

# 眼表病理生理改变在干眼中的研究进展

金子群<sup>1</sup>, 纪海峰<sup>1</sup>, 张明杰<sup>1</sup>, 温莹<sup>2</sup>

引用:金子群,纪海峰,张明杰,等. 眼表病理生理改变在干眼中的研究进展. 国际眼科杂志 2022;22(1):83-86

作者单位:<sup>1</sup>(250014)中国山东省济南市,山东中医药大学;  
<sup>2</sup>(250002)中国山东省济南市,山东中医药大学附属眼科医院

作者简介:金子群,在读硕士研究生,研究方向:屈光不正、眼表疾病。

通讯作者:温莹,教授,硕士研究生导师,研究方向:眼表及眼底疾病. wenyinge@163.com

收稿日期:2021-04-07 修回日期:2021-11-24

## 摘要

干眼的发病率逐年升高,目前已成为最常见的眼部疾病之一。干眼的症状主要为眼部的干涩感、异物感、烧灼感、痒、分泌物等,这些不适很大程度上影响了干眼患者的日常生活、工作学习、心理健康和身体功能。干眼是一种多因素眼病,其特征是泪膜稳态的丧失,泪液的高渗透压、眼表炎症反应和损伤以及神经感觉异常等参与了干眼的发生发展,同时,干眼患者眼部会出现组织结构及眼表微环境的改变。由于干眼是一种日益严重的公共卫生问题,严重影响人们的视觉质量和生活质量,因此,研究干眼的病理生理对开展高效的诊断、更具针对性的治疗及减少不良事件的发生具有重要意义。本文对近年来干眼的病理生理学的研究进展进行综述。

关键词:干眼;诊断;病理生理机制;致病因素;细胞因子

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.1.17

## Research progress of ocular surface pathophysiological changes in dry eye

Zi - Qun Jin<sup>1</sup>, Hai - Feng Ji<sup>1</sup>, Ming - Jie Zhang<sup>1</sup>, Ying Wen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong Province, China; <sup>2</sup>Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250002, Shandong Province, China

Correspondence to: Ying Wen. Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250002, Shandong Province, China. wenyinge@163.com

Received: 2021-04-07 Accepted: 2021-11-24

## Abstract

• The incidence of dry eye is increasing year by year, and it has become one of the most common ophthalmic diseases. The main symptoms of dry eye disease are dry, foreign body sensation, burning in eyes, itchy and viscous secretion. These discomforts affect the daily life,

efficiency of work and study, mental health and physical function of patients with dry eye. 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 which tear film instability and hyperosmolarity, ocular surface inflammation and damage, and neurosensory abnormalities play etiological roles. Meanwhile, there are changes in the tissue structure and ocular surface microenvironment of the eyes of patients with dry eye. In view of the fact that dry eye is an important public health problem, which seriously affects people's visual quality and life quality, studying the pathophysiology of dry eye is of great significance for efficient diagnosis, more targeted treatment and reduction of adverse events. This paper reviewed the research progress in the pathophysiology of dry eye in recent years.

• KEYWORDS: dry eye; diagnosis; pathophysiological mechanism; pathogenic factor; cytokines

Citation: Jin ZQ, Ji HF, Zhang MJ, et al. Research progress of ocular surface pathophysiological changes in dry eye. *Guoji Yanke Zazhi* (Int Eye Sci) 2022;22(1):83-86

## 0 引言

《中国专家干眼共识:定义与分类(2020年)》<sup>[1]</sup>中将干眼定义为一种多因素引起的慢性眼表疾病,它是由泪液的质、量及动力学异常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、组织损伤及神经异常,造成眼部多种不适症状和视功能障碍。干眼的常见症状包括眼红、眼痛、异物感、眼疲劳和视力模糊,这些症状会严重影响患者的生活质量,增加患者和社会的经济负担。

眼表是一个微妙而复杂的系统,除了角膜、结膜、睑板腺、泪腺和神经网络,免疫细胞、激素甚至微生物群等其他成分也参与调节眼表的动态平衡。其中任何一种成分的改变都可以破坏眼表的动态平衡,引发干眼的病理变化。本文综述了干眼患者组织结构、眼表及泪液的病理生理改变,以期寻找快捷的诊断、高效的治疗方法提供新思路。

## 1 干眼组织结构的病理改变

1.1 泪腺 泪腺是泪液中液体、电解质和蛋白质的主要来源,其分泌不足会严重影响眼表形态和功能的完整性。与正常泪腺光滑、粉红色的外观相比,干燥综合征伴干眼患者的泪腺体积明显变小和萎缩,而在 Stevens-Johnson 综合征中,泪腺表现为轻度的淋巴细胞浸润,腺泡结构保持完好。研究发现泪液缺乏型干眼中脸部泪腺会出现形态扭曲、不对称等改变,而蒸发过强型干眼患者的脸部泪腺与正常组无明显差异。这提示脸部泪腺的某些形态特征可能有助于我们鉴别不同形式的干眼<sup>[2-4]</sup>。在动物实验中, Kojima 等<sup>[5]</sup>对 SOD1 缺陷小鼠进行了研究,观察泪腺的形

态变化和分泌功能,发现由于腺泡萎缩,导致泪腺功能丧失,泪腺组织中 CD4<sup>+</sup>T 细胞、中性粒细胞和单核细胞浸润,同时,泪腺组织中存在凋亡细胞、线粒体退化等异常改变。

**1.2 睑板腺** 睑板腺产生的脂类是泪膜脂质层的主要成分,能减缓水液层的蒸发,并被认为是通过降低表面张力来稳定泪膜。一旦脂质的质或量发生改变,可导致泪膜稳定性下降和泪液蒸发率的升高。干眼患者的睑缘常有异常改变,表现为增厚、萎缩、角化等,睑缘后层出现自后向前的血管扩张。睑缘波浪状改变与上下眼睑的睑板腺缺失程度高度相关,睑板腺缺失越多则睑缘形态越不规则<sup>[6]</sup>。睑板腺开口堵塞后形成脂栓,挤压后分泌物呈颗粒样或牙膏样,说明角质化会导致导管阻塞。最近 Bilkhu 等<sup>[7]</sup>研究发现睑板腺导管长度与睑板腺功能密切相关,而宽度与睑板腺功能无明显相关性,认为睑板腺中阻塞的脂类会导致中央导管扩张,但这种扩张又会被同时发生的腺泡萎缩所抵消。而杨帆等<sup>[8]</sup>使用激光共聚焦显微镜发现干眼患者的睑板腺开口直径缩小,腺泡明显变大并且密度降低,推测两者的不一致是可能由于干眼的严重程度不同。

**1.3 泪膜** 泪膜是眼表的重要组成部分,参与维持眼表健康,其稳定性是通过泪膜各组分的协同作用来维持的。因此,当其中任何组分在质或量上不足时,都将导致泪膜不稳定。Garhöfer 等<sup>[9]</sup>使用 UHR-OCT 测量泪膜厚度与干眼症状和体征的关系,表明泪膜厚度与 BUT 和 Schirmer I 有显著的相关性,亚组分析显示, Schirmer I (<15mm) 与泪膜厚度的相关性更强,表明在泪液分泌少的患者中,由于泪液产量不足,泪膜厚度变薄。Lee 等<sup>[10]</sup>将干眼患者依据泪膜脂质层厚度分成 3 组:厚脂质层组、正常脂质层组、薄脂质层组,发现厚脂质层组的 BUT 显著缩短, OSS 和 OSDI 显著增加,这个结果与之前报道的薄脂质层会导致泪膜不稳定和更严重的干眼症状形成对比<sup>[11]</sup>。这种相反的研究结果可能是由于厚脂质层组的患者属于重度干眼且伴有相对较严重的角膜上皮损伤。亚组分析显示,角膜上皮损伤的患者 BUT 和 Schirmer I 值明显缩短,平均脂质层较厚<sup>[10]</sup>。以及年龄对正常和干眼组的脂质层都有很大的影响<sup>[12]</sup>。考虑到这些结果,脂质层的厚薄不应该作为干眼严重程度度的单一因素进行评估,而应该与其他干眼参数一起评估。

**1.4 结膜** 结膜是富含杯状细胞的黏膜组织,杯状细胞通过调节抗原分布和抗原特异性免疫反应参与调节眼表免疫耐受,杯状细胞是抗原转运至基质的通道,缺乏杯状细胞则丧失了对局部抗原的免疫耐受性<sup>[13]</sup>。杯状细胞分泌的黏蛋白对维持眼表水合、泪膜稳定性以及清除病原体 and 细胞碎片起重要作用。由于泪液缺乏和慢性炎症反应,结膜的主要病理改变是睑结膜杯状细胞密度降低及上皮鳞状化生。结膜松弛与干眼的症状和临床体征高度相关,这是由于泪液堆积导致泪液稳定性降低。Gumus 等<sup>[14]</sup>研究结果表明同时患有干眼与结膜松弛的患者在颞侧和下方的球结膜厚度低于无结膜松弛的干眼患者,并且在干眼患者中发现泪液渗透压与颞侧球结膜厚度呈负相关,证明结膜松弛和泪液渗透压与结膜厚度减少相关。此外, Chen 等<sup>[15]</sup>对 25 例干眼患者的球结膜微血管和微循环进行研究,发现干眼患者的微血管直径增大、血流速加快、血管密度增加且血管密度显示与 OSDI 评分正相关,而微循环

测量与 OSDI 不相关。

**1.5 角膜** 干眼伴随着泪液成分的改变,会引发炎症恶性循环,通过蛋白酶介导的上皮紧密连接的溶解,使细胞加速死亡、脱落。一项研究发现,干眼患者角膜上部变薄,但中央和下部角膜上皮厚度没有差异<sup>[16]</sup>。另一项研究报告了干眼患者全角膜上皮增厚<sup>[17]</sup>。Abou Shousha 等<sup>[18]</sup>发现,由于角膜上皮厚度的变化,干眼患者的角膜上皮高度不规则。这些关于干眼对角膜上皮厚度影响的研究结果是相互矛盾的,有待进一步研究。Kheirkhah 等<sup>[19]</sup>发现干眼患者角膜内皮细胞密度降低,尤其是基底细胞下神经密度较低的人,内皮细胞丢失的速率更快。与健康受试者相比,干眼患者的基底细胞下神经的数量和密度显著减少,且神经会有发芽、增厚、弯曲和珠状等异常改变<sup>[20]</sup>。Aggarwal 等<sup>[21]</sup>发现干眼患者角膜树突状细胞数目、大小、密度明显高于对照组,在轻度干眼时,树突状细胞密度就明显高于对照组,在中重度干眼时,树突状细胞显著增大,结果显示结膜和角膜染色与树突状细胞密度独立相关,角膜染色与树突状细胞形态独立相关,由此推测,树突状细胞密度和形态与干眼的严重程度相关。正常角膜仅存在有限的淋巴系统,而干眼可诱导眼表淋巴管生成。通过采用条件性基因敲除 *Lyve-1<sup>Cre</sup>*; *VEGFR2<sup>fllox</sup>* 小鼠模型, Ji 等<sup>[22]</sup>提供了新生角膜淋巴管通过调节 TNF- $\alpha$ , IL-8, 和 IFN- $\gamma$  等因子介导干眼发生的证据,表明角膜淋巴管的生成可能是眼表稳态失衡的原因之一。

## 2 干眼眼表及泪液的病理生理改变

**2.1 炎症因子及泪液高渗透压** 干眼是一种炎症性疾病,也具有许多类似于自身免疫性疾病的特征。泪液渗透压增高是泪膜稳定性下降的重要危险信号,可激活 JNK 和 NF- $\kappa$ B 信号通路,刺激 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、MCP-1、CCL-2 和 IP-10 的表达。泪液高渗透压激活了 NLRP3 炎症小体,导致 Caspase1 激活,进而将 IL-1 $\beta$  前体和 IL-18 前体转化为它们的活性形式<sup>[23]</sup>。CCL2 是一种在干眼泪液中升高的趋化因子,它从血液中招募吞噬的单核细胞,分化为巨噬细胞,产生炎症介质,进一步放大眼表炎症<sup>[24]</sup>。角膜和结膜中的巨噬细胞和树突细胞可以增加 MHC II 和 CCR7 的表达,迁移和启动自身反应性的 CD4<sup>+</sup>T 细胞,并释放细胞因子,如 IL-17,它可以刺激金属蛋白酶的表达,破坏角膜屏障和产生干扰素- $\gamma$ ,后者也可以导致上皮细胞凋亡和杯状细胞丢失。研究发现干眼患者泪液中 IL-1、IL-8、IL-6、IL-18、C5a、IFN- $\gamma$  和 ICAM-1 水平明显升高,且 IL-8、IL-6 与 Schirmer I 值呈负相关, C5a、IL8 与泪液缺乏程度相关,干扰素- $\gamma$  与泪膜破裂时间呈负相关<sup>[25-26]</sup>。同时干眼的炎症反应也表现在全身,干眼患者的中性粒细胞与淋巴细胞比值和血小板与淋巴细胞比值高于健康者<sup>[27]</sup>,这些发现表明炎症在干眼的发生发展起重要作用。

**2.2 脂质** 健康的睑板腺分泌物是一种透明的油性液体,容易扩散并均匀涂布眼睛表面,它是各种脂类的混合物,包括蜡酯、固醇酯、碳氢化合物、甘油三酯、游离脂肪酸以及少量的其他极性和非极性脂质。一项研究发现,饱和脂肪酸可以限制泪液蒸发,限制蒸发的能力也随着碳链的增加而增加,同时发现,黄色牙膏状的睑脂具有更高含量的不饱和脂肪酸,这与不饱和脂肪酸含量的增加会使脂质流动性更强的观点形成对比,由此推测睑脂的流动性可能与其他脂质或蛋白质的成分有关<sup>[28]</sup>。Paranjpe 等<sup>[29]</sup>根据

睑脂性状将睑脂分为 0~4 级,分别为透明;混浊;颗粒状;牙膏状;无油脂,发现睑脂质量差(2~4 级)的个体由少量的神经酰胺、己糖神经酰胺、1-磷酸鞘氨醇,较多的鞘氨醇和鞘磷脂组成,同时此研究分析了神经酰胺和 1-磷酸鞘氨醇成分的比率,比率反映了促凋亡和抗凋亡脂质之间的关系,结果显示低质量的睑脂中神经酰胺和 1-磷酸鞘氨醇比率增加,证明了睑板腺功能障碍的临床症状与睑脂中鞘脂的组成变化相关,其结构和生物活性作用潜在地改变泪膜脂质层的组成和睑板腺细胞凋亡的信号。在苯扎氯铵诱导的动物模型中,鞘磷脂、甘油酯和甘油磷脂均有明显变化,且鞘磷脂水平发生了较大的变化,也证实了鞘脂是脂质改变的重要指标之一<sup>[30]</sup>。睑脂的质量是干眼的临床诊疗的依据之一,它与睑脂中鞘脂的组成变化有关,对鞘脂在干眼中的结构和生物活性作用的进一步研究可能提供一个新的治疗靶点。

**2.3 黏蛋白** 黏蛋白是泪膜稳定性的关键因素,其改变可能导致泪液蒸发增加,最终导致与眼表炎症相关的泪液高渗,促使上皮应激、增生和角化。杯状细胞是泪膜中黏蛋白的主要来源,结膜杯状细胞合成和分泌最大类型的成胶型黏蛋白为 MUC5AC,它通过捕获异物和细菌以及清除细胞碎片来保护和润滑眼睛表面。结膜杯状细胞丢失和泪液中 MUC5AC 浓度降低被普遍认为是所有类型干眼的特征。Chao 等<sup>[31]</sup>将 MUC5AC<sup>+</sup>杯状细胞与总杯状细胞的密度的比值定义为 MUC5AC<sup>+</sup>杯状细胞指数,发现指数越高,干眼症状越重,提示 MUC5AC<sup>+</sup>杯状细胞指数可作为评价干眼杯状细胞功能的黏蛋白分泌指标。Corrales 等<sup>[32]</sup>发现干眼患者 MUC1、MUC2、MUC4 和 MUC5AC 的 mRNA 表达显著降低。然而另一研究显示 MUC1 的表达在所有干眼患者的角膜上皮中上调,在轻度和中度干眼患者的球结膜中上调,但在重度干眼症患者中减少<sup>[33]</sup>。此外,在合并干燥综合症的干眼患者中发现, MUC16 和 MUC1 相关的基因和蛋白质与正常受试者相比是增加的<sup>[34]</sup>。这些基础研究的结果是相互矛盾的,目前还没得到统一的结论。

**2.4 蛋白质** 泪液中蛋白质含量丰富,现今蛋白质组学和质谱的发展使人们能够进一步研究干眼和泪液蛋白之间的关系。Huang 等<sup>[35]</sup>对干眼组和健康组的泪液进行蛋白质组学分析,结果显示两组间的差异表达的蛋白质有 18 种,其中乳铁蛋白、溶酶菌、脂质运载蛋白 1、恶性脑肿瘤缺失蛋白 1、锌- $\alpha$ 2-糖蛋白、分泌球蛋白 2A-1、催泪蛋白和富含脯氨酸蛋白 4 在干眼组中明显下降,而转铁蛋白、多聚免疫球蛋白受体、角蛋白 1、补体 C3、S100 钙结合蛋白 A8、S100 钙结合蛋白 A9、血清类黏蛋白 1、膜联蛋白 A1、免疫球蛋白 J 多肽、27kDa 热休克蛋白 1 则明显增加。Benitez-del-Castillo 等<sup>[36]</sup>发现,干眼患者泪液中胱抑素 S 的浓度显著降低,钙周期蛋白(S100A6)、钙颗粒蛋白 A(S100A8)浓度显著增高,S100A6、S100A8 和胱抑素 S 与干眼的临床参数密切相关,提出 S100A6 和胱抑素 S 可以作为检测干眼的严重程度的指标。Ji 等<sup>[37]</sup>使用环孢素 A 和地夸磷索钠治疗干眼,4wk 后采集泪液行蛋白质组学分析,环孢素组中 26 种蛋白质显著上调,28 种蛋白质显著下调,地夸磷索钠组中 51 种上调和 55 种下调,这些蛋白的表达谱在治疗后显著改变,提示它们可能是有助于确定干眼治疗有效性的生物标记物。

**2.5 微生物** 微生物群在眼表系统的防御机制中起重要

作用,其对免疫活性的调节和对病原体入侵的屏障作用显著。眼表微生物群受泪腺、杯状细胞和结膜分泌的多种抗菌物质的调节,如乳铁蛋白、溶酶酶、防御素  $\alpha$ 、 $\beta$  和 IgA 等。在 Li 等<sup>[38]</sup>的研究中,对结膜拭子标本进行 16S rRNA 基因 V3-V4 区高通量测序,发现干眼组和对照组两者在门和属水平上具有相似的眼表微生物组成,其中杆菌和拟杆菌在干眼组占优势地位,而假单胞菌在对照组中含量较高,同时发现,在干眼组中,杆菌是睑板腺功能障碍患者的优势菌,拟杆菌是非睑板腺功能障碍患者的优势菌。另有研究报道,单一的干燥刺激会导致眼表变形杆菌的显著增加,而在此时口服抗生素治疗会导致肠道微生物群发生显著变化,在眼部表现为杯状细胞密度明显降低<sup>[39]</sup>。干眼会表现出肠道微生物失调,在一项研究中,与在正常环境中饲养的 CD25 基因敲除小鼠相比,在无菌环境中长大的基因敲除小鼠有更严重的干眼表现,当无菌的 CD25KO 小鼠通过口服接受来自传统 C57BL/6J 小鼠的粪便微生物群移植时,它们的干眼体征得到改善<sup>[40]</sup>。这些研究结果表明,眼表微生物群和它们的代谢产物提供的信号能够调节眼表组织功能。

### 3 总结

传统关于眼表结构及细胞形态学的检测如活体染色、印记细胞等是临床诊断评估的重要组成部分,新兴的共聚焦显微镜作为一种无创检查手段,不仅可以评估形态学,包括角膜和结膜细胞密度、神经纤维密度、长度和形变,炎症细胞密度,睑板腺开口及腺管、腺泡形态,还可以通过观察干眼患者的角结膜细胞核、细胞质、细胞边界来评估细胞的微观结构。因此对共聚焦显微镜诊断干眼参数的灵敏性和特异性进行评估,并确定与干眼相关的临界值对高效诊断干眼有重要价值。最近梁凌毅等<sup>[41]</sup>提出功能性干眼的概念,即眼部有干眼症状,但现有眼科临床检查未发现相应干眼体征或客观病理学改变,因此,深入研究干眼的病理生理特点,研发新的检查手段,寻找更有效的生物标记物,对及早预防、诊断及治疗干眼起重要作用。

干眼治疗的最终目标是使眼表微环境恢复正常的稳态,目前干眼的治疗方法很多,但我们需要注意的是采取的治疗干预措施是否会影响其它正常的组织结构,导致无关的并发症,甚至加重干眼,针对眼表微环境定制个性化治疗将有助于干眼的妥善解决。

### 参考文献

- 1 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; 6(6):418-422
- 2 Singh S, Shanbhag SS, Basu SY. Palpebral lobe of the human lacrimal gland: morphometric analysis in normal versus dry eyes. *Br J Ophthalmol* 2021;105(10):1352-1357
- 3 Singh S, Narang P, Vashist U, et al. Histomorphological changes in lachrymal glands of patients with chronic Stevens-Johnson syndrome. *Cornea* 2019;38(9):e39-e40
- 4 Bjordal O, Norheim KB, Rødahl E, et al. Primary Sjögren's syndrome and the eye. *Surv Ophthalmol* 2020;65(2):119-132
- 5 Kojima T, Wakamatsu TH, Dogru M, et al. Age-related dysfunction of the lacrimal gland and oxidative stress. *Am J Pathol* 2012; 180(5): 1879-1896
- 6 Ha M, Kim JS, Hong SY, et al. Relationship between eyelid margin irregularity and meibomian gland dropout. *Ocul Surf* 2021;19:31-37
- 7 Bilkhu P, Vidal-Rohr M, Trave-Huarte S, et al. Effect of meibomian

gland morphology on functionality with applied treatment. *Cont Lens Anterior Eye* 2021;101402

8 杨帆, 吴琼, 康杨, 等. 共聚焦显微镜对蒸发过强型干眼眼表结构的观察. *现代生物医学进展* 2014;14(15):2893-2896

9 Garhöfer G, dos Santos VA, Stegmann H, et al. The association between tear film thickness as measured with OCT and symptoms and signs of dry eye disease: a pooled analysis of 6 clinical trials. *J Clin Med* 2020;9(11):3791

10 Lee Y, 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

11 Eom Y, Lee JS, Kang SY, et al. 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,e2

12 Jung JW, Park SY, Kim JS, et al. Analysis of factors associated with the tear film lipid layer thickness in normal eyes and patients with dry eye syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(10):4076-4083

13 Barbosa FL, Xiao Y, Bian F, et al. Goblet cells contribute to ocular surface immune tolerance—implications for dry eye disease. *Int J Mol Sci* 2017;18(5):978

14 Gumus K, Pflugfelder SC. Conjunctivochalasis and tear osmolarity are associated with reduced conjunctival epithelial thickness in dry eye. *Am J Ophthalmol* 2021;227:35-44

15 Chen W, Deng Y, Jiang H, et al. Microvascular abnormalities in dry eye patients. *Microvasc Res* 2018;118:155-161

16 Cui X, Hong J, Wang F, et al. Assessment of corneal epithelial thickness in dry eye patients. *Optom Vis Sci* 2014;91(12):1446-1454

17 Kanellopoulos AJ, Asimellis G. *In vivo* 3-dimensional corneal epithelial thickness mapping as an indicator of dry eye: preliminary clinical assessment. *Am J Ophthalmol* 2014;157(1):63-68,e2

18 Abou Shousha M, Wang J, Kontadakis G, et al. Corneal epithelial thickness profile in dry-eye disease. *Eye (London)* 2020;34(5):915-922

19 Kheirkhah A, Satitpitakul V, Hamrah P, et al. Patients with dry eye disease and low subbasal nerve density are at high risk for accelerated corneal endothelial cell loss. *Cornea* 2017;36(2):196-201

20 Kovács I, Dienes L, Perényi K, et al. Lacosamide diminishes dryness-induced hyperexcitability of corneal cold sensitive nerve terminals. *Eur J Pharmacol* 2016;787:2-8

21 Aggarwal S, Kheirkhah A, Cavalcanti BM, et al. Correlation of corneal immune cell changes with clinical severity in dry eye disease: an *in vivo* confocal microscopy study. *Ocul Surf* 2021;19:183-189

22 Ji YW, Lee JL, Kang HG, et al. Corneal lymphangiogenesis facilitates ocular surface inflammation and cell trafficking in dry eye disease. *Ocul Surf* 2018;16(3):306-313

23 Chi W, Hua X, Chen X, et al. Mitochondrial DNA oxidation induces imbalanced activity of NLRP3/NLRP6 inflammasomes by activation of caspase-8 and BRCC36 in dry eye. *J Autoimmun* 2017;80:65-76

24 You IC, Coursey TG, Bian F, et al. Macrophage phenotype in the ocular surface of experimental murine dry eye disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2015;63(4):299-304

25 Wu X, Chen X, Ma Y, et al. Analysis of tear inflammatory molecules and clinical correlations in evaporative dry eye disease caused by meibomian gland dysfunction. *Int Ophthalmol* 2020;40(11):3049-3058

26 Mahajan A, Hasíková L, Hampel U, et al. Aggregated neutrophil extracellular traps occlude Meibomian glands during ocular surface inflammation. *Ocul Surf* 2021;20:1-12

27 Celik T. Assessment of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with dry eye disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2018;26(8):1219-1222

28 Arita R, Mori N, Shirakawa R, et al. Meibum color and free fatty acid composition in patients with meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(8):4403-4412

29 Paranjpe V, Tan J, Nguyen J, et al. Clinical signs of meibomian gland dysfunction (MGD) are associated with changes in meibum sphingolipid composition. *Ocul Surf* 2019;17(2):318-326

30 Magny R, Kessal K, Regazzetti A, et al. Lipidomic analysis of epithelial corneal cells following hyperosmolarity and benzalkonium chloride exposure: New insights in dry eye disease. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2020;1865(9):158728

31 Chao C, Golebiowski B, Stapleton F, et al. Conjunctival MUC5AC+ goblet cell index: relationship with corneal nerves and dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018;256(11):2249-2257

32 Corrales RM, de Paiva CS, Li DQ, et al. Entrapment of conjunctival goblet cells by desiccation-induced cornification. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(6):3492-3499

33 Hayashi Y, Kao WWY, Kohno N, et al. Expression patterns of sialylated epitope recognized by KL-6 monoclonal antibody in ocular surface epithelium of normals and dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(7):2212

34 Caffery B, Joyce E, Heynen ML, et al. MUC16 expression in Sjögren's syndrome, KCS, and control subjects. *Mol Vis* 2008;14:2547-2555

35 Huang Z, Du CX, Pan XD. The use of in-strip digestion for fast proteomic analysis on tear fluid from dry eye patients. *PLoS One* 2018;13(8):e0200702

36 Benitez-del-Castillo JM, Soria J, Acera A, et al. Quantification of a panel for dry-eye protein biomarkers in tears: a comparative pilot study using standard ELISA and customized microarrays. *Mol Vis* 2021;27:243-261

37 Ji YW, Kim HM, Ryu SY, et al. Changes in human tear proteome following topical treatment of dry eye disease: cyclosporine A versus diquafosol tetrasodium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60(15):5035-5044

38 Li Z, Gong Y, Chen S, et al. Comparative portrayal of ocular surface microbe with and without dry eye. *J Microbiol* 2019;57(11):1025-1032

39 de Paiva CS, Jones DB, Stern ME, et al. Altered mucosal microbiome diversity and disease severity in Sjögren syndrome. *Sci Rep* 2016;6:23561

40 Zaheer M, Wang C, Bian F, et al. Protective role of commensal bacteria in Sjögren syndrome. *J Autoimmun* 2018;93:45-56

41 梁凌毅, 李晶, 刘祖国. 关注功能性干眼. *中华眼科杂志* 2019;5(12):885-890