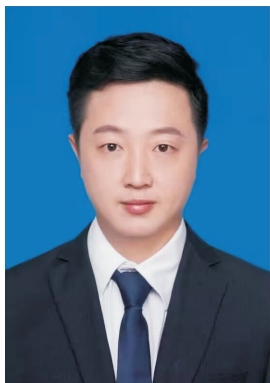


【述评】

邵 毅 陈鲁嘉 邹 洁



A portrait of a young woman with long, straight black hair parted in the middle. She has a neutral expression and is looking directly at the camera. She is wearing a light blue and white vertically striped shirt with a white Peter Pan collar. The background is a solid, bright blue.

作者单位:330006 江西省南昌市,
南昌大学第一附属医院眼科

1.2 衰老及其相关因素

随着年龄的增长,研究人员观察到睑板腺体逐渐萎缩退化,并伴随分泌活动的进行性功能障碍^[13]。患者眼睑会变得松弛,出现退缩、内翻、外翻和眼睑下垂等现象。水平眼睑松弛是更年期眼睑错位最常见的原因。眼睑错位会导致角膜暴露、泪膜分布不良和泪液流出异常,50%~70%的患者会出现流泪不适综合征^[14]。结膜松弛症是泪液流出不良的另一个显著原因,其特征是眼球和眼睑之间有多余的球结膜^[15]。有研究者提出,累积日晒导致的弹性变性和泪膜清除延迟会导致炎症变性^[16]。炎症变性一旦形成,多余的褶皱会干扰下泪半月板,进而导致下泪点阻塞。同时,随着年龄的增长,角膜敏感度逐渐降低。有研究表明,中央角膜敏感度在60岁之前保持稳定,随后急剧下降,这使得老年人更容易患上角膜敏感度缺失症^[17]。

1.3 炎症反应 Sjögren 综合征(SS)是房水缺乏症的一种类型。SS 是一种以外分泌腺功能障碍为特征的慢性炎症性疾病。研究发现,SS 患者泪液中的白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均有升高。IL-6 水平除与疾病严重程度相关外,还被发现与泪膜和眼表参数相关^[18]。患有水性泪液缺乏症的 SS 患者与患有水性泪液缺乏症的非 SS 的 DE 患者进行比较的结果显示,前者的泪液蒸发增加,镁分泌减少,脂质层缺乏^[19]。除 SS 外,DE 综合征还与多种系统性疾病存在关联,如类风湿性关节炎、硬皮病、多发性肌炎、淋巴瘤、淀粉样变、血色素沉着病、结节病和系统性红斑狼疮^[20]。

1.4 隐形眼镜、电子产品的过度运用以及屈光/白内障手术副作用 过度使用隐形眼镜可能会大大增加泪膜功能障碍综合征的风险。使用隐形眼镜会导致基底上皮细胞密度降低,腺泡单位直径减小,腺孔直径增大,分泌反应增强,腺周间隙不均匀性增大。高温、高湿度、风、烟、烟雾和空调等则会导致泪液蒸发率增高。长时间使用电脑会增加暴露的眼表面积,眨眼频率降低,泪膜的稳定性和效率也随之降低^[21-22]。

激光原位角膜磨镶术和屈光性角膜切除术是用于矫正屈光不正的最常用的手术方式。尽管二者均可达到屈光效果,但这两种手术均会对泪膜产生副作用。患者术后的神经生长因子水平降低,可能会诱发神经营养性上皮疾病^[23]。因此,术后最初几个月患者需要使用泪液替代物,白内障手术也是如此。白内障手术对神经丛的损伤会损害角膜敏感性,最终导致眨眼频率降低,泪膜蒸发增加,并对泪液产生的刺激减弱。Li 等^[24]对 37 例 DE 患者的致病因素进行分析发现,晶状体超声乳化术后患者 DE 的发生率显著增加。

2 DE 的诊断和评估

DE 的核心特征为泪膜内稳态的丧失。因此,荧光素泪膜破裂时间(FTBUT)、泪液渗透压和眼表染色等能反映泪膜稳定状态的指标越来越受到关注,成为 DE 的诊断标准^[25]。与泪膜破裂时间(TBUT)相比,泪液量检查在临床上似乎不那么重要,只在判断 DE 的类型或严重程度时使用,造成这种情况的一个主要原因是缺乏准确且成本效益高的检测方法。以 Schirmer 测试为例,尽管 Schirmer 测试因其廉价、方便的优点成为临床和研究中最常用的泪液容量评估方法之一,但该方法具有侵入性,且重复性不佳,一直存在争议。近年来,撕裂体积检测方法迎来了巨大的发展,出现了非接触式评估方法,如泪液半月板(TM)和带状半月板(SM)评估,它们极大地弥补了上述缺点^[26]。

目前,对 DE 的诊断和评估包括主观症状和客观体征。选择 FTBUT 和眼表染色评分作为 DE 评估的

主要指标时,SM 与 DE 症状和体征之间存在显著相关。而研究人员利用 OCT 发现,SM 的结果与 FTBUT 显著相关,这意味着侵入性比 FTBUT 小的 SM 甚至可能在某些特定情况下取代 FTBUT。此外,SM 与眼部症状评分量表之间存在明显负相关,这也意味着 SM 可以反映眼部不适。更为重要的是,SM 具有成本低、简单、易于操作且舒适度高的优点,尤其适用于大规模 DE 筛查和流行病学调查^[27]。许多研究表明,对于泪河高度(TMh)-OCT 和泪河面积(TMA)-OCT 的测量,其结果具有良好的可重复性,并与 SM 结果有很强的正相关^[28]。目前,DE 专业委员会提出了一个简便的三步流程,以便更好地定义 DE 的诊断,内容如下:第一步是通过问卷询问症状;第二步是在裂隙灯下观察眼表,以了解泪膜、眼表上皮损伤情况和眼睑的染色状况;第三步是评估泪膜清除和角膜敏感度^[29]。

3 治疗

3.1 改善症状 由于缺乏单一的临床评估方法以及 DE 症状的广泛差异,DE 的诊断和后续治疗极具挑战性。此外,患者诉说的症状通常与观察到的临床表现不一致,这也使 DE 诊断治疗难度增加。泪液替代物常用于治疗 DE 以改善症状,值得注意的是,泪液替代品并不是专门为改善 DE 症状而设计的,而是为防止症状累积设计的。因此,应全天定期滴注泪液替代品以避免症状加重,而不是按需使用。同样重要的是,应考虑一些滴眼液配方含有的可能对眼表产生不利影响并诱发有害症状的防腐剂,在这些情况下,限制这些滴眼液的长期使用非常重要,如透明质酸之类的聚合物可以通过增加泪膜体积,眼表湿润性,并促进液体扩散来校正泪膜体积以增加泪膜稳定性,从而改善症状。近年来,市场上出现了新一代的由具有不同特性的聚合物组合而成的多效泪液替代品,如与天然泪液和血清具有许多相似性的血小板衍生产品在 DE 中得到应用,包括脂质、蛋白质、抗菌元素和生长因子^[30]。有研究表明,自体或异体血清滴剂可以改善 DE 的症状和客观体征,这些较新的产品所含的血小板浓度是血清滴剂的 3~5 倍,可以最大限度地提高生长因子、细胞间黏附分子和 α 颗粒释放的细胞因子浓度^[31-32]。

3.2 炎症管理 炎症是导致 DE 恶性循环的重要因素,也是导致 DE 慢性化的重要因素,因此,控制炎症是预防和治疗慢性 DE 的基础^[33]。有证据表明,DE 中的长期炎症会引起上皮细胞形态和功能变化,这可能导致炎症细胞因子,如 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-17、TNF- α ,基质金属蛋白酶表达谱的改变。在长时间刺激的情况下,这些分子和其他分子(如细胞间黏附分子 1)的表达可能触发适应性免疫通路的激活,使淋巴细胞迁移到结膜,并引发慢性免疫介导的炎症反应。控制和减少可能源自上皮损伤和环境压力来源

的眼表炎症,是所有治疗方案的一个关键组成部分。因此,炎症的有效控制是 DE 症状改善的前提。

皮质类固醇通常用于治疗眼表炎症,特别是较温和的皮质类固醇,如眼表上皮细胞自然产生的类固醇。在某些生理条件下,通常有助于调节发生炎症过程的皮质醇(在用作药物时称为氢化可的松)可由上皮细胞在眼表产生,并作为抗环境抗原的保护机制^[34]。高-中效价分子的皮质类固醇对 DE 的治疗已被证明是有效的,但因有严重的副作用,不建议长期使用。进行眼表治疗时建议逐渐减少强效皮质类固醇的用量,如果强效皮质类固醇用量减少后仍有效,可以换用较低剂量的温和皮质类固醇继续抗炎治疗,以便长期使用。对于轻度类固醇的使用,如氢化可的松,高度适用于 DE 患者,建议用其进行长期抗炎治疗^[35]。这种治疗被认为比使用其他类型的皮质类固醇分子更安全,然而,在治疗期间必须检查眼压和晶状体状态,因为这些传统的皮质类固醇应用于 DE 治疗可能会导致高眼压。有最新的研究制备了负载 1-溴庚基氟辛烷和粉防己碱的脂质体 (PFOB@LIP-Tet),它可以通过抗炎有效治疗 DE,并且对眼压几乎无影响,这为 DE 抗炎的治疗提供方向^[36]。

omega-3 脂肪酸、环孢菌素 A、他克莫司和立他司特均被认为是可能的治疗炎症的药物。omega-3 是一种有效的补充剂,能够通过形成有效的抗炎和促分解脂质介质来解决部分炎症问题^[37-39]。最近的一项研究表明,使用含有 n-3 二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA) 的滴眼液对整个眼表系统具有积极作用,并且可能是治疗 DE 和屈光性角膜切除术的补充治疗策略^[40]。非甾体抗炎药可以介导花生四烯酸级联的分解,副作用是导致角膜敏感性降低和角膜点状溶解,如无特殊情况,目前不建议使用^[41]。阿奇霉素能恢复油脂中类胡萝卜素的水平,减轻 DE 的症状和体征^[42]。其他药物或药物分子,包括环孢菌素 A、他克莫司和立他司特,可以通过抑制淋巴细胞迁移到眼表而起作用,但与皮质类固醇相比,它们需要更长的时间才能有效控制炎症^[43-46]。

正确使用泪液替代品在帮助控制眼表炎症过程中发挥重要作用,泪液替代品可以改善泪液清除并降低促炎剂的浓度。与泪液替代品不同,泪点塞通过抑制泪液清除来延长泪液在眼表上的持久性,因此,泪点塞应在不存在眼表炎症的情况下或在特定社交场合(如庆祝活动或使用视频终端时)中应患者要求短时间使用。

3.3 上皮保护 DE 治疗的另一个关键是上皮保护,上皮保护是中断上皮损伤期间产生的促炎细胞因子维系的恶性循环所必需的。海藻糖已被证明是一种能够改善与 DE 相关的细胞代谢功能障碍并控制炎症可能治疗工具。这种天然存在的糖是一种在

许多生物体中含量很高的非还原性二糖,是参与组成脱水生物(具有几乎完全脱水能力的生物)的关键物质^[47]。基于这些特点,治疗过程中可以使用海藻糖保护的羊膜进行眼表重建。此外,海藻糖有效控制炎症的能力是由于转录因子 E-boxB/自噬细胞降解途径的激活,并且,其还可能参与维持角膜稳态并抑制细胞死亡期间诱导凋亡的炎症损伤^[48]。目前,已有研究表明,海藻糖通过多种机制保持细胞及细胞器的完整性,但机制尚未完全清楚^[49]。

透明质酸具有良好的生物相容性、独特的物化性质以及多样的生理功能,其相关材料已被广泛应用于医药、食品、化妆品等领域^[50],被认为是泪液替代物配方中的一种重要成分,具有增加黏度,延长滞留时间,优化眼表水合作用和润滑的作用。市场上存在几种泪液替代物配方,特别是在欧洲,不同配方中透明质酸的浓度、分子量和黏度均不相同。某些产品中,为解决 DE 的特定方面问题,还在透明质酸钠中添加额外成分。通常,黏性溶液用于治疗需要恢复上皮的情况,而当需要增加泪液清除时,则使用黏性较低的滴眼液。

直接的炎症损伤或缺乏上皮保护可使角膜上皮的游离神经末梢对环境刺激更加敏感,易诱发神经性疼痛^[51]。然而,对症治疗的疗效较差,并因缺乏及时性和有效性,治疗通常不符合相关规定。隐形眼镜(巩膜接触镜和硅水凝胶)以及血液来源的滴眼液已被推荐为这种情况的可能治疗方法^[52-53]。而另一种采用 γ -氨基丁酸模拟物处理中枢神经系统的方法则被建议用于治疗外周疼痛^[54]。

3.4 眼睑管理 为进行全面的眼表治疗,医生还要考虑其他因素,特别是对有 MGD 和神经损伤的患者。MGD 和睑缘炎都是由睑板腺疾病所致,可以单独进行考虑,但其发病更常与皮肤改变相关,表明患者可能存在一般的皮脂腺功能障碍。酒渣鼻是一种影响面部皮肤的慢性皮肤病,其特征是短暂的血管舒张、持续的毛细血管扩张,并伴有丘疹和脓疱。酒渣鼻患者经常伴有严重的 MGD 和睑缘炎,这可能导致更晚期的角膜新生血管形成。对于这种病症,口服四环素(如米诺环素和强力霉素)和局部抗炎治疗均有效^[46,55]。

为了控制 MGD/睑缘炎,需要采取一些必要措施,如通过热敷/热敷和药用湿巾、局部或全身抗生素治疗、抗炎药物和黏度较低的泪液替代物来增加泪液清除,改善眼睑卫生。为了控制患者症状,滴泪液替代物的频率应保持一致(每天 4~6 次),建议使用含有 omega-3 多元不饱和脂肪酸、EPA 和 DHA 分子的蛋白滴剂(每天 2~3 次)。此外,泪液替代物中的部分成分对眼表有较好的物理和生物保护作用,如纤维素衍生物,特别是与上皮细胞黏附良好的高浓度纤维素衍生物可增加泪液替代物的停留时间和泪膜体积^[56];羟丙基瓜尔胶则对于润滑眼睑和眼球

表面之间的界面,减少上皮应力有较好效果^[57]。

新治疗方法 LipiFlow,可使眼表的温度和压力处于安全的水平,与传统的温敷/热敷相比,在改善MGD的体征和症状方面表现得更加高效和稳定^[58]。医生应告知有睑缘问题的患者,他们的疾病是由睑板腺的结构改变引起的慢性疾病,仅可以通过治疗减少偶然性发作,但不能根治。若病情恶化,医生应考虑给予更有效的药物,并在复发得到控制后逐渐减量,直至恢复到基线治疗。文献中已经提出并记录了使用强脉冲光(IPL)可治疗MGD^[59]。IPL利用可见光和红外光瞄准血管病变,在病变部位吸收后会转化为破坏性热量,它已被用作MGD介导的泪膜蒸发增加型DE的治疗手段,尤其是DE伴有酒渣鼻的患者。IPL疗法直接将500 nm的光照射到皮肤上,使皮下血管凝固,通过破坏眼睑毛细血管扩张,减少炎症介质和细菌过度生长,以及融化黏稠的睑板,从而达到改善血流的目的^[60]。然而,仍需进一步严谨的研究来证明,与正确执行的温敷/热敷相比,使用IPL更加有效。也应注意患者对这种手术的耐受性,一些研究报道显示,患者术后眼痛增加,这表明IPL可能会干扰敏感的神经系统。此外,IPL在治疗皮肤光型VI即皮肤非常黑的患者效果较差^[61]。

2010年,Maskin^[62]报道了一种治疗MGD的新探测技术——使用2 mm的倾斜固体不锈钢探针直接进入睑板腺孔,结果显示,25例患者中有24例患者的压痛立即缓解,所有患者的压痛均在4周后持续缓解,在平均11.5个月的随访中,仅有5例患者需要重复治疗。Incekalan等^[63]对40例(80眼)患者进行治疗疗效和缓解速度评估,这些患者被分为2组,分别接受常规睑板腺疾病治疗(包括热敷、眼睑按摩和清洁、人工泪液、外用抗生素、口服omega-3补充剂和口服阿奇霉素),并进行上述常规治疗与在首次就诊时进行导管内睑板腺探查的单一治疗的组合治疗,2组患者的OSDI、Schirmer测试、TBUT、眼表Oxford分级以及meibum的表达和质量均有所改善,但是接受探测治疗的亚组在所有测量中的改善速度明显更快。但是,该手术的有效性可能还取决于执行手术的外科医生的技能和经验。总的来说,为更好地评估探查治疗的有效性,需要进行更多大规模的长期随访研究。

3.5 神经治疗 DE的最后一个病因是神经功能障碍,这也是导致患者体征和症状之间缺乏相关性的原因。尽管人类重组神经生长因子(NGF)已在市场上用于神经营养性角膜炎,但仍缺乏能够解决神经结构的治疗方法。目前,已经提出了几种用于改善眼表感觉的物质,其中,omega-3衍生物在单独使用或与NGF或色素上皮衍生因子组合使用时,可能对神经保护和再生起重要作用^[64]。维生素B12改善角膜上皮愈合和神经再生的效果已经在动物模型

中得到证实^[65],而含有维生素B12的透明质酸钠眼液也常用于改善上皮细胞状况^[66]。用作口服补充剂的维生素A和D,以及用作局部应用的维生素A也与眼表健康有关,它们已被证明可以改善DE的症状和体征^[67-70]。富含氨基酸的泪液替代品也已被证明能有效改善DE患者的角膜神经结构^[71]。治疗DE的目标应该是改善患者的症状和体征,达到较好效果的必要条件是患者适应治疗。形成良好的医患关系也是治疗计划的关键。未来的研究可能考虑在治疗DE和相关疾病(例如牛皮癣)中使用生物药物^[72]。

4 总结

总之,DE是泪液和眼表的多因素疾病。治疗DE的关键是处理主要致病机制,并解决次要机制,如果控制不当,可能会导致DE的恶性循环永久化。适当且适应性强的治疗可以改善眼表状况,缓解症状并有效改善患者生活质量。

参考文献

- [1] FARRAND K F, FRIDMAN M, STILLMAN I Ö, SCHAUMBERG D A. Prevalence of diagnosed dry eye disease in the United States among adults aged 18 years and older [J]. *Am J Ophthalmol*, 2017, 182: 90-98.
- [2] 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.
- [3] SHAO Y, SHI W Q. Interpretation of 2018 dry eye syndrome preferred practice pattern (DESPPP) [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2019, 39(12): 1101-1104.
- [4] STAPLETON F, ALVES M, BUNYA V Y, JALBERT I, LEKHANONT K, MALET F, MALET F, et al. TFOS DEWS II Epidemiology report [J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(3): 334-365.
- [5] VAN S G, LABETOULLE M, BAUDOUIN C, ROLANDO M. Evidence of seasonality and effects of psychrometry in dry eye disease [J]. *Acta Ophthalmol*, 2016, 94(5): 499-506.
- [6] 孙爱丽, 丛海涛, 陈玲阳, 马德华, 王明仓. 炎症反应在糖尿病及心血管并发症中的机制研究进展[J]. 中国现代医生, 2018, 56(28): 159-164.
- [7] SUN A L, CONG H T, CHEN L Y, MA D H, WANG M C. Advances in research on the mechanism of inflammatory response in diabetes and cardiovascular complications [J]. *Chin Mod Doc*, 2018, 56(28): 159-164.
- [8] STERN M E, SCHAUMBURG C S, PFLUGFELDER S C. Dry eye as a mucosal autoimmune disease [J]. *Int Rev Immunol*, 2013, 32(1): 19-41.
- [9] STEVENSON W, CHAUHAN S K, DANA R. Dry eye disease: an immune-mediated ocular surface disorder [J]. *Arch Ophthalmol*, 2012, 130(1): 90-100.
- [10] 邵毅. 国际干眼新共识(TFOSDEWS II)解读[J]. 眼科新进展, 2018, 38(1): 1-12.
- [11] SHAO Y. Interpretation of TFOS DEWS II [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2018, 38(1): 1-12.
- [12] KNOP E, KNOP N, MILLAR T, OBATA H, SULLIVAN D A. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(4): 1938-1978.
- [13] LAM S M, TONG L, DUAN X, ACHARYA U R, TAN J H, PETZNICK A, et al. Longitudinal changes in tear fluid lipidome brought about by eyelid-warming treatment in a cohort of meibomian gland dysfunction [J]. *J Lipid Res*, 2014, 55(9): 1959-1969.
- [14] BUTOVICH I A, LU H, MCMAHON A, KETELSON H, SENCHYNA M, MEADOWS D, et al. Biophysical and morphological evaluation of human normal and dry eye meibum using

- hot stage polarized light microscopy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(1): 87-101.
- [12] SOLOMON A, DURSUN D, LIU Z, XIE Y, MACRI A, PFLUG-FELDER S C. Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42(10): 2283-2292.
- [13] NEBBIOSO M, DEL R P, GHARBIYA M, SACCHETTI M, PLATEROTI R, LAMBIASE A. Analysis of the pathogenic factors and management of dry eye in ocular surface disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(8): 1764.
- [14] DAMASCENO R W, OSAKI M H, DANTAS P E, BELFORT R J. Involitional entropion and ectropion of the lower eyelid: prevalence and associated risk factors in the elderly population [J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2011, 27(5): 317-320.
- [15] MELLER D, TSENG S C. Conjunctivochalasis: literature review and possible pathophysiology [J]. *Surv Ophthalmol*, 1998, 43(3): 225-232.
- [16] DI P M A, ESPANA E M, KAWAKITA T, TSENG S C. Clinical characteristics of conjunctivochalasis with or without aqueous tear deficiency [J]. *Br J Ophthalmol*, 2004, 88(3): 388-392.
- [17] ROSZKOWSKA A M, COLOSI P, FERRERI F M, GALASSO S. Age-related modifications of corneal sensitivity [J]. *Ophthalmologica*, 2004, 218(5): 350-355.
- [18] YOON K C, JEONG I Y, PARK Y G, YANG S Y. Interleukin-6 and tumor necrosis factor- α levels in tears of patients with dry eye syndrome [J]. *Cornea*, 2007, 26(4): 431-437.
- [19] GOTO E, MATSUMOTO Y, KAMOI M, ENDO K, ISHIDA R, DOGRU M, et al. Tear evaporation rates in Sjögren syndrome and non-Sjögren dry eye patients [J]. *Am J Ophthalmol*, 2007, 144(1): 81-85.
- [20] NEBBIOSO M, DEL R P, GHARBIYA M, SACCHETTI M, PLATEROTI R, LAMBIASE A. Analysis of the pathogenic factors and management of dry eye in ocular surface disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(8): 1764.
- [21] 王家琦, 翟玥, 刘泽豫, 颜一端, 夏嘉阳, 邓国英. 大学生电子产品使用与视疲劳发生的相关性分析[J]. 眼科新进展, 2018, 38(1): 65-68.
- [22] WANG J Q, ZHAI Y, LIU Z Y, YAN Y R, XIA J Y, DENG G Y. Association of electronic devices usage and visual fatigue in Chinese college students [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2018, 38(1): 65-68.
- [23] NEBBIOSO M, FAMELI V, GHARBIYA M, SACCHETTI M, ZICARI A M, LAMBIASE A. Investigational drugs in dry eye disease [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2016, 25(12): 1437-1446.
- [24] AMBRÓSIO R J, TERVO T, WILSON S E. LASIK-associated dry eye and neurotrophic epitheliopathy: pathophysiology and strategies for prevention and treatment [J]. *J Refract Surg*, 2008, 24(4): 396-407.
- [25] LI X M, HU L, HU J, WANG W. Investigation of dry eye disease and analysis of the pathogenic factors in patients after cataract surgery [J]. *Cornea*, 2007, 9(1): 16-20.
- [26] CRAIG J P, NICHOLS K K, AKPEK E K, CAFFERY B, DUA H S, JOO C K, et al. TFOS DEWS II definition and classification report [J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(3): 276-283.
- [27] WANG Y, XU Z, GONG Q, REN W, CHEN L, LU F, et al. The role of different tear volume detection methods in the evaluation and diagnosis of mild dry eye disease [J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2022, 11(3): 15.
- [28] RASHID M A K M, THIA Z Z, TEO C H Y, MAMUN S, ONG H S, TONG L. Evaluation of strip meniscometry and association with clinical and demographic variables in a community eye study (in Bangladesh) [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(10): 3366.
- [29] SINGH A, VANATHI M, KISHORE A, GUPTA N, TANDON R. Evaluation of strip meniscometry, tear meniscus height and depth in the diagnosis of dry eye disease in Asian Indian eyes [J]. *Ocul Surf*, 2019, 17(4): 747-752.
- [30] ROLANDO M, CANTERA E, MENCUCCHI R, RUBINO P, ARAGONA P. The correct diagnosis and therapeutic management of tear dysfunction: recommendations of the P. I. C. A. S. S. O. board [J]. *Int Ophthalmol*, 2018, 38(2): 875-895.
- [31] DREW V J, TSENG C L, SEGATCHIAN J, BURNOUF T. Reflections on dry eye syndrome treatment: therapeutic role of blood products [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2018, 5: 33.
- [32] CELEBI A R, ULUSOY C, MIRZA G E. The efficacy of autologous serum eye drops for severe dry eye syndrome: a randomized double-blind crossover study [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014, 52(4): 619-626.
- [33] HUSSAIN M, SHTEIN R M, SUGAR A, SOONG H K, WOODWARD M A, DELOSS K, et al. Long-term use of autologous serum 50% eye drops for the treatment of dry eye disease [J]. *Cornea*, 2014, 33(12): 1245-1251.
- [34] 邵毅, 吴康瑞, 叶蕾. 干眼的发病机制及治疗研究进展[J]. 眼科新进展, 2020, 40(4): 301-306.
- [35] SHAO Y, WU K R, YE L. Recent advance in dry eye pathogenesis and treatment [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2020, 40(4): 301-306.
- [36] SUSARLA R, LIU L, WALKER E A, BUJALSKA I J, ALSALEM J, WILLIAMS G P, et al. Cortisol biosynthesis in the human ocular surface innate immune response [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94913.
- [37] ROLANDO M, VAGGE A. Safety and efficacy of cortisol phosphate in hyaluronic acid vehicle in the treatment of dry eye in Sjögren syndrome [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2017, 33(5): 383-390.
- [38] HUANG L, GAO H, WANG Z, ZHONG Y, HAO L, DU Z. Combination nanotherapeutics for dry eye disease treatment in a rabbit model [J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 3613-3631.
- [39] 蔡伟浩, 彭玲, 陆晓和, 吴伟, 李妍, 李阳. omega-3 治疗大鼠干眼的实验研究[J]. 眼科新进展, 2016, 36(9): 801-805.
- [40] CAI W H, PENG L, LU X H, WU W, LI Y, LI Y. Effects of omega-3 for dry eye in rats [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2016, 36(9): 801-805.
- [41] CORTINA M S, HE J, LI N, BAZAN N G, BAZAN H E. Neuroprotectin D1 synthesis and corneal nerve regeneration after experimental surgery and treatment with PEDF plus DHA [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(2): 804-810.
- [42] 钟先锋, 陆丽珠, 陈韵, 黄伟志, 黄桂东. ω -3 多不饱和脂肪酸促眼部健康研究进展[J]. 中国油脂, 2018, 43(7): 129-134.
- [43] ZHONG X F, LU L Z, CHEN Y, HUANG W Z, HUANG G D. Progress in ω -3 polyunsaturated fatty acids promoting eye health [J]. *China Oils Fats*, 2018, 43(7): 129-134.
- [44] BARABINO S, HORWATH-WINTER J, MESSMER E M, ROLANDO M, ARAGONA P, KINOSHITA S. The role of systemic and topical fatty acids for dry eye treatment [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2017, 61: 23-34.
- [45] 刘芳. 普拉洛芬联合人工泪液对干眼症患者的临床效果及对炎症因子的影响[J]. 贵州医药, 2020, 44(2): 247-248.
- [46] LIU F. Clinical effect of pralprofen combined with artificial tear on patients with dry eye and its effect on inflammatory factors [J]. *Guizhou Med J*, 2020, 44(2): 247-248.
- [47] FOULKES G N, BORCHMAN D, YAPPERT M, KAKAR S. Topical azithromycin and oral doxycycline therapy of meibomian gland dysfunction: a comparative clinical and spectroscopic pilot study [J]. *Cornea*, 2013, 32(1): 44-53.
- [48] 申海静, 陈铁红. 玻璃酸钠联合环孢素 A 治疗混合型干眼症的疗效观察[J]. 国际眼科杂志, 2020, 20(6): 1031-1034.
- [49] SHEN H J, CHEN T H. Clinical effect of sodium hyaluronate and cyclosporine A eye drops for combination treatment of mixed dry eye syndrome [J]. *Int Eye Sci*, 2020, 20(6): 1031-1034.
- [50] 吴爱红, 王炳亮, 裴森. 环孢霉素 A 在治疗重症干眼中的作用[J]. 国际眼科杂志, 2009, 9(2): 389-390.
- [51] WU A H, WANG B L, PEI S. Effect of cyclosporin A in the treatment of severe dry eye syndrome [J]. *Int Eye Sci*, 2009, 9(2): 389-390.
- [52] 苏映雪, 王海英, 曾夏芸, 王延东. 他克莫司滴眼液对碱烧伤兔干眼症疗效的实验研究[J]. 今日药学, 2015, 25(10): 681-683, 687.
- [53] SU Y X, WANG H Y, ZENG X Y, WANG Y D. Study on alkali burn dry eye treated with tacrolimus eye drops in rabbits [J]. *Pharm Tol*, 2015, 25(10): 681-683, 687.
- [54] PEREZ V L, PFLUGFELDER S C, ZHANG S, SHOJAEI A, HAQUE R. Lifitegrast, a novel integrin antagonist for treatment of dry eye disease [J]. *Ocul Surf*, 2016, 14(2): 207-215.
- [55] GOYAL S, HAMRAH P. Understanding neuropathic corneal pain—gaps and current therapeutic approaches [J]. *Semin*

- Ophthalmol*, 2016, 31(1-2):59-70.
- [48] OHSUMI Y. Historical landmarks of autophagy research [J]. *Cell Res*, 2014, 24(1):9-23.
 - [49] FARISELLI C, GIANNACCARE G, FRESINA M, VERSURA P. Trehalose/hyaluronate eyedrop effects on ocular surface inflammatory markers and mucin expression in dry eye patients [J]. *Clin Ophthalmol*, 2018, 12:1293-1300.
 - [50] 张飞. 基于透明质酸粘多糖的功能性材料及其应用研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2014.
ZHANG F. Functional materials based on the mucopolysaccharide of hyaluronan and their applications[D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2014.
 - [51] ROSS A R, AL-AQABA M A, ALMAAZMI A, MESSINA M, NUBILE M, MASTROPASQUA L, et al. Clinical and in vivo confocal microscopic features of neuropathic corneal pain [J]. *Br J Ophthalmol*, 2020, 104(6):768-775.
 - [52] 邵毅. 血清滴眼液治疗严重眼表疾病: 英国皇家科学院临床规范指南解读[J]. 眼科新进展, 2020, 40(2):101-104.
SHAO Y. Interpretation of guidelines for clinical standards of RCO serum eye drops in treatment of severe ocular surface disease [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2020, 40(2):101-104.
 - [53] 师丹娜, 丁瞳, 邱伟强. 治疗性角膜接触镜的发展及临床应用[J]. 国际眼科杂志, 2018, 18(2):271-274.
SHI D N, DING T, QIU W Q. Development and clinical applications of therapeutic contact lenses [J]. *Int Eye Sci*, 2018, 18(2):271-274.
 - [54] GOYAL S, HAMRAH P. Understanding neuropathic corneal pain-gaps and current therapeutic approaches [J]. *Semin Ophthalmol*, 2016, 31(1-2):59-70.
 - [55] ZHANG Z, YANG W Z, ZHU Z Z, HU Q Q, CHEN Y F, HE H, et al. Therapeutic effects of topical doxycycline in a benzalkonium chloride-induced mouse dry eye model [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(5):2963-2974.
 - [56] GARRETT Q, SIMMONS P A, XU S, VEHIGE J, ZHAO Z, EHRMANN K, et al. Carboxymethylcellulose binds to human corneal epithelial cells and is a modulator of corneal epithelial wound healing [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(4):1559-1567.
 - [57] ROLANDO M, AUTORI S, BADINO F, BARABINO S. Protecting the ocular surface and improving the quality of life of dry eye patients: a study of the efficacy of an HP-guar containing ocular lubricant in a population of dry eye patients [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2009, 25(3):271-278.
 - [58] LANE S S, DUBINER H B, EPSTEIN R J, ERNEST P H, GREINER J V, HARDTEN D R, et al. A new system, the Lipi-Flow, for the treatment of meibomian gland dysfunction [J]. *Cornea*, 2012, 31(4):396-404.
 - [59] 戴鹏飞, 李颖, 田芳, 王玉倩, 倪珊珊, 王洁. 强脉冲光联合睑板腺按摩与眼睑熏蒸按摩治疗 MGD 相关干眼的疗效对比[J]. 国际眼科杂志, 2019, 19(12):2101-2106.
DAI P F, LI Y, TIAN F, WANG Y Q, NI S S, WANG J. Efficacy comparison of intense pulsed light combined with meibomian gland massage and eyelid fumigation massage in the treatment of MGD-related dry eyes [J]. *Int Eye Sci*, 2019, 19(12):2101-2106.
 - [60] TOYOS R, MCGILL W, BRISCOE D. Intense pulsed light treatment for dry eye disease due to meibomian gland dysfunction: a 3-year retrospective study [J]. *Photomed Laser Surg*, 2015, 33(1):41-46.
 - [61] GIANNACCARE G, TARONI L, SENNI C, SCORCIA V. Intense pulsed light therapy in the treatment of meibomian gland dysfunction: current perspectives [J]. *Clin Optom (Auckl)*, 2019, 11:113-126.
 - [62] MASKIN S L. Intraductal meibomian gland probing relieves symptoms of obstructive meibomian gland dysfunction [J]. *Cornea*, 2010, 29(10):1145-1152.
 - [63] INCEKALAN T K, HARBIYELI I I, YAGMUR M, ERDEM E. Effectiveness of intraductal meibomian gland probing in addition to the conventional treatment in patients with obstructive meibomian gland dysfunction [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2019, 27(8):1345-1351.
 - [64] HE J, PHAM T L, KAKAZU A, BAZAN H E P. Recovery of corneal sensitivity and increase in nerve density and wound healing in diabetic mice after PEDF Plus DHA treatment [J]. *Diabetes*, 2017, 66(9):2511-2520.
 - [65] ROMANO M R, BIAGIONI F, CARRIZZO A, LORUSSO M, SPADARO A, MICELLI F T, et al. Effects of vitamin B12 on the corneal nerve regeneration in rats [J]. *Exp Eye Res*, 2014, 120:109-117.
 - [66] VERSURA P, PROFazio V, GIANNACCARE G, FRESINA M, CAMPOS E C. Discomfort symptoms reduction and ocular surface parameters recovery with artelac rebalance treatment in mild-moderate dry eye [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2013, 23(4):488-495.
 - [67] 霍灿明, 萧少雄, 袁启贤, 柳灿. 维生素 A 和环孢素 A 治疗干眼症的临床对比分析[J]. 心电图杂志(电子版), 2019, 8(4):118-119.
HUO C M, XIAO S X, YUAN Q X, LIU C. Clinical comparative analysis of vitamin A and cyclosporine A in the treatment of dry eye [J]. *J Electrocard (Electronic Edition)*, 2019, 8(4):118-119.
 - [68] 朱小敏, 唐双军, 奚超. 石斛夜光丸联合玻璃酸钠滴眼液及维生素 AD 软胶囊治疗干眼症临床评价[J]. 中国药业, 2020, 29(8):100-102.
ZHU X M, YANG S J, XI C. Dendrobium noctilum pills combined with sodium hyaluronate eye drops and vitamin AD softgels in the treatment of dry eye [J]. *Chin Pharmaceu*, 2020, 29(8):100-102.
 - [69] 张丽娟, 梁荣斌, 邵毅. 维生素 D 缺乏与干眼关系的研究进展[J]. 眼科新进展, 2021, 41(8):794-796, 800.
ZHANG L J, LIANG R B, SHAO Y. Relationship between vitamin D deficiency and dry eye disease [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 41(8):794-796, 800.
 - [70] YANG C H, ALBIETZ J, HARKIN D G, KIMLIN M G, SCHMID K L. Impact of oral vitamin D supplementation on the ocular surface in people with dry eye and/or low serum vitamin D [J]. *Cont Lens Anterior Eye*, 2018, 41(1):69-76.
 - [71] ARAGONA P, RANIA L, ROSZKOWSKA A M, SPINELLA R, POSTORINO E, PUZZOLO D, et al. Effects of amino acids enriched tears substitutes on the cornea of patients with dysfunctional tear syndrome [J]. *Acta Ophthalmol*, 2013, 91(6):e437-e444.
 - [72] ARAGONA E, RANIA L, POSTORINO E I, INTERDONATO A, GIUFFRIDA R, CANNAVÒ S P, et al. Tear film and ocular surface assessment in psoriasis [J]. *Br J Ophthalmol*, 2018, 102(3):302-308.

Interpretation of the specification for clinical diagnosis, evaluation and treatment of dry eye by experts in 2021

SHAO Yi, CHEN Lujia, ZOU Jie

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

[Abstract] Dry eye (DE) is a common public health problem. Without standardized and effective treatment, it will seriously affect the quality of life of patients. To standardize the clinical diagnosis, evaluation and treatment of DE, ophthalmologists have released a consensus on the pathogenesis, clinical diagnosis and evaluation of DE, as well as the latest therapies and drugs. This paper will give a comprehensive interpretation of the consensus.

[Key words] dry eye; pathogenesis; personalized therapy; inflammation management