

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与眼表疾病的研究进展

吕超然,李雁杰,曹荣霞,杨柳森,李 鲜,张转转

引用:吕超然,李雁杰,曹荣霞,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与眼表疾病的研究进展. 国际眼科杂志 2022;22(9):1464-1467

基金项目:山西省科技厅重点研发计划项目(No. 201803D31095);山西省人力资源与社会保障厅2019年省留学人员科技活动项目(No.2019-91-4);山西省回国留学人员科研资助项目(No.2021-163)

作者单位:(030001)中国山西省太原市,山西医科大学第一医院眼科

作者简介:吕超然,山西医科大学在读硕士研究生,研究方向:玻璃体视网膜疾病。

通讯作者:李雁杰,毕业于山西医科大学,博士研究生,主任医师,眼科副主任,眼科教研室主任,硕士研究生导师,研究方向:玻璃体视网膜疾病. liyanjie_0311@126.com

收稿日期:2021-12-08 修回日期:2022-08-04

摘要

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)是一种在夜间睡眠过程中上呼吸道短暂的、反复发作的、部分或完全阻塞的一组疾病,其可以影响机体血流动力学、内分泌和自主神经调节,进而导致机体氧饱和度降低、慢性缺氧和高碳酸血症。OSAHS除了是心脑血管疾病的独立危险因素外,目前许多研究表明其亦与眼表疾病具有一定关联,如眼睑松弛综合征、干眼、圆锥角膜等,但尚缺少完善的系统性分析。本文拟对OSAHS与相关眼表疾病的关系,包括发病机制、临床表现、治疗进展等进行综述,以期在临床诊疗中减少OSAHS患者眼科并发症,更好地提高患者的生命质量。

关键词:阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;眼表疾病;眼睑松弛综合征;干眼;圆锥角膜

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.9.09

Research progress of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and ocular surface diseases

Chao-Ran Lyu, Yan-Jie Li, Rong-Xia Cao, Liu-Sen Yang, Xian Li, Zhuan-Zhuan Zhang

Foundation items: Key Research and Development (R&D) Projects of Shanxi Province (No. 201803D31095); Science and Technology Activity Project for Overseas Students of Shanxi Province in 2019 (No.2019-91-4); Research Support Project for Returned Overseas Chinese in Shanxi Province (No.2021-163)

Department of Ophthalmology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Correspondence to: Yan-Jie Li. Department of Ophthalmology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. liyanjie_0311@126.com

Received: 2021-12-08 Accepted: 2022-08-04

Abstract

• Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) is a group of diseases which occurred in the upper respiratory tract with transient, recurrent, partial or complete obstruction during night sleep. It can affect the regulation of hemodynamics, endocrine systems and autonomic nerve, and then result in the reduction of body oxygen saturation, chronic hypoxia and hypercapnia. Beside being an independent risk factor for cardiovascular and cerebrovascular diseases, many studies have shown that it is also associated with ocular surface diseases in OSAHS, such as floppy eyelid syndrome, dry eye, keratoconus, etc., but there is still a lack of perfect systematic analysis. This paper reviews the relationship between OSAHS and relevant ocular surface diseases including pathogenesis, clinical manifestations and treatment progress, in order to reduce the ophthalmic complications of OSAHS patients in clinical diagnosis and treatment, and better improve the quality of life of patients.

• KEYWORDS: obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; ocular surface disease; floppy eyelid syndrome; dry eye; keratoconus

Citation: Lyu CR, Li YJ, Cao RX, et al. Research progress of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and ocular surface diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(9):1464-1467

0 引言

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)是一种常见的睡眠呼吸紊乱疾病,其特征是在睡眠过程中,反复出现短暂的、低通气(呼吸气流减少)甚至呼吸暂停(呼吸中断)的症状。据统计,全球30~69岁人群中约9.36亿人患有OSAHS^[1]。而我国成年人OSAHS的发病率约为3.62%~4.81%,且男性发病率远高于女性^[2]。

眼是人体视觉器官,其重要性不言而喻。眼表对眼的屈光、防御等方面有重要作用,其解剖结构包括角膜上皮、结膜及与稳定泪膜相关的附属器。OSAHS与身体多个系统的损害紧密相关,除心血管、内分泌、神经系统等以外,也会对眼表造成一定影响,如眼睑松弛综合征、圆锥角膜、干眼、睑板腺功能障碍等。眼表疾病(ocular surface

disease, OSD)是指损伤眼表结构及功能的疾病,可直接影响患者的视觉功能,甚至进一步影响患者心理健康和生存质量^[3-4]。本文通过对与 OSAHS 相关的眼表疾病从临床表现、发病机制、相互关系等进行论述,以期对 OSAHS 相关眼表疾病提供较为全面的认识。

1 OSAHS 相关的眼表疾病

1.1 OSAHS 与眼睑松弛综合征

1.1.1 临床症状与眼部表现 眼睑松弛综合征 (floppy eyelid syndrome, FES) 是一种较为常见的眼表疾病,主要表现为眼睑过度松弛并伴有反应性结膜炎,特征为上眼睑极易翻转牵拉或熟睡时自动翻转^[5-6]。FES 还会导致某些角膜疾病,如圆锥角膜、细菌性角膜炎、丝状角膜炎、新生血管甚至角膜穿孔等,多与上眼睑松弛导致眼睑与角膜接触不良有关^[7]。

1.1.2 OSAHS 与 FES 的关系 研究发现,与 OSAHS 相关的眼表疾病中,FES 的相关性最大。FES 患者中 OSAHS 患病率高达 96%,而 OSAHS 患者的 FES 患病率仅为 2.3%~50%^[8-9]。出现这种结果的原因尚不明确,可能是由于不同临床研究对于 FES 的诊断标准不同,或是由于抽样误差导致,但临床医生仍应重视二者之间的联系。OSAHS 与 FES 之间的联系最早由 Gonnering 和 Sonneland 提出,后由 Woog 进行阐述,并推测其可能是由于面部结缔组织异常导致^[10]。荟萃分析表明,OSAHS 患者患 FES 的风险是非 OSAHS 患者的 4.12 倍^[11]。McNab^[12] 报道了 1 例 32 岁 OSAHS 合并左眼 FES 的男性患者,发现经过 4a 睡眠时面罩持续气道正压 (continuous positive airway pressure, CPAP) 治疗,该患者的 FES 症状与体征均消失。这也进一步证明了二者之间的相关性。McNab^[13] 又在合并 OSAHS 的 FES 患者中发现了类似情况,当合并 OSAHS 的 FES 患者在仅进行手术治疗 FES 而并未治疗 OSAHS 的情况下,术后一段时间其眼部体征及症状又会复发。因此得出结论,合并 OSAHS 的 FES 患者应先治疗 OSAHS。Huo 等^[14] 认为,OSAHS 患者中 FES 的患病率较非 OSAHS 患者高,且与 OSAHS 的严重程度相关。然而 Pedrotti 等^[9] 研究并未发现呼吸暂停低通气指数 (apnea hypoventilation index, AHI) 与 OSAHS 的严重程度相关,可能是因为既往关于 OSAHS 及 FES 的诊断、分级尚不明确,以至于存在过度诊断的情况。

1.1.3 病因及发病机制 目前对于 OSAHS 患者 FES 的病因尚不明确,可能与睡眠姿势、组织炎症、机械压迫等有关。FES 的发病机制尚不明确,有学者认为与间歇性缺氧导致的弹性溶解酶增加有关,特别是基质金属蛋白酶 (matrix metallo proteinase, MMP)-7 和 MMP-9。由于反复的机械摩擦,导致弹性溶解酶增加,使睑板腺中的弹性纤维降解,导致眼睑松弛与结膜下垂。也可能与 OSAHS 导致的缺血再灌注机制有关。此外,肥胖也可能是影响 FES 与 OSAHS 的混杂因素^[15]。

1.2 OSAHS 与干眼

1.2.1 临床症状与眼部表现 干眼 (dry eye, DE) 是由多因素引起的慢性眼表疾病,一般是由于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(或)视功能障碍^[16]。其诊断标准为除上述主观症状之一外,中国干眼问卷量表评分 ≥ 7 分或眼表疾病指数 ≥ 13 分;泪膜破裂时间 (BUT) 或泪液分泌试验 (Schirmer 试验)

结果异常;荧光素钠染色可见角膜染色点 ≥ 5 个^[17-18]。

1.2.2 OSAHS 与干眼的关系 研究发现,许多 OSAHS 患者具有干眼症状。OSAHS、FES 会造成不同程度的干眼。Karaca 等^[19] 发现,排除 FES 的情况下,OSAHS 人群与非 OSAHS 人群的干眼评分、Schirmer 试验、BUT 均有明显差异,且 AHI、体质量指数 (BMI)、平均氧饱和度、最低氧饱和度与干眼评分、Schirmer 试验、BUT 也具有显著相关性。随着 OSAHS 严重程度的增加,Schirmer 试验、BUT 值显著降低,而角膜染色和眼表疾病指数则显著增高^[20]。故推测 OSAHS 也可能导致干眼,且干眼的严重程度可能与 OSAHS 严重程度相关。

1.2.3 病因及发病机制 干眼的核心发病机制为蒸发而导致的泪液高渗,并通过直接损伤或促进炎症两条途径损伤眼表。高渗性炎症环境有利于角结膜上皮细胞及杯状细胞凋亡,从而加剧泪膜的不稳定;泪膜不稳定和高渗引起的炎症也可导致神经源性慢性炎症,并使疾病严重程度增加,这就是“干眼的恶性循环”^[21]。许多全身性疾病都可能导致干眼,如干燥综合征、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、糖尿病以及神经系统疾病等^[22]。干眼患者泪液成分的变化使眼表产生更多的炎症因子,反之导致泪液细胞分泌减少^[23]。此外,外界环境对缺乏保护及润滑不良的眼表也会造成损伤,如因 FES 患者可能出现眼部不适,多是由于眼睑与眼球解剖位置异常导致。OSAHS 发病过程由于慢性间歇性缺氧造成肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 (IL-1) 和白细胞介素-6 (IL-6) 等促炎细胞因子水平升高,扩张的结膜血管和受损的上皮细胞释放的细胞因子造成持续的炎症状态。而随着 OSAHS 患者 AHI 的增加,机械性组织应激、缺氧水平和眼表炎症也随之增加,对泪腺刺激加重,导致角膜敏感性降低和泪液生成减少;而睑板腺和杯状细胞功能丧失,使得泪膜质量恶化,促使干眼进一步加重^[24-25]。

1.3 OSAHS 与圆锥角膜

1.3.1 临床症状与眼部表现 圆锥角膜 (keratoconus, KC) 是以角膜中央或旁中央扩张变薄并向前呈锥形突出为特征的一种眼病,常表现为角膜扩张、视力下降、角膜不规则散光、进行性近视等。如不及时治疗,可能导致高度不规则散光,晚期视力下降明显,甚至致盲^[26-27]。圆锥角膜早期临床体征不明显,完成期往往具有典型的临床体征,如 Fleischer 环、Vogt 线、Munson 征、角膜中央或偏颞下部呈明显锥状前突、角膜中央明显变薄等。根据我国圆锥角膜的发病特点其可分为潜伏期、初发期、完成期、瘢痕期^[28]。

1.3.2 OSAHS 与圆锥角膜的关系 1999 年,Mojon 等首先报道了在 44 例 OSAHS 患者中发现 1 例双侧圆锥角膜的病例,并对二者之间的关系进行了猜想,认为 OSAHS 是圆锥角膜的危险因素^[29]。荟萃分析显示,圆锥角膜患者患有 OSAHS 的概率约为对照组 (未患有圆锥角膜的 OSAHS 患者) 的 1.8 倍^[30]。Pedrotti 等^[31] 研究发现,圆锥角膜患者 OSAHS 的患病率是普通人群的 10~20 倍。Naderan 等^[29] 发现,圆锥角膜患者患有 OSAHS 的风险更高,且圆锥角膜严重程度与 OSAHS 严重程度相关。Koseoglu 等^[32] 研究表明,OSAHS 患者的中央角膜厚度 (CCT) 显著降低,且 CCT 随着 OSAHS 严重程度的增加而降低。Bojarun 等^[33] 也得出了类似的结论,且该研究发现,OSAHS 导致的缺氧与内皮细胞密度 (ECD) 和 CCT 也显著相关,随着 AHI 值和低氧血症严重程度的增加,ECD 和 CCT 降低。

因此,临床诊疗过程中应重视圆锥角膜与 OSAHS 之间的联系,以便更好地诊治。

1.3.3 病因及发病机制 由于圆锥角膜患者一般不会有眼红、角膜水肿等炎症表现,因此以往认为圆锥角膜与炎症无关。但最新研究显示,由于眼睛摩擦、隐形眼镜磨损、紫外线照射等外界因素均可以使炎症因子引起角膜微环境免疫性变化,进而间接引起圆锥角膜。此外,圆锥角膜还与患者泪液中促炎因子过度表达有关,并且增加了遗传和环境因素风险^[34]。目前关于 OSAHS 患者圆锥角膜的可能致病机制有以下几种:(1)物理学原因:已有研究发现,肥胖与睡眠的偏侧性与圆锥角膜的关系十分密切,因此,医生应重视患者的 BMI 及睡眠习惯^[35],另有一些机械性因素,如睡觉时频繁揉眼、FES 导致角膜损伤等,都可能导致圆锥角膜的发生^[8,36];(2)氧化应激:通过对圆锥角膜患者的血清进行检测发现,患者体内氧化状态及氧化损伤指数增加,而 OSAHS 患者在慢性缺血后再灌注和间歇性全身缺氧的过程中,角膜发生退行性改变,再加上全身缺氧会增加 MMP-9 和瘦素水平,瘦素水平升高会上调角膜中 MMP-9 的表达和酶活性,因此加速了机体的氧化应激,从而加重圆锥角膜的程度^[37-38];(3)研究发现,睡眠期间快速动眼睡眠(REM)可以辅助角膜氧合^[39],而 OSAHS 患者的 REM 密度降低,可能导致角膜氧合功能降低,从而造成角膜缺氧、增厚。

2 治疗

2.1 持续气道内正压通气疗法 持续气道内正压通气疗法(continuous positive airway pressure, CPAP)是一种非侵入性的治疗方法,通过将持续的正压气流送入气道使气道充分开放,可以改善睡眠时的氧合,是中重度 OSAHS 的一线治疗方法^[40-41]。研究证明,CPAP 可明显改善中重度 OSAHS 患者生活质量^[42]。McNab^[12]对 1 例 OSAHS 合并 FES 患者行 CPAP 治疗后,OSAHS 症状明显好转,且眼部不适症状也大为缓解。Vieira 等^[43]也得出了类似的结论。然而,Behbehani 等^[44]研究发现,CPAP 并未延缓 OSAHS 患者非动脉炎性前部缺血性视神经病变的进展,且多项研究表明,CPAP 治疗还可能导致眼部一些并发症,如干眼、眼压升高、细菌性结膜炎等^[45-46]。因此,在进行 CPAP 治疗之前,应充分告知患者可能存在的风险,且对于角膜损伤的高风险患者应谨慎采用 CPAP 治疗。

2.2 眼部疾病治疗

2.2.1 FES 的治疗 一般来说,FES 的治疗方法有以下几种:(1)积极治疗原发病,对于 OSAHS 合并 FES 的患者应以治疗 OSAHS 为主,如进行 CPAP 治疗;(2)采取保护性治疗,如通过戴眼罩、涂眼膏、人工泪液点眼等手段,减少角膜暴露及进一步受损,且患者还应注意睡眠姿势、控制自身质量等^[47];(3)如上述治疗方法均无效则采取手术治疗,基本的手术方式为将外侧眼睑进行楔形切除,术后症状即可明显改善^[48]。

2.2.2 干眼的治疗 干眼的治疗目标是缓解症状,保护视功能及尽可能祛除病因^[49]。其治疗通常分为以下几种:(1)药物治疗,目的是润滑眼表、促进修复、抗炎等,常用的药物有人工泪液、表皮生长因子、眼用血清制剂、非甾体类抗炎药、糖皮质激素、免疫抑制剂等;(2)非药物治疗,如睑缘清洁、热敷熏蒸、泪道栓塞或泪点封闭、强脉冲光治疗等;(3)病因治疗,如对于 OSAHS 合并干眼的患者,在进行 CPAP 治疗的过程中应避免加重干眼^[50-52]。

2.2.3 圆锥角膜的治疗 圆锥角膜早期一般通过配戴框架眼镜或角膜接触镜进行矫正,晚期只能通过手术才能恢复视力,必要时行角膜移植术改善视力。角膜胶原交联术为目前唯一可以有效阻止圆锥角膜进展的方法^[53-54]。

3 总结与展望

综上所述,OSAHS 对眼表的影响是多方面的,且随着 OSAHS 严重程度的加重,眼表疾病往往也随之加重,最终出现不可逆的视力下降甚至失明。尽管可以通过对症治疗、药物治疗以及手术治疗等方式缓解眼表不适,但由于个体差异以及所患眼表疾病的不同,眼表症状改善的程度也不同。因此,在临床诊疗过程中,内科医生应加强与眼科医生的沟通与合作,在治疗 OSAHS 的同时关注眼健康,做到早发现、早诊断、早治疗,减少 OSAHS 带来的并发症,提高患者的生命质量。

参考文献

- 1 Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med* 2019; 7(8): 687-698
- 2 中国医师协会睡眠医学专业委员会. 成人阻塞性睡眠呼吸暂停多学科诊疗指南. *中华医学杂志* 2018; 98(24): 1902-1914
- 3 谢立信. 重视我国眼表疾病的防治研究. *中华眼科杂志* 2002; 1: 6-8
- 4 刘祖国, 陈家祺. 提高我国常见眼表疾病的诊断与治疗水平. *中华眼科杂志* 2004; 3: 4-5
- 5 Ting RJE, Singh N, Ling M, et al. Assessment of obstructive sleep apnoea and sleeping laterality by evaluating upper eyelid distraction: a prospective, comparative polysomnographic study. *Cureus* 2020; 12(8): e9566
- 6 张可人, 雷春燕, 张美霞. 眼睑松弛综合征伴阻塞性睡眠呼吸暂停 1 例. *山东大学耳鼻喉眼学报* 2022; 2022: 1-5
- 7 Idowu OO, Ashraf DC, Vagefi MR, et al. Floppy eyelid syndrome: ocular and systemic associations. *Curr Opin Ophthalmol* 2019; 30(6): 513-524
- 8 Löw U, Schießl G, Spira-Eppig C, et al. Floppy eyelid syndrome: A frequently underdiagnosed entity of interdisciplinary importance. *Ophthalmologie* 2019; 116(11): 1091-1102
- 9 Pedrotti E, Demasi CL, Bruni E, et al. Prevalence and risk factors of eye diseases in adult patients with obstructive sleep apnoea: results from the SLE.E.P.Y cohort study. *BMJ Open* 2017; 7(10): e016142
- 10 Woog JJ. Obstructive sleep apnea and the floppy eyelid syndrome. *Am J Ophthalmol* 1990; 110(3): 314-315
- 11 Wang P, Yu DJ, Feng G, et al. Is floppy eyelid syndrome more prevalent in obstructive sleep apnea syndrome patients? *J Ophthalmol* 2016; 2016: 6980281
- 12 McNab AA. Reversal of floppy eyelid syndrome with treatment of obstructive sleep apnoea. *Clin Exp Ophthalmol* 2000; 28(2): 125-126
- 13 McNab AA. The eye and sleep. *Clin Exp Ophthalmol* 2005; 33(2): 117-125
- 14 Huon LK, Liu SY, CamachoM, et al. The association between ophthalmologic diseases and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Schlaf Atmung* 2016; 20(4): 1145-1154
- 15 杨娇娇, 高晓玲. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与眼部疾病. *中华老年多器官疾病杂志* 2018; 17(10): 789-792
- 16 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
- 17 邵毅, 石文卿. 2018 美国眼科学会干眼指南解读. *眼科新进展* 2019; 39(12): 1101-1104, 1110
- 18 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

19 Karaca EE, Akçam HT, Uzun F, et al. Evaluation of ocular surface health in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Turk J Ophthalmol* 2016; 46(3): 104-108

20 Karaca I, Yagci A, Palamar M, et al. Ocular surface assessment and morphological alterations in meibomian glands with meibography in obstructive sleep apnea syndrome. *Ocul Surf* 2019; 17(4): 771-776

21 邵毅. 国际干眼新共识(TFOSDEWS II)解读. 眼科新进展 2018; 38(1): 1-12

22 Clayton JA. Dry eye. *N Engl J Med* 2018; 378(23): 2212-2223

23 邢悦, 张晓梅. 干眼病因的研究进展. 中国现代医学杂志 2021; 31(18): 49-54

24 Kheirandish - Gozal L, Gozal D. Obstructive sleep apnea and inflammation: proof of concept based on two illustrative cytokines. *Int J Mol Sci* 2019; 20(3): E459

25 Acar M, Firat H, Acar U, et al. Ocular surface assessment in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Sleep Breath* 2013; 17(2): 583-588

26 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 中国圆锥角膜诊断和治疗专家共识(2019年). 中华眼科杂志 2019; 12: 891-895

27 Imbornoni LM, McGhee CNJ, Belin MW. Evolution of keratoconus: from diagnosis to therapeutics. *Klin Monbl Augenheilkd* 2018; 235(6): 680-688

28 Mojon DS, Goldblum D, Fleischhauer J, et al. Eyelid, conjunctival, and corneal findings in sleep apnea syndrome. *Ophthalmology* 1999; 106(6): 1182-1185

29 Naderan M, Rezagholizadeh F, Zolfaghari M, et al. Association between the prevalence of obstructive sleep apnoea and the severity of keratoconus. *Br J Ophthalmol* 2015; 99(12): 1675-1679

30 Pellegrini M, Bernabei F, Friehmann A, et al. Obstructive sleep apnea and keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Optom Vis Sci* 2020; 97(1): 9-14

31 Pedrotti E, Demasi CL, Fasolo A, et al. Obstructive sleep apnea assessed by overnight polysomnography in patients with keratoconus. *Cornea* 2018; 37(4): 470-473

32 Koseoglu HI, Kanbay A, Ortak H, et al. Effect of obstructive sleep apnea syndrome on corneal thickness. *Int Ophthalmol* 2016; 36(3): 327-333

33 Bojarun A, Vieversyte Z, Jaruseviciene R, et al. Effect of obstructive sleep apnea on corneal morphological characteristics. *Cornea* 2019; 38(12): 1576-1581

34 苏渲迪, 汪阿美, 张文芳. 炎症因子在圆锥角膜发病机制中的研究进展. 国际眼科杂志 2019; 19(2): 244-247

35 Ezra DG, Beaconsfield M, Sira M, et al. The associations of floppy eyelid syndrome: a case control study. *Ophthalmology* 2010; 117(4): 831-838

36 Rabinowitz YS, Galvis V, Tello A, et al. Genetics vs chronic corneal mechanical trauma in the etiology of keratoconus. *Exp Eye Res* 2021; 202: 108328

37 Toprak I, Kucukatay V, Yildirim C, et al. Increased systemic

oxidative stress in patients with keratoconus. *Eye (Lond)* 2014; 28(3): 285-289

38 王耕桐, 冯喜英, 刘洪千, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征相关血清学的研究进展. 中华肺部疾病杂志(电子版) 2022; 15(1): 112-115

39 Maurice DM. The von sallmann lecture 1996: an ophthalmological explanation of REM sleep. *Exp Eye Res* 1998; 66(2): 139-145

40 Lin PW, Lin HC, Friedman M, et al. Effects of CPAP for patients with OSA on visual sensitivity and retinal thickness. *Sleep Med* 2020; 67: 156-163

41 Miech EJ, Bravata DM, Yaggi HK, et al. Adapting continuous positive airway pressure therapy to where patients live: a comparative case study. *Cureus* 2019; 11(2): e4078

42 Lorenzi-Filho G, Almeida FR, Strollo PJ. Treating OSA: current and emerging therapies beyond CPAP. *Respirol Carlton Vic* 2017; 22(8): 1500-1507

43 Vieira MJ, Silva MJ, Lopes N, et al. Prospective evaluation of floppy eyelid syndrome at baseline and after CPAP therapy. *Curr Eye Res* 2021; 46(1): 31-34

44 Behbehani R, Mathews MK, Sergott RC, et al. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in patients with sleep apnea while being treated with continuous positive airway pressure. *Am J Ophthalmol* 2005; 139(3): 518-521

45 Harrison W, Pence N, Kovachic S. Anterior segment complications secondary to continuous positive airway pressure machine treatment in patients with obstructive sleep apnea. *Optometry* 2007; 78(7): 352-355

46 Kiekens S, Veva De Groot, Coeckelbergh T, et al. Continuous positive airway pressure therapy is associated with an increase in intraocular pressure in obstructive sleep apnea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(3): 934-940

47 Salinas R, Puig M, Fry CL, et al. Floppy eyelid syndrome: a comprehensive review. *Ocular Surf* 2020; 18(1): 31-39

48 张葺, 李旭红, 刘妍. 眼睑松弛综合征手术前后眼表变化的临床研究. 中国实用医药 2019; 14(32): 24-26

49 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: 治疗(2020年). 中华眼科杂志 2020; 12: 907-913

50 Xiao XY, He H, Lin ZR, et al. Therapeutic effects of epidermal growth factor on benzalkonium chloride-induced dry eye in a mouse model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(1): 191-197

51 Cote S, Zhang AC, Ahmadzai V, et al. Intense pulsed light (IPL) therapy for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 3: CD013559

52 刘祖国, 王华. 干眼的泪道栓塞治疗. 中华眼科杂志 2011; 47(5): 478-480

53 Piyacomn Y, Kasetsuwan N, Puangsricharern V, 等. 角膜胶原交联术治疗圆锥角膜的疗效和安全性研究. 国际眼科杂志 2021; 21(7): 1133-1142

54 叶照达, 胡艳红, 陈子扬. 跨上皮快速交联术联合术后配戴RGPCl治疗圆锥角膜的疗效. 国际眼科杂志 2021; 21(7): 1257-1260