

眼睑刷上皮病变与干眼相关的研究进展

黄美婷, 晏晓明

引用: 黄美婷, 晏晓明. 眼睑刷上皮病变与干眼相关的研究进展. 国际眼科杂志 2023;23(12):2017-2020

作者单位: (100034) 中国北京市, 北京大学第一医院眼科

作者简介: 黄美婷, 硕士, 研究方向: 干眼。

通讯作者: 晏晓明, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 眼表疾病. yanxiaoming7908@163.com

收稿日期: 2023-02-09 修回日期: 2023-10-26

摘要

眼睑刷上皮病变(LWE)指睑缘皮肤黏膜交界处区域之后的边缘处睑结膜出现相应的病理改变,在使用荧光素钠或丽丝胺绿等染色剂后出现染色。目前研究认为LWE形成主要是由于眼睑刷区域与眼面之间的摩擦增加所致,但具体机制尚不明确。LWE常见病因包括配戴角膜接触镜、泪膜异常、瞬目异常、炎症。临床研究发现,LWE可在常规干眼指标阴性时出现,所以LWE的诊断对干眼的早诊早治具有重要作用。然而,临床上关于LWE与干眼等指标相关的研究较少,本文结合国内外现有研究,对LWE的病因、发病机制、临床表现及治疗进行介绍,并总结LWE与干眼相关的研究进展,以期深入研究LWE的病因及LWE在临床的应用提供参考。

关键词: 眼睑刷上皮病变; 干眼; 泪膜; 瞬目; 丽丝胺绿; 眼表; 睑缘

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.12.15

Research progress on the relationship between lid-wiper epitheliopathy and dry eye

Mei-Ting Huang, Xiao-Ming Yan

Department of Ophthalmology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Correspondence to: Xiao - Ming Yan. Department of Ophthalmology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China. yanxiaoming7908@163.com

Received: 2023-02-09 Accepted: 2023-10-26

Abstract

• Lid-wiper epitheliopathy (LWE) refers to the corresponding pathological changes in the palpebral conjunctiva after the skin-mucosa junction area of the palpebral margin, and staining occurs after using dyes such as fluorescein sodium or lissamine green. Current studies suggest that LWE mainly results from the increase of friction between the lid wiper and the ocular surface. The specific mechanism of LWE is not clear, but the

common causes include wearing contact lenses, abnormal tear film, blink abnormalities and inflammation. Clinical studies have found that LWE appears when the conventional dry eye index is negative, so the diagnosis of LWE plays an important role in the early diagnosis and treatment of dry eye. However, there are few studies on the correlation between LWE and dry eye in clinical practice. Based on the existing clinical studies, the etiology, pathogenesis, clinical manifestations and treatment of LWE are introduced, and the research progress of LWE and dry eye is reviewed, hoping to provide reference for further investigation and the clinical application of LWE.

• **KEYWORDS:** lid-wiper epitheliopathy; dry eye; tear film; blinking; lissamine green; ocular surface; eyelid margin

Citation: Huang MT, Yan XM. Research progress on the relationship between lid-wiper epitheliopathy and dry eye. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(12):2017-2020

0 引言

眼睑刷的主要功能是在每次瞬目时,与眼表接触,重新涂布泪液形成完整的泪膜,维护眼表细胞的完整性。眼睑刷区域与相邻睑结膜组织相比较为隆起,呈现“斜坡样”表面。Korb等^[1]于2002年首次提出“眼睑刷上皮病变(lid-wiper epitheliopathy,LWE)”的概念,即发生在眼睑刷部位的上皮细胞层的病理改变,并提出LWE可能是干眼的早期改变,且LWE的严重程度与干眼的严重程度相关。本文就LWE的病因和临床进展以及LWE与干眼相关的研究进展进行综述。

1 眼睑刷上皮病变

1.1 病因及发病机制 眼睑刷是睑缘皮肤黏膜交界处区域之后的边缘处睑结膜^[2],起于睑板腺开口后方的复层鳞状上皮由角化型向非角化型过渡处,止于睑板下沟的上方。LWE的形成主要是由于眼睑刷区域与眼面之间的摩擦增加,瞬目过程中对眼睑刷区域上皮细胞产生“机械性微创伤”,导致LWE的形成,同时每次瞬目时,眼睑刷的病变区域也会对角膜及结膜造成损伤,从而进一步加重LWE。虽然目前LWE形成的具体机制尚不明确,但常见病因包括配戴角膜接触镜、泪膜异常、瞬目异常、炎症^[3]。

1.1.1 角膜接触镜 针对有干眼症状的角膜接触镜配戴者进行的研究中,Korb等^[1]发现LWE的患病率为80%,而在无干眼症状的非角膜接触镜配戴者中,LWE的患病率仅约8%。既往研究也发现配戴角膜接触镜组LWE的患病率比未配戴角膜接触镜组高^[4],分析可能与配戴角膜接触镜后泪膜脂质层分布不均匀导致泪膜不稳定相关^[5],也可能与角膜接触镜表面的摩擦力更大,对该区域造成的机械性损伤更严重相关^[6]。

1.1.2 泪膜异常 Korb等^[7]等提出,LWE的可能原因是LWE区域和眼表之间的润滑不足导致泪膜稳定性下降,进而增加了LWE区域的摩擦力。泪液是一种典型的具有固有动力学的多层薄流体。泪膜厚约7 μm ,由附着在眼表面的黏蛋白、蛋白质、盐、占泪液90%以上的水以及厚约100nm的脂质层组成。脂质层可以减少泪液蒸发,也可促进泪膜弥散至眼表。目前基于眼睑刷及角膜交界区的相关研究表明,每次瞬目后,脂质层会重新弥散覆盖至眼表,但并不会延伸至眼睑刷区域^[8],故推测脂质层的质或量欠佳,会通过降低泪膜稳定性引起LWE,但目前关于脂质层与LWE的研究较少,部分学者认为两者并无明显关系^[3]。另有研究发现,在泪液分泌量正常的情况下,仍然可以发生LWE,说明水液层缺乏并不是造成LWE的主要原因^[4]。黏蛋白层主要是由杯状细胞和角结膜上皮细胞分泌的分泌型糖蛋白和跨膜型糖蛋白组成,它们均参与眼表面的水合和润滑,降低眼表摩擦力^[9],故分泌黏蛋白不足或黏蛋白的组织结构发生改变,均会导致眼睑刷区域与眼表面的摩擦增加,从而增加LWE的患病率。除了泪膜的三层结构外,还需关注泪膜的渗透压对LWE的影响,因为高渗透性的环境可刺激眼表上皮细胞产生炎症性级联反应,导致眼表上皮细胞凋亡。Golebiowski等^[10]研究发现LWE与泪液渗透压呈正相关,且McMonnies^[11]发现下睑LWE的严重程度较上睑重,但下睑在瞬目时的移动度较上睑小,考虑主要原因并不是与瞬目移动时产生的摩擦相关,而是与渗透压升高引起的眼表损伤相关。

1.1.3 瞬目异常 正常人日常平均瞬目频率为每分钟10~22次^[12],瞬目过程由两个相对滑动的表面(眼睑和角膜结膜复合体)相互移动组成,是泪膜作为润滑剂的一个复杂的摩擦系统^[13]。对于瞬目造成的眼表损伤,Cher^[14]最先提出了“瞬目相关微创伤”的概念,将其定义为在长时间眼表病理条件下由瞬目引起的病理过程。此概念可以解释各种瞬目相关的眼表疾病,如上方边缘性角膜结膜炎、角膜缘干细胞缺乏和隐形眼镜相关损伤^[15]。完全瞬目可以通过上眼睑的瞬目过程使结膜杯状细胞黏蛋白及脂质均匀分布在眼表。用力瞬目可对睑板腺腺口有“挤压”作用,增加眼表脂质层厚度。而瞬目异常包括瞬目频率变化及不完全瞬目,二者均会使泪液脂质层变薄,并加重眼表炎症。研究表明,在长时间阅读过程中,当眨眼频率显著降低时,脂质层会显著变薄^[12]。一项对大鼠眨眼抑制的研究发现,增加眼表暴露时间会使角膜上皮细胞中氧化应激标志物及基质金属蛋白酶-9浓度增加^[16]。McMonnies^[17]提出LWE的形成及加重与瞬目异常造成的眼睑刷区域及眼表区域摩擦系数增加有关,在不完全瞬目后的再次瞬目过程中,摩擦系数达到最大,因为在不完全瞬目后或长时间的瞬目间隔结束时,角膜上的泪液层是最薄的,润滑性能最差,此期间如再进行一次瞬目运动,易造成瞬目相关的眼表损伤,而这种损伤所致的眼干等不适感会进一步影响瞬目频率及不完全瞬目率,从而加重瞬目相关的损伤,虽然部分干眼患者表现为反射性的泪液增多,但仍会稀释黏蛋白浓度,导致摩擦系数增加,故认为不完全瞬目及瞬目频率下降会增加LWE的风险,并提出通过降低不完全瞬目率提高瞬目效率可能是今后治疗的方向。

1.1.4 炎症 Korb等^[18]认为持续的“瞬目相关微创伤”可引发炎症性级联反应,导致LWE发生。研究表明,在睑缘上皮细胞^[19]中发现了角化相关蛋白(聚丝蛋白、谷氨酰胺

转移酶1和细胞角蛋白1/10),这些蛋白一般在病变的组织中表达,在正常眼表上皮细胞中不表达或仅轻微表达,故提出眼睑刷区域可能处于“亚炎症状态”,容易受到损伤^[20]。Morgan等^[21]使用共聚焦显微镜观察眼睑刷,发现存在数个高反光点,认为这是某种炎症细胞,白细胞的可能性大,同时发现配戴摩擦系数较高的角膜接触镜患者高反光点最高,配戴摩擦系数较低的角膜接触镜患者高反光点中等,而未配戴角膜接触镜的患者高反光点最低。Alzahrani等^[20]发现在角膜接触镜相关的干眼患者中,眼睑刷区域朗格汉斯细胞的数量显著增高,提出炎症在LWE的形成中起到了一定的作用。

1.1.5 其他因素 研究发现,多次外翻上睑会使得丽丝胺绿在眼睑刷区域的染色区域变大,临床表现为LWE加重,而在外翻上睑的过程中眼睑刷区域并未发生任何摩擦,理论上并不会加重LWE,该研究提示,其他因素可能会加重丽丝胺绿在眼睑刷区域的染色。Efron^[22]提出,加重LWE的染色机制可能包括黏蛋白染色、脂质染色或由于机械操作引起的上皮细胞紊乱。多次翻转上睑会导致眼睑刷区域的杯状细胞分泌过量的黏蛋白,从而加重丽丝胺绿染色。此外,丽丝胺绿会使脂质着染,因此睑板腺开口处常可见丽丝胺绿染色,多次外翻后会出现促进脂质分泌,脂质扩散至黏蛋白分泌区域,使得丽丝胺绿染色加重。另有研究表明,眼睑刷区域的上皮细胞对压力比较敏感,对该区域进行一定程度的施压会加重LWE染色^[23]。总而言之,目前LWE的发病机制尚未明确,主要是与眼睑刷区域及眼表的摩擦力增加相关,同时也不能忽视黏蛋白、炎症及机械性损伤在LWE形成加重过程中的作用。

1.2 临床表现

1.2.1 症状与诊断分级 LWE临床症状与干眼类似,可表现为眼部干涩感、异物感、烧灼感、眼痒、疼痛、眼红、视疲劳、视物模糊、视力波动等^[24]。Korb等^[25]评估了检测LWE的各种不同浓度的染料,最终推荐使用2%荧光素钠和1%丽丝胺绿的混合物,临床应用中发现两者可单独应用,且与联合使用的诊断效能相当^[23],既往研究也发现丽丝胺绿染色后LWE阳性率为81.2%,荧光素钠染色后LWE阳性率为85.9%,表明两者均可单独作为LWE的染料^[4]。目前越来越多的临床试验仅采用丽丝胺绿对LWE进行染色,但染色过程中需注意虽然眼睑外翻暴露的时间不会影响LWE的评分,但2次及以上翻转上睑会加重LWE^[26]。

目前LWE的严重程度分级方法较多,多数研究采用Korb等^[18]评分法,即采用裂隙灯对LWE区域进行观察,记录眼睑刷区域的水平长度和矢状宽度,并对此进行评分。水平长度评分标准:染色<2mm为0分,2~4mm为1分,5~9mm为2分, $\geq 10\text{mm}$ 为3分;矢状宽度评分标准:染色占眼睑刷部位的比例<25%为0分,25%~<50%为1分,50%~<75%为2分, $\geq 75\%$ 为3分。水平长度和矢状宽度的平均分即为该染色得分;荧光素钠和丽丝胺绿两种染色方法的平均分为该患者LWE的最终评分。根据此评分进行LWE病变程度分级,分级标准:0.25~1.00分为1级(轻度);1.25~2.00分为2级(中度);2.25~3.00分为3级(重度)。但由于此评分具有一定的主观性,目前已有学者开展对LWE的自动化分级,Kunnen等^[27]通过特定的软件对丽丝胺绿染色的LWE图像进行分析,可以自动提取每个图像的染色相对眼脸面积的比例、染色强度等

数据,提高评分分级的客观性及可重复性,客观分析比主观评分更准确,但客观分析的成本更高,故在客观性分析广泛应用之前,有学者提出了一种半客观的评估方法,即眼睑刷上皮病变图形分级量表(photographic lid wiper epitheliopathy scale, PLWE)^[28],辅助临床医生进行更准确且快速的评分。上述方法均为临床活体染色后对LWE进行分析,但有研究提出上述分级方法无法反映LWE区域早期的潜在改变,在对LWE区域进行印迹细胞学检查时发现,上皮细胞形态异常与核异常的区域在临床染色后并未出现相应的改变^[29],这提示后续如能进一步对印迹细胞学的LWE严重程度进行系统分级,或对LWE区域进行活体共聚焦显微镜的扫描分级^[30],将更有利于评估眼睑刷上皮的微观早期改变。

1.2.2 上LWE与下LWE的区别 研究表明,下LWE的患病率和严重程度明显高于上LWE,推测与重力、下眼睑的睑板腺分泌功能较差及数量较少、泪液渗透压和眼睑压力等有关^[31]。McMonnies^[11]提出下睑在每次瞬目时的位移较上睑少,所以下LWE较重的主要因素是由于泪液渗透压较高导致,但Yang等^[32]研究观察到下LWE在眼睑刷区域的鼻侧泪小点处更加严重,认为虽然下眼睑垂直的运动较短,但其会反复在同一片角膜结膜区域进行水平鼻侧运动,所以相比上眼睑有更高的水平剪切力。此外,由于下眼睑的脂质分泌方向与重力的方向相反,使得下眼睑的睑板腺分泌脂质更加困难。然而,印迹细胞学检查的结论与上述临床分级结论并不一致,一项对LWE区域的印迹细胞学检查显示上LWE较下LWE严重,认为这与上眼睑在瞬目时向下运动的位移面积较大有关^[6]。组织学测量是以微米为单位,而目前LWE的临床分级是以毫米为单位,故考虑目前临床LWE分级可能并不能充分区分在眼睑边缘观察到的微小细胞学变化。总之,上下LWE的严重程度不一致后续需要进一步完善组织学微观的研究,进而分析上下LWE的主要成因。

1.3 治疗方式 由于LWE形成的机制尚不明确,故LWE相关的治疗研究较少,且治疗LWE的方向主要是通过改善上述病因,从而减少眼表与眼睑刷区域的摩擦力。目前的研究分为两大类:(1)由研究者直接评估某些治疗对LWE的改善作用;(2)在使用某些疗法治疗干眼或睑缘炎的过程中观察LWE的改善程度。Itakura等^[33]发现瑞巴匹特可通过增强抗炎特性,促进结膜杯状细胞分泌黏蛋白,从而改善LWE。另有研究发现局部使用糖皮质激素^[34]及脂质型人工泪液^[35]等均可改善LWE。由于LWE与睑缘炎症相关,既往关于治疗睑缘炎的研究发现,患者局部使用抗炎抗菌的眼膏或外用蓖麻油可明显改善LWE^[36-37]。由于相关研究较少,上述药物的确切疗效有待进一步验证。

此外,Golebiowski等^[38]研究发现在使用智能手机60min内,不完全瞬目率显著增加;Kamóy等^[39]发现长期使用视频终端的患者,不完全瞬目率增加同时瞬目频率减少,而这两项改变也会加重LWE,故在药物治疗的基础上还需重视瞬目训练。目前针对瞬目训练的主要方式包括使用眨眼眼镜、借助电脑和手机软件进行眨眼练习提醒等^[40]。

2 LWE与干眼的关系

Shiraishi等^[31]发现干眼相关指标[Schirmer试验、荧光素泪膜破裂时间(fluorescein tear film breakup time,

FTBUT)等]在LWE组和无LWE组患者间无明显差异,表明尽管LWE患者可能伴随干眼,但干眼可能不是LWE的唯一危险因素。Korb等^[18]发现在有干眼相关症状但常规干眼检查为阴性的患者中76%患有LWE。晏晓明等^[4]研究也发现有干眼相关症状但常规检查阴性的患者中86.3%诊断为LWE,且LWE的患病率在无干眼症状组较低,在有干眼症状组但常规干眼检查阴性的患者中较高,在干眼确诊组中最高。上述研究结果可解释临床上部分症状分离“pain without stain”的患者,说明在干眼体征出现之前,LWE即可伴随干眼症状出现,即LWE可作为干眼的早期敏感指标。晏晓明等^[4]研究还发现LWE的严重程度与干眼的严重程度呈正相关,说明LWE可作为干眼加重或缓解的一项指标。

目前关于干眼的诊断标准均不一致,2020中国干眼专家共识关于干眼的诊断标准为FTBUT \leq 5s或非接触泪膜破裂时间(non invasive break up time, NIBUT) $<$ 10s或Schirmer I试验(无麻醉) \leq 5mm/5min,或5s $<$ FTBUT \leq 10s或10s \leq NIBUT \leq 12s或5mm/5min $<$ Schirmer I试验(无麻醉) \leq 10mm/5min,则需采用荧光素钠染色法检查角结膜,染色阳性(\geq 5个点)可诊断干眼;亚洲干眼协会会议将FTBUT $<$ 5s作为干眼的诊断标准;国际泪膜和眼表协会干眼疾病工作组第二次会议(the Tear Film & Ocular Surface Society Dry Eye Workshop II, TFOS DEWS II)将LWE纳入干眼诊断标准,并以干眼症状伴有FTBUT $<$ 10s、眼表染色评分阳性(包括LWE)和泪液渗透压增加三项指标之一异常作为干眼诊断标准。但泪膜破裂时间(break up time, BUT)指标的重复性较低,且受检查者主观影响较大,也受到年龄、种族、温度及湿度等影响。Wang等^[41]发现在无干眼组、轻中度干眼组、中重度干眼组人群中,LWE阳性率均高于角膜荧光素染色阳性率,在轻中度干眼组和中重度干眼组中,LWE与干眼症状、BUT、泪河高度及泪液渗透压显著相关,但角膜荧光素染色仅在中重度干眼组中与上述指标相关。这与Wolffsohn等^[42]研究结论一致,该研究提出角膜荧光素染色阳性大部分出现在中重度干眼患者中,而在早期轻中度干眼患者中的敏感性较低,使得部分患者在早期无法得到治疗和干预。LWE是对病变组织进行染色,可重复性高,简便易行,更能对干眼早期进行识别^[43],后续可进一步探索LWE与其他睑缘及眼表指标的关系,如睑板腺分泌及睑缘情况等。同时,由于平行于睑缘的结膜皱褶(lid-parallel conjunctival folds, LIPCOF)和LWE均被认为是可以反映眼睑刷区域与眼表之间摩擦力的指标^[44],且干眼患者LWE与LIPCOF均较重,故可评估LWE与LIPCOF等眼表摩擦相关指标辅助诊断早期干眼的意义。

3 小结

LWE的概念被提出已有20a,目前关于LWE的研究主要是从临床应用诊断方面进行优化,从初期的主观评分逐步趋向自动化评分,不断提高可重复性及准确性。但目前临床上LWE的应用并不普遍,且忽视了其作为早期干眼诊断指标的重要性。后续研究中可进一步对LWE的亚型进行分析,如点状、条状、簇状等不同亚型,从而研究不同类型LWE特殊的发病机制及病理变化。此外,LWE治疗的相关临床研究较为欠缺,今后可进一步评估不同治疗方案对LWE的疗效,同时评估LWE与干眼症状及指标的

关系,帮助部分“症征分离”患者及早得到适当治疗,在早期打破干眼的恶性循环,建立一个更健康的眼表环境。

参考文献

1 Korb DR, Greiner JV, Herman JP, *et al.* Lid-wiper epitheliopathy and dry-eye symptoms in contact lens wearers. *CLAO J* 2002; 28(4): 211-216

2 Kiranantawat K, Suhk JH, Nguyen AH. The Asian eyelid: relevant anatomy. *Semin Plast Surg* 2015; 29(3): 158-164

3 Kato H, Yokoi N, Watanabe A, *et al.* Clinical factors for determining the severity of lid wiper epitheliopathy in dry eye. *Cornea* 2022; 41(5): 545-551

4 晏晓明, 刘爽, 李海丽. 眼睑刷上皮病变与干眼相关性的初步观察. *中华眼科杂志* 2008; 44(5): 436-441

5 Capote-Puente R, Bautista-Llamas MJ, Manzoni C, *et al.* Pre-lens tear Meniscus height, lipid layer pattern and non-invasive break-up time short-term changes with a water gradient silicone hydrogel contact lens. *Life* 2022; 12(11): 1710

6 Muntz A, Subbaraman LN, Craig JP, *et al.* Cytomorphological assessment of the lid margin in relation to symptoms, contact lens wear and lid wiper epitheliopathy. *Ocul Surf* 2020; 18(2): 214-220

7 Korb DR, Herman JP, Blackie CA, *et al.* Prevalence of lid wiper epitheliopathy in subjects with dry eye signs and symptoms. *Cornea* 2010; 29(4): 377-383

8 Khanal S, Millar TJ. Nanoscale phase dynamics of the normal tear film. *Nanomed* 2010; 6(6): 707-713

9 Lievens CW, Rayborn E. Tribology and the ocular surface. *Clin Ophthalmol* 2022; 16: 973-980

10 Golebiowski B, Chim K, So J, *et al.* Lid margins: sensitivity, staining, meibomian gland dysfunction, and symptoms. *Optom Vis Sci* 2012; 89(10): 1443-1449

11 McMonnies CW. An examination of the relationship between ocular surface tear osmolarity compartments and epitheliopathy. *Ocul Surf* 2015; 13(2): 110-117

12 Doughty MJ. Consideration of three types of spontaneous eyeblink activity in normal humans; during reading and video display terminal use, in primary gaze, and while in conversation. *Optom Vis Sci* 2001; 78(10): 712-725

13 Pult H, Tosatti SGP, Spencer ND, *et al.* Spontaneous blinking from a tribological viewpoint. *Ocul Surf* 2015; 13(3): 236-249

14 Cher I. Blink-related microtrauma; when the ocular surface harms itself. *Clin Exp Ophthalmol* 2003; 31(3): 183-190

15 Rossen J, Amram A, Milani B, *et al.* Contact lens-induced limbal stem cell deficiency. *Ocul Surf* 2016; 14(4): 419-434

16 Nakamura S, Shibuya M, Nakashima H, *et al.* Involvement of oxidative stress on corneal epithelial alterations in a blink-suppressed dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(4): 1552-1558

17 McMonnies CW. Incomplete blinking: exposure keratopathy, lid wiper epitheliopathy, dry eye, refractive surgery, and dry contact lenses. *Cont Lens Anterior Eye* 2007; 30(1): 37-51

18 Korb DR, Herman JP, Greiner JV, *et al.* Lid wiper epitheliopathy and dry eye symptoms. *Eye Contact Lens* 2005; 31(1): 2-8

19 Jalbert I, Madigan MC, Shao M, *et al.* Assessing the human lid margin epithelium using impression cytology. *Acta Ophthalmol* 2012; 90(7): e547-e552

20 Alzahrani Y, Colorado L, Pritchard N, *et al.* Inflammatory cell upregulation of the lid wiper in contact lens dry eye. *Optom Vis Sci* 2016; 93(8): 917-924

21 Morgan P, Petropoulos I, Read M, *et al.* Confocal microscopy of the lid margin area of contact lens wearers. *Contact Lens Anterior Eye* 2013; 36: e43

22 Efron N. Response to Re: Putting vital stains in context. *Clin Exp Optom* 2013; 96(5): 511-512

23 Varikooty J, Srinivasan S, Subbaraman L, *et al.* Variations in observable lid wiper epitheliopathy (LWE) staining patterns in wearers of silicone hydrogel lenses. *Cont Lens Anterior Eye* 2015; 38(6): 471-476

24 Nichols JJ, Lievens CW, Bloomenstein MR, *et al.* Dual-polymer drops, contact lens comfort, and lid wiper epitheliopathy. *Optom Vis Sci* 2016; 93(8): 979-986

25 Korb DR, Herman JP, Finnemore VM, *et al.* 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(1): 61-64

26 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(3): 304-310

27 Kunnen C, Percy L, Holden BA, *et al.* Automated assessment of lid margin lissamine green staining. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(13): 1976

28 Lievens CW, Norgett Y, Allen PM, *et al.* Development and validation of a new photographic scale to grade lid wiper epitheliopathy. *Contact Lens Anterior Eye* 2023; 46(3): 101773

29 Alghamdi WM, Markoulli M, Papas E. The effect of contact lens wear on the cellular morphology of the lid wiper area. *Optom Vis Sci* 2018; 95(6): 491-497

30 Zhou NY, Edwards K, Colorado LH, *et al.* Development of feasible methods to image the eyelid margin using *in vivo* confocal microscopy. *Cornea* 2020; 39(10): 1325-1333

31 Shiraishi A, Yamaguchi M, Ohashi Y. Prevalence of upper- and lower-lid-wiper epitheliopathy in contact lens wearers and non-wearers. *Eye Contact Lens* 2014; 40(4): 220-224

32 Yang BY, Wen KY, Li J, *et al.* Quantitative evaluation of lipid layer thickness and blinking in children with allergic conjunctivitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021; 259(9): 2795-2805

33 Itakura H, Kashima T, Itakura M, *et al.* Topical rebamipide improves lid wiper epitheliopathy. *Clin Ophthalmol* 2013; 7: 2137-2141

34 Elrayess HM, Greiner JV, Herman JP, *et al.* Comparison of corticosteroid and an oil-in-water emulsion in the treatment of lid wiper epitheliopathy (LWE). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50(13): 547

35 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. *Ocul Surf* 2021; 20: 62-69

36 Craig JP, Cruzat A, Cheung IMY, *et al.* Randomized masked trial of the clinical efficacy of MGO Manuka Honey microemulsion eye cream for the treatment of blepharitis. *Ocul Surf* 2020; 18(1): 170-177

37 Muntz A, Sandford E, Claassen M, *et al.* Randomized trial of topical periocular castor oil treatment for blepharitis. *Ocul Surf* 2021; 19: 145-150

38 Golebiowski B, Long J, Harrison K, *et al.* Smartphone use and effects on tear film, blinking and binocular vision. *Curr Eye Res* 2020; 45(4): 428-434

39 Kamøy B, Magno M, Nøland ST, *et al.* Video display terminal use and dry eye: preventive measures and future perspectives. *Acta Ophthalmol* 2022; 100(7): 723-739

40 McMonnies CW. Diagnosis and remediation of blink inefficiency. *Contact Lens Anterior Eye* 2021; 44(3): 101331

41 Wang MTM, Dean SJ, Xue AL, *et al.* Comparative performance of lid wiper epitheliopathy and corneal staining in detecting dry eye disease. *Clin Exp Ophthalmol* 2019; 47(4): 546-548

42 Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, *et al.* TFOS DEWS II diagnostic methodology report. *Ocul Surf* 2017; 15(3): 539-574

43 姜祎, 庞雨莲, 张旭. 干眼检查方法的研究进展. *国际眼科杂志* 2023; 23(4): 573-577

44 Pult H, Riede-Pult BH. Impact of soft contact lenses on lid-parallel conjunctival folds. *Cont Lens Anterior Eye* 2019; 42(4): 415-419