

干眼症发病机制与发病因素的研究进展

唐颖, 田甜, 葛红岩*

(哈尔滨医科大学附属第一医院眼科, 哈尔滨 150001)

中图分类号: R777.34

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2019)11-2196-06

摘要:干眼症的发病率逐年升高,已成为最常见的眼部疾病之一。目前,干眼症的治疗仍以人工泪液缓解症状为主。近年来,对于干眼症发病机制的研究已不再局限于泪液分泌不足和泪液蒸发增加,而是涉及泪膜稳定性、泪液渗透压、神经感觉异常及眼表炎症等多方面,其中眼表产生的细胞因子是研究热点。环境、年龄、性别、全身性因素等也是干眼症发病的因素,医源性因素逐渐引起临床医师的重视。分析干眼症的发病机制及发病因素,有利于对于干眼症进行分类、检查、诊断及治疗,提高患者的视觉质量。

关键词:干眼症;细胞因子;病理生理机制;致病因素

Research Development of Pathogenesis and Influence Factors in Xerophthalmia TANG Ying, TIAN Tian, GE Hongyan. (Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract: Xerophthalmia has become one of the most common eye diseases with increasing incidence year by year. At present, the treatments still rely on artificial tear. In recent years, the research on the pathogenesis of xerophthalmia is no longer limited to simple insufficient lacrimal secretion or increased evaporation, but involves many aspects such as tear film stability, tear osmotic pressure, nerve sensory abnormalities and ocular surface inflammation. And the activity of ocular surface cytokines has become a hot topic. The study on the factors of xerophthalmia involves environment, age, sex, systemic factors and so on, among which iatrogenic factors have been paid more and more attention by the clinicians. The analysis of the pathogenesis and factors of xerophthalmia is crucial to the classification, examination, diagnosis and treatment, so as to improve the visual quality of the patients.

Key words: Xerophthalmia; Cytokines; Pathophysiological mechanism; Pathogenic factor

眼表疾病泛指一系列损害角结膜正常结构与功能的疾病,干眼症是其中重要的一类疾病,近年来逐渐引起临床眼科医师的重视。“干眼”一词最早源自瑞典眼科医师 Honrid siören 提出的眼干、口干及关节痛三联征^[1]。根据国际泪膜和眼表协会工作组发布的第 2 版干眼系列共识,将干眼症定义为以泪膜稳态失衡为主要特征并伴有眼部不适症状的多因素眼表疾病,其主要病理生理机制为泪膜不稳定、泪液渗透压升高、眼表炎症与损伤以及神经感觉异常^[2]。随着人们居住环境、生活方式、工作强度等的改变以及电子设备的普及,我国干眼症的发病率

已达 21% ~ 30%,且干眼症的治疗需求也逐年增加^[3]。现对于干眼症的发病机制(泪膜稳定性、泪液渗透压、神经感觉及眼表炎症等方面)及常见干眼症的发病因素予以综述,以期为临床治疗提供新的依据。

1 干眼症的发病机制

1.1 泪膜不稳定及泪液渗透压的增高

泪膜稳定性破坏是引起干眼症的核心机制。健康稳定的泪膜是维持眼表上皮正常结构与功能的基础,它不仅可以帮助保持角膜及结膜上皮的光滑特性,防止细菌毒素及抗原性物质损害角结膜上皮引起的免疫病理反应,还含有大量蛋白质及细胞因子形成的眼表屏障。任何引起眼表损伤的原因均可导致泪膜的异常。正常的泪膜由水液层、脂质层、黏蛋白层组成,其中位于最内层的黏蛋白层是泪膜的重要组成部分。黏蛋白

是目前发现的糖基化程度最高的糖蛋白,对维持泪膜稳定性起重要作用,可分为成胶型黏蛋白、跨膜型黏蛋白及可溶性黏蛋白3类。目前,已发现10余种人类眼部黏蛋白,较新发现的有黏蛋白17、黏蛋白19及黏蛋白20^[4-6]。成胶型黏蛋白以黏蛋白5AC为代表,来源于结膜杯状细胞,遍布眼表上皮细胞表面,研究指出,黏蛋白5AC能够聚集并协助清除黏膜表面的病原微生物和细胞碎片,以高度水化黏液凝胶形式润滑眼表,同时介导抗菌分子及细胞因子保护眼表环境^[7-8]。以黏蛋白1、黏蛋白4、黏蛋白16为代表的跨膜型黏蛋白主要由角膜及结膜上皮细胞分泌,并分布于眼表黏膜上皮细胞的顶端表面,依赖自身亲水特性吸附泪膜中的水分,从而稳定泪膜;通过O-多聚糖作用实现抗黏附特性润滑睑缘,防止睡眠时眼睑与角结膜上皮细胞产生粘连^[8]。此外,跨膜型黏蛋白能够维持黏膜屏障完整性,并具备渗透感受器以及信号转导功能^[9-10]。由此可见,泪液中黏蛋白量或糖基化的改变均可导致泪膜稳定性下降,引起泪液蒸发量增加和泪液渗透压升高,继而引发上皮细胞渗透压的改变和炎症反应,破坏正常的眼表环境^[11]。泪液黏蛋白及泪液渗透压在干眼症发病机制中起重要作用,但目前仍缺乏简便快捷的临床测量方法。

1.2 眼表炎症与神经感觉异常 干眼症的发病涉及诸多因素,且病理生理机制复杂,炎症因子是干眼症发病的因素之一。高渗泪液通过激活炎症级联反应引起炎症介质释放,不仅可直接损害眼表上皮细胞,还伴随炎症反应的刺激和泪液反射性分泌增加以及角膜知觉下降和瞬目频率下降,导致泪液蒸发过强和泪膜不稳定,进一步加剧干眼程度^[12]。多种细胞因子及免疫细胞参与眼表炎症过程,目前已发现的细胞因子包括白细胞介素(interleukin, IL)、表皮细胞因子、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、细胞间黏附分子等。有研究表明,干眼症患者的泪液和结膜上皮细胞中IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 和TNF- β 等细胞因子水平显著升高,并与干眼症的严重程度相关^[13-14]。IL-1属于促炎症细胞因子,可参与炎症反应,还可与相应受体结合后激活多种信号转导通路,如蛋白激酶通路、磷酸肌醇依赖性蛋白激酶通路等,诱导IL-6、IL-8、TNF- α 及基质金属蛋白酶等炎症因子释放^[15]。另有研究表明,干眼症患者

较正常人群泪液中IL-6的表达率明显升高,IL-6与受体结合后可活化磷酸化信号转导,诱导转录活化因子-3转录,使Th17细胞分泌IL-17等炎症因子,加重炎症反应与细胞凋亡^[16-17]。IL-17主要由Th17细胞分泌,IL-17作为重要的促炎因子,具有强大的募集中性粒细胞的作用,在多种自身免疫性疾病过程中均可促进IL-1、IL-6及TNF- α 等炎症因子的释放,诱导靶器官产生一系列炎症级联反应,形成恶性循环^[18-19]。高彩凤等^[20]对眼表结膜上皮细胞中Th17相关细胞因子的含量进行测定发现,IL-17A的表达与干眼严重程度呈正相关,表明在干眼症发展过程中,Th17及IL-17A均起免疫性炎症介导作用。在干眼症的发病机制中,同IL-1、IL-6等炎症因子类似,IL-17A可以直接破坏角膜上皮屏障,并在高渗泪液的刺激下激活与其相关的炎症因子信号转导通路,产生更多炎症介质,这些炎症介质进一步激活并诱导未成熟的抗原呈递细胞迁移至淋巴组织内,经过活化后成熟的抗原呈递细胞刺激Th0细胞,同时上调细胞间黏附分子、趋化因子及其受体表达,共同促进IL-17分泌,加剧眼表上皮损伤^[21-22]。由此可见,有效抑制炎症反应将有助于临床干眼症的治疗。

眼表各结构(角膜、结膜、主副泪腺和睑板腺)之间存在密切的神经连接,构成完整的功能单位,共同调控泪液分泌和泪膜成分^[23]。随着角膜共聚焦显微镜的临床应用,对角膜神经感觉的研究也不断深入,角膜是人体神经分布最密集的区域之一,眼表微环境的变化(如泪液渗透压升高、泪液炎症因子释放等)通过传入神经到达神经中枢,传出神经支配眼表腺体分泌和瞬目活动,因此眼表神经的损害也可导致泪膜完整性和功能性的破坏^[24]。糖尿病可引起角膜神经损伤^[25]。许多眼科手术(如角膜屈光手术的角膜瓣制作、白内障手术的切口)均会切断角膜神经,导致角膜知觉减退和瞬目频率下降,引起干眼症状。炎症通过神经免疫/炎症途径抑制抑制性电流,增强兴奋性电流,促进兴奋性神经递质释放,产生神经病理性疼痛,这可能是干眼症患者出现眼部刺激症状的原因^[26]。

2 引起干眼症的相关因素

2.1 环境因素 目前,干眼症的国内外分类标准尚不统一,我国通常将干眼症分为蒸发过强型、黏蛋白

缺乏型、水液缺乏型、泪液动力学异常型及混合型 5 类,其中以泪液蒸发过强型最为常见^[27-28]。环境因素对泪膜成分及泪液动力学过程(生成、分布、蒸发、清除)均可产生影响。环境因素对泪液蒸发过程的影响日益显著,如空调房间内空气湿度低,泪液蒸发速度加快。有研究表明,在 40% 恒定湿度情况下,泪液平均蒸发率从 0.056 $\mu\text{L}/\text{min}$ (环境温度 5 $^{\circ}\text{C}$)升高至 0.17 $\mu\text{L}/\text{min}$ (环境温度为 25 $^{\circ}\text{C}$);长时间使用视频终端引起的瞬目减少也会导致泪液蒸发速度加快^[29]。测量中度干眼症患者面对面交流时和使用视屏终端交流时瞬目频率的研究发现,使用视屏终端时患者的瞬目频率较面对面交流时显著降低 39.3% [(6.6 \pm 4.8) 次/min 比 (16.8 \pm 16.8) 次/min, $P < 0.001$]^[30]。使用视屏终端 30 min 后再次测量,瞬目频率仍显著降低 [(5.9 \pm 4.6) 次/min, $P < 0.001$]。瞬目通过对睑板腺的挤压增加脂质排出,起到维持泪膜脂质层厚度的作用。采用光学相干层析成像技术研究眨眼对泪液动力学影响发现,每次眨眼后泪膜厚度均明显增加,眼睛睁开期间厚度下降^[31]。Kawashima 等^[32]指出,即使无睑板腺功能障碍,瞬目频率下降也可导致泪液脂质成分减少,出现干眼症状。环境污染也可引起干眼症,有研究表明,空气中细颗粒物浓度每增加 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$,泪液渗透压降低 10.9 mOsm/kg,而干眼症状评分将增加 8 ~ 12 分,且结膜杯状细胞产生的黏蛋白 5AC 也减少^[33]。

2.2 年龄和性别因素 干眼症的患病率随年龄的增长而升高,泪液的质和量逐渐下降,泪液生成减少,蒸发过多。Raschka 等^[34]对大鼠泪膜的研究发现,15 个月大鼠的泪膜较 5 个月大鼠的泪膜薄,进一步证明年龄对干眼症患病的影响。

干眼症的发病有明显的性别特征,女性患病率更高,尤其以围绝经期女性居多,国内围绝经期女性干眼症的发病率接近 89.5%,可能与围绝经期女性体内性激素水平变化有关^[35-36]。有研究表明,泪腺及睑板腺均存在雌激素和雄激素受体^[37]。围绝经期女性雄激素水平下降,不仅可导致睑板腺功能障碍,泪膜中脂质成分减少,泪膜破裂时间缩短,形成蒸发过强型干眼症;还可直接导致泪腺上皮细胞萎缩,泪液分泌减少,形成水液缺乏型干眼症,而眼表微环境的改变又刺激泪腺的腺泡细胞表达自身

抗原,引起自身免疫炎症反应,加重泪腺上皮细胞凋亡、坏死和泪腺萎缩,形成恶性循环^[38-40]。围绝经期女性干眼症患者的泪液渗透压与机体性激素水平成反比,可能是雄激素减少导致泪液分泌量减少,进而泪液渗透压上升所致^[41]。

2.3 全身性疾病 某些全身性疾病(如糖尿病、风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、干燥综合征、帕金森病、Stevens-Johnson 综合征、黏膜类天疱疮等)均可导致干眼症^[42]。随着人们生活水平的提高,糖尿病的发病率逐年上升,中国已成为糖尿病高发国家,而糖尿病是干眼症的系统性危险因素,63% 的 2 型糖尿病患者自诉存在干眼症状^[43-44]。

长期高血糖可通过一系列病理生理机制引起眼表改变。高血糖状态可直接损伤角膜上皮,引起多种病变(如表面点状角膜病、角膜溃疡,甚至是持续性角膜上皮缺损和复发性角膜病变等)^[45]。角膜上皮的屏障功能破坏导致泪膜稳定性下降,对糖尿病性干眼症动物模型的研究发现,角膜上皮损伤后,泪液分泌明显减少^[46]。除角膜上皮损伤外,高血糖状态也可导致结膜杯状细胞密度下降,分泌黏蛋白减少,泪膜稳定性下降;由于高血糖引起泪液渗透压升高,继而引起黏蛋白改变,使泪膜稳定性下降,进而加剧泪液渗透压的升高,形成恶性循环。糖尿病神经病变是眼表功能障碍的重要危险因素之一。角膜缺乏血管但富含神经,高血糖可影响角膜神经营养功能,导致角膜屏障完整性的破坏。有研究发现,已经并发糖尿病周围神经病变患者存在显著的泪液渗透压升高及泪液分泌量下降现象,且角膜上皮神经纤维长度和密度均明显减少,神经曲折度明显增加,同时伴有角膜神经元受损、角膜敏感性下降^[47-48]。另有研究表明,糖尿病周围神经病变组干眼症的发病率明显高于无糖尿病周围神经病变组和正常患者组^[49]。由此认为,干眼症是一种特殊类型的糖尿病周围神经病变。

炎症与免疫也在糖尿病所致干眼症的发病机制中起重要作用。近年来,越来越多的研究表明,炎症反应与 2 型糖尿病的发生发展存在关联,且胰岛存在炎症因子表达。短期的胰岛炎症反应有利于胰岛 β 细胞的修复和再生,而持续的炎症反应会加重胰岛 β 细胞的损伤,导致胰岛素分泌不足,引起糖尿病^[50]。IL-1 β 、IL-6、TNF- α 均参与胰岛素抵抗及

胰岛素分泌减少过程,在糖尿病患者外周血清及泪液中的水平均升高,此外,转化生长因子、趋化因子、TNF等炎症因子在干眼症患者的泪液和结膜上皮细胞中也呈高表达,由于高血糖所致的泪液渗透压升高激活了核因子 κ B通路,导致泪腺及眼表的先天性和获得性免疫炎症级联反应的启动^[50-52]。崔红等^[53]对糖尿病性干眼症患者与非糖尿病性干眼症患者的结膜上皮进行免疫组织化学染色后发现,糖尿病性干眼症患者结膜上皮细胞和泪液中转化生长因子- β_1 与核因子 κ B的表达程度明显高于非糖尿病性干眼症患者,经相关性分析发现两者呈正相关,提示转化生长因子- β_1 与核因子 κ B均参与糖尿病性干眼症的发生发展,并起重要的炎症调控作用。随着血糖和糖化血红蛋白水平的升高,干眼症的发病率也呈上升趋势^[54]。因此,糖尿病患者应当积极控制血糖,降低糖化血红蛋白水平,并定期进行干眼症的相关检查,及早发现并干预相关眼表损伤。

2.4 医源性因素 长期服用某些药物可增加干眼症的患病风险,如抗高血压药物、抗抑郁药、噻嗪类利尿药、 β 受体阻滞剂、抗胆碱能药、苯磺胺药、抗帕金森药、抗组胺药等^[55]。局部眼药水的使用较全身用药对眼表的影响更显著,已有研究表明,长期使用抗细菌、抗病毒、抗炎(激素或非甾体抗炎药)、降眼压等滴眼液,可因药物及防腐剂对眼表的毒性作用导致干眼症。许多眼表手术可导致干眼症,除手术及缝线的直接刺激引发眼表炎症外,术后局部滴眼液的使用也是重要的原因。

很多眼表手术(如白内障手术、青光眼手术、角膜移植术、角膜屈光手术、斜视矫正术、翼状胬肉切除术等)均可导致干眼症的发生^[56-57]。角膜神经由睫状神经发出后,先经角膜缘进入角膜基质层形成放射状分布的角膜基质神经丛,再发出分支分布于角膜上皮之间^[58]。由此可见,角膜手术时上皮层及基质层的损伤会直接或间接导致角膜神经的损伤,使角膜表面知觉减退,瞬目频率下降,泪液分泌减少。不同类型的角膜屈光手术均可诱发干眼症,放射状角膜切开术后角膜瘢痕形成、角膜不规则等刺激结膜上皮细胞,黏蛋白分泌减少,泪膜稳定性下降,导致干眼症发生;准分子激光原位角膜切削术中角膜切口会切断角膜神经间的相互联系,损伤

角膜神经;而全飞秒激光手术虽无需制备角膜瓣,但术中麻醉药物和负压吸引环的使用均可导致角膜上皮和结膜杯状细胞损伤;行角膜缘切口后角膜表面神经纤维被切断、角膜形态改变也可破坏泪膜稳定性导致干眼症发生^[59-63]。

随着我国老龄化社会的进程,白内障术后的干眼症引起国内外学者的关注。超声乳化吸除术是目前治疗白内障的主要术式,手术引起干眼症的原因主要是手术因素和手术相关滴眼液的使用。首先,手术因素(手术机械操作及超声能量)可以直接损伤角膜上皮细胞,角膜切口隆起、角膜水肿引起的角膜形态改变破坏了泪液黏蛋白对眼表上皮的润滑和黏附功能,导致泪膜稳定性下降;同时手术创伤会诱导角膜上皮细胞合成和分泌大量的炎症因子,如IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 等^[64-66]。角膜富含神经,而超声乳化吸除术常用的颞侧透明角膜切口切断了部分神经纤维,使乙酰胆碱等神经递质转运障碍,造成角膜知觉减退,瞬目频率下降,泪液蒸发量增加,最终导致干眼症^[67-68]。其次,手术相关滴眼液的使用对泪膜产生影响。术中应用表面麻醉剂引起角膜上皮点状剥脱,术后一定时间内角膜敏感性下降,且术后长期使用激素滴眼液促进脂肪和蛋白质分解,导致泪膜破裂时间缩短;而滴眼液中的防腐剂也可损伤眼表上皮,目前临床常用滴眼液的防腐剂成分以苯扎氯铵为主^[69-70]。Barabino等^[71]对连续使用含有苯扎氯铵滴眼液的大鼠动物模型的研究发现,1周后角膜染色增加,结膜杯状细胞数量减少。若长期使用含防腐剂滴眼液,将对角膜上皮产生持续性损伤。由此可见,改进眼表手术方式以及减少不必要的滴眼液使用都将极大地减轻术后患者的干眼症状,提高视觉质量。

3 小结

近年来,干眼症的发病率逐年增加,患者对视觉质量要求也不断提高,为干眼症患者提供更有效的治疗方法成为亟待解决的问题。干眼症的影响因素多变,发病机制复杂,深入研究其病理生理机制,特别是眼表发生的免疫性炎症活动,将有利于从根本上治疗干眼症;此外,还需要不断改进眼表手术方式,降低术后干眼症的发病率。随着临床检查手段的不断完善,泪液渗透压及泪膜成分检测、眼表神经形态观察的临床应用对及早预防、诊断和治疗

干眼症起重要作用。

参考文献

- [1] Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, *et al.* Prevalence of dry eye syndrome among US women [J]. *Am J Ophthalmol*, 2003, 136(2):318-326.
- [2] Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, *et al.* TFOS DEWS II Definition and Classification Report [J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(3):276-283.
- [3] 刘祖国, 王华. 关注干眼慢性疾病管理体系的建设[J]. *中华眼科杂志*, 2018, 54(2):81-83.
- [4] 蔡蓉蓉, 张朝然. 粘蛋白与干眼症[J]. *眼科研究*, 2008, 26(11):877-880.
- [5] Yu DF, Chen Y, Han JM, *et al.* MUC19 expression in human ocular surface and lacrimal gland and its alteration in Sjögren syndrome patients[J]. *Exp Eye Res*, 2008, 86(2):403-411.
- [6] Woodward AM, Argüeso P. Expression analysis of the transmembrane mucin MUC20 in human corneal and conjunctival epithelia[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(10):6132-6138.
- [7] Ablamowicz AF, Nichols JJ. Ocular Surface Membrane-Associated Mucins[J]. *Ocul Surf*, 2016, 14(3):331-341.
- [8] Mantelli F, Argüeso P. Functions of ocular surface mucins in health and disease[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2008, 8(5):477-483.
- [9] 祁俏然, 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.
- [10] Govindarajan B, Gipson IK. Membrane-tethered mucins have multiple functions on the ocular surface [J]. *Exp Eye Res*, 2010, 90(6):655-663.
- [11] 祁俏然, 沈光林, 马晓萍. 眼表黏蛋白在干眼中的研究进展[J]. *中国临床医学*, 2015, 22(5):710-714.
- [12] The definition and classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and classification subcommittee of the international Dry Eye Work shop [J]. *Ocul surf*, 2007, 5(2):75-92.
- [13] El Annan J, Goyal S, Zhang Q, *et al.* Regulation of T-cell chemotaxis by programmed death-ligand 1 (PD-L1) in dry eye-associated corneal inflammation [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(7):3418-3423.
- [14] Bikker A, van Woerkom JM, Kruijze AA. Increased expression of interleukin-7 in labial salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome correlates with increased inflammation [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(4):969-977.
- [15] 梅欢, 金龙山, 金花, 等. IL-17 在干眼发病中的作用及相关机制的研究进展[J]. *中国社区医师*, 2017, 33(28):7-8, 11.
- [16] Sugaya S, Sakimoto, Shoji J, *et al.* Regulation of soluble interleukin-6 (IL-6) receptor release from corneal epithelial cells and its role in the ocular surface [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2011, 55(3):277-282.
- [17] Tanaka H, Harauma A, Takimoto M, *et al.* Association between very long chain fatty acids in the meibomian gland and dry eye resulting from n-3 fatty acid deficiency [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2015, 97:1-6.
- [18] Morreale de Escobar G. The role of thyroid hormone in fetal neurodevelopment [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2001, 14 Suppl 6:1453-1462.
- [19] Haddow JE. Maternal thyroxine and fetal brain development; The latest chapter, a look back, and considerations for the future [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(4):1388-1390.
- [20] 高彩凤, 陈慧瑾, 靳瑛, 等. Th17 相关细胞因子在干眼患者眼表的表达及其相关性研究 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2014, 32(7):641-646.
- [21] De Paiva CS, Chotikavanich S, Pangelinan SB, *et al.* IL-17 disrupts corneal barrier following desiccating stress [J]. *Mucosal Immunol*, 2009, 2(3):243-253.
- [22] Tan X, Sun S, Liu Y. Analysis of Th17-associated cytokines in tears of patients with dry eye syndrome [J]. *Eye (Lond)*, 2014, 28(5):608-613.
- [23] Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, *et al.* The pathology of dry eye: The interaction between the ocular surface and lacrimal glands [J]. *Cornea*, 1998, 17(6):584-589.
- [24] Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, *et al.* TFOS DEWS II pain and sensation report [J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(3):404-437.
- [25] Zhang X, Zhao L, Deng S, *et al.* Dry Eye Syndrome in Patients with Diabetes Mellitus: Prevalence, Etiology, and Clinical Characteristics [J]. *J Ophthalmol*, 2016, 2016:8201053.
- [26] 李秋月, 许海玉, 杨洪军. 促炎因子 TNF- α , IL-1 β , IL-6 在神经病理性疼痛中的研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(19):3709-3712.
- [27] 刘祖国. 关于干眼名词及分类的初步建议 [J]. *中国眼耳鼻喉杂志*, 2004, 4(1):4-5.
- [28] Galor A, Feuer W, Lee DJ, *et al.* Ocular surface parameters in older male veterans [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(2):1426-1433.
- [29] Abusharha AA, Pearce EI, Fagehi R. Effect of Ambient Temperature on the Human Tear Film [J]. *Eye Contact Lens*, 2016, 42(5):308-312.
- [30] Schlote T, Kadner G, Freudenthaler N. Marked reduction and distinct patterns of eye blinking in patients with moderately dry eyes during video display terminal use [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2004, 242(4):306-312.
- [31] Palakuru JR, Wang J, Aquavella JV. Effect of blinking on tear dynamics [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(7):3032-3037.
- [32] Kawashima M, Tsubota K. Tear lipid layer deficiency associated with incomplete blinking: A case report [J]. *BMC Ophthalmol*, 2013, 13:34.
- [33] 梁庆丰, 刘含若, 李彬, 等. 重视环境因素相关眼表疾病的研究 [J/CD]. *中华眼科医学杂志 (电子版)*, 2016, 6(5):193-200.
- [34] Raschka C, Rau R, Koch HJ. Influence of choking in Judo on vision in well-trained Judoka: An explorative field study [J]. *Nagoya J Med Sci*, 2003, 66(1/2):31-38.
- [35] Schaumberg DA, Sullivan DA, Dana MR. Epidemiology of dry eye syndrome [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2002, 506(Pt B):989-998.
- [36] 潘兰兰, 贾卉. 中老年干眼患者临床特征分析 [J]. *国际眼科*

- 杂志, 2006, 6(5):1203-1206.
- [37] Wickham LA, Gao J, Toda I, *et al.* Identification of androgen, estrogen and progesterone receptor mRNAs in the eye [J]. *Acta Ophthalmol Scand*, 2000, 78(2):146-153.
- [38] Sullivan DA, Sullivan BD, Ullman MD, *et al.* Androgen influence on the meibomian gland [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41(12):3732-3742.
- [39] 罗丰年, 张汗承, 孙叙清, 等. 去势雄兔泪液分泌及泪膜稳定性的改变 [J]. *中华眼科杂志*, 2001, 37(6):458-461.
- [40] Gipson IK, Spurr-Michaud SJ, Senchyna M, *et al.* Comparison of mucin levels at the ocular surface of postmenopausal women with and without a history of dry eye [J]. *Cornea*, 2011, 30(12):1346-1352.
- [41] Srinivasan S, Jovce E, Jones LW. Tear osmolality and ferning patterns in postmenopausal women [J]. *Optom Vis Sci*, 2007, 84(7):588-592.
- [42] Tong L, Tan J, Thumboo J, *et al.* Dry eye [J]. *BMJ*, 2012, 345:e7533.
- [43] Xu Y, Wang L, He J, *et al.* Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. *JAMA*, 2013, 310(9):948-959.
- [44] AljAroush M, Badarudin NE, Che Azemin MZ. Comparison of Dry Eye Parameters between Diabetics and Non-Diabetics in District of Kuantan, Pahang [J]. *Malays J Med Sci*, 2016, 23(3):72-77.
- [45] Ljubimov AV. Diabetic complications in the cornea [J]. *Vision Res*, 2017, 139:138-152.
- [46] Liu H, Sheng M, Liu Y, *et al.* Expression of SIRT1 and oxidative stress in diabetic dry eye [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(6):7644-7653.
- [47] DeMill DL, Hussain M, Pop-Busui R, *et al.* Ocular surface disease in patients with diabetic peripheral neuropathy [J]. *Br J Ophthalmol*, 2016, 100(7):924-928.
- [48] Fuerst N, Langelier N, Massaro-Giordano M, *et al.* Tear osmolality and dry eye symptoms in diabetics [J]. *Clin Ophthalmol*, 2014, 8:507-515.
- [49] Achtsidis V, Eleftheriadou I, Kozanidou E, *et al.* Dry eye syndrome in subjects with diabetes and association with neuropathy [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(10):e210-211.
- [50] 唐均成. 白介素-1 β 在 2 型糖尿病胰岛炎症中的研究进展 [J]. *西南军医*, 2011, 13(5):908-910.
- [51] 孙爱丽, 丛海涛, 陈玲阳, 等. 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.
- [52] 刘明, 陈珺. 普拉洛芬滴眼液不同用药时间对干眼症疗效的影响 [J]. *眼科新进展*, 2016, 36(10):946-948.
- [53] 崔红, 李正日, 孙丽霞, 等. 炎症因子在糖尿病性干眼患者中的表达变化及其意义 [J]. *眼科新进展*, 2018, 38(7):651-655.
- [54] Kan S, Acar U, Kizilgul M, *et al.* The effects of blood glucose regulation on tear function tests in diabetic patients [J]. *J Fr Ophthalmol*, 2017, 40(6):499-504.
- [55] Rolando M, Zierhut M. The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease [J]. *Surv Ophthalmol*, 2001, 45 Suppl 2:S203-210.
- [56] Chang YH, Yoon JS, Chang JH, *et al.* Changes in corneal and conjunctival sensitivity, tear film stability, and tear secretion after strabismus surgery [J]. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2006, 43(2):95-99.
- [57] Balogum MM, Ashaye AO, Ajayi BG, *et al.* Tear break-up time in eyes with pterygia and pingueculae in Ibadan [J]. *West Afr J Med*, 2005, 24(2):162-166.
- [58] Marfurt CF, Cox J, Deek S, *et al.* Anatomy of the human corneal innervation [J]. *Exp Eye Res*, 2010, 90(4):478-492.
- [59] Savini G, Barboni P, Zanini M, *et al.* Ocular surface changes in laser in situ keratomileusis-induced neurotrophic epitheliopathy [J]. *J Refract Surg*, 2004, 20(6):803-809.
- [60] Lee JK, Chuck RS, Park CY. Femtosecond laser refractive surgery: Small-incision lenticule extraction vs. femtosecond laser-assisted LASIK [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2015, 26(4):260-264.
- [61] Denoyer A, Landman E, Trinh L, *et al.* Dry eye disease after refractive surgery: Comparative outcomes of small incision lenticule extraction versus LASIK [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(4):669-676.
- [62] 付梦军, 王锐, 张浩润, 等. 飞秒激光与机械板层刀制瓣的 LASIK 术后干眼的临床对比研究 [J]. *国际眼科杂志*, 2015, 15(2):215-218.
- [63] Xu Y, Yang Y. Dry eye after small incision lenticule extraction and LASIK for myopia [J]. *J Refract Surg*, 2014, 30(3):186-190.
- [64] Sitompul R, Sancoyo GS, Hutuaruk JA, *et al.* Sensitivity change in cornea and tear layer due to incision difference on cataract surgery with either manual small-incision cataract surgery or phacoemulsification [J]. *Cornea*, 2008, 27 Suppl 1:S13-18.
- [65] 刘祖国, 李炜. 与眼科手术相关的干眼 [J]. *中华眼科杂志*, 2009, 45(6):483-485.
- [66] Lennard CM, Mann EA, Sun LL, *et al.* Interleukin-1 beta, interleukin-5, interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor-alpha in chronic sinusitis: Response to systemic corticosteroids [J]. *Am J Rhinol*, 2000, 14(6):367-373.
- [67] Shaheen BS, Bakir M, Jain S. Corneal nerves in health and disease [J]. *Surv Ophthalmol*, 2014, 59(3):263-285.
- [68] Liu X, Gu YS, Xu YS. Changes of tear film and tear secretion after phacoemulsification in diabetic patients [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2008, 9(4):324-328.
- [69] Wilson WS, Duncan AJ, Jay JL. Effect of benzalkonium chloride on the stability of the precorneal tear film in rabbit and man [J]. *Br J Ophthalmol*, 1975, 59(11):667-669.
- [70] Siganos DS, Popescu CN, Siganos CS, *et al.* Tear secretion following spherical and astigmatic excimer laser photorefractive keratectomy [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2000, 26(11):1585-1589.
- [71] Barabino S, Antonelli S, Cimbolini N, *et al.* The effect of preservatives and antiglaucoma treatments on the ocular surface of mice with dry eye [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(10):6499-6504.