

蠕形螨睑缘炎的诊断与治疗研究进展

刘熠赫, 洪晶, 彭荣梅

引用: 刘熠赫, 洪晶, 彭荣梅. 蠕形螨睑缘炎的诊断与治疗研究进展. 国际眼科杂志 2023;23(6):913-917

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No.81800801)

作者单位: (100191) 中国北京市, 北京大学第三医院眼科 眼部神经损伤的重建保护与康复北京市重点实验室

作者简介: 刘熠赫, 女, 硕士, 住院医师, 研究方向: 眼表角膜病。

通讯作者: 彭荣梅, 女, 博士, 副主任医师, 研究方向: 眼表角膜病. pengrongmei0217@aliyun.com

收稿日期: 2022-05-12 修回日期: 2023-05-05

摘要

蠕形螨是一种寄生于人体内的常见寄生虫, 根据寄生的部位不同分为毛囊蠕形螨与皮脂蠕形螨。蠕形螨属于条件致病性微生物, 部分感染者可无临床症状, 但也可引起以睑缘炎为代表的多种常见的眼部疾病, 其典型症状包括眼干涩、异物感、袖套样分泌物附着以及眼表刺激症状等。蠕形螨睑缘炎的诊断需根据临床表现及病原学检测共同确定, 治疗方法包括植物精油在内多种药物及物理治疗。目前, 对于蠕形螨睑缘炎的诊断及治疗方法日渐完善, 但蠕形螨感染与其致病性之间的关系尚未明确。本文对目前蠕形螨的特点、蠕形螨睑缘炎的临床表现、诊断、治疗方法及存在的问题进行了总结, 希望对未来蠕形螨的进一步研究提供参考依据。

关键词: 蠕形螨; 蠕形螨睑缘炎; 诊断; 治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.6.06

Research progress on the diagnosis and treatment of demodex blepharitis

Yi-He Liu, Jing Hong, Rong-Mei Peng

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.81800801)

Department of Ophthalmology, Peking University Third Hospital; Beijing Key Laboratory of Restoration of Damaged Ocular Nerve, Beijing 100191, China

Correspondence to: Rong - Mei Peng. Department of Ophthalmology, Peking University Third Hospital; Beijing Key Laboratory of Restoration of Damaged Ocular Nerve, Beijing 100191, China. pengrongmei0217@aliyun.com

Received: 2022-05-12 Accepted: 2023-05-05

Abstract

• Demodex is one of the most common parasites in the human body. It can be classified into demodex folliculorum and demodex brevis based on the parasitic sites. It is an opportunistic pathogenic microorganism,

and clinical symptoms may not appear in part of infected people, but the parasite can cause multiple common ocular diseases represented by blepharitis. Its typical symptoms include dry eyes, foreign body sensation in eyes, secretion attached to eyelashes, and ocular surface irritation. The diagnosis of demodex blepharitis should be based on the clinical manifestations and the results of etiological tests. The treatment is related to many kinds of drugs including plant essential oil and physical therapy. At present, diagnosing and treating demodex blepharitis is increasingly sophisticated, but the relationship between demodex infection and its pathogenicity remains unclear. This paper summarizes the current characteristics of demodex and the clinical manifestation, diagnosis, treatment, and existing issues of demodex blepharitis, hoping to provide a reference for future studies in demodex.

• KEYWORDS: demodex; demodex blepharitis; diagnosis; treatment

Citation: Liu YH, Hong J, Peng RM. Research progress on the diagnosis and treatment of demodex blepharitis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(6):913-917

0 引言

蠕形螨 (demodex) 是人类最常见的体外寄生虫, 也是多种细菌及真菌病原体的载体, 蠕形螨感染是造成眼表不适症状、睑板腺功能障碍、角结膜炎等多种眼部疾病的重要原因^[1]。在睑缘炎患者中, 有 41.6%~81.25% 患者存在蠕形螨感染^[2], 但在临床诊疗中, 由于与其他眼表炎症症状相似, 常忽视了对蠕形螨的检查及治疗。因此, 当使用抗炎或抗过敏药物久治无效时, 应考虑蠕形螨感染的可能性。近年来, 随着医疗技术的发展, 对于蠕形螨睑缘炎的诊断方法多样化, 治疗方式也逐渐完善。本文总结了现有的蠕形螨睑缘炎的诊断及治疗方法, 并提出了目前仍存在的一些问题, 希望能对未来蠕形螨的研究提供一些新思路。

1 蠕形螨的病原学及流行病学特点

1841 年蠕形螨被首次被发现, 蠕形螨种类繁多, 但只有毛囊蠕形螨 (demodex folliculorum) 和皮脂蠕形螨 (demodex brevis) 寄生于人体^[3]。蠕形螨无色、无毛, 呈纺锤状, 由甲壳质外骨骼、背侧的生殖器官以及无肛门的消化系统组成。蠕形螨前部身体的两侧各有 4 条短腿, 移动速度约 8~16cm/h^[3], 具有避光性, 通常夜间活动。蠕形螨自虫卵发育至成虫再到死亡的整个生命周期约 14~21d, 死亡后虫体破裂并释放体内物质, 可对宿主产生不良影响^[3]。两种蠕形螨的大小和在眼部的寄生环境不同, 其中毛囊蠕形螨长约 0.3~0.4mm, 常多条群居于睫毛毛囊中, 而皮脂蠕形螨虫体相对较小, 长约 0.2~0.3mm, 单独寄生

于眼睑的皮脂腺和睑板腺中^[4]。

蠕形螨无法脱离人体单独生存,目前也尚无体外培养的方法,只能通过从人类毛囊及皮脂腺中提取而获得蠕形螨标本。显微镜下虫体运动的停止是判定蠕形螨死亡的公认标志,但由于其尺寸较小、虫体脆弱及取材过程中蠕形螨体液流失而导致生命迹象不明显等原因,常难以判定其是否死亡^[5]。近期有研究者发现碘化丙啶在不影响蠕形螨整体存活的情况下仅对死螨着色,能够精准地判断单个蠕形螨的死亡节点,并对环境条件进行评估,有助于蠕形螨的培养及进一步研究^[5]。

蠕形螨在人类体表的分布情况与油脂分泌密切相关,多寄生于人体皮脂腺发达的部位,如鼻部、面颊、颈部、外耳道等,进一步可蔓延至眼部,导致蠕形螨睑缘炎^[1],全身免疫缺陷的患者因其免疫微环境的改变更容易受到蠕形螨的侵害^[6]。在眼部,蠕形螨主要感染位置为睑缘,由于睑缘解剖结构特殊,常规面部清洗时往往难以清洗彻底,给蠕形螨的寄生提供了便利条件。蠕形螨主要通过接触传播,卫生条件差及共用卫生洁具等不良生活习惯均易使蠕形螨通过接触传播感染^[7]。

对近 10a 来人类蠕形螨患病率的研究发现,蠕形螨对人体的感染率为 14%~89.3%,与受试者的年龄、职业、地理位置及睑缘健康状态等多种因素有关^[8],但与性别无明显相关^[9]。蠕形螨感染率随年龄增长而逐渐增加,有较强的相关性,尤其在 50~70 岁年龄段的人群中,由于其免疫系统及皮肤屏障功能下降,感染率更高^[10]。蠕形螨感染在儿童中较为少见,但却是儿童眼病的重要致病因素之一^[11-12]。相对于干眼患者及无症状人群,蠕形螨在有临床症状的睑缘炎患者中感染率更高^[13],因此对于睑缘炎患者,应考虑蠕形螨感染的可能性并行相关检查。

2 蠕形螨与眼部感染

蠕形螨与人类共生,是人类正常皮肤菌群的一部分,广泛存在于人群中。在过去的 180a 里,蠕形螨感染与睑缘炎之间的关联日渐清晰,但蠕形螨感染情况与致病性的关系尚无明确结论,对其发病机制的深入研究有重要的临床意义。有研究表明,蠕形螨的分布密度与酒渣鼻、面部斑疹及一些眼部疾病存在统计学关联^[14],在儿童与老年患者中,蠕形螨的数量与睑缘症状的严重程度呈显著的正相关^[11]。在一项关于蠕形螨感染危险因素的研究中发现,睑缘炎患者蠕形螨感染的风险是正常人的 2.5 倍,在酒渣鼻患者中则是普通人的 3 倍^[9]。蠕形螨感染可引起多种常见的眼部疾病,包括睑缘炎^[15]、霰粒肿^[16]、睑板腺功能障碍^[17]、角结膜炎^[18]、复发性翼状胬肉^[19]及眼睑基底细胞癌^[20]等。其典型症状包括眼干涩、异物感、分泌物增多,累及角结膜时可导致眼表刺激症状加重,视力下降。查体时可见睫毛乱生、倒睫、睫毛根部袖套样分泌物、睑缘肥厚充血、睑板腺开口处可见异常睑脂阻塞,炎症扩散至角结膜时可见结膜充血、乳头增生、角膜浅层血管化、边缘浸润及混浊等表现,甚至发生角膜穿孔^[21]。对于蠕形螨感染导致的眼部症状,若未能及时明确病因并相应除螨治疗,往往疗效较差,病情迁延反复,甚至可以致盲。因此在临床上早期诊断、及时治疗对于减轻患者症状,挽救视力至关重要。

3 蠕形螨睑缘炎的诊断

由于健康人群中也可查见蠕形螨存在,蠕形螨睑缘炎

的诊断需结合临床表现与病原学检测结果综合判断,临床诊断对医生的经验有一定要求,光学显微镜和共聚焦显微镜是两种常见的病原学检测方法,也有人提出可通过裂隙灯直接观察。

3.1 临床诊断 若患者存在反复发作的眼痒、异物感、眼干、眼红、眼分泌物增多等表现,或伴有难治性的霰粒肿或翼状胬肉。裂隙灯下可见睫毛乱生、倒睫、睑缘充血肥厚并伴有睫毛根部透明的袖套样分泌物应高度怀疑蠕形螨感染并进行病原学检查,从而进行综合判断。除眼部检查外,还应注意观察患者的面部特征,有研究显示,相对于健康人群,具有酒渣鼻或面部蠕虫感染的患者睑缘蠕形螨的检出率显著升高^[22]。

3.2 病原学诊断

3.2.1 光学显微镜 光学显微镜检查方法为使用镊子在每个眼睑上各取 2 根睫毛,共计 8 根置于载玻片上,盖上盖玻片在光学显微镜下观察,并根据蠕形螨的典型形态和活动进行计数。在检查过程中应尽量选取根部带有袖套样分泌物的睫毛,并通过旋转睫毛根部,缓慢拔出的方法提高蠕形螨的检出率^[11],香柏油、100%乙醇、0.25%荧光素等多种浸泡溶液可使其形态更加清晰,以实现更加精准的计数^[23]。

光学显微镜检查法方便、快捷,成本较低,适用于基层医院;但该方法仅能对毛囊内的蠕形螨计数且有一定可能蠕形螨在拔出过程中残留于毛囊内而导致假阴性结果;检查者的熟练程度也对结果有较大的影响,存在一定的主观性和盲目性。此外,蠕形螨睑缘炎后期睫毛稀疏、甚至秃睫时无法用该方法检查蠕形螨是否存在。

3.2.2 活体共聚焦显微镜 活体共聚焦纤维镜(*in vivo* confocal microscopy, IVCM)是一种无创的检查设备,可用于评估角膜、睫毛及睑板腺等多个组织结构,是一种较好的眼表疾病的辅助诊断工具。使用 IVCM 扫描睑缘部位可在活体状态下观察到多个睫毛毛囊、睑板腺中的蠕形螨^[24],并可对睑板腺腺体萎缩程度及腺泡情况进行综合评估^[25]。IVCM 无创伤,痛苦程度低,可频繁、动态地观察蠕形螨的数量变化,与传统的光学显微镜下观察相比,适用范围更广,可用于睫毛稀疏或缺失患者,蠕形螨的检出率更高^[24, 26]。但 IVCM 仪器相对昂贵,对操作人员技术要求高,检查时间较长,对患者的配合度要求更高,使其推广具有一定的局限性。

3.2.3 裂隙灯 在临床工作中,尤其是在基层医院,眼科医生时常不具备使用光学显微镜或 IVCM 观察的条件,有专家提出可使用裂隙灯作为替代的观察方法。其中一种方法是转动睫毛根部数次,称为“Mastrota 旋转”,直至蠕形螨的尾部出现于毛囊开口处(其头部仍在毛囊深处),以便于观察。这种方法避免了拔睫毛所带来的创伤,并且在无典型袖套样分泌物的睫毛根部也可查见蠕形螨^[27]。或对睫毛根部施加一定的“横向张力”从而可以观察到蠕形螨的尾部出现于毛囊开口处。这两种方法都可以在 25~40 倍放大的裂隙灯下观察,但需要一定的经验来区分蠕形螨尾部与鳞屑^[28]。更有研究表明,同一根睫毛转动后在裂隙灯下观察计数较拔出后在光学显微镜下计数,蠕形螨的检出率更高^[29]。也有研究者尝试将睫毛拔出后置于载玻片上并直接使用 90D 前置镜在裂隙灯下观察,但其计数较光学显微镜低^[30]。在一些严重感染、睑缘毛囊过度拥

挤的患者中,甚至有可能在睑缘和睫毛上直接观察到有蠕虫栖息,但由于蠕虫的避光性使这种情况较为少见^[31]。

有研究者提出,若蠕形螨计数困难可通过眼部症状及有特征意义的体征综合评分来确定是否需要进行治疗^[32],也有人提出可计算蠕形螨在每根睫毛的感染率,并对感染率较高者进行治疗^[33]。目前,对于蠕形螨感染情况的判断大多依赖于对其虫体的识别及计数,并结合治疗反应进行推论。未来,可能会开发出更准确、侵入性更小的诊断方法,如在分子层面对蠕形螨的抗原浓度进行检测,并可通过宿主细胞因子的水平来确定与其症状的相关性。

4 蠕形螨睑缘炎的治疗

蠕形螨作为一种与人类共生的寄生虫,在人群中可表现为无症状感染,其致病性可能与蠕形螨过度增殖,破坏眼表平衡有关。因此,大多数专家学者建议将蠕形螨睑缘炎的治疗重点由根除蠕形螨改为降低其数量并重新恢复眼表平衡^[34]。目前对于蠕形螨的治疗包括局部与全身等多种方法。

4.1 局部药物治疗

4.1.1 植物精油 研究发现包括茶树油(tea tree oil, TTO)、茴香油及葎萝油在内的多种植物精油都具有减少蠕形螨数量的作用^[35-36],其中茶树油是公认最有效的治疗药物,也是目前最常用的治疗药物。在2020年,一项包含了500多例患者的荟萃分析结果显示,局部使用TTO对于减少眼睑蠕形螨数量、减轻眼部刺激症状以及缓解干眼有较好的临床效果^[37]。TTO中含有约15种有效的除螨成分,其中松油烯-4-醇(terpinen-4-ol, T4O)是含量最多且最有效的成分,在同等浓度下甚至比TTO的除螨效果更好,在有效减少蠕形螨的存活时间的同时也对眼表的多种细菌有抑制作用^[38]。15%的TTO浓度适中,与10%、20%及25%浓度的TTO相比,其有效性及安全性更佳^[39],浓度高于50%的TTO对皮肤的刺激性较强,多数患者对TTO的耐受性良好,仅少数人出现了过敏反应。Fromstein等^[40]提出,轻症患者应每日1次使用含有TTO成分的沐浴液洗头 and 洗脸,而中重症患者应提高使用TTO产品的浓度及频次,每日2次并持续3wk以上可有较好的除螨效果。为避免复发,患者通常需要使用TTO至少4wk才能达到较好的除螨效果。

4.1.2 芳樟醇 芳樟醇是一种链状萜烯醇化合物,有很强的抗菌作用,可杀灭包括利士曼原虫在内的多种微生物^[41],在一项评估不同成分的眼睑清洁剂体外除螨效果的试验中,发现芳樟醇与未稀释的T4O、TTO的体外除螨效果相当^[42],但目前芳樟醇对于人体的安全性及除螨作用尚未得到明确确认,在治疗蠕形螨睑缘炎中的作用还值得进一步探究^[42]。

4.1.3 氯菊酯 氯菊酯是一种拟除虫菊酯类杀虫剂,通过破坏蠕形螨神经细胞膜极化来达到杀灭蠕虫的效果。Hecht等^[43]研究报告显示,眼睑每日涂抹5%的氯菊酯软膏6mo可有效减少蠕形螨数量并减轻眼部炎症反应,对清除表浅的毛囊蠕形螨效果更佳。氯菊酯软膏作用温和,刺激性较弱,对TTO有较强刺激反应的人群可将氯菊酯作为一种较好的替代品。

4.1.4 麦卢卡蜂蜜 有研究表明,来自新西兰的麦卢卡蜂蜜含有一种非过氧化物成分MGO,具有较强的抗酶活性,

在体外除螨的效果与50%TTO相当^[44]。且因其成分温和,具有良好的耐受性而安全性,可作为眼霜长期使用,但目前尚未完全商业化。

4.1.5 0.25%洛替拉纳滴眼液 洛替拉纳属异噻唑啉类,既往被用于治疗宠物的跳蚤及爬虫感染。近期,有研究首次在人体中评估了0.25%洛替拉纳滴眼液的安全性和有效性:结果显示在使用洛替拉纳治疗28d后,蠕形螨的根除率为66.7%,分布密度显著降低,治疗效果能维持长达60d,且具有良好的耐受性^[45]。但此药物目前仅处于IIb/III期临床试验中,还需更长时间观察其临床效果及副作用。

4.2 局部物理治疗 《2018年我国蠕形螨睑缘炎诊断和治疗专家共识》已明确将强脉冲光(intense pulsed light, IPL)作为蠕形螨睑缘炎的物理治疗手段^[7],其工作原理为通过氩气发射500~1200nm的非相干脉冲光,被蠕形螨的黑色素外骨骼吸收后可产生高达60℃的光热效应,超过了蠕形螨能耐受的最高温度,从而使其凝固和坏死^[46]。体外实时视频显微镜下进行IPL试验,结果显示在给予5次IPL治疗后,载玻片温度由室温升高至49℃,蠕形螨被完全固定且在24h内死亡^[47]。除此之外,IPL可以减轻患者睑缘的毛细血管扩张、减少炎症因子产生并刺激成纤维细胞分泌胶原;IPL通过升高眼睑局部组织温度促进酯分泌、稳定泪膜,能有效缓解干眼症状^[48]。一项评估IPL治疗效果的研究显示,IPL组患者的泪膜破裂时间(break-up time, BUT)、眼表疾病指数评分(ocular surface disease index, OSDI)、睑酯质量均有明显改善,效果好于使用5%TTO治疗的对照组,但在蠕形螨计数、睑缘情况改善及睑板腺表达等方面无明显差异^[49]。IPL治疗时间短、痛苦性小、疗效持续时间长、作用范围覆盖睑缘及睑板腺深处,并可改善睑板腺功能,可与TTO联合使用优势互补,从不同机制杀灭蠕形螨,取得更好的疗效^[50]。

4.3 全身治疗 目前,除局部治疗外,还可通过口服抗寄生虫药物的方法全身治疗。伊维菌素是一种目前最常用的高脂溶性抗寄生虫药物,与毛囊上皮及皮脂腺相结合后被蠕形螨摄食,通过选择性靶向谷氨酸门控通道使蠕虫周围神经瘫痪而达到杀灭作用^[51]。有研究表明,蠕形螨感染者在接受每日2次6mg伊维菌素持续14d后,眼部蠕形螨计数显著减少,眼表症状改善,且药物耐受性好、无肝毒性^[51]。另外,全身和局部伊维菌素与甲硝唑联合治疗被证明是减少蠕形螨数量最有效的干预措施,可达近100%的根除率^[52-53]。尽管如此,暂无研究分析蠕形螨根除对眼表微环境的影响,在临床治疗中是否需根除蠕形螨,或只需减少其数量至一定范围内也尚无明确结论。并且,考虑到药物潜在的过敏反应与相互作用,建议谨慎全身使用。

4.4 辅助治疗 除上述治疗方案外,每日清洁面部,避免使用油性护肤品并定期去除角质对于减少面部蠕形螨数量有所帮助,而过度使用面霜或保湿霜则可能为蠕形螨提供额外的脂质滋养^[54],且使用含有脂质成分的眼膏是否会延长蠕形螨存活时间还不明确^[55]。但也有研究者表示,使用化妆品可以隔绝毛囊,阻止蠕形螨传播,且此类人群洗脸的次数更多,对于减少蠕形螨的数量有所帮助^[56]。

目前,关于蠕形螨睑缘炎的治疗方式多样化,并有其

各自的特点,但尚未有研究在统一标准下对不同治疗方法的有效性及其不良反应进行比较,在未来的研究中,应对患者眼表症状改善情况、蠕形螨的清除率及不良反应综合考虑,并进一步建立标准化的评价体系。

5 小结

随着医疗技术的发展和人们对蠕形螨认识的日益加深,关于蠕形螨的诊断及治疗方法不断推陈出新,使诊断的精确性和治疗的有效性不断提高,但对于蠕形螨感染与眼部疾病发生的相关性仍不明确,可作为未来进一步的研究方向。

5.1 蠕形螨计数与致病性的关系 由于健康人群的睑缘也可检测出少量蠕形螨但不引起临床症状,目前对于蠕形螨数量与致病性的关系尚未有明确的定论。在许多研究中,眼部蠕形螨数量增多超出一定范围,可引起多种眼表相关疾病。《我国蠕形螨睑缘炎诊断与治疗专家共识》中也将双眼临床症状及体征符合,4个眼睑中的任1个眼睑各时期蠕形螨计数达到3条/3根睫毛作为蠕形螨睑缘炎的诊断标准^[7],但由于不同种族及不同地区的人群存在差异,不能采用统一的诊断标准,也暂无研究统计出能引起临床症状的蠕形螨最低阈值。

蠕形螨感染率与年龄呈较强的正相关,但在不同年龄人群中的临床症状有所区别:35岁以下人群中的眼表刺激症状更明显,还可合并角膜病变及重度睑板腺萎缩等;而45岁以上人群中多以干眼为主要表现^[57]。因此,讨论蠕形螨数量与致病性关系时,有必要将不同年龄段人群分开讨论。

5.2 蠕形螨的种类与致病性的关系 毛囊蠕形螨与皮脂蠕形螨寄生于睑缘的不同位置,各自有其独特的生物特性,致病性也有所区别:毛囊蠕形螨群居于睫毛根部毛囊,分泌物沉积引发炎症反应,与前部睑缘炎的发生密切相关^[40];而皮脂蠕形螨易感于睑板腺,可造成腺体机械性阻塞,与睑板腺功能障碍及霰粒肿发生的关联性更强^[16],且皮脂蠕形螨位置与角结膜更接近,更容易造成角结膜炎。但目前的研究中,大多是通过拔睫毛的方式获取螨虫标本,绝大多数为毛囊蠕形螨,而皮脂蠕形螨位于皮脂腺深处,取材相对较难。为进一步探讨蠕形螨的致病机制,对其分类研究是必要的。

综上所述,蠕形螨作为一种人类常见的寄生虫,其感染与多种眼表疾病密切相关,但易被忽略而导致漏诊误诊,使病程迁延不愈,甚至造成严重的并发症。在临床治疗中,应根据患者临床表现,充分考虑蠕形螨感染的可能性,选择合适的诊断及治疗方法,综合考虑治疗的有效性及其不良反应,以获得最佳疗效。目前,对于蠕形螨感染与其致病性的相关关系尚不明确,未来建立可用的动物模型对于明确其致病机制十分重要,分组研究有助于探讨蠕形螨在不同人群中的致病特点,并在未来提供更有针对性的治疗。

参考文献

- 1 Liu J, Sheha H, Tseng SC. Pathogenic role of demodex mites in blepharitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10(5):505-510
- 2 Kabataş N, Doğan AŞ, Kabataş EU, et al. The effect of demodex infestation on blepharitis and the ocular symptoms. *Eye Contact Lens* 2017;43(1):64-67
- 3 Ruffli T, Mumcuoglu Y. The hair follicle mites demodex folliculorum and demodex brevis: biology and medical importance. *Dermatology* 1981;

- 162(1):1-11
- 4 Lacey N, Kavanagh K, Tseng SCG. Under the lash: demodex mites in human diseases. *Biochem (Lond)* 2009;31(4):2-6
- 5 Clanner-Engelshofen BM, Ruzicka T, Reinholz M. Efficient isolation and observation of the most complex human commensal, demodex spp. *Exp Appl Acarol* 2018;76(1):71-80
- 6 Kulac M, Ciftci IH, Karaca S, et al. Clinical importance of demodex folliculorum in patients receiving phototherapy. *Int J Dermatol* 2008;47(1):72-77
- 7 孙旭光, 梁凌毅. 我国蠕形螨睑缘炎诊断和治疗专家共识(2018年). *中华眼科杂志* 2018;54(7):491-495
- 8 Bitton E, Aumond S. Demodex and eye disease: a review. *Clin Exp Optom* 2021;104(3):285-294
- 9 Sędzikowska A, Osęka M, Skopiński P. The impact of age, sex, blepharitis, rosacea and rheumatoid arthritis on demodex mite infection. *Arch Med Sci* 2018;14(2):353-356
- 10 Zeytun E, Karakurt Y. Prevalence and load of demodex folliculorum and demodex brevis (Acari: Demodicidae) in patients with chronic blepharitis in the Province of Erzincan, Turkey. *J Med Entomol* 2019;56(1):2-9
- 11 Zhong J, Tan YW, Li SQ, et al. The prevalence of demodex folliculorum and demodex brevis in cylindrical dandruff patients. *J Ophthalmol* 2019;2019:8949683
- 12 Liang LY, Safran S, Gao YY, et al. Ocular demodicosis as a potential cause of pediatric blepharoconjunctivitis. *Cornea* 2010; 29 (12): 1386-1391
- 13 Rabensteiner DF, Aminfar H, Boldin I, et al. demodex mite infestation and its associations with tear film and ocular surface parameters in patients with ocular discomfort. *Am J Ophthalmol* 2019; 204:7-12
- 14 Elston DM. Demodex mites: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28(5):502-504
- 15 Bhandari V, Reddy JK. Blepharitis: always remember demodex. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2014;21(4):317-320
- 16 Liang L, Ding X, Tseng SC. High prevalence of demodex brevis infestation in chalazia. *Am J Ophthalmol* 2014;157(2):342-348
- 17 Cheng AM, Hwang J, Dermer H, et al. Prevalence of ocular demodicosis in an older population and its association with symptoms and signs of dry eye. *Cornea* 2021;40(8):995-1001
- 18 Kheirkhah A, Casas V, Li W, et al. Corneal manifestations of ocular demodex infestation. *Am J Ophthalmol* 2007;143(5):743-749
- 19 Huang YK, He H, Sheha H, et al. Ocular demodicosis as a risk factor of pterygium recurrence. *Ophthalmology* 2013;120(7):1341-1347
- 20 Sánchez España JC, Tenorio Abreu A, Álvarez López A, et al. PCR Quantification of D. folliculorum in Periocular Basal Cell Carcinoma. *Ophthalmology* 2016;123(12):2632-2633
- 21 Luo XH, Li J, Chen C, et al. Ocular demodicosis as a potential cause of ocular surface inflammation. *Cornea* 2017;36(Suppl 1):S9-S14
- 22 Sarac G, Cankaya C, Ozcan KN, et al. Increased frequency of demodex blepharitis in rosacea and facial demodicosis patients. *J Cosmet Dermatol* 2020;19(5):1260-1265
- 23 Kheirkhah A, Blanco G, Casas V, et al. Fluorescein dye improves microscopic evaluation and counting of demodex in blepharitis with cylindrical dandruff. *Cornea* 2007;26(6):697-700
- 24 Randon M, Liang H, El Hamdaoui M, et al. In vivo confocal microscopy as a novel and reliable tool for the diagnosis of demodex eyelid infestation. *Br J Ophthalmol* 2015;99(3):336-341
- 25 Cheng SN, Zhang MC, Chen H, et al. The correlation between the microstructure of meibomian glands and ocular demodex infestation. *Medicine* 2019;98(19):e15595
- 26 Jalbert I, Rejab S. Increased numbers of demodex in contact lens

- wearers. *Optom Vis Sci* 2015;92(6):671-678
- 27 Mastrota KM. Method to identify demodex in the eyelash follicle without epilation. *Optom Vis Sci* 2013;90(6):e172-e174
- 28 Muntz A, Purslow C, Wolffsohn JS, et al. Improved demodex diagnosis in the clinical setting using a novel *in situ* technique. *Cont Lens Anterior Eye* 2020;43(4):345-349
- 29 Murphy O, Dwyer VO, Lloyd-McKernan A. The clinical use of eyelash manipulation in the diagnosis of demodex folliculorum blepharitis. *Eye Contact Lens* 2020;46(Suppl 1):S33-S38
- 30 Man PI, Zahavi A, Chemodanova E, et al. Novel In-office technique for visual confirmation of demodex infestation in blepharitic patients. *Cornea* 2020;39(7):858-861
- 31 Hom MM, Mastrota KM, Schachter SE. demodex. *Optom Vis Sci* 2013;90(7):e198-e205
- 32 Alver O, Kivanç SA, Akova Budak B, et al. A clinical scoring system for diagnosis of ocular demodicosis. *Med Sci Monit* 2017;23:5862-5869
- 33 Correa Fontt J, Mena Oliva M, Pérez Campos C, et al. Prevalence of demodex spp. in eyelashes of a university's population in Santiago, Chile. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)* 2020;95(4):159-163
- 34 Nicholls SG, Oakley CL, Tan A, et al. demodex species in human ocular disease; new clinicopathological aspects. *Int Ophthalmol* 2017;37(1):303-312
- 35 Karakurt Y, Zeytun E. Evaluation of the efficacy of tea tree oil on the density of demodex mites (Acari: Demodicidae) and ocular symptoms in patients with demodectic blepharitis. *J Parasitol* 2018;104(5):473-478
- 36 Gao YY, Di Pascuale MA, Li W, et al. *In vitro* and *in vivo* killing of ocular demodex by tea tree oil. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(11):1468-1473
- 37 Lam NSK, Long XX, Li XG, et al. Comparison of the efficacy of tea tree (*Melaleuca alternifolia*) oil with other current pharmacological management in human demodicosis; a Systematic Review. *Parasitology* 2020;147(14):1587-1613
- 38 Tighe S, Gao YY, Tseng SCG. Terpinen-4-ol is the most active ingredient of tea tree oil to kill demodex mites. *Transl Vis Sci Technol* 2013;2(7):2
- 39 艾丽珍, 余兰慧, 赖瑶, 等. 不同浓度茶树精油治疗蠕形螨睑缘炎的有效性及其安全性. *国际眼科杂志* 2022;22(1):104-108
- 40 Fromstein SR, Harthan JS, Patel J, et al. demodex blepharitis; clinical perspectives. *Clin Optom (Auckl)* 2018;10:57-63
- 41 do Socorro S Rosa Mdo S, Mendonça-Filho RR, Bizzo HR, et al. Antileishmanial activity of a linalool-rich essential oil from *Croton cajucara*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(6):1895-1901
- 42 Cheung IMY, Xue AL, Kim A, et al. *In vitro* anti-demodectic effects and terpinen-4-ol content of commercial eyelid cleansers. *Cont Lens Anterior Eye* 2018;41(6):513-517
- 43 Hecht I, Melzer-Golik A, Sadi Szyper N, et al. Permethrin cream for the treatment of demodexblepharitis. *Cornea* 2019;38(12):1513-1518
- 44 Craig JP, Wang MTM, Ganesalingam K, et al. Randomised masked trial of the clinical safety and tolerability of MGO Manuka Honey eye cream for the management of blepharitis. *BMJ Open Ophthalmol* 2017;1(1):e000066
- 45 Gonzalez-Salinas R, Karpecki P, Yeu E, et al. Safety and efficacy of lotilaner ophthalmic solution, 0.25% for the treatment of blepharitis due to demodex infestation: a randomized, controlled, double-masked clinical trial. *Contact Lens Anterior Eye* 2022;45(4):101492
- 46 Prieto VG, Sadick NS, Lloreta J, et al. Effects of intense pulsed light on Sun-damaged human skin, routine, and ultrastructural analysis. *Lasers Surg Med* 2002;30(2):82-85
- 47 Fishman HA, Periman LM, Shah AA. Real-time video microscopy of *in vitro* demodex death by intense pulsed light. *Photobiomodul Photomed Laser Surg* 2020;38(8):472-476
- 48 宋文静, 晏晓明. 强脉冲光治疗睑板腺功能障碍及其相关干眼的研究进展. *中华眼科杂志* 2018;54(2):140-143
- 49 Zhang XZ, Song N, Gong L. Therapeutic effect of intense pulsed light on ocular demodicosis. *Curr Eye Res* 2019;44(3):250-256
- 50 吕学锋, 沈锦霞, 陈雅琼. 优化强脉冲光联合茶树精油眼贴治疗蠕形螨性睑缘炎. *国际眼科杂志* 2021;21(1):178-181
- 51 Filho PAN, Hazarbassanov RM, Grisolia ABD, et al. The efficacy of oral ivermectin for the treatment of chronic blepharitis in patients tested positive for demodex spp. *Br J Ophthalmol* 2011;95(6):893-895
- 52 Salem DA, El-Shazly A, Nabih N, et al. Evaluation of the efficacy of oral ivermectin in comparison with ivermectin-metronidazole combined therapy in the treatment of ocular and skin lesions of demodex folliculorum. *Int J Infect Dis* 2013;17(5):e343-e347
- 53 Ávila MY, Martínez-Pulgarín DF, Rizo Madrid C. Topical ivermectin-metronidazole gel therapy in the treatment of blepharitis caused by demodex spp.: a randomized clinical trial. *Cont Lens Anterior Eye* 2021;44(3):101326
- 54 Sharma YK, Gupta A. Human demodex mite; the versatile mite of dermatological importance. *Indian J Dermatol* 2014;59(3):302
- 55 Kabat AG. *In vitro* demodicidal activity of commercial lid hygiene products. *Clin Ophthalmol* 2019;13:1493-1497
- 56 Ertaş R, Yaman O, Akkuş MR, et al. The rapid effect of pulsed dye laser on demodex density of facial skin. *J Cosmet Laser Ther* 2019;21(3):123-126
- 57 Li J, Luo XH, Liao YL, et al. Age differences in ocular demodicosis; demodex profiles and clinical manifestations. *Ann Transl Med* 2021;9(9):791