

引文格式:邵毅,石文卿.2018 美国眼科学会干眼指南解读[J].眼科新进展,2019,39(12):1101-1104,1110.
doi:10.13389/j.cnki.rao.2019.0253

【述评】

2018 美国眼科学会干眼指南解读[△]

邵毅 石文卿

Interpretation of 2018 Dry Eye Syndrome Preferred Practice Pattern (DEsPPP)

SHAO Yi, SHI Wen-Qing

【Abstract】 American Academy of Ophthalmology (AAO) recently issued 2018 Dry Eye Syndrome Preferred Practice Pattern (DEsPPP), which gives a detailed introduction to the definition, patient population, classification, detection methods and treatment of dry eye. We will make a comprehensive interpretation of this guideline in this article.

【Key words】 dry eye; diagnosis; treatment; guideline

【摘要】 美国眼科学会(American Academy of Ophthalmology, AAO)近期出台的2018年干眼(dry eye disease, DED)临床指南,对DED的定义、发病人群、分类、检测方法与治疗等做了详细介绍。本文将对该指南进行全面解读。

【关键词】 干眼; 诊断; 治疗; 指南

【中图分类号】 R777.34

干眼(dry eye disease, DED)是眼科的常见病,其由于泪液的量或质的异常引起的泪膜不稳定和眼表面损害而致眼部不适,是以视力下降、眼部干涩、异物感、烧灼感为临床表现的眼表炎症。随着电子产品的普及,DED的患病率不断升高,引起了眼科医师们越来越高的关注。

美国眼科学会(American Academy of Ophthalmology, AAO)是世界上最大的眼科医师学会,旨在为各种眼科疾病制定诊断与治疗标准,从而推动眼科专业的发展。AAO出台的2018年DED临床指南(Dry Eye Syndrome Preferred Practice Pattern, DEs PPP)对DED的定义、流行病学、病理生理、检测手段、管理治疗等多个方面进行了阐述。本文将就以上几个方面对2018年DED指南进行解读。

1 2018 AAO DED 指南与 DEWS TFOS II 相比的更新要点

本次指南是在参考国际干眼新共识(Dry Eye Workshop The Tear Film and Ocular Surface Society II, DEWS TFOS II)的基础之上完成的,更新的要点如下^[1]:(1)最新的AAO DED指南与DEWS TFOS II相比,突出强调了DED易发生于角膜手术、白内障手术、屈光手术之后,同时这些手术也可能会加重DED患者的病情。(2)最新的AAO DED指南提出,在一项前瞻性、多中心大规模试验中发现,临床上一直推荐使用的不含乙酯的 ω -3脂肪酸产品与安慰剂相比,在改善患者症状方面无明显差异。(3)最新的AAO DED指南特别强调了DED与干燥综合征的关系。调查表明,大约1/10的DED患者同时患有干燥综合征,并且在相关研究中发现自身免疫性疾病中,原发性干燥综合征是恶性肿瘤最强相关的危险因素。(4)最新的AAO DED指南提出,DED患者经治疗后出现DED症状和体征(如眼部刺激、发红、黏液排出)减轻、视力水平得到保持甚至改善,或者眼表损伤程度减轻是治疗有效的标准。(5)在DEWS TFOS II中就提出了对患者进行有关DED病情、管理、治

作者简介:邵毅,男,1982年10月出生,江西上饶人,赣江学者, Bascom Palmer 眼科医院访问学者, 科副主任, 硕士生导师, 发表眼科SCI 论著 110 余篇。研究方向: 角膜病及眼影像技术。联系电话: 13576955700; E-mail: freebee99@163.com; ORCID: 0000-0003-1571-2433

About SHAO Yi: Male, born in October, 1982. Tel: 13576955700; E-mail: freebee99@163.com; ORCID: 0000-0003-1571-2433

收稿日期:2019-01-26

修回日期:2019-09-25

本文编辑:王燕

△ 基金项目:国家自然科学基金资助(编号:81660158, 81460092, 81400372);江西省自然科学基金重大项目(编号:20161ACB2-1017);江西省青年科学基金(编号:20151B-AB215016, 20161BAB215198);江西省重点研发项目(编号:20151BBG70223, 20181B-BG70004);江西省教育厅重点项目(编号:GJJ160020);江西省学位与研究生教育教学改革研究项目(编号:JXYJG-2018-013);江西省基层卫生适宜技术“星火推广计划”项目(编号:20188003);江西省卫计委科技计划面上项目(编号:20175116);江西省卫计委中医药科技计划项目(编号:2018A060)

作者单位:330006 江西省南昌市,南昌大学第一附属医院眼科

Received date: Jan 26, 2019

Accepted date: Sep 25, 2019

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No:81660158, 81460092, 81400372); Natural Science Key Project of Jiangxi Province (No:20161ACB21017); Youth Science Foundation of Jiangxi Province (No: 20151BAB215016, 20161BAB215198); Key Research Foundation of Jiangxi Province (No: 20151BBG70223, 20181BBG70004); Education Department Key Project of Jiangxi Province (No: GJJ160020); Teaching Reform of Degree and Graduate Education Research Project of Jiangxi Province (No: JXYJG-2018-013); Grass-roots Health Appropriate Technology “Spark Promotion Plan” Project of Jiangxi Province (No:20188003); Health Development Planning Commission Science Foundation of Jiangxi Province (No: 20175116); Health Development Planning Commission Science TCM Foundation of Jiangxi Province (No:2018A060)

From the Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

疗和预后的教育;而在最新的 AAO 指南中,进一步强调了患者教育的重要性,将教育患者了解疾病的慢性性质并为其治疗提供具体指导,上升为教育应作为照顾 DED 患者最重要的方面。(6) AAO 最新的 DED 指南还指出,有必要根据患者病情的严重程度及其对治疗的反应进行转诊。在治疗效果不理想或怀疑有系统性疾病的中度至重度病例中,建议及时转诊至对这些疾病的管理有丰富知识和经验的眼科医生处。这充分显示临床上提高了对 DED 的重视程度。(7)在 DED 的经济负担方面,DEWS TFOS II 强调了 DED 患者的工作效率降低带来的经济损失是其社会经济负担的主要来源,而最新的 AAO DED 指南将 DED 的社会经济负担描述得更加全面,不仅体现在间接经济损失上,也体现在医疗费用带来的经济损失上。

2 DED 的定义及流行病学

AAO 在最新的 DEs PPP 中将 DED 定义为:“DED 是由于泪液分泌减少或者泪膜稳定性下降而出现的一组症候群,常伴随眼部不适、视觉症状以及眼表炎症。”这与 DEWS TFOS II 的观点保持一致。此定义更加突出了 DED 是一系列症状群而不再是单一的疾病,表明对其病因和治疗的认知变得更加全面。

2018 DEs PPP 指出,由于难以通过单一检测手段确诊 DED,且缺乏较为统一的定义,所以 DED 的流行病学研究受到限制。尽管有研究表明,在接受综合检查的 2127 例门诊患者中,有 17% 被诊断患有 DED,但这个结果可能无法代表总体人口的患病情况,因为不同的标准可能带来不同的结果^[2]。AAO 在最新的指南中总结了部分地区和年龄的 DED 患病情况。

在澳大利亚墨尔本进行的一项研究中,共有 926 位年龄在 40 ~ 97 岁的受试者参加了调查。其中 16.3% 的受试者泪液分泌试验结果较低 (≤ 8 mm), 10.8% 的受试者孟加拉玫瑰红活体染色评分较高 (≥ 4 mm)^[3]。在美国比弗丹对 3722 名参与者进行的一项眼科研究中,60 岁以下和 80 岁以上自报 DED 症的患病率分别为 8.4% 和 19.0%, 总体患病率为 14.4%^[4]。而在中国石河子大学对 1203 名 18 ~ 23 岁大学生调查显示,DED 患病率为 63.5%^[5]。

在不同性别中,DED 的患病率也有所不同。在一项纳入了 25 444 名男性的健康研究中,50 ~ 54 岁的男性与 80 岁以上的男性中,DED 的患病率从 3.9% 上升到 7.7%^[6]。类似地,在对超过 39 000 名女性进行的健康研究中,50 岁以下女性 DED 的患病率为 5.7%,而在 75 岁以上的女性中达到了 9.8%^[7]。这两项研究对 DED 的定义均为不断或经常报告的眼部干燥和刺激症状。

3 DED 的危险因素

高龄和女性以及长时间使用电子设备仍被认为是 DED 的危险因素^[3,4,8]。另外,最新的 DEs PPP 中特别地提出了使用含有苯扎氯铵的青光眼药物^[9-10]和类风湿性关节炎也为 DED 的危险因素^[11-12]。指南还指出注射肉毒杆菌毒素和 DED 也存在一定关系^[13-14]。干眼的危险因素还包括屈光手术、翼状胬肉、糖尿病、移植物抗宿主病等与疾病相关因素;低湿度环境、紫外线照射、气候干燥、高原缺氧等与环境相关因素;必需脂肪酸缺乏及维生素 A 缺乏等营养素相关因素;性激素相关因素以及视频终端使用、配戴隐形眼镜等生活方式相关因素等。

除此之外,最新指南的一个亮点是详细地阐述了不同危险因素下的 DED 患病情况,使结论更具说服力。如一项基于中国社区的大型研究发现,糖尿病患者[平均年龄(68.9 ± 8.9)岁]DED 患病率为 17.5%,在代谢控制不良的患者中其患病率可能会更高^[15]。

4 病理生理学

AAO 在 TFOS DEWS II 的基础上对 DED 的发病机制进行了整理。在最新的 PPP 指南中,沿用了 TFOS DEWS II 的分类,仍然将 DED 分为 2 类,即蒸发过强型 DED 和泪液缺乏型 DED。蒸发导致的泪液高渗为二者共同的机制^[16-17]。最新 DED PPP 指南将眼表和泪腺功能看作一个整体^[18],这一整体的疾病或者功能障碍会导致泪膜稳定性下降,从而导致眼刺激症状和眼表面上皮受损。泪液分泌和清除减少会激发眼表可溶性和细胞介质的炎症反应^[19-20]。临床和基础研究均表明上述炎症反应在 DED 的发生发展中扮演了重要的角色。

5 DED 的检测手段

目前难以通过单一的检测方法确诊 DED,临床医师常常需要通过综合多种检测结果来评估患者的病情。常用的检测方法有泪河高度测定、泪膜破裂时间、泪膜渗透压测试、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)测定、泪液分泌试验(Schirmer test)、荧光素染料消失试验、泪膜破裂试验(tear break-up time test)、眼表染色、泪腺功能测试等。其中,泪膜渗透压测试一直被认为是 DED 的标志性检测方法^[21],其改变可能提示泪液脂质、蛋白、无机成分的变化,并且已经被美国食品和药物管理局批准用于 DED 的即时检测。但是泪膜渗透压水平有时会与临床症状或体征不符,其特异性和敏感性均较低,故现在已不再作为 DED 诊断的金标准,而是作为次要标准提供参考。随着时间的推移或在不同的条件下进行泪膜渗透压测试,并结合患者的临床情况更有助于进行 DED 的诊断。MMP-9 指标

异常提示眼表存在炎症反应。尽管并不能通过该指标来区分 DED 与其他感染性眼表疾病,但可以用其来评估病情状态的变化以及指导治疗^[22-23]。最新的 DEs PPP 指南指出,泪液分泌试验可以用来评估泪液的产生情况,但是由于在同样的情况下会产生不同的结果,所以不应作为诊断 DED 的唯一标准^[24-25]。一般认为未经麻醉的患者 5 min 内试纸条润湿 ≤ 10 mm 提示存在异常^[26]。荧光素染料消失试验是通过将荧光素染料滴入眼表面,然后与已经放置在眼表面上的 Schirmer 条带进行对比来评估染料的清除率^[27-28],从而评估泪液产生量、泪液体积和泪液排出量。临床中也可通过泪膜破裂试验测量泪液破裂时间来评估眼表状况,时间小于 10 s 提示异常。泪膜迅速破裂常见于泪液缺乏型 DED 和睑板腺疾病^[28]。除此之外,眼表染色中角膜或球结膜着色或者泪腺功能测试中泪液乳铁蛋白水平降低均提示眼表异常。其中泪河高度测量应在泪膜破裂时间检查等强制性眨眼动作前完成。

6 DED 的治疗与分层管理

6.1 DED 治疗的临床目标 AAO 最新 DEs PPP 提出了治疗 DED 的临床目标:(1)确定 DED 的诊断,并将其与其他可能导致眼部炎症刺激症状并会使患者的护理和泪液缺乏复杂化的病因区分开来。(2)明确导致 DED 发生的局部或者全身因素。(3)推荐适当的治疗方法。随着干眼研究的深入,治疗方案也逐渐多样。包括抗炎药物、抗氧化剂、促泌剂、激素替代治疗、泪点栓塞等,近期也有研究报道血源性滴眼液有助于 DED 的治疗^[29]。选择合适的治疗方案对患者治疗意义重大。(4)防止临床症状进一步恶化,做到随时关注患者病情变化及全身情况。(5)注重 DED 的教育并让患者亲身参与治疗,减轻患者的不适感。有 DED 症状的患者通常有许多致病因素,当务之急是治疗任何可以治疗的致病因素。若有全身性疾病(如干燥综合征)导致的 DED,则应在治疗 DED 的同时着重治疗全身性疾病。如果没有同时解决 DED 的致病因素,单纯的泪液置换通常是不成功的。在指南中还特别强调了对患者的教育是成功治疗的一个重要方面。眼科医师应教育患者了解 DED 的自然病程以及其慢性性质。这提示对干眼的临床治疗已经不仅仅把改善患者症状作为最终目标,更应该让患者有能力亲自参与到干眼的管理之中,以达到减少复发、减少疾病慢性化的目的。

6.2 DED 的分级管理 最新的 DEs PPP 沿用并进一步更新了 TFOS DEWS II 的分级管理,以便眼科医师在临床治疗中合理选择干预措施。在症状不严重时,以消除干眼诱因为主。在此阶段医师应重视对患者进行医学教育的作用,改变患者的局部环境,提醒患者注意眼部卫生,适当热敷双眼以缓解眼部不适。同时更换或停用可能加剧症状的全身或局部药

物,再配以各种类型人工泪液(如果合并睑板腺功能障碍应选用含有脂质成分的人工泪液)。如果上述措施不足以改善症状,提倡采取多种措施全方位进行治疗,可使用不含防腐剂的人工泪液,此阶段可以口服对症药物。在夜间用涂抹软膏或使用加湿器改善环境湿度,同时继续使用物理疗法,酌情使用泪道栓塞和湿房镜,条件具备可用茶树油治疗蠕形螨。如果上述措施效果仍不理想则需要进行更加强效的干预,比如佩戴治疗性隐形眼镜(如软性绷带镜、硬性巩膜镜),使用自体/异体血清滴眼液或者口服促泪液分泌类药物。病情仍未好转应考虑延长局部糖皮质激素的使用时间,并依据患者病情选择羊膜移植、泪点栓塞术。

6.3 DED 的分类治疗 TFOS DEWS II 中将蒸发过强型 DED 按照蒸发程度分成轻中重 3 度,而最新 DEs PPP 中则直接分为轻度 DED、中度 DED 和重度 DED,并对每种类型提出了具体的治疗措施。

6.3.1 轻度 DED 如果只有轻微症状但体征不明显者,只需使用人工泪液即可;若患者已经确诊轻度 DED,要消除潜在的致病因素,比如减少抗组胺剂或利尿剂的使用、减少激素类药物的使用、减少吸烟和暴露于二手烟环境、减少环境通风提高环境湿度。AAO 特别指出,吸烟与 DED 有关,因为研究发现其对角膜前泪膜的脂质层和泪蛋白有不良影响^[30-31]。对合并睑缘炎的患者,应该同时治疗睑缘炎^[32]。由倒睫、眼球突出、睑内翻或睑外翻导致的眼睑畸形也应同时得到矫正。

6.3.2 中度 DED 在轻度 DED 的治疗基础之上,药物、手术和其他治疗可能有助于缓解中度 DED 的症状。研究发现,0.5 g·L⁻¹ 环孢霉素滴眼液有助于改善中重度 DED 的症状和体征,促进泪液分泌,改善患者眼表环境,治疗效果良好^[33]。实验证明 0.5 g·L⁻¹ 环孢霉素滴眼液针对轻、中、重 DED 患者的有效率分别是 74%、72% 和 67%^[34]。近年来有报道显示,泪道栓塞术也被用于中重度 DED 的治疗,然而泪道栓塞容易继发感染,并且与溢泪、泪小管炎、泪囊炎和角膜炎的发生有关^[35-36]。除此之外还可以使用湿房镜、加湿器、鼻内神经刺激和唇黏膜及小唾液腺移植等疗法^[37]。

6.3.3 重度 DED 最新的 DEs PPP 指南中强调了对重度 DED 患者要注意其他基础疾病的治疗。同时可行多种药物的联合治疗。对于患有干燥综合征的患者,可以使用口服药物治疗严重 DED^[38-40]。对于合并丝状角膜炎的患者,可以通过清理丝状物或局部使用黏液溶解剂如体积分数 10% 乙酰半胱氨酸来治疗。软性角膜接触镜能有效防止丝状角膜炎的复发,但如果患者 DED 症状较严重,则可能耐受性差。通过热或激光烧灼来实现永久性泪点阻塞也是治疗方法之一,但由于其不可逆性,该方法在临床上的应用较少。硬性巩膜镜已经成功用于治疗常年

重度 DED 患者^[41-42]。但是使用角膜接触镜必须考虑角膜感染的风险。

综上所述,现有的治疗策略大多集中在增加眼表湿度和降低其渗透压和炎症、口服药物和改善眼部表面的氧化状况和代谢调节。DEs PPP 中提出的上述分级管理和分类治疗有助于临床医师对干眼患者进行更加合理的治疗和管理。

7 总结

AAO 最新的 DEs PPP 指南是 TFOS DEWS II 的继承和发展,更加明确了 DED 是由各种病因共同作用导致的一系列症状群,同时突出了对患者的教育、对基础疾病治疗的重要性以及干眼带来的社会经济负担。在患者管理方面,提出了针对不同严重程度的患者采取不同措施的治疗策略。在临床工作中,该共识解读可给医师们提供一定的借鉴,指导 DED 的临床诊断和治疗,但是在具体工作当中,还应综合患者的病情、经济能力以及其他因素做出最合理的诊疗措施。

参考文献

[1] AKPEK E K, AMESCUA G, FARID M, GARCIA-FERRER F J, LIN A, RHEE M K, et al. Dry Eye Syndrome Preferred Practice Pattern? [J]. *Ophthalmology*, 2019, 126(1):286-334.

[2] HIKICHI T, YOSHIDA A, FUKUI Y, HAMANO T, RI M, ARAKI K, et al. Prevalence of dry eye in Japanese Eye Centers[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1995, 233(9):555-558.

[3] MCCARTY C A, BANSAL A K, LIVINGSTON P M, STANISLAVSKY Y L, TAYLOR H R. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia[J]. *Ophthalmology*, 1998, 105(6):1114-1119.

[4] MOSS S E, KLEIN R, KLEIN B E. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome [J]. *Arch Ophthalmol*, 2000, 118(9):1264-1268.

[5] LU Y Y, XU L J, CAI L L, SUN Y, WANG Z L. A study on dry eyes of college students in Xi'an [J]. *Chin J Ctrl Endem Dis*, 2018, 33(2):195-197.

卢媛媛,许璐洁,蔡龙龙,孙烨,王治伦.西安市某高校大学生干眼调查研究[J]. *中国地方病防治杂志*, 2018, 33(2):195-197.

[6] SCHAUMBERG D A, DANA R, BURING J E, SULLIVAN D A. Prevalence of dry eye disease among US men: estimates from the Physicians' Health Studies [J]. *Arch Ophthalmol*, 2009, 127(6):763-768.

[7] SCHAUMBERG D A, SULLIVAN D A, BURING J E, DANA M R. Prevalence of dry eye syndrome among US women [J]. *Am J Ophthalmol*, 2003, 136(2):318-326.

[8] DENG C M, AI M, XING Y Q, YAN Q Q, CHEN B, PENG B, et al. Analysis of the factors related to the use of electronic products and dry eyes in the elderly [J]. *J Clin Ophthalmol*, 2015, 23(5):447-451.

邓春梅,艾明,邢怡桥,严茜茜,陈彬,彭斌,等.城市中老年人电子产品使用情况与干眼相关因素的分析[J]. *临床眼科杂志*, 2015, 23(5):447-451.

[9] TAO Y, LIU Y. Effects of trefoprost eye drops without benzalkonium chloride on dry eye symptoms and tear film quality in patients [J]. *CHN Ophthalmol*, 2015, (3):153-155.

陶远,刘英.不含苯扎氯铵的曲伏前列素滴眼液对患者干眼症状及泪膜质量的影响[J]. *眼科*, 2015, (3):153-155.

[10] DU J, LI Y, GAO J R, LIU J G, LI J, WEI S S. Expression of IRAK1 and NF- κ B in keratoconjunctival tissue of mice with dry eye syndrome induced by benzalkonium chloride [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2019, 39(3):29-34.

杜婧,李勇,高金荣,刘建国,李晶,魏升升.白介素1受体相关激酶1 (IRAK1) 和 NF- κ B 在苯扎氯铵诱导的干眼症小鼠角膜和结膜组织中的表达[J]. *眼科新进展*, 2019, 39(3):29-34.

[11] DING N, GAO W P. Study on the correlation between rheu-

matoid arthritis and dry eye [J]. *Western J Chin Med*, 2018, (3):1-5.

丁宁,高卫萍.类风湿性关节炎与干眼的相关性研究[J]. *西部中医药*, 2018, (3):1-5.

[12] CHEN J J, ZHANG Y, TAN W, HE D. Analysis of tear film function in rheumatoid arthritis patients [J]. *J Modern Med Health*, 2017, (5):723-724.

陈家佳,张英,谭薇,何丹.类风湿关节炎患者泪膜功能情况分析[J]. *现代医药卫生*, 2017, (5):723-724.

[13] ZHU H F, HAO Z Q, CHENG Y, GAO W. Establishment and evaluation criteria of BTX-B induced dry eye model in rats [J]. *Int Eye Sci*, 2015, 15(9):1512-1515.

朱海峰,郝兆芹,程钰,高伟. BTX-B 诱导大鼠干眼模型的建立及评价标准[J]. *国际眼科杂志*, 2015, 15(9):1512-1515.

[14] ABABNEH O H, CETINKAYA A, KULWIN D R. Long-term efficacy and safety of botulinum toxin a injections to treat blepharospasm and hemifacial spasm [J]. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2014, (42):254-261.

[15] ZOU X, LU L, XU Y, ZHU J F, HE J N, ZHANG B, et al. Prevalence and clinical characteristics of dry eye disease in community-based type 2 diabetic patients: the Beixinjing eye study [J]. *BMC Ophthalmol*, 2018, 18(1):117.

[16] HU J D, LIU X Q. Adverse environmental factors and dry eyes [J]. *Chin J Ophthalmol Otorhinol*, 2017, 17(4):283-287.

胡锦东,刘新泉.不利环境因素与干眼[J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2017, 17(4):283-287.

[17] SHAO Y. Interpretation of TFOS DEWS II [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2018, 38(1):1-12.

邵毅.国际干眼新共识(TFOS DEWS II)解读[J]. *眼科新进展*, 2018, 38(1):1-12.

[18] QI Q R, SHENG G L, MA X P. Progress in research on ocular surface mucin and its correlation with dry eye [J]. *Int Eye Sci*, 2016, 16(4):681-685.

祁悄然,沈光林,马晓萍.眼表黏蛋白的研究进展及其与干眼的相关性[J]. *国际眼科杂志*, 2016, 16(4):681-685.

[19] GAO S, LI S, LIU L, WANG Y, DING H, LI L, et al. Early changes in ocular surface and tear inflammatory mediators after small-incision lenticule extraction and femtosecond laser-assisted laser in situ keratomileusis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9):e107370.

[20] ERDINEST N, OSHMUUELI O, OVADIA H, SOLOMON A. Anti-inflammatory effects of alpha linolenic acid on human corneal epithelial cells [J]. *Contact Lens Anterior Eye*, 2012, 35(8):e16-e17.

[21] WANG P, SHENG M, LI B, YANG Y, CHEN Y. High osmotic pressure increases reactive oxygen species generation in rabbit corneal epithelial cells by endoplasmic reticulum [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(2):860-870.

[22] SCHARGUS M, IVANOVA S, KAKKASSERY V, DICK H B, JOACHIM S. Correlation of tear film osmolarity and 2 different mmp-9 tests with common dry eye tests in a cohort of non-dry eye patients [J]. *Cornea*, 2015, 34(7):739-744.

[23] SAMBURSKY R, DAVITT W F 3RD, FRIEDBERG M, TAUBER S. Prospective, multicenter, clinical evaluation of point-of-care matrix metalloproteinase-9 test for confirming dry eye disease [J]. *Cornea*, 2014, 33(8):812-818.

[24] KUNERT K S, TISDALE A S, STERN M E, SMITH J A, GIPSON I K. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes [J]. *Arch Ophthalmol*, 2000, 118(11):1489-1496.

[25] KEECH A, SENCHYNA M, JONES L. Impact of time between collection and collection method on human tear fluid osmolarity [J]. *Curr Eye Res*, 2013, 38(4):428-436.

[26] PFLUGFELDER S C, TSENG S C, SANABRIA O, KELL H, GARCIA C G, FELIX C, et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation [J]. *Cornea*, 1998, 17(1):38-56.

[27] GARCÍA N, TESÓN M, ENRÍQUEZ-DE-SALAMANCA A, MENA L, SACRISTÁN A, FERNÁNDEZ I, et al. Basal values, intra-day and inter-day variations in tear film osmolarity and tear fluorescein clearance [J]. *Curr Eye Res*, 2014, 39(7):673-679.

[28] GARASZCZUK I K, MONTES M R, ISKANDER D R, EXPÓSITO A C. The tear turnover and tear clearance tests-a review [J]. *Expert Rev Med Dev*, 2018, 15(3):219-229.

mouse model of Sjögren's syndrome [J]. *Stem Cells Int*, 2017, 2017: 1-10.

[5] ZOU X P, YE H Y, CHENG H, HUI Y T, SHANG C Z, DONG H J, et al. Effect of umbilical cord mesenchymal stem cells on the expression of superoxide dismutase and interleukin-12 in ovarian tissues of mice with acute ovarian ischemia reperfusion injury[J]. *J Xinxiang Med Univ*, 2019, 36(7): 601-604. 邹晓萍, 叶豪奕, 程虎, 回月彤, 商崇智, 董化江. 脐带间充质干细胞对急性卵巢缺血再灌注损伤小鼠卵巢组织中过氧化物歧化酶及白细胞介素-12 表达的影响[J]. *新乡医学院学报*, 2019, 36(7): 601-604.

[6] ZHANG B, LUAN Z, TANG X F, WU N H, WANG K. Curative effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells treatment on refractory acute graft versus host disease of children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2018, 33(3): 203-207. 章波, 栾佐, 唐湘凤, 吴南海, 王凯. 人脐带间充质干细胞治疗儿童异基因造血干细胞移植后难治性急性移植物抗宿主病的疗效[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(3): 203-207.

[7] WADA N, BARTOLD P M, GRONTHOS S. Human foreskin fibroblasts exert immunomodulatory properties by a different mechanism to bone marrow stromal/stem cells [J]. *Stem Cells Dev*, 2011, 20(4): 647-659.

[8] LIAO W, PHAM V, LIU L, RIAZIFAR M, PONE E J, ZHANG S X, et al. Mesenchymal stem cells engineered to express selectin ligands and IL-10 exert enhanced therapeutic efficacy in murine experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Biomaterials*, 2016, 77: 87-97.

[9] LI X, LU X, SUN D, WANG X, YANG L, ZHAO S, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells reduce lymphocytic infiltration in a rabbit model of induced autoimmune dacryoadenitis[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(13): 5161-5170.

[10] LIU L, ECKERT M A, RIAZIFAR H, KANG D K, AGALLIU D, ZHAO W. From blood to the brain: can systemically transplanted mesenchymal stem cells cross the blood-brain barrier? [J]. *Stem Cells Int*, 2013, 2013: 1-7.

[11] LLOPIZ D, RUIZ M, INFANTE S, VILLANUEVA L, SILVA L, HERVAS-STUBBS S, et al. IL-10 expression defines an immunosuppressive dendritic cell population induced by antitumor therapeutic vaccination[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(2): 2659-2671.

[12] TRITTIBACH P, BARKER S E, BRODERICK C A, NATKUNARAJAH M, DURAN Y, ROBBIE S J, et al. Lentiviral-vector-mediated expression of murine IL-1 receptor antagonist or IL-10 reduces the severity of endotoxin-induced uveitis [J]. *Gene Ther*, 2008, 15(22): 1478-1488.

[13] THOMAS P B, SAMANT D M, SELVAM S, WEI R H, WANG Y, STEVENSON D, et al. Adeno-associated virus-mediated IL-10 gene transfer suppresses lacrimal gland immunopathology in a rabbit model of autoimmune dacryoadenitis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(10): 5137-5144.

[14] EL A J, CHAUHAN S K, ECOIFFIER T, ZHANG Q, SABAN D R, DANA R. Characterization of effector T cells in dry eye disease[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(8): 3802-3807.

[15] CHEN M Y, LIE P C, LI Z L, WEI X. Endothelial differentiation of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells in comparison with bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. *Exp Hematol*, 2009, 37(5): 629-640.

[16] PETERS A, PITCHER L A, SULLIVAN J M, MITSDOERFFER M, ACTON S E, FRANZ B, et al. Th17 cells induce ectopic lymphoid follicles in central nervous system tissue inflammation[J]. *Immunity*, 2011, 35(6): 986-996.

[17] SONG X, QIAN Y. The activation and regulation of IL-17 receptor mediated signaling [J]. *Cytokine*, 2013, 62(2): 175-182.

[18] JIE G, JIANG Q, RUI Z, YIFEI Y. Expression of interleukin-17 in autoimmune dacryoadenitis in MRL/lpr mice[J]. *Curr Eye Res*, 2010, 35(10): 865-871.

[19] MILETIC M, STOJANOVIC R, PAJIC O, BUGARSKI D, MOJSILOVIC S, COKIC V, et al. Serum interleukin-17 & nitric oxide levels in patients with primary Sjogren's syndrome [J]. *Indian J Med Res*, 2012, 135(4): 513-519.

[20] LIN X, RUI K, DENG J, TIAN J, WANG X, WANG S, et al. Th17 cells play a critical role in the development of experimental Sjogren's syndrome [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(6): 1302-1310.

[21] ZHOU L, LOPES J E, CHONG M M, IVANOV I I, MIN R, VICTORA G D, et al. TGF-beta-induced Foxp3 inhibits T(H)17 cell differentiation by antagonizing RORgamma function [J]. *Nature*, 2008, 453(7192): 236-240.

[22] IVANOV I I, MCKENZIE B S, ZHOU L, TADOKORO C E, LEPELLEY A, LAFAILLE J J, et al. The orphan nuclear receptor RORgamma directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells [J]. *Cell*, 2006, 126(6): 1121-1133.

[23] WANG X L, LU X X, YANG L Y, NIAN H, YANG D, WEI R H. Effects of mesenchymal stem cells on pathological changes and cytokines expression in rabbit model of autoimmune dryeye[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2017, 37(8): 714-718. 王希莲, 路晓晓, 杨丽媛, 粘红, 杨丹, 魏瑞华. 间充质干细胞对兔自身免疫性干眼模型病理改变及细胞因子表达的影响[J]. *眼科新进展*, 2017, 37(8): 714-718.

[24] MOHAMMADZADEH A, POURFATHOLLAH A A, SHAHROKHI S, FALLAH A, TAHOORI M T, AMARI A, et al. Evaluation of AD-MSC (adipose-derived mesenchymal stem cells) as a vehicle for IFN-beta delivery in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Clin Immunol*, 2016, 169(1): 98-106.

[25] WANG W, ZHAO N, LI B, GAO H, YAN Y, GUO H. Inhibition of cardiac allograft rejection in mice using interleukin-35-modified mesenchymal stem cells [J]. *Scand J Immunol*, 2019, 89(4): 420.

[26] FEDER R S, RAO R R, LISSNER G S, BRYAR P J, SZATKOWSKI M. Atypical mycobacterial keratitis and canaliculitis in a patient with an indwelling SmartPLUG [J]. *Br J Ophthalmol*, 2010, 94(3): 383-384.

[27] GUMUS K, PFLUGFELDER S C. Intranasal tear neurostimulation: an emerging concept in the treatment of dry eye[J]. *Int Ophthalmol Clin*, 2017, 57(2): 101-108.

[28] ZHANG Y, LIN T, JIANG A, ZHAO N, GONG L. Vision-related quality of life and psychological status in Chinese women with Sjogren's syndrome dry eye: a case-control study[J]. *BMC Womens Health*, 2016, 16(1): 75.

[29] BERNABEI F, RODA M, BUZZI M, PELLEGRINI M, GIANNACCARE G, VERSURA P. Blood-based treatments for severe dry eye disease: the need of a consensus [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(9): 1478-1507.

[30] ELSAYED Y Y, ABO E M, ELASHEER O M, KOTB S. Impact of educational program on the management of chronic suppurative otitis media among children[J]. *Int J Otolaryngol*, 2015, 2015: 624317.

[31] AYAKI M, KAWASHIMA M, UCHINO M, TSUBOTA K, NEGISHI K. Gender differences in adolescent dry eye disease: a health problem in girls[J]. *Int J Ophthalmol*, 2018, 11(2): 301.

[32] TERRY M A, OUSLEY P J. Deep lamellar endothelial keratoplasty in the first United States patients: early clinical results [J]. *Cornea*, 2001, 20(3): 239-243.

[33] WAN K H, CHEN L J, YOUNG A L. Efficacy and safety of topical 0.05% cyclosporine eye drops in the treatment of dry eye syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ocular Surface*, 2015, 13(3): 213-225.

[34] PERRY H D, SOLOMON R, PERRY A, WITTPENN J, GREENMAN H, SAVAGE H. Evaluation of topical cyclosporine for the treatment of dry eye disease [J]. *Arch Ophthalmol*, 2008, 126(8): 1046-1050.

[35] MAZOW M L, MCCALL T, PRAGER T C. Lodged intracanalicular plugs as a cause of lacrimal obstruction [J]. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*, 2007, 23(2): 138-142.

[36] YAO W, LE Q. Social-economic analysis of patients with Sjogren's syndrome dry eye in East China: a cross-sectional study[J]. *BMC Ophthalmol*, 2018, 18(1): 23.

[37] LIEW M S, ZHANG M, KIM E, AKPEK N K. Prevalence and predictors of Sjogren's syndrome in a prospective cohort of patients with aqueous-deficient dry eye [J]. *Br J Ophthalmol*, 2016, 96(12): 1498.

[38] KREJCI L. Scleral gel contact lenses in treatment of dry eyes [J]. *Br J Ophthalmol*, 1972, 56(5): 425-428.

[39] ALIPOUR F, KHEIRKHAH A, JABARVAND BEHROUZ M. Use of mini scleral contact lenses in moderate to severe dry eye [J]. *Cont Lens Anterior Eye*, 2012, 35(6): 272-276.

[40] HEIDARI M, NOORIZADEH F, WU K, INOMATA T, MASHAGHI A. Dry eye disease: emerging approaches to disease analysis and therapy [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(9): 1439-1460.

(上接第 1104 页)