

# 干眼患者泪液相关检测指标及技术的研究进展

钱金梅<sup>1,2</sup>, 蔡岩<sup>1,2</sup>

引用:钱金梅,蔡岩. 干眼患者泪液相关检测指标及技术的研究进展. 国际眼科杂志, 2024,24(9):1448-1452.

基金项目:新疆军区总医院“喀喇昆仑”人才基金培养项目(No. 2022QN004)

作者单位:<sup>1</sup>(832002)中国新疆维吾尔自治区石河子市,石河子大学医学院;<sup>2</sup>(830000)中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市,新疆军区总医院全军眼科中心

作者简介:钱金梅,硕士,住院医师,研究方向:眼表疾病、白内障。

通讯作者:蔡岩,博士,主任医师,眼科主任,硕士研究生导师,研究方向:眼表疾病、白内障. wlmqren101@126.com

收稿日期:2023-09-06 修回日期:2024-07-15

## 摘要

泪液质和量的检查是诊断干眼的重要指标。临床常用诊断干眼的检查方法主要包括对泪液量及泪膜稳定性的检测以评估其严重程度,而实验室条件下对泪液成分进行分析标记以诊断临床分型,也指导临床对相关成分进行补充以有针对性地进行治疗。准确评估泪液的产生和成分的变化使临床医生能够有效监测干眼的严重程度并评估治疗措施的有效性。随着近年来光学成像技术及人工智能的发展,临床泪液的相关指标及检查技术方法与其相结合,一些新的检测手段得以应用,可提供更为方便快捷精准的检测,极大提高了临床上干眼的诊断和治疗水平。

关键词:干眼;泪液;人工智能

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.9.18

## Advances in tear-related indicators and techniques for patients with dry eye disease

Qian Jinmei<sup>1,2</sup>, Cai Yan<sup>1,2</sup>

Foundation item: General Hospital of Xinjiang Military Command “HaR-Goolun” Talent Fund Training Program (No.2022QN004)

<sup>1</sup>Shihezi University School of Medicine, Shihezi 832002, Xinjiang Uyghur Autonomous Region, China; <sup>2</sup>Military Ophthalmology Center, General Hospital of Xinjiang Military Command, Urumqi 830000, Xinjiang Uyghur Autonomous Region, China

Correspondence to: Cai Yan. Shihezi University School of Medicine, Shihezi 832002, Xinjiang Uyghur Autonomous Region, China; Military Ophthalmology Center, General Hospital of Xinjiang Military Command, Urumqi 830000, Xinjiang Uyghur Autonomous Region, China. wlmqren101@126.com

Received:2023-09-06 Accepted:2024-07-15

## Abstract

• The examinations of tear quality and volume are

important indicators for the diagnosis of dry eye disease. Tests commonly used in clinical practice to diagnose dry eye disease include testing of tear volume and tear film stability to assess the severity of the condition, and analyzing and labeling of tear components under laboratory conditions to diagnose clinical staging and also to guide clinical supplementation of relevant components to target treatment. Accurate assessment of tear production and compositional changes enables clinicians to effectively monitor the severity of dry eye disease and evaluate the effectiveness of therapeutic measures. With the development of optical imaging technology and artificial intelligence in recent years, the combination of clinical tear indicators and examination techniques has enabled the application of new testing methods that provide more convenient, rapid and accurate testing, greatly improving the diagnosis and treatment of dry eye disease in the clinic.

• KEYWORDS: dry eye disease; tears; artificial intelligence

Citation: Qian JM, Cai Y. Advances in tear-related indicators and techniques for patients with dry eye disease. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024,24(9):1448-1452.

## 0 引言

充足的泪液产生对于维持眼表的稳定和完整性至关重要,泪液质或量异常使泪膜不稳定,导致干眼(dry eye disease, DED)的发生<sup>[1]</sup>,引起眼部干涩、异物感、烧灼感等不适,甚至严重影响视觉质量及身心健康。随着电子终端设备的普及、发展以及现代人生活方式的改变,干眼已然成为眼科最为常见的眼表疾病之一。因此,本文将综述检测干眼患者泪液的相关指标及检查技术方法的最新研究进展,以期对干眼的临床诊断以及针对性地治疗有所帮助。

## 1 泪液量的检测

泪河(tear meniscus, TM)的泪液容积占眼表泪液总量的75%–90%<sup>[2]</sup>,故临床上将泪河高度(tear meniscus height, TMH)作为评价泪液量的敏感指标。

1.1 TMH测量法 传统使用裂隙灯显微镜测量TMH的方法在多数情况下需要联合荧光素染色辅助进行检查,滴注荧光素可能刺激泪液分泌,再加上荧光素溶液本身的体积,易导致读数偏高。随着人工智能(artificial intelligence, AI)的发展, Yang等<sup>[3]</sup>开发了一种基于多阈值分割和连通区域标记算法的新型软件——TMIS,在一定算法下对裂隙灯拍摄的照片进行过滤等图像处理后进行识别和测量,可自动、客观、快速、准确地定量测量裂隙灯拍摄照片中的TMH。研究发现不同医生使用裂隙灯显微镜手动评估的测量值有显著差异,而使用软件测量的

TMH 均值具有更高的准确性,避免了人工误差和观察者间偏差。但由于该项检查利用荧光素溶液的滴入以增加 TMH 的可视性,同样会导致一定误差。

临床常用的非侵入式设备,如利用红外光源拍摄并经自动处理系统进行增强对比的 Keratograph 5M (K5M) 等眼表综合分析仪或利用泪液在下泪河处汇集形成干涉条纹图的 Kowa DR-1 $\alpha$  泪液干涉仪<sup>[4]</sup>,需检查者手动标识测量 TMH,这种半自动的测量方法易受到主观因素的影响。故研究人员开发出基于深度学习(deep learning, DL)的全卷积神经网络(fully convolutional network, FCN)和图像处理的分割算法<sup>[5]</sup>,可实现自动识别 K5M 获取的眼表图像中的泪河并准确测量 TMH,与手动结果( $r=0.898$ )进行比较, TMH 的算法结果与真实值的相关性( $r=0.965$ )更高,减少了手动标识测量的误差。

谱域 OCT(spectral domain OCT, SD-OCT)具有光学分辨率高、扫描速度快的特点,使用前段透镜和图像捕获软件能够快速获得清晰的眼前段图像,联合设备配置的测径器可较为精准地测量 TMH。与 K5M (CoV  $\geq 0.16\%$ , ICC  $\leq 0.83$ )相比, SD-OCT 具有较高的可重复性 (CoV  $\leq 0.13\%$ , ICC  $\geq 0.9$ )<sup>[6]</sup>。后续研究又对比了 SD-OCT 与扫频源 OCT(swept source OCT, SS-OCT), SS-OCT 的高波长使图像分辨率更高和采集速度更快,同样也具有较高的可重复性 (CoV  $\leq 0.12\%$ , ICC  $\geq 0.9$ )<sup>[7]</sup>。但有研究发现 SS-OCT 测量的 TMH 平均值( $0.24 \pm 0.07$  mm)显著高于使用低倍(8 $\times$ )裂隙灯显微镜的结果( $0.20 \pm 0.05$  mm)<sup>[8]</sup>。Stegmann 等<sup>[9]</sup>应用两种不同卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)方法处理基于阈值的分割算法(thresholding-based segmentation algorithm, TBSA)的 OCT 拍摄的健康受试者泪河图像,并使用五倍交叉验证进行训练和评估,准确率、敏感性和特异性分别可高达 99.72%, 96.43% 和 99.86%, 以实现更加快速且准确地获取 TMH 数值。

**1.2 泪液分泌量** Schirmer 试验(Schirmer test, ST)是评估泪液分泌最常用的检查方法。因其操作简单、对设备无要求等优点,在干眼患者(尤其是水液缺乏型)的诊断中常作为首选<sup>[10]</sup>。但由于试纸接触眼表易引起刺激性的泪液分泌,可能掩盖了自身泪液的缺乏,导致 ST 与其他泪液量检测的结果存在差异。

因此,国内外学者从多个方面对 ST 进行了改进,以提高其可靠性。国内学者<sup>[11]</sup>发现后 4 min ST 的结果较为稳定且与荧光素染色泪膜破裂时间(fluorescein break-up time, fBUT)密切相关,对重度、高危干眼的诊断准确率较高,建议使用 ST 后 4 min 的结果作为评估泪液分泌的可靠指标。另外,韩国学者<sup>[12]</sup>在 Schirmer 试纸的基础上做了改进,研发了 K-Schirmer 试纸(尺寸为 41 mm $\times$ 5 mm),将插入下睑结膜囊的试纸部分的宽度减少到 3 mm,以减少在插入试纸时引起的不适感,并且与传统试纸相比,有较高的可靠性及可重复性。

**1.3 快速泪液检测法** Dogru 等<sup>[13]</sup>设计的泪液分泌检测滤纸条——Strip Meniscometry Tube (SMTube),可快速测量泪液量。试纸中间的空心管凹槽结构通过毛细作用来吸收泪液,操作简便,5 s 即可读数,避免了传统滤纸条对眼表的刺激,患者舒适度提高,最大限度地减少了反射性泪液分泌。动物实验<sup>[14]</sup>表明,与 ST 或酚红棉线试验相比,使用 SMTube 诊断干眼敏感性高,特异性好。临床研究<sup>[15]</sup>

也发现, SMTube 测量结果与 TMH 和 ST 相关,而且具有较好的重复性和观察者间的重现性,说明 SMTube 是一种准确可靠地判断泪液量的方法,但为了提高诊断特异性,必须与其他干眼检查相结合。

## 2 泪液成分的检测

角膜前泪膜(precorneal tear film, PCTF)是由蛋白质、脂质、代谢物和电解质构成的复杂混合物,具有不同的结构和功能。每种泪液成分的充足和正常生理功能对保障眼表的健康尤为重要,泪膜成分的异常可能反映眼表健康状况的改变或全身性疾病的存在。

**2.1 脂质** 由睑板腺分泌的脂质与 PCTF 混合,最终形成覆盖 PCTF 的泪膜脂质层(tear film lipid layer, TFLL),通过降低泪膜表面张力、延缓水液层蒸发从而稳定 PCTF。基于泪液干涉测量原理的 LipiView、Tearscope-Plus 等干涉仪以及 K5M、DR-1、IDRA 等眼表分析仪<sup>[16-18]</sup>等,可观察 TFLL 的颜色以评估其厚度,从而对 TFLL 进行定性和定量分析。

Fu 等<sup>[19]</sup>采用一般线性模型利用 TBSA 对 K5M 获取的泪膜干涉条纹颜色分析图像进行分割预处理来评估 TFLL。da Cruz 等<sup>[20-21]</sup>提出了一种基于机器学习(machine learning, ML)的方法,利用纹理分析对泪膜干涉图像进行 TFLL 自动分类,并使用六种 DL 模型验证以辅助诊断干眼。Yabusaki 等<sup>[22]</sup>建立了基于线性支持向量机(support vector machine, SVM)的 ML 模型,分析 Kowa DR-1 $\alpha$ 泪液干涉仪拍摄的干涉条纹图像,可较为准确地诊断水液缺乏型干眼。Bai 等<sup>[23-25]</sup>研发的集成 OCT 和厚度相关条纹(thickness-dependent fringes, TDF)成像技术的新型成像系统、高分辨率 OCT 系统和相关数据处理算法、超高分辨率 OCT 和组合干涉仪,可以同时量化 PCTF 和 TFLL 厚度,更深入地了解泪膜和脂质层的结构和功能。Cohen 等<sup>[26]</sup>开发研制的泪膜成像仪(tear film imager, TFI),可以更直观细致地观察到包括黏液-水层厚度、TFLL 厚度、厚度变化率以及脂质分解时间等数据。

**2.2 生物标志物** 有研究应用蛋白质组学发现在泪液中溶菌酶、乳铁蛋白、催乳素诱导蛋白和脂质运载蛋白-1 含量最高<sup>[27]</sup>。Jung 等<sup>[28]</sup>使用基于模块化分析的网络模型来描述与干眼相关的免疫和炎症反应的泪液蛋白质组,发现干眼患者的泪液中蛋白的最大数量比健康人群多 100 余种,探索了可能影响干眼发病机制的关键过程中涉及的蛋白质,并指出干眼形成主要与异常蛋白质引起的免疫炎症反应有关。此外,研究发现多种细胞因子、趋化因子、生长因子、集落刺激因子、酶、可溶性受体、神经肽、黏蛋白、热休克蛋白等均与干眼患者有关。与健康人相比,干眼患者泪液中促炎的钙粒蛋白 A、钙粒蛋白 B、Nod-1 受体蛋白、核因子- $\kappa$ B 蛋白、热休克蛋白等<sup>[29]</sup>表达增加,白介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-2、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、干扰素- $\gamma$ (Interferon, IFN- $\gamma$ )、辅助 T 细胞 17、基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)等炎症因子增多<sup>[30-32]</sup>,而且结膜染色评分与干眼患者结膜上皮中 IL-6、IFN- $\gamma$ 、IL-17 和 MMP-9 的表达显著相关<sup>[33]</sup>,因此可以利用结膜染色评分判断眼表的炎症状态。另外,脂质运载蛋白-1 降低将导致脂质层不稳定以及泪液蒸发速率增加。抗炎的  $\alpha$ -1-酸性糖蛋白 1 下调及发挥抗菌作用的乳铁蛋白、溶菌酶、富脯氨酸蛋白 4、脂质运载蛋白-1 等浓度下降<sup>[34]</sup>。眼表菌群失衡引起眼表微环境失调<sup>[35]</sup>,

导致干眼的发生。临床上部分干眼患者就诊时表现出干涩、异物感等不适症状但裂隙灯观察没有显著体征,因此需要使用炎症生物标志物分析来帮助眼科医生制定目标方案以指导治疗。

高效液相色谱-质谱(liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS)为泪液蛋白质组学提供了有效的方法。Orbitrap质谱仪是一种离子阱质量分析器,提高了蛋白质鉴定的深度、速度和灵敏度。Du等<sup>[36]</sup>开发并验证了一种通过亲水作用液相色谱柱联合Q-Exactive Orbitrap质谱仪对泪液中15种氨基酸进行快速、灵敏、高效的测定方法,具有高通量和高分析物特异性。Jones等<sup>[37]</sup>使用Orbitrap Fusion Tribrid质谱仪比较了两种蛋白质消化方法和两种解离片段技术对小体积样品进行的蛋白质组学分析,优化了泪液样本蛋白质组学分析的工作流程,以定量分析蛋白质。

姚亚男<sup>[38]</sup>采用Schirmer试纸采集泪液,并施加溶剂与电压直接产生喷雾电离,进一步发展纸喷雾电离质谱(paper spray mass spectrometry, PSMS),构建出Schirmer PSMS分析方法,快速获取人体泪液中代谢物的定性与定量信息,实现人体泪液的安全无创采集与泪液成分的直接质谱分析,具有分析速度快、灵敏度高、准确性好和操作简便的特点。另外还有创新性的泪液体外快速检测一体化系统(point-of-care testing, POCT),通过简便操作的泪液收集装置,应用免疫层析原理,快速检测泪液中标记物的含量<sup>[10]</sup>。这些方法均可快捷、简便地对泪液成分进行检测,使临床医师高效分析泪液标志物,用以诊断临床分型和明确相应的治疗方案。

### 3 泪膜稳定性的检测

干眼的核心特征是泪膜稳定性的丧失,主要表现为泪膜破裂时间(tear break-up time, TBUT)缩短和泪膜形态改变<sup>[10]</sup>。通过对泪膜动态变化和泪膜破裂方式的观察,可以确定导致泪膜破裂的缺乏成分,对干眼的亚型进行分类,实现以泪膜动态变化为导向的诊断<sup>[39]</sup>。

**3.1 TBUT** 目前,临床上检测TBUT常用的方法主要分为两类,即fBUT和非接触式泪膜破裂时间(noninvasive break-up time, NIBUT)检查。

fBUT在临床上被广泛使用,其优点是测试简单、成本低,但是因其为侵入性方法,且荧光素的滴入易影响泪液量、降低泪膜的稳定性,导致检测结果重复性差。研究人员建议通过减少荧光素的滴注量或使用浓度为1.5%的荧光素溶液<sup>[40]</sup>以提高检测的重复性。

非侵入式眼表综合分析仪如K5M、IDRA、Lacrydiag<sup>[41]</sup>等,或手持或与裂隙灯联合使用的设备,如基于干涉测量原理的Tearscope-Plus、Polaris、EasyTear Viewplus等<sup>[42]</sup>可自动获取眼前节图像并测量分析NIBUT,优于传统方法,重复性较高。

Kikukawa等<sup>[43]</sup>开发出利用FCN对非侵入性装置Kowa DR-1 $\alpha$ 拍摄的彩色泪膜干涉图像进行了泪膜破裂检测的方法,构建出干眼的泪膜破裂模型,可用于无创性、客观的TBUT测量。Shimizu等<sup>[44]</sup>开发的智能眼相机(smart eye camera, SEC)联合裂隙灯对眼前段进行视频记录,并基于DL的AI算法评估TBUT,诊断干眼的敏感性为77.8%,特异性85.7%。

**3.2 泪液渗透压** 泪液渗透压是衡量泪液浓度的指标,高泪液渗透压将直接或间接引起泪膜不稳定。国内外临床

研究<sup>[45]</sup>表明,泪液渗透压与干眼严重程度呈正相关,是诊断和治疗干眼的重要参数。

泪液渗透压检测方式多种多样,临床上最常用的是基于电阻抗法的I-Pen和TearLab渗透压测量仪,操作简便,可以即时获得结果,并且避免了刺激性的泪液分泌<sup>[46]</sup>。但有研究发现连续3次(间隔5 min)测量泪液渗透压后,健康对照组变异值(极值的差值)可以达到 $7.5 \pm 3.6$  mOsm/L,干眼患者的变异值可达 $16.7 \pm 11.9$  mOsm/L,表明两种设备检测的重复性均较差<sup>[47]</sup>,使用TearLab测量的健康对照组与干眼患者泪液渗透压水平差异不显著<sup>[48]</sup>。

Cartes等<sup>[47]</sup>利用机器学习技术根据渗透压值对受试者进行初步分类时显示出良好的准确性(约为85%),表明渗透压值之间的变异可以很好地辨别干眼,但干眼患者的平均渗透压和变异性明显较高,还需要进一步的测量来确定分类准确性的最终值。

**3.3 泪膜光学质量** 泪膜是维持视觉质量(quality of vision, QoV)的重要屈光介质,部分干眼患者经常会出现视物模糊、视觉波动以及眩光等症状,瞬目后稍缓解,这些均与泪膜不稳定造成的像差与散射增加有关<sup>[49]</sup>。故角膜地形图系统和波前像差仪广泛应用于临床,以客观评估泪膜的光学质量。

角膜地形图仪可以分析角膜中央表面规则性指数(surface regularity indices, SRI)、表面不规则指数(surface asymmetry indices, SAI)和角膜预测视力(potential visual acuity, PVA)的时间变化。干眼患者SRI、SAI值较健康人显著升高,PVA值则显著下降<sup>[50]</sup>。采用波前传感器对高阶像差(higher-order aberrations, HOAs)进行量化是十分有效、客观的检测视觉质量的方法之一,但其以检测像差为主,当散射存在时其检测结果往往高于实际视觉质量的检测量,此外并不能针对干眼患者进行动态监测,因此无法提供可靠的结果。Kaido等<sup>[51]</sup>开发的功能性视力(functional visual acuity, FVA)测量系统,模拟日常生活中因固视而瞬目减少时的视力,评估干眼患者的视觉质量的变化与波前像差测量一样可靠。

基于双通道原理的视觉质量分析系统(optical quality analysis system II, OQAS II)是一种泪膜动态测量技术,可将散射及HOAs对成像质量的影响进行综合分析,准确地获取调制传递函数(modulation transfer function, MTF)及客观散射指数(objective scatter index, OSI),从而为从视觉质量角度客观评估包括泪膜在内的屈光系统及治疗效果提供了新的途径。有研究者利用OQASII测定泪膜客观散射指数(tear film objective scatter index, TF-OSI)<sup>[52]</sup>,动态评估单纯泪膜的散射程度,诊断干眼特异性可达81.1%、敏感性81.0%。Pan等<sup>[53]</sup>通过将连续FVA测量纳入OQAS II,能够量化眼内散射和眼像差对视力的影响,同时评估被诊断为干眼的受试者在同一泪膜破裂周期中的主观视力下降和客观光学质量恶化。

I.profiler Plus<sup>[54]</sup>是集波前像差分析仪、角膜曲率计、角膜地形图和自动验光仪四种功能于一体的设备,具有测量快速、操作简单的优势。可准确地对轻度干眼患者屈光度、角膜曲率以及角膜波前像差进行全面分析,均有良好的重复性。

## 4 总结

现阶段,以泪膜为导向的诊断主要是基于一些主观和

客观的临床指标,包括对主观症状的评估、泪膜的动态变化、对泪液无创或有创的评估、眼表的荧光素染色等。眼表综合分析仪是一种能够实现非接触式的检测眼表状态的仪器,K5M、IDRA、Lacrydiag等<sup>[41,55]</sup>可非侵入性、无创、快速测量泪液相关的多种参数,能够根据临床症状及体征对干眼进行客观准确地诊断。在医疗保健系统正在进行的范式转变的背景下,AI技术已逐渐被应用于干眼的早期诊断与治疗中,还开发了一些基于智能手机拍照和图像分析的应用程序,如DryEyeRhythm<sup>[56]</sup>、“Dry eye or not?”<sup>[57]</sup>、DEAO1<sup>[58]</sup>等,可以收集各种主观或客观检查干眼症状及泪膜参数,作为无创、非接触和远程筛查的设备,进一步提高了泪液相关生理和生化指标的测量精度。

#### 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,2020,56(6):418-422.

[2] Holly FJ. Physical chemistry of the normal and disordered tear film. *Trans Ophthalmol Soc U K* (1962), 1985,104 (Pt 4):374-380.

[3] Yang JR, Zhu XY, Liu YS, et al. TMIS: a new image-based software application for the measurement of tear meniscus height. *Acta Ophthalmol*, 2019,97(7):e973-e980.

[4] Arita R, Yabusaki K, Hirono T, et al. Automated measurement of tear Meniscus height with the kowa DR-1 $\alpha$  tear interferometer in both healthy subjects and dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019,60(6):2092-2101.

[5] Deng XY, Tian L, Liu ZY, et al. A deep learning approach for the quantification of lower tear meniscus height. *Biomedical Signal Processing and Control*, 2021,68:102655.

[6] Arriola-Villalobos P, Fernández-Vigo JI, Díaz-Valle D, et al. Assessment of lower tear meniscus measurements obtained with Keratograph and agreement with Fourier-domain optical-coherence tomography. *Br J Ophthalmol*, 2015,99(8):1120-1125.

[7] Arriola-Villalobos P, Fernández-Vigo JI, Díaz-Valle D, et al. Lower tear Meniscus measurements using a new anterior segment swept-source optical coherence tomography and agreement with Fourier-domain optical coherence tomography. *Cornea*, 2017,36(2):183-188.

[8] Niedermolte B, Trunk L, Wolffsohn JS, et al. Evaluation of tear meniscus height using different clinical methods. *Clin Exp Optom*, 2021,104(5):583-588.

[9] Stegmann H, Werkmeister RM, Pfister M, et al. Deep learning segmentation for optical coherence tomography measurements of the lower tear meniscus. *Biomed Opt Express*, 2020,11(3):1539-1554.

[10] 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.

[11] Wang X, Fan XJ, Wu YY, et al. Rear 4-Min Schirmer test, a modified indicator of Schirmer test in diagnosing dry eye. *Sci Rep*, 2022,12(1):6272.

[12] Park JE, Kim YH, Jeong MJ, et al. Development of K-schirmer strip and evaluation of clinical availability. *Korean J Vis Sci*, 2018,20(1):37-47.

[13] Dogru M, Ishida K, Matsumoto Y, et al. Strip meniscometry: a new and simple method of tear meniscus evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006,47(5):1895-1901.

[14] Nascimento FF, Passareli JVGC, Zulim LFDC, et al. Comparison of strip meniscometry and Schirmer tear test results and tear film breakup time between healthy dogs and dogs with dry eye disease. *Arq Bras Oftalmol*, 2023,86(4):314-321.

[15] Schulze K, Großjohann R, Paul S, et al. Schirmer's test and strip meniscometry: Comparative consideration in the diagnostics of dry eye. *Ophthalmology*, 2021,118(6):561-568.

[16] Zhou WY, Yu HZ, Feng Y. Decrease in tear film lipid layer thickness in patients with keratoconus. *J Clin Med*, 2022,11(18):5252.

[17] García-Marqués JV, Talens-Estarellles C, García-Lázaro S, et al. Validation of a new objective method to assess lipid layer thickness without the need of an interferometer. *Albrecht Von Graefes Arch Fur Klin Und Exp Ophthalmol*, 2022,260(2):655-676.

[18] 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.

[19] Fu PI, Fang PC, Ho RW, et al. Determination of tear lipid film thickness based on a reflected placido disk tear film analyzer. *Diagnostics*, 2020,10(6):353.

[20] da Cruz LB, Souza JC, de Paiva AC, et al. Tear film classification in interferometry eye images using phylogenetic diversity indexes and Ripley's K function. *IEEE J Biomed Health Inform*, 2020,24(12):3491-3498.

[21] da Cruz LB, Souza JC, de Sousa JA, et al. Interferometer eye image classification for dry eye categorization using phylogenetic diversity indexes for texture analysis. *Comput Methods Programs Biomed*, 2020,188:105269.

[22] Yabusaki K, Arita R, Yamauchi T. Automated classification of dry eye type analyzing interference fringe color images of tear film using machine learning techniques. *Model Artif Intell Ophthalmol*, 2019,2(3):28-35.

[23] Bai YQ, Ngo W, Gu BY, et al. An imaging system integrating optical coherence tomography and interferometry for in vivo measurement of the thickness and dynamics of the tear film. *Biomed Eng Online*, 2018,17(1):164.

[24] Bai YQ, Ngo W, Nichols JJ. Characterization of the thickness of the tear film lipid layer using high resolution microscopy. *Ocul Surf*, 2019,17(2):356-359.

[25] Bai YQ, Ngo W, Khanal S, et al. Human precorneal tear film and lipid layer dynamics in meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf*, 2021,21:250-256.

[26] Cohen Y, Epshtein S, Harris A, et al. Tear film imager for dynamic mapping of the human tear film. *Appl Opt*, 2019,58(29):7987-7995.

[27] Perumal N, Funke S, Pfeiffer N, et al. Proteomics analysis of human tears from aqueous-deficient and evaporative dry eye patients. *Sci Rep*, 2016,6:29629.

[28] Jung JH, Ji YW, Hwang HS, et al. Proteomic analysis of human lacrimal and tear fluid in dry eye disease. *Sci Rep*, 2017,7(1):13363.

[29] 王晓伟,李正日,金花,等.干眼患者泪液中Nod样受体1表达水平及其与临床指标的相关性.眼科新进展,2022,42(10):820-823.

[30] 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.

[31] Fan NW, Dohlman TH, Foulsham W, et al. The role of Th17 immunity in chronic ocular surface disorders. *Ocul Surf*, 2021,19:157-168.

[32] Kang MJ, Kim HS, Kim MS, et al. The correlation between matrix metalloproteinase-9 point-of-care immunoassay, tear film osmolarity, and ocular surface parameters. *J Ophthalmol*, 2022,2022:6132016.

[33] Yang S, Lee HJ, Kim DY, et al. The use of conjunctival staining to measure ocular surface inflammation in patients with dry eye. *Cornea*, 2019,38(6):698-705.

[34] Ponzini E, Santambrogio C, de Palma A, et al. Mass spectrometry-based tear proteomics for noninvasive biomarker discovery. *Mass*

Spectrom Rev, 2022,41(5):842-860.

[35] 孙晓雯, 黄悦, 张晓敏. 眼表微生物群及其与眼表疾病的关系. 中华实验眼科杂志, 2023,41(10):1038-1042.

[36] Du CX, Huang Z. Analysis of amino acids in human tears by hydrophilic interaction liquid chromatography and quadrupole orbitrap mass spectrometry. RSC Adv, 2019,9(63):36539-36545.

[37] Jones G, Lee TJ, Glass J, et al. Comparison of different mass spectrometry workflows for the proteomic analysis of tear fluid. Int J Mol Sci, 2022,23(4):2307.

[38] 姚亚男. Schirmer 纸喷雾质谱法用于人体泪液成分的快速分析. 暨南大学, 2021.

[39] 刘康成, 师艺丹, 邵毅. 基于泪膜破裂方式的干眼诊断新思路. 眼科学报, 2021,36(3):227-232.

[40] 艾丽珍, 罗红豆, 余兰慧, 等. 不同浓度荧光素钠液对检测泪膜破裂时间的稳定性比较. 国际眼科杂志, 2022, 22(10):1702-1706.

[41] Singh S, Srivastav S, Modiwala Z, et al. Repeatability, reproducibility and agreement between three different diagnostic imaging platforms for tear film evaluation of normal and dry eye disease. Eye, 2023,37(10):2042-2047.

[42] Bandlitz S, Peter B, Pflugl T, et al. Agreement and repeatability of four different devices to measure non-invasive tear breakup time (NIBUT). Cont Lens Anterior Eye, 2020,43(5):507-511.

[43] Kikukawa Y, Tanaka S, Kosugi T, et al. Non-invasive and objective tear film breakup detection on interference color images using convolutional neural networks. PLoS One, 2023,18(3):e0282973.

[44] Shimizu E, Ishikawa T, Tanji M, et al. Artificial intelligence to estimate the tear film breakup time and diagnose dry eye disease. Sci Rep, 2023,13(1):5822.

[45] Jiang L, Sun SS, Chen J, et al. Random forest algorithm-based ultrasonic image in the diagnosis of patients with dry eye syndrome and its relationship with tear osmotic pressure. Comput Math Methods Med, 2022,2022:9437468.

[46] 程验, 刘焱焱, 魏苗, 等. 泪液渗透压在干眼发病机制中的作用及诊疗进展. 国际眼科杂志, 2023,23(1):84-89.

[47] Cartes C, López D, Salinas D, et al. Dry eye is matched by increased intrasubject variability in tear osmolarity as confirmed by machine learning approach. Arch Soc Esp Oftalmol, 2019, 94(7):337-342.

[48] Tashbayev B, Utheim TP, Utheim ØA, et al. Utility of tear osmolarity measurement in diagnosis of dry eye disease. Sci Rep, 2020, 10:5542.

[49] 孙龙格, 马忠旭, 马林, 等. 基于 OQAS-II 视觉质量参数对轻度干眼泪膜稳定性动态变化的评估. 中华实验眼科杂志, 2017,35(4):344-348.

[50] 周黎纹, 谢玉秀, 袁非. 角膜地形图对干眼症患者泪膜稳定性的评价分析. 中国临床医学, 2019,26(1):69-71.

[51] Kaido M. Functional Visual Acuity. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018,59(14):DES29-DES35.

[52] 苏远东, 梁庆丰, 王宁利, 等. 泪膜客观散射指数对干眼诊断价值的研究. 中华眼科杂志, 2017,53(9):668-674.

[53] Pan AP, Ma YJ, Hu RL, et al. Simultaneous real-time analysis of tear film optical quality dynamics and functional visual acuity in dry eye disease. Eye Vis, 2023,10(1):16.

[54] 李佳馨. I.profiler Plus 测量轻度干眼患者生物学参数的临床研究. 中国医科大学, 2023.

[55] Ozulken K, Aksoy Aydemir G, Tekin K, et al. Correlation of non-invasive tear break-up time with tear osmolarity and other invasive tear function tests. Semin Ophthalmol, 2020,35(1):78-85.

[56] Okumura Y, Inomata T, Midorikawa - Inomata A, et al. DryEyeRhythm: a reliable and valid smartphone application for the diagnosis assistance of dry eye. Ocul Surf, 2022,25:19-25.

[57] Kasetsuwan N, Suwan-Apichon O, Lekhanont K, et al. Assessing the risk factors for diagnosed symptomatic dry eye using a smartphone app: cross-sectional study. JMIR Mhealth Uhealth, 2022, 10(6):e31011.

[58] Nagino K, Okumura Y, Yamaguchi M, et al. Diagnostic ability of a smartphone app for dry eye disease: protocol for a multicenter, open-label, prospective, and cross-sectional study. JMIR Res Protoc, 2023, 12:e45218.