

干眼患者基于泪膜动态变化的图像特征分析

丁婧娟, 韩雪, 蒋沁, 薛劲松

引用: 丁婧娟, 韩雪, 蒋沁, 等. 干眼患者基于泪膜动态变化的图像特征分析. 国际眼科杂志 2022;22(7):1173-1177

作者单位: (210029) 中国江苏省南京市, 南京医科大学附属眼科医院

作者简介: 丁婧娟, 南京医科大学在读硕士研究生, 研究方向: 角膜病。

通讯作者: 薛劲松, 主任医师, 硕士研究生导师, 副院长, 研究方向: 角膜病. 25068411@qq.com

收稿日期: 2021-11-12 修回日期: 2022-06-14

摘要

目的: 探讨干眼患者角膜荧光素染色后泪膜破裂动态变化和泪膜脂质层动态变化的图像特征及其对于眼的诊断价值。

方法: 前瞻性研究。选取我院 2019-09/2020-12 收治的干眼患者 66 例 132 眼, 根据荧光素染色后泪膜破裂形态的不同分为片状破裂组 (17 例 28 眼)、类圆形破裂组 (20 例 27 眼)、线状破裂组 (25 例 28 眼)、点状破裂组 (21 例 24 眼) 和不规则破裂组 (20 例 25 眼), 比较各组患者泪膜破裂动态变化图像特征、泪膜脂质层动态变化图像特征及泪膜首次破裂时间 (NIBUTf)、泪膜平均破裂时间 (NIBUTav)、泪河高度 (TMH)、角膜荧光素染色 (FL) 评分的差异。

结果: 各组患者 NIBUTf 有差异 ($P < 0.001$), 除点状破裂组和不规则破裂组间无差异 ($7.56 \pm 1.54s$ vs $8.02 \pm 1.86s$, $P = 0.881$), 其余各组两两比较均有差异 ($P < 0.05$)。各组间 NIBUTav 有差异 ($P < 0.001$), 除点状破裂组和不规则破裂组间无差异 ($9.54 \pm 2.12s$ vs $9.73 \pm 1.94s$, $P = 0.997$), 其余各组两两比较均有差异 ($P < 0.05$)。各组间 TMH 比较有差异 ($P < 0.001$), 除类圆形破裂组和线状破裂组间无差异 ($0.16 \pm 0.03mm$ vs $0.17 \pm 0.03mm$, $P = 0.986$)、点状破裂组和不规则破裂组间无差异 ($0.22 \pm 0.03mm$ vs $0.21 \pm 0.05mm$, $P = 0.993$), 其余各组两两比较均有差异 ($P < 0.05$)。各组患者 FL 评分和泪膜脂质层分级均有差异 ($P < 0.001$)。

结论: 通过分析荧光素染色泪膜破裂的动态图像和脂质层扩散的动态图像特征, 并结合其他泪膜静态检查参数, 发现不同荧光素染色泪膜破裂形态可以直观反映干眼患者泪膜各层结构的变化, 有助于临床医生识别干眼亚型, 这对于干眼的诊断和分类具有潜在的临床价值。

关键词: 干眼; 瞬目; 泪膜脂质层; 泪膜破裂形态; 诊断

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.7.21

Analysis of dynamic image features of tear film in dry eye patients

Jing-Juan Ding, Xue Han, Qin Jiang, Jin-Song Xue

The Affiliated Eye Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing

210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Jin-Song Xue. The Affiliated Eye Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. 25068411@qq.com

Received: 2021-11-12 Accepted: 2022-06-14

Abstract

• **AIM:** To investigate the image features of dynamic changes of tear film break-up after corneal fluorescein staining (FL) combined with tear film lipid layer (TFLL) dynamic changes in patients with dry eye and its value of diagnosis in dry eye.

• **METHODS:** A prospective study. A total of 66 patients (132 eyes) with dry eye admitted to our hospital during September 2019 to December 2020 were divided area break-up group (17 cases, 28 eyes), circle break-up group (20 cases, 27 eyes), line break-up group (25 cases, 28 eyes), spot break-up group (21 cases, 24 eyes) and random break-up group (20 cases, 25 eyes) according to the different fluorescein tear film break-up patterns (BUPs). The image features of tear film break-up dynamic changes and the image features of TFLL dynamic changes were compared in each group, and the differences in the first non-invasive tear film break-up time (NIBUTf), average non-invasive tear film break-up time (NIBUTav), tear meniscus height (TMH) and fluorescein staining scores were compare.

• **RESULTS:** A statistically significant differences were observed in NIBUTf among the groups of patients ($P < 0.001$). Except that there was no difference between spot break-up group and random break-up group ($7.56 \pm 1.54s$ vs $8.02 \pm 1.86s$, $P = 0.881$), other groups had significant differences in pairwise comparisons ($P < 0.05$). There were statistically differences among the groups for NIBUTav ($P < 0.001$). Except that there was no difference between spot break-up group and random break-up group ($9.54 \pm 2.12s$ vs $9.73 \pm 1.94s$, $P = 0.997$), other groups had significant differences in pairwise comparisons ($P < 0.05$). There was statistically difference among the groups for TMH ($P < 0.001$). Except that there was no difference between circle break-up group and line break-up group ($0.16 \pm 0.03mm$ vs $0.17 \pm 0.03mm$, $P = 0.986$), there was no difference between spot break-up group and random break-up group ($0.22 \pm 0.03mm$ vs $0.21 \pm 0.05mm$, $P = 0.993$), other groups had significant differences in pairwise comparisons ($P < 0.05$). There were statistically significant differences among the groups for FL scores and TFLL grading ($P < 0.001$).

• **CONCLUSION:** It is shown that different fluorescein BUPs intuitively reflects the tear film structure of the pathological changes according to evaluation and analysis

of images feature of dynamic changes of FL tear film and TFL combined with the results of static examination of tear film. It is helpful for clinicians to identify subtypes of dry eye, which has potential clinical value for the diagnosis and classification of dry eye.

• KEYWORDS: dry eye; blinking; tear film lipid layer; tear film break-up pattern; diagnosis

Citation: Ding JJ, Han X, Jiang Q, et al. Analysis of dynamic image features of tear film in dry eye patients. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(7):1173-1177

0 引言

干眼是一种由多种因素导致的眼表疾病,其主要特征是泪膜的稳定性失衡,同时合并眼部多种症状(如干涩感、异物感等)。泪膜(tear film, TF)不稳定、泪液渗透压升高、眼表炎症与损伤以及神经异常是干眼的主要发病机制^[1]。由于泪膜的不稳定与泪膜各层结构之间相互作用的动态失衡密切相关,观察泪膜在瞬目过程中各层成分变化对干眼的诊断具有重要的价值。目前,临床上应用多种方法评估泪膜各种成分的变化,常见有非侵入性泪膜破裂时间(non-invasive tear film break-up time, NIBUT)^[2]、泪液分泌试验(Schirmer's test, S I t)以及LipiView脂质层图像观察技术^[3]等,然而这些检测方法仍存在一定的局限性,如未评估眼表解剖结构变化对泪膜稳定性的影响及瞬目运动时泪膜的动态变化过程。因此,需要寻求一种评价泪膜动态变化的直观方法判断泪膜的稳态失衡,目前相关临床研究甚少。本研究使用眼表综合分析仪观察并评价瞬目后泪膜脂质层(tear film lipid layer, TFL)的动态变化及瞬目后荧光素染色下泪膜破裂的形态(tear film break-up pattern, BUP)和动态变化过程,结合两种动态视频结果,综合评价泪膜稳态失衡的临床表现,以期对干眼亚型的诊断起到辅助作用。

1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性研究。收集2019-09/2020-12在我院干眼门诊就诊的患者66例132眼,其中男27例,女39例,平均年龄43.86±13.58岁。纳入标准:满足以下条件其中之一者:眼表疾病指数(ocular surface disease index, OSDI)问卷评分≥13分, S I t < 10mm/5min 或泪河高度(tear meniscus height, TMH) ≤ 0.2mm,首次泪膜破裂时间(first non-invasive tear film break-up time, NIBUTf) < 10s,平均泪膜破裂时间(average non-invasive tear film break-up time, NIBUTav) < 14s^[2]。排除标准:有上睑下垂、眼睑内翻、眼睑外翻等过度干扰眼睑和眼表疾病者,有眼科手术史者,非首次确诊的干眼患者,进行过相关药物治疗、物理治疗、光子治疗的患者。本研究遵循《赫尔辛基宣言》的原则进行,经医院伦理委员会审批通过,纳入患者均对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法 为避免滴眼液对研究结果的影响,要求所有患者在检查前停止使用滴眼液至少1h。眼表检查按照先非侵入性检查后侵入性检查的顺序进行。

1.2.1 泪膜的非侵入性检查 使用Keratograph 5M眼表综合分析仪检测TMH和NIBUT(NIBUTf和NIBUTav),嘱患者头部靠紧额托,固视,嘱其“闭眼-睁眼-闭眼-睁眼,保

持睁眼”后采集,为了保证数据的可靠性,均测量3次以上,并计算平均值^[4]。使用干眼分析仪DED-1L采集TFL扩散的动态图像,记录脂质层动态视频(4~8s),并观察脂质层颜色、厚度、扩展的速度、分布是否均匀以及有无脂颗粒,并参考既往研究^[5-7]将TFL动态图像分为1~6级。

1.2.2 泪膜的侵入性检查 角膜荧光素染色(fluorescein staining, FL)后,使用Keratograph 5M眼表综合分析仪拍摄泪膜动态视频,用氯霉素滴眼液润湿荧光素钠试纸条后,轻轻接触患者下眼睑结膜囊,嘱瞬目3次,待荧光素钠在角膜上均匀分布后,嘱平视前方,瞬目3次后保持睁眼状态,采集泪膜动态变化视频(20~30s),观察并记录泪膜破裂动态变化的特征,包括泪膜破裂后破裂区域(以下简称“黑斑”)出现的时相(如水液层沉积前/后、脂质层扩散前/后等)、形状、在眼表的位置等。此外,观察角膜荧光素染色(FL)情况并加以记录和评价,FL评分采用美国国家眼科研究所(National Eye Institute, NEI)评价标准^[8],将角膜分为5个部分(角膜上部、下部、鼻侧、颞侧、中央),无染色记为0分,有染色的分轻、中、重3级,共0~15分。

统计学分析:采用SPSS 25.0软件进行数据分析。服从正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,当方差齐时,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用SNK-*q*检验;当方差不齐时,多组间比较采用Welch方差分析,进一步两两比较采用Games-Howell检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Kruskal-Wallis *H*检验。计数资料采用频数及百分率(%)表示,采用 χ^2 检验进行组间比较。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入患者基本情况 根据荧光素染色后泪膜破裂形态(BUPs)^[9]将纳入患者分为片状破裂组(area break-up group, AB)、类圆形破裂组(circle break-up group, CB)、线状破裂组(line break-up group, LB)、点状破裂组(spot break-up group, SB)和不规则破裂组(random break-up group, RB)。五组患者性别构成、年龄比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 各组患者泪膜参数的比较 各组患者NIBUTf、NIBUTav、TMH比较差异均有统计学意义($P < 0.001$),见表2,图1。各组患者NIBUTf组间两两比较,除点状破裂组和不规则破裂组差异无统计学意义($P = 0.881$),其余差异均有统计学意义($P < 0.05$);各组患者NIBUTav两两比较,除点状破裂组和不规则破裂组差异无统计学意义($P = 0.997$),其余差异均有统计学意义($P < 0.05$);各组患

表1 各组患者基本资料的比较

组别	例数/眼数	男/女(例)	年龄($\bar{x} \pm s$,岁)
片状破裂组	17/28	6/11	41.41±14.65
类圆形破裂组	20/27	8/12	46.80±14.90
线状破裂组	25/28	13/12	43.56±15.20
点状破裂组	21/24	6/15	42.00±11.82
不规则破裂组	20/25	7/13	44.35±10.80
χ^2/F		2.980	0.342
<i>P</i>		0.561	0.849

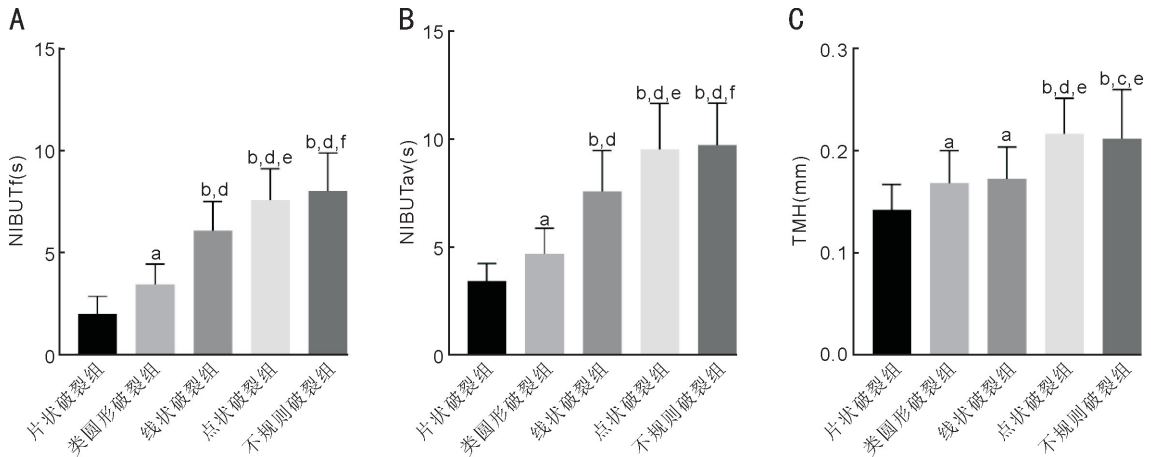


图1 各组患者泪膜参数的比较 A: NIBUTf; B: NIBUTav; C: TMH。^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 片状破裂组; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs 类圆形破裂组; ^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$ vs 线状破裂组。

表2 各组患者泪膜参数的比较

组别	NIBUTf($\bar{x} \pm s, s$)	NIBUTav($\bar{x} \pm s, s$)	TMH($\bar{x} \pm s, mm$)	FL 评分[$M(P_{25}, P_{75})$, 分]
片状破裂组	1.99±0.86	3.43±0.82	0.14±0.02	1(0,7)
类圆形破裂组	3.44±0.99	4.68±1.20	0.16±0.03	0(0,0)
线状破裂组	6.08±1.41	7.58±1.90	0.17±0.03	0(0,1)
点状破裂组	7.56±1.54	9.54±2.12	0.22±0.03	0(0,0)
不规则破裂组	8.02±1.86	9.73±1.94	0.21±0.05	0(0,0)
<i>F/H</i>	113.62	100.96	23.71	33.29
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

者 TMH 两两比较,除类圆形破裂组和线状破裂组差异无统计学意义($P=0.986$)、点状破裂组和不规则破裂组差异无统计学意义($P=0.993$),其余差异均有统计学意义($P < 0.05$)。各组患者 FL 评分比较差异有统计学意义($P < 0.001$)。片状破裂组患者 NIBUTf、NIBUTav、TMH 均低于其他组,FL 评分高于其他组。

2.2 各组患者泪膜动态变化图像分析 观察角膜荧光素染色后泪膜破裂的动态图像,结果显示各组患者泪膜破裂的形态、速度、分布位置及与瞬目的关系均不同,见图2。各组患者 TFLL 分级分别为 5(5,6)、4(3,4)、2(1,2)、3(2,3)、3(2,3)级,差异有统计学意义($H=70.855, P < 0.001$),见表3。各级 TFLL 动态变化图像特征见图3。

3 讨论

近年来,亚洲干眼协会提出了干眼的新定义,认为泪膜不稳定是引起干眼症状的关键机制之一^[1]。泪膜由三层结构组成,最外层是睑板腺分泌的睑脂,充当脂质屏障以防止泪液蒸发和污染^[10-11];中层常被认为是水液层^[12],该层与黏蛋白(mucin, MUC)层之间还有一种黏液-水凝胶(即分泌型黏蛋白)^[13],分泌型黏蛋白不仅能够捕获并去除疏水性杂质(如脂质、灰尘颗粒等),而且能够保护上皮免受污染,维持黏蛋白层的润湿性^[14-15];最内层为黏蛋白层,其中的角膜上皮多糖富含膜相关型黏蛋白和相关亲水分子,起到维持泪膜润湿性的作用^[16-17]。由此可见,泪膜各层结构之间的相互协同作用共同维持泪膜的稳定性。而干眼患者由于泪膜各层的质或量受到影响,导致泪液蒸发,泪膜的水液层变薄^[14,18],进而使得泪膜脂质层脂质颗粒扩散到分泌型黏蛋白层,甚至扩散到角膜上皮表

面^[19],引起角膜表面局部润湿性下降,最终导致泪膜破裂。因此,观察泪膜形成和破裂的动态过程对干眼的诊断及分类具有重要意义。

本研究发现当泪膜破裂的形态呈片状破裂时,与其他组相比,其 TMH 和 NIBUT 最低,说明片状破裂组患者泪液量极度缺乏。本研究发现,片状破裂组患者黑斑在瞬目后立刻出现,呈大面积出现在整个睑裂区中下部。既往研究显示,在泪膜形成过程中,角膜上下部之间存在表面张力梯度,这种张力梯度不仅使得脂质层向上扩散(即 Gibbs-Marangoni 效应),也将沉积于下眼睑的水性泪液拉向角膜上部^[20-21],所以当泪液极度缺乏时,TFLL 由于没有水液层支撑而无法充分扩展,继而无法充分发挥对水液层的向上拖曳作用,最终引起了泪膜破裂。此外,有研究表明分泌型黏蛋白会由于泪液的重度缺乏无法被稀释,进而变成黏液斑块和细丝状物质黏附在角膜上,这将影响泪膜的水液层、脂质层和黏蛋白层^[14,22],最后导致大面积泪膜破裂。为了进一步证实上述结论,本研究观察了片状破裂组患者的 TFLL,发现暗淡斑驳,扩展速度很慢,甚至无法扩展(5级和6级),这说明水样性泪液的极度缺乏确实对 TFLL 产生了很大的影响。此外,泪膜长期出现片状破裂,可导致大面积角膜或结膜上皮干燥,使得眼表更容易受到损害,片状破裂组患者 FL 评分最高的结果证实了这一点。故推测泪膜的片状破裂主要是由水样性泪液的极度缺乏引起的。

当泪膜破裂的形态呈类圆形破裂时,黑斑在瞬目后泪膜扩散之前立刻出现,分布位置随瞬目而改变。正常情况下,一旦 TFLL 开始扩散,水液层会被 TFLL 牵拉向上移

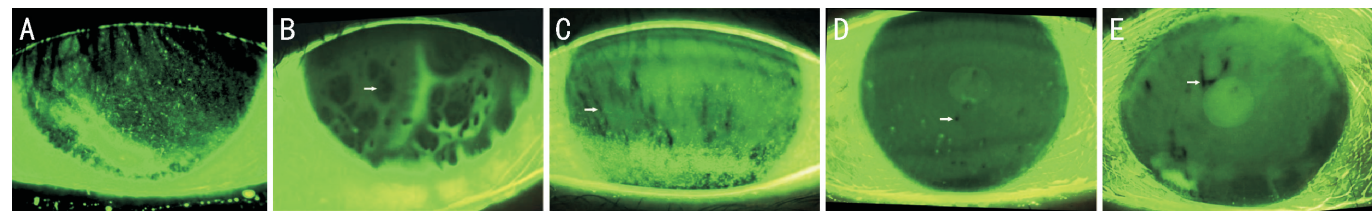


图2 各组患者角膜荧光素染色后泪膜破裂图像 A:片状破裂组,破裂区域呈大片缺损;B:类圆形破裂组,破裂区域呈类圆形,在睑裂区随机出现;C:线状破裂组,破裂区域呈线状,多位于睑裂区下方;D:点状破裂组,破裂区域呈点状,在睑裂区随机出现;E:不规则破裂组,破裂区域形状不规则,在睑裂区随机出现。白色箭头示泪膜破裂区域(即“黑斑”)。

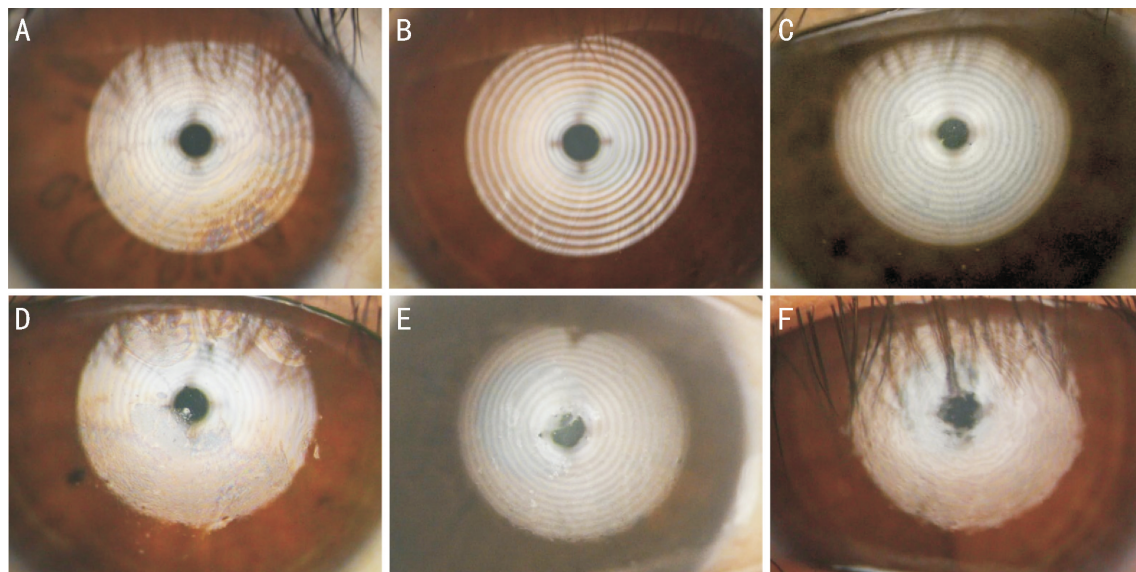


图3 泪膜脂质层分级图像 A:1级,均匀分布、色彩斑斓、扩展速度快的正常脂质层;B:2级,分布均匀、色彩单一、扩展速度稍快的较薄脂质层;C:3级,偶有颗粒、颜色单一、扩展速度较慢的薄脂质层;D:4级,扩展速度快但分布不均、睑脂颗粒较多、色彩斑斓的较厚脂质层;E:5级,分布不均、色彩单一、扩展速度慢的较薄脂质层;F:6级,分布不均、暗淡灰色,几乎不扩展,非常薄甚至暴露角膜的脂质层。

表3 各组患者泪膜脂质层分级情况

脂质层分级	1级	2级	3级	4级	5级	6级	眼(%)
片状破裂组	0	2(7)	0	0	14(50)	12(43)	
类圆形破裂组	1(4)	2(7)	9(33)	15(56)	0	0	
线状破裂组	10(36)	13(46)	5(18)	0	0	0	
点状破裂组	3(12)	7(29)	10(42)	0	4(17)	0	
不规则破裂组	3(12)	9(36)	9(36)	0	4(16)	0	
合计	17	33	33	15	22	12	

动^[20-21],但类圆形破裂在瞬目后先出现黑斑,随后脂质层才开始扩散,并且扩散的TFLL并没有将黑斑全部覆盖(即出现了角膜局部干燥区域),研究表明MUC16的缺乏可引起这种角膜局部干燥区域的出现^[23]。与健康人相比,干眼患者缺少具有亲水特性的糖萼蛋白^[24],再加上干眼患者角膜上皮细胞在成熟性和未分化性上也有极大的不同^[25],会导致泪膜破裂后黑斑并不扩散。本研究观察类圆形破裂组患者的泪膜破裂动态图像发现,其黑斑面积在泪膜破裂后并不扩大,这说明角膜上皮膜相关型黏蛋白上的糖萼局部受到弥散性损害。值得注意的是,有研究报道,对这种类圆形破裂的干眼患者补充3%地夸磷索钠(一种针对性补充水样性泪液,MUC1、MUC4、MUC16以及分泌型黏蛋白的滴眼液)后,其症状能得到有效缓解^[26],这也进一步证实了上述结论。此外,本研究发现类圆形破

裂组患者TFLL分级多分布在4级,TFLL较厚,但其分布却不均匀。研究表明,正常厚度的脂质层能防止泪液蒸发,而当TFLL太厚或分布不均时,睑板腺分泌了过量甚至质量改变的脂质颗粒,这些脂质颗粒容易扩散到分泌型黏蛋白层,甚至扩散到角膜上皮表面,从而破坏泪膜稳定性,引起泪膜破裂^[10]。由此可见,睑脂分泌过多或质的改变可能是引起该组患者泪膜不稳定的另一个原因。因此,我们认为角膜出现这种局部干燥区域,即类圆形破裂是由于缺乏MUC16或糖萼受到了脂质等杂质污染导致的。

当泪膜破裂的形态呈线状破裂时,黑斑出现在TFLL扩散结束之前,位于睑裂区下方区域,破裂区域内荧光素强度随时间而下降,直到上眼睑向上运动停止后荧光强度才趋于恒定。线状破裂组患者NIBUTf、NIBUTav和TMH的结果显示泪膜轻度缺水。这与既往研究^[14-16]结果一

致,下方的水液层由于受到上下两个不同方向的作用力(即下泪河向下的吸引力和脂质层向上的牵拉力)引起角膜下部的泪液量暂时减少。此外,本研究还观察到当睁眼时间延长时,线状的黑斑会快速融合扩大,这是因为当泪液量分泌减少时,会加重上述提到的角膜下方区域泪液量暂时缺乏的情况,增加脂质层向上牵拉水液层时产生的摩擦力,使得脂质层扩散受阻,从而导致泪膜破裂。结合线状破裂组患者 TFLL 扩散的图像发现该组患者 TFLL 正常或仅有轻微改变(1级和2级),这也进一步说明泪液量轻度减少。基于以上推测泪膜出现线状破裂是由轻度水样性泪液缺乏导致的。

本研究发现,点状破裂组和不规则破裂组患者之间 TMH 和 NIBUT 比较无差异,甚至部分患者的 TMH > 0.2mm,即两组患者多数不符合 TFOS-DEWS II^[2]的干眼诊断标准,这说明多数正常眼或轻度干眼患者的泪膜破裂形态多为点状或不规则。两组患者 TFLL 大多较薄,分布均匀,偶有颗粒(分布在1~3级),说明泪膜的点状破裂和不规则破裂主要是由 TFLL 变薄使得泪液蒸发过强导致。通过观察动态图像发现,在瞬目停止数秒后(即 TFLL 完全扩散后),点状破裂组和不规则破裂组患者的黑斑才出现在睑裂区随机部位,这也进一步证实了上述结论。不规则破裂偶有 NIBUT 较短的情况,当出现该情况时,多伴有 TFLL 质的改变,此时黑斑面积较小,但遍布于整个睑裂区,可见脂质层质的改变和角膜点染对不规则破裂组患者的泪膜稳定性也有一定影响。因此,睑脂分泌不足或脂质颗粒污染导致的泪液蒸发过强是引起泪膜点状破裂和不规则破裂的主要原因之一。

综上,本研究通过分析荧光素染色后泪膜破裂和 TFLL 的动态图像特征,并结合泪膜静态检查参数,发现不同荧光素染色后泪膜破裂形态可以直观地反映干眼患者泪膜各层结构的病变情况,为干眼的诊断及分类提供了参考和指导。但本研究仍存在许多不足之处,泪膜破裂的动态过程是由多种因素导致的,故需扩大样本量、长期随访,取得更完整、更客观的临床资料,进一步探索泪膜破裂的动态过程及其对于眼的诊疗价值。

参考文献

- Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf* 2017; 15(3): 276-283
- Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II diagnostic methodology report. *Ocul Surf* 2017; 15(3): 539-574
- 亚洲干眼协会中国分会, 海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组. 中国干眼专家共识: 检查和诊断(2020年). *中华眼科杂志* 2020; 56(10): 741-747
- Lim J, Wang MTM, Craig JP. Evaluating the diagnostic ability of two automated non-invasive tear film stability measurement techniques. *Contact Lens Anterior Eye* 2021; 44(4): 101362
- 徐桂花, 张丽琴, 陈景成, 等. Keratograph 5M 下正常人群泪膜脂质层的临床分析. *眼科学* 2020; 9(1): 7-15

- Alfaro-Juárez A, Caro-Magdaleno M, Montero-Iruzubieta J, et al. Keratograph 5M as a useful and objective tool for evaluating the ocular surface in limbal stem cell deficiency. *Clin Ophthalmol* 2019; 13: 2025-2033
- 刘爽, 董红, 黄晓寒, 等. 眼睑刷上皮病变与干眼检查指标相关性分析. *眼科新进展* 2018; 38(8): 754-757
- Amparo F, Wang HB, Yin J, et al. Evaluating corneal fluorescein staining using a novel automated method. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(6): BIO168-BIO173
- Tsubota K, Yokoi N, Watanabe H, et al. A new perspective on dry eye classification; proposal by the Asia dry eye society; erratum. *Eye Contact Lens* 2020; 46(5): e39
- Arita Reiko, Fukuoka Shima, et al. Functional Morphology of the Lipid Layer of the Tear Film. *Cornea* 2017; 36(11): S60-S66.
- Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf* 2017; 15(3): 438-510
- Segev F, Geffen N, Galor A, et al. Dynamic assessment of the tear film muco-aqueous and lipid layers using a novel tear film imager (TFI). *Br J Ophthalmol* 2020; 104(1): 136-141
- Hori Y. Secreted mucins on the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59(14): DES151-DES156
- Zhong L, Braun RJ, Begley CG, et al. Dynamics of fluorescent imaging for rapid tear thinning. *Bull Math Biol* 2019; 81(1): 39-80
- Yokoi N, Georgiev GA. Tear-film-oriented diagnosis for dry eye. *Jpn J Ophthalmol* 2019; 63(2): 127-136
- 彭佳欣, 李秋玉, 邵毅. 黏蛋白与眼表疾病相关性进展. *国际眼科杂志* 2021; 21(4): 632-635
- Baudouin C, Rolando M, Benitez del Castillo JM, et al. Reconsidering the central role of mucins in dry eye and ocular surface diseases. *Prog Retin Eye Res* 2019; 71: 68-87
- Luke RA, Braun RJ, Driscoll TA, et al. Parameter estimation for evaporation-driven tear film thinning. *Bull Math Biol* 2020; 82(6): 71
- Yokoi N, Yamada H, Mizukusa Y, et al. Rheology of tear film lipid layer spread in normal and aqueous tear-deficient dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(12): 5319-5324
- 刘康成, 师艺丹, 邵毅. 基于泪膜破裂方式的干眼诊断新思路. *眼科学报* 2021; 36(3): 227-232
- Maki KL, Braun RJ, Barron GA. The influence of a lipid reservoir on the tear film formation. *Math Med Biol* 2020; 37(3): 363-388
- Jones MB, Please CP, McElwain DL, et al. Dynamics of tear film deposition and draining. *Math Med Biol* 2005; 22(3): 265-288
- Yan HJ, Hjorth M, Winkeljann B, et al. Glyco-modification of mucin hydrogels to investigate their immune activity. *ACS Appl Mater Interfaces* 2020; 12(17): 19324-19336
- Pflugfelder SC, Stern ME. The cornea in keratoconjunctivitis sicca. *Exp Eye Res* 2020; 201: 108295
- Yáñez-Soto B, Leonard BC, Raghunathan VK, et al. Effect of stratification on surface properties of corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(13): 8340-8348
- Mun Y, Kwon JW, Oh JY. Therapeutic effects of 3% diquafosol ophthalmic solution in patients with short tear film break-up time-type dry eye disease. *BMC Ophthalmol* 2018; 18(1): 237-243