

# 干眼检查方法的研究进展

姜 祎<sup>1</sup>, 庞雨莲<sup>1,2</sup>, 张 旭<sup>1,2</sup>

引用:姜祎,庞雨莲,张旭. 干眼检查方法的研究进展. 国际眼科杂志 2023;23(4):573-577

基金项目:国家自然科学基金项目(No.81860170);江西省自然科学基金项目(No.20181ACG70010)

作者单位:<sup>1</sup>(330006)中国江西省南昌市,南昌大学眼视光学院;<sup>2</sup>(330006)中国江西省南昌市,南昌大学附属眼科医院 江西省眼科疾病临床医学研究中心 国家眼耳鼻喉疾病临床医学研究中心江西省分中心

作者简介:姜祎,南昌大学在读本科生,研究方向:干眼。

通讯作者:张旭,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:青光眼. xuzhang19@163.com

收稿日期:2022-05-13 修回日期:2023-03-06

## 摘要

干眼是以泪膜稳态失衡为主要特征并伴有眼部不适症状的多因素眼表疾病。近年来,干眼的发病率逐年增多,有关干眼的诊断与治疗也在不断地发展、创新,但由于传统检查方法存在相应的弊端而新型检查方法尚缺乏大量的临床试验研究,目前干眼的诊疗仍缺乏一套统一的“金标准”。本文对国内外有关干眼的不同检查方法的文献进行了广泛搜索,包括有前景的检查工具和技术的最新进展及其存在的争议,从而通过泪液量、泪膜的性质、眼睑及睑板腺和眼表上皮细胞损害程度的检查等方面做一综述,为干眼的诊断和治疗提供参考。

关键词:干眼;诊断;检查方法;检查仪器;泪液;泪膜;睑板腺

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.4.08

## Advances in the study of examination methods for dry eye

Yi Jiang<sup>1</sup>, Yu-Lian Pang<sup>1,2</sup>, Xu Zhang<sup>1,2</sup>

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81860170); Jiangxi Provincial Natural Science Foundation (No.20181ACG70010)

<sup>1</sup>School of Ophthalmology & Optometry, Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China; <sup>2</sup>Affiliated Eye Hospital of Nanchang University; Jiangxi Clinical Research Center for Ophthalmic Disease; Jiangxi Branch of National Clinical Research Center for Ocular Diseases, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Xu Zhang. School of Ophthalmology & Optometry, Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China; Affiliated Eye Hospital of Nanchang University; Jiangxi Clinical Research Center for Ophthalmic Disease; Jiangxi

Branch of National Clinical Research Center for Ocular Diseases, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. xuzhang19@163.com  
Received:2022-05-13 Accepted:2023-03-06

## Abstract

• Dry eye is a multifactorial disease of the ocular surface characterized by a loss of homeostasis of the tear film, and accompanied by ocular symptoms. In recent years, the incidence of dry eye has been increasing year by year, and the diagnosis and treatment of dry eye are constantly evolving and innovating. However, due to the corresponding drawbacks of traditional examination methods and the lack of a large number of clinical trial studies on new examination methods, there is still no unified standard for the diagnosis and treatment of dry eye. In this review, we have performed a broad search for articles discussing different examination methods for dry eye, including promising diagnostic tools and technique, the latest advances, and contradictions, in order to provide a review of dry eye examination methods including the tear volume, the tear film, the eyelid and meibomian gland, and the degree of damage to the epithelial cells of the ocular surface, and provide a reference for the diagnosis and treatment of dry eye.

• KEYWORDS: dry eye; diagnosis; examination method; diagnostic tool; tear; tear film; meibomian gland

Citation: Jiang Y, Pang YL, Zhang X. Advances in the study of examination methods for dry eye. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(4):573-577

## 0 引言

干眼(dry eye disease,DED)是由泪液的质、量的异常或动力学改变导致的泪膜不稳定或眼表微环境失衡,可伴有眼表炎症反应和损伤以及神经异常,进而引起眼部不适和(或)视力障碍的多因素眼表疾病<sup>[1]</sup>。目前全球范围内干眼发病率约在5%~50%不等,我国的干眼发病率在21%~30%。随着环境污染、视频终端的广泛使用和不良的生活习惯等,干眼的患病率日益增高,已成为除屈光不正外最常见的眼科疾病<sup>[2]</sup>。目前干眼尚无统一分类标准,国际上应用较多的一种分类方法是1995年美国国立眼科研究所制定的干眼分类法,其主要将干眼分为泪液生成不足型和蒸发过强型,而我国则将干眼分为水液缺乏型、黏蛋白缺乏型、蒸发过强型、泪液动力学异常型和混合型五种类型<sup>[3]</sup>。随着对干眼的深入研究,国内外对干眼的定义分类、诊断及治疗方面均取得了一定的进展,本文将对目前国内外干眼检查方法和诊疗的研究进展进行综述。

## 1 主观症状评估

干眼由多种因素引起故不同患者的临床表现严重程度会有所不同,同时干眼的主观症状也往往是非特异性的,主要包括眼红、烧灼感、刺痛、异物感、瘙痒、畏光等。此外,眼干涩、眼疲劳以及视力波动等也常为患者的主诉症状,较严重者角膜上皮出现缺损甚至剥脱,进而引起视力的下降甚至丧失<sup>[4]</sup>。因此,在干眼诊断过程中,详细询问病史十分重要。可考虑使用眼表疾病指数问卷(OSDI)或DEQ-5(dry eye questionnaire-5)来定量评估患者症状,另外刘祖国等于2015年研制了符合中国人的干眼问卷,并表明该干眼问卷较OSDI对我国干眼患者显示出更好的诊断价值<sup>[5]</sup>。

## 2 泪液检查

**2.1 泪液分泌试验** 泪液分泌试验主要包括Schirmer试验、酚红棉丝试验、泪液功能指数和荧光素清除试验。Schirmer I试验是将Schirmer试纸放入受试者下睑中外1/3交界处的结膜囊中,5min后测量试纸浸湿长度,一般认为 $<10\text{mm}/5\text{min}$ 提示泪液分泌减少,该方法无需进行麻醉,反映生理性泪液分泌<sup>[6]</sup>。Schirmer II试验则需要进行表面麻醉,反映基础泪液分泌<sup>[7]</sup>。Schirmer试验所需设备简单且操作简便,是诊断水液缺乏型干眼十分重要的方法,但环境、试纸类型及位置的差异导致其在使用上缺乏一致性。在这种情况下,研究者们对其做了各方面的改进。Karampatakis等<sup>[8]</sup>对健康人群在无麻醉情况下使用试纸测量2、5min后的Schirmer试验进行对比研究,发现2min试验更易被受检者接受且与标准的5min试验结果高度相关,具有替代5min试验的可能性。另有研究表明有麻醉的Schirmer试验结果比没有麻醉的Schirmer试验结果更客观可靠<sup>[9]</sup>。Sakamoto等<sup>[10]</sup>将Schirmer试纸换作酚红棉丝进行试验,发现其较Schirmer I试验的优点在于对患者的刺激较小、准确度较高,且可作为Schirmer I试验的补充检查方法以提高诊断的准确性。此外,泪液功能指数和荧光素清除试验均被看作是与泪液清除率结合的Schirmer改良试验<sup>[11-12]</sup>,它们在干眼诊断的准确性方面有所提高,但由于耗时长和刺激性大而难以广泛应用。

**2.2 泪河高度测量** 泪河是上下睑缘与结膜囊交界处形成的储存泪液,其体积随着泪液分泌的降低而下降,从而常被用作评估泪液量多少的指标。传统检查方法是在裂隙灯显微镜下观察荧光染色后的下泪河并进行测量, $\leq 0.35\text{mm}$ 提示异常。此方法操作简便,但荧光素钠的滴入可能会导致泪河高度增加并且刺激泪液分泌。因此,非侵入式的检查仪器逐渐被引入临床,如眼表综合分析仪(Keratograph 5M)、眼前节光学相干断层扫描技术(optical coherence tomography, OCT)以及Tearscope-PLUS等,泪河高度 $\leq 0.2\text{mm}$ 作为诊断干眼的界值<sup>[13]</sup>。此外,泪河高度测量带(strip meniscometry test, SMT)是一种新的、非侵入性的方法,在不接触眼睑和眼表的情况下,将条带尖端短暂(5s)接触下泪河边缘,泪液会进入中央的沟槽并与其内染料接触而变为蓝色,当读数小于5mm时提示异常,其测试结果的良好重复性和特异性已被多项研究所证明<sup>[14]</sup>。

**2.3 泪液成分的检查** 传统的泪液成分检查包括溶菌酶和乳铁蛋白的含量变化,两者的含量低于正常提示干

眼<sup>[15]</sup>。近来,Sambursky等<sup>[16]</sup>使用InflammaDry<sup>®</sup>试剂盒检测发现基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)含量在干眼患者中更高,并且在诊断干眼方面表现出85%的敏感性和94%的特异性。炎症已被认为是干眼的潜在原因之一,且与细胞因子的释放有关,Roda等<sup>[17]</sup>进行的Meta分析表明泪液炎症介质IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、IL-10、IFN- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ 的含量在干眼患者中显著增加,而IL-2和IL-17A的含量与干眼相关的证据不足。蛋白质组学技术的发展推动了干眼患者泪液成分组成的研究,如干眼患者的泪液蛋白质种类最多为1700种,比健康人群多出了100余种,且不同原因导致的干眼,蛋白质变化不同<sup>[18-19]</sup>。虽然学界对这些庞杂的泪液成分变化情况尚无统一论,但鉴于其较高的特异性,该方法仍将是干眼检查的重要发展方向。

**2.4 泪液渗透压检查** 干眼患者的泪液渗透压较正常人高,且渗透压一般随病情加重而升高,分为正常( $302.2 \pm 8.3\text{mOsm/L}$ )、轻中度( $315.0 \pm 11.4\text{mOsm/L}$ )和重度( $336.4 \pm 22.3\text{mOsm/L}$ ),高渗泪液可损害上皮细胞并引发炎症反应。目前泪液渗透压测量大致分为三种类型,即冰点降低法(冰点渗透压仪)、蒸气压法(Wescor 5520<sup>®</sup>)、电阻抗法(Tearlab<sup>®</sup>和I-Pen<sup>®</sup>),其中Tearlab<sup>®</sup>和I-Pen<sup>®</sup>是最新的泪液渗透压测量工具,两者均具有操作简便和即时检测的优点,但这些方法在干眼诊断中是否具有有良好的性能尚存在争议<sup>[20]</sup>。干眼患者一天的泪液渗透压平均变化值为 $21.9\text{mOsm/L}$ ,且自睁眼后泪液渗透压会因蒸发而发生不同程度的改变,因此干眼患者的泪液渗透压变异性较正常人更大,且这种变异性随着疾病的严重程度增加而增加<sup>[21]</sup>。事实上,不同于国内干眼的检查方法,国际干眼共识已将泪液渗透压检查列为干眼的主要诊断方法,有学者认为泪液渗透压的变异性也可作为筛查干眼的特殊指标之一<sup>[1]</sup>。

**2.5 泪液蕨类试验** 在干净的显微镜载玻片上干燥少量泪液会产生一种特征性的结晶模式——“泪液蕨类结晶”。干眼患者泪液渗透压升高或黏蛋白降低导致其泪液蕨类结晶减少或呈碎片化<sup>[22]</sup>。泪液蕨类试验操作简便,但其结果容易受到温度及湿度的影响而具有较大的变异性,当相对湿度不高于50%且温度在 $20^{\circ}\text{C} \sim 26^{\circ}\text{C}$ 之间时可产生质量最好的蕨类结晶<sup>[23]</sup>。相较于其他类型的干眼,此方法仅对干燥综合征患者有较好的敏感性和特异性。但近年已有研究证实泪液结晶图最外层的透明带为脂质成分,其面积大小与干眼症状的严重程度密切相关<sup>[24]</sup>,因此可能有望对诊断蒸发过强型干眼提供一定帮助。

## 3 泪膜检查

**3.1 泪膜稳定性的检查** 泪膜稳定性评估一直被认为是干眼诊断的主要检查方法之一。临床上常用泪膜破裂时间(tear break-up time, TBUT)反映泪膜的稳定性,指末次瞬目至角膜出现首个破裂点的时间。目前,TBUT的测量方法主要分为两类,即荧光素泪膜破裂时间(fluorescein breakup time, FBUT)和非侵入式泪膜破裂时间(non-invasive tear break-up time, NIBUT)检查。FBUT需用荧光素钠以增强泪膜的可见性,进行标准化检查时应注意嘱患者自然瞬目3次使荧光素钠涂布于眼表,小于10s提示异

常。由于荧光素钠会破坏泪膜稳定性,研究表明降低滴注量可减小其对临床检测准确性的影响,因此建议使用微量灭菌滴管或改良荧光素条以控制滴注体积<sup>[25]</sup>。由于FBUT易受荧光素钠和环境(温度、湿度、空气等)的影响,NIBUT逐渐在临床推广使用,其可运用相关软件分析从眼表反射的Placido盘图像而自动测量泪膜破裂时间,主要包括眼表综合分析仪、Keeler Tearscope、Polaris和EasyTear Viewplus等仪器<sup>[26-27]</sup>。尽管NIBUT对眼表的扰动更小,但其可重复性及与传统方法的一致性尚存在争议。

**3.2 泪膜脂质层厚度的测量** Olsen首次估计了泪膜脂质层厚度(lipid layer thickness, LLT)约为40nm,且从Doane在1989年首次提出薄膜干涉测量法具有动态观测LLT的可行性以来,已经研发出了多种基于这一原理的测量仪器。LipiView II作为第一个商用仪器,不仅能够测量LLT并对图像进行分级,还能够录制视频以检测和分析患者瞬目的频率和完全度<sup>[28]</sup>。此外,研究表明DR-1泪膜干涉成像仪和IDRA®眼表面分析仪也可用于LLT的评估<sup>[29-30]</sup>。同时,共聚焦显微镜、高分辨率显微镜、眼前节OCT等均具有准确、快速、非侵入性的优势,但前两者对仪器和环境的要求较高,而OCT技术昂贵且耗时<sup>[31]</sup>。

**3.3 红外眼表热成像仪检查** 红外眼表热成像仪检查作为一种快速、非侵入性评估眼球表面温度(ocular surface temperature, OST)的方法越来越受到关注。研究表明,泪膜不稳定性受试者由于频繁瞬目而具有更大的初始OST,而瞬目后泪液的快速蒸发则导致OST的快速下降<sup>[32]</sup>。鉴于泪膜稳定性是筛查干眼的关键,OST对干眼的诊断具有一定的参考作用,但由于存在个体差异且缺乏统一标准的正常值阻碍了其在临床的运用和推广<sup>[33]</sup>。

## 4 眼睑及睑板腺检查

**4.1 睑板腺检查** 睑板腺功能障碍(meibomian gland dysfunction, MGD)是蒸发过强型干眼的最常见病因<sup>[34]</sup>。睑板腺迂曲、缺失、缩短等形态变化是MGD患者的特征性改变,其常通过影像学检查评估诊断,主要检查方法包括裂隙灯显微镜、眼表综合分析仪、移动笔式非接触性睑板腺照相仪、激光活体共聚焦显微镜(*in vivo* confocal microscopy, IVCM)和眼前节OCT<sup>[35-36]</sup>。为了更加简便、准确地对睑板腺图像进行分割及分级,已有团队开发出了自动量化分析系统并且表现出了极好的敏感性和特异性<sup>[37]</sup>。除影像学检查方法外,还可通过睑板腺的开口状态、使用睑板腺检查器挤压眼睑观察腺体分泌物排出的难易程度及性状进行判断。

**4.2 眼睑形态学及睑缘检查** 眼睑内、外翻以及眼睑闭合不全(面神经麻痹)会导致角膜暴露和泪膜过度蒸发,从而引发干眼。通常可以通过夜间眼睑闭合不全史和裂隙灯检查作出诊断<sup>[38]</sup>。用裂隙灯检查MGD患者的睑缘,常可观察到睑缘增厚、形态不规则、充血等异常,同时睑板腺开口后退及内眼睑荧光染色线(Marx line)前移也属于其典型特征<sup>[39]</sup>。

**4.3 眼睑刷检查** 眼睑刷位于上睑结膜的边缘,在瞬目时与眼球表面接触,主要起到涂布泪液于眼表从而形成泪膜的作用。通过丽丝胺绿或荧光素钠2次染色后,用裂隙灯显微镜观察眼睑刷区的染色程度和范围,最后根据Korb的评分方法进行分级,若染色长度 $\geq 2\text{mm}$ 和(或)染色睑

缘宽度 $\geq 25\%$ 即可诊断为眼睑刷上皮病变(lid-wiper epitheliopathy, LWE)<sup>[40]</sup>。有研究发现LWE可能是干眼的早期改变,因此LWE检查有望成为干眼早期诊断的一项客观检查指标<sup>[41]</sup>。

**4.4 蠕形螨检查** 蠕形螨感染者常表现出与干眼类似的临床症状,这可能与蠕形螨寄居在睫毛根部引起睑缘发炎或与蠕形螨阻塞睑板腺开口有关<sup>[42]</sup>。蠕形螨常规的检测方法是取患者上下睑睫毛,并将其置于玻片上用显微镜进行观察。近来有临床研究表明使用IVCM不仅能提高蠕形螨的诊断效率,还具有无痛无创、实时动态的优点<sup>[43]</sup>。

## 5 眼表上皮细胞检查

**5.1 印迹细胞学检查** 眼部印迹细胞学检查(conjunctival impression cytology, CIC)是一种采用醋酸纤维素滤纸或生物孔膜获取结、角膜表层细胞标本的检查法。Egbert等<sup>[44]</sup>首次对这一方法进行了描述,而Nelson<sup>[45]</sup>对此提出了更可行的分级标准,另有研究提出将醋酸纤维素膜在蒸馏水中浸泡一夜后再干燥使用能够提高眼表细胞的获取率<sup>[46]</sup>。CIC属于接触性检查且对取样人员有一定的技术要求,但由于其能够无创性地获取眼表细胞,若能联合免疫组化、基因分析或流式细胞学技术,有望在将来为干眼的特异性检查提供新思路。

**5.2 眼表细胞活体染色** 当眼表细胞的完整性被破坏时,可以用特定的染色剂对其染色以显示细胞缺陷,染色的程度和范围与受损的严重程度有关。临床上最常用的染色剂是荧光素钠,其通过受损细胞间隙弥散深入基质而进行染色,主要反映上皮细胞的通透性增加<sup>[47]</sup>。而丽丝胺绿常染色死亡或衰变的细胞,其与虎红的染色效果相似但引起的不适感和毒性要小得多。尽管眼表细胞活体染色被认为是一项评价干眼严重程度的指标,但目前尚无采用眼表染色评估干眼严重程度的“金标准”分级量表<sup>[48]</sup>。

## 6 其他检查

**6.1 角膜地形图检查** 角膜地形图仪提供的地形图规则性指数不仅能够评估角膜形状和规则性,还可用于评估泪膜稳定性,但其只能提供一个时间点下的数据。为了对泪膜稳定性进行动态观察,泪膜稳定性分析软件(the tear film stability analysis system, TSAS)被开发出来,其能够在10s内连续拍摄角膜地形图并基于每秒反射点的光强度分析泪膜稳定性的波形,最佳的敏感性和特异性能达到82.2%和88.0%,但目前针对该技术的研究还十分有限<sup>[49]</sup>。

**6.2 功能性视力检查** 人们在进行视觉活动时,平均瞬目频率逐渐降低会造成短暂的眼疲劳和视力下降<sup>[50]</sup>。因此,瞬目的频率和完全度也可作为诊断干眼的一项辅助手段<sup>[51]</sup>。如前所述,其常可以通过LipiView II进行评估。此外,这种模拟日常生活中因凝视而出现瞬目减少情况下的视力被日本学者定义为功能性视力,其可通过一种连续性功能性视力测定系统(Functional Visual Acuity Measurement System, FVAM)得到,研究表明干眼患者的功能性视力在不同时间段(10、20、30s)均有明显降低而在泪点栓塞治疗后有所改善<sup>[52]</sup>,故FVAM不仅是评估动态视力变化的有效工具,还能用于评价干眼治疗的效果。研究发现,通过使用人工泪液可以减少干眼患者泪膜的不规则性和像差从而改善视力<sup>[53]</sup>。泪膜的标准化测试就是建立

在这一基础上的检查方法,该方法是在用0.5%羧甲基纤维素钠滴眼液前检查患者的视力,点后再次测量视力情况,干眼患者大多会有临时但显著的视力改善。这一检查方法不仅快速简便,易于在临床上开展,而且表现出极高的敏感性和特异性<sup>[54]</sup>。

**6.3 睑缘平行的结膜皱褶** 睑缘平行的结膜皱褶(lid-parallel conjunctival folds, LIPCOF)是与下睑缘平行的位于鼻侧、颞侧较低处的结膜皱褶,可以利用裂隙灯显微镜或眼前节OCT轻松观察<sup>[55]</sup>。与结膜松弛症一样,两者均被认为会干扰泪膜的规律性。由于LIPCOF表现出极高的干眼诊断能力,因此提示其可作为一种快速筛查试验,并有望成为日常眼科临床常规检查方案的一部分<sup>[56]</sup>。

**6.4 角膜神经功能评估** 角膜神经能够调节泪液基础分泌,影响瞬目频率并对角膜上皮细胞起到营养支持的作用<sup>[57]</sup>。因此角膜神经功能评估已成为诊断神经源性干眼的重要依据,LASIK(laser in situ keratomileusis)诱导的神经切断被认为是这一干眼类型最可能的病因<sup>[58]</sup>。IVCM可观察到干眼患者的角膜神经纤维较细、密度较低以及串珠数量增多等变化,这些变化与干眼的严重程度相关<sup>[59]</sup>。将此与相关病史结合,即可对神经源性干眼进行初步诊断。

**6.5 结膜充血评估** 结膜充血是眼科疾病中一种重要的常见体征,具体表现因疾病不同而异。干眼相关的结膜充血经常涉及球结膜中突出的细小水平血管,主要位于眼表暴露的睑裂。这种特定区域的眼红模式可能有助于区分干眼和其他类型的炎症。用于结膜充血分级的诊断技术已从主观分级量表发展为基于计算机的客观分析<sup>[60]</sup>。Schulze等<sup>[61]</sup>通过球结膜眼红分级量表(validated bulbar redness, VBR)和自动客观方法(Keratograph 5M)对比发现,只有使用VBR量表才能得到干眼组和非干眼对照组(年龄和性别相匹配的健康人群)之间统计学意义上的差异,因此主客观测试的一致性有待进一步加强。

## 7 总结

随着干眼诊断技术的快速发展,传统检查方法的诊断准确性不断提高,同时,非侵入式仪器在多个干眼检查方法中的综合使用以及基于智能化、功能性评价的干眼检查技术的出现也促进了干眼诊断体系的完善。目前干眼诊断的主要检查方法包括病史询问、症状评估、裂隙灯显微镜检查及泪膜稳定性评估,其他辅助检查方法则起到判断干眼亚型和严重程度的作用<sup>[3]</sup>。值得一提的是,泪液渗透压检查在国际上被认为是最准确的干眼诊断方法之一<sup>[62]</sup>,且近年来出现了如Tearlab®和I-Pen®等操作简便、日常便携的设备,因此也极有可能发展成为国内干眼的主要诊断方法之一。

检查技术的多样性为干眼的诊断提供了更多便利,但同时如何针对不同干眼类型选择合适的检查方法成为了新的挑战。干眼作为一种多因素的疾病,从起源和发展机制上看有许多不同的亚型,只有将不同的检查方法更好地结合起来,才有望对更大范围的干眼作出更为准确的诊断。如睑板腺的检查、脂质层厚度/动力学和泪液量的评估就可用于区分泪液生成不足型和蒸发过强型干眼,而对于干燥综合征等全身疾病导致的干眼则可进行血清学自身抗体等全身检查。未来,我们的研究应该着重于尝试确

定干眼的病因和病理类型与不同检查方法适配及分级之间的联系,以期帮助患者得到更有效、更个性化的治疗方案。

## 参考文献

- 1 Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II diagnostic methodology report. *Ocul Surf* 2017; 15(3): 539-574
- 2 Craig JP, Nelson JD, Azar DT, et al. TFOS DEWS II report executive summary. *Ocul Surf* 2017; 15(4): 802-812
- 3 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:定义和分类(2020年). *中华眼科杂志* 2020; 56(6): 418-422
- 4 Messmer EM. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112(5): 71-81
- 5 赵慧,刘祖国,杨文照,等.我国干眼问卷的研制及评估. *中华眼科杂志* 2015; 51(9): 647-654
- 6 Jordan A, Baum J. Basic tear flow. does it exist? *Ophthalmology* 1980; 87(9): 920-930
- 7 Lamberts DW, Foster CS, Perry HD. Schirmer test after topical anesthesia and the tear meniscus height in normal eyes. *Arch Ophthalmol* 1979; 97(6): 1082-1085
- 8 Karampatakis V, Karamitsos A, Skriapa A, et al. Comparison between normal values of 2- and 5-minute Schirmer test without anesthesia. *Cornea* 2010; 29(5): 497-501
- 9 Kashkouli MB, Pakdel F, Amani A, et al. A modified Schirmer test in dry eye and normal subjects: open versus closed eye and 1-minute versus 5-minute tests. *Cornea* 2010; 29(4): 384-387
- 10 Sakamoto R, Bennett ES, Henry VA, et al. The phenol red thread tear test: a cross-cultural study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34(13): 3510-3514
- 11 Afonso AA, Monroy D, Stern ME, et al. Correlation of tear fluorescein clearance and schirmer test scores with ocular irritation symptoms I. *Ophthalmology* 1999; 106(4): 803-810
- 12 Xu KP, Yagi Y, Toda I, et al. Tear function index. A new measure of dry eye. *Arch Ophthalmol* 1995; 113(1): 84-88
- 13 Niedernolte B, Trunk L, Wolffsohn JS, et al. Evaluation of tear meniscus height using different clinical methods. *Clin Exp Optom* 2021; 104(5): 583-588
- 14 Singh A, Vanathi M, Kishore A, et al. Evaluation of strip meniscometry, tear meniscus height and depth in the diagnosis of dry eye disease in Asian Indian eyes. *Ocul Surf* 2019; 17(4): 747-752
- 15 Versura P, Giannaccare G, Vukatana G, et al. Predictive role of tear protein expression in the early diagnosis of Sjögren's syndrome. *Ann Clin Biochem* 2018; 55(5): 561-570
- 16 Sambursky R, Davitt WF 3rd, Laskany R, 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(1): 24-28
- 17 Roda M, Corazza I, Bacchi Reggiani ML, et al. Dry eye disease and tear cytokine levels—a meta-analysis. *Int J Mol Sci* 2020; 21(9): 3111
- 18 伍满,谭亭,王平.泪液蛋白质组学分析在眼部疾病中的应用及研究进展. *国际眼科杂志* 2021; 21(4): 656-659
- 19 de Almeida Borges D, Alborghetti MR, Franco Paes Leme A, et al. Tear proteomic profile in three distinct ocular surface diseases: keratoconus, pterygium, and dry eye related to graft-versus-host disease. *Clin Proteomics* 2020; 17(1): 42
- 20 Tavakoli A, Markoulli M, Flanagan J, et al. The validity of point of care tear film osmometers in the diagnosis of dry eye. *Ophthalmic Physiol Opt* 2022; 42(1): 140-148

- 21 Sullivan B. Challenges in using signs and symptoms to evaluate new biomarkers of dry eye disease. *Ocul Surf* 2014; 12(1): 2–9
- 22 Pearce EI, Tomlinson A. Spatial location studies on the chemical composition of human tear ferns. *Ophthalmic Physiol Opt* 2000; 20(4): 306–313
- 23 Horwath J, Ettinger K, Bachernegg M, et al. Ocular Ferning test – effect of temperature and humidity on tear Ferning patterns. *Ophthalmologica* 2001; 215(2): 102–107
- 24 Traipe F, Traipe L, Salinas – Toro D, et al. Zone I of tear microdesiccates is a lipid – containing structure. *Cornea* 2017; 36(2): 229–235
- 25 Mooi JK, Wang MTM, Lim J, et al. Minimising instilled volume reduces the impact of fluorescein on clinical measurements of tear film stability. *Contact Lens Anterior Eye* 2017; 40(3): 170–174
- 26 Bandlitz S, Peter B, Pflugl T, et al. Agreement and repeatability of four different devices to measure non – invasive tear breakup time (NIBUT). *Contact Lens Anterior Eye* 2020; 43(5): 507–511
- 27 Tóth N, Szalai E, Rák T, et al. Reliability and clinical applicability of a novel tear film imaging tool. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021; 259(7): 1935–1943
- 28 Lee YJ, Hyon JY, Jeon HS. Characteristics of dry eye patients with thick tear film lipid layers evaluated by a LipiView II interferometer. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021; 259(5): 1235–1241
- 29 Yamaguchi M, Sakane Y, Kamao T, et al. Noninvasive dry eye assessment using high – technology ophthalmic examination devices. *Cornea* 2016; 35(Suppl 1): S38–S48
- 30 Lee JM, Jeon YJ, Kim KY, et al. Ocular surface analysis: a comparison between the LipiView® II and IDRA®. *Eur J Ophthalmol* 2021; 31(5): 2300–2306
- 31 Bai YQ, Nichols JJ. Advances in thickness measurements and dynamic visualization of the tear film using non – invasive optical approaches. *Prog Retin Eye Res* 2017; 58: 28–44
- 32 Shah AM, Galor A. Impact of ocular surface temperature on tear characteristics: current insights. *Clin Optim (Auckl)* 2021; 13: 51–62
- 33 Su TY, Chang SW. Normalized ocular surface temperature models for tear film characteristics and dry eye disease evaluation. *Ocul Surf* 2021; 19: 74–82
- 34 Chhadva P, Goldhardt R, Galor A. Meibomian gland disease: the role of gland dysfunction in dry eye disease. *Ophthalmology* 2017; 124(11S): S20–S26
- 35 Arita R, Itoh K, Maeda S, et al. A newly developed noninvasive and mobile pen – shaped meibography system. *Cornea* 2013; 32(3): 242–247
- 36 Fineide F, Arita R, Utheim TP. The role of meibography in ocular surface diagnostics: a review. *Ocul Surf* 2021; 19: 133–144
- 37 Wang JY, Li SX, Yeh TN, et al. Quantifying meibomian gland morphology using artificial intelligence. *Optom Vis Sci* 2021; 98(9): 1094–1103
- 38 Milner MS, Beckman KA, Luchs JI, et al. Dysfunctional tear syndrome: dry eye disease and associated tear film disorders – new strategies for diagnosis and treatment. *Curr Opin Ophthalmol* 2017; 27(Suppl 1): 3–47
- 39 Chan TCY, Chow SSW, Wan KHN, et al. Update on the association between dry eye disease and meibomian gland dysfunction. *Hong Kong Med J* 2019; 25(1): 38–47
- 40 Korb DR, Herman JP, Greiner JV, et al. Lid wiper epitheliopathy and dry eye symptoms. *Eye Contact Lens* 2005; 31(1): 2–8
- 41 晏晓明, 刘爽, 李海丽. 眼睑刷上皮病变与干眼相关性的初步观察. *中华眼科杂志* 2008; 44(5): 436–441
- 42 Cheng AMS, Sheha H, Tseng SCG. Recent advances on ocular demodex infestation. *Curr Opin Ophthalmol* 2015; 26(4): 295–300
- 43 Wang YJ, Ke M, Chen XM. Prospective study of the diagnostic accuracy of the *in vivo* laser scanning confocal microscopy for ocular demodicosis. *Am J Ophthalmol* 2019; 203: 46–52
- 44 Egbert PR, Lauber S, Maurice DM. A simple conjunctival biopsy. *Am J Ophthalmol* 1977; 84(6): 798–801
- 45 Nelson JD. Impression cytology. *Cornea* 1988; 7(1): 71–81
- 46 Altinors DD, Bozbeyoglu S, Karabay G, et al. Evaluation of ocular surface changes in a rabbit dry eye model using a modified impression cytology technique. *Curr Eye Res* 2007; 32(4): 301–307
- 47 Bron AJ, Argüeso P, Irkec M, et al. Clinical staining of the ocular surface: mechanisms and interpretations. *Prog Retin Eye Res* 2015; 44: 36–61
- 48 Begley C, Caffery B, Chalmers R, et al. Review and analysis of grading scales for ocular surface staining. *Ocul Surf* 2019; 17(2): 208–220
- 49 Gumus K, Crockett CH, Rao K, et al. Noninvasive assessment of tear stability with the tear stability analysis system in tear dysfunction patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(1): 456–461
- 50 Uchino M, Uchino Y, Dogru M, et al. Dry eye disease and work productivity loss in visual display users: the *Osaka* study. *Am J Ophthalmol* 2014; 157(2): 294–300
- 51 Inomata T, Iwagami M, Hiratsuka Y, et al. Maximum blink interval is associated with tear film breakup time: a new simple, screening test for dry eye disease. *Sci Rep* 2018; 8(1): 13443
- 52 Ishida R, Kojima T, Dogru M, et al. The application of a new continuous functional visual acuity measurement system in dry eye syndromes. *Am J Ophthalmol* 2005; 139(2): 253–258
- 53 Gao YF, Liu RJ, Liu YY, et al. Optical quality in patients with dry eye before and after treatment. *Clin Exp Optom* 2021; 104(1): 101–106
- 54 Latkany R, Lock BG, Speaker M. Tear film normalization test: a new diagnostic test for dry eyes. *Cornea* 2006; 25(10): 1153–1157
- 55 Bandlitz S, Purslow C, Murphy PJ, et al. Lid – parallel conjunctival fold (LIPCOF) morphology imaged by optical coherence tomography and its relationship to LIPCOF grade. *Contact Lens Anterior Eye* 2019; 42(3): 299–303
- 56 Pult H, Bandlitz S. Lid – parallel conjunctival folds and their ability to predict dry eye. *Eye Contact Lens* 2018; 44(Suppl 2): S113–S119
- 57 Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, et al. TFOS DEWS II pain and sensation report. *Ocul Surf* 2017; 15(3): 404–437
- 58 Chao C, Golebiowski B, Stapleton F. The role of corneal innervation in LASIK – induced neuropathic dry eye. *Ocul Surf* 2014; 12(1): 32–45
- 59 Labbé A, Liang QF, Wang ZQ, 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
- 60 Singh RB, Liu LJ, Anchouche S, et al. Ocular redness – I: Etiology, pathogenesis, and assessment of conjunctival hyperemia. *Ocul Surf* 2021; 21: 134–144
- 61 Schulze MM, Ng A, Yang MK, et al. Bulbar redness and dry eye disease: comparison of a validated subjective grading scale and an objective automated method. *Optom Vis Sci* 2021; 98(2): 113–120
- 62 Khanal S, Tomlinson A, McFadyen A, et al. Dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(4): 1407–1414