

系统性疾病患者角膜神经丛和朗格汉斯细胞的共聚焦显微镜观察

汪美奂,施昀青,王林农

引用:汪美奂,施昀青,王林农. 系统性疾病患者角膜神经丛和朗格汉斯细胞的共聚焦显微镜观察. 国际眼科杂志 2019; 19(7):1138-1141

作者单位:(210006)中国江苏省南京市,南京医科大学附属南京第一医院眼科

作者简介:汪美奂,女,在读硕士研究生,研究方向:角膜病。

通讯作者:王林农,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:白内障、青光眼、角膜病、屈光不正.linnongwang@aliyun.com

收稿日期:2018-12-13 修回日期:2019-05-30

摘要

角膜共聚焦显微镜(corneal confocal microscope, CCM)是一种非侵入性、用于研究活体角膜的方法,其越来越多地被用以评估角膜神经丛和朗格汉斯细胞病变。本文对应用CCM研究糖尿病、干燥综合征、多发性硬化、甲状腺相关性眼病、纤维肌痛、慢性偏头痛、帕金森病等系统性疾病中的角膜神经丛和朗格汉斯细胞病变的新进展进行综述。

关键词:角膜共聚焦显微镜; 系统性疾病; 角膜神经丛; 朗格汉斯细胞

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.7.12

Confocal microscopy observation of corneal nerve plexus and Langerhans cells in patients with systemic diseases

Mei-Huan Wang, Yun-Qing Shi, Lin-Nong Wang

Department of Ophthalmology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Lin - Nong Wang. Department of Ophthalmology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China. linnongwang@aliyun.com

Received:2018-12-13 Accepted:2019-05-30

Abstract

• Corneal confocal microscope (CCM) is a non-invasive instrument for the study of living cornea and is increasingly being used to evaluate corneal nerve plexus and Langerhans cell lesions. This paper reviews the recent advances in corneal nerve plexus and Langerhans cell lesions from the perspective of the use of CCM in the study of systemic diseases such as diabetes mellitus, Sjogren's syndrome, multiple sclerosis, thyroid-associated ophthalmopathy, fibromyalgia, chronic migraine and Parkinson's disease.

• **KEYWORDS:** corneal confocal microscope; systemic diseases; corneal nerve plexus; Langerhans cell

Citation: Wang MH, Shi YQ, Wang LN. Confocal microscopy observation of corneal nerve plexus and Langerhans cells in patients with systemic diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019; 19(7):1138-1141

0 引言

角膜共聚焦显微镜(corneal confocal microscope, CCM)具有良好的重现性,有助于多种系统性疾病的早期诊断,也有助于记录角膜神经纤维、朗格汉斯细胞形态结构的改变。角膜神经病变在系统性疾病患者中更为明显,与其临床严重程度相关。CCM诊断系统性疾病的敏感性和特异性较高,随着技术进步,CCM可视更大的角膜区域、量化角膜神经纤维,从而提高诊断的准确性。

角膜由三叉神经第一支的眼神经支配,其主要分支在角膜缘互相吻合,形成角膜缘神经纤维丛,随后进入角膜基质浅层,呈放射状穿过角膜基质的中1/3。然后在前弹力层下互相重叠形成致密的角膜上皮神经丛,继而穿过前弹力层,其终末部分到达角膜上皮。通过CCM观察,在角膜的上皮深层、上皮下及基质层均可见高反光的神经纤维。一般以四种参数来量化角膜神经纤维的病变程度^[1]:(1)角膜神经纤维密度(corneal nerve fiber density, CNFD):每平方毫米内角膜神经总支数;(2)角膜神经分支密度(corneal nerve branch density, CNBD):每平方毫米内主干角膜神经发出分支神经的数目,上皮下的正常平均值为 6.3 ± 2.9 支/ mm^2 ,前基质层的正常平均值为 2.9 ± 1.4 支/ mm^2 ,前中基质层的正常平均值为 1.5 ± 0.7 支/ mm^2 ,中基质层的正常平均值为 1.3 ± 0.5 支/ mm^2 ;(3)角膜神经纤维长度(corneal nerve fiber length, CNFL):每平方毫米内所有角膜神经纤维长度之和,上皮下的正常平均值为 8.1 ± 4.0 mm/ mm^2 ,前基质层的正常平均值为 3.7 ± 2.1 mm/ mm^2 ,前中基质层的正常平均值为 3 ± 1.3 mm/ mm^2 ,中基质层的正常平均值为 2.1 ± 0.6 mm/ mm^2 ;(4)角膜神经纤维迂曲度(corneal nerve fiber tortuosity, CNFT):主要是角膜神经纤维的曲折程度,上皮下的正常平均值为 2.2 ± 0.9 ,前基质层的正常平均值为 1.7 ± 0.9 ,前中基质层的正常平均值为 0.5 ± 1.1 ,中基质层的正常平均值为 0.5 ± 1.0 。

树突状细胞(dendritic cell, DC)是迄今所知最强的抗原提呈细胞,在机体免疫反应过程中起着不可或缺的作用^[2]。朗格汉斯细胞(Langerhans cell, LC)属髓源性树突状细胞,是眼表免疫系统中的专职抗原提呈细胞。其激活T细胞的能力远强于B细胞和巨噬细胞,同时还可作为免疫应答的启动者激活初始T细胞^[3]。在生理状况下,角膜中LC主要分布于上皮和上皮下层,其密度文献报道结果

略有差异,角膜中央处为0~40个/mm²,角膜缘处为40~100个/mm²,由角膜缘向角膜中央呈逐渐递减梯度分布^[4]。近年来随着对LC认识的深入,逐渐发现其在眼表疾病病理机制中的双面性,既能吞噬抗原导致免疫耐受,又可呈递抗原导致免疫反应,激活效应T细胞进一步放大炎症反应规模^[2]。

1 CCM用于糖尿病微血管病变的早期检测

临床上常见的糖尿病微血管病变主要包括糖尿病周围神经病变、糖尿病视网膜病变,可导致糖尿病足、截肢、失明等严重并发症,是糖尿病患者较高病死率和致残率的主要原因。

1.1 糖尿病周围神经病变的角膜神经分布和形态学特征

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)患者的角膜神经纤维形态常发生改变,因此可以通过CCM观察相关病变,从而衡量糖尿病神经病变程度。2017年,Xiong等^[5]利用CCM观察了128例患者和24例年龄相仿的健康对照者的CNBD、CNFD、CNFL。这些患者包括2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者,记为1组;轻度糖尿病远端对称性多发性神经病变(diabetic distal symmetric polyneuropathy, DSPN)患者,记为2组;中重度DSPN患者,记为3组。该作者发现,和健康对照组CNFL(17.99±0.66mm/mm²)相比,1、2、3组的CNFL均明显减小($P=0.012, 0.003, <0.001$),分别为15.82±0.64、14.98±0.63、12.49±0.93mm/mm²;和健康对照组CNBD(41.48±3.35支/mm²)相比,1、2、3组的CNBD均明显减小($P=0.036, 0.016, <0.001$),分别为33.02±2.50、30.91±2.33、18.00±2.33支/mm²;和健康对照组相比,三个组的CNFD值无明显差异。夏科氏神经性关节炎(Charcot neuroarthropathy, CN)是DPN人群中最具破坏性的足或脚踝的并发症之一。2018年,Khan等^[6]将20例患有CN的T2DM患者与20例年龄和糖尿病病程相匹配的无CN、有T2DM的患者和20例年龄匹配的健康对照者进行比较,发现和健康对照者相比,患有CN的T2DM患者与无CN、有T2DM患者的CNFD(14.94±8.23、23.86±7.71支/mm²)、CNBD(18.61±16.7、41.62±22.67支/mm²)、CNFL(8.40±4.83、14.87±4.76mm/mm²)均显著降低(均 $P<0.001$)。上述研究表明,CCM可以用于DPN的检测,并可直观反映其周围神经病变严重程度。

1.2 糖尿病视网膜病变的角膜神经分布和形态学特征

2017年,陆炯等^[7]发现DR组的CNBD(20.03±4.22支/mm²)、CNFD(22.01±7.05支/mm²)和CNFL(9.50±1.76mm/mm²)明显小于健康对照组和有糖尿病、NDR组(均 $P<0.05$),而CNFT(0.30±0.03)明显高于对照组和有糖尿病、NDR组(均 $P<0.05$);在DR患者中,Ⅲ期患者CNFD、CNBD和CNFL明显小于I期和II期DR患者(均 $P<0.05$),而CNFT明显高于I期和II期DR患者(均 $P<0.05$)。T2DM患者的病程与CNBD和CNFL呈负相关($r=-0.322, -0.317$,均 $P<0.05$);空腹C肽与CNBD呈正相关($r=0.298, P<0.05$),与CNFT呈负相关($r=-0.311, P<0.05$)。T2DM视网膜微血管病变患者角膜神经形态参数异常,病程较长或空腹C肽水平低的T2DM患者应用CCM检测有助于早期发现微血管病变。因此,CCM在DR的诊断中有一定的应用价值。

1.3 糖尿病患者朗格汉斯细胞的改变 2016年,刘喜燕等选取了60例糖尿病神经病变患者和32例健康对照者,分

析两组的几种角膜神经参数和LC细胞密度以及二者的相关性,发现DPN患者CNFD(5.2±1.1支/mm²)、CNBD(60.2±6.3支/mm²)、CNFL(28.2±3.6mm/mm²)明显较健康对照者(6.7±1.3支/mm², 71.3±9.8支/mm², 34.6±4.4mm/mm²)降低($P=0.003, 0.021, <0.01$),CNFT(2.2±0.4)较健康对照者(1.6±0.6)明显增加($P=0.002$)。DPN患者角膜中央和周边上皮下的LC密度与正常对照组相比升高($P<0.05$)。相关性分析结果显示,LC密度和CNFD($r=0.461, P=0.011$)、CNFL($r=0.519, P=0.002$)之间存在线性相关^[8]。DPN患者角膜神经纤维明显受损,LC细胞数量增加,提示这种改变可能是免疫机制介导所致。

2 CCM观察多发性硬化的发病特点

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病,其以复发缓解为病程特点,症状和体征以时间多发和空间多发为特点^[9]。2017年,Mikolajczak等^[10]在CCM下发现,同健康对照组CNFL(19399.1±4546.1μm/mm²)相比,MS患者的CNFL减少(16531.7±4426.6μm/mm², $P=0.007$)。这与MS的严重程度有关,与临床上既往的三叉神经损伤、视网膜神经轴索损伤、视力或MS持续时间无关。同年,Bitirgen等^[11]在CCM下观察到MS患者的CNFD(26.7±10.2支/mm²)、CNBD(37.1±20.3个/mm²)、CNFL(16.1±4.1mm/mm²)均较健康对照组(33.5±7.9个/mm², 54.9±30.2个/mm², 19.2±3.7mm/mm²)降低($P=0.002, 0.001, 0.001$),DC密度较健康对照组高[27.7(12.4, 66.8)个/mm² vs 17.3(0, 28.2)个/mm², $P=0.03$]。在年龄和性别方面,MS患者与健康对照组之间没有差异;在年龄、性别、疾病持续时间方面,视神经炎和非视神经炎亚组之间无显著差异。结果表明,CNFD与神经障碍有关。另外,在所有患者中,82%接受了改善MS的药物治疗,这可能影响角膜的基质浅层神经丛。

3 CCM观察甲状腺相关性眼病的眼部病变

甲状腺相关性眼病(thyroid-associated ophthalmopathy, TAO)是一种与甲状腺功能异常相关的器官特异性自身免疫性疾病,最常见的是眼部受累,从而影响患者外观;严重者可导致复视、视力下降,甚至失明^[12]。TAO不仅累及眼眶结缔组织,还累及包括眼睑、泪腺、结膜和角膜的眼表系统。

2015年,Kocabeyoglu等^[13]选取了40例新诊断的甲亢患者和40例年龄匹配的对照受试者。这些甲亢患者尚未表现出活动性TAO的症状或体征。该作者发现,甲亢患者的平均上皮基底细胞(3928±657个/mm²)和基质浅层CNFD(958±394支/mm²)较对照组(4771±622个/mm², 1416±744支/mm²)减少,基质浅层CNFT(2.7±0.8 vs 1.6±0.6)增多($P<0.001$)。这表明,在明显的TAO发作之前,眼部病变在甲亢的发生发展过程中即开始。2016年,为了检查TAO患者LC的密度和形态,Wu等^[14]利用CCM发现,活动性TAO和非活动性TAO患者的角膜中心LC密度(76.38±67.77、47.49±38.58个/mm²)均显著高于对照组(21.46±21.74、21.46±21.74个/mm², $P=0.024, 0.020$),活动性TAO组外周角膜中的LC数量(131.53±74.18个/mm²)也比对照组(70.21±37.7个/mm²)显著增加($P=0.025$)。在所有受试者中,LC在角膜周边的密度显著高于中央。正常情况下,角膜中央缺乏LC。在不同

的刺激下,LC形成树枝状突起,集中迁移并转化为成熟型LC。TAO患者角膜LC密度和成熟度的提高反映了局部免疫系统的活化状态,这体现了TAO在角膜上炎症发展的过程。

4 CCM观察纤维肌痛的小纤维神经病变

纤维肌痛(fibromyalgia, FM)是一种最常见的肌肉骨骼慢性疼痛疾病,特点是慢性广泛性疼痛、失眠、疲劳和认知困难^[15]。相当一部分患者伴有口眼干燥。为了评估FM患者的角膜神经纤维形态,并将角膜神经显微特征与神经性疼痛等其他FM症状相关联,2016年Oudejans等^[16]发现与健康对照组相比,CNFL(13.0±1.0mm/mm²)在44%的FM患者中显著减少;CNFD(23.3±2.0支/mm²)和CNBD(30.5±3.8支/mm²)分别在10%和28%的FM患者中显著减少(均 $P<0.05$)。上述角膜神经丛的病变可能损害泪液功能和眼表健康。角膜基质浅丛是维持上皮细胞完整性、泪膜功能和眼表稳定性的基础。恶化的角膜基质浅丛可能会造成上皮细胞密度降低。2018年Erkan Turan等^[17]进行了类似的研究,发现在CCM观察下,FM患者的角膜总神经密度(1563±620μm/幅图)、长神经纤维(3.4±1.3支/mm²)和神经数量(5.0±1.8支/mm²)较健康对照组(2545±973μm/幅图、4.5±1.0支/mm²、10.3±2.1支/mm²)均明显减少($P<0.001$),广泛性疼痛评分和角膜总神经密度之间呈负相关($r=-0.374, P=0.03$)。因此CCM可用于评估FM小纤维神经病变的情况。

5 CCM观察干燥综合症的发病特征

干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)是一种全身性自身免疫性疾病,其特征在于外分泌腺的慢性炎症和功能障碍,通常表现为口腔和眼部持续干燥。SS意味着上皮和上皮神经支配的改变,从而导致角膜敏感度降低。2016年,Semeraro等^[18]通过CCM观察发现,SS患者的基质浅层CNBD(27.82±6.61支/mm²)和CNFT(2.62±0.64)较健康对照组(17.6±8.53支/mm²、1.5±0.51)显著增加($P<0.0001$),活化的LC数量(3.92±2.81 vs 0.00±0.00个/mm²)显著增加($P<0.0001$);2017年,Tepelus等^[19]利用CCM评估了10例年龄匹配的健康对照组、24例有干眼症状而非SS患者和44例SS患者的CNFD、CNFT、角膜神经的反射性和树突状细胞密度(dendritic cell density, DCD),发现与对照组相比,非SS组和SS组的CNFD减少($P<0.05$),CNFT增加($P<0.001$)。除此之外,两患病组角膜神经的反射性减小(均 $P<0.05$);有干眼症状而非SS患病组的DCD(40.33±31.63个/mm²)小于SS患病组(71.65±72.54个/mm²),大于健康对照组(27.53±5.58个/mm²,均 $P<0.05$)。因此CNFD、CNFT、DCD、角膜反射性与SS症状的严重程度相关。

2014年,Kheirkhah等通过观察不同亚型干眼患者[水液缺乏型及蒸发过强型、SS型及NSS型(non-Sjögren's syndrome,有干眼症状、非SS的患者)]角膜LC的相关变化,发现水液缺乏型相较于蒸发过强型,SS型相较于NSS型而言,均具有LC细胞数量更多、体积更大、树突状结构更多的特点^[20]。这一结果体现了有干眼症状SS患者角膜上的炎症和免疫反应过程。通常SS型干眼的角结膜干燥症状较NSS型干眼更重。综合以上研究结果,LC密度与干眼严重程度之间具有正相关性,干眼患者眼表免疫状态活跃,且SS型重于NSS型。2017年,Choi等^[21]发现与健康对照组相比,SS患者的LC数量明显增加,部分LCs

树突延长,黏附在神经纤维上。有趣的是,通过动物实验阐明了LC在负性调节眼表炎症中的功能作用,并在SS中表现出神经保护功能。

6 CCM用于研究慢性偏头痛的假设证明

慢性偏头痛表现为单侧头痛及多种感觉症状。恐光症是导致其发病的重要眼科表现之一^[22]。三叉神经通路支配角膜,传入通路异常与慢性偏头痛引起的眼痛、畏光、干眼症状有关^[22]。2015年,Kinard等^[23]在CCM下发现,与健康对照者CNFD和CNFL(71.0±15.0支/mm²、26.8±5.9mm/mm²)相比,慢性偏头痛患者的CNFD(48.4±23.5支/mm²)明显减少($P<0.001$),而CNFL(21.5±11.8mm/mm²)有所减少,但差异无统计学意义;CNBD、迂曲系数和对数迂曲系数在患病组和对照组中相似;其中所有的慢性偏头痛患者都有与干眼症诊断一致的症状。2018年,Rohit等^[22]利用CCM研究了36例同时患有恐光症和慢性偏头痛的患者,记为组1;24例患有慢性偏头痛,没有恐光症的患者,记为组2;24例年龄和性别相符的健康对照者,记为组3。发现组2和组1的CNBD为30.19±15.76、43.48±17.55支/mm²,CNFL为14.76±63.98、18.13±3.33支/mm²,总分支密度为43.37±21.63、63.38±23.12支/mm²,神经纤维的分布面积为0.005±0.001、0.007±0.002mm²,组1各参数均显著减小($P=0.001, 0.007, 0.007, 0.001$);组2和组3的上述参数无统计学差异;与组2相比,组1的CNFD有所降低(24.69±8.12支/mm²),但差异无统计学意义($P=0.13$)。这一结果进一步支持了三叉神经系统在偏头痛眼部症状发病机制中起关键作用的假设。

7 CCM用于研究帕金森病的发病机制

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种神经退行性疾病,临床上以静止性震颤、运动迟缓、肌肉强直和姿势步态障碍等运动症状为特征,由黑质多巴胺能神经元变性引起^[24]。2016年,Demirci等^[24]发现,健康对照者和PD患者的平均角膜中央厚度为538.95±30.9、557.60±26.6μm,瞬目频率为6.55±4.67、14.1±1.45次/min,泪膜破裂时间为6.85±3.52、12.8±5.75s, Schirmer试验为6.52±2.94、11.3±6.16mm/5min,PD患者的上述各参数均显著减小($P<0.01$);而健康对照者和PD患者角膜荧光素染色为0.77±1.14、0.15±0.36,眼表疾病指数评分为8.33±7.72、3.92±4.83分,提示PD患者的结果更大($P=0.007, 0.002$)。瞬目频率与疾病严重程度呈显著负相关($r=-0.305, P=0.006$),而PD患者角膜厚度的减少可能与瞬目频率减少和泪膜功能障碍有关。2018年,Arrigo等^[25]发现与健康对照组相比,PD患者深部的CNFT显著增加,CNFD和CNFL无显著差异;同年,Misra等^[26]通过CCM观察发现,与健康对照者基质浅层的CNFL(15.91±2.6mm/mm²)相比,PD患者(7.56±2.4mm/mm²)显著减小($P<0.0001$);在PD患者中,运动症状最严重的同侧眼与对侧眼基质浅层的CNFD无显著差异;基质浅层CNFD降低的程度与认知功能障碍的程度呈显著正相关($R^2=0.66, P=0.02$)。之前我们认为帕金森病主要是中枢神经系统疾病,而这一发现表明外周神经系统与帕金森病有关。

8 小结

综上所述,上述疾病均涉及周围神经病变,可引起干眼症状,共性改变是角膜神经数量、密度显著减小,糖尿病微血管病变、甲状腺相关性眼病、干燥综合征等疾病合并

有 CNFT 增加;糖尿病周围神经病变、甲状腺相关性眼病、类风湿性关节炎、干燥综合症的角膜中央和外周 LC 密度显著增高,体现了疾病在角膜上的炎症发展过程;甲状腺相关性眼病患者即使没有明显的眼部症状,CCM 能够检测出患者的早期角膜微结构变化。因此 CCM 可以在出现干眼症状之前发现潜在病变,有助于补充解释疾病的发病机制,制定更加警惕的随访计划和建立早期干眼症治疗模式。

通过 CCM 研究上述疾病仍存在一些局限性:(1) 获得数据的时间维度不够长。在研究群体中,随着时间的推移获得更长的随访过程可能更有价值,有利于了解疾病的进展情况;(2) 研究群体的数量不够大,不具有大样本的说说服力;(3) CCM 只能发现角膜神经丛的病变与疾病的相关性,疾病的发病机制需要进一步深入研究;(4) 图像选择上的偏差、再现性以及扫描和读取图像所需的专业知识还有些不足。

因此,CCM 作为一种新型、无创的角膜影像学检查仪器,能够清楚显示三维空间和实时条件下的角膜神经丛和郎格汉斯细胞病变。可以针对这些局限性继续深入研究通过 CCM 观察角膜神经丛和郎格汉斯细胞的病变。

参考文献

- 1 Papanas N, Ziegler D. Corneal confocal microscopy: Recent progress in the evaluation of diabetic neuropathy. *J Diabetes Investig* 2015;6(4):381-389
- 2 阳雪, 李莹. 角膜朗格汉斯细胞在干眼发病机制中作用的研究进展. *中华眼科杂志* 2018;54(2):149-153
- 3 Stern ME, Schaumburg CS, Pflugfelder SC. Dry eye as a mucosal autoimmune disease. *Int Rev Immunol* 2013;32(1):19-41
- 4 Resch MD, Marsovszky L, Németh J, et al. Dry eye and corneal langerhans cells in systemic lupus erythematosus. *J Ophthalmol* 2015;2015:543835
- 5 Xiong Q, Lu B, Ye HY, et al. Corneal confocal microscopy as a non-invasive test to assess diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;136:85-92
- 6 Khan A, Petropoulos IN, Ponirakis G, et al. Corneal confocal microscopy detects severe small fiber neuropathy in diabetic patients with Charcot neuroarthropathy. *J Diabetes Investig* 2018;9(5):1167-1172
- 7 陆炯, 李函, 邢茜, 等. 基于角膜共焦激光显微镜检测的角膜基底神经变化与 2 型糖尿病视网膜微血管病变的相关性研究. *眼科新进展* 2017;37(9):863-866
- 8 韩治华, 杨淑焕, 郭卫民, 等. 糖尿病患者角膜朗格汉斯细胞与神经纤维病理改变的研究. *国际眼科杂志* 2016;16(2):343-345
- 9 赵雪松, 樊永平, 杨涛. 补肾益髓法对复发缓解型多发性硬化患者认知功能的影响. *中华中医药杂志* 2018;33(11):4903-4905
- 10 Mikolajczak J, Zimmermann H, Kheirkhah A, et al. Patients with multiple sclerosis demonstrate reduced subbasal corneal nerve fibre density. *Mult Scler* 2017;14(23):1847-1853
- 11 Bitirgen G, Akpinar Z, Malik RA, et al. Use of Corneal Confocal

Microscopy to Detect Corneal Nerve Loss and Increased Dendritic Cells in Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Ophthalmol* 2017;135(7):777-782

- 12 朱明娟, 邢凯, 亢泽峰, 等. 甲状腺相关性眼病的诊断及治疗进展. *山东大学耳鼻喉眼学报* 2018;32(5):110-116
- 13 Kocabeyoglu S, Moca MC, Cevik Y, et al. Ocular Surface Alterations and *In Vivo* Confocal Microscopic Features of Corneas in Patients With Newly Diagnosed Graves' Disease. *Cornea* 2015;34(7):745-749
- 14 Wu LQ, Cheng JW, Cai JP, et al. Observation of Corneal Langerhans Cells by *In Vivo* Confocal Microscopy in Thyroid - Associated Ophthalmopathy. *Curr Eye Res* 2016;41(7):927-932
- 15 Heidari F, Afshari M, Moosazadeh M. Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2017;37(9):1527-1539
- 16 Oudejans L, He X, Niesters M, et al. Cornea nerve fiber quantification and construction of phenotypes in patients with fibromyalgia. *Sci Rep* 2016;6:23573
- 17 Erkan Turan K, Kocabeyoglu S, Unal-Cevik I, et al. Ocular Surface Alterations in the Context of Corneal *In Vivo* Confocal Microscopic Characteristics in Patients With Fibromyalgia. *Cornea* 2018;37(2):205-210
- 18 Semeraro F, Forbice E, Nascimbeni G, et al. Effect of Autologous Serum Eye Drops in Patients with Sjogren Syndrome-related Dry Eye: Clinical and *In Vivo* Confocal Microscopy Evaluation of the Ocular Surface. *In Vivo* 2016;30(6):931-938
- 19 Tepelus TC, Chiu GB, Huang J, et al. Correlation between corneal innervation and inflammation evaluated with confocal microscopy and symptomatology in patients with dry eye syndromes; a preliminary study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255(9):1771-1778
- 20 Machetta F, Fea AM, Actis AG, et al. *In vivo* confocal microscopic evaluation of corneal langerhans cells in dry eye patients. *Open Ophthalmol J* 2014;8:51-59
- 21 Choi EY, Kang HG, Lee CH, et al. Langerhans cells prevent subbasal nerve damage and upregulate neurotrophic factors in dry eye disease. *PLoS One* 2017;12(4):e0176153
- 22 Shetty R, Deshmukh R, Shroff R, et al. Subbasal Nerve Plexus Changes in Chronic Migraine. *Cornea* 2018;37(1):72-75
- 23 Kinard KI, Smith AG, Singleton JR, et al. Chronic migraine is associated with reduced corneal nerve fiber density and symptoms of dry eye. *Headache* 2015;55(4):543-549
- 24 Demirci S, Gunes A, Koyuncuoglu HR, et al. Evaluation of corneal parameters in patients with Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2016;37(8):1247-1252
- 25 Arrigo A, Rania L, Calamuneri A, et al. Early Corneal Innervation and Trigeminal Alterations in Parkinson Disease: A Pilot Study. *Cornea* 2018;37(4):448-454
- 26 Misra SL, Kersten HM, Roxburgh RH, et al. Corneal nerve microstructure in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2017;39:53-58