

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2022.06.17

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2022.06.17>

泪液成分异常与不同泪膜破裂方式的研究进展

张潇冉 综述 薛春燕 审校

(南京大学附属东部战区总医院眼科, 南京 210000)

[摘要] 泪膜是覆盖于眼球表面的一层液体薄膜, 从内而外分为黏液层、水液层和脂质层, 每层成分的改变都会导致泪膜不稳定, 进而导致干眼的发生。在研究泪膜破裂方式及相关泪液成分改变的基础上, 学者Yokoi及其团队分别在2012年和2013年提出了有关干眼治疗 and 诊断的新概念, 称为泪膜导向治疗(tear film-oriented therapy, TFOT)和泪膜导向诊断(tear film-oriented diagnosis, TFOD), 就是根据泪膜破裂模式(tear film break-up pattern, TFBUP)的不同, 推断出相应的泪膜成分改变, 补充不足的泪膜成分, 这种诊疗方法目前正逐渐被接受。本文对不同泪膜破裂方式与泪膜成分改变的关系做了汇总分析, 旨在为干眼的诊断和治疗提供更为科学实用的指导方案。

[关键词] 干眼; 泪膜成分; 泪膜导向治疗; 泪膜导向诊断; 泪膜破裂模式

Research progress on abnormal tear composition and different break-up patterns of tear film

ZHANG Xiaoran, XUE Chunyan

(Department of Ophthalmology, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command Nanjing University, Nanjing 210000, China)

Abstract Tear film is a layer of fluid film covering the surface of eye global, which is divided into mucus layer, aqueous layer and lipid layer from inside to outside. The change of each layer composition will lead to tear film instability, resulting in the occurrence of dry eye. On the basis of numerous studies on the correlation between tear composition and tear film break-up patterns, Yokoi and his team proposed new concepts on the diagnosis and treatment of dry eye called tear film-oriented therapy (TFOT) and tear film-oriented diagnosis (TFOD) in 2012 and 2013. That is according to different tear film break-up patterns (TFBUP), so changes in tear film composition can be deduced and supplemented, and this diagnosis and treatment method is gradually being accepted. In this paper, we summarized and analyzed the relationship between different tear film break-up patterns and changes in tear film composition to provide a more scientific and convenient guidance program for the diagnosis and treatment of dry eye.

Keywords dry eye; tear film component; tear film-oriented therapy; tear film-oriented diagnosis; tear film break-up patterns

收稿日期 (Date of reception): 2022-03-25

通信作者 (Corresponding author): 薛春燕, Email: xuechunyan@nju.edu.cn

泪膜是由位于气-液交界面的脂质层和位于眼表上皮的水黏液层组成的湿润性薄膜^[1], 在结膜囊中均匀地分布, 是眼表结构的重要组成部分。泪膜分为3层, 由内而外分别为结膜杯状细胞分泌的黏液蛋白层、由泪腺和副泪腺分泌的水液层以及主要由睑板腺分泌的脂质层^[2-4]。泪膜的3层成分相互协调、相互作用, 共同维护了泪膜的稳定性, 保护了眼表上皮细胞。另一方面, 眼表上皮本身通过跨膜黏蛋白组成的糖萼维持眼表的润湿性来确保泪膜稳定性^[5]。因此, 泪膜与眼表上皮之间存在密切关系, 某一种成分的改变或者缺失都会导致泪膜不稳定, 进而损伤眼表上皮细胞, 造成泪膜过早破裂, 最终导致干眼^[6-8]。多年来, 眼科医生, 尤其是眼表专业医生, 致力于探寻通过补充泪液成分来稳定泪膜, 治疗干眼的方法。

1 泪膜动力学

泪膜形成的动态过程可大致分为二步。第一步: 当发生瞬目时, 上下眼睑闭合接触, 脂质层被向下压缩, 上下方的泪河融合; 闭合的眼睑分布结膜杯状细胞所产生的黏液, 排列松散吸附于眼表上皮的黏蛋白, 并清除眼表上皮的脂质污染物^[9]。随着上眼睑的上升, 泪河被分为2个部分, 上半部分的泪液随着上眼睑的上升, 沉积在眼表上皮表面^[2,10]。而沉积时水液层的厚度取决于泪河向上的抽吸力与上皮细胞向下的黏性阻力之间的平衡, 故此时在角膜中下部泪膜的厚度高于角膜上部^[7,11]。第二步: 睑板腺持续分泌的脂质储存于上下睑缘的脂质边缘储存库中, 根据泪膜上下部脂质层的表面张力梯度, 在泪液沉积的瞬间, 单分子层的极性脂质最先快速扩散于泪膜上, 非极性脂质稍有滞后^[7,10,12]。文献^[12]表明根据泪膜沉积的水液层厚度, 脂质的扩散速率也稍有不同, 水液层越厚, 泪膜脂质层扩散越快。脂质层向上延伸后, 同时也将下方的泪液拖动到角膜上部, 随后黏蛋白沿着新形成的水-脂质界面扩散, 在黏蛋白和脂质层的相互作用下, 泪膜的表面张力进一步降低^[9,13-14]。相反, 扩散的黏蛋白也同样促进泪液脂质在空气/水表面的均匀分布^[5,14]。泪膜的所有层都不应该被看作为独立的个体, 而是一个彼此之间不断相互作用的整体。由于脂质层的向上拖拽以及下方泪河的抽吸作用, 角膜下部的泪膜会短暂性地变薄, 形成了泪

膜水液层的再分布^[2,10]。随后, 泪膜与泪河在诱导变薄的区域上分离, 角膜前的正常泪膜建立; 分离区域荧光素染色泪膜形成“黑线”, 此过程大概需要2 s^[2,7,10-11,15]。

正常的泪膜破裂目前认为主要有3个发生机制, 即蒸发、泪液的切向流动以及泪膜/眼表上皮渗透浓度差^[16-17]。蒸发、切向流动和渗透差都可以导致泪膜发生破裂, 尽管它们可能发生在不同的时间尺度上。在泪膜导向诊疗的泪液动力学中, 目前着重于前2种泪膜破裂机制^[7,11]。虽然发散的切向流会导致某些模式的破裂, 但在此概念中蒸发是导致泪膜变薄破裂的主要原因。简单来说, 就是由于泪液的蒸发变薄, 泪膜上方脂质层靠近污染糖萼; 糖萼黏蛋白(主要是跨膜黏蛋白MUC1、MUC4、MUC16)受损、糖基化水平提高、最终导致眼表上皮疏水, 泪膜发生破裂^[14,18-19]。在既往研究^[14,20]中, 泪液蒸发主要由泪膜脂质层控制, 泪膜变薄和破裂的区域往往与脂质层的相应特征(比如脂质层的厚度、脂质层的组成结构等)相匹配。但由于泪液切向流的存在, 泪膜变薄破裂与脂质层厚度并无直接相关关系。根据切向流的方向, 流向泪膜变薄区域并减慢变薄称为收敛切向流动, 流出泪膜变薄区域并促进变薄称为发散切向流动。由于发散切向流动的存在, 一个较厚的脂质区域往往引起下方较薄的水液层^[16-17]。

在瞬目时, 单个睑板腺分泌的脂质“泡沫”, 随后“泡沫”在泪膜上破裂, 留下厚厚的“脂质球”沉积, 从最初气泡破裂的位置向上向外扩散。King-Smith等^[17,21]发现脂质厚度的增加会导致该区域表面张力降低, 区域底部水层形成发散的切向流动, 扩散脂质层前缘的泪液厚度增加, 后方泪膜厚度的减少。这种特征性的瞬态界面现象, 即所谓的“酒窝”(dimple), 随后“酒窝”逐渐消失, 直到泪膜的建立^[7,11]。

2 泪膜的成分

Wolf^[22]将泪膜分为3层结构, 表面的脂质层, 中间的水液层和底部的黏蛋白层。泪膜和眼表协会干眼病工作组的第2次会议(Tear Film and Ocular Surface Association Dry Eye Workshop II, TFOS DEWS II)推荐了泪膜的两相模型, 它由脂质层覆于黏液水液层表面构成^[2,10]。在这种结构中, 脂质

覆盖于泪膜的最外层, 通过降低泪膜的表面张力以及辅助瞬目时泪膜的扩散来维持泪膜稳定, 保持泪膜光滑的光学表面以获得良好的视觉效果, 并对泪膜提供保护屏障^[10,23]。泪膜的脂质层大多来源于睑板腺所分泌的脂质, 睑板腺脂质包含约95%的非极性脂质层, 主要包括胆固醇酯(CE)、蜡酯(We)、三酰甘油酯(TAG)等; 约5%的极性两亲性脂质, 主要是极性O-酰基- ω -羟基脂肪酸(OAHFA)和磷脂(PL)构成^[10]。这两种不同类型的睑板腺脂质分别构成泪膜的最外层和脂质层/水液层的界面, 分泌的睑板腺脂质构成与泪膜脂质占比不全相同。泪膜的黏液水液层包含水、电解质、蛋白质、肽和小分子的代谢物等, 在共同的作用下保持眼表的湿润性并保护眼表^[10,13]。黏蛋白主要由角膜和结膜杯状上皮等细胞分泌, 具有清除病原体和细胞碎片、润滑眼表、防止病原微生物入侵等重要作用。黏蛋白根据结构的不同分为跨膜型黏蛋白(membrane associated mucins, MAM)和分泌型黏蛋白(secretory mucins, SM)^[10,14]。跨膜型黏蛋白在眼表上皮中构成了糖萼, 赋予了眼表的湿润性、减少眼表摩擦、并抵抗微生物黏附。糖萼的黏蛋白一般由MUC1、MUC4、MUC16构成, 目前认为发挥重要作用的是MUC16^[5,8,11]。分泌型黏蛋白位于黏蛋白层的外侧, 主要由MUC2、MUC7、MUC19和MUC5AC构成; 其中分泌型黏蛋白按照形成聚合物的能力又分成凝胶黏蛋白和可溶性黏蛋白这两类^[2]。凝胶黏蛋白具有很强的水结合能力, 可以将水性泪液转化为黏膜水凝胶; 构成泪膜, 维持眼表水分。不仅如此, 黏蛋白凝胶也有助于上皮糖萼损伤后其湿润性的恢复^[14]。

3 泪膜导向诊疗

泪膜导向诊疗是目前对于干眼的一种诊疗方法, 以泪膜的流体力学和观察睁眼后泪膜的破裂模式为基础, 来识别某种泪膜成分的缺失。并在此基础上, 根据所需的成分进行补充治疗, 维持泪膜的稳定性^[7,11]。

2012年, Yokoi及其团队^[24]基于泪膜不稳定于干眼发病中的重要性, 首先提出了“泪膜导向治疗”这一新的概念, 即对泪膜异常层成分的靶向补充治疗, 恢复泪膜的稳定性。2013年, Yokoi等^[24]在研究泪膜流体力学和干眼相关眼表损伤的基础上, 根据泪膜破裂的形态、位置和时间的不

同, 将泪膜破裂模式分为4种, 分别是线状破裂(line break, LB)、区域状破裂(area break, AB)、斑点状破裂(spot break, SB)和随机破裂(random break, RB)。每一种破裂模式都反映了不同的病理生理学。LB代表轻中度的水液缺乏, 即是单纯的水液层/分泌型黏蛋白层的缺乏; AB代表重度水液缺乏, 即是水液层/分泌型黏蛋白层的缺乏或是眼表上皮糖萼的损伤; SB代表眼表湿润性下降, 与眼表上皮糖萼损伤有关; RB代表泪液蒸发过强, 与脂质层和水液层/分泌型黏蛋白层的缺乏有关^[24]。通过观察泪膜破裂模式来识别某种泪膜成分的缺失, 这种新型的干眼诊断思路, 称为“泪膜导向诊断”^[7,24]。2017年, Yokoi及其团队^[25]增加了酒窝状破裂(dimple break, DB)这一新的破裂模式。Yokoi等^[25-26]基于大样本干眼的临床特征性研究, 证实了不同破裂模式下的相关病理生理的可靠性, 改进并丰富了泪膜导向治疗的概念。2020年, 亚洲干眼协会(Asia Dry Eye Society, ADES)基于泪膜导向治疗提出了一种简单的干眼分类, 即水液缺乏型干眼(aqueous deficient dry eye, ADDE)、湿润性降低型干眼(decreased wettability dry eye, DWDE)和蒸发过强型干眼(increased evaporation dry eye, IEDE), 分别对应着泪膜的水液层、眼表上皮的跨膜型黏蛋白和脂质层/分泌型黏蛋白层的不足, 这些干眼亚型是泪膜导向诊疗的重要组成部分^[6]。Yokoi等^[7,11]首先将荧光素泪膜破裂分为5种不同的模式, 通过观察每种泪膜破裂模式进行干眼类型的诊断, 即观察3次连续泪膜破裂, 确定2个或3个重复破裂模式作为诊断结果。若这3个观察结果都不相同, 则被确认为随机破裂组。RB对应蒸发过强型干眼, LB和AB对应其严重程度分别为轻、中、重度的水液缺乏型干眼, 湿润性降低型干眼与SB、DB有关^[7,11]。这3种简单的分类使我们可以针对泪膜异常成分进行靶向补充治疗, 进一步推动泪膜导向治疗和泪膜导向诊断概念的发展。

4 泪膜成分异常导致的干眼类型与泪膜破裂方式关系

4.1 水液缺乏型干眼

4.1.1 区域状破裂

AB是一种泪膜的破裂方式, 一般在重度水液缺乏型的干眼中出现, 发生在泪膜水液沉积时,

即正常泪膜形成之前。其特征是较短的泪膜破裂时间(breakup time of tear film, TFBUT; 0~1 s)和严重的眼表上皮损伤^[25-26]。在睁开眼睛后, 没有观察到荧光素染色的泪液移动或仅有限的泪液向上移动, 导致泪膜未建立或泪膜建立不完全^[24]。发生机制是在瞬目时, 因严重的泪液缺乏, 导致随上眼睑向上移动的泪液沉积不足, 水液层不能向上运动或只有局限的向上运动^[7,19]。由于缺乏连续沉积的水液层, 随后的脂质层无法继续向上扩散, 进一步阻碍了泪膜水液层的再分布, 以及黏蛋白的溶解^[9,27], 泪膜的正常成分几乎不存在。由结膜杯状细胞分泌的MUC5AC是其中主要的分泌黏蛋白, 在上皮表面形成凝胶结构, 清除眼表杂质、润滑眼表、维护眼表的湿润^[5,8-9,14]。由于缺乏连续的黏蛋白凝胶层, 眼表上皮失去保护, 赋予眼表湿润性的跨膜黏蛋白(主要是MUC16)因缺乏相应保护而被破坏。糖萼持水能力降低, 从而阻碍泪膜扩散^[19], 对泪膜以及眼表上皮的所有成分都产生了巨大的影响。泪膜与眼表上皮发生恶性循环, 眼表稳态下降^[10]。因此, 在泪膜形成时, 角膜表面的大部分区域出现泪膜的瞬间破裂^[7,25-26]。

4.1.2 线状破裂

LB一般发生在轻度至中度水液缺乏型干眼角膜表面的下部, 其特征是TFBUT较短(2~3 s), 轻至中度的角结膜上皮损伤^[25-26], 发生在泪膜未完全建立之前, 脂质层的扩散完成阶段。发生机制是由于水液缺乏, 泪膜扩散沉积的水液层较薄, 以及脂质层向上运动时对水液层拉拽和下眼睑泪河的抽吸作用, 使角膜下部的水液层瞬时变薄破裂^[7,10-11]。破裂区域一般为条纹状, 占据大面积的角膜下部^[25-26]。由于泪膜的反复破裂, 破裂区域常发现角膜上皮损伤, 即浅层点状角膜病变。由于泪液的缺乏, 泪河高度变小, 水液层扩散沉积时受到较正常更大的下泪河抽吸力^[25], 以及泪膜形成时水液层较薄, 会导致泪膜更易发生破裂。根据泪膜补偿理论, 这种类型干眼可能存在较厚的脂质层补偿水液成分, 并偶尔伴随结膜杯状细胞分泌黏蛋白数量的增加^[10]。

4.2 湿润度降低型干眼

4.2.1 斑点状破裂

SB一般发生在泪膜脂质层扩散之前的水液层沉积时, 其特征是TFBUT较短(0~1 s), 即眨眼完

成时, 破裂已经存在^[25-26]。而在这种模式中脂质层的特性和泪河高度是正常。泪膜的分泌黏蛋白保护眼表上皮糖萼, 并对脂质产生一定抵抗, 故向上移动的水性黏液可以从上皮表面去除沉积的污染脂质。因此, 较小的破裂区域在泪膜水液层再分布时易被擦除^[6,19,24]。因此, 角膜上出现多处的SB且水液层再分布时, 至少有1处SB未被覆盖消失则称其为SB^[7,11]。发生机制是破裂区域角膜表面的润湿性受损, 泪膜稳定性下降, 导致泪膜破裂^[25]。这种局部湿润度降低最可能的原因是眼表的糖萼黏蛋白MUC16缺乏或者损伤, 或在泪膜形成的过程中, 糖萼被脂质或其他物质污染, 改变眼表亲水性^[7,11]。为了使泪膜维持稳定, 角膜表面必须完全可湿, 否则即使是在一个极小的不可湿润的区域也会发生泪膜的瞬间破裂^[19]。该模式下泪膜发生破裂后, 通常不存在快速扩张趋势, 且破裂的区域形状似“点”状, 同样表明了眼表上皮亲水性糖萼可能存在离散性局部损伤^[25-26]。眼表上皮表面的润湿性是由跨膜型黏蛋白和糖萼其他成分的完整结构决定的, 并且受分泌黏蛋白层的保护和支

4.2.2 酒窝状破裂

DB一般发生在角膜相对中央部分, 形成条纹状的破裂区域, 在脂质层扩散通过该区域后出现。这种模式的特征是泪液分泌量和泪膜脂质层的特性是正常的^[25-26]。根据发生破裂的时间, 我们推测它与特征性的瞬态界面现象, 即“酒窝”有关, 在“酒窝”区域, 泪膜的脂质层更靠近黏蛋白层和角膜上皮表面的糖萼^[7,11]。若在此过程中, 脂质污染了角膜表面上皮的糖萼, 使得泪膜的湿润性受损, 这将导致泪膜的快速破裂^[7,19]。SB和DB都与角膜表面的润湿性的降低有关, 但由于破裂区域的形状和时间的不同, 其发生原因不同。SB的病理机制可能与离散性的糖萼受损或被脂质污染有关, 眼表湿润性下降, 导致睁眼过程中水液层沉积时泪膜瞬间破裂。而DB机制是在泪膜形成过程中, 泪膜的脂质层靠近并污染糖萼, 使其湿润性下降, 进而导致泪膜破裂^[7,11,19]。此外, 在DB模式下, 与SB相比, 眼表上皮病变较轻, 上皮糖萼无或存在很少的离散性损伤, 也能区别两者不同的病理机制^[25-26]。在水液缺乏型干眼中, DB或者SB可与LB或AB同时出现, 这是因为在水液缺乏型干眼中, 水液层的沉积或向上运动过程中, 由

于泪膜水液层厚度减小, 脂质层比正常泪膜更接近角膜表面。更易于污染眼表糖萼从而降低眼表的湿润性导致泪膜的破裂^[7,11]。

4.2.3 快速破裂

对于LB以及RB区域的快速扩张, 且角结膜上皮无或轻度损伤, 即使泪河的高度正常, 但水液层的沉积仍低于正常的水平, 目前认为与该区域眼表上皮的湿润度降低有关^[19]。主要是由于MUC16的损伤或缺失导致眼表湿润性下降, 破裂区域的快速扩张^[7,11], 应考虑促进泪液黏蛋白的分泌或其他相应泪膜成分的补充^[6]。但由于泪液分泌量的减少是其主要原因, 故仍属于水液缺乏型干眼。

4.3 蒸发过强型干眼

在泪膜完全建立后, 泪膜破裂也可能发生, 且每次眨眼时破裂区域和形状发生随机变化。这可能是由泪液蒸发过强而导致泪膜的破裂。其特征是TFBUT ≤ 5 s, 且角结膜上皮无或轻微损伤, 这种破裂模式称为RB^[7,11]。在健康的眼睛中也可以看到RB, 但在健康的眼睛中, RB的TFBUT较长(即 $>10\sim 15$ s)^[25,26]。泪膜的脂质层和黏蛋白层被认为是泪膜的重要组成部分, 有助于抑制泪膜建立后的蒸发和维持泪膜的稳定性, 这些成分的不足会导致泪膜更早发生破裂。在睁眼时, 荧光素染色的泪液停止上移后观察到泪膜的破裂, 这与脂质层停止上移后完成泪膜的建立相应^[11]。泪膜抗蒸发能力的下降可能与相应脂质层的结构和成分缺陷或改变有关^[23,28]。脂质层中极性脂质的两亲性对于维持泪膜作为一个整体结构的完整性至关重要。越来越多的研究^[23,29]表明: 与富含不饱和支链的多层非极性脂质相比, 紧密排列的单层极性脂质是更为有效的蒸发屏障, 并对于泪膜的稳定也发挥着重要作用。当然非极性脂质层作用也不可忽视。泪膜的整体结构稳定性应取决于脂质种类的微妙稳态平衡。目前临床和体外研究^[14]均表明脂质层自身的抗蒸发能力较弱。当泪膜变薄时, 脂质层中黏蛋白的浓度会相应的增加, 形成密集的聚合物网络, 其具有高度的“保水”特性, 可能会抑制泪膜水液层的蒸发^[10,27]。或者在脂质缺乏患者的泪膜中, 分泌性黏蛋白MUC5AC会使泪膜脂质层的厚度和均匀性增强。这种内源性的黏蛋白可能在泪膜各层

之间的关系和同步中发挥了关键作用, 确保了泪膜的正常功能^[1]。

5 结语

随着现代人生活方式的改变, 干眼的发病率逐年升高, 由于干眼的发病原因和临床症状的复杂多样, 干眼的相关诊疗给眼科医师带来了许多的挑战。在日本, 目前认为泪膜不稳定是干眼发病的主要核心因素。Yokoi及其团队基于这一观点, 提出了“泪膜导向诊断”和“泪膜导向治疗”, 在临床上为眼科医生提供了一种非常实用的诊断和治疗方法。根据这一概念, 使用荧光素钠和裂隙灯观察泪膜破裂模式, 有助于识别干眼亚型和选择合适的治疗方式, 改善泪膜的稳定性。泪膜导向诊疗的新概念为干眼的诊断和治疗开辟了另一个领域。但在西方国家, 眼表学界目前更着重于炎症对于干眼的作用, 抗炎滴眼液也在干眼的治疗中取得了相关的进展。不可否认的是, 眼表炎症、泪液的高渗透压和其他相关因素在干眼的发生中也同样发挥着重要作用。在临床实践中, 可结合相关临床体征作具体分析, 丰富泪膜导向诊疗这一概念的运用。由于泪膜导向诊疗的提出与证实是基于目前的泪膜研究理论成果和干眼相关的临床指标, 部分泪膜成分都不能用目前的技术进行准确的定量评估。因此, 相关泪膜成分与破裂方式的关系有待进一步研究阐明。泪膜导向诊疗仍然需要大量的临床数据来证实其可行性, 相关数据积累将有助于完善泪膜导向诊疗的概念, 也有助于加深我们对干眼的进一步理解。

开放获取声明

本文适用于知识共享许可协议(Creative Commons), 允许第三方用户按照署名(BY)-非商业性使用(NC)-禁止演绎(ND)(CC BY-NC-ND)的方式共享, 即允许第三方对本刊发表的文章进行复制、发行、展览、表演、放映、广播或通过信息网络向公众传播, 但在这些过程中必须保留作者署名、仅限于非商业性目的、不得进行演绎创作。详情请访问: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>。

参考文献

1. Eftimov P, Yokoi N, Melo AM, et al. Interactions of meibum and tears with mucomimetic polymers: a hint towards the interplay between the layers of the tear film[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2747.
2. Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, et al. TFOS DEWS II tear film report[J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(3): 366-403.
3. Arita R, Fukuoka S, Morishige N. Functional morphology of the lipid layer of the tear film[J]. *Cornea*, 2017, 36 Suppl 1: S60-S66.
4. 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[J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(1): 65-76.
5. Georgiev GA, Eftimov P, Yokoi N. Contribution of mucins towards the physical properties of the tear film: a modern update[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24): 6132.
6. Tsubota K, Yokoi N, Watanabe H, et al. A new perspective on dry eye classification: proposal by the Asia Dry Eye Society[J]. *Eye Contact Lens*, 2020, 46 Suppl 1: S2-S13.
7. Yokoi N, Georgiev GA. Tear-film-oriented diagnosis for dry eye[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2019, 63(2): 127-136.
8. Pflugfelder SC, Stern ME. Biological functions of tear film[J]. *Exp Eye Res*, 2020, 197: 108115.
9. Holly FJ. Formation and rupture of the tear film[J]. *Exp Eye Res*, 1973, 15(5): 515-525.
10. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report[J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(3): 438-510.
11. Yokoi N, Georgiev GA. Tear film-oriented diagnosis and tear film-oriented therapy for dry eye based on tear film dynamics[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(14): DES13-DES22.
12. Yokoi N, Yamada H, Mizukusa Y, et al. Rheology of tear film lipid layer spread in normal and aqueous tear-deficient dry eyes[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(12): 5319-5324.
13. Holly FJ, Lemp MA. Tear physiology and dry eyes[J]. *Surv Ophthalmol*, 1977, 22(2): 69-87.
14. Baudouin C, Rolando M, Benitez Del Castillo JM, et al. Reconsidering the central role of mucins in dry eye and ocular surface diseases[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2019, 71: 68-87.
15. Kojima T, Dogru M, Kawashima M, et al. Advances in the diagnosis and treatment of dry eye[J/OL]. *Prog Retin Eye Res*, 2020, [Epub ahead of print].
16. Zhong L, Braun RJ, Begley CG, et al. Dynamics of fluorescent imaging for rapid tear thinning[J]. *Bull Math Biol*, 2019, 81(1): 39-80.
17. King-Smith PE, Reuter KS, Braun RJ, et al. Tear film breakup and structure studied by simultaneous video recording of fluorescence and tear film lipid layer images[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(7): 4900-4909.
18. Choudhury A, Dey M, Dixit HN, et al. Tear-film breakup: the role of membrane-associated mucin polymers[J]. *Phys Rev E*, 2021, 103(1-1): 013108.
19. Sharma A. Breakup and dewetting of the corneal mucus layer. An update[J]. *Adv Exp Med Biol*, 1998, 438: 273-280.
20. Paananen RO, Viitaja T, Olzyńska A, et al. Interactions of polar lipids with cholesteryl ester multilayers elucidate tear film lipid layer structure[J]. *Ocul Surf*, 2020, 18(4): 545-553.
21. King-Smith PE, Nichols JJ, Nichols KK, et al. Contributions of evaporation and other mechanisms to tear film thinning and breakup[J]. *Optom Vis Sci*, 2008, 85(8): 623-630.
22. Wolff E. The mucocutaneous junction of the lid margin and the distribution of the tear fluid[J]. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 1946, 66: 291-308.
23. Bai Y, Ngo W, Nichols JJ. Characterization of the thickness of the tear film lipid layer using high resolution microscopy[J]. *Ocul Surf*, 2019, 17(2): 356-359.
24. Yokoi N, Georgiev GA. Tear-film-oriented diagnosis and therapy for dry eye[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2019, 63(2): 127-136.
25. Yokoi N, Georgiev GA, Kato H, et al. Classification of fluorescein breakup patterns: a novel method of differential diagnosis for dry eye[J]. *Am J Ophthalmol*, 2017, 180: 72-85.
26. Shigeyasu C, Yamada M, Yokoi N, et al. Characteristics and utility of fluorescein breakup patterns among dry eyes in clinic-based settings[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(9): 711.
27. Georgiev GA, Eftimov P, Yokoi N. Structure-function relationship of tear film lipid layer: A contemporary perspective[J]. *Exp Eye Res*, 2017, 163: 17-28.
28. Khanal S, Bai Y, Ngo W, et al. Human meibum and tear film derived (O-Acyl)-omega-hydroxy fatty acids as biomarkers of tear film dynamics in meibomian gland dysfunction and dry eye disease[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62(9): 13.
29. Olzyńska A, Wizert A, Štefl M, et al. Mixed polar-nonpolar lipid films as minimalistic models of tear film lipid layer: a langmuir trough and fluorescence microscopy study[J]. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 2020, 1862(9): 183300.

本文引用: 张潇冉, 薛春燕. 泪液成分异常与不同泪膜破裂方式的研究进展[J]. 眼科学报, 2022, 37(7): 571-576. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2022.06.17

Cite this article as: ZHANG Xiaoran, XUE Chunyan. Research progress on abnormal tear composition and different break-up patterns of tear film[J]. *Yan Ke Xue Bao*, 2022, 37(7): 571-576. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2022.06.17