生素滴眼剂或软膏（如夫西地酸）来达到治疗目的，但是仍有一些医生采用这种方法[402]，并且在一项基于共识的研究报告中推荐短程局部应用抗生素 [403]。最近一项研究表明，氧氟沙星眼膏对治疗阻塞性 MGD 患者有一定疗效。局部使用阿奇霉素（大环内酯类抗生素）已经用于治疗干眼病，阿奇霉素不但可以减少眼睑细菌菌群，同时还有抗炎疗效（具体请参见第 4.5 节）。局部单用抗生素在干眼病治疗中的作用需要有更多的 1 级研究来支持。

#### 3.1.1.1.2 螨虫感染

螨虫感染是许多顽固性睑缘炎的致病因素，并且经常与干眼病的一些症状相关[404]，然而目前还没有证据显示螨虫感染与 MGD 的发生有直接联系[389]。在历史上，曾有各种各样的产品被用于眼部螨虫感染的治疗，但大多数没有高水平的证据来支持其疗效。这些药品包括 2% 甲硝唑眼用凝胶[405,406]，1% 氧化汞眼膏[407] 和 4% 毛果芸香碱凝胶[408]。近期发现使用含有茶树油的眼用药物或口服伊维菌素对治疗螨虫感染有效。详情请见表 6 所述[409-415]。

#### 3.1.1.1.2.1 茶树油

茶树油（TTO）是通过蒸馏从互生叶白千层叶提取（澳大利亚茶树油是来源于窄叶白千层属或茶树）的天然精油，它具有抗细菌、抗炎、抗真菌和抗病毒特性 [416]，对螨虫也有杀灭作用[417]。在一项 2 级临床研究中显示，每天使用茶树油洗发水清洁眼睑的同时，每周再加用一次 50% 浓度的茶树油擦拭眼睑，比每天使用 50% 浓度的婴儿洗发水清洁眼睑能更有效的根除眼部的

螨虫感染 [417]。但是纯茶树油可能对眼有毒性并且引起眼部疼痛和刺激。茶树油的活性成分是 4-萜品醇 [418,419]，现在市场上有商品化的效价为 25% 茶树油眼睑擦拭巾。这款擦拭巾与高浓度的茶树油相比，可以减轻对眼表的毒性作用。多项研究显示，使用茶树油治疗后，患者睫毛上螨虫的数量大幅度减少 [409,410,413, 414,417]。迄今为止，关于茶树油治疗干眼病有效性的研究非常有限[420]，人们需要对此领域进行更多的探索。

#### 3.1.1.1.2.2 伊维菌素

伊维菌素是广谱抗寄生虫药物，主要用于治疗圆线虫病和控制盘尾丝虫病。这是一种低成本的单剂量药物，具有良好的耐受性。有研究证明口服单剂量伊维菌素可以有效减少睑缘炎患者睫毛根部的螨虫数量[411,412]。合并使用伊维菌素与甲硝唑[415]或氯菊酯霜[421]能取得更好的疗效。关于伊维菌素对于干眼病的治疗作用需要进行更多的研究。

### 3.2 睑板腺功能障碍

2011 年，TFOS MGD 共识在对 MGD 的定义中强调了终末导管阻塞在 MGD 发病过程中的重要性[2]，这促使人们使用去除睑板腺终末导管和导管系统阻塞的方法来治疗 MGD。因此，传统的治疗方案，包括眼部润滑剂的使用、保持睑缘清洁和热敷疗法，在 MGD 的治疗中具有重要作用。

#### 3.2.1 眼部润滑剂的使用

由于 MGD 导致泪膜的脂质层厚度降低，使用含有脂质的眼部润滑作用的滴眼剂或喷雾剂来替代脂质可能对治疗 MGD 有效。许多研究发现，使用含有脂质的滴眼剂可以改善干眼病的体征和症状（表 7） [65,141,142,157,182,422-427]。一项 1 级研究证实了使用脂质体喷雾可以使正常眼睛中的脂质层厚度和 NIBUT 增加[178]。为了增强含脂质的滴眼剂的潜在功效，纳米技术已应用于脂质乳化剂滴眼液的制备[147,428]。

表 5  
使用睑缘清洁法治疗干眼病的 2 级研究

作者	受试组	N	各种睑缘清洁法	治疗持续时间 (月 )	疗效
Paugh et al., 1990 [394]	MGD	21	睑缘擦拭加按摩	0.5	TBUT 提高
Key et al., 1996 [386]	慢性睑缘炎 (80% 佩戴接触镜)	25	睑缘擦拭法与低敏肥皂清洁法比较	4	症状改善，眼睑外观好转
Romero et al., 2004 [387]	MGD	37	睑缘清洁法 + 温热盐水 + AT	1.5	症状和 TBUT 好转
Guillon et al., 2012 [395]	睑缘炎和 MGD	40	睑缘湿巾擦拭法 (Blephaclean)	3	睑缘状态好转
Guillon et al., 2012 [396]	睑缘炎和 MGD	40	睑缘湿巾擦拭法 (Blephaclean)	3	症状好转
Doan et al., 2012 [397]	慢性睑缘炎	33	使用清洗液清洗睑缘 (Blephagel)	0.75	TBUT 和 VA 无改变；患者对疗法的接受度较好
Khairuddin et al., 2013 [398]	慢性睑缘炎和佩戴隐形眼镜	53	使用婴儿洗发水清洁睑缘	1	症状改善
Arrua et al., 2015 [399]	慢性睑缘炎	45	使用中性洗发水清洁睑缘	2	症状和体征得到改善
Ngo et al., 2017 [400]	DED	20	联合使用 AT, 睑缘清洁剂 (TheraTears SteriLid) 和口服欧米茄-3 营养 (TheraTears Nutrition)	3	症状和体征得到改善

AT - 人工泪液；CL - 接触镜；MGD - 睑板腺功能障碍；N - 受试者的数目；TBUT - 泪膜破裂时间；VA - 视力

**表 6**  
关于蠕虫和干眼病的治疗的 2 级研究

作者	受试组	N	各种治疗方法	治疗持续时间 (月)	疗效
Kheirkhah et al., 2007 [409]	合并蠕形螨感染的慢性睑缘炎	6	每周使用 50%的 TTO 睑缘擦拭+每日使用含有 TT 的洗发水	2	蠕虫数目减少, 眼部刺激症状和角膜炎反应的体征得到改善
Gao et al., 2007 [410]	眼部蠕形螨感染	11	每周使用 50%的 TTO 睑缘擦拭+每日使用含有 TT 的洗发水	1	蠕虫数目减少
Holzchuh et al., 2011 [411]	难治性眼睑炎与眼部蠕形螨感染	12	口服伊维菌素	1	蠕虫数量减少, 泪膜功能提高
Filho et al., 2011 [412]	合并蠕形螨感染的慢性睑缘炎	19	口服伊维菌素	3	蠕虫数量减少
Koo et al., 2012 [413]	眼部蠕形螨感染	106	每日使用 TTO 睑缘擦拭	1	蠕虫数量减少, 眼部舒适感提高
Gao et al., 2012 [414]	眼部蠕形螨感染	24	5%的 TTO 膏剂按摩	1	蠕虫数量减少, 眼痒的症状好转
Salem et al., 2013 [415]	眼部/皮肤蠕形螨感染	30	对比口服伊维菌素和 vs 伊维菌素+甲硝唑的疗效	1	蠕虫数量减少

N – 受试者的数目; TT – 茶树; TTO – 茶树油

3.2.2 热敷疗法

尽管许多临床研究都证明热敷疗法有效, 但由于治疗所需的时间长, 而且在治疗过程中热敷的温度难以长时间维持, 导致患者的依从性通常很差<sup>[389,390,429-432]</sup>。可以通过将多条敷面巾叠在一起的方法来延长热度维持的时间<sup>[433]</sup>。

有 2 级和 3 级研究证据显示, 热敷疗法的热量能够软化或液化 MGD 中阻塞的腺体分泌物<sup>[433-436]</sup>。融化睑板腺导管内的阻塞物所需的温度和时间目前尚未明确。多

项初步研究显示, 睑板腺内容物的熔点在 32°-45°C 之间, 这在一定程度上表明睑脂是一种成分非常复杂的脂质混合物<sup>[434,435,437-439]</sup>。睑板腺导管的堵塞程度越严重, 睑板腺内容物的熔点越高<sup>[434,437,440]</sup>。据 2 级和 3 级证据显示, 若想获得最佳的热敷治疗效果, 需要将睑板腺加热到≥40°C 的温度<sup>[433,437,441]</sup>。这里建议的 40°C 是指睑结膜面和睑板腺腺体的温度, 而不是与治疗设备接触部位的温度或眼睑外皮肤的温度。

**表 7**  
关于用含有脂质的滴眼剂对于眼病的治疗的研究

作者	证据等级	患者分组	N	治疗周期	疗效	注释
Korb et al., 2005 [141]	2	轻度至重度干眼病	40	每种药物点眼一滴	LLT 增加 乳化剂型 > 水剂型	检测药物 1 = 水包油型乳化剂, 检测药物 2 = 水剂型滴眼液
Scaffidi et al., 2007 [142]	2	轻度至重度干眼病	41	每种药物点眼一滴	LLT 增加	检测药物 1 和 2 = 两种水包油型乳化剂
Maissa et al., 2010 [157]	3	10 例干眼病, 5 例正常人	15	每种药物点眼一滴	症状改善, 滴眼后蓖麻油能在眼表停留 4 小时	检测药物 = 水包油型乳化剂
McCann et al., 2012 [422]	1	轻度至中度蒸发过强型干眼病	75	90 天	症状和泪液蒸发得到改善, 乳化剂对增加脂质层的厚度和 TBUT 的效果优于透明质酸钠, 乳化剂减少角膜染色并降低渗透压	检测药物 1 = 使用水剂滴眼液和透明质酸钠, 检测药物 2 = 使用水剂滴眼液和 HPMC 检测药物 3 = 水包油型乳化剂
Tomlinson et al., 2013 [65]	1	轻度至中度干眼病, 受试组的年龄与性别和对照组相匹配	38	2 周	OSDI, 蒸发量, TBUT, 渗透压得到改善	检测药物 1 = 水剂滴眼液, 检测药物 2 和 3 = 两种水包油型乳化剂
Sindt et al., 2013 [423]	2	轻度至中度 MGD	49	4 周	症状, 角膜染色, TBUT, 按压睑板腺的结果得到改善	检测药物 = 水包油型乳化剂
Aguilar et al., 2014 [424]	1	轻度至中度蒸发过强型干眼病	49	4 周	TBUT 提高, 角膜染色, 结膜染色, 按压睑板腺的结果好转	检测药物 = 水包油型乳化剂, 对照组 = 氯化钠
Kaercher et al., 2014 [425]	3	轻度至重度水液缺乏型, 蒸发过强型和混合型干眼病	1209	4 周	症状, OSDI, TBUT, Schirmer 评分得到改善, 干眼病的严重程度降低	检测药物 = 水包油型乳化剂
Guthrie et al., 2015 [426]	1	有症状的隐形眼镜配戴患者	106	1 个月	乳化剂对舒适度, 佩戴时间, 眼脸上皮病变, 角膜染色的改善效果 > 对照组药物	检测药物 = 水包油型乳化剂, 对照组 = 不含油脂的接触镜滴眼液
Simmons et al., 2015 [182]	1	轻度至中度干眼病(2 例患有 SS)	288	3 个月	主观干燥症状, OSDI, TBUT 得到改善	检测药物 1, 2, 3 = three 水包油型乳化剂
Ousler et al., 2015 [427]	2	轻度至重度干眼病	42	2 周	改善, 角膜染色, 结膜染色, 结膜充血情况得到改善	检测药物 = 水包油型乳化剂

ADDE – 水液缺乏型干眼病; DED – 干眼病; EDE 蒸发过强型干眼病; HPMC -羟丙基甲基纤维素; LLT – 脂质层厚度; MGD – 睑板腺功能障碍; N – 受试者的数目; OSDI – 眼表疾病指数; SS – 干燥综合征; TBUT – 泪膜破裂时间



Arita 及其团队通过对比市面上 5 种眼睑热敷治疗仪在 2-4 周的治疗周期内, 对 10 位 MGD 患者和 10 位正常对照者的作用, 从而评估这 5 种眼睑热敷治疗仪的疗效[442]。这 5 种仪器中有 2 种采用干性(非湿性)加热方法, 有 3 种采用湿性加热法。使用这 5 种仪器均能改善患者的症状评分, 并同时增加泪膜破裂时间及眼表温度, 但效果仅能维持 30 分钟。湿性加热法的仪器可使得眼睑皮肤变得“湿润”, 由于水分蒸发吸热, 导致其眼睑加热的效果受限。研究结果表明, 反复使用干性加热装置热敷眼睑可改善正常人的泪膜功能, 并可改善 MGD 患者的泪膜和睑板腺功能。因此得出结论为, 正常人群连续 2 周而 MGD 患者连续 4 周使用干性加热装置热敷眼睑, 可以达到稳定的疗效[442]。

一项随机性、前瞻性、以对侧眼作为对照眼的研究表明, 在使用热敷治疗时, 应将热敷物加热至 45°C 并置于眼睑上至少 5 分钟。同时, 应使热敷物与眼睑紧密贴合, 并且每 2 分钟更换一次热敷物以维持温度[443]。诸多前期研究探索了不同热敷物对非干眼病受试者眼睑温度的影响[433,444]。所有热敷物都能使下睑结膜的表面温度升高, 而且不会引起任何眼睑的损伤。然而, 只有在眼睑上连续覆盖通过微波加热的捆扎毛巾, 才能使下睑结膜的表面温度维持在 40°C [433]。这项研究表明, 湿润的表面能增强眼睑的热传递, 这也使得湿性加热法在疗效上能与干性加热法相抗衡[433]。治疗时应注意不要将眼睑皮肤加热到 45°C 以上, 以避免烫伤[445,446]。所幸机体的疼痛反应可以防止眼睑皮肤的烫伤, 因为患者无法容忍过烫的热敷巾[447]。

值得注意的是在热敷 8 分钟左右后, 角膜的温度将从约 36°C 升高到约 39.4°C, 这可能会造成一些隐患[448]。如果在角膜温度升高时患者揉搓眼睛, 则可能会导致角膜变形和视觉模糊[449]。因为在角膜温度升高时揉搓眼部可能会造成一定风险, 所以患者需要在指导下执行热敷操作[448,450]。

针对 MGD 患者的一项研究表明, 12 周的眼睑热敷治疗对 MGD 有一定的疗效, 并可降低 MGD 患者眼表的磷脂酶活性(该酶会破坏泪膜的稳定性)[451]。

除了自制的热敷物之外, 现在市面上有多种设备用于治疗眼睑疾病, 它们可以使眼睑温度升高的时间更长[431,432]。

### 3.2.2.1 Blephasteam

Blephasteam® (Thea Pharmaceuticals, Newcastle under Lyme, UK) 类似于游泳护目镜, 在接通电源后, 它可以给眼睑供热, 且不对眼睑施加压力。每个密封防水的镜罩中有一个润湿的插片, 其可为眼睛提供一个温暖的高湿度环境。一项初步研究发现, 该设备可以提高健康受试者眼睑的温度[433], 而另一项研究表明, 干眼病患者在使用该设备治疗后, 泪膜蒸发可迅速减少 32% [452]。两项随机、对照、研究者单盲的研究发现, 使用 Blephasteam® 比使用温毛巾热敷的治疗效果好[429,453], 一项随机、研究者单盲的交叉研究表明, 与热敷治疗相比, 健康受试者, 在使用 Blephasteam® 时, 下眼睑的温度可以维持更长时间[453]。在使用 Blephasteam® 后受试者的视力也得到显著改善[453]。两项前瞻性非随机研究发现 Blephasteam® 能有效改善 MGD 患者的症状[430,454], 并增加患者的泪膜破裂时间。而对热敷治疗无效的患者大都存在睑板腺腺泡的直径和面积的减少[430]。

### 3.2.2.2 MGDRx EyeBag®

MGDRx EyeBag® (The EyeBag Company, West Yorkshire, UK) 是一种可重复使用的热敷眼罩, 它由装有亚麻籽的丝棉布袋组成, 在微波中加热 30 秒后即可使用。研究表明, 使用 MGDRx EyeBag® 的健康受试者的眼部温度比使用另一种加热面罩获得的温度高[455], 此外, 体外和体内研究均显示, MGDRx EyeBag® 比单纯的热敷巾维持温度的时间更持久[431,432]。一项随机、调查者单盲、以对侧眼作为对照组的研究报告显示, 每天使用 MGDRx EyeBag® 两次, 治疗两周后, 患者的症状得到明显改善[456]。这些疗效可持续长达 6 个月, 若偶尔进行再次治疗, 则疗效更佳。

### 3.2.2.3 EyeGiene® 眼罩

EyeGiene® 眼罩 (Eyedetec Medical, Danville, CA, USA) 是采用一次性压力激活的加温装置[455]。一项随机、对照、检查者单盲的研究发现, EyeGiene® 眼罩的功效与温热的毛巾相似, 但不如 Blephasteam® [429] 有效, 在提高眼部温度方面亦不如亚麻籽眼罩有效[457]。

### 3.2.2.4 红外热敷装置

红外热敷装置由一副有两个刚性贴片的眼罩组成。每个贴片具有 19 个发光二极管, 能发射波长在 850 至 1050nm 的近红外辐射, 波长峰值为 940nm。在一项前瞻性、无对照的介入性病例研究中, 37 名患有阻塞性 MGD 的受试者每天接受两次红外热敷装置的治疗, 每次治疗 5 分钟, 治疗时需紧闭双眼, 总共治疗周期为 2 周。结果发现, 患者的总体主观症状评分提高, 而且在被动眨眼间隔期内泪液的蒸发速率, 荧光素和玫瑰红染色以及睑板腺开口阻塞的评分均得到显著改善[458]。

## 3.2.3 物理治疗

对睑板腺进行物理治疗的目的, 是通过改善或去除导管阻塞来改善或恢复腺体的功能[459]。物理治疗过程中对腺管内堵塞分泌物的挤压不应与在诊断过程中对睑板腺的挤压相混淆, 后者是使用最小的力来挤压睑板腺以判断腺体的功能情况[441]。

目前有三种公认的物理治疗方法来疏通阻塞的睑板腺导管: 热敷和各种通过加温来软化或液化阻塞物质的加热仪器, 使用外力按压腺体以挤出堵塞导管的物质, 以及先使用一根细丝来探通堵塞的睑板腺开口然后再用外力挤压出阻塞物。

### 3.2.3.1 外力挤压法

在不加热的条件下, 使用各种外力挤压睑板腺的方法有着较为悠久的历史[460-462]。这些方法包括: 检查者用手指将需要挤压的眼睑掀起, 然后通过指间施力来挤压眼睑, 或者将坚硬的物体放置在内眼睑, 然后通过拇指或其他手指, 或另一放置在外眼睑处的坚硬物体对内眼睑施力以挤压眼睑[460,463]。然而, 因为疼痛且局部麻醉剂对这种疼痛的缓解程度非常低, 以致于上述方法的应用受到了限制。当挤压的力度超过 5 磅/平方英寸 (PSI) 时, 患者的疼痛感迅速增加[464]。一般患者能够耐受的最大力度是 15 PSI, 而这个力度通常刚刚或还不足以挤出阻塞物质[464]。

一项研究调查了四次院内挤压治疗合并每日热敷治疗的疗效,观察周期为6个月[461],结果显示,患者通畅的腺体数目、睑板腺分泌物的质量和脂质层厚度均得到显著改善,所有患者舒适度增加,而且与干眼病相关的症状减轻[461]。

### 3.2.3.2 LipiFlow

LipiFlow® TearScience, Morrisville, NC, USA) 避免了眼睑组织对导热的影响,通过将腺体直接加热至治疗水平的42.5°C时一并排出腺体内的内容物[459,465]。无论是在有随机对照或者无对照的临床试验中均显示,单次使用LipiFlow®12分钟,能安全、有效地治疗MGD,而且治疗效果可以维持[465]。一项前瞻性、非盲、随机、交叉、多中心的研究首次比较了单次LipiFlow®治疗与每日热敷治疗的效果[459],在一个月时,接受LipiFlow®治疗组的症状、睑板腺分泌物的质量和TBUT显著改善,而热敷治疗组仅有症状的改善。在接受交叉治疗后,原热敷组也表现出腺体功能和TBUT的显著改善。

日前,一项具有前瞻性、随机、交叉、观察者单盲的临床试验将单次LipiFlow®治疗与一项为期3个月的强化治疗方案进行比较,强化治疗方案包括每日两次热敷治疗,合并眼睑按摩和眼睑清洁治疗[72]。这些受试者被随访了6个月,结果表明单次LipiFlow®治疗效果与以上强化治疗方案的疗效相当,并且单次LipiFlow®治疗的效果持续了六个月[466]。在最新的一项前瞻性、多中心、非盲的临床试验中,随机抽取的200名受试者(400只眼睛)在进行单次LipiFlow®治疗之后,其腺体的功能和干眼病的症状均得到改善,而且治疗效果可持续长达12个月[467]。一项无对照的单中心观察性研究发现,患者的睑板腺功能和症状在单次治疗后就有显著改善,且效果持续长达3年[468]。

### 3.2.3.3 强脉冲光 (IPL)

强脉冲光(IPL)通常用于皮肤病的治疗,它采用波长500nm至1200nm的高强度非相干光脉冲来治疗各种皮肤病症,包括皮肤色素沉着、日光损伤和痤疮[469]。由计算机控制的手持式闪光枪能根据用途不同滤掉不同波长的光。

据报道,IPL约在15年前被首次用于MGD的治疗。近期一项前瞻性、双盲、安慰剂对照、对侧眼作为对照的研究比较了IPL的多次脉冲的治疗眼与安慰剂对照眼的疗效。结果显示该治疗提高了泪膜质量并减轻了干眼病的症状[470]。一项病例回顾性分析显示,当IPL与手动睑板腺挤压治疗联合使用时,77%的患者至少有一只眼的睑板腺功能得到了改善,而89%的患者干眼病的症状得到了改善[471]。一项回顾性多中心队列研究显示,100例接受了IPL治疗的MGD患者显示出类似的临床症状改善,从而得出结论,IPL是治疗蒸发过强型干眼病安全有效的方法[472]。

### 3.2.3.4 导管探通

## 3.3 眨眼障碍和眼表暴露

不完全性眨眼或睡眠中闭眼不全会导致眼表干燥

在2010年首次报道了睑板腺导管探通术[473]。该文献报导了25例患有阻塞性MGD患者的症状和体征的回顾性图表资料。25例患者中有24例在探通治疗后症状立即得到缓解,所有患者在治疗后第4周时症状得到缓解。其中五名患者要求再次或多次治疗。接受单次治疗的患者平均随访时间为11.5个月。在最后一次随访中,所有患者均无干眼病症状[473]。一项前瞻性纵向研究对16名MGD患者的一只眼睛进行了导管探通,同时将另外一只眼睛作为对照。在治疗后一周和6个月,患者治疗眼的泪膜破裂时间、视力、疼痛感和畏光感都得到改善[474]。一项研究对三位难治性阻塞性MGD患者在导管探通治疗前后的睑脂的量和粘稠度的变化进行了比较。所有患者睑脂的量和粘稠度在治疗后均有改善,其中2位患者的TBUT得到改善[475]。在另外一项研究中,10位患有酒渣鼻患者的眼部病变、MGD在常规治疗手段无效后,再经过导管探通治疗之后,其症状得到改善。在1个月和6个月时,约有50%受试者的症状得到改善,10名患者中有9名停止了多西环素的使用,所有患者对眼用润滑剂的使用次数减少[476]。

然而此种方法仍需进一步的研究,尤其是考虑到该操作的侵入性,导管探通法可能会损伤复杂的导管系统,而且现有报道都只有小样本的受试者,但现有的数据表明导管探通法有可能缓解对常规治疗方法无效的MGD患者的病情。

### 3.2.3.5 睑缘清洁法

睑板腺阻塞的最主要机制之一是睑缘和导管开口处的过度角化[477]。由于角化物在导管开口处周围和内部堆积,导致腺体被阻塞而睑脂不能通过导管排出到泪膜。Marx线(睑结膜黏膜与角化的睑缘的交界的标志线)清创术在2013年被首次报道[478]。这种技术是通过机械清除睑缘处积聚的各种碎屑和角化细胞,从而使睑脂能够顺畅的流入泪膜而发挥作用。在一项前瞻性、研究者单盲的研究中,Korb及其同事招募了16名患者作为受试者以及12名患者作为对照,所有的患者都具有干眼病症状和明显的Marx线的体征[478]。在受试组中,研究人员使用不锈钢的高尔夫刮刀对Marx线处的染色部位和整个角质化的下睑缘进行清洁,在治疗后一个月,22%受试者的症状得到显著改善,46%受试者的睑板腺的功能得到显著改善[478]。一项前瞻性、随机、开放的对照试验的研究成果在近期发表,该研究旨在确定睑缘清洁法对干燥综合征患者的影响[479],所有的14名受试者均为女性,7名患者被随机分配到治疗组,另外7名为对照组。结果显示,在清洁术后1个月,所有受试者的症状得到改善,眼部染色减少,睑板腺功能得到重建[479]。

值得注意的是,在以上两个关于眼睑清创术的研究中,研究者并未对对照组进行安慰剂治疗,而且也没有做到受试者单盲[478,479]。在今后的研究中,还需要进行更大规模的研究并进一步设计研究方案,来确认睑缘清洁法的作用。

[480-482],因此在治疗有干眼病症状和体征的患者时,有必要给予适当的措施干预患者的眨眼或眼睑闭合异常。

TFOS DEWS II 病理生理学章节将详细介绍眨眼或

眼睑闭合异常对干眼病的影响[483]。

### 3.3.1 角膜暴露的治疗

目前关于眼睑闭合不全治疗的研究大多集中于 3 级研究[481, 484-487]，这些研究包括评估人工泪液、眼膏（通常在夜间使用）、湿房镜、在夜间通过机械力强制闭合眼睑的眼罩以及通过遮盖或粘贴等临时性闭合眼睑方法的效果。对于那些不愿意或不能通过物理方法粘贴眼睑过夜的患者（例如有接触性皮炎或担心产生医源性睫毛脱落的患者），可以考虑替代治疗。这些方法包括不同设计及材料的洗眼杯、聚合物薄膜（如食物保鲜膜）等。1 级研究证据显示薄膜比润滑剂具有更好的保护角膜的作用，且并发症较少[488]。在重症患者中，通过不同的方法机械闭合眼睑较润滑剂具有相同或更好的疗效，且并发症较后者少[488, 489]。然而，尽管目前普遍认为通过机械方法闭合眼睑对于治疗重症暴露性角膜病变是必要的，但目前缺乏随机、前瞻性临床研究确定不同治疗方法的效力及优势。

持续或严重的暴露性角膜炎需一种或多种手术方式治疗，包括在上睑移植重物[481, 490, 491]，眼睑金属弹簧植入，眼睑重建，局部或完全眼睑缝合术。硬质透气性巩膜镜也可以作为治疗暴露性角膜炎的一种选择，将在 3.3.3.2 章节详细描述。

### 3.3.2 睑内翻和睑外翻

睑内翻和睑外翻会导致眼表暴露，此外睑内翻常合并倒睫并引发干眼病症状[492]。面部神经麻痹会导致眼轮匝肌活动性下降，进而引起麻痹性下睑外翻及上睑退缩。其他病因包括创伤、肿瘤、面部手术及年龄相关性眼睑松弛。

治疗睑内翻、睑外翻通常采用手术方式，包括收紧眦韧带、祛除眼睑瘢痕或其他导致眼睑位置异常的机械原因[493-497]。在一项 2 级研究中发现，矫正睑内翻可以改善视力、点状角膜炎和 TBUT，但是对 Schirmer 实验结果无影响[498]。一项更为深入的 2 级研究发现眼睑缝合术可有效治疗睑内翻，促进重症干眼病患者的角膜上皮修复[499]。

### 3.3.3 角膜接触镜

角膜接触镜用于矫正屈光不正，但常引起眼部不适及干涩，关于其不适的治疗方法已在别处详细介绍[500]。尽管接触镜会引发眼部干涩，但同样也可以成为干眼病的潜在治疗方法。在上一版的 TFOS DEWS 中，接触镜、永久性泪小点栓塞、血清滴眼液是重症干眼病的推荐治疗方法。佩戴角膜接触镜治疗干眼病的具体机制目前尚不明确，但是相关机理包括对角膜的机械保护和减少角膜干燥的作用。

在治疗过程中，医生必须根据每位患者的情况来权衡利弊，决定是否使用角膜接触镜来治疗干眼病患者。目前已有在治疗眼表疾病过程中使用角膜接触镜进而引发感染性角膜炎的病例报导[501]，甚至有引发眼内炎的情况发生[502]。重症干眼病的患者通常长时间佩戴角膜接触镜，可能因此增加感染性角膜炎的患病风险[503-506]。

治疗干眼病可使用软性或硬性角膜接触镜。根据干眼病的性质及严重程度，可使用治疗性软性角膜接触镜

（通常称为绷带镜），治疗时间可以短至几天或长至数年，并且可以每日或更长时间佩戴。

#### 3.3.3.1 治疗性软性角膜接触镜（绷带镜）

使用绷带镜可缓解眼表不适、减轻不利环境因素对眼睛的影响。硅水凝胶软性接触镜拥有更高的透氧性，因此可用来治疗眼表疾病，且可持续佩戴时间更长[507]。

绷带镜可用来治疗一系列眼表疾病，包括复发性角膜糜烂[508]、角膜擦伤[509]、大泡性角膜病变[510]及角膜手术后辅助治疗[511-514]。有研究发现绷带镜可以稳定泪膜，帮助上皮细胞修复[515]，并且可以通过保护敏感的角膜神经免受外界环境的刺激从而达到治疗角膜疼痛的效果[516, 517]。绷带镜缓解眼表疼痛的具体机制尚不明确，可能与直接屏蔽眼表的疼痛感受器或起到支持保护细胞结构及细胞外基质的作用有关。绷带镜还可以预防眼表干燥或寒冷，保护眼表疼痛感受器免受睑缘及睑结膜创伤的影响（如瘢痕性疾病）。有 3 级证据证明绷带镜可缓解角膜疾病（如创伤或术后）及干眼病引起的疼痛，因此可用来治疗干眼病[518, 519]。

目前关于使用绷带镜治疗干眼病的文献报导较少。在一项前瞻、随机的 1 级研究中比较了 40 例干燥综合征患者使用自体血清和绷带镜的疗效，发现硅水凝胶接触镜可以更有效地治疗干燥综合征相关性干眼病[223]。治疗 6 周后，较自体血清治疗组相比，使用绷带镜的患者最佳矫正视力得到了显著地提升（在停用接触镜后六周内依然保持稳定），OSDI 评分也显著升高。相比较于治疗前，两个干预治疗组在生活质量评分、泪膜破裂时间和角膜染色方面具有相似的促进恢复作用，且均未产生不良安全事件。此外，在一项 2 级研究中观察了 7 例 GVHD 患者和中至重度的干眼病患者，连续 7 天佩戴同一硅水凝胶绷带镜并持续 1 个月，发现可缓解干眼病、提高视力[515]。

为了最大程度降低慢性疼痛进展的风险，及时治疗各类角膜上皮病变至关重要；一旦出现中枢神经病理性疼痛，仅佩戴用于减轻外周刺激的角膜绷带镜可能无法减轻症状[516]。

#### 3.3.3.2 硬质透气性巩膜镜

有越来越多的共识认为，日常佩戴硬质透气性巩膜镜对于中重度干眼病患者的长期管理十分重要，可能是因为它们能储存镜片与眼表间的泪液。此前，已有将巩膜镜用于治疗慢性 GVHD[520-522]和 Stevens-Johnson 综合征[523]的相关研究。早在 1990 年，美国首次报道将巩膜镜作为假体用于部分病人，其中包括一些患有眼表疾病的患者[524]。在此后十年间，全世界范围内陆续有类似报道出现[525,526]。在一组系列案例中（3 级证据），三名因术后面神经麻痹导致单侧眼睑闭合不全和角膜感觉缺失的患者，采用长期佩戴巩膜镜以替代睑缘缝合来进行治疗[527]，研究结果显示，长期佩戴巩膜镜可以为患者眼表提供有效保护并改善这些患者的视力。此外，关于巩膜镜在眼表疾病的广泛应用已有大量综述可供参考[528-530]。

最近的一些临床研究报道了巩膜镜、小型巩膜镜和 PROSE（Prosthetic Replacement of the Ocular Surface Ecosystem）在干眼病的治疗中取得了成功[520,522,527,531-538]。

## 4. 抗炎治疗

### 4.1 局部糖皮质激素

皮质类固醇被广泛地用于治疗多种疾病，包括干眼病。

#### 4.1.1 基础研究

干燥应激可引起眼表损伤并诱发先天性及适应性免疫应答。这些炎症级联反应将进一步引起眼表的损伤和炎症的长期循环发展。正如 TFOS DEWS II 疼痛与感觉章节中所述，炎症也会诱发眼表的神经生物学改变[539]。

有研究发现类固醇能够调节神经性疼痛，这一发现可能对神经病理性疼痛的治疗有益，但是目前这类药物对于眼部疾病有多大作用还未进行评估[540]。已有大量动物试验显示，局部使用糖皮质激素能够有效抑制干眼病中免疫反应的恶性循环。在鼠干眼病模型实验中，1%的甲基泼尼松龙滴眼液能够抑制角膜上皮中 MMP-9 和炎症因子的表达及丝裂原活化蛋白激酶的激活。经过治疗后，鼠角膜上皮的脱落减少，角膜上皮的完整性得到保持[541,542]。在泪腺内注射肉毒杆菌毒素 B (BXT-B) 而诱导产生干眼病的小鼠模型中，单独使用 0.1% 氟米龙或联合使用环孢素 A 能够在一定程度上恢复泪液的产生并显著改善眼表的情况[543]。利用各种鼠干眼病模型，研究者们探索了治疗干眼病的新方案。一项研究表明，用 1% 甲基泼尼松龙、5% 白介素-1 受体拮抗剂和 0.05% 环孢素 A 局部治疗后，角膜荧光素染色显著降低[544]。在使用白介素-1 受体拮抗剂和甲基泼尼松龙治疗后，干眼病组的小鼠较对照组相比，中心角膜 CD11b+ 细胞数量、角膜淋巴管生长和角膜 IL-1 $\beta$  的表达均显著降低[544]。

选择性糖皮质激素受体激动剂也可作为治疗干眼病的靶点。在阿托品诱导的兔干眼病模型中，选择性糖皮质激素受体激动剂和 0.1% 地塞米松均能有效维持泪液体积和泪膜破裂时间[545]。结果显示选择性糖皮质激素受体激动剂对眼内压和体重均没有影响，然而地塞米松可以显著增加眼内压，同时由于肌肉耗损，并未引起体重的增加[545]。此外，有研究建议将抑制环氧合酶/类花生酸-前列腺素受体 (COX2/EP 受体) 作为鼠干眼病模型的治疗靶点[546]。用 COX2/EP 受体抑制剂局部滴眼可

以减少 CCR7+CD11b+ 细胞的数量，抑制该淋巴细胞的归巢，同时抑制 Th17 驱使的免疫应答。这类局部治疗可以逆转干眼病导致的结膜杯状细胞减少，同时改善角膜糜烂情况[546]。

#### 4.1.2 临床研究

许多皮质类固醇滴眼液可用于缓解眼前段的炎症，而且有多项研究结果显示短期使用这些药物对干眼病具有一定的治疗价值。目前已有数项关于各种皮质类固醇对于干眼病治疗效果的随机对照试验的结果发表 (表 8) [547-557]。

人们近期发现，影像学检查 (而不是与干眼病评估相关的临床经典检查) 在预测局部用皮质类固醇对干眼病的治疗效果具有一定价值[555,558]。

#### 4.1.3 并发症

虽然局部使用皮质类固醇在治疗干眼病方面可能是有效的，但长期使用这类药物却存在一定的并发症风险，包括高血压、白内障及机会性感染，这些并发症甚至可能在短期使用后即出现[547]。对于使用其他疗法无法控制的中重度患者，可以把短期多次皮质类固醇冲击疗法作为替代治疗。在一项研究中，53 例 Sjögren 综合征患者每天使用 4 次不含防腐剂的 1% 甲基泼尼松龙眼药水治疗 2 周，然后进行重新评估并逐渐减药，直至没有角膜荧光素着色或症状消失[559]。大多数患者接受第一次冲击治疗后在相对较长的一段时间内 (57 周) 保持无病状态，有 11 位患者 (21%) 出现症状或体征复发。第二次冲击治疗后，患者有长达 72 周的无病期，且只有 1.9% 的患者复发。在整个随访期间未出现严重并发症 (如眼内压升高或白内障形成) [559]。

其他类固醇滴眼液，如氟米龙和氯替泼诺，也可考虑用于干眼病的治疗，这类药物较少诱发眼压升高和白内障[560-562]。然而，也曾有报道显示，在连续使用氟米龙 4 个月后，患者出现了白内障[563]。最近的一项回顾性研究统计了 77 项已发表的研究成果，结论认为，当使用氯替泼诺滴眼液治疗眼表和眼内炎症性疾病 (包括眼部过敏、干眼病、前葡萄膜炎、穿透性角膜移植、角膜内皮细胞移植、术后疼痛和眼部手术后炎症) 时，该药物对眼内压几乎没有影响[564]。

表 8

关于用皮质激素治疗干眼病的 1 级和 2 级研究

作者	受试组/药物	N	治疗持续时间	疗效	注释
Marsh & Pflugfelder, 1999 [547]	SS; 不含防腐剂的 1% 甲基泼尼松龙	21	2 周	症状, 角膜染色情况, 丝状角膜炎均得到改善	回顾性病例系列; 长达 6 个月的长期治疗导致眼压升高及白内障风险增加
Sainz de la Maza Serra et al., 2000 [548]	SS; 不含防腐剂的 1% 甲基泼尼松龙	15	2 个月	症状和角膜染色情况得到改善	前瞻性研究; 其中 15 名受试者进行皮质类固醇治疗后, 接受泪道栓塞治疗; 另有 15 名受试者单独使用泪道栓塞治疗
Avunduk et al., 2003 [549]	KCS 合并/不合并 SS; 分为 3 组: 单用 ATS; ATS 合并 NSAID (氟比洛芬); ATS 合并局部皮质类固醇激素 (0.1% FML)	32	1 个月	ATS 合并皮质类固醇组的受试者症状有改善, 角膜荧光染色和孟加拉玫瑰红染色减少, 杯状细胞的形态得到改善, 炎症细胞数量减少	前瞻性、单盲、随机对照试验
Pflugfelder et al., 2004 [550]	KCS; 0.5% 氯替泼诺组与溶剂组对比	64	1 个月	病情严重的受试者的症状和充血情况得到改善	前瞻性研究, 双盲, 使用安慰剂对照组, 随机对照试验, IOP 与安慰剂组相当
Lee et al., 2006 [551]	KCS; 其中一侧眼滴用 0.1% 的泼尼松龙, 另一侧眼滴用 0.1% 的 HA	41	1 个月	仅泼尼松龙治疗眼的症状、NGF 水平和印迹细胞学评分得到改善	前瞻性研究, 双盲, 随机对照试验
Yang et al., 2006 [552]	KCS; 0.1% FML	30	1 个月	症状、CFS、Schirmer 评分、泪膜破裂时间、结膜充血均得到改善	前瞻性研究, 非盲实验
Jonisch et al., 2010 [553]	OSD; 0.01% 地塞米松 (不含防腐剂)	31	3 个月	65% 的患者的症状得到中度或完全的改善; 22% 的患者有轻度改善; 13% 的患者的症状无变化; 无眼压升高情况	回顾性图表研究
Sheppard et al., 2014 [554]	轻度至中度的干眼病; 在局部使用环孢素 A (CsA) 治疗前先用氯替泼诺 (LE) 或 ATS	61	6 周	LE 的预处理显著降低了 CsA 所致的刺痛感; 两组均显著改善了 OSDI 评分, LE 对 OSDI 的改善情况更好; 两种预处理治疗均使症状、Schirmer 评分、CFS、lissamine 染色和 ATS 辅助治疗的使用次数得到改善	前瞻性研究, 多中心随机双盲平行组
Kheirkhah et al., 2015 [555]	MGD 引起的 KCS; 分为 3 组: 单用 ATS 组; 0.5% 氯替泼诺组; 0.5% 氯替泼诺+0.3% 妥布霉素组	60	1 个月	基质下神经纤维基本正常的患者在单用 ATS 或氯替泼诺时, 其症状和 CFS 能得到显著改善	前瞻性研究, 双盲, 随机对照试验
Lin & Gong, 2015 [556]	SS; 对比 0.1% FML + 0.1% HA 组与 0.5% CsA + 0.1% HA 的疗效	40	2 个月	症状、CFS、结膜充血、GCD、TBUT 均得到改善 (FML > CsA)	前瞻性研究, 平行组, 随机对照试验
Pinto-Fraga et al., 2016 [557]	KCS; 对比 0.1% FML 与 PVA ATS	41	21 天	FML 治疗组的眼表状态在暴露于不利环境后仍得以维持; 而用 PVA 人工泪液治疗的患者则出现了角膜结膜染色以及充血等受损状况	前瞻性研究, 双盲, 使用安慰剂对照, 随机对照试验。包括 2 小时的不利环境暴露

ATS-人工泪液; CFS-角膜荧光染色; CsA-环孢素 A; FML-氟米龙; GCD-杯状细胞密度; HA-透明质酸; IOP-眼内压; KCS-干燥性角结膜炎; MGD-睑板腺功能障碍; N-受试者的数目; NGF-神经生长因子; NSAID-非甾体抗炎药; OSD-眼表疾病; OSDI-眼表疾病指数; PVA-聚乙烯醇; SS-干燥综合征; TBUT-泪膜破裂时间。

#### 4.1.4 类固醇的预处理

在一项前瞻性、双盲的多中心随机对照试验中, 较单用环孢素眼药水或人工泪液而言, 先使用 0.5% 氯替泼诺治疗两周, 然后长期滴用 0.05% 环孢素眼药水, 能更快改善患者的 Schirmer 评分、角膜荧光素染色、丽丝胺绿染色和症状[554]。氯替泼诺能显著降低环孢素滴眼液所致的严重刺痛感和患者的停药率[554]。同样的, 有报道称使用 1% 甲基泼尼松龙合并环孢素滴眼液治疗三周, 比起单用环孢素滴眼液治疗, 能使患者的症状和体征得到更快缓解和改善[565]。

#### 4.1.5 不含防腐剂的类固醇

目前, 人们已经深刻认识到在干眼病的治疗过程中, 防腐剂的使用对眼表具有损害[98,566,567], 因此, 不含防腐剂的类固醇滴眼液越来越多的被使用。在一项随机、平行、对照研究中, 研究者把不含防腐剂的 0.1% 透明质酸和 0.1% 氟米龙与 0.05% 环孢素联合用药对治

疗干眼病的效果与含有防腐剂的以上三种药物的功效进行了比较[118]。

结果显示, 不含防腐剂的药水滴眼能更好的改善患者的主观症状、TBUT、Schirmer 评分和印迹细胞学检查结果[118]。此外, 一项回顾性研究结果显示, 31 名患有眼表慢性刺激症状和/或流泪的患者, 在使用含防腐剂的 0.2% 氯替泼诺、0.1% 氟米龙和 1% 泼尼松龙治疗均无明显效果后, 使用不含防腐剂的 0.01% 地塞米松滴眼液治疗后, 他们的主观症状有显著改善 [553]。TFOS DEWS II 医源性干眼病章节[102]对此主题有详述。

#### 4.1.6 性激素

关于性激素 (雄激素, 雌激素和孕激素) 对眼表组织及其附件的调节作用, 有大量的基础科学和临床研究可供参考。一些临床研究还探索了这些激素治疗干眼病的疗效。这些信息详见 TFOS DEWS II 生理性别、社会性别和性激素章节[353]。

#### 4.2 非糖皮质激素的免疫调节剂



除环孢素以外，使用免疫调节药物治疗干眼病的临床试验相对较少，但是，如果这类药物的疗效得到证实，则可以为干眼病的发病机制研究提供可能的重要线索，并能促使其在该领域的进一步研究以及相关产品的开发从而造福患者。

#### 4.2.1 环孢素 A

上一版 TFOS DEWS 报告不仅指出了眼表炎症对于干眼病发生的重要性，而且还指出了炎症在干眼病的下游反应中的作用，同时还回顾了一系列以抗炎为（部分）机制的疗法在干眼病治疗中的作用[1]。

环孢素是具有抗炎性质以及其他与干眼病治疗相关作用的免疫调节药物 [568-570]。环孢素是抑制 IL-2 活化淋巴细胞的真菌抗代谢药物[570]。全身使用环孢素可用于器官移植患者的抗排斥治疗[571,572]和自身免疫性疾病的治疗[573,574]，局部使用可以用于治疗过敏性疾病、特应性疾病、角膜缘干细胞功能障碍和眼部自身免疫性炎症性疾病[575-578]。由于环孢素滴眼液在 15% 患者中提高了由 Schirmer 试验测得的泪液量，优于对照组 5% 患者的有效率，FDA 于 2003 年批准了环孢素滴眼液在治疗中度至重度干眼病中的应用。用环孢素治疗能减少许多炎症标志物[579,580]，并降低升高的泪液渗透压[63]。环孢素还具有抗凋亡作用，该作用与逆转干眼病中上皮细胞和白细胞的相互作用有关 [581,582]，而且，皮质类固醇没有该作用 [583-585]。另外，据报道，环孢素治疗能使干眼病受试者降低的结膜杯状细胞的密度恢复[586,587]。

一些 1 级[588-591]和 2 级[592,593]研究（表 9）和几项 Meta 分析[594-597]（表 10）研究支持了环孢素在干眼病治疗中的作用。然而，这些研究之间的结果、衡量标准（症状和体征）和分级量表有很大差别，这使得这些研究结果的比较变得非常复杂。尽管如此，从整体而言，有强有力的 1 级证据支持局部使用环孢素治疗干眼病。但是，其中也有一些例外和注意事项。需要注意的是，已有报道显示，环孢素 A 对由外科手术、佩戴隐形眼镜和甲状腺相关性眼病引起的干眼病的治疗效果欠佳，并且已经证实仅有 53%（17 项中的 9 项）的随机临床试验显示眼表损伤有所改善[595]。

表 9

关于用局部环孢素治疗干眼病的的 1 级和 2 级研究。

作者	受试组	N	治疗持续时间 (月)	疗效	注释
<b>1 级研究</b>					
Baiza-Duran et al., 2010 [588]	中度至严重干眼病（西班牙裔）	183	3.5	干燥程度，流泪情况，FBS, TBUT, 角膜染色和 Schirmer 评分得到改善	0.1% 和 0.05% 的水剂型药物
Chen et al., 2010 [589]	中度至严重干眼病(中国人)	233	2	干燥程度，FBS, 角膜染色, Schirmer 评分得到改善	含有 BAK 的乳化剂型
Su et al., 2011 [590]	轻度至严重干眼病	100	6	OSDI, TBUT, 角膜染色, 结膜染色, Schirmer 评分得到改善	每天一次与每天两次比较
Deveci et al., 2014 [591]	SS	26	1	疼痛感, 烧灼感, TBUT, Schirmer 评分得到改善	
<b>Level 2 studies</b>					
Salib et al., 2006 [592]	LASIK 术后干眼病	42	3	Schirmer 评分改善	
Perry et al., 2008 [593]	轻, 中, 重度干眼病	158	3	OSDI, TBUT, Schirmer 评分, 角膜染色和结膜染色得到改善	

BAK-苯扎氯铵; DED-干眼病; FBS-异物感; LASIK-激光原位角膜磨镶术; N-受试者的数目; OSDI-眼表疾病指数; SS-干燥综合征; TBUT-泪膜破裂时间。

关于生活质量的研究显示，在干眼病的治疗中，与使用眼部润滑剂相比，环孢素滴眼液性价比更高[598]。一项 1 级研究显示，环孢素滴眼液对已使用泪小点栓塞的患者的治疗效果有加成作用[306]。虽然极少有试验将水性泪液缺乏型干眼病患者和蒸发过强型干眼病患者分开，但有数项 1 级研究[599-602]（表 11）显示，环孢素对蒸发过强型或 MGD 的患者有效（需要再次强调，实验之间的结果衡量标准和分级量表有很大不同）。

由于临床“治愈”（停药后症状消失）非常罕见 [603]，使用环孢素滴眼液治疗干眼病需要延长用药时间。环孢素的水溶性差，很难制备成眼表滴剂。最近在欧洲发布了一种新型的、不含防腐剂的、单包装的、含有 0.1% 环孢素的阳离子乳化剂 [604]。与使用不含活性成分的溶剂治疗对照组相比，使用含有环孢素制剂 6 个月以上的实验组角膜荧光染色较用药前有所改善，并且炎症反应减轻（以人类白细胞 DR 抗原（HLA-DR）的反应为依据），但 OSDI 显示，受试者的症状并没有得到改善，且 29% 的受试者在滴药时有不适感，而类似的不适感在溶剂对照组患者中的发生率只有 9% [604]。

#### 4.2.2 他克莫司

1984 年，在人们寻找新免疫抑制剂和癌症化疗药物的过程中，日本人发现了他克莫司，这是一种是由链霉菌属产生的的大环内酯类药物。与环孢素类似，他克莫司同样阻断了 T 淋巴细胞的活性，但其免疫抑制能力要高于环孢素[605]。

一项开放性、前瞻性研究招募了 14 例合并严重干眼病且不耐受局部环孢素治疗的 GVHD 患者，患者按照指示每天滴用 0.03% 他克莫司一次，持续 3 个月[606]。他克莫司明显改善了患者的干眼病症状和体征，作者因此得出结论，0.03% 他克莫司滴眼液可能可以用于对局部环孢素不耐受的患者，或对局部环孢素反应差的患者。在一项前瞻性的双盲研究中，24 名干燥综合征相关性干眼病的患者每日两次滴用 0.03% 他克莫司滴眼液，7 天后，患者的平均角膜荧光素染色和玫瑰红染色分数均有显著好转，并在 90 天内持续好转[607]。相对于治疗前的基线水平，Schirmer 和 TBUT 的结果在治疗后最初的 21 天内没有变化，但治疗 28 天后有所改善。

表 10

已发表的局部应用环孢素治疗干眼病的 Meta 分析

作者	纳入的文章数/病人总数	症状改善	体征改善	注释
Alves et al., 2013 [594]	6 项研究/1514	所有的研究	所有的研究	
Sacchetti et al., 2014 [595]	18 项研究/2479	所有的研究中病人的症状都得到改善	72% 的患者的 Schirmer 评分、53% 的患者的角膜染色和 48% 的患者的 TBUT 得到改善	各研究在分级标准和治疗持续时间上存在很大差异
Zhou et al., 2014 [596]	12 项研究/1660	OSDI 提高	SchirmerII 评分 以及 TBUT 得到改善	
Wan et al., 2015 [597]	12 项研究/1367		OSDI, TBUT、角膜染色、SchirmerI 评分 以及 GCD 得到改善	

DED - 干眼病; GCD - 杯状细胞密度; TBUT - 泪膜破裂时间; OSDI - 眼表疾病指数。

表 11

关于使用环孢素滴眼液治疗蒸发过强型干眼病/睑板腺功能障碍的 1 级研究。

作者	N	治疗持续时间 (月)	症状改善	体征改善
Perry et al., 2006 [599]	33	3		睑缘炎症, 睑板腺堵塞
Rubin et al., 2006 [600]	30	3	视物模糊, 烧灼感, 眼痒	Schirmer 评分, TBUT, 分泌物的质量
Schechter et al., 2009 [601]	37	3	OSDI	TBUT, Schirmer 评分, 角膜染色
Prabhasawat et al., 2013 [602]	70	3	OSDI	TBUT, 睑缘炎症, $\beta$ 将睑板腺分泌物挤出的难易度

MG - 睑板腺; N-: 受试者的数目; OSDI - 眼表疾病指数; TBUT - 泪膜破裂时间。

### 4.2.3 非甾体类抗炎药

目前已有多种非甾体类抗炎药 (NSAIDs) 被用于治疗干眼病, 其中包括 0.1% 普拉洛芬 [608], 0.1% 双氯芬酸 [609,610], 0.4% 酮咯酸 [611] 和 0.1% 吲哚美辛 [610]。Sawazaki 等人在大鼠模型中评估了不同 NSAIDs 的渗透保护作用 [612]。双氯芬酸能够抑制高渗透压作用下诱导的细胞凋亡和生长停滞。而溴芬酸没有这样的保护作用。

一些临床试验显示, 在使用 NSAIDs 后, 干眼病患者的眼部不适感减轻 [613]。然而, 部分病例报告显示严重的干眼病患者在使用后出现角膜溶解症状 [614]。因此, 尽管干眼病属于慢性病, 但在大多数已发表的研究中, 患者使用 NSAIDs 的持续时间不超过 1 个月 [608,611,613]。有研究探索了 NSAIDs 治疗对正常人和干眼病患者的角膜敏感度的影响。这些试验结果提示, 一些 NSAIDs, 特别是双氯芬酸, 能降低正常受试者和干眼病患者的角膜敏感度 [615]。因此, 有研究者建议 Sjögren's 综合征患者慎用 NSAIDs [610,616]。

在一项单盲、随机、前瞻性临床试验中, Avunduk 等人调查了抗炎药 (皮质类固醇和 NSAIDs) 对 32 名干眼病患者 (有或没有 Sjögren's 综合征) 是否具有治疗作用 [549]。在第 15 天和第 30 天时, 接受人工泪液加局部皮质类固醇滴眼液治疗的受试者与对照组相比, 症状严重程度、角膜荧光素染色和玫瑰红染色以及 HLA-DR 阳性细胞数有明显降低。得出结论, 局部皮质类固醇类药物对中度至重度干眼病的症状和体征有益, 而不是局部 NSAIDs [549]。

### 4.2.4 生物制剂

#### 4.2.4.1 Lubricin

Lubricin (蛋白聚糖-4) 是一种具有润滑性的粘蛋白糖蛋白, 最先发现于关节滑液中 [617]。最近, 人们在眼表和睑板腺中发现 Lubricin [618]。Lubricin 是一种非常有效的减少摩擦的润滑剂, 无论在合成物和组织的表

面都同样有效, 它不仅与透明质酸 [619-621] 具有协同作用, 而且还具有抗炎特性 [622-624]。Lubricin 可以减少角膜与眼睑之间的摩擦力和剪切应力, 而 Lubricin 缺乏则导致眼表剪切应力和角膜染色增加 [618]。最近, 人们已经在体外合成出全长的重组人 Lubricin [625]。

目前, 以 Lubricin 为原料的润滑剂还没有商业产品应用于眼科临床。在最近一项为期两周、随机、双盲、平行、对照组研究中, 招募 39 名患有中度干眼病患者为受试者, 用于比较重组人 lubricin 滴眼液与 0.18% 的 HA 滴眼液的效果 [626]。研究结果显示, 与 HA 相比, 使用重组人 lubricin 滴眼液的患者干眼病的体征和症状均有显著提高, 许多临床指标, 包括 TBUT, 角膜上皮荧光素染色和眼睑以及结膜的充血程度, 都得到显著的改善。

#### 4.2.4.2 重组人神经生长因子 (RH-NGF)

NGF 参与调控神经元的生长、增殖和存活, 并发现存在泪液中 [627-629]。NGF 主要通过激活原肌球蛋白受体激酶 A (TrkA) 和 p75 神经营养受体对眼表有营养作用 [630]。NGF 和 TrkA 表达于所有的眼表结构中, 包括角膜上皮细胞和感觉神经元 [631,632]。

在手术诱导的狗的干眼病模型中, 通过局部应用 NGF 滴眼液, 提高角膜敏感度以改善泪膜的质和量, 同时改善眼表症状 [633]。在临床试验中, 通过应用鼠源性的 NGF 眼药水 (200 $\mu$ g/ml, 前 2 天每 2 小时 1 次, 每次 1 滴, 然后 1 天 6 次, 每次 1 滴, 直到溃疡愈合), 也能增加角膜的敏感度、促进泪液分泌及提高视力 [634]。在一项兔 LASIK 术后模型研究中, 研究者推测这些改善可能与 NGF 促进角膜神经再生有关。该研究发现局部应用 NGF 可以促进 LASIK 术后基底神经丛的恢复 [635]。

在大鼠的干眼病模型中, NGF 小分子模拟肽 Tavilermide (MIM-D3), 能够增加水样及粘液样液体分泌、减少角膜荧光素钠着色 [14,636]。在一项 MIM-D3 的二期随机临床试验中, 在通过受控不良环境 (Controlled Adverse Environment chamber) 加剧干眼病严重程度的患者中应用 1% MIM-D3, 与安慰剂组相比,

连续应用 28 天 1% MIM-D3 后能够显著地减少角膜荧光素及结膜丽丝胺绿着色[637]。类似地, 与安慰剂组相比, 在干眼病人中应用 5% MIM-D3 能够改善干眼病的症状。因此, 与安慰剂组相比, 1% MIM-D3 和 5% MIM-D3 都能够显著改善严重干眼病患者的干眼病症状。然而, 应该指出的是, MIM-D3 临床试验在角膜荧光染色和最差症状评分方面并没有达到其预先设定的主要终点[637]。

#### 4.2.4.3. 肿瘤坏死因子 $\alpha$ 刺激基因/蛋白 6 (TSG-6)

间充质干细胞/基质细胞 (MSCs) 在心肌梗死、角膜损伤、腹膜炎动物模型中能够抑制炎症[638-640]。有研究显示, MSCs 能在动物角膜炎症模型中起到治疗效果, 能通过分泌 TSG-6 减少炎症[641-643]。在鼠干眼病和 Sjögren 综合征模型中, 与磷酸盐缓冲液处理组相比, 局部应用 TSG-6 组能够增加泪液分泌量、减少角膜荧光素着色以及增加杯状细胞密度[644]。另外, TSG-6 能够减少眶内腺体 IL-2、IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 的水平。在眼表, TSG-6 与对照相比能够显著地降低 IL-2、IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 的水平[644]。在一项评估 TSG-6、环孢素和泼尼松龙对小鼠干眼病模型治疗效果的对比研究中, TSG-6 与环孢素、泼尼松龙具有类似的作用, 都能促进泪液分泌及增加杯状细胞密度[642]。另外, TSG-6 和环孢素在减少角膜荧光素着色、抑制眼表及泪腺的 IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  的水平中具有相同的作用[642]。

#### 4.2.4.4. 白介素 1 受体拮抗剂 (IL-1Ra)

IL-1Ra 主要由活化的单核细胞及组织巨噬细胞产生, 也可以在上皮细胞产生。IL-1Ra 通过竞争性阻断 IL-1 $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  与 IL-1 受体 I 型 (IL-1R1) 的结合来抑制其促炎效应; 当 IL-1 与 IL-1R1 结合时不能产生信号传导, 因此 IL-1Ra 是 IL-1 的拮抗性配体[645-647]。IL-1Ra 基因通常在炎症状态下上调[646]。在动物眼表炎症模型中, 通过局部应用人重组 IL-1Ra 能够减少炎症[647-650]。在小鼠的干眼病模型中, 与 CMC 组相比, 局部应用 IL-1Ra 滴眼的效果更佳, 能更有效的减少丽丝胺绿着色和增加泪液分泌。局部应用 IL-1Ra 滴眼还可以减少杯状细胞粘蛋白异常酸化和眼表病理性角化。在一项小鼠干眼病的对比研究中, 发现 IL-1Ra、环孢素及甲强龙在减少角膜荧光着色方面具有类似的效果。但是只有 IL-1Ra 和甲强龙能够减少中央角膜 CD11b+ 阳性细胞数量、角膜淋巴管生长及 IL-1 $\beta$  的表达[544]。在一项评价 IL-1a (anakinra, Kineret®) 疗效的二期随机临床试验中, 连续应用 2.5% IL-1Ra 和溶剂组 12 周 (每天 3 次), 与初始相比, 2.5% IL-1Ra 治疗组角膜荧光染色显著减少, 并且与对照组相比, 患者的症状显著减轻[652]。与此同时, 在双侧的角膜荧光着色完全阴性方面, 应用 2.5% IL-1a 具有更加显著的效果, 所占比率分别是 29% 和 7%。此外, 在 IL-1Ra 治疗组, 有 29% 受试者的双侧角膜荧光染色完全消失, 而溶剂组仅有 7% 达到同等效果。

#### 4.2.4.5. 抗肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) 疗法

TNF- $\alpha$  是对多种细胞均具有促炎和协同刺激作用的细胞因子, 能够调节免疫细胞的转运及激活[653,654]。在干眼病模型动物和 Sjögren 综合征及其他类型干眼病患者的泪液和结膜中, TNF- $\alpha$  表达显著增高[655-657]。

一些研究评估了全身系统应用 TNF- $\alpha$  阻断剂对干眼病的治疗效果 (如英夫利昔单抗和依那西普), 发现最终结果相互矛盾[658-661]。在一项小鼠干眼病模型研究中, 研究者比较了局部使用英夫利昔单抗和平衡盐溶液治疗干眼病的效果, 结果显示英夫利昔单抗能够增加泪液的分泌量, 减少结膜炎因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-17 及 IFN- $\gamma$  的分泌, 同时也可以增加杯状细胞的密度[662]。有研究发现, 通过抑制干眼病模型小鼠泪腺和结膜中 IFN- $\gamma$ 、IL-21 和 IL-6 的水平, TNF- $\alpha$  阻断剂 HL036 和依那西普能够减轻小鼠干眼病炎症反应[663]。

#### 4.2.4.6. 抗白介素 17 (IL-17) 疗法

Th17 细胞与多种自身免疫性疾病相关。大量研究表明 Th17 相关细胞因子 IL-17 的表达增加可以促进角膜上皮屏障功能的破坏, 从而在干眼病发病机制中发挥作用[664-666]。有研究发现, 用 IL-17 抗体治疗干眼病模型小鼠, 能够显著降低角膜荧光素着色[665]。另一项研究结果表明, 在干眼病模型小鼠中, 应用抗体中和 IL-17 能够改善角膜上皮屏障功能 (减少荧光素的渗透性), 同时能够减少 MMP-3 和 MMP-9 的表达[666]。另外, 在干眼病模型小鼠中, 应用抗 IL-17 抗体治疗已被证明可以显著降低干眼病模型小鼠的淋巴管生成, 这可能有助于减轻与之相关的免疫反应[667]。

综上所述, 生物分子在治疗干眼病方面有广阔的前景。然而, 尽管许多生物制品的疗效在动物模型中已经被深入研究过, 但是临床研究仍然很少; 因此, 生物分子的疗效需要通过设计严谨的人体试验来进一步评估。

#### 4.2.5. 神经肽

有大量基础实验及临床研究评估 P 物质、降钙素基因相关肽 (CGRP)、神经肽 Y (NPY) 和血管活性肠肽 (VIP) 等在正常眼和干眼病的效果。在干眼病中, 泪液中 NPY 和 CGRP 的降低与泪腺功能的损伤程度有关[629]。这些发现表明 NPY 和 CGRP 可能是诊断和治疗干眼病的方向[629,668]。

VIP 的作用在人的睑板腺上皮细胞系中得到验证[669]。细胞转录和翻译 VIP 及 mACh 受体; VIP 激活腺苷环化酶通路; VIP 增加睑板腺细胞内 Ca<sup>2+</sup> 浓度; VIP 与毛喉素 (forskolin) 结合后刺激睑板腺细胞增殖。

迄今为止, 大多数关于神经肽的研究是在合并干眼病的中度和重度的神经营养性角膜炎中进行的, 并不是直接在干眼病患者中进行[670]。

#### 4.2.6 结论

本节讨论的药物对于治疗干眼病的某些方面有确切的疗效, 其作用效果的机制研究将有助于我们了解干眼病复杂的病理生理过程。显然, 很有必要在这方面进行深入研究。

#### 4.3 淋巴细胞功能相关抗原 1 (LFA-1) 拮抗剂

在干眼病中, 抑制或减少 T 细胞介导的炎症的一个方法是阻断 T 细胞与其他具有免疫活性的细胞成分的相互作用。整合素是存在于细胞表面的异二聚体受体, 在各种细胞活动和生理过程中起普遍作用, 包括细胞粘附

、迁移和激活，而这些步骤对 T 细胞的活化和存活至关重要[671]。在 24 种已知的整合素异二聚体中，整合素的  $\beta 2$  亚家族仅在淋巴细胞上被发现[671]。淋巴细胞功能相关抗原-1 (LFA-1) 是该整合素亚家族的成员。LFA-1 的主要配体是细胞间粘附分子 1 (ICAM-1)，它在多种细胞上都有表达，包括内皮细胞、上皮细胞和抗原递呈细胞[672]。粘附分子 LFA-1 和 ICAM-1 之间的重新排布，形成有组织的“免疫突触”，是 T 细胞活化途径的关键步骤[673]。

#### 4.3.1 Lifitegrast

Lifitegrast 是一种小分子整合素拮抗剂，它能模拟 ICAM-1 上与 LFA-1 结合部位的结构域，被认为是能阻止 LFA-1 和 ICAM-1 之间结合的竞争性拮抗剂，并能因此抑制 T 细胞向靶组织中的迁移，减少细胞因子释放和 T 细胞的进一步募集[674-676]。

有研究探索了 5% Lifitegrast 滴眼液对于干眼病的治疗效果，迄今已发表了五项临床试验结果。在一个有 230 例患者的 2 期临床试验[677]中，从基线到第 84 天，根据预设次要终点，下方角膜荧光素染色评分和视功能相关 OSDI 评分的平均值均有显著改善；但根据主要疗效终点，下方角膜荧光素染色平均评分没有改善。在 3 期临床研究 (OPUS-1) 中共招募了 588 例患有干眼病的受试者[678]，从基线到第 84 天，下方角膜荧光素染色评分的平均值和其他次要疗效终点 (全角膜荧光素染色和结膜丽丝胺绿染色) 均有显著变化。然而，该研究未达到症状改善的协同主要终点 (OSDI 的视觉相关功能子量表)，尽管在几个症状相关的次要疗效终点中，治疗组的症状有显著改善。第二阶段 3 期临床研究 (OPUS-2) 报告了 718 名受试者使用 5% Lifitegrast 滴眼液或安慰剂超过 84 天的结果[679]。在这项试验中，主要疗效终点 (从基线至第 84 天中，眼部干燥指数的变化，视觉模拟量表) 以及眼部不适的次要症状终点均有显著改善。然而，与 OPUS-1 的结果相反，在下方角膜荧光素染色中，从基线到第 84 天，该协同主要终点的平均值并没有发生改变。SONATA 长期安全性研究报告了 331 名患者每天两次使用 Lifitegrast 或安慰剂治疗 350 天的情况[680]。Lifitegrast 看起来安全，耐受性良好，没有严重的眼部不良事件报告，安全性与以前发表的研究相似。

总而言之，这些 1 级研究证明了 Lifitegrast 的疗效，同时 FDA 于 2016 年 7 月已经批准单剂量单位包装的 Xiidra™ (5% Lifitegrast 滴眼液 Shire, Lexington, MA, USA) 上市，用于治疗干眼病的症状和体征。

### 4.4 全身和局部使用抗生素抗炎症

#### 4.4.1 四环素治疗

四环素及其类似物 (米诺环素，多西环素) 是通过抑制氨酰-tRNA 与 mRNA-核糖体复合物的结合来抑制蛋白质合成的广谱抗生素。人们设想，通过减少细菌产生的胞外脂解酶[681,682]和抑制脂肪酶的产生[683]，来减少睑脂的分解产物，可能有助于改善与干眼病相关的 MGD 和前睑缘炎的临床参数。四环素类药物具有抗炎特性。它们能降低胶原酶、磷脂酶 A2 和几种 MMP 的活性，并且能在许多组织 (包括角膜上皮) 中减少炎症

介质如 IL-1 和 TNF- $\alpha$  的产生[541,542,684-686]。在干眼病模型鼠中，人们发现局部使用多西环素可以维持角膜上皮的平滑性和屏障功能[541,542]，并减轻眼表的炎症反应[687]。类似地，米诺环素能减少睑板腺分泌物中甘油二酯和游离脂肪酸的产生[681]。然而，有证据表明，多西环素、四环素和米诺环素不像阿奇霉素那样，具有刺激人脸板腺上皮细胞分化和脂质聚集的能力[688]。

四环素类药物通常用于治疗与干眼病相关的疾病，例如红斑性痤疮、MGD 和睑缘炎。较之四环素和土霉素，多西环素和米诺环素能在组织中达到更高浓度，并且肾清除率较低，半衰期更长，且能与更多的血清蛋白结合[689]，由于这些特性，它们经常被用于治疗眼部炎症性疾病。

红斑性痤疮，包括其眼部表现，是主要发生在成年人的炎症性疾病，30 到 40 岁之间是严重程度的高峰期。有证据表明它与 MGD 密切相关[690]，螨虫的侵袭可能与其发展有关[691-694]。有强有力的证据表明，局部使用壬二酸、伊维菌素、溴莫尼定、强力霉素和异维 A 酸以及口服四环素类药物 (多西环素和米诺环素) 均是治疗红斑性痤疮的有效方法[695,696]。然而，有很强的证据表明，异维 A 酸可以破坏人的睑板腺，引起睑板腺管的角化[477,697]，因此不能局部用于眼表疾病的治疗。

在小型临床系列病例报道[698,699]中显示，四环素类药物能减少与眼部红斑性痤疮相关的主观症状和充血，每日单次剂量的多西环素 (浓度低至 40mg) 是有效的[700,701]。一项前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照、部分交叉试验，在 43 例合并或不合并红斑性痤疮的睑缘炎患者中，比较了土霉素对睑缘炎的症状的缓解能力[702]。只有 25% 不合并红斑性痤疮的睑缘炎患者对抗生素治疗有反应，而当两种疾病合并存在时，有 50% 患者对药物治疗有反应。一项有 44 名受试者参与的比较性、前瞻性、介入研究显示，经口服多西环素治疗 4 周和 8 周后，红斑性痤疮患者眼表原本升高的 MMP-8 有明显的降低[703]。一份综述建议，若想进一步评估四环素类药物对红斑性痤疮的效果，需要做更多的 1 级研究来证明[696]。

慢性睑缘炎的典型特征是眼睑的炎症反应。睑缘炎有多种亚型[381]。四环素类药物具有抗微生物和抗炎作用，被用于治疗慢性睑缘炎，有研究阐明了米诺环素和多西环素的疗效[681,683,704]。然而，迄今为止，还没有任何随机、对照、双盲的临床试验证明抗生素治疗比保持睑缘卫生或其他治疗方法的疗效更好[705,706]。

一项病例报告中报道了四环素类药物对 MGD 患者的作用[707]。一项随机、非盲的前瞻性对照研究比较了不同剂量的多西环素对 150 例患有慢性 MGD，且对睑缘清洁治疗和局部点药治疗 2 个月都没有反应的患者的疗效[708]。受试者被随机分为三组：高剂量组 (多西环素，200mg，每天两次)、低剂量组 (多西环素，20mg，每天两次) 和对照组 (安慰剂组)。一个月后，使用高剂量和低剂量多西环素的受试者在 TBUT 和症状方面均有统计学上的显著改善。

一项随机、双盲、安慰剂对照的交叉试验研究了低剂量多西环素 (20mg，每天两次) 在治疗 Sjögren 综合征的临床症状中的疗效[709]。16 名使用多西环素治疗的受试者中只有 5 名患者的症状得到明显改善。另一项由 60 名中至重度 MGD 受试者组成的前瞻性非盲随机临床试验结果显示，与使用眼部润滑剂治疗的对照组相比，每天使用 50mg 的米诺环素能显著改善 MGD 的临床

症状, 包括 TBUT、结膜和角膜染色、眼睑外观和睑脂质量[710]。治疗两个月后发现, 包括 IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-17 $\alpha$ , TNF- $\alpha$  和 IL-12p70 在内的眼表炎症介质显著减少 [710]。

#### 4.4.1.1 剂量和安全性

用于治疗干眼病的四环素类药物的最佳用药方案尚未确定, 目前有多种用药方案。这些方案包括: 50mg 或 100mg 多西环素每日一次[711]; 200mg 多西环素每日两次, 持续 1 个月, 然后 200mg 每日一次; 或多西环素前 2 周的初始剂量为每天 50mg, 然后改为隔天一次, 每次 100mg 持续 2.5 个月[681-683,707]。另有学者建议长时间、低剂量的使用多西环素 (20 mg) [708]。

四环素类药物的副作用包括胃肠道症状和光敏性, 除此之外, 这种治疗方案还涉及长期使用抗生素治疗而引发的安全性问题。为了尽量减少风险, 最近的一项研究表明, 三个月的米诺环素 100mg 的疗程可能足以使严重的睑板腺炎得到控制, 因为在停止治疗后, 这种控制效应至少能持续三个月[707]。多西环素 (每日 40 mg, 最长时间不超过 16 周) 是唯一获 FDA 批准用于治疗红斑痤疮的四环素类药物。长期使用这个剂量的多西环素治疗, 不会对微生物造成抗生素选择压力, 因此不会产生抗生素耐药性 [712,713]。这个推荐方案可能在某些情况下需要调整, 因为有报告显示, 随着抗生素 (包括四环素类药物) 使用时间的延长, 妇女罹患乳腺癌和乳腺癌的风险会逐渐累积 [714,715], 虽然另一项研究并没有验证上述发现[716]。人们需要有进一步研究来确定长期使用四环素类药物的风险。

#### 4.5 大环内酯类药物治疗

有研究报道在 MGD 的治疗中, 对全身使用其它抗生素不耐受的人群, 全身使用阿奇霉素有积极作用[717-

720]。近期, 一项实验研究比较了阿奇霉素、多西环素、米诺环素或四环素对人睑板腺上皮细胞系处理 5 天的影响[688]。这几种药物之中, 唯有阿奇霉素能显著增加胆固醇、胆固醇酯、磷脂和溶酶体在细胞中的聚集。作者得出结论, 阿奇霉素对人类睑板腺上皮细胞功能的刺激作用是独特的, 而上述几种四环素类药物则没有这种功能[688]。

当 MGD 合并红斑痤疮时, 阿奇霉素可以作为很有效的治疗选择[721-723], 因为它的抗炎功能可以抑制眼睑的细菌菌群, 并减轻眼睑的炎症反应[706,724-726]。口服阿奇霉素的最常见副作用是腹泻、恶心和呕吐。

目前对全身性应用阿奇霉素的理想剂量仍有争议, 尚无普遍的一致意见。既往研究显示, 每日口服 250mg 或 500mg 阿奇霉素对于治疗红斑痤疮有效[721,723,727]。有人提出将口服阿奇霉素冲击疗法用于脓疱性痤疮的治疗[728,729], 同样的方法在 MGD 的治疗中似乎有效, 具体方案为: 阿奇霉素 500mg 每天 1 次共用 3 天, 持续 3 个疗程, 每个疗程中间间隔 7 天[720]。如果想要明确阿奇霉素的长期疗效和理想的剂量, 人们必须进行进一步的随机对照双盲实验来证实。

表 12 总结了几项关于口服和局部使用阿奇霉素治疗 DED[720,730-735]的临床研究。有研究显示, 1% 阿奇霉素滴眼液的耐受性良好, 并且在 MGD 和蒸发过强型干眼病的治疗中有一定疗效。但是由于设计良好的研究数量仍然很少, 这仍然是一个有争议的治疗方法。在近期的一项大规模研究中, Hosseini 及其同事招募了 907 例睑缘炎患者, 他们给予患者局部使用阿奇霉素-地塞米松滴眼液, 每天两次, 共使用 14 天, 结果显示这种治疗方法是安全的, 具有良好耐受性[735]。联合用药后 8.2% 的患者达到临床治愈, 较之 1% 阿奇霉素 (5.2%), 0.1% 地塞米松 (5.7%) 或药物载体 (4.7%) 的效果更优。

表 12

关于使用阿奇霉素治疗干眼病的 1 级, 2 级和 3 级研究。

作者	受试组	N	各种不同的药物剂型	治疗持续时间(月)	疗效
Luchs et al., 2008 [730]	睑缘炎	21	1%的滴眼液	0.5	症状和体征得到改善
Haque et al., 2010 [731]	严重的睑缘炎	26	1%的滴眼液	1	症状和体征得到改善
Igami et al., 2011 [720]	严重的睑缘炎	13	每日口服 500 毫克共 3 天, 3 个疗程, 每次间隔 7 天	1.8	症状和体征以及泪膜功能得到改善
Optiz et al., 2011 [732]	睑缘炎	33	1%的滴眼液	1	症状和体征得到改善
Nichols et al., 2012 [733]	接触镜相关性干眼病	50	1%的滴眼液	1	症状和体征得到改善
Fadlallah et al., 2012 [734]	严重的睑缘炎	67	1.5%的滴眼液	3	症状和体征得到改善
Hosseini et al., 2016 [735]	睑缘炎	907	0.1% 的地塞米松滴眼液组; 1% 的阿奇霉素滴眼液组; 两者合用组; 药物载体组	0.5	合用组和 0.1% 的地塞米松组的症状和体征得到改善

全身和局部阿奇霉素的联合使用对治疗蒸发过强型干眼病（特别是在难治型或病情严重的患者中）是否更有效需要进一步研究。

迄今为止，有两项研究比较了多西环素和阿奇霉素治疗 MGD 的疗效[717,736]。在一项研究（2 级证据）中，研究者比较了口服阿奇霉素 5 天的方案与口服强力霉素（200 mg）1 个月的方案的效果[717]。尽管两种治疗方案都显著改善了临床评分和症状，阿奇霉素似乎能更有效地改善临床体征。在另一项 2 研究中，使用 1% 阿奇霉素滴眼液四周的方案和使用每日两次 100mg 多西环素口服两个月的方案，都能显著降低 MGD 的临床体征。阿奇霉素滴眼液在改善异物感和改善睑板腺开口的堵塞和分泌方面，比口服多西环素稍强一些[736]。

值得注意的是，最近有研究评估了口服抗生素对睑板腺相关性眼表疾病的作用[737]。本文作者的结论是，目前没有一级证据（且总体证据不足）来支持使用口服抗生素治疗睑板腺相关性眼表疾病。

## 5 手术方法

### 5.1 睑缘缝合术

睑缘缝合术是指用外科手术方法，临时的或永久性的用缝线将部分或全部眼睑闭合。除了用缝合线临时闭合外，还可以通过胶带、胶水或注射肉毒杆菌毒素造成提上睑肌麻痹的方式来实现临时性的睑缘闭合[738]。任何形式的睑缘闭合都可以减少眼表的暴露、减少泪膜的蒸发，并最终减少眼表的脱水和干燥。这种手术方法主要用于持续性上皮缺损的情况，并且可以用于治疗难治性和泪点闭塞疗法无效的严重干眼病[499]。可能是因为这种手术方法通常用在其他所有治疗失败后的最后一步，只有 20% 患者对术后外观效果不满意[739]。

迄今为止，还没有研究比较睑缘缝合术与其他治疗方法对干眼病的疗效。

### 5.2 结膜松弛症的手术治疗

结膜松弛症的特征是在眼球和眼睑之间堆积着松散的、多余的、非水肿性的下方球结膜。这是一种年龄相关的眼部疾病，往往被忽视，并对生活质量产生不利影响[740]。结膜松弛症常见于干眼病，报告显示该病在干眼病患者中的患病率为 54% [741]，另有报告表明这种疾病对干眼病的阳性预测值为 93% [742]。通过记录平行眼睑的结膜折叠（LIPCOF）评分，可以对结膜松弛症的严重程度分级，较高的分级与更严重的干眼病症状呈正相关[743]。可能是由于结膜松弛症造成泪河高度较低，导致其与干眼病症状相关 [744,745]。溢泪也是结膜松弛症的症状之一，特别是在松弛部位靠近鼻侧时，可以通过矫正结膜松弛而缓解溢泪[746,747]。

在对眼部润滑剂，局部环孢霉素或泪点闭塞疗法无反应的严重结膜松弛症中，可考虑手术切除过多的结膜组织[748]。目前有几种减少多余结膜褶皱的方法，包括

电凝法或热灼烧法[749,750]、单纯的巩膜固定法 [751]和氩激光结膜成形术[752]。在所有研究（3 级证据）中，有超过 75% 患者的症状有一定程度的改善。

### 5.3 肉毒杆菌毒素治疗原发性眼睑痉挛

原发性眼睑痉挛（EB）是累及眼睑和前额肌肉的局灶性颅神经肌张力障碍。据报道，40-60% 的 EB 患者有干眼病症状，且 Schirmer 评分降低[753-756]。另外，与只有干眼病的患者相比，同时患有 EB 的干眼病患者的泪液中的促炎细胞因子水平也增加[757]。

在治疗 EB 时，注射肉毒杆菌毒素能导致眼轮匝肌暂时性失去神经支配。一些病例对照研究（2 级证据）报告显示，在注射肉毒杆菌毒素 A 后，患者的干眼病症状得到缓解，TMH、TBUT 和泪液清除时间延长[757-759]。然而，这些影响只持续了 3 个月[760]。相比之下，在太接近泪腺的部位注射肉毒杆菌毒素 A 可能会影响泪液的产生[753,761,762]。

### 5.4 眼睑的矫正

#### 5.4.1 眼睑松弛

眼睑松弛是指眼睑部堆积了松弛的和多余的眼睑皮肤，它是衰老的体征之一。根据 2 级和 3 级证据显示，有 46-51% 的眼睑松弛患者有干眼病症状，55-86% 患者在上眼睑成形术后的主观症状得到改善[763,764]。然而，客观参数并未在眼睑成形术后得到显著改变[764]，患者报告的改善可能纯粹是心理上的。

#### 5.4.2 眼睑下垂（上睑下垂）

干眼病可能是眼睑下垂的危险因素，因为干眼病会导致上睑和眼表之间的摩擦增加，因而可能导致提上睑肌被破坏或变薄。一项前瞻性病例对照研究（2 级证据）显示，在获得性腱膜性上睑下垂的患者中，较低的 Schirmer 评分的发生率高于对照组[765]。

即使通过手术矫正上睑下垂，眼泪质量却可能持续恶化。在一组干涉性的病例系列中，Schirmer 评分和 TBUT 显示手术后泪液量和质量下降[766]。上睑手术后泪液的体积也可能下降[767,768]。

#### 5.4.3 下眼睑成形术

下眼睑松弛和外翻在年长的患者里很常见，通常采用全层下眼睑成形术治疗。然而，即使手术非常成功，患者常常会有干燥感，溢泪和球结膜水肿等症状[769-771]。

除了出血[772]外，干眼病是所有眼睑手术后最常见的并发症之一[102]。术后干眼病的常见原因包括球结膜水肿、眼表暴露增加、眼睑闭合不全、下眼睑错位或术中麻醉或水肿引起的眨眼反射减退[102,483]。具体详情请参见 TFOS DEWS II 医源性干眼病和病理生理学章节。



## 5.5 结膜手术和羊膜移植

患有结膜疾病如翼状胬肉、睑裂斑、Stevens-Johnson 综合征和粘膜类天疱疮的患者常合并干眼病。严重的翼状胬肉会导致泪液无法在眼表均匀分布以及泪液局部蒸发，这加重了干眼病症状。患有严重眼表炎症和瘢痕形成的干眼病患者可以通过结膜重建手术去除炎症组织和活化的成纤维细胞而获益[773-775]。然而，在患有粘膜类天疱疮的患者中，任何眼表和眼睑手术都应该在使用全身免疫抑制剂充分控制病情后再进行，以避免疾病加重。结膜或角膜缘自体移植与单纯巩膜暴露术和羊膜移植相比，降低了翼状胬肉的复发率，并已成为标准治疗方法[776]。联合应用丝裂霉素 C 可以进一步降低复发率，然而这种方法可能导致严重的并发症如巩膜变薄、溃疡和结膜上皮化延迟 [777]。

严重的干眼病可以导致持续的上皮缺陷、角膜溃疡和角膜瘢痕。在眼瘢痕性类天疱疮、Stevens-Johnson 综合征和其他严重眼表疾病导致的持续性上皮缺损的情况下，可以考虑做羊膜移植 [499,775,778-782]。羊膜内含有多种神经肽和神经递质，包括乙酰胆碱和儿茶酚胺 [783-787]。

特殊的羊膜移植物包括 PROKERA®和更薄的 PROKERA®SLIM (Bio-TissueDoral, FL, USA)。它们是冷冻保存的人类羊膜，保留了组织的生物活性。这种羊膜被放置在一个热塑性环内，使其可以以类似于巩膜镜的方式被置入，并能将组织牢固地固定在适当位置。移植物通常在约一周内溶解，然后可以将固定环移除 [788]。迄今为止，仅有几例关于其使用的案例研究 [782,789,790]。一项研究报道，干眼病患者在平均佩戴 PROKERA®SLIM 5 天后，其症状得到改善且效果持续 4 个月 [782]。与此同时，患者的角膜和结膜染色减少，视力得到改善。

## 5.6 机械式泪液存储输注器

在严重的干眼病中，Schirmer 评分 $\leq 1\text{mm}$ 的个体可能需要每隔几分钟就使用一次眼表润滑剂，这不仅严重影响患者的日间活动，还导致他们的生活质量明显降低。在这些情况下，可以使用一种用连接着储存器的导管向眼表输注泪液滴的机械装置来持续滋润眼表。一项兔子模型的研究显示，糖尿病患者的胰岛素微灌注泵，能够输注与正常眼睛分泌泪液同等剂量的人造泪液 [791]。此外，使用该泵输注皮质类固醇治疗的眼睛比用皮质类固醇滴眼液治疗的眼睛恢复得更快。

在一项前瞻性非随机试验中，有 21 名 Schirmer 评分 $\leq 1$ 毫米的受试者参与了试验，研究员将一个 60ml 的储存器植入受试者的前腹壁的皮下组织，并连接到硅胶导管上，该硅胶导管沿胸部，颈部上升直至颞上方结膜穹窿[792,793]。所有受试者报告症状得到改善、TBUT 延长、角膜染色和结膜充血减少。虽然在本研究中没有报道，但存在发生储存器或导管感染的可能性，一旦发生，则可能需要移除器械。

虽然目前很少见，但是在泪液水分严重缺乏的情况下，当其他所有侵入性较低的措施都不能有效的缓解患者的主观症状时，机械式泪液存储输注器可能是一种非

常宝贵的治疗方法。

## 5.7 大唾液腺的移植

唾液腺移植的目的是为严重的干眼病提供一些有功能的外分泌组织。可能的适应症可能包括原发性（先天性）泪腺缺失或继发于瘢痕性结膜炎（由粘膜类天疱疮、Stevens-Johnson 综合征、化学灼伤引起）和泪腺损伤（由外科手术或头面部肿瘤的放射治疗导致）的严重水液缺乏型干眼病。一个具有功能的唾液腺，除了能不断的分泌润滑液体外，还能提供在眼泪中也有的重要的上皮营养因子[794]。

唾液腺、下颌下腺和舌下腺这三大唾液腺都曾被移植用于润滑眼表，其中，由于移植组织缺血，使得将舌下腺移植到结膜下的方法未能成功 [795]。对于腮腺和下颌下腺，两者的手术方法完全不同，但都需要经验丰富的口腔外科医生的专业指导。

### 5.7.1 腮腺管转位

在这项操作中，腮腺的分泌导管从原来口腔中的磨牙前位置移到了下结膜穹窿部[796]。由于保持了腺体的神经支配，所以味觉反射会导致其产生纯浆液性的分泌物。该操作成功的证据仅限于追溯性病例报告系列，但没有随访的定量数据。手术并发症包括过度分泌而导致的睑缘炎和角膜炎，为了治疗并发症而使用全身性抗胆碱能药物或采用腺体副交感神经去除术的措施要么是不可行的，要么是无效的，因此这种技术似乎已被弃用 [797]。

### 5.7.2 带微血管的下颌下腺移植

在这项手术中，带有血管蒂和分泌导管的部分或全部下颌下腺被移植到颞侧。继而，将移植物的微血管和面部的血管吻合，并将导管缝在结膜穹窿处[798,799]。虽然该术式需要全身麻醉几个小时，但是与其他使用唾液腺组织的术式相比具有一些主要优点，包括 (i) 建立起的血液供应能确保腺体的活力，(ii) 分泌物能够替代泪膜中的粘液和浆液成分 (iii) 由于术中移植物的交感神经支配被破坏而没有反射性的唾液分泌和 (iv) 由于腺体内存活副交感神经节细胞而维持基础分泌[800]。在大鼠和兔子模型中，移植的下颌下腺在移植后至少 6 个月仍然存活并保持活跃的分泌功能[801,802]。有一些研究组发表了严重水液缺乏患者的临床结果 [798,799,803-807]。尽管有微血管并发症的可能性，根据眼科的床检查或闪烁成像检查的结果，有 66-100% 的移植物至少存活 5 年。同种异体移植物需要长期使用免疫抑制剂[809]。大多数报告来自颌面或耳鼻喉科外科医生，仅有有限、特定的、眼表发现的数据。目前最系统的评估是一项前瞻性、对照病例系列研究，随访时间超过 40 个月[805,807]。结果显示，从三个月到随访结束时，与对照组（没有移植下颌下腺的对侧眼）相比，做了移植的患眼的 Schirmer 评分、TBUT、使用泪液替代物的情况和症状均有显著改善。而视力（可能由于预先存在的角膜瘢痕和其他并发症）和结膜炎和结膜鳞状化生的情况没有得到改善[807]。

在比较全部和部分下颌腺移植的效果时, Qin 和同事报道, 在 22 例全下颌腺移植患者中有 19 例得了严重的溢泪, 而 20 例部分移植中有 6 例出现同样情况 [799]。腺体的分泌受热或体力活动刺激, 可被抗胆碱能药物阻断 [799,805,810,811]。分泌过度的情况可以通过手术控制移植腺体的大小和部分结扎导管来进行控制 [805,812]。

虽然下颌腺所产生的润滑物质含有许多泪液中的蛋白质和其他丰富的物质, 但与眼泪相比, 它的渗透压非常低, 而这种低渗透压可以在移植巨大手术的情况下诱发微囊性上皮性水肿 [190,794,807,813]。因此, 由于排斥、感染、钙化或溢泪相关性上皮水肿以及随后的角膜穿孔, 在下颌腺移植后进行的五个角膜移植全部失败 [807]。

总之, 下颌腺是目前唯一用于通过移植给眼睛提供润滑的大唾液腺。这种手术方式仅在具有持续严重不适的绝对水样泪液缺乏患者和所有其他治疗手段全部失败的患者中适用。这些患者受益于严重症状和一些干眼病体征的显著改善, 但该手术无法恢复患者的视力。

### 5.8 自体小唾液腺移植

口腔和鼻腔粘膜可用于结膜穹窿的重建, 并可以为眼表提供粘蛋白, 但是该方法不能提供足够的润滑液以维持角膜移植物的健康 [814,815]。严重干眼病中, 唇粘膜 (嘴唇内部的粘膜) 被用作结膜穹窿的复合移植, 而且术后移植物的活性非常好 [795,797]。小唾液腺的分泌物主要是粘液, 其中以颊侧唾液腺的分泌流速最高 [816]。移植小唾液腺可以使患者的 Schirmer 测试分数和 TBUT 增加, 并使症状得到缓解 [817]。

Marinho 和 Sant' Anna 分别报道了 14 例和 19 例在继发性 Stevens-Johnson 综合征的重度干眼病患者中进行的唇唾液腺移植术 [817,818]。术后随访至 14 个月, 有超过 70% 的患者的泪液量有所改善。72% 患者的角膜透明度和视力提高, 第一项研究中有 54% 患者, 第二项研究中有 100% 患者的症状减轻。潜在的并发症包括暂时性唇部感觉减退或移植物坏死, 眼部的“水肿感”或膨胀感和眼睑松弛导致的脸内翻, 以及唇粘膜供体部位的合并症。

## 6 饮食的改善

越来越多的证据表明, 饮食和营养的补充在干眼病的发生中发挥着作用。整体的水合状态和其他干预措施 (如乳铁蛋白和抗氧化剂补充剂) 的作用也不容忽视。

### 6.1 整体的水合状态

全身的水合状态在干眼病的控制中具有潜在的作用。健康成年人的泪液渗透压会因为运动造成全身中等程度的脱水 (体重减轻 2-3%) 而增加 [819,820], 这种影响可通过补水来改变 [819]。观察表明, 全身水合状态也可能直接影响到干眼病的临床表现。在一项横断研究中发现, 111 位被诊断为干眼病, 年龄在 60 岁以上患者的

血浆渗透压升高 (表示水合状态不足) [821]。是否能通过饮水来提高全身水合状态而改善干眼病患者的病情, 需要进一步研究来验证。具体来说, 人们需要通过设置对照组的干预试验, 来评估优化水合状态作为干眼病的非药物治疗的疗效和安全性。

### 6.2 必需脂肪酸

必需脂肪酸 (EFAs) 之所以被称为“必需”, 因为它们是人类健康代谢过程中不可或缺的 [822]。人体不能在体内合成 EFAs, 必须从饮食来源摄入。两个关键的 EFAs 是 18 碳  $\omega$ -3 ( $\omega$ -3) 和  $\omega$ -6 ( $\omega$ -6) 脂肪酸。 $\omega$ -3 EFAs 有短链 ( $\alpha$ -亚麻酸、ALA) 和长链 (二十碳五烯酸、EPA 和二十二碳六烯酸, DHA) 两种亚型。这两种亚型都可以从食物中获取, 而长链亚型也能够通过短链 EFAs 的去饱和/碳链延长而从身体内的短链亚型合成。ALA 的常见食物来源包括亚麻籽、核桃、苜蓿鼠尾草籽 (奇亚籽) 和大豆油。长链  $\omega$ -3 多聚不饱和脂肪酸 (PUFA)、EPA 和 DHA 则大量存在于油性肉质的鱼类 (如金枪鱼、鲑鱼、鳕鱼、沙丁鱼和鲭鱼) 中, 而在贝类 (如虾、牡蛎和贻贝) 中亦有部分分布。 $\omega$ -6 EFAs 通常以亚麻酸 (LA) 的形式存在于植物油, 如红花油和玉米油中, 摄入后, 它们被去饱和且碳链被延长合成为  $\gamma$ -亚油酸 (GLA) 和花生四烯酸 (AA) [823]。

在体内,  $\omega$ -3 和  $\omega$ -6 EFAs 会竞争调节其代谢的酶, 产生调节全身炎症的花生酸类物质。花生酸类物质是  $\omega$ -6, AA 代谢的下游产物, 包括前列腺素 E2 (PGE2)、血栓素 A2 和白细胞三烯 B4 均为促炎介质。虽然大多数  $\omega$ -6 花生酸类物质是促进炎症的 [824], GLA 的代谢过程可产生前列腺素-E1 (PGE1) 和血栓烷-A1 这样的抗炎介质 [824]。因此  $\omega$ -6 EFAs 对炎症的潜在作用是非常复杂的。长链  $\omega$ -3 EFAs 能使前列腺素代谢产生更多的抗炎的花生酸类物质, 包括消散素 (resolvin) 与保护素 (protectin), 这对于控制和消除炎症至关重要 [825]。因此,  $\omega$ -3 与  $\omega$ -6 EFAs 的摄入量的相对比值会影响身体整体炎症状态 [824]。

在现代社会, 人们对  $\omega$ -3 与  $\omega$ -6 必需脂肪酸 (EFA) 摄入的平衡已经发生了改变, 从而改变了炎症因子的平衡 [826]。在目前的西方饮食中,  $\omega$ -6:  $\omega$ -3 摄入量的比例通常为 15: 1, 而通常认为理想的比例是 4: 1 [827]。因此, 一直以来, 人们都试图探讨通过膳食调整来提高全身的  $\omega$ -3 EFA 水平以降低  $\omega$ -6:  $\omega$ -3 比值是否可以产生全身性抗炎作用, 从而缓解包括干眼病在内的炎症相关性疾病。

#### 6.2.1 基础科学研究

人们认为  $\omega$ -3EFAs 具有广泛的全身抗炎作用, 包括抑制几种关键的促炎因子 (如 IL-1, IL-2 和 TNF- $\alpha$ ) 的产生 [828-830] 和预防 T 淋巴细胞的增殖 [831,832], 而以上几点都涉及到干眼病的发病机制。

有实验室研究表明, 增加脂肪酸的摄入可以使泪腺发生改变, 并改变药物诱导的干眼病动物模型中的眼表反应[833-838]。两项最近的实验室研究评估了 EFAs 对人睑板腺上皮细胞功能的影响[833,834]。Liu 等人的研究显示 EFAs 能影响细胞内脂质的质和量; 经  $\omega$ -3 和  $\omega$ -6 处理后, 细胞内甘油三酯的含量分别增加了 2.4 至 3.7 倍。在大鼠模型中, 通膳食补充过  $\omega$ -3 (EPA + DHA) 三个月, 能增加泪腺组织中  $\omega$ -3 的含量[835]。在经过 28 天东莨菪碱的预处理以诱导干眼病模型产生之后, 通过给予模型联合补充  $\omega$ -3 (EPA + DHA) 和  $\omega$ -6 (GLA) PUFA 两个月, 能减少角膜炎, 使得结膜中过度表达的主要组织相容性复合物 (MHC) II 降到最低, 并抑制泪腺中上调的前列腺素 (PG) E1 和 PGE2[836]。在鼠的干眼病模型中显示,  $\omega$ -3FFA 的滴眼液能降低角膜荧光素染色的水平[837,838], 并且降低 CD11b (+) 细胞数量和结膜中 IL-1 $\alpha$  和 TNF- $\alpha$  的表达[837]。目前已经发现,  $\omega$ -3 EFAs 滴眼液, 无论是否合用 0.1%HA 滴眼液, 都能改善角膜的不规则度并减少上皮屏障破坏[838]。

有实验证据显示, 源自 EPA (resolvin E1) 和 DHA (resolvin D1) 的一类内源性脂质衍生免疫调节剂——消散素(resolvin), 在干眼病的抗炎治疗中具有一定潜力[14,839,840]。Resolvins E1 和 D1 通过减少半胱氨酰白三烯的生成, 来促使结膜杯状细胞中的炎症消退[839,840]。据报道, 在小鼠的干眼病模型中, resolvin E1 可以增加泪液的产生, 改善角膜的规则度, 减少巨噬细胞的浸润[841], 并减少角膜上皮屏障的破坏和结膜杯状细胞的丢失[842]。Resolvin E1 的前体药, RX-10045 (0.1%) 的滴眼液可以在生物基质中被迅速水解成活性状态, 局部应用该药可以减少兔角膜损伤后的基质混浊[843]。然而, 在最近的一项临床研究中, RX-10045 未能达到与角膜染色相关的主要终点值[329]。虽然有关 resolvin D1 的研究较少, 但应注意的是, 这些因子参与了角膜健康状态的维持。例如, DHA、NPD1 的衍生物在神经再生和维持角膜的敏感性中发挥重要作用[844,845]。

### 6.2.2 人群观察资料

一项涉及 32,000 多名妇女的女性健康研究指出, 女性饮食中  $\omega$ -3 EFAs 的低摄入量与干眼病的发病有关联[846]。这项研究报告显示, 每天每多摄入一克  $\omega$ -3 EFAs, 女性罹患干眼病的风险就降低 30%。膳食中  $\omega$ -6:  $\omega$ -3s 的比例较高也与罹患干眼病的风险升高相关 ( $\geq 15: 1$  的比值与  $< 4: 1$  的比值相比, 概率比: 2.51; 95%CI: 1.13, 5.58,  $p = 0.01$ )。此外, 最近一项研究显示, 干眼病患者泪液中的  $\omega$ -6:  $\omega$ -3 的比例升高, 并且这一比例与泪膜功能障碍的程度和角膜染色的程度成正比[847]。饮食中  $\omega$ -3 EFA 的摄入量也与患有干燥综合征的女性的睑板腺分泌物中的极性脂质的类别差异有关[848]。

### 6.2.3 EFA 补充剂的临床试验

目前已有临床试验评估了单独和联合口服  $\omega$ -3 和  $\omega$ -6 EFA 补充剂在治疗干眼病中的疗效。但这些干预性试验中的大多数都是在单个研究点进行, 而且参与的人数较少 (样本量  $< 70$ )。这些临床试验对参与者和评估者都有不同程度的掩蔽, 但其中几乎没有双盲试验。

在一项试验性研究中, 研究者观察了短链  $\omega$ -3 EFAs (ALA) 对于治疗 MGD 和睑缘炎的效果, 观察周期过了 12 个月[849], 除此以外, 所有单独评估  $\omega$ -3 EFAs 的临床试验 (表 13) [849-859] 都是观察了三个月或更少时间。这些研究在  $\omega$ -3 EFA 的亚型 (短和/或长链) 和剂量方面都有所不同。迄今为止, 只有一项研究评估了不同亚型的长链  $\omega$ -3 EFAs 对于干眼病的治疗效果, 在该研究中, 研究者把主要是磷脂的磷虾油与主要是甘油三酯的鱼油进行了比较[858]。这项随机安慰剂对照临床试验表明, 磷脂形式的  $\omega$ -3 EFAs (磷虾油) 可能对于眼病有着更好的治疗效果, 人们需要进一步的临床研究来评估这个疗效。主要的疗效指标包括量化的症状变化程度以及与泪液稳定性和/或产量有关的客观临床指标。最近, 有研究证实了干眼病患者口服  $\omega$ -3 EFA 补充剂对病情有益, 这些研究以泪液渗透压作为主要的疗效指标[858,859]。最近的一项试验性更进一步的证实, 给予干眼病患者补充中剂量的  $\omega$ -3 (1000 mg / 天 EPA + 500 mg / d DHA) 3 个月, 能对中心角膜神经起到保护作用。一项 meta 分析总结了目前现有的相关领域证据, 总的说来, 补充  $\omega$ -3 EFA 能改善干眼病患者的 TBUT 和 Schirmer 评分, 而对于 OSDI 评分则没有显著的改变 [861]。

在有关  $\omega$ -3 EFA 补充剂对健康有益的广泛宣传下, 有许多患者自行服用  $\omega$ -3 EFA 补充剂来进行自我治疗, 但在这些补充剂的使用过程中需要采取一些预防措施。患有几种重要的全身性疾病, 包括肝脏疾病、心房颤动和出血性疾病的患者, 不适合服用这类药物; 在这些情况下, 患者应在服用药物之前寻求医疗咨询。当  $\omega$ -3 EFA 摄入量的剂量较高时 ( $> 2000$  mg / 天, 联合使用 EPA + DHA), 可能会对健康造成潜在风险, 尤其是出血的风险增高[862], 患有血液系统疾病的患者应在开始服用  $\omega$ -3 EFA 补充剂之前咨询专业意见[863]。血清中长链  $\omega$ -3 PUFA 浓度高的男性罹患前列腺癌的风险升高[864], 但这一点仍有争议[865,866]。FDA 和澳大利亚国家卫生和医学研究委员会 (NHMRC) 均建议每日摄入  $\omega$ -3 脂肪酸的量应不超过 3g (3000mg) 的上限; 这其中包括从食物中摄取的  $\omega$ -3 脂肪酸和从营养剂里补充的部分。重要的是注意, 该剂量是指  $\omega$ -3 脂肪酸的含量, 而不是指营养胶囊本身的规格。例如, 许多 1g (1000mg) 的鱼油胶囊含有 180mg EPA + 120mg DHA, 因此该鱼油胶囊中只有约 30% 的含量为长链  $\omega$ -3 脂肪酸。

有关  $\omega$ -6 EFA 制剂对干眼病疗效的介入性临床试验是在单一研究中心内进行的, 一般持续时间为三周至六个月, 每次服用的剂量 (表 14) 各有不同[867-871]。大多数研究是针对患有干燥综合征的人群, 其疗效指标包括干眼病的症状, 眼炎症标志物和其他临床症状 (如眼部表面染色、TBUT、Schirmer 评分)。

研究联合补充  $\omega$ -3 和  $\omega$ -6 EFAs 的临床试验的持续时间为 3 至 6 个月, 包括单中心和多中心研究 (表 15) [872-877]。2014 年的一项 meta 分析归纳了用 PUFA 补充治疗干眼病的总体功效, 与安慰剂组相比, 这些干预措施导致患者的症状评分 (使用 OSDI 定量) 和 HLA-DR 染色阳性的细胞个数减少[878]。关于这一主题的一个 Cochrane 系统评价流程曾在 2014 年出版, 新版目前也正在进行中[879]。

表 13

关于口服补充  $\omega$ -3 EFA 治疗干眼病的主要干预性临床试验。

作者, 年份	N	研究持续时间	口服 $\omega$ -3 干预 (每日剂量)	对照组	证据等级	与对照组相比有显著改善的参数 g	与对照组相比没有显著改善的参数 g
Macsai, 2008 [849].	38f	12 个月	亚麻籽油 3300 毫克	安慰剂 (橄榄油)	1	主要结果: 症状 (OSDI)	次要结果: TBUT, 睑脂评分, Schirmer 评分, 角膜染色。
Wojtowicz et al., 2011 [850]	36	90 天	EPA 450 毫克 + DHA 300 毫克 + 亚麻籽油 100 毫克	安慰剂 (小麦胚芽油)	1e	症状(OSDI)	Schirmer 评分, 蒸发量, 睑板腺分泌物的脂质组成, TBUT
Bhargava et al., 2013 [851]	518	3 个月	EPA 650 毫克 + DHA 350 毫克	安慰剂(玉米油)	1	症状, TBUT 和 Schirmer 评分	玫瑰红染色和结膜印迹细胞学
Olenik et al., 2013 [852]	61b	3 个月	EPA 127.5 毫克 + DHA 1050 mgc	安慰剂 c (葵花籽油)	1	症状(OSDI), TBUT, 睑缘炎症反应, 挤压睑板腺的难易度和 Schirmer 评分	无
Kawakita et al., 2013 [853]	27	12 周	EPA 1245 毫克 + DHA 540 毫克	安慰剂(中链甘油三酸酯)	1	症状和 TBUT	Schirmer 评分, 眼表荧光素或玫瑰红染色
Kangari et al., 2013 [854]	64	30 天	EPA 360 毫克 + DHA 240 毫克	安慰剂 (中链甘油三酸酯)	1	主要结果: TBUT 继发性干眼病: 症状 (OSDI) 和 Schirmer 评分	无
Pinazo-Duran et al., 2013 [855]	66d	3 个月	EPA 85 毫克 + DHA 700 毫克 + 60 毫克 DPA + 抗氧化剂	无(开放标签)	2	不适用	减少泪液中的炎症细胞因子 (仅与基线相比)
Olenik, 2014 [856]	905	12 周	EPA 127.5 毫克 + DHA 1050 毫克 + DPA 90 毫克	无(开放标签)	2	不适用	症状 a (仅与基线相比)
Bhargava, 2015 [857]	256	45 天	EPA 720 毫克 + DHA 480 毫克	安慰剂 (橄榄油)	1	主要结果: 症状 次要结果: TBUT 和结膜印迹细胞学	次要结果: Schirmer 评分
Deinema et al., 2017 [858]	60	90 天	磷虾油(EPA 945 毫克 + DHA 510 毫克) 以及 鱼油(EPA 1000 毫克 + DHA 500 毫克)	Placebo (olive oil)	1	主要结果: 泪液渗透压和症状 (OSDI). 次要结果: TBUT, 眼球发红的程度, 泪液中促炎细胞因子 IL-17A 的水平。	次要结果: NIBUT, Schirmer 评分, TMH, 泪液中其他细胞因子: IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN-gamma, TNF-alpha 的水平。
Epitropoulos et al., 2016 [859]	105	12 周	EPA 1680 毫克 + DHA 560 毫克 再酯化的 $\omega$ -3 EFAs	Safflower oil (3136 mg)	1	主要结果: 泪液渗透压 次要结果: TBUT, 症状 (OSDI), MMP-9 阳性率。	次要结果: 角膜荧光染色, Schirmer 试验。

DHA - 二十二碳六烯酸; DPA-二十二碳五烯酸; EPA - 二十碳五烯酸; IFN - 干扰素; IL-白细胞介素 MG - 睑板腺 MMP-9 - 基质金属蛋白酶-9; N - 受试者的数目; NIBUT - 非侵入性泪膜破裂时间; OSDI - 眼表疾病指数; TBUT - 泪膜破裂时间; TMH-泪河高度; TNF - 肿瘤坏死因子。

a 没有评估客观的临床指标。

b 研究对象只涉及患有 MGD 的病人。

c 在整个研究过程中, 干预组和对照组都每天进行眼睑清洁并使用不含防腐机的人工泪液。

d 研究对象涉及患有干眼病的人群 (n = 30) 和健康对照人群 (n = 36)。

e 双盲, 随机对照试验性研究, 权重不足以检测研究组之间的显著差异。

f 研究对象涉及患有 MGD 和睑缘炎的患者。

g 主要的和次要的结果由作者定义。

## 6.2.4 关于必需脂肪酸的总结

$\omega$ -3 和/或  $\omega$ -6 EFA 补充剂对于干眼病的治疗机制目前尚不完全清楚。虽然人们已经进行了相当多的临床试验 (表 13-15), 但大多数临床试验的观察时间短, 且有时甚至得到相反的结果。目前几乎没有高质量的随机对照临床试验来指导用药。因此, 目前人们在最佳方案方面缺乏共识, 特别是治疗的剂量、药物的组成成分或用药的持续时间。此外, 大多数的临床研究并未通过检测血清脂肪酸的水平来检验受试者的依从性。而这一点被认为是精确评估营养剂对健康影响的关键, 特别是常见的  $\omega$ -3 EFAs (如鱼油补充剂) 具有潜在的胃肠副作用, 包括鱼腥味和腹泻, 这可能会对受试者的依从性产生负面影响[880]。一项大规模、多中心、随机、安慰剂对照试验 (DREAM 研究) 旨在评估口服  $\omega$ -3 PUFA (2000 mg EPA + 1000 mg DHA /天) 超过 24 个月对干眼病的疗效和安全性, 该研究目前正在进行中 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02128763>)。这项研究预计将推荐使用高剂量的  $\omega$ -3 PUFA 来治疗干眼病。

## 6.3 乳铁蛋白

乳铁蛋白是具有抗菌、抗炎和抗血管生成等多种功能的泪液糖蛋白。泪液的乳铁蛋白水平被认为是泪液分泌功能的指标[881]。多项研究均发现患有干眼病的患者的泪液乳铁蛋白水平降低[981-886], 这项发现为评估使用膳食补充乳铁蛋白治疗干眼病的疗法的潜在疗效提供了科学依据。通过减少氧化损伤和抑制腺体炎症, 口服乳铁蛋白可以使老年小鼠的泪腺功能得到维持[887]。在一项试点研究中, 7 名干燥综合征患者口服乳铁蛋白补充剂 (270mg /天) 持续 1 个月后, 患者的干眼病症状、TBUT、眼表重要的染色评分、角膜敏感性和印迹细胞学评分均得到改善, 而治疗停止后, 上述病情又发生反复[888]。近期一项单中心、前瞻性、随机对照临床试验显示, 小切口白内障手术患者在术后两个月内口服乳铁蛋白 (350 mg /天), 与安慰剂相比, 患者的干眼病症状、TBUT 和 Schirmer 评分得到改善[889]。使用乳铁蛋白补充剂治疗干眼病的效果究竟怎样, 需要进一步的研究来证明。

表 14

关于口服补充  $\omega$ -6 EFA 治疗干眼病的主要干预性临床试验。

作者, 年份	N	研究持续时间	口服 $\omega$ -6 干预(每日剂量)	对照组	证据征集	与对照组相比有显著改善的参数 f	与对照组相比没有显著改善的参数 f
Manthorpe et al., 1984 [867]	36c	3 周	顺式亚油酸 365 毫克 + GLA 45 毫克	安慰剂	1	Schirmer 试验评分	TBUT, 丽丝胺绿染色, 泪液溶菌酶和角膜敏感性
Oxholm et al., 1986 [868]	28c	8 周	顺式亚油酸 2190 毫克 + GLA 270 毫克	安慰剂	1	无	在 Schirmer 评分, TBUT 或丽丝胺绿染色中没有变化
Theander et al., 2002 [869]	90c	6 个月	测试了两个剂量: (1) GLA 800 毫克; (2) GLA 1600 毫克	安慰剂 (玉米油)	1	无	两种剂量对眼痛, 眼干症状, Schirmer 试验或丽丝胺绿染色均无改善
Barabino et al., 2003 [872]	26d	45 天	LA 57 毫克 + GLA 30 毫克 e	安慰剂 c	1	症状, 结膜 HLA-DR 表达的减少, 以及丽丝胺绿染色。	TBUT, Schirmer 试验评分
Aragona et al., 2005 [870]	40c	1 个月	LA 112 毫克 + GLA 15 毫克	安慰剂(果糖)	1	症状, 泪液中 PGE1 水平的增加, CFS	TBUT 和泪液的基础分泌量
Pinna et al., 2007 [871]	57a	6 个月	LA 28.5 毫克 + GLA 15 毫克	无	2b	不适用	症状, MG 分泌物的浊度和 MG 的堵塞 (仅与基线相比)

CFS - 角膜荧光素染色; GLA -  $\gamma$ -亚麻酸; HLA-DR-人白细胞抗原 D 相关; LA - 亚麻酸; N - 受试者的数目; PGE1-前列腺素 E1; TBUT - 泪膜破裂时间。

a 受试者仅涉及患有 MGD 的人群。

b 仅遮蔽研究者。

c 受试者仅涉及患有原发性干燥综合征的人群。

d 受试者仅涉及患有水液缺乏型干眼病的人群。

e 在整个研究过程中, 干预组和对照组每天都使用不含防腐剂的无泪液。

f 主要的和次要的结果由作者定义。

#### 6.4 其他饮食补充

氧化应激能产生破坏细胞的活性氧, 它可能参与了导致眼表疾病 (包括干眼病) 的细胞损伤[890]。在一项交叉性、安慰剂对照的随机试验中, 疑似干眼病的受试者口服抗氧化剂补充剂 (含有  $\beta$ -胡萝卜素、维生素 E、C、B、B6、D、锌和铜), 一个月后, 受试者的泪液稳定性、结膜杯状细胞密度和鳞状化生的情况较之治疗前有所改善[891]。在另一个小型随机、对照临床试验中,

患有干眼病的受试者在使用复合抗氧化剂和矿物质 (锌) 补充剂 12 周后, 与安慰剂组相比, 其 TBUT 和 Schirmer 评分得到改善, 干眼病的症状得到减轻 [892]。在一项开放性的非对照性的试点试验中, 13 名干眼病受试者在每日口服含有马奇果 (*Aristotelia chilensis berry*) 提取物 (30 mg) 的抗氧化剂超过两个月后, 受试者的干眼病症状和 Schirmer 评分较之治疗前的基线值有所改善[893]。

表 15

关于同时口服补充  $\omega$ -3 和  $\omega$ -6 EFA 治疗干眼病的主要干预性临床试验。

作者, 年份	N	研究持续时间	口服 $\omega$ -6 干预(每日剂量)	对照组	证据等级	与对照组相比有显著改善的参数 a	与对照组相比没有显著改善的参数 a
Creuzot et al., 2006 [873]	71	6 个月	EPA 28 毫克 + DHA 392 毫克 + GLA 82 毫克 + LA 126 毫克	安慰剂 (基础油酸)	1b	反射性流泪和眼球充血	Schirmer 评分, TBUT, 眼表荧光素和丽丝胺绿染色
Larmo et al., 2010 [874]	86c	3 个月	Sea buckthorn oil (2 克); long chain $\omega$ -3 EFAs 149 毫克 + $\omega$ -6 245 毫克	安慰剂 (中链甘油三酸酯)	1	眼球发红的情况和眼部的灼烧感	泪液的渗透压, Schirmer 评分, TBUT
Brignole-Baudouin et al., 2011 [875]	106	3 个月	EPA 427.5 毫克 + DHA 285 毫克 + borage oil 15 毫克 + zinc 10 毫克 + vitamins	安慰剂 (中链甘油三酸酯)	1	结膜 HLA-DR 阳性细胞的百分比的减少。	Schirmer 评分, TBUT 和眼表染色
Jackson et al., 2011 [876]	43	6 个月	ALA 1000 毫克 + GLA 500 毫克	ALA 1000 毫克 + GLA 500 毫克 + 环孢霉素滴眼液 每日 2 次持续 3 个月	2d	不适用	与基线相比, 两组的症状和 TBUT 都得到改善
Creuzot-Garcher et al., 2011 [877]	181	6 个月	EPA 28 毫克 + DHA 392 毫克 + GLA 82 毫克 + LA 126 毫克	安慰剂 (基础油酸)	1	TBUT, 眼疲劳评分的降低	Schirmer 评分, 眼表染色
Sheppard et al., 2013 [878]	38e	6 个月	ALA 196 毫克 + EPA 128 毫克 + DHA 99 毫克 + DPA 39 毫克 + LA 710 毫克 + GLA 240 毫克	安慰剂 (葵花籽油)	1	症状(OSDI), 角膜表面不对称指数和结膜 HLA-DR 的表达	TBUT, 结膜荧光素和丽丝胺绿染色, Schirmer 评分。

ALA -  $\alpha$ -亚麻酸; DHA - 二十二碳六烯酸; DPA-二十二碳五烯酸 EFAs - 必需脂肪酸; EPA - 二十碳五烯酸; GLA -  $\gamma$ -亚麻酸; HLA-DR-人白细胞抗原 D 相关; LA - 亚麻酸; OSDI - 眼表疾病指数; N - 受试者的数目; TBUT - 泪膜破裂时间。

a 主要的和次要的结果由作者定义。

b 遮蔽程序不清楚。

c 干预组和对照组均涉及隐形眼镜佩戴者。

d 临床结果评估者或参与者均未被掩盖 (开放标签研究)。

e 研究对象仅涉及绝经后妇女。

$\alpha$ -硫辛酸是一种天然的二硫化物，它也具有抗氧化能力[894]。在绝经后干眼病的动物模型中发现，给予动物膳食补充  $\alpha$ -硫辛酸 16 周可以增加其泪液中过氧化物酶的活性并改善泪液的产量 [895]。 $\alpha$ -硫辛酸的治疗干眼病患者的临床价值仍有待研究。

Kawashima 及其同事发现，限制卡路里的摄入可以减轻泪腺的氧化损伤，并因此来维持泪腺的功能，这表明饮食的改变和摄入量的减低可能对干眼病症的治疗有益[896]。近期，上述研究组在大鼠的干眼病模型和人类的临床试验中均发现，改变膳食对改善干眼病的症状和症状具有短期的价值[897]。最近的一项单次随访的横断面研究也支持体脂增加可能导致干眼病症状增加的发现 [898]。饮酒能在健康人群中引起短暂的干眼病 [899]，这表明摄入酒精可能加剧干眼病的症状和体征。

最近一项研究显示，与使用安慰剂相比，患有轻度干眼病的受试者在佩戴含有具有抗氧化和抗炎特性的四种药用植物提取物的眼镜，每天三次，持续八周后，其干眼病的主观和客观体征均得到改善[900]。这些初步研究的结果需要在具有足够样本量的，合理设置对照组的多中心临床试验中进行验证。

## 7 局部的环境因素

干眼病的发病涉及几个“环境”因素，包括全身和局部使用的药物、干燥的环境、数字设备的使用和隐形眼镜的佩戴[102]。考虑这些风险因素是很重要的，因为这些资料可以为患者对治疗的个体反应提供额外的信息。改变任何相关的环境问题在早期治疗中可能有效，因为消除相关的环境危险因素，可能可以预防或逆转干眼病初始的眼表病变。

### 7.1 慢性的局部用药

许多研究表明，防腐剂可能与过敏、毒性或炎症反应相关，特别是对长期使用局部药物的患者而言。BAK 等防腐剂能刺激眼表 [98]，干眼病的症状（如灼热，干燥和异物感觉）和体征在使用含有防腐剂的青光眼药物的患者中明显发生的更为频繁[901,902]。一些研究表明，青光眼药物可能参与了眼表疾病和干眼病的发生 [903,904]，患者的眼表疾病的严重程度与其使用的含有防腐剂的药物种类及其青光眼的严重程度相关[905-907]。

欧洲的两项大型多中心临床试验表明，改为使用无防腐剂（PF）的青光眼药物后，患者眼表疾病的症状和体征得到显著减少[901,902]。无防腐剂的青光眼药物包括前列腺素类药物（PGA）、他氟前列素、 $\beta$ 受体-阻滞剂、马来酸噻吗洛尔和多佐胺/噻吗洛尔复合剂。无防腐剂的噻吗洛尔在美国和欧洲已经上市多年，它对患者眼表疾病的症状、体征和泪膜功能测试产生的负面影响较少[908]。Ciancaglini 等人对患者进行了结膜的共聚焦显微镜检查和印迹细胞学检查，发现使用不含防腐剂的左

旋布洛尔的患者结膜改变较少[909]。在一项交叉性临床试验中，Renieri 等人发现，当 2298 名受试者从使用含 BAK 的各种药物转变为无防腐剂的噻吗洛尔后，80% 患者对药物的眼部耐受性得到改善[910]。Uusitalo 等人将 158 名患者从使用含 BAK 的拉坦前列素改为使用无防腐剂的他氟前列素治疗 3 个月[911]。他们发现患者的症状、角膜荧光素染色、结膜充血、结膜异常细胞（基于 HLA-DR 和 MUC5AC 的结果）的数目均明显减少，而 TBUT 和 Schirmer 评分得到提高。

除了不含防腐剂的药物之外，人们还开发了替代防腐剂以使 BAK 的毒性作用最小化 [912]。Polyquaternium-1 (Polyquad®) 是一种季铵防腐剂，通过它对角膜和结膜上皮细胞的毒性的研究结果，人们认为它对眼表的毒性较小。Labbe 等人 [913] 发现，Polyquad 在体内的毒性远远低于 BAK，它对 Schirmer 试验、裂隙灯、角膜荧光素染色和组织学的影响与对照组相似[913]。SofZia™ 是一种用于曲伏前列素的氧化保存剂，多项研究显示，患者在从使用含 BAK 的药物更换到使用 SofZia 作为防腐剂的滴眼液之后，其眼表疾病的症状和体征得到一定改善[914-916]。

关于防腐剂对眼表影响的更多信息请参见 TFOS DEWS II 医源性干眼病的章节 [102]。

### 7.2 全身用药

许多用于治疗慢性疾病的药物可以导致干眼病。在使用抗组胺药、 $\beta$ 受体-阻滞剂、抗抑郁药、利尿剂、抗焦虑药、抗精神病药、抗帕金森病药物、异维甲酸、雌激素治疗和全身化疗的患者中，干眼病的发病率较高 [102,917]。减少或消除由全身用药引起的副作用的方法包括：将口服给药途径改为局部用药、停止用药、调整剂量、更换为另一种药物或采用更积极的方法治疗由这些药物诱发的干眼病[102]。

### 7.3 眨眼频率减少

眨眼对于维持眼表泪膜稳态平衡至关重要[918]。眨眼次数减少或不完全眨眼会影响泪液动力学，延长眨眼间歇期内，眼表没有泪膜覆盖的时间，从而导致干眼病的发生 [919,920]。影响眨眼频率的一个主要因素是视频显示终端（VDT）和其他数字设备的使用，阅读和其他各种涉及视觉和认知功能的行为。随着计算机的使用在工作场合中的指数增长，有关这种情况引起的干眼病的流行病学和病理学的研究报告的数量也成比例的上升 [921,922]。在日本上班族中，有高达 10% 的男性和 20% 的女性由于使用 VDT 而被诊断为干眼病[923]。VDT 引起干眼病的症状或体征的主要可能机制包括泪膜蒸发速率的增加，MGD 发生年龄的提前，泪液的产量减少 [924,925]，泪液中 MUC5AC 浓度的降低和氧化应激的增加[927]。



治疗患有这种眼表变化的病人的主要措施是预防干燥，而首选的治疗方法通常是频繁的使用无防腐剂的眼部润滑剂。然而，能刺激眨眼频率增加的仪器设备或计算机软件可以使 VDT 对眨眼的影 响最小化。Miura 等人通过使用一种新型发光二极管 (LED) 装置，使干眼病患者和对对照组的正常人群的眨眼频率都增加 [928]。Cardona 等人提出通过屏幕上文字的突然变形，而引起反射性眨眼来增加自主眨眼的频率 [929]。对于需要长时间注视 VDT 的用户而言，应建议他们间歇性的休息并训练眨眼意识。一些人体工程学的因素 (比如降低屏幕) 可以使数字设备的用户向下注视，从而减少暴露于环境空气的眼表面积，减少泪膜的蒸发并减少干眼病的症状 [930]。

#### 7.4 干燥条件和环境污染物

眼表是与环境接触最密切的粘膜表面，可能会遭遇风暴、低湿度、极端温度、紫外线辐射、刺激性物质、污染物和烟草烟雾等不良环境因素的刺激。暴露于不良环境，例如低湿度和/或空气温度的升高/降低和/或空气流动，都可以导致泪液不稳定性和蒸发率增加 [931]。这些情况使正常人中出现干眼病症状，也使干眼病患者的症状和体征恶化 [932-935]。慢性眼表干燥引起一系列下游级联反应，导致炎症反应、上皮细胞凋亡、杯状细胞丢失以及睑板腺发生变化。有研究证明了某些治疗方法对不良环境条件引起的反应有效。其中包括使用人工泪液 [43,936,937]、抑制炎症反应的药物 [584,842,938-940]、促进粘液分泌的药物 [941] 和减少细胞凋亡的药物 [942]。

最先采用的治疗手段是 让患者避免暴露于能够增加泪液不稳定性和泪液蒸发的不良条件，而创造适合眼表的环境条件也是一种有效的治疗方法。其中包括使用加湿器 [317,943]、和湿房型眼镜、接触镜片和泪小点栓塞法来保留泪液 [307,944-946]。

空气污染的 增加与干眼病相关 [947]，吸烟等因素可能导致泪膜功能障碍 [948-950]。烟草的烟雾中含有许多氧化物和有毒物质，会对吸入者造成巨大的自由基负荷。Matsumoto 等人证实慢性累积的烟草烟雾暴露对泪膜有害，会导致泪液中己酰赖氨酸 (脂质过氧化反应的氧化应激标记物) 水平升高 [951]。Rummenie 等人在被动烟草烟雾暴露的人群中也有类似发现 [952]。被动烟草烟雾对泪膜的不利影响表现在泪液炎症细胞因子和脂质过氧化产物的增加以及粘膜防御能力的降低，这些变化导致眼表上皮不稳定并发生损伤 [948,951]。抑制氧化应激的治疗作用可能在于破坏了毒性反应，炎症反应和细胞死亡三者的恶性循环。

#### 7.5 隐形眼镜的佩戴

有许多原因导致了隐形眼镜相关性不适和干眼病，其中包括了与隐形眼镜 (包括镜片的材料，设计、贴合度、更换周期和镜片护理液) [953] 和眼表 [954] 有关的因素。之前的一份 TFOS 报告介绍了减少隐形眼镜相关

性不适的方法 [500]。这些方法包括调整隐形眼镜的更换频率、淘汰或更换护理液、改变镜片的设计、添加人工泪液和泪小点栓塞法 [500]。

总而言之，在治疗干眼病人时，临床医生需要把许多的环境因素考虑在内，这样能对常规的治疗方案进行有效补充。

## 8 其他药物

由于各种经济、文化和药物监管的问题，许多国家缺少获批的干眼病药物。因此，一些其他药物被用作干眼病治疗的替代药物。

### 8.1 草药和天然产品

在许多国家，局部使用和口服的草药以及一些天然产品已被使用了数千年。然而，因为草药处方特殊的开具方法，对比草药与常规疗法疗效的临床随机对照试验相对较少。许多这些疗法是基于传统中医的“阴”和“阳”的理论，因此要求医者使用不同的中药组合来治疗干眼病患者 [955]。虽然这有可能使治疗“个性化”，但同时也导致治疗方法无法被标准化，因此使用金标准随机对照试验方法来研究这些产品的疗效就更为困难。一些基于实验室的 1 级研究表明，中药可能在调节血清中 Th1 细胞和 Th2 细胞的免疫平衡以及水通道蛋白-1 和水通道蛋白-5 的表达中发挥作用 [956,957]。然而，这些产品的作用机制仍然不明确，人们需要进一步的研究来探索草药治疗干眼病的有效性 [958]。在选择这些治疗方法的时候，还需要考虑到这些药物的副作用，包括恶心、腹痛、腹泻、轻微的胃肠道症状、轻度肝功能障碍和肾功能障碍等。

在一项有 80 名受试者参与的 1 级研究中，干眼病患者在服用杞菊地黄丸 4 周后，其 TBUT 得到显著提高 [959]。几项 2 级和 3 级研究考察了治疗干燥综合征的最佳草药配方 [444,955,958]。在一项有 240 例受试者参与的 1 级随机双盲对照试验中，原发性干燥综合征患者在口服生津润燥养血颗粒 6 周后，其口干、眼干和泪液流量低的症状得到好转，但临床症状没有改善 [960]。

### 8.2 蜂蜜

几个世纪以来，一些文明认为蜂产品，如蜂王浆和蜂蜜，具有药用价值。在一些基于实验室和临床的 2 级和 3 级研究中，这些蜂产品据报道具有抗菌、抗炎、抗氧化和促进伤口愈合的功能 [961-964]。在抑制眨眼造成干眼病的大鼠模型中，口服蜂王浆可以恢复泪液的分泌能力 [965]。使用麦卢卡蜂蜜滴眼液可以减少干眼病患者睑缘和结膜的细菌数量 [966]。在临床前期测试中，已证实麦卢卡蜂蜜 Cyclopower 微乳化眼霜具有抗菌活性，并且在 1 期临床耐受性试验中，证实了该药物的安全性 [968]。虽然前景看好，但仍需要进一步的临床试验来评估该药剂和其他蜂产品的治疗作用。

### 8.3 乳汁

在一些国家，母乳是用于治疗多种眼疾的常见传统药物[969,970]。在一项 3 级研究中，局部滴用母乳，特别是初乳，被证明能有效治疗婴儿溢泪[971]，并能通过抑制多种常见的眼部病原体来预防新生儿结膜炎[973-975]。

在一项小规模 3 级研究中，在用牛初乳乳清治疗后，11 例患者中有 10 例患者的干燥症状和部分临床体征得到改善 [976]。一项研究显示，局部使用岩藻糖基乳糖（一种人初乳中的天然低聚糖），可显著改善阿托品诱导的干眼病兔模型的泪液量和 TBUT [977]。母乳中还含有丰富的乳铁蛋白（参见第 6.3 节），这使其成为治疗干眼病的天然备选药物。

### 8.4 针灸

在东亚的多个国家，用针灸来治疗多种病症的方法具有悠久的历史。然而，针灸治疗没有通用方法，这使得系统研究具有挑战性。有人认为，伴随周围神经系统刺激而产生的中枢系统效应可能是针灸疗法缓解疼痛的机制，这种效应可能会影响痛觉的感知、改变对炎症或外周的感觉或者使周围神经对痛觉耐受[978]。

多项 1 级研究 [979,980]，一项 2 级研究[981]和一项 meta 分析 [982]显示，与人工泪液相比，针灸治疗能够更好的改善患者的 TBUT、Schirmer 评分和角膜染色。另一项 1 级研究表明，通过针刺治疗四周后，患者的泪液体积（通过泪湖参数的变化评估）得到显著改善 [983]。一些研究评估了相关程序对 DED 管理的影响。两项严格对照的临床研究表明，激光针灸和银针（SSP）电疗法与传统针灸一样能有效减轻干眼病患者的症状，并增加泪液的分泌[984,985]。

有关针灸疗法的研究的一个共同缺点是，用于评估针灸疗法的功效的对照组使用的是人工泪液，而不是假针刺治疗。在一项随机对照试验中，42 名患有干眼病的参与者接受了“真实的”针灸治疗或假针刺治疗[986]。四周后，两组患者的症状都得到显著改善，然而两组之间的差异并无统计学意义。因此文章作者得出结论，假针刺治疗和真正的针灸疗法对于治疗干眼病的症状同样有效。

## 9 干眼病相关的心理因素的处理

干眼病已被证明与抑郁和压力等心理因素有关[987-989]。在干眼病患者中，睡眠和情绪障碍的患病率显著升高[990]。由于意识到积极的心理状态的重要性，世界卫生组织将“幸福感”视为整体健康状况的重要部分[991]。人们认为，积极的心理状态，包括幸福感，可以提高人的各方面机能，并促进人们过上更有品质的生活[992]。这些发现促使人们开始关注“幸福感”对干眼病的临床表现的影响。

最近，日本的一项研究报告表明，主观幸福感较高的人群主诉的干眼病症状较少；而这种关联对于干眼病的客观指标并不适用[993]。此外，幸福指数最低的参与者主诉有非常显著的干眼病症状，但他们却没有干眼病的客观临床指征。作者的结论是，在未来的研究中，有必要探索积极的心理干预措施是否有益于干眼病的治疗。

一项横断面调查研究的结果显示，干眼病与运动较少和久坐的行为模式之间存在关联 [994]，同时研究也提出了运动是否会影响泪液的质量的问题。虽然已经有人提出，在治疗干眼病的过程中，锻炼是潜在的辅助疗法[994]，但目前缺乏支持这一理论的临床证据。然而，人们发现，患有 II 型糖尿病的小鼠模型在进行 8 周的运动训练后，泪液的分泌增加了，这一发现可能能为上述理论提供一定的支持 [995]。

### 10 分阶段的治疗规则

由于干眼病的病因多种多样，其治疗过程很复杂。遵循“先诊断后治疗”的治疗原则，意味着临床医生必须尽最大努力确定病人的临床表现中，蒸发过强型干眼病（可能与 MGD 相关），水液缺乏型干眼病和/或其他眼表状况等因素各占多大的比例。确定干眼病背后的主要病因对制定适当的治疗方案而言至关重要。

图 1 展示了干眼病的治疗方法。在选择适当的治疗方案之前，必须通过问诊和诊断测试，以确定患者确实患有干眼病，然后再确定是蒸发过强型干眼病，还是水液缺乏型干眼病的体征更多。有关如何选择合适的测试方法来确诊干眼病，并明确其主要病因的有关细节，请参见 TFOS DEWS II 诊断方法章节[10]。在确诊干眼病之后，可以根据疾病的严重程度以及病因的分类，来选择适当的治疗方案。

大多数干眼病患者症状的严重程度和体征之间存在关联。然而，众所周知，一部分患者存在体征和症状相互矛盾的情况[996-998]。在有慢性症状但体征有限，而且患者对治疗没有反应的情况下，应考虑神经性疼痛而不是干眼病。具体详情请参见 TFOS DEWS II 疼痛和感觉章节[539]。相比之下，症状较少但有明显干眼病体征的患者，可能是因为患者的角膜敏感性降低（提示神经营养性角膜病） [999-1001]，为了避免已有的损伤继续发展，为这些患者制定治疗方案就显得格外重要。

干眼病治疗的最终目标是通过打破疾病的恶性循环来恢复眼表的稳态平衡，并为患者提供长期的治疗方案，从而防止恶性循环的恢复和症状的复苏。虽然有些治疗方法是针对某些患者的某些特定的眼表状态，但是可以针对干眼病的多种表现选择多种合适的治疗方法。干眼病的治疗通常涉及应对持续的慢性后遗症，而不是通过短期的治疗来解决干眼病问题。

# 干眼病治疗

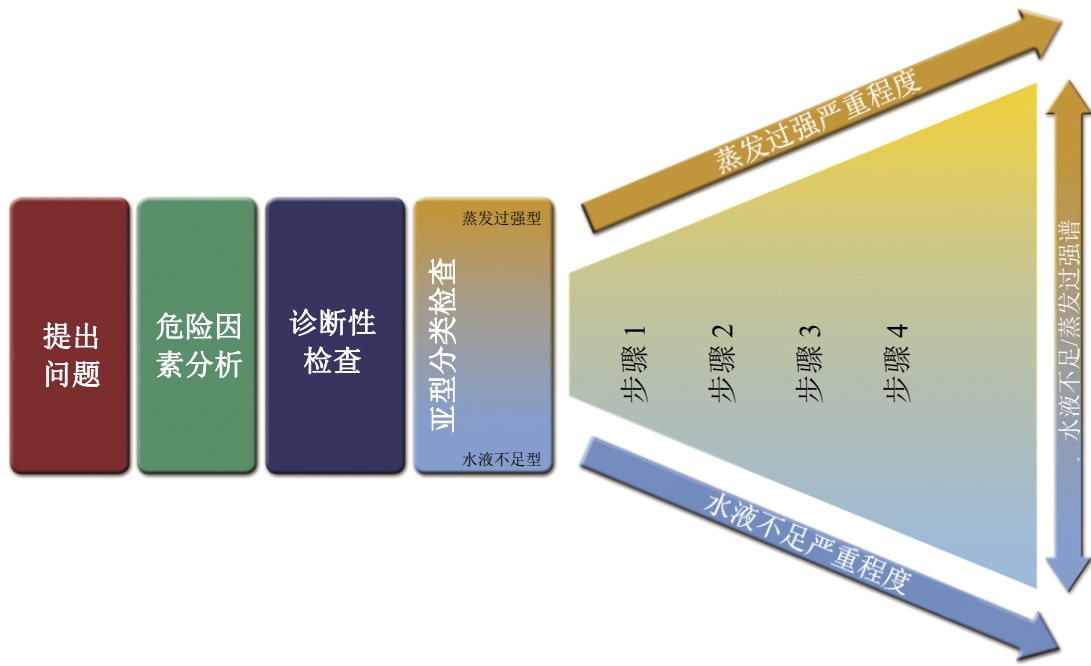


图 1 干眼病的治疗过程的图示

读者在参考本报告提出的治疗规则时不应该一步步的生搬硬套，而应该视其为在开始干眼病的治疗时使用的组织工具，以选择可能提供最佳疗效的治疗手段。以前的治疗方案较为系统化，且不细分具体病因，而本治疗规则将疾病的病因学和严重程度考虑在内，提出根据疾病的某方面病理生理学的特征而采用更先进和更特异性的治疗方法。在选择治疗方法时，应把治疗的利弊和成本也考虑在内[5-9,17]。

通常的治疗规则往往根据疾病的阶段来推荐治疗的手段，但是对于干眼病而言，这是不可能的，因为不同患者之间，疾病的严重程度和表现都不尽相同。尽管如此，为了帮助眼科医生选择有逻辑的、循证的治疗方法，笔者提出了以下治疗规则（表 16）。针对某些对某一级的治疗方案没有反应的患者，或病情更为严重的患者，建议采用下一级的治疗方案，在某些情况下，除了增加新的疗法外，之前的治疗方法可以延续（图 1 和表 16）。一般而言，应从常规的、低风险的和常用的疗法开始选择治疗方法，例如用于疾病早期的非处方润滑剂，而对于干眼病情更为严重的患者，则选择更先进的治疗方法[1002]。然而，由于干眼病患者群体中存在显著的异质性，治疗时不应墨守成规，眼科医生应为患者从以上推荐中选择最适合他们的疗法。

需要注意的是，在开展这些治疗方案后，医务人员需要对患者进行仔细的随访，以确保患者遵从医嘱进行治疗，而且症状和/或体征取得改善。开展某种治疗方法后多久才能认定该方法无效取决于患者对治疗的反应以及所选的治疗方法。通过文献回顾发现，大多数治疗方法需要进行 1-3 个月（环孢霉素除外，该治疗可能需要几个月的时间才能起作用，治疗周期通常长于 3 个月）

[595-597]，因此大部分治疗方式应该在这个时间段内起效。

如果有临床证据表明患者存在与干眼病症状相关的严重并发症，例如严重的眼睑病变（如霰粒肿、倒睫），角膜新生血管形成或微生物感染，临床医生将需要考虑额外的治疗方法。例如，在霰粒肿内注射类固醇或切除霰粒肿，拔除倒生的睫毛或冷冻治疗倒睫，使用抗血管生成药物治疗新生血管等。关于这些治疗方案的详情在本报告中不再赘述。

总而言之，干眼病的治疗是一门艺术，不能生搬硬套的使用同一种方法治疗所有患有干眼病症状和体征的病人。治疗干眼病时，医务工作者都必须用其临床专业知识，来判断各个患者的各种不同的病因和病程（水液缺乏、MGD、炎症等），因为不同的病因可能表现出类似的主诉和类似的眼表稳态失衡的体征。目前正在开展研究，探索不同的治疗措施对不同原因引起的干眼病的治疗效果，这将继续提高我们对于这一领域的认识，并指导制定协同治疗方案。

## 11 未来的研究方向

自从第一版 TFOS DEWS 报告[1]发布以来，干眼病的治疗方式大大增多。在过去的十年中，眼部润滑剂（特别是含脂质的滴眼剂）、自体血清的使用和泪小点栓的设计有了长足发展。现在关于如何清洁眼睑部位和治疗螨虫感染已经有了许多新方法，治疗 MGD 的仪器设备和刚性透气性巩膜镜片也纷纷出现。除了已上市的治疗与干眼病相关的炎症反应的新药物以外，人们也逐渐认识到了改善膳食（尤其是含 EFA 的营养品）的重要性，各种营养药物的潜在价值也开始进入人们的视野。

表 16

干眼病的分步管理和治疗建议 a,b,c.

**第 1 步:**

- 对患者进行病情、疾病管理、治疗和预后的教育
- 改变生活环境
- 关于改善膳食的教育（包括口服必需脂肪酸补充剂）
- 排查并更改/停用可能对病情造成潜在影响的全身和局部使用药物
- 各种类型的眼部润滑剂（如果存在 MGD，则考虑使用含脂质的药物）
- 各种类型的眼睑清洁法和热敷疗法

**第 2 步:**

如果上述选择的疗效不佳，则考虑：

- 使用不含防腐剂的润滑剂，以尽量减少防腐剂导致的毒性
- 使用茶树油治疗螨虫（如果存在）
- 留存泪液
  - 泪小点栓塞
  - 湿房型眼镜/护目镜
- 夜间治疗（如软膏或湿房装置）
- 在医院内给予患者物理加热并挤压排空睑板腺的治疗（包括设备辅助治疗，如 LipiFlow）
- 用强脉冲光疗法治疗患者的 MGD
- 用于治疗干眼病的处方药 d
  - 使用局部抗生素或抗生素/类固醇组合治疗前睑缘炎（如果存在）
  - 局部皮质类固醇（控制用药时间）
  - 局部的促分泌剂
  - 局部的非糖皮质激素的免疫调节药物（如环孢霉素）
  - 局部的 LFA-1 拮抗剂（如嗜酸性粒细胞）
  - 口服大环内酯类或四环素类抗生素

**第 3 步:**

如果上述选择的疗效不佳，则考虑：

- 口服促分泌剂
- 自体/同种异体血清滴眼液
- 治疗型隐形眼镜
  - 软性绷带镜片
  - 硬性巩膜镜片

**第 4 步:**

如果上述选择的疗效不佳，则考虑：

- 延长局部皮质类固醇的使用时间
- 羊膜移植术
- 手术性泪小点封闭
- 其他手术方法（例如，睑缘缝合术，唾液腺移植术）

**MGD: 睑板腺功能障碍**

a 由于患者之间的疾病表现存在差异，上述治疗方案并不绝对。需要根据患者干眼病的严重性和病因来决定从一个或多个步骤中选择治疗方法的范围和种类。

b 可以根据干眼病的病情，考虑在某一阶段内同时选择一种或多种治疗方法。各个阶段中的治疗方法不是根据其重要性来排列，其疗效可能等同。

c 需要注意的是，支持各种治疗方案的证据等级不尽相同，对于较新的治疗方法而言，其证据等级不可避免的会比较低。因此，在选择治疗方案的时候，应根据治疗开展时该疗法的证据水平来进行考虑。

d 在使用处方药时，需要结合病人的病情和药物对某种特定适应症效果的证据等级来进行考虑，因为这些药物的作用机制有很大差别。

然而，根据对现已发表文献的回顾表明，人们需要更多的研究来确认许多治疗方案的价值。许多治疗方案的临床观念往往得不到一级研究的支持。有许多研究的研究对象数量过少，而且对患者分类往往不那么严格。有许多研究领域都等待着临床医生和研究人员进行挖掘

，为将来指导干眼病的治疗提供可信可靠的信息。

虽然各种非处方类的眼用润滑剂仍然是干眼病的早期治疗的主要药物，但很少有随机对照试验比较各产品的优劣。随着这类产品的增多，人们势必需要在这方面进行进一步的研究，尤其是比较含有或不含有脂质的产品在蒸发过强型和水液缺乏型干眼病中功效的研究。关于各种制剂（特别是预期会影响泪膜稳定性的润滑剂）对泪膜渗透压的影响和改善病情所需治疗周期的研究也非常有价值。目前也没有研究比较单剂量、不含防腐剂的药物和含有“软性”防腐剂、带有单向阀多剂量瓶的药物的眼表面兼容性。最后，探索局部抗氧化剂对干眼病的体征和症状影响的研究也将是很有价值的。

最常用的留存泪液的方法是泪小点堵塞。然而，虽然人们已经明确了炎症在干眼病恶性循环中的重要性，目前却很少关于这种疗法对眼表的炎症的影响的研究。其他增加泪液留存的方法包括湿房眼镜和局部使用的加湿器，而且这些方法日益增多。然而，研究这些疗法的效果的试验中很少设置对照组。

通过药物或器械刺激泪液产生的疗法也越来越受到人们的关注。部分地区已有局部促泪液分泌素上市，最近的一个新型鼻内神经刺激器被 FDA 批准用于速效促泪液产生。这两种方法都具有潜在价值，但需要进一步的 1 级研究来确认其功效。

人们已经意识到了眼睑的清洁对于治疗干眼病的价值。然而，现有的文献中却很少有 1 级研究存在。眼睑湿巾对眼睑的微生物群有什么作用？哪些细菌受到影响？眼睑湿巾应该使用多长时间，使用的频率如何？如何维持效果？哪种眼睑湿巾对泪液渗透压，泪膜的炎症标记物或泪膜的稳定性有积极的影响？眼睑湿巾可以与其他哪些疗法（如口服 EFA 补充剂和局部滴剂）合用而达到最好的疗效？在眼睑上使用外用抗生素并联合使用眼睑湿巾是否会对于干眼病产生积极的作用？含有茶树油的眼睑湿巾对眼表炎症有什么影响？这一大领域有待人们的发掘。

自 TFOS MGD 报告 [2] 发表以来，人们对 MGD 的治疗日益关注。热敷疗法以及用外力疏散堵塞的腺体的方法被广泛采用。然而，用于热敷的加热装置的效果却各不相同，这些仪器的关键作用点仍有待阐明。热敷疗法是否应该结合按摩疗法？在医院内接受的治疗和回家后的自行治疗应该如何结合起来实现最佳效果？此外，在较轻的病例中使用口服抗生素是否有价值，什么情况下需要维持治疗，以及改善膳食是否对 MGD 的治疗有效，这些问题都需要进一步的研究。我们希望更充分地了解含有脂质的润滑剂联合物理治疗的疗效，IPL 疗法成功的病理生理学基础，导管探通疗法的远期疗效和治疗频率如何，睑板腺开口处的清创的效果能持续多久，以上这些问题以及相关领域内的更多的研究，都将增强我们治疗干眼病患者的 MGD 的能力。

尽管人们已经认识到炎症在干眼病中的作用，关于新型的局部类固醇药物和 NSAIDs 对干眼病治疗的长期作用仍然缺乏 1 级研究。人们还需要进一步的工作来研究冲击剂量的类固醇药物或 NSAIDs 在打破干眼病的恶性循环中的作用，并整理出适当的给药方案。

目前各种可供局部使用的生物制剂越来越多，并且新 LFA-1 拮抗剂的上市为研究这些新药在改善干眼病患者的各种症状和体征方面开辟了许多新的研究机会。

人们对全身使用抗生素（四环素类和大环内酯类）在干眼病治疗中作用的了解相对较少，虽然研究者们提出了各种各样的给药建议，但是关于最佳的给药方案仍然存在很大争议。人们势必需要通过进一步努力来了解这些药物的作用，并预测哪些患者最适合使用这些药物。

越来越多的证据表明，改善膳食，特别是增加饮水量和补充 EFA，可能对干眼病造成影响。然而，如何选择合适的 EFAs、不同的 EFA 比例、每日用药的方案，这些药物对泪膜炎症标志物、杯状细胞密度、泪膜稳定性和渗透压的影响均需要进一步研究。

最后，越来越多的草药和天然产品被用于干眼病患者的治疗，其中一些草药和蜂蜜似乎有一定疗效。人们需要更多的 1 级研究来验证这些局部和全身性药物以及针灸疗法的效果，这样才能使这些疗法被人们广泛接受，并成为治疗干眼病的潜在方法。

笔者通过回顾迄今为止所有的相关研究证据，提出分阶段的治疗规则（表 16），该表展现了根据疾病的严重程度分步实施各种管理和治疗选项的方法。虽然这项规则表明，鉴别水液缺乏型和蒸发过强型干眼病对于选择最合适的治疗方案很重要，但由于现有的证据有限，这项治疗规则为如何预测某种特定的治疗方法对两种干眼病亚型的疗效提出了挑战。随着检测体征和症状的诊断方法的改善，患者的干眼病亚型能够更好的被区分，人们也越来越需要了解各种疗法在对水液缺乏型干眼病和蒸发过强型干眼病的治疗中的优势。

虽然人们仍然需要大量的研究来解决上述问题，但各种治疗方法的不断涌现，以及企业和基金机构提供的资金资助，为干眼病患者的治疗提供了积极的前景。

本章节翻译：袁进 李炜 教授

#### 笔者的资金赞助状况披露

L. Jones, Chair: Advanced Vision Research, Alcon, Allergan, Contamac, CooperVision, Essilor, Inflamax, Johnson & Johnson Vision Care, Ocular Dynamics, Oculus, Safilens, TearLab, TearScience (F); Alcon, CooperVision, Johnson & Johnson Vision Care (C) (R).

J. Benitez de Castillo Sanchez: Abbvie, Alcon, Allergan, Angelini, Bausch + Lomb, Dompé, Esteve, Horus, Laboratoires Théa, Novartis, Santen (F) (C).

R. Dana: Eleven Biotherapeutics (I); Alcon, Allergan, Cambium, Eleven Biotherapeutics, NovaBay, Rigel, Shire (C).

S. Deng: Chiesi Farmaceutici S.P.A. (C).

P. N. Dong: None.

L. Downie: Alcon, Allergan, CooperVision (F).

G. Geerling: TearLab, TearScience (F); TearLab (I); Allergan, Bausch + Lomb, Laboratoires Théa, Oculus, Santen, TearLab, TearScience (C).

R. Y. Hida: None.

D. Jacobs: BostonSight (E); TECLens (C).

D. Korb: Inventor relative to dry eye (P).

Y. Liu: Co-owner of patent with Schepens Eye Research Institute (P).

K. Y. Seo: None.

J. Tauber: Eleven Biotherapeutics, Kala, Shire (F); Shire (C); Allergan, Eleven Biotherapeutics, Shire (R).

T. Wakamatsu: None.

J. Xu: None.

J. P. Craig, Harmonisation member and Vice-Chair: Oculeve, Allergan, Manuka Health NZ, E-Swin, CooperVision, Alcon, Optima Pharmaceuticals, OPSM NZ, Akorn, Medmont (F); Carl Zeiss Meditec, Eye Institute Auckland (C).

F (资金支持), I (个人经济利益), E (雇佣关系), C (顾问), P (专利), R (资金接受者), N (无利益关系), S (无薪酬关系)。

#### 致谢

笔者要感谢 TFOS 成员，特别感谢以下人士对本报告各部分的协助：Francisco Amparo, Penny Asbell, Caroline Blackie, Stephanie Cox, Teresa Douglass, Anat Galor, Pedram Hamrah, Jiaxu Hong, Deborah Jacobs, Ahmad Kheirkhah, Nino Longo, Amy Nau, Mark Rosenblatt, Benjamin Sullivan, Kunal Suri, Stephanie Wong, Sabrina Zappia.

#### 参考文献

- [1] Management and therapy of dry eye disease: report of the management and therapy subcommittee of the international dry eye Workshop. *Ocul Surf* 2007;2007(5):163–178.
- [2] Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, Craig JP, McCulley JP, Den S, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):1930–1937.
- [3] Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification report. *Ocul Surf* 2017;15:276–283.
- [4] Lemp MA, Crews LA, Bron AJ, Foulks GN, Sullivan BD. *Cornea* 2012;31(5):472–478.
- [5] Williamson JF, Huynh K, Weaver MA, Davis RM. Perceptions of dry eye disease management in current clinical practice. *Eye Contact Lens* 2014;40(2):111–115.
- [6] Song JS, Hyon JY, Lee D, Chung E, Choi C, Lee J, et al. Current practice pattern for dry eye patients in South Korea: a multicenter study. *Korean J Ophthalmol* 2014;28(2):115–121.
- [7] Sy A, O'Brien KS, Liu MP, Cuddapah PA, Acharya NR, Lietman TM, et al. Expert opinion in the management of aqueous deficient dry eye disease (DED). *BMC Ophthalmol* 2015;15:133.
- [8] Downie LE, Keller PR, Vingrys AJ. An evidence-based analysis of Australian optometrists' dry eye practices. *Optom Vis Sci* 2013;90(12):1385–1395.
- [9] Downie LE, Rumney N, Gad A, Keller PR, Purslow C, Vingrys AJ. Comparing self-reported optometric dry eye clinical practices in Australia and the United Kingdom: is there scope for practice improvement? *Ophthalmic Physiol Opt* 2016;36(2):140–151.
- [10] Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf* 2017;15:539–574.
- [11] Tong L, Petznick A, Lee S, Tan J. Choice of artificial tear formulation for patients with dry eye: where do we start? *Cornea* 2012;31(Suppl 1):S32–S36.
- [12] Murube J, Paterson A, Murube E. Classification of artificial tears. I: composition and properties. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:693–704.



- [13] Murube J, Murube A, Zhuo C. Classification of artificial tears. II: additives and commercial formulas. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:705–715.
- [14] Dogru M, Nakamura M, Shimazaki J, Tsubota K. Changing trends in the treatment of dry-eye disease. *Expert Opin Invest Drugs* 2013;22(12):1581–1601.
- [15] Dogru M, Tsubota K. Pharmacotherapy of dry eye. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12(3):325–334.
- [16] Pucker AD, Ng SM, Nichols JJ. Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD009729.
- [17] Downie LE, Keller PR. A pragmatic approach to dry eye diagnosis: evidence into practice. *Optom Vis Sci* 2015;92(12):1189–1197.
- [18] Wegener AR, Meyer LM, Schönfeld CL. Effect of viscous agents on corneal density in dry eye disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015;31(8):504–508.
- [19] Yu F, Liu X, Zhong Y, Guo X, Li M, Mao Z, et al. Sodium hyaluronate decreases ocular surface toxicity induced by benzalkonium chloride-preserved latanoprost: an in vivo study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:3385–3393.
- [20] Doughty MJ, Glavin S. Efficacy of different dry eye treatments with artificial tears or ocular lubricants: a systematic review. *Ophthalmic Physiol Opt* 2009;29(6):573–583.
- [21] Kamel S, Ali N, Jahangir K, Shah SM, El-Gendy AA. Pharmaceutical significance of cellulose: a review. *Express Polym Lett* 2008;2(11):758–778.
- [22] Garrett Q, Simmons PA, Xu S, Vehige J, Zhao Z, Ehrmann K, et al. Carboxymethylcellulose binds to human corneal epithelial cells and is a modulator of corneal epithelial wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(4):1559–1567.
- [23] Garrett Q, Xu S, Simmons PA, Vehige J, Xie RZ, Kumar A, et al. Carboxymethyl cellulose stimulates rabbit corneal epithelial wound healing. *Curr Eye Res* 2008;33(7):567–573.
- [24] Bruix A, Adan A, Casaroli-Marano RP. Efficacy of sodium carboxymethylcellulose in the treatment of dry eye syndrome. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2006;81:85–92.
- [25] Noecker RJ. Comparison of initial treatment response to two enhanced-viscosity artificial tears. *Eye Contact Lens* 2006;32(3):148–152.
- [26] Lee JH, Ahn HS, Kim EK, Kim TI. Efficacy of sodium hyaluronate and carboxymethylcellulose in treating mild to moderate dry eye disease. *Cornea* 2011;30(2):175–179.
- [27] Rah MJ. A review of hyaluronan and its ophthalmic applications. *Optometry* 2011;82(1):38–43.
- [28] Inoue M, Katakami C. The effect of hyaluronic acid on corneal epithelial cell proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34(7):2313–2315.
- [29] Stiebel-Kalish H, Gatton DD, Weinberger D, Loya N, Schwartz-Ventik M, Solomon A. A comparison of the effect of hyaluronic acid versus gentamicin on corneal epithelial healing. *Eye (Lond)* 1998;12(5):829–833.
- [30] Gomes JA, Amankwah R, Powell-Richards A, Dua HS. Sodium hyaluronate (hyaluronic acid) promotes migration of human corneal epithelial cells in vitro. *Br J Ophthalmol* 2004;88(6):821–825.
- [31] Camillieri G, Bucolo C, Rossi S, Drago F. Hyaluronan-induced stimulation of corneal wound healing is a pure pharmacological effect. *J Ocul Pharmacol Ther* 2004;20(6):548–553.
- [32] Yang G, Espandar L, Mamalis N, Prestwich GD. A cross-linked hyaluronan gel accelerates healing of corneal epithelial abrasion and alkali burn injuries in rabbits. *Vet Ophthalmol* 2010;13(3):144–150.
- [33] Ho WT, Chiang TH, Chang SW, Chen YH, Hu FR, Wang JJ. Enhanced corneal wound healing with hyaluronic acid and high-potassium artificial tears. *Clin Exp Optom* 2013;96(6):536–541.
- [34] Pisárčik M, Bakoš D, Čepčan M. Non-Newtonian properties of hyaluronic acid aqueous solution. *Colloids Surf A* 1995;97:197–202.
- [35] Johnson ME, Murphy PJ, Boulton M. Carbomer and sodium hyaluronate eyedrops for moderate dry eye treatment. *Optom Vis Sci* 2008;85(8):750–757.
- [36] Lekhanont K, Chuckpaiwong V, Vongthongsri A, Sangiampornpanit T. Effects of sodium hyaluronate on wavefront aberrations in dry eye patients. *Optom Vis Sci* 2014;91(1):39–46.
- [37] Kinoshita S, Oshiden K, Awamura S, Suzuki H, Nakamichi N, Yokoi N, ; Rebamipide Ophthalmic Suspension Phase 3 Study Group. A randomized, multicenter phase 3 study comparing 2% rebamipide (OPC-12759) with 0.1% sodium hyaluronate in the treatment of dry eye. *Ophthalmology* 2013;120(6):1158–1165.
- [38] Takamura Etsuko, Tsubota Kazuo, Watanabe Hitoshi, Ohashi Yuichi. A randomised, double-masked comparison study of diquafosol versus sodium hyaluronate ophthalmic solutions in dry eye patients. *Br J Ophthalmol* 2012;96(10):1310–1315.
- [39] Cheema A, Aziz T, Mirza SA, Siddiqi A, Maheshwary N, Khan MA. Sodium hyaluronate eye drops in the treatment of dry eye disease: an open label, uncontrolled, multi-centre trial. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2012 Jul-Dec;24(3–4):14–16.
- [40] Baudouin C, Cochener B, Pisella PJ, Girard B, Poulliquen P, Cooper H, et al. Randomized, phase III study comparing osmoprotective carboxymethylcellulose with sodium hyaluronate in dry eye disease. *Eur J Ophthalmol* 2012 Sep-Oct;22(5):751–761.
- [41] Pinto-Fraga J, Lopez-de la Rosa A, Blazquez Arauzo F, Urbano Rodriguez R, Gonzalez-Garcia MJ. Efficacy and safety of 0.2% hyaluronic acid in the management of dry eye disease. *Eye Contact Lens* 2017;43:57–63.
- [42] Park Y, Song JS, Choi CY, Yoon KC, Lee HK, Kim HS. A randomized multicenter study comparing 0.1%, 0.15%, and 0.3% sodium hyaluronate with 0.05% cyclosporine in the treatment of dry eye. *J Ocul Pharmacol Ther* 2017;33(2):66–72.
- [43] She Y, Li J, Xiao B, Lu H, Liu H, Simmons PA, et al. Evaluation of a novel artificial tear in the prevention and treatment of dry eye in an animal model. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015;31(9):525–530.
- [44] Simmons PA, Liu H, Carlisle-Wilcox C, Vehige JG. Efficacy and safety of two new formulations of artificial tears in subjects with dry eye disease: a 3-month, multicenter, active-controlled, randomized trial. *Clin Ophthalmol* 2015;9:665–675.
- [45] Springs C. Novel ocular lubricant containing an intelligent delivery system: details of its mechanism of action. *Dev Ophthalmol* 2010;45:139–147.
- [46] Benelli U. Systane lubricant eye drops in the management of ocular dryness. *Clin Ophthalmol* 2011;5:783–790.
- [47] Christensen MT. Corneal staining reductions observed after treatment with Systane lubricant eye drops. *Adv Ther* 2008;25(11):1191–1199.
- [48] Ousler GW, Michaelson C, Christensen MT. An evaluation of tear film breakup time extension and ocular protection index scores among three marketed lubricant eye drops. *Cornea* 2007;26(8):949–952.
- [49] Cervan-Lopez I, Saenz-Frances-San-Baldomero F, Benitez-Del-Castillo JM, Garcia-Sanchez J. Reduction of corneal permeability in patients treated with HP-guar: a fluorophotometric study. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2006;81:327–332.
- [50] Moon SW, Hwang JH, Chung SH, Nam KH. The impact of artificial tears containing hydroxypropyl guar on mucous layer. *Cornea* 2010;29(12):1430–1435.
- [51] Uchiyama E, Di Pascuale MA, Butovich IA, McCulley JP. Impact on ocular surface evaporation of an artificial tear solution containing hydroxypropyl guar. *Eye Contact Lens* 2008;34(6):331–334.
- [52] Sánchez MA, Arriola-Villalobos P, Torralbo-Jiménez P, Girón N, de la Heras B, Herrero Vanrell R, et al. The effect of preservative-free HP-Guar on dry eye after phacoemulsification: a flow cytometric study. *Eye (Lond)* 2010;24(8):1331–1337.
- [53] Gifford P, Evans BJ, Morris J. A clinical evaluation of Systane. *Cont Lens Anter Eye* 2006;29(1):31–40.
- [54] Rangarajan R, Kraybill B, Ogundele A, Ketelson HA. Effects of a hyaluronic acid/hydroxypropyl guar artificial tear solution on protection, recovery, and lubricity in models of corneal epithelium. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015;31(8):491–497.
- [55] Werblin TP, Rheinstrom SD, Kaufman HE. The use of slow-release artificial tears in the long-term management of keratitis sicca. *Ophthalmology* 1981;88(1):78–81.
- [56] McDonald M, D'Aversa G, Perry HD, Wittmann JR, Donnenfeld ED, Nelinson DS. Hydroxypropyl cellulose ophthalmic inserts (lacrisert) reduce the signs and symptoms of dry eye syndrome and improve patient quality of life. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2009;107:214–221.
- [57] The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the international dry eye Workshop. *Ocul Surf* 2007;2007(5):75–92.
- [58] Gilbard JP, Rossi SR, Heyda KG. Ophthalmic solutions, the ocular surface, and a unique therapeutic artificial tear formulation. *Am J Ophthalmol* 1989;107(4):348–355.
- [59] Gilbard JP, Rossi SR. An electrolyte-based solution that increases corneal glycogen and conjunctival goblet-cell density in a rabbit model for keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 1992;99(4):600–604.
- [60] Gilbard JP. Dry eye: pharmacological approaches, effects, and progress. *CLAO J* 1996;22(2):141–145.
- [61] Troiano P, Monaco G. Effect of hypotonic 0.4% hyaluronic acid drops in dry eye patients: a cross-over study. *Cornea* 2008;27(10):1126–1130.
- [62] Baeyens V, Bron A, Baudouin C, Vismad/Hylovis Study Group. Efficacy of 0.18% hypotonic sodium hyaluronate ophthalmic solution in the treatment of signs and symptoms of dry eye disease. *J Fr Ophthalmol* 2012;35(6):412–419.
- [63] Sullivan BD, Crews LA, Sönmez B, de la Paz MF, Comert E, Charoenrook V, et al. Clinical utility of objective tests for dry eye disease: variability over time and implications for clinical trials and disease management. *Cornea* 2012;31(9):1000–1008.
- [64] Scuderi G, Contestabile MT, Gagliano C, Iacovello D, Scuderi L, Avitabile T. Effects of phytoestrogen supplementation in postmenopausal women with dry eye syndrome: a randomized clinical trial. *Can J Ophthalmol* 2012;47(6):489–492.
- [65] Tomlinson A, Madden LC, Simmons PA. Effectiveness of dry eye therapy under conditions of environmental stress. *Curr Eye Res* 2013;38(2):229–236.
- [66] Versura P, Profazio V, Giannaccare G, Fresina M, Campos EC. Discomfort symptoms reduction and ocular surface parameters recovery with Artelac Rebalance treatment in mild-moderate dry eye. *Eur J Ophthalmol* 2013 Jul-Aug;23(4):488–495.
- [67] Montani G. Intrasubject tear osmolarity changes with two different types of eyedrops. *Optom Vis Sci* 2013;90(4):372–377.
- [68] Lee JE, Kim NM, Yang JW, Kim SJ, Lee JS, Lee JE. A randomised controlled trial comparing a thermal massager with artificial teardrops for the treatment of dry eye. *Br J Ophthalmol* 2014;98(1):46–51.
- [69] Aslan Bayhan S, Bayhan HA, Muhafiz E, Bekdemir Ş, Gürdal C. Effects of osmoprotective eye drops on tear osmolarity in contact lens wearers. *Can J Ophthalmol* 2015;50(4):283–289.
- [70] Miserochi E, Iuliano L, Berchicci L, Bandello F, Modorati G. Tear film osmolarity in ocular mucous membrane pemphigoid. *Cornea* 2014;33(7):668–672.



- [71] Gilbard JP, Huang AJ, Belldegrun R, Lee JS, Rossi SR, Gray KL. Open-label crossover study of vitamin A ointment as a treatment for keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 1989;96(2):244–246.
- [72] Finis D, Hayajneh J, König C, Borrelli M, Schrader S, Geerling G. Evaluation of an automated thermodynamic treatment (LipiFlow®) system for meibomian gland dysfunction: a prospective, randomized, observer-masked trial. *Ocul Surf* 2014;12(2):146–154.
- [73] Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, Petroll WM, Jester JV. Meibomian gland morphology and tear osmolarity: changes with Accutane therapy. *Cornea* 1991;10(4):286–290.
- [74] Labbé A, Terry O, Brasnu E, Van Went C, Baudouin C. Tear film osmolarity in patients treated for glaucoma or ocular hypertension. *Cornea* 2012;31(9):994–999.
- [75] Lee JH, Min K, Kim SK, Kim EK, Kim TI. Inflammatory cytokine and osmolarity changes in the tears of dry eye patients treated with topical 1% methylprednisolone. *Yonsei Med J* 2014;55(1):203–208.
- [76] Jadidi K, Panahi Y, Ebrahimi A, Mafi M, Nejat F, Sahebkar A. Topical cyclosporine a for treatment of dry eye due to chronic mustard gas injury. *J Ophthalmic Vis Res* 2014 Oct-Dec;9(4):417–422.
- [77] Hamada S, Moore TC, Moore JE, Al-Dreihy MG, Anbari A, Shah S. Assessment of the effect of cyclosporine-A 0.05% emulsion on the ocular surface and corneal sensation following cataract surgery. *Cont Lens Anter Eye* 2016;39(1):15–19.
- [78] Nelson JD, Farris RL. Sodium hyaluronate and polyvinyl alcohol artificial tear preparations. A comparison in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1988;106(4):484–487.
- [79] Iester M, Orsoni GJ, Gamba G, Taffara M, Mangiafico P, Giuffrida S, et al. Improvement of the ocular surface using hypotonic 0.4% hyaluronic acid drops in keratoconjunctivitis sicca. *Eye (Lond)* 2000;14(Pt 6):892–898.
- [80] Benelli U, Nardi M, Posarelli C, Albert TG. Tear osmolarity measurement using the TearLab Osmolarity System in the assessment of dry eye treatment effectiveness. *Cont Lens Anter Eye* 2010;33(2):61–67.
- [81] Cómez AT, Tufan HA, Kocabiyik O, Gencer B. Effects of lubricating agents with different osmolalities on tear osmolarity and other tear function tests in patients with dry eye. *Curr Eye Res* 2013;38(11):1095–1103.
- [82] Garrett Q, Xu S, Simmons PA, Vehige J, Flanagan JL, Willcox MD. Expression and localization of carnitine/organic cation transporter OCTN1 and OCTN2 in ocular epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(11):4844–4849.
- [83] Xu S, Flanagan JL, Simmons PA, Vehige J, Willcox MD, Garrett Q. Transport of L-carnitine in human corneal and conjunctival epithelial cells. *Mol Vis* 2010;16:1823–1831.
- [84] Khandekar N, Willcox MD, Shih S, Simmons P, Vehige J, Garrett Q. Decrease in hyperosmotic stress-induced corneal epithelial cell apoptosis by L-carnitine. *Mol Vis* 2013;19:1945–1956.
- [85] Garrett Q, Khandekar N, Shih S, Flanagan JL, Simmons P, Vehige J, et al. Betaine stabilizes cell volume and protects against apoptosis in human corneal epithelial cells under hyperosmotic stress. *Exp Eye Res* 2013;108:33–41.
- [86] Corrales RM, Luo L, Chang EY, Pflugfelder SC. Effects of osmoprotectants on hyperosmolar stress in cultured human corneal epithelial cells. *Cornea* 2008;27(5):574–579.
- [87] Hua X, Su Z, Deng R, Lin J, Li DQ, Pflugfelder SC. Effects of L-carnitine, erythritol and betaine on pro-inflammatory markers in primary human corneal epithelial cells exposed to hyperosmotic stress. *Curr Eye Res* 2015;40(7):657–667.
- [88] Chen W, Zhang X, Li J, Wang Y, Chen Q, Hou C, et al. Efficacy of osmoprotectants on prevention and treatment of murine dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(9):6287–6297.
- [89] Baudouin C, Aragona P, Messmer EM, Tomlinson A, Calonge M, Boboridis KG, et al. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf* 2013;11(4):246–258.
- [90] Chen W, Zhang X, Liu M, Zhang J, Ye Y, Lin Y, et al. Trehalose protects against ocular surface disorders in experimental murine dry eye through suppression of apoptosis. *Exp Eye Res* 2009;89(3):311–318.
- [91] Hovakimyan M, Ramoth T, Löbler M, Schmitz KP, Witt M, Guthoff R, et al. Evaluation of protective effects of trehalose on desiccation of epithelial cells in three dimensional reconstructed human corneal epithelium. *Curr Eye Res* 2012;37(11):982–989.
- [92] Li J, Roubeix C, Wang Y, Shi S, Liu G, Baudouin C, et al. Therapeutic efficacy of trehalose eye drops for treatment of murine dry eye induced by an intelligently controlled environmental system. *Mol Vis* 2012;18:317–329.
- [93] Iturriaga G, Suárez R, Nova-Franco B. Trehalose metabolism: from osmoprotection to signaling. *Int J Mol Sci* 2009;10(9):3793–3810.
- [94] Luyckx J, Baudouin C. Trehalose: an intriguing disaccharide with potential for medical application in ophthalmology. *Clin Ophthalmol* 2011;5:577–581.
- [95] Matsuo T. Trehalose protects corneal epithelial cells from death by drying. *Br J Ophthalmol* 2001;85(5):610–612.
- [96] Sarkar S, Davies JE, Huang Z, Tunnacliffe A, Rubinsztein DC. Trehalose, a novel mTOR-independent autophagy enhancer, accelerates the clearance of mutant huntingtin and alpha-synuclein. *J Biol Chem* 2007;282(8):5641–5652.
- [97] Cejková J, Cejka C, Luyckx J. Trehalose treatment accelerates the healing of UVB-irradiated corneas. Comparative immunohistochemical studies on corneal cryostat sections and corneal impression cytology. *Histol Histopathol* 2012;27(8):1029–1040.
- [98] Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res* 2010;29(4):312–334.
- [99] Augustin AJ, Spitznas M, Kaviani N, Meller D, Koch FH, Grus F, et al. Oxidative reactions in the tear fluid of patients suffering from dry eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995;233(11):694–698.
- [100] Hongyok T, Chae JJ, Shin YJ, Na D, Li L, Chuck RS. Effect of chitosan-N-acetylcysteine conjugate in a mouse model of botulinum toxin B-induced dry eye. *Arch Ophthalmol* 2009;127(4):525–532.
- [101] Kim EC, Choi JS, Joo CK. A comparison of vitamin a and cyclosporine a 0.05% eye drops for treatment of dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2009;147(2):206–213. e3.
- [102] Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C, Efron N, Hirayama M, Horwath-Winter J, et al. TFOS DEWS II Iatrogenic report. *Ocul Surf* 2017;15:511–538.
- [103] Stoddard AR, Koetje LR, Mitchell AK, Schotanus MP, Ubels JL. Bioavailability of antioxidants applied to stratified human corneal epithelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29(7):681–687.
- [104] Brzheskiy VV, Efimova EL, Vorontsova TN, Alekseev VN, Gusarevich OG, Shaidurova KN, Ryabtseva AA, Andryukhina OM, Kamenskikh TG, Sumarokova ES, Miljudin ES, Egorov EA, Lebedev OI, Surov AV, Korol AR, Nasinnyk IO, Bezditko PA, Muzhychuk OP, Vygodin VA, Yani EV, Savchenko AY, Karger EM, Fedorkin ON, Mironov AN, Ostapenko V, Popeko NA, Skulachev VP, Skulachev MV, et al. Results of a multicenter, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical study of the efficacy and safety of Visomitin eye drops in patients with dry eye syndrome. *Adv Ther* 2015;32(12):1263–1279.
- [105] Mostert V. Selenoprotein P: properties, functions, and regulation. *Arch Biochem Biophys* 2000;376(2):433–438.
- [106] Higuchi A, Takahashi K, Hirashima M, Kawakita T, Tsubota K. Selenoprotein P controls oxidative stress in cornea. *PLoS One* 2010;5:e9911.
- [107] Baudouin C. The pathology of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45(Suppl 2):S211–S220.
- [108] Noecker R. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. *Adv Ther* 2001 Sep-Oct;18(5):205–215.
- [109] Stewart WC, Stewart JA, Nelson LA. Ocular surface disease in patients with ocular hypertension and glaucoma. *Curr Eye Res* 2011;36(5):391–398.
- [110] Mantelli F, Tranchina L, Lambiase A, Bonini S. Ocular surface damage by ophthalmic compounds. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11(5):464–470.
- [111] Stalmans I, Sunaric Mégevand G, Cordeiro MF, Hommer A, Rossetti L, Goñi F, et al. Preservative-free treatment in glaucoma: who, when, and why. *Eur J Ophthalmol* 2013 Jul-Aug;23(4):518–525.
- [112] Anwar Z, Wellik SR, Galor A. Glaucoma therapy and ocular surface disease: current literature and recommendations. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24(2):136–143.
- [113] Pinheiro R, Panfil C, Schrage N, Dutescu RM. The impact of glaucoma medications on corneal wound healing. *J Glaucoma* 2016;25(1):122–127.
- [114] Chen W, Zhang Z, Hu J, Xie H, Pan J, Dong N, et al. Changes in rabbit corneal innervation induced by the topical application of benzalkonium chloride. *Cornea* 2013;32(12):1599–1606.
- [115] Lin Z, He H, Zhou T, Liu X, Wang Y, He H, et al. A mouse model of limbal stem cell deficiency induced by topical medication with the preservative benzalkonium chloride. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(9):6314–6325.
- [116] Kaercher T, Hönig D, Barth W. How the most common preservative affects the Meibomian lipid layer. *Orbit* 1999;18(2):89–97.
- [117] Schrage N, Frentz M, Spoeler F. The Ex Vivo Eye Irritation Test (EVEIT) in evaluation of artificial tears: Purite-preserved versus unpreserved eye drops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250(9):1333–1340.
- [118] Jee D, Park SH, Kim MS, Kim EC. Antioxidant and inflammatory cytokine in tears of patients with dry eye syndrome treated with preservative-free versus preserved eye drops. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(8):5081–5089.
- [119] Bernauer W, Thiel MA, Kurrer M, Heiligenhaus A, Rentsch KM, Schmitt A, et al. Corneal calcification following intensified treatment with sodium hyaluronate artificial tears. *Br J Ophthalmol* 2006;90(3):285–288.
- [120] Imayasu M, Hori Y, Cavanagh HD. Effects of multipurpose contact lens care solutions and their ingredients on membrane-associated mucins of human corneal epithelial cells. *Eye Contact Lens* 2010;36(6):361–366.
- [121] Lehmann DM, Cavet ME, Richardson ME. Nonclinical safety evaluation of boric acid and a novel borate-buffered contact lens multi-purpose solution, Biotrue multi-purpose solution. *Cont Lens Anter Eye* 2010;33(Suppl 1):S24–S32.
- [122] Pelton R, Hu Z, Ketelson H, Meadows D. Reversible flocculation with hydroxypropyl guar-borate, a labile anionic polyelectrolyte. *Langmuir* 2009;25(1):192–195.
- [123] Khanal A, Cui Y, Zhang L, Pelton R, Ren Y, Ketelson H, et al. Cationic liposome colloidal stability in the presence of guar derivatives suggests depletion interactions may be operative in artificial tears. *Biomacromolecules* 2010;11(9):2460–2464.
- [124] Saarinne-Savolainen P, Järvinen T, Araki-Sasaki K, Watanabe H, Urtti A. Evaluation of cytotoxicity of various ophthalmic drugs, eye drop excipients and cyclodextrins in an immortalized human corneal epithelial cell line. *Pharm Res* 1998;15(8):1275–1280.
- [125] Viaud-Quentric K, Lefranc-Jullien S, Feraille L, Elena PP. Long-term tolerance of preservative-free eye drops containing macrogol hydroxystearate as an excipient. *J Fr Ophtalmol* 2016;39(2):156–163.

- [126] Smedowski A, Paterno JJ, Toropainen E, Sinha D, Wylegala E, Kaamiranta K. Excipients of preservative-free latanoprost induced inflammatory response and cytotoxicity in immortalized human HCE-2 corneal epithelial cells. *J Biochem Pharmacol Res* 2014;2:175–184.
- [127] Gensheimer WG, Kleinman DM, Gonzalez MO, Sobti D, Cooper ER, Smits G, et al. Novel formulation of glycerin 1% artificial tears extends tear film break-up time compared with Systane lubricant eye drops. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012;28(5):473–478.
- [128] Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, Holopainen JM, Laurie GW, Millar TJ, et al. TFOS DEWS II Tear Film report. *Ocul Surf* 2017;15:366–403.
- [129] Tiffany JM. Tears in health and disease. *Eye (Lond)* 2003;17(8):923–926.
- [130] Stahl U, Willcox M, Stapleton F. Osmolality and tear film dynamics. *Clin Exp Optom* 2012;95(1):3–11.
- [131] Schotanus MP, Koetje LR, Van Dyken RE, Ubels JL. Stratified corneal limbal epithelial cells are protected from UVB-induced apoptosis by elevated extracellular K<sup>+</sup>. *Exp Eye Res* 2011;93(5):735–740.
- [132] Ubels JL, Schotanus MP, Bardolph SL, Haarsma LD, Koetje LR, Louters JR. Inhibition of UV-B induced apoptosis in corneal epithelial cells by potassium channel modulators. *Exp Eye Res* 2010;90(2):216–222.
- [133] Green K, MacKeen DL, Slagle T, Cheeks L. Tear potassium contributes to maintenance of corneal thickness. *Ophthalmic Res* 1992;24(2):99–102.
- [134] Bachman WG, Wilson G. Essential ions for maintenance of the corneal epithelial surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26(11):1484–1488.
- [135] Smolin G, Foster CS, Azar DT, Dohlman CH. Smolin and Thoft's The Cornea: Scientific Foundations and Clinical Practice. 4th Lippincott Williams & Wilkins ed Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
- [136] Lopez Bernal D, Ubels JL. Artificial tear composition and promotion of recovery of the damaged corneal epithelium. *Cornea* 1993;12(2):115–120.
- [137] Ubels JL, McCartney MD, Lantz WK, Beard J, Dayalan A, Edelhauser HF. Effects of preservative-free artificial tear solutions on corneal epithelial structure and function. *Arch Ophthalmol* 1995;113(3):371–378.
- [138] Craig JP, Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. *Optom Vis Sci* 1997;74(1):8–13.
- [139] Lee SY, Tong L. Lipid-containing lubricants for dry eye: a systematic review. *Optom Vis Sci* 2012;89(11):1654–1661.
- [140] Moshirfar M, Pierson K, Hanamaikai K, Santiago-Caban L, Muthappan V, Passi SF. Artificial tears potpourri: a literature review. *Clin Ophthalmol* 2014;8:1419–1433.
- [141] Korb DR, Scaffidi RC, Greiner JV, Kenyon KR, Herman JP, Blackie CA, 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(7):594–601.
- [142] Scaffidi RC, Korb DR. Comparison of the efficacy of two lipid emulsion eyedrops in increasing tear film lipid layer thickness. *Eye Contact Lens* 2007;33(1):38–44.
- [143] Mason TG, Wilking JN, Meleson K, Chang CB, Graves SM. Nanoemulsions: formation, structure, and physical properties. *J Phys Condens Matter* 2006;18:R635.
- [144] Royle L, Matthews E, Corfield A, Berry M, Rudd PM, Dwek RA, et al. Glycan structures of ocular surface mucins in man, rabbit and dog display species differences. *Glycoconj J* 2008;25(8):763–773.
- [145] Daull P, Lallemand F, Garrigue JS. Benefits of cationic oil-in-water nanoemulsions for topical ophthalmic drug delivery. *J Pharm Pharmacol* 2014;66(4):531–541.
- [146] Amrane M, Creuzot-Garcher C, Robert PY, Ismail D, Garrigue JS, Pisella PJ, et al. Ocular tolerability and efficacy of a cationic emulsion in patients with mild to moderate dry eye disease - a randomised comparative study. *J Fr Ophthalmol* 2014;37(8):589–598.
- [147] Zhang W, Wang Y, Lee BT, Liu C, Wei G, Lu W. A novel nanoscale-dispersed eye ointment for the treatment of dry eye disease. *Nanotechnology* 2014;25(12):125101.
- [148] Lallemand F, Daull P, Benita S, Buggage R, Garrigue JS. Successfully improving ocular drug delivery using the cationic nanoemulsion, novasorb. *J Drug Deliv* 2012;2012:604204.
- [149] Kinnunen K, Kauppinen A, Piippo N, Koistinen A, Toropainen E, Kaamiranta K. Cationorm shows good tolerability on human HCE-2 corneal epithelial cell cultures. *Exp Eye Res* 2014;120:82–89.
- [150] Pinheiro R, Panfil C, Schrage N, Dutescu RM. Comparison of the lubricant eyedrops Optive®, Vismed Multi®, and Cationorm® on the corneal healing process in an ex vivo model. *Eur J Ophthalmol* 2015 Sep-Oct;25(5):379–384.
- [151] Yoncheva K, Vandervoort J, Ludwig A. Development of mucoadhesive poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles for ocular application. *Pharm Dev Technol* 2011;16(1):29–35.
- [152] Paolicelli P, de la Fuente M, Sánchez A, Seijo B, Alonso MJ. Chitosan nanoparticles for drug delivery to the eye. *Expert Opin Drug Deliv* 2009;6(3):239–253.
- [153] De Campos AM, Sánchez A, Alonso MJ. Chitosan nanoparticles: a new vehicle for the improvement of the delivery of drugs to the ocular surface. Application to cyclosporin A. *Int J Pharm* 2001;224(1–2):159–168.
- [154] Rieger G. Lipid-containing eye drops: a step closer to natural tears. *Ophthalmologica* 1990;201(4):206–212.
- [155] Choi JH, Kim JH, Li Z, Oh HJ, Ahn KY, Yoon KC. Efficacy of the mineral oil and hyaluronic acid mixture eye drops in murine dry eye. *Korean J Ophthalmol* 2015;29(2):131–137.
- [156] Katzer T, Chaves P, Bernardi A, Pohlmann AR, Guterres SS, Beck RC. Castor oil and mineral oil nanoemulsion: development and compatibility with a soft contact lens. *Pharm Dev Technol* 2014;19(2):232–237.
- [157] Maissa C, Guillon M, Simmons P, Vehige J. Effect of castor oil emulsion eyedrops on tear film composition and stability. *Cont Lens Anter Eye* 2010;33(2):76–82.
- [158] Moscovici BK, Holzchuh R, Chiacchio BB, Santo RM, Shimazaki J, Hida RY. Clinical treatment of dry eye using 0.03% tacrolimus eye drops. *Cornea* 2012;31(8):945–949.
- [159] Rantamäki AH, Javanainen M, Vattulainen I, Holopainen JM. Do lipids retard the evaporation of the tear fluid? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(10):6442–6447.
- [160] Parrilha LR, Nai GA, Giuffrida R, Barbero RC, Padovani LD, Pereira RH, et al. Comparison of 1% cyclosporine eye drops in olive oil and in linseed oil to treat experimentally-induced keratoconjunctivitis sicca in rabbits. *Arq Bras Ophthalmol* 2015 Sep-Oct;78(5):295–299.
- [161] Radomska-Soukharev A, Wojciechowska J. Microemulsions as potential ocular drug delivery systems: phase diagrams and physical properties depending on ingredients. *Acta Pol Pharm* 2005 Nov-Dec;62(6):465–471.
- [162] Greiner JV, Glonek T, Korb DR, Booth R, Leahy CD. Phospholipids in meibomian gland secretion. *Ophthalmic Res* 1996;28(1):44–49.
- [163] Dean AW, Glasgow BJ. Mass spectrometric identification of phospholipids in human tears and tear lipocalin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(4):1773–1782.
- [164] Ham BM, Cole RB, Jacob JT. Identification and comparison of the polar phospholipids in normal and dry eye rabbit tears by MALDI-TOF mass spectrometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(8):3330–3338.
- [165] Shine WE, McCulley JP. Keratoconjunctivitis sicca associated with meibomian secretion polar lipid abnormality. *Arch Ophthalmol* 1998;116(7):849–852.
- [166] Chen J, Green-Church KB, Nichols KK. Shotgun lipidomic analysis of human meibomian gland secretions with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(12):6220–6231.
- [167] Butovich IA, Uchiyama E, Di Pascuale MA, McCulley JP. Liquid chromatography-mass spectrometric analysis of lipids present in human meibomian gland secretions. *Lipids* 2007;42(8):765–776.
- [168] Butovich IA, Wojtowicz JC, Molai M. Human tear film and meibum. Very long chain wax esters and (O-acyl)-omega-hydroxy fatty acids of meibum. *J Lipid Res* 2009;50(12):2471–2485.
- [169] Ham BM, Jacob JT, Cole RB. MALDI-TOF MS of phosphorylated lipids in biological fluids using immobilized metal affinity chromatography and a solid ionic crystal matrix. *Anal Chem* 2005;77(14):4439–4447.
- [170] Saville JT, Zhao Z, Willcox MD, Ariavidana MA, Blanksby SJ, Mitchell TW. Identification of phospholipids in human meibum by nano-electrospray ionisation tandem mass spectrometry. *Exp Eye Res* 2011;92(3):238–240.
- [171] 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(11):1321–1336.
- [172] Pucker AD, Haworth KM. The presence and significance of polar meibum and tear lipids. *Ocul Surf* 2015;13(1):26–42.
- [173] Korb DR, Greiner JV, Glonek T. The effects of anionic and zwitterionic phospholipids on the tear film lipid layer. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):495–499.
- [174] Korb D, Stone R. Are phospholipids the critical ingredient? *Rev Cornea Contact Lens* 2012;149:38–41.
- [175] Nicolaidis N. Recent findings on the chemical composition of steer and human meibomian glands. In: Holly F, editor. *The Preocular Tear Film in Health, Disease, and Contact Lens Wear*. Lubbock, TX: Dry Eye Institute; 1986. p. 570–576.
- [176] McCulley JP, Shine W. A compositional based model for the tear film lipid layer. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1997;95:79–88. discussion 88–93.
- [177] Wang JJ, Lin IC, Hou YC, Hu FR. A comparison of the effect of carbomer-, cellulose- and mineral oil-based artificial tear formulations. *Eur J Ophthalmol* 2007 Mar-Apr;17(2):151–159.
- [178] Craig JP, Purslow C, Murphy PJ, Wolffsohn JS. Effect of a liposomal spray on the pre-ocular tear film. *Cont Lens Anter Eye* 2010;33(2):83–87.
- [179] Wang TJ, Wang JJ, Ho JD, Chou HC, Lin SY, Huang MC. Comparison of the clinical effects of carbomer-based lipid-containing gel and hydroxypropyl-guar gel artificial tear formulations in patients with dry eye syndrome: a 4-week, prospective, open-label, randomized, parallel-group, noninferiority study. *Clin Ther* 2010;32(1):44–52.
- [180] Pult H, Gill F, Riede-Pult BH. Effect of three different liposomal eye sprays on ocular comfort and tear film. *Cont Lens Anter Eye* 2012;35:203–7; quiz 43–4.
- [181] Mutalib HA, Kaur S, Ghazali AR, Chinn Hooi N, Safie NH. A pilot study: the efficacy of virgin coconut oil as ocular rewetting agent on rabbit eyes. *Evid Based Complement Altern Med* 2015;2015:135987.
- [182] Simmons PA, Carlisle-Wilcox C, Chen R, Liu H, Vehige JG. Efficacy, safety, and acceptability of a lipid-based artificial tear formulation: a randomized, controlled, multicenter clinical trial. *Clin Ther* 2015;37(4):858–868.
- [183] Ralph RA, Doane MG, Dohlman CH. Clinical experience with a mobile ocular perfusion pump. *Arch Ophthalmol* 1975;93(10):1039–1043.
- [184] Semeraro F, Forbice E, Braga O, Bova A, Di Salvatore A, Azzolini C. Evaluation of the efficacy of 50% autologous serum eye drops in different ocular surface pathologies. *Biomed Res Int* 2014;2014:826970.

- [185] Tsubota K, Goto E, Fujita H, Ono M, Inoue H, Saito I, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999;83(4):390–395.
- [186] Hwang J, Chung SH, Jeon S, Kwok SK, Park SH, Kim MS. Comparison of clinical efficacies of autologous serum eye drops in patients with primary and secondary Sjögren syndrome. *Cornea* 2014;33(7):663–667.
- [187] Hondur AM, Akcam HT, Karaca EE, Yazici Eroglu H, Aydin B. Autologous serum eye drops accelerate epithelial healing after LASEK. *Curr Eye Res* 2016;41(1):15–19.
- [188] Sagara H, Iida T, Saito K, Noji H, Ogasawara M, Oyamada H. Conservative treatment for late-onset bleb leaks after trabeculectomy with mitomycin C in patients with ocular surface disease. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1273–1279.
- [189] Ziakas NG, Boboridis KG, Terzidou C, Naoumidi TL, Mikropoulos D, Georgiadou EN, et al. Long-term follow up of autologous serum treatment for recurrent corneal erosions. *Clin Exp Ophthalmol* 2010;38(7):683–687.
- [190] Geerling G, Daniels JT, Dart JK, Cree IA, Khaw PT. Toxicity of natural tear substitutes in a fully defined culture model of human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:948–956.
- [191] Freire V, Andollo N, Etxebarria J, Hernández-Moya R, Durán JA, Morales MC. Corneal wound healing promoted by 3 blood derivatives: an in vitro and in vivo comparative study. *Cornea* 2014;33(6):614–620.
- [192] Akyol-Salman I. Effects of autologous serum eye drops on corneal wound healing after superficial keratectomy in rabbits. *Cornea* 2006;25(10):1178–1181.
- [193] Hartwig D, Harloff S, Liu L, Schlenke P, Wedel T, Geerling G. Epitheliotropic capacity of a growth factor preparation produced from platelet concentrates on corneal epithelial cells: a potential agent for the treatment of ocular surface defects? *Transfusion* 2004;44(12):1724–1731.
- [194] Hartwig D, Herminghaus P, Wedel T, Liu L, Schlenke P, Dibbelt L, et al. Topical treatment of ocular surface defects: comparison of the epitheliotropic capacity of fresh frozen plasma and serum on corneal epithelial cells in an in vitro cell culture model. *Transfus Med* 2005;15(2):107–113.
- [195] Esquenazi S, He J, Bazan HE, Bazan NG. Use of autologous serum in corneal epithelial defects post-lamellar surgery. *Cornea* 2005;24(8):992–997.
- [196] López-García JS, García-Lozano I, Rivas L, Giménez C, Acera A, Suárez-Cortés T. Effects of autologous serum eye drops on conjunctival expression of MUC5AC in patients with ocular surface disorders. *Cornea* 2016;35(3):336–341.
- [197] Watson SL, Secker GA, Daniels JT. The effect of therapeutic human serum drops on corneal stromal wound-healing activity. *Curr Eye Res* 2008;33(8):641–652.
- [198] Harloff S, Hartwig D, Kasper K, Wedel T, Muller M, Geerling G. Epitheliotropic capacity of serum eye drops from healthy donors versus serum from immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis. *Klin Monbl Augenheilkd* 2008;225:200–206.
- [199] MacLennan S, Hartwig D, Geerling G. Experiences with a centralised national service for autologous serum eyedrops in England. *Ophthalmologie* 2008;105:639–643.
- [200] Geerling G, MacLennan S, Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2004;88(11):1467–1474.
- [201] Geerling G, Grus F, Seitz B, Hartwig D, Schirra F. Legal regulations to produce serum eye drops : when is it necessary, and how can it be obtained? *Ophthalmologie* 2008;105:632–638.
- [202] Dietrich T, Weisbach V, Seitz B, Jacobi C, Kruse FE, Eckstein R, et al. Manufacture of autologous serum eye drops for out-patient therapy : cooperation between ophthalmic clinic and transfusion medicine department. *Ophthalmologie* 2008;105:1036–1038. 40-2.
- [203] Herminghaus P, Geerling G, Hartwig D, Wedel T, Dibbelt L. Epitheliotropic capacity of serum and plasma eyedrops. Influence of centrifugation. *Ophthalmologie* 2004;101:998–1005.
- [204] Liu L, Hartwig D, Harloff S, Herminghaus P, Wedel T, Geerling G. An optimised protocol for the production of autologous serum eyedrops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243(7):706–714.
- [205] Partal A, Scott E. Low-cost protocol for the production of autologous serum eye drops by blood collection and processing centres for the treatment of ocular surface diseases. *Transfus Med* 2011;21(4):271–277.
- [206] Bradley JC, Simoni J, Bradley RH, McCartney DL, Brown SM. Time- and temperature-dependent stability of growth factor peptides in human autologous serum eye drops. *Cornea* 2009;28(2):200–205.
- [207] Fischer KR, Opitz A, Böeck M, Geerling G. Stability of serum eye drops after storage of 6 months. *Cornea* 2012;31(11):1313–1318.
- [208] López-García JS, García-Lozano I, Rivas L, Ramírez N, Méndez MT, Raposo R. Stability of growth factors in autologous serum eyedrops after long-term storage. *Curr Eye Res* 2016;41(3):292–298.
- [209] Spaniol K, Koerschgen L, Sander O, Koegler G, Geerling G. Comparison of application systems for autologous serum eye drops. *Curr Eye Res* 2014;39(6):571–579.
- [210] Kasper K, Godenschweger L, Hartwig D, Unterlauff JD, Seitz B, Geerling G. On the use of autologous serum eyedrops in Germany : results of a survey among members of the Cornea Section of the German Ophthalmological Society (DOG). *Ophthalmologie* 2008;105:644–649.
- [211] Dalmon CA, Chandra NS, Jeng BH. Use of autologous serum eyedrops for the treatment of ocular surface disease: first US experience in a large population as an insurance-covered benefit. *Arch Ophthalmol* 2012;130:1612–1613.
- [212] Mondy P, Brama T, Fisher J, Gemelli CN, Chee K, Keegan A, et al. Sustained benefits of autologous serum eye drops on self-reported ocular symptoms and vision-related quality of life in Australian patients with dry eye and corneal epithelial defects. *Transfus Apher Sci* 2015;53(3):404–411.
- [213] Noble BA, Loh RS, MacLennan S, Pesudovs K, Reynolds A, Bridges LR, et al. Comparison of autologous serum eye drops with conventional therapy in a randomised controlled crossover trial for ocular surface disease. *Br J Ophthalmol* 2004;88:647–652.
- [214] Kojima T, Ishida R, Dogru M, Goto E, Matsumoto Y, Kaido M, et al. The effect of autologous serum eyedrops in the treatment of severe dry eye disease: a prospective randomized case-control study. *Am J Ophthalmol* 2005;139(2):242–246.
- [215] Noda-Tsuruya T, Asano-Kato N, Toda I, Tsubota K. Autologous serum eye drops for dry eye after LASIK. *J Refract Surg* 2006 Jan-Feb;22(1):61–66.
- [216] Yoon KC, Heo H, Im SK, You IC, Kim YH, Park YG. Comparison of autologous serum and umbilical cord serum eye drops for dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2007;144(1):86–92.
- [217] Urzua CA, Vasquez DH, Huidobro A, Hernandez H, Alfaro J. Randomized double-blind clinical trial of autologous serum versus artificial tears in dry eye syndrome. *Curr Eye Res* 2012;37(8):684–688.
- [218] Celebi AR, Ulusoy C, Mirza GE. The efficacy of autologous serum eye drops for severe dry eye syndrome: a randomized double-blind crossover study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252(4):619–626.
- [219] Hussain M, Shtein RM, Sugar A, Soong HK, Woodward MA, DeLoss K, et al. Long-term use of autologous serum 50% eye drops for the treatment of dry eye disease. *Cornea* 2014;33(12):1245–1251.
- [220] Jirsova K, Brejchova K, Krabcova I, Filipce M, Al Fakh A, Palos M, et al. The application of autologous serum eye drops in severe dry eye patients; subjective and objective parameters before and after treatment. *Curr Eye Res* 2014;39(1):21–30.
- [221] López-García JS, García-Lozano I, Rivas L, Ramírez N, Raposo R, Méndez MT. Autologous serum eye drops diluted with sodium hyaluronate: clinical and experimental comparative study. *Acta Ophthalmol* 2014;92(1):e22–e29.
- [222] Aggarwal S, Kheirkhah A, Cavalcanti BM, Cruzat A, Colon C, Brown E, et al. Autologous serum tears for treatment of photoallodynia in patients with corneal neuropathy: efficacy and evaluation with in vivo confocal microscopy. *Ocul Surf* 2015;13(3):250–262.
- [223] Li J, Zhang X, Zheng Q, Zhu Y, Wang H, Ma H, et al. Comparative evaluation of silicone hydrogel contact lenses and autologous serum for management of sjögren syndrome-associated dry eye. *Cornea* 2015;34(9):1072–1078.
- [224] Mukhopadhyay S, Sen S, Datta H. Comparative role of 20% cord blood serum and 20% autologous serum in dry eye associated with Hansen's disease: a tear proteomic study. *Br J Ophthalmol* 2015;99(1):108–112.
- [225] Turkoglu Elif, Celik Erkan, Alagoz Gursuoy. A comparison of the efficacy of autologous serum eye drops with amniotic membrane transplantation in neurotrophic keratitis. *Semin Ophthalmol* 2014;29(3):119–126.
- [226] Leite SC, de Castro RS, Alves M, Cunha DA, Correa ME, da Silveira LA, et al. Risk factors and characteristics of ocular complications, and efficacy of autologous serum tears after haematopoietic progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transpl* 2006;38(3):223–227.
- [227] Thanathane O, Phanphruk W, Anutarapongpan O, Romphruk A, Suwan-Apichon O. Contamination risk of 100% autologous serum eye drops in management of ocular surface diseases. *Cornea* 2013;32(8):1116–1119.
- [228] Sanz-Marco E, Lopez-Prats MJ, Garcia-Delpech S, Udaondo P, Diaz-Llopis M. Fulminant bilateral Haemophilus influenzae keratitis in a patient with hypovitaminosis A treated with contaminated autologous serum. *Clin Ophthalmol* 2011;5:71–73.
- [229] Petznick A, Tong L, Chung R, Wang JC, Koh M, Salleh R, et al. Autologous plasma eyedrops prepared in a closed system: a treatment for dry eye. *Eye (Lond)* 2013;27(9):1102.
- [230] Chiang CC, Lin JM, Chen WL, Tsai YY. Allogeneic serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease. *Cornea* 2007;26(7):861–863.
- [231] Na KS, Kim MS. Allogeneic serum eye drops for the treatment of dry eye patients with chronic graft-versus-host disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012;28(5):479–483.
- [232] Hørrisshøj LH, Nielsen C, Ullum H, Hansen MB, Julian HO. Ready-made allogeneic ABO-specific serum eye drops: production from regular male blood donors, clinical routine, safety and efficacy. *Acta Ophthalmol* 2014;92(8):783–786.
- [233] Badami KG, McKellar M. Allogeneic serum eye drops: time these became the norm? *Br J Ophthalmol* 2012;96(8):1151–1152.
- [234] Yoon KC. Use of umbilical cord serum in ophthalmology. *Chonnam Med J* 2014;50(3):82–85.
- [235] Yoon KC, Im SK, Park YG, Jung YD, Yang SY, Choi J. Application of umbilical cord serum eyedrops for the treatment of dry eye syndrome. *Cornea* 2006;25(3):268–272.
- [236] Yoon KC, Jeong IY, Im SK, Park YG, Kim HJ, Choi J. Therapeutic effect of umbilical cord serum eyedrops for the treatment of dry eye associated with graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transpl* 2007;39(4):231–235.
- [237] Liu L, Hartwig D, Harloff S, Herminghaus P, Wedel T, Kasper K, et al. Corneal epitheliotropic capacity of three different blood-derived preparations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(6):2438–2444.
- [238] Zallio F, Mazzucco L, Monaco F, Astori MR, Passera R, Drago G, et al. A single-center pilot prospective study of topical application of platelet-derived eye drops for patients with ocular chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transpl* 2016;22(9):1664–1670.

- [239] Fea AM, Aragno V, Testa V, Machetta F, Parisi S, D'Antico S, et al. The effect of autologous platelet lysate eye drops: an in vivo confocal microscopy study. *Biomed Res Int* 2016;2016:8406832.
- [240] Riestra AC, Alonso-Herreros JM, Merayo-Llodes J. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2016;91(10):475–490.
- [241] Anitua E, Muruzabal F, de la Fuente M, Riestra A, Merayo-Llodes J, Orive G. PRGF exerts more potent proliferative and anti-inflammatory effects than autologous serum on a cell culture inflammatory model. *Exp Eye Res* 2016;151:115–121.
- [242] Alio JL, Colecha JR, Pastor S, Rodriguez A, Artola A. Symptomatic dry eye treatment with autologous platelet-rich plasma. *Ophthalmic Res* 2007;39(3):124–129.
- [243] López-Plandolit S, Morales MC, Freire V, Grau AE, Durán JA. Efficacy of plasma rich in growth factors for the treatment of dry eye. *Cornea* 2011;30(12):1312–1317.
- [244] Pezzotta S, Del Fante C, Scudeller L, Cervio M, Antoniazzi ER, Perotti C. Autologous platelet lysate for treatment of refractory ocular GVHD. *Bone Marrow Transpl* 2012;47(12):1558–1563.
- [245] Ichikawa Y, Tokunaga M, Shimizu H, Moriuchi J, Takaya M, Arimori S. Clinical trial of ambroxol (Mucosolvan) in Sjögren's syndrome. *Tokai J Exp Clin Med* 1988;13(3):165–169.
- [246] Kerksick C, Willoughby D. The antioxidant role of glutathione and N-acetyl-cysteine supplements and exercise-induced oxidative stress. *J Int Soc Sports Nutr* 2005;2:38–44.
- [247] Pokupec R, Petricek I, Sikić J, Bradic M, Popovic-Suic S, Petricek G. Comparison of local acetylcysteine and artificial tears in the management of dry eye syndrome. *Acta Med Croat* 2005;59:337–340.
- [248] Albietz J, Sanfilippo P, Troutbeck R, Lenton LM. Management of filamentary keratitis associated with aqueous-deficient dry eye. *Optom Vis Sci* 2003;80(6):420–430.
- [249] Pan Z, Wang Z, Yang H, Zhang F, Reinach PS. TRPV1 activation is required for hypertonicity-stimulated inflammatory cytokine release in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(1):485–493.
- [250] Mergler S, Garreis F, Sahlmüller M, Lyras EM, Reinach PS, Dwarakanath A, et al. Calcium regulation by thermo- and osmosensing transient receptor potential vanilloid channels (TRPVs) in human conjunctival epithelial cells. *Histochem Cell Biol* 2012;137(6):743–761.
- [251] Benitez-Del-Castillo JM, Moreno-Montanes J, Jimenez-Alfaro I, Munoz-Negrete FJ, Turman K, Palumaa K, et al. Safety and efficacy clinical trials for SYL1001, a novel short interfering RNA for the treatment of dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:6447–6454.
- [252] Kaido M, Ishida R, Dogru M, Tsubota K. Visual function changes after punctal occlusion with the treatment of short BUT type of dry eye. *Cornea* 2012;31(9):1009–1013.
- [253] Chen F, Wang J, Chen W, Shen M, Xu S, Lu F. Upper punctal occlusion versus lower punctal occlusion in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(11):5571–5577.
- [254] Li M, Wang J, Shen M, Cui L, Tao A, Chen Z, et al. Effect of punctal occlusion on tear meniscus in symptomatic contact lens wearers. *Cornea* 2012;31(9):1014–1022.
- [255] Geldis JR, Nichols JJ. The impact of punctal occlusion on soft contact lens wearing comfort and the tear film. *Eye Contact Lens* 2008;34(5):261–265.
- [256] Alfawaz AM, Alghedan S, Jastaneh SS, Al-Mansouri S, Mousa A, Al-Assiri A. Efficacy of punctal occlusion in management of dry eyes after laser in situ keratomileusis for myopia. *Curr Eye Res* 2014;39(3):257–262.
- [257] Yung YH, Toda I, Sakai C, Yoshida A, Tsubota K. Punctal plugs for treatment of post-LASIK dry eye. *Jpn J Ophthalmol* 2012;56(3):208–213.
- [258] Ambrósio Jr. R, Tervo T, Wilson SE. LASIK-associated dry eye and neurotrophic epitheliopathy: pathophysiology and strategies for prevention and treatment. *J Refract Surg* 2008;24(4):396–407.
- [259] Yaguchi S, Ogawa Y, Kamoi M, Uchino M, Tatematsu Y, Ban Y, et al. Surgical management of lacrimal punctal cauterization in chronic GVHD-related dry eye with recurrent punctal plug extrusion. *Bone Marrow Transpl* 2012;47(11):1465–1469.
- [260] Sabti S, Halter JP, Braun Fränkl BC, Goldblum D. Punctal occlusion is safe and efficient for the treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with ocular GVHD. *Bone Marrow Transpl* 2012;47(7):981–984.
- [261] Yang HY, Fujishima H, Toda I, Shimazaki J, Tsubota K. Lacrimal punctal occlusion for the treatment of superior limbic keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1997;124(1):80–87.
- [262] Tai MC, Cosar CB, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR. The clinical efficacy of silicone punctal plug therapy. *Cornea* 2002;21(2):135–139.
- [263] Tong L, Beuerman R, Simonyi S, Hollander DA, Stern ME. Effects of punctal occlusion on clinical signs and symptoms and on tear cytokine levels in patients with dry eye. *Ocul Surf* 2016;14(2):233–241.
- [264] Goto E, Yagi Y, Kaido M, Matsumoto Y, Konomi K, Tsubota K. Improved functional visual acuity after punctal occlusion in dry eye patients. *Am J Ophthalmol* 2003;135(5):704–705.
- [265] Kimura K, Yokoi N, Inagaki K, Komuro A, Sonomura Y, Kato H, et al. Treatment progress of large-size puncta and clinical investigation of the extrusion rate and other complications associated with large-size punctal plugs. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2014;118:490–494.
- [266] Schaumberg DA, Uchino M, Christen WG, Semba RD, Buring JE, Li JZ. Patient reported differences in dry eye disease between men and women: impact, management, and patient satisfaction. *PLoS One* 2013;8:e76121.
- [267] Yokoi N, Komuro A. Non-invasive methods of assessing the tear film. *Exp Eye Res* 2004;78(3):399–407.
- [268] Chen F, Shen M, Chen W, Wang J, Li M, Yuan Y, et al. Tear meniscus volume in dry eye after punctal occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(4):1965–1969.
- [269] Foulks GN, Forstot SL, Donshik PC, Forstot JZ, Goldstein MH, Lemp MA, et al. Clinical guidelines for management of dry eye associated with Sjögren disease. *Ocul Surf* 2015;13(2):118–132.
- [270] Hirai K, Takano Y, Uchio E, Kadonosono K. Clinical evaluation of the therapeutic effects of atelocollagen absorbable punctal plugs. *Clin Ophthalmol* 2012;6:133–138.
- [271] Hamano T. Atelocollagen punctal occlusion for the treatment of the dry eye. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt B):1283–1284.
- [272] Miyata K, Otani S, Miyai T, Nejima R, Amano S. Atelocollagen punctal occlusion in dry eye patients. *Cornea* 2006;25(1):47–50.
- [273] Hadassah J, Bhuvaneshwari N, Singh D, Sehgal PK. Preparation and clinical evaluation of succinylated collagen punctal plugs in dry eye syndrome: a pilot study. *Ophthalmic Res* 2010;43(4):185–192.
- [274] Capita L, Chalita MR, dos Santos-Neto LL. Prospective evaluation of hypromellose 2% for punctal occlusion in patients with dry eye. *Cornea* 2015;34(2):188–192.
- [275] Mazow ML, McCall T, Prager TC. Lodged intracanalicular plugs as a cause of lacrimal obstruction. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2007 Mar-Apr;23(2):138–142.
- [276] ClinicalTrialsWebsite. Tolerability, Safety and Efficacy of Lubricin (150 µg/ml) Eye Drops Versus Sodium Hyaluronate (HA) 0.18% Eye Drops in Patients With Moderate Dry Eye (DE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02507934?term=lubricin&rank=22015>.
- [277] Egrilmez S, Aslan F, Karabulut G, Kabasakal Y, Yagci A. Clinical efficacy of the SmartPlug™ in the treatment of primary Sjogren's syndrome with keratoconjunctivitis sicca: one-year follow-up study. *Rheumatol Int* 2011;31(12):1567–1570.
- [278] SmartPlug Study G. Management of complications after insertion of the SmartPlug punctal plug: a study of 28 patients. *Ophthalmology* 2006;113(1859):e1–e6.
- [279] Rabensteiner DF, Boldin I, Klein A, Horwath-Winter J. Collared silicone punctal plugs compared to intracanalicular plugs for the treatment of dry eye. *Curr Eye Res* 2013;38(5):521–525.
- [280] Joganathan V, Mehta P, Murray A, Durrani OM. Complications of intracanalicular plugs: a case series. *Orbit* 2010;29(5):271–273.
- [281] Murube J, Murube E. Treatment of dry eye by blocking the lacrimal canaliculi. *Surv Ophthalmol* 1996 May-Jun;40(6):463–480.
- [282] Patten JT. Punctal occlusion with n-butyl cyanoacrylate tissue adhesive. *Ophthalmic Surg* 1976;7(2):24–26.
- [283] Balaram M, Schaumberg DA, Dana MR. Efficacy and tolerability outcomes after punctal occlusion with silicone plugs in dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2001;131(1):30–36.
- [284] Nishii M, Yokoi N, Komuro A, Kinoshita S. Clinical investigation of extrusion of a new punctal plug (Flex Plug). *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2004;108:139–143.
- [285] Nishii M, Yokoi N, Komuro A, Sugita J, Nakamura Y, Kojima K, et al. Comparison of extrusion rate for two different design of punctal plugs. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2003;107:322–325.
- [286] Sonomura Y, Yokoi N, Komuro A, Inagaki K, Kinoshita S. Clinical investigation of the extrusion rate and other complications of the SuperEagle plug. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2013;117:126–131.
- [287] Horwath-Winter J, Thaci A, Gruber A, Boldin I. Long-term retention rates and complications of silicone punctal plugs in dry eye. *Am J Ophthalmol* 2007;144(3):441–444.
- [288] Kaido M, Ishida R, Dogru M, Tsubota K. Comparison of retention rates and complications of 2 different types of silicon lacrimal punctal plugs in the treatment of dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2013;155:648–653. 53 e1.
- [289] Sakamoto A, Kitagawa K, Tatami A. Efficacy and retention rate of two types of silicone punctal plugs in patients with and without Sjögren syndrome. *Cornea* 2004;23(3):249–254.
- [290] Rumelt S, Remulla H, Rubin PA. Silicone punctal plug migration resulting in dacryocystitis and canaliculitis. *Cornea* 1997;16(3):377–379.
- [291] Scheepers M, Pearson A, Michaelides M. Bilateral canaliculitis following SmartPLUG insertion for dry eye syndrome post LASIK surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;45(6):895–897.
- [292] Yokoi N, Okada K, Sugita J, Kinoshita S. Acute conjunctivitis associated with biofilm formation on a punctal plug. *Jpn J Ophthalmol* 2000 Sep-Oct;44(5):559–560.
- [293] Ahn HB, Seo JW, Roh MS, Jeong WJ, Park WC, Rho SH. Canaliculitis with a papilloma-like mass caused by a temporary punctal plug. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2009 Sep-Oct;25(5):413–414.
- [294] Bourkiza R, Lee V. A review of the complications of lacrimal occlusion with punctal and canalicular plugs. *Orbit* 2012;31(2):86–93.
- [295] Dohlman CH. Punctal occlusion in keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 1978;85(12):1277–1281.
- [296] Geerling G, Tost FH. Surgical occlusion of the lacrimal drainage system. *Dev Ophthalmol* 2008;41:213–229.
- [297] Ohba E, Dogru M, Hosaka E, Yamazaki A, Asaga R, Tatematsu Y, et al. Surgical punctal occlusion with a high heat-energy releasing cautery device for severe dry eye with recurrent punctal plug extrusion. *Am J Ophthalmol* 2011;151(3):483–487. e1.

- [298] Holzchuh R, Villa Albers MB, Osaki TH, Igami TZ, Santo RM, Karajose N, et al. Two-year outcome of partial lacrimal punctal occlusion in the management of dry eye related to Sjögren syndrome. *Curr Eye Res* 2011;36(6):507–512.
- [299] Yazici B, Bilge AD, Naqadan F. Lacrimal Punctal Occlusion With Conjunctival Flap. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2015 Jul-Aug;31(4):300–302.
- [300] Panagopoulos A, Chalioulias K, Ramsay AS. 'Punctal switch' grafting for the treatment of dry eyes: our experience. *Ophthalmic Res* 2011;46(4):218–220.
- [301] Obata H, Ibaraki N, Tsuru T. A technique for preventing spontaneous loss of lacrimal punctal plugs. *Am J Ophthalmol* 2006;141(3):567–569.
- [302] Putterman AM. Canalicularotomy in the treatment of keratitis sicca. *Ophthalmic Surg* 1991;22(8):478–480.
- [303] DeMartelaeere SL, Blaydon SM, Tovilla-Canales JL, Shore JW. A permanent and reversible procedure to block tear drainage for the treatment of dry eye. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2006 Sep-Oct;22(5):352–355.
- [304] Kaido M, Goto E, Dogru M, Tsubota K. Punctal occlusion in the management of chronic Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology* 2004;111(5):895–900.
- [305] Knapp ME, Frueh BR, Nelson CC, Musch DC. A comparison of two methods of punctal occlusion. *Am J Ophthalmol* 1989;108(3):315–318.
- [306] Roberts CW, Carniglia PE, Brazzo BG. Comparison of topical cyclosporine, punctal occlusion, and a combination for the treatment of dry eye. *Cornea* 2007;26(7):805–809.
- [307] Ervin AM, Wojciechowski R, Schein O. Punctal occlusion for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(9):CD006775.
- [308] Kojima K, Yokoi N, Nakamura Y, Takada Y, Sato H, Komuro A, et al. Outcome of punctal plug occlusion therapy for severe dry eye syndrome. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2002;106:360–364.
- [309] Nava-Castaneda A, Tovilla-Canales JL, Rodriguez L, Tovilla Y Pomar JL, Jones CE. Effects of lacrimal occlusion with collagen and silicone plugs on patients with conjunctivitis associated with dry eye. *Cornea* 2003;22(1):10–14.
- [310] Farrell J, Patel S, Grierson DG, Sturrock RD. A clinical procedure to predict the value of temporary occlusion therapy in keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmic Physiol Opt* 2003;23(1):1–8.
- [311] Altan-Yaycioglu R, Gencoglu EA, Akova YA, Dursun D, Cengiz F, Akman A. Silicone versus collagen plugs for treating dry eye: results of a prospective randomized trial including lacrimal scintigraphy. *Am J Ophthalmol* 2005;140(1):88–93.
- [312] Chen SX, Lee GA. SmartPlug in the management of severe dry eye syndrome. *Cornea* 2007;26(5):534–538.
- [313] Shi S, Chen W, Zhang X, Ma HX, Sun L. Effects of silicone punctal plugs for tear deficiency dry eye patients. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2013;49:151–154.
- [314] Savar DE. A new approach to ocular moisture chambers. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1978 Jan-Feb;15(1):51–53.
- [315] Gresset J, Simonet P, Gordon D. Combination of a side shield with an ocular moisture chamber. *Am J Optom Physiol Opt* 1984;61(9):610–612.
- [316] Shen G, Qi Q, Ma X. Effect of Moisture Chamber Spectacles on Tear Functions in Dry Eye Disease. *Optom Vis Sci* 2016;93(2):158–164.
- [317] Craig J, Chan E, Ea L, Kam C, Lu Y, Misra S. Dry eye relief for VDU users from a USB-desktop humidifier. *Contact Lens Anter Eye* 2012;35:28. e-abstract.
- [318] Shigeyasu C, Hirano S, Akune Y, Yamada M. Diquafosol Tetrasodium Increases the Concentration of Mucin-like Substances in Tears of Healthy Human Subjects. *Curr Eye Res* 2015;40(9):878–883.
- [319] Fujihara T, Murakami T, Nagano T, Nakamura M, Nakata K. INS365 suppresses loss of corneal epithelial integrity by secretion of mucin-like glycoprotein in a rabbit short-term dry eye model. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002;18(4):363–370.
- [320] Lau OC, Samarawickrama C, Skalicky SE. P2Y2 receptor agonists for the treatment of dry eye disease: a review. *Clin Ophthalmol* 2014;8:327–334.
- [321] Gong L, Sun X, Ma Z, Wang Q, Xu X, Chen X, et al. A randomised, parallel-group comparison study of diquafosol ophthalmic solution in patients with dry eye in China and Singapore. *Br J Ophthalmol* 2015;99(7):903–908.
- [322] Bremond-Gignac D, Gicquel JJ, Chiambaretta F. Pharmacokinetic evaluation of diquafosol tetrasodium for the treatment of Sjögren's syndrome. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014;10(6):905–913.
- [323] Koh S, Ikeda C, Takai Y, Watanabe H, Maeda N, Nishida K. Long-term results of treatment with diquafosol ophthalmic solution for aqueous-deficient dry eye. *Jpn J Ophthalmol* 2013;57(5):440–446.
- [324] Shimazaki-Den S, Iseda H, Dogru M, Shimazaki J. Effects of diquafosol sodium eye drops on tear film stability in short BUT type of dry eye. *Cornea* 2013;32(8):1120–1125.
- [325] Yamaguchi M, Nishijima T, Shimazaki J, Takamura E, Yokoi N, Watanabe H, et al. Real-world assessment of diquafosol in dry eye patients with risk factors such as contact lens, meibomian gland dysfunction, and conjunctivochalasis: subgroup analysis from a prospective observational study. *Clin Ophthalmol* 2015;9:2251–2256.
- [326] Mori Y, Nejima R, Masuda A, Maruyama Y, Minami K, Miyata K, et al. Effect of diquafosol tetrasodium eye drop for persistent dry eye after laser in situ keratomileusis. *Cornea* 2014;33(7):659–662.
- [327] Park DH, Chung JK, Seo du R, Lee SJ. Clinical Effects and Safety of 3% Diquafosol Ophthalmic Solution for Patients With Dry Eye After Cataract Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Am J Ophthalmol* 2016;163:122–131. e2.
- [328] Byun YS, Yoo YS, Kwon JY, Joo JS, Lim SA, Whang WJ, et al. Diquafosol promotes corneal epithelial healing via intracellular calcium-mediated ERK activation. *Exp Eye Res* 2016;143:89–97.
- [329] Chao W, Belmonte C, Benitez Del Castillo JM, Bron AJ, Dua HS, Nichols KK, et al. Report of the Inaugural Meeting of the TFOS i(2) = initiating innovation Series: Targeting the Unmet Need for Dry Eye Treatment. *Ocul Surf* 2016;14(2):264–316.
- [330] Samudre S, Lattanzio Jr. FA, Lossen V, Hosseini A, Sheppard Jr. JD, McKown RL, et al. Lacritin, a novel human tear glycoprotein, promotes sustained basal tearing and is well tolerated. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(9):6265–6270.
- [331] Vijmasi T, Chen FY, Balasubbu S, Gallup M, McKown RL, Laurie GW, et al. Topical administration of lacritin is a novel therapy for aqueous-deficient dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(8):5401–5409.
- [332] Itoh S, Itoh K, Shinohara H. Regulation of human corneal epithelial mucins by rebamipide. *Curr Eye Res* 2014;39(2):133–141.
- [333] Kinoshita S, Awamura S, Nakamichi N, Suzuki H, Oshiden K, Yokoi N, et al. A multicenter, open-label, 52-week study of 2% rebamipide (OPC-12759) ophthalmic suspension in patients with dry eye. *Am J Ophthalmol* 2014;157(3):576–583. e1.
- [334] Koh S, Inoue Y, Sugmimoto T, Maeda N, Nishida K. Effect of rebamipide ophthalmic suspension on optical quality in the short break-up time type of dry eye. *Cornea* 2013;32(9):1219–1223.
- [335] Itakura H, Kashima T, Itakura M, Akiyama H, Kishi S. Topical rebamipide improves lid wiper epitheliopathy. *Clin Ophthalmol* 2013;7:2137–2141.
- [336] Sasaki H, Kokubun T. Alkali burn treated with 2% rebamipide ophthalmic suspension: a case report. *Case Rep Ophthalmol* 2014 Sep-Dec;5(3):380–385.
- [337] Kashima T, Itakura H, Akiyama H, Kishi S. Rebamipide ophthalmic suspension for the treatment of dry eye syndrome: a critical appraisal. *Clin Ophthalmol* 2014;8:1003–1010.
- [338] Igarashi A, Kamiya K, Kobashi H, Shimizu K. Effect of Rebamipide Ophthalmic Suspension on Intraocular Light Scattering for Dry Eye After Corneal Refractive Surgery. *Cornea* 2015;34(8):895–900.
- [339] Uchino Y, Mauris J, Woodward AM, Dieckow J, Amparo F, Dana R, et al. Alteration of galectin-3 in tears of patients with dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2015;159(6):1027–1035. e3.
- [340] Nakamura T, Hata Y, Nagata M, Yokoi N, Yamaguchi S, Kaku T, et al. JBP485 promotes tear and mucin secretion in ocular surface epithelia. *Sci Rep* 2015;5:10248.
- [341] He H, Ding H, Liao A, Liu Q, Yang J, Zhong X. Effects of mycophenolate mofetil on proliferation and mucin-5AC expression in human conjunctival goblet cells in vitro. *Mol Vis* 2010;16:1913–1919.
- [342] Yang YM, Park S, Ji H, Kim TI, Kim EK, Kang KK, et al. DA-6034 Induces Ca(2+)i Increase in Epithelial Cells. *Korean J Physiol Pharmacol* 2014;18:89–94.
- [343] Choi SM, Seo MJ, Lee YG, Lee MJ, Jeon HJ, Kang KK, et al. Effects of DA-6034, a flavonoid derivative, on mucin-like glycoprotein and ocular surface integrity in a rabbit model. *Arzneimittelforschung* 2009;59(10):498–503.
- [344] Schulze U, Sel S, Paulsen FP. Trefoil factor family peptide 3 at the ocular surface. A promising therapeutic candidate for patients with dry eye syndrome? *Dev Ophthalmol* 2010;45:1–11.
- [345] Schulze U, Hampel U, Sel S, Contreras-Ruiz L, Schicht M, Dieckow J, et al. Trefoil factor family peptide 3 (TFF3) is upregulated under experimental conditions similar to dry eye disease and supports corneal wound healing effects in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(5):3037–3042.
- [346] Lambiase A, Micera A, Pellegrini G, Merlo D, Rama P, De Luca M, et al. In vitro evidence of nerve growth factor effects on human conjunctival epithelial cell differentiation and mucin gene expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(10):4622–4630.
- [347] Ding J, Sullivan DA. The effects of insulin-like growth factor 1 and growth hormone on human meibomian gland epithelial cells. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(5):593–599.
- [348] Schirra F, Suzuki T, Richards SM, Jensen RV, Liu M, Lombardi MJ, et al. Androgen control of gene expression in the mouse meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(10):3666–3675.
- [349] Schirra F, Richards SM, Liu M, Suzuki T, Yamagami H, Sullivan DA. Androgen regulation of lipogenic pathways in the mouse meibomian gland. *Exp Eye Res* 2006;83(2):291–296.
- [350] Sullivan DA, Jensen RV, Suzuki T, Richards SM. Do sex steroids exert sex-specific and/or opposite effects on gene expression in lacrimal and meibomian glands? *Mol Vis* 2009;15:1553–1572.
- [351] Khandelwal P, Liu S, Sullivan DA. Androgen regulation of gene expression in human meibomian gland and conjunctival epithelial cells. *Mol Vis* 2012;18:1055–1067.
- [352] Schiffman R, Bradford R, Bunnell B, Lai F, Bernstein P, Whitcup S. A multi-center, double-masked, randomized, vehicle-controlled, parallel group study to evaluate the safety and efficacy of testosterone ophthalmic solution in patients with meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47. ARVO e-abstract #5608.
- [353] Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P, Clayton JA, Ding J, Golebiowski B, et al. TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones report. *Ocul Surf* 2017;15:284–333.
- [354] Tsifetaki N, Kitsos G, Paschides CA, Alamanos Y, Eftaxias V, Voulgari PV, et al. Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjögren's syndrome: a randomised 12 week controlled study. *Ann Rheum Dis* 2003;62(12):1204–1207.

- [355] Kawakita T, Shimmura S, Tsubota K. Effect of Oral Pilocarpine in Treating Severe Dry Eye in Patients With Sjögren Syndrome. *Asia Pac J Ophthalmol Phila* 2015 Mar-Apr;4(2):101–105.
- [356] Aragona P, Di Pietro R, Spinella R, Mobicri M. Conjunctival epithelium improvement after systemic pilocarpine in patients with Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 2006;90(2):166–170.
- [357] Ibrahim OM, Dogru M, Kawashima S, Wakamatsu TH, Tsubota K, Fujishima H. Visante optical coherence tomography and tear function test evaluation of cholinergic treatment response in patients with sjögren syndrome. *Cornea* 2013;32(5):653–657.
- [358] Noaiech G, Baker JF, Vivino FB. Comparison of the discontinuation rates and side-effect profiles of pilocarpine and cevimeline for xerostomia in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2014 Jul-Aug;32(4):575–577.
- [359] Petrone D, Condemni JJ, Fife R, Gluck O, Cohen S, Dalgin P. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjögren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 2002;46(3):748–754.
- [360] Ono M, Takamura E, Shinozaki K, Tsumura T, Hamano T, Yagi Y, et al. Therapeutic effect of cevimeline on dry eye in patients with Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind clinical study. *Am J Ophthalmol* 2004;138(1):6–17.
- [361] Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Siso A, Bosch X. Treatment of primary Sjogren syndrome: a systematic review. *JAMA* 2010;304:452–460.
- [362] Akpek EK, Lindsley KB, Advanthyaya RS, Swamy R, Baer AN, McDonnell PJ. Treatment of Sjögren's syndrome-associated dry eye: an evidence-based review. *Ophthalmology* 2011;118(7):1242–1252.
- [363] Kossler AL, Wang J, Feuer W, Tse DT. Neurostimulation of the lacrimal nerve for enhanced tear production. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2015 Mar-Apr;31(2):145–151.
- [364] Famm K, Litt B, Tracey KJ, Boyden ES, Slaoui M. Drug discovery: a jump-start for electroceuticals. *Nature* 2013;496(7444):159–161.
- [365] Hydén D, Arlinger S. On the sneeze-reflex and its control. *Rhinology* 2007;45(3):218–219.
- [366] Gumus K, Pflugfelder SC. Intranasal Tear Neurostimulation: An Emerging Concept in the Treatment of Dry Eye. *Int Ophthalmol Clin* 2017;57(2):101–108.
- [367] Baroody FM. How nasal function influences the eyes, ears, sinuses, and lungs. *Proc Am Thorac Soc* 2011;8(1):53–61.
- [368] Gupta A, Heigle T, Pflugfelder SC. Nasolacrimal stimulation of aqueous tear production. *Cornea* 1997;16(6):645–648.
- [369] Friedman NJ, Butron K, Robledo N, Loudin J, Baba SN, Chayet A. A nonrandomized, open-label study to evaluate the effect of nasal stimulation on tear production in subjects with dry eye disease. *Clin Ophthalmol* 2016;10:795–804.
- [370] Gumus K, Schuetzle KL, Pflugfelder SC. Randomized Controlled Crossover Trial Comparing the Impact of Sham or Intranasal Tear Neurostimulation on Conjunctival Goblet Cell Degranulation. *Am J Ophthalmol* 2017;177:159–168.
- [371] Craig JP, Cohn G, Corbett D, Tenen A, Coroneo M, McAlister J, et al. Evaluating the Safety and Efficacy of Intranasal Neurostimulation for Dry Eye Disease: A Double-masked, Randomized, Controlled, Multicenter Study. *Optom Vis Sci* 2016;94:160041. E-abstract.
- [372] Craig JP, Friedman N, Torkildsen G, Ackermann M. Symptom Reduction with Oculvee Intranasal Stimulator on Exposure to Environmental Challenge in Dry Eye: A Randomized, Controlled, Crossover Trial. *Optom Vis Sci* 2016;94:160057. E-abstract.
- [373] Sano K, Kawashima M, Ikeura K, Arita R, Tsubota K. Abdominal breathing increases tear secretion in healthy women. *Ocul Surf* 2015;13(1):82–87.
- [374] Hirata H, Meng ID. Cold-sensitive corneal afferents respond to a variety of ocular stimuli central to tear production: implications for dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(8):3969–3976.
- [375] Belmonte C, Gallar J. Cold thermoreceptors, unexpected players in tear production and ocular dryness sensations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(6):3888–3892.
- [376] Nilius B, Voets T. Neurophysiology: channelling cold reception. *Nature* 2007;448(7150):147–148.
- [377] Kovács I, Luna C, Quirce S, Mizerska K, Callejo G, Riestra A, et al. Abnormal activity of corneal cold thermoreceptors underlies the unpleasant sensations in dry eye disease. *Pain* 2016;157(2):399–417.
- [378] Osei KA, Owenseri-Ogbomo G, Kyei S, Ntodie M. The effect of caffeine on tear secretion. *Optom Vis Sci* 2014;91(2):171–177.
- [379] Bron AJ, Benjamin L, Bilaniuk LT. Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes. *Eye* 1991;5(4):395–411.
- [380] Green-Church KB, Butovich I, Willcox M, Borchman D, Paulsen F, Barabino S, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on tear film lipids and lipid-protein interactions in health and disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):1979–1993.
- [381] McCulley JP, Dougherty JM, Deneau DG. Classification of chronic blepharitis. *Ophthalmology* 1982;89(10):1173–1180.
- [382] McCulley JP, Shine WE. Changing concepts in the diagnosis and management of blepharitis. *Cornea* 2000;19(5):650–658.
- [383] Nichols KK. The international workshop on meibomian gland dysfunction: introduction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):1917–1921.
- [384] Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, Glasgow BJ, Dogru M, Tsubota K, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):1922–1929.
- [385] Smith RE, Flowers Jr. CW. Chronic blepharitis: a review. *CLAO J* 1995;21(3):200–207.
- [386] Key JE. A comparative study of eyelid cleaning regimens in chronic blepharitis. *CLAO J* 1996;22(3):209–212.
- [387] Romero JM, Biser SA, Perry HD, Levinson DH, Doshi SJ, Terraciano A, et al. Conservative treatment of meibomian gland dysfunction. *Eye Contact Lens* 2004;30(1):14–19.
- [388] Craig JP, Sung J, Wang MT, Cheung I, Sherwin T, Ismail S. Commercial lid cleanser outperforms baby shampoo for management of blepharitis in randomized, double-masked clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58. E-abstract 2247–B0014.
- [389] Geerling G, Tauber J, Baudouin C, Goto E, Matsumoto Y, O'Brien T, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):2050–2064.
- [390] Alghamdi YA, Camp A, Feuer W, Karp CL, Wellik S, Galor A. Compliance and Subjective Patient Responses to Eyelid Hygiene. *Eye Contact Lens* 2017. In press.
- [391] Coroneo MT, Rosenberg ML, Cheung LM. Ocular effects of cosmetic products and procedures. *Ocul Surf* 2006;4(2):94–102.
- [392] Goto T, Zheng X, Gibbon L, Ohashi Y. Cosmetic product migration onto the ocular surface: exacerbation of migration after eyedrop instillation. *Cornea* 2010;29(4):400–403.
- [393] Ng A, Evans K, North RV, Purslow C. Migration of Cosmetic Products into the Tear Film. *Eye Contact Lens* 2015;41(5):304–309.
- [394] Paugh JR, Knapp LL, Martinson JR, Hom MM. Meibomian therapy in problematic contact lens wear. *Optom Vis Sci* 1990;67(11):803–806.
- [395] Guillon M, Maissa C, Wong S. Eyelid margin modification associated with eyelid hygiene in anterior blepharitis and meibomian gland dysfunction. *Eye Contact Lens* 2012;38(5):319–325.
- [396] Guillon M, Maissa C, Wong S. Symptomatic relief associated with eyelid hygiene in anterior blepharitis and MGD. *Eye Contact Lens* 2012;38(5):306–312.
- [397] Doan S. Tolerability and acceptability of Blephagel: a novel eyelid hygiene aqueous gel. *Clin Ophthalmol* 2012;6:71–77.
- [398] Khaireddin R, Hueber A. Eyelid hygiene for contact lens wearers with blepharitis. Comparative investigation of treatment with baby shampoo versus phospholipid solution. *Ophthalmologie* 2013;110:146–153.
- [399] Arrúa M, Samudio M, Fariña N, Cibils D, Laspina F, Sanabria R, et al. Comparative study of the efficacy of different treatment options in patients with chronic blepharitis. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2015;90(3):112–118.
- [400] Ngo W, Srinivasan S, Houtman D, Jones L. The relief of dry eye signs and symptoms using a combination of lubricants, lid hygiene and ocular nutraceuticals. *J Optom* 2017;10(1):26–33.
- [401] Benitez-Del-Castillo JM. How to promote and preserve eyelid health. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1689–1698.
- [402] Needle JJ, Petchey R, Lawrenson JG. A survey of the scope of therapeutic practice by UK optometrists and their attitudes to an extended prescribing role. *Ophthalmic Physiol Opt* 2008;28(3):193–203.
- [403] Jackson WB. Management of dysfunctional tear syndrome: a Canadian consensus. *Can J Ophthalmol* 2009;44(4):385–394.
- [404] Zhao YE, Wu LP, Hu L, Xu JR. Association of blepharitis with Demodex: a meta-analysis. *Ophthalmic Epidemiol* 2012;19(2):95–102.
- [405] Junk AK, Lukacs A, Kampik A. Topical administration of metronidazole gel as an effective therapy alternative in chronic Demodex blepharitis—a case report. *Klin Monbl Augenheilkd* 1998;213:48–50.
- [406] Czepita D, Kuzna-Grygiel W, Czepita M, Grobelny A. Demodex folliculorum and Demodex brevis as a cause of chronic marginal blepharitis. *Ann Acad Med Stetin* 2007;53:63–67. discussion 7.
- [407] Fulk GW, Clifford C. A case report of demodicosis. *J Am Optom Assoc* 1990;61(8):637–639.
- [408] Fulk GW, Murphy B, Robins MD. Pilocarpine gel for the treatment of demodicosis—a case series. *Optom Vis Sci* 1996;73(12):742–745.
- [409] Kheirkhah A, Casas V, Li W, Raju VK, Tseng SC. Corneal manifestations of ocular demodex infestation. *Am J Ophthalmol* 2007;143(5):743–749.
- [410] Gao YY, Di Pascuale MA, Elizondo A, Tseng SC. Clinical treatment of ocular demodex by lid scrub with tea tree oil. *Cornea* 2007;26(2):136–143.
- [411] Holzhuh FG, Hida RY, Moscovici BK, Villa Albers MB, Santo RM, Kara-José N, et al. Clinical treatment of ocular Demodex folliculorum by systemic ivermectin. *Am J Ophthalmol* 2011;151(6):1030–1034. e1.
- [412] Filho PA, Hazarbasanov RM, Grisolia AB, Pazos HB, Kaiserman I, Gomes JA. The efficacy of oral ivermectin for the treatment of chronic blepharitis in patients tested positive for Demodex spp. *Br J Ophthalmol* 2011;95(6):893–895.
- [413] Koo H, Kim TH, Kim KW, Wee SW, Chun YS, Kim JC. Ocular surface discomfort and Demodex: effect of tea tree oil eyelid scrub in Demodex blepharitis. *J Korean Med Sci* 2012;27(12):1574–1579.
- [414] Gao YY, Xu DL, Huang IJ, Wang R, Tseng SC. Treatment of ocular itching associated with ocular demodex by 5% tea tree oil ointment. *Cornea* 2012;31(1):14–17.
- [415] Salem DA, El-Shazly A, Nabih N, El-Bayoumy Y, Saleh S. Evaluation of the efficacy of oral ivermectin in comparison with ivermectin-metronidazole combined therapy in the treatment of ocular and skin lesions of Demodex folliculorum. *Int J Infect Dis* 2013;17(5):e343–e347.
- [416] Carson CF, Hammer KA, Riley TV. Melaleuca alternifolia (Tea Tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties. *Clin Microbiol Rev* 2006;19(1):50–62.



- [417] Gao YY, Di Pascuale MA, Li W, Baradaran-Rafii A, Elizondo A, Kuo CL, et al. In vitro and in vivo killing of ocular Demodex by tea tree oil. *Br J Ophthalmol* 2005;89(11):1468–1473.
- [418] Tighe S, Gao YY, Tseng SC. Terpinen-4-ol is the Most Active Ingredient of Tea Tree Oil to Kill Demodex Mites. *Transl Vis Sci Technol* 2013;2(7):2.
- [419] Cheng AM, Sheha H, Tseng SC. Recent advances on ocular Demodex infestation. *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26(4):295–300.
- [420] Nicholls SG, Oakley CL, Tan A, Vote BJ. Demodex treatment in external ocular disease: the outcomes of a Tasmanian case series. *Int Ophthalmol* 2016;36(5):691–696.
- [421] Forstinger C, Kittler H, Binder M. Treatment of rosacea-like demodicidosis with oral ivermectin and topical permethrin cream. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(5 Pt 1):775–777.
- [422] McCann LC, Tomlinson A, Pearce EI, Papa V. Effectiveness of artificial tears in the management of evaporative dry eye. *Cornea* 2012;31(1):1–5.
- [423] Sindt CW, Foulks GN. Efficacy of an artificial tear emulsion in patients with dry eye associated with meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1713–1722.
- [424] Aguilar AJ, Marquez MI, Albera PA, Tredicce JL, Berra A. Effects of Systane® Balance on noninvasive tear film break-up time in patients with lipid-deficient dry eye. *Clin Ophthalmol* 2014;8:2365–2372.
- [425] Kaercher T, Thelen U, Brief G, Morgan-Warren RJ, Leaback R. A prospective, multicenter, noninterventional study of Optive Plus® in the treatment of patients with dry eye: the prolipid study. *Clin Ophthalmol* 2014;8:1147–1155.
- [426] Guthrie SE, Jones L, Blackie CA, Korb DR. A Comparative Study Between an Oil-in-Water Emulsion and Nonlipid Eye Drops Used for Rewetting Contact Lenses. *Eye Contact Lens* 2015;41(6):373–377.
- [427] Ousler 3rd G, Devries DK, Karpecki PM, Ciolino JB. An evaluation of Retaine™ ophthalmic emulsion in the management of tear film stability and ocular surface staining in patients diagnosed with dry eye. *Clin Ophthalmol* 2015;9:235–243.
- [428] Gan L, Wang J, Jiang M, Bartlett H, Ouyang D, Eperjesi F, et al. Recent advances in topical ophthalmic drug delivery with lipid-based nanocarriers. *Drug Discov Today* 2013;18(5–6):290–297.
- [429] Sim HS, Petznick A, Barbier S, Tan JH, Acharya UR, Yeo S, et al. A Randomized, Controlled Treatment Trial of Eyelid-Warming Therapies in Meibomian Gland Dysfunction. *Ophthalmol Ther* 2014;3(1–2):37–48.
- [430] Villani Edoardo, Garoli Elena, Canton Veronica, Pichi Francesco, Nucci Paolo, Ratiglia Roberto. Evaluation of a novel eyelid-warming device in meibomian gland dysfunction unresponsive to traditional warm compress treatment: an in vivo confocal study. *Int Ophthalmol* 2015;35(3):319–323.
- [431] Lacroix Z, Léger S, Bitton E. Ex vivo heat retention of different eyelid warming masks. *Cont Lens Anter Eye* 2015;38(3):152–156.
- [432] Bitton E, Lacroix Z, Léger S. In-vivo heat retention comparison of eyelid warming masks. *Cont Lens Anter Eye* 2016;39(4):311–315.
- [433] Murakami DK, Blackie CA, Korb DR. All Warm Compresses Are Not Equally Efficacious. *Optom Vis Sci* 2015;92(9):e327–e333.
- [434] Bron AJ, Tiffany JM. The contribution of meibomian disease to dry eye. *Ocul Surf* 2004;2(2):149–165.
- [435] Nichols KK, Ham BM, Nichols JJ, Ziegler C, Green-Church KB. Identification of fatty acids and fatty acid amides in human meibomian gland secretions. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(1):34–39.
- [436] Olson MC, Korb DR, Greiner JV. Increase in tear film lipid layer thickness following treatment with warm compresses in patients with meibomian gland dysfunction. *Eye Contact Lens* 2003;29(2):96–99.
- [437] Blackie CA, Korb DR, Knop E, Bedi R, Knop N, Holland EJ. Nonobvious obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2010;29(12):1333–1345.
- [438] Goto E, Endo K, Suzuki A, Fujikura Y, Tsubota K. Improvement of tear stability following warm compression in patients with meibomian gland dysfunction. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt B):1149–1152.
- [439] Tiffany JM. The lipid secretion of the meibomian glands. *Adv Lipid Res* 1987;22:1–62.
- [440] Ong BL, Larke JR. Meibomian gland dysfunction: some clinical, biochemical and physical observations. *Ophthalmic Physiol Opt* 1990;10(2):144–148.
- [441] Korb DR, Blackie CA. Meibomian gland diagnostic expressibility: correlation with dry eye symptoms and gland location. *Cornea* 2008;27(10):1142–1147.
- [442] Arita R, Morishige N, Shirakawa R, Sato Y, Amano S. Effects of Eyelid Warming Devices on Tear Film Parameters in Normal Subjects and Patients with Meibomian Gland Dysfunction. *Ocul Surf* 2015;13(4):321–330.
- [443] Blackie CA, Solomon JD, Greiner JV, Holmes M, Korb DR. Inner eyelid surface temperature as a function of warm compress methodology. *Optom Vis Sci* 2008;85(8):675–683.
- [444] Chang CM, Chu HT, Wei YH, Chen FP, Wang S, Wu PC, et al. The Core Pattern Analysis on Chinese Herbal Medicine for Sjögren's syndrome: A Nationwide Population-Based Study. *Sci Rep* 2015;5:9541.
- [445] Despa F, Orgill DP, Neuwalder J, Lee RC. The relative thermal stability of tissue macromolecules and cellular structure in burn injury. *Burns* 2005;31(5):568–577.
- [446] Moritz AR, Henriques FC. Studies of Thermal Injury: II. The Relative Importance of Time and Surface Temperature in the Causation of Cutaneous Burns. *Am J Pathol* 1947;23(5):695–720.
- [447] Plaghki L, Decruynaere C, Van Dooren P, Le Bars D. The fine tuning of pain thresholds: a sophisticated double alarm system. *PLoS One* 2010;5:e10269.
- [448] Blackie CA, McMonnies CW, Korb DR. Warm compresses and the risks of elevated corneal temperature with massage. *Cornea* 2013;32(7):e146–e149.
- [449] Solomon JD, Case CL, Greiner JV, Blackie CA, Herman JP, Korb DR. Warm compress induced visual degradation and Fischer-Schweitzer polygonal reflex. *Optom Vis Sci* 2007;84(7):580–587.
- [450] McMonnies CW, Korb DR, Blackie CA. The role of heat in rubbing and massage-related corneal deformation. *Cont Lens Anter Eye* 2012;35(4):148–154.
- [451] Man Lam S, Tong L, Duan X, Acharya UR, Tan JH, Petznick A, Wenk MR, Shui G, et al. *J Lipid Res* 2014;55(9):1959–1969.
- [452] Pearce EI, Archer CV, McWilliams MA, Tomlinson A, Fuller JR. Effects of novel eye warming goggles on the tear film. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:5601.
- [453] Pult H, Riede-Pult BH, Purslow C. A comparison of an eyelid-warming device to traditional compress therapy. *Optom Vis Sci* 2012;89(7):E1035–E1041.
- [454] Doan S, Chiambaretta F, Baudouin C, ESPOIR study group. Evaluation of an eyelid warming device (Blephasteam) for the management of ocular surface diseases in France: the ESPOIR study. *J Fr Ophthalmol* 2014;37(10):763–772.
- [455] Wang MT, Gokul A, Craig JP. Temperature profiles of patient-applied eyelid warming therapies. *Cont Lens Anter Eye* 2015;38(6):430–434.
- [456] Bilkhu PS, Naroo SA, Wolffsohn JS. Randomised masked clinical trial of the MGD Rx EyeBag for the treatment of meibomian gland dysfunction-related evaporative dry eye. *Br J Ophthalmol* 2014;98(12):1707–1711.
- [457] Wang MT, Jaitley Z, Lord SM, Craig JP. Comparison of Self-applied Heat Therapy for Meibomian Gland Dysfunction. *Optom Vis Sci* 2015;92(9):e321–e326.
- [458] Goto E, Monden Y, Takano Y, Mori A, Shimmura S, Shimazaki J, et al. Treatment of non-inflamed obstructive meibomian gland dysfunction by an infrared warm compression device. *Br J Ophthalmol* 2002;86(12):1403–1407.
- [459] Lane SS, DuBiner HB, Epstein RJ, Ernest PH, Greiner JV, Hardten DR, et al. A new system, the LipiFlow, for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2012;31(4):396–404.
- [460] Hom MM, Silverman MW. Displacement technique and meibomian gland expression. *J Am Optom Assoc* 1987;58(3):223–226.
- [461] Korb DR, Greiner JV. Increase in tear film lipid layer thickness following treatment of meibomian gland dysfunction. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:293–298.
- [462] McCulley JP, Sciallis GF. Meibomian keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1977;84(6):788–793.
- [463] Korb DR, Henriquez AS. Meibomian gland dysfunction and contact lens intolerance. *J Am Optom Assoc* 1980;51(3):243–251.
- [464] Korb DR, Blackie CA. Meibomian gland therapeutic expression: quantifying the applied pressure and the limitation of resulting pain. *Eye Contact Lens* 2011;37(5):298–301.
- [465] Blackie CA, Carlson AN, Korb DR. Treatment for meibomian gland dysfunction and dry eye symptoms with a single-dose vectored thermal pulsation: a review. *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26(4):306–313.
- [466] Finis D, König C, Hayajneh J, Borrelli M, Schrader S, Geerling G. Six-month effects of a thermodynamic treatment for MGD and implications of meibomian gland atrophy. *Cornea* 2014;33(12):1265–1270.
- [467] Blackie CA, Coleman CA, Holland EJ. The sustained effect (12 months) of a single-dose vectored thermal pulsation procedure for meibomian gland dysfunction and evaporative dry eye. *Clin Ophthalmol* 2016;10:1385–1396.
- [468] Greiner JV. Long-Term (3 Year) Effects of a Single Thermal Pulsation System Treatment on Meibomian Gland Function and Dry Eye Symptoms. *Eye Contact Lens* 2016;42(2):99–107.
- [469] Goldberg DJ. Current trends in intense pulsed light. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012;5(6):45–53.
- [470] Craig JP, Chen YH, Turnbull PR. Prospective trial of intense pulsed light for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(3):1965–1970.
- [471] Vegunta S, Patel D, Shen JF. Combination Therapy of Intense Pulsed Light Therapy and Meibomian Gland Expression (IPL/MGX) Can Improve Dry Eye Symptoms and Meibomian Gland Function in Patients With Refractory Dry Eye: A Retrospective Analysis. *Cornea* 2015;35(3):318–322.
- [472] Gupta PK, Vora GK, Matossian C, Kim M, Stinnett S. Outcomes of intense pulsed light therapy for treatment of evaporative dry eye disease. *Can J Ophthalmol* 2016;51(4):249–253.
- [473] Maskin SL. Intraductal meibomian gland probing relieves symptoms of obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2010;29(10):1145–1152.
- [474] Fermon S, Hindi Zaga I, Alvarez Melloni D. Intraductal meibomian gland probing for the treatment of blepharitis. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2015;90(2):76–80.
- [475] Nakayama N, Kawashima M, Kaido M, Arita R, Tsubota K. Analysis of Meibum Before and After Intraductal Meibomian Gland Probing in Eyes With Obstructive Meibomian Gland Dysfunction. *Cornea* 2015;34(10):1206–1208.
- [476] Wladis EJ. Intraductal meibomian gland probing in the management of ocular rosacea. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg* 2012 Nov-Dec;28(6):416–418.
- [477] Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):1938–1978.
- [478] Korb DR, Blackie CA. Debridement-scaling: a new procedure that increases Meibomian gland function and reduces dry eye symptoms. *Cornea* 2013;32(12):1554–1557.
- [479] Ngo W, Caffery B, Srinivasan S, Jones LW. Effect of Lid Debridement-Scaling in Sjögren Syndrome Dry Eye. *Optom Vis Sci* 2015;92(9):e316–e320.

- [480] McMonnies CW. Incomplete blinking: exposure keratopathy, lid wiper epitheliopathy, dry eye, refractive surgery, and dry contact lenses. *Cont Lens Anter Eye* 2007;30(1):37–51.
- [481] Pereira MV, Glória AL. *Semin Ophthalmol* 2010;25(3):72–78.
- [482] Zeev MS, Miller DD, Latkany R. Diagnosis of dry eye disease and emerging technologies. *Clin Ophthalmol* 2014;8:581–590.
- [483] Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II Pathophysiology report. *Ocul Surf* 2017;15:438–510.
- [484] Katz J, Kaufman HE. Corneal exposure during sleep (nocturnal lagophthalmos). *Arch Ophthalmol* 1977;95(3):449–453.
- [485] Sohrab M, Abugo U, Grant M, Merbs S. Management of the eye in facial paralysis. *Facial Plast Surg* 2015;31(2):140–144.
- [486] Vásquez LM, Medel R. Lagophthalmos after facial palsy: current therapeutic options. *Ophthalmic Res* 2014;52(4):165–169.
- [487] Latkany RL, Lock B, Speaker M. Nocturnal lagophthalmos: an overview and classification. *Ocul Surf* 2006;4(1):44–53.
- [488] So HM, Lee CC, Leung AK, Lim JM, Chan CS, Yan WW. Comparing the effectiveness of polyethylene covers (Gladwrap) with lanolin (Duratears) eye ointment to prevent corneal abrasions in critically ill patients: a randomized controlled study. *Int J Nurs Stud* 2008;45(11):1565–1571.
- [489] Koroloff N, Boots R, Lipman J, Thomas P, Rickard C, Coyer F. A randomized controlled study of the efficacy of hypromellose and Lacri-Lube combination versus polyethylene/Cling wrap to prevent corneal epithelial breakdown in the semiconscious intensive care patient. *Intensive Care Med* 2004;30(6):1122–1126.
- [490] Kartush JM, Linstrom CJ, McCann PM, Graham MD. Early gold weight eyelid implantation for facial paralysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;103(6):1016–1023.
- [491] Linder T, Linstrom C, Robert Y. Rehabilitation of the eye in patients with facial paralyses: indications and results of gold weight implantation. *Klin Monbl Augenheilkd* 1997;210:293–295.
- [492] Lucena A, Akaishi PM, Rodrigues Mde L, Cruz AA. Upper eyelid entropion and dry eye in cicatricial trachoma without trichiasis. *Arq Bras Oftalmol* 2012 Nov-Dec;75(6):420–422.
- [493] Geerling G, Borrelli M. Adnexal surgery for severe ocular surface disease. *Semin Ophthalmol* 2005 Apr-Jun;20(2):101–112.
- [494] Hintschich C. Correction of entropion and ectropion. *Dev Ophthalmol* 2008;41:85–102.
- [495] Ross AH, Cannon PS, Selva D, Malhotra R. Management of upper eyelid cicatricial entropion. *Clin Exp Ophthalmol* 2011;39(6):526–536.
- [496] Al-Amry MA. Ocular manifestation of Ichthyosis. *Saudi J Ophthalmol* 2016 Jan-Mar;30(1):39–43.
- [497] Damasceno RW, Avgitidou G, Belfort Jr. R, Dantas PE, Holbach LM, Heindl LM. Eyelid aging: pathophysiology and clinical management. *Arq Bras Oftalmol* 2015 Sep-Oct;78(5):328–331.
- [498] Monga P, Gupta VP, Dhaliwal U. Clinical evaluation of changes in cornea and tear film after surgery for trichomatous upper lid entropion. *Eye (Lond)* 2008;22(7):912–917.
- [499] Cosar CB, Cohen EJ, Rapuano CJ, Maus M, Penne RP, Flanagan JC, et al. Tarsorrhaphy: clinical experience from a cornea practice. *Cornea* 2001;20(8):787–791.
- [500] Papas EB, Ciolino JB, Jacobs D, Miller WL, Miller WS, Pult H, et al. The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: report of the management and therapy subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(11):TFOS183–TFOS203.
- [501] Koh S, Maeda N, Soma T, Hori Y, Tsujikawa M, Watanabe H, et al. Development of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Keratitis in a Dry Eye Patient With a Therapeutic Contact Lens. *Eye Contact Lens Sci Clin Pract* 2012;38(3):200–202.
- [502] Henry CR, Flynn Jr. HW, Miller D, Forster RK, Alfonso EC. Infectious keratitis progressing to endophthalmitis: a 15-year study of microbiology, associated factors, and clinical outcomes. *Ophthalmology* 2012;119(12):2443–2449.
- [503] Stapleton F, Keay L, Edwards K, Naduvilath T, Dart JK, Brian G, et al. The incidence of contact lens-related microbial keratitis in Australia. *Ophthalmology* 2008;115(10):1655–1662.
- [504] Dart JK, Radford CF, Minassian D, Verma S, Stapleton F. *Ophthalmology* 2008;115(10):1647–1654. 1654e1-3.
- [505] Schein OD, Glynn RJ, Poggio EC, Seddon JM, Kenyon KR. The relative risk of ulcerative keratitis among users of daily-wear and extended-wear soft contact lenses. A case-control study. *Microbial Keratitis Study Group. N Engl J Med* 1989;321(12):773–778.
- [506] Stapleton F, Dart JK, Minassian D. Risk factors with contact lens related suppurative keratitis. *CLAO J* 1993;19(4):204–210.
- [507] Foulks GN, Harvey T, Raj CV. Therapeutic contact lenses: the role of high-Dk lenses. *Ophthalmol Clin North Am* 2003;16(3):455–461.
- [508] Ahad MA, Anandan M, Tah V, Dhingra S, Leyland M. Randomized Controlled Study of Ocular Lubrication Versus Bandage Contact Lens in the Primary Treatment of Recurrent Corneal Erosion Syndrome. *Cornea* 2013;32(10):1311–1314.
- [509] Wipperman JL, Dorsch JN. Evaluation and management of corneal abrasions. *Am Fam Physician* 2013;87(2):114–120.
- [510] Siu GD, Young AL, Jhanji V. Alternatives to corneal transplantation for the management of bullous keratopathy. *Curr Opin Ophthalmol* 2014;25(4):347–352.
- [511] Grentzelos MA, Plainis S, Astyrakakis NI, Diakonis VF, Kymionis GD, Kallinikos P, et al. Efficacy of 2 types of silicone hydrogel bandage contact lenses after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2009;35(12):2103–2108.
- [512] Chen D, Lian Y, Li J, Ma Y, Shen M, Lu F. Monitor corneal epithelial healing under bandage contact lens using ultrahigh-resolution optical coherence tomography after pterygium surgery. *Eye Contact Lens* 2014;40(3):175–180.
- [513] Daglioglu MC, Coskun M, Ilhan N, Tuzcu EA, Ilhan O, Keskin U, et al. The effects of soft contact lens use on cornea and patient's recovery after autograft pterygium surgery. *Cont Lens Anter Eye* 2014;37(3):175–177.
- [514] Mohammadpour M, Amouzegar A, Hashemi H, Jabbarvand M, Kordbacheh H, Rahimi F, et al. Comparison of Lotrafilcon B and Balafilcon A silicone hydrogel bandage contact lenses in reducing pain and discomfort after photorefractive keratectomy: A contralateral eye study. *Cont Lens Anter Eye* 2015;38(3):211–214.
- [515] Russo PA, Bouchard CS, Galasso JM. Extended-wear silicone hydrogel soft contact lenses in the management of moderate to severe dry eye signs and symptoms secondary to graft-versus-host disease. *Eye Contact Lens* 2007;33(3):144–147.
- [516] Goyal S, Hamrah P. Understanding Neuropathic Corneal Pain—Gaps and Current Therapeutic Approaches. *Semin Ophthalmol* 2016;31:59–70.
- [517] Galor A, Levitt RC, Felix ER, Martin ER, Sarantopoulos CD. Neuropathic ocular pain: an important yet undervalued feature of dry eye. *Eye (Lond)* 2015;29(3):301–312.
- [518] Smiddy WE, Hamburg TR, Kracher GP, Gottsch JD, Stark WJ. Therapeutic contact lenses. *Ophthalmology* 1990;97(3):291–295.
- [519] Lim L, Tan DT, Chan WK. Therapeutic use of Bausch & Lomb PureVision contact lenses. *CLAO J* 2001;27(4):179–185.
- [520] Jacobs DS, Rosenthal P. Boston scleral lens prosthetic device for treatment of severe dry eye in chronic graft-versus-host disease. *Cornea* 2007;26(10):1195–1199.
- [521] Schornack MM, Baratz KH, Patel SV, Maguire LJ. Scleral lenses in the management of chronic graft versus host disease. *Eye Contact Lens* 2008;34(6):302–305.
- [522] Takahide K, Parker PM, Wu M, Hwang WY, Carpenter PA, Moravec C, et al. Use of fluid-ventilated, gas-permeable scleral lens for management of severe keratoconjunctivitis sicca secondary to chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transpl* 2007;13(9):1016–1021.
- [523] Tougeron-Brousseau B, Delcampe A, Gueudry J, Vera L, Doan S, Hoang-Xuan T, et al. Vision-Related Function After Scleral Lens Fitting in Ocular Complications of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Am J Ophthalmol* 2009;148(6):852–859.
- [524] Schein OD, Rosenthal P, Ducharme C. A gas-permeable scleral contact lens for visual rehabilitation. *Am J Ophthalmol* 1990;109(3):318–322.
- [525] Kok JH, Visser R. Treatment of ocular surface disorders and dry eyes with high gas-permeable scleral lenses. *Cornea* 1992;11(6):518–522.
- [526] Tan DT, Pullum KW, Buckley RJ. Medical applications of scleral contact lenses: I. A retrospective analysis of 343 cases. *Cornea* 1995;14(2):121–129.
- [527] Weyns M, Koppen C, Tassignon MJ. Scleral contact lenses as an alternative to tarsorrhaphy for the long-term management of combined exposure and neurotrophic keratopathy. *Cornea* 2013;32(3):359–361.
- [528] Jacobs DS. Update on scleral lenses. *Curr Opin Ophthalmol* 2008;19(4):298–301.
- [529] Schornack MM. Scleral lenses: a literature review. *Eye Contact Lens* 2015;41(1):3–11.
- [530] van der Worp E, Bormman D, Ferreira DL, Faria-Ribeiro M, Garcia-Porta N, González-Meijome JM. Modern scleral contact lenses: A review. *Cont Lens Anter Eye* 2014;37(4):240–250.
- [531] Heur M, Bach D, Theophanous C, Chiu GB. Prosthetic Replacement of the Ocular Surface Ecosystem Scleral Lens Therapy for Patients With Ocular Symptoms of Chronic Stevens-Johnson Syndrome. *Am J Ophthalmol* 2014;158(1):49–54.
- [532] Papakostas TD, Le HG, Chodosh J, Jacobs DS. Prosthetic Replacement of the Ocular Surface Ecosystem as Treatment for Ocular Surface Disease in Patients with a History of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *Ophthalmology* 2015;122(2):248–253.
- [533] Bavinger JC, DeLoss K, Mian SI. Scleral lens use in dry eye syndrome. *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26(4):319–324.
- [534] Sonsino J, Mathe DS. Central vault in dry eye patients successfully wearing scleral lens. *Optom Vis Sci* 2013;90. e248–51; discussion 1030.
- [535] Fernandes M, Sharma S. Polymicrobial and microsporidial keratitis in a patient using Boston scleral contact lens for Sjogren's syndrome and ocular cicatricial pemphigoid. *Contact Lens Anter Eye* 2013;36(2):95–97.
- [536] Alipour F, Kheirkhah A, Jabbarvand Behrouz M. Use of mini scleral contact lenses in moderate to severe dry eye. *Cont Lens Anter Eye* 2012;35(6):272–276.
- [537] Grey F, Carley F, Biswas S, Tromans C. Scleral contact lens management of bilateral exposure and neurotrophic keratopathy. *Cont Lens Anter Eye* 2012;35(6):288–291.
- [538] Wang Y, Kornberg DL, St Clair RM, Lee M, Muhic I, Ciralsky JB, et al. Corneal nerve structure and function after long-term wear of fluid-filled scleral lens. *Cornea* 2015;34(4):427–432.
- [539] Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, Brock JA, Begley CG, Bereiter DA, et al. TFOS DEWS II Pain and Sensation report. *Ocul Surf* 2017;15:404–437.

- [540] Coronel MF, Labombarda F, González SL. Neuroactive steroids, nociception and neuropathic pain: A flashback to go forward. *Steroids* 2016;110:77–87.
- [541] De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, Farley W, Li DQ, Stern ME, et al. Apical corneal barrier disruption in experimental murine dry eye is abrogated by methylprednisolone and doxycycline. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(7):2847–2856.
- [542] De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, Farley WJ, Li DQ, Stern ME, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp Eye Res* 2006;83(3):526–535.
- [543] Lekhanont K, Leyngold IM, Suwan-Apichon O, Rangsin R, Chuck RS. Comparison of topical dry eye medications for the treatment of keratoconjunctivitis sicca in a botulinum toxin B-induced mouse model. *Cornea* 2007;26(1):84–89.
- [544] Okanobo A, Chauhan SK, Dastjerdi MH, Kodati S, Dana R. Efficacy of topical blockade of interleukin-1 in experimental dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2012;154(1):63–71.
- [545] Shafiee A, Bucolo C, Budzynski E, Ward KW, López FJ. In vivo ocular efficacy profile of mapracorat, a novel selective glucocorticoid receptor agonist, in rabbit models of ocular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(3):1422–1430.
- [546] Ji YW, Seo Y, Choi W, Yeo A, Noh H, Kim EK, et al. Dry eye-induced CCR7+CD11b+ cell lymph node homing is induced by COX-2 activities. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(10):6829–6838.
- [547] Marsh P, Pflugfelder SC. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren syndrome. *Ophthalmology* 1999;106(4):811–816.
- [548] Sainz De La Maza Serra M, Simon Castellvi C, Kabbani O. Nonpreserved topical steroids and lacrimal punctal occlusion for severe keratoconjunctivitis sicca. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2000;75:751–756.
- [549] Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED, Kaufman HE. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol* 2003;136(4):593–602.
- [550] Pflugfelder SC, Maskin SL, Anderson B, Chodosh J, Holland EJ, De Paiva CS, et al. A randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter comparison of loteprednol etabonate ophthalmic suspension, 0.5%, and placebo for treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with delayed tear clearance. *Am J Ophthalmol* 2004;138:444–457.
- [551] Lee HK, Ryu IH, Seo KY, Hong S, Kim HC, Kim EK. Topical 0.1% prednisolone lowers nerve growth factor expression in keratoconjunctivitis sicca patients. *Ophthalmology* 2006;113:198–205.
- [552] Yang CQ, Sun W, Gu YS. A clinical study of the efficacy of topical corticosteroids on dry eye. *J Zhejiang Univ Sci B* 2006;7(8):675–678.
- [553] Jonisch J, Steiner A, Udell IJ. Preservative-free low-dose dexamethasone for the treatment of chronic ocular surface disease refractory to standard therapy. *Cornea* 2010;29(7):723–726.
- [554] Sheppard JD, Donnenfeld ED, Holland EJ, Slonim CB, Solomon R, Solomon R, et al. Effect of loteprednol etabonate 0.5% on initiation of dry eye treatment with topical cyclosporine 0.05%. *Eye Contact Lens* 2014;40(5):289–296.
- [555] Kheirkhah A, Dohlman TH, Amparo F, Arnoldner MA, Jamali A, Hamrah P, et al. Effects of corneal nerve density on the response to treatment in dry eye disease. *Ophthalmology* 2015;122(4):662–668.
- [556] Lin T, Gong L. Topical fluorometholone treatment for ocular dryness in patients with Sjogren syndrome: a randomized clinical trial in China. *Med Baltim* 2015;94:e551.
- [557] Pinto-Fraga José, López-Miguel Alberto, González-García María J, Fernández Itziar, López-de-la-Rosa Alberto, Enríquez-de-Salamanca Amalia, et al. Topical Fluorometholone Protects the Ocular Surface of Dry Eye Patients from Desiccating Stress. *Ophthalmology* 2016;123(1):141–153.
- [558] Villani E, Garoli E, Termine V, Pichi F, Ratiglia R, Nucci P. Corneal Confocal Microscopy in Dry Eye Treated with Corticosteroids. *Optom Vis Sci* 2015;92(9):e290–e295.
- [559] Hong S, Kim T, Chung SH, Kim EK, Seo KY. Recurrence after topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren's syndrome. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007;23(1):78–82.
- [560] McGhee CN, Dean S, Danesh-Meyer H. Locally administered ocular corticosteroids: benefits and risks. *Drug Saf* 2002;25(1):33–55.
- [561] LeHoang P. The gold standard of noninfectious uveitis: corticosteroids. *Dev Ophthalmol* 2012;51:7–28.
- [562] Mataftsi A, Narang A, Moore W, Nischal KK. Do reducing regimens of fluorometholone for paediatric ocular surface disease cause glaucoma? *Br J Ophthalmol* 2011;95(11):1531–1533.
- [563] Bilgihan K, Gürelik K, Akata F, Hasanreisoglu B. Fluorometholone-induced cataract after photorefractive keratectomy. *Ophthalmologica* 1997;211(6):394–396.
- [564] Sheppard JD, Comstock TL, Cavet ME. Impact of the Topical Ophthalmic Corticosteroid Loteprednol Etabonate on Intraocular Pressure. *Adv Ther* 2016;33(4):532–552.
- [565] Byun YJ, Kim TI, Kwon SM, Seo KY, Kim SW, Kim EK, et al. Efficacy of combined 0.05% cyclosporine and 1% methylprednisolone treatment for chronic dry eye. *Cornea* 2012;31(5):509–513.
- [566] Chen W, Li Z, Hu J, Zhang Z, Chen L, Chen Y, et al. Corneal alternations induced by topical application of benzalkonium chloride in rabbit. *PLoS One* 2011;6:e26103.
- [567] Kim YH, Jung JC, Jung SY, Yu S, Lee KW, Park YJ. Comparison of the Efficacy of Fluorometholone With and Without Benzalkonium Chloride in Ocular Surface Disease. *Cornea* 2016;35(2):234–242.
- [568] Barbarino JM, Staats CE, Venkataraman R, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: cyclosporine and tacrolimus pathways. *Pharmacogenet Genomics* 2013;23(10):563–585.
- [569] Donnenfeld E, Pflugfelder SC. Topical ophthalmic cyclosporine: pharmacology and clinical uses. *Surv Ophthalmol* 2009 May-Jun;54(3):321–338.
- [570] Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology* 2000;47(2–3):119–125.
- [571] Haddad EM, McAlister VC, Renouf E, Malthaner R, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD005161.
- [572] Gorantla VS, Barker JH, Jones Jr. JW, Prabhune K, Maldonado C, Granger DK. Immunosuppressive agents in transplantation: mechanisms of action and current anti-rejection strategies. *Microsurgery* 2000;20(8):420–429.
- [573] Kumar NS, Khosla R, Makharia GK. Cyclosporine in steroid refractory acute severe colitis. *Trop Gastroenterol* 2014;35(Suppl 1):S21–S28.
- [574] Gremese E, Ferraccioli GF. Benefit/risk of cyclosporine in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004 Sep-Oct;22(5 Suppl 35):S101–S107.
- [575] Utine CA, Stern M, Akpek EK. Clinical review: topical ophthalmic use of cyclosporin A. *Ocul Immunol Inflamm* 2010;18(5):352–361.
- [576] Keklikci U, Dursun B, Cingu AK. Topical cyclosporine a 0.05% eyedrops in the treatment of vernal keratoconjunctivitis - randomized placebo-controlled trial. *Adv Clin Exp Med* 2014;23:455–461.
- [577] Gonzalez-Lopez JJ, Lopez-Alcalde J, Morcillo Laiz R, Fernandez Buenaga R, Rebollada Fernandez G. Topical cyclosporine for atopic keratoconjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD009078.
- [578] Kim BY, Riaz KM, Bakhtiari P, Chan CC, Welder JD, Holland EJ, et al. Medically reversible limbal stem cell disease: clinical features and management strategies. *Ophthalmology* 2014;121(10):2053–2058.
- [579] Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, Smith JA, Gipson IK. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. *Arch Ophthalmol* 2000;118(11):1489–1496.
- [580] Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, Goldschild M, Goguel A, Baudouin C. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(1):90–95.
- [581] Gao J, Sana R, Calder V, Calonge M, Lee W, Wheeler LA, et al. Mitochondrial permeability transition pore in inflammatory apoptosis of human conjunctival epithelial cells and T cells: effect of cyclosporin A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:4717–4733.
- [582] Tsubota K, Fujita H, Tadano K, Takeuchi T, Murakami T, Saito I, et al. Improvement of lacrimal function by topical application of CyA in murine models of Sjögren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(1):101–110.
- [583] Brignole F, Pisella PJ, Goldschild M, De Saint Jean M, Goguel A, Baudouin C. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(6):1356–1363.
- [584] Strong B, Farley W, Stern ME, Pflugfelder SC. Topical cyclosporine inhibits conjunctival epithelial apoptosis in experimental murine keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 2005;24(1):80–85.
- [585] Gao J, Gelber-Schwab TA, Addeo JV, Stern ME. Apoptosis in the lacrimal gland and conjunctiva of dry eye dogs. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:453–460.
- [586] Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *CsA Phase 3 Study Group. Ophthalmology* 2000;107(4):631–639.
- [587] Pflugfelder SC, De Paiva CS, Villarreal AL, Stern ME. Effects of sequential artificial tear and cyclosporine emulsion therapy on conjunctival goblet cell density and transforming growth factor-beta2 production. *Cornea* 2008;27(1):64–69.
- [588] Baiza-Durán L, Medrano-Palafox J, Hernández-Quintela E, Lozano-Alcazar J, Alaniz-de la O JF. A comparative clinical trial of the efficacy of two different aqueous solutions of cyclosporine for the treatment of moderate-to-severe dry eye syndrome. *Br J Ophthalmol* 2010;94(10):1312–1315.
- [589] Chen M, Gong L, Sun X, Xie H, Zhang Y, Zou L, et al. A comparison of cyclosporine 0.05% ophthalmic emulsion versus vehicle in Chinese patients with moderate to severe dry eye disease: an eight-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group trial. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010;26:361–366.
- [590] Su MY, Perry HD, Barsam A, Perry AR, Donnenfeld ED, Wittmann JR, et al. The effect of decreasing the dosage of cyclosporine A 0.05% on dry eye disease after 1 year of twice-daily therapy. *Cornea* 2011;30(10):1098–1104.
- [591] Deveci H, Kobak S. The efficacy of topical 0.05 % cyclosporine A in patients with dry eye disease associated with Sjogren's syndrome. *Int Ophthalmol* 2014;34:1043–1048.
- [592] Salib GM, McDonald MB, Smolek M. Safety and efficacy of cyclosporine 0.05% drops versus unpreserved artificial tears in dry-eye patients having laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:772–778.
- [593] Perry HD, Solomon R, Donnenfeld ED, Perry AR, Wittmann JR, Greenman HE, et al. Evaluation of topical cyclosporine for the treatment of dry eye disease. *Arch Ophthalmol* 2008;126(8):1046–1050.
- [594] Alves M, Fonseca EC, Alves MF, Malki LT, Arruda GV, Reinach PS, et al. Dry eye disease treatment: a systematic review of published trials and a critical appraisal of therapeutic strategies. *Ocul Surf* 2013;11(3):181–192.
- [595] Sacchetti M, Mantelli F, Lambiase A, Mastropasqua A, Merlo D, Bonini S. Systematic review of randomised clinical trials on topical cyclosporin A for the treatment of dry eye disease. *Br J Ophthalmol* 2014;98(8):1016–1022.

- [596] Zhou XQ, Wei RL. Topical cyclosporine A in the treatment of dry eye: a systematic review and meta-analysis. *Cornea* 2014;33(7):760–767.
- [597] Wan KH, Chen LJ, Young AL. Efficacy and Safety of Topical 0.05% Cyclosporine Eye Drops in the Treatment of Dry Eye Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ocul Surf* 2015;13(3):213–225.
- [598] Brown MM, Brown GC, Brown HC, Peet J, Roth Z. Value-based medicine, comparative effectiveness, and cost-effectiveness analysis of topical cyclosporine for the treatment of dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2009;127(2):146–152.
- [599] Perry HD, Doshi-Carnevale S, Donnenfeld ED, Solomon R, Biser SA, Bloom AH. Efficacy of commercially available topical cyclosporine A 0.05% in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2006;25(2):171–175.
- [600] Rubin M, Rao SN. Efficacy of topical cyclosporin 0.05% in the treatment of posterior blepharitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006;22(1):47–53.
- [601] Schechter BA, Katz RS, Friedman LS. Efficacy of topical cyclosporine for the treatment of ocular rosacea. *Adv Ther* 2009;26(6):651–659.
- [602] Prabhasawat P, Tesavibul N, Karnchanachetane C, Kasemsom S. Efficacy of cyclosporine 0.05% eye drops in Stevens Johnson syndrome with chronic dry eye. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29(3):372–377.
- [603] Wilson SE, Perry HD. Long-term resolution of chronic dry eye symptoms and signs after topical cyclosporine treatment. *Ophthalmology* 2007;114(1):76–79.
- [604] Leonardi A, Van Setten G, Amrane M, Ismail D, Garrigue JS, Figueiredo FC, et al. Efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease: a multicenter randomized trial. *Eur J Ophthalmol* 2016;26(4):287–296.
- [605] Takeuchi H, Okuyama K, Konno O, Jojima Y, Akashi I, Nakamura Y, et al. Optimal dose and target trough level in cyclosporine and tacrolimus conversion in renal transplantation as evaluated by lymphocyte drug sensitivity and pharmacokinetic parameters. *Transplant Proc* 2005;37(4):1745–1747.
- [606] Sanz-Marco E, Udaondo P, García-Delpech S, Vazquez A, Diaz-Llopis M. Treatment of refractory dry eye associated with graft versus host disease with 0.03% tacrolimus eyedrops. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29(8):776–783.
- [607] Moscovici BK, Holzchuh R, Sakasagawa-Naves FE, Hoshino-Ruiz DR, Albers MB, Santo RM, et al. Treatment of Sjögren's syndrome dry eye using 0.03% tacrolimus eye drop: Prospective double-blind randomized study. *Cont Lens Anter Eye* 2015;38(5):373–378.
- [608] Liu X, Wang S, Kao AA, Long Q. The effect of topical pranoprofen 0.1% on the clinical evaluation and conjunctival HLA-DR expression in dry eyes. *Cornea* 2012;31(11):1235–1239.
- [609] Rolando M, Barabino S, Alongi S, Calabria G. Topical non-preserved diclofenac therapy for keratoconjunctivitis sicca. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt B):1237–1240.
- [610] Aragona P, Stilo A, Ferreri F, Mobrini M. Effects of the topical treatment with NSAIDs on corneal sensitivity and ocular surface of Sjögren's syndrome patients. *Eye (Lond)* 2005;19(5):535–539.
- [611] Schechter BA. Ketorolac during the induction phase of cyclosporin-A therapy. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006;22(2):150–154.
- [612] Sawazaki R, Ishihara T, Usui S, Hayashi E, Tahara K, Hoshino T, et al. Diclofenac protects cultured human corneal epithelial cells against hyperosmolarity and ameliorates corneal surface damage in a rat model of dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:2547–2556.
- [613] Avisar R, Robinson A, Appel I, Yassur Y, Weinberger D. Diclofenac sodium, 0.1% (Voltaren Ophtha), versus sodium chloride, 5%, in the treatment of filamentary keratitis. *Cornea* 2000;19(2):145–147.
- [614] Isawi H, Dhaliwal DK. Corneal melting and perforation in Stevens Johnson syndrome following topical bromfenac use. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(9):1644–1646.
- [615] Singer DD, Kennedy J, Wittmann JR. Topical NSAIDs effect on corneal sensitivity. *Cornea* 2015;34(5):541–543.
- [616] Aragona P, Di Pietro R. Is it safe to use topical NSAIDs for corneal sensitivity in Sjögren's syndrome patients? *Expert Opin Drug Saf* 2007;6(1):33–43.
- [617] Swann DA, Sotman S, Dixon M, Brooks C. The isolation and partial characterization of the major glycoprotein (LGP-I) from the articular lubricating fraction from bovine synovial fluid. *Biochem J* 1977;161(3):473–485.
- [618] Schmidt TA, Sullivan DA, Knop E, Richards SM, Knop N, Liu S, et al. Transcription, translation, and function of lubricin, a boundary lubricant, at the ocular surface. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(6):766–776.
- [619] Schmidt TA, Gastelum NS, Nguyen QT, Schumacher BL, Sah RL. Boundary lubrication of articular cartilage: role of synovial fluid constituents. *Arthritis Rheum* 2007;56(3):882–891.
- [620] Das S, Banquy X, Zappone B, Greene GW, Jay GD, Israelachvili JN. Synergistic interactions between grafted hyaluronic acid and lubricin provide enhanced wear protection and lubrication. *Biomacromolecules* 2013;14(5):1669–1677.
- [621] Bonnevie ED, Galesso D, Secchieri C, Cohen I, Bonassar LJ. Elastoviscous Transitions of Articular Cartilage Reveal a Mechanism of Synergy between Lubricin and Hyaluronic Acid. *PLoS One* 2015;10:e0143415.
- [622] Iqbal SM, Leonard C, Regmi SC, De Rantere D, Tailor P, Ren G, et al. Lubricin/Proteoglycan 4 binds to and regulates the activity of Toll-Like Receptors In Vitro. *Sci Rep* 2016;6:18910.
- [623] Alquraini A, Garguilo S, D'Souza G, Zhang LX, Schmidt TA, Jay GD, et al. The interaction of lubricin/proteoglycan 4 (PRG4) with toll-like receptors 2 and 4: an anti-inflammatory role of PRG4 in synovial fluid. *Arthritis Res Ther* 2015;17:353.
- [624] Al-Sharif A, Jamal M, Zhang LX, Larson K, Schmidt TA, Jay GD, et al. Lubricin/Proteoglycan 4 Binding to CD44 Receptor: A Mechanism of the Suppression of Proinflammatory Cytokine-Induced Synoviocyte Proliferation by Lubricin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(10):34–40.
- [625] Samsom ML, Morrison S, Masala N, Sullivan BD, Sullivan DA, Sheardown H, et al. Characterization of full-length recombinant human Proteoglycan 4 as an ocular surface boundary lubricant. *Exp Eye Res* 2014;127:14–19.
- [626] Lambiase A, Sullivan BD, Schmidt TA, Sullivan DA, Jay GD, Truitt ER, et al. A Two-Week, Randomized, Double-Masked Study to Evaluate Safety and Efficacy of Lubricin (150 µg/mL) Eye Drops Versus Sodium Hyaluronate (HA) 0.18% Eye Drops (Vismed(R)) in Patients with Moderate Dry Eye Disease. *Ocul Surf* 2017;15:77–87.
- [627] Lee HK, Lee KS, Kim HC, Lee SH, Kim EK. Nerve growth factor concentration and implications in photorefractive keratectomy vs laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2005;139(6):965–971.
- [628] Yoon JS, Choi SH, Lee JH, Lee SJ, Lee SY. Ocular surface inflammation, and nerve growth factor level in tears in active thyroid-associated ophthalmopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(2):271–276.
- [629] Lambiase A, Micera A, Sacchetti M, Cortes M, Mantelli F, Bonini S. Alterations of tear neuromediators in dry eye disease. *Arch Ophthalmol* 2011;129(8):981–986.
- [630] Patapoutian A, Reichardt LF. Trk receptors: mediators of neurotrophin action. *Curr Opin Neurobiol* 2001;11(3):272–280.
- [631] de Castro F, Silos-Santiago I, López de Armentia M, Barbacid M, Belmonte C. Corneal innervation and sensitivity to noxious stimuli in trkA knockout mice. *Eur J Neurosci* 1998;10(1):146–152.
- [632] Qi H, Li DQ, Shine HD, Chen Z, Yoon KC, Jones DB, et al. Nerve growth factor and its receptor TrkA serve as potential markers for human corneal epithelial progenitor cells. *Exp Eye Res* 2008;86(1):34–40.
- [633] Coassin M, Lambiase A, Costa N, De Gregorio A, Sgrulletta R, Sacchetti M, et al. Efficacy of topical nerve growth factor treatment in dogs affected by dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243(2):151–155.
- [634] Bonini S, Rama P, Olzi D, Lambiase A. Neurotrophic keratitis. *Eye (Lond)* 2003;17(8):989–995.
- [635] Ma K, Yan N, Huang Y, Cao G, Deng J, Deng Y. Effects of nerve growth factor on nerve regeneration after corneal nerve damage. *Int J Clin Exp Med* 2014;7(11):4584–4589.
- [636] Jain P, Li R, Lama T, Saragovi HU, Cumberlidge G, Meerovitch K. An NGF mimetic, MIM-D3, stimulates conjunctival cell glycoconjugate secretion and demonstrates therapeutic efficacy in a rat model of dry eye. *Exp Eye Res* 2011;93(4):503–512.
- [637] Meerovitch K, Torkildsen G, Lonsdale J, Goldfarb H, Lama T, Cumberlidge G, et al. Safety and efficacy of MIM-D3 ophthalmic solutions in a randomized, placebo-controlled Phase 2 clinical trial in patients with dry eye. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1275–1285.
- [638] Lee RH, Pulin AA, Seo MJ, Kota DJ, Ylostalo J, Larson BL, et al. Intravenous hMSCs improve myocardial infarction in mice because cells embolized in lung are activated to secrete the anti-inflammatory protein TSG-6. *Cell Stem Cell* 2009;5(1):54–63.
- [639] Roddy GW, Oh JY, Lee RH, Bartosh TJ, Ylostalo J, Coble K, et al. Action at a distance: systemically administered adult stem/progenitor cells (MSCs) reduce inflammatory damage to the cornea without engraftment and primarily by secretion of TNF-alpha stimulated gene/protein 6. *Stem Cells* 2011;29:1572–1579.
- [640] Choi H, Lee RH, Bazhanov N, Oh JY, Prockop DJ. Anti-inflammatory protein TSG-6 secreted by activated MSCs attenuates zymosan-induced mouse peritonitis by decreasing TLR2/NF-κB signaling in resident macrophages. *Blood* 2011;118(2):330–338.
- [641] Kim JA, Ko JH, Ko AY, Lee HJ, Kim MK, Wee WR, et al. TSG-6 protects corneal endothelium from transcorneal cryoinjury in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(8):4905–4912.
- [642] Kim YJ, Ryu JS, Park SY, Lee HJ, Ko JH, Kim MK, et al. Comparison of Topical Application of TSG-6, Cyclosporine, and Prednisolone for Treating Dry Eye. *Cornea* 2016;35(4):536–542.
- [643] Oh JY, Roddy GW, Choi H, Lee RH, Ylostalo JH, Rosa Jr. RH, et al. Anti-inflammatory protein TSG-6 reduces inflammatory damage to the cornea following chemical and mechanical injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(39):16875–16880.
- [644] Lee MJ, Kim DH, Ryu JS, Ko AY, Ko JH, Kim MK, et al. Topical TSG-6 Administration Protects the Ocular Surface in Two Mouse Models of Inflammation-Related Dry Eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:5175–5181.
- [645] Furst DE. Anakinra: review of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2004;26(12):1960–1975.
- [646] Arend WP. Interleukin-1 receptor antagonist. *Adv Immunol* 1993;54:167–227.
- [647] Yamada J, Dana MR, Sotozono C, Kinoshita S. Local suppression of IL-1 by receptor antagonist in the rat model of corneal alkali injury. *Exp Eye Res* 2003;76(2):161–167.
- [648] Keane-Myers AM, Miyazaki D, Liu G, Dekaris I, Ono S, Dana MR. Prevention of allergic eye disease by treatment with IL-1 receptor antagonist. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(12):3041–3046.
- [649] Biswas PS, Banerjee K, Zheng M, Rouse BT. Counteracting corneal immunoinflammatory lesion with interleukin-1 receptor antagonist protein. *J Leukoc Biol* 2004;76(4):868–875.

- [650] Stapleton WM, Chaurasia SS, Medeiros FW, Mohan RR, Sinha S, Wilson SE. Topical interleukin-1 receptor antagonist inhibits inflammatory cell infiltration into the cornea. *Exp Eye Res* 2008;86(5):753–757.
- [651] Vijmasi T, Chen FY, Chen YT, Gallup M, McNamara N. Topical administration of interleukin-1 receptor antagonist as a therapy for aqueous-deficient dry eye in autoimmune disease. *Mol Vis* 2013;19:1957–1965.
- [652] Amparo F, Dastjerdi MH, Okanobo A, Ferrari G, Smaga L, Hamrah P, et al. Topical interleukin 1 receptor antagonist for treatment of dry eye disease: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(6):715–723.
- [653] Aggarwal BB. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol* 2003;3(9):745–756.
- [654] Cope AP, Londei M, Chu NR, Cohen SB, Elliott MJ, Brennan FM, et al. Chronic exposure to tumor necrosis factor (TNF) in vitro impairs the activation of T cells through the T cell receptor/CD3 complex; reversal in vivo by anti-TNF antibodies in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1994;94(2):749–760.
- [655] Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, Afonso A, Monroy D. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjögren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res* 1999;19(3):201–211.
- [656] Yoon KC, Jeong IY, Park YG, Yang SY. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in tears of patients with dry eye syndrome. *Cornea* 2007;26(4):431–437.
- [657] Lam H, Bleiden L, de Paiva CS, Farley W, Stern ME, Pflugfelder SC. Tear cytokine profiles in dysfunctional tear syndrome. *Am J Ophthalmol* 2009;147(2):198–205. e1.
- [658] Mariette X, Ravaut P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum* 2004;50(4):1270–1276.
- [659] Sankar V, Brennan MT, Kok MR, Leakan RA, Smith JA, Manny J, et al. Etanercept in Sjögren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(7):2240–2245.
- [660] Zandbelt MM, de Wilde P, van Damme P, Hoyng CB, van de Putte L, van den Hoogen F. Etanercept in the treatment of patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *J Rheumatol* 2004;31(1):96–101.
- [661] Moutsopoulos NM, Katsifis GE, Angelov N, Leakan RA, Sankar V, Pillemer S, et al. Lack of efficacy of etanercept in Sjögren syndrome correlates with failed suppression of tumour necrosis factor alpha and systemic immune activation. *Ann Rheum Dis* 2008;67(10):1437–1443.
- [662] Li Z, Choi W, Oh HJ, Yoon KC. Effectiveness of topical infliximab in a mouse model of experimental dry eye. *Cornea* 2012;31(Suppl 1):S25–S31.
- [663] Ji YW, Byun YJ, Choi W, Jeong E, Kim JS, Noh H, et al. Neutralization of ocular surface TNF- $\alpha$  reduces ocular surface and lacrimal gland inflammation induced by in vivo dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(12):7557–7566.
- [664] Zheng X, de Paiva CS, Li DQ, Farley WJ, Pflugfelder SC. Desiccating stress promotion of Th17 differentiation by ocular surface tissues through a dendritic cell-mediated pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(6):3083–3091.
- [665] Chauhan SK, Dana R. Role of Th17 cells in the immunopathogenesis of dry eye disease. *Mucosal Immunol* 2009;2(4):375–376.
- [666] De Paiva CS, Chotikavanich S, Pangelinan SB, Pitcher 3rd JD, Fang B, Zheng X, et al. IL-17 disrupts corneal barrier following desiccating stress. *Mucosal Immunol* 2009;2(3):243–253.
- [667] Chauhan SK, Jin Y, Goyal S, Lee HS, Fuchsluger TA, Lee HK, et al. A novel pro-lymphangiogenic function for Th17/IL-17. *Blood* 2011;118(17):4630–4634.
- [668] Peral A, Dominguez-Godínez CO, Carracedo G, Pintor J. Therapeutic targets in dry eye syndrome. *Drug News Perspect* 2008;21(3):166–176.
- [669] Kam WR, Sullivan DA. Neurotransmitter influence on human meibomian gland epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(12):8543–8548.
- [670] Lambiase A, Sacchetti M, Bonini S. Nerve growth factor therapy for corneal disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2012;23(4):296–302.
- [671] Millard M, Odde S, Neamati N. Integrin targeted therapeutics. *Theranostics* 2011;1:154–188.
- [672] Marlin SD, Springer TA. Purified intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is a ligand for lymphocyte function-associated antigen 1 (LFA-1). *Cell* 1987;51(5):813–819.
- [673] Grakoui A, Bromley SK, Sumen C, Davis MM, Shaw AS, Allen PM, et al. The immunological synapse: a molecular machine controlling T cell activation. *Science* 1999;285(5425):221–227.
- [674] Zhong M, Gadek TR, Bui M, Shen W, Burnier J, Barr KJ, et al. Discovery and Development of Potent LFA-1/ICAM-1 Antagonist SAR 1118 as an Ophthalmic Solution for Treating Dry Eye. *ACS Med Chem Lett* 2012;3(3):203–206.
- [675] Sun Y, Zhang R, Gadek TR, O'Neill CA, Pearlman E. Corneal inflammation is inhibited by the LFA-1 antagonist, lifitegrast (SAR 1118). *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29(4):395–402.
- [676] Perez VL, Pflugfelder SC, Zhang S, Shojaei A, Haque R. Lifitegrast, a Novel Integrin Antagonist for Treatment of Dry Eye Disease. *Ocul Surf* 2016;14(2):207–215.
- [677] Semba CP, Torkildsen GL, Lonsdale JD, McLaurin EB, Geffin JA, Mundorf TK, et al. A phase 2 randomized, double-masked, placebo-controlled study of a novel integrin antagonist (SAR 1118) for the treatment of dry eye. *Am J Ophthalmol* 2012;153(6):1050–1060. e1.
- [678] Sheppard JD, Torkildsen GL, Lonsdale JD, D'Ambrosio Jr. FA, McLaurin EB, Eiferman RA, et al. Lifitegrast ophthalmic solution 5.0% for treatment of dry eye disease: results of the OPUS-1 phase 3 study. *Ophthalmology* 2014;121(2):475–483.
- [679] Tauber J, Karpecki P, Latkany R, Luchs J, Martel J, Sall K, et al. Lifitegrast Ophthalmic Solution 5.0% versus Placebo for Treatment of Dry Eye Disease: Results of the Randomized Phase III OPUS-2 Study. *Ophthalmology* 2015;122(12):2423–2431.
- [680] Donnenfeld ED, Karpecki PM, Majumdar PA, Nichols KK, Raychaudhuri A, Roy M, et al. Safety of Lifitegrast Ophthalmic Solution 5.0% in Patients With Dry Eye Disease: A 1-Year, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Cornea* 2016;35:741–748.
- [681] Shine WE, McCulley JP, Pandya AG. Minocycline effect on meibomian gland lipids in meibomianitis patients. *Exp Eye Res* 2003;76(4):417–420.
- [682] Ta CN, Shine WE, McCulley JP, Pandya A, Trattler W, Norbury JW. Effects of minocycline on the ocular flora of patients with acne rosacea or seborrheic blepharitis. *Cornea* 2003;22(6):545–548.
- [683] Dougherty JM, McCulley JP, Silvany RE, Meyer DR. The role of tetracycline in chronic blepharitis. Inhibition of lipase production in staphylococci. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32(11):2970–2975.
- [684] Solomon A, Rosenblatt M, Li DQ, Liu Z, Monroy D, Ji Z, et al. Doxycycline inhibition of interleukin-1 in the corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(9):2544–2557.
- [685] Li Y, Kuang K, Yerxa B, Wen Q, Rosskoth H, Fischberg J. Rabbit conjunctival epithelium transports fluid, and P2Y2(2) receptor agonists stimulate Cl(-) and fluid secretion. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;281(2):C595–C602.
- [686] Li DQ, Luo L, Chen Z, Kim HS, Song XJ, Pflugfelder SC. JNK and ERK MAP kinases mediate induction of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IL-8 following hyperosmolar stress in human limbal epithelial cells. *Exp Eye Res* 2006;82(4):588–596.
- [687] Zhang Z, Yang WZ, Zhu ZZ, Hu QQ, Chen YF, He H, et al. Therapeutic effects of topical doxycycline in a benzalkonium chloride-induced mouse dry eye model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:2963–2974.
- [688] Liu Y, Kam WR, Ding J, Sullivan DA. Can tetracycline antibiotics duplicate the ability of azithromycin to stimulate human meibomian gland epithelial cell differentiation? *Cornea* 2015;34(3):342–346.
- [689] Hoepflich PD, Warshauer DM. Entry of four tetracyclines into saliva and tears. *Antimicrob Agents Chemother* 1974;5(3):330–336.
- [690] Driver PJ, Lemp MA. Meibomian gland dysfunction. *Surv Ophthalmol* 1996 Mar-Apr;40(5):343–367.
- [691] Forton F, Germaux MA, Brasseur T, De Liever A, Laporte M, Mathys C, et al. Demodicosis and rosacea: epidemiology and significance in daily dermatologic practice. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(1):74–87.
- [692] Mc Aleer MA, Lacey N, Powell FC. The pathophysiology of rosacea. *G Ital Dermatol Venereol* 2009;144(6):663–671.
- [693] Lazaridou E, Giannopoulou C, Fotiadou C, Vakirlis E, Trigoni A, Ioannides D. The potential role of microorganisms in the development of rosacea. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9(1):21–25.
- [694] Jarmuda S, O'Reilly N, Zaba R, Jakubowicz O, Szkaradkiewicz A, Kavanagh K. Potential role of Demodex mites and bacteria in the induction of rosacea. *J Med Microbiol* 2012;61(Pt 11):1504–1510.
- [695] van Zuuren EJ, Fedorowicz Z. Interventions for Rosacea. *JAMA* 2015;314:2403–2404.
- [696] van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, van der Linden MM, Charland L. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD003262.
- [697] Ding J, Kam WR, Dieckow J, Sullivan DA. The influence of 13-cis retinoic acid on human meibomian gland epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(6):4341–4350.
- [698] Macdonald A, Feiwel M. Perioral dermatitis: aetiology and treatment with tetracycline. *Br J Dermatol* 1972;87(4):315–319.
- [699] Jansen T, Plewig G. Rosacea: classification and treatment. *J R Soc Med* 1997;90(3):144–150.
- [700] Frucht-Pery J, Chayet AS, Feldman ST, Lin S, Brown SI. The effect of doxycycline on ocular rosacea. *Am J Ophthalmol* 1989;107(4):434–435.
- [701] Pfeiffer I, Borelli C, Zierhut M, Schaller M. Treatment of ocular rosacea with 40 mg doxycycline in a slow release form. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9(11):904–907.
- [702] Seal DV, Wright P, Ficker L, Hagan K, Troski M, Menday P. Placebo controlled trial of fusidic acid gel and oxytetracycline for recurrent blepharitis and rosacea. *Br J Ophthalmol* 1995;79(1):42–45.
- [703] Määttä M, Kari O, Tervahartiala T, Peltonen S, Kari M, Saari M, et al. Tear fluid levels of MMP-8 are elevated in ocular rosacea-treatment effect of oral doxycycline. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(8):957–962.
- [704] Gulbenkian A, Myers J, Fries D. Hamster flank organ hydrolase and lipase activity. *J Invest Dermatol* 1980;75(4):289–292.
- [705] Lindsley K, Matsumura S, Hatf E, Akpek EK. Interventions for chronic blepharitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD005556.
- [706] Voils SA, Evans ME, Lane MT, Schosser RH, Rapp RP. Use of macrolides and tetracyclines for chronic inflammatory diseases. *Ann Pharmacother* 2005;39(1):86–94.
- [707] Aronowicz JD, Shine WE, Oral D, Vargas JM, McCulley JP. Short term oral minocycline treatment of meibomianitis. *Br J Ophthalmol* 2006;90(7):856–860.
- [708] Yoo SE, Lee DC, Chang MH. The effect of low-dose doxycycline therapy in chronic meibomian gland dysfunction. *Korean J Ophthalmol* 2005;19(4):258–263.

- [709] Seitsalo H, Niemelä RK, Marinescu-Gava M, Vuotila T, Tjäderhane L, Salo T. Effectiveness of low-dose doxycycline (LDD) on clinical symptoms of Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo controlled cross-over study. *J Negat Results Biomed* 2007;6:11.
- [710] Lee H, Min K, Kim EK, Kim TI. Minocycline Controls Clinical Outcomes and Inflammatory Cytokines in Moderate and Severe Meibomian Gland Dysfunction. *Am J Ophthalmol* 2012;154(6):949–957.
- [711] Gilbard JP. The scientific context and basis of the pharmacologic management of dry eyes. *Ophthalmol Clin N Am* 2005;18:475–484.
- [712] Del Rosso JQ. A status report on the use of subantimicrobial-dose doxycycline: a review of the biologic and antimicrobial effects of the tetracyclines. *Cutis* 2004;74(2):118–122.
- [713] Skidmore R, Kovach R, Walker C, Thomas J, Bradshaw M, Leyden J, et al. Effects of subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate acne. *Arch Dermatol* 2003;139(4):459–464.
- [714] Velicer CM, Heckbert SR, Lampe JW, Potter JD, Robertson CA, Taplin SH. Antibiotic use in relation to the risk of breast cancer. *JAMA* 2004;291:827–835.
- [715] Velicer CM, Heckbert SR, Rutter C, Lampe JW, Malone K. Association between antibiotic use prior to breast cancer diagnosis and breast tumour characteristics (United States). *Cancer Causes Control* 2006;17(3):307–313.
- [716] García Rodríguez LA, González-Pérez A. Use of antibiotics and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 2005;161(7):616–619.
- [717] Kashkoul MB, Fazel AJ, Kiavash V, Nojomi M, Ghiasian L. Oral azithromycin versus doxycycline in meibomian gland dysfunction: a randomised double-masked open-label clinical trial. *Br J Ophthalmol* 2015;99(2):199–204.
- [718] Greene JB, Jeng BH, Fintelman RE, Margolis TP. Oral azithromycin for the treatment of meibomitis. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(1):121–122.
- [719] Qiao J, Yan X. Emerging treatment options for meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1797–1803.
- [720] Igami TZ, Holzchuh R, Osaki TH, Santo RM, Kara-Jose N, Hida RY. Oral azithromycin for treatment of posterior blepharitis. *Cornea* 2011;30(10):1145–1149.
- [721] Bakar O, Demircay Z, Tokar E, Cakir S. Ocular signs, symptoms and tear function tests of papulopustular rosacea patients receiving azithromycin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(5):544–549.
- [722] Fernandez-Oregon A. Oral use of azithromycin for the treatment of acne rosacea. *Arch Dermatol* 2004;140(4):489–490.
- [723] Bakar O, Demircay Z, Gürbüz O. Therapeutic potential of azithromycin in rosacea. *Int J Dermatol* 2004;43(2):151–154.
- [724] Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrolides beyond the conventional antimicrobials: a class of potent immunomodulators. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31(1):12–20.
- [725] Labro MT. *J Antimicrob Chemother* 1998;41(Suppl B):37–46.
- [726] Rubin BK. Immunomodulatory properties of macrolides: overview and historical perspective. *Am J Med* 2004;117(Suppl 9A):2S–4S.
- [727] Modi S, Harting M, Rosen T. Azithromycin as an alternative rosacea therapy when tetracyclines prove problematic. *J Drugs Dermatol* 2008;7(9):898–899.
- [728] Singhi MK, Ghiya BC, Dhabhai RK. Comparison of oral azithromycin pulse with daily doxycycline in the treatment of acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003 Jul-Aug;69(4):274–276.
- [729] Antonio JR, Pegas JR, Cestari TF, Do Nascimento LV. Azithromycin pulses in the treatment of inflammatory and pustular acne: efficacy, tolerability and safety. *J Dermatol Treat* 2008;19(4):210–215.
- [730] Luchs J. Efficacy of topical azithromycin ophthalmic solution 1% in the treatment of posterior blepharitis. *Adv Ther* 2008;25(9):858–870.
- [731] Haque RM, Torkildsen GL, Brubaker K, Zink RC, Kowalski RP, Mah FS, et al. Multicenter open-label study evaluating the efficacy of azithromycin ophthalmic solution 1% on the signs and symptoms of subjects with blepharitis. *Cornea* 2010;29(8):871–877.
- [732] Opitz DL, Tyler KF. Efficacy of azithromycin 1% ophthalmic solution for treatment of ocular surface disease from posterior blepharitis. *Clin Exp Optom* 2011;94(2):200–206.
- [733] Nichols JJ, Bickle KM, Zink RC, Schiewe MD, Haque RM, Nichols KK. Safety and efficacy of topical azithromycin ophthalmic solution 1.0% in the treatment of contact lens-related dry eye. *Eye Contact Lens* 2012;38(2):73–79.
- [734] Fadlallah A, Rami HE, Fahd D, Dunia I, Bejjani R, Chlela E, et al. Azithromycin 1.5% ophthalmic solution: efficacy and treatment modalities in chronic blepharitis. *Arq Bras Oftalmol* 2012 May-Jun;75(3):178–182.
- [735] Hosseini K, Lindstrom RL, Foulks G, Nichols KK. A randomized, double-masked, parallel-group, comparative study to evaluate the clinical efficacy and safety of 1% azithromycin-0.1% dexamethasone combination compared to 1% azithromycin alone, 0.1% dexamethasone alone, and vehicle in the treatment of subjects with blepharitis. *Clin Ophthalmol* 2016;10:1495–1503.
- [736] Foulks GN, Borchman D, Yappert M, Kakar S. Topical azithromycin and oral doxycycline therapy of meibomian gland dysfunction: a comparative clinical and spectroscopic pilot study. *Cornea* 2013;32(1):44–53.
- [737] Wladis EJ, Bradley EA, Bilyk JR, Yen MT, Mawn LA. Oral Antibiotics for Meibomian Gland-Related Ocular Surface Disease: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2016;123(3):492–496.
- [738] Kirkness CM, Adams GG, Dilly PN, Lee JP. Botulinum toxin A-induced protective ptosis in corneal disease. *Ophthalmology* 1988;95(4):473–480.
- [739] Gossman MD, Bowe BE, Tanenbaum M. Reversible suture tarsorrhaphy for eyelid malposition and keratopathy. *Ophthalmic Surg* 1991;22(4):237–239.
- [740] Chhadva P, Alexander A, McClellan AL, McManus KT, Seiden B, Galor A. The impact of conjunctivochalasis on dry eye symptoms and signs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(5):2867–2871.
- [741] Uchino M, Dogru M, Yagi Y, Goto E, Tomita M, Kon T, et al. The features of dry eye disease in a Japanese elderly population. *Optom Vis Sci* 2006;83(11):797–802.
- [742] Hoh H, Schirra F, Kienecker C, Ruprecht KW. Lid-parallel conjunctival folds are a sure diagnostic sign of dry eye. *Ophthalmologie* 1995;92:802–808.
- [743] Németh J, Fodor E, Lang Z, Kosina-Hagyó K, Berta A, Komár T, et al. Lid-parallel conjunctival folds (LIPCOF) and dry eye: a multicentre study. *Br J Ophthalmol* 2012;96(11):1380–1385.
- [744] Huang Y, Sheha H, Tseng SC. Conjunctivochalasis interferes with tear flow from fornix to tear meniscus. *Ophthalmology* 2013;120(8):1681–1687.
- [745] Pult H, Riede-Pult BH. Impact of conjunctival folds on central tear meniscus height. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(3):1459–1466.
- [746] Liu D. Conjunctivochalasis, A cause of tearing and its management. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1986;2:25–28.
- [747] Petris CK, Holds JB. Medial conjunctival resection for tearing associated with conjunctivochalasis. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2013 Jul-Aug;29(4):304–307.
- [748] Yokoi N, Inatomi T, Kinoshita S. Surgery of the conjunctiva. *Dev Ophthalmol* 2008;41:138–158.
- [749] Nakasato S, Uemoto R, Mizuki N. Thermocautery for inferior conjunctivochalasis. *Cornea* 2012;31(5):514–519.
- [750] Zhang XR, Zhang ZY, Hoffman MR. Electrocoagulative surgical procedure for treatment of conjunctivochalasis. *Int Surg* 2012 Jan-Mar;97(1):90–93.
- [751] Otaka I, Kyu N. A new surgical technique for management of conjunctivochalasis. *Am J Ophthalmol* 2000;129(3):385–387.
- [752] Yang HS, Choi S. New approach for conjunctivochalasis using an argon green laser. *Cornea* 2013;32(5):574–578.
- [753] Price J, O'Day J. A comparative study of tear secretion in blepharospasm and meibomian gland dysfunction patients treated with botulinum toxin. *J Clin Neuroophthalmol* 1993;13(1):67–71.
- [754] Elston JS, Marsden CD, Grandas F, Quinn NP. The significance of ophthalmological symptoms in idiopathic blepharospasm. *Eye (Lond)* 1988;2(Pt 4):435–439.
- [755] Grandas F, Elston J, Quinn N, Marsden CD. Blepharospasm: a review of 264 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1988;51(6):767–772.
- [756] Jankovic J, Ford J. Blepharospasm and orofacial-cervical dystonia: clinical and pharmacological findings in 100 patients. *Ann Neurol* 1983;13(4):402–411.
- [757] Lu R, Huang R, Li K, Zhang X, Yang H, Quan Y, et al. The influence of benign essential blepharospasm on dry eye disease and ocular inflammation. *Am J Ophthalmol* 2014;157(3):591–597. e1–2.
- [758] Park DI, Shin HM, Lee SY, Lew H. Tear production and drainage after botulinum toxin A injection in patients with essential blepharospasm. *Acta Ophthalmol* 2013;91(2):e108–e112.
- [759] Sahlin S, Chen E, Kaugesaar T, Almqvist H, Kjellberg K, Lennerstrand G. Effect of eyelid botulinum toxin injection on lacrimal drainage. *Am J Ophthalmol* 2000;129(4):481–486.
- [760] Kocacbeyoglu S, Sekeroglu HT, Mocan MC, Muz E, Irkeç M, Sanac AS. Ocular surface alterations in blepharospasm patients treated with botulinum toxin A injection. *Eur J Ophthalmol* 2014 Nov-Dec;24(6):830–834.
- [761] Horwath-Winter J, Bergloeff J, Floegel I, Haller-Schober EM, Schmut O. Botulinum toxin A treatment in patients suffering from blepharospasm and dry eye. *Br J Ophthalmol* 2003;87(1):54–56.
- [762] Sahlin S, Linderoth R. Eyelid botulinum toxin injections for the dry eye. *Dev Ophthalmol* 2008;41:187–192.
- [763] Vold SD, Carroll RP, Nelson JD. Dermatochalasis and dry eye. *Am J Ophthalmol* 1993;115(2):216–220.
- [764] Floegel I, Horwath-Winter J, Muellner K, Haller-Schober EM. A conservative blepharoplasty may be a means of alleviating dry eye symptoms. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81(3):230–232.
- [765] Moesen I, van den Bosch W, Wubbels R, Paridaens D. Is dry eye associated with acquired aponeurogenic blepharoptosis? *Orbit* 2014;33(3):173–177.
- [766] Bagheri A, Najmi H, Salim RE, Yazdani S. Tear condition following unilateral ptosis surgery. *Orbit* 2015;34(2):66–71.
- [767] Watanabe A, Kakizaki H, Selva D, Ohmae M, Yokoi N, Wakimasu K, et al. Short-term changes in tear volume after blepharoptosis repair. *Cornea* 2014;33(1):14–17.
- [768] Watanabe A, Selva D, Kakizaki H, Oka Y, Yokoi N, Wakimasu K, et al. Long-term Tear Volume Changes After Blepharoptosis Surgery and Blepharoplasty. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(1):54–58.
- [769] Prischmann J, Sufyan A, Ting JY, Ruffin C, Perkins SW. Dry eye symptoms and chemosis following blepharoplasty: a 10-year retrospective review of 892 cases in a single-surgeon series. *JAMA Facial Plast Surg* 2013;15:39–46.
- [770] Leatherbarrow B, Saha K. Complications of blepharoplasty. *Facial Plast Surg* 2013;29(4):281–288.
- [771] Shao Chunyi, Fu Yao, Lu Linna, Chen Junzhao, Shen Qin, Zhu Huimin, et al. Dynamic Changes of Tear Fluid After Cosmetic Transcutaneous Lower Blepharoplasty Measured by Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol* 2014;158(1):55–63.
- [772] Pacella SJ, Codner MA. Minor complications after blepharoplasty: dry eyes, chemosis, granulomas, ptosis, and scleral show. *Plast Reconstr Surg* 2010;125(2):709–718.
- [773] Honavar SG, Bansal AK, Sangwan VS, Rao GN. Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction in Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology* 2000;107(5):975–979.



- [774] Donnenfeld ED, Perry HD, Wallerstein A, Caronia RM, Kanellopoulos AJ, Sforza PD, et al. Subconjunctival mitomycin C for the treatment of ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1999;106:72–78. discussion 9.
- [775] Barabino S, Rolando M, Bentivoglio G, Mingari C, Zanardi S, Bellomo R, et al. Role of amniotic membrane transplantation for conjunctival reconstruction in ocular-cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 2003;110(3):474–480.
- [776] Clearfield E, Muthappan V, Wang X, Kuo IC. Conjunctival autograft for pterygium. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD011349.
- [777] Kaufman SC, Jacobs DS, Lee WB, Deng SX, Rosenblatt MI, Shtein RM. Options and adjuvants in surgery for pterygium: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2013;120(1):201–208.
- [778] Foster CS, Sainz De La Maza M. Ocular cicatricial pemphigoid review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4(5):435–439.
- [779] Shay E, Kheirkhah A, Liang L, Sheha H, Gregory DG, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation as a new therapy for the acute ocular manifestations of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Surv Ophthalmol* 2009 Nov-Dec;54(6):686–696.
- [780] Arya SK, Bhala S, Malik A, Sood S. Role of amniotic membrane transplantation in ocular surface disorders. *Nepal J Ophthalmol* 2010 Jul-Dec;2(2):145–153.
- [781] Gregory DG. Treatment of acute Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis using amniotic membrane: a review of 10 consecutive cases. *Ophthalmology* 2011;118(5):908–914.
- [782] Cheng AM, Zhao D, Chen R, Yin HY, Tighe S, Sheha H, et al. Accelerated Restoration of Ocular Surface Health in Dry Eye Disease by Self-Retained Cryopreserved Amniotic Membrane. *Ocul Surf* 2016;14(1):56–63.
- [783] Elwan MA, Ishii T, Ono F, Sakuragawa N. Evidence for the presence of dopamine D1 receptor mRNA and binding sites in monkey amniotic epithelial cells. *Neurosci Lett* 1999;262(1):9–12.
- [784] Elwan MA, Thangavel R, Ono F, Sakuragawa N. Synthesis and release of catecholamines by cultured monkey amniotic epithelial cells. *J Neurosci Res* 1998;53(1):107–113.
- [785] Meller D, Schröder A, Steuhl KP, Theiss C. Neurotrophic Effect of Amniotic Membrane on Neuronal Cell Cultures: An in vitro Model to Study Underlying Action Mechanisms of Amniotic Membrane in the Treatment of Neurotrophic Keratopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:875.
- [786] Sakuragawa N, Elwan MA, Uchida S, Fujii T, Kawashima K. Non-neuronal neurotransmitters and neurotrophic factors in amniotic epithelial cells: expression and function in humans and monkey. *Jpn J Pharmacol* 2001;85(1):20–23.
- [787] Stelnicki EJ, Doolabh V, Lee S, Levis C, Baumann FG, Longaker MT, et al. Nerve dependency in scarless fetal wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2000;105(1):140–147.
- [788] Ryff K, Ryff B, Lighthizer N. Insert and remove and amniotic membrane graft. *Rev Optom* 2015;152:23–25.
- [789] Suri K, Kosker M, Raber IM, Hammersmith KM, Nagra PK, Ayres BD, et al. Sutureless amniotic membrane ProKera for ocular surface disorders: short-term results. *Eye Contact Lens* 2013;39(5):341–347.
- [790] Kolomeyer AM, Do BK, Tu Y, Chu DS. Placement of ProKera in the management of ocular manifestations of acute Stevens-Johnson syndrome in an outpatient. *Eye Contact Lens* 2013;39(3):e7–11.
- [791] Kwon JW, Kim JS, Choi SB, Lee JH, Wee WR. Experimental study of an automated system for the delivery of eyedrops using a microinfusion pump. *Am J Ophthalmol* 2005;139(3):547–549.
- [792] Murube J, Murube E, ChenZhuo L, Rivas L. Subcutaneous abdominal artificial tears pump-reservoir for severe dry eye. *Orbit* 2003;22(1):29–40.
- [793] Murube J, Geerling G. Mechanical pump dacryoreservoirs. *Dev Ophthalmol* 2008;41:269–282.
- [794] Geerling G, Honnicke K, Schröder C, Framme C, Sieg P, Lauer I, et al. Quality of salivary tears following autologous submandibular gland transplantation for severe dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238(1):45–52.
- [795] Murube J, Manyari A, ChenZhuo L, Rivas L, Murube I. Labial Salivary Gland Transplantation in Severe Dry Eye. *Oper Tech Oculoplast Orbital Reconstr Surg* 1998;2:104–110.
- [796] Filatov V, Chevaljev V. Surgical Treatment of Parenchymatous Ophthalmoxerosis. *J Ophthalmol Odessa* 1951;3:131–137.
- [797] Geerling G, Sieg P. Transplantation of the major salivary glands. *Dev Ophthalmol* 2008;41:255–268.
- [798] Murube-del-Castillo J. Transplantation of salivary gland to the lacrimal basin. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986;61:264–267.
- [799] Qin J, Zhang L, Cai ZG, Mao C, Liu XJ, Lv L, et al. Microvascular autologous transplantation of partial submandibular gland for severe keratoconjunctivitis sicca. *Br J Ophthalmol* 2013;97(9):1123–1128.
- [800] Geerling G, Garrett JR, Paterson KL, Sieg P, Collin JR, Carpenter GH, et al. Innervation and secretory function of transplanted human submandibular salivary glands. *Transplantation* 2008;85(1):135–140.
- [801] Lasudry J. Experimental approach to surgical treatment of lacrimal insufficiency by microvascular submandibular salivary gland autotransplantation. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1992;245:45–51.
- [802] Kumar PA, Macleod AM, O'Brien BM, Hickey MJ, Knight KR. Microvascular submandibular gland transfer for the management of xerophthalmia; an experimental study. *Br J Plast Surg* 1990;43(4):431–436.
- [803] Murube J, Marcos MG, Javate R. Amylase in mare lacrimale in patients with submandibular salivary gland transplantation to the lacrimal basin. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:565–570.
- [804] MacLeod AM, Robbins SP. Submandibular gland transfer in the correction of dry eye. *Aust N. Z J Ophthalmol* 1992;20(2):99–103.
- [805] Geerling G, Sieg P, Bastian GO, Laqua H. Transplantation of the autologous submandibular gland for most severe cases of keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 1998;105(2):327–335.
- [806] Paniello RC. Submandibular gland transfer for severe xerophthalmia. *Laryngoscope* 2007;117(1):40–44.
- [807] Borrelli M, Schröder C, Dart JK, Collin JR, Sieg P, Cree IA, et al. Long-term follow-up after submandibular gland transplantation in severe dry eyes secondary to cicatricial conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 2010;150(6):894–904.
- [808] Lauer I, Sieg P, Bähre M, Richter E. Salivary gland scintigraphy using technetium-99m-perthechnetate after autotransplantation of the submandibular salivary gland in the correction of dry eye. *Eur J Nucl Med* 1998;25(2):128–131.
- [809] Jacobsen HC, Hakim SG, Trenkle T, Nitschke M, Steven P, Sieg P. Allogenic submandibular gland transplantation following hematopoietic stem cell transplantation. *J Craniomaxillofac Surg* 2013;41(8):764–769.
- [810] Keegan DJ, Geerling G, Lee JP, Blake G, Collin JR, Plant GT. Botulinum toxin treatment for hyperlacrimation secondary to aberrant regenerated seventh nerve palsy or salivary gland transplantation. *Br J Ophthalmol* 2002;86(1):43–46.
- [811] Cai JR, Shan XF, Cai ZG, Zhang X, Yu GY. A new treatment for epiphora secondary to submandibular gland transplantation: transcutaneous atropine gel. *Ocul Surf* 2014;12(3):221–226.
- [812] Leibovitch I, Hoyama E, Limawararut V, Crompton J, Selva D. Novel technique to control hypersecretion from a transplanted autologous submandibular salivary gland for keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 2006;25(10):1251–1253.
- [813] Song B, Zhang L, Liu XJ, Ding C, Wu LL, Gan YH, et al. Proteomic analysis of secretion from human transplanted submandibular gland replacing lacrimal gland with severe keratoconjunctivitis sicca. *Biochim Biophys Acta* 2012;1824(4):550–560.
- [814] Wenkel H, Rummelt V, Naumann GO. Long term results after autologous nasal mucosal transplantation in severe mucus deficiency syndromes. *Br J Ophthalmol* 2000;84(3):279–284.
- [815] Kuckelkorn R, Schrage N, Redbrake C, Kottek A, Reim M. Autologous transplantation of nasal mucosa after severe chemical and thermal eye burns. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74(5):442–448.
- [816] Wang Z, Shen MM, Liu XJ, Si Y, Yu GY. Characteristics of the saliva flow rates of minor salivary glands in healthy people. *Arch Oral Biol* 2015;60(3):385–392.
- [817] Marinho DR, Burmann TG, Kwitko S. Labial salivary gland transplantation for severe dry eye due to chemical burns and Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg* 2010 May-Jun;26(3):182–184.
- [818] Sant' Anna AE, Hazarbasanov RM, de Freitas D, Gomes JÁ. Minor salivary glands and labial mucous membrane graft in the treatment of severe symblepharon and dry eye in patients with Stevens-Johnson syndrome. *Br J Ophthalmol* 2012;96(2):234–239.
- [819] Fortes MB, Diment BC, Di Felice U, Gunn AE, Kendall JL, Esmacelpour M, et al. Tear fluid osmolality as a potential marker of hydration status. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43(8):1590–1597.
- [820] Walsh NP, Fortes MB, Esmacelpour M. Influence of modest changes in whole-body hydration on tear fluid osmolality: important considerations for dry eye disease detection. *Cornea* 2011;30:1517. author reply -8.
- [821] Walsh NP, Fortes MB, Raymond-Barker P, Bishop C, Owen J, Tye E, et al. Is whole-body hydration an important consideration in dry eye? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(10):6622–6627.
- [822] Simopoulos AP. Omega-6/omega-3 essential fatty acids: biological effects. *World Rev Nutr Diet* 2009;99:1–16.
- [823] Harris W. Omega-6 and omega-3 fatty acids: partners in prevention. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13(2):125–129.
- [824] Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic. *Lipids* 2003;38(4):343–352.
- [825] Serhan CN, Petasis NA. Resolvins and protectins in inflammation resolution. *Chem Rev* 2011;111(10):5922–5943.
- [826] Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet: the omega-6/omega-3 ratio and the brain. *Mol Neurobiol* 2011;44(2):203–215.
- [827] Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother* 2002;56(8):365–379.
- [828] Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, Georgilis K, Lonnemann G, van der Meer JW, et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med* 1989;320(5):265–271.
- [829] Meydani SN, Endres S, Woods MM, Goldin BR, Soo C, Morrill-Labrode A, et al. Oral (n-3) fatty acid supplementation suppresses cytokine production and lymphocyte proliferation: comparison between young and older women. *J Nutr* 1991;121:547–555.
- [830] Khan NA, Yessoufou A, Kim M, Hichami A. N-3 fatty acids modulate Th1 and Th2 dichotomy in diabetic pregnancy and macrosomia. *J Autoimmun* 2006;26(4):268–277.
- [831] Purasiri P, Mckechnie A, Heys SD, Eremin O. Modulation in vitro of human natural cytotoxicity, lymphocyte proliferative response to mitogens and cytokine production by essential fatty acids. *Immunology* 1997;92(2):166–172.
- [832] Zurier RB, Rossetti RG, Seiler CM, Laposata M. Human peripheral blood T lymphocyte proliferation after activation of the T cell receptor: effects of unsaturated fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1999;60(5–6):371–375.

- [833] Hampel U, Krüger M, Kunnen C, Garreis F, Willcox M, Paulsen F. In vitro effects of docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid on human meibomian gland epithelial cells. *Exp Eye Res* 2015;140:139–148.
- [834] Liu Y, Kam WR, Sullivan DA. Influence of Omega 3 and 6 Fatty Acids on Human Meibomian Gland Epithelial Cells. *Cornea* 2016;35(8):1122–1126.
- [835] Schnebelen C, Viau S, Grégoire S, Joffre C, Creuzot-Garcher CP, Bron AM, et al. Nutrition for the eye: different susceptibility of the retina and the lacrimal gland to dietary omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acid incorporation. *Ophthalmic Res* 2009;41(4):216–224.
- [836] Viau S, Maire MA, Pasquis B, Grégoire S, Acar N, Bron AM, et al. Efficacy of a 2-month dietary supplementation with polyunsaturated fatty acids in dry eye induced by scopolamine in a rat model. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247(8):1039–1050.
- [837] Rashid S, Jin Y, Ecoiffier T, Barabino S, Schaumberg DA, Dana MR. Topical omega-3 and omega-6 fatty acids for treatment of dry eye. *Arch Ophthalmol* 2008;126(2):219–225.
- [838] Li Z, Choi JH, Oh HJ, Park SH, Lee JB, Yoon KC. Effects of eye drops containing a mixture of omega-3 essential fatty acids and hyaluronic acid on the ocular surface in desiccating stress-induced murine dry eye. *Curr Eye Res* 2014;39(9):871–878.
- [839] Dartt DA, Hodges RR, Li D, Shatos MA, Lashkari K, Serhan CN. Conjunctival goblet cell secretion stimulated by leukotrienes is reduced by resolvins D1 and E1 to promote resolution of inflammation. *J Immunol* 2011;186(7):4455–4466.
- [840] Erdinest N, Ovadia H, Kormas R, Solomon A. Anti-inflammatory effects of resolvin-D1 on human corneal epithelial cells: in vitro study. *J Inflamm (Lond)* 2014;11(1):6.
- [841] Li N, He J, Schwartz CE, Gjørstrup P, Bazan HE. Resolvin E1 improves tear production and decreases inflammation in a dry eye mouse model. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010;26(5):431–439.
- [842] de Paiva Cintia S, Schwartz C Eric, Gjørstrup Per, Pflugfelder Stephen C. Resolvin E1 (RX-10001) Reduces Corneal Epithelial Barrier Disruption and Protects Against Goblet Cell Loss in a Murine Model of Dry Eye. *Cornea* 2012;31(11):1299–1303.
- [843] Torricelli AA, Santhanam A, Agrawal V, Wilson SE. Resolvin E1 analog RX-10045 0.1% reduces corneal stromal haze in rabbits when applied topically after PRK. *Mol Vis* 2014;20:1710–1716.
- [844] Cortina MS, He J, Li N, Bazan NG, Bazan HE. Neuroprotectin D1 synthesis and corneal nerve regeneration after experimental surgery and treatment with PEDF plus DHA. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(2):804–810.
- [845] Cortina MS, He J, Li N, Bazan NG, Bazan HE. Recovery of corneal sensitivity, calcitonin gene-related peptide-positive nerves, and increased wound healing induced by pigment epithelial-derived factor plus docosahexaenoic acid after experimental surgery. *Arch Ophthalmol* 2012;130(1):76–83.
- [846] Miljanovic B, Trivedi KA, Dana MR, Gilbard JP, Buring JE, Schaumberg DA. Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *Am J Clin Nutr* 2005;82:887–893.
- [847] Walter SD, Gronert K, McClellan AL, Levitt RC, Sarantopoulos KD, Galor A.  $\omega$ -3 Tear Film Lipids Correlate With Clinical Measures of Dry Eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(6):2472–2478.
- [848] Sullivan BD, Cermak JM, Sullivan RM, Papas AS, Evans JE, Dana MR, et al. Correlations between nutrient intake and the polar lipid profiles of meibomian gland secretions in women with Sjögren's syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):441–447.
- [849] Macsai MS. The role of omega-3 dietary supplementation in blepharitis and meibomian gland dysfunction (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2008;106:336–356.
- [850] Wojtowicz JC, Butovich I, Uchiyama E, Aronowicz J, Agee S, McCulley JP. Pilot, prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial of an omega-3 supplement for dry eye. *Cornea* 2011;30(3):308–314.
- [851] Bhargava R, Kumar P, Kumar M, Mehra N, Mishra A. A randomized controlled trial of omega-3 fatty acids in dry eye syndrome. *Int J Ophthalmol* 2013;6(6):811–816.
- [852] Oleñik A, Jiménez-Alfaro I, Alejandro-Alba N, Mahillo-Fernández I. A randomized, double-masked study to evaluate the effect of omega-3 fatty acids supplementation in meibomian gland dysfunction. *Clin Interv Aging* 2013;8:1133–1138.
- [853] Kawakita T, Kawabata F, Tsuji T, Kawashima M, Shimmura S, Tsubota K. Effects of dietary supplementation with fish oil on dry eye syndrome subjects: randomized controlled trial. *Biomed Res* 2013;34(5):215–220.
- [854] Kangari H, Eftekhari MH, Sardari S, Hashemi H, Salamzadeh J, Ghassemi-Broumand M, et al. Short-term consumption of oral omega-3 and dry eye syndrome. *Ophthalmology* 2013;120(11):2191–2196.
- [855] Pinazo-Durán MD, Galbis-Estrada C, Pons-Vázquez S, Cantú-Dibildox J, Marco-Ramírez C, Benítez-del-Castillo J. Effects of a nutraceutical formulation based on the combination of antioxidants and  $\omega$ -3 essential fatty acids in the expression of inflammation and immune response mediators in tears from patients with dry eye disorders. *Clin Interv Aging* 2013;8:139–148.
- [856] Oleñik A. Effectiveness and tolerability of dietary supplementation with a combination of omega-3 polyunsaturated fatty acids and antioxidants in the treatment of dry eye symptoms: results of a prospective study. *Clin Ophthalmol* 2014;8:169–176.
- [857] Bhargava R, Kumar P, Arora Y. Short-Term Omega 3 Fatty Acids Treatment for Dry Eye in Young and Middle-Aged Visual Display Terminal Users. *Eye Contact Lens* 2016;42(4):231–236.
- [858] Deinema LA, Vingrys AJ, Wong CY, Jackson DC, Chinnery HR, Downie LE. A Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Clinical Trial of Two Forms of Omega-3 Supplements for Treating Dry Eye Disease. *Ophthalmology* 2017;124(1):43–52.
- [859] Epitropoulos AT, Donnenfeld ED, Shah ZA, Holland EJ, Gross M, Faulkner WJ, et al. Effect of Oral Re-esterified Omega-3 Nutritional Supplementation on Dry Eyes. *Cornea* 2016;35(9):1185–1191.
- [860] Chinnery HR, Naranjo Golborne C, Downie LE. Omega-3 supplementation is neuroprotective to corneal nerves in dry eye disease: a pilot study. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2017 Jul;37(4):473–481.
- [861] Liu A, Ji J. Omega-3 essential fatty acids therapy for dry eye syndrome: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Med Sci Monit* 2014;20:1583–1589.
- [862] Buckley MS, Goff AD, Knapp WE. Fish oil interaction with warfarin. *Ann Pharmacother* 2004;38(1):50–52.
- [863] Roncone M, Bartlett H, Eperjesi F. Essential fatty acids for dry eye: A review. *Cont Lens Anter Eye* 2010;33:49–54. quiz 100.
- [864] Brasky TM, Darke AK, Song X, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM, et al. Plasma phospholipid fatty acids and prostate cancer risk in the SELECT trial. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(15):1132–1141.
- [865] Brenna JT, Burdge GC, Crawford MA, Clayton P, Cunnane SC, Gow R, et al. RE: Plasma phospholipid fatty acids and prostate cancer risk in the SELECT trial. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:dju015.
- [866] Szymanski KM, Wheeler DC, Mucci LA. Fish consumption and prostate cancer risk: a review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92(5):1223–1233.
- [867] Manthorpe R, Hagen Petersen S, Prause JU. Primary Sjögren's syndrome treated with Efamol/Efavit. A double-blind cross-over investigation. *Rheumatol Int* 1984;4(4):165–167.
- [868] Oxholm P, Manthorpe R, Prause JU, Horrobin D. Patients with primary Sjögren's syndrome treated for two months with evening primrose oil. *Scand J Rheumatol* 1986;15(2):103–108.
- [869] Theander E, Horrobin DF, Jacobsson LT, Manthorpe R. Gammalinolenic acid treatment of fatigue associated with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 2002;31(2):72–79.
- [870] Aragona P, Bucolo C, Spinella R, Giuffrida S, Ferreri G. Systemic omega-6 essential fatty acid treatment and pge1 tear content in Sjögren's syndrome patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(12):4474–4479.
- [871] Pinna A, Piccinini P, Carta F. Effect of oral linoleic and gamma-linolenic acid on meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2007;26(3):260–264.
- [872] Creuzot C, Passemard M, Viau S, Joffre C, Pouliquen P, Elena PP, et al. Improvement of dry eye symptoms with polyunsaturated fatty acids. *J Fr Ophthalmol* 2006;29:868–873.
- [873] Larmo PS, Järvinen RL, Setälä NL, Yang B, Viitanen MH, Engblom JR, et al. Oral sea buckthorn oil attenuates tear film osmolarity and symptoms in individuals with dry eye. *J Nutr* 2010;140(8):1462–1468.
- [874] Brignole-Baudouin F, Baudouin C, Aragona P, Rolando M, Labetoulle M, Pisella PJ, et al. A multicentre, double-masked, randomized, controlled trial assessing the effect of oral supplementation of omega-3 and omega-6 fatty acids on a conjunctival inflammatory marker in dry eye patients. *Acta Ophthalmol* 2011;89(7):e591–e597.
- [875] Jackson MA, Burrell K, Gaddie IB, Richardson SD. Efficacy of a new prescription-only medical food supplement in alleviating signs and symptoms of dry eye, with or without concomitant cyclosporine A. *Clin Ophthalmol* 2011;5:1201–1206.
- [876] Creuzot-Garcher C, Baudouin C, Labetoulle M, Pisella PJ, Mouriaux F, Meddeb-Ouertani A, et al. Efficacy assessment of Nutrilarm(R), a per os omega-3 and omega-6 polyunsaturated essential fatty acid dietary formulation versus placebo in patients with bilateral treated moderate dry eye syndrome. *J Fr Ophthalmol* 2011;34:448–455.
- [877] Sheppard Jr. JD, Singh R, McClellan AJ, Weikert MP, Scoper SV, Joly TJ, et al. Long-term Supplementation With n-6 and n-3 PUFAs Improves Moderate-to-Severe Keratoconjunctivitis Sicca: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Cornea* 2013;32(10):1297–1304.
- [878] Zhu W, Wu Y, Li G, Wang J, Li X. Efficacy of polyunsaturated fatty acids for dry eye syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev* 2014;72(10):662–671.
- [879] Ng SM, Lindsley K, Akpek EK. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids for dry eye syndrome (Protocol). *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD011016.
- [880] Ren J, Mozurkewich EL, Sen A, Vahratian AM, Ferreri TG, Morse AN, et al. Total Serum Fatty Acid Analysis by GC-MS: Assay Validation and Serum Sample Stability. *Curr Pharm Anal* 2013;9(4):331–339.
- [881] Danjo Y, Lee M, Horimoto K, Hamano T. Ocular surface damage and tear lactoferrin in dry eye syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994;72(4):433–437.
- [882] Boukes RJ, Boonstra A, Breebaart AC, Reits D, Glasius E, Luyendyk L, et al. Analysis of human tear protein profiles using high performance liquid chromatography (HPLC). *Doc Ophthalmol* 1987 Sep-Oct;67(1–2):105–113.
- [883] Seal DV. The effect of ageing and disease on tear constituents. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1985;104(Pt 4):355–362.
- [884] Mackie IA, Seal DV. Diagnostic implications of tear protein profiles. *Br J Ophthalmol* 1984;68(5):321–324.

- [885] Goren MB, Goren SB. Diagnostic tests in patients with symptoms of keratoconjunctivitis sicca. *Am J Ophthalmol* 1988;106(5):570–574.
- [886] Versura P, Nanni P, Bavelloni A, Blalock WL, Piazzzi M, Roda A, et al. Tear proteomics in evaporative dry eye disease. *Eye (Lond)* 2010;24(8):1396–1402.
- [887] Kawashima M, Kawakita T, Inaba T, Okada N, Ito M, Shimmura S, et al. Dietary lactoferrin alleviates age-related lacrimal gland dysfunction in mice. *PLoS One* 2012;7:e33148.
- [888] Dogru M, Matsumoto Y, Yamamoto Y, Goto E, Saiki M, Shimazaki J, et al. Lactoferrin in Sjögren's syndrome. *Ophthalmology* 2007;114(12):2366–2367.
- [889] Devendra J, Singh S. Effect of Oral Lactoferrin on Cataract Surgery Induced Dry Eye: A Randomised Controlled Trial. *J Clin Diagn Res* 2015;9(10):NC06–NC09.
- [890] Dogru M, Wakamatsu T, Kojima T, Matsumoto Y, Kawakita T, Schnider C, et al. The role of oxidative stress and inflammation in dry eye disease. *Cornea* 2009;28(suppl1):S70–S4.
- [891] Blades KJ, Patel S, Aidoo KE. Oral antioxidant therapy for marginal dry eye. *Eur J Clin Nutr* 2001;55(7):589–597.
- [892] Drouault-Holowacz S, Bieuvelet S, Burckel A, Rigal D, Dubray C, Lichon JL, et al. Antioxidants intake and dry eye syndrome: a crossover, placebo-controlled, randomized trial. *Eur J Ophthalmol* 2009 May-Jun;19(3):337–342.
- [893] Hitoe S, Tanaka J, Shimoda H. MaquiBright standardized maqui berry extract significantly increases tear fluid production and ameliorates dry eye-related symptoms in a clinical pilot trial. *Panminerva Med* 2014;56:1–6.
- [894] Cakaty U. Pro-oxidant actions of alpha-lipoic acid and dihydrolipoic acid. *Med Hypotheses* 2006;66(1):110–117.
- [895] Andrade AS, Salomon TB, Behling CS, Mahl CD, Hackenhaar FS, Putti J, et al. Alpha-lipoic acid restores tear production in an animal model of dry eye. *Exp Eye Res* 2014;120:1–9.
- [896] Kawashima M, Tsubota K. Effect of calorie restriction on change in lacrimal gland with age. *Cornea* 2011;30(Suppl 1):S29–S33.
- [897] Kawashima M, Nakamura S, Izuta Y, Inoue S, Tsubota K. Dietary Supplementation with a Combination of Lactoferrin, Fish Oil, and Enterococcus faecium WB2000 for Treating Dry Eye: A Rat Model and Human Clinical Study. *Ocul Surf* 2016;14(2):255–263.
- [898] Ho KC, Jalbert I, Watt K, Golebiowski BA. Possible Association Between Dry Eye Symptoms and Body Fat: A Prospective, Cross-Sectional Preliminary Study. *Eye Contact Lens* 2017. In press.
- [899] Kim JH, Kim JH, Nam WH, Yi K, Choi DG, Hyon JY, et al. Oral alcohol administration disturbs tear film and ocular surface. *Ophthalmology* 2012;119(5):965–971.
- [900] Choi W, Kim JC, Kim WS, Oh HJ, Yang JM, Lee JB, et al. Clinical Effect of Antioxidant Glasses Containing Extracts of Medicinal Plants in Patients with Dry Eye Disease: A Multi-Center, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *PLoS One* 2015;10:e0139761.
- [901] Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol* 2002;86(4):418–423.
- [902] Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P, Manni G, Figueiredo A, Zeyen T. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur J Ophthalmol* 2007 May-Jun;17(3):341–349.
- [903] Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J Glaucoma* 2008;17(5):350–355.
- [904] Erb C, Gast U, Schremmer D. German register for glaucoma patients with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(11):1593–1601.
- [905] Fechtner RD, Godfrey DG, Budenz D, Stewart JA, Stewart WC, Jasek MC. Prevalence of ocular surface complaints in patients with glaucoma using topical intraocular pressure-lowering medications. *Cornea* 2010;29(6):618–621.
- [906] Rossi GC, Pasinetti GM, Scudeller L, Raimondi M, Lanteri S, Bianchi PE. Risk factors to develop ocular surface disease in treated glaucoma or ocular hypertension patients. *Eur J Ophthalmol* 2013 May-Jun;23(3):296–302.
- [907] Chen HY, Lin CL, Tsai YY, Kao CH. Association between Glaucoma Medication Usage and Dry Eye in Taiwan. *Optom Vis Sci* 2015;92(9):e227–e232.
- [908] Iester M, Telani S, Frezzotti P, Motolese I, Figus M, Fogagnolo P, et al. Ocular surface changes in glaucomatous patients treated with and without preservatives beta-blockers. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014;30(6):476–481.
- [909] Ciancaglini M, Carpineto P, Agnifili L, Nubile M, Fasanella V, Lanzini M, et al. An in vivo confocal microscopy and impression cytology analysis of preserved and unpreserved levobunolol-induced conjunctival changes. *Eur J Ophthalmol* 2008;18:400–407.
- [910] Renieri G, Führer K, Scheithe K, Lorenz K, Pfeiffer N, Thieme H. Efficacy and tolerability of preservative-free eye drops containing a fixed combination of dorzolamide and timolol in glaucoma patients. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010;26(6):597–603.
- [911] Uusitalo H, Chen E, Pfeiffer N, Brignole-Baudouin F, Kaarniranta K, Leino M, et al. Switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation in topical glaucoma medication. *Acta Ophthalmol* 2010;88(3):329–336.
- [912] Freeman P David, Kahook Malik Y. Preservatives in topical ophthalmic medications: historical and clinical perspectives. *Expert Rev Ophthalmol* 2009;4(1):59–64.
- [913] Labbé A, Pauly A, Liang H, Brignole-Baudouin F, Martin C, Warnet JM, et al. Comparison of toxicological profiles of benzalkonium chloride and polyquaternium-1: an experimental study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006;22(4):267–278.
- [914] Henry JC, Peace JH, Stewart JA, Stewart WC. Efficacy, safety, and improved tolerability of travoprost BAK-free ophthalmic solution compared with prior travoprost therapy. *Clin Ophthalmol* 2008;2(3):613–621.
- [915] Katz G, Springs CL, Craven ER, Montecchi-Palmer M. Ocular surface disease in patients with glaucoma or ocular hypertension treated with either BAK-preserved latanoprost or BAK-free travoprost. *Clin Ophthalmol* 2010;4:1253–1261.
- [916] Aihara M, Oshima H, Araie M, ; group EXs. Effects of SofZia-preserved travoprost and benzalkonium chloride-preserved latanoprost on the ocular surface – a multicentre randomized single-masked study. *Acta Ophthalmol* 2013;91:e7–e14.
- [917] Wong J, Lan W, Ong LM, Tong L. Non-hormonal systemic medications and dry eye. *Ocul Surf* 2011;9(4):212–226.
- [918] Yokoi N, Bron AJ, Georgiev GA. The precorneal tear film as a fluid shell: the effect of blinking and saccades on tear film distribution and dynamics. *Ocul Surf* 2014;12(4):252–266.
- [919] Tsubota K, Nakamori K. Dry eyes and video display terminals. *N Engl J Med* 1993;328(8):584.
- [920] Tsubota K, Nakamori K. Effects of ocular surface area and blink rate on tear dynamics. *Arch Ophthalmol* 1995;113(2):155–158.
- [921] Uchino M, Yokoi N, Uchino Y, Dogru M, Kawashima M, Komuro A, et al. Prevalence of dry eye disease and its risk factors in visual display terminal users: the Osaka study. *Am J Ophthalmol* 2013;156(4):759–766.
- [922] Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II Epidemiology report. *Ocul Surf* 2017;15:334–365.
- [923] Uchino M, Schaumberg DA, Dogru M, Uchino Y, Fukagawa K, Shimmura S, et al. Prevalence of dry eye disease among Japanese visual display terminal users. *Ophthalmology* 2008;115(11):1982–1988.
- [924] Fenga C, Aragona P, Cacciola A, Spinella R, Di Nola C, Ferreri F, et al. Meibomian gland dysfunction and ocular discomfort in video display terminal workers. *Eye (Lond)* 2008;22(1):91–95.
- [925] Wu H, Wang Y, Dong N, Yang F, Lin Z, Shang X, et al. Meibomian gland dysfunction determines the severity of the dry eye conditions in visual display terminal workers. *PLoS One* 2014;9:e105575.
- [926] Uchino Y, Uchino M, Yokoi N, Dogru M, Kawashima M, Okada N, et al. Alteration of tear mucin 5AC in office workers using visual display terminals: The Osaka Study. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(8):985–992.
- [927] Nakamura S, Shibuya M, Nakashima H, Hisamura R, Masuda N, Imagawa T, et al. Involvement of oxidative stress on corneal epithelial alterations in a blink-suppressed dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:1552–1558.
- [928] Miura DL, Hazarbasanov RM, Yamasato CK, Bandeira e Silva F, Godinho CJ, Gomes JA. Effect of a light-emitting timer device on the blink rate of non-dry eye individuals and dry eye patients. *Br J Ophthalmol* 2013;97(8):965–967.
- [929] Cardona G, Gómez M, Quevedo L, Gispets J. Effects of transient blur and VDT screen luminance changes on eyeblink rate. *Cont Lens Anter Eye* 2014;37(5):363–367.
- [930] Blehm C, Vishnu S, Khattak A, Mitra S, Yee RW. Computer vision syndrome: a review. *Surv Ophthalmol* 2005 May-Jun;50(3):253–262.
- [931] McCulley JP, Uchiyama E, Aronowicz JD, Butovich IA. Impact of evaporation on aqueous tear loss. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2006;104:121–128.
- [932] Abusharha AA, Pearce EI. The effect of low humidity on the human tear film. *Cornea* 2013;32(4):429–434.
- [933] Alex A, Edwards A, Hays JD, Kerkstra M, Shih A, de Paiva CS, et al. Factors predicting the ocular surface response to desiccating environmental stress. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:3325–3332.
- [934] López-Miguel A, Tesón M, Martín-Montañez V, Enriquez-de-Salamanca A, Stern ME, Calonge M, et al. Dry eye exacerbation in patients exposed to desiccating stress under controlled environmental conditions. *Am J Ophthalmol* 2014;157(4):788–798. e2.
- [935] Lopez-Miguel A, Teson M, Martin-Montanez V, Enriquez-de-Salamanca A, Stern ME, Gonzalez-Garcia MJ, et al. Clinical and Molecular Inflammatory Response in Sjogren Syndrome-Associated Dry Eye Patients Under Desiccating Stress. *Am J Ophthalmol* 2016;161:133–41 e1–2.
- [936] Oh HJ, Li Z, Park SH, Yoon KC. Effect of hypotonic 0.18% sodium hyaluronate eyedrops on inflammation of the ocular surface in experimental dry eye. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014;30(7):533–542.
- [937] Hill-Bator A, Misiuk-Hojlo M, Marycz K, Grzesiak J. Trehalose-based eye drops preserve viability and functionality of cultured human corneal epithelial cells during desiccation. *Biomed Res Int* 2014;2014:292139.
- [938] Moore QL, De Paiva CS, Pflugfelder SC. Effects of Dry Eye Therapies on Environmentally Induced Ocular Surface Disease. *Am J Ophthalmol* 2015;160(1):135–142. e1.
- [939] Dohlman TH, Chauhan SK, Kodati S, Hua J, Chen Y, Omoto M, et al. The CCR6/CCL20 axis mediates Th17 cell migration to the ocular surface in dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(6):4081–4091.
- [940] Goyal S, Chauhan SK, Zhang Q, Dana R. Amelioration of murine dry eye disease by topical antagonist to chemokine receptor 2. *Arch Ophthalmol* 2009;127(7):882–887.
- [941] Urashima Hiroki, Takeji Yasuhiro, Okamoto Takashi, Fujisawa Shigeki, Shinohara Hisashi. Rebamipide Increases Mucin-Like Substance Contents and Periodic Acid Schiff Reagent-Positive Cells Density in Normal Rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012;28(3):264–270.

- [942] Nakamura S, Shibuya M, Nakashima H, Imagawa T, Uehara M, Tsubota K. D-beta-hydroxybutyrate protects against corneal epithelial disorders in a rat dry eye model with jogging board. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2379–2387.
- [943] Hirayama M, Murat D, Liu Y, Kojima T, Kawakita T, Tsubota K. Efficacy of a novel moist cool air device in office workers with dry eye disease. *Acta Ophthalmol* 2013;91(8):756–762.
- [944] Willis RM, Folberg R, Krachmer JH, Holland EJ. The treatment of aqueous-deficient dry eye with removable punctal plugs. A clinical and impression-cytologic study. *Ophthalmology* 1987;94(5):514–518.
- [945] Tsubota K, Yamada M, Urayama K. Spectacle side panels and moist inserts for the treatment of dry-eye patients. *Cornea* 1994;13(3):197–201.
- [946] Yee RW, Sperling HG, Kattak A, Paukert MT, Dawson K, Garcia M, et al. Isolation of the ocular surface to treat dysfunctional tear syndrome associated with computer use. *Ocul Surf* 2007;5(4):308–315.
- [947] Wakamatsu TH, Dogru M, Tsubota K. Tearful relations: oxidative stress, inflammation and eye diseases. *Arq Bras Oftalmol* 2008 Nov-Dec;71(6 Suppl):72–79.
- [948] Satıcı A, Bitiren M, Ozardali I, Vural H, Kilic A, Guzey M. The effects of chronic smoking on the ocular surface and tear characteristics: a clinical, histological and biochemical study. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81(6):583–587.
- [949] Altınors DD, Akça S, Akova YA, Bilezikçi B, Goto E, Dogru M, et al. Smoking associated with damage to the lipid layer of the ocular surface. *Am J Ophthalmol* 2006;141(6):1016–1021.
- [950] Thomas J, Jacob GP, Abraham L, Noushad B. The effect of smoking on the ocular surface and the precorneal tear film. *Australas Med J* 2012;5(4):221–226.
- [951] Matsumoto Y, Dogru M, Goto E, Sasaki Y, Inoue H, Saito I, et al. Alterations of the tear film and ocular surface health in chronic smokers. *Eye (Lond)* 2008;22(7):961–968.
- [952] Rummenie VT, Matsumoto Y, Dogru M, Wang Y, Hu Y, Ward SK, et al. Tear cytokine and ocular surface alterations following brief passive cigarette smoke exposure. *Cytokine* 2008;43(2):200–208.
- [953] Jones L, Brennan NA, González-Méijome J, Lally J, Maldonado-Codina C, Schmidt TA, et al. The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: report of the contact lens materials, design, and care subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(11):TFOS37–TFOS70.
- [954] Efron N, Jones L, Bron AJ, Knop E, Arita R, Barabino S, et al. The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: report of the contact lens interactions with the ocular surface and adnexa subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:TFOS98–TFOS122.
- [955] Zhou WY, Li YH. A survey on treatment of dry eye by traditional chinese medicine and integrative chinese and Western medicine. *Chin J Integr Med* 2006;12(2):154–159.
- [956] Wu GL, Pu XH, Li TY, Yu GY, Lu WW, Fan YS. Effect of yangyin yiqi huoxue recipe on immune balance of Th1/Th2 in serum and submaxillary glands of NOD mice with Sjogren's syndrome. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2013;33:1653–1657.
- [957] Wu X, Ren C, Zhou H, Zhang L, Juan C, Yang Y. Therapeutic effect of Zeng Ye decoction on primary Sjögren's syndrome via upregulation of aquaporin1 and aquaporin5 expression levels. *Mol Med Rep* 2014;10(1):429–434.
- [958] Luo H, Li X, Liu J, Andrew F, George L. Chinese Herbal Medicine in Treating Primary Sjögren's Syndrome: A Systematic Review of Randomized Trials. *Evid Based Complement Altern Med* 2012;2012:640658.
- [959] Chang YH, Lin HJ, Li WC. Clinical evaluation of the traditional chinese prescription Chi-Ju-Di-Huang-Wan for dry eye. *Phytother Res* 2005;19(4):349–354.
- [960] Hu W, Qian X, Guo F, Zhang M, Lyu C, Tao J, et al. Traditional Chinese medicine compound ShengJinRunZaoYangXue granules for treatment of primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Chin Med J* 2014;127(15):2721–2726.
- [961] Boukraa L. Additive activity of royal jelly and honey against *Pseudomonas aeruginosa*. *Altern Med Rev* 2008;13(4):330–333.
- [962] Tartakovskaia AI. Apilak (royal jelly) in the therapy of trophic disorders of the cornea in eye burns. *Vestn Oftalmol* 1966;79:59–61.
- [963] Hussein SZ, Yusoff KM, Makpol S, Yusof YA. Antioxidant capacities and total phenolic contents increase with gamma irradiation in two types of Malaysian honey. *Molecules* 2011;16(8):6378–6395.
- [964] Lusby PE, Coombes AL, Wilkinson JM. Bactericidal activity of different honeys against pathogenic bacteria. *Arch Med Res* 2005 Sep-Oct;36(5):464–467.
- [965] Imada T, Nakamura S, Kitamura N, Shibuya I, Tsubota K. Oral administration of royal jelly restores tear secretion capacity in rat blink-suppressed dry eye model by modulating lacrimal gland function. *PLoS One* 2014;9:e106338.
- [966] Albietz JM, Lenton LM. Effect of antibacterial honey on the ocular flora in tear deficiency and meibomian gland disease. *Cornea* 2006;25(9):1012–1019.
- [967] Craig JP, Rupenthal ID, Seyfoddin A, Cheung IM, Uy B, Wang MT, et al. Pre-clinical development of MGO Manuka Honey microemulsion for blepharitis management. *BMJ Open Ophthalmol* 2017;0:e000065.
- [968] Craig JP, Wang MT, Ganesalingam K, Rupenthal ID, Swift S, Loh CS, et al. Randomised masked trial of the clinical safety and tolerability of MGO Manuka Honey eye cream for the management of blepharitis. *BMJ Open Ophthalmol* 2017;0:e000066.
- [969] Ajite KO, Fadamiro OC. Prevalence of harmful/traditional medication use in traumatic eye injury. *Glob J Health Sci* 2013;5(4):55–59.
- [970] Prajna NV, Pillai MR, Manimegalai TK, Srinivasan M. Use of Traditional Eye Medicines by corneal ulcer patients presenting to a hospital in South India. *Indian J Ophthalmol* 1999;47(1):15–18.
- [971] Verd S. Switch from antibiotic eye drops to instillation of mother's milk drops as a treatment of infant epiphora. *J Trop Pediatr* 2007;53(1):68–69.
- [972] Ghaemi S, Navaei P, Rahimirad S, Behjati M, Kelishadi R. Evaluation of preventive effects of colostrum against neonatal conjunctivitis: A randomized clinical trial. *J Educ Health Promot* 2014;3:63.
- [973] Singh M, Sugathan PS, Bhujwala RA. Human colostrum for prophylaxis against sticky eyes and conjunctivitis in the newborn. *J Trop Pediatr* 1982;28(1):35–37.
- [974] Baynham JT, Moorman MA, Donnellan C, Cevallos V, Keenan JD. Antibacterial effect of human milk for common causes of paediatric conjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 2013;97(3):377–379.
- [975] Ibanesebor SE, Otobo ES. In vitro activity of human milk against the causative organisms of ophthalmia neonatorum in Benin City, Nigeria. *J Trop Pediatr* 1996;42(6):327–329.
- [976] Chaumeil C, Liotet S, Kogbe O. Treatment of severe eye dryness and problematic eye lesions with enriched bovine colostrum lactoserum. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:595–599.
- [977] Bucolo C, Musumeci M, Salomone S, Romano GL, Leggio GM, Gagliano C, et al. Effects of Topical Fucosyl-Lactose, a Milk Oligosaccharide, on Dry Eye Model: An Example of Nutraceutical Candidate. *Front Pharmacol* 2015;6:280.
- [978] Cheng KJ. Neurobiological mechanisms of acupuncture for some common illnesses: a clinician's perspective. *J Acupunct Meridian Stud* 2014;7(3):105–114.
- [979] Lan W, Tong L. Acupuncture has effect on increasing tear break-up time: acupuncture for treating dry eye, a randomized placebo-controlled trial. *Acta Ophthalmol* 2012;90:e73.
- [980] Kim TH, Kang JW, Kim KH, Kang KW, Shin MS, Jung SY, et al. Acupuncture for the treatment of dry eye: a multicenter randomised controlled trial with active comparison intervention (artificial tear drops). *PLoS One* 2012;7:e36638.
- [981] Gong L, Sun X, Chapin WJ. Clinical curative effect of acupuncture therapy on xerophthalmia. *Am J Chin Med* 2010;38(4):651–659.
- [982] Yang L, Yang Z, Yu H, Song H. Acupuncture therapy is more effective than artificial tears for dry eye syndrome: evidence based on a meta-analysis. *Evid Based Complement Altern Med* 2015;2015:143858.
- [983] Lin T, Gong L, Liu X, Ma X. Fourier-domain optical coherence tomography for monitoring the lower tear meniscus in dry eye after acupuncture treatment. *Evid Based Complement Altern Med* 2015;2015:492150.
- [984] Nepp J, Wedrich A, Akramian J, Derbolav A, Mudrich C, Ries E, et al. Dry eye treatment with acupuncture. A prospective, randomized, double-masked study. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:1011–1016.
- [985] Tseng KL, Liu HJ, Tso KY, Woung LC, Su YC, Lin JG. A clinical study of acupuncture and SSP (silver spike point) electro-therapy for dry eye syndrome. *Am J Chin Med* 2006;34(2):197–206.
- [986] Shin MS, Kim JI, Lee MS, Kim KH, Choi JY, Kang KW, et al. Acupuncture for treating dry eye: a randomized placebo-controlled trial. *Acta Ophthalmol* 2010;88(8):e328–e333.
- [987] Na KS, Han K, Park YG, Na C, Joo CK. Depression, Stress, Quality of Life, and Dry Eye Disease in Korean Women: A Population-Based Study. *Cornea* 2015;34(7):733–738.
- [988] Kim KW, Han SB, Han ER, Woo SJ, Lee JJ, Yoon JC, et al. Association between depression and dry eye disease in an elderly population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:7954–7958.
- [989] Li M, Gong L, Sun X, Chapin WJ. Anxiety and depression in patients with dry eye syndrome. *Curr Eye Res* 2011;36(1):1–7.
- [990] Ayaki M, Kawashima M, Negishi K, Tsubota K. High prevalence of sleep and mood disorders in dry eye patients: survey of 1,000 eye clinic visitors. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:889–894.
- [991] DeGargino J. Children's Health and the Environment: A Global Perspective. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004.
- [992] Seligman ME, Steen TA, Park N, Peterson C. Positive psychology progress: empirical validation of interventions. *Am Psychol* 2005 Jul-Aug;60(5):410–421.
- [993] Kawashima M, Uchino M, Yokoi N, Uchino Y, Dogru M, Komuro A, et al. Associations between subjective happiness and dry eye disease: a new perspective from the Osaka study. *PLoS One* 2015;10:e0123299.
- [994] Kawashima M, Uchino M, Yokoi N, Uchino Y, Dogru M, Komuro A, et al. The Association between Dry Eye Disease and Physical Activity as well as Sedentary Behavior: Results from the Osaka Study. *J Ophthalmol* 2014;2014:943786.
- [995] Sano K, Kawashima M, Ito A, Inaba T, Morimoto K, Watanabe M, et al. Aerobic exercise increases tear secretion in type 2 diabetic mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(7):4287–4294.
- [996] Begley CG, Chalmers RL, Abetz L, Venkataraman K, Mertzanis P, Caffery BA, 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(11):4753–4761.
- [997] Schein OD, Tielsch JM, Munoz B, Bandeen-Roche K, West S. Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly: A population-based perspective. *Ophthalmology* 1997;104(9):1395–1401.
- [998] Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea* 2004;23(8):762–770.

- [999] Savini G, Prabhawasat P, Kojima T, Grueterich M, Espana E, Goto E. The challenge of dry eye diagnosis. *Clin Ophthalmol* 2008;2(1):31–55.
- [1000] Adataia FA, Michaeli-Cohen A, Naor J, Caffery B, Bookman A, Slomovic A. Correlation between corneal sensitivity, subjective dry eye symptoms and corneal staining in Sjögren's syndrome. *Can J Ophthalmol* 2004;39(7):767–771.
- [1001] Bourcier T, Acosta MC, Borderie V, Borrás F, Gallar J, Bury T, et al. Decreased corneal sensitivity in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(7):2341–2345.
- [1002] Baudouin C, Aragona P, Van Setten G, Rolando M, Irkeç M, Benítez del Castillo J, et al. Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm. *Br J Ophthalmol* 2014;98(9):1168–1176.

DR



Contents lists available at ScienceDirect

## The Ocular Surface

journal homepage: [www.theocularsurface.com](http://www.theocularsurface.com)

## TFOS DEWS II 临床试验设计报告



Gary D. Novack, PhD <sup>a, b, i, \*</sup>, Penny Asbell, MD <sup>c</sup>, Stefano Barabino, MD, PhD <sup>d</sup>,  
Michael V.W. Bergamini, PhD <sup>e, f</sup>, Joseph B. Ciolino, MD <sup>g</sup>, Gary N. Foulks, MD <sup>h</sup>,  
Michael Goldstein, MD <sup>i</sup>, Michael A. Lemp, MD <sup>j</sup>, Stefan Schrader, MD, PhD <sup>k</sup>,  
Craig Woods, PhD, MCOptom <sup>l</sup>, Fiona Stapleton, PhD, MCOptom <sup>m</sup>

<sup>a</sup>Pharma Logic Development, San Rafael, CA, USA

<sup>b</sup>Departments of Pharmacology and Ophthalmology, University of California, Davis, School of Medicine, CA, USA

<sup>c</sup>Department of Ophthalmology, Icahn School of Medicine at Mt Sinai, New York, NY, USA

<sup>d</sup>Clinica Oculistica, University of Genoa, Italy

<sup>e</sup>Nicox Ophthalmics, Inc., Fort Worth, TX, USA

<sup>f</sup>University of North Texas Health Science Center, Fort Worth, TX, USA

<sup>g</sup>Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

<sup>h</sup>Emeritus Professor of Ophthalmology, University of Louisville School of Medicine, Louisville, KY, USA

<sup>i</sup>Department of Ophthalmology, New England Medical Center and Tufts University, Boston, MA, USA

<sup>j</sup>Department of Ophthalmology, School of Medicine, Georgetown University, Washington, DC, USA

<sup>k</sup>Department of Ophthalmology, Heinrich-Heine University, Düsseldorf, Germany

<sup>l</sup>Deakin Optometry, School of Medicine, Deakin University, Geelong, Australia

<sup>m</sup>School of Optometry and Vision Science, UNSW Australia, Sydney, NSW, Australia

### ARTICLE INFO

### 摘要

#### Article history:

接稿日期: 2017年5月5日

收稿日期: 2017年5月6日

#### 关键词:

生物统计学  
临床试验设计  
临床试验  
干眼病  
法规事务

开发干眼病 (DED) 新疗法非常艰难, 接受评估的治疗方法中只有少数能获批上市。在本报告中, 小组委员会总结了设计和开展高质量临床试验所面临的挑战, 并且特别提到了 DED 患者在临床试验中遇到的问题, 以及 DED 治疗方法的监管问题。小组委员会查阅了各类文献, 尽管有些研究观察到试验失败的可能原因, 但除了 DED 中体征和症状之间缺乏相关性外, 没有观察到明显的单一原因。因此, 如前所述, 报告主张进行高质量研究。报告对未来研究的主要建议是与药品临床试验质量管理规范 (GCP) 保持一致, 包括使用质量符合药品生产质量管理规范 (GMP) 的临床试验材料。报告建议试验的设计、疗法和样本量应与研究治疗药物、研究目的和开发阶段保持一致。报告还建议关键性研究应对测量指标进行先验选择并纳入适当的样本量。

© 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

### 1 前言

2007年, 国际泪膜与眼表协会 (TFOS) 国际干眼病工作组 (DEWS) 发布了报告, 其中包括临床试验小组委员会的报告[1]。本报告在上一份报告的基础上进行了更新和拓展, 并构成 TFOS DEWS II 报告的一部分。本报告总结回顾了上一份报告的执行情况和近十年取得的成果, 并对未来临床研究提出了建议。特别是本小组委员会认为评估干眼病 (DED) 新型

治疗方法的临床研究需在设计阶段就应当落实高质量的标准。

在 TFOS DEWS II[2]的同行出版物中, 定义和分类小组委员会提供了如下定义: “干眼病是一种眼表多因素疾病, 主要表现为泪膜稳态失衡并伴有眼部症状, 泪膜不稳定、高渗透压、眼表炎症和损伤以及感觉神经性异常在其中起致病作用。”在本报告中, 需明确指出“泪膜稳态失衡”主要通过临床体征表现, 包括角膜、结膜和睑缘病理学。目前市场上获批的 DED 治疗药物均将体征作为部分适应症 (见第 10.1 节)。

\* Corresponding author. PharmaLogic Development, Inc. 17 Bridgegate Drive, San Rafael, CA 94903, USA.

E-mail address: [gary\\_novack@pharmalogic.com](mailto:gary_novack@pharmalogic.com) (G.D. Novack).

<sup>†</sup> Subcommittee Chair



## ● 2 临床试验小组委员会设定的目标

临床试验小组委员会设定的目标是对 DED 临床试验相关文献、操作和概念进行系统回顾。基于 TFOS DEWS[1] 临床试验小组委员会在报告中发布的信息，在对 DED 临床试验的新信息进行分析时，结合了 2007 年“TFOS DEWS 报告”的实施评估。此项分析包括对本领域技术进步的评估和新治疗方案注册管理的政策变化。此外，该报告还就临床试验设计、实施和报告的最佳方案提出了建议。最后，在对高质量临床试验的设计、实施、分析和报告提出建议时，还参考了全球临床研究指南。

## ● 3 TFOS DEWS 临床试验报告的更新

### ● 3.1 干眼病临床试验进展

TFOS DEWS 临床试验小组委员会的报告给出了临床试验总体指南，包括设计、入排标准、观察指标、样本量、随机化、数据分析和临床试验的管理[1]。报告认为，环境试验和受控不良环境（CAE）试验均有助于评估 DED。CAE 设计有助于证实应激状态和疾病活动期间治疗药物的药理学作用。环境试验可逐日提供受试者治疗反应的更多信息。这些建议与临床试验的设计和和实施相关。

干眼病的临床试验指南基于既往临床试验的观察结果，突出了干眼病临床试验的特点、评估和检查指标，并提出了干眼病临床试验的合理属性。此外，还提出了促进多中心国际合作临床试验的期望，鼓励国际合作。本报告明确了 DED 临床试验的复杂多变，如体征和症状间的一致性差异，症状和体征随时间的波动以及对照组潜在润滑效果的混淆作用。

临床试验最理想设计为前瞻、随机、双盲、安慰剂对照或载体对照的平行试验。交叉临床试验也可接受，但是要求初始治疗不能治愈疾病，即不同阶段的治疗之间不会产生结转效应。推荐交叉临床试验的补偿性设计方案为将试验药物和对照药物的给药顺序随机化，使某些受试者先接受活性药物治疗，而其他受试者先接受对照药物治疗。由于此种试验设计增加了随机化的复杂性，在干眼病临床试验中尚未看到这种设计方案。

报告指出，入选标准应根据药物的作用机制确定一组可能表现出疗效的潜在反应人群。入排标准应尽量选择没有混淆因素的人群。所选观察指标应与测试

药物或干预的作用机制一致。

小组委员会强烈建议将反应疾病状态的生物标志物和/或替代标志物纳入未来的试验中，但研究者要认识到需对这种替代标志物进行验证。量化指标应有足够的准确性和可重复性。应采用经过验证的测试方法完成主要参数的测量。

考虑到干眼病临床试验突出的安慰剂效应和载体效应，小组委员会建议如下设计：1) 随机盲法试验，研究者和受试者均不知道试验何时开始，或 2) 停药研究，所有患者一开始均接受被测药物治疗，随后随机分组接受载体或被测药物。这种设计的好处在于，所有受试者在试验的某个时间均接受药物治疗，这可能有助于提高受试者入组意愿。

综合泪膜异常、眼表损伤和功能障碍的多因素分析是适于分析疾病严重程度的复合指标。纳入疾病严重性多种描述的美国风湿病学会（ACR）索引（ACR20~ACR70）已一致将这种方法用于风湿性疾病的评估[3,4]。DED 的这种复合指标不经常被评估，需要额外验证指标[5,6]。

TFOS DEWS 2007 年版旨在提高干眼病的临床试验有效性，以促进干眼病治疗的监管批准，但在 2002 年，美国（US）食品药品监督管理局（FDA）批准的第一种药物适应症是“因炎症引发的眼泪减少”，而其他唯一批准的治疗干眼病体征和症状的药物是在 2016 年 7 月[7]。

([http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2016/20/201073Orig1s000ltr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2016/20/201073Orig1s000ltr.pdf))。自 2007 年以来，日本和欧洲已批准治疗干眼病体征的其他药物[7]。

### ● 3.2 TFOS DEWS 推荐意见的执行情况

在该报告发布以后设计和实施的临床试验中，有几项“TFOS DEWS 报告”的具体建议已得到执行。未采用的一个原因是这些推荐意见十分复杂且费用昂贵。尽管随机退出临床试验已应用于其他临床领域，但尚未在干眼病研究中开展[8-12]。对可靠的疾病生物标志物进行验证以及将拟定复合指标作为指标参数进行验证均被视为一种持续需求。

对 DEWS 报告建议的观察和改进（在本文后续章节给出）有望促成将来临床试验可以支持监管机构的批准决定以及 DED 治疗方案的改进。干眼病的治疗仍远未满足临床需求。

## ● 4 临床操作

### ● 4.1 国际协调会议全球标准

人用药品注册技术规范国际协调会议 (ICH) 是 1990 年在布鲁塞尔成立的独特组织, 现在总部设在瑞士。ICH 汇集了监管部门和制药行业, 以对药物注册的科学技术进行讨论。自成立以来, 为应对全球药物开发的需求, ICH 也得到逐步发展。比指南评分更高的准则为 E6, 即: 药品临床试验质量管理规范 (GCP) [13]。如该指南所述, GCP 是一个国际伦理和科学质量标准, 用于设计、执行、记录和报告涉及人类受试者参与的试验。遵守这一标准将向公众保证试验受试者的权利、安全和福祉受到保护, 符合赫尔辛基宣言, 临床试验数据可信。在产品开发的专业指南中, 这份 60 页的指南以及其他 ICH 指南为临床试验的设计、实施、监督、记录和报告制定了明确标准, 同时确保了人类受试者受到保护及数据的完整性。有关电子记录和基本文件的标准也已更新, 旨在提高临床试验质量和效率。例如, 如果有人查阅临床研究中的某个关键疗效测量表, 则生成该表格的每个步骤都可以追踪审查, 包括生成表格的统计程序、数据库中各患者值以及每例患者访视的源文档 (即数据的首次记录)。它还包括研究中心的文档, 其中包括研究者的资质和培训资料 (特别是作为眼科护理专家及该研究的相关资料) 以及现场仪器 (如: 眼压计)。如果特定检查需使用摄影或视频辅助设备 (这些设备可能对记录 DED 的一些临床体征有价值), 则应将其记录。GCP 还应包括所用检查仪器的文件 (含批号), 这可以提供相应仪器生产、质量达标情况、持续稳定性和无菌性的参考信息。虽然还有其他标准 (如: 对于每项主要校外研究, 国家卫生研究所会创建一个手术手册), 笔者建议遵守 GCP 是保证临床试验有效性的默认标准。

#### ● 4.2.1 期-3 期试验: 不断提高的标准

新药研发涵盖一系列研究-从纳入健康志愿者 (如适用) 的初步安全性和有效性短期研究到后期的关键性安全性和有效性研究。虽然本报告 (见第 11 节) 以及 TFOS DEWS II[56] 的其他报告讨论了关键研究的要求, 包括足以检验临床意义差异的样本量, 但此标准不可能用于早期研究。其原因如下, 第一: 必须意识到初步研究的安全性 (至少是药物与生物制品)。这些早期研究通常为短期研究, 可能由低剂量递增至较高剂量。在早期研究中, 尽管药品仍必须满足药物生产质量管理规范 (GMP), 但受试制剂通常为早期版本或置于密闭容器系统中, 稳定性相对较短, 且供应量有限。通常只能完成临床前评估安全性的短期研究, 不可能包括全部遗传毒性研究、生育力研究和生殖影响研究。因此, 在获悉更多非临床安全性和

临床安全性之前, 不希望有更多受试者使用药物, 所以这些研究的样本量较小。在进行初步疗效试验之前, 还可能不清楚疗效大小。最后, 小公司赞助开展这些早期研究, 旨在获得疗效探索性数据, 以争取大型关键研究的额外投资。

### ● 4.3 临床试验源文件

如第 4.1 节所述, GCP 的一部分是识别临床数据的源文档, 在整个过程中确保数据的完整性。如 FDA 指南所述, “...源数据包括原始记录中的所有信息, 以及用于重建和评估研究的临床发现、观察或其他活动原始记录的认证副本。源数据对于临床研究的审查和检查至关重要。FDA 和申办方对源数据的审查对于确保人类受试者权利、福祉和安全性受到充分保护以及临床研究数据的质量、完整性尤为重要。源数据是可溯源的清晰、同期、原始和准确数据 (ALCOA), 必须符合记录保存的监管要求。” (行业指南: 临床研究的电子源数据, 2013 年 9 月, <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecompliance/regulatoryinformation/guidances/ucm328691.pdf>)。

在过去, 源数据通常是手写的患者图表, 采用无碳复写纸将数据手工转移至病例报告表 (CRF), 然后分发。最后将 CRF 手动键入数据库。随着自动化的到来, 今天的临床试验通常以电子格式的源数据录入。上述参考指南提供了关于“在 FDA 管理的临床调查中捕获、审查和保留电子源数据的建议, 确保从电子源到电子监管提交的数据为可靠、高质量、完整的可溯源数据。”

### ● 4.4 临床用品质量

如 4.2 节所述, 研究产品 (药物、生物制品或医疗器械) 的质量会在整个开发过程中发生变化。即使在开发早期, 也需要保证产品的一致性、规格、质量、纯度, 但对多数眼科产品而言, 开发期间的无菌性和质量水平会有变化。FDA 指南给出了早期研究 (1 期研究) 的 GMP 要求[15]。此外, 也有后期开发标准 [16]。

外用或可注射的眼用产品要求无菌, 且灌装和密封容器和密封件也需无菌, 此外, 还需要防篡改标签。包装在多剂量容器中的液体眼用制剂应含有抗菌防腐剂或防污染系统 (21 CFR 200)。后者可能包括多剂量非防腐剂型, 该剂型在欧洲广泛销售、最近才在美国销售但不在日本销售 (截至 2016 年 10 月)。这个要求通常需要临床试验公司申办方的充分理解与遵守。然而, 小组委员会注意到其他已发表的研究, 这些研究并没有做出此类确切保证, 如: 保存在标准瓶中的多剂量非防腐产品。笔者提醒注意患者的安全性以及临床试验的有效性必须符合这一要求。

#### ● 4.5 署名标准

国际医学杂志编辑委员会 (ICMJE) 由一组受人尊敬的有经验编辑组成, 为医学期刊学术工作的进行、报告、编辑和出版提出建议[17]。笔者鼓励研究人员在撰写手稿前阅读本文档, 将其作为在医学杂志上发表的研究和其他材料实施和报告的最佳实践和道德标准。其中涉及的主题有“谁是作者”, 作者的作用和责任以及作者、编辑和审稿人的诚信。ICMJE 还披露了利益冲突指南。

小组委员会 (包括几位同行审评期刊的编委和主编) 发现, 尽管许多临床研究已在科学会议或新闻稿中有所报道, 但完整报告却在许多年后发表或根本没有发表。委员会认为这是由于研究结果是负面结果造成的。临床试验的主要投资方式是公共或私人基金, 因此笔者建议尽可能承担起发布职责, 尤其鼓励提交负面结果的文章。没有此类信息, 未来研究人员可能重复此类试验。出版倚靠问题 (包括阴性试验的报告不足) 众所周知[18,19]。

#### ● 4.6 临床试验注册

2004 年, ICMJE 提出了一项公开建议, 即首先公开注册对照临床试验。此建议解决了下述问题: 选择性报告试验、扭曲大量文献创建的证据。这已经纳入文章发表要求, 即在患者开始入组前, 首先在公共试验注册库中注册[20]。该提案被世界上许多顶级医学期刊以及视力与眼科研究协会 (ARVO) 所接受。这也是科学家们一致改进规则、提高科研质量的一个很好的例子。随后该提议在 2007 年被美国制定为法律 (2007 年美国食品和药物管理局修订法案, 美国公法第 110-85 页, 2007 年 9 月 27 日)。试验可信度的关键是启动研究时 (定义为第一名患者登记后 21 天内) 在公共数据库 (例如 [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) 上注册。注册也是其他国家的法律行为, 并且也存在其他公共登记 (例如 [www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm](http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm); [www.clinicaltrials.jp/user/cte\\_main.jsp](http://www.clinicaltrials.jp/user/cte_main.jsp); [www.who.int/ictrp/en](http://www.who.int/ictrp/en); [www.allerganclinicaltrials.com](http://www.allerganclinicaltrials.com))。最常用的注册表是 [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), 由国立卫生研究院 (NIH) 和 FDA 主办, 尽管其他国家和组织以及一些制药公司已经设定自己的网站 (例如, 世界卫生组织, <http://www.who.int/ictrp/en/>; 日本, <http://www.umin.ac.jp/ctr/>; <http://www.who.int/ictrp/network/jprn/en/>; <http://rctportal.niph.go.jp>, [https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmacctr/Default\\_Eng.aspx](https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmacctr/Default_Eng.aspx), <http://rctportal.niph.go.jp/link.html>, [http://www.clinicaltrials.jp/user/cte\\_main\\_e.jsp](http://www.clinicaltrials.jp/user/cte_main_e.jsp), 澳大拉西亚, <http://www.anzctr.org.au>, 葛兰素史克, <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>)。2007 年立法导致登记的临床试验数量急剧增加。然而, 似乎并非所有研究人员都遵循结果报告的规定, 这反过来导致 NIH 提高了报告要求[21-23]。

根据 GCP 要求, 研究期间拿到数据非常受限。类似地, 在预定义的统计分析期间, 数据也被严密储

存。在某些情况下, 研究结果可能被认为是申办方的重大事件, 因此结果的发表可能会影响股票价格。数据摘要可在新闻稿或会议中提供。然而, 一些学者认为在完成评估和预定分析后, 本着透明的原则, 在患者去标签的情况下应当把数据公开。对于政府资助的研究, 国家卫生研究院 (NIH) 进行的大规模机构外研究数据可能可以请求提供, 例如“种族和屈光不正性协作纵向评估” (CLEERE) 研究。这些请求首先由研究成员的团队审查。NIH 还有一项关于共享人类和模型生物基因型和表型数据的政策, 包括封闭期, 以确保数据提供者有足够的时间分析结果[24]。在天文学领域, 从观测台 (地面和卫星两个方面) 获得的数据在记录之后的给定时间内发布。对于私人基金提供的研究, 有人担心保密情况。Glaxo Smith Kline (GSK) 提供了数据共享的一个例子。自 2013 年 5 月以来, 调查人员已经能够访问由 GSK 发起的临床试验中去标签的患者数据, 并受到独立评审小组 (<https://clinicalstudydatarequest.com/Default.aspx>) 的审查和监督。在该项目开放第一年收到的 77 份完整要求中, 近 100% 获得批准。这些分析的结果尚不可用[25]。RIAT 运动 (恢复不可见和作废的试验) [26] 导致了 2001 年青少年抗抑郁药试验进行独立重新分析, 结果大不相同[27,28]。

2015 年 1 月, 美国卫生和人类服务部 (HHS) 提出了执行“2007 年食品和药物管理局行政法规 (FDAAA)”的规定, 要求公众共享 FDA-受管制药物和装置的部分试验总结数据[29]。就在最近, 国际医学杂志编辑委员会 (ICMJE) 提出了符合数据共享义务的要求[30]。一些期刊, 包括新英格兰医学杂志[31]和科学杂志[32]已经采纳了相关建议。重要的是, 数据共享不仅可以防止后续研究中重复出现错误, 而且可以增加对治疗、未治疗或安慰剂治疗疾病的自然病史的了解以及体征和症状的时间变异性量度, 以便为随后临床试验提供有效性规模和样本量估算。这个问题由 Wald (2017) [33] 审查。

#### ● 4.7 严格对照研究的标准

1962 年, 美国国会通过了“关于食品、药品和化妆品法案”的“Kefauver-Harris”修正案。该法律要求, 批准一种新药应基于有效性证据, 该证据基于由专业人士进行的对照严格而充分的临床研究。因此, 21 CFR 314.126 定义了充分和严格对照研究的定义。美国 FDA 采纳该标准, 其他监管机构在审查提交的研究报告质量时也采用。小组委员会建议研究人员在临床试验设计时考虑这些要求, 并选择合适的临床试验中心。所述要点总结如下:

- 明确陈述研究目的;
  - 采用可以与对照组进行有效比较的设计, 以提供对药物作用的定量评估。
- (i) 安慰剂, (ii) 剂量比较, (iii) 无治疗 (iv) 活性 (v) 历史控制。

- 入选标准足以确保受试者患有正在研究的疾病或病症。
- 患者分配到治疗组和对照组的方法偏倚最小化。
- 采取适当措施尽量减少受试者，观察员和数据分析师的偏见。
- 受试者的反应评估方法定义明确可靠。
- 对足以评估药物作用的研究结果进行分析。
- 对试验药物的标记，规格，质量，纯度和剂型进行标准化，这对研究结果具有重要意义。

1996年，一批临床试验人员、编辑和其他人士发表了一篇文章，列出了提高随机对照试验报告质量的清单[34]。以目前形式看，这个“报告试验的综合标准”（CONSORT，<http://www.consort-statement.org/>）声明是一系列随机对照试验（RCT）的清单和流程图组成的。许多顶级的医学期刊（包括 JAMA 和 The Lancet）都要求符合这一标准。CONSORT 声明与 21CFR314.126 中描述的条款有许多相似之处。对 CONSORT 声明提出的评论意见是，通常在研究完成之后研究人员在撰写手稿期间才用到此声明，而不是正在设计研究期间用到[35]。

#### ● 4.8 伦理和数据安全委员会

涉及人类受试者的研究需要机构审查委员会（IRB）或独立伦理委员会（IEC）的批准和监督，从而保护所有试验对象的权利、安全和福祉。要特别注意可能纳入易受伤受试者的试验。关于 IRB/IEC 作用的更多细节在 ICH E6 指南的第 3 节中提供。[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6\\_R2\\_Addendum/Step2.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2_Addendum/Step2.pdf)。

一些研究还引入了数据监控委员会（DMC）。Ellenberg 称，DMC 的目的是建议研究资助者考虑现有受试者和尚未纳入的受试者的持续安全性，以及在保护受试者安全的同时能继续保持试验的有效性和科学性。它与 IRB / IEC 的职责有一些重叠但并非完全一致 [36]。关于 DMC 的 FDA 法律法规相对较少，仅在 ICH 指南中简要提及。最新的美国监管指导版本为 2006 年版（<http://www.fda.gov/downloads/regulatoryInformation/Guidances/ucm127073.pdf>）。通常，产品开发初期的小型研究不需要 DMC，也不具备成立 DMC 的条件。干眼病药物治疗的大多数研究不需要 DMC，因为患者安全问题不需要由第三方进行揭盲。此外，研究进行时的治疗通常是待测产品或其载体，因此即使一种治疗比另一种治疗更有效，也不会影响其他患者的治疗[37]。

#### ● 5 干眼病试验的特殊问题

##### ● 5.1 干眼病药物治疗的成功率低

除了提供关于设计和执行高质量临床试验的一般信息，本报告还讨论了 DED 临床试验中的特殊问题。

鉴于临床试验中评估的大量新药，患者、研究人员和临床医生对此特别关注，但批准的治疗药物数量相对较少[38]。小组委员会收到了临床研究失败的很多原因。仔细审查文献后，尽管可以给出一些建议，但除了干眼病体征和症状之间缺乏相关性外，没有明显原因导致这些试验失败。本委员会认为遵循良好的试验设计应能改进结果。

- 
- 5.1.1 经常遇到的问题

如在 TFOS DEWS II 的介绍中所指出的，DED 治疗新药的审批非常缓慢且很少。尽管进行了许多临床试验，但在撰写本文时，美国已被批准用于治疗 DED 的药物仍只有环孢素 A（用于改善由于炎症引起的泪液产生减少）以及 Lifitegrast（缓解眼睛的体征和症状）。干眼病领域失败的临床试验不计其数，很多试验都销声匿迹了。不同配方的环孢素 A 在 2015 年于欧盟（EU）获得批准。日本批准了几种药物，但这些药物尚未得到其他主要国家监管机构的批准。试验失败的制剂可能在控制疾病活动性方面疗效不足。但更可能的是由于临床试验的设计、对疾病发病机制和发展的不完全了解以及早期疾病认知不足而设立的不合理监管要求等因素导致了试验失败。TFOS i<sup>2</sup> 成立大会的报告中列出了使用角膜染色作为主要研究终点的失败试验列表（表 10）[39]。最近研究表明，角膜染色是疾病发展的晚期表现，与其他大多数客观指标一样，由于泪膜的不稳定会随时间变化[6,40]。这里讨论了在 DED 治疗药物的临床试验中观察到的其他混杂因素。随着对干眼病了解的深入，特别是分子标记物的引入，应有助于临床有效治疗方法的开发。

- 
- 5.1.2 定义问题

正如最近发表的“TFOS i<sup>2</sup> 报告”所指出的，在文献中广泛存在着对干眼病（DED）的定义和诊断的理解分歧[39]。疾病单元被视为疾病、系列症状、不同眼表状况的列表或与其他病症（例如，水性泪液缺乏和睑板腺功能障碍（MGD））相关的特定病症。然而，通过这种广泛的概念方法不可能比较临床试验的结果。大量文献支持主副泪腺、泪液、角膜、结膜和睑板腺组成的功能性泪液单元的概念，以及最近的泪管，所有这些都通过神经网络连接。这种基于神经的单元负责维持眼表和泪膜平衡，从而在眨眼时对环境压力做出响应，从而帮助维持清晰视力以及眼表成分稳定[41]。

初版 DEWS 根据 DED 的发病机制分类，主要根据泪膜的哪一个主要成分受累，泪腺还是睑板腺功能受损。这两种主要的疾病亚型分别被称为水液缺乏型干眼病（ADDE）和蒸发过强型干眼病（EDE），而 EDE 更为常见[42]。这两种亚型可单独出现，但彼此相关并引发补偿反应，从而影响泪膜稳定性，并最终决定了 DED 的表现形式[40,43]。

### ● 5.1.3 DED 双侧性在临床试验设计中所起作用

尽管双眼之间的疾病严重程度可能有差异，但干眼病通常表现为双侧疾病。虽然 DED 通常双眼发病，但许多临床医生和研究人员都将单眼视为一个单独单元，这对临床试验设计和结果有重大影响。需要明确的是，单眼不能作为独立单元，而是双眼相互作用，对互相的功能有影响，例如包括对调节和隐形眼镜引起的角膜水肿的交感反应[44]。许多研究报道了单眼静止期疱疹性角膜炎患者没有感染疱疹的对侧眼亦存在角膜感觉异常以及水性泪液生成降低，这证实了双眼之间的信号传导[45,46]。假定的正常对侧眼与正常对照相比，也具有显著更严重的不适情况、视觉症状、泪膜破裂时间减少以及双眼泪液渗透压差异增加[46,47]。最近的研究表明，在单侧感染性角膜炎患者中，存在交感神经免疫反应，对副基底角膜神经和感觉有影响，对侧眼树突状细胞密度增加[48]。

DED 的主要特点为泪膜不稳定，这与 DED 客观测量指标的变异性相关[40,49]。在一项为期三个月、重复测量泪液渗透压和其他体征的研究中，在 19% 到 4% 的时间内，更严重的眼从一只眼转移到另一只眼[50]。此外，双眼泪液渗透压差值大于 8mOsm/L 且随着疾病的进展而增加是泪膜不稳定性和疾病加重的额外标志（图 1）[40,51]。这种眼内差异随着 DED 的有效治疗而减少[5,52,53]。一个变量（在这种情况下，泪液渗透压的眼间差异）不等并取决于另一变量（在这种情况下，疾病严重程度）的变异性现象被称为异方差性。

许多干眼病临床治疗试验的失败经验可能导致有价值信息的丧失，这些信息可能在未能证明疗效方面发挥作用。双眼在 DED 中似乎不起独立变量的作用，而是应该被视作一个单位（病人）的两部分[54]。通常，每个研究对象选择一只眼进行研究（通常是较差眼或双眼均值），因为双眼通常不是互相独立的，每个受试者取一个观测值纳入统计[55]。但虽然如此，测量双眼泪液渗透压的差值作为参数量度可能是有价值的。撰写本报告的作者中具有在美国新药调查（IND）豁免下通过双眼差值设计临床研究的经验。注意，这种方法仍然是每个受试者产生一个观测值，这是适当的统计学样本。

### ● 5.1.4 选择偏差

临床研究的入选标准对结果起关键作用。在没有广泛接受的用于识别 DED 受试者的“金标准”的情况下，入选标准的制定是至关重要的。如上所述，关于什么是 DED 的定义性要素应该是明确的（例如，入选标准是否仅限于 ADDE，或 EDE，或包括两者）。如果研究终点采用了入选标准中的疾病标志物，这容易导致出现治疗有利的研究结论，因为在入选标准未

纳入终点标志物的研究中，受试者往往是以正常值入选（不能通过治疗再得以改善）。最近的论文中已出现这种偏倚，其结果并不可靠[54]。

另一个需要避免的陷阱是，纳入有限的研究开始前访视中采集到的终点数据，这会产生趋于均值的趋势。当基于异常高于基线水平的终点检测值纳入受试者时可能出现此现象，该检测指标可能会随时间变化，无论有无治疗。很可能某个时间点的检测值水平较低，但不归因于治疗效果，而是随时间推移变化的自然周期。可通过让受试者在进入研究之前进行不同时间点的反复测量以确认是否纳入而减少这种影响。TFOS DEWS II 诊断方法报告[56]对此进行了更多讨论。

### ● 5.1.5 疾病谱偏差

指影响敏感性和特异性的不同人群特征的差异（见下文）。在治疗试验中，大多数情况下，当纳入标准将研究队列限制于具有特定疾病严重程度的患者时，往往会发生这种情况，而结果将推广到更多或所有组。这是一个相当普遍的偏倚，但有时在治疗试验中有正当性，正在寻求具有足够异常终点的受试者以提供足以证明改善（例如角膜染色）的动态范围。只要这种偏倚得到承认，并且结果不适用于所有严重程度，则是完全可以接受的。TFOS DEWS II 诊断方法报告[56]对此进行了更多讨论。

### ● 5.1.6 在确定研究受试者中使用的特异性和敏感性

众所周知，敏感性和特异性是十分重要的概念，在临床试验报告中经常被提及[52]。在对 DED 患者的重要和实际诊断特征没有达成共识的情况下，倾向于将诊断标准作为判断受试者有无 DED 的依据，这可能导致特异性标记（例如角膜染色）容易出现阳性结果，因为该标记也是一种结果测量。

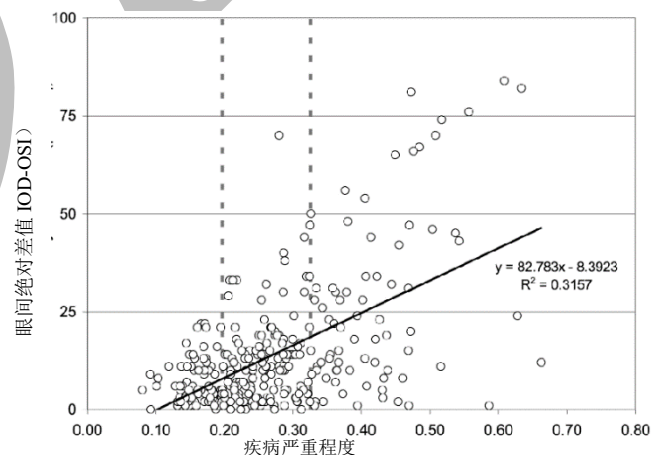


图 1 双眼渗透压差值与干眼病严重程度之间的关系(经许可转载 Lemp et al. Am J Ophthalmol 2011; 151:792-798 [40]).



敏感性是指具有阳性检测结果的患者比例。特异性是指具有阴性检测结果的正常受试者比例。如以前的 DEWS 报告所述,在非致命性疾病如 DED 中,通常认为评估治疗结果更重要,不得错过患有疾病的受试者,这提高了敏感性和阳性预测值 (PPV) 的重要性,PPV 是指具有阳性测试结果的患者实际上真的患有 DED 的概率。注意受试者的分类定义是解释临床试验结果的关键因素。TFOS DEWS II 诊断方法报告 [56] 对此进行了更多讨论。

## ● 5.2 研究设计

正如 Reidenberg [58] 所说, Harry Gold [57] 在 20 世纪 30 年代提出的双盲随机临床研究设计是高质量研究的标准。在设计临床研究时,有很多问题需要考虑,包括研究试剂和对照、研究对象纳入和排除标准、设计(例如,平行 vs 交叉 vs 对照研究)、疗效和安全性指标的选择以及统计问题。前文有关失败临床试验(第 5.1 节)的部分覆盖了其中一些问题。本节主要讨论适用于 DED 治疗研究的关键设计要素。有关研究设计的详细信息,包括随机化和盲法,可以在 ICH E6 和 E9 指南中找到。  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073122.pdf>, [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf).

### ● 5.2.1 入选/排除标准

一个理想的研究需要包括入选和排除标准,以确保受试者具有对干预(研究药物)同质反应的疾病状态,并且仍然允许将研究结果推广到更广泛的干眼病患者群体中。入选和排除标准也用于伦理考虑并保护研究的有效性 [59]。由于伦理问题,易受伤害的患者群通常被排除在外,受试者必须具备提供知情同意的能力。大多数干眼病研究仅限于 18 岁以上的患者 [60-62]。

**5.2.1.1 入选标准。**使用入选标准来确保受试者符合研究方案,并具有均质的干眼病症状。研究通常使用体征和症状结果终点来确定受试者是否符合研究资格 [63,64],并且不包括测量频谱两端的异常值,因为它们有可能具有均值回归的倾向或可能对研究药物没有反应 [60,62,65,66]。

眼表染色和症状问卷[如眼表疾病指数 (OSDI)、等权重]常用于确定受试者是否具有合适的疾病严重程度 [67]。其他变量包括泪液量 (Schirmer 检查),正常睑板位置和最佳矫正视力 [64]。通过纳入报告最近使用人工泪液 (30 天内) 的受试者,研究人员可以找到有足够症状以致寻求干眼病治疗的受试者,并且这些受试者可以自行点药,而这正是大多数干眼病研究中采用的给药方式 [62]。

**5.2.1.2 排除标准。**怀孕、哺乳或待孕的个体通常被排除在干眼病研究之外 [60,62]。对研究药物过敏的患者以及此前局部或全身使用过研究药物的患者也被排除在外 [60]。许多研究还排除了患有可能混淆试验结果的眼部和/或系统性疾病的患者(见第 5.3 节),并且

赋予研究者和/或监察员自行判断的权力,以判断病情是否有可能扭曲研究药物与结果的关系 [60,62]。如果服用已知影响结果的药物,潜在的研究对象通常都会被排除 [60,62]。然而,一些研究允许入选使用伴随药物的受试者,但要求在整个研究期间接受持续、稳定的给药方案 [60]。如果患者近期进行了眼部手术或计划在研究期间进行眼科手术,此类患者也被排除在外 [62]。其他可能的排除标准是:以前进行了眼外科手术,临床显著的眼部创伤,隐形眼镜的使用,比给定限度更差的最佳矫正视力,对任何成分过敏,当前或最近使用泪点塞,或在过去 30 天内使用另一种研究药物。

### ● 5.2.2 随机化和设盲

如可能,随机临床试验 (RCT) 仍是证明产品治疗价值的证据最高水平的研究 [68]。与随机化和使用对照一样,不告知参与者接受的治疗的原因是控制偏倚。为了达到最佳效果,应为研究者和患者志愿者提供盲态,即“双盲” [69]。如果双盲不可能实现,其原因应该在议定书中以及其他研究报告中得到认可 [70]。关于随机化和设盲程序的细节可在 ICH E6 和 E9 指南中获得。

### ● 5.2.3 对照组的選擇

与载体、安慰剂或其他“无活性”药剂比较受试产品的“活性”对于 DED 试验设计来说是一个挑战。如前所述(第 5.1 节),干眼病领域中批准作为活性对照的治疗药物相对较少。

安慰剂被广泛用于研究药物性能。Hrobjartsson 和 Gotzsche (2010) 指出,应慎重选择安慰剂,特别是在调查导致疼痛的病症的临床试验中 [71]。鉴于干眼病症状的重要性,新药试验应尽量消除这些顾虑 [71]。对于阴性对照,真正的“载体”除了不含有活性药物成分之外,其他应与活性制剂完全相同,但可以对活性药物成分剔除后影响的 pH、张力、粘度等进行微调。在大多数情况下,载体实际上是人工泪液,临床分化的动态范围被压缩。

在 21 世纪初发表的一篇综述中, Foulks 扩大了这一概念 [72]。与安慰剂相反,“nocebo (反安慰剂)”是一种本质上不会使病情恶化,也不会引起不良事件的治疗手段、指导或物质,但是患者感觉加重了正在治疗的疾病或产生了不良反应事件。Foulks 提出一个假说,认为在 DED 试验中观察到一个较大安慰剂反应的原因是在临床试验中登记的患者依从性较高(即“霍桑效应”) [73, 74]。另一个考虑因素是,如果入选临床试验之前的患者使用含防腐剂的润滑剂或其他局部药物,然后由于试验而停用此类药物,症状和眼表染色的改善可能是由于中止了防腐剂不良反应。如果在进行随机治疗之前没有足够的洗脱期,所有治疗组都可以看到改善 [59,75]。这项特点可以通过设计退出试验得以避免(见第 7.7.4 节)。



鉴于响应的差异，样本大小可能会不切实际地变大，活性药物和载体之间差距也可能变得与临床无关增加（见第 11 节）。

●

#### ● 5.2.4 达标期

通常临床试验设计将包括洗脱期和/或达标期。继 DED 治疗产品的全球批准之后[7]，许多 DED 患者在进入临床研究之前可能会使用药物治疗或泪点塞。作者建议，这些活性剂应有洗脱期。然而目前没有基于充分证据的洗脱期建议。

在 2000 年代初提出了一些关于 DED 试验中具体问题的周期性建议，其中包括有增加盲态的可变时期[59]。两项研究中的例子有：（1）标准化、无药、不含防腐剂的非处方润滑剂的导入期[76]或（2）受试者实际应用受试产品以证实阳性反应[76-78]。

#### ● 5.3 混淆因素

混淆通常是指一种“混合效应”，即试验结果受其他非研究因素的影响导致真实关系的扭曲。在临床试验中，当已知可以影响预后的某个因素在不同的组间分布不同时，可能会发生这种情况[79]。如果混淆变量在研究组之间平均分配，则混淆因素引起的失真最小。实际上，由于干眼病是一种异质性疾病，难以实现混淆变量的平均分配，有许多外来因素可能会对干眼病症状和体征产生影响；此外，这些混淆效应可能难以分级或测量[59,79]。即使可以准确地测量混淆因子的影响并且混淆因子在研究组之间平均分配，混淆因子和研究组之间的（反向或直接）关联仍可能使研究组之间的统计学显著差异难以测量。例如，研究中可能需要更多的受试者来解释混淆因子的反向或直接关联。因此，对于临床试验，特别是治疗干眼病，识别和控制外来混淆因子是非常重要的[80]。

潜在的混淆因子包括人口学特征、解剖病理学或手术后变化、眼部或全身疾病、局部或全身用药和眼部装置的使用[59]。已知人口学特征（如年龄和性别）会影响干眼病[42,81,82]。其他混淆因子可能为地理因素。例如纬度对多中心研究中的不同研究地点有不同影响，包括昼夜时间不同以及季节性花粉暴露。不同位置也可能有不同的湿度或空气污染，这可能会影响 DED。

眼睑畸形，如外翻、麻痹、Graves 眼病可导致眼角膜病变[83]。错乱的睫毛和睑内翻可导致角膜染色，这是大多数干眼病研究的常见结果。睑板腺功能障碍和酒渣鼻可导致干眼病症状和体征，对增加水性泪液的生成的干眼病治疗措施无反应[84]。鉴于 MGD 严重程度表现不一，许多水性泪液缺乏的患者也患有此病[85]，因此特别难以控制 MGD 这个混淆因子。眼睑手术史如去除眼睑肿瘤可能会影响睑缘轮廓、干扰正常的眼睑/泪液刷新机制，并可能导致睑板刷上皮病变[83]。

角膜和眼表疾病经常影响干眼病症状和体征。角膜膨隆通常伴有角膜中央染色，其独立于水性泪液的产生[81,85,86]。多种情况可导致神经营养角膜或角膜神经病变。角膜屈光手术（例如 LASIK）与神经营养性角膜病变和干眼病有关[87]。病毒性角膜炎病史，如单纯疱疹病毒（HSV）也可导致神经营养角膜病变

和角膜染色[88]。眼表肿瘤、翼状胬肉或睑板腺癌引起刺激和陷凹形成。活动性慢性或急性感染，如病毒性角膜炎、HSV/带状疱疹病毒（HZV）或结膜炎可导致眼部症状和角膜染色[89]。

活动性疾病或全身疾病史可影响干眼病研究结果，如果这种影响不稳定，则可能会有问题。许多自身免疫病症导致干眼病，其中包括类风湿关节炎和移植物抗宿主病[59]。

伴随的系统性和眼科药物可影响干眼病研究参数。报道可能影响干眼病研究的系统性药物包括类固醇、免疫抑制剂、副交感神经药、抗组胺药等。局部用药包括抗青光眼药物、抗菌滴剂、环孢素、自体血清眼泪等[49,90,91]。

眼用器械如隐形眼镜和泪点塞的使用分别与干眼病结果呈负相关和正相关[92,93]。据报告，隐形眼镜佩戴者与非佩戴者相比，眼部干燥症状增加[94]。泪点塞是干眼病的治疗方法，可以改善眼睛干燥症状和体征，但在整个研究期间存在栓塞不能保留的风险，这可能引起更多的混淆效应[93]。

干眼病研究治疗方案的依从性可能难以预测、检测和控制[59]。如果一个治疗组对药物的顺应性较差，则存在混淆偏倚[79]。

#### ● 5.4 治疗依从性和表现

前美国外科医生 M. Everett Koop 称：“如果你不服药，药物自然就无效了”。四十年前，Blackwell 发表了一篇关于治疗依从性（也称为依从性）的综述性文章，提出依从性与症状正相关，与药物不良事件负相关[95]。随后，使用电子监视器的研究发现，许多有症状（包括癫痫）或无症状（例如高血压）的慢性疾病依从性差，且具有相对较差的持续性[96]。依从性失败有多种情况，包括错过服药，在不正确的时间服药以及缺乏持久性。通过类比发现 DED 患者对治疗的依从性也可能不尽理想。另一顾虑在于，很大一部分患者使用滴眼液存在问题[97]。在临床试验中，研究人员必须明白研究对象的依从性可能是可变的。剂量不足可导致疗效降低，过量给药可能导致更多的安全性问题。这些可能不应全部归咎于药物。此外，临床试验的依从性可能不代表临床实践中的使用情况（例如，前述的“霍桑效应”）。治疗依从性的客观量度可能被纳入临床试验。全身用药研究可能会评估血药浓度，但在眼科领域不太可能测量靶器官中的药物水平[98]。此外，处方补充率或药丸计数（或眼用药物称重瓶）已得到应用，但是它们不记录服用药物的时间，并且是可变的。因此，已经开发出的诸如药物治疗事件监测系统（MEMS）装置（Aardex, WestRock, Richmond VA）等的电子装置可以与使用“瓶中瓶”方法的眼科产品一起使用[99]。

## ● 6 药物和器械

迄今为止 DED 治疗研发主要集中于药物领域。这些新药（新化合物和/或新用于眼部治疗）使用传统的临床试验设计：随机双盲对照试验（RCT）[59,64]。传统的 RCT 通常不采用医疗器械和手术干预措施，因为对于受试者或评估临床医师来说，设盲通常是不可能的，而且确定什么是适当的对照不如药物试验中那么简单。对于器械试验，对照可以是假手术，或更常见的“盲态”结果评价器、重复评估结果和使用客观观察指标[100]。为医疗器械试验选择适当的阴性对照可能是具有挑战性的[101]。除了试验设计之外，设备的监管方法也截然不同。

以下一些问题成为临床试验的核心问题：为什么要进行试验？通常，发起人正在寻求监管部门对特定人群和特定目的的治疗手段予以批准。鉴于大多数公司确实将重点放在了监管部门的批准上，人们需要了解的是，世界各国的批准过程有很大不同。在大多数国家，医疗器械的审批程序与药物及生物制剂的审批流程截然不同。临床医生与对于治疗性质相对不了解的患者相反，他们希望为每名患者提供最多的治疗选择。根据批准过程，一些医疗设备是基于它们与以前的设备（“前身”）的相似性而被批准的，并且与历史中基础的而不是同步对照相比较，或者与预设的标准相比较。其他产品可能需要同步对照。很难对患者和临床医师在医疗器械上的设盲。对于数量有限的产品，“双虚拟设计”是可能的，其中每个受试者接受研究器械和对照的治疗-即每个治疗组均接受活性治疗和“安慰剂”治疗。

在医疗器械和手术领域已经进行了大量对照研究来治疗 DED [102-117]。TFOS DEWS II 管理和治疗报告[14]中对 DED 治疗的有关方面进行了描述。

器械研发与药物研发非常不同。除了试验设计，大多数国家的器械监管方法与药物和生物制剂的监管方法也有很大不同[118]。欧盟、美国和亚洲的批准程序通常是非常不同的，具体取决于监管机构如何分类处理[7,39]。总的来说，监管机构试图衡量新干预措施的风险与利益。审查同行评审的 DED 医疗器械的公开文章均着重指出了器械试验中评估疗效和安全性的困难[102-112,114-116]。

## ● 7 疗效：临床相关差异

在统计学上，一个显著性差异只是一个并非由偶然性引起的差异并具有数学基础。在临床工作中某些差异可能具有统计学显著性。但对某些疾病患者的健康或生活质量也可能不重要或者影响很小[119]。

Jaeschke 等人首先描述了“临床重要差异”的概念。作为“患者认为有益的、并且在无副作用、无过高成本以及无患者管理变化的情况下取得批准的关注领域的得分最小差异”[120]，最小临床重要差异（MCID）正是这种变化的阈值。任何大于 MCID 阈值的变化量被认为是具有意义的或重要的。Stratford 等人后来提出了一个更简单的定义，即“患者重要变化的最小值”[121]。一般来说，根据干眼病的亚型估算临床试验中测试的治疗标志或症状的临床相关变化有助于解释干预效应，使得研究者可以更可信的方式将其作为临床试验终点。

### ● 7.1 观察指标

疾病的正确诊断和分类以及监测疾病进展或治疗反应参数的选择对于临床试验的成功至关重要。干眼病由几种体征和症状定义，即不适、视觉障碍、泪膜不稳、对眼表的潜在损伤、泪液渗透压增加以及眼表炎症[2,40]。当研究者根据多种症状进行诊断时，必须考虑治疗反应的敏感性、时间变异性、呈现的症状与其他刺激潜在覆盖/干扰、环境影响以及每个症状的理想分布。TFOS DEWS II 诊断方法学小组委员会报告[56]对此进行了更多讨论。

由于干眼病的体征和症状相关性通常很差，因此实际情况更加复杂，难以评估疾病严重程度以及选择正确的观察指标。这必须在临床试验设计中加以考虑[51,122]。设计临床研究时需要考虑的另一个参数是不同检查的顺序。在一系列评估中，测试应按照按侵入性从小到大的顺序进行。TFOS DEWS II 诊断方法学小组委员会报告给出了有关推荐测试顺序的进一步细节[56]。

首先评估泪液渗透压（在取样前至少 2 小时不用滴眼液）。裂隙灯下用荧光素染色（最少推荐）测量泪膜破裂时间以及点状角膜上皮病变，然后用丽丝胺绿评估结膜染色情况，这样是比较理想的检查顺序。但如果使用非侵入泪膜破裂测量法（这是首选方法），则应在测量泪液渗透压之前进行[56]。Schirmer 测试应在角膜染色评估完成后进行，因为 Schirmer 试纸与结膜的接触可能导致眼表染色，无麻醉的 Schirmer 试验可在完成上述检查后进行，但如果检查之前采用 Schirmer 试纸收集泪液，在眼表分级染色中必须忽略试纸引起的眼表染色。应该在不同时间进行其他侵入性检查（例如印迹细胞学、泪液收集、共聚焦显微镜），以避免眼表变化和/或与活体染料使用有关的问题。在测量泪膜破裂时间前不应使用 Schirmer 试纸进行泪液取样。如果必须在同一天进行这两种检查，则理想情况下应首先进行利用红外光的 NIBUT 检查。

## ● 7.2 疾病严重性分类

最初的 Delphi 小组达成了一个共识，即“疾病的严重程度应该是选择治疗策略的主要决定因素[123]。以下 DEWS 干眼病严重度分级方案在严重程度给出了宽泛类别和数字断点，但没有解决症状之间的矛盾[124]。迄今为止，在干眼病中疾病严重程度评估方面尚无金标准[125]。当评估干眼病中不同体征的相关性时，在小的患者子集中似乎有可能相关[126]，而在大样本中，随着不同的潜在病因，体征倾向于彼此独立，Huang 等人研究发现泪液蛋白标记物与基于角膜染色和 OSDI 评分的干眼病严重程度相关。在这些组中，Schirmer 评分和泪液渗透压与疾病严重程度不相关[127]。必须指出的是，角膜染色是 DED 相对晚期的表现，并且在轻中度疾病中几乎没有特异性，这表明选择适当的标记物对干眼病进行分类和分级十分重要。此外，该研究中的泪液渗透压测量未按照 FDA 指南进行，这限制了其临床准确性。然而，研究显示，单一体征的价值有限，特别是在早期阶段，疾病表现呈高度可变，补偿机制可能会暂时缓解环境压力的影响[6]。

综合指数包括通过正态化或序数排列将一系列症状映射到共同的基础上，然后是组成症状的加权求和综合指数的优点之一是在多个症状之间抑制了随机时间变化[63,128,129]。多重复合和单一疗效值之间的中间点是共同的主要疗效终点。评估 Ikervis® (0.1%环孢菌素乳液) 采用此法，其中协同主要终点是分类（是/否）测量。患者角膜荧光素评分应改善至少 2 个单位（Oxford scale of 0-5），眼表疾病指数（OSDI）在 6 个月时应相对基线改善 30% 以上，方视为治疗有效。该产品未达到该协同主要终点，仅基于角膜荧光素评分改善（连续分析，-1.05 vs.0.82 单位， $p=0.009$ ）而被批准[130]。简单地说，在复合或共同分析过程中的阻尼也可以降低可能的治疗效果。如评估新疗法的任何新方法一样，应该通过阳性对照进行验证。如已经指出的，使用这种验证方法通过批准的药物很少。例如，Ikervis® (0.1%环孢菌素乳液) 仅被批准用于存在角膜染色的“严重角膜炎”。

在 Sullivan 等人的一项研究中，建立了 DED 7 个特征（渗透压检测、无麻醉 Schirmer 试验、TBUT、角膜染色、睑板腺评分、结膜染色、OSDI）的综合评分，并将其用作判断单个检查的标准。泪液渗透压与复合评分呈线性关系，是确定正常、轻度/中度和重度干眼病的单一最佳标记[6]。

此外，还建议使用定量生物标志物评估方法和治疗，而不是临床体征和症状（参见第 7.6 节）[125]。

TFOS DEWS II 诊断方法和泪膜小组委员会报告[56,131]中进一步描述了一种基于与健康人群标准偏差大小来评估 DED 严重程度的新方法。

## ● 7.3 监测治疗反应

在临床试验中成功测定特定治疗反应十分关键，

应该根据治疗仔细选择观察指标，因为标记物、症状或体征的敏感性根据治疗手段不同而存在显著差异[51]。观察指标在试验设计中至关重要，特别是用于确定疗效。观察指标与正在研究的治疗的预期作用机制相符时，试验设计才被视为最佳。进行充分测量结果也同样关键；例如，症状可以是变化的，并且眼表染色可能存在观察者偏倚。使用对治疗有反应的微创客观指标有利于方案设计和结果的解释[132]。

## ● 7.4 症状在干眼病中所起的作用

根据定义，症状是干眼病的一部分，ODISSEY 欧洲共识组成员在最近发表的一份综述中指出，对于多数 DED 患者而言，至少某些严重症状和临床体征之间存在一定相关性[133]。然而，已确定症状严重程度可能不等于疾病的临床体征，有相当比例患者存在看似矛盾的体征和症状。问题的一部分在于：即使在同一天内，症状也会随着时间的推移而发生变化[51,134]，并且还须考虑到年龄、性别、文化和种族对症状的影响[135,136]。

评估干眼病中临床症状或体征的改变具有重要意义，可能非常具有挑战性，特别是鉴于体征和症状之间的相关性有限[80,137]。Miller 等评估了眼表疾病指数 MCID (OSDI; Allergan Inc., Irvine, California)，采用基于锚的方法评估临床试验中 OSDI 评分的统计学显著变化是否与特定治疗有关。结果显示轻中度疾病的 MCID 为 4.5~7.3，重度干眼病的 MCID 为 7.3~13.4[138]。Sullivan 等人报道，具有 DED 明确客观证据的受试者中有高达 40% 的比例不会报告 OSDI 症状，这在症状出现时可能有用，但其不存在不能用于排除疾病[51]。

不同的患者报告结果问卷，例如 25 项国家眼科研究所视力功能调查问卷 (NEI-VFQ) [139]、干眼病问卷 (DEQ) [140]、干眼病影响日常生活问卷 (IDEEL) [141]、眼表疾病指数 (OSDI) [142] 和干眼病症状评估 (SANDE) [143] 已被开发用于鉴定干眼病，并在临床试验中用于监测患者症状和生活质量的变化。OSDI 和 SANDE 已经显示出很好的相关性[67]。应该注意的是，OSDI 是 Allergan 公司版权所有，SANDE 版权归 Schepens Eye Research Institute 所有，但两者均可获得许可用于临床试验。此外，还可以使用可测量 DED 最常见症状的视觉模拟量表 (VAS) 来评估症状，或者将重点放在每个患者识别的最重要症状上。

FDA 建议患者报告的结果问卷应基于明确的概念框架，并应有证据支持他们的心理测量属性。此外，FDA 还建议将 MCID 的规范作为解释临床试验中治疗组之间的平均得分差异的基准。（“行业指南：患者报告的结果测量：用于医疗产品开发支持标签权利要求”，2009 年 12 月；<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/./Guidances/UCM193282.pdf>）。

## ● 7.5 新型功能性观察指标

患有 DED 的患者常常抱怨视力下降[144]。这些表现为眩光和模糊或模糊视觉的症状可能会对生活质量产生不利影响[142,145]。Snellen 或 logMAR 图表（例如，早期治疗糖尿病视网膜病变研究[ETDRS]图）通常用于测量视力（VA）。由于 DED 患者视力下降通常是短暂的，可以通过增加眨眼来克服，因此使用这种方法难以显示 DED 患者与健康对照的视觉功能差异。试图通过 VA 变化来评估治疗效果的临床试验也是如此。

检测 DED 患者视力变化的一种方法是根据空间对比敏感度来测量功能性 VA [146,147]。Rolando 等人发现，与一组年龄匹配的正常人相比，DED 患者的空间对比敏感度显著降低。对比度敏感性已被证明在施用人工泪液后在干眼病中得到改善[148]。此外，也可以在阅读速度方面研究功能性 VA。Ridder 及其同事[149]认为，阅读表现随着干眼病的严重程度的增加而降低，并且该方法甚至可以用于监测 DED 患者的治疗改善。

已经使用其他功能性视觉测试来鉴定干眼病患者群体的缺陷。Goto 及其同事发现，DED 患者术后 10-20 秒不眨眼，功能性 VA 显著降低。此外，阅读和驾驶期间的眨眼率显著降低[150]。另一项研究使用连续功能的 VA 测量系统来评估在 30 秒不眨眼的时期内单眼的识别敏锐度[151]。干眼病患者的功能性 VA 在所有时间点均显著低于对照组。

另一种测量功能性 VA 的方法是研究 DED 患者的高阶像差[152]。患有浅表点状角膜炎干眼病的患者与无染色干眼病的患者以及正常受试者相比，通过测量慧差和总高阶像差反应的视觉功能和光学质量显著恶化。这些结果支持如下假设：角膜中央 DED 的光学干扰可以影响视觉功能。眼部光学质量的逐渐降低是由 DED 患者的中间和高空间频率下的对比度损失引起的。同一研究发现，角膜高阶像差的进展指数与泪膜和眼表面损伤的客观临床指标以及患者报告的视力结果的主观指标相关。有令人鼓舞的迹象表明这些是视觉功能的可靠测量。TFOS DEWS II 诊断方法报告包括了其他信息[56]。

## ● 7.6 生物标志物和替代品

“生物标志物是一种经过测量并认为是正常生理过程、病理过程或对治疗性干预药理学反应的指标特征，替代终点是一种旨在替代临床终点并基于流行病学、治疗学、病理生理学或其他科学证据可以预测临床益处（或伤害或没有益处也没有伤害）的生物标志物”。[153]用于此概念的其他术语是终点和结果。

DED 临床试验中一些最常用的生物标志物是眼表

染色、泪液蛋白水平如炎症标记，或泪液的物理性质（例如渗透压、脂质层厚度）。DED 患者的这些指标可能会有所变化[154]。尽管大多数患者在出现相当程度的疾病严重性（即中度至重度疾病）之前的症状与这些生物标志物之间缺乏相关性，但它们的总体价值是相当大的[155,156]。应该注意的是，目前在 FDA 注册的 DED 临床试验中没有成功使用特定生物标志物的先例。

为了更好地定义 DED，研究者提出了生物标志物综合评分的概念。纳入的方法包括：独立成分分析（ICA）和潜在分类分析（LCA）。前者使用 7 个等效加权变量，揭示了一些临床重要发现，包括许多具有阳性客观检查结果的受试者主观上未报告有临床显著意义的症状，角膜染色是干眼病相对晚期的表现。使用这个复合评分，只有一个变量生物标志物，即泪液渗透压，被发现在整个严重程度的复合量表中测得了平行严重程度[129]。在另一项比较 ICA 与 LCA 的研究发现泪液渗透压是 ICA 的最佳单一标志物，但不适用于 LCA[128]。请注意，LCA 方法取决于许多假设，并涉及复杂的数学演绎。另一方面，ICA 可以很容易地用于临床环境。

许多炎症细胞因子已经在 DED 患者中得到了测量[157-159]。有效治疗的生物标志物变化正是目前的研究领域。必须评估新型生物标志物或替代物的敏感性和特异性。在医学临床试验中使用生物标志物是一个备受关注的领域（FDA-NIH Biomarker Working Group。BEST（生物标志物、终点 S 和其他工具）资源：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>）。更多信息，请参见 TFOS DEWS II 泪膜报告[131]。

## ● 7.7 监管审查对临床疗效提出的建议

有关本综述的既往评论强调，在临床试验中 DED 是一种复杂的临床病症，特别是在利用 RCT 评估新疗法作用时。部分是因为缺乏一个清晰、全面且涵盖目前对疾病特征理解的定义。多因素疾病的分类应包括疾病的主要亚型（例如，水液缺乏型和蒸发过强型干眼病），同时应认识到存在很大的混合致病机制。同样重要的是通过分类和连续方法来适当确定疾病的严重程度[129]。在干眼病人中观察到的泪膜不稳定必须与正常受试者的稳定泪膜相对照。同样，应认识到 DED 的双侧性及对双眼的影响，对选择治疗眼的后续负面影响。最后，必须有足够的对照，允许在临床试验中使用安慰剂作为对照并测定做为对照的润滑成分及其对泪膜的潜在影响[59]。十多年来，鲜有新疗法注册被批准的事实表明，在遵守严格的研究实践原则的同时，需要调整干眼病治疗临床试验的设计和结果评估[38,160]。

### ● 7.7.1 指标参数的症状和体征

DED 症状和体征之间的差异使得如果需要在在一个试验中同时证实体征和症状的影响时，这对于获得批准是一个严峻的挑战[122]。FDA 承认这一困境。2016 年批准的 Xiidra® (lifitegrast) 开创了允许单独试验分别证明对症状和体征的效果的先例。这提出了一个可能的解决方案。应考虑改进入选标准，注意疼痛阈值的变异性或眼表敏感性水平。应认识到泪膜不稳定或泪液稳态破坏对所有 DED 研究中常用测量指标的影响[2]。测定症状变异性必须考虑眼表神经损伤的影响（已被证明发生在 DED 中），包括早期疾病中的痛觉过敏和晚期疾病中的知觉麻痹[161,162]。角膜神经痛可能是临床试验中的严重混杂因素，需要对上述症状水平进行矫正[163]。同样，临床试验期间入选受试者的身体和视觉活动的变化可能使效果复杂化。因此，可能需要在试验期间将症状改善与疾病活动水平或环境暴露进行更精确地关联。

### ● 7.7.2 主观指标和客观指标

DED 的一些特征可能需要评估功能结果，因为视力障碍是患者的一种症状并能降低生活质量，但通常不包括在以前的治疗性临床试验中[144]。功能视觉能力的分析允许客观测量视力障碍，并可以通过评估阅读或使用视频显示终端的能力来实现[149]。一个特定的名为“功能视觉敏锐度”的测试可以在相对较短的间隔[164]内测量。对比敏感度受损也可作为 DED 对视觉影响的评估指标[146]。最后，生物标志物的临床相关性可以作为 DED 临床试验的客观结果。

### ● 7.7.3 生物标志物的识别

已发现 DED 的许多新型生物标志物；其中一些已经被广泛地用于 DED 的可能标志物（例如渗透压和炎性蛋白）[154,165]。生物标志物与症状的相关性可能需要采用第 7.7.1 节所述的方法进行考察。

### ● 7.7.4 临床试验设计方法

临床试验设计方法的改变往往需要额外的成本和复杂性。这可能解释了为什么 2007 年 DEWS 报告中提出的一些建议尚未得到实施，需要进行此类更改以允许对治疗手段进行注册。监管机构需要接受这种替代方案。未来临床试验设计的一些考虑因素应包括退出试验，即所有受试者接受试验性治疗，随后随机转换为安慰剂/载体治疗。这已经在其他疾病中得到了应用且获得成功，但这要求该治疗可以改善但不能治愈 DED[8-12]。另一个选择是通过对研究中心的测量方案进行严格控制并通过适当的仪器校准来识别生物标志物结果。

将双眼同时纳入研究是非常重要的，因为双眼是相互依赖，双眼之间的差异纪录了泪膜不稳定的动态范围。这反映了 DED 中破坏眼表平衡作用的随机分布。否则不可避免地会导致有价值信息的丢失[52]。但是，必须使用适当的方法来计算每位患者的统计量。

为了减少 DED 治疗的变异性和对临床试验进行标准化，并以与受控过敏原暴露模型成功评估和开发新型过敏性结膜炎治疗相同的方式[166]，受控不良环境（Controlled adverse environment, CAE）被用于

DED 治疗评估[167,168]。CAE 已被用于筛选对象并评估治疗中效果[169-171]。然而，治疗效果通常未在先验结果测量中观察到，而是被发现于二次测量中。此外，迄今为止，几乎未见使用 CAE 的 3 期临床试验的公开文章，也未见确认可重复结果的文章（像一些环境研究一样）。目前，CAE 的临床环境研究在药物开发中的作用尚不清楚。

## ● 8 安全性

### ● 8.1 支持临床研究的临床前安全性

本报告重点介绍临床研究的设计和开展，从而评估 DED 的治疗方法，特别是新型治疗方法。开发新产品的一个重要问题是非临床安全性研究的要求，以支持预期的临床评估。参见 ICH M3 (R2) (“关于进行人类临床试验的非临床安全性研究和药物销售授权的指导意见”)；www.ich.org/fileadmin/Public\_Web\_Site/ICH\_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M3\_R2/Step4/M3\_R2\_Guideline.PDF)。例如，本指南的表 3 (“推荐的非临床研究支持探索性临床试验”)说明了非临床研究所需的时间和数量在很大程度上取决于预知的危害。一般来说，所需的安全性研究是由计划的临床研究推动的。例如，一周的临床研究需要使用对预期临床剂量更大的剂量进行至少一周的临床毒理学研究。请注意，监管机构不需要在药物或生物制剂的动物模型中证明有效性[172]。应当明确施用剂量在目标部位达到的治疗浓度。ICH M3 (R2) 指南对于眼部用药的说明相对有限。对于局部眼部给药，理想的治疗应该是局部的，也就是说，理想的局部治疗不会导致有意义的全身暴露。眼用药后的全身暴露是确定是否需要全身毒理学研究的关键[173]。Novack 和 Moyer[174]讨论了关于眼药和生物制剂非临床安全计划的问题。医疗器械需要进行生物相容性测试。

### ● 8.2 临床研究期间的安全性评估

与所有临床决定一样，在临床试验中纳入受试者应对该受试者在试验中的益处和风险进行平衡。临床开发计划的基本目的之一是了解药物的安全性，而不是将受试者置于不必要的风险之下。收集安全信息是一个持续的过程，随着药物临床开发的进行，更多的数据将被收集。早期，安全性是基于与被测药物具有相似作用机制或类似结构的化合物的经验。该资料由临床前方案和临床药理学支持，并在收集新信息时更新。研究者手册 (IB) 中描述了最新的安全信息。所有研究人员在进入临床试验之前应仔细阅读。最终，在包装说明书中描述了临床开发过程中收集的安全信息。额外的安全信息随着上市后经验而更新。收集有关药物的安全信息将持续整个药物使用期。有关临床安全的更多问题涵盖在 ICH E6 中。虽然目前眼部管理产品的重点是眼，而主要的研究者通常是眼科专业人士，但是还是需要评估全身安全性。

### ● 8.3 1 期临床试验

1 期试验旨在评估安全性和耐受性。可以在健康志愿者或感兴趣的疾病患者中进行，这取决于药物的风险-益处。1 期试验通常是首次评估药代动力学，受



试者可能会在短时间内接受密切监测。增加剂量以发现最大耐受剂量通常在 1 期试验期间完成。根据待估化合物的潜在毒性进行眼部和全身评估。通常评估生命体征、系统化学和血液学。对于生物制剂，通常在药物暴露后的早期时间点和后期时间点评估免疫原性。

尽管局部眼用药物的全身毒性小于口服给药，但局部眼部给药后的吸收分数通常为约 0.9。换句话说，眼药水具有约 90% 的静脉内注射相同量药物的全身分布性[173]。这种系统性吸收部分取决于泪液通过鼻泪管排入血管丰富的鼻咽部以及结膜血管。以这种方式吸收的药物可能被直接运输到心脏而没有经过肝代谢。由于滴眼剂中含有的总剂量通常比通过静脉内或口服给药的总剂量小得多，所以系统安全性通常较大。也就是说，活性药物如  $\beta$ -肾上腺素能受体拮抗剂和  $\alpha_2$  肾上腺素能受体激动剂可能以足够大的量被吸收，从而引起负面心血管作用[175]。此外，在首次人体研究的剂量选择时也应考虑生物制剂的特异性反应（例如，TG1412 是一种超竞争抗人 CD28 抗体，可以引起“细胞因子风暴”，引起人类受试者多器官功能衰竭，即使其暴露剂量仅为灵长目动物的 1/500，而在动物实验中未观察到不良反应）。

#### ● 8.4.2 期和 3 期临床试验

由于潜在的治疗方法是通过后期试验进行的，因此在 2、3 期临床试验中治疗持续时间、受试者群体和给药方案均增加（接近预期的治疗用途）。安全仍然是主要关注的问题，参加的受试者人数仍然较少。

#### ● 8.5 不良事件

不良事件是药物在人体使用过程中的任何不良事件，无论是否与药物有关（21 CFR 314.80）。不良事件可能是特定的疾病、体征、症状或异常的实验室检查值或影像研究。对于具有预先存在症状或实验室检查值异常的受试者，不良事件可能代表病情或检查值的恶化。不良事件的严重程度分级可涵盖轻度到危及生命。

##### 8.5.1 严重不良事件

严重不良事件（21 CFR 313.32 (a)）是研究者或发起人判断的任何不良事件，其结果导致：

- 死亡或即将死亡的风险；
- 住院或住院治疗时间延长；
- 持续或严重的工作能力丧失或正常生活能力严重丧失；或
- 先天性异常或出生缺陷。所有严重的不良事件必须由研究者报告给发起人，无论是否具有适当的支持文件以证实因果关系。

#### ● 8.5.2 非预期不良事件

非预期不良事件（21 CFR 312.32 (a)）即：

未列入研究者手册的不良事件；  
未按照观察到的特异性或严重程度列在“研究者手册”中的不良事件；或  
在研究者手册中提及的因药物代谢动力学特性或与本类其他药物（并非研究药物）合用时发生的不良事件。

#### ● 8.5.3 严重非预期的疑似不良反应 (SUSAR)

满足下述三条标准的不良事件是 SUSAR：

1. 严重的(S)，
2. 非预期的(U)，
3. 疑似不良反应(SAR)。

应通过新的加速安全报告规则（21 CFR 313.32 (c) (1) (i)）向 FDA 或同等机构（和 IRB）报告 SUSAR。

#### ● 8.6 研究者职责

临床研究者对确保高质量的临床研究至关重要。调查人员负责遵循药品临床试验质量管理规范（GCP），这不同于在临床试验之外治疗和评估患者时的良好临床实践。GCP 确保收集数据的质量和完整性，并确保受试者的权利、安全和利益得到保护。调查人员必须亲自进行研究，确保所有研究辅助人员了解义务、遵守议定书，确保研究受试者知情同意，妥善记录研究数据，对研究药物负责并遵守其他要求（21 CFR 312.32 和 21 CFR 314.80）。

#### ● 9 收益/风险评估

对患者进行任何治疗干预的关键是收益与风险（收益/风险）评估。这是基于任何干预均带有一定风险的前提。经典药理学可以确定所期望的疗效剂量以及不期望的毒性剂量。毒性和有效剂量之间的比值被称为治疗指数。如上所述，美国 1962 年通过的 Kefauver-Harris 修正案要求效力是新药批准的一部分。由于安全性要求已成文（1938 年通过的《联邦食品、药物和化妆品法案》），FDA 据此在安全性即治疗的收益/风险的基础上来判断疗效 [176]。尚无可以通过审查的确切比例指南，需根据每个药物基础（甚至逐个设备）做出决定。然而，当考虑生物等效性批准仿制药的限度时，与其他药物（例如华法林、左甲状腺素、卡马西平和苯妥英）相比，监管机构可能对具有窄治疗指数和高药代动力学变异性的药物审查更加仔细[177,178]。



现任 FDA 药物评估和研究中心主任 Janet Woodcock 医生已经启动相关讨论, 指出“共同的框架对于透彻阐明不同利益相关者的治疗产品的收益和风险是必要的”。提案可能包括限制批准样本量较小的研究, 并要求大样本和长时间的研究来申请批准[179]。学术和行业内研究人员正在研究评估收益/风险的定量方法。这种收益/风险比将用于药物审批、确定最佳治疗制剂的配比以及协同决定开发何种治疗分子[180-183]。

眼科药物的收益/风险比问题在 2012 年上了新闻, 即 Alimera's Iluvien® (氟轻松溶血素玻璃体内植入物) 在美国未获批准, 该药用于治疗糖尿病性黄斑水肿 (DME)。虽然两个 3 期试验成功地达到了主要终点, 并已经明确证明了其有效性, 然而, FDA 判定该益处没有超过对 DME 造成的风险[184]。而在欧洲, 通过预先计划的亚组分析解决了这个顾虑, 在慢性 DME 患者中观察到明显的治疗效果, 该产品在 2012 年被批准。在 2014 年, FDA 提出了收益/风险考察, 要求只有接受过皮质类固醇治疗并且未显示 IOP 临床显著升高的 DME 患者才可接受 Iluvien® 治疗。该产品随后在美国批准用于收益/风险比改善的这一亚类患者。

在干眼病治疗方面, 许多接受评估的新化学物很少或不存在眼部或全身的安全问题。因此, 任何收益/风险比的评估都只能在疗效上解决。长期用于治疗各种眼部炎症的皮质类固醇[185]也被用于治疗干眼病[69]。然而, 临床医生知道长期使用皮质类固醇, 不管疗效如何, 都有升高眼压并引起有晶状体眼患者出现白内障的风险。因此, 它们在治疗干眼病中的使用正是治疗指数的应用案例。

## ● 10 监管要求

全球各地对于干眼病的监管要求不同。在一个地区进行临床试验的发起者经常发现这些试验不足以支持在另一个地区的批准。不同国家和地区的临床试验差异包括: 终点值、比较药物、需要比较活性药物或器械与对照之间是否具有临床意义的差异、纳入生活质量指标、作用机制的演示和试验时长。目前已经对 DED 治疗的全球监管情况进行了回顾综述[7,39]。

### ● 10.1 药物

#### 10.1.1 美国监管要求

美国的监管部门批准要求发起人在两项充分和对照良好的试验中证明活性药物与载体相比具有显著有益的统计学差异。目前尚无法规要求活性药物和对照之间具有临床显著差异。批准新药申请 (NDA) 或生物许可申请 (BLA) 时, FDA 将考虑使用阴性对照 (需要优越性) 或阳性对照研究 (研究产品必须至少与对照同等有效)。对于后者, 阳性对照产品必须在美国获得批准或具有优越性。在美国, 临床相关性对

于是否需要监管批准是重要的。FDA 未对有效性试验的周期做出强制要求, 但是对于 DED 的治疗, 至少需要 100 名受试者长期 (一般为 6-12 月) 接受预期药物剂量或更高剂量治疗。

正如本文其它部分所提及的 (5.1 节), 世界范围内获批的 DED 治疗相对较少。美国批准了两种治疗 DED 的药物 (2016 年 7 月), 即: Restasis® (环孢菌素滴眼液), 用于治疗“与干燥性角结膜炎相关的眼部炎症导致的泪液减少症” (Restasis® 包装说明书), 以及另一种局部用药 lifitegrast (Xiidra®), 用于治疗干眼病体征和症状的眼用药物。Lifitegrast 是 LFA-1 的拮抗剂, 可阻止 DED 炎症信号传导[186]。

此外, TFOS DEWS II 报告还关注了之前被忽略的 DED 患者亚群, 如年龄较小的 DED 患者可能具有新的危险因素[42]。这可能对临床试验结果的普适性有影响, 可能成为新药品批准的关键考虑因素。在美国和欧盟 (可能其他地方也是) 进行年轻患者人群中的试验时, 3 期临床研究需要提供儿科研究计划 (美国) / 儿科调查计划 (欧洲)。儿科患者中的自然病史是其中的关键。

TFOS DEWS II 管理与治疗报告[14]介绍了自体泪液的安全性和有效性。在本报告中, 笔者介绍了该疗法的监管观点。美国 FDA 最近发布了人类细胞、组织、细胞和组织产品 (HCT/P) 的同源使用指南。 (<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Tissue/UCM469751.pdf>),

该指南参考了 21 CFR 1271, 特别是 21 CFR 1271.10 (a) (2)。该指南表明, 如果 HCT/P 不涉及细胞或组织与另一种物质的组合 (除了水), 则不需要 FDA 进行市场前审查 (即提交 NDA 或生物制剂许可证申请 (BLA))。然而准备自体泪液有时需要在另一个州的无菌实验室内进行, 这些设施见“联邦食品, 药物和化妆品法案”第 503B 部分“注册外包设施”的规定。这些设施是在相对较新的外包设施指导下进行下的 (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM434171.pdf>), 设施必须符合 cGMP 的要求。要求产品的保质期短, 即使冷藏也只有 5 天左右。这大大限制了自体泪液的使用。丽丝胺绿溶液的应用也面临同样问题。笔者还寻求了其他相关国家的监管信息 (例如, 巴西的国际消费品安全信息系统 (ANVISA) 等), 但在撰写本文时却无法获得明确指示。Jones 等人[14]认为评估自体泪液的一个问题在于不同实验室之间没有统一的方法来制备自体泪液。虽然自体泪液是一种个性化治疗, 即将患者本身的血液用于治疗, 但是为了在当前的监管环境下进行良好对照研究还需要进一步将制备流程标准化。

### 10.1.2 欧洲监管要求

与美国相反，定价是欧洲审批流程的组成部分。因此，如果在欧盟已经有一个产品获批，则应对待批准产品进行阳性对照研究。由于获批产品案例极少，欧洲审批标准似乎并不需要新产品对比现有产品同时具有症状和体征的改善，仅需证明产品对疾病的症状或体征有所改善即可获得批准。与美国一样，欧洲当局鼓励发起人纳入生活质量指标。根据笔者的经验，欧洲当局可能会期待更多关于作用机制的临床信息，以及一系列关于 DED 患者长期应用产品的信息。如前所述（第 7.2 节），欧洲药品管理局（EMA）的人类用药产品委员会（CHMP）于 2015 年 3 月批准了 Ikervis®（环孢素乳液 0.1%）上市，该产品被证实可以改善角膜损伤并在重度干眼病患者中证明了抗炎机制。但该药物在治疗干眼病症状方面没有显示出优于载体的益处[187]。

### 10.1.3 日本监管要求

在日本批准用于治疗 DED 的部分产品在北美或欧洲不可用 [7]。具体包括：透明质酸钠（Hyalein®0.3），批准于 1995 年，主要机制为增加泪膜稳定性；2010 年批准的 P<sub>2</sub>Y<sub>2</sub> 受体激动剂二尿嘧啶核苷四聚磷酸酯四钠盐（Diquas®滴眼液 3.0%）和 2011 年批准的促分泌剂雷帕米特（Mucosta®Ophthalmic Solution 2%）[7,188,189]。此外，批准在日本使用的产品还包括环孢菌素（PapiLock™微型眼用溶液 0.1%）和他克莫司（Talymus™眼用悬浮液 0.1%），均用于春季角膜结膜炎的治疗。

## ● 10.2 设备

在美国，医疗器械由 FDA 的设备和放射健康中心（CDRH）监管。对于医疗设备，FDA 使用既定的基于风险的分类标准将设备分类为 I、II 或 III 类。既定的基于风险的标准部分取决于可比较的现有设备（也称为“前身设备”）已知的内容。I 类器械需要接受普通监管（如准确的名称、提交设备记录和报告、质量管理体系等）。LipiView®（TearScience、Morrisville、NC）是用于泪膜成像和测量睑板腺脂质的装置，属于 I 类器械[190,191]。在这种情况下，FDA 认为此设备基本上与眼部数码摄影产品相同。对于 I 类器械，普通监管足以提供设备安全性和有效性的合理保证，并且通常不需要 510（k）程序。大多数 I 类器械都免于试用要求（例如手动器械、绷带、铸件）。

对于 II 类器械，单有普通监管是不够的，它们需要特定的监管流程，如 RCT、临床数据提交指南、动物实验、标准化、上市后监管和患者登记。通常需要

510（k）。普通监管和上述特定监管措施足以提供设备安全性和有效性的合理保证。LipiFlow®（TearScience，Morrisville，NC）是 II 类器械的一个例子。LipiFlow 受到 510（k）新流程的限制，用于患有睑板慢性囊性病症的成人患者的局部加热和加压治疗，包括 MGD[107,116]。  
(<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/denovo.cfm?ID=DEN100017>) [112,192]。最近通过的 TrueTear™（鼻内神经刺激装置，Allergan）[193]也经过了类似的监管审批流程。

如果普通监管不足以提供合理的安全性和有效性保证，并且没有足够的信息通过特殊监管来保证安全性和有效性，FDA 则将这种设备分类为 III 类。没有前期类似设备的产品一般属于此类，或者设备对消费者具有重大风险。III 类器械需要经过广泛的上市前批准（PMA）过程，所有必要的科和临床信息都将被收集到 FDA，以便为设备提供合理的安全性和有效性保证[194]。这些设备包括涉及生命维持或生命支持技术或其他创新技术，如起搏器或呼吸器。

美国的设备审批流程通常遵循两个步骤之一：

产品上市前需要提供上市前通知（Premarket notification, PMN）或 510（k）并获得批准。通常引用类似设备（与新设备类似的先前获批设备）可以证明新设备与先前设备具有一致的安全性和有效性（至少等同于）。

<http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/howtomarketyourdevice/premarketnotifications/premarketnotification510k/ucm134572.htm>

上市前批准（Pre-market approval, PMA）是一个更严格的设备审批流程。PMA 包含有关医疗设备设计及生产信息以及该设备的临床前和临床研究，证明其对预期用途是安全有效的。PMA 需要临床试验，因此需要比 510（k）应用程序更加冗长和昂贵的过程。

<http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/howtomarketyourdevice/premarketnotifications/premarketapprovalpma/default.htm>

PMA 和 510（k）之间的区别在于 PMA 根据特定适应症所指示的安全性和有效性来指导“批准”，而 510K 表示“获批”设备是安全的，不对其疗效进行评论。

虽然监管信息通常包含有关安全性的信息，但在批准时并不关注设备的有效性，在这种情况下，监管后批准试验需要回答此问题，即设备是否有效。这样的临床试验可以进行或也可能不进行，并且可能无法提供足够的信息来绝对确定其疗效。

手术干预通常不受监管审查，除非它们包括未经批准的新器械或新药。在这些情况下，确定有效性和安全性是基于可能经过或可能未经同行评审的可用信息，并且可能使用或不使用标准化临床试验设计。例如，Geerling 对大唾液腺移植治疗 DED 的病例系列 [195] 和文献综述 [196] 研究。

● 11 统计学

临床试验的统计、分析和报告的关键为 ICH E9“临床试验统计原理”[197]。该指南介绍了与干眼病临床试验相关的主题，包括：人群、主要和次要变量、组成变量、避免偏倚的方法、不同设计的优缺点（如并行与交叉）、多中心试验的考虑和优势、非劣效性和等价性。该指南的重要特征是讨论了结果测量的先验选择、中期分析的缺点和事后分析（即箭射出后才移动目标）。[198]。

在 DED 治疗临床试验中特别重要的是确定体征和症状的疗效终点。ICH E9 第 2.2.5 节讨论了多重性问题，其中提到：“如果试验的目的是证明对所有主要变量的影响，则不需要调整 I 类错误，但是应该仔细考虑对 II 类错误和样本量的影响。换句话说，如果要求症状和体征同时有差异，则两者 p 值均设定为  $p \leq 0.05$ 。如果只需症状或体征有差异，则该 p 值需设定为  $p \leq 0.025$ 。另一个方法是将一个终点作为终点分层中的第一个，并以预定的顺序（分层）进行数据采集。可以设定  $p \leq 0.05$  具有统计学意义，直到其中一个不满足的情况，然后停止。这样的结果可以开放讨论，但通常这不足以通过监管批准。

协同主要疗效终点的效率计算比单一疗效终点更复杂。需要考虑两个疗效终点之间的相关性，相关性越高，所需样本量越少。干眼病的两个终点通常很不相关，因此可以忽略减少样本量的这种潜在益处 [199]，并且使用低效应值的终点进行计算。

在大样本 3 期临床对照试验中使用的协同主要终点的一个例子是 lifitegrast 研究 [62]。如前所述（第 7.2 节），IKAVIS®（环孢素乳剂）的 SANSIKA 试验初步设计了体征和症状的主要结果。该试验在实现该结果方面未能成功，但角膜荧光素染色显著改善的统计学结果有利于 Ikervis® 获批 [130,187]。

简单地说，为了证实有效性（优势研究），试验性治疗必须优于无活性治疗。另一种方法是显示试验性治疗与另一种治疗效果相当。在比较疗法试验的统计测试中，常将其视为等效的概念。最近，“非劣”的概念 [200] 得到了突显。这在欧洲药品管理局（EMA）（2002）、ICH E10（2001）和 FDA（2010）的指导中有所涉及。在非劣试验中必须注意四个关键标准：1) 阳性对照必须有效；2) 必须有可接受的非劣界值；3) 新治疗的比较试验设计必须与原先研究相似；4) 试验的开展必须是高质量的。非劣界值是一个小到足以被认为是临床上无关紧要的差异。图 2 给出了可能的试验结果示例 [201]。

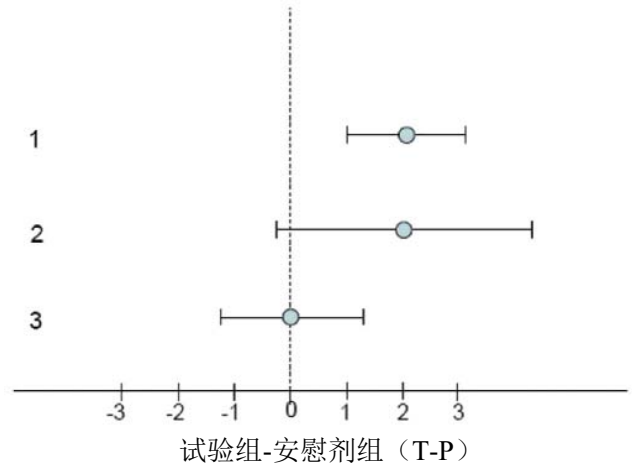


图 2 安慰剂对照优势研究的三个可能结果（点估计，95%置信区间）。

假设响应变量为正，并且较大的值表示更好的响应。

点估计效应为 2；95%CI 下限为 1。结论：药物有效，至少具有 1 的效应。

点的效果估计为 2；95%CI 下限 < 0（样本量可能太小）。结论：药物未显示有效。

点的效果估计为 0；95%CI 下限远低于 0。结论：药物没有显示有效性。

C = 对照；T = 测试，M = 平均值，NI = 非劣效性，CI = 置信区间。

来自：行业指南：非劣临床试验。美国 FDA，2010 年 3 月（转载自 Novack GD: Some are more equal than others.）Ocul Surf. 2014; 12: 155-8.）

对于优势或非劣研究，GCP 和伦理规定样本量必须具有足够的检测差异能力。统计效力公式包括五个变量：效力（也称为  $\beta$ ，如果存在差异则发现差异的机率）、临床显著性差异（或非劣界值）、样本量、变异性和  $\alpha$  水平。待检测的差异越小，所需的样本量就越大 [202]。可以使用各种统计程序（例如，SAS、Nquery）以及网站（例如 <http://powerandsamplesize.com/>）计算统计效力。临床研究的大小取决于开发阶段（见第 4.2 节）、疗效所需的样本量和安全性所需的样本量（见第 4.2 节）以及不合格受试者和退出受试者的数量。TFOS DEWS II 诊断方法报告 [56] 中讨论了评估 DED 的诊断方法。例如，如果研究人员希望有 80% 的效力来检测角膜染色中至少 0.5 单位（0-3 标度）的临床显著差异，其标准偏差为 1 单位，则每组要求 64 个受试者的样本量。调整不合格和脱落率为 20%，则需要每组的 77 名受试者。然而，如果这是两个 3 期研究之一，作为研发计划的一部分，其最低要求需要 300-500 名药物（任何剂量）受试者，预期剂量或更高剂量则需要 100 名受试者，那么每组的样本量要增加到 180 个方能获得足够的样本量。

## ● 12 对干眼病临床试验未来发展方向提出的建议

对已经发表的经过同行评议的 DED 治疗中有关药物和生物制剂出版物进行回顾发现, 疗效和安全性评估存在一定困难。许多研究不符合本工作组关于最大限度提高关键试验质量和解读的建议 [61,62,69,70,76,88,93,127,188,203-208]。为了提高临床试验质量、优化资源、增加 DED 患者新药治疗的机会, TFOS DEWS II 临床试验小组委员会提出以下建议。

首先, 研究必须符合“药物临床试验质量管理规范”(GCP)。这包括使用符合 GMP 的临床试验材料。虽然这可能是一项艰巨的任务, 临床试验参与者应该咨询熟悉这些管理规范的同事和药物开发专家。这包括对受试者的适当保护。GCP 还要求在研究操作管辖范围内遵守适当的监管要求, 如果研究物资的运输是从另一个州或国家运送的, 则可能需要额外的监管文件。虽然 CONSORT 声明在研究结束撰写文章时的使用价值有限, 但在开展研究和计划之前进行审查是有用的。

第二, 试验的设计、疗法和样本量应与研究治疗药物、研究目的和开发阶段保持一致例如, 交叉或配对比较设计可能适合于正常志愿者的舒适性研究, 而不适用于持续治疗的全身或对侧作用的研究。此外, 药物或生物制剂的剂量不仅应小于非临床或以前临床研究中的毒性或不耐受剂量, 还应达到在预期作用位置提供治疗浓度的剂量和频率。治疗的持续时间(至少对于关键的研究)也应该与作用机制和疗效的时间效应相一致。

样本量是证实研究有效性的关键。阳性对照不足将导致明显的等效性, 这可能导致不正确的结论。

观察指标是确定治疗效果的关键, 如果可能, 应包括符合预期治疗机制的微创客观指标。干眼病评估新方法(如生物标志物)的探索可能促使干眼病临床试验设计的改善, 并增强新治疗方法疗效说明的清晰度。

诊断和治疗干眼病的新器械不断涌现。使用这些新器械诊断和选择 DED 患者以及它们在评估新疗法中的应用需要除设备认证(通常侧重于安全性和设备可靠性)外的临床数据。请注意, TFOS DEWS II 诊断方法报告[56]的涵盖了干眼病症状和体征的测量。

在对已发表的 DED 治疗临床研究的综述中, 许多报告在描述方法和分析方面不够充分。例如, 安慰剂的药物组合或设盲的性质不清楚。尽管期刊印刷空间有限, 文章还是应尽可能完整, 以便对该研究进行适当的评估。一些期刊(例如, *Ophthalmology*)在网络上提供了印刷出版物未能刊印的一些细节。这个要求对于监管提交没有意义, 因为这是 GCP 和 ICH 指南的一部分。

本章节翻译: 李莹 教授

## ● 财务披露

G. Novack: Acucela, Allysta, Bausch + Lomb, Eleven Biotherapeutics, Oculeve, Panoptica, Portage, Senju Pharmaceutical Co., Ltd., Shire (C).

P. Asbell: Alcon, RTech (F); Bausch + Lomb, Eleven Biotherapeutics, Nicox, Oculus (C); Alcon, RTech (R).

S. Barabino: Alcon, Farmigea, TRB Chemedica (R).

M. Bergamini: Nicox (purchased by Valeant) Aug 14- Oct 15; Aciex (wholly owned subsidiary of Nicox, S. A. Oct 14 - present (E); Nicox, S. A. XOMA US, LLC (C); Aciex Therapeutic, Inc., Nicox S.A., Nicox Inc. (R).

J. Ciolino: Aciex, Alcon, Bausch + Lomb, Celtic Therapeutic Development, EyeGate, Foresight Eye Therapies, Hi Tech, Jade Therapeutics, Johnson & Johnson, Merck, Mimetogen, Ocusoft, RegeneRx, Pfizer, SARcode, Seikagaku (SKK), Sun Pharma, (C); New England Cornea Transplant Research Fund, Foundation Grant, Mass Lions Eye Research Fund, Foundation Grant, Eleanor and Miles Shore 50th Anniversary Fellowships for Scholars in Medicine, Harvard Cornea Center of Excellence Fellowship, Research to Prevent Blindness, Career-Development Award (F).

G. N. Foulks: TearLab (I); Eleven Biotherapeutics, Inc; Healios, Inc; Insite Pharmaceuticals, Inc; Kala, Inc; Lexitas, Inc; Parion, Inc; R-Tech Ueno, Inc; and Shire Pharmaceuticals, Inc. (C).

M. Goldstein: None.

M. Lemp: TearLab (I); TearLab, TearScience, Santen, Europe (C).

S. Schrader: None.

C. Woods: None.

F. Stapleton: Alcon Laboratories, Allergan, CooperVision, Johnson & Johnson Vision Care, Stiltec (F); Nidek (C).

F (财务支持), I (个人财务), E (雇佣), C (顾问), P (专利), R (接收人), N (无商业关系), S (无报酬)。

## 参考文献

- [1] Design and conduct of clinical trials: Report of the Clinical Trials Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:153-162.
- [2] Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification report. *Ocul Surf* 2017;15:276-283.
- [3] Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(6):727-735.
- [4] Felson David T, Anderson Jennifer J, Boers Maarten, Bombardier Claire, Chernoff Miriam, Fried Bruce, et al. The American college of rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1993;36(6):729-740.
- [5] Sullivan BD, Crews LA, Sönmez B, de la Paz MF, Comert E, Charoenrook V, et al. Clinical utility of objective tests for dry eye disease: variability over time and implications for clinical trials and disease management. *Cornea* 2012;31(9):1000-1008.
- [6] Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK, Tomlinson A, Foulks GN, Geerling G, et al. An objective approach to dry eye disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(12):6125-6130.
- [7] Sullivan DA, Hammitt KM, Schaumberg DA, Sullivan BD, Begley CG, Gjorstrup P, et al. Report of the TFOS/ARVO Symposium on global treatments for dry eye disease: an unmet need. *Ocul Surf* 2012;10(2):108-116.

- [8] Pocock Stuart J, Gersh Bernard J. Do current clinical trials meet Society's needs? *J Am Coll Cardiol* 2014;64(15):1615–1628.
- [9] van Herwaarden N, van der Maas A, Minten MJ, van den Hoogen FH, Kievit W, van Vollenhoven RF, et al. Disease activity guided dose reduction and withdrawal of adalimumab or etanercept compared with usual care in rheumatoid arthritis: open label, randomised controlled, non-inferiority trial. *BMJ* 2015;350:h1389.
- [10] Schmidt PJ, Ben Dor R, Martinez PE, Guerrieri GM, Harsh VL, Thompson K, et al. Effects of estradiol withdrawal on mood in women with past perimenopausal depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2015;72(7):714–726.
- [11] Bajard A, Chaubaud S, Cornu C, Castellán AC, Malik S, Kurbatova P, et al. An in silico approach helped to identify the best experimental design, population, and outcome for future randomized clinical trials. *J Clin Epidemiol* 2016;69:125–136.
- [12] Hertel J, Locatelli F, Spasovski G, Dimkovic N, Wanner C. Randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal study of colestilan after dose titration in chronic kidney disease dialysis patients with hyperphosphatemia. *Nephron* 2015;130(4):229–238.
- [13] Anonymous. International conference on harmonisation: good clinical practice: consolidated guideline; notice of availability. *Fed Reg* 1997;62:25694.
- [14] Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy report. *Ocul Surf* 2017;15:575–628.
- [15] Anonymous. Guidance for industry CGMP for phase 1 investigational drugs. 2008.
- [16] Anonymous. Guidance for industry - INDs for phase 2 and phase 3 studies - chemistry, manufacturing, and controls information. 2003.
- [17] ICOMJ. In: Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals. 2015.
- [18] Chalmers I. Proposal to outlaw the term “negative trial. *BMJ* 1985;290:1002.
- [19] Brice A, Chalmers I. Medical journal editors and publication bias. *BMJ* 2013;347:f6170.
- [20] DeAngelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. Clinical Trial Registration: A Statement from the International Committee of Medical Journal. *JAMA* 2004;292:1363–1364.
- [21] Zarin DA, Tse T, Williams RJ, Califf RM, Ide NC. The ClinicalTrials.gov results database—update and key issues. *N Engl J Med* 2011;364:852–860.
- [22] Zarin DA, Tse T, Ross JS. Trial-results reporting and academic medical centers. *N Engl J Med* 2015;372(24):2371–2372.
- [23] Anonymous. Clinical trials registration and results information submission. *Fed Reg* 2016;81:64982–65157.
- [24] Contreras JL. NIH's genomic data sharing policy: timing and tradeoffs. *Trends Genet* 2015;31(2):55–57.
- [25] Strom BL, Buyse M, Hughes J, Knoppers BM. Data sharing, year 1-access to data from industry-sponsored clinical trials. *N Engl J Med* 2014;371(22):2052–2054.
- [26] Doshi P, Dickersin K, Healy D, Vedula SS, Jefferson T. Restoring invisible and abandoned trials: a call for people to publish the findings. *BMJ* 2013;346:f2865.
- [27] Doshi P. No correction, no retraction, no apology, no comment: paroxetine trial reanalysis raises questions about institutional responsibility. *BMJ* 2015;351:h4629.
- [28] Le Noury J, Nardo JM, Healy D, Jureidini J, Raven M, Tufanaru C, et al. Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. *BMJ* 2015;351:h4320.
- [29] Hudson KL, Collins FS. Sharing and reporting the results of clinical trials. *JAMA* 2015;313:355–356.
- [30] Taichman DB, Backus J, Baethge C, Bauchner H, de Leeuw PW, Drazen JM, et al. Sharing clinical trial data: a proposal from the international committee of medical journal editors. *PLoS Med* 2016;13:e1001950.
- [31] Drazen JM. Data sharing and the journal. *N Engl J Med* 2016;374:e24.
- [32] McNutt M. Data sharing. *Science* 2016;351:1007.
- [33] Wald N. Sharing clinical trial data. *J Med Screen* 2017;24(2):57.
- [34] Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA* 1996;276:637–639.
- [35] Novack GD. The CONSORT statement for publication of controlled clinical trials. *Ocul Surf* 2004;2(1):45–46.
- [36] Ellenberg SS, Fleming TR, DeMets DL. Data monitoring committees in clinical trials: a practical perspective. Chichester, West Sussex, England: John Wiley & Sons, Ltd; 2002.
- [37] Novack GD. Data monitoring Committees. *Ocul Surf* 2010;8(1):40–43.
- [38] Novack GD. Why aren't there more pharmacotherapies for dry eye? *Ocul Surf* 2014;12(3):227–230.
- [39] Chao W, Belmonte C, Benitez Del Castillo JM, Bron AJ, Dua HS, Nichols KK, et al. Report of the inaugural meeting of the TFOS i(2) = initiating innovation series: targeting the unmet need for dry eye treatment. *Ocul Surf* 2016;14(2):264–316.
- [40] Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, Benitez Del Castillo JM, Geffen D, Tauber J, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2011;151(5):792–798. e1.
- [41] Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, Gao J, Mircheff AK, Pflugfelder SC. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 1998;17(6):584–589.
- [42] Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II Epidemiology report. *Ocul Surf* 2017;15:334–365.
- [43] Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II Pathophysiology report. *Ocul Surf* 2017;15:438–510.
- [44] Fonn D, Toit R, Simpson TL, Vega JA, Situ P, Chalmers RL. Sympathetic swelling response of the control eye to soft lenses in the other eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:3116–3121.
- [45] Mgarrech M, Rousseau A, Sauer A, Kaswin G, Barreau E, Bourcier T, et al. Lacrymal secretion in the non-affected fellow eye of patients with recurrent unilateral herpetic keratitis. *Acta Ophthalmol* 2012;90.
- [46] Simard-Lebrun A, Boisjoly H, Al-Saadi A, Choremis J, Mabon M, Chagnon M. Association between unilateral quiescent stromal herpetic keratitis and bilateral dry eyes. *Cornea* 2010;29(11):1291–1295.
- [47] Jabbarvand M, Hashemian H, Khodaparast M, Rafatnejad A, Beheshtnejad A, Salami A. Do unilateral herpetic stromal keratitis and neurotrophic ulcers cause bilateral dry eye? *Cornea* 2015;34:768–772.
- [48] Cruzat A, Schrems WA, Schrems-Hoesl LM, Cavalcanti BM, Baniyasi N, Witkin D, et al. Contralateral clinically unaffected eyes of patients with unilateral infectious keratitis demonstrate a sympathetic immune response. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(11):6612–6620.
- [49] Urzua CA, Vasquez DH, Huidobro A, Hernandez H, Alfaro J. Randomized double-blind clinical trial of autologous serum versus artificial tears in dry eye syndrome. *Curr Eye Res* 2012;37(8):684–688.
- [50] Lemp MA, Sullivan BD. Bilaterality in dry eye disease: implications for clinical trials. In: S DA, editor. 8th international conference on the tear film & ocular surface: basic science and clinical relevance. Montpellier, France; 2016. Abstract #45.
- [51] Sullivan BD, Crews LA, Messmer EM, Foulks GN, Nichols KK, Baenninger P, et al. Correlations between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: clinical implications. *Acta Ophthalmol* 2014;92(2):161–166.
- [52] Bron AJ, Tomlinson A, Foulks GN, Pepose JS, Baudouin C, Geerling G, et al. Rethinking dry eye disease: a perspective on clinical implications. *Ocul Surf* 2014;12(2 Suppl):S1–S31.
- [53] Sullivan BD, Pepose JS, Foulks GN. Progressively increased variation in tear osmolarity mirrors dry eye severity. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(12):1481–1482.
- [54] Pepose Jay S, Sullivan Benjamin D, Foulks Gary N, Lemp Michael A. The value of tear osmolarity as a metric in evaluating the response to dry eye therapy in the clinic and in clinical trials. *Am J Ophthalmol* 2014;157(1):4–6.
- [55] Ederer F. Shall we count numbers of eyes or numbers of subjects? *Arch Ophthalmol* 1973;89(1):1–2.
- [56] Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf* 2017;15:539–574.
- [57] Gold H, Kwit NT. The xanthines (theobromine and aminophylline) in the treatment of cardiac pain. *JAMA* 1937;108:2173–2179.
- [58] Reidenberg MM. Clinical pharmacology: the scientific basis of therapeutics. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66(1):2–8.
- [59] Foulks GN. Challenges and pitfalls in clinical trials of treatments for dry eye. *Ocul Surf* 2003;1(1):20–30.
- [60] Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *CsA Phase 3 Study Group. Ophthalmology* 2000;107(4):631–639.
- [61] Kinoshita S, Oshiden K, Awamura S, Suzuki H, Nakamichi N, Yokoi N, et al. A randomized, multicenter phase 3 study comparing 2% rebamipide (OPC-12759) with 0.1% sodium hyaluronate in the treatment of dry eye. *Ophthalmology* 2013;120(6):1158–1165.
- [62] Tauber J, Karpecki P, Latkany R, Luchs J, Martel J, Sall K, et al. Lifitegrast ophthalmic solution 5.0% versus placebo for treatment of dry eye disease: results of the randomized phase III OPUS-2 study. *Ophthalmology* 2015;122(12):2423–2431.
- [63] Tomlinson A, Hair M, McFadyen A. Statistical approaches to assessing single and multiple outcome measures in dry eye therapy and diagnosis. *Ocul Surf* 2013;11(4):267–284.
- [64] Alves M, Fonseca EC, Alves MF, Malki LT, Arruda GV, Reinach PS, et al. Dry eye disease treatment: a systematic review of published trials and a critical appraisal of therapeutic strategies. *Ocul Surf* 2013;11(3):181–192.
- [65] Novack GD, Crockett RS. Regression to the mean. *Ocul Surf* 2009;7(3):163–165.
- [66] McDonald CJ, Mazzuca SA, McCabe Jr. GP. How much of the placebo 'effect' is really statistical regression? *Stat Med* 1983 Oct-Dec;2(4):417–427.
- [67] Amparo F, Schaumberg DA, Dana R. Comparison of two questionnaires for dry eye symptom assessment: the ocular surface disease index and the symptom assessment in dry eye. *Ophthalmology* 2015;122(7):1498–1503.
- [68] Barton S. Which clinical studies provide the best evidence? The best RCT still trumps the best observational study. *Br Med J* 2000;321(7256):255–256.
- [69] Pinto-Fraga J, López-Miguel A, González-García MJ, Fernández I, López-de-la-Rosa A, Enriquez-de-Salamanca A, et al. Topical fluorometholone protects the ocular surface of dry eye patients from desiccating stress. *Ophthalmology* 2016;123(1):141–153.
- [70] Kangari H, Eftekhari MH, Sardari S, Hashemi H, Salamzadeh J, Ghassemi-Broumand M, et al. Short-term consumption of oral omega-3 and dry eye syndrome. *Ophthalmology* 2013;120(11):2191–2196.
- [71] Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD003974.



- [72] Foulks GN. The evolving treatment of dry eye. *Ophthalmol Clin N Am* 2003;16(1):29–35.
- [73] Novack GD, David R, Lee PF, Freeman MI, Duzman E, Batoosingh AL. Effect of changing medication regimens in glaucoma patients. *Ophthalmologica* 1988;196(1):23–28.
- [74] Maier NRF, Verser GC. *Psychology in industrial organizations*. 5 ed. Boston: Houghton Mifflin Co.; 1982.
- [75] Nelson JD, Gordon JF. Topical fibronectin in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Am J Ophthalmol* 1992;114(4):441–447.
- [76] Matsumoto Y, Ohashi Y, Watanabe H, Tsubota K, ; Diquafosol Ophthalmic Solution Phase 2 Study Group.. Efficacy and safety of diquafosol ophthalmic solution in patients with dry eye syndrome: a Japanese phase 2 clinical trial. *Ophthalmology* 2012;119(10):1954–1960.
- [77] Sosne G, Ousler GW. Thymosin beta 4 ophthalmic solution for dry eye: a randomized, placebo-controlled, Phase II clinical trial conducted using the controlled adverse environment (CAE™) model. *Clin Ophthalmol* 2015;9:877–884.
- [78] Sosne G, Dunn SP, Kim C. Thymosin B4 significantly improves signs and symptoms of severe dry eye in a phase 2 randomized trial. *Cornea* 2015;34.
- [79] Skelly AC, Dettori JR, Brodt ED. Assessing bias: the importance of considering confounding. *Evid Based Spine Care J* 2012;3(1):9–12.
- [80] Lemp MA. Report of the national eye institute/industry workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21(4):221–232.
- [81] Eisner A. Sex, eyes, and vision: male/female distinctions in ophthalmic disorders. *Curr Eye Res* 2015;40:96–101.
- [82] Schaumberg DA, Dana R, Buring JE, Sullivan DA. Prevalence of dry eye disease among US men: estimates from the Physicians' Health Studies. *Arch Ophthalmol* 2009;127(6):763–768.
- [83] McMonnies CW. Incomplete blinking: exposure keratopathy, lid wiper epitheliopathy, dry eye, refractive surgery, and dry contact lenses. *Contact Lens Anter Eye* 2007;30(1):37–51.
- [84] Foulks GN, Borchman D, Yappert M. Modification of meibomian gland lipids by topical azithromycin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50. ARVO E-Abstract 2676.
- [85] Schaumberg DA, Nichols JJ, Papas EB, Tong L, Uchino M, Nichols KK. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on the epidemiology of, and associated risk factors for, MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):1994–2005.
- [86] Carracedo G, Recchioni A, Alejandro-Alba N, Martin-Gil A, Crooke A, Morote JJ, et al. Signs and symptoms of dry eye in keratoconus patients: a pilot study. *Curr Eye Res* 2015;40(11):1088–1094.
- [87] Gallar J, Acosta MC, Moilanen JA, Holopainen JM, Belmonte C, Tervo TM. Recovery of corneal sensitivity to mechanical and chemical stimulation after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2004;20(3):229–235.
- [88] Kheirkhah A, Dohlman TH, Amparo F, Arnoldner MA, Jamali A, Hamrah P, et al. Effects of corneal nerve density on the response to treatment in dry eye disease. *Ophthalmology* 2015;122(4):662–668.
- [89] Narayanan S, Redfern RL, Miller WL, Nichols KK, McDermott AM. Dry eye disease and microbial keratitis: is there a connection? *Ocul Surf* 2013;11(2):75–92.
- [90] Quinto GG, Campos M, Behrens A. Autologous serum for ocular surface diseases. *Arq Bras Oftalmol* 2008 Nov-Dec;71(6 Suppl):47–54.
- [91] Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C, Efron N, Hirayama M, Horwath-Winter J, et al. TFOS DEWS II Itrogenic report. *Ocul Surf* 2017;15:511–538.
- [92] Rohit A, Willcox MD, Brown SH, Mitchell TW, Stapleton F. Clinical and biochemical tear lipid parameters in contact lens wearers. *Optom Vis Sci* 2014;91(12):1384–1390.
- [93] Brissette AR, Mednick ZD, Schweitzer KD, Bona MD, Baxter SA. Punctal plug retention rates for the treatment of moderate to severe dry eye: a randomized, double-masked, controlled clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2015;160(2):238–242.
- [94] Dumbleton K, Caffery B, Dogru M, Hickson-Curran S, Kern J, Kojima T, et al. The TFOS international workshop on contact lens discomfort: report of the subcommittee on Epidemiology. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:TFOS20–TFOS36.
- [95] Blackwell B. Treatment adherence. *Br J Psychiatry* 1976;129:513–531.
- [96] Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, Urquhart J. Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. *Ann Rev Pharm Toxicol* 2011;52:275–301.
- [97] Stone JL, Robin AL, Novack GD, Covert DW, Cagle GD. An objective evaluation of eyedrop instillation in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2009;127(6):732–736.
- [98] Novack GD. Pipeline: thoughts generated by the annual meeting of the american society of clinical pharmacology and therapeutics. *Ocul Surf* 2004;2:212–214.
- [99] Robin AL, Novack GD, Covert DW, Crockett RS, Marcic TS. Adherence in glaucoma: objective measurements of once-daily and adjunctive medication use. *Am J Ophthalmol* 2007;144(4):533–540.
- [100] Karanickolas PJ, Farrokhkar F, Bhandari M. Practical tips for surgical research: blinding: who, what, when, why, how? *Can J Surg* 2010;53(5):345–348.
- [101] Standardisation IOF. Clinical investigation of medical devices for human subjects - good clinical practice. *Int Organ Stand* 2011.
- [102] Marinho DR, Burmann TG, Kwitko S. Labial salivary gland transplantation for severe dry eye due to chemical burns and Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2010 May-Jun;26(3):182–184.
- [103] Koffler BH, McDonald M, Nelinson DS, Group LACS. Improved signs, symptoms, and quality of life associated with dry eye syndrome: hydroxypropyl cellulose ophthalmic insert patient registry. *Eye Contact Lens* 2010;36:170–176.
- [104] Pult H, Riede-Pult BH, Purslow C. A comparison of an eyelid-warming device to traditional compress therapy. *Optom Vis Sci* 2012;89:E1035–E1041.
- [105] Purslow C. Evaluation of the ocular tolerance of a novel eyelid-warming device used for meibomian gland dysfunction. *Contact Lens Anter Eye* 2013;36(5):226–231.
- [106] Benitez Del Castillo JM, Kaercher T, Mansour K, Wylegala E, Dua H. Evaluation of the efficacy, safety, and acceptability of an eyelid warming device for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol* 2014;8:2019–2027.
- [107] Finis D, König C, Hayajneh J, Borrelli M, Schrader S, Geerling G. Six-month effects of a thermodynamic treatment for MGD and implications of meibomian gland atrophy. *Cornea* 2014;33(12):1265–1270.
- [108] Sim HS, Petznick A, Barbier S, Tan JH, Acharya UR, Yeo S, ; Collaborative Research Initiative for Meibomian Gland Dysfunction (CORIM), et al. A randomized, controlled treatment trial of eyelid-warming therapies in meibomian gland dysfunction. *Ophthalmol Ther* 2014;3(1–2):37–48.
- [109] Choi W, Kim JC, Kim WS, Oh HJ, Yang JM, Lee JB, et al. Clinical effect of antioxidant glasses containing extracts of medicinal plants in patients with dry eye disease: a multi-center, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS One* 2015;10(10):e0139761.
- [110] Murakami DK, Blackie CA, Korb DR. All warm compresses are not equally efficacious. *Optom Vis Sci* 2015;92:e327–e333.
- [111] Toyos R, McGill W, Briscoe D. Intense pulsed light treatment for dry eye disease due to meibomian gland dysfunction; a 3-year retrospective study. *Photomed Laser Surg* 2015;33(1):41–46.
- [112] Villani Edoardo, Garoli Elena, Canton Veronica, Pichi Francesco, Nucci Paolo, Ratiaglia Roberto. Evaluation of a novel eyelid-warming device in meibomian gland dysfunction unresponsive to traditional warm compress treatment: an in vivo confocal study. *Int Ophthalmol* 2015;35(3):319–323.
- [113] Wang MT, Jaitley Z, Lord SM, Craig JP. Comparison of self-applied heat therapy for meibomian gland dysfunction. *Optom Vis Sci* 2015;92(9):e321–e326.
- [114] Wang MT, Gokul A, Craig JP. Temperature profiles of patient-applied eyelid warming therapies. *Contact Lens Anter Eye* 2015;38(6):430–434.
- [115] Greiner JV. Long-term (3 Year) effects of a single thermal pulsation system treatment on meibomian gland function and dry eye symptoms. *Eye Contact Lens* 2016;42(2):99–107.
- [116] Zhao Y, Veerappan A, Yeo S, Rooney DM, Acharya RU, Tan JH, et al. Clinical trial of thermal pulsation (LipiFlow) in meibomian gland dysfunction with pretreatment meibography. *Eye Contact Lens* 2016;42(6):339–346.
- [117] Friedman NJ, Butron K, Robledo N, Loudin J, Baba SN, Chayet A. A nonrandomized, open-label study to evaluate the effect of nasal stimulation on tear production in subjects with dry eye disease. *Clin Ophthalmol* 2016;10:795–804.
- [118] Novack GD. The development of drugs vs devices. *Ocul Surf* 2011;9(1):56–57.
- [119] Copay AG, Subach BR, Glassman SD, Polly Jr. DW, Schuler TC. Understanding the minimum clinically important difference: a review of concepts and methods. *Spine J* 2007 Sep-Oct;7(5):541–546.
- [120] Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertain the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials* 1989;10(4):407–415.
- [121] Stratford PW, Binkley JM, Riddle DL, Guyatt GH. Sensitivity to change of the Roland-morris back pain questionnaire: part I. *Phys Ther* 1998;78(11):1186–1196.
- [122] Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea* 2004;23(8):762–770.
- [123] Behrens A, Doyle JJ, Stern L, Chuck RS, McDonnell PJ, Azar DT, et al. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25(8):900–907.
- [124] The definition and classification of dry eye diseases: report of the definition and classification subcommittee of the international dry eye Workshop. *Ocul Surf* 2007;2007(5):75–92.
- [125] Sullivan B. Challenges in using signs and symptoms to evaluate new biomarkers of dry eye disease. *Ocul Surf* 2014;12(1):2–9.
- [126] Suzuki M, Massingale ML, Ye F, Godbold J, Elfassy T, Vallabhajosyula M, et al. Tear osmolarity as a biomarker for dry eye disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(9):4557–4561.
- [127] Huang JF, Yafawi R, Zhang M, McDowell M, Rittenhouse KD, Sace F, et al. Immunomodulatory effect of the topical ophthalmic Janus kinase inhibitor tofacitinib (CP-690,550) in patients with dry eye disease. *Ophthalmology* 2012;119(7):e43–e50.
- [128] See C, Bilonick RA, Feuer W, Galor A. Comparison of two methods for composite score generation in dry eye syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(9):6280–6286.
- [129] Sullivan BD, Eldridge DC, Berg M, Koshelev V, Porreco A, Truitt J, et al. Diagnostic performance of osmolarity combined with subset markers of dry eye disease in an unstratified patient population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51. ARVO E-Abstract 3380.
- [130] Leonardi A, Van Setten G, Amrane M, Ismail D, Garrigue JS, Figueiredo FC, et al. Efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease: a multicenter randomized trial. *Eur J Ophthalmol* 2016;26(4):287–296.



- [131] Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, Holopainen JM, Laurie GW, Millar TJ, et al. F20S DEWS II Tear Film report. *Ocul Surf* 2017;15:366–403.
- [132] Jackson DC, Zeng W, Wong CY, Mifsud EJ, Williamson NA, Ang CS, et al. Tear interferon-gamma as a biomarker for evaporative dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(11):4824–4830.
- [133] Baudouin C, Aragona P, Van Setten G, Rolando M, Irkeç M, Benitez del Castillo J, et al. Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm. *Br J Ophthalmol* 2014;98(9):1168–1176.
- [134] Cardona G, Marcellán C, Fornieles A, Vilaseca M, Quevedo L. Temporal stability in the perception of dry eye ocular discomfort symptoms. *Optom Vis Sci* 2010;87(12):1023–1029.
- [135] Tran N, Graham AD, Lin MC. Ethnic differences in dry eye symptoms: effects of corneal staining and length of contact lens wear. *Contact Lens Anter Eye* 2013;36(6):281–288.
- [136] Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136(2):318–326.
- [137] O'Brien PD, Collum LM. Dry eye: diagnosis and current treatment strategies. *Curr Allergy Asthma Rep* 2004;4(4):314–319.
- [138] Miller KL, Walt JG, Mink DR, Satram-Hoang S, Wilson SE, Perry HD, et al. Minimal clinically important difference for the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol* 2010;128:94–101.
- [139] Vitale S, Goodman LA, Reed GF, Smith JA. Comparison of the NEI-VFQ and OSDI questionnaires in patients with Sjögren's syndrome-related dry eye. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:44.
- [140] Begley CG, Caffery B, Chalmers RL, Mitchell GL, Dry Eye Investigation (DREI) Study Group. Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye. *Cornea* 2002;21(7):664–670.
- [141] Grubbs Jr. JR, Tolleson-Rinehart S, Huynh K, Davis RM. A review of quality of life measures in dry eye questionnaires. *Cornea* 2014;33(2):215–218.
- [142] Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol* 2000;118(5):615–621.
- [143] Schaumberg DA, Gulati A, Mathers WD, Clinch T, Lemp MA, Nelson JD, et al. Development and validation of a short global dry eye symptom index. *Ocul Surf* 2007;5(1):50–57.
- [144] Ridder 3rd WH, Tomlinson A, Huang JF, Li J. Impaired visual performance in patients with dry eye. *Ocul Surf* 2011;9(1):42–55.
- [145] Rajagopalan K, Abetz L, Mertzianis P, Espindle D, Begley C, Chalmers R, 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 Mar-Apr;8(2):168–174.
- [146] Rolando M, Lester M, Macri A, Calabria G. Low spatial-contrast sensitivity in dry eyes. *Cornea* 1998;17(4):376–379.
- [147] Puell MC, Benítez-del-Castillo JM, Martínez-de-la-Casa J, Sánchez-Ramos C, Vico E, Pérez-Carrasco MJ, et al. Contrast sensitivity and disability glare in patients with dry eye. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84(4):527–531.
- [148] Huang FC, Tseng SH, Shih MH, Chen FK. Effect of artificial tears on corneal surface regularity, contrast sensitivity, and glare disability in dry eyes. *Ophthalmology* 2002;109(10):1934–1940.
- [149] Ridder 3rd WH, Zhang Y, Huang JF. Evaluation of reading speed and contrast sensitivity in dry eye disease. *Optom Vis Sci* 2013;90(1):37–44.
- [150] Goto E, Yagi Y, Matsumoto Y, Tsubota K. Impaired functional visual acuity of dry eye patients. *Am J Ophthalmol* 2002;133(2):181–186.
- [151] Ishida R, Kojima T, Dogru M, Kaido M, Matsumoto Y, Tanaka M, et al. The application of a new continuous functional visual acuity measurement system in dry eye syndromes. *Am J Ophthalmol* 2005;139(2):253–258.
- [152] Denoyer A, Rabut G, Baudouin C. Tear film aberration dynamics and vision-related quality of life in patients with dry eye disease. *Ophthalmology* 2012;119(9):1811–1818.
- [153] Biomarkers Definitions Working G. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89–95.
- [154] Hagan S, Martin E, Enriquez-de-Salamanca A. Tear fluid biomarkers in ocular and systemic disease: potential use for predictive, preventive and personalised medicine. *EPMA J* 2016;7:15.
- [155] Lemp MA, Sullivan BD, Crews LA. Biomarkers in dry eye disease. *Eur Ophthalmic Rev* 2012;6:157–163.
- [156] Zhou L, Buerman RW, Chan CM, Zhao SZ, Li XR, Yang H, et al. Identification of tear fluid biomarkers in dry eye syndrome using iTRAQ quantitative proteomics. *J Proteom Res* 2009;8(11):4889–4905.
- [157] Massingale ML, Li X, Vallabhajosyula M, Chen D, Wei Y, Asbell PA. Analysis of inflammatory cytokines in the tears of dry eye patients. *Cornea* 2009;28(9):1023–1027.
- [158] Epstein SP, Gadaria-Rathod N, Wei Y, Maguire MG, Asbell PA. HLA-DR expression as a biomarker of inflammation for multicenter clinical trials of ocular surface disease. *Exp Eye Res* 2013;111:95–104.
- [159] Wei Y, Gadaria-Rathod N, Epstein S, Asbell P. Tear cytokine profile as a noninvasive biomarker of inflammation for ocular surface diseases: standard operating procedures. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(13):8327–8336.
- [160] Paletta Guedes RA, Paletta Guedes VM, Freitas SM, Chaoubah A. Does the type of treatment have an influence on utility values in a glaucoma population? *Clin Ophthalmol* 2015;9:1645–1650.
- [161] Bourcier T, Acosta MC, Borderie V, Borrás F, Gallar J, Bury T, et al. Decreased corneal sensitivity in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(7):2341–2345.
- [162] Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, Brock JA, Begley CG, Bereiter DA, et al. F20S DEWS II Pain and Sensation report. *Ocul Surf* 2017;15:404–437.
- [163] Rosenthal P, Borsook D. Ocular neuropathic pain. *Br J Ophthalmol* 2016;100(1):128–134.
- [164] Goto T, Zheng X, Okamoto S, Ohashi Y. Tear film stability analysis system: introducing a new application for videokeratography. *Cornea* 2004;23(8 Suppl):S65–S70.
- [165] Potvin R, Makari S, Rapuano CJ. Tear film osmolarity and dry eye disease: a review of the literature. *Clin Ophthalmol* 2015;9:2039–2047.
- [166] Abelson MB, Chambers WA, Smith LM. Conjunctival allergen challenge. A clinical approach to studying allergic conjunctivitis. *Arch Ophthalmol* 1990;108(1):84–88.
- [167] Ousler GW, Gomes PJ, Welch D, Abelson MB. Methodologies for the study of ocular surface disease. *Ocul Surf* 2005;3(3):143–154.
- [168] Kojima T, Matsumoto Y, Ibrahim OM, Wakamatsu TH, Uchino M, Fukagawa K, et al. Effect of controlled adverse chamber environment exposure on tear functions in silicon hydrogel and hydrogel soft contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(12):8811–8817.
- [169] Meerovitch K, Torkildsen G, Lonsdale J, Goldfarb H, Lama T, Cumberlandidge G, et al. Safety and efficacy of MIM-D3 ophthalmic solutions in a randomized, placebo-controlled Phase 2 clinical trial in patients with dry eye. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1275–1285.
- [170] Patane MA, Cohen A, From S, Torkildsen G, Welch D, Ousler 3rd GW. Ocular iontophoresis of EGP-437 (dexamethasone phosphate) in dry eye patients: results of a randomized clinical trial. *Clin Ophthalmol* 2011;5:633–643.
- [171] Semba CP, Torkildsen GL, Lonsdale JD, McLaurin EB, Geffin JA, Mundorf TK, et al. A phase 2 randomized, double-masked, placebo-controlled study of a novel integrin antagonist (SAR 1118) for the treatment of dry eye. *Am J Ophthalmol* 2012;153(6):1050–1060. e1.
- [172] Novack GD. Translating drugs from animals to humans: do we need to prove efficacy? *Transl Vis Sci Technol* 2013;2:1–4.
- [173] Tang-Liu DD, Liu SS, Weinkam RJ. Ocular and systemic bioavailability of ophthalmic flurbiprofen. *J Pharmacokinet Biopharm* 1984;12(6):611–626.
- [174] Novack GD, Moyer ED. How much nonclinical safety data are required for a clinical study in ophthalmology? *J Ocul Pharmacol Ther* 2016 Jan-Feb;32(1):5–10.
- [175] Edeki TI, He H, Wood AJJ. Pharmacogenetic explanation for excessive beta-blockade following timolol eye drops: potential for oral-ophthalmic drug interaction. *JAMA* 1995;274:1611–1613.
- [176] Novack GD, Stamer WD. The “T” in JOPT. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015;31:129.
- [177] Haidar SH, Davit B, Chen ML, Conner D, Lee L, Li QH, et al. Bioequivalence approaches for highly variable drugs and drug products. *Pharm Res* 2008;25(1):237–241.
- [178] Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, Conner DP, Haidar SH, Patel DT, et al. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *Ann Pharmacother* 2009;43(10):1583–1597.
- [179] Woodcock J. Evidence vs. access: can twenty-first-century drug regulation refine the tradeoffs? *Clin Pharmacol Ther* 2012;91(3):378–380.
- [180] Levitan B. A concise display of multiple end points for benefit-risk assessment. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(1):56–59.
- [181] Poland B, Hodge FL, Khan A, Clemens RT, Wagner JA, Dykstra K, et al. The clinical utility index as a practical multiattribute approach to drug development decisions. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86(1):105–108.
- [182] Korsan B, Dykstra K, Pullman W. Transparent trade-offs. *Pharm Exec* 2005.
- [183] Goyal N, Gomeni R. A novel metric to assess the clinical utility of a drug in the presence of efficacy and dropout information. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91(2):215–219.
- [184] Novack GD. The benefit/risk of good therapeutics. *Ocul Surf* 2012;10(4):264–266.
- [185] Novack GD. Decoding the packaging insert: indications. *Ocul Surf* 2003;1(3):150–151.
- [186] Gadek TR, Burdick DJ, McDowell RS, Stanley MS, Marsters Jr. JC, Paris KJ, et al. Generation of an LFA-1 antagonist by the transfer of the ICAM-1 immunoregulatory epitope to a small molecule. *Science* 2002;295(5557):1086–1089.
- [187] Anonymous. Assessment report: Ikervis. 2016.
- [188] Kinoshita S, Awamura S, Oshiden K, Nakamichi N, Suzuki H, Yokoi N, et al. Rebamipide (OPC-12759) in the treatment of dry eye: a randomized, double-masked, multicenter, placebo-controlled phase II study. *Ophthalmology* 2012;119(12):2471–2478.
- [189] Kinoshita S, Oshiden K, Awamura S, Suzuki H, Nakamichi N, Yokoi N, ; Rebamipide Ophthalmic Suspension Phase 3 Study Group. A randomized, multicenter phase 3 study comparing 2% rebamipide (OPC-12759) with 0.1% sodium hyaluronate in the treatment of dry eye. *Ophthalmology* 2013;120(6):1158–1165.
- [190] Greiner JV. A single LipiFlow® Thermal Pulsation System treatment improves meibomian gland function and reduces dry eye symptoms for 9 months. *Curr Eye Res* 2012;37(4):272–278.
- [191] Finis D, Hayajneh J, König C, Borrelli M, Schrader S, Geerling G. Evaluation of an automated thermodynamic treatment (LipiFlow®) system for meibomian gland dysfunction: a prospective, randomized, observer-masked trial. *Ocul Surf* 2014;12(2):146–154.
- [192] Anonymous. De novo classification request for TearScience, Inc. Lipiflox(R) thermal pulsation system. Device Classification under Section 513(a)(1)(de novo). 2010.

- [193] Gumus K, Schuetzle KL, Pflugfelder SC. Randomized controlled crossover trial comparing the impact of sham or intranasal tear neurostimulation on conjunctival goblet cell degranulation. *Am J Ophthalmol* 2017;177:159–168.
- [194] 513(f)(2) - Evaluation of automatic class III designation, guidance for industry and CDRH staff. In: Evaluation OoD, editor. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, FDA, Center for Devices and Radiological Health, Rockville, MD 208501998.
- [195] Geerling G, Raus P, Murube J. Minor salivary gland transplantation. *Dev Ophthalmol* 2008;41:243–254.
- [196] Geerling G, Sieg P. Transplantation of the major salivary glands. *Dev Ophthalmol* 2008;41:255–268.
- [197] International Conference on Harmonisation. Statistical principles for clinical trials (E9). 1998.
- [198] Novack GD. The Importance of A Priori statistical planning in controlled clinical trials. *Am J Ophthalmol* 2015;160(1):4–5. e1.
- [199] Huque M, Rohmel J. Multiplicity problems in clinical trials: a regulatory perspective. In: Dmitrienko A, Tamhane AC, Bretz F, editors. Multiple testing problems in pharmaceutical statistics. Boca Raton, FL: CRC Press/Taylor & Francis; 2010. p. 1–33.
- [200] Musch DC, Gillespie BW. The state of being noninferior. *Ophthalmology* 2006;113(1):1–2.
- [201] Novack GD. Some are more equal than others. *Ocul Surf* 2014;12(2):155–158.
- [202] Novack GD. Ophthalmic beta-blockers since timolol. *Surv Ophthalmol* 1987 Mar-Apr;31(5):307–327.
- [203] Avni I, Garzosi HJ, Barequet IS, Segev F, Varssano D, Sartani G, et al. Treatment of dry eye syndrome with orally administered CF101: data from a phase 2 clinical trial. *Ophthalmology* 2010;117(7):1287–1293.
- [204] Capita L, Chalita MR, dos Santos-Neto LL. Prospective evaluation of hypromellose 2% for punctal occlusion in patients with dry eye. *Cornea* 2015;34(2):188–192.
- [205] Simmons PA, Carlisle-Wilcox C, Chen R, Liu H, Vehige JG. Efficacy, safety, and acceptability of a lipid-based artificial tear formulation: a randomized, controlled, multicenter clinical trial. *Clin Ther* 2015;37(4):858–868.
- [206] Steven P, Scherer D, Krösser S, Beckert M, Cursiefen C, Kaercher T. Semifluorinated alkane eye drops for treatment of dry eye disease—a prospective, multicenter noninterventional study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015;31(8):498–503.
- [207] Sheppard JD, Torkildsen GL, Lonsdale JD, D'Ambrosio Jr. FA, McLaurin EB, Eiferman RA, et al. Lifitegrast ophthalmic solution 5.0% for treatment of dry eye disease: results of the OPUS-1 phase 3 study. *Ophthalmology* 2014;121(2):475–483.
- [208] Shimmura S, Ono M, Shinozaki K, Toda I, Takamura E, Mashima Y, et al. Sodium hyaluronate eyedrops in the treatment of dry eyes. *Br J Ophthalmol* 1995;79(11):1007–1011.

DRR

DR

DR