

氟米龙联合玻璃酸钠滴眼液对干燥综合征型干眼患者角膜神经纤维的改善

杨 钊, 李凤媚, 何文静, 陈 琦

引用: 杨钊, 李凤媚, 何文静, 等. 氟米龙联合玻璃酸钠滴眼液对干燥综合征型干眼患者角膜神经纤维的改善. 国际眼科杂志 2021; 21(11): 1992-1996

基金项目: 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题 (No. Z20200920); 广西壮族自治区人民医院青年基金项目 (No. QN2019-10)

作者单位: (530021) 中国广西壮族自治区南宁市, 广西壮族自治区人民医院眼科

作者简介: 杨钊, 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼前节疾病的诊治。

通讯作者: 陈琦, 男, 本科, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼表疾病的诊治. 228699223@qq.com

收稿日期: 2021-03-17 修回日期: 2021-09-22

摘要

目的: 使用共聚焦显微镜观察氟米龙滴眼液联合玻璃酸钠滴眼液对干燥综合征型干眼患者中央角膜前弹力层神经纤维的改善。

方法: 采用前瞻性双盲随机对照临床研究。将 2017-01/2020-07 在我院诊断为干燥综合征型干眼患者 52 例 104 眼, 随机分为试验组 26 例 52 眼使用 0.1% 氟米龙滴眼液联合 0.3% 玻璃酸钠滴眼液治疗, 对照组 26 例 52 眼使用 0.3% 玻璃酸钠滴眼液治疗。记录两组患者治疗前和治疗 2、4、12wk 的中央角膜前弹力层神经纤维直径、串珠数和弯曲度评分以及泪膜破裂时间 (BUT)、泪液分泌试验 (SIt) 和眼压。

结果: 治疗前两组患者中央角膜前弹力层神经纤维直径、串珠数和弯曲度评分、BUT、SIt 和眼压比较均无差异 ($P>0.05$), 治疗 2、4 和 12wk 后, 试验组患者 BUT 均比对照组延长 ($P<0.05$), 治疗 12wk, 试验组比对照组 SIt 增加、神经纤维直径增粗、串珠数减少、弯曲度评分降低 (均 $P<0.05$), 治疗 12wk 两组患者眼压无差异 ($P>0.05$)。

结论: 氟米龙滴眼液联合玻璃酸钠滴眼液治疗干燥综合征型干眼患者安全有效, 有助角膜神经恢复。

关键词: 氟米龙; 干燥综合征; 干眼; 神经纤维

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.11.32

Changes of corneal nerve fibers in patients with Sjögren's syndrome treated with Fluorometholone combined with sodium hyaluronate eye drops

Zhao Yang, Feng-Mei Li, Wen-Jing He, Qi Chen

Foundation items: Scientific Research Project Funded by the Health

Commission of Guangxi Zhuang Autonomous Region (No. Z20200920); Youth Fund Project of People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region (No. QN2019-10)

Department of Ophthalmology, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Qi Chen. Department of Ophthalmology, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 228699223@qq.com

Received: 2021-03-17 Accepted: 2021-09-22

Abstract

• **AIM:** To observe the nerve morphological changes in cornea of fluorometholone eye drops combined with sodium hyaluronate eye drops in the treatment of dry eye of Sjögren's syndrome by *in vivo* confocal microscopy (IVCM).

• **METHODS:** From January 2017 to July 2020, totally 52 dry eye patients (104 eyes) of Sjögren's syndrome in our hospital were enrolled and were randomly divided into two groups: 26 patients (52 eyes) in the experimental group were treated with 0.1% fluorometholone eye drops and sodium hyaluronate eye drops, while 26 patients (52 eyes) in the control group were treated with sodium hyaluronate eye drops alone. The diameter of central corneal nerve fibers, the number of nerve beads, the score of nerve tortuosity, tear film break-up time (BUT), Schirmer I test (SIt) and non-contact intraocular pressure were measured before treatment and 2, 4 and 12wk after treatment.

• **RESULTS:** There were no significant differences in the results of the diameter of central corneal nerve fibers, the number of nerve beads, the score of nerve tortuosity, BUT, SIt and non-contact intraocular pressure between the two groups before treatment ($P>0.05$). At 2, 4 and 12wk after treatment, the BUT prolonged in the experimental group compared with the control group ($P<0.05$); At 12wk after treatment, the diameter of corneal nerve fibers increased, the number of nerve beads and the nerve tortuosity score decreased, the SIt increased in the experimental group compared with the control group (all $P<0.05$), and there were no significant difference in non-contact intraocular pressure ($P>0.05$).

• **CONCLUSION:** Fluorometholone eye drops combined with sodium hyaluronate eye drops is safe and effective in the treatment of Sjögren's syndrome related dry eye, and contribute to corneal nerve recovery.

• **KEYWORDS:** Fluorometholone; Sjögren's syndrome; dry eye; nerve fiber

Citation: Yang Z, Li FM, He WJ, *et al.* Changes of corneal nerve fibers in patients with Sjögren's syndrome treated with Fluorometholone combined with sodium hyaluronate eye drops. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2021;21(11):1992-1996

0 引言

干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)是以慢性炎症侵犯外分泌腺体为特点的自身免疫疾病,持续的慢性炎症会损伤泪腺和涎腺腺体上皮细胞,继而导致眼干和口干^[1]。干涩、灼热感、异物感及视物模糊是SS患者眼部主要症状,干燥综合征型干眼比原发的干眼临床症状更为严重,其发病机制目前尚未完全明确,亦相对缺乏相关的循证治疗依据^[2-4]。干燥综合征型干眼患者通常单纯应用人工泪液进行治疗的效果难以达到理想目标,本研究旨在以干燥综合征型干眼患者作为研究对象,应用氟米龙滴眼液联合玻璃酸钠滴眼液与单纯玻璃酸钠滴眼液进行治疗对比,观察患者症状、体征和活体共聚焦显微镜下角膜前弹力层神经纤维形态学治疗前后的改变,观察其治疗效果以及安全性,以期为临床治疗提供参考依据。

1 对象和方法

1.1 对象 采用前瞻性双盲随机对照临床研究。选取2017-01/2020-07在我院诊断为干燥综合征型干眼患者52例104眼。纳入标准:(1)经我院风湿科会诊后诊断为SS,诊断参照2002年SS国际分类标准,包括口腔症状、眼部症状、眼部体征、下唇腺病理检查、唾液腺检查和自身抗体(抗SSA和抗SSB)^[5];(2)受试者均为初次治疗,既往未接受过干眼药物治疗;(3)愿意参与该项研究。排除标准:(1)有角膜接触镜配戴史;(2)眼部感染疾病史、眼科手术史和眼部外伤史;(3)头颈部放射病史,伴其他全身免疫性疾病。本研究已通过医院伦理委员会审批同意,且所有患者均自愿参与本研究并签署知情同意书。

1.2 方法 试验组给予0.3%玻璃酸钠滴眼液治疗,每日6次,联合0.1%氟米龙滴眼液治疗,每日4次;对照组患者给予0.3%玻璃酸钠滴眼液治疗,每日6次。内科治疗:轻度:患者只有口眼干燥予醋酸泼尼松片0.3~0.5mg/kg,每天1次晨服;中度:伴有全身系统损害者在轻症治疗基础上加予羟氯喹100mg口服,每天2次;重度:全身系统损害较重者再加环磷酰胺注射液每次1.2g静脉注射,每4wk 1次。

1.2.1 活体共聚焦显微镜检查 激光光源:670nm; Section扫描模式;物镜扫描范围:400 μ m \times 400 μ m;放大倍率:800倍;分辨率1 μ m,扫描深度:1500 μ m。检查步骤:使用盐酸丙美卡因滴眼液对受检眼进行表面麻醉,开睑器打开眼睑,在设备物镜前端涂上透明润滑剂后安装接触帽,受检者前额和下颌放置于检查托架上,调整镜头使其接触帽与角膜轻微接触,调节物镜焦点,当扫描至角膜上皮时,设置焦点为0 μ m,对中央角膜(约5mm²)进行逐层扫描,检查完毕后筛选图片。随机抽取1张角膜中央前弹力层的图片,用Image J软件处理和分析:(1)神经纤维直径:随机选取3段神经纤维测量,取平均值;(2)神经纤维串珠数:随机选取3段100 μ m神经纤维串珠个数,取平均值。(3)神经纤维弯曲度评分(0~4分):0分:神经纤维大致直线平行;1分:神经纤维轻度弯曲;2分:神经纤维中度弯曲或多处轻度弯曲;3分:神经纤维重度弯曲;4分:神经纤维多处重度弯曲,可见中断。

1.2.2 泪液分泌试验 泪液分泌试验(Schirmer I test,

S I t):将泪液检测滤纸放置受检者双眼下眼睑中外1/3交界处结膜囊内(不接触角膜),嘱患者轻闭双眼5min后记录滤纸条的湿长,正常值为>10mm/5min。

1.2.3 泪膜破裂时间 泪膜破裂时间(tear film break-up time, BUT)将眼科荧光素钠检测试纸湿润后,轻轻触碰受检者下睑结膜穹窿部,裂隙灯下钴蓝光观察角膜,秒表测量时间,计算BUT,测量3次后取平均值,正常值为>10s。

记录两组患者治疗前和治疗2、4、12wk的共聚焦显微镜观察下中央角膜前弹力层神经纤维直径、神经纤维串珠数量和神经纤维弯曲度评分以及BUT、S I t和眼压。

统计学分析:采用SPSS23.0软件对研究数据进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,重复测量数据比较采用重复测量方差分析,组内两两比较采用Bonferroni检验,计数资料采用频数(n)表示,采用卡方检验,等级资料比较用Mann-Whitney U 秩和检验,当 $P<0.05$ 时表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前一般资料比较 本研究期间无患者用药不适或中途退出,两组患者年龄、性别和系统症状比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.2 两组患者治疗前后 BUT 比较 两组患者治疗前后BUT比较差异有统计学意义($F_{\text{组间}}=11.31, P_{\text{组间}}<0.01; F_{\text{时间}}=191.45, P_{\text{时间}}<0.01; F_{\text{交互}}=18.65, P_{\text{交互}}<0.01$),两组患者治疗前BUT比较差异无统计学意义($P=0.61$),治疗2、4、12wk,试验组患者BUT均比对照组延长,差异均有统计学意义($P<0.01$),两组患者BUT治疗2、4、12wk均比治疗前延长,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组患者治疗前后 S I t 比较 两组患者治疗前后S I t比较差异有统计学意义($F_{\text{组间}}=0.75, P_{\text{组间}}<0.01; F_{\text{时间}}=45.18, P_{\text{时间}}<0.01; F_{\text{交互}}=5.02, P_{\text{交互}}<0.01$)。两组患者S I t治疗前、治疗2、4wk比较差异均无统计学意义($P>0.05$),治疗12wk,试验组S I t较对照组增加,差异有统计学意义($P<0.01$),两组患者S I t治疗4、12wk均比治疗前增加,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 两组患者治疗前后中央角膜前弹力层神经纤维直径比较 两组患者治疗前后中央角膜前弹力层神经纤维直径比较差异有统计学意义($F_{\text{组间}}=0.02, P_{\text{组间}}<0.01; F_{\text{时间}}=34.68, P_{\text{时间}}<0.01; F_{\text{交互}}=17.69, P_{\text{交互}}<0.01$),两组治疗前、治疗2、4wk中央角膜前弹力层神经纤维直径比较差异均无统计学意义($P>0.05$),治疗12wk,试验组的中央角膜前弹力层神经纤维直径较对照组增粗,差异有统计学意义($P<0.01$),试验组患者中央角膜前弹力层神经纤维直径治疗4、12wk均比治疗前增粗,差异均有统计学意义($P<0.05$),对照组组内两两比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表4,中央角膜前弹力层神经纤维直径改变见图1、2。

2.5 两组患者治疗前后中央角膜前弹力层神经纤维串珠数量比较 两组患者治疗前后中央角膜前弹力层神经纤维串珠数量比较差异有统计学意义($F_{\text{组间}}=0.60, P_{\text{组间}}<0.01; F_{\text{时间}}=24.47, P_{\text{时间}}<0.01; F_{\text{交互}}=8.32, P_{\text{交互}}<0.01$),两组治疗前、治疗2、4wk中央角膜前弹力层神经纤维串珠数量比较差异均无统计学意义($P>0.05$),治疗12wk,试验组患者中央角膜前弹力层神经纤维串珠数量较治疗前及对照组均减少,差异均有统计学意义($P<0.05$),对照组组内两两比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表5,神经纤维改变见图1。

表1 两组患者治疗前一般资料比较

分组	例数(眼数)	女性(例,%)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	轻度(例,%)	中度(例,%)	重度(例,%)
试验组	26(52)	21(80.8)	53.23±11.75	8(30.8)	15(57.7)	3(11.5)
对照组	26(52)	22(84.6)	51.85±12.33	9(34.6)	15(57.7)	2(7.7)
χ^2/U		0.13	0.59		317.50	
P		0.71	0.56		0.67	

注:试验组:给予0.3%玻璃酸钠滴眼液联合0.1%氟米龙滴眼液治疗;对照组:给予0.3%玻璃酸钠滴眼液治疗。

表2 两组患者治疗前后 BUT 比较 ($\bar{x}\pm s, s$)

分组	眼数	治疗前	治疗 2wk	治疗 4wk	治疗 12wk
试验组	52	4.05±2.43	5.88±2.49	6.73±2.26	7.61±1.86
对照组	52	3.82±1.96	4.39±2.10	5.21±1.86	5.71±1.55
t		0.51	3.29	3.75	5.67
P		0.61	<0.01	<0.01	<0.01

注:试验组:给予0.3%玻璃酸钠滴眼液联合0.1%氟米龙滴眼液治疗;对照组:给予0.3%玻璃酸钠滴眼液治疗。

表3 两组患者治疗前后 SIt 比较 ($\bar{x}\pm s, mm/5min$)

分组	眼数	治疗前	治疗 2wk	治疗 4wk	治疗 12wk
试验组	52	3.33±1.94	3.44±1.97	5.58±1.84	8.13±2.39
对照组	52	3.23±1.77	3.35±1.78	5.42±2.00	6.50±2.28
t		0.28	0.24	0.42	3.58
P		0.78	0.81	0.67	<0.01

注:试验组:给予0.3%玻璃酸钠滴眼液联合0.1%氟米龙滴眼液治疗;对照组:给予0.3%玻璃酸钠滴眼液治疗。

表4 两组患者治疗前后中央角膜前弹力层神经纤维直径比较 ($\bar{x}\pm s, \mu m$)

分组	眼数	治疗前	治疗 2wk	治疗 4wk	治疗 12wk
试验组	52	2.15±0.73	2.20±0.72	2.32±0.69	2.67±0.51
对照组	52	2.29±0.69	2.31±0.66	2.29±0.61	2.38±0.56
t		-1.05	-0.80	0.26	2.75
P		0.29	0.43	0.82	<0.01

注:试验组:给予0.3%玻璃酸钠滴眼液联合0.1%氟米龙滴眼液治疗;对照组:给予0.3%玻璃酸钠滴眼液治疗。

表5 两组患者治疗前后中央角膜前弹力层神经纤维串珠数量比较 ($\bar{x}\pm s, \text{个}/100\mu m$)

分组	眼数	治疗前	治疗 2wk	治疗 4wk	治疗 12wk
试验组	52	7.08±2.48	7.10±2.24	6.67±1.84	5.21±1.67
对照组	52	6.44±2.40	6.42±1.87	6.21±1.68	5.92±1.76
t		1.33	1.66	1.33	-2.11
P		0.63	0.10	0.19	0.04

注:试验组:给予0.3%玻璃酸钠滴眼液联合0.1%氟米龙滴眼液治疗;对照组:给予0.3%玻璃酸钠滴眼液治疗。

2.6 两组患者治疗前后中央角膜前弹力层神经纤维弯曲度评分比较

两组患者治疗前后中央角膜前弹力层神经纤维弯曲度评分比较差异有统计学意义($F_{\text{组间}} = 0.34, P_{\text{组间}} < 0.01; F_{\text{时间}} = 51.23, P_{\text{时间}} < 0.01; F_{\text{交互}} = 10.63, P_{\text{交互}} < 0.01$), 两组治疗前、治疗 2、4wk 中央角膜前弹力层神经纤维弯曲度评分差异均无统计学意义($P > 0.05$), 治疗 12wk, 试验组中央角膜前弹力层神经纤维弯曲度评分较对照组降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 两组患者治疗 12wk

表6 两组患者治疗前后中央角膜前弹力层神经纤维弯曲度评分比较 ($\bar{x}\pm s, \text{分}$)

分组	眼数	治疗前	治疗 2wk	治疗 4wk	治疗 12wk
试验组	52	3.58±0.67	3.56±0.67	3.50±0.70	2.88±0.47
对照组	52	3.42±0.61	3.38±0.63	3.33±0.58	3.13±0.56
t		1.23	1.36	1.37	-2.46
P		0.22	0.18	0.17	0.02

注:试验组:给予0.3%玻璃酸钠滴眼液联合0.1%氟米龙滴眼液治疗;对照组:给予0.3%玻璃酸钠滴眼液治疗。

表7 两组患者治疗前后眼压比较 ($\bar{x}\pm s, mmHg$)

分组	眼数	治疗前	治疗 2wk	治疗 4wk	治疗 12wk
试验组	52	14.64±2.63	14.30±2.46	14.43±2.54	15.12±2.25
对照组	52	14.55±2.22	14.70±2.29	14.91±2.47	14.53±2.82
t		0.17	-0.84	0.99	1.18
P		0.21	0.55	0.33	0.24

注:试验组:给予0.3%玻璃酸钠滴眼液联合0.1%氟米龙滴眼液治疗;对照组:给予0.3%玻璃酸钠滴眼液治疗。

中央角膜前弹力层神经纤维弯曲度评分均比治疗前降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表6, 中央角膜前弹力层神经纤维改变见图1。

2.7 两组患者治疗前后眼压比较 两组患者治疗前后眼压比较差异无统计学意义($F_{\text{组间}} = 0.06, P_{\text{组间}} = 0.82; F_{\text{时间}} = 0.30, P_{\text{时间}} = 0.822; F_{\text{交互}} = 0.98, P_{\text{交互}} = 0.401$), 见表7。

3 讨论

SS是一种自身免疫慢性炎症侵犯外分泌腺体的疾病, 其炎症反应主要累及外分泌腺体上皮细胞, 在眼部临床症状主要表现为干涩、灼烧感、异物感和视力波动。干燥综合征型干眼的病因目前尚未完全明了, 有研究表明其发病机制是因为T细胞被激活, 侵犯泪腺上皮细胞导致泪液分泌减少, 从而形成泪液生成不足型干眼^[6]。另有研究表明, SS可引起睑板腺功能障碍, 泪液脂质层减少, 引起泪液蒸发过强型干眼^[7]。也有研究认为干燥综合征型干眼主要原因为泪液成分缺乏, 即水液性泪液生成不足和质量异常而引起, 除此之外眼表自身免疫炎症也不可忽视, 包括炎性细胞、自身免疫物质等在角膜及结膜上皮的异常表达, 这些都是干眼发病过程中关键因素, 因此抗炎治疗被纳入干眼的规范治疗中^[8-9]。

人工泪液是干眼治疗的一线用药, 不仅起着润滑眼表和补充泪液的作用, 而且还能稀释可溶性炎症物质和降低泪液高渗透压引起的不适, 在临床上应根据患者干眼的类型、程度以及经济条件选择合适的人工泪液, 对中重度且伴有眼部炎症的患者, 可适当给予低浓度、短效的糖皮质激素治疗^[7]。眼表炎症与干眼的关系密不可分, 因为眼表干燥可激活炎症相关信号通路, 使得炎症物质增加; 另一

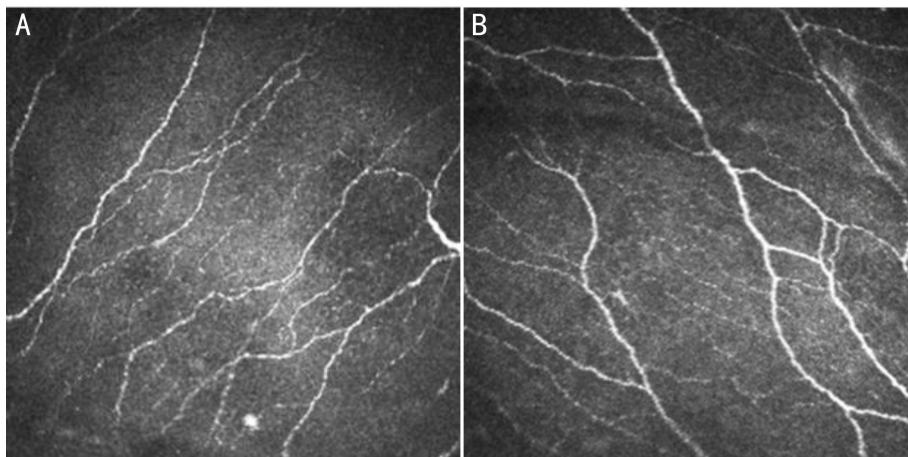


图1 治疗前后中央角膜前弹力层角膜神经纤维形态 试验组患者,女,58岁。A:治疗前神经纤维直径纤细,可见串珠较多和神经纤维弯曲;B:治疗12wk神经纤维直径增粗,串珠减少,弯曲度降低。

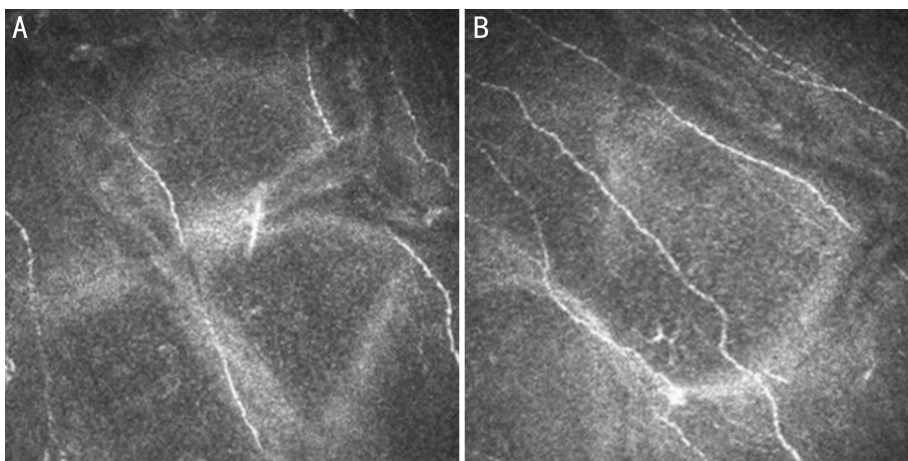


图2 治疗前后中央角膜前弹力层角膜神经纤维形态 试验组患者,女,62岁。A:治疗前神经纤维直径纤细,部分中断;B:治疗12wk神经纤维直径增粗,中断减少。

方面炎症可损害角膜、泪腺、睑板腺等眼表组织,加重干眼症状^[10]。氟米龙滴眼液是一种皮质类固醇激素抗炎药,对淋巴细胞、肥大细胞、巨噬细胞及成纤维细胞等有抑制细胞因子转录的作用,通过诱导磷脂酶A2的抑制蛋白来抑制炎症介质,减少前列腺素和花生四烯酸等的释放。虽然糖皮质激素滴眼可有白内障、青光眼等药物副作用,但氟米龙滴眼液在房水中其能被脱氢酶分解代谢,眼内浓度低,代谢快,短期应用于眼部相对比较安全^[11]。

活体共聚焦显微镜是一种无创的眼部成像技术,可以在活体细胞水平上对眼表疾病形态学变化进行观察。在干眼领域共聚焦显微镜已被应用于角膜、结膜、睑板腺的检查,可观察到角膜表层、翼状和基底上皮细胞、角膜基质细胞、内皮细胞、神经纤维和炎症细胞的形态,动态对干眼的临床治疗效果进行监测,方便及时调整治疗方案^[12]。本次研究使用共聚焦显微镜观察角膜前弹力层神经纤维形态学改变,有着直观、方便、快捷和无创的优势,易于被患者接受。

干燥综合征型干眼对比单纯干眼其干涩症状更重,在角膜和结膜中朗格汉斯细胞数量形态发生变化,表现为数量多、树枝长以及分支多,并且伴随角膜前弹力层神经纤维的损害^[13]。干燥综合征型干眼角膜前弹力层神经纤维变细,弯曲度变大,甚至神经纤维断裂,角膜表层上皮细胞密度和前弹力层神经纤维密度均较正常人下降,且神经纤维密度下降的程度与角膜敏感性下降呈高度相关

性^[14-16]。干燥综合征型干眼的角膜神经纤维损伤后密度降低可能是一种退行性改变,通过负反馈作用,自身调控分泌某种神经生长因子促进自身修复,表现为神经纤维串珠和分支数量增多,神经纤维串珠内可能存在一些代谢活性递质,具有代偿神经纤维受损后对角膜的营养功能^[17-18]。Levy等^[19]研究表明通过0.05%环孢霉素A滴眼液对干燥综合征型干眼治疗6mo后,角膜朗格汉斯细胞数量和分支减少,神经纤维直径增粗、密度增加,使眼部临床症状得到缓解,说明神经纤维损害和炎症反应存在密切联系。本研究采用氟米龙滴眼液联合玻璃酸钠滴眼液治疗干燥综合征型干眼后中央角膜前弹力层神经纤维直径增加、串珠数量减少、弯曲度下降,减少眼表炎症因子对神经纤维损害,安全有效缓解干眼临床症状。

综上,氟米龙滴眼液联合玻璃酸钠滴眼液治疗SS相关性干眼短期治疗安全有效,比单纯使用玻璃酸钠滴眼液疗效更好,经过治疗后中央角膜前弹力层神经纤维形态改善,SIT增加,BUT延长,患者视觉质量得到改善。由于SS是一种全身多种腺体受累的慢性自身免疫病,治疗周期长,长期使用激素类滴眼液有白内障和青光眼的风险,本研究尚有部分不足,例如长期治疗方案仍有待研究,观察时间过短等,未来需长期大样本临床研究,进而提供临床上用药指导方案和个体化治疗。

参考文献

1 中华医学会风湿病学分会. 干燥综合征诊治指南(草案). 中华风

湿病学杂志 2003;7(7):446-448

2 Carsons SE, Vivino FB, Parke A, *et al.* Treatment guidelines for rheumatologic manifestations of sjögren's syndrome: use of biologic agents, management of fatigue, and inflammatory musculoskeletal pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69(4):517-527

3 Souza FB, Porfirio GJ, Andriolo BN, *et al.* Rituximab effectiveness and safety for treating primary sjögren's syndrome (pSS): systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11(3):e0150749

4 Wang SQ, Zhang LW, Wei P, *et al.* Is hydroxychloroquine effective in treating primary Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2017;18(1):186

5 Zandbelt MM. Sjogren's syndrome criteria. *Ann Rheum Dis* 2002;61(10):948-949

6 The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5(2):75-92

7 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

8 Benítez del Castillo JM, Wasfy MA, Fernandez C, *et al.* An *in vivo* confocal masked study on corneal epithelium and subbasal nerves in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(9):3030-3035

9 Kheirkhah A, Rahimi Darabad R, Cruzat A, *et al.* Corneal epithelial immune dendritic cell alterations in subtypes of dry eye disease: a pilot *in vivo* confocal microscopic study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(12):7179-7185

10 宿梦苍, 郝晓琳, 张仲臣. 干眼症眼表损害炎症机制. *国际眼科杂志* 2015;15(5):821-824

11 陈星如, 高卫萍. 氟米龙滴眼液治疗干眼的国内外研究进展. *国际眼科杂志* 2016;16(8):1474-1476

12 Alhatem A, Cavalcanti B, Cavalcanti B, *et al.* *In vivo* confocal microscopy in dry eye disease and related conditions. *Semin Ophthalmol* 2012;27(5-6):138-148

13 杨钊, 陈琦. 活体共聚焦显微镜下干燥综合征角膜潜基质神经纤维变化与临床症状相关性分析. *国际眼科杂志* 2020;20(5):749-753

14 Benítez-Del-Castillo JM, Acosta MC, Wassfi MA, *et al.* Relation between corneal innervation with confocal microscopy and corneal sensitivity with noncontact esthesiometry in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(1):173-181

15 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

16 Cardigos J, Barcelos F, Carvalho H, *et al.* Tear Meniscus and corneal sub-basal nerve plexus assessment in primary sjögren syndrome and sicca syndrome patients. *Cornea* 2019;38(2):221-228

17 Villani E, Magnani F, Viola F, *et al.* *In vivo* confocal evaluation of the ocular surface Morpho-functional unit in dry eye. *Optom Vis Sci* 2013;90(6):576-586

18 Tuominen IS, Konttinen YT, Vesaluoma MH, *et al.* Corneal innervation and morphology in primary Sjögren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(6):2545-2549

19 Levy O, Labbé A, Borderie V, *et al.* Increased corneal sub-basal nerve density in patients with Sjögren syndrome treated with topical cyclosporine A. *Clin Exp Ophthalmol* 2017;45(5):455-463