

TFOS DEWS III

James S. Wolffsohn , José Benítez-Del-Castillo ,
Denise Loya-Garcia , Takenori Inomata , Geetha Iyar ,
Lingyi Liang , Heiko Pult , Alfonso L. Sabater ,
Christopher E. Starr , Jelle Vehof , Michael T. M. Wang , Wei Chen ,
Jennifer P. Craig , Murat Dogru , Victor L. Perez Quinones ,
Fiona Stapleton , David A. Sullivan , Lyndon Jones , TFOS



PII: S0002-9394(25)00554-9
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2025.10.018>
Reference: AJOPHT 13635

To appear in: *American Journal of Ophthalmology*

Please cite this article as: James S. Wolffsohn , José Benítez-Del-Castillo ,
Denise Loya-Garcia , Takenori Inomata , Geetha Iyar , Lingyi Liang , Heiko Pult ,
Alfonso L. Sabater , Christopher E. Starr , Jelle Vehof , Michael T. M. Wang , Wei Chen ,
Jennifer P. Craig , Murat Dogru , Victor L. Perez Quinones , Fiona Stapleton , David A. Sullivan ,
Lyndon Jones , TFOS, TFOS DEWS III, *American Journal of Ophthalmology* (2025), doi:
<https://doi.org/10.1016/j.ajo.2025.10.018>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2025 The Author(s). Published by Elsevier Inc.

This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

TFOS DEWS III 诊断方法学

James S. Wolffsohn¹, José Benítez-Del-Castillo², Denise Loya-Garcia^{3,4}, Takenori Inomata⁵, Geetha Iyar⁶, Lingyi Liang⁷, Heiko Pult^{8,9}, Alfonso L. Sabater¹⁰, Christopher E. Starr¹¹, Jelle Vehof^{12,13}, Michael T. M. Wang¹⁴, Wei Chen¹⁵, Jennifer P. Craig¹⁴, Murat Dogru¹⁶, Victor L. Perez Quinones¹⁰, Fiona Stapleton¹⁷, David A. Sullivan¹⁸, Lyndon Jones¹⁹, TFOS 合作者小组

- 1) Optometry and Vision Science, College of Health and Life Sciences, Aston University, Birmingham, UK
- 2) University Complutense, Hospital Clinico San Carlos, Clinica Rementeria, Madrid, Spain
- 3) Instituto de Oftalmología Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana, I.A.P., Mexico City, Mexico.
- 4) Tecnológico de Monterrey, School of Medicine and Health Sciences, Monterrey, Mexico
- 5) Department of Ophthalmology, Juntendo University Graduate School of Medicine, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan
- 6) CJ Shah Cornea Services/Dr G Sitalakshmi Memorial Clinic for Ocular Surface Disorders, Medical Research Foundation, Sankara Nethralaya, Chennai, Tamil Nadu, India
- 7) State key laboratory of Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou, China
- 8) College of Biomedical & Life Sciences, Optometry & Vision Sciences, Cardiff University, UK
- 9) Dr. Heiko Pult – Optometry and Vision Research, Weinheim, Germany
- 10) Bascom Palmer Eye Institute, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL, USA
- 11) Weill Cornell Medicine, New York-Presbyterian Hospital, New York, NY
- 12) Department of Ophthalmology and Epidemiology, University of Groningen, Groningen, the Netherlands
- 13) Department of Ophthalmology, Vestfold Hospital Trust, Tønsberg, Norway
- 14) Department of Ophthalmology, New Zealand National Eye Centre, The University of Auckland, Auckland, New Zealand

15) Eye Hospital of Wenzhou Medical University, National Eye Clinic Research Center, Peoples Republic of China.

16) Ichikawa General Hospital Tokyo Dental College Dept of Ophthalmology Ichikawa, Chiba, Japan

17) School of Optometry and Vision Science, UNSW Sydney, NSW, Australia

18) Tear Film & Ocular Surface Society, Boston, USA

19) Centre for Ocular Research & Education (CORE), School of Optometry and Vision Science, University of Waterloo, Waterloo, ON, Canada

TFOS合作小组成员如下:

Reiko Arita, Itoh Clinic, University of Tokyo, Japan

ritoh@za2.so-net.ne.jp

Carlos Belmonte, Instituto de Neurociencias, Universidad Miguel Hernández-CSIC, Avda Santiago Ramón y Cajal s/n, Alicante, Spain

carlos.belmonte@umh.es

Robin L Chalmers, Clinical Trial Consultant, Atlanta, Georgia, USA chalmers2097@gmail.com

Anat Galor, Miami Veterans Affairs Medical Center Ophthalmology, Bascom Palmer Eye Institute, University of Miami Miller School of Medicine, Florida, USA AGalor@med.miami.edu

Arkasubhra Ghosh, Molecular Signalling and Gene Therapy, GROW laboratory, Narayana Nethralaya Foundation (nnf.org.in), Bangalore, India

Arkasubhra@narayananethralaya.com

Marc Labetoulle, Ophthalmology Department, Bicêtre Hôpital, APHP, Paris-Saclay

University, Kremlin-Bicêtre, France; Quinze-Vingts Hospital, Paris, France

marc.labetoulle@aphp.fr

Kelly K. Nichols, School of Optometry, The University of Alabama at Birmingham,
Alabama, USA

nicholsk@uab.edu

Andrew D. Pucker, Eminent Ophthalmic Services, Milledgeville, Georgia, USA

apucker@uab.edu

Eduardo M. Rocha, Dept of Ophthalmology, Otorhinolaryngology and Head & Neck
Surgery Ribeirao Preto Medical School, University of Sao Paulo, Brazil

emrocha@fmrp.usp.br

Benjamin Sullivan, Bausch & Lomb, Bridgewater, New Jersey, USA; L μ bris BioPharma, Florida,
USA

bdsulliv@me.com

Piera Versura, Alma Mater Studiorum University of Bologna Cornea-Ocular surface Lab and
translation research in Ophthalmology IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna,
Bologna Italy

piera.versura@aosp.bo.it

Mark D P Willcox, School of Optometry and Vision Science, UNSW, Sydney, Australia

mdpwillcox@gmail.com

通讯作者: James S. Wolffsohn, Vision Sciences, Aston University, Aston

Triangle, Birmingham, B4 7ET, United Kingdom. J.s.wolffsohn@aston.ac.uk

摘要

为眼科从业者建立一套标准化的干眼病 (Dry eye disease, DED) 诊断方法, 对于消除患者疑虑、确保不同从业者诊断结果的一致性, 以及向政府部门提供干眼的真实患病率和相应医疗需求至关重要。国际泪膜与眼表学会 (Tear Film & Ocular Surface Society, TFOS) 第三届干眼国际专家共识 (Dry Eye Workshop, DEWS III) 回顾了自 2017 年报告发布以来的循证依据, 并修订了干眼定义: “干眼是一种多因素、有症状的疾病, 其特征是泪膜和/或眼表稳态失衡, 其中泪膜不稳定和高渗透压、眼表炎症和损伤以及神经感觉异常是其病因学因素。” 该定义的关键特征包括: 干眼是一种多因素导致的疾病而非综合征, 并且始终伴有相关症状。本报告提供了干眼的鉴别诊断和眼科检查指南, 并列出了应告知患者的危险因素。本报告推荐采用 OSDI-6 作为筛查问卷, 其阳性临界值为 ≥ 4 分。问卷筛查结果为阳性并伴有非侵入性泪膜破裂时间 (non-invasive breakup time, NIBUT) < 10 秒, 或伴有泪膜高渗透压 (任一眼 ≥ 308 mOsm/L 或眼间差异 > 8 mOsm/L), 即可诊断为干眼。此外, 应对眼表进行染色检查, 有干眼症状并伴有角膜荧光素点状染色 > 5 个; 和/或结膜丽丝胺绿点状染色 > 9 个; 和/或睑缘丽丝胺绿染色长度 ≥ 2 mm 且宽度 $\geq 25\%$, 也可诊断为干眼。本报告依据泪膜相关因素 (脂质、水液和黏蛋白/糖萼) 和眼表及附属器相关因素 (解剖结构对位不良、瞬目/眼睑闭合异常、睑缘异常、神经功能障碍、眼表细胞损伤/破坏以及原发性炎症/氧化应激) 对干眼亚型进行了分类, 并为识别个体患者的这些病因的驱动因素提供了相应的临床检查方法和诊断界值, 从而为制定恰当的管理和治疗方案提供指导。

关键词: 干眼病(DED); 定义; 诊断; 鉴别诊断; 亚型; 亚型分类; 睑缘炎, 睑板腺功能障碍 (MGD)

缩写:

- DED (干眼病)
- DEWS (干眼国际专家共识)
- IL (白细胞介素)
- LIPCOF (平行于睑缘的结膜皱褶)
- MGD (睑板腺功能障碍)
- MMP (基质金属蛋白酶)

- OCT (光学相干断层扫描成像)
- OR (比值比)
- OSDI (眼表疾病指数量表)
- TFOS (国际泪膜与眼表学会)

目 录

TFOS DEWS III 诊断方法学.....	1
摘要.....	4
1 报告目标.....	7
2 定义.....	8
2.1 干眼病 (DED).....	8
2.1.1 多因素.....	8
2.1.2 疾病, 而非综合征.....	9
2.1.3 干眼是眼表疾病的一种, 并可与其他眼表疾病共存.....	9
2.1.3.1 体征与症状.....	9
2.1.4 眼部症状包括视觉症状.....	10
2.1.5 病理生理学要素.....	10
3 病史与症状.....	11
3.1 鉴别诊断.....	11
3.1.1 眼睑相关疾病.....	12
3.1.2 结膜和角膜异常.....	12
3.1.2.1 结膜相关疾病.....	12
3.1.2.1.1 过敏性结膜炎.....	12
3.1.2.1.2 病毒性结膜炎.....	13
3.1.2.1.3 细菌性结膜炎.....	14
3.1.2.1.4 瘢痕性结膜炎.....	14
3.1.2.1.5 结膜松弛症.....	14
3.1.2.1.6 睑裂斑和翼状胬肉.....	14
3.1.2.1.7 结膜结石.....	15
3.1.2.2 角膜相关疾病.....	15
3.1.2.2.1 神经营养性角膜炎.....	15
3.1.2.2.2 角膜营养不良与变性.....	15
3.1.2.2.3 大泡性角膜病变.....	15
3.1.2.2.4 感染性角膜炎.....	15
3.1.2.2.5 Thygeson 浅层点状角膜炎.....	16
3.1.3 其他混合性与各类眼表疾病.....	16
3.1.3.1 角膜缘干细胞缺乏.....	16
3.1.3.2 表层巩膜炎.....	16

3.1.3.3 Mucus fishing 综合征	16
3.1.3.4 眼部神经病理性疼痛	16
3.1.4 非眼表疾病	17
3.1.5 总结	17
3.2 风险因素	18
3.3 症状学	20
3.3.1 基于症状变异性的常规问题	20
3.3.2 标准化问卷	20
3.3.3 体征与症状之间的不一致	22
3.3.4 儿科考量	25
3.4 眼科检查	26
3.4.1 诊断性稳态检测组合	26
3.4.1.1 什么是诊断	26
3.4.1.2 标准化的必要性	26
3.4.1.3 TFOS DEWS II 以来的其他方法	26
3.4.1.4 使用敏感性和特异性来选择诊断检测	27
3.4.1.5 确定泪膜稳态失衡的检测	27
3.4.1.6 确定眼表稳态失衡的检测	28
3.4.1.7 实用诊断标准的考量	29
3.4.2 高级筛查技术	32
3.4.3 严重程度分级	32
3.5 基于病因驱动的 DED 亚型分类	34
3.5.1 干眼病亚型分类的目的	34
3.5.2 泪膜缺陷	34
3.5.2.1 脂质成分	34
3.5.2.1.1 干涉成像	34
3.5.2.1.2 脂质更新	35
3.5.2.1.3 蒸发测定法	35
3.5.2.1.4 热成像	35
3.5.2.1.5 睑脂可排出性与质量 (睑脂测量法)	36
3.5.2.2 水液	36
3.5.2.2.1 泪河测量法或泪河评估	36
3.5.2.2.2 酚红棉丝试验	37
3.5.2.2.3 Schirmer 试验	37
3.5.2.2.4 试纸泪河计	37
3.5.2.2.5 泪液清除率	38
3.5.2.2.6 泪腺通畅性	38
3.5.2.2.7 泪液蛋白及其他成分	38
3.5.2.3 黏蛋白/糖萼	38
3.5.2.3.1 黏蛋白 (Mucins)	38
3.5.2.3.2 孟加拉玫瑰红和丽丝胺绿 (见第 3.4.1.7 节)	39
3.5.2.3.3 结膜印迹细胞学	39
3.5.2.3.4 泪液蕨类试验	39
3.5.3 眼睑异常	40

3.5.3.1 瞬目和眼睑闭合异常	40
3.5.3.2 睑缘健康	40
3.5.3.2.1 前睑缘炎	40
3.5.3.2.2 睑板腺功能障碍 (MGD)	42
3.5.3.2.3 眼部玫瑰痤疮	44
3.5.4 眼表异常	44
3.5.4.1 解剖结构对位不良	44
3.5.4.2 神经功能障碍	45
3.5.4.3 眼表细胞损伤/破坏	49
3.5.4.4 原发性炎症/氧化应激	52
3.5.4.4.1 基于成像的诊断检测	53
3.5.4.4.1.1 眼部结膜充血	53
3.5.4.4.2 泪液生物标志物诊断检测	53
3.5.5 导致干眼的全身性疾病	58
3.5.5.1 自身免疫性疾病	58
3.5.5.2 激素失衡	59
3.5.5.3 代谢性疾病	59
3.5.5.4 暴露	59
3.6 用于监测治疗的检查	59
4 仅有症状或仅有眼表体征的患者	60
4.1 无症状的眼表疾病	60
4.1.1 诊断眼部神经感觉异常	61
4.1.2 诊断神经营养性角膜病变	61
4.2 无眼表疾病的症状	62
4.2.1 诊断神经病理性角膜疼痛	63
5 未来进展	63
5.1 人工智能	63
5.2 泪液的生物标志物检测	63
5.3 可持续性	64
5.4 对研究不足/未研究领域需要经验知情的处理方法	64
6 总结	65
6.1 工作流程及与个体化管理的强化联系	65
6.2 患者沟通	67
6.3 与 TFOS DEWS II 相比的关键诊断方法学变化	68

1 报告目标

国际泪膜与眼表学会(TFOS) 第二届干眼国际专家共识 (DEWS II) 的诊断方法学报告¹, 是基于当时具有诊断潜力的循证检测方法学证据而提出, 为干眼病 (DED) 提供了实用的临

床诊断建议，以契合当时修订后的干眼病定义²。该报告还通过清晰的理论依据为所选的检测方法的数量和特征信息构建了框架。报告提出了用于鉴别诊断的系列问题，强调了在诊断后进行亚型分类以指导治疗方法的重要性。TFOS DEWS III 诊断方法学报告的目标是：

- 重新审视当前的定义² 以确保其与目前对于干眼病的理解保持一致。
 - 为定义中的各个组成部分提供理论依据。
 - 强调当患者仅有与干眼病相关的症状或体征时的注意事项。
 - 定义相关的病症。
- 利用干眼病的风险/相关因素（源自 TFOS DEWS III 摘要报告）和易混淆的疾病，指导恰当的病史采集和症状询问。
- 确定对 2017 年干眼病诊断所需的任何更新，重申变更的理由以及现有证据所面临的挑战。
- 提出一种新的基于病因驱动因素的亚型分类方法，确定能指示个体干眼驱动因素的检测方法，后续通过 TFOS DEWS III 管理与治疗报告将这些因素与相应的治疗方法相关联。
- 讨论未来可能有助于推动干眼病诊断和亚型分类进一步发展的方向。

2 定义

2.1 干眼病 (DED)

2017 年，经过对术语（包括措辞、词序、重点和公认含义）的慎重考量，一个由多学科、跨国专家组成的委员会将干眼病定义为“一种由多种因素导致的眼表疾病，其主要特征是泪膜稳态失衡伴有眼部多种症状。其病因包括泪膜的不稳定和高渗透压，眼表的炎症和损伤，以及神经感觉的异常。”该定义得到了由全球 150 名临床和基础科学研究专家组成的 TFOS DEWS II 全体作者的批准，他们采用循证方法，并通过开放沟通、对话和透明的流程，加深了对于干眼病的理解³。

TFOS DEWS III 的共识是，基于我们对该疾病病理学和泪膜的更新理解⁴，该定义无需进行根本性改变，但注意到眼表组织和泪膜在稳态维持中均具有内在作用，因此在修订后的定义中对此部分进行了重新定位，表述为：“干眼是一种多因素、有症状的疾病，其特征是泪膜和/或眼表稳态的失衡，其中泪膜不稳定和高渗透压、眼表炎症和损伤以及神经感觉异常是其病因学因素。”该定义中的关键方面包括：

2.1.1 多因素

我们生活方式的许多方面都可能影响眼表，包括数字环境⁵、环境条件⁶、营养⁷、化妆品

使用⁸、选择性用药和手术⁹、接触镜¹⁰、社会因素¹¹和大众生活方式¹²。因此，在疾病管理中需全面考量上述因素，有效的治疗方法往往需要多种手段协同。此外，有证据表明遗传因素在干眼病中发挥作用¹³⁻¹⁵。

2.1.2 疾病，而非综合征

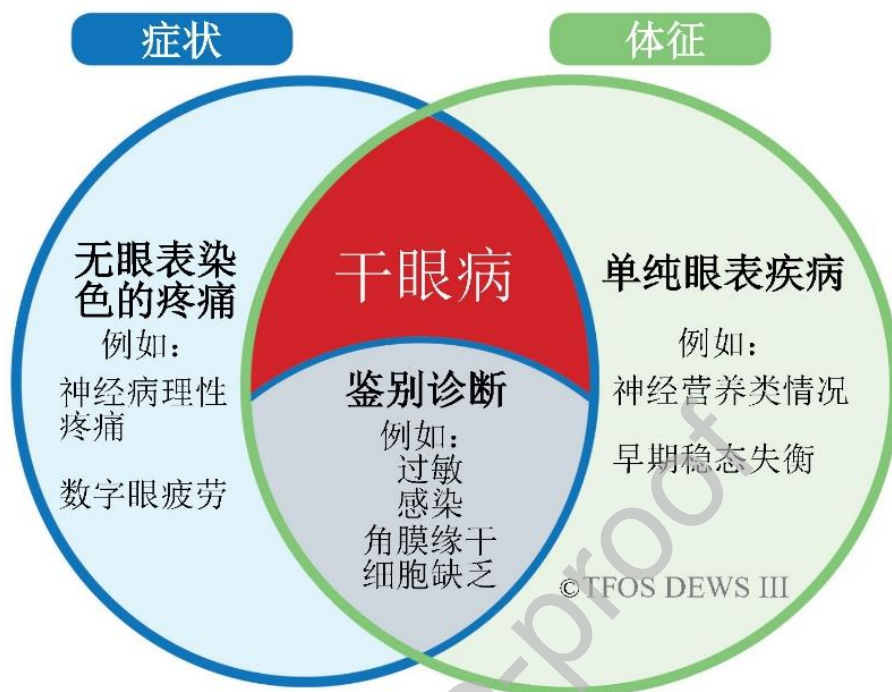
当一组患者共有一系列症状和体征，但其直接原因尚不清楚时，就被称为综合征（源于希腊词根，意为“共同出现”）¹⁶。然而，一旦致病因子或病理过程被识别，且具有较高的确定性，则应将其称为“疾病”而非“综合征”¹⁶。由于对其病因学理解不足，干眼曾被认为是一种综合征。然而，医学知识的进步揭示了其清晰可辨的诊断特征¹、疾病进展⁴以及对特定治疗的反应¹⁷。这些见解支持了目前将干眼认定为一种疾病实体而非综合征的观点²。将干眼定义为一种疾病对于患者而言是一个重要问题（因为这可能影响临床护理和治疗的费用报销，以及他们对影响自己生活质量的症状的理解），和从业眼科保健的工作者而言均是一个重要问题，因为在某些国家，某些从业人员不被允许治疗“疾病”。TFOS DEWS III 的共识是，所有眼保健从业者均应在其临床能力范围内，至少能够提供关于生活方式因素¹⁸的循证建议和非处方治疗，这将在干眼病患者的干预管理中发挥重要作用。

2.1.3 干眼是眼表疾病的一种，并可与其他眼表疾病共存

干眼病被定义为一种有症状的疾病，因此根据定义，它必须始终伴有眼部症状。将干眼病认定为一种有症状的疾病并非新观点；1995 年的美国国家眼科研究所/业界专家共识 (National Eye Institute/Industry Workshop) 将干眼定义为“一种与眼部不适症状相关的泪膜紊乱”¹⁹。首届 TFOS DEWS 报告将干眼确定为“一种导致不适症状的泪液和眼表疾病”²⁰，而 TFOS DEWS II 则将其定义为“一种以泪膜稳态失衡为特征并伴有眼部症状的眼表疾病”²。因此，在没有症状的情况下出现眼表体征反映了眼表疾病的存在（图 1），但并不特指存在干眼病。

2.1.3.1 体征与症状

目前已经认识到，存在某些病理状况会导致有症状但无临床显著体征（见第 4.2 节）、有体征但无症状（见第 4.1 节），或者虽有眼干的症状和体征但并非干眼病（因其病理生理



机制不同，见第 3.1 节）。此类状况可与干眼共存，例如，一个症状严重但体征轻微的患者，可能是在患有轻度干眼病的同时伴有神经病理性疼痛。从治疗角度认识到这一点非常重要，因为它可能意味着需要采取多模式的治疗方法^{1 7}。

图 1： 该维恩图说明了干眼需要同时存在体征和症状，并排除鉴别诊断。干眼可与其他形式的眼表疾病和有症状的病症共存。

2.1.4 眼部症状包括视觉症状

由于泪膜不稳定导致眨眼时光滑的空气-泪液界面的破坏，或眼表损伤影响角膜透明度，视觉和依赖视觉的行为会受到干眼病的显著影响^{2 1-2 5}。不稳定的泪膜会导致光线散射和瞬目间的视力波动^{2 6-2 8}。与青光眼和/或白内障相比，干眼病患者更常报告畏光和“眼前有斑点”^{2 9}。因此，尽管视觉在干眼病的定义中未被特别提及（因为有许多相关症状），但视觉障碍被认为包含在“眼部症状”这一术语之内。正如 TFOS DEWS II 先前所指出的，“症状”一词涵盖了广泛的患者主诉与干眼病相关的感觉，其中可包括不适感和/或视觉障碍³。

2.1.5 病理生理学要素

定义中描述疾病病理学的部分（见 TFOS DEWS III 摘要报告病理生理学部分⁴）需要排

除其他具有干眼同样体征和症状，但病理生理机制不同、因此需要不同干预的疾病。在临床上，这些疾病可通过鉴别诊断过程予以排除（见第 3.1 节）。

3 病史与症状

3.1 鉴别诊断

干眼病的症状和体征均具有异质性。因此，干眼病的鉴别诊断范围广泛，涵盖了大多数眼表疾病（图 2）。被认定为干眼病鉴别诊断的某些疾病引起的眼表变化可能会增加干眼病的风险，而干眼病有时也可能加剧其他具有相似症状的眼表疾病（见第 3.2 节）。因此，许多鉴别诊断的疾病常与干眼病共病。此外，也存在一些非眼表疾病的诊断可能表现出近似干眼的症状，在没有眼表疾病体征时，考虑这些诊断尤为重要。图 2 概述了干眼病的鉴别诊断及其关键鉴别特征。以下内容将重点关注干眼病最常见的鉴别诊断。

干眼病的鉴别诊断

©TFOS DEWSIII

眼表相关疾病	关键区别特征	非眼表疾病	关键区别特征	其他混合/非眼表疾病	关键区别特征
眼睑炎（慢性、急性、过敏性、接触性）	睑缘、睫毛上有黄白色分泌物，眼睑边缘充血肿胀，眼睑红肿，边缘性角膜炎	未矫正的屈光不正	视力模糊、头痛、斜视、眼疲劳	角膜缘干燥综合征	点状上皮糜烂、上皮透明度丧失、角膜缘充血、角膜缘血管形成
睑板腺功能障碍	睑板腺分泌改变，睑板腺堵塞和疼痛，眼睑边缘充血肿胀，睑缘红肿	药物性眼病	眼痛、眼痒、眼红、眼肿、眼痛、眼痒、眼红、眼肿、眼痛、眼痒、眼红、眼肿	角膜缘血管炎和结膜炎	角膜缘血管炎、结膜、急性炎症、角膜（角膜炎）
睑缘炎/睑缘炎	睑缘上缘的炎症	过敏性结膜炎	流泪、眼痒、眼红、眼肿、眼痛、眼痒、眼红、眼肿、眼痛、眼痒、眼红、眼肿	结膜充血综合征	反应性结膜充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血
睑缘炎（睑外翻、睑内翻）	部分或全部睑缘外翻（睑外翻）或内翻（睑内翻），流泪，有粘液流出	后发障	视力模糊、头痛、斜视、眼疲劳	眼部神经性疼痛	对非疼痛刺激的非痛觉增加（例如，空调吹风），屈光不正或屈光手术史，当症状与疼痛同时发生时
倒睫和双行睫	睫毛向前生长（倒睫），多排睫毛更后（双行睫），睫毛接触角膜的上皮组织	前葡萄膜炎	眼痛、眼红、眼肿、眼痛、眼痒、眼红、眼肿、眼痛、眼痒、眼红、眼肿	异物	角膜、结膜或上下眼睑，急性发作
眼睑松弛综合征	眼睑松弛、上睑下垂、乳头状结膜、睫毛下垂、睡眠时眼睑闭合不全	非炎症性眼病	眼痛、眼红、眼肿、眼痛、眼痒、眼红、眼肿、眼痛、眼痒、眼红、眼肿	角膜缘血管炎和结膜炎	3和9点钟位置，结膜充血，停用皮质类固醇后改善，（巨大）乳头
眼部过敏	无细胞管状、睑缘红肿、睑板腺功能障碍、流涕、鼻病史（可表现为过敏性反应）	泪管炎	泪点红肿、泪液分泌异常、泪管阻塞	中重度结膜炎和角膜炎	下睑头或结膜反应、下睑结膜充血、使用（保存的）防腐剂水或防腐剂水
眼部感染	泪管炎的炎症性反应或结膜充血	泪管炎	泪点红肿、泪液分泌异常、泪管阻塞	热灼伤、紫外线辐射、外伤和化学灼伤	严重疼痛、外伤、电灼伤、化学灼伤、结膜充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血
贝尔氏麻痹和/或角膜	角膜V形神经麻痹导致泪液分泌异常，角膜下部点状上皮缺损	泪管炎	泪点红肿、泪液分泌异常、泪管阻塞	上睑缘角膜炎	上睑缘充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血
泪小管炎	鼻泪管阻塞、慢性泪点炎	鼻膜炎	鼻塞、流涕、鼻痒、鼻痛、鼻痒、鼻塞、流涕、鼻痒、鼻痛、鼻痒、鼻塞、流涕、鼻痒、鼻痛	角膜缘血管炎	角膜缘血管炎、结膜充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血

结膜相关疾病	关键区别特征	角膜相关疾病	关键区别特征
过敏性结膜炎	主要症状为瘙痒、乳头状结膜、特异性炎症、结膜充血和结膜水肿	神经源性角膜炎	角膜缘血管炎、结膜充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血
传染性结膜炎（病毒性、细菌性）	急性起病，结膜充血、分泌物、乳头、充血、近卫上呼吸感染、泪管炎	角膜营养不良和变性（例如，Sallman和上皮基底膜营养不良）	角膜缘血管炎、结膜充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血
病毒性结膜炎（Stevens-Johnson综合征、眼唇皮肤黏膜反应、剥脱性皮炎）	结膜的炎症和溃疡形成、结膜下纤维化、结膜充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血	大泡性角膜炎	角膜缘血管炎、结膜充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血
干燥性结膜炎	结膜充血、多泪、非特异性炎症（常无症状）、泪液分泌异常（LPSOP）可能提示泪液分泌异常	感染性角膜炎	急性起病，角膜充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血
结膜黄斑、翼状肉	结膜充血（结膜）的充血和充血、翼状肉充血、翼状肉充血、翼状肉充血、翼状肉充血、翼状肉充血、翼状肉充血	非感染性角膜炎	角膜缘血管炎、结膜充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血
结膜结石	结膜充血（结膜）的充血和充血、翼状肉充血、翼状肉充血、翼状肉充血、翼状肉充血、翼状肉充血、翼状肉充血	复发性角膜炎	急性起病，角膜充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血
		慢性角膜炎	慢性起病，角膜充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血、结膜充血

图 2：按解剖结构分组的干眼（干眼病）关键鉴别诊断及其主要鉴别特征。

3.1.1 眼睑相关疾病

尽管患有前睑缘炎或 MGD 的患者不一定都患有干眼病（因为这些情况可能无症状），但它们通常是干眼病的驱动因素（见第 3.5.3.2 节）。影响眼睑的疾病，如睑板腺囊肿、睑腺炎、睑内翻、睑外翻、倒睫/双行睫、眼睑松弛综合征、眼睑痉挛、眼部玫瑰痤疮、贝尔麻痹和泪小管炎，可能导致与干眼病相似的症状，包括因眼表干燥或受刺激而引起的神经调节反应性流泪^{3 9}，因此应对每位疑似干眼病的患者进行彻底的眼睑检查^{3 1}。

3.1.2 结膜和角膜异常

为了区分干眼病和其他病因，详尽的患者病史采集至关重要：尤其是对于有接触镜配戴史^{3 2}、使用多种滴眼液史或接触有毒化学品史^{3 3,3 4}的患者。观察眼表可提供更多有用信息，例如“卷曲”状的荧光素染色（可能表明上皮应激，如药物毒性所致）^{3 3}或角膜结膜化（可能提示角膜缘干细胞缺乏）^{3 2,3 5}。角膜上方的荧光素染色可能提示上方角膜缘角结膜炎^{3 6}、眼睑松弛综合征^{3 7}或由接触镜配戴引起的问题^{3 8-40}。对标准干眼病治疗无反应时，应考虑并发的全身性疾病，如黏膜类天疱疮（眼部瘢痕性类天疱疮）或 Stevens-Johnson 综合征⁴¹⁻⁴²。尽管在这些疾病中干眼病可以共存，但早期诊断至关重要，因为通常需要包括全身性免疫调节疗法在内的进一步治疗。

浅层点状角膜炎常见于多种角膜疾病。如果主要影响角膜上部，可能的原因包括春季角结膜炎、上方角膜缘角结膜炎、沙眼、接触镜配戴不当、眼睑松弛综合征、倒睫或双行睫^{3 8}。如果主要位于下部，则更可能归因于眼部玫瑰痤疮、特应性角结膜炎、过敏性角膜炎、睑缘炎、暴露性角膜炎、下睑缘病变、局部用药毒性、睑内翻或睑外翻、倒睫或双行睫^{3 8}。如果浅层点状角膜炎主要位于睑裂区，则可能与接触镜相关（化学毒性、镜片过紧综合征、过度配戴综合征），或由于暴露于紫外线、神经营养性角膜病变或干眼病^{3 8}。

丝状角膜炎是一种持续性的角膜疾病，其特征是角膜表面附着有细丝状物（由黏蛋白包裹的变性上皮细胞形成）和黏液⁴³⁻⁴⁵。它可能继发于干眼病，可引起不适症状和畏光；眼睑痉挛和瞬目增多也是常见表现⁴⁶。

3.1.2.1 结膜相关疾病

3.1.2.1.1 过敏性结膜炎

干眼的体征和症状与过敏性结膜炎的体征和症状有重叠，且这两种疾病可以共存⁴⁶⁻⁴⁷。在美国加利福尼亚州一家视光诊所对 689 名随机抽样患者进行的一项研究中，报告有瘙痒症状的患者中有 57%存在临床显著的眼干症状，而患有干眼的患者中有 45%报告有眼部瘙痒症状⁴⁸。通常通过血液检测评估季节性或常年性过敏原的免疫球蛋白 E (Immunoglobulin E, IgE) 抗体⁵⁰，并且已有诊断检测方法可用于检测泪膜中 IgE 的存在。此外，典型的眼部过敏

体征，如眼睑水肿、结膜乳头以及结膜水肿，有助于鉴别过敏性结膜炎和干眼病^{51,52}。明确的过敏家族史、特应性皮炎和/或哮喘病史在这些患者中常见⁵³。特应性和春季角结膜炎具有慢性、双侧、炎症性和影响视力的形式，其体征和症状也与干眼病相似，并可作为干眼病的诱发因素。炎症体征可见于角膜、结膜和眼睑。典型的症状和体征是畏光、烧灼感、流泪、瘙痒、黏液性分泌物和充血，以及睑结膜的乳头增生。

在特应性角结膜炎和干眼病中都发现的一些最常见的体征(尽管在干眼病中通常程度较轻)包括浅层点状角膜炎、结膜充血、前睑缘炎、睑板腺功能障碍 (MGD) 和泪膜不稳定^{3, 9, 54-57}。如果出现结膜炎(可能伴有瘢痕)和眶周湿疹⁵⁸、角膜新生血管、睑球粘连、圆锥角膜，有时还有前极性白内障^{59, 60}等体征，则应考虑特应性角结膜炎。同样，过敏家族史、特应性皮炎(发生率为 95%)、哮喘(发生率为 87%)和眶周湿疹在这些患者中也是常见表现^{3, 9, 61, 62}。

3.1.2.1.2 病毒性结膜炎

虽然病毒导致了约 80%的成人急性感染性结膜炎病例，但在儿童病例中可能仅占约 20%^{63, 64}。尽管水样分泌物是病毒性结膜炎的典型特征，但在约 25%的细菌性病例中也可见到^{65, 64}。大多数病毒性结膜炎涉及具有高度传染性的腺病毒(占 65-90%)⁶⁵，其潜伏期为 4 至 10 天，之后才具有临床表现⁶⁶，并可能伴有咽结膜热和流行性角结膜炎。病毒性结膜炎的其他病因包括疱疹病毒、小核糖核酸病毒和多种全身性病毒感染^{3, 9, 64}。单侧疱疹性角膜炎可影响双眼的泪膜^{67, 68}。尽管病毒性结膜炎与干眼病有许多共同的表现，如流泪、烧灼感、眼红、刺激感、畏光和视物模糊，但以下体征和症状有助于鉴别病毒性病因^{3, 9, 69}：

- 体征和症状急性发作。
- 最初为单眼眼红和刺激感，通常在数天内扩散到另一只眼。
- 近期有上呼吸道感染史或与红眼患者密切接触史。
- 晨起时眼周有分泌物结痂。
- 检查可见水样、黏液样分泌物和眼睑红肿。
- 耳前淋巴结病(耳前淋巴结(从眼周、脸颊和头皮周围区域引流淋巴液的淋巴结)肿大)。

EB 病毒 (Epstein-Barr virus) 感染了 90%以上的成年人口⁷⁰。尽管 EB 病毒感染眼部最常导致一过性的滤泡性结膜炎⁷¹，但它也可能表现出与干眼病相似的体征和症状，以及角膜炎、葡萄膜炎、脉络膜炎、视网膜炎、眼腺综合征、视神经乳头炎和眼肌麻痹⁷²。多种全身性病毒，包括麻疹、风疹(德国麻疹)、腮腺炎和流感，也常与结膜炎相关⁶⁹。

3.1.2.1.3 细菌性结膜炎

细菌作为结膜炎的致病原在儿童中比在成人中更常见（分别占 70% 和 20% 的病例）^{68, 73}。结膜脓性分泌物和晨起睫毛结痂可能提示细菌感染，但这并不能排除病毒性病因⁶⁸。细菌性结膜炎患者可能存在与干眼病相似的主诉，如烧灼感、刺痛感、刺激感、异物感和畏光。与干眼相比，细菌性结膜炎通常有显著的结膜充血（通常比病毒性结膜炎或干眼病更严重）和分泌物（通常为湿润的黏液脓性分泌物）。受影响的患者常主诉睫毛粘连或成团，多在早晨发生。细菌性结膜炎可发生于单眼或双眼，并可能存在全身性表现，尤其是在儿童中，如流脓涕和呼吸道感染、发热和不适⁷⁴。对于性活跃人群，如果出现慢性滤泡性结膜炎，且在下睑结膜更明显，并伴有黏液脓性分泌物，应考虑衣原体性结膜炎⁷⁵。

3.1.2.1.4 瘢痕性结膜炎

瘢痕性结膜炎的特征是结膜的炎症和瘢痕形成。瘢痕化程度可从轻微、隐匿，仅表现为结膜下纤维化（常在睑结膜上见到细白线），到广泛、伴有穹窿变浅、多发性睑球粘连和睑缘粘连。它可以引起眼干，并可导致眼睑和眼表解剖结构的严重畸变，包括睑内翻、倒睫、角膜缘干细胞缺乏和眼表角化。瘢痕性结膜炎的病因很多，包括自身免疫性疾病如眼部类天疱疮、大疱性表皮松解症、结节病、系统性硬化症、干燥综合征和扁平苔藓；细菌和病毒性结膜炎如沙眼和腺病毒性结膜炎；热烧伤和化学烧伤；移植物抗宿主病；Stevens-Johnson 综合征；眼部玫瑰痤疮和特应性角结膜炎。结膜活检对于确诊和确定病因很重要⁷⁶⁻⁷⁸。

3.1.2.1.5 结膜松弛症

结膜松弛症的特征是结膜上出现松弛、多余、非水肿的皱褶，其较轻微的表现是平行于睑缘的结膜皱褶 (lid-parallel conjunctival folds, LIPCOF)，最常见于下方球结膜，覆盖在下睑缘上。它通常无症状，但可导致泪膜不稳定和与干眼病一致的症状，包括刺激感、眼干、异物感、黏液分泌物和流泪。结膜松弛症的病因尚不清楚，但随着年龄增长，在干眼病患者和接触镜配戴者中更为常见。向下凝视或用力瞬目时症状可能会加重^{79, 80}。

3.1.2.1.6 睑裂斑和翼状胬肉

睑裂斑是一种结膜的良好退行性病变，表现为位于睑裂区邻近角膜缘的球结膜灰白色或黄色病变，可能因改变眼睑与眼球的毗邻关系而导致局部泪膜破裂而引起。风、灰尘和紫外线暴露是与睑裂斑和翼状胬肉发展相关的因素。睑裂斑通常无症状，但可能出现轻微的异物感或瘙痒⁸¹。翼状胬肉是从结膜移行至角膜缘之上、呈翼状生长的上皮和纤维血管组织。翼状胬肉的相关因素与睑裂斑相似，且翼状胬肉常由睑裂斑发展而来或与之共病。翼状胬肉可导致不规则散光，从而引起视觉症状，并可能存在刺激感。翼状胬肉和睑裂斑也可能伴随炎症，导致结膜充血和水肿，并增加刺激感^{82, 83}。

3.1.2.1.7 结膜结石

结膜结石是良性的、离散的黄白色沉积物，最常见于睑结膜或穹窿部结膜。多数结石是特发性的，是随着年龄增长的退行性改变的结果，但也可继发于结膜炎症，如与过敏性角结膜炎、沙眼和干眼病相关的炎症。它们通常无症状，但当其穿破结膜时，可能会刺激角膜和球结膜⁸⁴。

3.1.2.2 角膜相关疾病

3.1.2.2.1 神经营养性角膜炎

神经营养性角膜炎是源于三叉神经眼支的功能障碍，特征是角膜敏感性下降，可由糖尿病、眼部单纯疱疹/带状疱疹、非眼表肿瘤或眼科手术等情况引发。这种功能障碍最终导致泪液的水样液分泌减少^{3 9}。

3.1.2.2.2 角膜营养不良与变性

角膜营养不良与变性也可表现出与干眼病相似的症状。该类疾病也可能导致复发性角膜上皮糜烂。临床实践中较常见的病例是 Salzmann 结节状角膜变性、上皮基底膜营养不良和 Fuchs 角膜内皮营养不良。Salzmann 结节状角膜变性是一种非炎症性的角膜前部变性，通常表现为通常位于角膜中周部的蓝白色或灰白色上皮下结节。它可导致视力下降、刺激感、疼痛、异物感和眼睑痉挛等症状^{85 86}。上皮基底膜营养不良，旧称地图-点状-指纹状营养不良，影响约 42%的普通人群，其特征是上皮的更新、成熟和基底膜生成异常。典型体征是角膜上皮中的灰色斑块、微囊肿和细线，典型症状是视物模糊和疼痛^{87 88}。Fuchs 角膜内皮营养不良是一种遗传性、进展性的角膜后部疾病，伴有角膜内皮细胞的进行性减少，以及在后弹力层形成细胞外基质赘生物。这最终可导致角膜水肿、大泡性角膜病变（见第 3.1.2.2.3 节）、视力丧失、畏光、溢泪和疼痛⁸⁹。

3.1.2.2.3 大泡性角膜病变

大泡性角膜病变由于内皮功能障碍，在角膜中形成小囊泡或大泡。这些水疱样结构可能破裂并引起疼痛，同时干扰视力。治疗包括使用 5%氯化钠或其他高渗滴眼液以减轻水肿，羊膜移植，配戴绷带镜以提高舒适度，使用抗青光眼药物（当伴有青光眼时）以减少液体流入角膜，以及进行角膜移植以替换受损组织⁹⁰。

3.1.2.2.4 感染性角膜炎

角膜感染可分为微生物性（细菌、真菌或寄生虫）或病毒性（单纯疱疹或带状疱疹），是一种威胁视力的病症，在有眼表症状的患者中应始终需要鉴别排除。接触镜配戴、局部类固醇使用、眼外伤、既往角膜炎史和既往眼科手术是重要的风险因素。视物模糊、球结膜充

血、疼痛、畏光、流泪和分泌物，以及急性的、单侧的临床表现尤其应引起警惕⁹¹。

3.1.2.2.5 Thygeson 浅层点状角膜炎

Thygeson 浅层点状角膜炎是一种慢性和复发性角膜上皮病变，发作时伴有异物感、流泪、畏光和视觉症状。临床体征为多个、轻微隆起的、圆形或椭圆形的、白灰色角膜上皮内病灶，通常很少或没有结膜受累。其病因和最佳治疗方法尚不明确，但温和的局部皮质类固醇和免疫调节剂通常能有效促使角膜炎症消退⁹²。

3.1.3 其他混合性与各类眼表疾病

3.1.3.1 角膜缘干细胞缺乏

角膜缘干细胞对于维持角膜表面及其生理功能至关重要，角膜缘干细胞缺乏以角膜缘上皮干细胞的丧失或缺乏为特征。诊断主要基于临床，不同分期的体征表现各异，例如上皮的点状染色模式、荧光素延迟着染、角膜透明度丧失、角膜结膜化和角膜浅层血管化。症状包括眼红、不适、疼痛、流泪、畏光和视力下降，后者在视轴受累时尤为明显⁹³。

3.1.3.2 表层巩膜炎

表层巩膜炎通常是一种良性且自限性的表层巩膜组织疾病，表现为浅层球结膜发红，最常见于睑裂区。多数患者的炎症局限于单侧区域，但可能影响整个表层巩膜，并可伴有半活动性的结节。通常无症状，但也可表现为刺激感和压痛⁹⁴。

3.1.3.3 Mucus fishing 综合征

Mucus fishing 综合征是由反复揉眼和自行从眼中取出黏液分泌物（例如由于眼病或过敏性结膜炎产生的分泌物）引起的，导致眼表慢性炎症，产生更多黏液，从而引发恶性循环。鼻侧和颞侧结膜的上皮损伤（丽丝胺绿染色可见）为其重要体征^{95 96}。

3.1.3.4 眼部神经病理性疼痛

眼部神经病理性疼痛，或称角膜神经病理性疼痛，其特征是对通常不引起疼痛的刺激产生增强的疼痛反应。它通常是在症状超过临床体征时所做的一种排除性诊断。已有一些可能用于诊断眼部神经病理性疼痛的问卷被提出，但尚未建立问卷金标准⁹⁷。神经病理性疼痛可由角膜周围神经的损伤或疾病引起，但也可能源于中枢神经系统。使用角膜知觉计可能有助于确定角膜感觉过敏⁹⁸。丙美卡因激发试验可能有助于区分外周性或中枢性的神经病理性疼痛⁹⁹。患者报告的症状可能与干眼病非常相似，但往往非常严重，而且治疗通常困难，包括常规的眼表治疗（含抗炎方案），以及全身性镇痛药、三环类抗抑郁药、抗惊厥药（如加巴喷丁和普瑞巴林）、低剂量纳曲酮和神经电刺激来减轻疼痛^{1 00-1 02}。

3.1.4 非眼表疾病

最后，一些眼部、眼眶及周围组织的非眼表疾病的早期阶段可能表现出与干眼病相似的症状。在未发现眼表体征时，尤其应考虑这些疾病。眼部疾病包括屈光不正（如隐性远视）、数字眼疲劳、急性闭角型青光眼间歇期、前巩膜炎和葡萄膜炎。眼眶疾病包括痛性眼肌麻痹综合征（Tolosa-Hunt-syndrome）、甲状腺眼病（最终可能因慢性暴露而导致严重的眼表疾病）和颈动脉海绵窦瘘，以及鼻泪管疾病，包括泪囊炎和鼻泪管阻塞。此外，鼻窦炎和头痛性疾病也可能表现为眼周的牵涉痛^{1 6}。

3.1.5 总结

许多疾病都可能表现出与干眼病相似的症状和/或体征。未能查明可能的共病将导致原发病的诊断延迟，并可能影响最佳治疗效果。为帮助进行鉴别诊断，下文列出了一些具体问题。对于那些通过鉴别诊断的病史和症状提示可能不是干眼病的患者，有必要使用裂隙灯显微镜进行详细的眼前节检查^{3 9}，包括评估：

- 睫毛，检查是否有睑缘炎、倒睫、双行睫、睫毛脱失和/或睫毛变白。
- 眼睑，包括睑结膜，检查是否有不规则或存在滤泡、乳头或水肿；睫毛是否有结痂或管状鳞屑；以及睑板腺开口是否有堵塞、凸起或存在蠕形螨尾部。
- 眼表，检查是否有结膜松弛症、睑裂斑、翼状胬肉以及任何治疗/手术后角膜损伤的体征（见第 3.5.4.1 节）。
- 球结膜，检查是否有发红和/或水肿。
- 角膜，包括染色，检查是否有溃疡、边缘性角膜炎、糜烂、病变和可能的外伤。
- 前房，检查是否存在前房闪辉或角膜后沉着物，这表明存在眼内炎症。

应考虑可能导致干眼病的药物和化妆品的使用情况（如 TFOS 生活方式报告⁸所述），以及包括一般健康状况在内的风险/相关因素（如 TFOS DEWS III 摘要报告⁴所述）。

除了询问患者的一般健康状况和用药情况外，关键的临床鉴别诊断问题包括：

- **您感觉到的是眼痛而非不适吗？**
 - 干眼病通常表现为不适、畏光或视力模糊等症状，而非疼痛，尤其是在轻中度干眼中。如果出现疼痛，应检查是否有外伤/糜烂/感染/溃疡/急性青光眼的体征，并考虑使用疼痛问卷（见第 3.1.2.2 节）。
- **您是否有面部潮红/发红、口干或唾液腺肿大？**
 - 提示进行玫瑰痤疮、结节病或干燥综合征的检查。

- **您的症状何时开始？您能回忆起任何诱发事件吗？**

- 干眼病是一种慢性疾病。如果晨起时眼干加重或夜间出现眼干症状，应考虑例如眼睑闭合不全等情况。

- 如果症状是突然发作或与某个事件相关，应检查眼睛是否有外伤/感染/溃疡。

- 如果症状与接触镜使用有关，请转诊至其接触镜验配者，考虑可能改善症状的替代方案（如更换镜片材料、适配参数或配戴模式）^{1 04}。

- **您的视力是否受影响？如果是，瞬目后是否改善？**

- 视力下降不随眨眼而改善，尤其是突然发作的，需要紧急进行全面的眼科检查，以排除血管阻塞等疾病。

- **单眼的症状或眼红程度是否比另一眼严重得多？**

- 干眼病通常是双侧的。如果单眼的体征和/或症状明显更重，应检查是否有外伤/感染/溃疡的体征。

- **眼睛是否瘙痒、肿胀或有结痂，或者有任何分泌物？**

- 眼部瘙痒更可能与过敏/特应性病史相关，而黏液脓性分泌物则与眼部感染相关。若患者报告瘙痒，特别是沿睫毛线的瘙痒，需要评估是否存在与蠕形螨相关的前睑缘炎^{1 05}。

3.2 风险因素

识别风险/相关因素可能有助于找到干眼病的病因和病理生理机制，确定亚型，进行鉴别诊断，识别共病，以及解释症状与体征之间可能存在的^{不一致}（见第 3.3.3 节）。此外，此举可促进患者教育。由于多数相关因素具有可干预性，修正这些因素有望改善症状体征，延缓疾病进展。临床实践中，建议在接诊前通过纸质或电子问卷收集患者信息，以提高效率并确保全面评估常见相关因素。干眼病是一种多因素且具有异质性的疾病，文献中已提出超过 200 个相关因素。并非所有这些因素都必然起致病作用，一些相关因素与症状的联系更强，而另一些则与体征的联系更强。图 3 呈现了 TFOS DEWS III 摘要报告流行病学章节确认的明确及潜在相关因素⁴。下文按类别简述关键风险及相关因素。无论可能的作用机制如何，所有描述的相关因素都可能有助于阐明干眼病的病因，并有助于识别个体患者可能的疾病驱动因素。表 1 列出了证据不确定的常见风险因素（要么是同行评审出版物中信息直接冲突，要么是信息不确定但具有一定的生物学合理性）。



图 3： TFOS DEWS III 摘要报告流行病学部分⁴描述的与干眼病的相关因素及潜在关联因素。

表 1： 证据不确定的常见风险因素（要么是在已发表的文献中存在互相冲突的信息，要么是信息不确定但具有一定的生物学合理性）：

吸烟	1 06-1 08
咖啡因	21 09-1 1 2
酒精	21 1 3 , 1 1 4

饮水量 ^{21 1 51 1 6}
节食 ⁷
地中海饮食（可能有积极作用） ^{11 7-1 2 1}
更年期 ^{1 2 2 .1 2 3}
<10 μ m 颗粒物的空气污染 ⁶
口服避孕药 ^{1 2 4-1 2 6}

3.3 症状学

3.3.1 基于症状变异性的常规问题

干眼病患者常主诉干涩感、异物感及灼烧感；而角膜接触镜配戴者除干涩外，更易出现瘙痒感与溢泪，导致长期配戴失败率升高^{1 2 7-1 2 9}。被诊断为干眼病的患者，其症状严重程度从轻度到重度不等，并且在一天中有所变化³⁹。干涩症状晨起最重，上午逐渐缓解，接触镜配戴者傍晚症状加剧^{1 3 0-1 3 3}。眼部过敏、暴露于空调环境以及季节间变化的气候因素可能与症状和体征的季节性变化有关。然而，一项在日本两家诊所进行的横断面、回顾性队列研究发现，所检查的症状（干涩、刺激、疼痛、疲劳、模糊和畏光）均未显示出显著的季节性变化^{1 3 4}。另一项研究也证实了这一点，该研究在挪威奥斯陆对 652 人进行了为期 3 年的观察，未能显示出干眼病的体征或症状严重程度存在季节性或与天气相关的变化^{1 3 5}。因此，故除非患者主诉眼部持续瘙痒，否则无需针对症状季节性进行专项问诊。然而，沿睫毛根部的瘙痒可能表明存在蠕形螨睑缘炎问题^{1 05}。

3.3.2 标准化问卷

通过文献检索（使用“干眼”和“问卷”等术语）以及在已发表出版物中引用的研究文章，可以确定大约 25 种问卷。每种问卷都需要进行评估，以确定其临床相关性、人群适用性、与其他工具的一致性、内部一致性和可重复性^{1 3 6 1 3 7}。此外，应使用 Rasch 分析确认其单维评估有效性，并确认是否评估了“与健康相关的生活质量”。

诸如眼表疾病指数量表 (Ocular Surface Disease Index, OSDI)、干眼对日常生活的影响 (Impact of Dry Eye in Everyday Life, IDEEL)、干眼相关生活质量评分 (Dry Eye-Related

Quality-Of-Life Score, DEQS)、北卡罗来纳大学干眼管理量表 (University of North Carolina Dry Eye Management Scale, UNC DEMS) 和 25 项美国国家眼科研究所视觉功能问卷 (25-Item National Eye Institute Visual Function Questionnaire, NEI VFQ-25) 等问卷, 在评估干眼病对与健康相关的生活质量影响方面, 其效用得到了不同程度的验证¹³⁷。这些问卷不可互换, 凸显了为建立稳健的诊断标准而推荐单一、全面、标准化工具的必要性¹³⁷。一份诊断问卷应减少患者的应答负担, 便于临床医生评分, 并有助于严重程度评估和治疗效果监测。TFOS DEWS II 推荐使用 OSDI 或 5 项干眼问卷 (5-item Dry Eye Questionnaire)¹³⁸。然而, 后续对这些问卷结果的比较显示, 其可比性较差¹³⁹⁻⁴¹。

OSDI-6 于 2018 年推出, 旨在减轻患者的应答负担。研究人员进行了一项包括 Rasch 分析的研究, 以确定包含 12 个项目的 OSDI 问卷的有效性是否能够通过一个缩短版本来维持 (图 4)。该问卷被进一步修改, 使其问题反映的是一个月的记忆周期, 而原始 OSDI 仅为一周。由此产生的缩写版本 OSDI-6, 包含六个问题, 被发现其可重复性始终优于完整版 OSDI 和 DEQ-5¹⁴²。此外, 其评分方法仅需将各项得分相加, 并使用 ≥ 4 的诊断临界值来指示干眼病症状, 使临床医生能够更快地进行评估¹⁴²。这种缩写形式可能也更适合儿童, 因为已知儿童对需要较少时间和辅助来完成的问卷耐受性更好¹⁴³。与原始 OSDI 类似, OSDI-6 的结果可以根据严重程度进行分级, 如正常 (0-3 分)、轻至中度干眼病 (4-8 分)、重度干眼病 (>8 分)¹⁴⁴。中文版 OSDI-6 在中国人群中具有良好的可重复性、有效性, 并且对于干眼病具有心理测量学的响应性¹⁴⁵。因此, OSDI-6 产生的结果与完整版 OSDI 相当, 完成时间更短, 并保持了相似的变异性, 且对治疗效果的敏感性有所提高¹⁴⁶。因此, OSDI-6 值得被考虑作为干眼病诊断的合适筛查问卷, 而其他问卷则可在初步诊断确认后, 为风险因素识别和治疗选择提供补充帮助。

	始终	大部分时间	时长	偶尔	从未
在过去一个月内，您是否在某天经历过以下任何情况？					
1. 眼睛对光线敏感？	4	3	2	1	0
2. （两次）眨眼间视力模糊（如有需要，可进行屈光矫正）	4	3	2	1	0
症状与视觉障碍子量表					
在过去一个月中，眼部问题是否限制了您在日常生活中进行以下任何活动？					
3. 夜间开车	4	3	2	1	0
4. 看电视，或其他相似活动	4	3	2	1	0
视觉功能与日常任务子量表					
在过去一个月中，您在日常生活中是否因以下任何情况感到眼部不适？					
5. 有风的环境	4	3	2	1	0
6. 低湿度环境或地区	4	3	2	1	0
环境相关子量表					

图 4：OSDI-6 的问卷问题^{1 46,1 46}。诊断临界值为各项得分总和 ≥ 4 。

3.3.3 体征与症状之间的不一致

众所周知，干眼病的症状与体征之间的相关性很差。一项包含 33 项基于人群和队列研究的系统评价，共涉及 175 个独立的体征-症状关联性分析，发现绝大多数相关系数范围在 +0.4 到 -0.4 之间^{1 47}。这意味着在一个群体中，干眼体征通常只能解释人群中 15% 以内的症状变异。

症状与体征之间相关性低的原因多种多样，包括方法学、统计学和生理学因素。

- **首先**，测量误差是许多干眼病检测的常见问题，且检测执行的顺序，比如荧光素的滴入等都可能影响检测结果^{3 9}。结果往往是主观评分的，不仅是症状，也包括那些本应是客观的体征，如荧光素泪膜破裂时间、眼表染色和 MGD。

- **其次**，干眼病被认为是一种动态变化的疾病，其症状会随时间波动，检测结果也可能受环境因素、一天中的时间以及近期使用人工泪液的影响^{3 9}。此外，症状评分通常是基于一个确定时期内的平均情况（例如 OSDI 中的“在过去一周内”），这导致了体征测量和症状评分的时间周期存在差异。

- **第三**，干眼病是多因素的，在临床实践中可能发现不止一种病因^{46,1 49}。将不同干眼病亚组（如神经病理性疼痛患者）纳入同一分析的研究，可能会导致相关性值急剧下降^{1 50}。事实上，当独立分析某些干眼病患者亚组时，已发现症状与体征之间有更高的相关性^{1 47}。

- **第四**，眼表神经感觉异常和炎症被认为是干眼的两个核心机制，但在常见的临床干眼检测中并未被（直接）测量。随着时间的推移，神经状态的变化可能会影响患者所报告的

干眼病症状。例如，一项针对干燥综合征患者的小型研究发现，角膜染色严重的患者反而报告的症状比角膜染色较轻的患者要少^{1 53}。年龄增长也可能导致角膜敏感性下降^{1 52, 1 53}。美国的一项研究发现，多项泪膜指标与 5 项干眼问卷和 OSDI 的症状评分之间的相关系数均低于 $r=0.18$ ，而症状与非眼部疼痛、抑郁和创伤后应激障碍评分的相关性则要强得多^{1 54}。荷兰的一项大型单中心研究也发现，常见的干眼体征与 OSDI 症状评分之间的相关性很差（所有 $r<0.30$ ），并且发现女性的相关性显著低于男性，表明干眼病的症状报告存在性别差异^{1 50}。包括抑郁、压力、年龄、生理性别和社会性别在内的多种因素都会影响症状学评分。

- **第五**，其他常与干眼相关的伴随性眼表疾病也可能引起症状（见第 3.1 节），从而在分析中可能掩盖干眼体征与症状之间的真实相关性。

- **第六**，干眼的体征未必一定会引起症状。例如，MGD 在无症状人群中很常见^{1 55}。

- **第七**，治疗可能会改变症状与体征之间的相关性，某些治疗对其中一个变量的影响可能大于另一个^{1 56}。临床试验常常显示，一种干眼病治疗仅对症状有积极效果，而对体征无效，反之亦然^{1 57-1 60}。此外，一些持续时间较长的试验发现，体征的改善可能晚于症状（如使用人工泪液），反之亦然（如使用环孢素）^{1 61, 1 64}。

- **最后**，尽管这些临床试验具有纵向性，但仍然缺乏尝试在患者个体内部而非患者之间关联干眼体征和症状的自然病史研究；因此，有必要对不同时间点的患者进行内部相关性研究，预计在这种研究中体征与症状之间的关系可能会更强。

近年来，一些研究探讨了干眼病中症状与体征不一致的预测因素。在荷兰的一项研究中，648 名患者根据综合干眼体征严重程度评分进行排序，并同时使用 OSDI 评分根据症状进行排序。接着，以这两个排序分数的差值为因变量，进行了风险因素关联分析。结果发现，与“症状重于体征”相关的因素包括：慢性疼痛综合征、特应性疾病史、过敏、使用抗组胺药、抑郁、使用抗抑郁药和骨关节炎。而“症状轻于体征”的预测因素则包括：年龄增长、干燥综合征和移植物抗宿主病^{1 66}。美国一项针对 326 名患者的类似研究也验证了其中许多相关因素，结果显示：随着年龄增长，患者报告的症状较少；而心理健康问题和慢性疼痛障碍则与更多的症状报告相关。此外，该研究还发现，定量感觉测试中反映痛觉过敏的评分与“症状重于体征”相关^{1 66}。台湾最近的一项对 1229 名患者使用类似方法的研究发现，女性、有白内障、翼状胬肉和结膜松弛症手术史与“症状重于体征”相关；而年龄较大者和使用人工泪液者，其症状相对于他们的体征来说则较轻^{1 67}。

其他研究干眼病体征与症状不一致性的研究发现，在症状重于体征的患者中，存在角膜微神经瘤样结构、角膜树突状细胞密度增加^{1 68}，但也存在角膜神经密度降低^{1 69}以及泪液和结膜细胞因子^{1 68, 1 70}的改变。表 2 列出了各项研究与“症状重于体征”以及“症状显著轻于体征”相关的因素。这些因素可能有助于理解临床实践中的结果，辅助患者教育（例如解释

中枢敏化机制或手术后神经状态的改变)，并为表现出体征与症状不一致的干眼病患者提供鉴别诊断和共病的线索（例如特应性状态和过敏性结膜炎）。研究结果还强调，对于老年人以及患有干燥综合征或移植物抗宿主病的患者，临床医生不应仅依赖其症状报告，因为这些患者的症状可能低估了眼表损害的实际严重程度。

表 2：与干眼的症状和体征不一致相关的因素。列表中排名越靠前的因素，说明有越多研究支持其存在这种关联。

症状重于体征的预测因素	症状轻于体征的预测因素
人口统计学	
女性 ^{1 50 1 67}	年龄较大 ^{1 65 1 62 1 71}
黑人种族 ^{1 66}	
病理生理学因素	
泪液和结膜细胞因子 (IL-10, IL-2, IL-6, IL-17a, 肿瘤坏死因子 α) ^{1 68 1 70}	角膜神经密度降低 ^{1 69}
角膜树突状细胞密度增加 ^{1 68}	
定量感觉测试显示的痛觉过敏 ^{1 66}	
非眼部疼痛强度 ^{1 66}	
共病因素	
创伤后应激障碍 ^{1 66}	干燥综合征 ^{1 65 1 72}
过敏 ^{1 65}	移植物抗宿主病 ^{1 65}
特应性疾病 ^{1 65}	良性前列腺增生 ^{1 66}
骨关节炎 ^{1 65}	高血压 ^{1 66}

抑郁 ^{1 65 1 66}	
焦虑 ^{1 66}	
慢性疼痛综合征 ^{1 65 1 66 1 73 1 75}	
药物	
使用镇痛药 ^{1 66}	使用人工泪液 ^{1 67}
使用抗焦虑药 ^{1 66}	
使用抗抑郁药 ^{1 65 1 66}	
使用抗组胺药 ^{1 65}	
生活方式选择	
当前吸烟 ^{1 66}	
手术	
白内障手术 ^{1 67}	
结膜松弛症手术 ^{1 67}	
翼状胬肉手术 ^{1 67}	

3.3.4 儿科考量

尽管干眼病在儿童中很常见^{1 76}（见 TFOS DEWS III 摘要报告流行病学部分）⁴，但目前大多数诊断性检测仅在成人中获得验证。一项研究使用标准化问卷对 6 至 15 岁儿童的干眼症状进行量化评估，发现每份问卷的完成时间≤2 分钟。年幼的参与者在完成问卷时花费时间较长，尤其在面对较长的视觉模拟量表时需要更多协助，但即便如此，该问卷在整个年龄段内仍显示出较高的可重复性^{1 77}。

3.4 眼科检查

3.4.1 诊断性稳态检测组合

3.4.1.1 什么是诊断

如前所述，能够获得诊断对于患者来说至关重要，这有助于他们确认自身的症状和/或体征是真实存在的，并得到医疗服务提供者的重视；同时在有医疗保险的国家或地区，诊断也是获得医保报销的前提。对于从业者而言，诊断标准告知他们应遵循哪些循证临床实践指南，并为他们做出与同行一致的患者诊断提供信心。对于产业界和研究人员而言，统一的诊断标准是验证新产品有效性和安全性、并获得监管审批的基础。恰当的卫生资源分配需要基于一致诊断的稳健的流行病学和经济学数据。因此，疾病的诊断应基于标准化、普遍接受的诊断标准，采用广泛可得、成本低廉、并设有明确验证的临界值的检测方法。此外，设立一个简便的初筛步骤，有助于迅速识别出可能需要进一步由医疗专业人员评估的个体，这将带来显著益处。

3.4.1.2 标准化的必要性

干眼病的定义（见第 2.1 节）明确指出，患者必须存在症状，并且需证实泪膜和/或眼表的稳态失衡。要以标准化的方式判断预期症状的存在，需借助经过验证的问卷工具（见 3.3.2 节）。尽管 TFOS DEWS II 推荐了两种可以使用的问卷，但此后这些问卷被证明并不等效，这可能导致诊断因所选工具的不同而产生差异，因此，在实际应用中应优先选择一种统一的问卷工具。基于 TFOS DEWS II 发布后的研究证据，目前推荐使用 OSDI-6 问卷，其总分达到或超过 4 分可视为干眼症状阳性（见第 3.3.2 节）。

3.4.1.3 TFOS DEWS II 以来的其他方法

亚洲干眼学会¹⁷⁹在得到日本干眼学会¹⁸⁰的支持下，建议干眼病的诊断应通过确认眼部症状的存在（使用四种可能问卷中的任何一种）以及确定不稳定的泪膜（通过荧光素泪膜破裂时间<5 秒评估）来进行。这种方法与 TFOS DEWS II 有相似之处，但缺乏 TFOS DEWS III 所提出的单一问卷能提供的标准化。此外，在评估泪膜稳定性之前滴入荧光素，会改变泪膜的化学组成和体积，因此这种做法并不理想。韩国干眼学会将干眼定义为“以泪膜异常和眼部症状为特征的眼表疾病”，但未提及病理生理学，也未指定诊断眼部症状的方法（未提出问卷）。其诊断标准包括不稳定的泪膜，表现为荧光素破裂时间<7 秒（该检测本身具有侵入性，且推荐的临界值缺乏科学依据），并将泪液分泌试验（<10 mm）和眼表染色视为“辅助标准”¹⁸¹。

有人建议，可以通过要求多项鉴别试验呈阳性来提高诊断的确定性（以敏感性和特异性形式）¹⁸²。因此，有人提出，为使诊断结果与基于贝叶斯方法推算出的干眼病全球患病率

相一致，必须同时存在角膜和结膜染色^{1 83}。然而，该全球患病率数据源于采用不同诊断标准的既有研究，方法本身存在偏倚。此外，整合多项研究的检测敏感性和特异性也容易产生偏倚^{1 84}，这一点在 TFOS DEWS II 报告中已被指出¹。如果不采用标准化的诊断标准，误诊或漏诊的风险将显著增加，尤其当诊断过程耗时较长、需要昂贵或难以获得的耗材或设备时更是如此。角膜染色多见于干眼病较晚期且较严重的患者，因而虽然其出现可提高诊断特异性，但若将其设为必要条件，可能会使许多症状明显、生活质量已受显著影响、但未表现出角膜染色的患者无法获得及时、适当的治疗^{1 85}。

已有人尝试使用干眼检测来区分影响眼表的疾病，如干燥综合征、移植物抗宿主病、Graves 眼眶病、面神经麻痹、非增殖性糖尿病和使用含防腐剂局部滴眼液治疗的青光眼，诊断效能参差不齐^{1 86-1 88}。

3.4.1.4 使用敏感性和特异性来选择诊断检测

由于没有公认的金标准，且干眼病中体征与症状之间的相关性低是公认的事实^{1 89-1 91}，因此，新的干眼病“诊断”检测得出的敏感性和特异性值的确定性水平较低。敏感性和特异性取决于“健康”组和“疾病”组的纳入和排除标准，随着被分配到干眼病组所需的体征或症状严重程度的增加而增加（范围偏倚）。不符合任一组标准的个体使得结果无法推广到广泛的人群（抽样偏倚）。当选择的患者组所使用的检测与正在评估的检测有相似的侧重点时，会发生选择偏倚^{1 92}。平行检测（要求多个检测呈阳性）将增加区分所选“健康”组和“疾病”组的敏感性和特异性，但这种方法同样容易受到组选择偏倚的影响。关于这些问题的详细讨论和示例，请参见 TFOS DEWS II 诊断方法学报告¹。

3.4.1.5 确定泪膜稳态失衡的检测

尽管已经评估了诸如热成像^{1 93-1 95}、干涉成像^{1 96}、脂质层模式/厚度^{1 97}和泪液蒸发率^{1 98}等检测的诊断或筛查潜力，但它们并未广泛应用于临床或研究环境。人工智能分析发现，年龄、眼表染色及症状是泪膜不稳定的最重要预测因子，其次是睑板腺缺失及可排出性、瞬目频率、泪液渗透压和睑酯质量^{1 99}，但在干眼病诊断中评估所有这些因素并不现实。

泪膜稳定性，通常通过泪膜破裂时间来评估，被定义为从一次瞬目后到泪膜出现第一个不连续点之间测量到的时间间隔^{2 002 01}。虽然通常通过滴入荧光素，用蓝光照射眼表并通过黄色滤光片观察荧光染色情况来评估^{2 02 02}，但荧光素的应用本身会降低泪膜的稳定性并增加其体积，因此泪膜通常会更快破裂^{2 03-2 05}，且该测量可能无法准确反映自然泪膜的状态^{2 062 08}。荧光素破裂时间作为泪膜稳定性的一个衡量标准也存在局限，因为它需要依赖观察者的主观判读。尽管已有研究尝试实现该测量的自动化^{2 09}，但所需设备尚未应用于实际的临床环境。有人使用描述泪膜表面质量整体破坏情况的指标（根据 Placido 盘反射评估）来评估泪膜不稳定性，而不是检测泪膜首次破裂所需的时间^{2 1 02 1 2}，但这并未被广泛采用。非侵入性

客观评估, 通常使用从泪膜表面反射的 Placido 盘, 可以确定首次检测到破裂的时间, 并绘制泪膜破坏的位置图以及不稳定区域的速度。许多用于测量非侵入性破裂时间的自动化设备之间的客观测量值存在临床上不显著的差异^{213, 214}, 但并非所有设备都如此^{215, 217}。由于没有“金标准”, 新仪器的检测算法结果可以在验证阶段进行调整 (例如调整环不连续性的阈值), 以更接近现有设备。在测量期间和之前控制环境因素如温度、湿度和空气流通非常重要, 同时应指导患者自然瞬目几次, 然后停止瞬目, 直到被指示再次瞬目为止²¹⁸。眼表保护指数 (Ocular Protection Index) 是泪膜破裂时间与眨眼间隔时间的比值, 但与其他反映泪膜和/或眼表稳态失衡的体征一样, 其被认为是“病理性”的数值与患者报告的干眼症状之间关联较弱²¹⁹。

泪膜渗透压升高发生在干眼的病理生理过程中⁴, 据预测, 在泪膜不稳定的点上, 局部渗透压水平可高达约 900 mOsm/kg²²⁰。目前的即时检测 (point-of-care) 设备因为眼表的泪液量太小无法取样, 仅能从泪河取样。据报道, 渗透压也因沿睑缘取样位置的不同而异²²¹。尽管一些研究主张其诊断作用^{222, 223}, 但其他研究表明, 目前的仪器从单次体内测量中得到的结果重复性不佳²²⁴, 且数值因所用设备而异²²⁵。泪河渗透压可能仅能解释其他泪膜和眼表稳态体征中不到 5% 的变异性²²⁶, 因此在识别被诊断为干眼病的个体²²⁷或基于其他干眼指标判断干眼病严重程度时²²⁸, 其可靠性较差。渗透压的每日变化被认为是更好的干眼病标志物²²⁹, 但这在临床诊断中不切实际。泪液渗透压能够预测白内障手术人群中手术效果不佳和患者不满意的情况, 这再次表明它提供了除泪液稳定性和眼表损伤之外的额外信息²³⁰, 因此是诊断干眼病的重要指标⁴。在 TFOS DEWS II 诊断算法中将泪液渗透压纳入可能的泪膜稳态失衡体征之一, 对于眼病患病率的影响不足 5%^{231, 232}。与渗透压类似, 当泪膜稳态失衡时, 泪液成分也会改变, 但并非以可测量的一致方式改变, 且目前用于其他泪膜生物标志物的即时检测试剂价值有限 (见第 3.5.4.4.2 节)²³³。

3.4.1.6 确定眼表稳态失衡的检测

眼表稳态失衡最广泛的评估方法是在局部滴用眼科染色剂 (如荧光素和丽丝胺绿), 由此产生的组织染色被认为是干眼病的诊断性体征^{234, 236}。在中重度干眼病中, 染色是与干涩症状关联最强的临床体征之一^{150, 237}。点状染色虽然不是干眼病的特异性体征, 但通常与干燥应激相关, 尤其是当其出现在角膜下方象限时^{238, 239}。

荧光素染色是由于角膜上皮细胞完整性丧失, 如表层细胞紧密连接的破坏或糖萼缺陷所致^{238, 240}。由于对眼表的毒性较小, 丽丝胺绿已在临床上广泛取代玫瑰红²⁴¹, 当上皮细胞的细胞膜受损时, 即使缺乏黏蛋白, 丽丝明绿仍可对其染色^{238, 242, 244}。在瞬目过程中擦拭眼表的眼睑边缘结膜 (称为眼睑刷上皮病变) 的染色, 可能是由于润滑不足导致的机械应力所致²⁴⁵, 这在干眼病患者中很常见, 并与脂质铺展不良、泪膜稳定性差、眼睑解剖异常和瞬目速度有关^{246, 246}。在干眼病病理生理的自然病史中, 它也是比角膜和结膜染色更早出现的诊断

性体征^{2 47-2 50}。临床上可观察到的眼睑闭合不良也被认为与眼部不适症状相关^{2 51}。

对即时炎症检测 (MMP-9) 的诊断潜力进行了回顾, 尽管重度干眼病中常见炎症反应, 但这种检测对轻至中度干眼病的敏感性较差, 而后者在普通人群中更为常见^{2 52}。一些研究评估了上皮厚度作为干眼病诊断指标的潜力: 尽管中央角膜上皮厚度在干眼病患者与健康人群之间差异不大, 但上方上皮通常较薄, 尤其是在重症患者中^{2 53-2 54}, 但这一发现并不一致^{2 552 56}。

结膜的鳞状上皮化生和杯状细胞密度可以使用印迹细胞学 (impression cytology, IC) 进行评估, 由于干眼患者的杯状细胞密度降低, 它已被建议作为一种干眼病诊断技术^{2 572 58}。印迹细胞学通过应用醋酸纤维素滤纸或生物孔膜, 从上皮最表面的三层中移除细胞; 然后可以通过显微镜、流式细胞术、免疫印迹分析、免疫细胞化学和聚合酶链式反应等技术对细胞进行分析, 以满足研究目的^{2 59}。它是活检的一个有用替代方法, 但观察到的变化并非干眼病的特异性体征^{2 602 61}。

3.4.1.7 实用诊断标准的考量

第 3.4.1.5 节和第 3.4.1.6 节强调, 评估泪膜稳态状况的关键检测方法与 TFOS DEWS II 中得出的方法保持不变。因此, 关键的稳态标志物是非侵入性泪膜破裂时间、渗透压和眼表染色。诊断评估的顺序会影响结果, 因为限制瞬目和强光会刺激反射性流泪。因此, 建议仔细安排泪膜评估检测的顺序, 按侵入性最小到最大^{2 62}。

OSDI-6 是一种简短的问卷, 非常适合筛查, 并建议作为常规眼科检查中的首个环节进行, 以识别那些将受益于更全面的诊断评估的患者, 从而确定疾病可能的驱动因素。如第 3.4.1 节所指出的, 诊断遵循标准方案至关重要。尽管结合更多检测可以提高敏感性, 但这可能会以牺牲临床实用性为代价。TFOS DEWS II 建议, 以下三个稳态丧失体征中有一个存在即可:

- **非侵入性泪膜破裂时间 (首次破裂) <10 秒:** 如第 3.4.1.5 节所强调, 此检测确定了泪膜稳态的丧失。现在从业者有多种价格合理的仪器可供选择, 以避免荧光素染料对检测结果稳健性的不利影响, 这一点已有充分文献记载 (见第 3.4.1.5 节)。在无法使用此类设备进行非侵入性破裂时间测量的情况下, 可以应用荧光素, 但应最小化滴入量, 并应用 <5 秒的临界值作为不稳定的阳性体征^{2 042 05}。

- **渗透压任一眼 ≥ 308 mOsm/L 或眼间差异 >8 mOsm/L** (临界值仅通过 TearLab 设备确定)。此检测可作为泪膜和眼表稳态丧失的标志物 (见第 3.4.1.5 节)。一项研究发现仅考虑眼间差异是有效的^{2 63}, 但另一项研究则不然 (至少在与干涩症状相关方面)^{2 64}, 并且发现眼间渗透压比绝对渗透压 (双眼中的较高值) 具有中等但更优的区分能力^{2 65}。

- **眼表染色**>5 个角膜点状染色或>9 个结膜点状染色或睑缘染色长度 ≥ 2 毫米且宽度 $\geq 25\%$ ，在使用荧光素和丽丝胺绿染料后^{2 3 82 66}。在重度干眼病中，观察到角膜和结膜染色更为常见（见第 3.5.4.3 节）。

- **角膜观察：**在滴入荧光素滴眼液或应用湿润的荧光素试纸后，应使用 495 纳米的蓝光观察角膜表面，因为这是荧光素的峰值激发波长（而不是传统裂隙灯生物显微镜中使用的 450 纳米“钴蓝”光的峰值）^{2 62}。一个带通在 500 纳米的观察滤光片可以将可见光限制在被激发的荧光分子的波长（发射波长约 515 纳米），同时排除来自所施加蓝光的光线^{2 62}。对于评估时间的共识是在滴入后 1-4 分钟^{2 3 82 62 67}。

- **结膜和睑缘观察：**丽丝胺绿染色对于观察结膜和睑缘染色评估至关重要。应使用无菌生理盐水润湿丽丝胺绿试纸（注意，并非所有品牌都等效）^{2 682 69}，将整滴液体滴在试纸上至少 5 秒，以使染料溶出达到最大浓度后，再进行眼部检测^{2 692 70}。染色应在滴入丽丝胺绿后 1 至 5 分钟之间观察^{1 2 69-2 71}，可能通过红色滤光片以帮助观察^{2 41 2 72}。应避免多次翻转眼睑，因为这会给组织带来压力并影响观察到的染色程度^{2 86}，而暴露时间对结果的影响似乎较小^{2 73}。眼睑刷带染色的评估通常涉及主观估计染色的长度和矢状深度，但可通过半客观成像技术进行优化^{2 74}。

- **分级：**应当注意，如果使用如牛津分级法（Oxford scale）等分级方案，采用 0.5 个单位的增量可以提高敏感性和可重复性，而将区域分级相加得到的分数与整体眼表染色评分不具可比性，且会增加变异性^{2 75}。为了诊断，计算点状染色斑点的数量应能带来更高的一致性。尽管有人声称角膜染色的客观评估可作为一个高度成功的自动化干眼诊断系统^{2 76}，但一篇对客观技术的综述表明，其可靠性仍然有限^{2 75}。尽管对睑缘染色进行分级存在挑战^{2 77}，但 $\geq 2\text{mm}$ 长度且覆盖至少 25%矢状睑宽的诊断标准似乎仍然是恰当的。

- 一项研究发现，由一名眼科顾问医师在未遵循任何既定标准的情况下“诊断”为干眼病的患者中，有相当一部分人报告了症状并表现出高渗透压，但没有其他明显的干眼病体征；然而，该研究中的泪膜稳定性是通过侵入性方法评估的，且仅评估了角膜（而非球结膜或睑缘结膜）的染色^{1 91}。

在一项英国人群研究中发现，在 TFOS DEWS II 的干眼病诊断体征中，结膜染色（使用丽丝胺绿染料）在大多数被诊断为干眼病的人中出现，其次是缩短的非侵入性泪膜破裂时间、上或下眼睑刷上皮病变染色、角膜染色和泪液高渗体征^{2 31}。值得注意的是，如果从 TFOS DEWS II 诊断算法中省略三个指示稳态丧失的标志物中的任何一个，干眼病的患病率均保持显著一致，表明其算法的稳健性^{2 31}。在一项更大规模的研究中^{2 32}，发现仅评估三个 TFOS DEWS II 稳态体征中的一个，会导致 12.3%至 36.2%本应符合干眼病诊断标准的患者未被诊断；因此，至少需要评估两个体征，即使只有一个需要呈阳性。尽管全面的眼表染色评估结

合症状具有最高的敏感性 (87.7%), 但如果仅评估角膜染色, 敏感性则降至 44.6%; 因此, 结膜和睑缘染色评估 (使用丽丝胺绿) 对于诊断干眼病至关重要^{1 2 3 2}。省略非侵入性泪膜破裂时间或渗透压, 各自使敏感性下降不到 5%。如果诊断要求症状加上三个体征中的两个呈阳性, 人群中干眼病的患病率会大幅降低 (降低 43.7%至 61.2%), 如果要求所有三个指示泪膜稳态丧失的体征都呈阳性, 则降低 65.9%^{2 3 2}。该分析结果在不同严重程度的干眼病症状中没有显著变化, 证实了干眼病诊断方法的稳健性 (图 5)。

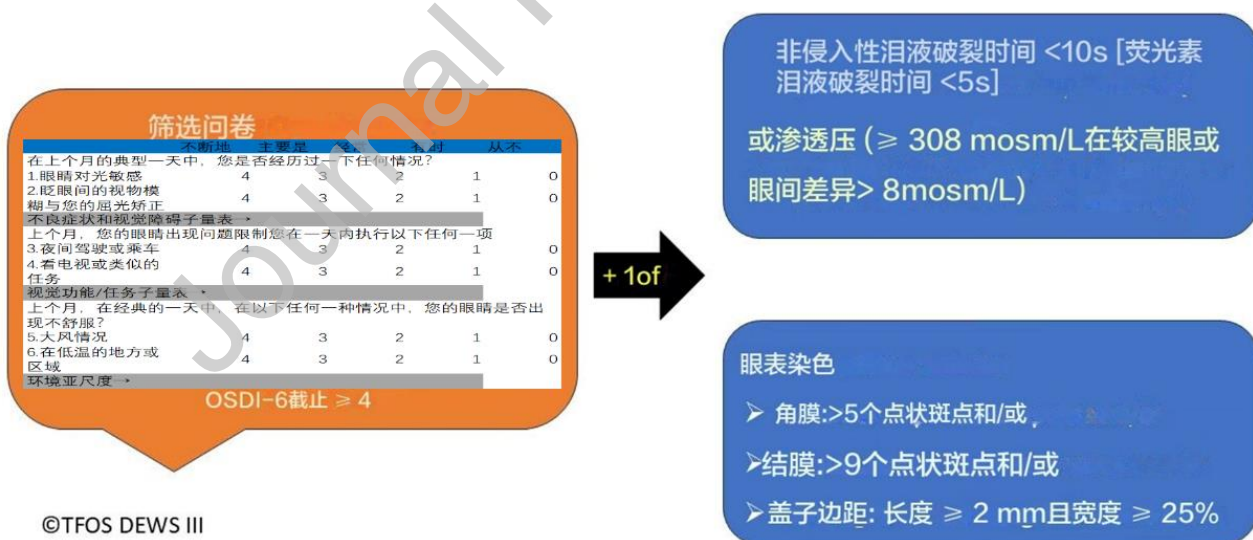


图 5: TFOS DEWS III 诊断算法

3.4.2 高级筛查技术

诊断和监测干眼病通常依赖于专门设备（如裂隙灯生物显微镜）和染料，这些在非眼科护理环境中不易获得。一种非侵入性且简化的干眼病检测方法可以实现早期诊断和干预，有助于预防疾病发生或恶化^{2 78}。此外，提高干眼病筛查的可及性可以提高公众意识，并鼓励高风险或未确诊的个体寻求眼保健从业者的关注。

瞬目是一个刷新泪膜、清除眼表碎屑并维持视觉质量的自然过程^{2 79}。异常的瞬目是干眼病的一个常见特征，并与其发病机制有关^{2 80-2 82}。因此，与干眼病相关的瞬目模式可能作为一种非侵入性的生物标志物。据报道，瞬目频率、瞬目间隔和最大瞬目间隔（定义为参与者在眨眼之前能舒适地保持眼睛睁开的时间长度）在区分健康参与者和干眼病患者方面很有用^{2 83-2 88}。

最大瞬目间隔（临界值 12.4 秒）对于基于 OSDI 症状和荧光素泪膜破裂时间的干眼病诊断显示出 82.5%的敏感性和 51.0%的特异性^{2 89}。一款智能手机应用程序已经过测试^{2 782 872 902 91}，显示出与传统纸质 OSDI 和主观观察的最大瞬目间隔相当的结果^{2 92-2 93}。基于应用程序的最大瞬目间隔，其曲线下面积为 0.649，在 iOS 系统的数字设备上临界值为 10.5 秒，但在安卓操作系统上则短得多，为 7.0 秒（相比之下，主观评估为 12.4 秒），这是基于症状和荧光素破裂时间的干眼病诊断（可能是由于刷新率和软件算法的差异）^{2 94}。同样，瞬目间隔以 3.1 秒为临界值，对于基于一般症状和角膜染色的干眼病诊断，显示出约 80%的敏感性和 70%的特异性^{2 95}。此外，据报道干眼病患者的瞬目频率更高^{2 96}，且不完全瞬目的比例更大^{2 96}。通过分析这些瞬目特征，临床医生可能能够获得关于患者眼表状况的宝贵见解。

由于最大瞬目间隔取决于个体对眼痛的耐受度，一种替代方法是要求个体在一次瞬目后保持睁眼，并报告眼睛何时开始感到不适，该方法与完整的 TFOS DEWS II 干眼病诊断相比，显示出 66%的敏感性、88%的特异性和 0.77 的曲线下面积（临界值 10 秒），当与 OSDI 评分结合考虑时，这些指标分别提高到 71%、90%和 0.81^{2 88}。

3.4.3 严重程度分级

对疾病的严重程度进行分级有多种目的，但主要用于评估和交流^{2 97}。

- 预测预后
- 在特定时间点描述疾病对个人健康的影响
- 为治疗决策建立基础
- 评估疾病活动性并监测对治疗的反应

一些分类基于病理或生理状态，而另一些则使用功能损害或特定症状（如疼痛），还有

一些则根据运动耐力或功能状态来描述严重程度^{2 97}。症状和结果往往用于旨在反映患者体验的系统中。病理或生理指标已被纳入用于预测预后的系统，并且两者都倾向于被用来指导治疗或衡量对治疗的反应^{2 97}。如果其他情况、疾病、人口统计学特征或行为被视为预后不良的风险因素，一些严重程度分类系统也会在其分期中考虑这些因素^{2 97}。

在其他眼病中，疾病严重程度的分级标准各不相同。例如，年龄相关性黄斑变性多依据其进展至晚期的风险进行评估^{2 98}，而圆锥角膜则通常通过多种体征与症状的组合加以分级，此方法更贴近临床医师的实践共识^{2 99-3 00}。前一种方法需要大量的自然病史数据^{3 00}，后一种则需要主观和客观临床指标之间有相当高的关联性^{3 00}，而这两者目前在干眼病中都不具备。

干眼病的严重程度分级曾基于诸如炎症细胞因子浓度^{3 04}、角膜荧光素染色评分^{3 05}和医生（临床判断）评级^{3 06}等因素。ODISSEY 小组基于 10 位眼科医生的专家意见提出了一个严重程度分级^{3 07}，其中干眼病的诊断仅依赖于泪液稳定性差，重度干眼被认为是 OSDI 评分 ≥ 33 且角膜荧光素染色牛津分级法 (Oxford scale) ≥ 3 级，或者在染色较少的情况下满足附加标准。有人采用独立成分分析方法提出了一种客观的疾病严重程度综合指数^{3 08}，然而，该方法缺少关键的泪膜和眼表非侵入性检测，如非侵入性泪膜破裂时间、干涉成像、泪河高度和眼睑刷上皮病变，并且每个检测的严重性等级的临界值是基于一个五人“专家小组”的意见；每个检测提供的独立信息量（特征值）被用作其对综合评分贡献的权重，该评分基于测量值平方和除以权重系数总和的平方根。一项涉及 37 名医院环境（非代表性干眼从业者）中地点不详的角膜专家的调查方法，确定了他们认为代表干眼病诊断并反映其严重程度（轻度、中度、重度和极重度）的临床检测和临界值^{3 09}；共确定了七项检测，总体严重程度基于一个将分数以同等权重（被认为一个局限性）组合的算法，该算法基于对 50 名患者的临床医生评级（未定义）。最近一项研究建议，通过活体共聚焦显微镜观察被荧光素和丽丝胺绿染料染色的区域的角膜细胞形态和密度，可能成为干眼病严重程度临床分级的可靠基础，但 24 名参与者的队列是根据中国角膜学会标准分为不同严重程度等级，这些标准也涉及染色和荧光素泪膜破裂时间，因此这一观察结果不足为奇^{3 1 03 1 9}。

最近一篇关于如何“最佳诊断干眼病严重程度等级”的综述错误地描述了“无症状干眼病”，仅将非侵入性泪膜破裂时间作为一种干涉成像形式提及，并得出结论认为评估病情严重程度常常很困难，但未提出临床算法^{3 1 1}。最初的 TFOS DEWS 报告曾提出了一个基于先前 17 名干眼病专家德尔菲小组意见的严重程度矩阵^{3 1 2, 3 1 3}，但这未被 TFOS DEWS II (2017) 采纳，因为所包含的特征之间关联有限，且缺乏证据支持所纳入检测在综合算法中的权重。同样，亚洲干眼学会也未提出干眼病的严重程度算法^{1 79}。然而，韩国干眼学会提出了一个评估干眼严重程度的矩阵算法，但对其提出的检测和严重程度等级缺乏科学依据^{1 80}。修订后的美国眼科学会优选执业模式指南^{3 1 4}提到了干眼病严重程度在指导治疗管理中的作用，但未提供如何评定严重程度的指导。在最近一项英国的调查中，干眼病患者将症状频率和严重

程度以及泪膜稳定性评为他们最希望通过治疗改善的方面，尽管其他因素如眼表、角膜神经和泪腺损伤，其次是泪液体积和成分，也被评为仅次于前者的重要因素^{3 1 5}。

3.5 基于病因驱动的 DED 亚型分类

3.5.1 干眼病亚型分类的目的

诊断亚类（对于疾病和大多数综合征而言）仅仅是概念。其目的是将多因素的各个方面进行分离，以便更好地描述患者的结局并指导治疗决策^{3 1 6}。TFOS DEWS 和 DEWS II 确认了将干眼病分为水液缺乏型或蒸发过强型，或两者结合型的重要性^{2 3 1 2}。然而，多项研究证实，至少三分之二的干眼病患者表现为蒸发过强型^{3 1 7 3 2 1}，而该类型被认为有多种病因，包括与眼睑相关和与眼表相关^{3 2 2}，若不加区分，则限制了针对相应病因进行治疗的能力。用于区分蒸发过强型与水液缺乏型干眼病的检测方法在不同研究中各不相同，一个德尔菲专家小组已尝试就此达成共识^{3 2 3}。此外，有人指出 18%至 29%的患者没有明显的泪液体积减少或睑板腺结构和功能受损的体征，这表明需要承认该疾病存在其他亚型^{1 8 3 1 9 3 2 1 3 2 4}。干眼病被公认为是一种多因素疾病^{2 2}；因此处理导致个体干眼病不同机制可能会影响治疗效果。疾病的异质性将反映受影响个体在潜在病理生理、遗传风险和环境因素方面的差异^{3 2 5}。用于识别个体疾病可能驱动因素的临床检查（这些因素之间并不互相排斥），反过来可为制定合适的治疗方案提供依据^{3 2 6}。亚洲干眼学会^{1 7}提出了四个治疗靶点（脂质层、水液层和黏蛋白层以及眼表炎症），但其上皮靶点包含了膜相关黏蛋白和上皮（杯状）细胞。在此方法的基础上，以下章节将概述若干临床检查，这些检查可帮助临床医生判断不同因素在干眼病发病机制中的作用：

3.5.2 泪膜缺陷

关于泪膜的最近理解已在 TFOS DEWS III 摘要报告中报告⁴。有人提出，在荧光素泪膜破裂模式中观察到的差异可以为临床医生提供关于哪一层泪膜被破坏的信息。区域状破裂 (Area break) 被认为与严重的水液缺乏型干眼病相关；斑点状 (spot)、凹陷状 (dimple) 和线状 (line) 破裂伴随快速扩张与润湿性下降的干眼病相关，其中线状破裂被认为与轻中度水液缺乏型干眼病相关；而随机出现的破裂则与蒸发增加的干眼病相关^{3 2 7 3 2 9}。然而，迄今为止，支持这些假说的已发表证据有限^{3 2 9}。

3.5.2.1 脂质成分

3.5.2.1.1 干涉成像

泪液干涉成像 (Tear interferometry) 可以无创地估计泪膜脂质层的厚度^{3 3 0 3 1}。由于薄脂质层覆盖在具有不同折射率的水液层之上，来自气-脂界面和脂-水界面的反射会产生干涉图样，这些图样可以进行定量或半定量分析^{3 3 2}。脂质层干涉图样分级与角膜染色和泪膜破

裂时间相关^{3 3 3}。在睑脂高排出型 MGD 中, 脂质层厚度应增加, 而在阻塞型 MGD 中应减少, 但脂质层厚度与泪液蒸发率之间的直接关联尚未被证实^{3 3 4 3 3 5}。有多种用于评估泪膜脂质层的非侵入性诊断设备^{3 3 6 3 42}。一些设备安装在裂隙灯生物显微镜底座上, 而另一些则是独立仪器。大多数需要对脂质图样进行主观分级^{3 43}, 即将观察到的图样与估计的厚度对应^{3 3 7}。有人提出了一种动态脂质层干涉图样检测, 报告称观察脂质图样发生显著变化所需的最佳瞬目次数为最多五次强力瞬目后接 10 次间隔 2 秒的自然瞬目; 在干眼病患者中, 改变脂质图样所需的瞬目次数 (2.4 ± 3.1 次) 在统计学上低于健康受试者 (18.1 ± 5.9 次)^{3 44}。LipiView 干涉仪对于 MGD 诊断的敏感性约为 68%^{3 3 2 3 45}, 如果使用 75 纳米的临界值, 特异性为 64%^{3 45}; 在健康个体中, 观察者间可重复性的变异系数为 13 纳米, 观察者内可重复性为 16 纳米, 低于 60 纳米的值被认为是病理性的^{3 46}。在一项对 221 名参与者的研究中, 基于 TFOS DEWS II 标准的干眼病最佳诊断临界值为: 使用 LipiView 时 <72 纳米, 主观基于干涉图样 (改良的 Guillon 量表) 分级为 ≤ 3 级^{1 97}。据报道, 用 LipiView 仪器获得的脂质层厚度值与睑板腺缺失有很好的相关性^{3 46}。另一种技术, 使用分光光度计, 声称能够以纳米级轴向分辨率直接在体内对泪液黏液-水液层和脂质层的厚度进行成像^{3 47 3 49}。

3.5.2.1.2 脂质更新

通过荧光光度法评估的泪液脂质更新率 ($0.9 \pm 0.4\%$ /分钟) 慢于水液更新率 ($10.3 \pm 3.7\%$ /分钟)^{3 50}。对比增强光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 成像也被用于评估人泪液中脂质的清除率^{3 51}。一个结合了同步 OCT 和厚度依赖条纹干涉测量的系统可用于体内评估, 同时对脂质层厚度和总泪膜厚度进行成像^{3 52 3 53}。对 OCT 的泪液脂质层正面图的分析为干涉成像提供了补充信息^{3 54}。泪膜成像仪使用光谱干涉技术, 允许以纳米级轴向分辨率实时评估大视野范围内脂质厚度变化率和不连续性^{3 3 0}。黏液-水液层厚度与 Schirmer 评分以及脂质或荧光素泪膜破裂时间相关^{3 49}。

3.5.2.1.3 蒸发测定法

一项测量蒸发的荟萃分析发现, 干眼病患者的蒸发水平升高, 尤其是在蒸发过强型干眼病中 (正常值为 $13.57 \pm 6.52 \times 10^{-7} \text{ g/cm}^2/\text{s}$; 水液缺乏型干眼为 $17.91 \pm 10.49 \times 10^{-7} \text{ g/cm}^2/\text{s}$; 蒸发过强型干眼为 $25.34 \pm 13.08 \times 10^{-7} \text{ g/cm}^2/\text{s}$)^{3 55}。不同的仪器已被用于评估蒸发, 尽管目前只有一种是商业上可用的^{3 56 3 59}。研究表明, 眼睑热敷疗法可减少泪液蒸发^{3 60}。混杂因素包括对瞬目的采样响应率、采样区域内的汗液、睑裂宽度、瞬目速度和模式的变化、室内通风水平的差异, 以及由潮湿和静止空气引起的蒸发阻力差异^{3 61 3 62}。

3.5.2.1.4 热成像

热成像 (Thermography) 使用专门的相机来检测眼表发射的红外辐射, 绘制出推测由泪液蒸发引起的眼表温度变化图^{3 63}。该技术似乎具有可重复性^{3 64}。眼表的热冷却效应是软性

接触镜引起的干涩症状的一个预测指标^{3 65}。在泪液量充足但泪膜不稳定的个体中，瞬目后眼表温度下降得更快^{3 66-3 68}。干眼病患者的中央角膜和角膜缘之间的温差高于正常人^{3 69}，蒸发过强型干眼病与比水液缺乏型干眼病更高的眼表温度相关，而 MGD 患者的眼表温度高于健康眼睛^{3 67,3 70}。

3.5.2.1.5 睑酯可排出性与质量（睑酯测量法）

睑板腺功能通过检测睑酯 (meibum) 的可排出性和挤出睑酯的质量来评估^{3 3 2,3 71}。睑酯质量通常分级为 0 级（清澈液体）、1 级（混浊液体）、2 级（混浊颗粒状）或 3 级（牙膏状）^{3 3 2,3 71}。上下眼睑睑板腺的睑酯可排出性在施压 10-15 秒后进行分级，分为 0 级（所有腺体均可挤出）、1 级（3 至 4 个腺体可挤出）、2 级（1 至 2 个腺体可挤出）或 3 级（无腺体可挤出）^{3 3 2,3 71}。已经开发出睑板腺挤压器设备，作为标准化“诊断性”挤压压力的一种手段，该压力旨在等同于自然瞬目的压力^{3 71}。睑酯质量和可排出性与腺体缺失和脂质层厚度相关^{3 72-3 75}。

睑酯测量法 (Meibometry) 是一种用于评估脂质体积的技术^{3 76}，是用一个半透明塑料带环从下睑缘取样脂质。将该塑料带风干 3 分钟以使任何污染的泪液蒸发，然后使用二极管激光器评估保留在带上的油脂的光密度^{3 76}。据报道，下睑睑酯测量读数与中央上睑睑酯的可排出性之间存在相关性，同时在 MGD 患者中，测量值的减少与睑板腺开口探查后的改善有关^{3 77}。

一种由吸油麻质材料制成的、专为吸收泪液脂质而设计的试纸已被开发出来。将其折叠端放入下眼睑的结膜囊中，测量并记录浸润长度（1 分钟似乎是最佳时间），类似于 Schirmer 试验^{3 78}。

泪液脂质组学见第 3.5.4.4.2 节。

3.5.2.2 水液

由于水液成分占泪膜体积的大部分，评估泪液体积的技术常被用来量化这一泪液成分。

3.5.2.2.1. 泪河测量法或泪河评估

泪河测量法 (Meniscometry) 涉及对下眼睑泪河的非侵入性生物测量，通常是在正前方注视时的中央高度。泪河高度的主观测量方法，例如相对于调整了高度的裂隙灯光束标尺来估计泪河高度，已显示出较差的访视间可重复性^{3 79}。裂隙图像摄影也已被用于量化泪河高度、半径、宽度，以及横截面积和泪河曲率半径^{3 76}。TFOS DEWS II 诊断小组委员会提议将泪河高度评估作为干眼病亚型分类的鉴别因素，将 ≤ 0.20 毫米的临界值描述为水液缺乏型干眼病的指标，此后这一观点得到了证实^{3 83 2 03 80}。泪河高度应在瞳孔中线下方（ $\pm 1\text{mm}$ ）直接测量，因为它在外周更容易受到不同眼睑形态的影响^{3 81}。瞬目后评估的时机应加以控制，发

现在两次瞬目后 1.0 至 2.5 秒最为稳健；使用红外光或可见白光进行泪河高度的单次测量已足够(虽然这些不可互换)^{3 82}。在研究环境中已开发出替代的泪河测量系统，通过投射一个目标来动态可视化泪河曲率，而无需滴入荧光素^{3 79,3 83,3 84}。

OCT 可以量化泪河的横截面积乃至沿下眼睑的泪液体积^{3 85,3 86}。与时域 OCT 相比，频域 OCT 实现了更高的分辨率、更大的成像深度和更快的采集速度（便于三维体积成像），从而提高了图像质量和测量可重复性^{3 3 03 87-3 89}。高可重复性使得可以追踪液体滴入后泪河形态的变化，以确定泪液清除率^{3 90}。泪河测量值依赖于具体仪器^{3 91}，并可能因解剖特征如与睑缘平行的结膜皱褶、结膜松弛症或其他影响睑缘或眼表形状的结构而失真^{3 92}。此外，图像分析可能复杂、耗时且依赖于操作者^{3 93}。

3.5.2.2.2 酚红棉丝试验

利用泪膜的弱碱性（pH 值介于 7 到 8 之间）^{3 94}可将一根细棉线的折叠端挂在眼睑的颞侧，通过观察棉线在 15 秒内吸收泪液后由黄变红的长度来进行泪液的测量。与 Schirmer 试验（见第 3.5.2.2.3 节）相比，棉线纤细形态与微量指示剂可避免反射性泪液分泌，因此，其访视间的可重复性良好^{3 94}。尽管酚红棉丝试验被认为可以间接测量泪液体积，但它与其他已建立的方法如荧光光度法或泪河高度的关联性很弱^{3 94,3 95}。此外，它与干眼症状的关联性也很弱^{3 96}。其与 Schirmer 试验的一致性在不同研究报告不一^{3 97,3 98}。在临床实践中，已采用 20 毫米作为水液缺乏型干眼病的经验性临界值^{3 99}，而 15 秒内<9 毫米的值则表明更严重的水液缺乏型干眼病病例⁴⁰⁰。由于商业化产品的可及性问题，已有技术被描述用于开发等效的试验⁴⁰¹。

3.5.2.2.3 Schirmer 试验

Schirmer 试验是一种侵入性的泪液体积测试，涉及评估一条（Whatman 41）滤纸条被泪液浸湿的长度。将试纸在切口处折叠，其末端钩在下睑缘外三分之一处，5 分钟后测量浸湿长度^{3 32}。技术变体（如使用局麻药区分基础/反射性泪液⁴⁰²），显示可重复性、敏感性和特异性均欠佳¹。在 5 分钟测试的最后 4 分钟内 Schirmer 试纸的湿润长度，似乎比包括整个 5 分钟在内的其他时间间隔更稳健，但不出意外的是，它在荧光素泪膜破裂时间（所有干眼病亚型的关键稳态标志物），或睑板腺分泌物（公认的蒸发过强型干眼病标志物）方差解释度不到 3%⁴⁰³。

3.5.2.2.4 试纸泪河计

试纸泪河计 (Strip meniscometry) 是将一条带有直径 0.4 毫米中心导管的试纸放入下睑泪河中 5 秒⁴⁰⁴⁻⁴⁰⁶。采用湿润长度<2.5mm 为临界值，结果与泪膜评估指标具有相关性，且重复性中等^{406 407}。研究证实：试纸泪河计联合荧光素泪膜破裂时间检测，对于干眼病的诊断敏感性显著高于单项检测^{3 86}。

3.5.2.2.5 泪液清除率

测量滴入的荧光素在眼表的荧光强度（称为荧光光度法）可用于量化泪液清除率，报告为每分钟的减少百分比⁴⁰⁹。测量泪液流速的替代方法包括在滴入带麻醉的荧光素后 5 分钟进行 Schirmer 试验，记录湿润长度和试纸染色强度与标准色板的比较⁴¹⁰。由于多种因素可影响 Schirmer 试验结果，泪液功能指数（即 Schirmer 试验值除以泪液清除率得到的值）是少数作者用来评估干眼病患者的指标⁴¹¹⁻⁴¹³。其他泪液清除评估方法包括眼前节 OCT，已被用于评估泪液清除的早期阶段⁴¹⁴。泪道闪烁显像法（追踪滴入结膜囊的少量放射性物质）也已被用于测量泪液清除率⁴¹⁵⁻⁴¹⁶。

3.5.2.2.6 泪腺通畅性

已有临床试验被描述用于检查泪腺眼睑叶部的通畅性，该试验要求患者向下方和鼻侧看，同时将上眼睑向颞上方牵拉，将干燥的 2% 荧光素眼科试纸在 20 秒内多次应用于暴露的泪液眼睑叶部。这使得可以评估每个叶的分泌小管数量和位置以及泪液流速⁴¹⁷。或者，泪腺的通畅性可以通过以 $200 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ 的纯 CO_2 气体射流刺激眼表 3 秒来评估，该射流在距角膜 5 毫米处输送，并用 Schirmer 试纸测量反射性流泪体积的增加⁴¹⁸。

3.5.2.2.7 泪液蛋白及其他成分

具有抗炎和抗菌特性的泪腺蛋白——脂质运载蛋白 (lipocalin)、乳铁蛋白 (lactoferrin) 和溶菌酶 (lysozyme)⁴¹⁹ 的存在，可以作为泪腺功能的间接衡量标准。泪液蛋白浓度通常被发现随年龄增长而降低⁴²⁰。尽管乳铁蛋白已被提议作为干眼病的生物标志物⁴²¹⁻⁴²³，但在巨乳头性结膜炎、春季角结膜炎和与玫瑰痤疮相关的慢性睑板腺炎中也发现泪液乳铁蛋白水平较低⁴²⁴⁻⁴²⁶。泪膜尿素水平与 Schirmer 试验值呈线性相关；据报道，用于诊断干眼病， $\leq 37.2 \text{ mg/dL}$ 的临界值提供了 96% 的敏感性和 76% 的特异性⁴²⁷。泪液蛋白质组学在第 3.5.4.4.2.7 节中进行了综述。

3.5.2.3 黏蛋白/糖萼

3.5.2.3.1 黏蛋白 (Mucins)

人结膜杯状细胞会合成并分泌 MUC5AC，这是眼部最大型的一种凝胶样、非表面结合型黏蛋白，其作用是保护和润滑眼表，减轻瞬目时的摩擦⁴⁴²⁸。干眼病患者的泪膜中可溶性 MUC5AC 的浓度通常降低⁴²⁹。在婴儿泪液中，MUC5AC 蛋白的表达随脂质一同增加，可能有助于其更高的泪膜稳定性⁴³⁰。在 Graves 眼病中，杯状细胞数量和泪液 MUC5AC 蛋白减少，这被认为可能是由于眼表暴露继发的眼表炎症所致⁴³¹。

免疫组织化学和免疫电镜已被用于检查 HI85 抗体的结合情况，该抗体识别顶端结膜细胞表面的 MUC16 黏蛋白上的碳水化合物表位⁴³²⁻⁴³³。

其他膜相关黏蛋白, MUC1、MUC4, 以及 MUC16(糖萼)和凝胶形成性黏蛋白 MUC5AC, 已通过不同技术进行了研究^{2 44 43 44 5}。在其他研究中, 在泪膜中观察到唾液酸的大幅减少(近 7 倍)^{43 6}和半乳糖凝集素-3(糖萼/黏蛋白的代表物)的增加^{43 7}; 并显示与临床评估的疾病严重程度有强相关性^{43 8}。

3.5.2.3.2 孟加拉玫瑰红和丽丝胺绿 (见第 3.4.1.7 节)

孟加拉玫瑰红已被证明可使未被富含黏蛋白的糖萼保护的眼表上皮细胞染色^{43 9}, 但它在体外已显示出对人角膜上皮细胞活力的抑制作用, 表明其具有毒性^{2 40}。丽丝胺绿对眼表的毒性较小, 已在很大程度上取代了孟加拉玫瑰红在临床护理和研究中的使用。丽丝胺绿是一种活体染料, 仅当细胞膜或细胞间连接受损时才染色上皮细胞, 而不受黏蛋白存在与否的影响^{3 9 440}。

3.5.2.3.3 结膜印迹细胞学

在滴入局部麻醉剂后, 用镊子将滤纸条按压在球结膜表面(通常是上方)持续 5-10 秒。样本随后用 95%乙醇固定, 用高碘酸-希夫试剂染色, 并固定在载玻片上, 用光学显微镜观察^{2 41}。Nelson 分类系统最常用于对眼表结膜上皮细胞和杯状细胞的密度、形态、胞浆染色亲和力和核/浆比进行分级^{3 9}。杯状细胞在结膜表面的分布存在差异, 下穹窿结膜的杯状细胞密度高于球结膜⁴⁴¹。最近, 基于莫西沙星的荧光显微镜已成为一种新技术, 能够实现对杯状细胞的高效、无创地动物体内成像⁴⁴²。另一方面, 共聚焦成像可用于评估人体内的角膜细胞形态⁴⁴³、杯状细胞密度⁴⁴⁴和结膜鳞状上皮化生(根据核浆比)⁴⁴⁵。

3.5.2.3.4 泪液蕨类试验

通过多种可能的技术收集到的全部泪液⁴⁴⁶, 被立即转移到一个小的塑料离心管(0.5 毫升或更小)中; 然后用移液管将一份样本(1-2 微升)滴到干净的玻璃显微镜载玻片上, 在正常室温(20-26℃)和室内湿度(最高 50%)下干燥 7-10 分钟⁴⁴⁶。之后在光学或数码显微镜下以不同放大倍数观察载玻片⁴⁴⁶。根据泪膜的成分, 可以观察到多种蕨类结晶模式。分类通常为: I 型: 均匀的大型分枝状结晶; II 型: 蕨样结晶丰富但尺寸较小; III 型: 部分存在不完整的蕨样结晶; IV 型: 无蕨样结晶⁴⁴⁷。健康的泪液样本通常产生完整致密的蕨样结晶模式(I 型和 II 型), 而在干眼病患者中, 蕨样结晶模式通常是碎片状或缺失的⁴⁴⁶。

决定蕨样结晶模式的确切因素尚不完全清楚^{1 448}, 但已有人提出泪液蕨样结晶模式与眼部黏蛋白之间存在因果联系⁴⁴⁹。高渗透压会影响蕨样结晶模式的外观⁴⁴⁶, 向泪膜中引入电解质也是如此⁴⁵⁰。泪液蕨样结晶模式已被发现具有可重复性^{451 452}。蕨类试验分级、非侵入性破裂时间和低 Schirmer 试验值之间已发现存在相关性, 但据报道, 蕨样结晶模式与各种泪液蛋白水平之间无相关性⁴⁵³。

3.5.3 眼睑异常

3.5.3.1 瞬目和眼睑闭合异常

瞬目是一个复杂的神经肌肉过程,在维持眼表稳态和泪膜正常功能中起着至关重要的作用。具体而言,它促进泪液、黏蛋白和脂质的均匀分布,这对于润滑、保护眼睛免受刺激以及清除碎屑和异物至关重要^{2 89,454-456}。瞬目主要受面神经(第七对脑神经)支配的眼轮匝肌控制⁴⁵⁶。受动眼神经(第三对脑神经)支配的上睑提肌和受交感神经纤维支配的 Müller 肌也有贡献⁴⁵⁷。来自角膜和结膜的感觉输入,通过三叉神经(第五对脑神经)传递,调节瞬目反射⁴⁵⁸。

瞬目可分为三种类型⁴⁶⁰。第一种是自发性瞬目,是双侧上眼睑在无刺激下短暂、对称地无意识闭合。第二种是反射性瞬目,由三叉神经、视觉和听觉刺激触发。最后,自主性瞬目被定义为个体有意识地启动的眼睑闭合。自发性瞬目的正常频率范围为每分钟 10-15 次^{2 95,461}。这个频率会受到多种因素的影响,如年龄、认知负荷、社交活动、神经和精神疾病、疲劳、眼损伤、药物、接触镜配戴和干涩^{2 95,460}。

瞬目模式的异常与干眼病的发展有关^{2 79,2 82-2 89}。瞬目频率、瞬目间隔和最大瞬目间隔可以区分被认为是健康的个体和患有干眼病的患者^{2 85,2 91},这可能是由于眼表暴露的变化和瞬目之间未能恢复泪膜结构所致。与正常人相比,干眼病患者通常表现出瞬目频率增加^{2 95}。然而,在需要长时间视觉注意力的活动中(例如,使用屏幕),无论有无干眼病的个体,都观察到瞬目频率降低,导致泪膜分布不足和泪液蒸发率增加⁴⁶²。同样,研究表明,与健康对照组相比,干眼病患者的平均和最大瞬目间隔更短^{2 83-2 89,463}。值得注意的是,干眼病患者也表现出更高的不完全瞬目率^{2 96},这本身与睑板腺分泌物无法充分释放到眼表脂质层有关,从而加剧了泪膜的不稳定性⁴⁶⁴⁻⁴⁶⁶。鉴于干眼病的多因素性,对瞬目生理学的全面评估对于理解其病理生理学和采用有效的治疗策略至关重要。临床监测通常是主观和隐蔽的,以避免患者改变瞬目模式⁴⁶⁵,但客观的图像分析正变得越来越普及。通过行为矫正和治疗干预来改善瞬目质量和频率,可以显著有益于眼表健康和患者舒适度。眼睑闭合不全也与干眼病的症状有关,可以通过将笔形手电筒或透照器靠在半斜躺的患者放松、闭合的上眼睑外侧,观察从睫毛间眼睑区域发出的可见光来检测^{2 94}。

3.5.3.2 睑缘健康

3.5.3.2.1 前睑缘炎

前睑缘炎 (Anterior blepharitis) 被定义为“灰线 (grey line) 前方、集中于睫毛周围的眼缘炎症,可能伴有睫毛周围的鳞状碎屑或袖套状鳞屑(图 6),炎症可能蔓延至后部睑缘”^{47,468,469}。临床医生通常使用“睑缘炎”一词来描述前睑缘炎,而后部病例则用更具体的病因来指称,如睑板腺功能障碍。前睑缘炎的病理生理学是多阶段的,与可能最终导致炎症的微

生物变化有关：眼周细菌会构建一种称为生物膜 (biofilm) 的防御结构，由于眼睑边缘的湿润、营养和温暖，这里很容易形成生物膜。生物膜由多糖/蛋白质基质组成，表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌等细菌产生的粘附素等蛋白质，它们能牢固地附着在表面上。生物膜使细菌能够逃避干燥和宿主防御机制的影响，促进基因激活和炎性毒力因子的表达⁴⁷⁰。干眼症状⁴⁷¹和体征⁴⁷²以及接触镜不适^{473,474}，在前睑缘炎治疗后会减轻⁴⁷⁵，这表明前睑缘炎是这种多因素疾病的关键触发因素之一。前睑缘炎的常见临床表现包括睫毛根部存在鳞状碎屑或袖套状鳞屑，伴有眼睑皮肤的血管变化^{468,476}。前睑缘炎与眼部玫瑰痤疮、脂溢性皮炎以及由葡萄球菌毒素引起的过敏反应有关，还可能由感染过程（细菌或病毒）或阴虱或蠕形螨的寄生引起，或由这些因素的组合引发⁴⁷⁷。

最常见的菌种是表皮葡萄球菌（约占三分之一），其次是假单胞菌（约占 20%）、金黄色葡萄球菌、丙酸杆菌属、棒状杆菌属和莫拉氏菌属^{478,479}。免疫学机制已有记载，在 40% 的慢性睑缘炎患者中检测到对金黄色葡萄球菌的细胞介导免疫增强。相比之下，脂溢性睑缘炎表现为油腻的沉积物，通常与眉毛和头皮的脂溢性皮炎相关^{476,480}。

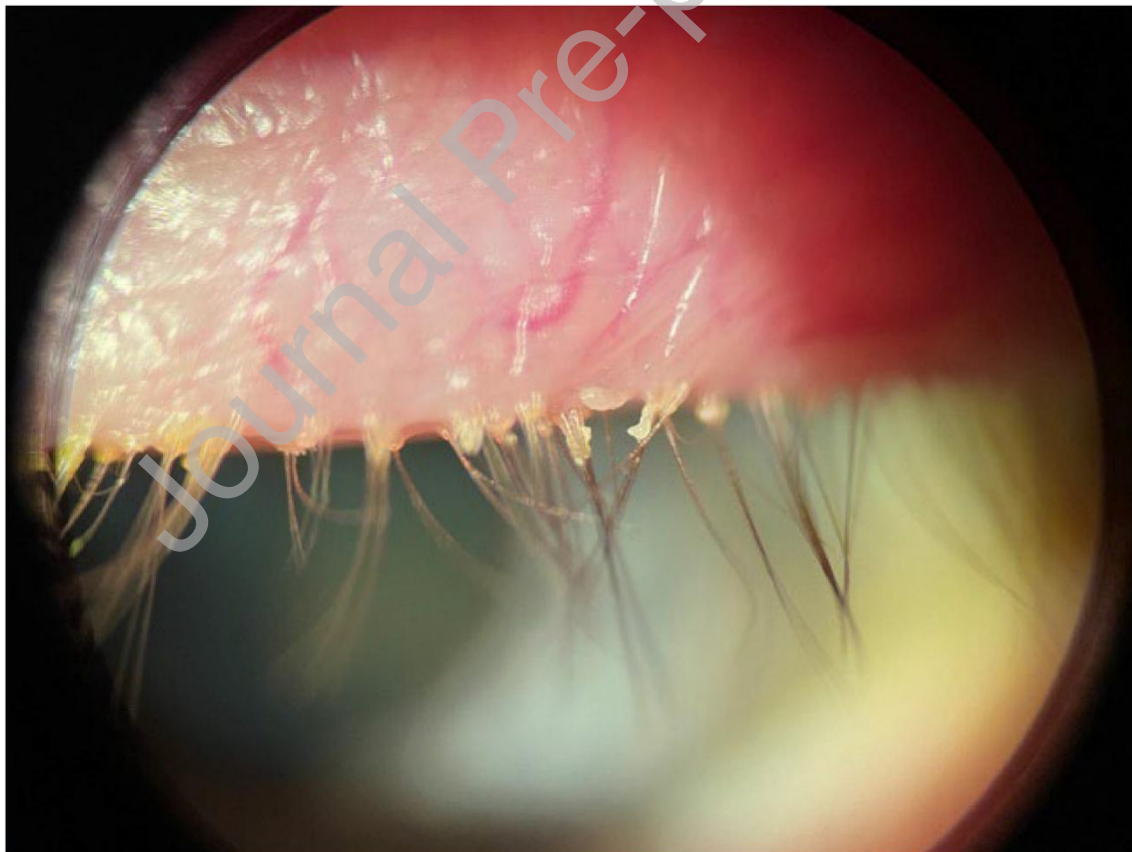


图 6：前睑缘炎

3.5.3.2.1.1 蠕形螨相关性睑缘炎

前睑缘炎也可能由毛囊蠕形螨 (*Demodex folliculorum*) 或皮脂蠕形螨 (*Demodex brevis*) 的活动引起, 该寄生虫在人群中的检出率达 14%-89% (尤其是在老年患者中)^{105,481-483}。在人眼睑中鉴定出两种类型: 毛囊蠕形螨和皮脂蠕形螨⁴⁸⁴。毛囊蠕形螨通常存在于眼睑的睫毛毛囊中, 可通过高倍裂隙灯显微镜观察到⁴⁸⁵。

特征性表现明显见于睫毛根部, 这些特征也可能存在于无症状的个体中。蠕形螨的存在与前睑缘的变化相关, 例如鳞屑强度增加和袖套状鳞屑或袖套状物。管状鳞屑被认为是蠕形螨存在的特征性体征^{485,486}。蠕形螨可通过在白光高倍显微镜下检查拔除的睫毛进行检测^{487,488}, 也可在裂隙灯下通过高倍放大观察到其存在。用细头金属镊子围绕其轴线以圆周运动方式操纵带有袖套状鳞屑的睫毛^{489,490}, 或施加侧向牵引⁴⁹¹, 可以显示睫毛插入点的螨虫尾部。使用活体共聚焦显微镜检测蠕形螨的方法虽有报道, 但这种技术繁琐、耗时且昂贵, 限制了其诊断效用^{491,492}。

3.5.3.2.2 睑板腺功能障碍 (MGD)

MGD 是干眼病的一个主要促成因素, 在 2011 年发布的 TFOS 国际睑板腺功能障碍报告的定义和分类报告中被描述为“一种慢性、弥漫性的睑板腺异常, 通常以末端导管阻塞和/或腺体分泌物的质/量改变为特征”⁴⁶⁸。MGD 的诊断主要基于临床, 重点在于检测指示睑板腺分泌物改变、睑缘变化和睑板腺缺失的体征³⁷²。MGD 的严重程度根据主观症状、开口处的异常体征 (堵塞、凸出和加盖)、血管化或睑缘发红、黏膜皮肤交界处的前移或后移、睑缘不规则和圆钝、通过睑板腺成像观察到的腺体缺失 (上下睑成像都很重要⁴⁹³)、角膜和泪膜异常 (如浅层点状角膜炎) 以及挤出睑酯的质量进行分类⁴⁹³⁻⁴⁹⁶。已提出了多种腺体外观的临床分级标准^{495,497-499}。此外, “附加病变 (plus disease)” 一词已被用来指代共存或伴随的眼表和/或眼睑疾病³³¹。另一个评分系统结合了主观症状、裂隙灯显微镜检查结果和泪液测试结果, 将 MGD 严重程度分为 1 至 4 个阶段, 并描述了睑板腺功能障碍严重程度与血清脂质之间的关系⁵⁰⁰。另一个评分系统整合了主观症状、活体共聚焦显微镜检查结果、裂隙灯显微镜检查、睑板腺成像、泪膜破裂时间和角膜染色评分, 将 MGD 严重程度分为三个阶段^{494,500}。还有另一种评分系统选择结合分泌物外观评分和挤出睑酯所需的数字压力⁵⁰¹。

下眼睑分泌液态睑酯的睑板腺数量已被评估为 MGD 的一个指标³⁷¹。评估睑酯的可排出性、颜色和分泌量至关重要⁵⁰², 可以从八个被挤压腺体中得到的最高分级 (总分范围: 0 至 3), 也可以是所有八个腺体可挤压性评分的总和 (总分范围: 0 至 24)^{467,468}。

解剖学上, 上眼睑的睑板腺数量更多, 中位数为 31 个, 而下眼睑的中位数为 26 个⁴⁶⁹。上眼睑的腺体明显比下眼睑的更长更细。对下眼睑和上眼睑的单独研究突显了鼻侧和颞侧之间的分泌差异。据报道, 下眼睑的分泌率更高, 睑酯质量比上眼睑差⁴⁶⁷。此外, 鼻侧腺体

似乎更活跃，活动性向颞侧边缘递减⁵⁰³。上眼睑的睑板腺成像已被提议作为全面睑板腺评估的一个组成部分⁴⁹³。

睑板腺的非侵入性红外或透照摄影技术推动了对二维腺体轮廓的评估^{498,504}。睑板腺成像能够直接观察睑板腺的形态，将部分或全部不可见的睑板腺组织标示为缺失或丧失^{372,505}。这可以通过主观分级^{468,506-508}或半定量或定量分析进行评估⁵⁰⁹。无症状个体的睑板腺缺失率被发现为上眼睑<16.9%，下眼睑<28.7%⁴⁹⁸。已识别出多种腺体形态特征，包括截断、扩张和扭曲^{510,511}，但单独来看，似乎没有一个能很好地预测干眼病⁵¹²。

上眼睑睑板腺的扭曲度被观察到与泪膜稳定性呈负相关，而下眼睑的扭曲度与干眼症状相关⁵⁰⁸。然而，其变异性使其作为独立的诊断参数不够可靠^{503,508}，并且它与睑板腺分泌物的可排出性的相关性很弱³⁷²。睑板腺厚度随着总体缺失的增加而增加，这可能是一种代偿性反应，尽管这并不能改善睑酯的可排出性^{372,503}。另一方面，扭曲和变薄的腺体似乎是缺失前的过渡阶段^{468,469,502}。然而，睑板腺长度已被确定为功能表达方面的关键形态学指标³⁷²。

OCT 已被用于睑板腺成像，可能比传统的睑板腺成像技术更敏感⁵¹³。活体共聚焦显微镜可以在细胞水平观察到睑板腺开口组织，从而能够评估腺泡密度、腺泡直径、扩大的睑板腺开口和结膜炎性细胞密度⁵¹⁴；它还可以评估腺体萎缩和腺周纤维化。然而，该设备昂贵，需要学习曲线才能获得良好图像，并且该技术需要接触上皮，在侵入性和延长检查负担方面存在缺点。该技术无法在人眼睑缘处观察到腺体本身，因为光在该组织深度会衰减；所成像的结构是位于真皮-表皮交界处的网状嵴，其改变被认为表明黏膜皮肤交界处的移位⁵¹⁵。临床应用仍然有限^{331,494,514,516}。睑缘的脂质定量和腺体分泌物的生化分析（针对脂质成分和标志物）仍在研究中（见第 3.5.4.4.2 节）⁴⁹⁴。

眼睑内缘在帮助维持眼表完整性方面起着至关重要的作用，它确保每次瞬目时薄薄的泪膜均匀铺开。正常情况下，眼睑边缘的特征是具有角化表皮的凸起内缘，该表皮在睑板腺开口的后缘处突然终止。紧随其后的是黏膜皮肤交界处，构成眼表非角化湿润组织与睑缘角化干燥组织的过渡区⁵¹⁷。这个区域被称为眼睑刷 (lid wiper)，它与眼表接触以分布泪膜，该部位的任何形态变化都可能与泪膜不稳定和干眼病的早期体征相关^{266,518}。眼睑刷从黏膜皮肤交界处到睑板下皱襞呈矢状延伸，从泪小点到外眦呈水平延伸。黏膜皮肤交界的后移导致睑缘角化⁵¹⁹。眼睑与眼表之间的机械因素，促成了被认为是摩擦相关（以剪切力形式）的疾病，包括上方角膜缘角结膜炎、眼睑刷上皮病变和结膜松弛症⁵²⁰。眼睑刷区域边缘结膜上皮的损伤是干眼病的一个临床指示性体征²⁷¹，其染色和分级在第 3.5.4.3 节中有所涵盖。诸如衰老、炎症、激素失衡、细菌生长、滴眼液和口服药物等因素可诱导睑板腺导管上皮的过度角化，改变睑酯的透明度和粘度⁴⁹⁴。据推测，这些变化会导致腺体阻塞和分泌减少。睑缘角化也可能由长期配戴硬性接触镜或严重的全身性疾病如 Stevens-Johnson 综合征/中毒性表皮坏死松解症引起。这些情况导致黏膜皮肤交界屏障的丧失、表皮化、眼睑刷区域的白色

角蛋白沉积、角化不良、T 细胞和中性粒细胞浸润以及局部微生物群的变化^{521,522}。其他可能导致角化的原因还包括：雄激素不敏感⁵²³和雄激素缺乏^{47,123}、金黄色葡萄球菌过度定植⁵²⁴、雌二醇使角蛋白(cornulin)增加⁵²⁵、脂肪酸代谢改变导致的硬脂酰-CoA 去饱和酶-1 缺乏和相关的神经酰胺上调⁵²⁶、高脂血症⁵²⁷以及使用异维 A 酸⁵²⁸。

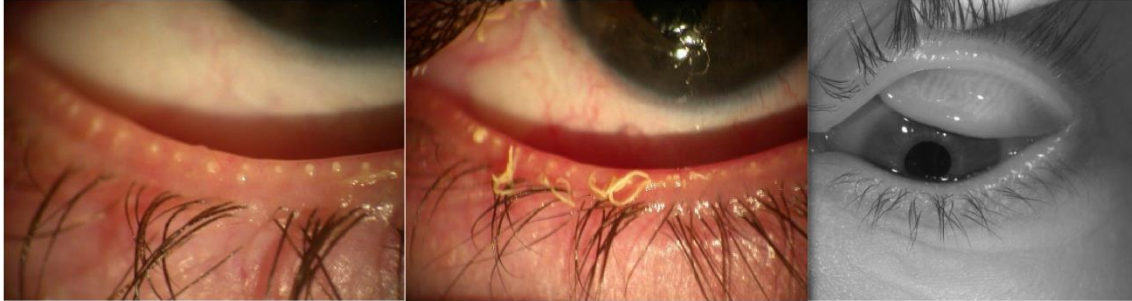


图 7: A) 堵塞的睑板腺; B) “牙膏”样睑脂; C) 上睑睑板腺萎缩的睑板腺成像。

3.5.3.2.3 眼部玫瑰痤疮

长期以来,玫瑰痤疮一直被认为是一种由先天性和适应性免疫系统异常、伴有肥大细胞功能障碍和/或神经血管损害的复杂相互作用导致的炎症性疾病。然而,这些不同病理生理学组成部分的确切机制和作用仍未完全阐明⁵²⁹。目前,玫瑰痤疮的诊断依据⁵³⁰是存在至少一种“诊断性表型”(伴有周期性加重的中央面部红斑或鼻赘样改变)或至少两个“主要表型”(丘疹和脓疱、潮红、毛细血管扩张或眼部玫瑰痤疮);然而,眼部玫瑰痤疮的定义并不明确,所提出的特征清单包括从表示轻中度疾病的睑缘炎和结膜充血,到表示中重度疾病的点状角膜炎、浸润、血管化和巩膜炎⁵³⁰。最近的一篇综述确定了十个典型的眼部体征和九个用于识别眼部玫瑰痤疮的诊断步骤,但其中许多与其他后部睑缘炎疾病重叠,主要区别特征是同时存在的皮肤玫瑰痤疮体征、复发性睑腺炎/睑板腺囊肿、角膜血管化、角膜浸润/溃疡和前葡萄膜炎⁵³¹。

3.5.4 眼表异常

3.5.4.1 解剖结构对位不良

紫外线辐射及其他慢性环境暴露可导致角膜和结膜细胞改变,破坏眼表的平滑性,形成诸如翼状胬肉^{532,533}、睑裂斑⁵³⁴、LIPCOF(见第 3.1.4.6 节)^{392,535}和结膜松弛症等病变⁵³⁵。任何此类隆起的结构都可能干扰泪膜的流动、相关腺体的位置/功能以及眼睑与眼表之间的贴合度,从而降低泪膜稳定性并改变泪液体积分布⁵³⁶。

LIPCOF 是下睑球结膜上与下睑缘平行的波浪状皱褶。LIPCOF 可能是结膜松弛症的早期体征(可能具有相同的病因)⁵³⁷,但其横截面积更小^{392,538},通常不发生在中央区域⁵³⁹⁻⁵⁴¹,并且与年龄无明显相关性⁵³⁹。LIPCOF 在区分泪膜稳定性差的有症状眼中具有中等偏高的预测效能^{540,542,543},但并非在所有研究中都如此⁵⁴⁴。独立的研究小组已表明,OCT 可以清晰

地分辨 LIPCOF 的形态特征，如 LIPCOF 面积，这与主观分级有很好的相关性^{545,546}。虽然其他体征也与干眼病相关⁵⁴⁷，如眼部/结膜充血、上皮厚度、角膜神经损伤、炎性细胞向角膜迁移、角膜敏感性丧失、睑板腺的改变（形态和可排出性）和瞬目，但没有强有力的证据表明每一种体征在干眼病的总体诊断中都起作用。这些其他检测在确定干眼病病因驱动因素方面的作用将在第 3.5 节讨论。

3.5.4.2 神经功能障碍

角膜神经病理性疼痛是复杂的，需要一种实用和系统化的方法进行管理⁵⁴⁸。异常的角膜敏感性已被证明与眼表疾病的体征和症状相关^{549,550}。角膜神经兼具感觉和营养功能。感觉功能不仅与瞬目反射有关，还与泪腺的泪液分泌有关。角膜敏感性是角膜神经功能的衡量标准，也是眼表保护机制完整性的指标⁵⁵¹。形态学和解剖学特征可以通过活体共聚焦成像直接观察并使用软件进行客观分级^{552,553}，而功能则借助接触式或非接触式角膜知觉计来评估角膜敏感性。通过非接触式角膜知觉计测定的睑缘敏感性已被证明与角膜敏感性有很强的相关性⁵⁵⁰；睑缘敏感性阈值在预测干眼病临床体征方面比角膜敏感性略高，如 TFOS DEWS II 标准所定义，并且与非侵入性泪膜破裂时间、角膜、结膜和眼睑刷染色显著相关⁵⁵⁰。液体喷射式角膜知觉仪也已被开发出来，并发现角膜对冷刺激的敏感性与数字性眼疲劳有关⁵⁵⁴。角膜基底神经丛可以通过非侵入性活体共聚焦显微镜进行详细评估⁵⁵⁵。在干眼病患者中，角膜基底神经丛的密度和长度趋于减少，迂曲度增加，而角膜内皮细胞的丢失速度加快，表明神经纤维受损（图 8）⁵⁵⁶⁻⁵⁵⁸。此外，干眼病中神经的损伤可能会阻止神经系统发挥其免疫调节作用，导致角膜敏感性的改变⁵⁵⁹。尽管许多研究表明，干眼病患者的基底神经数量和密度显著减少，并与角膜敏感性的下降密切相关⁵⁶⁰⁻⁵⁶³，但部分研究显示两者之间没有关系，这可能是由于所检查的干眼病亚型和疾病严重程度的差异所致⁵⁶⁴。一些研究还发现，干眼病的不同临床表现显示出相应的角膜敏感性变化⁵⁶⁵。

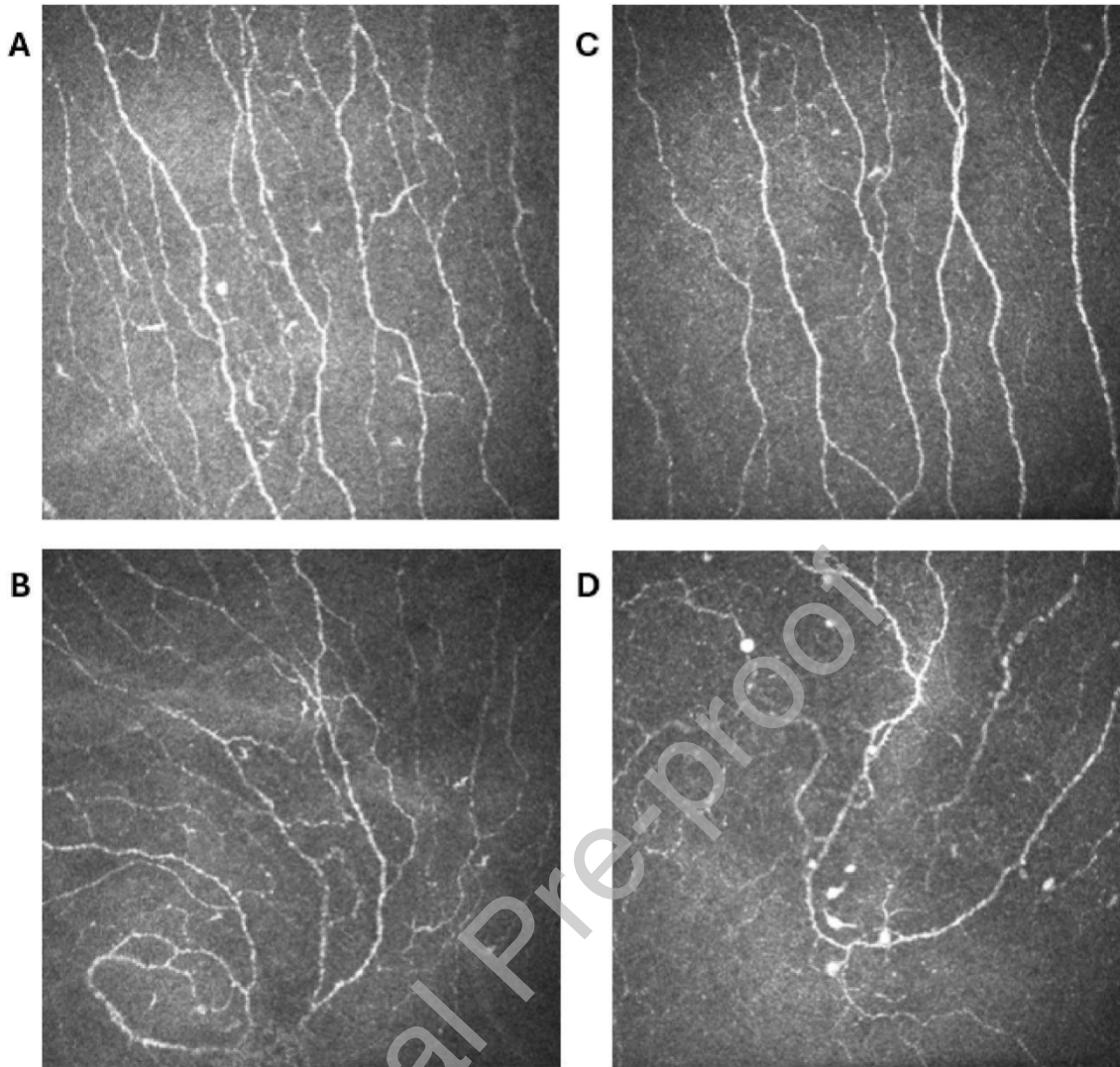
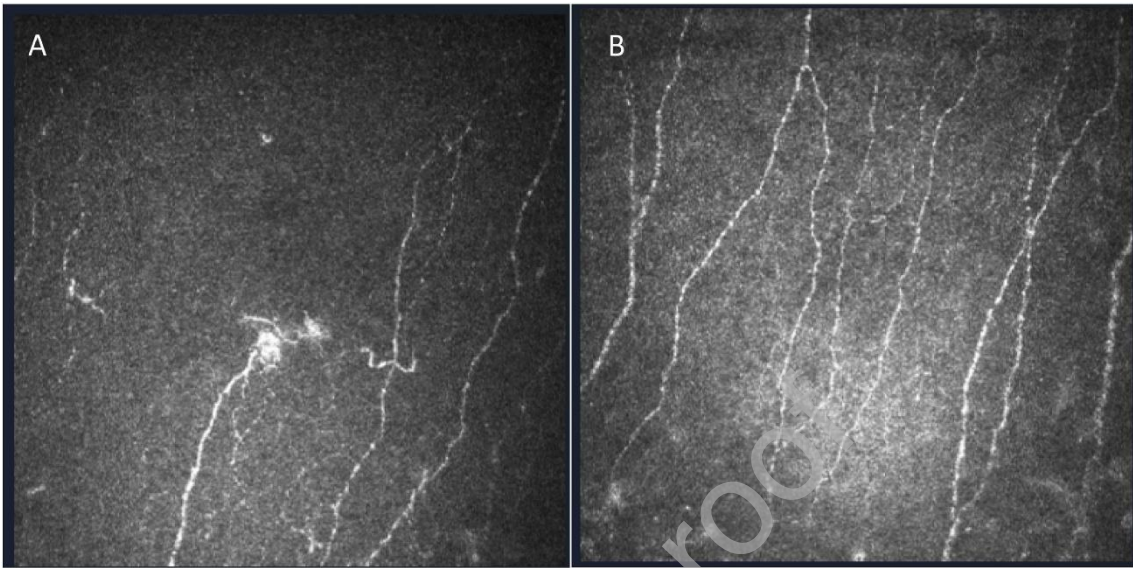


图 8: 通过活体共聚焦显微镜 (IVCM) 观察到的角膜神经。健康眼的中央角膜神经(A) 和下方旋涡状神经 (B)。干眼的中央角膜神经 (C) 和下方旋涡状神经 (D)。

作为角膜敏感性极度异常的一种情况，严重角膜神经痛已引起研究人员的极大关注，他们旨在更全面地理解其潜在的神经异常（见 TFOS DEWS III 摘要报告疼痛与感觉部分）⁴。角膜神经痛中角膜神经密度的降低与其他类型的干眼病表现一致。然而，微神经瘤和神经串



珠样变（nerve beading, 图 9）与角膜神经痛之间的相关性仍不明确，需要进一步的研究来证实^{566,567}。

图 9：(A) 干眼中的微神经瘤。(B) 干眼中的神经串珠样变

表 3：干眼病中角膜神经异常的共聚焦研究

研究	队列	设计	发现
Kaltenieceet al. 2017 ⁵⁵⁵	N=35 肥胖患者	横断面研究	•所有角膜神经参数具有较高的观察者内和观察者间可重复性 •6 张图像足以进行分析
Tepelus et al. 2017 ⁵⁵⁷	N=24 干眼病患者 N=44 干燥综合征患者 N=10 对照组	横断面研究	•神经纤维密度降低，主要见于干燥综合征 •所有干眼病组中神经迂曲度和反射率均降低，树突状细胞密度更高 •神经和细胞变化与症状相关
Kheirkhah et al. 2017 ⁵⁵⁸	N=20 干眼病患者 N=13 对照组	回顾性纵向研究	•干眼病中内皮细胞密度和神经密度较低 •神经损失比文献报道的正常衰老程度更大

研究	队列	设计	发现
Levy et al. 2017 ⁵⁵⁹	N=30 干燥综合征患者 [N=15 对照组]	前瞻性、非随机治疗研究	•6 个月局部使用 0.05%环孢素 A（仅）增加了角膜基底下神经密度 •树突状细胞数量减少,在基线症状和染色更严重的患者中尤为明显 •角膜敏感性增加
Cardigos et al. 2019 ⁵⁵⁶	N=54 干燥综合征 N=62 非干燥综合征 N=20 对照组	横断面研究	•干眼病中角膜基底下神经丛密度和长度较低,迂曲度较高 •角膜基底下神经丛与 Schirmer 试验得分和泪膜破裂时间密切相关
Ross et al. 2020 ⁵⁵⁶	N=14 伴有重度眼痛>1 年的患者,4 例神经病理性疼痛	横断面研究	•与对照组相比,基底下神经密度降低 •神经病理性疼痛患者的基质中有更多活化的角膜细胞以及纺锤状、侧向和残端微神经瘤
Moein et al. 2020 ⁵⁶⁷	N=30 干眼病患者 N=25 神经病理性疼痛患者 N=16 对照组	回顾性病例对照研究	•干眼病组和神经病理性疼痛组具有相似的较低神经密度和较高的树突状细胞数量 •神经串珠样变无差异 •微神经瘤仅见于神经病理性疼痛组
Maity et al. 2024 ⁵⁶⁸	N=28 干燥综合征患者 N=25 睑板腺功能障碍患者	横断面研究	•树突状细胞密度相似 •干燥综合征患者的神经纤维长度、密度和分支较低 •泪液渗透压与角膜神经参数呈弱负相关

与干眼病相关的全身性疾病可导致角膜知觉减退，例如糖尿病患者⁵⁶⁹⁻⁵⁷¹。除了神经减少外，据报道神经串珠样变频率也显著降低，这可能是由于糖尿病患者新陈代谢活动减少所致⁵⁷²⁻⁵⁷⁴。在 Graves 眼病（常与干眼病相关）患者中也观察到角膜神经变化，可能是由于神经变性所致⁵⁷⁵。然而，关于 Graves 眼病相关的角膜敏感性及其与神经结构改变相关性的研究似乎仍未见报道。

3.5.4.3 眼表细胞损伤/破坏

在使用诸如荧光素钠（图 10）、孟加拉玫瑰红和丽丝胺绿等染料后观察到的角膜和球结膜的点状染色，是包括干眼病在内的多种眼前段疾病的关键诊断标志²³⁸。点状染色的分布可能为潜在病因提供线索^{238,576}，传统上认为干眼病主要与睑裂区或下方染色相关²³⁸。近年来，睑缘结膜染色或眼睑刷上皮病变在干眼病诊断中的应用越来越受到关注^{1,577}。

为便于对眼表染色和眼睑刷上皮病变（第 3.5.4.3 节）的严重程度进行标准化记录，已设计了几种分级系统，最常用的总结在表 4 中⁵⁷⁸。角膜和结膜染色分级系统包括 van Bijsterveld 系统⁵⁷⁹、美国国家眼科研究所 (NEI) 行业研讨会指南¹⁹、圆锥角膜协同纵向评估 (CLEK) 方案⁵⁸⁰、牛津方案 (Oxford scheme)⁵⁸¹、Lexitas 分级系统⁵⁸²、面积-密度组合指数⁵⁸³和干燥综合征国际临床合作联盟 (SICCA) 眼部染色评分⁵⁸⁴。最近一项研究修改了牛津方案，为角膜染色评估引入了半单位增量，提高了敏感性和可重复性²⁷⁵。全球共识 TFOS DEWS II 诊断标准中的角膜和结膜染色部分基于 SICCA 分级系统¹。眼睑刷上皮病变最常根据 Korb 的分级系统进行评估，该系统结合了染色的水平长度 (mm) 以及相对于睑缘的矢状宽度²⁶⁶。全球共识 TFOS DEWS II 诊断标准中的睑缘染色部分基于此分级系统¹。

表 4：眼表染色和眼睑刷上皮病变常用分级系统。

分级系统	详情
van Bijsterveld 染色评分 ⁵⁷⁹	角膜染色评分： 1 级：散在点状着色/染色；2 级：密集点状着色/染色；3 级：融合片状着色/染色 结膜染色评分： 分为鼻侧和颞侧两个区域进行评分。1 级：少量散在点状着色/染色；2 级：大量散在点状着色/染色；3 级：融合片状着色/染色
NEI 染色评分 ¹⁹	角膜染色评分： 分为五个区域（中央、上、下、鼻、颞），每个区域评分 0 到 3。 结膜染色评分： 分为上角膜缘旁、下角膜缘旁和周边区域，鼻侧和颞侧均如此，每个区域评分 0 到 3。
CLEK 染色评分 ⁵⁸⁰	角膜染色评分： 分为五个区域（中央、上、下、鼻、颞），每个区域以 0.5 为增量评分 0 到 4。 结膜评分： 分为四个区域（上、下、鼻、颞），每个区域以 0.5 为增量评分 0 到 4。 组内相关系数：荧光素：0.76；孟加拉玫瑰红：0.40。

牛津染色评分 ⁵⁸¹	角膜染色评分： 整个角膜区域根据图示的点状染色强度评分 0 到 5，点状强度随级别按对数尺度增加。 结膜染色评分： 整个结膜区域根据图示的点状染色强度评分 0 到 5，点状强度随级别按对数尺度增加。
Korb 分级 ²⁶⁶	眼睑刷上皮病变水平长度分级： 0: <2 mm; 1: 2 至 4 mm; 2: 5 至 9 mm; 3: ≥ 10mm。 眼睑刷上皮病变矢状宽度分级： 0: <25%的眼睑刷带宽度; 1: 25% 至 <50%的眼睑刷带宽度; 2: 50% 至 <75%的眼睑刷带宽度; 3: ≥75% 的眼睑刷带宽度。
面积-密度组合指数 ⁵⁸³	角膜染色面积评分： A0: 无点状染色; A1: >1/3; A2: 1/3 至 2/3; A3: >2/3。 角膜染色密度评分： D0: 无点状染色; D1: 稀疏; D2: 中等; D3: 高度伴病变重叠。
SICCA 染色评分 ⁵⁸⁴	角膜荧光素染色评分： 0: 0 个点; 1: 1 至 5 个点; 2: 6 至 30 个点; 3: >30 个点。对于融合斑块、瞳孔区内染色或丝状物有额外加分。 结膜丽丝胺绿染色评分： 分为鼻侧和颞侧区。0: 0 至 9 个点; 1: 10 至 32 个点; 2: 33 至 100 个点; 3: >100 个点。 组内相关系数：0.90 至 0.91。

评估眼表染色和眼睑刷上皮病变在对于干眼病诊断效能的关键研究总结在表 5 中。总体而言，眼睑刷上皮病变（C-统计量范围，0.69 至 0.80）相对于角膜（C-统计量范围，0.52 至 0.57）和结膜染色（C-统计量范围，0.51 至 0.63）^{222,248,250,540,585} 显示出更优的区分能力，这支持在干眼病的常规诊断流程中同时评估这三种染色指标¹。眼睑刷上皮病变具有更高诊断性能的根本原因尚不完全清楚。既往研究表明，角膜和结膜染色更常见于重度干眼病患者^{248,250}，并且在轻中度疾病中与其他干眼体征和症状的相关性较差^{248,250}。此外，一些流行病学和诊断研究表明，眼睑刷上皮病变可能是干眼病自然病史中比角膜和结膜染色更早的临床体征^{249,586}，并且目前尚不确定在瞬目周期中承受更大的剪切力和粘度引起的流体动力学力是否可能使眼睑刷带区域更早受损⁵³⁷。

表 5：评估眼表染色和眼睑刷上皮病变对于干眼病诊断效能的关键研究

研究	方法	结果
Lemp et	样本量：314	角膜染色：C-统计量: 0.77; 敏感性: 54%; 特异性: 89%。

al. 2011 ²²²	指标测试：角膜染色 (NEI 评分)，结膜染色 (NEI 评分) 参考标准：综合疾病严重程度指数，源自 TFOS DEWS 严重程度量表（仅临床体征）。 纳入偏倚：眼表染色既是指标测试的一部分，也是参考标准的一部分。	结膜染色： C-统计量: 0.88; 敏感性: 60%; 特异性: 91%。
Pult et al. ⁵⁴⁰	样本量：47 指标测试：荧光素角膜染色(CCLRU 量表)，丽丝胺绿结膜染色 (CCLRU 量表)，丽丝胺绿眼睑刷上皮病变 (Korb 分级) 参考标准：OSDI 评分（仅临床症状）。 纳入偏倚：无。	角膜染色： C-统计量: 0.52 结膜染色： C-统计量: 0.51 眼睑刷上皮病变： C-统计量: 0.75; 敏感性: 48%; 特异性: 96%。
Wang et al. 2019 ²⁴⁸	样本量：552 指标测试：荧光素角膜染色(牛津评分)，丽丝胺绿结膜染色(牛津评分)，上/下眼睑刷上皮病变(丽丝胺绿)(Korb 分级) 参 考 标 准：TFOS DEWS II 标准（不包括染色参数）。 纳入偏倚：无。	角膜荧光素染色： C-统计量: 0.56; 敏感性: 25%; 特异性: 86%。 结膜丽丝胺绿染色： C-统计量: 0.52; 敏感性: 11%; 特异性: 94%。 上眼睑刷上皮病变： C-统计量: 0.71; 敏感性: 65%; 特异性: 73%。 下眼睑刷上皮病变： C-统计量: 0.69; 敏感性: 72%; 特异性: 66%。
Wang et al. 2024 ²⁵⁰	样本量：2,066 指标测试：荧光素角膜染色(SICCA 评分)，丽丝胺绿结膜染色 (SICCA 评分)，上/下睑缘丽丝胺绿擦拭上皮病变(Korb 分级) 参 考 标 准：TFOS	角膜荧光素染色： C-统计量: 0.57; 敏感性: 38%; 特异性: 76%。 结膜丽丝胺绿染色： C-统计量: 0.63; 敏感性: 58%; 特异性: 64%。 上眼睑刷上皮病变： C-统计量: 0.72; 敏感性: 72%; 特异性: 66%。

	DEWS II 标准（不包括染色参数）。 纳入偏倚：无。	下眼睑刷上皮病变： C-统计量: 0.71; 敏感性: 77%; 特异性: 60%。
Yeniad et al. 2010 ⁵⁸⁵	样本量: 86 指标测试: 荧光素/孟加拉玫瑰红/丽丝胺绿眼睑刷上皮病变(Korb 分级) 参考标准: OSDI 评分（仅临床症状）。 纳入偏倚：无。	荧光素眼睑刷上皮病变： C-统计量: 0.80; 敏感性: 44%; 特异性: 93%。 孟加拉玫瑰红眼睑刷上皮病变： C-统计量: 0.78; 敏感性: 43%; 特异性: 90%。 丽丝胺绿眼睑刷上皮病变： C-统计量: 0.76; 敏感性: 39%; 特异性: 90%。



图 10: A) 钴蓝光下照射的角膜荧光素染色; B) 白光下的丽丝胺绿球结膜染色; C) 白光下的丽丝胺绿下眼睑刷染色

3.5.4.4 原发性炎症/氧化应激

炎症在干眼病的病理生理学中具有病因学作用¹⁴⁹。评估炎症的存在和强度对于确定疾病的严重程度⁵⁸⁹、进展风险⁵⁹⁰以及指导其管理至关重要。眼表的炎症既可以是干眼病的原因，也可以是其结果⁵⁹¹。眼表炎症可因眼表损伤而发生⁵⁹²，然而自身免疫性疾病本身就是干眼病的重要促成因素⁵⁹³。在诸如干燥综合征等全身性免疫介导的疾病中，泪腺中的淋巴细胞浸润可引起损伤和纤维化^{594,595}，从而导致泪液分泌减少和泪液中炎性细胞因子水平升高⁵⁹⁶。因此，干眼病中炎症的评估通常包括局部和全身性检查，以帮助阐明炎症的来源。例如，据报道，MMP-9 阳性的患者对局部用环孢素的反应比 MMP-9 阴性的患者更有效⁵⁹⁷，并且局部抗炎治疗与 HLA-DR⁵⁹⁸ 和 MMP-9 泪液水平降低相关^{599,600}。针对干眼病中新型炎症通路的新疗法正在不断探索和开发中^{601,602}，尽管迄今为止许多都失败了。目前的诊断性炎症检测存在一些局限性^{603,604}。尽管基于图像的比较量表和纯粹基于临床观察的非比较方法在临床上仍然是有效的评估工具，但客观定量的结膜充血评估较主观分级更为敏感和可靠^{605,606}，并且可通过智能手机进行⁶⁰⁷。此外，通过开发具有足够分辨率的非接触式成像技术或提供更宽的成像视野来提高共聚焦显微镜的用户友好性，可能会促进其应用。在分子诊断

检测方面, 泪液收集和生物标志物量化缺乏标准化方法^{608,609}, 以及正常参考值的缺失⁶¹⁰, 是可能限制这些技术准确性、可重复性和整体实施的关键方面。其中一些诊断检测的成本和技术复杂性也可能是其推广应用的重要限制。改善临床结局、避免不必要的治疗以及加速患者康复不仅对患者有益, 还能节省成本。

3.5.4.4.1 基于成像的诊断检测

3.5.4.4.1.1 眼部结膜充血

结膜充血 (Conjunctival ocular hyperemia) 是由多种病因导致的结膜微血管扩张^{606,611,612}。结膜微血管的血管舒张在免疫系统的传出部分起着关键作用, 为炎症部位提供可溶性介质和细胞成分⁶¹³。准确判定结膜充血的病因是区分系统性病变与局部炎症反应的关键⁶¹⁴。基于描述性文字⁶¹⁵和参考图像⁶¹⁶⁻⁶¹⁸的主观分级量表可以促进在随访期间检测和监测结膜微血管的变化, 为修改治疗计划的决策提供支持。多项研究表明, 这些量表的观察者间和观察者内可重复性有限^{605,619}, 这促使了基于计算机的照片分析技术的发展, 以实现对接膜发红的客观分级, 从而获得更高的精确度和可重复性^{605,606,620-627}。

3.5.4.4.1.2 活体共聚焦成像

活体共聚焦成像 (In vivo confocal imaging) 可以帮助识别干眼病患者角膜、结膜、睑板腺和泪腺的特征性显微结构变化^{330,628}。干眼病研究中关于角膜和结膜上皮细胞变化的发现存在矛盾, 这可能是因为干眼病在破坏细胞更新的同时, 也促进了细胞修复, 影响了凋亡-增殖的平衡⁶²⁹。

以往的研究报告了干眼病患者角膜基质的特征性变化, 例如前基质中角膜基质细胞密度显著升高⁶³⁰和基质高反射现象, 提示细胞活性增强⁶³¹。据报道, 干眼病患者的树突状细胞密度增加^{630,632,633}, 在这些患者的角膜基质中发现了成熟和未成熟的树突状细胞⁶³⁴。有趣的是, 树突状细胞密度增加与严重症状⁵⁵⁷以及由于免疫疾病导致的水液缺乏型干眼病相关⁶³⁵。树突状细胞与活化角膜基质细胞的密度, 以及角膜基底神经纤维长度的缩短, 在使用局部皮质类固醇治疗后均出现显著的改善, 表明这些指标与眼表炎症存在间接关联^{636,637}。同样, 局部使用环孢素 6 个月以上的长期治疗已显示出对角膜上皮、基质、树突状细胞和神经共聚焦成像参数的积极影响^{559,638} (见 TFOS DEWS III 摘要报告病理生理学部分)⁴。

3.5.4.4.2 泪液生物标志物诊断检测

3.5.4.4.2.1 基质金属蛋白酶 (Matrix metalloproteinases)

基质金属蛋白酶 (Matrix metalloproteinases, MMPs) 是一类酶家族, 是多种眼部和全身性炎症过程的核心^{639,640}。MMPs 由结缔组织和促炎细胞产生⁶⁴¹, 可在干眼病患者的泪液中检测到^{642,643}。在干眼病中, 角膜上皮损伤可导致局部炎症反应, 从而导致 MMPs 分泌增加

⁵⁹¹。MMP-1、-3、-9、-10 和-13 是在角膜表面最显著升高的 MMPs，这些酶会分解维持角膜上皮屏障功能的上皮基底膜成分和紧密连接蛋白（如 ZO-1 和 occludin）^{643,644}。研究报告称，MMP-9 的阳性程度与眼表荧光素染色之间存在显著相关性^{228,597}。然而，泪液体积对检测指标有影响，因此，在泪液体积过低或反射性流泪的情况下，MMP-9 检测的阳性程度可能与 MMP-9 泪液浓度的相关性不那么强⁶⁴⁵。

3.5.4.4.2.2 细胞因子和趋化因子

细胞因子 (Cytokines) 和趋化因子 (chemokines) 的测量可能有助于区分由先天性免疫反应和适应性免疫反应引起的眼表炎症（见 TFOS DEWS III 摘要报告病理生理学部分）⁴。此外，在适应性免疫反应中，这些标志物可能可以区分为 Th1、Th2、Th17 和 Treg 介导的反应⁶⁴⁶。IFN- γ 是与 Th1 反应相关的主要细胞因子，与杯状细胞丢失和鳞状上皮增生有关。因此，一些临床研究证明了较高的 IFN- γ 与泪液缺乏之间的相关性，尽管其他研究发现了矛盾的结果，⁶⁴⁷⁻⁶⁴⁹ 这可能是由于检测方法或人群特征的内在差异。IFN- γ 可能与渗透压的增加特别相关⁶⁵⁰。Th17 介导的眼部炎症可能通过 IL-17 信号通路诱导。IL-17 激活 MMP-9，从而导致角膜上皮屏障损伤^{646,651}。据报道，角膜和结膜染色评分与 Th 细胞出现之间存在显著相关性，尽管 Th 亚型如 Th1 和 Th17 在干眼病患者中未达到足够高的可检测水平以建立与泪膜稳定性和体积的相关性⁶⁵²；此外，未发现干眼病与泪液中 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10、IL-17A、IFN γ 和肿瘤坏死因子 α 的检测之间存在相关性⁶⁵³，尽管在干燥综合征患者中已检测到细胞因子的上调⁶⁵⁴。然而，在干眼病患者中发现了较高的 MMP 水平⁶⁵⁵，这可能是由阵发性发作引起的⁶⁵⁶，并且发现 MMPs 与渗透压和泪液体积的相关性比与泪膜稳定性和症状的相关性更强⁶⁵⁷。细胞因子水平和干眼病的可变性与眼表炎症的异质性⁶⁵⁸⁻⁶⁶⁰、随时间的变化⁶⁶¹ 和取样位置的差异相对应⁶⁶²。这证实了炎症在干眼病中更多是下游效应（后果）而非内在驱动因素（见 TFOS DEWS III 摘要报告病理生理学部分）⁴。

3.5.4.4.2.3 神经营养因子和神经肽

神经肽 (Neuropeptides) 和神经营养因子 (neurotrophic factors) 在介导感觉信息以及调节神经元功能和细胞存活方面发挥作用⁶⁴⁹。

血清素 (Serotonin) 是一种外周神经致敏剂，在干眼病患者泪液中的浓度高于正常眼睛，并与症状相关⁶⁶³。血清素被炎症激活并致敏外周神经，可能在干眼病的角膜超敏反应发展中起作用⁶⁶⁴。增加的神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 在干眼病中具有保护作用，改善上皮细胞层的完整性和泪液分泌^{665,666}。泪腺功能障碍与降钙素基因相关肽的减少有关^{665,666}。在屈光手术后的干眼病患者泪液中发现 P 物质升高⁶⁶⁷，在神经病理性疼痛患者的泪液中也发现神经生长因子升高⁶⁶⁸。因此，这些神经营养因子和神经肽似乎调节水液泪液的产生，如果干眼病个体缺乏这些因子，可能表明需要采取措施改善泪液分泌。

3.5.4.4.2.4 眼表免疫标志物

基于主要组织相容性复合体 (Major histocompatibility complex) 的标志物长期以来一直被认为是干眼病的风险因素，尤其是在干燥综合征中^{669,670}。抗原通过主要组织相容性复合体过程的呈递似乎在 T 细胞活化和基于细胞因子的炎症级联反应中起着中介作用⁶⁴⁶。尽管主要组织相容性复合体 I 类和 II 类都与干眼病中的炎症有关，但作为 II 类家族成员的 HLA-DR 已得到更深入的研究^{671,672}。一项对结膜印迹细胞学样本中 mRNA 转录物的基因表达分析发现，HLA-DR、CD40 和 IFN 之间存在相关性。这一联系进一步将炎性干眼病与 T 细胞活化联系起来⁶⁷¹。对一组异质性干眼病患者收集的结膜印迹细胞学样本显示，表达 HLA-DR 的总细胞百分比与结膜和角膜染色评分呈正相关⁶⁷²，与泪液体积呈弱相关⁶⁷³；尽管 HLA-DR 百分比分析本身不是干眼病的敏感诊断标志物，但它可能是一种基于特定患者眼表炎症的淋巴细胞反应，帮助识别特定干眼亚型并指导治疗决策的方法。多项研究发现，中性粒细胞、巨噬细胞、肥大细胞、T 细胞和树突状细胞在干眼病中增加，尤其是在自身免疫性疾病如干燥综合征和移植物抗宿主病等并发的更严重的干眼病中⁶⁷⁴。

3.5.4.4.2.5 炎性小体标志物

炎性小体 (Inflammasomes) 是先天免疫系统的传感器，响应有害刺激（如病原体或氧化应激等）诱导一种被称为焦亡 (pyroptosis) 的炎性细胞死亡形式^{675,676}（见 TFOS DEWS III 摘要报告病理生理学部分）。活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 参与干眼病的发病机制⁶⁷⁷，并被认为是炎性小体激活的启动信号⁶⁰²。NOD 样受体蛋白-3 (NOD-like receptor protein-3, NLRP3) 炎性小体是先天免疫系统中的一个关键驱动因素^{677,678}，在干眼病发病机制中起作用，在干燥综合征患者的泪膜中上调⁶⁷⁸，并被高渗透压激活^{677,679}。泪液中 caspase-1（一种参与炎性小体级联反应的分子）的水平与干眼病患者和使用局部青光眼药物患者的各种眼表损伤临床体征相关⁶⁸⁰。此外，在干眼病患者中，泪液中 Gasdermin-D（一种焦亡执行蛋白）的水平也升高⁶⁸¹。

3.5.4.4.2.6 微小 RNA (MicroRNAs)

微小 RNA (MicroRNAs) 是非编码 RNA，在多种分子通路中作为重要的调节因子⁶⁸²（见 TFOS DEWS III 摘要报告疼痛与感觉部分）⁴。多项研究已将泪液微小 RNA 确定为眼部疾病的潜在生物标志物，包括干燥综合征⁶⁸³和干眼病⁶⁸⁴⁻⁶⁸⁶等^{608,687}。与炎症相关的九种泪液微小 RNA (miR-127-5p, miR-1273h-3p, miR-1288-5p, miR-130b-5p, miR-139-3p, miR-1910-5p, miR-203b-5p, miR-22-5p, 和 miR-4632-3p) 被发现在干眼病患者的泪液中上调。

3.5.4.4.2.7 氧化应激标志物

氧化应激 (Oxidative stress)，即自由基和抗氧化剂之间的失衡，导致细胞损伤，可能在干眼病的发病机制中发挥作用⁶⁸⁸。干眼病患者泪液的蛋白质组学分析显示，与氧化应激损

伤相关的蛋白质表达上调⁶⁸⁹。已研究证实氧化损伤会引发炎症反应,导致眼表功能障碍⁶⁹⁰⁻⁶⁹²。此外,氧化应激可能通过加剧炎症,触发干眼病的恶性循环,从而促进干眼病的进展。氧化应激生物标志物可显示氧化应激的程度,在干眼病患者的泪液和结膜中均被发现升高⁶⁹³。通过泪膜或结膜印迹细胞学样本检测氧化应激生物标志物,可用于评估干眼病状态、监测药物治疗效或评估疾病进展。一些氧化标志物在干眼病中呈下降趋势,如乳铁蛋白(泪液)、过氧化还原蛋白 2(泪液)、超氧化物歧化酶 SOD(泪液)、过氧化氢酶 CAT(泪液)和谷胱甘肽过氧化物酶 GSH-Px(泪液)^{689,694}。与之相反,其他标志物在这些患者中呈上升趋势,如 S100A8(泪液)、S100A9(泪液)、活性氧(结膜)、脂质过氧化物 LPO(结膜)、4-羟基壬烯醛 4-HNE(结膜)、丙二醛 MDA(结膜)和 HEL(泪液)^{692,695-698}。已有多位作者描述了眼表氧化应激标志物与局部治疗之间的相关性^{696,699,700},表明这些标志物在监测抗氧化治疗效果中具有实用价值。

3.5.4.4.2.8 血清标志物

干眼病与慢性炎症性全身性疾病相关,包括胶原血管病⁷⁰¹、类风湿关节炎⁷⁰²、干燥综合征⁷⁰³等⁷⁰⁴。急性期反应物如红细胞沉降率和 C-反应蛋白表明存在活动性全身炎症⁷⁰⁵。然而,既往研究发现,这些反应物的水平与干眼病中的眼表症状或泪液参数无相关性^{701,706}。尽管如此,血清炎症标志物 PM-Scl100 和 Sm 与更严重的干眼病症状相关,而炎症标志物 U2SnRNP A'、Ro52、La、DNA 和 Ro60 与更严重的眼表疾病体征相关^{707,708}。其他血清炎症相关标志物如抗核抗体和 IL-2 受体(sIL-2R),或抗双链 DNA 抗体,在原发性干燥综合征^{709,710}或系统性红斑狼疮⁷⁰¹中与干眼病相关。同样,IL-17(一种促炎细胞因子⁷¹¹)的水平在患有干眼病且荧光素染色评分较高的患者血清中显著增加⁷¹²。S100A8/A9 和颗粒溶素被发现在更严重的 Stevens-Johnson 综合征中水平增加⁷¹³。此外,在一项基于大规模人群的研究中发现,血清中雄激素水平下降与干眼的诊断及症状显著相关⁷¹⁴。

表 6: 干眼病病因驱动因素亚型分类的推荐检测及临界值(如有)

分类	亚类	标准检测	进阶检测
泪膜 缺陷	脂质	干涉测量法分级≤3(非无定形或彩色图样)或 LipiView 检测<72nm ^{197,320,343} 睑脂排出/质量: 睑脂混浊或排出受限 ^{332,371,715}	
	水液	泪河测量法——泪河高度 ≤0.20 mm ^{39,320,380}	试纸泪河计≤2.5mm 湿润长度 ⁴⁰⁴⁻⁴⁰⁶ 泪液蛋白和其他化学

				成分检测
	黏蛋白 / 糖萼	孟加拉玫瑰红或丽丝胺绿染色->9 个点状染色 ⁵⁸¹		泪膜的免疫组织化学和免疫电镜检测 印迹细胞学 - 杯状细胞密度和上皮细胞形态
眼睑异常	瞬目 / 眼睑闭合	不完全瞬目：发生率 > 40 % ⁴⁶³ 眼睑闭合障碍/眼睑闭合不全 - 可观察到		
	睑缘	前睑缘炎	裂隙灯观察	
		MGD	睑板腺红外成像 - 腺体长度 < 75% ^{320,372,509} 腺体堵塞 - 可观察到 ⁷¹⁵ 睑缘毛细血管扩张 - 可观察到 ⁷¹⁵ 腺体排出能力	
		角化	裂隙灯观察	
		眼部玫瑰痤疮	裂隙灯观察	
眼表异常	解剖结构对位不良	裂隙灯观察		角膜地形图
	神经功能障碍	气流刺激或物理触感测试 —— 角膜及睑缘的感觉阈值 ≥0.8 mbar ⁵⁵⁰ （不同仪器之间结果不可比较 ⁷¹⁶ ）		活体共聚焦显微镜 - 神经长度、分支和密度指标的正常值 ⁷¹⁷

	眼表细胞损伤/破坏	角膜荧光素染色 - >5 个点状染色 ^{250,581} 结膜丽丝胺绿染色 - >9 个点状染色 ^{250,581} 眼睑刷带染色 - 长度>2mm, 宽度>25% ²⁵⁰	
	原发性炎症 / 氧化应激	球结膜充血 — Efron 评分>1.5 或客观 JENVIS 评分>0.95 ⁶⁰⁴	活体共聚焦显微镜 泪膜和眼表分子检测
全身性驱动因素		检查全身性疾病	

3.5.5 导致干眼的全身性疾病

许多全身性疾病通过炎症、自身免疫、代谢失调和眼表暴露等途径，显著促进干眼病的发生。在管理伴有潜在全身性疾病的干眼病患者时，跨学科合作至关重要，例如与风湿科专家、内分泌科专家或其他相关专家协同管理，以优化眼部和全身的治疗效果。

3.5.5.1 自身免疫性疾病

类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、Stevens-Johnson 综合征和干燥综合征等全身炎症性疾病与干眼病密切相关。慢性炎症导致免疫细胞浸润泪腺，减少泪液分泌并改变泪膜成分⁷¹⁸。主要的炎性细胞因子包括 IL-1、TNF- α 和 MMPs⁷¹⁹。接受肿瘤坏死因子抑制剂治疗的强直性脊柱炎患者，其临床和实验室疾病参数、泪液分泌量、干眼病严重程度和印迹细胞学评分方面均有改善，这表明肿瘤坏死因子抑制剂可能有助于恢复受促炎细胞因子影响的泪腺腺泡细胞⁷²⁰。类风湿关节炎中 NF- κ B 通路的激活以及 TNF- α 和 IL-6 的过表达会导致全身和眼部炎症⁷²¹。肿瘤坏死因子抑制剂在类风湿关节炎中减少眼表炎症和改善泪液分泌的全部潜力尚不确定^{722,723}。

自身免疫性疾病，特别是干燥综合征，与干眼病密切相关。干燥综合征特征是淋巴细胞浸润外分泌腺，分别影响水样泪液和唾液的分泌，从而导致干眼和口干。检测到抗 Ro/SSA 和抗 La/SSB 等抗体支持其自身免疫性质⁷²⁴。对结膜印迹进行的基因分析显示，与健康对照组相比，干燥综合征中存在 53 个差异表达基因，这表明干燥综合征患者存在免疫激活⁷²⁵。结膜中更高比例的抗原呈递细胞和成熟树突状细胞与干燥综合征中更严重的干燥性角膜结膜炎相关，这可能导致杯状细胞的丢失。⁷²⁶

通常对潜在的全身性疾病以及干眼病的残余眼部症状进行多学科联合治疗是适宜的。以

类风湿性关节炎为例，疾病修饰抗风湿药物如甲氨蝶呤和生物制剂如肿瘤坏死因子抑制剂有助于控制全身炎症并改善眼部症状。⁷²¹

3.5.5.2 激素失衡

激素变化可通过影响泪液的分泌和质量来引发干眼病，这一现象在女性中尤为常见，她们一生中会经历激素波动⁷²⁷。干眼病患者的激素失衡及其管理在 TFOS DEWS III 摘要报告中有所述⁴。

3.5.5.3 代谢性疾病

代谢性疾病如糖尿病显著影响眼表，并可导致干眼病^{4,7}。高血糖和晚期糖基化终末产物会促成微血管损伤和神经病变，影响泪腺和角膜神经⁷²⁸。糖尿病患者常表现出泪液分泌减少、泪液渗透压增加和角膜敏感性改变⁷²⁹。抗氧化治疗结合严格的血糖控制，可以减轻糖尿病对全身⁷³⁰和眼表^{731,732}的影响。与管理代谢性疾病相关的药物和操作对眼表的影响在 TFOS 生活方式报告中有述^{7,9}。

3.5.5.4 暴露

多种疾病以及创伤可导致间歇性（例如夜间性）或持续性（例如面神经麻痹）的眼睑闭合障碍，导致眼表暴露和干眼病⁷³³。其中一些状况以及与眼部暴露相关的药物和操作对眼表的影响在 TFOS 生活方式报告中有述^{9,12}。

3.6 用于监测治疗的检查

在长期监测治疗效果时，重要的是要考虑可能滞后的指标（如角膜染色²⁴⁹），那些变化更快的指标（如症状表现），以及治疗的作用机制⁷³⁴。因此，建议临床实践中采用标准化的、可重复的、可再现的干眼病方案，其中包含经过验证的问卷、诊断检查和临床检查，并在每次访视中保持一致。尽管现实中的患者情况往往不像假设案例那样清晰，但仍鼓励临床医生根据科学证据，结合长期追踪的主观与客观数据，在本报告所述的临床判断、经验与洞察力的帮助下做出诊断和治疗决策。

随着检查选项的增加，每次患者访视需要处理的临床数据量也随之增加，有时可能会让人感到不堪重负。随着医生时间日益受限，面对面会诊时间缩短，这一挑战变得越来越大。在使用纸质手写记录时，处理涵盖多次门诊的长期诊断数据趋势既困难又耗时，且难以做到全面。然而，在当前的电子病历时代，无缝、即时地处理、总结、绘制和图表化长期大量不同的诊断数据变得更加容易。干眼病/眼表疾病专用的电子病历平台现已投入使用，增强了对干眼病症状、客观检测、检查发现和治疗结果的追踪和监测能力⁷³⁵，这些平台还提供了用于监测患者进展和与同行进行基准比较的真实世界注册系统⁷³⁶。此外，随着智能手机的普及以及智能眼镜和可穿戴健康监测器/传感器的蓬勃兴起，在门诊访视间期进行收集和分

析实时连续数据具有前所未有的潜力^{292,737-739}。当机器学习和人工智能（见第 5.1 节）与电子病历平台和智能设备集成整合，能够访问并处理来自不同医生、诊所和地区的可靠数据时，可能会为干眼病提供目前尚不为人知的新见解，从而促进更准确的诊断、更好的治疗和更具战略性的临床试验设计⁷⁴⁰。在机器学习和人工智能的帮助下，像神经营养性角膜病变和神经病理性角膜疼痛这种在历史上极具挑战性的诊断，将有望被更早地做出，从而有潜力改善患者的治疗结局并减少晚期后遗症。

4 仅有症状或仅有眼表体征的患者

对于临床上体征与症状不符这一令人困惑的情况，3.3.3 节中已重点阐述了多种解释。在无痛患者中出现显著的角膜染色，俗称“有染无痛 (stain without pain)”，可能提示存在神经营养性角膜病变⁷⁴¹。相反，当患者报告症状缺如，而临床眼表功能障碍的体征轻微或不明显时，可能提示早期的、临床前期的或情境性的干眼病¹⁵⁵。在极端情况下，一个涉及症状显著，而临床体征缺如或与症状严重程度不符的临床情景，俗称“有痛无染 (pain without stain)”，可能提示存在神经病理性角膜疼痛¹⁷⁵。

4.1 无症状的眼表疾病

建议在患者接受任何类型的眼科手术（如激光视力矫正或白内障摘除）、开始配戴接触镜、开始使用任何高风险的局部或全身性药物和/或任何其他已知会引起或加剧干眼病的干预措施（参见 TFOS DEWS III 摘要报告医源性部分）之前，先行治疗任何显著的眼表疾病⁴。手术知情同意过程应包括关于干眼病体征和/或症状（包括视觉症状）恶化风险的讨论，这可能需要长期的强化治疗来控制。在屈光、白内障或激光视力矫正手术前，识别、提供相关教育并治疗早期的临床前期干眼病/眼表疾病尤为重要，因为此类患者通常抱有极高的期望⁷⁴²。

在白内障术前患者中，眼表疾病的患病率很高，但多数症状轻微或无症状主诉^{743,744}。据推测，老年人的症状-体征分离现象是多种因素共同作用的结果，源于那一代人的坚忍性格、对主要视觉障碍（如白内障所致视力下降）的选择性关注，以及年龄相关的角膜神经密度降低与感觉功能减退^{152,153,165,167,171,745}。在年轻患者群体中，由于干眼病引起的接触镜不耐受是寻求激光视力矫正手术的常见原因，但如果在术前未能识别、讨论和处理干眼病，也可能使患者面临更高的术后并发症风险。

许多研究表明，干眼病（尤其存在显著角膜染色时）会对术前测量（如角膜曲率、角膜地形图、光学角膜厚度和波前像差）的准确性产生不利影响，可能导致术后屈光不正、视觉质量不佳和/或波动（尤其是在植入多焦点或扩展景深人工晶状体时）以及总体患者满意度较低^{28,747-751}。鉴于该患者群体中眼表疾病的高患病率，美国白内障与屈光外科学会设计出一种算法，用于术前识别和治疗显著影响视觉的眼表疾病⁷⁵²。

4.1.1 诊断眼部神经感觉异常

病史问卷或初诊表格中应包含常被忽略的非眼科风险因素,这些因素涉及神经营养性角膜病变(糖尿病、疱疹、帕金森病、多发性硬化症、既往脑部手术如听神经瘤、脑血管意外和先天性自主神经功能障碍)和神经病理性角膜疼痛(如小纤维周围神经病变、纤维肌痛、偏头痛、肠易激综合征、焦虑症、抑郁症和创伤后应激障碍)⁷⁵³。对于任何体征与症状显著不一致、存在风险因素和/或对有针对性的分诊问题回答为阳性的患者,都应提高对神经感觉异常的临床警惕性。角膜手术切口、激光角膜消融、微型角膜刀或飞秒激光制作角膜瓣前的负压吸引、手术显微镜的光毒性、含苯扎氯铵的术后滴眼液等因素,都可能加剧已有的或诱发新的角膜神经感觉异常,可能导致具有显著视觉影响的术后眼表疾病^{9,33,107,754-761}。

4.1.2 诊断神经营养性角膜病变

神经营养性角膜病变 (Neurotrophic keratopathy, NK) 是一种罕见病,但很可能存在诊断不足的情况⁷⁶²。它由单侧或双侧三叉神经异常引起,导致角膜感觉减退或缺失,进而导致弥漫性角膜点状上皮缺损(Mackie 1期)、伴有特征性光滑卷边的持续性上皮缺损(2期),以及可能导致角膜穿孔的基质溶解(3期)^{763,764}。最近,一个神经营养性角膜病变研究小组提出了一个更细致、更详细的6期分级系统,以更好地界定进展阶段并让从业者能在更早期识别NK⁷⁴¹。由于神经营养性角膜病变的早期阶段可涉及角膜上皮病变伴染色、黏液粘度增加和泪膜稳定性下降,它常被误诊并当作中重度干眼病来治疗。神经营养性角膜病变的角膜染色模式通常是弥漫性的,涉及整个角膜,而与干眼病中典型的下方或睑裂区染色形成对比^{551,765}。神经营养性角膜病变患者的瞬目频率通常较低,瞬目质量也较差⁷⁶²,而干眼病患者瞬目质量差时,往往瞬目更频繁⁷⁶⁶。神经营养性角膜病变患者尽管角膜染色显著,却通常不会自述有疼痛或不适症状,但是他们可能表现出视敏度、视觉质量、稳定性和表现下降。临床医生对这种“有染无痛”的临床情景应尽早引起对NK的怀疑,最好在患者长期干眼病治疗失败之前,理想情况下是在晚期发生可能致盲的基质破坏之前。

角膜感觉减退或缺失提示神经营养性角膜病变,故临床疑诊时须在表面麻醉前完成角膜知觉评估。有多种方法可用于评估角膜敏感性。Cochet-Bonnet 角膜知觉计是一种接触式的定量测量工具。气流角膜知觉计则为非接触式定量测量工具,能评估角膜对化学、热和/或机械的敏感性^{716,767-770}。两者都常用于研究和专业转诊中心,但从历史上看,对大多数普通眼科保健从业者来说既昂贵又不实用。在实践中常用更便宜、更简单的方法与眼表接触,包括用棉签的细丝、一次性面巾纸的一角和/或无蜡无味的牙线,可以在初级眼保健机构中提供快速的角膜感觉定性评估⁷⁴¹。感觉正常的患者在中央角膜被触碰时会眨眼并报告不适,角膜感觉减退的患者可能会眨眼但未有报告感觉,而角膜麻醉的患者通常对刺激不会有眨眼或任何感觉的反应⁷⁴¹。一个关于神经营养性角膜病变的改良 Delphi 研究专家小组强烈建议,对于持续超过14天的上皮缺损、新出现的无痛性上皮缺损、有疱疹性眼病史或可能损伤三

叉神经的手术史,以及存在多种神经营养性角膜病并发风险因素(如控制不佳的糖尿病和瞬目频率降低或有角膜手术史)的眼睛出现疼痛时,应进行角膜敏感性测试⁷⁷¹。随着更多非接触、可重复、可量化且廉价的感觉测量方法的出现,^{769,772-774}角膜感觉评估测试应前移至干眼分型诊断初期,并纳入常规干眼病/眼表疾病的诊疗路径(见第6.1节)。

一旦确定存在对神经营养性角膜病变的临床怀疑和角膜感觉减退,通过角膜活体共聚焦显微镜进行进一步检查可以确诊(见第3.5.3.6.1.2和3.5.3.4节)。研究一致表明,神经营养性角膜病变患者的角膜神经、上皮细胞和角膜基质存在显著改变⁷⁷⁵⁻⁷⁷⁸。值得注意的是,尽管基底下神经密度显著减少(50%至80%)并伴有形态学改变如迂曲度增加和串珠样变,角膜感觉可能仍保持相对正常⁷⁷⁹,并且可能仅在神经密度降至1000 μm 神经长度/帧以下时,才能在临床检测到^{780,781}。上皮异常包括细胞形状增大且不规则、细胞密度降低和鳞状上皮化生,上述改变与疾病严重程度相关^{780,781}。在3期中可以观察到严重的结构紊乱、角膜细胞形态改变和高反射细胞的存在,同时伴有树突状细胞密度增加,尤其是在中央角膜,这提示可能存在炎症成分⁷⁸²。在继发于疱疹性眼病的神经营养性角膜病变患者中,基底下神经密度的显著减少很常见^{777,778,781}。有趣的是,单侧单纯疱疹和带状疱疹眼病患者可能在对侧眼也表现出基底下神经密度的减少^{67,780}。

4.2 无眼表疾病的症状

与涉及局部组织损伤触发伤害感受器的伤害感受性疼痛不同,神经病理性疼痛(可以是外周或中枢来源)是由躯体感觉神经系统的异常引起的⁷⁸³。诊断神经病理性角膜疼痛主要基于临床和排除法,并且很大程度上依赖临床病史、风险因素以及症状水平与缺乏相应临床体征之间的不一致性,俗称为“有痛无染”⁷⁸⁴。虽然干眼病通常是这些患者的初步诊断和治疗目标,但神经病理性疼痛对常规治疗的反应方式不同,且人工泪液也无法提供同样程度的暂时性症状缓解⁷⁸⁵。干眼病和神经病理性角膜疼痛可以共存,需要同时对两者进行治疗。事实上,干眼病可能是触发因素,导致了神经病理性角膜疼痛,通常发生在共病性慢性疼痛(如偏头痛和纤维肌痛)、精神疾病和/或心理健康障碍的患者中^{175,786,787}。干燥综合征患者也面临更高的风险患上具有神经病理性特征的慢性眼痛⁷⁸⁸。神经病理性眼痛的其他风险因素和相关共病包括干眼病、糖尿病、结节病、小纤维神经病变、疱疹性眼病、既往眼科手术、感染、创伤、接触镜配戴和放射性角膜病变,其中许多与神经营养性角膜病变的风险因素重叠⁷⁸⁹。与长新冠(long-COVID)的关联也已被确定^{790,791}。更使固有的诊断挑战复杂化的是,据报道还存在一部分1期神经营养性角膜病变伴随神经病理性角膜疼痛的患者亚群⁷⁹²。如果根据临床病史、症状和检查中缺乏体征怀疑是神经病理性角膜疼痛,可以使用疼痛特异性验证问卷,如眼痛评估调查(Ocular Pain Assessment Survey, OPAS)或经眼部改良的神经病理性疼痛症状量表(Neuropathic Pain Symptom Inventory),来对症状进行评分^{793,794}。

4.2.1 诊断神经病理性角膜疼痛

如果患者在使用润滑滴眼液后眼睛仍然疼痛，并且疼痛由光线、风或其他因素引起，则应怀疑神经病理性角膜疼痛。在这种情况下，可以进行丙美卡因激发试验，以辅助诊断并区分外周和中枢病因^{789,795,796}。如果疼痛被一滴麻醉药完全缓解，患者可能患有外周或伤害感受性角膜疼痛；然而，如果疼痛持续不变，则可能是中枢神经病理性疼痛机制；如果只获得部分缓解，则可能是外周和中枢神经病理性角膜疼痛的混合机制⁷⁹⁵。区分外周和中枢神经病理性角膜疼痛很重要，因为两者的治疗策略有显著不同^{797,798}。虽然角膜感觉测量法是神经营养性角膜炎的关键检查，但它在神经病理性角膜疼痛的检查评估中用处不大，因为研究显示这些患者的敏感性有高有低，总体诊断相关性差^{152,796,799,800}。不过更客观、非接触的技术在识别神经病理性疼痛方面展现出前景⁷⁶⁹。基底下神经密度降低是神经营养性角膜炎和神经病理性角膜疼痛的共同表现，但基底下和基质微神经瘤的存在（可通过共聚焦显微镜检查）在神经病理性角膜疼痛中更常见^{168,169,566,567,801}。需要进一步的研究来确定共聚焦显微镜是否能可靠地用于区分干眼病患者的病因驱动因素。

5 未来进展

5.1 人工智能

人工智能 (Artificial Intelligence) 是由斯坦福大学名誉教授约翰·麦卡锡在 1955 年创造的术语，他定义为“制造智能机器的科学与工程”。现在已提出了各种各样的人工智能定义，使得评估其使用声明变得困难。有人认为它已广泛用于干眼病临床检测和研究中⁸⁰²，但也有人认为一个检测像素对比度变化或识别 Placido 环“边缘”的算法是否真正能算是“智能”则有待商榷。通过训练，机器学习已被用于尝试预测由专家判定为泪膜破裂的视频帧，其敏感性为 78%，特异性为 86%⁸⁰³。机器学习可能使得用于诊断干眼的临床检测更加客观，但该诊断需要一个金标准的疾病组与个体进行比较，并且需要基于现有证据对进行哪些检测最适合识别该组达成共识，同时还要考虑成本和设备可用性等实际因素，因为人工智能本身无法驱动干眼诊断算法的发展或改变。然而，它无疑能够辅助图像分析，特别是在结构分割方面，例如睑板腺成像⁸⁰⁴⁻⁸⁰⁹。另一方面，角膜荧光素染色的分级仍然更具挑战性⁸¹⁰。人工智能广泛应用的潜在障碍包括成本、可及性、监管和伦理考量、培训要求以及与现有诊断方案的整合⁸¹¹。

5.2 泪液的生物标志物检测

MMPs 是干眼病中分泌到泪液中的多种蛋白酶类别之一。由于 MMPs 可以破坏眼表上皮的紧密连接，因此 MMPs 水平的增加反映了眼表屏障功能的丧失⁸¹²⁻⁸¹⁴。MMPs 以无活性的酶原形式产生，可以被裂解成为有活性的酶⁸¹⁵。因此，未来的 MMP 检测重要的是要检测酶的活性水平，而不仅仅是总的泪液蛋白水平。MMP-9 在重度干眼病中更常见，并被提

议作为监测干眼病管理成功与否的潜在手段；MMP-9 检测阳性的患者从局部用环孢素中获益大于那些 MMP-9 阴性的患者⁵⁹⁷。一种基于硅纳米线的场效应晶体管 MMP-9 泪膜生物传感器被发现对干眼病的诊断具有 87%的敏感性和 90%的特异性⁸¹⁶。需要更多先进的即时检测泪液蛋白质组学试剂盒来识别干眼病亚型驱动因素，并进行独立的验证/重复研究。淋巴毒素- α (Lymphotoxin- α , LT- α) 是肿瘤坏死因子超家族的成员，由 T 细胞、B 细胞和自然杀伤细胞表达，在免疫系统发育和功能中起着至关重要的作用⁸¹⁷⁻⁸¹⁹，这包括淋巴器官的形成、淋巴微环境的维持、宿主防御和炎症的调节。尽管其与炎症的关联已确立，但新兴研究发现，原发性干燥综合征患者血液中的 LT- α 水平与疲劳症状（常与促炎过程相关）呈负相关^{820,821}。这表明 LT- α 在炎症中的作用可能比以前想象的要复杂。在 LT- α 水平高 (>700 pg/mL) 的干眼病患者中，多种泪液蛋白标志物 (TNF- α , IL-10, IL-1 β , IL-1Ra, IL-17A, 和 IL-12/23 p40) 的水平升高，与 LT- α 水平较低 (≤ 700 pg/mL) 的患者相比，表明可能存在发病机制的差异⁸²²。

5.3 可持续性

迄今为止，关于干眼病诊断检测和实践的可持续性影响的文献非常匮乏⁸²³。未来的研究需要描述不同类型的诊断仪器、染料、耗材、治疗和包装的生产、使用和处置的潜在可持续性影响、环境效应和碳足迹。

5.4 对研究不足/未研究领域需要经验知情的处理方法

在关于最佳实践的研究受限、相互矛盾或因后勤或伦理因素难以获得的情况下，使用集体智慧的小组流程可能会有所帮助⁸²⁴。例如，这可以用于对最佳的临床诊断标准或启动治疗时机达成共识⁸²⁵。德尔菲技术 (Delphi technique) 是一个旨在在一组专家中建立共识的系统过程。通过分发一系列问卷，在每一轮后都提供带有小组统计响应结果的受控反馈，直到答案趋于一致并达到预定义的标准才结束该过程。为了获得有效的结果，关键因素包括系统地识别问题领域、根据客观和预定义的标准选择小组成员、小组成员和回应的匿名性、受控反馈以及结果的稳定性，包括先验定义的结束标准⁸²⁴。

德尔菲方法已被应用于定义眼表疾病活动度和损害指数⁸²⁶。过去的二十年中，已开展了数次德尔菲或其他小组流程方法，以建立关于干眼病和睑缘炎诊断方面的最佳实践流程。ODISSEY 欧洲共识小组定义了一个两步评分算法来诊断干眼病，但仅限于严重级别。基于症状的评估和角膜荧光素染色被认为是两个最重要的标准。如果这两个检测之间存在不一致，建议确定附加标准⁸²⁷。另外，DIDACTIC 研究使用德尔菲方法对体征和症状进行分类，以识别干眼病的病理生理学。共有 19 个项目被认为指示蒸发过强型干眼病，12 个项目指示水液缺乏型干眼病³²³。一组意大利眼科医生使用名义小组和德尔菲技术就干眼病的分类标准达成了共识，将其分为三种类型：短暂可逆型、复发型和慢性型，每种都有其自身的临床特

征⁸²⁸。最近关于蠕形螨相关性睑缘炎的德尔菲专家组已就其具有慢性和复发性达成共识⁴⁸⁶。同时提出睫毛根部存在管状鳞屑、可见的蠕形螨、睑缘毛细血管扩张以及前睑缘炎经治疗无效的既往史，是其最具指示性的独立体征⁴⁸⁵。管状鳞屑被认为是蠕形螨睑缘炎的特异性体征，建议即使在没有症状的情况下，对于有>10个管状鳞屑的患者也应接受治疗，并且治疗效果可以通过管状鳞屑的消退程度来监测⁸²⁹。

在干眼病诊断方法学领域缺乏科学证据，并可能从未来的德尔菲方法中受益的领域包括：

- 干眼病严重程度应如何分级
- 部位特异性瘙痒是否有助于区分干眼和过敏
- 对于目前没有循证诊断标准的病因驱动因素，应采用何种临界值
- 荧光素与丽丝胺绿评估眼表染色的最佳滴入顺序

6 总结

一个标准化的方法对于未来提供关于干眼病的稳健流行病学信息至关重要。⁴所有从业者和研究人员采用相同的方法对推动该领域的发展，造福患者具有关键作用。

6.1 工作流程及与个体化管理的强化联系

对于那些识别出干涩类症状的患者，应使用OSDI-6筛查问卷来量化这些症状（见第3.3.2节；图4），并将 ≥ 4 的分数作为进一步调查的提示。应探讨风险因素（见第3.2节；图3；表1）并进行鉴别诊断（见第3.1节；图2）。如果从业者缺乏进行详细眼科检查的专业知识和仪器，分诊问题（见第3.1.5节）将有助于识别适合转诊的患者。干眼病的诊断需要评估眼表染色（包括角膜、结膜和睑缘）以及泪膜不稳定性和/或高渗透压（图5），并且上述三项泪膜和眼表稳态指标中至少有一项呈阳性，即满足诊断标准。对于被诊断为干眼病的患者，重要的是要识别其个人疾病的病因驱动因素（见第3.5节；表6），以便为最恰当的管理和治疗方案提供信息（如TFOS DEWS III管理与治疗报告中所述；¹⁷图11）。

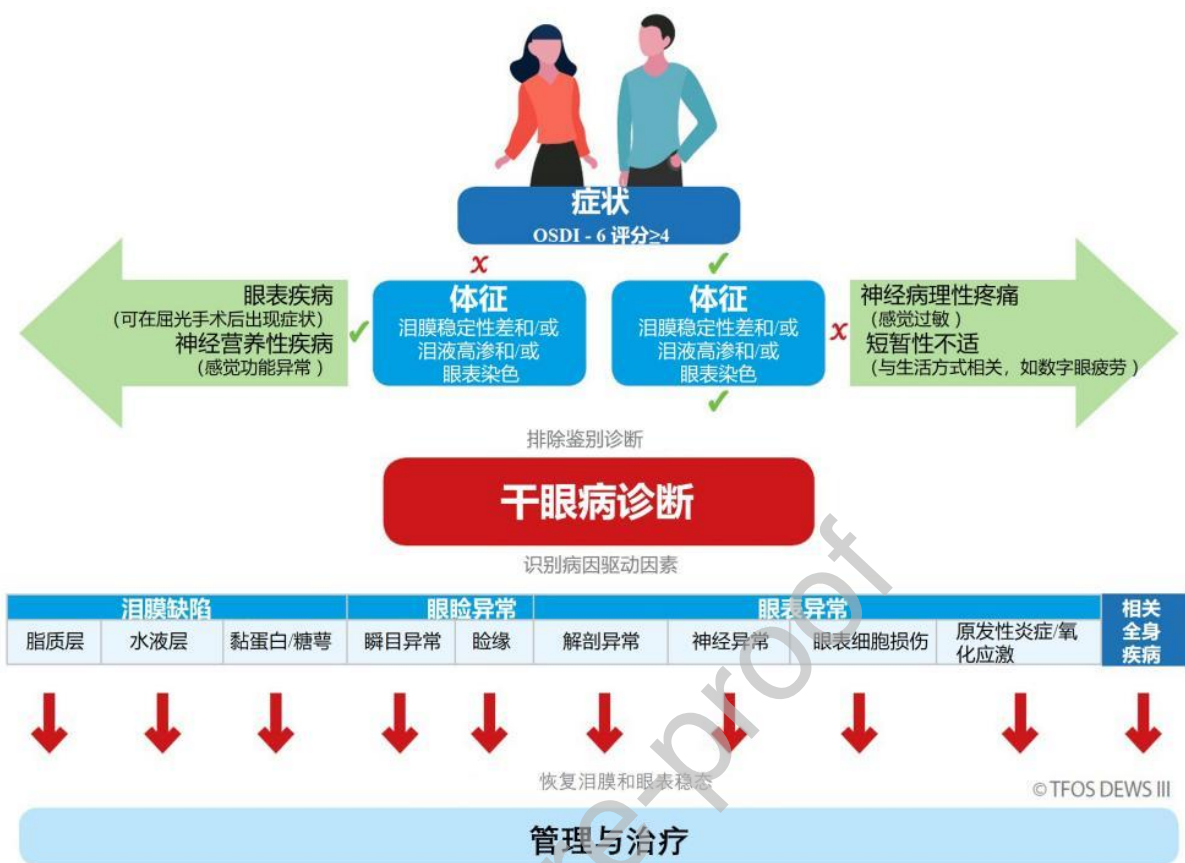


图 11：干眼的分类

一个基于关键检查/观察来诊断和识别干眼病驱动因素（亚型）的检查顺序示例如表 7 所示。检查应按侵入性从小到大的顺序进行，从而最好地保持评估的完整性并最小化对后续检查结果的影响。在所用检查不同的情况下，检查顺序可能存在轻微变化，但无论如何，在任何一个地点对每个患者都应始终使用相同的检查顺序，以增强诊断和亚型分类的一致性。诊断和亚型驱动因素评估可在一次访视中进行（如果时间允许），或可分为两次访视，将快速诊断作为常规检查的一部分，在另一次访视中进行亚型驱动因素分析。检查顺序将相应调整，始终按侵入性从最小到最大。

表 7：在同一次预约中，基于关键检查/观察来诊断（第二列）和识别干眼驱动因素（亚型 - 第三列）的检查顺序示例（从侵入性最小到最大）。

顺序	诊断	亚型驱动因素
1	症状筛查 - OSDI-6	

2		瞬目/睑闭合 - 频率/完整性/睑闭合密封性
3		水液 - 泪河高度（使用红外照明）
4	非侵入性泪膜破裂时间	
5		眼睑/眼球的解剖学对位不良 - 如翼状胬肉等特征
6		炎症 - 发红
7		脂质 - 干涉成像
8	渗透压	
9		睑缘 - 睫毛、睑缘、诊断性挤压
10	[荧光素泪膜破裂时间]	
11	眼表染色	眼表损伤 - 角膜、结膜和眼睑刷带染色 黏蛋白 - 结膜染色 睑缘 - 角化染色
12		睑缘 - 睑板腺成像
13		神经功能障碍 - 角膜神经/感觉（如果使用接触式方法）

6.2 患者沟通

当与干眼患者沟通时，应优先采用积极的双向沟通方式，坦诚讨论其症状，回应患者的疑虑，教育其通过调整生活方式来管理疾病，并鼓励/促使其积极参与治疗方案的制定和实施。关键方面包括：解释干眼病的慢病性质、设定现实的预期、讨论环境诱因、推广正确的眼部卫生习惯，并根据他们的个体需求和个体确定的病因驱动因素推荐合适的人工泪液或其他治疗方法。患者通常对自身期望的治疗结果高度关注³¹⁵，如果怀疑存在干眼病，很可能需要一次后续随访来进行鉴别诊断、执行诊断程序、识别病因驱动因素（可由技术员执行这些测量），并与患者讨论这些问题，理想情况下可以向他们展示影像学检查结果，从而共同

制定恰当的管理和治疗方案¹⁷。

6.3 与 TFOS DEWS II 相比的关键诊断方法学变化

修订后的定义：“干眼是一种多因素、有症状的疾病，其特征在于泪膜和/或眼表的稳态失衡，其中泪膜不稳定和高渗透压、眼表炎症与损伤以及神经感觉异常是其病因学因素。”从定义中重新强调的干眼病关键特征包括，干眼病是多因素的、是一种疾病而非综合征，并且总是有症状的。

推荐的筛查问卷是 OSDI-6，临界分值为 ≥ 4 （图 4）。其他问卷可根据需要使用，以进一步了解环境风险因素，但标准化的诊断问卷对于实现所有患者诊断的一致性是有必要的。

除了询问患者的一般健康和用药情况外，关键的临床鉴别诊断问题是：

- 您感觉到的是眼痛而非不适吗？
- 您是否有任何面部潮红/发红、口干或唾液腺肿大？
- 您的症状何时开始，您能回忆起任何诱发事件吗？
- 您的视力是否受影响，如果是，眨眼后是否改善？
- 一只眼的症状或红肿是否比另一只眼严重得多？
- 眼睛是否瘙痒、肿胀、有结痂或有任何分泌物？

当这些问题的回答提示可能存在伪装成干眼病的眼部疾病时，建议对眼表进行详细检查，眼科检查指南见图 2。

已知的干眼病风险/相关因素（图 3）已根据科学证据进行了更新⁴，并且报告了那些通常被认为与干眼病相关甚至导致干眼病但证据模棱两可的因素（表 1）。

干眼病的诊断算法已经得到完善（图 5），并且为了减少已确立的问卷之间的变异性，诊断算法中仅推荐使用一种问卷（OSDI-6）。对 TFOS DEWS II 中推荐的泪膜和眼表稳态丧失的每个体征对诊断的影响进行了检验，表明缺乏非侵入性破裂时间或渗透压仅有轻微影响。因此，修订后的 TFOS DEWS III 方法已被证明是稳健的²³²，并进一步简化了在临床实践中的应用流程。

为了使不同作用机制的治疗策略能与多种已确定的干眼病病因相匹配，我们已清楚地认识到，要确保为患者提供最佳的护理，就需要确认比单纯的水液缺乏型和蒸发过强型更为多样的疾病亚型。本报告基于疾病的病因学驱动因素，汇编了关于更详细疾病亚型分类的证据，以便能够识别出每位患者的具体病因，从而为制定恰当的处置和治疗方案提供依据。针对已确认的临床检测项目，报告在有可用数据的情况下均提供了其临界值（表 6）。其中许多临

床检测本身已成为干眼病标准临床常规检查的一部分（表 7），TFOS DEWS III 报告所提出的方法为其提供了系统性框架，并将其与后续的管理和治疗方案相关联（图 11）17。

中文版译者

- 刘祖国 厦门大学眼科研究所
- 陈蔚 温州医科大学附属眼视光医院
- 李炜 厦门大学眼科研究所
- 接英 首都医科大学附属北京同仁医院眼科
- 刘洋 武汉大学中南医院
- 陈百华 中南大学湘雅二医院
- 傅瑶 上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科
- 高华 山东第一医科大学附属眼科研究所
- 龚岚 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院
- 洪晶 北京大学第三医院眼科
- 晋秀明 浙江大学医学院附属第二医院眼科中心
- 梁凌毅 中山眼科医院
- 王华 中南大学湘雅医院眼科中心
- 晏晓明 北京大学第一医院眼科
- 袁进 首都医科大学附属北京同仁医院
- 曾庆延 武汉大学附属爱尔眼科医院
- 张弘 哈尔滨医科大学附属第一医院眼科医院
- 张明昌 华中科技大学同济医学院协和医院
- 赵少贞 天津医科大学眼科医院
- 林磊 温州医科大学附属眼视光医院
- 田磊 首都医科大学附属北京同仁医院，北京同仁眼科中心，
北京市眼科研究所；眼科学与视觉科学北京市重点实验室
- 卜敬华 厦门大学附属翔安医院，厦门大学眼科研究所
- 刘子豪 温州医科大学附属眼视光医院

王乐滢 温州医科大学附属眼视光医院，浙江省眼科医院

鲍筱蕊 温州医科大学附属眼视光医院

参考文献:

- 1.Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II Diagnostic methodology report. *Ocular Surface* 2017;15:539-574.
- 2.Craig JP, Nichols KK, Akpek E, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocular Surface* 2017;15:276-283.
- 3.Craig JP, Nelson JD, Azar DT, et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *The ocular surface* 2017;15:802-812.
- 4.Stapleton F, Argueso P, Azar D, et al. TFOS DEWS III Digest Report. *American Journal of Ophthalmology* 2025 HOLDER.
- 5.Wolffsohn JS, Lingham G, Downie LE, et al. TFOS Lifestyle: Impact of the digital environment on the ocular surface. *The ocular surface* 2023;28:213-252.
- 6.Alves M, Asbell P, Dogru M, et al. TFOS Lifestyle Report: Impact of environmental conditions on the ocular surface. *The ocular surface* 2023;29:1-52.
- 7.Markoulli M, Ahmad S, Arcot J, et al. TFOS Lifestyle: Impact of nutrition on the ocular surface. *The ocular surface* 2023;29:226-271.
- 8.Sullivan DA, da Costa AX, Del Duca E, et al. TFOS Lifestyle: Impact of cosmetics on the ocular surface. *The ocular surface* 2023;29:77-130.
- 9.Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C, et al. TFOS Lifestyle: Impact of elective medications and procedures on the ocular surface. *The ocular surface* 2023;29:331-385.
- 10.Jones L, Efron N, Bandamwar K, et al. TFOS Lifestyle: Impact of contact lenses on the ocular surface. *The ocular surface* 2023;29:175-219.
- 11.Stapleton F, Abad JC, Barabino S, et al. TFOS lifestyle: Impact of societal challenges on the ocular surface. *The ocular surface* 2023;28:165-199.
- 12.Galor A, Britten-Jones AC, Feng Y, et al. TFOS Lifestyle: Impact of lifestyle challenges on the ocular surface. *The ocular surface* 2023;28:262-303.
- 13.Hsu CC, Chuang HK, Hsiao YJ, et al. Predicting Risks of Dry Eye Disease Development Using a Genome-Wide Polygenic Risk Score Model. *Translational vision science & technology* 2024;13:13.
- 14.Vehof J, Wang B, Kozareva D, Hysi PG, Snieder H, Hammond CJ. The heritability of dry eye disease in a female twin cohort. *Investigative ophthalmology & visual science* 2014;55:7278-83.

- 15.Vehof J, Zavos HMS, Lachance G, Hammond CJ, Williams FMK. Shared genetic factors underlie chronic pain syndromes. *Pain* 2014;155:1562-1568.
- 16.Spranger J. [Disease, syndrome, sequence]. *Monatsschrift Kinderheilkunde : Organ der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde* 1989;137:2-7.
- 17.Jones L, Craig JP, Markoulli M, et al. TFOS DEWS III Management and Therapy Report. *American Journal of Ophthalmology* 2025 HOLDER.
- 18.Craig JP, Alves M, Wolffsohn JS, et al. TFOS Lifestyle Report Introduction: A Lifestyle Epidemic - Ocular Surface Disease. *The ocular surface* 2023;28:304-309.
- 19.Lemp MA. Report of the National eye institute/ industry workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21:221-232.
- 20.The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *The ocular surface* 2007;5:75-92.
- 21.Tong L, Waduthantri S, Wong TY, et al. Impact of symptomatic dry eye on vision-related daily activities: the Singapore Malay Eye Study. *Eye (Lond)* 2010;24:1486-91.
- 22.Eroy AA, Utheim TP, Sundling V. Cross-sectional Study Exploring Vision-related Quality of Life in Dry Eye Disease in a Norwegian Optometric Practice. *Optom Vis Sci* 2023;100:679-687.
- 23.Karakus S, Mathews PM, Agrawal D, Henrich C, Ramulu PY, Akpek EK. Impact of Dry Eye on Prolonged Reading. *Optom Vis Sci* 2018;95:1105-1113.
- 24.Morthen MK, Magno MS, Utheim TP, et al. The vision-related burden of dry eye. *The ocular surface* 2022;23:207-215.
- 25.Boboridis KG, Messmer EM, Benítez-del-Castillo J, et al. Patient-reported burden and overall impact of dry eye disease across eight European countries: a cross-sectional web-based survey. *BMJ Open* 2023;13:e067007.
- 26.D'Souza S, Annavajjhala S, Thakur P, Mullick R, Tejal SJ, Shetty N. Study of tear film optics and its impact on quality of vision. *Indian J Ophthalmol* 2020;68:2899-2902.
- 27.Habay T, Majzoub S, Perrault O, Rousseau C, Pisella PJ. [Objective assessment of the functional impact of dry eye severity on the quality of vision by double-pass aberrometry]. *J Fr Ophtalmol* 2014;37:188-94.
- 28.Sullivan BD, Palazón de la Torre M, Yago I, et al. Tear Film Hyperosmolarity is Associated with Increased Variation of Light Scatter Following Cataract Surgery. *Clinical ophthalmology*

2024;18:2419-2426.

29.Zhao DX, Quintero M, Mihailovic A, et al. Utilizing visual symptoms to distinguish dry eye from glaucoma, cataract, and suspect glaucoma patients: a cross-sectional study. *BMC Ophthalmol* 2024;24:16.

30.Hartong DT, van der Meeren SW, Coumou AD, Kloos R, Saeed P. [Watery eyes: diagnostic and therapeutic considerations]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 2023;167.

31.Gordon AA, Danek DJ, Phelps PO. Common inflammatory and infectious conditions of the eyelid. *Disease-a-month* : DM 2020;66:101042.

32.Kim BY, Riaz KM, Bakhtiari P, et al. Medically Reversible Limbal Stem Cell Disease: Clinical Features and Management Strategies. *Ophthalmology* 2014;121:2053-2058.

33.Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C, et al. TFOS DEWS II iatrogenic report. *The ocular surface* 2017;15:511-538.

34.Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *British Journal of Ophthalmology* 2002;86:418-423.

35.Dua HS, Watson NJ, Mathur RM, Forrester JV. Corneal epithelial cell migration in humans: 'Hurricane and blizzard keratopathy' . *Eye* 1993;7:53-58.

36.Nelson JD. Superior limbic keratoconjunctivitis (SLK). *Eye* 1989;3:180-189.

37.De Gregorio A, Cerini A, Scala A, Lambiase A, Pedrotti E, Morselli S. Floppy eyelid, an under-diagnosed syndrome: a review of demographics, pathogenesis, and treatment. *Ther Adv Ophthalmol* 2021;13:25158414211059247.

38.Rapuan CJ, editor. *Color Atlas & Synopsis of Clinical Ophthalmology: Cornea*, 3rd_Edition ed: Wolters Kluwer PE, 2019:2-421.

39.Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *The ocular surface* 2017;15:539-574.

40.Wolffsohn JS, Dumbleton K, Huntjens B, et al. CLEAR - Evidence-based contact lens practice. *Contact Lens and Anterior Eye* 2021;44:368-397.

41.Saw VPJ, Dart JKG. Ocular Mucous Membrane Pemphigoid: Diagnosis and Management Strategies. *The Ocular Surface* 2008;6:128.

42.Kohanim S, Palioura S, Saeed HN, et al. Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis - A Comprehensive Review and Guide to Therapy. I. Systemic Disease. *The Ocular*

Surface 2016;14:2-19.

43.Zaidman GW, Geeraets R, Paylor RR, Ferry AP. The Histopathology of Filamentary Keratitis. Archives of Ophthalmology 1985;103:1178-1181.

44.Roy A, Priyadarshini SR, Das S. Filamentary keratitis: A review. The ocular surface 2024;34:22-29.

45.Weiss M, Molina R, Ofoegbuna C, Johnson DA, Kheirkhah A. A review of filamentary keratitis. Survey of Ophthalmology 2022;67:52-59.

46.Albietz J, Sanfilippo P, Troutbeck R, Lenton LM. Management of filamentary keratitis associated with aqueous-deficient dry eye. Optom Vis Sci 2003;80:420-30.

47.Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan S, et al. TFOS DEWS II Pathophysiology Report. Ocular Surface 2017;15:438-510.

48.Zemba M, Ionescu MA, Pîrvulescu RA, et al. Biomarkers of ocular allergy and dry eye disease. Romanian journal of ophthalmology 2023;67:250-259.

49.Hom MM, Nguyen AL, Bielory L. Allergic conjunctivitis and dry eye syndrome. Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology 2012;108:163-6.

50.Bonini S. Atopic keratoconjunctivitis, 78 ed. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology, Supplement, 2004:71-73.

51.Kubicka-Trzaska A, Romanowska-Dixon B. Dry eye syndrome and allergic conjunctivitis – epidemics of XXI century – diagnostic problems and management. Przegląd lekarski 2009;66:967-971.

52.Akil H, Celik F, Ulas F, Kara IS. Dry Eye Syndrome and Allergic Conjunctivitis in the Pediatric Population. Middle East African journal of ophthalmology 2015;22:467-71.

53.Bonini M, Gramiccioni C, Fioretti D, et al. Asthma, allergy and the olympics: A 12-year survey in elite athletes. Current opinion in allergy and clinical immunology 2015;15:184-192.

54.Chen JJ, Applebaum DS, Sun GS, Pflugfelder SC. Atopic keratoconjunctivitis: A review. Journal of the American Academy of Dermatology 2014;70:569-575.

55.Akpek EK, Dart JK, Watson S, et al. A randomized trial of topical cyclosporin 0.05% in topical steroid – resistant atopic keratoconjunctivitis. Ophthalmology 2004;111:476-482.

56.Akova YA, Rodriguez A, Foster CS. Atopic keratoconjunctivitis. Ocular Immunology and

Inflammation 1994;2:125-144.

57.Cornish KS, Gregory ME, Ramaesh K. Systemic Cyclosporin a in Severe Atopic Keratoconjunctivitis. *European journal of ophthalmology* 2010;20:844-851.

58.Dogru M, Katakami C, Nakagawa N, Tetsumoto K, Yamamoto M. Impression cytology in atopic dermatitis¹¹The authors have no proprietary interest in any of the products or equipment mentioned in this article. *Ophthalmology* 1998;105:1478-1484.

59.Power WJ, Tugal-Tutkun I, Foster CS. Long-term follow-up of patients with atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1998;105:637-642.

60.Guglielmetti S, Dart JK, Calder V. Atopic keratoconjunctivitis and atopic dermatitis. Current opinion in allergy and clinical immunology 2010;10:478-485.

61.Bielory B, Bielory L. Atopic Dermatitis and Keratoconjunctivitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2010;30:323-336.

62.Friedman T, Friedman Z, Neumann E. Giant papillary conjunctivitis following cataract extraction. *Annals of Ophthalmology* 1984;16:50-52.

63.Durand ML, Barshak MB, Sobrin L. Eye Infections. *N Engl J Med* 2023;389:2363-2375.

64.Muto T, Imaizumi S, Kamoi K. Viral Conjunctivitis. *Viruses* 2023;15.

65.Maranhão AG, Soares CC, Albuquerque MCM, Santos N. Molecular epidemiology of adenovirus conjunctivitis in Rio de Janeiro, Brazil, between 2004 and 2007. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo* 2009;51:227-229.

66.Lynch JP, Fishbein M, Echavarria M. Adenovirus. *Semin Respir Crit Care Med* 2011;32:494-511.

67.M'Garrech M, Rousseau A, Kaswin G, et al. Impairment of lacrimal secretion in the unaffected fellow eye of patients with recurrent unilateral herpetic keratitis. *Ophthalmology* 2013;120:1959-67.

68.Cavalcanti BM, Cruzat A, Sahin A, Pavan-Langston D, Samayoa E, Hamrah P. In vivo confocal microscopy detects bilateral changes of corneal immune cells and nerves in unilateral herpes zoster ophthalmicus. *The ocular surface* 2018;16:101-111.

69.Alfonso SA, Fawley JD, Alexa Lu X. Conjunctivitis. Primary Care: Clinics in Office Practice 2015;42:325-345.

70.Henle G, Henle W, Clifford P, et al. Antibodies to epstein-barr virus in burkitt's lymphoma and

control groups. *Journal of the National Cancer Institute* 1969;43:1147-1157.

71.Wong KW, D'Amico DJ, Hedges TR, III, Soong HK, Schooley RT, Kenyon KR. Ocular Involvement Associated With Chronic Epstein-Barr Virus Disease. *Archives of Ophthalmology* 1987;105:788-792.

72.Matoba AY. Ocular disease associated with Epstein-Barr virus infection. *Survey of Ophthalmology* 1990;35:145-150.

73.Orden Martínez B, Martínez Ruiz R, Millán Pérez R. Conjuntivitis bacteriana: patógenos más prevalentes y sensibilidad antibiótica. *Anales de Pediatría* 2004;61:32-36.

74.Sugita G, Hotomi M, Sugita R, et al. Genetic characteristics of *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* isolated from children with conjunctivitis-otitis media syndrome. *Journal of Infection and Chemotherapy* 2014;20:493-497.

75.Azari AA, Barney NP. Conjunctivitis: a systematic review of diagnosis and treatment. *JAMA* 2013;310:1721-9.

76.Faraj HG, Hoang-Xuan T. Chronic cicatrizing conjunctivitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12:250-7.

77.Vazirani J, Donthineni PR, Goel S, et al. Chronic cicatrizing conjunctivitis: A review of the differential diagnosis and an algorithmic approach to management. *Indian J Ophthalmol* 2020;68:2349-2355.

78.Branisteanu DC, Stoleriu G, Branisteanu DE, et al. Ocular cicatricial pemphigoid (Review). *Exp Ther Med* 2020;20:3379-3382.

79.Marmalidou A, Kheirkhah A, Dana R. Conjunctivochalasis: a systematic review. *Surv Ophthalmol* 2018;63:554-564.

80.Yvon C, Patel B, Malhotra R. Conjunctivochalasis. *Int Ophthalmol Clin* 2023;63:209-223.

81.Somnath A, Tripathy K. Pinguecula. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Koushik Tripathy declares no relevant financial relationships with ineligible companies., 2024.

82.Ghiasian L, Samavat B, Hadi Y, Arbab M, Abolfathzadeh N. Recurrent Pterygium: A Review. *J Curr Ophthalmol* 2021;33:367-378.

83.Van Acker SI, Van den Bogerd B, Haagdoorens M, et al. Pterygium-The Good, the Bad, and the Ugly. *Cells* 2021;10.

- 84.Sood G, Patel BC. Conjunctival Concretions. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Bhupendra Patel declares no relevant financial relationships with ineligible companies., 2024.
- 85.Wang K, See CW. Salzmann's nodular degeneration. *Exp Eye Res* 2021;202:108351.
- 86.Maharana PK, Sharma N, Das S, et al. Salzmann's Nodular Degeneration. *Ocul Surf* 2016;14:20-30.
- 87.Lin SR, Aldave AJ, Chodosh J. Recurrent corneal erosion syndrome. *Br J Ophthalmol* 2019;103:1204-1208.
- 88.Laibson PR. Recurrent corneal erosions and epithelial basement membrane dystrophy. *Eye Contact Lens* 2010;36:315-7.
- 89.Ong Tone S, Kocaba V, Bohm M, Wylegala A, White TL, Jurkunas UV. Fuchs endothelial corneal dystrophy: The vicious cycle of Fuchs pathogenesis. *Prog Retin Eye Res* 2021;80:100863.
- 90.Siu GDJY, Young AL, Jhanji V. Alternatives to corneal transplantation for the management of bullous keratopathy. *Current Opinion in Ophthalmology* 2014;25:347-352.
- 91.Cabrera-Aguas M, Khoo P, Watson SL. Infectious keratitis: A review. *Clin Exp Ophthalmol* 2022;50:543-562.
- 92.Mandal N, Yeung SN, Tadrous C, Iovieno A. Thygeson's superficial punctate keratitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2022;260:1837-1841.
- 93.Kate A, Basu S. A Review of the Diagnosis and Treatment of Limbal Stem Cell Deficiency. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:836009.
- 94.Tappeiner C, Walscheid K, Heiligenhaus A. [Diagnosis and treatment of episcleritis and scleritis]. *Ophthalmologe* 2016;113:797-810.
- 95.Chiew RLJ, Au Eong DTM, Au Eong KG. Mucus fishing syndrome. *BMJ Case Rep* 2022;15.
- 96.Slagle WS, Slagle AM, Brough GH. Mucus fishing syndrome: case report and new treatment option. *Optometry (St Louis, Mo)* 2001;72:634-40.
- 97.Le DT, Kandel H, Watson SL. Evaluation of ocular neuropathic pain. *The ocular surface* 2023;30:213-235.
- 98.Tagawa Y, Noda K, Ohguchi T, Tagawa Y, Ishida S, Kitaichi N. Corneal hyperalgesia in patients with short tear film break-up time dry eye. *The ocular surface* 2019;17:55-59.

- 99.Kim J, Yoon HJ, You IC, Ko BY, Yoon KC. Clinical characteristics of dry eye with ocular neuropathic pain features: comparison according to the types of sensitization based on the Ocular Pain Assessment Survey. *BMC Ophthalmol* 2020;20:455.
- 100.Galor A, Levitt RC, Felix ER, Martin ER, Sarantopoulos CD. Neuropathic ocular pain: an important yet underevaluated feature of dry eye. *Eye (Lond)* 2015;29:301-12.
- 101.Rosenthal P, Borsook D. Ocular neuropathic pain. *Br J Ophthalmol* 2016;100:128-34.
- 102.Dermer H, Lent-Schochet D, Theotoka D, et al. A Review of Management Strategies for Nociceptive and Neuropathic Ocular Surface Pain. *Drugs* 2020;80:547-571.
- 103.Vehof JH, C. J. Systemic Pain Conditions and Dry Eye Disease. In: Galor A, editor. *Dry Eye Disease*, 2022:135-145.
- 104.Papas EB, Ciolino JB, Jacobs D, et al. The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: report of the management and therapy subcommittee. *Investigative ophthalmology & visual science* 2013;54:TFos183-203.
- 105.Bitton E, Aumond S. Demodex and eye disease: a review. *Clin Exp Optom* 2021;104:285-294.
- 106.Tariq MA, Amin H, Ahmed B, Ali U, Mohiuddin A. Association of dry eye disease with smoking: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Ophthalmol* 2022;70:1892-1904.
- 107.Vehof J, Snieder H, Jansonius N, Hammond CJ. Prevalence and risk factors of dry eye in 79,866 participants of the population-based Lifelines cohort study in the Netherlands. *The ocular surface* 2021;19:83-93.
- 108.Karimi S, Nouri H, Mahmoudinejad-Azar S, Abtahi SH. Smoking and environmental tobacco smoke exposure: implications in ocular disorders. *Cutan Ocul Toxicol* 2023;42:1-7.
- 109.Abu-Ismaïl L, Abuawwad MT, Taha MJ, et al. Prevalence of Dry Eye Disease Among Medical Students and Its Association with Sleep Habits, Use of Electronic Devices and Caffeine Consumption: A Cross-Sectional Questionnaire. *Clin Ophthalmol* 2023;17:1013-1023.
- 110.Li YZ, Wang C, Peng X, et al. Caffeine's protective role in dry eye disease and meibomian gland Dysfunction: Insights from clinical and Experimental models. *Int Immunopharmacol* 2024;146:113863.
- 111.Magno MS, Utheim TP, Morthen MK, et al. The Relationship Between Caffeine Intake and Dry Eye Disease. *Cornea* 2023;42:186-193.
- 112.Garcia-Marques JV, Talens-Estarelles C, Garcia-Lazaro S, Wolffsohn JS, Cervino A. Systemic,

environmental and lifestyle risk factors for dry eye disease in a mediterranean caucasian population. *Cont Lens Anterior Eye* 2022;45:101539.

113.Magno MS, Daniel T, Morthen MK, et al. The relationship between alcohol consumption and dry eye. *Ocul Surf* 2021;21:87-95.

114.You YS, Qu NB, Yu XN. Alcohol consumption and dry eye syndrome: a Meta-analysis. *Int J Ophthalmol* 2016;9:1487-1492.

115.Nguyen L, Magno MS, Utheim TP, Jansonius NM, Hammond CJ, Vehof J. The relationship between habitual water intake and dry eye disease. *Acta Ophthalmol* 2023;101:65-73.

116.Walsh NP, Fortes MB, Raymond-Barker P, et al. Is whole-body hydration an important consideration in dry eye? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:6622-7.

117.Wu Y, Xie Y, Yuan Y, et al. The Mediterranean Diet and Age-Related Eye Diseases: A Systematic Review. *Nutrients* 2023;15.

118.Galor A, Gardener H, Pouyeh B, Feuer W, Florez H. Effect of a Mediterranean dietary pattern and vitamin D levels on Dry Eye syndrome. *Cornea* 2014;33:437-41.

119.Ismail AMA, El-Azeim ASA, Saif H. Effect of aerobic exercise alone or combined with Mediterranean diet on dry eye in obese hypertensive elderly. *Ir J Med Sci* 2023;192:3151-3161.

120.Magno MS, Moschowits E, Morthen MK, et al. Greater adherence to a mediterranean diet is associated with lower C-reactive protein (CRP) levels, but not to lower odds of having dry eye disease. *Ocul Surf* 2023;30:196-203.

121.Molina-Leyva I, Molina-Leyva A, Riquelme-Gallego B, Cano-Ibanez N, Garcia-Molina L, Bueno-Cavanillas A. Effectiveness of Mediterranean Diet Implementation in Dry Eye Parameters: A Study of PREDIMED-PLUS Trial. *Nutrients* 2020;12.

122.Sripasert I, Warren DW, Mircheff AK, Stanczyk FZ. Dry eye in postmenopausal women: a hormonal disorder. *Menopause* 2016;23:343-51.

123.Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P, et al. TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones Report. *The ocular surface* 2017;15:284-333.

124.Chen SP, Massaro-Giordano G, Pistilli M, Schreiber CA, Bunya VY. Tear osmolarity and dry eye symptoms in women using oral contraception and contact lenses. *Cornea* 2013;32:423-8.

125.Moschos MM, Nitoda E. The impact of combined oral contraceptives on ocular tissues: a review of ocular effects. *Int J Ophthalmol* 2017;10:1604-1610.

- 126.Wolpert LE, Snieder H, Jansonius NM, Utheim TP, Hammond CJ, Vehof J. Medication use and dry eye symptoms: A large, hypothesis-free, population-based study in the Netherlands. *The ocular surface* 2021;22:1-12.
- 127.McMonnies CW, Ho A. Responses to a dry eye questionnaire from a normal population. *J Am Optom Assoc* 1987;58:588-91.
- 128.McMonnies CW. Key questions in a dry eye history. *J Am Optom Assoc* 1986;57:512-7.
- 129.Dumbleton KA, Guillon M, Theodoratos P, Patel T. Diurnal variation in comfort in contact lens and non-contact lens wearers. *Optom Vis Sci* 2016;93:820-827.
- 130.Chalmers RL, Begley CG. Dryness symptoms among an unselected clinical population with and without contact lens wear. *Cont Lens Anterior Eye* 2006;29:25-30.
- 131.Begley CG, Chalmers RL, Mitchell GL, et al. Characterization of ocular surface symptoms from optometric practices in North America. *Cornea* 2001;20:610-8.
- 132.González-Méijome JM, Parafita MA, Yebra-Pimentel E, Almeida JB. Symptoms in a population of contact lens and noncontact lens wearers under different environmental conditions. *Optom Vis Sci* 2007;84:296-302.
- 133.Guillon M, Shah S. Rationale for 24-hour management of dry eye disease: A review. *Cont Lens Anterior Eye* 2019;42:147-154.
- 134.Ayaki M, Negishi K. Seasonality of Tear Meniscus Volume and Dry Eye-Related Symptoms - A Cross-Sectional Retrospective Cohort Study. *Clin Ophthalmol* 2023;17:3809-3816.
- 135.Eidet JR, Chen X, Ræder S, Badian RA, Utheim TP. Seasonal variations in presenting symptoms and signs of dry eye disease in Norway. *Sci Rep* 2022;12:21046.
- 136.Wolffsohn JS. Chapter 1 - Questionnaire Design and Use to Assess Dry Eye Disease. In: Galor A, editor. *Dry Eye Disease*: Elsevier, 2023:1-14.
- 137.Okumura Y, Inomata T, Iwata N, et al. A Review of Dry Eye Questionnaires: Measuring Patient-Reported Outcomes and Health-Related Quality of Life. *Diagnostics (Basel)* 2020;10.
- 138.Chalmers RL, Begley CG, Caffery B. Validation of the 5-Item Dry Eye Questionnaire (DEQ-5): Discrimination across self-assessed severity and aqueous tear deficient dry eye diagnoses. *Cont Lens Anterior Eye* 2010;33:55-60.
- 139.Wang MTM, Xue AL, Craig JP. Comparative Evaluation of 5 Validated Symptom Questionnaires as Screening Instruments for Dry Eye Disease. *JAMA Ophthalmol* 2019;137:228-229.

140. Akowuah PK, Adjei-Anang J, Nkansah EK, et al. Comparison of the performance of the dry eye questionnaire (DEQ-5) to the ocular surface disease index in a non-clinical population. *CONTACT LENS & ANTERIOR EYE* 2022;45.
141. Chatterjee S, Agrawal D, Chaturvedi P. Ocular Surface Disease Index© and the five-item dry eye questionnaire: A comparison in Indian patients with dry eye disease. *INDIAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY* 2021;69:2396-2400.
142. Pult H, Wolffsohn JS. The development and evaluation of the new Ocular Surface Disease Index-6. *The Ocular Surface* 2019.
143. Chidi-Egboka NC, Golebiowski B, Lee SY, Vi M, Jalbert I. Dry eye symptoms in children: can we reliably measure them? *Ophthalmic Physiol Opt* 2021;41:105-115.
144. Pult H, Wolffsohn JS. The Development and Evaluation of the New Ocular Surface Disease Index-6. NCC 2018. Veldhoven, NL, 2018.
145. Qin G, Moutari S, Chen J, et al. Validity of OSDI-6 questionnaire in a Chinese adult population. *Sci Rep* 2024;14:14320.
146. Wolffsohn JS, Travé-Huarte S, Craig JP, Muntz A, Stapleton FJ. Appropriateness of Questionnaires for the Diagnosis and Monitoring Treatment of Dry Eye Disease. *Journal of clinical medicine*, 2024.
147. Pult H, Wolffsohn JS. The development and evaluation of the new Ocular Surface Disease Index-6. *The ocular surface* 2019;17:817-821.
148. Bartlett JD, Keith MS, Sudharshan L, Snedecor SJ. Associations between signs and symptoms of dry eye disease: a systematic review. *Clinical ophthalmology* 2015;9:1719-30.
149. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *The ocular surface* 2017;15:276-283.
150. Vehof J, Sillevs Smitt-Kamminga N, Nibourg SA, Hammond CJ. Sex differences in clinical characteristics of dry eye disease. *The ocular surface* 2018;16:242-248.
151. Adatia FA, Michaeli-Cohen A, Naor J, Caffery B, Bookman A, Slomovic A. Correlation between corneal sensitivity, subjective dry eye symptoms and corneal staining in Sjogren's syndrome. *Can J Ophthalmol* 2004;39:767-71.
152. Bourcier T, Acosta MC, Borderie V, et al. Decreased corneal sensitivity in patients with dry eye. *Investigative ophthalmology & visual science* 2005;46:2341-5.

- 153.Chin JY, Liu C, Lee IXY, et al. Impact of Age on the Characteristics of Corneal Nerves and Corneal Epithelial Cells in Healthy Adults. *Cornea* 2024;43:409-418.
- 154.Galor A, Felix ER, Feuer W, et al. Dry eye symptoms align more closely to non-ocular conditions than to tear film parameters. *The British journal of ophthalmology* 2015;99:1126-9.
- 155.Viso E, Rodriguez-Ares MT, Abelenda D, Oubina B, Gude F. Prevalence of asymptomatic and symptomatic meibomian gland dysfunction in the general population of Spain. *Investigative ophthalmology & visual science* 2012;53:2601-6.
- 156.McCann P, Kruoch Z, Lopez S, Malli S, Qureshi R, Li T. Interventions for Dry Eye: An Overview of Systematic Reviews. *JAMA Ophthalmol* 2024;142:58-74.
- 157.Hynnekleiv L, Magno M, Vernhardsdottir RR, et al. Hyaluronic acid in the treatment of dry eye disease. *Acta Ophthalmol* 2022;100:844-860.
- 158.Downie LE, Ng SM, Lindsley KB, Akpek EK. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids for dry eye disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;12:CD011016.
- 159.Baudouin C, de la Maza MS, Amrane M, et al. One-Year Efficacy and Safety of 0.1% Cyclosporine a Cationic Emulsion in the Treatment of Severe Dry Eye Disease. *European journal of ophthalmology* 2017;27:678-685.
- 160.Liu SH, Saldanha IJ, Abraham AG, et al. Topical corticosteroids for dry eye. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;10:CD015070.
- 161.de Paiva CS, Pflugfelder SC, Ng SM, Akpek EK. Topical cyclosporine A therapy for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;9:CD010051.
- 162.Vernhardsdottir RR, Magno MS, Hynnekleiv L, et al. Antibiotic treatment for dry eye disease related to meibomian gland dysfunction and blepharitis - A review. *The ocular surface* 2022;26:211-221.
- 163.Craig JP, Muntz A, Wang MTM, et al. Developing evidence-based guidance for the treatment of dry eye disease with artificial tear supplements: A six-month multicentre, double-masked randomised controlled trial. *The ocular surface* 2021;20:62-69.
- 164.Wirta DL, Galor A, Aune CA, et al. Long-Term Safety and Efficacy of a Water-Free Cyclosporine 0.1% Ophthalmic Solution for Treatment of Dry Eye Disease: ESSENCE-2 OLE. *Cornea* 2024.
- 165.Vehof J, Sillevs Smitt-Kamminga N, Nibourg SA, Hammond CJ. Predictors of Discordance between Symptoms and Signs in Dry Eye Disease. *Ophthalmology* 2017;124:280-286.

- 166.Ong ES, Felix ER, Levitt RC, Feuer WJ, Sarantopoulos CD, Galor A. Epidemiology of discordance between symptoms and signs of dry eye. *The British journal of ophthalmology* 2018;102:674-679.
- 167.Lu PT, Lee CY, Sun CC. Sex Differences and Discordance Between Symptoms and Signs of Dry Eye Disease. *American journal of ophthalmology* 2024;260:14-20.
- 168.D'Souza S, Shetty R, Nair AP, et al. Corneal Confocal Microscopy Features and Tear Molecular Profile in Study Participants with Discordance between Ocular Surface Disease Clinical Signs and Discomfort. *Journal of clinical medicine* 2022;11.
- 169.Shtein RM, Harper DE, Pallazola V, et al. Discordant Dry Eye Disease (An American Ophthalmological Society Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2016;114:T4.
- 170.Li B, Tian Y, Wang S. The correlation of cytokines and sensory hypersensitivity in mild dry eye patients characterized by symptoms outweighing signs. *Molecular vision* 2020;26:359-369.
- 171.Ayaki M, Negishi K, Kawashima M, Uchino M, Kaido M, Tsubota K. Age Is a Determining Factor of Dry Eye-Related Signs and Symptoms. *Diagnostics (Basel)* 2020;10.
- 172.Kim M, Chun YS, Kim KW. Different perception of dry eye symptoms between patients with and without primary Sjogren's syndrome. *Sci Rep* 2022;12:2172.
- 173.Ucar IC, Esen F, Turhan SA, Oguz H, Ulasoglu HC, Aykut V. Corneal neuropathic pain in irritable bowel syndrome: clinical findings and in vivo corneal confocal microscopy. *Graefes's archive for clinical and experimental ophthalmology=Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2021;259:3011-3017.
- 174.Vehof J, Sillevius Smitt-Kamminga N, Kozareva D, Nibourg SA, Hammond CJ. Clinical Characteristics of Dry Eye Patients With Chronic Pain Syndromes. *American journal of ophthalmology* 2016;162:59-65 e2.
- 175.Galor A, Covington D, Levitt AE, et al. Neuropathic Ocular Pain due to Dry Eye Is Associated With Multiple Comorbid Chronic Pain Syndromes. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2016;17:310-8.
- 176.Stapleton F, Velez FG, Lau C, Wolffsohn JS. Dry eye disease in the young: A narrative review. *The ocular surface* 2024;31:11-20.
- 177.Chidi-Egboka NC, Golebiowski B, Lee SY, Vi M, Jalbert I. Dry eye symptoms in children: can we reliably measure them? *OPHTHALMIC AND PHYSIOLOGICAL OPTICS* 2021;41:105-115.
- 178.Tsubota K, Yokoi N, Shimazaki J, et al. New Perspectives on Dry Eye Definition and

Diagnosis: A Consensus Report by the Asia Dry Eye Society. *The ocular surface* 2017;15:65-76.

179.Tsubota K, Yokoi N, Watanabe H, et al. A New Perspective on Dry Eye Classification: Proposal by the Asia Dry Eye Society. *Eye Contact Lens* 2020;46 Suppl 1:S2-S13.

180.Shimazaki J. Definition and Diagnostic Criteria of Dry Eye Disease: Historical Overview and Future Directions. *Investigative ophthalmology & visual science* 2018;59:DES7-DES12.

181.Kim DH, Eom Y, Yoon CH, et al. New Korean Guidelines for the Diagnosis and Management of Dry Eye Disease. *Korean J Ophthalmol* 2024;38:156-163.

182.Papas EB. Diagnosing dry-eye: Which tests are most accurate? *CONTACT LENS & ANTERIOR EYE* 2023;46.

183.Papas EB. The global prevalence of dry eye disease: A Bayesian view. *Ophthalmic Physiol Opt* 2021;41:1254-1266.

184.Llewelyn HJB. Sensitivity and specificity are not appropriate for diagnostic reasoning. 2017;358.

185.Wolffsohn JS, Travé-Huarte S, Craig JP, Wang MTM, Jones L. Letter to Editor RE "Diagnosing dry-eye: Which tests are most accurate?". *Cont Lens Anterior Eye* 2023;46:102061.

186.Alves M, Reinach PS, Paula JS, et al. Comparison of diagnostic tests in distinct well-defined conditions related to dry eye disease. *PLoS One* 2014;9:e97921.

187.de Oliveira FR, Motta ACE, Módulo CM, et al. Clinical and laboratory evaluation of sicca complaints: distinctive aspects of primary, secondary and non-Sjogren syndrome. *Advances in rheumatology (London, England)* 2022;62:23.

188.Garcia DM, Reis de Oliveira F, Módulo CM, et al. Is Sjögren's syndrome dry eye similar to dry eye caused by other etiologies? Discriminating different diseases by dry eye tests. *PLoS One* 2018;13:e0208420.

189.Sullivan BD, Crews LA, Messmer EM, et al. Correlations between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: clinical implications. *Acta Ophthalmol* 2014;92:161-6.

190.Mizuno Y, Yamada M, Miyake Y, Dry Eye Survey Group of the National Hospital Organization of J. Association between clinical diagnostic tests and health-related quality of life surveys in patients with dry eye syndrome. *Jpn J Ophthalmol* 2010;54:259-65.

191.Sullivan BD, Smith GT, Gupta A, Harman F, Ansari E. Impact of Clinician Subjectivity on the Assessment of Dry Eye Disease Prevalence in a UK Public Health Care Patient Population.

Clinical ophthalmology 2024;18:743-753.

192.Szalai E, Berta A, Szekanecz Z, Szucs G, Modis L, Jr. Evaluation of tear osmolarity in non-Sjogren and Sjogren syndrome dry eye patients with the TearLab system. *Cornea* 2012;31:867-71.

193.Zhang Q, Wu Y, Song Y, et al. Screening Evaporative Dry Eyes Severity Using an Infrared Image. *J Ophthalmol* 2021;2021:8396503.

194.Kamano T, Yamaguchi M, Kawasaki S, Mizoue S, Shiraishi A, Ohashi Y. Screening for dry eye with newly developed ocular surface thermographer. *American journal of ophthalmology* 2011;151:782-791 e1.

195.Su TY, Hwa CK, Liu PH, et al. Noncontact detection of dry eye using a custom designed infrared thermal image system. *Journal of biomedical optics* 2011;16:046009.

196.Kikukawa Y, Tanaka S, Kosugi T, Pflugfelder SC. Non-invasive and objective tear film breakup detection on interference color images using convolutional neural networks. *PLoS One* 2023;18:e0282973.

197.Wang MTM, Power B, Xue AL, Craig JP. Diagnostic performance and optimal cut-off values for tear film lipid layer grading and thickness in dry eye disease: An investigator-masked, randomised crossover study. *The ocular surface* 2024;34:415-417.

198.Monfared N, Murphy PJ. Features and influences on the normal tear evaporation rate. *Contact Lens and Anterior Eye* 2023;46:101809.

199.Fineide F, Storås AM, Chen X, et al. Predicting an unstable tear film through artificial intelligence. *Sci Rep* 2022;12:21416.

200.Lemp MA, Holly FJ, Iwata S, Dohlman CH. The precorneal tear film. I. Factors in spreading and maintaining a continuous tear film over the corneal surface. *Arch Ophthalmol* 1970;83:89-94.

201.Norn M. Desiccation of the precorneal tear film I. Corneal wetting time. *Acta Ophthalmologica* 1969;47:865 - 880.

202.Peterson RC, Wolffsohn JS, Fowler CW. Optimization of anterior eye fluorescein viewing. *American journal of ophthalmology* 2006;142:572-5.

203.Acet Y, Dağ Y. Changes caused by fluorescein in tear film by hybrid break-up time test- part one; on quantitative values. *Photodiagnosis and photodynamic therapy* 2022;40:103137.

204.Itokawa T, Suzuki T, Koh S, Hori Y. Evaluating the Differences Between Fluorescein Tear Break-up Time and Noninvasive Measurement Techniques. *Eye Contact Lens* 2023;49:104-109.

- 205.Wang MTM, Craig JP. Comparative Evaluation of Clinical Methods of Tear Film Stability Assessment: A Randomized Crossover Trial. *JAMA Ophthalmol* 2018;136:291-294.
- 206.Mengher LSB, A. J.;Tonge, S. R.;Gilbert, D. J. Effect of fluorescein instillation on the pre-corneal tear film stability. *Current eye research* 1985;4:9-12.
- 207.Mooi JK, Wang MT, Lim J, Muller A, Craig JP. Minimising instilled volume reduces the impact of fluorescein on clinical measurements of tear film stability. *Cont Lens Anterior Eye* 2017.
- 208.Pflugfelder SC, Kikukawa Y, Tanaka S, Kosugi T. The utility of software-detected non-invasive tear break-up in comparison to fluorescein tear break-up measurements. *Front Med (Lausanne)* 2024;11:1351013.
- 209.Ramos L, Barreira N, Mosquera A, Penedo MG, Yebra-Pimentel E, García-Resúa C. Analysis of parameters for the automatic computation of the tear film break-up time test based on CCLRU standards. *Comput Methods Programs Biomed* 2014;113:715-724.
- 210.Downie LE. Automated Tear Film Surface Quality Breakup Time as a Novel Clinical Marker for Tear Hyperosmolarity in Dry Eye Disease. *Investigative ophthalmology & visual science* 2015;56:7260-8.
- 211.Alonso-Caneiro D, Iskander DR, Collins MJ. Tear film surface quality with soft contact lenses using dynamic-area high-speed videokeratoscopy. *Eye Contact Lens* 2009;35:227-31.
- 212.Szczesna DH, Alonso-Caneiro D, Robert Iskander D, Read SA, Collins MJ. Predicting dry eye using noninvasive techniques of tear film surface assessment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:751-756.
- 213.Zeri F, Rizzo GC, Ponzini E, Tavazzi S. Comparing automated and manual assessments of tear break-up time using different non-invasive devices and a fluorescein procedure. *Sci Rep* 2024;14:2516.
- 214.Bandlitz S, Peter B, Pflugi T, et al. Agreement and repeatability of four different devices to measure non-invasive tear breakup time (NIBUT). *Cont Lens Anterior Eye* 2020;43:507-511.
- 215.Lee R, Yeo S, Aung HT, Tong L. Agreement of noninvasive tear break-up time measurement between Tomey RT-7000 Auto Refractor-Keratometer and Oculus Keratograph 5M. *Clinical ophthalmology* 2016;10:1785-1790.
- 216.Szczesna-Iskander DH, Llorens-Quintana C. Agreement between invasive and noninvasive measurement of tear film breakup time. *Sci Rep* 2024;14:3852.

- 217.Lim J, Wang MTM, Craig JP. Evaluating the diagnostic ability of two automated non-invasive tear film stability measurement techniques. *Cont Lens Anterior Eye* 2021;44:101362.
- 218.Johnson ME, Murphy PJ. Measurement of ocular surface irritation on a linear interval scale with the ocular comfort index. *Investigative ophthalmology & visual science* 2007;48:4451-8.
- 219.Yazdani M, Chen X, Tashbayev B, et al. Evaluation of the Ocular Surface Disease Index Questionnaire as a Discriminative Test for Clinical Findings in Dry Eye Disease Patients. *Current eye research* 2019;44:941-947.
- 220.Liu H, Begley C, Chen M, et al. A link between tear instability and hyperosmolarity in dry eye. *Investigative ophthalmology & visual science* 2009;50:3671-9.
- 221.Yi HC, Lee YP, Shin YJ. Influence of Nasal Tear Osmolarity on Ocular Symptoms Related to Dry Eye Disease. *American journal of ophthalmology* 2018;189:71-76.
- 222.Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *American journal of ophthalmology* 2011;151:792-798 e1.
- 223.Park J, Choi Y, Han G, et al. Evaluation of tear osmolarity measured by I-Pen osmolarity system in patients with dry eye. *Sci Rep* 2021;11:7726.
- 224.Tavakoli A, Markoulli M, Flanagan J, Papas E. The validity of point of care tear film osmometers in the diagnosis of dry eye. *Ophthalmic Physiol Opt* 2022;42:140-148.
- 225.Nolfi J, Caffery B. Randomized comparison of in vivo performance of two point-of-care tear film osmometers. *Clinical ophthalmology* 2017;11:945-950.
- 226.Greiner JV, Ying GS, Pistilli M, Maguire MG, Asbell PA. Association of Tear Osmolarity With Signs and Symptoms of Dry Eye Disease in the Dry Eye Assessment and Management (DREAM) Study. *Investigative ophthalmology & visual science* 2023;64:5.
- 227.Tashbayev B, Utheim TP, Utheim Ø A, et al. Utility of Tear Osmolarity Measurement in Diagnosis of Dry Eye Disease. *Sci Rep* 2020;10:5542.
- 228.Choi M, Park YM, Ko BY. Comparative Evaluation of Matrix Metalloproteinase-9 Immunoassay and Tear Osmolarity Measurement for Diagnosing Severity of Dry Eye Disease. *Korean J Ophthalmol* 2023;37:409-416.
- 229.van Setten GB. Osmokinetics: A new dynamic concept in dry eye disease. *J Fr Ophtalmol* 2019;42:221-225.
- 230.Kursite A, Laganovska G. Effect of tear osmolarity on postoperative refractive error after cataract surgery. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)* 2023;11-15.

- 231.Vidal-Rohr M, Craig JP, Davies LN, Wolffsohn JS. The epidemiology of dry eye disease in the UK: The Aston dry eye study. *Contact Lens Anterior Eye* 2023;46:101837.
- 232.Wolffsohn JS, Travé-Huarte S, Stapleton F, et al. Investigating the relative importance of tear homeostatic signs for the diagnosis of dry eye disease. *The Ocular Surface* 2025;36:151-155.
- 233.Fong PY, Shih KC, Lam PY, Chan TCY, Jhanji V, Tong L. Role of tear film biomarkers in the diagnosis and management of dry eye disease. *Taiwan journal of ophthalmology* 2019;9:150-159.
- 234.Li Y, Smith RG, Steel JC, Layton CJ. Attitudes of eye health practitioners towards diagnostic tests and therapies for dry eye disease in Australasia. *Cont Lens Anterior Eye* 2022;45:101724.
- 235.Casemore RK, Wolffsohn JS, Dutta D. Dry eye clinical practice patterns of UK optometrists. *Cont Lens Anterior Eye* 2023;46:101889.
- 236.Arita R, Morishige N, Koh S, et al. Increased Tear Fluid Production as a Compensatory Response to Meibomian Gland Loss: A Multicenter Cross-sectional Study. *Ophthalmology* 2015;122:925-33.
- 237.Tawfik A, Pistilli M, Maguire MG, et al. Association of Dry Eye Symptoms and Signs in Patients with Dry Eye Disease. *Ophthalmic Epidemiol* 2024;31:274-282.
- 238.Bron AJ, Argueso P, Irkec M, Bright FV. Clinical staining of the ocular surface: mechanisms and interpretations. *Progress in retinal and eye research* 2015;44:36-61.
- 239.Woods J, Hutchings N, Srinivasan S, Jones L. Geographic distribution of corneal staining in symptomatic dry eye. *The ocular surface* 2020;18:258-266.
- 240.Feenstra RP, Tseng SC. Comparison of fluorescein and rose bengal staining. *Ophthalmology* 1992;99:605-17.
- 241.Korb DR, Herman JP, Finnemore VM, Exford JM, Blackie CA. An evaluation of the efficacy of fluorescein, rose bengal, lissamine green, and a new dye mixture for ocular surface staining. *Eye Contact Lens* 2008;34:61-64.
- 242.Kim J, Foulks GN. Evaluation of the effect of lissamine green and rose bengal on human corneal epithelial cells. *Cornea* 1999;18:328-32.
- 243.Chodosh J, Dix RD, Howell RC, Stroop WG, Tseng SC. Staining characteristics and antiviral activity of sulforhodamine B and lissamine green B. *Investigative ophthalmology & visual science* 1994;35:1046-58.
- 244.Duan H, Yang T, Zhou Y, et al. Comparison of mucin levels at the ocular surface of visual

display terminal users with and without dry eye disease. *BMC Ophthalmol* 2023;23:189.

245.Liu S, Dong H, Huang XH, Tang SH. Analysis of factors leading to lid wiper epitheliopathy. *European review for medical and pharmacological sciences* 2020;24:1593-1601.

246.Kato H, Yokoi N, Watanabe A, et al. Clinical Factors for Determining the Severity of Lid Wiper Epitheliopathy in Dry Eye. *Cornea* 2022;41:545-551.

247.Li W, Yeh TN, Leung T, Yuen T, Lerma M, Lin MC. The Relationship of Lid Wiper Epitheliopathy to Ocular Surface Signs and Symptoms. *Investigative ophthalmology & visual science* 2018;59:1878-1887.

248.Wang MTM, Dean SJ, Xue AL, Craig JP. Comparative performance of lid wiper epitheliopathy and corneal staining in detecting dry eye disease. *Clin Experiment Ophthalmol* 2019;47:546-548.

249.Wang MTM, Muntz A, Lim J, et al. Ageing and the natural history of dry eye disease: A prospective registry-based cross-sectional study. *The ocular surface* 2020;18:736-741.

250.Wang MTM, Power B, Xue AL, Craig JP. Discriminative performance of ocular surface staining and lid wiper epitheliopathy in dry eye disease: An investigator-masked, prospective registry-based, diagnostic accuracy study. *The ocular surface* 2024;34:165-172.

251.Blackie CA, Korb DR. A novel lid seal evaluation: the Korb-Blackie light test. *Eye Contact Lens* 2015;41:98-100.

252.Mejía-Salgado G, Rojas-Carabali W, Cifuentes-González C, et al. Real-world performance of the inflammadry test in dry eye diagnosis: an analysis of 1,515 patients. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2025.

253.Levy A, Georgeon C, Knoeri J, et al. Corneal Epithelial Thickness Mapping in the Diagnosis of Ocular Surface Disorders Involving the Corneal Epithelium: A Comparative Study. *Cornea* 2022;41:1353-1361.

254.Cui X, Hong J, Wang F, et al. Assessment of corneal epithelial thickness in dry eye patients. *Optom Vis Sci* 2014;91:1446-54.

255.Buffault J, Zéboulon P, Liang H, et al. Assessment of corneal epithelial thickness mapping in epithelial basement membrane dystrophy. *PLoS One* 2020;15:e0239124.

256.Rattan SA, Anwar DS. Comparison of corneal epithelial thickness profile in dry eye patients, keratoconus suspect, and healthy eyes. *European journal of ophthalmology* 2020;30:1506-1511.

- 257.Shrestha E, Shrestha JK, Shayami G, Chaudhary M. The conjunctival impression cytology between the diagnosed cases of dry eye and normal individuals. *Nepalese journal of ophthalmology : a biannual peer-reviewed academic journal of the Nepal Ophthalmic Society : NEPJOPH* 2011;3:39-44.
- 258.Baudouin C, Haouat N, Brignole F, Bayle J, Gastaud P. Immunopathological findings in conjunctival cells using immunofluorescence staining of impression cytology specimens. *The British journal of ophthalmology* 1992;76:545-9.
- 259.Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, Goldschild M, Goguel A, Baudouin C. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A. *Investigative ophthalmology & visual science* 2001;42:90-5.
- 260.Reddy M, Reddy PR, Reddy SC. Conjunctival impression cytology in dry eye states. *Indian J Ophthalmol* 1991;39:22-4.
- 261.Laver NMV. Ocular cytology: Diagnostic features and ongoing practices. *Cancer cytopathology* 2021;129:419-431.
- 262.Foulks GN. Challenges and pitfalls in clinical trials of treatments for dry eye. *The ocular surface* 2003;1:20-30.
- 263.Pena-Verdeal H, Garcia-Queiruga J, Sabucedo-Villamarin B, Giraldez MJ, Garcia-Resua C, Yebra-Pimentel E. Capability of the Inter-Eye Differences in Osmolarity, Break-Up Time and Corneal Staining on the Diagnostic of Dry Eye. *Ocular immunology and inflammation* 2023:1-8.
- 264.Nilsen C, Graae Jensen P, Gundersen M, et al. The Significance of Inter-Eye Osmolarity Difference in Dry Eye Diagnostics. *Clinical ophthalmology* 2023;17:829-835.
- 265.Wang MTM, Ormonde SE, Muntz A, Craig JP. Diagnostic profile of tear osmolarity and inter-ocular variability for dry eye disease. *Clin Exp Ophthalmol* 2020;48:255-257.
- 266.Korb DR, Herman JP, Greiner JV, et al. Lid wiper epitheliopathy and dry eye symptoms. *Eye Contact Lens* 2005;31:2-8.
- 267.Begley CG, Caffery B, Nelson JD, Situ P. The effect of time on grading corneal fluorescein and conjunctival lissamine green staining. *The ocular surface* 2022;25:65-70.
- 268.Delaveris A, Stahl U, Madigan M, Jalbert I. Comparative performance of lissamine green stains. *Cont Lens Anterior Eye* 2018;41:23-27.
- 269.Ghorbani-Mojarrad N, Wolffsohn JS, Craig JP, et al. A comparison of physical characteristics in different brands and staining techniques in a brand of lissamine green strips. . *Journal of Clinical Medicine* 2025;14:2022.

- 270.Ghorbani-Mojarrad N, Vianya-Estopa M, Martin E, et al. Optimizing the methodology for the assessment of bulbar conjunctival lissamine green staining. *Optom Vis Sci* 2024;101:589-594.
- 271.Lievens CW, Norgett Y, Briggs N, Allen PM, Vianya-Estopa M. Optimal methodology for lid wiper epitheliopathy identification. *Cont Lens Anterior Eye* 2021;44:101332.
- 272.Hamrah P, Alipour F, Jiang S, Sohn JH, Foulks GN. Optimizing evaluation of Lissamine Green parameters for ocular surface staining. *Eye (Lond)* 2011;25:1429-34.
- 273.Shaw A, Collins M, Huang J, et al. Lid wiper epitheliopathy: The influence of multiple lid eversions and exposure time. *Cont Lens Anterior Eye* 2019;42:304-310.
- 274.Kunnen CME, Wolffsohn JS, Ritchey ER. Comparison of subjective grading of lid wiper epitheliopathy with a semi-objective method. *Cont Lens Anterior Eye* 2018;41:28-33.
- 275.Wolffsohn JS, Recchioni A, Hunt OA, et al. Optimising subjective grading of corneal staining in Sjögren's syndrome dry eye disease. *Ocul Surf* 2024;32:166-172.
- 276.Bağbaba A, Şen B, Delen D, Uysal BS. An Automated Grading and Diagnosis System for Evaluation of Dry Eye Syndrome. *Journal of medical systems* 2018;42:227.
- 277.Arvind A, Nanjappa R, Gupta KK, Macedo-de-Araújo RJ, Fadel D. Lid wiper epitheliopathy: Topical review of current identification strategies and future perspectives. *Cont Lens Anterior Eye* 2024;47:102312.
- 278.Nagino K, Okumura Y, Yamaguchi M, et al. Diagnostic Ability of a Smartphone App for Dry Eye Disease: Protocol for a Multicenter, Open-Label, Prospective, and Cross-sectional Study. *JMIR Res Protoc* 2023;12:e45218.
- 279.Oganov A, Yazdanpanah G, Jabbehdari S, Belamkar A, Pflugfelder S. Dry eye disease and blinking behaviors: A narrative review of methodologies for measuring blink dynamics and inducing blink response. *The ocular surface* 2023;29:166-174.
- 280.Palakuru JR, Wang J, Aquavella JV. Effect of blinking on tear dynamics. *Investigative ophthalmology & visual science* 2007;48:3032-7.
- 281.Seo J, Byun WY, Alisafaei F, et al. Multiscale reverse engineering of the human ocular surface. *Nature medicine* 2019;25:1310-1318.
- 282.Wang MTM, Tien L, Han A, et al. Impact of blinking on ocular surface and tear film parameters. *The ocular surface* 2018;16:424-429.
- 283.Johnston PR, Rodriguez J, Lane KJ, Ousler G, Abelson MB. The interblink interval in normal

and dry eye subjects. *Clinical ophthalmology* 2013;7:253-9.

284.Tsubota K, Hata S, Okusawa Y, Egami F, Ohtsuki T, Nakamori K. Quantitative videographic analysis of blinking in normal subjects and patients with dry eye. *Arch Ophthalmol* 1996;114:715-20.

285.Pena-Verdeal H, García-Resúa C, Ramos L, Yebra-Pimentel E, Giráldez MJ. Diurnal variations in tear film break-up time determined in healthy subjects by software-assisted interpretation of tear film video recordings. *Clin Exp Optom* 2016;99:142-8.

286.Nakamori K, Odawara M, Nakajima T, Mizutani T, Tsubota K. Blinking is controlled primarily by ocular surface conditions. *Am J Ophthalmol* 1997;124:24-30.

287.Inomata T, Nakamura M, Sung J, et al. Smartphone-based digital phenotyping for dry eye toward P4 medicine: a crowdsourced cross-sectional study. *NPJ Digit Med* 2021;4:171.

288.Wolffsohn JS, Craig JP, Vidal-Rohr M, Huarte ST, Ah Kit L, Wang M. Blink Test enhances ability to screen for dry eye disease. *Cont Lens Anterior Eye* 2018;41:421-425.

289.Inomata T, Iwagami M, Hiratsuka Y, et al. Maximum blink interval is associated with tear film breakup time: A new simple, screening test for dry eye disease. *Sci Rep* 2018;8:13443.

290.Inomata T, Nakamura M, Iwagami M, et al. Risk Factors for Severe Dry Eye Disease: Crowdsourced Research Using DryEyeRhythm. *Ophthalmology* 2019;126:766-768.

291.Hirosawa K, Inomata T, Sung J, et al. Diagnostic ability of maximum blink interval together with Japanese version of Ocular Surface Disease Index score for dry eye disease. *Sci Rep* 2020;10:18106.

292.Nagino K, Okumura Y, Akasaki Y, et al. Smartphone App-Based and Paper-Based Patient-Reported Outcomes Using a Disease-Specific Questionnaire for Dry Eye Disease: Randomized Crossover Equivalence Study. *J Med Internet Res* 2023;25:e42638.

293.Fujio K, Nagino K, Huang T, et al. Clinical utility of maximum blink interval measured by smartphone application DryEyeRhythm to support dry eye disease diagnosis. *Sci Rep* 2023;13:13583.

294.Okumura Y, Inomata T, Midorikawa-Inomata A, et al. DryEyeRhythm: A reliable and valid smartphone application for the diagnosis assistance of dry eye. *The ocular surface* 2022;25:19-25.

295.Su Y, Liang Q, Su G, Wang N, Baudouin C, Labbé A. Spontaneous Eye Blink Patterns in Dry Eye: Clinical Correlations. *Investigative ophthalmology & visual science* 2018;59:5149-5156.

296.Zheng Q, Wang L, Wen H, et al. Impact of Incomplete Blinking Analyzed Using a Deep

Learning Model With the Keratograph 5M in Dry Eye Disease. *Translational vision science & technology* 2022;11:38.

297.Boyd C, Weiss C, Halter J, Han K, Ershler W, Fried L. Framework for Evaluating Disease Severity Measures in Older Adults With Comorbidity. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2007;62:286-95.

298.Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, et al. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1570-4.

299.Alio JL, Shabayek MH. Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus. *J Refract Surg* 2006;22:539-45.

300.Belin MW, Duncan JK. Keratoconus: The ABCD Grading System. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2016;233:701-7.

301.Issarti I, Consejo A, Jimenez-Garcia M, Kreps EO, Koppen C, Rozema JJ. Logistic index for keratoconus detection and severity scoring (Logik). *Comput Biol Med* 2020;122:103809.

302.Age-Related Eye Disease Study Research G. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): design implications. AREDS report no. 1. *Controlled clinical trials* 1999;20:573-600.

303.Koh S, Inoue R, Ambrosio R, Jr., Maeda N, Miki A, Nishida K. Correlation Between Corneal Biomechanical Indices and the Severity of Keratoconus. *Cornea* 2020;39:215-221.

304.Mrugacz M, Ostrowska L, Bryl A, Szulc A, Zelazowska-Rutkowska B, Mrugacz G. Pro-inflammatory cytokines associated with clinical severity of dry eye disease of patients with depression. *Adv Med Sci* 2017;62:338-344.

305.Kim S, Park D, Shin Y, et al. Deep learning-based fully automated grading system for dry eye disease severity. *PLoS One* 2024;19:e0299776.

306.Yu J, Asche CV, Fairchild CJ. The economic burden of dry eye disease in the United States: a decision tree analysis. *Cornea* 2011;30:379-87.

307.Baudouin C, Aragona P, Van Setten G, et al. Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm. *British Journal of Ophthalmology* 2014;98:1168-76.

308.Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK, et al. An objective approach to dry eye disease severity. *Investigative ophthalmology & visual science* 2010;51:6125-30.

309.Ebrahimi F, Ayatollahi H, Aghaei H. A clinical decision support system for diagnosing and determining severity of dry eye disease. *Eye (Lond)* 2023;37:1619-1624.

- 310.Guo M, Huang B, Jia X, Liu B. Utilizing corneal fluorescein and conjunctival lissamine green staining combined with in vivo confocal microscopy for grading the severity of dry eye disease. *Clinical ophthalmology* 2025;19:807-817.
- 311.Chester T, Garg SS, Johnston J, Ayers B, Gupta P. How Can We Best Diagnose Severity Levels of Dry Eye Disease: Current Perspectives. *Clinical ophthalmology* 2023;17:1587-1604.
- 312.Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *The ocular surface* 2007;5:108-52.
- 313.Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:900-7.
- 314.Amesdua G, Ahmad S, Cheung AY, et al. American Academy of Ophthalmology preferred Practice pattern guidance - Dry Eye Syndrome. Preferred Practice Guidelines, 2023.
- 315.Chiang JCB, Wolffsohn JS. Perspectives of dry eye patients in the United Kingdom on risk factors and desired treatment outcomes *Cont Lens Anterior Eye* 2024;In press.
- 316.Calvo F, Karras BT, Phillips R, Kimball AM, Wolf F. Diagnoses, syndromes, and diseases: a knowledge representation problem. *AMIA Annual Symposium proceedings AMIA Symposium* 2003;2003:802.
- 317.Albietz JM. Prevalence of dry eye subtypes in clinical optometry practice. *Optom Vis Sci* 2000;77:357-63.
- 318.Rege A, Kulkarni V, Puthran N, Khandgave T. A Clinical Study of Subtype-based Prevalence of Dry Eye. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR* 2013;7:2207-10.
- 319.Asiedu K, Dzasimatu SK, Kyei S. Clinical subtypes of dry eye in youthful clinical sample in Ghana. *Cont Lens Anterior Eye* 2019;42:206-211.
- 320.Vidal-Rohr M, Craig JP, Davies LN, Wolffsohn JS. Classification of dry eye disease subtypes *Cont Lens Anterior Eye* 2024;In Press.
- 321.Wang MTM, Craig JP, Power B, Wolffsohn JS. Prospective registry-based external validation cohort analysis of dry eye disease subtype classification criteria. *Cont Lens Anterior Eye* 2024;47:102290.
- 322.Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *The ocular surface* 2017;15:276-283.
- 323.Labetoulle M, Bourcier T, Doan S, group D. Classifying signs and symptoms of dry eye

disease according to underlying mechanism via the Delphi method: the DIDACTIC study. The British journal of ophthalmology 2019;103:1475-1480.

324.Lemp MA, Crews LA, Bron AJ, Foulks GN, Sullivan BD. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. Cornea 2012;31:472-8.

325.Misra S, Wagner R, Ozkan B, et al. Precision subclassification of type 2 diabetes: a systematic review. Communications Medicine 2023;3:138.

326.Jones L, Downie LE, Korb D, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. The ocular surface 2017;15:575-628.

327.Yokoi N, Georgiev GA. Tear-film-oriented diagnosis for dry eye. Jpn J Ophthalmol 2019;63:127-136.

328.Yokoi N, Georgiev GA. Tear Film-Oriented Diagnosis and Tear Film-Oriented Therapy for Dry Eye Based on Tear Film Dynamics. Investigative ophthalmology & visual science 2018;59:DES13-DES22.

329.Yokoi N, Georgiev GA, Kato H, et al. Classification of Fluorescein Breakup Patterns: A Novel Method of Differential Diagnosis for Dry Eye. American journal of ophthalmology 2017;180:72-85.

330.Han SB, Liu YC, Mohamed-Noriega K, Tong L, Mehta JS. Objective Imaging Diagnostics for Dry Eye Disease. J Ophthalmol 2020;2020:3509064.

331.Geerling G, Baudouin C, Aragona P, et al. Emerging strategies for the diagnosis and treatment of meibomian gland dysfunction: Proceedings of the OCEAN group meeting. The ocular surface 2017;15:179-192.

332.Singh S, Donthineni PR, Srivastav S, Jacobi C, Basu S, Paulsen F. Lacrimal and meibomian gland evaluation in dry eye disease: A mini-review. Indian J Ophthalmol 2023;71:1090-1098.

333.Yoon DY, Hee Eun J, Hyon JY. Correlation between tear film lipid layer thickness and transepidermal water loss from the ocular area in patients with dry eye disease and in healthy controls. PLoS One 2022;17:e0270810.

334.McGinnigle S, Naroo SA, Eperjesi F. Evaluation of dry eye. Surv Ophthalmol 2012;57:293-316.

335.Craig JP, Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. Optom Vis Sci 1997;74:8-13.

- 336.Rinert J, Branger G, Bachmann LM, et al. Accuracy of a New Noninvasive Automatic Ocular Surface Analyzer for the Diagnosis of Dry Eye Disease-Two-Gate Design Using Healthy Controls. *Cornea* 2023;42:416-422.
- 337.Sanchez-Gonzalez MC, Capote-Puente R, Garcia-Romera MC, et al. Dry eye disease and tear film assessment through a novel non-invasive ocular surface analyzer: The OSA protocol. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:938484.
- 338.Toth N, Szalai E, Rak T, Lillik V, Nagy A, Csutak A. Reliability and clinical applicability of a novel tear film imaging tool. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology=Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2021;259:1935-1943.
- 339.Ward CD, Murchison CE, Petroll WM, Robertson DM. Evaluation of the Repeatability of the LacryDiag Ocular Surface Analyzer for Assessment of the Meibomian Glands and Tear Film. *Translational vision science & technology* 2021;10:1.
- 340.Garcia-Marques JV, Talens-Estarellles C, Garcia-Lazaro S, Cervino A. Validation of a new objective method to assess lipid layer thickness without the need of an interferometer. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology=Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2022;260:655-676.
- 341.Finis DP, N.; Schrader, S.; Geerling, G. Evaluation of lipid layer thickness measurement of the tear film as a diagnostic tool for meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2013; 32: 1549 – 1553.
- 342.Lee Y, Hyon JY, Jeon HS. Characteristics of dry eye patients with thick tear film lipid layers evaluated by a LipiView II interferometer. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology=Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2021;259:1235-1241.
- 343.Arita R, Morishige N, Fujii T, et al. Tear Interferometric Patterns Reflect Clinical Tear Dynamics in Dry Eye Patients. *Investigative ophthalmology & visual science* 2016;57:3928-34.
- 344.Rolando M, Valente C, Barabino S. New test to quantify lipid layer behavior in healthy subjects and patients with keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 2008;27:866-70.
- 345.Arita R, Fukuoka S, Morishige N. New Insights Into the Lipid Layer of the Tear Film and Meibomian Glands. *Eye Contact Lens* 2017;43:335-339.
- 346.Zhao Y, Tan CL, Tong L. Intra-observer and inter-observer repeatability of ocular surface interferometer in measuring lipid layer thickness. *BMC Ophthalmol* 2015;15:53.
- 347.Kim WJ, Ahn YJ, Kim MH, Kim HS, Kim MS, Kim EC. Lipid layer thickness decrease due to meibomian gland dysfunction leads to tear film instability and reflex tear secretion. *Ann Med*

2022;54:893-899.

348.Cohen Y, Epshtein S, Harris A, Gefen R, Kagemann L, Arieli Y. Tear film imager for dynamic mapping of the human tear film. *Applied optics* 2019;58:7987-7995.

349.Segev F, Geffen N, Galor A, et al. Dynamic assessment of the tear film muco-aqueous and lipid layers using a novel tear film imager (TFI). *The British journal of ophthalmology* 2020;104:136-141.

350.Mochizuki H, Yamada M, Hatou S, Tsubota K. Turnover rate of tear-film lipid layer determined by fluorophotometry. *The British journal of ophthalmology* 2009;93:1535-8.

351.Napoli PE, Coronella F, Satta GM, Fossarello M. A novel technique of contrast-enhanced optical coherence tomography imaging in evaluation of clearance of lipids in human tears. *PLoS One* 2014;9:e109843.

352.Bai Y, Ngo W, Nichols JJ. Characterization of the thickness of the tear film lipid layer using high resolution microscopy. *The ocular surface* 2019;17:356-359.

353.Bai Y, Ngo W, Khanal S, Nichols KK, Nichols JJ. Human precorneal tear film and lipid layer dynamics in meibomian gland dysfunction. *The ocular surface* 2021;21:250-256.

354.Stegmann HDS, V.A.; Schmidl, D.; Garhöfer, G.; Fard, A.; Bagherinia, H.; Schmetterer, L.; Werkmeister R.M. Classification of tear film lipid layer en face maps obtained using optical coherence tomography and their correlation with clinical parameters. *Cornea* 2023;42:490 – 497.

355.Wong S, Murphy PJ, Jones L. Tear evaporation rates: What does the literature tell us? *Cont Lens Anterior Eye* 2018;41:297-306.

356.Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB. Tear film changes associated with normal aging. *Cornea* 1996;15:229-34.

357.Kim YH, Graham AD, Li W, et al. Tear-film evaporation flux and its relationship to tear properties in symptomatic and asymptomatic soft-contact-lens wearers. *Cont Lens Anterior Eye* 2023;46:101850.

358.Goto E, Endo K, Suzuki A, Fujikura Y, Matsumoto Y, Tsubota K. Tear evaporation dynamics in normal subjects and subjects with obstructive meibomian gland dysfunction. *Investigative ophthalmology & visual science* 2003;44:533-9.

359.Petznick A, Tan JH, Boo SK, Lee SY, Acharya UR, Tong L. Repeatability of a New Method for Measuring Tear Evaporation Rates. *Optom Vis Sci* 2013;90:366-371.

360.Yeo S, Tan JH, Acharya UR, Sudarshan VK, Tong L. Longitudinal Changes in Tear

Evaporation Rates After Eyelid Warming Therapies in Meibomian Gland Dysfunction. *Investigative ophthalmology & visual science* 2016;57:1974-81.

361.Monfared N, Murphy PJ. Features and influences on the normal tear evaporation rate. *Cont Lens Anterior Eye* 2023;46:101809.

362.Kimball SH, King-Smith PE, Nichols JJ. Evidence for the major contribution of evaporation to tear film thinning between blinks. *Investigative ophthalmology & visual science* 2010;51:6294-7.

363.Persiya J, Sasithradevi A. Thermal mapping the eye: A critical review of advances in infrared imaging for disease detection. *J Therm Biol* 2024;121:103867.

364.Tan LL, Sanjay S, Morgan PB. Repeatability of infrared ocular thermography in assessing healthy and dry eyes. *Cont Lens Anterior Eye* 2016;39:284-92.

365.Moghadas M, Nosch DS, Käser E, et al. Ocular thermography and clinical measurements in symptomatic and asymptomatic soft contact lens wearers. *Optom Vis Sci* 2024;101:595-602.

366.Shah AM, Galor A. Impact of Ocular Surface Temperature on Tear Characteristics: Current Insights. *Clin Optom (Auckl)* 2021;13:51-62.

367.Matteoli S, Favuzza E, Mazzantini L, et al. Ocular surface temperature in patients with evaporative and aqueous-deficient dry eyes: a thermographic approach. *Physiol Meas* 2017;38:1503-1512.

368.Yamaguchi M, Sakane Y, Kamao T, et al. Noninvasive Dry Eye Assessment Using High-Technology Ophthalmic Examination Devices. *Cornea* 2016;35 Suppl 1:S38-S48.

369.Craig JP, Singh I, Tomlinson A, Morgan PB, Efron N. The role of tear physiology in ocular surface temperature. *Eye (Lond)* 2000;14 (Pt 4):635-41.

370.Su TY, Ho WT, Chiang SC, Lu CY, Chiang HK, Chang SW. Infrared thermography in the evaluation of meibomian gland dysfunction. *J Formos Med Assoc* 2017;116:554-559.

371.Korb DR, Blackie CA. Meibomian gland diagnostic expressibility: correlation with dry eye symptoms and gland location. *Cornea* 2008;27:1142-7.

372.Bilkhu P, Vidal-Rohr M, Trave-Huarte S, Wolffsohn JS. Effect of meibomian gland morphology on functionality with applied treatment. *Cont Lens Anterior Eye* 2022;45:101402.

373.Li Y, Lu J, Zhou Q, et al. Analysis of Clinical and Regional Distribution Characteristics of Obstructive Meibomian Gland Dysfunction in China: A Multicenter Study. *Current eye research* 2020;45:1373-1379.

- 374.Sang X, Li Y, Yang L, et al. Lipid layer thickness and tear meniscus height measurements for the differential diagnosis of evaporative dry eye subtypes. *International journal of ophthalmology* 2018;11:1496-1502.
- 375.Yang B, Wen K, Li J, et al. Quantitative evaluation of lipid layer thickness and blinking in children with allergic conjunctivitis. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2021;259:2795-2805.
- 376.Yokoi N, Komuro A. Non-invasive methods of assessing the tear film. *Experimental eye research* 2004;78:399-407.
- 377.Nakayama N, Kawashima M, Kaido M, Arita R, Tsubota K. Analysis of Meibum Before and After Intraductal Meibomian Gland Probing in Eyes With Obstructive Meibomian Gland Dysfunction. *Cornea* 2015;34:1206-8.
- 378.Li Q, Jiao SJ, Wang YQ, Xie HT, Zhang MC. Development of a Novel Tear Lipid Test Strip. *Cornea* 2022;41:232-237.
- 379.Niedernolte B, Trunk L, Wolffsohn JS, Pult H, Bandlitz S. Evaluation of tear meniscus height using different clinical methods. *Clin Exp Optom* 2021;104:583-588.
- 380.Sabucedo-Villamarin B, Pena-Verdeal H, Garcia-Queiruga J, Giraldez MJ, Garcia-Resua C, Yebra-Pimentel E. Categorization of the Aqueous Deficient Dry Eye by a Cut-Off Criterion of TMH Measured with Tearscope. *Life (Basel)* 2022;12.
- 381.Guinel M, Bitton E. Does the palpebral morphology influence the tear meniscus height between Caucasian and Asian eyes? *Optom Vis Sci* 2024;101:537-541.
- 382.Wolffsohn JS, Ayaz M, Bandlitz S, von der Höh F, Ebner A, Craig JP. Optimising the methodology for assessing tear meniscus height when using a digital camera. *Contact Lens and Anterior Eye* 2025:In press.
- 383.Yokoi N, Bron A, Tiffany J, Brown N, Hsuan J, Fowler C. Reflective meniscometry: a non-invasive method to measure tear meniscus curvature. *The British journal of ophthalmology* 1999;83:92-7.
- 384.Yokoi N, Bron AJ, Tiffany JM, Kinoshita S. Reflective meniscometry: a new field of dry eye assessment. *Cornea* 2000;19:S37-43.
- 385.Fukuda R, Usui T, Miyai T, Yamagami S, Amano S. Tear meniscus evaluation by anterior segment swept-source optical coherence tomography. *American journal of ophthalmology* 2013;155:620-624, 624 e1-2.

- 386.Ibrahim OM, Dogru M, Takano Y, et al. Application of visante optical coherence tomography tear meniscus height measurement in the diagnosis of dry eye disease. *Ophthalmology* 2010;117:1923-9.
- 387.Qiu X, Gong L, Lu Y, Jin H, Robitaille M. The diagnostic significance of Fourier-domain optical coherence tomography in Sjögren syndrome, aqueous tear deficiency and lipid tear deficiency patients. *Acta Ophthalmol* 2012;90:e359-66.
- 388.Qiu X, Gong L, Sun X, Jin H. Age-related variations of human tear meniscus and diagnosis of dry eye with Fourier-domain anterior segment optical coherence tomography. *Cornea* 2011;30:543-9.
- 389.Akiyama R, Usui T, Yamagami S. Diagnosis of Dry Eye by Tear Meniscus Measurements Using Anterior Segment Swept Source Optical Coherence Tomography. *Cornea* 2015;34 Suppl 11:S115-20.
- 390.Elhusseiny AM, Khalil AA, El Sheikh RH, Bakr MA, Eissa MG, El Sayed YM. New approaches for diagnosis of dry eye disease. *International journal of ophthalmology* 2019;12:1618-1628.
- 391.Singh S, Srivastav S, Modiwala Z, Ali MH, Basu S. Repeatability, reproducibility and agreement between three different diagnostic imaging platforms for tear film evaluation of normal and dry eye disease. *Eye (Lond)* 2023;37:2042-2047.
- 392.Pult H, Riede-Pult BH. Impact of Conjunctival Folds on Central Tear Meniscus Height. *Investigative ophthalmology & visual science* 2015;56:1459-66.
- 393.Wang Y, Xu Z, Gong Q, et al. The role of different tear volume detection methods in the evaluation and diagnosis of mild dry eye disease. *Translational vision science & technology* 2022;11:15.
- 394.Tomlinson A, Blades KJ, Pearce EI. What does the phenol red thread test actually measure? *Optom Vis Sci* 2001;78:142-6.
- 395.Hao Y, Jin T, Zhu L, et al. Validation of the phenol red thread test in a Chinese population. *BMC Ophthalmol* 2023;23:498.
- 396.Moore JE, Graham JE, Goodall EA, et al. Concordance between common dry eye diagnostic tests. *The British journal of ophthalmology* 2009;93:66-72.
- 397.Vashisht S, Singh S. Evaluation of Phenol Red Thread test versus Schirmer test in dry eyes: A comparative study. *Int J Appl Basic Med Res* 2011;1:40-2.

- 398.Masmali A, Alqahtani TA, Alharbi A, El-Hiti GA. Comparative study of repeatability of phenol red thread test versus Schirmer test in normal adults in Saudi Arabia. *Eye Contact Lens* 2014;40:127-31.
- 399.Patel S, Farrell J, Blades KJ, Grierson DJ. The value of a phenol red impregnated thread for differentiating between the aqueous and non-aqueous deficient dry eye. *Ophthalmic Physiol Opt* 1998;18:471-6.
- 400.Senchyna M, Wax MB. Quantitative assessment of tear production: A review of methods and utility in dry eye drug discovery. *J Ocul Biol Dis Infor* 2008;1:1-6.
- 401.Puentes B, Hisey EA, Ferneding M, et al. Development and validation of a method to generate phenol red thread tests. *The ocular surface* 2024;34:262-266.
- 402.Li N, Deng XG, He MF. Comparison of the Schirmer I test with and without topical anesthesia for diagnosing dry eye. *International journal of ophthalmology* 2012;5:478-81.
- 403.Wang X, Fan X, Wu Y, Mou Y, Min J, Jin X. Rear 4-min Schirmer test, a modified indicator of Schirmer test in diagnosing dry eye. *Sci Rep* 2022;12:6272.
- 404.Miyasaka K, Ayaki M, Negishi K. Tear Strip Meniscometry and Its Clinical Application: Analysis of More Than 2000 Cases. *Translational vision science & technology* 2022;11:3.
- 405.Dogru M, Ishida K, Matsumoto Y, et al. Strip meniscometry: a new and simple method of tear meniscus evaluation. *Investigative ophthalmology & visual science* 2006;47:1895-901.
- 406.Alshammeri S, Madden L, Hagan S, Pearce EI. Strip meniscometry tube: a rapid method for assessing aqueous deficient dry eye. *Clin Exp Optom* 2020;103:469-473.
- 407.Hao Y, Tian L, Cao K, Jie Y. Repeatability and Reproducibility of SMTube Measurement in Dry Eye Disease Patients. *J Ophthalmol* 2021;2021:1589378.
- 408.Negishi K, Ayaki M, Uchino M, Takei K, Tsubota K. Strip Meniscometry Correlates With Ocular Surface Tests and Symptoms. *Translational vision science & technology* 2020;9:31.
- 409.Garaszczuk IK, Iskander DR. Qualitative assessment of tear dynamics with fluorescein profilometry. *Cont Lens Anterior Eye* 2017;40:208-212.
- 410.Lim P, Han TA, Tong L. Short-Term Changes in Tear Lipid Layer Thickness After Instillation of Lipid Containing Eye Drops. *Translational vision science & technology* 2020;9:29.
- 411.Alotaibi WM, Abusharha A, Pearce EI, Althomali M, Afsar T, Razak S. Assessment of Tamarind Seed Polysaccharide (TSP) and Hyaluronic Acid (HA) Containing Ophthalmic Solution to Maintain Tear Osmolarity, Ocular Surface Temperature (OST) and Tear Production. *Clinical*

ophthalmology 2024;18:3503-3513.

412.Abusharha A, Pearce EI, Afsar T, Razak S. Evaluation of therapeutic efficacy of Emustil drops for ocular discomfort and tear film osmolarity using different treatment management modes under dry environmental conditions. *BMC Ophthalmol* 2024;24:129.

413.Abusharha A, Pearce EI, Alsaqar A, Fagehi R, Afsar T, Razak S. Efficacy of hydroxypropyl-guar drops in improving tear film index and ocular surface dynamics using two treatment methods under a controlled desiccating environment. *International ophthalmology* 2024;44:175.

414.Garaszczuk IK, Mousavi M, Cervino Exposito A, Bartuzel MM, Montes-Mico R, Iskander DR. Evaluating tear clearance rate with optical coherence tomography. *Cont Lens Anterior Eye* 2018;41:54-59.

415.Erhamamci S, Karalezli A, Yilmaz S, Aktas A. The clinical value and histopathological correlation of lacrimal scintigraphy in patients with primary Sjogren's syndrome. *Nucl Med Commun* 2012;33:689-94.

416.Gencoglu EA, Dursun D, Akova YA, Cengiz F, Yalcin H, Koyuncu A. Tear clearance measurement in patients with dry eye syndrome using quantitative lacrimal scintigraphy. *Ann Nucl Med* 2005;19:581-7.

417.Singh S, Shanbhag SS, Basu S. Tear secretion from the lacrimal gland: variations in normal versus dry eyes. *The British journal of ophthalmology* 2022;106:772-776.

418.Merino ML, Belmonte J, Rosas J, Acosta MC, Gallar J, Belmonte C. Maximal tear secretion evoked by controlled stimulation of corneal sensory nerves in healthy individuals and dry eye subjects. *The ocular surface* 2023;27:80-88.

419.Chang AY, Purt B. Biochemistry, Tear Film. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Boonkit Purt declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing LLC., 2024.

420.Versura P, Giannaccare G, Vukatana G, Mule R, Malavolta N, Campos EC. Predictive role of tear protein expression in the early diagnosis of Sjogren's syndrome. *Ann Clin Biochem* 2018;55:561-570.

421.Caffery B, Joyce E, Boone A, et al. Tear lipocalin and lysozyme in Sjogren and non-Sjogren dry eye. *Optom Vis Sci* 2008;85:661-7.

422.Sonobe H, Ogawa Y, Yamada K, et al. A novel and innovative paper-based analytical device for assessing tear lactoferrin of dry eye patients. *The ocular surface* 2019;17:160-166.

423.Lin Y, Zhang Y, Shi K, Wu H, Ou S. Advances in clinical examination of lacrimal gland. *Front Med (Lausanne)* 2023;10:1257209.

424.Ballow M, Donshik PC, Rapacz P, Samartino L. Tear lactoferrin levels in patients with external inflammatory ocular disease. *Investigative ophthalmology & visual science* 1987;28:543-5.

425.Kiratli H, Irkeç M, Orhan M. Tear lactoferrin levels in chronic meibomitis associated with acne rosacea. *European journal of ophthalmology* 2000;10:11-4.

426.Rapacz P, Tedesco J, Donshik PC, Ballow M. Tear lysozyme and lactoferrin levels in giant papillary conjunctivitis and vernal conjunctivitis. *Clao j* 1988;14:207-9.

427.Velamakanni GS, Sharma A, Batra HS, Velamakanni SM, Khan M, Gupta S. Evaluation of Tear Film Urea Level as a Diagnostic Marker of Dry Eye Disease: A Pilot Study. *J Lab Physicians* 2022;14:43-46.

428.Hori Y. Secreted Mucins on the Ocular Surface. *Investigative ophthalmology & visual science* 2018;59:DES151-DES156.

429.Argüeso P, Balaram M, Spurr-Michaud S, Keutmann HT, Dana MR, Gipson IK. Decreased levels of the goblet cell mucin MUC5AC in tears of patients with Sjögren syndrome. *Investigative ophthalmology & visual science* 2002;43:1004-11.

430.Mantelli F, Tiberi E, Micera A, Lambiase A, Visintini F, Bonini S. MUC5AC overexpression in tear film of neonates. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology=Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2007;245:1377-81.

431.You Y, Chen J, Chen H, et al. Investigation of Conjunctival Goblet Cell and Tear MUC5AC Protein in Patients With Graves' Ophthalmopathy. *Translational vision science & technology* 2023;12:19.

432.Danjo Y, Watanabe H, Tisdale AS, et al. Alteration of mucin in human conjunctival epithelia in dry eye. *Investigative ophthalmology & visual science* 1998;39:2602-9.

433.Argüeso P, Spurr-Michaud S, Russo CL, Tisdale A, Gipson IK. MUC16 mucin is expressed by the human ocular surface epithelia and carries the H185 carbohydrate epitope. *Investigative ophthalmology & visual science* 2003;44:2487-95.

434.Choi M, Tichenor AA. Regional Conjunctival Differences in Glycocalyx Mucin Expression in Dry Eye and Normal Subjects. *Investigative ophthalmology & visual science* 2024;65:20.

435.Inatomi T, Spurr-Michaud S, Tisdale AS, Gipson IK. Human corneal and conjunctival epithelia express MUC1 mucin. *Investigative ophthalmology & visual science* 1995;36:1818-27.

- 436.Nakamura Y, Yokoi N, Tokushige H, Kinoshita S. Sialic Acid in human tear fluid decreases in dry eye. *Jpn J Ophthalmol* 2004;48:519-23.
- 437.Uchino Y, Mauris J, Woodward AM, et al. Alteration of galectin-3 in tears of patients with dry eye disease. *American journal of ophthalmology* 2015;159:1027-1035.e3.
- 438.Hata-Mizuno M, Uchino Y, Uchino M, et al. Analysis of the Association between Galectin-3 Concentration in Tears and the Severity of Dry Eye Disease: A Case-Control Study. *Journal of clinical medicine* 2021;11.
- 439.Argueso P, Tisdale A, Spur-Michaud S, Sumiyoshi M, Gipson IK. Mucin characteristics of human corneal-limbal epithelial cells that exclude the rose bengal anionic dye. *Investigative ophthalmology & visual science* 2006;47:113-119.
- 440.Srinivas SP, Rao SK. Ocular surface staining: Current concepts and techniques. *Indian J Ophthalmol* 2023;71:1080-1089.
- 441.Vujkovic V, Mikac G, Kozomara R. Distribution and density of conjunctival goblet cells. *Med Pregl* 2002;55:195-200.
- 442.Liu Y, Duan Z, Yuan J, Xiao P. Imaging assessment of conjunctival goblet cells in dry eye disease. *Clin Exp Ophthalmol* 2024.
- 443.Matsumoto Y, Ibrahim OMA, Kojima T, Dogru M, Shimazaki J, Tsubota K. Corneal In Vivo Laser-Scanning Confocal Microscopy Findings in Dry Eye Patients with Sjögren's Syndrome. *Diagnostics (Basel)* 2020;10.
- 444.Mastropasqua R, Fasanella V, Brescia L, et al. In Vivo Confocal Imaging of the Conjunctiva as a Predictive Tool for the Glaucoma Filtration Surgery Outcome. *Investigative ophthalmology & visual science* 2017;58:Bio114-bio120.
- 445.Simsek C, Dogru M, Shinzawa M, et al. The Efficacy of 2% Topical Rebamipide on Conjunctival Squamous Metaplasia and Goblet Cell Density in Dry Eye Disease. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics : the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2019;35:350-358.
- 446.Masmali AM, Purslow C, Murphy PJ. The tear ferning test: a simple clinical technique to evaluate the ocular tear film. *Clin Exp Optom* 2014;97:399-406.
- 447.Horwath J, Ettinger K, Bachernegg M, Bodner E, Schmut O. Ocular Ferning test - effect of temperature and humidity on tear Ferning patterns. *Ophthalmologica* 2001;215:102-7.
- 448.Rolando M. Tear mucus ferning test in normal and keratoconjunctivitis sicca eyes. . Chibret

Int J Ophthalmol 1984;2:33-41.

449.Pearce EI, Tomlinson A. Spatial location studies on the chemical composition of human tear ferns. *Ophthalmic and Physiological Optics* 2000;20:306-313.

450.Masmali AM. Improvement of ferning patterns of lubricant eye drops mixed with various electrolytes and carboxymethylcellulose. *Cont Lens Anterior Eye* 2019;42:633-639.

451.Dutta D, Kim J, Sarkes M, Nath S, Markoulli M. The repeatability of subjective and objective tear ferning assessment and its association with lipid layer thickness, non-invasive tear break-up time and comfort. *Cont Lens Anterior Eye* 2019;42:420-427.

452.Sharanjeet K, Ho CY, Mutalib HA, Ghazali AR. The Relationship Between Tear Ferning Patterns and Non-invasive Tear Break-up Time in Normal Asian Population. *J Optom* 2016;9:175-81.

453.Puderbach S, Stolze HH. Tear ferning and other lacrimal tests in normal persons of different ages. *International ophthalmology* 1991;15:391-5.

454.Mantelli F, Argueso P. Functions of ocular surface mucins in health and disease. *Current opinion in allergy and clinical immunology* 2008;8:477-83.

455.Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, Yokoi N, Voon LW. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Experimental eye research* 2004;78:347-60.

456.Tsubota K. Tear dynamics and dry eye. *Progress in retinal and eye research* 1998;17:565-96.

457.Tong J, Lopez MJ, Patel BC. Anatomy, Head and Neck: Orbicularis Oculi Muscle. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Michael Lopez declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Bhupendra Patel declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC., 2024.

458.Knight B, Lopez MJ, Patel BC. Anatomy, Head and Neck: Levator Palpebrae Superioris Muscle. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Michael Lopez declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Bhupendra Patel declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC., 2024.

459.Ogino MH, Tadi P. Neuroanatomy, Trigeminal Reflexes. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Prasanna Tadi declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC., 2024.

460.Cruz AA, Garcia DM, Pinto CT, Cechetti SP. Spontaneous eyeblink activity. The ocular

surface 2011;9:29-41.

461.Godfrey KJ, Wilsen C, Satterfield K, Korn BS, Kikkawa DO. Analysis of Spontaneous Eyelid Blink Dynamics Using a 240 Frames per Second Smartphone Camera. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2019;35:503-505.

462.Mitchell T, Murri M, Pflugfelder SC. Video Viewing Blink Rate in Normal and Dry Eyes. *Eye Contact Lens* 2021;47:442-444.

463.Wang MTM, Power B, Xue AL, Craig JP. Blink completeness and rate in dry eye disease: an investigator-masked, prospective registry-based, cross-sectional, prognostic study. *Cont Lens Anterior Eye* 2025;In press.

464.Jie Y, Sella R, Feng J, Gomez ML, Afshari NA. Evaluation of incomplete blinking as a measurement of dry eye disease. *The ocular surface* 2019;17:440-446.

465.Li Y, Li S, Zhou J, Liu C, Xu M. Relationship between lipid layer thickness, incomplete blinking rate and tear film instability in patients with different myopia degrees after small-incision lenticule extraction. *PLoS One* 2020;15:e0230119.

466.Jeon YJ, Song MY, Kim KY, Hwang KY, Kwon YA, Koh K. Relationship between the partial blink rate and ocular surface parameters. *International ophthalmology* 2021;41:2601-2608.

467.Shew W, Muntz A, Dean SJ, Pult H, Wang MTM, Craig JP. Blinking and upper eyelid morphology. *Cont Lens Anterior Eye* 2022;45:101702.

468.Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011;52:1930-7.

469.Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011;52:1938-78.

470.Rynerson JM, Perry HD. DEBS - a unification theory for dry eye and blepharitis. *Clinical ophthalmology* 2016;10:2455-2467.

471.Guillon M, Maissa C, Wong S. Symptomatic relief associated with eyelid hygiene in anterior blepharitis and MGD. *Eye Contact Lens* 2012;38:306-12.

472.Assayag E, Abulafia A, Teren D, Gelman E, Givoni H, Zadok D. Efficacy of 1% Povidone-Iodine in the Treatment of Anterior Blepharitis-Randomized Single-Center Controlled Trial. *Journal of clinical medicine* 2024;13.

- 473.Siddireddy JS, Tan J, Vijay AK, Willcox MDP. The Effect of Microblepharon Exfoliation on Clinical Correlates of Contact Lens Discomfort. *Optom Vis Sci* 2019;96:187-199.
- 474.Siddireddy JS, Vijay AK, Tan J, Willcox M. Effect of Eyelid Treatments on Bacterial Load and Lipase Activity in Relation to Contact Lens Discomfort. *Eye Contact Lens* 2020;46:245-253.
- 475.Kim AD, Muntz A, Lee J, Wang MTM, Craig JP. Therapeutic benefits of blinking exercises in dry eye disease. *Cont Lens Anterior Eye* 2021;44:101329.
- 476.de Paula A, Oliva G, Barraquer RI, de la Paz MF. Prevalence and antibiotic susceptibility of bacteria isolated in patients affected with blepharitis in a tertiary eye centre in Spain. *European journal of ophthalmology* 2020;30:991-997.
- 477.Rocha KM, Farid M, Raju L, et al. EYELID MARGIN DISEASE (BLEPHARITIS AND MEIBOMIAN GLAND DYSFUNCTION): CLINICAL REVIEW OF EVIDENCE-BASED AND EMERGING TREATMENTS. *J Cataract Refract Surg* 2024.
- 478.Teweldemedhin M, Saravanan M, Gebreyesus A, Gebreegziabiher D. Ocular bacterial infections at Quiha Ophthalmic Hospital, Northern Ethiopia: an evaluation according to the risk factors and the antimicrobial susceptibility of bacterial isolates. *BMC Infect Dis* 2017;17:207.
- 479.Marasini S, Swift S, Dean SJ, Ormonde SE, Craig JP. Spectrum and Sensitivity of Bacterial Keratitis Isolates in Auckland. *J Ophthalmol* 2016;2016:3769341.
- 480.Sakimoto T, Sugiura T. Clinical features of anterior blepharitis after cataract surgery. *Sci Rep* 2023;13:6615.
- 481.Rhee MK, Yeu E, Barnett M, et al. Demodex Blepharitis: A Comprehensive Review of the Disease, Current Management, and Emerging Therapies. *Eye Contact Lens* 2023;49:311-318.
- 482.Rabensteiner DF, Aminfar H, Boldin I, et al. Demodex Mite Infestation and its Associations with Tear Film and Ocular Surface Parameters in Patients with Ocular Discomfort. *American journal of ophthalmology* 2019;204:7-12.
- 483.Luo X, Li J, Chen C, Tseng S, Liang L. Ocular Demodicosis as a Potential Cause of Ocular Surface Inflammation. *Cornea* 2017;36 Suppl 1:S9-S14.
- 484.Norn MS. Incidence of Demodex Folliculorum on skin of lids and nose. *Acta Ophthalmologica* 1982;60:575-583.
- 485.Sharma N, Martin E, Pearce EI, Hagan S. A Delphi approach to establishing consensus on best practice for the diagnosis and treatment of Demodex blepharitis. *Cont Lens Anterior Eye* 2024;47:102080.

486. Ayres BD, Donnenfeld E, Farid M, et al. Clinical diagnosis and management of Demodex blepharitis: the Demodex Expert Panel on Treatment and Eyelid Health (DEPTH). *Eye (Lond)* 2023;37:3249-3255.
487. Man Peles I, Zahavi A, Chemodanova E, Vardizer Y. Novel In-Office Technique for Visual Confirmation of Demodex Infestation in Blepharitic Patients. *Cornea* 2020;39:858-861.
488. Shah PP, Stein RL, Perry HD. Update on the Management of Demodex Blepharitis. *Cornea* 2022;41:934-939.
489. Mastrotta KM. Method to identify Demodex in the eyelash follicle without epilation. *Optom Vis Sci* 2013;90:e172-4.
490. Bitton E, Wittich W. Double-Blind Comparison of Eyelash Epilation Techniques for the Purpose of Demodex folliculorum Mite Retrieval. *Eye Contact Lens* 2024;50:152-157.
491. Muntz A, Purslow C, Wolffsohn JS, Craig JP. Improved Demodex diagnosis in the clinical setting using a novel in situ technique. *Cont Lens Anterior Eye* 2020;43:345-349.
492. Zhang AC, Muntz A, Wang MTM, Craig JP, Downie LE. Ocular Demodex: a systematic review of the clinical literature. *Ophthalmic Physiol Opt* 2020;40:389-432.
493. Gupta PK, Karpecki P. Comprehensive Assessment of the Meibomian Glands by Meibography: Why the Upper Eyelids Matter. *Cornea* 2025;44.
494. Amano S, Shimazaki J, Yokoi N, Hori Y, Arita R, Guidelines CfMGDCP. Meibomian Gland Dysfunction Clinical Practice Guidelines. *Jpn J Ophthalmol* 2023;67:448-539.
495. Feng J, Wang J, Wu B, et al. Association of meibomian gland morphology with orifice plugging and lid margin thickening in meibomian gland dysfunction patients. *International ophthalmology* 2023;43:3207-3218.
496. Crespo-Treviño RR, Salinas-Sánchez AK, Amparo F, Garza-Leon M. Comparative of meibomian gland morphology in patients with evaporative dry eye disease versus non-dry eye disease. *Sci Rep* 2021;11:20729.
497. Arita R, Minoura I, Morishige N, et al. Development of Definitive and Reliable Grading Scales for Meibomian Gland Dysfunction. *American journal of ophthalmology* 2016;169:125-137.
498. Daniel E, Maguire MG, Pistilli M, et al. Grading and baseline characteristics of meibomian glands in meibography images and their clinical associations in the Dry Eye Assessment and Management (DREAM) study. *The ocular surface* 2019;17:491-501.
499. Pult H, Riede-Pult B. Comparison of subjective grading and objective assessment in

meibography. Cont Lens Anterior Eye 2013;36:22-7.

500.Fu J, Chou Y, Hao R, Jiang X, Liu Y, Li X. Evaluation of ocular surface impairment in meibomian gland dysfunction of varying severity using a comprehensive grading scale. Medicine 2019;98:e16547.

501.Opitz DL, Tyler KF. Efficacy of azithromycin 1% ophthalmic solution for treatment of ocular surface disease from posterior blepharitis. Clin Exp Optom 2011;94:200-6.

502.Hwang HS, Parfitt GJ, Brown DJ, Jester JV. Meibocyte differentiation and renewal: Insights into novel mechanisms of meibomian gland dysfunction (MGD). Experimental eye research 2017;163:37-45.

503.Adil MY, Xiao J, Olafsson J, et al. Meibomian Gland Morphology Is a Sensitive Early Indicator of Meibomian Gland Dysfunction. American journal of ophthalmology 2019;200:16-25.

504.Arita R, Itoh K, Inoue K, Amano S. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population, 2008/05/03 ed. Ophthalmology, 2008:911-5.

505.Arita R, Itoh K, Maeda S, et al. Proposed diagnostic criteria for obstructive meibomian gland dysfunction. Ophthalmology 2009;116:2058-63 e1.

506.Fineide F, Arita R, Utheim TP. The role of meibography in ocular surface diagnostics: A review. The ocular surface 2021;19:133-144.

507.Vunnava KP, Shetty R, Prabhu SM, Tiwari P, Kummelil MK. Automatic segmentation and quantified analysis of meibomian glands from infrared images. Indian J Ophthalmol 2023;71:1426-1431.

508.Lin X, Fu Y, Li L, et al. A Novel Quantitative Index of Meibomian Gland Dysfunction, the Meibomian Gland Tortuosity. Translational vision science & technology 2020;9:34.

509.Wang MTM, Power B, Xue AL, Kim JS, Craig JP. Diagnostic performance of qualitative and quantitative methods of meibomian gland dropout evaluation in dry eye disease: An investigator-masked, randomised crossover study. Cont Lens Anterior Eye 2024:102324.

510.Arita R. Meibography: A Japanese Perspective. Investigative ophthalmology & visual science 2018;59:Des48-des55.

511.Wang MTM, Wolffsohn JS, Kim JS, et al. Meibomian gland tortuosity, truncation, and dilation in paediatric dry eye disease: A multi-centre, investigator-masked, cross-sectional study. The ocular surface 2024;34:441-443.

- 512.von Ahrentschildt A, Hanenberg L, Robich ML, et al. Morphological characteristics of Meibomian Glands and their Influence on Dry Eye disease in contact lens wearers. *The ocular surface* 2022;24:93-99.
- 513.Ravichandran S, Pucker AD. Comparing meibomian gland visibility on optical coherence tomography and Keratograph 5M images using objective and subjective grading methods. *Cont Lens Anterior Eye* 2024;47:102162.
- 514.Randon M, Aragno V, Abbas R, Liang H, Labbé A, Baudouin C. In vivo confocal microscopy classification in the diagnosis of meibomian gland dysfunction. *Eye (Lond)* 2019;33:754-760.
- 515.Zhou S, Robertson DM. Wide-Field In Vivo Confocal Microscopy of Meibomian Gland Acini and Rete Ridges in the Eyelid Margin. *Investigative ophthalmology & visual science* 2018;59:4249-4257.
- 516.Li M, Yu Y, Yuan Y, et al. Rete Ridges in Eyelid Margin and Inflammatory Cytokines in Meibomian Gland Dysfunction Associated with Dry Eye Symptom. *Current eye research* 2021;46:202-209.
- 517.Muntz A, Subbaraman LN, Craig JP, Jones L. Cytomorphological assessment of the lid margin in relation to symptoms, contact lens wear and lid wiper epitheliopathy. *The ocular surface* 2020;18:214-220.
- 518.Knop E, Knop N, Zhivov A, et al. The lid wiper and muco-cutaneous junction anatomy of the human eyelid margins: an in vivo confocal and histological study. *J Anat* 2011;218:449-61.
- 519.Shanbhag SS, Singh S, Koshy PG, Donthineni PR, Basu S. A beginner's guide to mucous membrane grafting for lid margin keratinization: Review of indications, surgical technique and clinical outcomes. *Indian J Ophthalmol* 2021;69:794-805.
- 520.Ahn H, Ji YW, Jun I, Kim TI, Lee HK, Seo KY. Effects of meibomian gland dysfunction and aqueous deficiency on friction-related disease. *The ocular surface* 2022;26:295-299.
- 521.Koduri MA, Pingali T, Prasad D, et al. Neutrophil-driven and interleukin-36 γ -associated ocular surface inflammation in chronic Stevens-Johnson syndrome. *Allergy* 2024;79:2128-2143.
- 522.D'Souza S, Nair AP, Ashok N, et al. Elevated neutrophils and reduced NK cells are associated with altered tear molecular signatures and clinical sequelae of chronic ocular Stevens-Johnson syndrome. *The ocular surface* 2024;34:9-21.
- 523.Cermak JM, Krenzer KL, Sullivan RM, Dana MR, Sullivan DA. Is complete androgen insensitivity syndrome associated with alterations in the meibomian gland and ocular surface? *Cornea* 2003;22:516-21.

- 524.Chen H, Gao H, Xie HT, Liu ST, Huang YK, Zhang MC. Hyperkeratinization and Proinflammatory Cytokine Expression in Meibomian Glands Induced by Staphylococcus aureus. *Investigative ophthalmology & visual science* 2021;62:11.
- 525.Schröder A, Abrar DB, Hampel U, Schicht M, Paulsen F, Garreis F. In vitro effects of sex hormones in human meibomian gland epithelial cells. *Experimental eye research* 2016;151:190-202.
- 526.Ji C, Guo Y, Liu Y, et al. Inhibition of ceramide de novo synthesis ameliorates meibomian gland dysfunction induced by SCD1 deficiency. *The ocular surface* 2021;22:230-241.
- 527.Bu J, Wu Y, Cai X, et al. Hyperlipidemia induces meibomian gland dysfunction. *The ocular surface* 2019;17:777-786.
- 528.Ibrahim MAA, Elwan WM. Role of topical dehydroepiandrosterone in ameliorating isotretinoin-induced Meibomian gland dysfunction in adult male albino rat. *Annals of anatomy= Anatomischer Anzeiger : official organ of the Anatomische Gesellschaft* 2017;211:78-87.
- 529.Redd TK, Seitzman GD. Ocular rosacea. *Current opinion in ophthalmology* 2020;31:503-507.
- 530.Gallo RL, Granstein RD, Kang S, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2018;78:148-155.
- 531.Sobolewska B, Schaller M, Zierhut M. Rosacea and Dry Eye Disease. *Ocular immunology and inflammation* 2022;30:570-579.
- 532.Ye F, Zhou F, Xia Y, Zhu X, Wu Y, Huang Z. Evaluation of meibomian gland and tear film changes in patients with pterygium. *Indian Journal of Ophthalmology* 2017;65.
- 533.Wanzeler ACV, Barbosa IAF, Duarte B, Barbosa EB, Borges DA, Alves M. Impact of pterygium on the ocular surface and meibomian glands. *PLoS One* 2019;14:e0213956.
- 534.Dong N, Li W, Lin H, et al. Abnormal epithelial differentiation and tear film alteration in pinguecula. *Investigative ophthalmology & visual science* 2009;50:2710-5.
- 535.Ballesteros-Sánchez A, Sánchez-González J-M, Borrone MA, Borroni D, Rocha-de-Lossada C. The Influence of Lid-Parallel Conjunctival Folds and Conjunctivochalasis on Dry Eye Symptoms with and Without Contact Lens Wear: A Review of the Literature. *Ophthalmology and Therapy* 2024;13:651-670.
- 536.Linaburg T, Choi D, Bunya VY, Massaro-Giordano M, Briceno CA. Systematic Review: Effects of Pterygium and Pingueculum on the Ocular Surface and Efficacy of Surgical Excision. *Cornea* 2021;40:258-267.

537.Pult H, Tosatti SGP, Spencer ND, Asfour J-M, Ebenhoch M, Murphy PJ. Spontaneous Blinking from a Tribological Viewpoint. *The ocular surface* 2015;13:236-49.

538.Gumus K, Pflugfelder SC. Increasing prevalence and severity of conjunctivochalasis with aging detected by anterior segment optical coherence tomography. *American journal of ophthalmology* 2013;155:238-242.e2.

539.Höh H, Schirra F, Kienecker C, Ruprecht KW. Lid-parallel conjunctival folds (LIPCOF): A definite diagnostic sign of dry eye. *Ophthalmologe* 1995;92:802-808.

540.Pult H, Purslow C, Murphy PJ. The relationship between clinical signs and dry eye symptoms. *Eye (Lond)* 2011;25:502-10.

541.Pult H, Purslow C, Berry M, Murphy PJ. Clinical tests for successful contact lens wear: relationship and predictive potential. *Optom Vis Sci* 2008;85:E924-9.

542.Pult H, Bandlitz S. Lid-Parallel Conjunctival Folds and Their Ability to Predict Dry Eye. *Eye Contact Lens* 2018;44 Suppl 2:S113-s119.

543.Németh J, Fodor E, Lang Z, et al. Lid-parallel conjunctival folds (LIPCOF) and dry eye: A multicentre study. *British Journal of Ophthalmology* 2012.

544.Miller WL, Narayanan S, Jackson J, Bergmanson J. The association of bulbar conjunctival folds with other clinical findings in normal and moderate dry eye subjects. *Optometry (St Louis, Mo)* 2003;74:576-82.

545.Veress A, Tapasztó B, Kosina-Hagyo K, Somfai GM, Nemeth J. Imaging lid-parallel conjunctival folds with OCT and comparing its grading with the slit lamp classification in dry eye patients and normal subjects. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011;52:2945-51. .

546.Bandlitz S, Purslow C, Murphy PJ, Pult H. Lid-parallel conjunctival fold (LIPCOF) morphology imaged by optical coherence tomography and its relationship to LIPCOF grade. *Cont Lens Anterior Eye* 2019;42:299-303.

547.Barbosa Ribeiro B, Marques JH, Baptista PM, et al. Corneal Epithelial Thickness Correlation with Dry Eye Symptom Severity: A Cross-Sectional Study. *Clinical ophthalmology* 2024;18:3313-3320.

548.Watson SL, Le DT-M. Corneal neuropathic pain: a review to inform clinical practice. *Eye* 2024;38:2350-2358.

549.Kaido M, Kawashima M, Ishida R, Tsubota K. Relationship of Corneal Pain Sensitivity With Dry Eye Symptoms in Dry Eye With Short Tear Break-Up Time. *Investigative ophthalmology &*

visual science 2016;57:914-919.

550.Wang MTM, Meyer JJ, Xue AL, Power B, Craig JP. Predictive performance of corneal and lid margin sensitivity for dry eye disease: An investigator-masked, prospective, prognostic accuracy study. *Ocul Surf* 2024;33:11-15.

551.Al-Aqaba MA, Dhillon VK, Mohammed I, Said DG, Dua HS. Corneal nerves in health and disease. *Progress in retinal and eye research* 2019;73:100762.

552.Chiang JCB, Tran V, Wolffsohn JS. The impact of dry eye disease on corneal nerve parameters: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmic Physiol Opt* 2023;43:1079-1091.

553.Matsumoto Y, Ibrahim OMA. Application of In Vivo Confocal Microscopy in Dry Eye Disease. *Investigative ophthalmology & visual science* 2018;59:DES41-DES47.

554.Talens-Estarellles C, Golebiowski B, Ehrmann K, García-Lázaro S, Cerviño A, Stapleton F. Corneal hypersensitivity to cold stimuli in symptomatic computer users. *Optometry Vision Sci* 2024;101.

555.Kalteniece A, Ferdousi M, Adam S, et al. Corneal confocal microscopy is a rapid reproducible ophthalmic technique for quantifying corneal nerve abnormalities. *PLoS One* 2017;12:e0183040.

556.Cardigos J, Barcelos F, Carvalho H, et al. Tear Meniscus and Corneal Sub-basal Nerve Plexus Assessment in Primary Sjogren Syndrome and Sicca Syndrome Patients. *Cornea* 2019;38:221-228.

557.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. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology= Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2017;255:1771-1778.

558.Kheirkhah A, Satitpitakul V, Hamrah P, Dana R. Patients With Dry Eye Disease and Low Subbasal Nerve Density Are at High Risk for Accelerated Corneal Endothelial Cell Loss. *Cornea* 2017;36:196-201.

559.Levy O, Labbe A, Borderie V, et al. Increased corneal sub-basal nerve density in patients with Sjogren syndrome treated with topical cyclosporine A. *Clin Exp Ophthalmol* 2017;45:455-463.

560.Machalińska A, Kuligowska A, Ziótkowska-Wrzałek A, et al. The Severity of Diabetic Retinopathy Corresponds with Corneal Nerve Alterations and Ocular Discomfort of the Patient. *Int J Mol Sci* 2024;25.

561.Gong Q, Huang K, Li K, et al. Structural and functional changes of binocular corneal

innervation and ocular surface function after unilateral SMILE and tPRK. *The British journal of ophthalmology* 2024;108:1492-1499.

562.Luzu J, Labbé A, Réaux-Le Goazigo A, et al. In vivo confocal microscopic study of corneal innervation in Sjögren's Syndrome with or without small fiber neuropathy. *The ocular surface* 2022;25:155-162.

563.Cañadas P, Lantigua Y, Enríquez-de-Salamanca A, et al. Ocular Surface Pathology in Patients Suffering from Mercury Intoxication. *Diagnostics (Basel)* 2021;11.

564.Colak D, Kocabeyoglu S, Karakaya J, Irkeç M. Association of ocular surface and meibomian gland alterations with silicone hydrogel contact lens wear. *Cont Lens Anterior Eye* 2024;47:102093.

565.Rahman EZ, Lam PK, Chu CK, Moore Q, Pflugfelder SC. Corneal Sensitivity in Tear Dysfunction and its Correlation With Clinical Parameters and Blink Rate. *American journal of ophthalmology* 2015;160:858-866.e5.

566.Ross AR, Al-Aqaba MA, Almaazmi A, et al. Clinical and in vivo confocal microscopic features of neuropathic corneal pain. *The British journal of ophthalmology* 2020;104:768-775.

567.Moein HR, Akhlaq A, Dieckmann G, et al. Visualization of microneuromas by using in vivo confocal microscopy: An objective biomarker for the diagnosis of neuropathic corneal pain? *The ocular surface* 2020;18:651-656.

568.Maity M, Allay MB, Ali MH, Deshmukh R, Basu S, Singh S. Association of tear osmolarity and corneal nerves structure in dry eye disease: an in vivo study. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2024.

569.Kawashima M, Sano K, Takechi S, Tsubota K. Impact of lifestyle intervention on dry eye disease in office workers: a randomized controlled trial. *J Occup Health* 2018;60:281-288.

570.Giannaccare G, Pellegrini M, Sebastiani S, et al. Efficacy of Omega-3 Fatty Acid Supplementation for Treatment of Dry Eye Disease: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Cornea* 2019;38:565-573.

571.Molina - Leyva I, Molina - Leyva A, Bueno - Cavanillas A. Efficacy of nutritional supplementation with omega - 3 and omega - 6 fatty acids in dry eye syndrome: a systematic review of randomized clinical trials. *Acta Ophthalmologica* 2017;95.

572.So WZ, Qi Wong NS, Tan HC, et al. Diabetic corneal neuropathy as a surrogate marker for diabetic peripheral neuropathy. *Neural Regen Res* 2022;17:2172-2178.

573.Lagali NS, Allgeier S, Guimaraes P, et al. Reduced Corneal Nerve Fiber Density in Type 2 Diabetes by Wide-Area Mosaic Analysis. *Investigative ophthalmology & visual science* 2017;58:6318-6327.

574.Cozzini T, Piona C, Marchini G, et al. In vivo confocal microscopy study of corneal nerve alterations in children and youths with Type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2021;22:780-786.

575.Wu L-Q, Mou P, Chen Z-Y, et al. Altered Corneal Nerves in Chinese Thyroid-Associated Ophthalmopathy Patients Observed by In Vivo Confocal Microscopy. *Medical Science Monitor* 2019;25:1024-1031.

576.Fenner BJ, Tong L. Corneal staining characteristics in limited zones compared with whole cornea documentation for the detection of dry eye subtypes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:8013-8019.

577.Efron N, Brennan NA, Morgan PB, Wilson T. Lid wiper epitheliopathy. *Progress in retinal and eye research* 2016;53:140-74.

578.Begley C, Caffery B, Chalmers R, Situ P, Simpson T, Nelson JD. Review and analysis of grading scales for ocular surface staining. *The ocular surface* 2019;17:208-220.

579.van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 1969;82:10-4.

580.Barr JT, Schechtman KB, Fink BA, et al. Corneal scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study: baseline prevalence and repeatability of detection. *Cornea* 1999;18:34-46.

581.Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22:640-50.

582.Sall K, Foulks GN, Pucker AD, Ice KL, Zink RC, Magrath G. Validation of a Modified National Eye Institute Grading Scale for Corneal Fluorescein Staining. *Clinical ophthalmology* 2023;17:757-767.

583.Miyata K, Amano S, Sawa M, Nishida T. A novel grading method for superficial punctate keratopathy magnitude and its correlation with corneal epithelial permeability. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1537-9.

584.Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjogren's Syndrome International Registry. *American journal of ophthalmology* 2010;149:405-15.

585.Yeniad B, Beginoglu M, Bilgin LK. Lid-wiper epitheliopathy in contact lens users and patients with dry eye. *Eye Contact Lens* 2010;36:140-143.

586.Wang MTM, Craig JP. Natural history of dry eye disease: Perspectives from inter-ethnic comparison studies. *Ocul Surf* 2019;17:424-433.

587.Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004;23:272-85.

588.Rose-Nussbaumer J, Lietman TM, Shiboski CH, et al. Inter-grader Agreement of the Ocular Staining Score in the Sjogren's International Clinical Collaborative Alliance (SICCA) Registry. *American journal of ophthalmology* 2015;160:1150-1153 e3.

589.Matossian C, Crowley M, Periman L, Sorkin S. Personalized Management of Dry Eye Disease: Beyond Artificial Tears. *Clin Ophthalmol* 2022;16:3911-3918.

590.Barabino S, Benitez-Del-Castillo JM. Dry eye disease pathogenesis and clinical signs: searching for correspondence in the clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2024;28:1881-1890.

591.Baudouin C. The pathology of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45 Suppl 2:S211-20.

592.Kojima T, Dogru M, Kawashima M, Nakamura S, Tsubota K. Advances in the diagnosis and treatment of dry eye. *Progress in retinal and eye research* 2020:100842.

593.Kemeny-Beke A, Szodoray P. Ocular manifestations of rheumatic diseases. *Int Ophthalmol* 2020;40:503-510.

594.Wang YH, Li W, McDermott M, et al. IFN- γ -producing T(H)1 cells and dysfunctional regulatory T cells contribute to the pathogenesis of Sjögren's disease. *Sci Transl Med* 2024;16:eado4856.

595.Hassan AS, Clouthier SG, Ferrara JL, et al. Lacrimal gland involvement in graft-versus-host disease: a murine model. *Investigative ophthalmology & visual science* 2005;46:2692-7.

596.Chen X, Aqrawi LA, Utheim TP, et al. Elevated cytokine levels in tears and saliva of patients with primary Sjogren's syndrome correlate with clinical ocular and oral manifestations. *Sci Rep* 2019;9:7319.

597.Park JY, Kim BG, Kim JS, Hwang JH. Matrix Metalloproteinase 9 Point-of-Care Immunoassay Result Predicts Response to Topical Cyclosporine Treatment in Dry Eye Disease. *Transl Vis Sci Technol* 2018;7:31.

598.Daull P, Baudouin C, Liang H, Feraille L, Barabino S, Garrigue JS. Review of Preclinical Outcomes of a Topical Cationic Emulsion of Cyclosporine A for the Treatment of Ocular Surface Diseases. *Ocular immunology and inflammation* 2022;30:1945-1955.

- 599.Aragona P, Aguenouz M, Rania L, et al. Matrix metalloproteinase 9 and transglutaminase 2 expression at the ocular surface in patients with different forms of dry eye disease. *Ophthalmology* 2015;122:62-71.
- 600.Tauber J. A 6-Week, Prospective, Randomized, Single-Masked Study of Lifitegrast Ophthalmic Solution 5% Versus Thermal Pulsation Procedure for Treatment of Inflammatory Meibomian Gland Dysfunction. *Cornea* 2020;39:403-407.
- 601.Valdes-Arias D, Locatelli EVT, Sepulveda-Beltran PA, Mangwani-Mordani S, Navia JC, Galor A. Recent United States Developments in the Pharmacological Treatment of Dry Eye Disease. *Drugs* 2024.
- 602.Zhuang D, Misra SL, Mugisho OO, Rupenthal ID, Craig JP. NLRP3 Inflammasome as a Potential Therapeutic Target in Dry Eye Disease. *Int J Mol Sci* 2023;24.
- 603.Messmer EM, von Lindenfels V, Garbe A, Kampik A. Matrix Metalloproteinase 9 Testing in Dry Eye Disease Using a Commercially Available Point-of-Care Immunoassay. *Ophthalmology* 2016;123:2300-2308.
- 604.Shon C, Muntz A, Xue A, Zhuang D, Craig JP. Optimising diagnosis of clinically significant inflammation in dry eye disease. *American Academy of Optometry*. San Diego, 2022.
- 605.Peterson RC, Wolffsohn JS. Sensitivity and reliability of objective image analysis compared to subjective grading of bulbar hyperaemia. *The British journal of ophthalmology* 2007;91:1464-6.
- 606.Amparo F, Wang H, Emami-Naeini P, Karimian P, Dana R. The Ocular Redness Index: a novel automated method for measuring ocular injection. *Investigative ophthalmology & visual science* 2013;54:4821-6.
- 607.Rodriguez JD, Hamm A, Bensinger E, et al. Statistical Evaluation of Smartphone-Based Automated Grading System for Ocular Redness Associated with Dry Eye Disease and Implications for Clinical Trials. *Clinical ophthalmology* 2025;19:907-914.
- 608.Altman J, Jones G, Ahmed S, Sharma S, Sharma A. Tear Film MicroRNAs as Potential Biomarkers: A Review. *Int J Mol Sci* 2023;24.
- 609.Winiarczyk M, Biela K, Michalak K, Winiarczyk D, Mackiewicz J. Changes in Tear Proteomic Profile in Ocular Diseases. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19.
- 610.Tong L, Petznick A. Correlation between tear matrix metalloproteinases and the Schirmer's test. *Investigative ophthalmology & visual science* 2012;53:1592.

- 611.Papas EB. Key factors in the subjective and objective assessment of conjunctival erythema. *Investigative ophthalmology & visual science* 2000;41:687-91.
- 612.Fieguth P, Simpson T. Automated measurement of bulbar redness. *Investigative ophthalmology & visual science* 2002;43:340-7.
- 613.Bron AJ, Mengher LS, Davey CC. The normal conjunctiva and its responses to inflammation. *Trans Ophthalmol Soc U K* (1962) 1985;104 (Pt 4):424-35.
- 614.Roy FH. The red eye. *Ann Ophthalmol (Skokie)* 2006;38:35-8.
- 615.Mandell RB. Slit lamp classification system. *J Am Optom Assoc* 1987;58:198-201.
- 616.McMonnies CW, Chapman-Davies A. Assessment of conjunctival hyperemia in contact lens wearers. Part I. *Am J Optom Physiol Opt* 1987;64:246-50.
- 617.Efron N, Morgan PB, Katsara SS. Validation of grading scales for contact lens complications. *Ophthalmic Physiol Opt* 2001;21:17-29.
- 618.Schulze MM, Jones DA, Simpson TL. The development of validated bulbar redness grading scales. *Optom Vis Sci* 2007;84:976-83.
- 619.Schulze MM, Hutchings N, Simpson TL. Grading bulbar redness using cross-calibrated clinical grading scales. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:5812-7.
- 620.Villumsen J, Ringquist J, Alm A. Image analysis of conjunctival hyperemia. A personal computer based system. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1991;69:536-9.
- 621.Willingham FF, Cohen KL, Coggins JM, Tripoli NK, Ogle JW, Goldstein GM. Automatic quantitative measurement of ocular hyperemia. *Curr Eye Res* 1995;14:1101-8.
- 622.Wolffsohn JS, Purslow C. Clinical monitoring of ocular physiology using digital image analysis. *Cont Lens Anterior Eye* 2003;26:27-35.
- 623.Yoneda T, Sumi T, Takahashi A, Hoshikawa Y, Kobayashi M, Fukushima A. Automated hyperemia analysis software: reliability and reproducibility in healthy subjects. *Jpn J Ophthalmol* 2012;56:1-7.
- 624.Rodriguez JD, Johnston PR, Ousler GW, 3rd, Smith LM, Abelson MB. Automated grading system for evaluation of ocular redness associated with dry eye. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1197-1204.
- 625.Wu S, Hong J, Tian L, Cui X, Sun X, Xu J. Assessment of Bulbar Redness with a Newly Developed Keratograph. *Optom Vis Sci* 2015;92:892-9.

- 626.Huntjens B, Basi M, Nagra M. Evaluating a new objective grading software for conjunctival hyperaemia. *Cont Lens Anterior Eye* 2020;43:137-143.
- 627.Peterson RC, Wolffsohn JS. Objective grading of the anterior eye. *Optom Vis Sci* 2009;86:273-8.
- 628.Shetty R, Dua HS, Tong L, et al. Role of in vivo confocal microscopy in dry eye disease and eye pain. *Indian J Ophthalmol* 2023;71:1099-1104.
- 629.Yu M, Liu C, Mehta JS, Liu YC. A review of the application of in-vivo confocal microscopy on conjunctival diseases. *Eye and vision (London, England)* 2024;11:43.
- 630.Kasikci M, Erogul O, Polat O. Evaluation of aqueous-deficient and evaporative dry eye cases with confocal microscopy. *J Fr Ophthalmol* 2023;46:1161-1168.
- 631.Azizi S, Uçak T, Yaşar I, Karakurt Y, Erdogan E, Salman I. Evaluation of the Corneal Layers in Meibomian-Gland-Dysfunction-Related Dry Eye by In Vivo Slit-Scanning Confocal Microscopy. *Semin Ophthalmol* 2017;32:377-383.
- 632.Yang T, Ma B, Xie J, et al. Evaluation of Ocular Surface Characteristics in Dry Eye Disease With and Without Soft Contact Lens Wear: A Comparative Study. *Eye Contact Lens* 2022;48:377-383.
- 633.He J, Ogawa Y, Mukai S, et al. In Vivo Confocal Microscopy Evaluation of Ocular Surface with Graft-Versus-Host Disease-Related Dry Eye Disease. *Sci Rep* 2017;7:10720.
- 634.Setu MAK, Schmidt S, Musial G, Stern ME, Steven P. Segmentation and Evaluation of Corneal Nerves and Dendritic Cells From In Vivo Confocal Microscopy Images Using Deep Learning. *Translational vision science & technology* 2022;11:24.
- 635.Hwang J, Dermer H, Galor A. Can in vivo confocal microscopy differentiate between sub-types of dry eye disease? A review. *Clin Exp Ophthalmol* 2021;49:373-387.
- 636.Villani E, Garoli E, Termine V, Pichi F, Ratiglia R, Nucci P. Corneal Confocal Microscopy in Dry Eye Treated with Corticosteroids. *Optom Vis Sci* 2015;92:e290-5.
- 637.Kheirkhah A, Dohlman TH, Amparo F, et al. Effects of corneal nerve density on the response to treatment in dry eye disease. *Ophthalmology* 2015;122:662-8.
- 638.Iaccheri B, Torroni G, Cagini C, et al. Corneal confocal scanning laser microscopy in patients with dry eye disease treated with topical cyclosporine. *Eye (Lond)* 2017;31:788-794.
- 639.Manicone AM, McGuire JK. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation.

Semin Cell Dev Biol 2008;19:34-41.

640.Caban M, Owczarek K, Lewandowska U. The Role of Metalloproteinases and Their Tissue Inhibitors on Ocular Diseases: Focusing on Potential Mechanisms. *Int J Mol Sci* 2022;23.

641.Kapoor C, Vaidya S, Wadhwan V, Hitesh, Kaur G, Pathak A. Seesaw of matrix metalloproteinases (MMPs). *J Cancer Res Ther* 2016;12:28-35.

642.Acera A, Rocha G, Vecino E, Lema I, Duran JA. Inflammatory markers in the tears of patients with ocular surface disease. *Ophthalmic Res* 2008;40:315-21.

643.Chotikavanich S, de Paiva CS, Li de Q, et al. Production and activity of matrix metalloproteinase-9 on the ocular surface increase in dysfunctional tear syndrome. *Investigative ophthalmology & visual science* 2009;50:3203-9.

644.Knight BE, Kozlowski N, Havelin J, et al. TIMP-1 Attenuates the Development of Inflammatory Pain Through MMP-Dependent and Receptor-Mediated Cell Signaling Mechanisms. *Front Mol Neurosci* 2019;12:220.

645.Bang SP, Son MJ, Kim H, Lee YH, Jun JH. In vitro validation of the tear matrix metalloproteinase 9 in-situ immunoassay. *Sci Rep* 2020;10:15126.

646.Periman LM, Perez VL, Saban DR, Lin MC, Neri P. The Immunological Basis of Dry Eye Disease and Current Topical Treatment Options. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics : the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2020;36:137-146.

647.Pflugfelder SC, De Paiva CS, Moore QL, et al. Aqueous Tear Deficiency Increases Conjunctival Interferon- γ (IFN- γ) Expression and Goblet Cell Loss. *Investigative ophthalmology & visual science* 2015;56:7545-50.

648.Zhao L, Yu JJ, Liu Y, et al. An enhanced model for environmental dry eye: Exploring pathological features and underlying factors. *Experimental eye research* 2024;239:109744.

649.Kumar NR, Praveen M, Narasimhan R, et al. Tear biomarkers in dry eye disease: Progress in the last decade. *Indian J Ophthalmol* 2023;71:1190-1202.

650.Jackson DC, Zeng W, Wong CY, et al. Tear Interferon-Gamma as a Biomarker for Evaporative Dry Eye Disease. *Investigative ophthalmology & visual science* 2016;57:4824-4830.

651.Chen Y, Dana R. Autoimmunity in dry eye disease - An updated review of evidence on effector and memory Th17 cells in disease pathogenicity. *Autoimmunity reviews* 2021;20:102933.

652.Kuklinski EJ, Yu Y, Ying GS, Asbell PA. Association of Ocular Surface Immune Cells With

Dry Eye Signs and Symptoms in the Dry Eye Assessment and Management (DREAM) Study. *Investigative ophthalmology & visual science* 2023;64:7.

653.Roy NS, Yu Y, Ying GS, Maguire MG, Asbell PA. Effect of Omega-3 on HLA-DR Expression by Conjunctival Cells and Tear Cytokine Concentrations in the Dry Eye Assessment and Management Study. *Eye Contact Lens* 2022;48:384-390.

654.Willems B, Tong L, Minh TDT, Pham ND, Nguyen XH, Zumbansen M. Novel Cytokine Multiplex Assay for Tear Fluid Analysis in Sjogren's Syndrome. *Ocular immunology and inflammation* 2021;29:1639-1644.

655.Roda M, Corazza I, Bacchi Reggiani ML, et al. Dry Eye Disease and Tear Cytokine Levels-A Meta-Analysis. *Int J Mol Sci* 2020;21.

656.Perez VL, Stern ME, Pflugfelder SC. Inflammatory basis for dry eye disease flares. *Experimental eye research* 2020;201:108294.

657.VanDerMeid KR, Su SP, Ward KW, Zhang JZ. Correlation of tear inflammatory cytokines and matrix metalloproteinases with four dry eye diagnostic tests. *Investigative ophthalmology & visual science* 2012;53:1512-8.

658.Enriquez-de-Salamanca A, Castellanos E, Stern ME, et al. Tear cytokine and chemokine analysis and clinical correlations in evaporative-type dry eye disease. *Molecular vision* 2010;16:862-73.

659.Lee JH, Min K, Kim SK, Kim EK, Kim TI. Inflammatory cytokine and osmolarity changes in the tears of dry eye patients treated with topical 1% methylprednisolone. *Yonsei medical journal* 2014;55:203-8.

660.González-García MJ, Murillo GM, Pinto-Fraga J, et al. Clinical and tear cytokine profiles after advanced surface ablation refractive surgery: A six-month follow-up. *Experimental eye research* 2020;193:107976.

661.López-Miguel A, Tesón M, Martín-Montañez V, et al. Clinical and Molecular Inflammatory Response in Sjögren Syndrome-Associated Dry Eye Patients Under Desiccating Stress. *American journal of ophthalmology* 2016;161:133-41.e1-2.

662.Gad A, Vingrys AJ, Wong CY, Jackson DC, Downie LE. Tear film inflammatory cytokine upregulation in contact lens discomfort. *The ocular surface* 2019;17:89-97.

663.Chhadva P, Lee T, Sarantopoulos CD, et al. Human Tear Serotonin Levels Correlate with Symptoms and Signs of Dry Eye. *Ophthalmology* 2015;122:1675-80.

664.Zhang X, Yin Y, Yue L, Gong L. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Aggravate

Depression-Associated Dry Eye Via Activating the NF- κ B Pathway. *Investigative ophthalmology & visual science* 2019;60:407-419.

665.Dartt DA. Regulation of lacrimal gland secretion by neurotransmitters and the EGF family of growth factors. *Experimental eye research* 2001;73:741-52.

666.Lambiase A, Micera A, Sacchetti M, Cortes M, Mantelli F, Bonini S. Alterations of tear neuromediators in dry eye disease. *Arch Ophthalmol* 2011;129:981-6.

667.Yang LWY, Mehta JS, Liu YC. Corneal neuromediator profiles following laser refractive surgery. *Neural Regen Res* 2021;16:2177-2183.

668.Liu C, Lin MT, Lee IXY, et al. Neuropathic Corneal Pain: Tear Proteomic and Neuromediator Profiles, Imaging Features, and Clinical Manifestations. *American journal of ophthalmology* 2024;265:6-20.

669.Hernández-Molina G, Avila-Casado C, Nuñez-Alvarez C, et al. Utility of the American-European Consensus Group and American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren's syndrome in patients with systemic autoimmune diseases in the clinical setting. *Rheumatology (Oxford, England)* 2015;54:441-8.

670.Loiseau P, Lepage V, Djelal F, et al. HLA class I and class II are both associated with the genetic predisposition to primary Sjögren syndrome. *Human immunology* 2001;62:725-31.

671.Kessal K, Liang H, Rabut G, et al. Conjunctival Inflammatory Gene Expression Profiling in Dry Eye Disease: Correlations With HLA-DRA and HLA-DRB1. *Frontiers in immunology* 2018;9:2271.

672.Roy NS, Wei Y, Yu Y, et al. Conjunctival HLA-DR Expression and Its Association With Symptoms and Signs in the DREAM Study. *Translational vision science & technology* 2019;8:31.

673.Baudouin C, Liang H, Riancho L, et al. Correlation between the inflammatory marker HLA DR and signs and symptoms in moderate to severe dry eye disease. *Investigative ophthalmology & visual science* 2015;56:298-CO183.

674.Nair AP, D'Souza S, Khamar P, Nuijts R, Sethu S, Shetty R. Ocular surface immune cell diversity in dry eye disease. *Indian J Ophthalmol* 2023;71:1237-1247.

675.de Zoete MR, Palm NW, Zhu S, Flavell RA. Inflammasomes. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2014;6:a016287.

676.Yerramothu P, Vijay AK, Willcox MDP. Inflammasomes, the eye and anti-inflammasome therapy. *Eye (Lond)* 2018;32:491-505.

677. Zheng Q, Ren Y, Reinach PS, et al. Reactive oxygen species activated NLRP3 inflammasomes initiate inflammation in hyperosmolarity stressed human corneal epithelial cells and environment-induced dry eye patients. *Experimental eye research* 2015;134:133-40.
678. Niu L, Zhang S, Wu J, Chen L, Wang Y. Upregulation of NLRP3 Inflammasome in the Tears and Ocular Surface of Dry Eye Patients. *PLoS One* 2015;10:e0126277.
679. Zheng Q, Ren Y, Reinach PS, et al. Reactive oxygen species activated NLRP3 inflammasomes prime environment-induced murine dry eye. *Experimental eye research* 2014;125:1-8.
680. Tovar A, Gomez A, Serrano A, et al. Role of Caspase-1 as a Biomarker of Ocular Surface Damage. *Am J Ophthalmol* 2022;239:74-83.
681. Zhang J, Dai Y, Yang Y, Xu J. Calcitriol Alleviates Hyperosmotic Stress-Induced Corneal Epithelial Cell Damage via Inhibiting the NLRP3-ASC-Caspase-1-GSDMD Pyroptosis Pathway in Dry Eye Disease. *J Inflamm Res* 2021;14:2955-2962.
682. Hammond SM. An overview of microRNAs. *Adv Drug Deliv Rev* 2015;87:3-14.
683. Kim YJ, Yeon Y, Lee WJ, et al. Comparison of MicroRNA Expression in Tears of Normal Subjects and Sjogren Syndrome Patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60:4889-4895.
684. Wang Q, Xie X, Li H, Hao S. Discovery of microRNA expression profiles involved in regulating TGF-beta2 expression in the tears of dry eye patients. *Ann Clin Biochem* 2020;57:420-428.
685. Pucker AD, Ngo W, Postnikoff CK, Fortinberry H, Nichols JJ. Tear Film miRNAs and Their Association With Human Dry Eye Disease. *Curr Eye Res* 2022;47:1479-1487.
686. Ren Y, Feng J, Lin Y, et al. MiR-223 inhibits hyperosmolarity-induced inflammation through downregulating NLRP3 activation in human corneal epithelial cells and dry eye patients. *Exp Eye Res* 2022;220:109096.
687. Chan HW, Yang B, Wong W, et al. A Pilot Study on MicroRNA Profile in Tear Fluid to Predict Response to Anti-VEGF Treatments for Diabetic Macular Edema. *J Clin Med* 2020;9.
688. Bu J, Liu Y, Zhang R, et al. Potential New Target for Dry Eye Disease-Oxidative Stress. *Antioxidants (Basel)* 2024;13.
689. Li B, Sheng M, Li J, et al. Tear proteomic analysis of Sjogren syndrome patients with dry eye syndrome by two-dimensional-nano-liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Sci Rep* 2014;4:5772.

- 690.Kruk J, Kubasik-Kladna K, Aboul-Enein HY. The Role Oxidative Stress in the Pathogenesis of Eye Diseases: Current Status and a Dual Role of Physical Activity. *Mini Rev Med Chem* 2015;16:241-57.
- 691.Gaschler MM, Stockwell BR. Lipid peroxidation in cell death. *Biochem Biophys Res Commun* 2017;482:419-425.
- 692.Wakamatsu TH, Dogru M, Matsumoto Y, et al. Evaluation of lipid oxidative stress status in Sjogren syndrome patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:201-10.
- 693.Navel V, Sapin V, Henrioux F, et al. Oxidative and antioxidative stress markers in dry eye disease: A systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol* 2022;100:45-57.
- 694.Sedlak L, Swierczynska M, Borymska W, Zych M, Wygledowska-Promienska D. Impact of dorzolamide, benzalkonium-preserved dorzolamide and benzalkonium-preserved brinzolamide on selected biomarkers of oxidative stress in the tear film. *BMC Ophthalmol* 2021;21:319.
- 695.Choi JH, Li Y, Kim SH, et al. The influences of smartphone use on the status of the tear film and ocular surface. *PLoS One* 2018;13:e0206541.
- 696.Macri A, Scanarotti C, Bassi AM, et al. Evaluation of oxidative stress levels in the conjunctival epithelium of patients with or without dry eye, and dry eye patients treated with preservative-free hyaluronic acid 0.15 % and vitamin B12 eye drops. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology=Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2015;253:425-30.
- 697.Choi W, Lian C, Ying L, et al. Expression of Lipid Peroxidation Markers in the Tear Film and Ocular Surface of Patients with Non-Sjogren Syndrome: Potential Biomarkers for Dry Eye Disease. *Curr Eye Res* 2016;41:1143-9.
- 698.Jung JH, Ji YW, Hwang HS, et al. Proteomic analysis of human lacrimal and tear fluid in dry eye disease. *Sci Rep* 2017;7:13363.
- 699.Xiao W, Huang P. Effects of the preoperative use of artificial tears combined with recombinant bovine basic fibroblast growth factor on cataract patients complicated with dry eyes. *Arq Bras Oftalmol* 2022;87:0539.
- 700.Jee D, Park M, Lee HJ, Kim MS, Kim EC. Comparison of treatment with preservative-free versus preserved sodium hyaluronate 0.1% and fluorometholone 0.1% eyedrops after cataract surgery in patients with preexisting dry-eye syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2015;41:756-63.
- 701.Chen A, Chen HT, Hwang YH, Chen YT, Hsiao CH, Chen HC. Severity of dry eye syndrome is related to anti-dsDNA autoantibody in systemic lupus erythematosus patients without secondary Sjogren syndrome: A cross-sectional analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4218.

702.Ma W, Wang G, Li X, et al. Study of Factors Influencing Dry Eye in Rheumatoid Arthritis. *J Ophthalmol* 2020;2020:5768679.

703.Psianou K, Panagoulas I, Papanastasiou AD, et al. Clinical and immunological parameters of Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2018;17:1053-1064.

704.D'Souza S, James E, Jois R, Mahendradas P, Koul A, Pradhan A. Systemic investigations in dry eye disease. *Indian J Ophthalmol* 2023;71:1326-1331.

705.Osei-Bimpong A, Meek JH, Lewis SM. ESR or CRP? A comparison of their clinical utility. *Hematology* 2007;12:353-7.

706.Crane AM, Feuer W, Galor A. C-reactive protein levels and tear function parameters. *Ophthalmology* 2013;120:1099 e1.

707.Hashemi MH, Ambrus JL, Jr., Shukla AA, et al. Association of Systemic Markers of Inflammation with Signs and Symptoms of Dry Eye Disease and Sjogren's Syndrome in the Dry Eye Assessment and Management (DREAM(c)) Study. *Curr Eye Res* 2024;49:574-581.

708.Da Cunha E, Mariette X, Desmoulins F, et al. Associations between ocular and extra-ocular assessment in primary Sjögren's syndrome. *Joint Bone Spine* 2022;89:105426.

709.Lim SA, Nam S, Kwok SK, Park SH, Chung SH. Serologic Markers Are Associated With Ocular Staining Score in Primary Sjogren Syndrome. *Cornea* 2015;34:1466-70.

710.Tsubota K, Fujihara T, Takeuchi T. Soluble interleukin-2 receptors and serum autoantibodies in dry eye patients: correlation with lacrimal gland function. *Cornea* 1997;16:339-44.

711.Ruiz de Morales JMG, Puig L, Dauden E, et al. Critical role of interleukin (IL)-17 in inflammatory and immune disorders: An updated review of the evidence focusing in controversies. *Autoimmun Rev* 2020;19:102429.

712.Oh JY, Kim MK, Choi HJ, et al. Investigating the relationship between serum interleukin-17 levels and systemic immune-mediated disease in patients with dry eye syndrome. *Korean J Ophthalmol* 2011;25:73-6.

713.Panpruk R, Puangsricharern V, Klaewsongkram J, et al. Clinical parameters and biological markers associated with acute severe ocular complications in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Scientific Reports* 2021;11:20275.

714.Vehof J, Hysi PG, Hammond CJ. A Metabolome-Wide Study of Dry Eye Disease Reveals Serum Androgens as Biomarkers. *Ophthalmology* 2017;124:505-511.

- 715.Wang MTM, Dean SJ, Muntz A, Craig JP. Evaluating the diagnostic utility of evaporative dry eye disease markers. *Clin Exp Ophthalmol* 2020;48:267-270.
- 716.Ruiz-Lozano RE, Quiroga-Garza ME, Ramos-Dávila EM, et al. Comparative Evaluation of the Corneal Sensitivity Thresholds between the Novel Non-Contact and Cochet-Bonnet Esthesiometers. *American journal of ophthalmology* 2025;271:407-416.
- 717.Tavakoli M, Ferdousi M, Petropoulos IN, et al. Normative values for corneal nerve morphology assessed using corneal confocal microscopy: a multinational normative data set. *Diabetes Care* 2015;38:838-43.
- 718.Pflugfelder SC, de Paiva CS. The Pathophysiology of Dry Eye Disease: What We Know and Future Directions for Research. *Ophthalmology* 2017;124:S4-s13.
- 719.Chen Y, Chauhan SK, Lee HS, et al. Effect of desiccating environmental stress versus systemic muscarinic AChR blockade on dry eye immunopathogenesis. *Investigative ophthalmology & visual science* 2013;54:2457-64.
- 720.Usuba FS, Saad CGS, Aikawa NE, et al. Improvement of conjunctival cytological grade and tear production in Ankylosing Spondylitis patients under TNF inhibitors: a long-term follow-up. *Sci Rep* 2020;10:334.
- 721.Khokhar M, Dey S, Tomo S, Jaremko M, Emwas AH, Pandey RK. Unveiling Novel Drug Targets and Emerging Therapies for Rheumatoid Arthritis: A Comprehensive Review. *ACS pharmacology & translational science* 2024;7:1664-1693.
- 722.Kelagere Y, Scholand KK, DeJong EN, et al. TNF is a critical cytokine in age-related dry eye disease. *The ocular surface* 2023;30:119-128.
- 723.Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: Old and new therapeutic targets. *Journal of autoimmunity* 2020;110:102364.
- 724.Shen L, Suresh L, Lindemann M, et al. Novel autoantibodies in Sjogren's syndrome. *Clinical immunology (Orlando, Fla)* 2012;145:251-5.
- 725.de Paiva CS, Trujillo-Vargas CM, Schaefer L, Yu Z, Britton RA, Pflugfelder SC. Differentially Expressed Gene Pathways in the Conjunctiva of Sjögren Syndrome Keratoconjunctivitis Sicca. *Frontiers in immunology* 2021;12:702755.
- 726.Pflugfelder SC, Bian F, Gumus K, Farley W, Stern ME, De Paiva CS. Severity of Sjögren's Syndrome Keratoconjunctivitis Sicca Increases with Increased Percentage of Conjunctival Antigen-Presenting Cells. *Int J Mol Sci* 2018;19.
- 727.Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry

eye syndrome. *Jama* 2001;286:2114-9.

728.Britten-Jones AC, Craig JP, Anderson AJ, Downie LE. Association between systemic omega-3 polyunsaturated fatty acid levels, and corneal nerve structure and function. *Eye (Basingstoke)* 2023;37.

729.Sağdı k HM, Ugurbas SH, Can M, et al. Tear film osmolarity in patients with diabetes mellitus. *Ophthalmic Res* 2013;50:1-5.

730.Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction. *Bulletin of experimental biology and medicine* 2021;171:179-189.

731.Suwajanakorn O, Puangsrichareern V, Kittipibul T, Chatsuwana T. Ocular surface microbiome in diabetes mellitus. *Sci Rep* 2022;12:21527.

732.Ma A, Mak MS, Shih KC, et al. Association of long-term glycaemic control on tear break-up times and dry eye symptoms in Chinese patients with type 2 diabetes. *Clin Exp Ophthalmol* 2018;46:608-615.

733.Pereira MV, Glória AL. Lagophthalmos. *Semin Ophthalmol* 2010;25:72-8.

734.Craig JP, Muntz A, Wang MTM, et al. Developing evidence-based guidance for the treatment of dry eye disease with artificial tear supplements: A six-month multicentre, double-masked randomised controlled trial. *The ocular surface* 2021;20:62-69.

735.Donthineni PR, Kammari P, Shanbhag SS, Singh V, Das AV, Basu S. Incidence, demographics, types and risk factors of dry eye disease in India: Electronic medical records driven big data analytics report I. *The ocular surface* 2019;17:250-256.

736.Watson SL, Chidi-Egboka NC, Khoo P, et al. Efficient capture of dry eye data from the real world: The Save Sight Dry Eye Registry. *AJO International* 2024;1:100065.

737.Zhang S, Echegoyen J. Design and Usability Study of a Point of Care mHealth App for Early Dry Eye Screening and Detection. *Journal of clinical medicine* 2023;12.

738.Shi Y, Wang L, Hu Y, et al. Contact lens sensor for ocular inflammation monitoring. *Biosensors & bioelectronics* 2024;249:116003.

739.Woods CA DK, Jones L and Fonn D. . Patient use of smartphones to communicate subjective data in clinical trials. *Optom Vis Sci* 2011;88:290-4.

740.Yang HK, Che SA, Hyon JY, Han SB. Integration of Artificial Intelligence into the Approach for Diagnosis and Monitoring of Dry Eye Disease. *Diagnostics (Basel)* 2022;12.

741. Neurotrophic Keratopathy Study Group. Neurotrophic keratopathy: An updated understanding. *The ocular surface* 2023;30:129-138.
742. Tamimi A, Sheikhzadeh F, Ezabadi SG, et al. Post-LASIK dry eye disease: A comprehensive review of management and current treatment options. *Front Med (Lausanne)* 2023;10:1057685.
743. Gupta PK, Drinkwater OJ, VanDusen KW, Brissette AR, Starr CE. Prevalence of ocular surface dysfunction in patients presenting for cataract surgery evaluation. *J Cataract Refract Surg* 2018;44:1090-1096.
744. Trattler WB, Majmudar PA, Donnenfeld ED, McDonald MB, Stonecipher KG, Goldberg DF. The Prospective Health Assessment of Cataract Patients' Ocular Surface (PHACO) study: the effect of dry eye. *Clinical ophthalmology* 2017;11:1423-1430.
745. Nosch DS, Käser E, Bracher T, Joos RE. Age-Related Changes in Corneal Sensitivity. *Cornea* 2023;42:1257-1262.
746. Zhao PF, Zhou YH, Hu YB, et al. Evaluation of preoperative dry eye in people undergoing corneal refractive surgery to correct myopia. *International journal of ophthalmology* 2021;14:1047-1051.
747. Woodward MA, Randleman JB, Stulting RD. Dissatisfaction after multifocal intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:992-7.
748. Yang F, Yang L, Ning X, Liu J, Wang J. Effect of dry eye on the reliability of keratometry for cataract surgery planning. *J Fr Ophtalmol* 2024;47:103999.
749. Nilsen C, Gundersen M, Jensen PG, et al. Effect of Artificial Tears on Preoperative Keratometry and Refractive Precision in Cataract Surgery. *Clinical ophthalmology* 2024;18:1503-1514.
750. Chuang J, Shih KC, Chan TC, Wan KH, Jhanji V, Tong L. Preoperative optimization of ocular surface disease before cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2017;43:1596-1607.
751. Nibandhe AS, Donthineni PR. Understanding and Optimizing Ocular Biometry for Cataract Surgery in Dry Eye Disease: A Review. *Semin Ophthalmol* 2023;38:24-30.
752. Starr CE, Gupta PK, Farid M, et al. An algorithm for the preoperative diagnosis and treatment of ocular surface disorders. *J Cataract Refract Surg* 2019;45:669-684.
753. Castillo-Macías A, Arreola-Martínez JE, Loya-García D, Valdez-García JE. Prevalence and clinical characteristics of neurotrophic keratopathy in hispanic population in northeastern Mexico. *International ophthalmology* 2023;43:3257-3262.

- 754.Sambhi RS, Sambhi GDS, Mather R, Malvankar-Mehta MS. Dry eye after refractive surgery: a meta-analysis. *Can J Ophthalmol* 2020;55:99-106.
- 755.Shen Z, Zhu Y, Song X, Yan J, Yao K. Dry Eye after Small Incision Lenticule Extraction (SMILE) versus Femtosecond Laser-Assisted in Situ Keratomileusis (FS-LASIK) for Myopia: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11:e0168081.
- 756.Kobashi H, Kamiya K, Shimizu K. Dry Eye After Small Incision Lenticule Extraction and Femtosecond Laser-Assisted LASIK: Meta-Analysis. *Cornea* 2017;36:85-91.
- 757.Nair S, Kaur M, Sharma N, Titiyal JS. Refractive surgery and dry eye - An update. *Indian J Ophthalmol* 2023;71:1105-1114.
- 758.Miura M, Inomata T, Nakamura M, et al. Prevalence and Characteristics of Dry Eye Disease After Cataract Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmol Ther* 2022;11:1309-1332.
- 759.Lu Q, Lu Y, Zhu X. Dry Eye and Phacoemulsification Cataract Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:649030.
- 760.Qian L, Wei W. Identified risk factors for dry eye syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2022;17:e0271267.
- 761.Naderi K, Gormley J, O'Brart D. Cataract surgery and dry eye disease: A review. *European journal of ophthalmology* 2020;30:840-855.
- 762.Bonini S, Rama P, Olzi D, Lambiase A. Neurotrophic keratitis. *Eye (Lond)* 2003;17:989-95.
- 763.Dua HS, Said DG, Messmer EM, et al. Neurotrophic keratopathy. *Progress in retinal and eye research* 2018;66:107-131.
- 764.Mackie IA. Neuroparalytic keratitis. . In: Fraunfelder F, Roy FH, Meyer SM, editors. *Current ocular therapy*. Philadelphia, PA: Saunders, 1995.
- 765.Zieske JD, Gipson IK. Protein synthesis during corneal epithelial wound healing. *Investigative ophthalmology & visual science* 1986;27:1-7.
- 766.Cardona G, Seres C, Quevedo L, Auge M. Knowledge and use of tear film evaluation tests by spanish practitioners. *Optom Vis Sci* 2011;88:1106-11.
- 767.Belmonte C, Acosta MC, Schmelz M, Gallar J. Measurement of corneal sensitivity to mechanical and chemical stimulation with a CO₂ esthesiometer. *Investigative ophthalmology & visual science* 1999;40:513-9.

768.Merayo-Lloves J, Gómez Martín C, Lozano-Sanroma J, Renedo Laguna C. Assessment and safety of the new esthesiometer BRILL: Comparison with the Cochet-Bonnet Esthesiometer. *European journal of ophthalmology* 2024;34:1036-1045.

769.Villalba M, Sabates V, Orgul S, Perez VL, Swaminathan SS, Sabater AL. Detection of Subclinical Neurotrophic Keratopathy by Noncontact Esthesiometry. *Ophthalmol Ther* 2024;13:2393-2404.

770.Swanevelder SK, Misra SL, Tyler EF, McGhee CN. Precision, agreement and utility of a contemporary non-contact corneal aesthesiometer. *Clin Exp Optom* 2020;103:798-803.

771.Dana R, Farid M, Gupta PK, et al. Expert consensus on the identification, diagnosis, and treatment of neurotrophic keratopathy. *BMC Ophthalmol* 2021;21:327.

772.Giovannetti F, Sacchetti M, Marengo M, et al. New disposable esthesiometer (KeraSense®) to improve diagnosis and management of neurotrophic keratitis. *The ocular surface* 2024;32:192-197.

773.Merayo-Lloves J, Gómez Martín C, Lozano-Sanroma J, Renedo Laguna C. Assessment and safety of the new esthesiometer BRILL: Comparison with the Cochet-Bonnet Esthesiometer. *European journal of ophthalmology* 2023;11206721231210754.

774.Crabtree JR, Tannir S, Tran K, Boente CS, Ali A, Borschel GH. Corneal Nerve Assessment by Aesthesiometry: History, Advancements, and Future Directions. *Vision (Basel, Switzerland)* 2024;8.

775.Rosenberg ME, Tervo TM, Immonen IJ, Müller LJ, Grönhagen-Riska C, Vesaluoma MH. Corneal structure and sensitivity in type 1 diabetes mellitus. *Investigative ophthalmology & visual science* 2000;41:2915-21.

776.Martone G, Alegente M, Balestrazzi A, et al. In vivo confocal microscopy in bilateral herpetic keratitis: a case report. *European journal of ophthalmology* 2008;18:994-7.

777.Patel DV, McGhee CN. Laser scanning in vivo confocal microscopy demonstrating significant alteration of human corneal nerves following herpes zoster ophthalmicus. *Archives of neurology* 2010;67:640-1.

778.Hamrah P, Sahin A, Dastjerdi MH, et al. Cellular changes of the corneal epithelium and stroma in herpes simplex keratitis: an in vivo confocal microscopy study. *Ophthalmology* 2012;119:1791-7.

779.Cruzat A, Qazi Y, Hamrah P. In Vivo Confocal Microscopy of Corneal Nerves in Health and Disease. *The ocular surface* 2017;15:15-47.

780.Hamrah P, Cruzat A, Dastjerdi MH, et al. Unilateral herpes zoster ophthalmicus results in bilateral corneal nerve alteration: an in vivo confocal microscopy study. *Ophthalmology* 2013;120:40-7.

781.Hamrah P, Cruzat A, Dastjerdi MH, et al. Corneal sensation and subbasal nerve alterations in patients with herpes simplex keratitis: an in vivo confocal microscopy study. *Ophthalmology* 2010;117:1930-6.

782.Cruzat A, Witkin D, Baniyadi N, et al. Inflammation and the nervous system: the connection in the cornea in patients with infectious keratitis. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011;52:5136-43.

783.Guerrero-Moreno A, Baudouin C, Melik Parsadaniantz S, Réaux-Le Goazigo A. Morphological and Functional Changes of Corneal Nerves and Their Contribution to Peripheral and Central Sensory Abnormalities. *Frontiers in cellular neuroscience* 2020;14:610342.

784.McNally TW, Figueiredo FC. Corneal Neuropathic Pain: A Patient and Physician Perspective. *Ophthalmol Ther* 2024;13:1041-1050.

785.Galor A, Batawi H, Felix ER, et al. Incomplete response to artificial tears is associated with features of neuropathic ocular pain. *The British journal of ophthalmology* 2016;100:745-9.

786.Fernandez CA, Galor A, Arheart KL, et al. Dry eye syndrome, posttraumatic stress disorder, and depression in an older male veteran population. *Investigative ophthalmology & visual science* 2013;54:3666-72.

787.Galor A, Feuer W, Lee DJ, et al. Depression, post-traumatic stress disorder, and dry eye syndrome: a study utilizing the national United States Veterans Affairs administrative database. *American journal of ophthalmology* 2012;154:340-346 e2.

788.Segal BM, Pogatchnik B, Henn L, Rudser K, Sivils KM. Pain severity and neuropathic pain symptoms in primary Sjögren's syndrome: a comparison study of seropositive and seronegative Sjögren's syndrome patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1291-8.

789.Dieckmann G, Goyal S, Hamrah P. Neuropathic Corneal Pain: Approaches for Management. *Ophthalmology* 2017;124:S34-s47.

790.Woltsche JN, Horwath-Winter J, Dorn C, et al. Neuropathic Corneal Pain as Debilitating Manifestation of LONG-COVID. *Ocular immunology and inflammation* 2023;31:1216-1218.

791.Costa Í F, Bonifácio LP, Bellissimo-Rodrigues F, et al. Ocular findings among patients surviving COVID-19. *Sci Rep* 2021;11:11085.

- 792.Yavuz Saricay L, Bayraktutar BN, Kenyon BM, Hamrah P. Concurrent ocular pain in patients with neurotrophic keratopathy. *The ocular surface* 2021;22:143-151.
- 793.Qazi Y, Hurwitz S, Khan S, Jurkunas UV, Dana R, Hamrah P. Validity and Reliability of a Novel Ocular Pain Assessment Survey (OPAS) in Quantifying and Monitoring Corneal and Ocular Surface Pain. *Ophthalmology* 2016;123:1458-68.
- 794.Farhangi M, Feuer W, Galor A, et al. Modification of the Neuropathic Pain Symptom Inventory for use in eye pain (NPSI-Eye). *Pain* 2019;160:1541-1550.
- 795.Goyal S, Hamrah P. Understanding Neuropathic Corneal Pain – Gaps and Current Therapeutic Approaches. *Semin Ophthalmol* 2016;31:59-70.
- 796.Crane AM, Feuer W, Felix ER, et al. Evidence of central sensitisation in those with dry eye symptoms and neuropathic-like ocular pain complaints: incomplete response to topical anaesthesia and generalised heightened sensitivity to evoked pain. *The British journal of ophthalmology* 2017;101:1238-1243.
- 797.Patel S, Mittal R, Sarantopoulos KD, Galor A. Neuropathic ocular surface pain: Emerging drug targets and therapeutic implications. *Expert opinion on therapeutic targets* 2022;26:681-695.
- 798.Ozmen MC, Dieckmann G, Cox SM, et al. Efficacy and tolerability of nortriptyline in the management of neuropathic corneal pain. *The ocular surface* 2020;18:814-820.
- 799.Aykut V, Elbay A, Çigdem Uçar I, et al. Corneal sensitivity and subjective complaints of ocular pain in patients with fibromyalgia. *Eye (Lond)* 2018;32:763-767.
- 800.Spierer O, Felix ER, McClellan AL, et al. Corneal Mechanical Thresholds Negatively Associate With Dry Eye and Ocular Pain Symptoms. *Investigative ophthalmology & visual science* 2016;57:617-25.
- 801.Aggarwal S, Kheirkhah A, Cavalcanti BM, et al. Autologous Serum Tears for Treatment of Photoallodynia in Patients with Corneal Neuropathy: Efficacy and Evaluation with In Vivo Confocal Microscopy. *The ocular surface* 2015;13:250-62.
- 802.Storås AM, Strømke I, Riegler MA, et al. Artificial intelligence in dry eye disease. *The ocular surface* 2022;23:74-86.
- 803.Shimizu E, Ishikawa T, Tanji M, et al. Artificial intelligence to estimate the tear film breakup time and diagnose dry eye disease. *Scientific Reports* 2023;13:5822.
- 804.Wang Y, Shi F, Wei S, Li X. A deep learning model for evaluating meibomian glands morphology from meibography. *Journal of clinical medicine* 2023;12.

- 805.Wang J, Yeh TN, Chakraborty R, Yu SX, Lin MC. A Deep Learning Approach for Meibomian Gland Atrophy Evaluation in Meibography Images. *Translational vision science & technology* 2019;8:37.
- 806.Setu MAK, Horstmann J, Schmidt S, Stern ME, Steven P. Deep learning-based automatic meibomian gland segmentation and morphology assessment in infrared meibography. *Sci Rep* 2021;11:7649.
- 807.Yu Y, Zhou Y, Tian M, et al. Automatic identification of meibomian gland dysfunction with meibography images using deep learning. *International ophthalmology* 2022;42:3275-3284.
- 808.Saha RK, Chowdhury AMM, Na KS, et al. Automated quantification of meibomian gland dropout in infrared meibography using deep learning. *The ocular surface* 2022;26:283-294.
- 809.Swidarska K, Blackie CA, Maldonado-Codina C, Morgan PB, Read ML, Fergie M. A Deep Learning Approach for Meibomian Gland Appearance Evaluation. *Ophthalmology science* 2023;3:100334.
- 810.Wang S, He J, He X, et al. AES-CSFS: an automatic evaluation system for corneal sodium fluorescein staining based on deep learning. *Therapeutic advances in chronic disease* 2023;14:20406223221148266.
- 811.Nair PP, Keskar M, Borghare PT, Methwani DA, Nasre Y, Chaudhary M. Artificial Intelligence in Dry Eye Disease: A Narrative Review. *Cureus* 2024;16:e70056.
- 812.Huet E, Vallée B, Delbé J, et al. EMMPRIN modulates epithelial barrier function through a MMP-mediated occludin cleavage: implications in dry eye disease. *The American journal of pathology* 2011;179:1278-86.
- 813.Jamerson EC, Elhusseiny AM, ElSheikh RH, Eleiwa TK, El Sayed YM. Role of Matrix Metalloproteinase 9 in Ocular Surface Disorders. *Eye Contact Lens* 2020;46 Suppl 2:S57-s63.
- 814.Sivak JM, Fini ME. MMPs in the eye: emerging roles for matrix metalloproteinases in ocular physiology. *Progress in retinal and eye research* 2002;21:1-14.
- 815.Murphy G, Stanton H, Cowell S, et al. Mechanisms for pro matrix metalloproteinase activation. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica* 1999;107:38-44.
- 816.Lu Z, Liu T, Zhou X, et al. Rapid and quantitative detection of tear MMP-9 for dry eye patients using a novel silicon nanowire-based biosensor. *Biosensors & bioelectronics* 2022;214:114498.
- 817.McDevitt H, Munson S, Ettinger R, Wu A. Multiple roles for tumor necrosis factor-alpha and

lymphotoxin alpha/beta in immunity and autoimmunity. *Arthritis research* 2002;4 Suppl 3:S141-52.

818.Körner H, Sedgwick JD. Tumour necrosis factor and lymphotoxin: molecular aspects and role in tissue-specific autoimmunity. *Immunology and cell biology* 1996;74:465-72.

819.Ruddle NH. Lymphoid neo-organogenesis: lymphotoxin's role in inflammation and development. *Immunologic research* 1999;19:119-25.

820.Howard Tripp N, Tarn J, Natasari A, et al. Fatigue in primary Sjögren's syndrome is associated with lower levels of proinflammatory cytokines. *RMD open* 2016;2:e000282.

821.Davies K, Mirza K, Tarn J, et al. Fatigue in primary Sjögren's syndrome (pSS) is associated with lower levels of proinflammatory cytokines: a validation study. *Rheumatology international* 2019;39:1867-1873.

822.Chen H, Chen H, Liang L, et al. Evaluation of Tear Protein Markers in Dry Eye Disease with Different Lymphotoxin-Alpha Expression Levels. *American journal of ophthalmology* 2020;217:198-211.

823.March de Ribot F, Benitez Del Castillo JM, Geerling G, Messmer EM, Baudouin C, Alves M. Dry eye disease sustainability. *The ocular surface* 2023;30:104-106.

824.Nasa P, Jain R, Juneja D. Delphi methodology in healthcare research: How to decide its appropriateness. *World J Methodol* 2021;11:116-129.

825.Graham B, Regehr G, Wright JG. Delphi as a method to establish consensus for diagnostic criteria. *J Clin Epidemiol* 2003;56:1150-6.

826.Mathewson PA, Williams GP, Watson SL, Hodson J, Bron AJ, Rauz S. Defining Ocular Surface Disease Activity and Damage Indices by an International Delphi Consultation. *The ocular surface* 2017;15:97-111.

827.Baudouin C, Aragona P, Van Setten G, et al. Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm. *The British journal of ophthalmology* 2014;98:1168-76.

828.Barabino S, Aragona P, di Zazzo A, Rolando M, with the contribution of selected ocular surface experts from the Societa Italiana di Dacriologia e Superficie O. Updated definition and classification of dry eye disease: Renewed proposals using the nominal group and Delphi techniques. *European journal of ophthalmology* 2021;31:42-48.

829.Farid M, Ayres BD, Donnenfeld E, et al. Delphi Panel Consensus Regarding Current Clinical Practice Management Options for Demodex blepharitis. *Clinical ophthalmology* 2023;17:667-679.

资金支持

TFOS DEWS III 的工作得到了以下机构的非限制性捐赠支持: Alcon、Bausch + Lomb、Azura、AbbVie、CooperVision、Dompé、Espansione Group、Harrow、Laboratoire Théa、SIFI、沈阳兴齐、Tarsus、Topcon 和 Trukera。

作者贡献声明

James S. Wolffsohn: Conceptualization, Data curation, Writing - original draft, Methodology, Project administration, Visualization, Writing - review & editing. José Benítez-Del-Castillo: Data curation, Writing - original draft, Writing - review & editing. Denise Loya-Garcia: Data curation, Writing - original draft, Writing - review & editing. Takenori Inomata: Data curation, Writing - original draft, Writing - review & editing. Geetha Iyar: Data curation, Writing - original draft, Writing - review & editing. Lingyi Liang: Data curation, Writing - original draft, Writing - review & editing. Heiko Pult: Data curation, Writing - original draft, Writing - review & editing. Alfonso L. Sabater: Data curation, Writing - original draft, Writing - review & editing. Christopher E. Starr: Data curation, Writing - original draft, Writing - review & editing. Jelle Vehof: Conceptualization, Data curation, Methodology, Project administration, Writing - original draft, Writing - review & editing. Michael TM Wang: Data curation, Writing - original draft, Writing - review & editing. Wei Chen: Conceptualization, Writing - original draft, Writing - review & editing. Jennifer P Craig: Conceptualization, Data curation, Methodology, Project administration, Writing - original draft, Writing - review & editing. Murat Dogru: Conceptualization, Writing - original draft, Writing - review & editing. Victor L Perez Quinones: Conceptualization, Project administration, Writing - review & editing. Fiona Stapleton: Conceptualization, Writing - original draft, Writing - review & editing. David A Sullivan: Conceptualization, Funding acquisition, Project administration, Supervision, Validation, Writing - review & editing. Lyndon Jones: Conceptualization, Writing - original draft, Writing - review & editing.

利益冲突声明

作者声明,不存在任何已知的、可能被视为会影响本文所报告工作的竞争性经济利益或个人关系。

致谢

感谢 Sarp Orgul 和 Arthur Chan 在本报告部分特定章节中提供的支持。