

干眼与睡眠障碍关系的研究进展

赵丁梦¹, 杨嘉玮¹, 朱思泉^{2,3}

引用: 赵丁梦, 杨嘉玮, 朱思泉. 干眼与睡眠障碍关系的研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(5):814-817

基金项目: 人因工程重点实验室基础研究基金 (No. SYFD180051808K)

作者单位:¹(610075) 中国四川省成都市, 成都中医药大学眼科学院;²(610081) 中国四川省成都市, 成都中医药大学附属眼科医院;³(100029) 中国北京市, 首都医科大学附属北京安贞医院眼科

作者简介: 赵丁梦, 在读硕士研究生, 研究方向: 中西医结合眼科。

通讯作者: 朱思泉, 博士, 教授, 首都医科大学附属北京安贞医院眼科主任, 研究方向: 白内障. siquanzhu@qq.com

收稿日期: 2020-06-07 修回日期: 2021-03-24

摘要

近年来, 由于社会经济发展、电子产品的普及和工作压力增加, 造成人们睡眠障碍和干眼的患病率不断增加。这既影响了人们的身心健康, 也给社会经济造成一定负担。有研究认为睡眠障碍与干眼有明显相关性, 睡眠障碍是干眼的独立危险因素之一。因此, 在干眼的诊疗中需要考虑睡眠因素的影响。目前关于睡眠障碍如何导致干眼及眼表损伤的机制是领域内的前沿课题。本文具体分析了睡眠障碍与干眼之间的相关性, 总结了这种相关性的机制, 并进一步分析了改善睡眠对干眼的影响, 以期眼科医生提供新的诊疗思路。

关键词: 干眼; 睡眠障碍; 相关性; 研究进展

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.5.13

Research progress on the relationship between dry eye and sleep deprivation

Ding-Meng Zhao¹, Jia-Wei Yang¹, Si-Quan Zhu^{2,3}

Foundation item: Open Funding Project of National Key Laboratory of Human Factors Engineering (No. SYFD180051808K)

¹Eye School of Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, Sichuan Province, China; ²Ineye Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610081, Sichuan Province, China; ³Department of Ophthalmology, Beijing Anzhen Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100029, China

Correspondence to: Si-Quan Zhu. Ineye Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610081, Sichuan Province, China; Department of Ophthalmology, Beijing Anzhen Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100029, China. siquanzhu@qq.com

Received: 2020-06-07 Accepted: 2021-03-24

Abstract

• Recent years, due to social and economic development, the popularization of electronic products and increasing work pressure of people, which resulting in the increasing of prevalence of sleep deprivation (SD) and dry eye (DE). This phenomenon not only affects people's physical and mental health, but also causes a certain burden on the social economy. Moreover, a series of studies show that sleep disturbance is one of the independent risk factors leading to dry eye of folks. Therefore, the influence of sleep factors should be considered in the diagnosis and treatment of dry eyes. At present, the mechanism of ocular surface lesions and how sleep disorders cause dry eye are frontier topic in the field. In this paper, we specifically analyze the correlation between sleep disorders and dry eye. Furthermore, the mechanism of this correlation is summarized. It can help to analyze the influence of improving the effect of sleep and provide a new way of diagnosis and treatment for ophthalmologists.

• KEYWORDS: dry eye; sleep deprivation; correlation; research progress

Citation: Zhao DM, Yang JW, Zhu SQ. Research progress on the relationship between dry eye and sleep deprivation. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(5):814-817

0 引言

干眼(dry eye, DE)是由于泪液分泌减少或者泪膜稳定性下降而出现的一组症候群, 常伴随眼部不适、视觉症状以及眼表炎症^[1]。干眼在全世界的发病率为5%~30%, 我国发病率为21%~30%^[2-3]。研究表明在美国干眼患者的治疗费用为783(757~809)美元/(人·年), 在亚洲为530(146~914)美元/(人·年), 给整个美国社会带来的损失为554亿美元^[4-5]。DE作为一种慢性、进展性疾病, 被认为是全世界严重的公共卫生问题, 严重影响患者的生活质量, 加重社会经济负担^[6-7]。

睡眠障碍(sleep deprivation, SD)已经成为全球关注的公共健康问题, 睡眠障碍包括睡眠指数低、睡眠持续时间短、睡眠潜伏期长、主观睡眠差^[8-9]。睡眠质量对身心健康有重要影响, SD会损害自主神经和内分泌功能, 导致糖尿病、高血压和抑郁症的发病风险增加^[6, 10-11]。研究表明睡眠时间长短会对人的视觉功能造成影响, 但是睡眠质量与干眼之间的关系在过去一直未受到临床重视^[12]。睡眠障碍是干眼病患者中一个突出但被忽视的问题, 据估计超过40%的干眼患者睡眠质量不佳^[13-14]。

1 睡眠障碍与干眼呈正相关

Lee等^[15]统计发现, 与睡眠时间超过6h的人相比, 睡眠时间小于5h的人患干眼的可能性高出20%, 表明睡眠

时间越短,干眼的患病率就越高。Ong 等^[16]对 120 名退伍军人进行了一项纵向研究,评估了 DE 的症状进展,并确定了 1a 后与严重症状相关最显著的非眼部危险因素是睡眠呼吸暂停综合征 ($OR = 3.8; 95\% CI: 1.00 \sim 14.49; P = 0.05$)。一项样本量为 3303 例的大型横断面研究^[17]显示,睡眠时间短和睡眠质量差与干眼状独立相关。根据对干眼、慢性结膜炎和过敏性结膜炎患者的睡眠和情绪障碍调查^[18],干眼患者的睡眠质量明显低于其他刺激性眼表疾病患者,且与干眼的严重程度相关。韩国一项针对 4185 例干眼患者的报告表明,女性可能是干眼的危险因素,而睡眠时间 $\geq 9h/d$ 可能为干眼的保护性因素^[19]。刘欣等^[20]对 615 名老年人的调查显示,老年人干眼和睡眠障碍多同时发生,共患病率为 12.5%,睡眠障碍老年人的干眼发病率为 27.1%,干眼老年人的睡眠障碍发病率为 49.6%。上述研究表明睡眠障碍与干眼呈正相关,睡眠障碍是干眼的独立危险因素之一,且睡眠障碍对于干眼的影响强于干眼对睡眠障碍的影响,因此加强对患者睡眠质量的重视,改善睡眠质量对防治干眼意义重大。

2 睡眠障碍导致干眼的发病机制

2.1 损伤泪膜

干眼的核心机制是泪膜不稳定^[21]。泪膜动态平衡的丧失可以由多种因素引起,除了眼表或泪液成分异常外,还包括眼睑和瞬目异常^[7]。研究表明睡眠不足会降低小鼠泪腺内源性脂质棕榈酰乙醇酰胺 (PEA) 的表达,使脂质堆积、泪腺肥大和功能障碍,造成脂质代谢异常^[22]。SD 小鼠通过脂质代谢异常破坏角膜上皮细胞微绒毛的形态诱发干眼,其机制主要是通过下调氧化物酶体增殖物激活受体 PPAR α 的表达 (PPAR α 是脂质代谢的主要调控因子之一,能上调脂肪酸 β 氧化酶,减少甘油三酯的合成,促进脂质代谢^[23-24]),引起脂质代谢障碍,导致 TRPV6 的表达下调 (脂肪酸能促进 TRPV6 的表达,TRPV6 的激活能促进微绒毛的形成^[25-26]),从而破坏角膜上皮细胞微绒毛形态,使泪液无法吸附在角膜表面,导致泪膜不稳定,诱发干眼^[27]。同时,随着睡眠障碍持续时间的延长,还表现出分泌蛋白和游离氨基酸谱的异常^[28]。

自发性眨眼 (spontaneous eye blink, SEB) 在维持眼表完整性方面起着重要作用,它有助于眼表湿度的动态平衡,有利于泪液排出和睑板腺释放脂质,并将泪液中的脂质、水液及黏蛋白均匀涂布于角膜表面,从而完成泪膜重建。研究报道 DE 可能是由于瞬目频率减低使眼睛暴露在环境中的时间增加所致,目前尚无研究表明睡眠障碍患者的瞬目频率的变化,但睡眠时间的减少会导致眼睛暴露在干燥环境条件下的时间增加,泪液蒸发量升高^[29]。

2.2 泪液渗透压升高

研究发现睡眠因素可能是作为干眼的一个重要保护因素,充足的睡眠可以降低眼表渗透压。泪液渗透压具有昼夜节律性,与其他时段相比清晨醒来时泪液渗透压最低^[30-31]。睡眠质量下降可以扰乱泪液渗透压的昼夜节律,导致眼表高渗、泪液分泌减少并损伤泪膜,而泪液渗透压升高和泪膜不稳定被认为是引起干眼的主要因素,同时高渗透压引起的眼表炎症不仅可以直接损伤眼表上皮细胞,还可能刺激角膜神经末梢,使眼睛干涩不适^[7, 32-33]。

2.3 炎症刺激反应

睡眠障碍可以促进炎症反应^[34]。研究报道阻塞性睡眠呼吸暂停综合征可以刺激多种炎症因子的表达,如肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、白细胞介素 (IL)-1 和 IL-6^[35]。炎症在干眼的发病机制中起着关键作用,研

究发现干眼患者泪液和结膜上皮中的多种细胞因子包括 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 、TNF- β 的水平较正常人具有显著提高,且与干眼的严重程度相关^[7, 36]。睡眠障碍诱发的炎症反应,导致角结膜上皮损伤,使炎症因子从扩张的结膜血管和受损的上皮释放至泪腺、结膜和泪膜中,造成持续的炎症状态,在炎症因子的长期作用下会引起细胞毒性作用,导致泪腺被破坏,结膜上皮受损,进而引发一系列干眼症状^[35]。

2.4 神经和内分泌调节紊乱

泪液分泌受到神经和激素的调节。睡眠障碍会抑制副交感神经系统的张力^[37]。泪液是由泪腺产生的,它受到副交感神经和交感神经的支配,副交感神经被认为能刺激泪液分泌。睡眠障碍可能通过降低副交感神经张力而导致泪液分泌减少,加重干眼症状。眼是性激素作用的靶器官之一,研究表明睡眠障碍会导致雄激素分泌减少^[38]。低雄激素和高雌激素水平,是导致干眼的危险因素之一^[39]。雄激素被认为可以促进泪腺和睑板腺的功能,低雄激素水平可能导致泪水蒸发过多^[40]。一项在美国进行的大规模流行病学表明,在 18~34 岁之间的人群中,女性患 DE 的比率几乎是男性的两倍,分别为 8.8% 和 4.5%^[41]。除性激素之外,睡眠障碍还会造成下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA 轴) 亢进,使血液中肾上腺素浓度升高,导致排尿量增加,最终导致机体脱水^[42]。其脱水的潜在机制可能是夜间血压下降和肾素-血管紧张素-醛固酮系统水平下降^[43]。这些激素水平的变化和过度利尿会导致机体脱水,减少泪液分泌。

3 干眼导致睡眠障碍的发病机制

3.1 疼痛刺激

干眼的症状多样,患者通常描述为眼部不适,包括干涩感、异物感、烧灼感等,而这些症状本质上属于“疼痛”^[44]。2017 年,在国际泪膜与眼表协会发布的第 2 版干眼专家指南中增加了眼表神经感觉异常在干眼发病中的影响和作用。Saldanha 等^[45]认为在现有的干眼研究结果和患者认为重要的结果之间存在着相当大的差距,调查结果显示患者认为最需要解决的 3 个问题是眼睛灼热或刺痛、眼睛不适和眼睛疼痛,由此可见疼痛是干眼患者最为苦恼的问题。众所周知,疼痛是影响睡眠质量的一个严重问题,为了调查干眼患者疼痛与睡眠障碍严重程度的关系,Galor 等^[46]将 187 例眼科就诊患者 (平均年龄 63 岁) 分为高眼痛组和低眼痛组,与 DE 低疼痛组相比,DE 高疼痛组经历了更严重的失眠。这项研究表明,眼痛可能会导致干眼患者的睡眠障碍。

3.2 抑郁和焦虑

一项关于干眼与抑郁、焦虑关系的 Meta 分析^[47]显示,抑郁 ($OR = 2.92, 95\% CI: 2.13 \sim 4.01, P < 0.00001$) 和焦虑 ($OR = 2.80, 95\% CI: 2.61 \sim 3.02, P < 0.00001$) 与 DE 相关。抑郁症和焦虑症的患病率在 DE 患者中大约高出 3 倍。特别是患有原发性干燥综合征的 DE 患者可能会遭受更严重的抑郁和焦虑。这是一个重要的点,因为抑郁症与睡眠障碍密切相关。Zheng 等^[48]回顾相关文献发现,眼科患者中抑郁症的患病率最高的是 DE 患者 (29%),其次是青光眼 (25%),年龄相关性黄斑变性 (24%) 和白内障 (23%)。DE 患者可能由于眼睛的干涩感和疼痛不适而持续烦躁,严重的 DE 患者症状将持续终生,并随时可能恶化。因此 DE 患者可能经常对自己的眼睛感到焦虑抑郁,情绪紊乱,从而导致睡眠障碍。关于 DE 与抑郁症、睡眠障碍的因果关系问题,值得我们进一步探究。

4 治疗建议

杭州一项以社区为基础的大型研究显示,睡眠质量差与干眼严重程度增加之间存在很强的相关性,预防其中一种不适可能会缓解另一种不适^[49]。这提示我们以睡眠障碍为重点的精神治疗对DE患者可能是有益的。日本一家眼科诊所发现在对DE患者提供睡眠服务治疗(包括配戴蓝光护目镜、使用蓝光治疗灯、褪黑素激动剂)后,早期DE患者的症状有明显改善^[50]。此外,在改善睡眠质量的前提下,恢复眼组织稳态可能也是治疗睡眠障碍所致DE的途径之一。研究表明,非诺贝特作为一种PPAR α 的激动剂,可以上调SD模型小鼠角膜PPAR α 的表达,改善脂质代谢障碍,从而恢复TRPV6的表达促进角膜上皮细胞微绒毛的形成^[27]。由此可见,非诺贝特对于睡眠障碍所致干眼可能具有良好的临床应用前景。综上所述,在临床治疗中兼顾睡眠质量的改善与干眼局部症状的治疗,更有利于患者的康复。然而值得注意的是,若为了改善睡眠或稳定情绪而服用一些安眠药物,包括苯二氮类药物、催眠用的苯二氮卓类受体激动剂、抗抑郁药、抗组胺药等,可能会加重干眼症状^[51]。抗抑郁药可通过抗胆碱能不良反应(抑制睑板腺和泪腺的胆碱能神经纤维)或其他减少泪液分泌的潜在药理机制诱发干眼^[52]。但大多数其他安眠药与干眼之间的联系尚不清楚,鉴于不同的安眠药可能对泪液分泌有不同的影响,所以有必要区分不同机制的安眠药与干眼的关系。

5 总结

综上所述,睡眠障碍在DE患者中普遍且严重,睡眠障碍与干眼可以相互影响。睡眠障碍可以导致眼表高渗,损伤泪膜,同时诱发炎症反应进一步破坏泪膜,造成泪膜稳定性下降,而雄激素水平、副交感神经系统张力的降低以及HPA轴亢进则使泪液分泌减少、蒸发增加,最终导致干眼。与此同时,DE患者的长期眼痛及精神抑郁、焦虑也会加重睡眠障碍。目前治疗干眼的思路多数针对的是炎症、泪膜不稳定和房水缺乏,以期缓解患者的局部症状,未能有效解决根本问题。临床医生应当重视睡眠障碍与干眼的相关性,意识到睡眠障碍、焦虑和抑郁等情绪问题也是诱发或加重干眼的危险因素,针对这些危险因素进行预防,帮助教育患者有关睡眠行为的知识,树立“治未病”和“整体观念”,这对于预防和降低DE发病率以及延缓疾病的进展速度,尽早改善患者生活质量和减轻社会经济负担具有重要的临床意义。未来建议开展睡眠障碍与干眼之间的相关性的多中心、大样本临床研究,重点关注睡眠质量差的个体中干眼的发生率,并开展相关流行病学调查与分子生物学研究,为进一步指导临床治疗提供切实的证据与帮助。

参考文献

- 1 邵毅,石文卿. 2018 美国眼科学会干眼指南解读. 眼科新进展 2019; 39(12): 1101-1104,1110
- 2 刘祖国,王华. 关注干眼慢性疾病管理体系的建设. 中华眼科杂志 2018; 54(2): 81-83
- 3 The epidemiology of dry eye disease: report of the epidemiology subcommittee of the international dry eye Work Shop (2007). *Ocular Surf* 2007;5(2):93-107
- 4 Yu JH, Asche CV, Fairchild CJ. The economic burden of dry eye disease in the United States: a decision tree analysis. *Cornea* 2011;30(4):379-387

- 5 Mizuno Y, Yamada M, Shigeyasu C. Annual direct cost of dry eye in Japan. *Clin Ophthalmol* 2012;6:755-760
- 6 Li W, Yin J, Cai X, et al. Association between sleep duration and quality and depressive symptoms among university students: A cross-sectional study. *PLoS One* 2020;15(9):e238811
- 7 Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf* 2017;15(3):276-283
- 8 Scully T. Sleep. *Nature* 2013;497(7450):S1-S3
- 9 Kerkhof GA. Epidemiology of sleep and sleep disorders in The Netherlands. *Sleep Med* 2017;30:229-239
- 10 Koren D, Dumin M, Gozal D. Role of sleep quality in the metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2016;9:281-310
- 11 侯利莎,邓传瑶,彭旭超,等. 2型糖尿病病人衰弱的相关影响因素分析. 实用老年医学 2020;34(4):323-326
- 12 曾艳彩,陈飞,胡燕华. 干眼症患者生存质量研究进展. 中国全科医学 2004;7(20):1533-1535
- 13 Kawashima M, Uchino M, Yokoi N, et al. The association of sleep quality with dry eye disease: the Osaka study. *Clin Ophthalmol* 2016;10:1015-1021
- 14 Ayaki M, Kawashima M, Negishi K, et al. High prevalence of sleep and mood disorders in dry eye patients: survey of 1,000 eye clinic visitors. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:889-894
- 15 Lee W, Lim SS, Won JU, et al. The association between sleep duration and dry eye syndrome among Korean adults. *Sleep Med* 2015;16(11):1327-1331
- 16 Ong ES, Alghamdi YA, Levitt RC, et al. Longitudinal examination of frequency of and risk factors for severe dry eye symptoms in US veterans. *JAMA Ophthalmol* 2017;135(2):116-123
- 17 Lim EWL, Chee ML, Sabanayagam C, et al. Relationship Between Sleep and Symptoms of Tear Dysfunction in Singapore Malays and Indians. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60(6):1889-1897
- 18 Ayaki M, Kawashima M, Negishi K, et al. Sleep and mood disorders in dry eye disease and allied irritating ocular diseases. *Sci Rep* 2016;6:22480
- 19 Kim KI, Park YS, Kim RH, et al. Factors associated with dry eye symptoms in elderly Koreans: the fifth Korea national health and nutrition examination survey 2010-2012. *Korean J Fam Med* 2019;40(1):22-30
- 20 刘欣,曹丹,齐丽莉,等. 大场地区老年人群干眼症和睡眠障碍相关性的现况调查. 世界最新医学信息文摘 2019;19(67):240-241
- 21 Kojima T, Dogru M, Kawashima M, et al. Advances in the diagnosis and treatment of dry eye. *Prog Retin Eye Res* 2020:100842
- 22 Chen Q, Ji CY, Zheng RH, et al. N-palmitoylethanolamine maintains local lipid homeostasis to relieve sleep deprivation-induced dry eye syndrome. *Front Pharmacol* 2019;10:1622
- 23 Lee HY, Gao X, Barrasa MI, et al. PPAR- α and glucocorticoid receptor synergize to promote erythroid progenitor self-renewal. *Nature* 2015;522(7557):474-477
- 24 Bi X, Kuwano T, Lee PC, et al. ILRUN, a human plasma lipid GWAS locus, regulates lipoprotein metabolism in mice. *Circ Res* 2020;127(11):1347-1361
- 25 Miura S, Sato K, Kato-Negishi M, et al. Fluid shear triggers microvilli formation via mechanosensitive activation of TRPV6. *Nat Commun* 2015;6:8871
- 26 Zhang LH, Hu JX, Li M, et al. Maternal 25-hydroxycholecalciferol during lactation improves intestinal calcium absorption and bone properties in sow-suckling piglet pairs. *J Bone Miner Metab* 2019;37(6):1083-1094
- 27 唐丽颖. 睡眠缺乏小鼠通过脂质代谢异常破坏角膜上皮细胞微绒毛的形态诱发干眼. 厦门大学 2017

- 28 Li SM, Ning K, Zhou J, *et al.* Sleep deprivation disrupts the lacrimal system and induces dry eye disease. *Exp Mol Med* 2018;50(3):e451
- 29 黄桦. 视频显示终端使用时间及睡眠时间与儿童干眼关系的研究. 广西医科大学 2017
- 30 赵燕华, 王晓霞, 陆泽梅, 等. 干眼症患者睡眠时间对其泪液代谢的影响分析. *世界睡眠医学杂志* 2019;6(5):679-681
- 31 Friedman EM, Hayney MS, Love GD, *et al.* Social relationships, sleep quality, and interleukin-6 in aging women. *PNAS* 2005;102(51):18757-18762
- 32 Lee YB, Koh JW, Hyon JY, *et al.* Sleep deprivation reduces tear secretion and impairs the tear film. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(6):3525-3531
- 33 Piña R, Ugarte G, Campos M, *et al.* Role of TRPM8 channels in altered cold sensitivity of corneal primary sensory neurons induced by axonal damage. *J Neurosci* 2019;39(41):8177-8192
- 34 Blair LM, Porter K, Leblebicioglu B, *et al.* Poor sleep quality and associated inflammation predict preterm birth: heightened risk among African Americans. *Sleep* 2015;38(8):1259-1267
- 35 Karaca EE, Akçam HT, Uzun F, *et al.* Evaluation of ocular surface health in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Turk J Ophthalmol* 2016;46(3):104-108
- 36 Roda M, Corazza I, Bacchi Reggiani ML, *et al.* Dry Eye Disease and Tear Cytokine Levels—A Meta-Analysis. *Int J Mol Sci* 2020;21(9):3111
- 37 von Treuer K, Norman TR, Armstrong SM. Overnight human plasma melatonin, cortisol, prolactin, TSH, under conditions of normal sleep, sleep deprivation, and sleep recovery. *J Pineal Res* 1996;20(1):7-14
- 38 Lee DS, Choi JB, Sohn DW. Impact of sleep deprivation on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and erectile tissue. *J Sex Med* 2019;16(1):5-16
- 39 Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P, *et al.* TFOS DEWS II sex, gender, and hormones report. *Ocul Surf* 2017;15(3):284-333
- 40 Truong S, Cole N, Stapleton F, *et al.* Sex hormones and the dry eye. *Clin Exp Optom* 2014;97(4):324-336
- 41 Farrand KF, Fridman M, Stillman IO, *et al.* Prevalence of diagnosed dry eye disease in the United States among adults aged 18 years and older. *Am J Ophthalmol* 2017;182:90-98
- 42 吴雪芬, 郑雪娜, 郭鑫, 等. 针刺对失眠大鼠 5-HT 及其受体、HPA 轴相关激素影响的研究进展. *中华中医药学刊* 2018;36(1):127-129
- 43 Mahler B, Kamperis K, Schroeder M, *et al.* Sleep deprivation induces excess diuresis and natriuresis in healthy children. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;302(2):236-243
- 44 林祥, 刘昭麟, 吴洁丽, 等. 干眼感觉神经性疼痛的研究进展. *中华眼科杂志* 2018(2):144-148
- 45 Saldanha IJ, Petris R, Han GN, *et al.* Research questions and outcomes prioritized by patients with dry eye. *JAMA Ophthalmol* 2018;136(10):1170-1179
- 46 Galor A, Seiden BE, Park JJ, *et al.* The Association of Dry Eye Symptom Severity and Comorbid Insomnia in US Veterans. *Eye Contact Lens* 2018;S118-S124
- 47 Wan KH, Chen LJ, Young AL. Depression and anxiety in dry eye disease: a systematic review and meta-analysis. *Eye (Lond)* 2016;30(12):1558-1567
- 48 Zheng YJ, Wu XH, Lin XM, *et al.* The prevalence of depression and depressive symptoms among eye disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7:46453
- 49 Yu XN, Guo HL, Liu X, *et al.* Dry eye and sleep quality: a large community-based study in Hangzhou. *Sleep* 2019;42(11):zsz160
- 50 Ayaki M, Toda I, Tachi N, *et al.* Preliminary report of improved sleep quality in patients with dry eye disease after initiation of topical therapy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:329-337
- 51 Okun ML, Ebert R, Saini B. A review of sleep-promoting medications used in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(4):428-441
- 52 Koçer E, Koçer A, Özsütçü M, *et al.* Dry Eye Related to Commonly Used New Antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35(4):411-413