

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.03.041

## 干眼症的免疫调节机制及相关治疗新进展\*

王姝丹 张红<sup>△</sup> 金鑫 张艳艳 徐烁

(哈尔滨医科大学附属第一医院眼科 黑龙江 哈尔滨 150001)

**摘要:**干眼症是目前最常见的眼表疾病,它可以导致眼部不适,甚至引起视力障碍,它极大地影响了患者的工作和生活质量,随着干眼症的发病率逐年升高,该病越来越受到人们的重视,已成为当今眼科研究热点之一。干眼症病因繁多、发病机制复杂,近年来随着对该病病因、发病机制及治疗等方面的深入研究,研究学者认为免疫调节是其主要机制之一,眼表的非特异性免疫反应和特异性免疫反应共同进行调节,目前已发现多种免疫细胞以及炎症因子参与了干眼症的发生发展。干眼症治疗的常规方法是应用有润滑眼表作用的人工泪液,但对于中重度干眼症,不可只是单纯的缓解症状,还应加以抗炎药物治疗其根本。本文主要针对干眼症的免疫调节机制以及相关治疗的最新研究进展加以综述。

**关键词:**干眼症;免疫调节;治疗

**中图分类号:**R777 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)03-572-04

## Progresses of Immunoregulation Mechanisms and Treatment of Dry Eye Disease\*

WANG Shu-dan, ZHANG Hong<sup>△</sup>, JIN Xin, ZHANG Yan-yan, XU Shuo

(Ophthalmology Department, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

**ABSTRACT:** Dry eye disease is the most common ocular surface disease, it can lead to eye discomfort, and even cause visual disability. It greatly affects the work and quality of life in patients with dry eye. As the incidence of dry eye disease is increasing gradually, the disease has been paid more and more attention, and has become one of the hot issues in ophthalmological research. The causes of dry eye disease are various and the pathogenesis of that is complicated. In recent years, many researchers have studied the etiology, pathogenesis and treatment of the disease, some of them showed that the immunoregulation is one of its main mechanisms. Nonspecific immunoreaction and specific immunoreaction of the ocular surface are regulated together. A variety of immune cells and inflammatory factors have been found to be involved in the development of dry eye disease so far. The traditional treatment of dry eye disease is to apply artificial tears to lubricate ocular surface. But for moderate and severe dry eye disease, it should also be treated with anti-inflammatory drugs not only simply relieve symptoms. This article reviews the latest research progresses on the immunoregulation mechanism of dry eye disease and related treatment.

**Key words:** Dry eye disease; Immunoregulation; Treatment

**Chinese Library Classification(CLC):** R777 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2019)03-572-04

### 前言

眼表(角膜、结膜和睑板腺)、泪腺和它们之间的神经连接共同构成一个整体的功能单位,即泪腺功能单位(Lacrimal Functional Unit, LFU)。LFU 发挥对泪液分泌和泪膜形成的调控作用,维护眼表健康,LFU 中任一成分的损害均可导致泪膜完整性和功能的破坏,进而引发干眼症(dry eye disease, DED)。

全球干眼症的患病率为 5~50%,随着年龄的增加患病率呈线性增长,且亚洲人的患病率较高。干眼症的常见症状包括干涩感、异物感、烧灼感、痒感、畏光、眼红、视物模糊、视力波动及视疲劳等,重者会出现角膜上皮剥脱、丝状物黏附、角结膜病

变。传统定义的干眼症是指由于泪液的质或量异常引起泪膜不稳定及眼表损害,从而导致眼部不适的一类疾病。2017 年泪膜与眼表学会干眼工作组(TFOS DEWS II)将干眼症定义为“多种因素引起的眼表疾病,泪膜不稳定和渗透压增高、眼表炎症和眼表损伤、神经感觉异常发挥致病作用,其特征为泪膜失去平衡并伴有眼部症状<sup>[1]</sup>”。相比传统定义,眼表炎症在干眼症中的作用成为更重要的焦点,目前干眼的致病机制尚未完全阐明,近年来关于眼表炎症细胞和炎症介质等免疫因素的研究相对较多。

### 1 干眼症的免疫调节

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81671844)

作者简介:王姝丹(1993-),女,硕士研究生,研究方向:干眼症,电话:15504665666, E-mail: 1153689053@qq.com

△ 通讯作者:张红,女,博士生导师,博士后,主任医师,研究方向:眼表疾病,白内障, E-mail: 13804505456@163.com

(收稿日期:2018-02-22 接受日期:2018-03-20)

### 1.1 免疫应答

免疫应答分为固有免疫和适应性免疫。固有免疫又称先天性免疫或非特异性免疫,是生物在长期进化中逐渐形成的,是机体抵御病原体入侵的第一道防线,并启动和参与适应性免疫。固有免疫细胞包括单核细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK cell)、 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞等。适应性免疫又称获得性免疫或特异性免疫,其高度特异性地针对某一特定病原微生物<sup>[2]</sup>。固有免疫和适应性免疫是相辅相成、密不可分的。

眼表面的免疫反应与其他粘膜表面的反应不一样<sup>[3]</sup>。眼表微环境持续暴露于环境中并帮助监测微生物、污染、过敏原以及其他有害物质。免疫系统会根据入侵过程的急性或慢性而做出相应的反应。

### 1.2 眼表的固有免疫反应

**1.2.1 屏障和炎症信号** 先天免疫系统的一个关键组成部分是提供眼与外界环境之间的物理屏障,防止微生物附着和毒素穿过表面上皮。负责这一功能的包括泪液中的黏蛋白、糖萼、角膜和结膜上皮以及一系列抗菌防御蛋白(乳铁蛋白、溶菌酶、脂质运载蛋白、三叶肽、防御素)<sup>[4]</sup>。干眼症的高渗状态可以将此防御系统拦截,通过活化 MAPK 通路,进而激活核转录因子  $\kappa$ B (nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B)、白介素(interleukin, IL)1 和肿瘤坏死因子  $\alpha$ (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ ),这些因子可以诱导一系列其他介质的释放和细胞信号的激活,进而放大免疫炎症反应。另外,模式识别受体的激活也参与了干眼症的炎症反应过程, Toll 样受体(toll-like receptors, TLRs)介导的信号转导可导致固有免疫细胞活化,表达和分泌多种促炎症细胞因子。

**1.2.2 募集信号与炎症细胞** IL-1、TNF- $\alpha$  和 IL-6 在眼表上皮的表达是干眼症炎症反应的关键,研究发现小鼠的 IL-1 受体被敲除后,角膜和结膜产生的炎症因子明显减少<sup>[5]</sup>。在眼表的炎症反应中趋化因子,如 CCL3、CCL4、CCL5、CXCL9、CXCL10、CX3CL1 能与巨噬细胞、树突状细胞、中性粒细胞和活化的 T 细胞结合,并使相应的趋化因子受体上调<sup>[6,7]</sup>。另一关键因素是细胞间粘附分子(Intercellular adhesion molecule, ICAM)的表达, ICAM-1 与其配体淋巴细胞功能相关抗原 1(Lymphocyte function associated antigen 1, LFA-1)结合后在炎症部位和淋巴器官迁移并活化<sup>[8]</sup>,这种分子可作为潜在的治疗靶点。

参与干眼症固有免疫反应的细胞主要为嗜中性粒细胞, NK 细胞及单核细胞/巨噬细胞。嗜中性粒细胞构成宿主先天性免疫应答的第一道防线,虽然在正常结膜中嗜中性粒细胞含量低,但其在严重的水液缺乏型干眼症患者的眼表丰富存在<sup>[9]</sup>。研究发现嗜中性粒细胞的消耗会导致 CD4<sup>+</sup>T 细胞活化增加及角膜染色加重,这表明嗜中性粒细胞在某一阶段可能起到保护作用<sup>[10]</sup>。最近的研究表明, NK 细胞可能在 DED 的发病机制中起重要作用。眼表 NK 细胞的募集或激活增加了  $\gamma$ -干扰素(Interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、IL-6、IL-17 等炎性细胞因子的产生,这些炎性细胞因子刺激巨噬细胞,抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APC)和自身反应性 T 细胞, IFN- $\gamma$  负责 Th1 细胞的激活和分化并可引起结膜上皮损伤和杯状细胞缺失<sup>[11]</sup>。单核细胞渗透结膜后可以分化成两种类型的巨噬细胞, M1 细胞与促炎症

反应相关, M2 细胞则负责调节。研究显示干眼症主要诱导单核细胞向 M1 表型分化<sup>[12]</sup>。先天免疫系统还包括  $\gamma\delta$ T 细胞和补体系统。 $\gamma\delta$ T 细胞经常存在于上皮细胞附近,  $\gamma\delta$ T 细胞可以在眼表产生 IL-17,但是其对于干眼症的特定作用仍然未知。关于补体在干眼症眼表炎症作用的研究仅限于动物模型观察,接受干眼小鼠血清的裸鼠可以发展为干眼症并伴有 C3a/C5a 和 C3b/C5b 活化引起的炎性细胞和细胞因子的募集<sup>[13]</sup>。除上述因子外,目前发现与干眼症相关的炎症介质还包括 IL-2、IL-4、IL-5、IL-8、基质金属蛋白酶 3 巨噬细胞炎性蛋白 2、表皮生长因子、乳铁蛋白、转化生长因子、黏蛋白 MUC5AC、S100 蛋白,在干眼症患者眼表可以检测到这些炎症因子的变化,并且大多数在干燥综合征型干眼症眼表的变化更明显<sup>[14]</sup>。

### 1.3 眼表的适应性免疫反应

干眼症眼表 CD4<sup>+</sup>T 细胞存在以及局部使用环孢霉素成功治疗眼表炎症为适应性免疫反应在干眼症中的潜在作用提供了有效证据。适应性免疫应答的启动需要炎症部位的抗原被 APC 处理和呈递, APC 迁移到淋巴组织以激活扩增特异性效应 T 细胞<sup>[15]</sup>。虽然启动这种反应的抗原仍然未知,但研究认为自身抗原的表达是干燥综合征炎症上皮病变触发的关键。由于炎症状态下的眼表以 MHC II 的上调和其他刺激信号为特征,激活的 T 细胞被招募到干眼症患者的结膜和角膜可能是适应性免疫反应抗原呈递的另一途径<sup>[13]</sup>。

虽然脾脏是负责眼内免疫调节的主要淋巴组织,但其在眼表炎症免疫中的作用并不占优势。胸腺在调节眼表免疫反应方面的作用尚不清楚。然而,干眼症的动物模型以及观察移植宿主病患者在造血干细胞移植前引起胸腺损伤的眼表状态,表明由胸腺环境调节的中枢耐受对于眼表免疫是重要的<sup>[16]</sup>。结膜相关淋巴组织到达上皮细胞表面,对局部抗原暴露做出相应反应形成生发中心,参与粘膜耐受以及眼表炎症的免疫防御<sup>[17]</sup>。

### 1.4 焦亡

细胞焦亡又称细胞炎性坏死,是一种新的细胞死亡方式,它是机体一种重要的天然免疫反应,表现为细胞不断胀大直至细胞膜破裂,导致细胞内容物的释放进而激活强烈的炎症反应。细胞焦亡依赖于胱天蛋白酶 1(caspase-1)及其模式识别受体 NLRP3, NLRP3 加工无活性的 caspase-1 前体,使之裂解称为有活性的 caspase-1, caspase-1 可以诱导细胞膜穿孔使细胞溶解、死亡,胞内物质通过不完整的胞膜外释引起炎症反应, caspase-1 还可以激活 IL-1  $\beta$  和 IL-18 前体,产生具有活性的成熟 IL-1  $\beta$ 、IL-18 并分泌到细胞外,后者能诱导其他炎性细胞因子的合成和释放,放大局部和全身炎症反应<sup>[18]</sup>。已有研究证明在干眼症患者的眼表, NLRP3、caspase-1、IL-1  $\beta$ 、IL-18 的 mRNA 和蛋白的表达是升高的<sup>[19]</sup>。

### 1.5 睑板腺与免疫反应

人类的睑板腺的一个显著特点是抗发炎和感染。当角结膜上皮细胞暴露于细菌毒素时,会引起防御基因的显著上调、细胞因子和趋化因子的表达、TLR 信号通路、炎症与免疫反应;然而睑板腺上皮细胞暴露于细菌毒素时并不会引起促炎症基因的表达及 TLR 信号的转导<sup>[20]</sup>,由此推测睑板腺可能具有固有的抗炎和抗感染因素。睑板腺内表达最高的基因为白细胞相关免

疫球蛋白样受体,这是一种抑制性受体,可以抑制免疫细胞的活化和减少促炎性细胞因子的产生<sup>[21]</sup>,人类睑板腺上皮细胞分化时免疫球蛋白样受体基因表达上调<sup>[22]</sup>。最近,研究人员还发现人体睑板腺上皮细胞裂解物可抑制革兰氏阴性细菌、绿脓杆菌的生长速率<sup>[15]</sup>。

### 1.6 干燥应力引起的免疫炎症通路

作用于眼表的干燥应力作为触发条件激活细胞内的信号转导通路,释放促炎性因子,促进未成熟的 APC 成熟活化并通过新生淋巴管引流传入至淋巴结,诱导效应 T 辅助细胞 1 (Th1)和 Th17 细胞并进一步扩张,随后迁移至眼表。Th1 细胞分泌 IFN- $\gamma$ , Th17 细胞分泌 IL-17, IFN- $\gamma$  和 IL-17 共同发挥致病性,引起眼表上皮细胞的鳞状化生, IFN- $\gamma$  会降低杯状细胞分化, IL-17 则会破坏角膜上皮屏障功能,同时 IFN- $\gamma$  和 IL-17 也会增加促炎性细胞因子、趋化因子、基质金属蛋白酶、细胞黏附分子和血管内皮细胞生长因子的产生,这些炎症介质会再次促进抗原呈递细胞的成熟及迁移。由此形成一个恶性循环,最终导致眼表泪膜稳定性破坏,泪液渗透压升高<sup>[23,24]</sup>。

## 2 干眼症的抗炎治疗

人工泪液、硅胶眼罩、湿房镜和角膜接触镜是干眼症的基础治疗,但在有眼表炎症的中、重度干眼,抗炎和免疫抑制治疗十分关键。

### 2.1 四环素及其衍生物

四环素及其衍生物(米诺环素、多西环素)是广谱抗生素,该药物具有抗炎的特性,可降低胶原酶、磷脂酶 A2 的活性,减少炎症介质的产生。在干眼小鼠实验模型,局部应用多西环素对角膜上皮有光滑和作为屏障功能,并减轻眼表炎症<sup>[25]</sup>。四环素及其衍生物常用于治疗 MGD 和睑缘炎引起的干眼。

### 2.2 非甾体类抗炎药 (non steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)

NSAIDs 可以抑制环氧酶,阻止前列腺素的生物合成及释放,阻止炎症介质对眼表的损害。但对于自身免疫性疾病引发的干眼,NSAIDs 的免疫调控能力远低于糖皮质激素<sup>[26]</sup>。并且一些 NSAIDs 对正常人和干眼病患者都有降低角膜敏感性的作用<sup>[27]</sup>,因此,NSAIDs 应慎用于干燥综合征干眼患者。

### 2.3 糖皮质激素

糖皮质激素起效快,能迅速炎症因子生成、下调促炎介质、诱导淋巴细胞凋亡。1%甲基强的松龙可抑制干眼症小鼠角膜上皮 MMP-9 的表达及丝裂原活化蛋白激酶的活性。使用糖皮质激素 2-4 周可以明显改善干眼症的症状与体征,长期使用会引起眼压高及白内障等并发症<sup>[28]</sup>。

### 2.4 免疫抑制剂

环孢霉素是一种免疫抑制剂,它是一种真菌代谢物,抑制淋巴细胞 IL-2 激活,用于器官移植的抗排斥治疗以及自身免疫性疾病、局部过敏、角膜缘干细胞功能障碍和自身免疫性眼炎,于 2003 年经 FDA 批准用于治疗中重度干眼<sup>[29]</sup>,它可以降低眼表的炎症细胞和炎症介质,还会抑制泪腺细胞和结膜杯状细胞凋亡,促进淋巴细胞凋亡,减轻眼表炎症反应。他克莫司是一种新型免疫抑制剂,作用机制环孢霉素相同,但抗炎作用强于环孢霉素且副作用少。其对于干燥综合征、史-约综合征、移

植物抗宿主病、糖尿病引起的干眼症效果良好<sup>[29,30]</sup>。

### 2.5 LFA-1 拮抗剂

LFA-1 的主要配体 ICAM-1, ICAM-1 在内皮细胞、上皮细胞和抗原呈递细胞表面表达。LFA-1 和 ICAM-1 的结合被称为“免疫突触”,是 T 细胞活化的一个关键步骤。立他司特(Lifitegrast)是一种小分子整合素拮抗剂,与 ICAM-1 结构相似,作为竞争性拮抗剂阻断 LFA-1 和 ICAM-1 结合,抑制 T 细胞向组织迁移,减少炎症因子的释放<sup>[31]</sup>。5%立他司特可降低干眼评分及眼部不适症状,且安全性和耐受性良好<sup>[32]</sup>,已于 2016 年经过了 FDA 批准,是一种治疗干眼的新型药物。

### 2.6 生物制剂

近年来,一些生物制剂也逐渐被证明可以减轻眼表炎症、改善干眼症状及角膜染色,对干眼症有一定功效,例如润滑素、重组人神经生长因子、TNF- $\alpha$  刺激蛋白、IL-1 受体拮抗剂、抗 TNF- $\alpha$  药、抗 IL-17 药、降钙素基因相关肽、神经肽 Y 等<sup>[29]</sup>。然而,尽管许多生物制剂已经在动物模型中进行了彻底的研究,但对人类研究仍然稀少,需要设计良好的人体试验来进一步评估其治疗作用。

## 3 小结与展望

干眼症的发病机制复杂。目前,免疫调节被认为是干眼症的核心机制,相应抗炎是干眼治疗的关键环节。目前的动物模型及体外研究证实,炎症细胞和炎症因子与泪膜不稳定、泪液渗透压升高等均具有密切的联系。信号转导通路的激活导致促炎性因子的释放,炎症细胞释放炎症因子,这些炎症介质会再次促进炎症细胞的迁移和释放,由此形成一个恶性循环,阻断信号通路介导的免疫炎症恶性循环治疗干眼症的新思路。这些信号通路之间的相互作用与调节的机制尚不清楚,更多的机制和治疗方法仍有待于进一步的研究。

### 参考文献(References)

- [1] Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report[J]. The ocular surface, 2017, 15(3): 276-283
- [2] Patel D D, Kuchroo V K. Th17 cell pathway in human immunity: lessons from genetics and therapeutic interventions [J]. Immunity, 2015, 43(6): 1040-1051
- [3] Barabino S, Chen Y, Chauhan S, et al. Ocular surface immunity: homeostatic mechanisms and their disruption in dry eye disease [J]. Prog Retin Eye Res, 2012, 31: 271e85
- [4] Milner MS, Beckman KA, Luchs JJ, et al. Dysfunctional tear syndrome: dry eye disease and associated tear film disorders - new strategies for diagnosis and treatment [J]. Current opinion in ophthalmology, 2017, 27Suppl(1): 3-47
- [5] Simmons KT, Xiao Y, Pflugfelder SC. Inflammatory Response to Lipopolysaccharide on the Ocular Surface in a Murine Dry Eye Model [J]. Investigative ophthalmology & visual science, 2016, 57 (6): 2443-2451
- [6] Choi W, Li Z, Oh HJ, et al. Expression of CCR5 and its ligands CCL3, -4, and -5 in the tear film and ocular surface of patients with dry eye disease[J]. Current eye research, 2012, 37(1): 12-17
- [7] Yoon KC, Park CS, You IC, et al. Expression of CXCL9, -10, -11, and CXCR3 in the tear film and ocular surface of patients with dry eye

- syndrome[J]. Investigative ophthalmology & visual science, 2010, 51(2): 643-650
- [8] Abidi A, Shukla P. Lifitegrast: A novel drug for treatment of dry eye disease[J]. Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics, 2016, 7(4): 194-198
- [9] Sonawane S, Khanolkar V, Namavari A, et al. Ocular surface extracellular DNA and nuclease activity imbalance: a new paradigm for inflammation in dry eye disease [J]. Investigative ophthalmology & visual science, 2012, 53(13): 8253-8263
- [10] Gao Y, Min K, Zhang Y, et al. Female-Specific Downregulation of Tissue Polymorphonuclear Neutrophils Drives Impaired Regulatory T Cell and Amplified Effector T Cell Responses in Autoimmune Dry Eye Disease [J]. Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950), 2015, 195(7): 3086-3099
- [11] Coursey TG, Bohat R, Barbosa FL, et al. Desiccating stress-induced chemokine expression in the epithelium is dependent on upregulation of NKG2D/RAE-1 and release of IFN- $\gamma$  in experimental dry eye[J]. Journal of immunology, 2014, 193(10): 5264-5272
- [12] You IC, Coursey TG, Bian F, et al. Macrophage Phenotype in the Ocular Surface of Experimental Murine Dry Eye Disease [J]. Archivum immunologiae et therapiae experimentalis, 2015, 63(4): 299-304
- [13] Stern ME, Schaumburg CS, Siemasko KF, et al. Autoantibodies contribute to the immunopathogenesis of experimental dry eye disease [J]. Investigative ophthalmology & visual science, 2012, 53(4): 2062-2075
- [14] Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, et al. TFOS DEWS II Tear Film Report[J]. The ocular surface, 2017, 15(3): 366-403
- [15] Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report[J]. The ocular surface, 2017, 15(3): 438-510
- [16] Herretes S, Ross DB, Duffort S, et al. Recruitment of Donor T Cells to the Eyes During Ocular GVHD in Recipients of MHC-Matched Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplants [J]. Investigative ophthalmology & visual science, 2015, 56(4): 2348-2357
- [17] Siebelmann S, Gehlsen U, Hüttmann G, et al. Development, alteration and real time dynamics of conjunctiva-associated lymphoid tissue[J]. PloS one, 2013, 8(12): e82355
- [18] 刘岳衡,王慧. 细胞焦亡:程序性死亡研究新热点[J].临床与病理杂志, 2016, 36(07): 1006-1011
- [19] Niu L, Zhang S, Wu J, et al. Upregulation of NLRP3 Inflammasome in the Tears and Ocular Surface of Dry Eye Patients [J]. PloS one, 2015, 10(5): e0126277
- [20] Liu S, Richards SM, Lo K, et al. Changes in gene expression in human meibomian gland dysfunction[J]. Investigative ophthalmology & visual science, 2011, 52(5): 2727-2740
- [21] Omiya R, Tsushima F, Narazaki H, et al. Leucocyte-associated immunoglobulin-like receptor-1 is an inhibitory regulator of contact hypersensitivity[J]. Immunology, 2009, 128(4): 543-555
- [22] Sullivan DA, Liu Y, Kam WR, et al. Serum-induced differentiation of human meibomian gland epithelial cells [J]. Investigative ophthalmology & visual science, 2014, 55(6): 3866-3877
- [23] Messmer E M. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease[J]. Dtsch Arztebl Int, 2015, 112(5): 71-82
- [24] Stevenson W, Chauhan S K, Dana R. Dry eye disease: an immune-mediated ocular surface disorder [J]. Archives of Ophthalmology, 2012, 130(1): 90-100
- [25] Zhang Z, Yang WZ, Zhu ZZ, et al. Therapeutic effects of topical doxycycline in a benzalkonium chloride-induced mouse dry eye model[J]. Investigative ophthalmology & visual science, 2014, 55(5): 2963-2974
- [26] Coursey T G, de Paiva C S. Managing Sjögren's Syndrome and non-Sjögren Syndrome dry eye with anti-inflammatory therapy[J]. Clinical ophthalmology (Auckland, NZ), 2014, 8: 1447
- [27] Singer DD, Kennedy J. Topical NSAIDs effect on corneal sensitivity [J]. Cornea, 2015, 34(5): 541-543
- [28] Jones L, Downie LE, Korb D, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report[J]. The ocular surface, 2017, 15(3): 575-628
- [29] Zhang X, Zhao L, Deng S, et al. Dry Eye Syndrome in Patients with Diabetes Mellitus: Prevalence, Etiology, and Clinical Characteristics [J]. Journal of ophthalmology, 2016, 2016: 8201053
- [30] Yu D, Deng Q, Wang J. Air Pollutants are associated with Dry Eye Disease in Urban Ophthalmic Outpatients: a Prevalence Study in China[J]. J Transl Med, 2019 Feb 15
- [31] Perez VL, Pflugfelder SC, Zhang S, et al. Lifitegrast, a Novel Integrin Antagonist for Treatment of Dry Eye Disease [J]. The ocular surface, 2016, 14(2): 207-215
- [32] Tauber J, Karpecki P, Latkany R, et al. Lifitegrast Ophthalmic Solution 50% versus Placebo for Treatment of Dry Eye Disease: Results of the Randomized Phase III OPUS-2 Study [J]. Ophthalmology, 2015, 122(12): 2423-2431

(上接第 562 页)

- [21] Cretich M, Damin F, Chiari M. Protein microarray technology: how far off is routine diagnostics? [J]. The Analyst, 2014, 139(3): 528-542
- [22] Zhang A, Xiu B, Zhang H, et al. Protein microarray-mediated detection of antienterovirus antibodies in serum [J]. The Journal of international medical research, 2016, 44(2): 287-296
- [23] Yu X, Petritis B, LaBaer J. Advancing translational research with next-generation protein microarrays [J]. Proteomics, 2016, 16(8): 1238-1250
- [24] Moore CD, Ajala OZ, Zhu H. Applications in high-content functional protein microarrays[J]. Current opinion in chemical biology, 2016, 30(2): 21-27