

干眼症发病机制和治疗方法的研究进展

丛晨阳¹, 毕宏生^{1,2}, 温莹^{1,2}

基金项目: 中国山东省自然科学基金资助项目 (No. ZR2010HQ060)

作者单位:¹(250012) 中国山东省济南市, 山东中医药大学第二临床医学院;²(250002) 中国山东省济南市, 山东中医药大学第二附属眼科医院 山东中医药大学眼科研究所

作者简介: 丛晨阳, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼表疾病、白内障。

通讯作者: 毕宏生, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 白内障、眼表疾病、玻璃体疾病的中西医结合. b66hong66@yahoo.com.cn

收稿日期: 2011-10-18 修回日期: 2012-02-02

Research advance of the pathogenesis and treatment of dry eye

Chen-Yang Cong¹, Hong-Sheng Bi^{1,2}, Ying Wen^{1,2}

Foundation item: Natural Science Foundation of Shandong Province, China (No. ZR2010HQ060)

¹The Second Clinical Medical College of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250012, Shandong Province, China; ²Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Eye Institute, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250002, Shandong Province, China

Correspondence to: Hong-Sheng Bi. Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Eye Institute, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250002, Shandong Province, China. b66hong66@yahoo.com.cn

Received: 2011-10-18 Accepted: 2012-02-02

Abstract

• Dry eye is a multifactorial disease of tear film and ocular surface that results in discomfort, visual disturbance and tear film instability. Many factors contribute to dry eye which cause pathophysiological changes of the ocular surface. Whatever the clinical situation of dry eye is different, the diseases show the similar pathophysiological progress. Inflammation is the key mechanism and the other factors such as apoptosis, hormonal regulation are involved in dry eye pathogenesis. The main approach to the treatment of dry eye is providing lubricating eye drops or tear substitute. The newer treatment approach is to target the underlying cause of dry eye instead of conventional symptomatic relief. Although recent research has made progress in elucidating dry eye pathophysiology, pathogenesis and treatment, there are no uniform diagnostic criteria. This paper presents a review about the pathophysiology, etiopathogenesis and

treatment of the dry eye.

• **KEYWORDS:** pathophysiology; pathogenesis; inflammatory; treatment

Cong CY, Bi HS, Wen Y. Research advance of the pathogenesis and treatment of dry eye. *Guji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012;12(3):464-467

摘要

干眼症是泪液和眼表的一种多因素疾病, 它可引起不适、视力障碍和泪膜不稳定。引起干眼症的起始病因很多, 这些因素均可造成眼表面的病理生理改变。虽然干眼症的临床表现不同, 但其病理生理改变是相似的。炎症是干眼症发病机制中最关键的因素, 而细胞凋亡、性激素等也共同参与了干眼症的发病过程。干眼症治疗的常规方法是提供润滑的眼药水或泪液替代品, 而新的治疗方法则是针对干眼症潜在的病因而不是单纯的缓解症状。尽管最近在阐述干眼症病理生理、发病机制及治疗方面的研究已取得了一定进展, 但目前还没有统一的标准。我们旨在对干眼症的病理生理、发病机制和治疗作一综述。

关键词: 病理生理改变; 发病机制; 炎症; 治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2012.03.26

丛晨阳, 毕宏生, 温莹. 干眼症发病机制和治疗方法的研究进展. 国际眼科杂志 2012;12(3):464-467

0 引言

国际干眼工作组于 2007 年定义干眼为: 多种因素所致的一种泪液和眼表疾病, 包括眼表不适症状, 视力变化和泪膜不稳定并且有潜在眼表损害, 伴随泪液渗透压升高和眼表炎症反应^[1]。常见的症状为: 干涩感、异物感、烧灼感、痒感、畏光、眼红、视物模糊、视力波动等。严重干眼者可引起视力明显下降从而严重影响其正常的工作和生活, 甚至导致失明。

根据病因学, 干眼症可以分为: 环境性干眼、性激素失衡性干眼、睑板腺功能障碍性干眼、干眼综合征(自身免疫性)、神经传导障碍性干眼(传入障碍和传出障碍)、混合型干眼。尽管引起干眼症的病因不同, 但其病理生理改变是相似的, 一旦进入发展阶段, 炎症成为干眼症发病机制中最关键的因素, 而细胞凋亡、性激素等也共同参与了干眼症的发病过程。

1 干眼症的病理生理改变

1.1 眼表细胞的改变 裂隙灯检查可见球结膜轻微充血、结膜囊少量黏液分泌物、角膜荧光素染色着色或角膜卷丝。利用虎红染色或丽丝胺绿染色发现角膜上皮细胞干燥失活, 部分患者出现干燥斑, 干燥斑呈半透明状, 以后渐变为白色。

印迹细胞学(impression cytology, IC)于 1977 年由

Egbert 和 Thatcher 同时提出^[2],是一种用醋酸纤维素滤膜印取眼表上皮并对细胞的形态特征进行细胞学检查的方法,由于其创伤小、易操作、可重复、较结膜活检及结膜刮片取材法更易使患者接受。所以自问世以来在眼表疾病的基础研究中应用广泛。主要应用于检查眼表疾病中结膜上皮杯状细胞的改变和鳞状化生程度,分析整个眼表面上皮细胞的病理学改变。在 IC 病理标本中,鳞状化生是各种干眼状态的典型表现^[2]。采用目前公认的 Nelson's 分级方法^[3]根据鳞状上皮细胞化生的程度分为 4 个级别:0 级为正常, I ~ III 级分别代表轻、中、重度。

透射电镜下见角膜表层上皮细胞微绒毛和微皱襞肿胀、融合、脱落,分布不均,微绒毛部分微绒毛轴心结构消失,呈气球样变,表层有脱落迹象,层间细胞连接消失,间隙扩大,桥粒解体;线粒体肿胀,嵴不清楚,呈空泡状;可见部分细胞核固缩^[4]。

1.2 泪液成分和渗透压的改变 泪液的总量、构成、分布和泪膜间隙改变都能导致干眼的发生。其中泪液渗透压的升高和泪膜不稳定是干眼症发生的两大核心机制,任何引起泪液渗透压升高或泪膜不稳定的因素都可导致干眼症的发生,且两者互为因果^[1]。泪液的高渗透压可以造成泪液低流量或泪膜蒸发过多。泪膜不稳定导致了蒸发量的增加,而蒸发量的增加又导致了泪液高渗,从而引发上皮细胞渗透压的改变和炎症^[1]。泪膜的不稳定还可以增加二次渗透,或可引发其他症状,例如睑板腺的脂质层异常。眼球表面发生的这些变化导致了对稳态神经生理体制的干扰,进而导致了恶性病理生理周期的发生^[5]。

1.3 黏蛋白的改变 黏蛋白是一类由呼吸道、胃肠道、生殖道及结膜等的上皮细胞分泌的大分子糖化糖蛋白(相对分子量为 $300 \times 10^6 \sim 40 \times 10^9$)。目前存在于眼表的黏蛋白有 7 种,分别为 MUC1, MUC2, MUC4, MUC5AC, MUC5B, MUC7 和 MUC16。眼表黏蛋白的主要功能有:将泪膜水液层固定于其下,形成凝胶,稳定泪膜;保存泪液水分,防止眼表干燥;通过瞬目清洁眼表,湿润及润滑角膜和结膜上皮;在角膜前形成光滑的屈光表面;参与角膜上皮防御功能^[6]。到目前为止还没证明 MUC7 在泪液中有表达,但它却在泪腺中发挥着抗菌作用^[7]。

早期研究发现,干眼症患者结膜杯状细胞内碳水化合物含量改变。利用黄金结合凝集素, Versura 等检测发现干眼病患者杯状细胞分泌的唾液酸和半乳糖胺减少,说明黏蛋白的糖基化改变可能造成亲水性和润滑度的下降,且泪膜稳定性下降。最近研究表明,表层细胞结合的黏蛋白的碳水化合物组成的改变也可导致干眼症。H185 抗体是一种能识别 MUC16 上的氧乙酰化唾液酸的单克隆抗体,在免疫荧光显微镜下观察结膜印迹细胞样本,非干燥综合征的干眼症患者 H185 抗体与表层细胞的结合明显减少^[8,9]。在正常结膜,抗体结合表层细胞细胞膜,而通过玫瑰红染色观察干眼症患者的结膜,结膜上皮的表层细胞减少。因此,可以推测,干眼症中黏蛋白的糖基化改变可能损害眼表上皮屏障,增加研磨压力和上皮损伤。泪液渗透压升高可造成黏蛋白的改变,反之,黏蛋白改变也可引起泪膜不稳定,从而加剧泪液渗透压的升高,形成恶性循环。因此黏蛋白的改变,是干眼症发病机制中的中间环节,同时也是干眼症的结果之一。

2 干眼症的发病机制

2.1 炎症 炎症通常是导致干眼发生的关键因素^[10]。尽

管引起干眼症的病因繁多,病理机制复杂,但干眼症的一个共同点是炎症因子的参与。炎症因子不仅通过刺激淋巴细胞的增生来维持对泪腺的免疫攻击,而且自身也干扰腺体的正常分泌。泪腺的分泌功能是受神经系统调控的,包括交感神经、副交感神经和脑部高级中枢。炎症因子作用于交感和副交感神经,抑制眼表感觉神经活性。

眼表(角膜、结膜、副泪腺和睑板腺)、主泪腺和它们之间的神经连接由于其密切的解剖和功能联系构成一个整体功能单位,共同发挥对泪液分泌和泪膜形成的调控作用,任一环节的损害均可导致泪膜完整性和功能的破坏^[11]。高渗泪液通过激活炎症级联反应而造成炎症介质释放到泪液中,从而损害眼表上皮细胞。急性炎症往往伴随着泪液反射性增加和眨眼,慢性炎症可能导致角膜知觉减退和反射活动的减少,导致了蒸发过强和泪膜的不稳定性^[1]。反之,泪膜长期异常也可引起炎症反应。其机制包括泪液中天然抗炎因子如乳铁蛋白等分泌减少,眼表、泪腺及浸润的炎症细胞产生致炎因子(如 IL-1, TNF- α)和蛋白酶增加,泪液中炎症因子和蛋白酶的激活。

炎症及免疫介质刺激还可引起结膜杯状细胞数量减少或功能下降,使其分泌黏蛋白减少。炎症还体现在结膜上皮细胞中炎症活化标志物的增加,例如, HLA-DR, ICAM-1, CD40, CD40 配体,或趋化因子受体 CCR5^[12]。白介素(IL)-1 α , IL-6, IL-8/CXCL8 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 已被证明在严重干眼症患者的泪液和结膜上皮中含量增加^[13,14]。细胞因子和趋化因子在炎症过程的协调和持久性中发挥着重要的作用,他们是影响多个生物过程并有能力调节输送免疫细胞到炎症部位的多效分子^[15]。

2.2 细胞凋亡 干眼症时泪腺腺泡细胞和眼表上皮细胞的凋亡异常增加,而局部组织中的淋巴细胞的凋亡被抑制,一方面造成了眼部组织的损伤和破坏,另一方面淋巴细胞存活时间的延长促进了炎症激活状态^[16]。炎症和凋亡共同作用于干眼症的发病过程。干眼症患者眼表和泪液中的促凋亡因子(Fas, FasL, APO2.7 等)和致炎因子(如 IL-1, TNF- α)的表达增加均可激活凋亡通路;结膜上皮细胞的多种免疫激活标志物(如 HLA-DR)与 Fas, Fas-L 及 APO2.7 的表达显著相关^[17]。原癌基因(c-myc)、自体抗原(Ro, La, α -胞衬蛋白)和协同刺激分子(B71, B72)也可能在细胞凋亡中起重要作用。

2.3 性激素失调 眼是性激素作用的靶器官。性激素尤其是雄激素,可调节机体及局部的免疫功能,调控泪腺和睑板腺的形态、发育、分化及分泌功能。各种引起雄激素缺乏的原因均可引起干眼症。单纯的雄激素缺乏可能并不引起干眼症,但加速干眼症患者的病情恶化。雄激素在干眼症发病机制中具有较为肯定的作用,刘超等^[18]认为雄激素水平降低可能通过 NF- κ B 活化(炎症或是凋亡过程中的),诱导 NOS₂ 基因的表达,产生大量的 NO, 损害泪腺组织和眼表上皮,导致干眼症的发生、发展。但是雄激素不是单独发挥作用的,多种性激素之间通过相互作用、相互影响、相互转化,共同影响机体内分泌环境,维持雄激素的最佳生物水平对于泪液分泌功能十分重要。雌激素缺乏对干眼症的影响尚不清楚。基因敲除小鼠造成的雌激素缺乏动物模型可导致类似 SS 的自身免疫性疾病。

2.4 中医对干眼症的认识 中医学对干眼症虽尚无统一辨证分型和系统病因病机研究,但历代医家对该病早有表述。中医称干眼症为“白涩症”,病机关键在肝肾不足、津

液亏虚、目窍失养。《灵枢-五癯津液别》云:“五脏六腑至津液,尽上渗于目。”五脏充和,化生有源,津液在目化为神水,润泽目珠,濡养眼球。阴血亏虚,津液亏乏,则泪液生化之源不足,泪液生成减少,目失泪水濡润而生燥,导致干眼症的发生。

3 干眼症的治疗

随着对干眼症发病机制的不断深入探索,其治疗也在不断的完善,干眼症治疗的终极目标是保护患者的视功能,抑制眼表的炎性反应,恢复眼表面的正常结构及功能。根据不同的病情,有以下几种方法。

3.1 药物治疗 随着对干眼症病理生理学研究的不断深入,干眼症的治疗方法也从单纯的缓解症状转变为针对不同病因的个体化治疗,从而达到既治标又治本的目的。人工泪液能够及时地缓解症状,诸多抗炎药物可针对不同的病因进行治疗,中西医结合治疗也是治疗的有效方法。

3.1.1 泪液替代疗法 人工泪液仍然是治疗干眼症的主要方法。人工泪液主要由纤维素衍生物构成并决定其黏度、存留时间。理想的人工泪液的渗透压、pH 离子成分等应与泪液相同,并含有模拟黏蛋白的成分,黏度接近泪液的黏度,所含的防腐剂对角膜和结膜无害。应用人工泪液治疗可相对改善眼表炎症,增加眼表润滑和眼表湿度,营养眼表和视神经,改善对比敏感度,甚至有助于提高视力。人工泪液常含有防腐剂,特别是苯扎氯胺,当点药频繁时,眼表面炎性反应较重、泪液动力学异常或脂质层异常患者常不能耐受。这些患者宜选用不含防腐剂的人工泪液,以减小防腐剂对眼表面上皮细胞的影响^[19]。

在重症干眼(如SS),当常规的人工泪液无效后,需要抽取病人的血液并作相应处理制成自体血清,具有良好的治疗效果。血清中的白蛋白可以有效抑制细胞凋亡^[20],血清中还包含有泪液中相同的生长因子,而且血清中包含 IgG、溶菌酶和补体,可为脆弱的眼表提供额外的抗感染作用。同时,自体血清无排斥、过敏反应,无毒副作用,来源于血液,成分与正常泪液最接近,是最好的泪液替代品。Kojima 等^[21]研究了自体血清对于干眼症的影响,显示了自体血清可以明显改善泪液的稳定性及眼表荧光素染色和虎红染色评分,缓解眼部炎症。

3.1.2 抗炎药物 炎症是干眼症的关键致病因子,随着对干眼症病理机制的研究,许多对因治疗渐渐地开始应用,抗炎治疗可抑制炎症因子,减轻干眼的症状。皮质类固醇抑制炎性细胞因子和趋化因子的产生,减少基质金属蛋白酶和脂质介质(如前列腺素)的合成,减少黏附分子(如 ICAM-1)的表达,刺激淋巴细胞凋亡,是一种有效的抗炎治疗。局部应用糖皮质激素对中度、重度干眼症患者的主、客观临床症状有明显的改善作用,但必须在短期内优先使用^[22]。四环素及其衍生物已经被证明具有抗菌、消炎和抗血管生成特性,并在痤疮、酒糟鼻和睑板腺机能障碍的治疗中发挥了重要作用^[23,24]。

环孢霉素 A 在 20 世纪早期作为一种抗真菌剂被发现^[25]。它是一种免疫调节药,它的免疫抑制作用主要是通过抑制某些细胞因子如 IL-2 等的合成和分泌,从而抑制 T 细胞的增殖和活化来实现的^[26]。其治疗干眼的机制为抑制泪腺泡细胞和结膜杯细胞的凋亡,促进淋巴细胞的凋亡,抑制眼表面炎症。局部应用主要是利用其抗炎活性,通过阻滞细胞内的信号传导,抑制 T 细胞的激活,阻止其释放细胞因子(主要是 IL-6)而发挥作用^[27]。

非甾体类抗炎药(NSAIDs)可以通过抑制前列腺素这种炎症介质的生成来达到控制眼表炎症的目的。流行病学和最新实验表明,这种治疗有很好的效果,且副作用小。眼科临床常用的 0.1% 双氯灭痛可被用作干眼症的短期治疗,并且对于干燥综合征导致的丝状角膜炎具有良好效果^[28]。然而,NSAIDs 必须在医生的密切注意下使用,如果治疗未见效果或是角膜上皮缺损应立即停止使用^[29]。

3.1.3 其他对因治疗 研究证实拟胆碱药可以促进杯状细胞分泌黏蛋白,Aragona 等^[30] 临床试验证明,匹鲁卡品能增加眼表杯状细胞数目,促进泪液分泌,减轻 Sjogren 综合征对结膜上皮的影响。研究表明雄激素能使泪腺和其他眼表组织保持在非炎症状态^[31],局部应用可以改善泪腺和睑板腺的分泌功能,治疗眼干燥症,收到良好的疗效。肖秀林^[32] 治疗更年期和绝经期妇女的眼干燥症,口服尼尔雌醇治疗,患者症状得到明显改善。

3.2 中医治疗 中国传统医学书籍中早已记载了干眼症,干眼症属中医眼科的“神水将枯”证范畴。本病以眼部干燥为主要特征,医家多以阴津亏虚为其基本病机,治疗以滋阴生津明目为主。Chang 等^[33] 对杞菊地黄丸治疗干眼症进行了深入地研究,发现杞菊地黄丸能增加泪膜的稳定性,减少角膜上皮的异常性。陈建峰等^[34] 对八珍汤治疗干眼症进行了临床实验,发现其能有效改善自觉症状,增加泪液分泌,延长泪膜破裂时间,减少角膜荧光染色。针灸也是治疗干眼症的有效方法,魏立新等^[35] 通过针刺睛明、攒竹、太阳、四白、百会、神庭、风池、曲池、外关、合谷、中脘、天枢、气海、足三里、三阴交、太溪、太冲等穴位治疗干眼症,结果表明针刺穴位具有促进泪液分泌、延长泪膜破裂时间的作用。宋立等^[36] 利用雷火灸疗法温通经络、调和气血、舒经和脉、通关利窍的作用,促进改善眼部和面部的血液循环,以达到缓解干眼症症状的目的。中药熏洗治疗干眼也有不错的疗效。郭继援^[37] 将菊花、枸杞子、麦冬、玄参、生地黄等适量开水冲泡,热度适宜,以能耐受为准,熏蒸双眼和泪腺部位。

3.3 手术治疗 当重症干眼患者常规治疗方法疗效不佳,且有可能导致视力严重受损时,就有必要采取手术治疗。最常用的手术方法是泪小点栓子植入术和泪小点封闭术。自 1951 年以来就一直在探索采用唾液腺外科手术治疗干眼症。人工泪液泵也是严重干眼症的一种治疗方法^[38]。

4 结语

通过对干眼症的发病机制中各个因素间的相互关系的深入了解,使我们认识到由于干眼症的病因较为复杂,单一的治疗手段可能无法解决全部问题,不仅要改善干眼患者的眼表症状,更要针对其病因进行个体化治疗。相信随着科学研究的广泛深入,对于干眼症的诊疗必将有新的突破。研发安全、高效的干眼治疗药物是当前的重要任务。

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 (2007). *Ocul surf* 2007;5(2):75-92
- 2 Calonge M, Diebold Y, Saez V, et al. Impression cytology of the ocular surface: a review. *Exp Eye Res* 2004;78(3):457-472
- 3 Nelson JD. Impression cytology. *Cornea* 1988;17(1):71-81
- 4 林静,王传富,杨姗姗. 去势雄干眼症模型鼠角膜上皮损伤的研究. *眼科研究* 2007;25(11):814-817
- 5 Alves Mde C, Carvalheira JB, M6dulo CM, et al. Tear film and ocular surface changes in diabetes mellitus. *Arq Bras Oftalmol* 2008;71(6)

Suppl):96-103

- 6 Flavio Mantelli, Pablo Argüeso. Functions of ocular surface mucins in health and disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8(5): 477-483
- 7 Spurr-Michaud S, Argüeso P, Gipson I. Assay of mucins in human tear fluid. *Exp Eye Res* 2007; 84(5):939-950
- 8 Argüeso 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(12):1219-1228
- 9 Danjo Y, Watanabe H, Tisdale AS, et al. Alteration of mucin in human conjunctival epithelia in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39(13):2602-2609
- 10 Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25(8): 900-907
- 11 Stern ME, Beuerman R W, Fox RI, et al. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 1998;17(6):584-589
- 12 Calonge M, Enríquez-de-Salamanca A, Diebold Y, et al. Dry eye disease as an inflammatory disorder. *Ocul Immunol Inflamm* 2010;18(4):244-253
- 13 Yoon KC, Jeong IY, Park YG, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in tears of patients with dry eye syndrome. *Cornea* 2007;26(4):431-437
- 14 Lam H, Bleiden L, De Paiva CS, et al. Tear cytokine profiles in dysfunctional tear syndrome. *Am J Ophthalmol* 2009;147(2):198-205
- 15 Dinarello CA. Historical insights into cytokines. *Eur J Immunol* 2007; 37(Suppl 1):S34-S45
- 16 马轶群,王传富,王青. 维生素 A 缺乏于眼症兔泪腺凋亡及相关基因的表达. *眼科新进展* 2003;23(6):406-408
- 17 Brignole F, De Saint-Jean M, Goldschild M, et al. Expression of Fas-Fas ligand antigens and apoptotic marker APO2.7 by the human conjunctival epithelium. Positive correlation with class II HLA DR expression in inflammatory ocular surface disorders. *Exp Eye Res* 1998; 67(6):687-697
- 18 刘超,张振华,耿燕. 去势雄兔干眼症模型泪腺组织 NFκB p65 亚基及 NOS₂ 表达. *齐鲁医学杂志* 2009;24(1):43-44
- 19 Bhavsar AS, Bhavsar SG, Jain SM. A review on recent advances in dry eye: Pathogenesis and management. *Oman J Ophthalmol* 2011;4(2):50-56
- 20 Higuchi A, Ueno R, Shimmura S, et al. Albumin Rescues Ocular Epithelial from Cell Death in Dry Eye. *Curr Eye Res* 2007;32(2):83-88
- 21 Kojima T, Ishida R, Dogru M, et al. The effect of autologous serum eye drops in the Treatment of severe dry eye disease:a prospective randomized case-control study. *Am J Ophthalmol* 2005;139(2):242-246
- 22 Marsh P, Pflugfelder SC. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjogren syndrome. *Ophthalmology* 1999;106(4):811-816
- 23 Calonge M. The Treatment of Dry Eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45(Suppl2):227-239
- 24 Pflugfelder SC. Management and therapy of dry eye disease: report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf* 2007;5(2):163-178
- 25 Kashani S, Mearza AA. Uses and safety profile of cyclosporin in ophthalmology. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7(1):79-89
- 26 谢立信,史伟云,王治宇,等. 前房植入 CsA 缓释系统抑制鼠高危角膜移植术后的免疫排斥反应. *中华眼科杂志* 2002;38(7):422
- 27 Perry HD, Donnenfeld ED. Medications for dry eye syndrome:a drug-therapy review. *Manag Care* 2003;12(12Suppl): 26-32
- 28 Murat Dogru, Kazuo Tsubota. Pharmacotherapy of dry eye. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12(3): 325-334
- 29 Aragona P, Stilo A, Ferreri F, et al. Effects of the topical treatment with NSAIDs on corneal sensitivity and ocular surface of Sjögren's syndrome patients. *Eye* 2005;19(5):535-539
- 30 Aragona P, Di Pietro R, Spinella R, et al. Conjunctival epithelium improvement after systemic pilocarpine in patients with Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 2006;90(2):166-170
- 31 Schirra F, Suzuhi T, Richards SM, et al. Androgen lentro of gene expression in the mouse meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(10):3666-3675
- 32 肖秀林. 激素替代疗法在更年期妇女干眼症的应用. *中国实用眼科杂志* 2006;24(3):329-333
- 33 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
- 34 陈建峰,冯燕敏,陈娇英. 八汤珍治疗干眼症的临床观察. *中国中医眼科杂志* 2007;17(3):163
- 35 魏立新,杨威,王宏才,等. 针灸治疗干眼 40 例临床观察. *中国中医药信息杂志* 2010;5:65-66
- 36 宋立,张南,矫红,等. 雷火灸治疗干眼症的临床观察. *中华中医药杂志* 2007;22(10):726-729
- 37 郭继援. 中药内服及熏蒸治疗干眼症 60 例. *甘肃中医* 2009;22(2):34
- 38 Murube J, Murube E, ChenZhuo L, et al. Subcutaneous abdominal artificial tears pump-reservoir for severe dry eye. *Orbit* 2003;22(1): 29-40