

泪液病原和免疫组分检测及其临床意义的研究现状

高琪 综述 陶勇 审校

首都医科大学附属北京朝阳医院 100020

通信作者:陶勇, Email: taoyong@bjcyh.com

【摘要】 眼表疾病是眼科临床常见疾病,临床医生仅根据症状、体征、血清学检查很难准确早期诊断,甚至可造成误诊。泪液检测相对于血液检测更能反映眼表局部病情,且具有无创性、诊断准确性高、诊断速度快的特点。泪液检测应用聚合酶链式反应、酶联免疫吸附测定、基因芯片等现代检验技术,检测泪液中的病原和免疫组分,包括微生物核酸、泪液抗体(IgM、IgG、IgE、IgA、抗核抗体等)和细胞因子(白细胞介素、肿瘤坏死因子、干扰素、转化生长因子、表皮生长因子等)。泪液检测提供了眼表局部病原体感染和免疫反应信息。目前国内外大量泪液检测研究显示,不仅眼表疾病,葡萄膜炎、眼底疾病、甲状腺相关眼病,甚至糖尿病、乙型肝炎、获得性免疫缺陷综合征等全身疾病,泪液成分都有一定规律性变化。此外,通过对泪液病原和免疫组分成分的研究对研究疾病成因、生化及免疫过程、疾病治疗等均有重要意义。本文就泪液采集、泪液病原和免疫组分临床意义、各个疾病泪液特点方面,阐述眼表泪液检测的进展,以期为临床工作提供参考。

【关键词】 泪液检测; 眼表疾病; 细胞因子; 诊断技术, 眼科

基金项目: 国家自然科学基金面上基金项目(82070948); 北京市教育委员会科研项目(KM202010025020)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20190830-00375

Review on the detection of tear pathogen and immune component and its clinical significance

Gao Qi, Tao Yong

Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

Corresponding author: Tao Yong, Email: taoyong@bjcyh.com

【Abstract】 Ocular surface diseases are common diseases in ophthalmology. It is difficult for clinicians to make early and accurate diagnosis based on symptoms, signs and serologic examination. Compared with the blood test, the tear test can reflect the condition of the local ocular surface and it has the characteristics of being non-invasive, having high diagnostic accuracy and fast diagnostic speed. Tear detection uses modern detection techniques such as polymerase chain reaction, enzyme-linked immunosorbent assay, gene chip and protein chip to detect the pathogen and immune components in tear, including microbial nucleic acid, tear antibody (IgM, IgG, IgE, IgA, antinuclear antibody, etc.) and cytokines (interleukin, tumor necrosis factor, interference factor, transforming growth factor, epidermal growth factor, etc.). Tear detection provides information about the pathogen infection and immune response on the ocular surface. At present, a large number of domestic and foreign tear detection studies show that there are certain regular changes in tear composition, not only in ocular surface diseases, uveitis, fundus diseases, thyroid related ophthalmopathy, but even in systemic diseases such as diabetes, hepatitis B, acquired immune deficiency syndrome etc. In addition, the research of tear pathogen and immune components is of great significance to study the cause, biochemical and immune process, treatment of diseases. In this paper, the latest research progress of tear collection, the clinical significance of tear pathogen and immune components and the characteristics of tear in various diseases was summarized and analyzed to provide reference for clinical practice.

【Key words】 Tear detection; Ocular surface diseases; Cytokines; Diagnostic techniques, ophthalmology

Fund program: National Natural Science Foundation of China (30901639); Scientific Research Program of Beijing Municipal Commission of Education (KM202010025020)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20190830-00375

眼表疾病包括角膜、结膜、睑缘、泪膜疾病,也包括影响泪膜形成和功能的泪器和泪道疾病。泪液有清洗、湿润、消毒眼球表面、保护和营养眼表的作用,同时泪液中含有多种酶类及具有抑菌、抗菌作用的免疫调节蛋白与多肽,这些成分与泪液流动构成了眼表的泪液防御系统。泪腺、角膜、结膜、睑板、眼睑以及连接它们的感觉和运动神经,共同构成了泪腺功能单位^[1]。泪液循环分布于眼表,发生眼表疾病时病原和免疫组分迅速弥散或分泌于泪液。在眼表疾病早期,血液中相关成分改变不大,泪液检测对于眼表疾病早期精准诊断和治疗评估意义重大。本文就泪液采集、泪液病原和免疫组分临床意义、各个疾病泪液特点方面,阐述眼表泪液检测的进展。

1 泪液采集

泪液分泌可分为基础分泌和反射性分泌 2 种,由于反射性分泌为受内外因素刺激产生,且分泌时间较短,成分不稳定,因此目前国内外泪液成分分析均以研究基础分泌的泪液成分为主,大多选择无刺激方式采集基础分泌泪液。无刺激泪液采集方法有:(1)毛细管采集法 用直径 0.3~0.5 mm 的特制玻璃毛细管或聚乙烯塑料毛细管采集泪液,置于下穹窿部结膜囊,利用其毛细作用,采集泪液约 5 min,可得泪液标本约 5 μl ^[2]。(2)滤纸纸吸附法 将 Schirmer 试纸放入受检者下穹窿结膜囊,待纸片被泪液饱和后取出称重。样本洗脱时,将滤纸载体用干净小手术剪剪碎后,加入 300 ml 磷酸盐缓冲液,室温震荡 5 h 洗脱,取洗脱液供分析或密封冷藏备检^[3]。根据泪液的密度(常以 1.008 计算)计算所获取泪液的量(一般每片纸可获取 2.5~3.5 μl 泪液),也有研究者用干燥灭菌的小纤维素海绵块、棉花球或棉花条代替滤纸取样^[4]。毛细管采集泪液适合绝大多数的蛋白质及泪液成分定量检测,且比较易于后期洗脱和分析,但是对于有明显极性的蛋白,例如 HBD1,则要先试验最有效的收集和保存方法;而滤纸吸附法更适用于敏感患者和儿童,这些患者容易对毛细管采集泪液产生恐惧,而对滤纸吸附法的接受程度则较好。但滤纸吸附法存在一定的不足:(1)采集过程中易受到污染,试纸本身有滞留效应,可使脂质及部分蛋白含量异常;(2)离心后获得的样本量十分有限,滤纸采集法目前主要用于细胞因子、基质金属蛋白酶、分泌型 IgA、维生素 C 等物质的浓度测量^[5]。

此外,关于泪液采集方法,王东华等^[6]提出硅胶管采集泪液法,将泪小管吻合术中使用的硅胶管用于泪液采集,用剪刀将其一段剪成 30° 的断面,并在显微镜下将其边缘修剪圆钝,另一端插入一个 1 ml 注射器针头,并使硅胶管的断面与针头的斜面平行,而针头的斜面与注射器手柄所在平面呈 30°,以便在操作时定位,即当注射器手柄与地面平行时,硅胶管断面可与下穹窿部平行地进入泪河,最后使用注射器的抽吸作用采集泪液。通过 120 例患者对比试验显示,硅胶管采集法、毛细管采集法、滤纸片吸附法、刺激采集泪液 4 种方法中,硅胶管采集法对眼表的刺激最小,患者不适感最小,且泪液量较大,仅次于刺激采集法,大于传统毛细管采集和滤纸片吸附法,值得进一步研究后推广使用。

2 泪液病原体检测方法

引起眼部感染的病原体包括细菌、病毒、真菌、衣原体、螺旋体、寄生虫等。泪液病原体检测相对于临床其他检测,如血液、尿液等传统检测,具有取材量小、检测需要更高敏感度的特点。因泪液取材量较小,病原体培养阳性率较低,目前不作为主流检测方法。目前泪液病原体的检测以检测泪液中病原体抗体、抗原及核酸为主,常采用聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)技术、固相免疫吸附(包括酶联免疫吸附测定实验、免疫印迹法等)、基因芯片技术、蛋白质芯片技术等现代检验技术。

病原体抗原成分检测可有助于早期诊断感染性疾病。核酸检测也可作为早期诊断可靠标准,但由于 PCR 技术的高敏感性,阳性结果只能证明标本内有病原体成分,不能简单定性为现期感染,应结合临床综合判断。抗体检测是目前应用最广泛的病原体检测方法,尤其是检测到 IgM 或高效价 IgG 阳性结果,有重要诊断意义,并可做出现期感染的结论^[7]。

3 泪液主要免疫组分及临床意义

泪液中免疫组分主要包括细胞因子、肿瘤标志物、自身抗体、IgE 等。肿瘤标志物、自身抗体、IgE 的检测有较强的疾病特异性,对临床诊断有重要意义。对细胞因子本身的检测,虽然不能直接用于诊断某种疾病,但可以间接评价患者免疫状态,对了解疾病病因及治疗有一定临床意义。免疫组分主要成分为蛋白质,检验技术常采用固相免疫吸附(包括酶联免疫吸附测定实验、免疫印迹法等)、蛋白质芯片技术等。

目前国内外泪液研究中,暂无对正常人群泪液免疫组分的大规模检测,因此目前暂无公认的泪液免疫组分正常范围参考标准。但所有研究中阴性对照组均为正常人群,如 Nomura 等^[8]研究中,阴性对照的正常人泪液 IgE 检测值为(52.1 \pm 9.7) ng/ml,这些研究的检测数据均可作为参考。以下列出部分研究数据,供参考(表 1)。

4 眼表常见疾病的泪液检测特点

4.1 干眼

干眼发病原因和机制复杂多样,包括年龄、自身免疫疾病、角膜接触镜佩戴、神经调节异常、激素失调、病毒损害等原因^[12]。目前研究发现细胞因子介导的炎症反应可能是各种类型干眼共同的发病机制^[13]。李昂等^[14]研究表明,干眼患者泪液中白细胞介素(interleukin-1, IL-1)与对照组相比明显升高。Song 等^[15]研究表明,干眼患者泪液 IL-1、IL-2、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)均高于正常人。孙士章等^[16]研究表明,干眼患者泪液中的表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)含量比健康人低。熊辉^[17]研究表明,干眼患者泪液中溶菌酶与和转化生长因子- β 2(transforming growth factor- β 2, TGF- β 2)明显低于正常人,且溶菌酶和 TGF- β 2 可作为干眼诊断的重要依据。Lam 等^[18]研究表明,与对照组相比,不论是否合并睑板腺功能障碍(meibomian gland dysfunction,

表 1 正常人泪液细胞因子检测结果的平均值对比
Table 1 Comparison of the mean values of cytokine in tear of normal people

细胞因子	Lam 等 ^[9]	李威等 ^[10]	Jun 等 ^[11]
IL-1 α	(1.0 \pm 0.0) pg/ml	-	-
IL-1 β	(3.0 \pm 5.8) pg/ml	-	(9.6 \pm 7.9) pg/ml
IL-4	-	-	(116.1 \pm 81.9) pg/ml
IL-6	(26.5 \pm 21.8) pg/ml	(5.1 \pm 2.0) ng/L	(89.5 \pm 83.5) pg/ml
IL-8	(176 \pm 72) pg/ml	(15.5 \pm 4.2) ng/L	-
IL-10	(1.0 \pm 0.0) pg/ml	(17.5 \pm 3.0) ng/L	(16.5 \pm 23.5) pg/ml
IL-12	(117.5 \pm 118.5) pg/ml	-	(89.8 \pm 115.8) pg/ml
IL-13	(111.46 \pm 4.10) pg/ml	-	(32.3 \pm 33.5) pg/ml
IL-17	-	(15.7 \pm 3.2) ng/L	-
TNF- α	(126.8 \pm 44.5) pg/ml	(17.8 \pm 4.3) ng/L	(252.6 \pm 275.3) pg/ml
EGF	(1277 \pm 619) pg/ml	-	-
IFN- γ	(6.0 \pm 0.0) pg/ml	(5.0 \pm 2.9) ng/L	(2783.0 \pm 2778.7) pg/ml
MIP-1 α	(1.5 \pm 0.5) pg/ml	-	-
RANTES	(371.0 \pm 209.9) pg/ml	-	-

注:IL:白细胞介素;TNF- α :肿瘤坏死因子- α ;EGF:表皮生长因子;IFN- γ : γ 干扰素;MIP-1 α :巨噬细胞炎性蛋白 1 α ;RANTES:受激活调节正常 T 细胞表达和分泌因子;-:研究中未涉及

Note: IL: interleukin; TNF- α : tumor necrosis factor- α ; EGF: epidermal growth factor; IFN- γ : interferon- γ ; MIP-1 α : macrophage inflammatory protein 1 α ; RANTES: regulated upon activation normal T cell expressed and secreted; -: Not involved

MGD),干眼组患者泪液中的 IL-6、IL-8、TNF- α 、巨噬细胞炎性蛋白-1 α 浓度均显著升高,不合并 MGD 干眼组的 EGF 含量显著降低。合并 MGD 干眼组的受调节激活正常 T 细胞表达和分泌细胞因子(egulated upon activation normal T cell expressed and secreted, RANTES) 浓度高于对照组和不合并 MGD 的干眼组;合并 MGD 的干眼患者泪液中 IL-12 浓度明显高于正常对照组和不合并 MGD 组干眼患者。综合目前研究,我们可以看到干眼患者泪液中促炎因子普遍升高。干眼治疗除传统人工泪液,还可以加用抗炎滴眼液辅助治疗^[19]。

4.2 干燥综合征

干燥综合征(Sjögren's disease, SS)是一种以外分泌腺受累为主的系统性自身免疫性疾病,超过 80% 的患者有口干、眼干、疲劳和关节疼痛等症状^[20]。目前研究发现 Th17 细胞分泌因子,特别是 IL-17 在 SS 的发病和病情进展中起到重要作用。SS 早期通过抑制 IL-17,可以阻止 SS 进一步发展。即使 SS 晚期,抑制 IL-17 对改善和恢复腺体功能依然有重要作用。目前临床有 2 种单克隆抗体针对 IL-17,即 AIN457 和 LY2439821,主要用于治疗银屑病、类风湿性关节炎、自身免疫性葡萄膜炎、SS 等,在临床研究中可以改善患者状况,且未发现不良反应^[21]。SS 患者泪液中 IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17、溶菌酶、IFN- γ 浓度均高于正常人和非干燥综合征型干眼(dry eye not associated with SS, NSS)^[22]。而 SS 患者泪液中 TGF- β 2 浓度低于正常人和 NSS 患者^[23-24]。Pflugfelder 等^[25]研究表明,SS 患者泪液中抗核抗体含量明显升高。目前研究显示,SS 患者泪液中促炎细胞因子浓度普遍增高,且增高程度高于 NSS 患者。应用生物制剂对抗炎症反应,对 SS 有很好的疗效。

4.3 变应性结膜炎

变应性结膜炎作为常见的变态反应性疾病,其致病因素多

样,且常呈季节性发作。该病治疗的根本方法是祛除变应原,但难以实施。变应性结膜炎分为非增生性和增生性变应性结膜炎,其中非增生性变应性结膜炎包括季节性变应性结膜炎(seasonal allergic conjunctivitis, SAC)和常年性变应性结膜炎,以结膜充血、水肿为主,一般没有结膜乳头;增生性变应性结膜炎包括春季角结膜炎(vernal kerato conjunctivitis, VKC)、巨乳头性结膜炎和特应性角结膜炎,增生性变应性结膜炎均有结膜乳头,病变常累及角膜。特应性角结膜炎通常伴发特应性皮炎,巨乳头性结膜炎则有角膜接触镜佩戴史^[26]。变应性结膜炎患者泪液中血清透明质酸、嗜酸细胞阳离子蛋白、IgE 均明显增高^[27]。泪液中 IL-4、IL-5、IL-13 的浓度明显升高^[28-29]。Leonardi 等^[30]和 Arita 等^[31]研究均显示,变应性结膜炎中 IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-13、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、TNF- α 、单核细胞趋化蛋白-1 浓度均不同程度增高。IL-4、IFN- γ 和 IL-10 浓度在 SAC 和 VKC 中升

高,而嗜酸性粒细胞趋化因子和 TNF- α 浓度仅在 VKC 中升高。综合目前研究现状,变应性结膜炎患者泪液中促炎细胞因子浓度普遍增高,且含有 I 型超敏反应中 IgE 成分,临床治疗以远离变应原和抗炎治疗为主。

4.4 翼状胬肉

翼状胬肉是局部球结膜纤维血管组织增生侵犯角膜的一种常见眼病,不仅影响美观,而且给患者带来视力损害,至今尚无公认的发病机制学说。程燕等^[32]研究表明,细胞因子 IFN- γ 和 TNF- α 参与翼状胬肉病变的发展。TNF- α 是一种炎性介质,促进纤维母细胞的增生和新生血管的形成;而 IFN- γ 具有较强的抗纤维增生作用,对成纤维细胞增生具有抑制作用。翼状胬肉患者泪液中 TNF- α 随患者病情的发展呈上升趋势,作为负向调节因子的 IFN- γ 则呈现下降趋势。因此,临床上降低泪液中 TNF- α 含量、提高 IFN- γ 的含量可能成为药物治疗原发性翼状胬肉的一个新思路。Esquenazi 等^[33]研究证实,IFN- α -2b 滴眼液应用于复发性翼状胬肉的治疗安全、有效,而 IFN- γ 抑制细胞生长活性的能力强于 IFN- α 或 IFN- β 。

4.5 疱疹病毒眼表感染相关疾病

能够引起眼部感染的人类疱疹病毒有单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV) I 型和 II 型、水痘-带状疱疹病毒、巨细胞病毒和 EB 病毒。疱疹病毒引起的眼表疾病常见的有病毒性角膜炎、角膜内皮炎和慢性结膜炎^[1]。临床用 PCR 检测技术对房水及泪液中疱疹病毒 DNA 进行检测,目前市场上有检测抗体试剂通过与泪液直接接触,可以检测疱疹病毒抗体^[34]。Qiu^[35]等研究表明,单纯检测泪液 HSV-sIgA 的诊断效率与 HSV-sIgA 和 HSV-DNA 的联合诊断接近,即使在非典型或未被怀疑的病例中,HSV-sIgA 阳性结果对疱疹病毒性角膜基质炎诊断有重大价值。目前研究表明,检测泪液中疱疹病毒核酸

及抗体对诊断眼表疱疹病毒感染有一定帮助,未来还需要更大样本临床试验进一步证明及完善。

4.6 腺病毒眼表感染相关疾病

腺病毒是双链 DNA 病毒,对黏膜上皮和淋巴细胞有明显倾向性,且通过自身复制可长期存活于上述 2 种细胞中,尤其是淋巴细胞。眼部感染腺病毒可引起流行性角结膜炎、非特异性滤泡性结膜炎和慢性结膜炎^[1]。慢性结膜炎患者临床表现为下睑滤泡乳头、眼红、眼痒、上下穹隆部大小不等滤泡,眼部不适感持续 ≥ 1 个月^[36]。慢性结膜炎患者泪液检测腺病毒核酸阳性率为 48.5%,其中有急性结膜炎病史者腺病毒核酸阳性率为 62.5%^[37]。现阶段临床常用 PCR 检测技术对泪液进行腺病毒 DNA 检测^[38]。现阶段研究表明,检测泪液中腺病毒核酸对诊断眼表腺病毒感染有一定辅助作用,未来还需要更大样本临床试验进一步证明及完善。

4.7 获得性免疫缺陷综合征

泪液因具有易采集、易分析等优势,对人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者及获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)患者泪液进行研究有助于探索 HIV 在眼部的储存、致病机制,具有协助诊断、减少眼部并发症、改善预后等临床意义^[39]。HIV 感染者泪液中的 EGF、 γ -干扰素诱导蛋白 10 明显升高,而生长调节致癌基因水平则有所降低。2011 年 Han 等^[40]对 16 例经过长期高效联合抗反转录病毒治疗、病毒载量抑制超过 3 个月的 HIV 感染者进行分析,尽管其血浆中已无法测出 HIV 病毒载量,但其泪液中的病毒载量仍可达到(5 189 \pm 7 263)拷贝/ml,并且与年龄、性别、血清病毒载量基数、CD4 细胞计数、病毒抑制时间均无明显相关性,因此提出泪腺及泪液相关组织可能是 HIV 病毒的另一储存库。此外,无论成年还是儿童 AIDS 患者,均易出现泪腺功能异常及干眼。目前研究表明,AIDS 患者泪液中病毒载量保持较高水平,即使经过治疗血液中无法测出 HIV 病毒载量,泪液中病毒载量仍然较高,因此理论上泪液有一定传染性,临床上应加强防护。

4.8 真菌性角膜炎

真菌性角膜炎(fungal keratitis, FK)是一种由致病真菌引起的、致盲率极高的感染性角膜病。真菌性角膜炎患者,泪液 G 试验检测(1,3)- β -D-葡聚糖的质量浓度大于 20 ng/L,远高于正常人泪液含量,对诊断真菌性角膜炎有重大意义^[41]。此外,应用 PCR 技术可检测泪液中是否含有真菌遗传物质,进而诊断真菌性角膜炎。陆宏等^[42]研究显示,应用 PCR 技术对真菌性角膜炎检测,其诊断阳性率高于真菌培养和显微镜下检查。目前研究表明,通过泪液 G 实验及检测真菌核酸对诊断真菌性角膜炎有一定帮助,未来还需要更大样本临床试验进一步完善。

4.9 其他非感染疾病泪液检测相关研究

其他非感染疾病泪液检测相关研究包括眼部肿瘤、甲状腺相关眼病(thyroid related ophthalmopathy, TAO)、葡萄膜炎、圆锥角膜、移植抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)等。

眼恶性肿瘤患者泪液中癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)浓度显著高于正常人且有统计学意义,但眼良性

肿瘤患者泪液中 CEA 浓度与正常人相比差异无统计学意义,检测泪液中 CEA 对早期发现眼部肿瘤意义重大^[43]。TAO 患者泪液中 IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-17、TNF- α 、IFN- γ 、前列腺素 E2 浓度均显著高于正常人,且活动期 TAO 高于稳定期 TAO^[44]。Kishazi 等^[45]研究表明,TAO 患者泪液中 IL-10、IL-12、IL-8、IL-13、IL-6、TNF- α 水平明显高于正常人。葡萄膜炎患者泪液中 IL-1ra、IL-8/CXCL8、Fractalkine(分形趋化因子)/CX3CL1、IP-10/CXCL10、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和 TGF- β 2 的浓度高于正常人^[46]。圆锥角膜患者泪液中 IL-6 浓度较正常人升高,IL-12、TNF- α 、IFN- γ 、IL-4、IL-13 和 CCL5[chemokine(C-C motif)ligand 5]/RANTES 浓度较正常人降低;其中 IL-12、TNF- α 和 CCL5 浓度的降低,差异有统计学意义,IL-13 浓度的降低仅在重度圆锥角膜患者中差异有统计学意义,IL-17 浓度的升高提示组织退行性进程在起作用,角膜结缔组织变薄和减弱^[47]。视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)患者中央视网膜厚度和泪液中 VEGF 均显著增高,泪液检测作为非侵入性的检测方式对早期 RVO 诊断有较高的临床应用价值^[48-49]。眼部慢性 GVHD 患者泪液中 EGF 和 IP-10/CXCL10 水平显著降低,且与泪液生成和稳定性呈正相关,与症状严重程度、充血严重程度和染色情况呈负相关;泪液中 IL-1ra、IL-8/cxcl8 和 IL-10 浓度显著升高,前 2 种细胞因子与症状严重程度、充血严重程度和眼表完整性呈正相关,与泪液产生量和稳定性呈负相关^[50]。眼表化学伤患者泪液中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平明显高于健康人,且上述细胞因子含量与眼表化学烧伤严重程度呈正相关^[51]。临床可根据患者泪液中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平结合眼表化学烧伤病情分度,判断眼表化学伤患者病情严重程度及预后,并给予有效的干预措施,阻止或逆转病情发展,对改善眼表化学伤患者预后、降低致盲率具有重要意义^[52]。糖尿病患者泪液特征有:(1)泪糖浓度与血糖浓度呈正相关^[53];(2)泪液中 TNF- α 浓度高于正常人水平;(3)泪液中 IL-6 浓度高于正常人水平^[54]。目前研究显示,不仅眼表疾病,眼内疾病,甚至全身疾病,泪液成分都有一定变化,且很多免疫组分的变化有一定规律及特异性,未来泪液检测不仅可应用于眼表疾病领域,还可扩展至眼底病、眼眶病,甚至全身疾病。

4.10 其他感染性疾病泪液检测相关研究

泪液检测还可用于沙眼、梅毒、乙型肝炎、丙型肝炎等感染性疾病的研究。江萍等^[55]研究表明,通过 PCR 技术可检测泪液中沙眼衣原体 DNA,进而诊断患者有无沙眼衣原体感染,泪液检测在沙眼诊断领域有临床应用价值。梅毒患者血清、房水与泪液中均可检测出梅毒螺旋体 DNA,其敏感性、特异性应优于梅毒抗体检测,对研究眼部梅毒的发病机制、判断是否具有传染性、确定治疗方案、判定疗效等均有价值。研究证实,PCR 技术对核酸检测具有极高敏感性,只要组织或体液(包括泪液)中存在 1 条梅毒螺旋体核酸即可检出^[56]。Komatsu 等^[57]研究表明,乙型肝炎患者泪液具有传染性,运用 PCR 技术可检测出泪液中 HBV-DNA,相对于传统血液检测,泪液检测 HBV-DNA 更加便捷且无创,未来可有巨大应用价值^[58]。李忠培等^[59]研

究显示,丙型肝炎患者泪液也有一定的传染性,应用 PCR 技术检测丙型肝炎患者泪液 HCV-RNA 结果显示,其检测阳性率为 15.4%。目前研究显示感染性疾病患者泪液中可检测到病原体核酸、抗原及机体产生的相应抗体,泪液检测相对于血液更能反映局部感染情况,且泪液采集无创、快捷,泪液检测敏感性和特异性较高。

眼表常见疾病的泪液检测特点见表 2,泪液主要免疫组分变化的临床意义见表 3。

表 2 常见疾病的泪液检测特点
Table 2 Characteristics of tear detection in common diseases

疾病	浓度升高	浓度降低
干眼	IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、TNF- α 、MIP-1 α	EGF、TGF- β 2
干燥综合征	IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17、溶菌酶、IFN- γ	TGF- β 2
变应性结膜炎	IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-13、IFN- γ 、TNF- α 、MCP-1、血清 HA、ECP、IgE	
翼状胬肉	TNF- α	IFN- γ
眼部肿瘤	CEA	
TAO	IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-17、TNF- α 、IFN- γ 、PGE2、IL-12、IL-13	
葡萄膜炎	IL-1ra、IL-8/CXCL8、Fractalkine 分形趋化因子/CX3CL1、IP-10/CXCL10、VEGF 和 TGF- β 2	
圆锥角膜	IL-6、IL-17	IL-12、TNF- α 、IFN- γ 、IL-4、IL-13、CCL5
糖尿病	泪糖、TNF- α 、IL-6	
GVHD	IL-1ra、IL-8/CXCL8、IL-10	EGF、IP-10/CXCL10
眼化学烧伤	TNF- α 、IL-1 β 、IL-6	
疱疹病毒眼表感染	疱疹病毒 DNA	
腺病毒眼表感染	腺病毒 DNA	
相关疾病		
AIDS	EGF、IP-10、病毒载量	
真菌性角膜炎	(1,3)- β -D-葡聚糖(G 试验)、检测半乳甘露聚糖(GM 试验)梅毒螺旋体 DNA	
乙型肝炎	HBV-DNA	
丙型肝炎	HCV-RNA	

注:TAO:甲状腺相关眼病;GVHD:移植物抗宿主疾病;AIDS:获得性免疫缺陷综合征;IL:白细胞介素;TNF- α :肿瘤坏死因子 α ;MIP-1 α :巨噬细胞炎性蛋白 1 α ;IFN- γ : γ -干扰素;MCP-1:单核细胞趋化蛋白 1;HA:透明质酸;ECP:嗜酸细胞阳离子蛋白;IgE:免疫球蛋白 E;CEA:癌胚抗原;PGE:前列腺素 E;CXCL:CXC 趋化因子亚族;VEGF:血管内皮生长因子;TGF- β 2:转化生长因子- β 2;EGF:表皮细胞生长因子;IP-10:干扰素诱导蛋白 10;HBV:乙型肝炎病毒;HCV:丙型肝炎病毒;CCL5:趋化因子 C-C 基序配体 5

Note: TAO: thyroid associated ophthalmopathy; GVHD: graft versus host disease; AIDS: acquired immune deficiency syndrome; IL: interleukin; TNF- α : tumor necrosis factor- α ; MIP-1 α : macrophage inflammatory protein 1 α ; IFN- γ : interferon- γ ; MCP-1: monocyte chemotactic protein 1; HA: hyaluronic acid; ECP: eosinophil cationic protein; IgE: immunoglobulin E; CEA: carcinoembryonic antigen; PGE: prostaglandin E; CXCL: chemokine CXC subfamily; VEGF: vascular endothelial growth factor; TGF- β 2: transforming growth factor- β 2; EGF: epidermal growth factor; IP-10: interferon-inducible protein-10; HBV: hepatitis B virus; HCV: hepatitis C virus; CCL5: chemokine (C-C motif) ligand 5

表 3 泪液免疫组分变化临床意义
Table 3 Clinical significance of changes of immune components in tears

泪液免疫组分	浓度升高	浓度降低
IgE	变应性结膜炎	
抗核抗体	干燥综合征	
IL-1	干眼、化学烧伤、TAO、结膜松弛症、变应性结膜炎	
IL-4	干眼、干燥综合征、春季角结膜炎、变应性结膜炎	
IL-6	干眼、干燥综合征、糖尿病、TAO、眼表化学烧伤、结膜松弛症	
IL-8	干眼、糖尿病、TAO、结膜松弛症、细菌性结膜炎、角膜异物全层角膜移植术后	
IL-10	TAO、自身免疫性泪腺炎、干燥综合征	
IL-17	丝状角膜炎、GVHD、自身免疫性角膜炎、干燥综合征、干眼、睑板腺功能障碍、Stevens-Johnson 综合征、葡萄膜炎	
TNF- α	干眼、糖尿病、TAO、原发性翼状胬肉、结膜松弛症、特异性角结膜炎、非活动性沙眼、圆锥角膜	
IFN- γ	干眼、TAO、SAC、VKC、糖尿病。	原发性翼状胬肉
TGF- β	干眼、翼状胬肉	
EGF		翼状胬肉、干眼
神经肽 P 物质	变应性结膜炎、春季角膜结膜炎	角膜知觉减退眼、糖尿病性角膜炎
黏蛋白		干眼
溶菌酶	TAO	干眼
CEA	若泪液 CEA 质量浓度超过正常人均值加 2 倍标准差,即超过 27.09 μ g/L,提示眼部恶性肿瘤	
VEGF	视网膜静脉阻塞、眼部 GVHD、角膜新生血管	系统性硬化

注:IgE:免疫球蛋白 E;IL:白细胞介素;TNF- α :肿瘤坏死因子 α ;IFN- γ : γ 干扰素;TGF- β :转化生长因子- β ;EGF:表皮细胞生长因子;CEA:癌胚抗原;VEGF:血管内皮生长因子;TAO:甲状腺相关眼病;GVHD:移植物抗宿主疾病;SAC:季节性反应性结膜炎;VKC:春季角结膜炎

Note: IgE: immunoglobulin E; IL: interleukin; TNF- α : tumor necrosis factor- α ; IFN- γ : interferon- γ ; TGF- β : transforming growth factor- β ; EGF: epidermal growth factor; CEA: carcinoembryonic antigen; VEGF: vascular endothelial growth factor; TAO: thyroid associated ophthalmopathy; GVHD: graft versus host disease; SAC: seasonal allergic conjunctivitis; VKC: vernal keratoconjunctivitis

综上所述,泪液检测可用于多种眼部疾病及全身疾病的辅助诊断、治疗监测,特别是在眼表疾病中应用广泛。目前泪液检测应用仍处于起步阶段,部分疾病的泪液诊断缺乏统一、精确的标准,相关试剂、仪器较昂贵,这些都是现阶段普及泪液检测的限制条件。然而,泪液检测有其独特优势,如标本采集无创,所需泪液样本少,可应用多种现代检验技术,拥有准确性高、速度快、高通量、操作简便等优点。泪液检测有良好的临床应用前景,需引起广大眼科工作者的重视。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李凤鸣. 中华眼科学 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 176-182.
Li FM. Chinese Ophthalmology [M]. 3rd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2014: 176-182.
- [2] Stuchell RN, Feldman JJ, Farris RL, et al. The effect of collection technique on tear composition [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1984, 25(3): 374-377.
- [3] 饶玉清, 黄玥, 李旌. 泪液采集载体和保存温度对泪液蛋白质定量研究的影响 [J]. 国际眼科杂志, 2018, 18(2): 226-230. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2018.2.05.
Rao YQ, Huang Y, Li J. Impact of collection methods and storage conditions on the recovery of tear proteins [J]. Int Eye Sci, 2018, 18(2): 226-230. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2018.2.05.
- [4] Prause JU. Immunoelectrophoretic determination of tear fluid proteins collected by the Schirmer I test [J]. Acta Ophthalmol (Copenh), 1979, 57(6): 959-967. DOI: 10.1111/j.1755-3768.1979.tb00526.x.
- [5] Posa A, Bräuer L, Schicht M, et al. Schirmer strip vs. capillary tube method; non-invasive methods of obtaining proteins from tear fluid [J]. Ann Anat, 2013, 195(2): 137-142. DOI: 10.1016/j.aanat.2012.10.001.
- [6] 王东华, 董志军, 唐国芬, 等. 不同泪液采集方法对青少年屈光不正患者眼表影响的对比研究 [J]. 医学与哲学, 2016, 37(2): 27-29. DOI: 10.12014/j.issn.1002-0772.2016.01b.08.
Wang DH, Dong ZJ, Tang GF, et al. The comparing research of the effects of different methods of collecting tears on the ocular surface of teenagers patients with ametropia [J]. Med Phil, 2016, 37(2): 27-29. DOI: 10.12014/j.issn.1002-0772.2016.01b.08.
- [7] 尚红, 王兰兰. 实验诊断学 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 336-342.
Shang H, Wang LL. Laboratory diagnostics [M]. 3rd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 336-342.
- [8] Nomura K, Takamura E. Tear IgE concentrations in allergic conjunctivitis [J]. Eye (Lond), 1998, 12 (Pt 2): 296-298. DOI: 10.1038/eye.1998.68.
- [9] Lam H, Bleiden L, de Paiva CS, et al. Tear cytokine profiles in dysfunctional tear syndrome [J]. Am J Ophthalmol, 2009, 147(2): 198-205. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.08.032.
- [10] 李威, 王继红. 不同分期甲状腺相关眼病患者泪液细胞因子水平的比较 [J]. 广西医学, 2017, 39(6): 812-814. DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2017.06.16.
Li W, Wang JH. Comparison of tear cytokines levels between patients with thyroid-associated ophthalmopathy in different stages [J]. Guangxi Med J, 2017, 39(6): 812-814. DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2017.06.16.
- [11] Jun AS, Cope L, Speck C, et al. Subnormal cytokine profile in the tear fluid of keratoconus patients [J/OL]. PLoS One, 2011, 6(1): e16437 [2020-04-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21298010/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0016437.
- [12] The definition and classification of dry eye disease; report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007) [J]. Ocul Surf, 2007, 5(2): 75-92. DOI: 10.1016/s1542-0124(12)70081-2.
- [13] Bacman S, Berra A, Sterin-Borda L, et al. Muscarinic acetylcholine receptor antibodies as a new marker of dry eye Sjögren syndrome [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001, 42(2): 321-327.
- [14] 李昂, 李婵, 段国平. 干眼症患者泪液中促炎症因子表达及意义 [J]. 医学临床研究, 2017, 34(5): 970-971. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2017.05.046.
- [15] Song XJ, Li DQ, Farley W, et al. Neurturin-deficient mice develop dry eye and keratoconjunctivitis sicca [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44(10): 4223-4229. DOI: 10.1167/iovs.02-1319.
- [16] 孙士章, 伍军姣, 刘玉莲, 等. 干眼症患者泪液中表皮生长因子的含量分析 [J]. 中国实用眼科杂志, 2007, 25(7): 715-717.
Sun SZ, Wu JJ, Liu YL, et al. Analysis of the concentrations of epidermal growth factor in tears with dry eye syndrome [J]. Chin J Pract Ophthalmol, 2007, 25(7): 715-717.
- [17] 熊辉. 泪液中溶菌酶与转化生长因子 $\beta 2$ 在干眼症患者中检测方法及其检测意义研究 [J]. 临床医学, 2016, 36(3): 11-13.
Xiong H. Detection methods and research meaning of soluble enzyme and transforming growth factor beta 2 of tears in patients with dry eyes [J]. Clin Med, 2016, 36(3): 11-13.
- [18] Lam H, Bleiden L, de Paiva CS, et al. Tear cytokine profiles in dysfunctional tear syndrome [J]. Am J Ophthalmol, 2009, 147(2): 198-205. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.08.032.
- [19] 丛晨阳, 毕宏生, 温莹. 干眼症发病机制和治疗方法的研究进展 [J]. 国际眼科杂志, 2012, 12(3): 464-467. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2012.03.26.
Cong CY, Bi HS, Wen Y. Research advance of the pathogenesis and treatment of dry eye [J]. Int Eye Sci, 2012, 12(3): 464-467. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2012.03.26.
- [20] 吴桐, 明冰霞, 董凌莉. 干燥综合征的诊治现状 [J]. 内科急危重症杂志, 2019, 25(2): 95-97, 102. DOI: 10.11768/nkjwzzzz20190202.
- [21] Bièche I, Tozlu S, Girault I, et al. Identification of a three-gene expression signature of poor-prognosis breast carcinoma [J/OL]. Mol Cancer, 2004, 3(1): 37 [2020-04-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC544833/>. DOI: 10.1186/1476-4598-3-37.
- [22] 叶旭星, 徐斌. 九子地黄汤对原发性干燥综合征患者泪液细胞因子影响的临床观察 [J]. 上海中医药杂志, 2015, 49(11): 40-42. DOI: 10.16305/j.1007-1334.2015.11.013.
Ye XX, Xu B. Influence of "Jiuzi Dihuang Decoction" on tear cytokine in patients with primary desiccation syndrome [J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2015, 49(11): 40-42. DOI: 10.16305/j.1007-1334.2015.11.013.
- [23] 郝莉莉, 闫志鹏, 宋秀君. 泪液中溶菌酶与转化生长因子 $\beta 2$ 的检测方法在干眼诊断中的意义 [J]. 眼视光学杂志, 2009, 11(4): 278-281, 284. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2009.04.011.
Hao LL, Yan ZP, Song XJ. Significance of tear lysozyme and transforming growth factor- $\beta 2$ levels for clinical diagnosis of dry eye [J]. Chin J Optom Ophthalmol, 2009, 11(4): 278-281, 284. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2009.04.011.
- [24] Lee SY, Han SJ, Nam SM, et al. Analysis of tear cytokines and clinical correlations in Sjögren syndrome dry eye patients and non-Sjögren syndrome dry eye patients [J]. Am J Ophthalmol, 2013, 156(2): 247-253. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.04.003.
- [25] Pflugfelder SC, Wilhelmus KR, Osato MS, et al. The autoimmune nature of aqueous tear deficiency [J]. Ophthalmology, 1986, 93(12): 1513-1517. DOI: 10.1016/s0161-6420(86)33528-0.
- [26] 洪佳旭, 徐建江. 对比美国眼科临床指南 (PPP) 过敏性结膜炎分册与《我国过敏性结膜炎诊断和治疗专家共识 (2018 年)》 [J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2018, 18(4): 227-229. DOI: 10.14166/j.issn.1671-2420.2018.04.002.
Hong JX, Xu JJ. Comparison of the consensus of allergic conjunctivitis from China Cornea Society with the Preferred Practice Pattern of conjunctivitis [J]. 2018, 18(4): 227-229. DOI: 10.14166/j.issn.1671-2420.2018.04.002.
- [27] Sarker SJ, Chowdhury AN, Hussain Z, et al. Comparison of the therapeutic efficacy of 0.1% olopatadine hydrochloride and 0.025% ketotifen fumarate in allergic conjunctivitis [J]. Therapy, 2011, 8(5): 545-553. DOI: 10.2217/thy.11.48.
- [28] Cingu AK, Cinar Y, Turku FM, et al. Effects of vernal and allergic conjunctivitis on severity of keratoconus [J]. Int J Ophthalmol, 2013, 6(3): 370-374. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2013.03.21.
- [29] Nye M, Rudner S, Bielory L. Emerging therapies in allergic conjunctivitis and dry eye syndrome [J]. Expert Opin Pharmacother, 2013, 14(11): 1449-1465. DOI: 10.1517/14656566.2013.802773.
- [30] Leonardi A, Curnow SJ, Zhan H, et al. Multiple cytokines in human tear specimens in seasonal and chronic allergic eye disease and in conjunctival fibroblast cultures [J]. Clin Exp Allergy, 2006, 36(6): 777-784. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2006.02499.x.
- [31] Arita R, Itoh K, Maeda S, et al. A newly developed noninvasive and mobile pen-shaped meibography system [J]. Cornea, 2013, 32(3): 242-247. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31825425ef.
- [32] 程燕, 刘先宁, 吴洁, 等. 原发性翼状胬肉患者泪液中 TNF- α 和

- IFN- γ 的表达[J]. 国际眼科杂志, 2018, 18(2): 376-378. DOI: 10.3980/j. issn. 1672-5123. 2018. 2. 45.
- Cheng Y, Liu XN, Wu J, et al. TNF- α and IFN- γ in tear of patients with primary pterygium[J]. Int Eye Sci, 2018, 18(2): 376-378. DOI: 10.3980/j. issn. 1672-5123. 2018. 2. 45.
- [33] Esquenazi S. Treatment of early pterygium recurrence with topical administration of interferon alpha-2b [J]. Can J Ophthalmol, 2005, 40(2): 185-187. DOI: 10.1016/S0008-4182(05)80031-6.
- [34] 张爱雪, 孙旭光, 王智群, 等. 疱疹病毒性角膜炎患者泪液病毒学检测及临床特征[J]. 眼科, 2015, 24(2): 123-127. DOI: 10.13281/j.cnki. issn. 1004-4469. 2015. 02. 012.
- Zhang AX, Sun XG, Wang ZQ, et al. The detection of virology in tear and clinical features of herpes keratitis [J]. Ophthalmol CHN, 2015, 24(2): 123-127. DOI: 10.13281/j.cnki. issn. 1004-4469. 2015. 02. 012.
- [35] Qiu J, Huang F, Wang Z, et al. The evaluation of diagnostic efficiency for stromal herpes simplex keratitis by the combination of tear HSV-sIgA and HSV-DNA [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2017, 255(7): 1409-1415. DOI: 10.1007/s00417-017-3653-6.
- [36] Seitzman GD, Cevallos V, Margolis TP. Rose bengal and lissamine green inhibit detection of herpes simplex virus by PCR [J]. Am J Ophthalmol, 2006, 141(4): 756-758. DOI: 10.1016/j.ajo. 2005. 10. 056.
- [37] 田萍. 慢性结膜炎患者泪液中腺病毒与单纯疱疹病毒的检测分析[J]. 国际病毒学杂志, 2013, 20(4): 180-183. DOI: 10.3760/cma.j. issn. 1673-4092. 2013. 04. 009.
- Tian P. Detection and analysis of adenovirus and herpes simplex virus (HPV) in the tears of patients with chronic conjunctivitis [J]. Int J Virol, 2013, 20(4): 180-183. DOI: 10.3760/cma.j. issn. 1673-4092. 2013. 04. 009.
- [38] Kaye SB, Lloyd M, Williams H, et al. Evidence for persistence of adenovirus in the tear film a decade following conjunctivitis [J]. J Med Virol, 2005, 77(2): 227-231. DOI: 10.1002/jmv. 20440.
- [39] 钱宇婧, 魏文斌. HIV/AIDS 泪液采集及泪液中病毒学和细胞因子的研究现状[J]. 国际眼科纵览, 2018, 42(2): 125-128. DOI: 10.3760/cma.j. issn. 1673-5803. 2018. 02. 012.
- Qian YJ, Wei WB. Tear collection methods and virology and cytokine studies in tears of HIV/AIDS [J]. Int Rev Ophthalmol, 2018, 42(2): 125-128. DOI: 10.3760/cma.j. issn. 1673-5803. 2018. 02. 012.
- [40] Han Y, Wu N, Zhu W, et al. Detection of HIV-1 viruses in tears of patients even under long-term HAART [J]. AIDS, 2011, 25(15): 1925-1927. DOI: 10.1097/QAD. 0b013e32834b3578.
- [41] 喻文倩, 梁涛, 刘珂凤, 等. 真菌性角膜溃疡患者穿透角膜移植术前泪液(1,3)- β -D-葡聚糖的变化[J]. 中华实验眼科杂志, 2014, 32(9): 820-823. DOI: 10.3760/cma.j. issn. 2095-0160. 2014. 09. 011.
- Yu WQ, Liang T, Liu KF, et al. Change of (1,3)- β -D-glucan in tear before and after penetrating keratoplasty for fungal keratitis [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2014, 32(9): 820-823. DOI: 10.3760/cma.j. issn. 2095-0160. 2014. 09. 011.
- [42] 陆宏, 管怀进. 多重聚合酶链反应快速诊断 HSK 和真菌性角膜炎的研究[J]. 国际眼科杂志, 2004, 4(4): 657-660. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-5123. 2004. 04. 020.
- Lu H, Guan HJ. Rapid diagnosis of HSK and fungal keratitis using multiplex polymerase chain reaction [J]. Int Eye Sci, 2004, 4(4): 657-660. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-5123. 2004. 04. 020.
- [43] 冯志徐, 李公恕, 张奇亮, 等. 放免法检测泪液中 CEA 含量对眼部恶性肿瘤的诊断价值[J]. 同位素, 1999, 12(1): 58-60. DOI: 10.3969/j. issn. 1000-7512. 1999. 01. 012.
- Feng ZX, Li GS, Zhang QL, et al. The value of CEA determination in tear of patients with eye malignant tumor [J]. Isotopes, 1999, 12(1): 58-60. DOI: 10.3969/j. issn. 1000-7512. 1999. 01. 012.
- [44] 范小天, 魏锐利. 甲状腺相关眼病患者泪液成分检测[J]. 中华实验眼科杂志, 2018, 36(10): 800-803. DOI: 10.3760/cma.j. issn. 2095-0160. 2018. 10. 014.
- Fan XT, Wei RL. Tear components in thyroid associated ophthalmopathy [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2018, 36(10): 800-803. DOI: 10.3760/cma.j. issn. 2095-0160. 2018. 10. 014.
- [45] Kishazi E, Dor M, Eperon S, et al. Differential profiling of lacrimal cytokines in patients suffering from thyroid-associated orbitopathy [J/OL]. Sci Rep, 2018, 8(1): 10792 [2020-05-24]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6050228/. DOI: 10.1038/s41598-018-29113-2.
- [46] Carreño E, Portero A, Herreras JM, et al. Cytokine and chemokine tear levels in patients with uveitis [J/OL]. Acta Ophthalmol, 2017, 95(5): e405-e414 [2020-05-25]. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aos.13292. DOI: 10.1111/aos.13292.
- [47] Jun AS, Cope L, Speck C, et al. Subnormal cytokine profile in the tear fluid of keratoconus patients [J/OL]. PLoS One, 2011, 6(1): e16437 [2020-05-25]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3029330/. DOI: 10.1371/journal.pone.0016437.
- [48] 袁牧之, 林颖, 刘泉. 视网膜静脉阻塞患者血浆和泪液中血管内皮生长因子表达的研究[J]. 眼科新进展, 2016, 36(5): 468-470. DOI: 10.13389/j.cnki.rao. 2016. 0125.
- Yuan MZ, Lin Y, Liu Q. Expression of VEGF in plasma and tears of patients with RVO [J]. Rec Adv Ophthalmol, 2016, 36(5): 468-470. DOI: 10.13389/j.cnki.rao. 2016. 0125.
- [49] Genevois O, Paques M, Simonutti M, et al. Microvascular remodeling after occlusion-recanalization of a branch retinal vein in rats [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004, 45(2): 594-600. DOI: 10.1167/iovs. 03-0764.
- [50] Cocho L, Fernández I, Calonge M, et al. Biomarkers in ocular chronic graft versus host disease: tear cytokine- and chemokine-based predictive model [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(2): 746-758. DOI: 10.1167/iovs. 15-18615.
- [51] Cordes AK, Frentz M, Schrage NF. Eye irritation and chemical eye burns. Review of experimental and clinical studies [J]. Ophthalmologie, 2011, 108(10): 910-915. DOI: 10.1007/s00347-010-2249-x.
- [52] 朱茂华. 眼表化学伤患者泪液炎症细胞因子浓度与预后的相关分析[J]. 国际眼科杂志, 2013, 13(10): 2146-2148. DOI: 10.3980/j. issn. 1672-5123. 2013. 10. 66.
- Zhu MH. Correlation analysis of inflammatory cytokine concentrations of patients' tears with chemical burns of the ocular surface and its prognosis [J]. Int Eye Sci, 2013, 13(10): 2146-2148. DOI: 10.3980/j. issn. 1672-5123. 2013. 10. 66.
- [53] 汤佳莹, 栾洁. 糖尿病患者泪糖浓度与血糖浓度的相关性[J]. 江苏医药, 2012, 38(15): 1764-1765.
- Tang JY, Luan J. Correlation of tear glucose and blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Jiangsu Med J, 2012, 38(15): 1764-1765.
- [54] 张洁, 王伟超, 刘素波, 等. 不同分期糖尿病视网膜病变泪液 IL-6 的表达[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(14): 51-55.
- Zhang J, Wang WC, Liu SB, et al. Expression of tear IL-6 in patients with diabetic retinopathy at different phase [J]. China J Modern Med, 2012, 22(14): 51-55.
- [55] 江萍, 周宜兰. 聚合酶链反应检测泪液中沙眼衣原体的临床研究[J]. 眼科新进展, 2006, 26(4): 301-302.
- Jiang P, Zhou YL. Clinic observation of detecting chlamydia trachomatis in tears by polymerase chain reaction [J]. Rec Adv Ophthalmol, 2006, 26(4): 301-302.
- [56] Young H, Aktas G, Moyes A. Enzywell recombinant enzyme immunoassay for the serological diagnosis of syphilis [J]. Int J STD AIDS, 2000, 11(5): 288-291. DOI: 10.1177/095646240001100503.
- [57] Komatsu H, Inui A, Sogo T, et al. Tears from children with chronic hepatitis B virus (HBV) infection are infectious vehicles of HBV transmission; experimental transmission of HBV by tears, using mice with chimeric human livers [J]. J Infect Dis, 2012, 206(4): 478-485. DOI: 10.1093/infdis/jis293.
- [58] Kidd-Ljunggren K, Holmberg A, Bläckberg J, et al. High levels of hepatitis B virus DNA in body fluids from chronic carriers [J]. J Hosp Infect, 2006, 64(4): 352-357. DOI: 10.1016/j.jhin. 2006. 06. 029.
- [59] 李忠培, 宋桂芬, 赵风华. 丙型肝炎患者泪液中丙型肝炎 RNA 的检测和基因分型[J]. 中华医院感染学杂志, 2002, 12(2): 121-121.

(收稿日期: 2020-08-30 修回日期: 2020-12-20)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)