

干眼病先进诊断方法综述研究 (2012-2022)



王涵^{1,2,3,4,*}, 周若愚²

¹ 香港中文大学眼科及视觉科学学系, 香港 999077

² 澳门城市大学数据科学学院, 澳门 999078

³ 珠海中科先进技术研究院有限公司人工智能与大数据分析与应用中心, 广东珠海 519080

⁴ 北京理工大学珠海学院计算机学院, 广东珠海 100081

摘要: 干眼病 (Dry eye disease, DED) 是最常见的眼病之一。几乎每五个人中至少有一名 DED 患者。在疫情期间, 由于人群长时间面对蓝光显示器, 戴口罩不规范等原因, 干眼症的发病率更是直线上升。因此, 本研究就干眼症国内外的相关研究进行综述性分析, 采用 Citespace 工具, 对 DED 诊断主题进行了文献计量综述分析和文本挖掘。基于 Web of Science(WOS)和 Scopus 数据库, 共计检索获得 2131 条未重复的文献。本文对贡献最多的国家、作者、期刊、参考文献、学科和关键词进行了探究。并对 DED 先进诊断方法进行了归纳总结, 结果发现, 2018 年为 DED 研究的重要爆发时间点, 此外, 中国在该领域贡献率排名第二, DED 研究设计多个交叉学科, 包括眼科学、医学、卫生、神经学等。排行靠前的几位学者均是在 DED 诊断标准上具有突出贡献。有关关键词和热门话题提取结果可得, DED 与人们的生活习惯、年龄、慢病、眼部感染外伤等具有较强的关联。此外, 本文将 DED 诊断依据主要归纳为以下 12 类, 包括泪液破裂时间 (Tear Break-Up Time, TBUT)、泪液 I 试验 (Schirmer I Test, S I T)、角膜荧光素染色 (Cornea Fluorescein Staining, CFS)、干涉和裂隙灯图像、体内共焦显微镜图像 (In Vivo Confocal Microscopy, IVCN)、睑板腺图像 (Meibometry Images)、泪液渗透压 (Tear Osmolarity)、蛋白质组学分析 (Proteomic Analysis)、光学相干断层扫描 (Optical Coherence Tomography, OCT) 图像、中医诊断 (Traditional Chinese Medicine, TCM)、主观诊断和人口统计学因素。最后, 本文对该领域的挑战和未来展望进行了讨论。

关键词: 干眼症; 眼科; 诊断; 文献计量; Citespace

DOI: [10.57237/j.cmf.2022.01.001](https://doi.org/10.57237/j.cmf.2022.01.001)

Advanced Diagnosis Method Analysis of the Dry Eye Disease: A Bibliographic Study (2012-2022)

Wang Han^{1,2,3,4,*}, Zhou Ruoyu²

¹ Department of Ophthalmology & Visual Sciences, Faculty of Medicine, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong 999077, China

² The Faculty of Data Science, City University of Macau, Macau 999078, China

³ The Department of Artificial Intelligence and Big Data Applications, Zhuhai Institute of Advanced Technology Chinese Academy of Sciences, Zhuhai 519080, China

*通信作者: 王涵, D20092100037@cityu.mo

⁴The School of Computer, College of Beijing University of Technology Zhuhai, Zhuhai 100081, China

Abstract: Dry eye disease (DED) is one of the most common eye diseases. There is at least one DED patient in almost every five people. Especially in the era of COVID-19, the rate of DED is inevitably increasing. The reason falls on the frequency of screen use, the inappropriate way of mask-wearing, etc. Thus, based on the international and national literature databases, this study utilizes a systematic review method on DED diagnosis. 2131 unduplicated records are extracted from Web of Science (WOS) and Scopus databases. The most contributed countries, authors, journals, references, disciplines, and keywords are recognized. Findings show that DED research has burst in 2018. China is the second contributing country in this field. Interdisciplinary is involved in this topic, including ophthalmology, medicine, healthcare, and neurology. According to the publications of the most cited authors, the most contribution falls on the DED diagnosis standard. According to the hot topics, DED has a deep relation to human daily habits, ages, chronic disease, eye infection, and trauma. Furthermore, the major diagnosing methods are clustered as 12 clusters, which are Tear break-up time (TBUT), Schirmer I test (SIT), cornea fluorescein staining (CFS), Interferometry and slit-lamp images, in vivo confocal microscopy (IVCM) images, Meibometry images, Tear osmolality, Proteomic analysis, Optical Coherence Tomography (OCT) images, traditional Chinese medicine (TCM) diagnosis, subjective diagnosis, and demographic factors. Finally, challenges and future perspectives are discussed.

Keywords: Dry Eye Disease; Ophthalmology; Diagnosis; Bibliographic Study; Citespace

1 引言

干眼病（DED）是最常见的眼病之一。几乎每五个人中至少有一名 DED 患者。DED 的患病率和复发率极高，病因复杂。患者感到不舒服，这会降低他们的生活质量，干扰他们的驾驶能力，从而严重影响他们的正常生活[1, 2]。然而，在新冠肺炎时代，戴口罩一直是防止病毒传播的重要方法，这与 DED 症状的增加有关[1]。人类 DED 患者可细分为 2 大类，1) 泪液缺乏性干眼症（Aqueous Deficient Dry Eye, ADDE）和 2) 蒸发性干眼症（Evaporative Dry Eye, EDE），其中蒸发性干眼症更为常见。DED 的早期诊断对其治疗具有重要意义。DED 的检测方法有多种，对相关研究识别和分类这些方法具有重要的参考价值。

本文组织结构如下：第二章是相关研究方法；第三部分是相关的研究结果和讨论；第五部分为结论与展望。

2 研究方法

本研究采用文献研究法[3]对 WOS 和 Scopus 的文献数据库进行检索。本研究共提取未重复记录 2131 条，识别文献分别为 1759 条和 488 条。搜索字符串设置为“Dry Eyes”和“Diagnos*”，时间段设置为 2012 至 2022。搜索日期是 2022 年 7 月 25 日。定量分析采用

CiteSpace(R5.8) [4-6]。

3 结果与讨论

3.1 文献计量结果分析与讨论

2131 篇非重复论文被识别，文章发表发展趋势如图 1 所示。2018 年是爆点，自 2018 年以来，研究人员对 DED 检测的关注日益发展。

如表 1 所示，根据出版物数量，贡献最多的 5 个国家是美国、中国、韩国、日本和意大利。排名前 5 位的作者是 Lemph Michael A.Schiffman [7], Rhett M. Nichols [8], Kelly K.Pflugfelder [9], Stephen C [10] Bron. Anthony J [11]。排名前五的期刊（根据学术加速器的实时(2022 年 7 月 25 日)影响因子)是：角膜(影响因子=4.1%)、眼科(影响因子=17.7%)、《美国眼科杂志》(影响因子=7.7%)、《眼科档案》(影响因子=8.253)和眼表(影响因子=5.033)。排名前五的参考文献是 TFOS Dews II 定义和分类报告[12]、TFOS Dews II 诊断方法报告[13]、韩国一般人群中抑郁症的患病率及相关因素：韩国国家健康和营养检查调查结果，2014 年[14]干眼研究：患病率、风险因素和与健康相关的生活质量研究（Paulsen 等人，2014）、TFOS Dews II 流行病学报告（Stapleton 等人，2017）。排名前 6 位的学科分别是眼科学、普通

内科、研究与实验医学、公共卫生、环境与职业卫生、神经科学与神经病学。

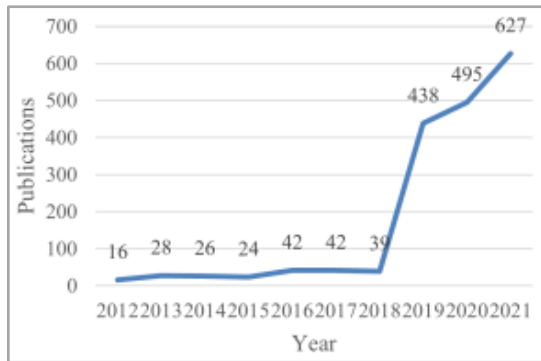


图1 干眼症文献发表发展趋势

关键词分布如图4所示, 2022年的最新主题为“细菌眼部感染、细菌培养、血细胞计数、脑脊液分析、痉挛、精神错乱、结缔组织疾病、肌酸激酶、肌酐水平、日常生活活动、人口学、糖尿病、药物替代、鼻出血、蒸发干眼、纤维化、异物、移植抗宿主病、Graves病、Graves眼病、组织学、食欲不振、病史、蜂蜜烧伤、光学断层扫描、万古霉素、视觉模拟秤、视野缺陷”。根据论文数量, 最热门的主题(Count≥200)与以下关键词有关“人类、干眼、文章、女性、男性、成人、中年、干眼综合征、对照研究、老年、主要临床研究、临床文章、泪液、泪液、优先杂志、诊断成像、随访、病例报告、干眼病、回顾性研究、席尔默试验、发病率、并发症、干燥综合征、眉板腺功能障碍、眉板腺、青年、诊断”。

3.2 干眼症诊断依据及先进手段

3.2.1 干眼症诊断依据

干眼症诊断依据主要有四项, 分别为: 睑板腺、泪河、泪腺和泪膜。

如下图所示, 面部腺体位于眼睑颧板内, 与脸部边缘垂直排列, 与眼睑边缘张开。它的功能是分泌油脂, 润滑眼睑边缘, 防止泪水从结膜囊流出, 侵蚀皮肤, 使眼皮相互粘连。睑缘异常(lid margin abnormalities)、泪液质量(meibum quality)和睑板腺损失(meibomian gland loss)都是干眼诊断标准之一。

泪腺是眼睛中分泌泪水的器官, 位于眼眶骨上方的骨性泪腺窝内。泪膜是角膜表面的一层泪液组织, 共分为三层, 分别为脂质层、水液层和黏蛋白层, 该组织可以让眼板更保湿。平均脂质层厚度(average lipid layer thickness,

泪河是位于上、下眼睑边缘之间的一条长条。泪腺分泌泪水后, 会流向泪河, 泪河会储存一定量的泪水。泪河高度(Tear Meniscus Height Measurements, TMH)正常为0.4~1.0mm, 低于0.35mm即容易发生干眼。

泪腺是眼睛中分泌泪水的器官, 位于眼眶骨上方的骨性泪腺窝内。泪膜是角膜表面的一层泪液组织, 共分为三层, 分别为脂质层、水液层和黏蛋白层, 该组织可以让眼板更保湿。平均脂质层厚度(average lipid layer thickness, LLT)也是干眼诊断指标之一, LLT≤69nm即容易发生干眼[15]。

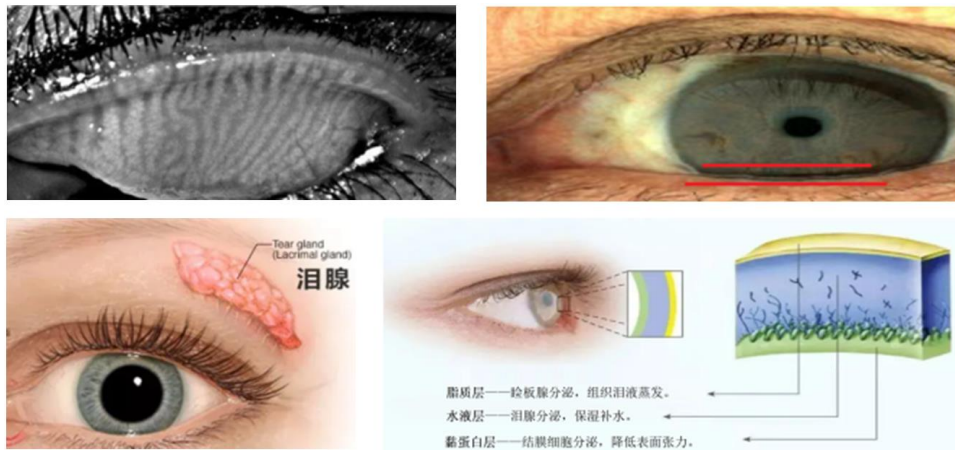


图2 睑板腺(左上)、泪河(右上)、泪腺(右下)及泪膜(左下)

图3为用LipiView® II干涉仪测量的患者影像。该患者标准化患者眼干评估(Standardized Patient

Evaluation of Eye Dryness, SPEED)评分为16分, 眼表疾病指数(Ocular Surface Disease Index, OSDI)评分为

44 分，睑板腺功能紊乱(Meibomian Gland Dysfunction, MGE)评分为 9 分，上睑(A)和下睑边缘(B)都有混乱的眼睑油脂和毛细血管扩张。LipiView® II 干涉仪报告的平均 LLT 为 100+纳米(C)，这与分泌旺盛的睑

板腺功能障碍相符。上眼睑(D)和下眼睑(E)的眼压图显示眼睑腺萎缩(星号)。LLT: 脂质层厚度。C-系数代表测量的可靠性[16]。

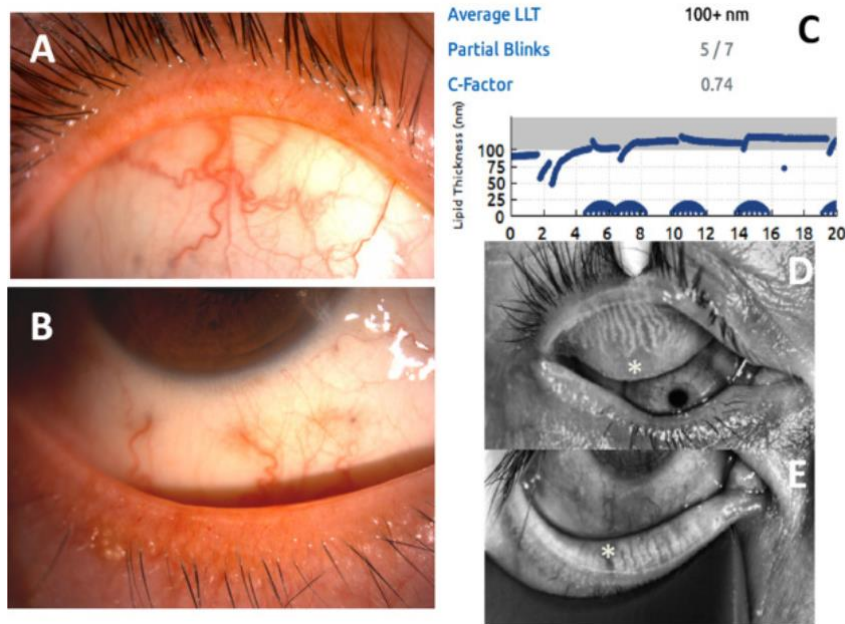


图 3 55 岁女性的眼表照片和 LipiView® II 干涉仪结果[16]

3.2.2 干眼症先进诊断手段

基于文献的文本挖掘，本文总结泪液破裂时间(TBUT)、泪液 I 试验(S-I-T)、角膜荧光素染色(CFS)、干涉术和裂隙灯成像、体内共焦显微镜图像、测速图像、泪液渗透压、蛋白质组学分析、光学相干断层扫描(OCT)图像、中医诊断、主观诊断和人口统计学因素是 DED 主要的诊断手段。

- (1) 泪膜破裂时间(Tear break-up time, TBUT)、泪液分泌量(Schirmer I test, SIT)和角膜荧光素染色评分(cornea fluorescein staining, CFS)

TBUT、SIT 和 CFS 为常见的干眼症临床诊断指标[15]。其中，TBUT 越短表明泪膜越不稳定，诊断为 DED 的概率较高。机器学习已经被用于检测 TBUT 的干燥区域，在干眼症早筛中，最为常见[17]。

- (2) 干涉测量和裂隙灯图像(Interferometry and slit-lamp images)

基于以下形态学特性可以实现 DED 的诊断：开放网状结构、封闭网状结构、波浪状、无定形和彩色流苏。干涉测量法可以提供泪膜脂质层状态的拍照用来

帮助诊断 DED。机器学习系统已被应用于干涉仪和裂隙灯图像，用于基于形态学特性的脂质层分类，估计脂质层厚度，诊断 DED，确定眼部红肿和估计泪河高(tear meniscus height)。Garcia 等人使用经过训练的 K-means 模型对图像进行分类，结果准确率为 86.2%[18]。LipiView® II 通过视频记录测量每次眨眼时眼睑闭合的程度，并通过专有算法分析眨眼动态。所有参与者被要求看着 LipiView® II 干涉仪的特殊摄像头，并在 20 秒的视频记录中自然眨眼。当在眨眼动作中没有观察到上眼睑和下眼睑之间的接触时，就定义为不完全眨眼。总眨眼次数为不完全眨眼和完全眨眼之和。记录不完全眨眼率(不完全眨眼次数/总眨眼次数)≥50%有可能存在干眼[16]。

- (3) 体内共聚焦显微镜(In vivo confocal microscopy, IVCN)

IVCM 是一种非侵入式检测设备，用于检查角膜神经和角膜的其他特征。在一项小型研究中，IVCM 图像被用来评估角膜基底神经丛的特征，以诊断 DED。应用随机森林和深度神经网络得到了很好的结果[19]。

- (4) 睑板腺功能测量仪(Meibometry)

睑板腺对保护泪液不被蒸发十分重要。由于功能

性睑板腺数量减少和/或导管阻塞导致的睑板腺分泌减少, 是蒸发性 DED 和 MGD 的主要原因。对于有经验的专家来说, 使用睑板腺造影术对睑板腺进行分类是常规的, 但并不是所有的临床医生都能做到这一点。研究表明, 自动方法可以比人工评估更快[20]。在用 LipiView® II 捕捉到睑板腺图像后, 用睑板腺损失区域 (Meibomian Gland Loss, MGL) 对每个睑板腺进行分级 (0 度, 无腺体损失; 1 度, 腺体损失面积 ≤ 25%; 2 度, 腺体损失面积 26-50%; 3 度, 腺体损失面积 51-75%; 4 度, 腺体损失面积 > 75%)。上下眼睑的 MGL 之和被用于进一步分析。正常眼睛的 MGL 为 0, 而有最严重睑板腺损失的病例的 MGL 为 8[16]。此外, 使用手持式的 Meibomian Gland Evaluator™来评估可表达的睑板腺数量。该仪器应用于上眼睑和下眼睑的鼻部、中部和颞部, 每个区域评估 5 至 6 个睑板腺 (即上眼睑和下眼睑都有 15 至 18 个腺体)。在裂隙灯生物显微镜下对可表达的腺体数量进行计数。上下眼睑可表达的睑板腺 (Meibomian Gland Expression, MGE) 总数被用于进一步分析。总共 30-36 个 MGE 表明没有睑板腺阻塞[16]。

(5) 泪液渗透压 (Tear osmolality)

泪液渗透压是衡量泪液浓度的一个重要指标, 高值可以表明眼睛干燥。Cartes 等人研究了使用机器学习来检测基于该测试的 DED。比较了四种不同的机器学习模型。在训练阶段将噪音添加到渗透压测量中, 而没有噪音的原始数据被用于最终评估。逻辑回归模型的准确率达到 85%[21]。

(6) 蛋白质组学分析 (Proteomic analysis)

蛋白质组学分析描述了样品中蛋白质的质量和数量组成。Grus 等人比较了糖尿病 DED 患者、非糖尿病 DED 患者和健康对照者的泪液蛋白, 以区分不同的群体[22]。

(7) 光学相干断层成像 (光学相干断层成像, OCT)

角膜上皮的增厚可能是角膜异常的一个标志。此外, 角膜厚度有可能是 DED 的一个标志。Kanellopoulos 等人建立了一个线性回归模型, 以寻找使用前段光学相干断层扫描 (AS-OCT) 测量的角膜厚度指标与 DED 之间可能的相关[23]。

(8) 中医诊断

依据肺阴不足中医证候量表、阴虚湿热中医证候量表、脾肾阳虚中医证候量表、肝肾阴虚中医证候量表对干眼症状进行评价。目前并未有针对中医干眼的 AI 诊断过往研究。以干眼作为中医证候进行其他疾病诊断的研究中, 多为将证候二值化, 基于机器学习进行预测和诊断[24]。

(9) 主观诊断

基于临床医生的经验值, 对于 DED 的主观诊断在实际临床上十分普遍。Yedidya 等人通过机器学习对临床特征的分析结合临床医生经验进行早筛[25]。

(10) 人口学调查

基于人口调查对 DED 患病率研究有助于帮助检测患此病的风险因素, 实现 DED 早筛。日本于 2015 年基于人口调查实现检测 DED 自动化早筛[26]。

表 1 DED 诊断相关文献的定量分析

文献数量	贡献国家	文献数量	领域学科	文献数量	贡献作者	文献数量	学术期刊	文献数量	代表性文章
132	The U.S.	167	Ophthalmology	54	Lemp, Michael A [7]	105	Cornea	13	TFOS DEWS II Definition and Classification Report [12]
41	China	66	General & internal medicine	29	Schiffman, Rhett M[8]	104	Ophthalmology	9	TFOS DEWS II diagnostic methodology report [13]
45	South Korea.	19	Research & experimental medicine	25	Nichols, Kelly K[9]	101	American journal of ophthalmology	8	Prevalence and associated factors of depression in general population of Korea: results from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2014 [14]
24	Japan	8	Public, environmental & occupational health	23	Pflugfelder, Stephen C [10]	90	Archives of ophthalmology	7	Dry eye in the beaver dam offspring study: prevalence, risk factors, and health-related quality of life [27]
21	Italy	7	Neurosciences & neurology	21	Bron, Anthony J [11]	89	The ocular surface	7	Tfos dewes ii epidemiology reportt [28]

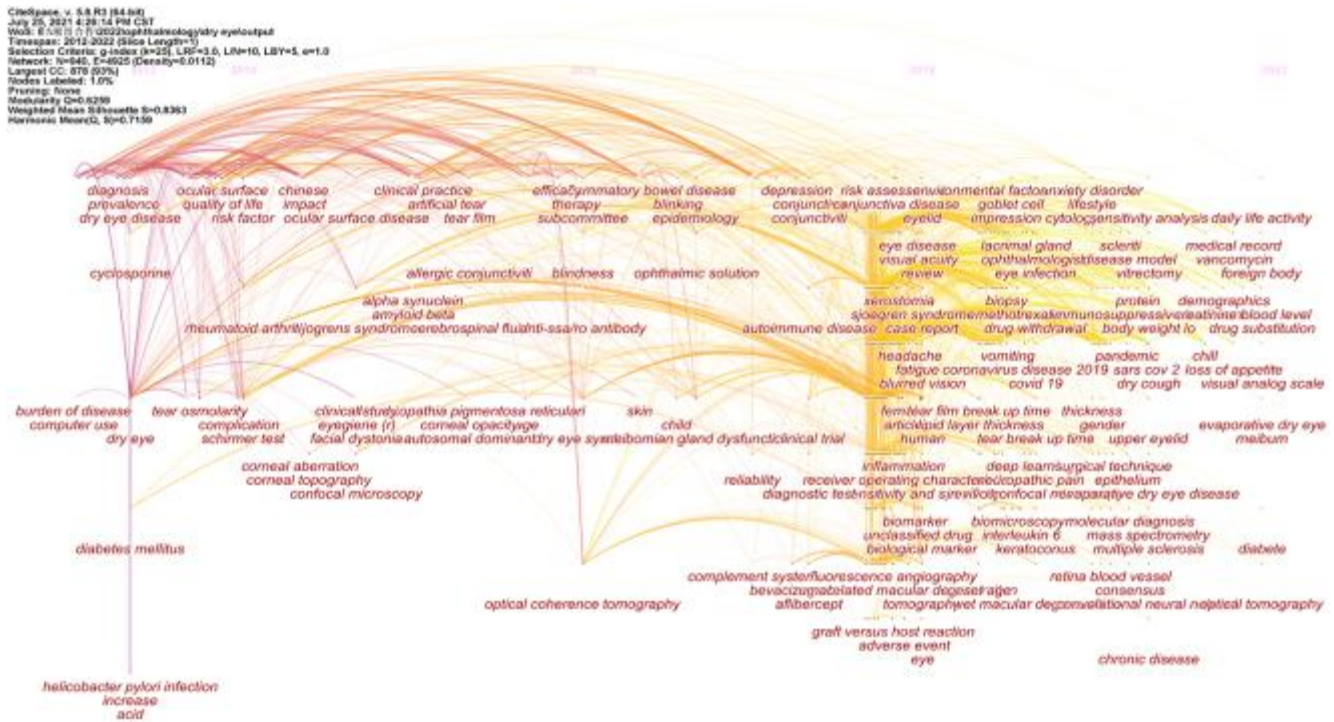


图4 关键词分布图

4 总结及展望

本研究对 DED 诊断这一主题进行了近 10 年的文献分析。2012 年至 2022 年期间共检索到 2131 件文献。方法基于 TBUT、SIT、CFS、干涉仪和裂隙灯图像、静脉注射成像仪图像、测微仪图像、泪液渗透压、蛋白质组学分析、OCT 图像、中医诊断、主观诊断和人口学因素。然而，DED 的诊断标准还很难规范。此外，基于数字眼科图像的诊断仍然是有待解决的挑战。由于地域不同，如气候环境、卫生条件、生活习惯、日常眼部护理等，人的个体特点、康复情况、医疗条件等都有所不同。由于不同性别、不同民族、不同肤色、不同年龄、不同病史、不同生活、工作经历等不同人群，干眼症患者的眼眶特征和症状差异很大。对于干眼症的诊断和治疗，研究表明，与单纯的中医或西医相比，中西医结合的方法在这一领域具有明显的优势 [15]。然而，由于中西医结合医院对于干眼症的诊疗方法不同，中西医结合的诊疗标准、依据和方案更是不同，如西药的用药方式、种类和剂量、中医证候的量化标准、穴位的分布和频次等，导致诊疗数据存在较大差异。由于数据采集设备的类型、制造商和拍摄参数的不同，如德国角膜地形图 Oculus Keratograph 77000、日本角膜地

形图系统 TOMEYTMS-4 和索尔维角膜地形图 SW-6000 等，其测量方法、测量范围、测量曲率半径、测量屈光度偏差、平环、测量点、显示轴向曲率图、切向曲率图、高度图、模拟角膜曲率图和角膜 3D 图、高品质彩色喷墨打印机输出图像、调整范围、角膜接触镜适应功能、圆锥角膜检测功能各不相同。

因此，对于未来的研究，应更加重视以下几个问题。首先，对于 DED 的 TMC 诊断和西医诊断，应注重数据集建设的数量、质量、标准化和规范化。其次，人工智能技术在眼科及其他医学领域的应用优势不断显现，对于基于图片级别的诊断，应注意不同设备采集的图像数据之间的图像染色不一致问题。最后，对于基于深度学习和机器学习的 DED 诊断和预测，最优模型融合模式、算法选择、模型的可解释特性和优化机制仍是关键挑战。

致谢

本文为广东省重点专项 (2020B1111540001)、2020 年珠海市基础研究项目 (ZH22017003200011PWC) 和 2021 年珠海市基础研究项目 (ZH22036201210034PWC) 的阶段性成果之一。

参考文献

- [1] M. Esen Baris, S. Guven Yilmaz, and M. Palamar, "Impact of prolonged face mask wearing on tear break-up time and dry eye symptoms in health care professionals," *Int. Ophthalmol.*, pp. 1-4, 2022.
- [2] L. Xi, J. Qin, and Y. Bao, "Assessment of tear film optical quality in a young short tear break-up time dry eye: case-control study," *Medicine*, vol. 98, no. 40, 2019.
- [3] H. Wang, "A Bibliographic Study and Quantitative Analysis of Age-related Macular Degeneration and Fundus Images," *Annals of Ophthalmology and Visual Sciences*, vol. 5, no. 1027, 1, pp. 1-8, 2022. [Online]. Available: <https://meddocsonline.org/annals-of-ophthalmology-and-visual-sciences/a-bibliographic-study-and-quantitative-analysis-of-age-related-macular-degeneration-and.pdf>.
- [4] H. Wang, "A Survey of AI to AMD and Quantitative Analysis of AMD Pathology Based on Medical Images," *Artificial Intelligence and Robotics Research*, vol. 11, 2, pp. 143-157, 2022, doi: <https://doi.org/10.12677/AIRR.2022.112016>.
- [5] H. Wang and Z. Li, "The application of machine learning and deep learning to Ophthalmology: A bibliometric study (2000-2021)," in *Human Interaction & Emerging Technologies (IHET-AI 2022): Artificial Intelligence & Future Applications*, vol. 23, A. Tareq and R. Taiar Eds., 2022.
- [6] W. Han, "A Review of Artificial Intelligence in Ophthalmology Field—Taking the Fundus Diagnosis Based on OCT Images as an Example," *Artificial Intelligence and Robotics Research*, vol. 10, 4, pp. 306-312, 2021, doi: <https://doi.org/10.12677/AIRR.2021.104031>.
- [7] M. A. Lemp *et al.*, "Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease," *AM. J. OPHTHALMOL.*, vol. 151, no. 5, pp. 792-798. e1, 2011.
- [8] R. M. Schiffman, M. D. Christianson, G. Jacobsen, J. D. Hirsch, and B. L. Reis, "Reliability and validity of the ocular surface disease index," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 118, no. 5, pp. 615-621, 2000.
- [9] K. K. Nichols, J. J. Nichols, and G. L. Mitchell, "The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease," *Cornea*, vol. 23, no. 8, pp. 762-770, 2004.
- [10] S. C. Pflugfelder *et al.*, "Matrix metalloproteinase-9 knockout confers resistance to corneal epithelial barrier disruption in experimental dry eye," *The American journal of pathology*, vol. 166, no. 1, pp. 61-71, 2005.
- [11] A. J. Bron *et al.*, "Rethinking dry eye disease: a perspective on clinical implications," *The ocular surface*, vol. 12, no. 2, pp. S1-S31, 2014.
- [12] J. P. Craig *et al.*, "TFOS DEWS II definition and classification report," *The ocular surface*, vol. 15, no. 3, pp. 276-283, 2017.
- [13] J. S. Wolffsohn *et al.*, "TFOS DEWS II diagnostic methodology report," *The ocular surface*, vol. 15, no. 3, pp. 539-574, 2017.
- [14] C. Shin *et al.*, "Prevalence and associated factors of depression in general population of Korea: results from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2014," *Journal of Korean medical science*, vol. 32, no. 11, pp. 1861-1869, 2017.
- [15] X. Sang *et al.*, "Lipid layer thickness and tear meniscus height measurements for the differential diagnosis of evaporative dry eye subtypes," *Int. J. Ophthalmol.*, vol. 11, no. 9, p. 1496, 2018, doi: 10.18240/ijo.2018.09.11.
- [16] H.-Y. Weng, W.-T. Ho, C.-Y. Chiu, T.-Y. Tsai, and S.-W. Chang, "Characteristics of tear film lipid layer in young dry eye patients," *Journal of the Formosan Medical Association*, vol. 120, no. 7, pp. 1478-1484, 2021.
- [17] A. M. Storås *et al.*, "Artificial intelligence in dry eye disease," *The ocular surface*, vol. 23, pp. 74-86, 2022.
- [18] J. R. Paugh *et al.*, "Characterization of expressed human meibum using hyperspectral stimulated Raman scattering microscopy," *The ocular surface*, vol. 17, no. 1, pp. 151-159, 2019.
- [19] I. Matoc, A. Kasumović, A. Kasumović, I. Sabol, and S. S. Kasumović, "IN VIVO 3-DIMENSIONAL CORNEAL EPITHELIAL THICKNESS MAPPING AS AN INDICATOR OF DRY EYE: PRELIMINARY CLINICAL ASSESSMENT," *Acta Medica Saliniana*, vol. 51, pp. 37-37, 2021.
- [20] Y. W. Koh, T. Celik, H. K. Lee, A. Petznick, and L. H. Tong, "Detection of meibomian glands and classification of meibography images," *Journal of biomedical optics*, vol. 17, no. 8, p. 086008, 2012.
- [21] C. Cartes *et al.*, "Dry eye is matched by increased intrasubject variability in tear osmolarity as confirmed by machine learning approach," *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)*, vol. 94, no. 7, pp. 337-342, 2019.
- [22] J. H. Jung *et al.*, "Proteomic analysis of human lacrimal and tear fluid in dry eye disease," *Scientific reports*, vol. 7, no. 1, pp. 1-11, 2017.
- [23] A. J. Kanellopoulos and G. Asimellis, "In vivo 3-dimensional corneal epithelial thickness mapping as an indicator of dry eye: preliminary clinical assessment," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 157, no. 1, pp. 63-68. e2, 2014.

- [24] F. Hu, L. Li, X. Huang, X. Yan, and P. Huang, "Symptom distribution regularity of insomnia: network and spectral clustering analysis," *JMIR Medical Informatics*, vol. 8, no. 4, p. e16749, 2020.
- [25] T. Yedidya, P. Carr, R. Hartley, and J.-P. Guillon, "Enforcing monotonic temporal evolution in dry eye images," in *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, 2009: Springer, pp. 976-984.
- [26] M. Kaido *et al.*, "Advanced dry eye screening for visual display terminal workers using functional visual acuity measurement: the Moriguchi study," *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 99, no. 11, pp. 1488-1492, 2015.
- [27] A. J. Paulsen *et al.*, "Dry eye in the beaver dam offspring study: prevalence, risk factors, and health-related quality of life," *AM. J. OPHTHALMOL.*, vol. 157, no. 4, pp. 799-806, 2014.
- [28] F. Stapleton *et al.*, "Tfos dewes ii epidemiology report," *The ocular surface*, vol. 15, no. 3, pp. 334-365, 2017.