

活体共聚焦显微镜在球结膜疾病应用中的研究进展

戴雨欣^{1,2}, 李鹏飞^{1,2}, 王 融^{1,2}, 周梦颖^{1,2}, 季 敏^{1,2}, 管怀进^{1,2}

引用: 戴雨欣,李鹏飞,王融,等. 活体共聚焦显微镜在球结膜疾病应用中的研究进展. 国际眼科杂志, 2026,26(2):243-247.

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.82171038);江苏省卫生健康委科研项目(No.M2021084);江苏省研究生科研与实践创新计划项目(No.SJCX24_2046);南通市科技项目(No.MS22022020)

作者单位:¹(226019)中国江苏省南通市,南通大学;²(226001)中国江苏省南通市,南通大学附属医院眼科

作者简介:戴雨欣,女,在读硕士研究生,研究方向:糖尿病眼病。

通讯作者:管怀进,男,硕士研究生,主任医师,博士研究生导师,研究方向:白内障的诊治。guanhjeye@163.com;季敏,女,博士研究生,主任医师,博士研究生导师,研究方向:白内障与青光眼的诊治。jimin_nteye@163.com

收稿日期: 2025-06-27 修回日期: 2025-12-19

摘要

活体共聚焦显微镜(IVCM)作为一种实时、无创的活体成像技术,能够评估眼表组织生理和病理状态下的形态学改变,在细胞层面上更细致、更全面地观察眼表微观世界。近年来,已有大量研究将IVCM引入到球结膜疾病的探索中。通过对细胞特征的高分辨率成像与量化分析,IVCM不仅为揭示球结膜疾病相关机制开拓了新视角,也为临床诊疗及其疗效评估提供了宝贵的纵向数据。因此,文章重点就IVCM在球结膜疾病中应用的研究现状进行综述,同时探讨IVCM在球结膜疾病评估中存在的局限性及其未来临床发展潜力,以期为临床诊疗提供理论参考与实践指引。

关键词:活体共聚焦显微镜;球结膜;球结膜疾病

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.2.09

Advances in the application of *in vivo* confocal microscopy on bulbar conjunctival diseases

Dai Yuxin^{1,2}, Li Pengfei^{1,2}, Wang Rong^{1,2}, Zhou Mengying^{1,2}, Ji Min^{1,2}, Guan Huaijin^{1,2}

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 82171038); Scientific Research of Jiangsu Commission of Health (No. M2021084); Jiangsu Province Graduate Student Scientific Research and Practice Innovation Program (No.SJCX24_2046); Nantong Science and Technology Project (No.MS22022020)

¹Nantong University, Nantong 226019, Jiangsu Province, China;

²Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Guan Huaijin. Nantong University, Nantong 226019, Jiangsu Province, China; Department of Ophthalmology,

Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China. guanhjeye @ 163. com; Ji Min. Nantong University, Nantong 226019, Jiangsu Province, China; Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China. jimin_nteye@ 163.com
Received:2025-06-27 Accepted:2025-12-19

Abstract

• *In vivo* confocal microscopy (IVCM) is a real-time and non-invasive imaging technology that allows for the evaluation of morphological changes in ocular surface tissues under both physiological and pathological conditions. It offers detailed and cellular-level insight into the microscopic architecture of the ocular surface. In recent years, a growing body of research has incorporated IVCM into the study of bulbar conjunctival diseases. By providing high-resolution imaging and quantitative analysis of cellular features, IVCM not only offers novel insights into the mechanisms underlying these diseases but also supplies valuable longitudinal data for clinical diagnosis, treatment, and therapeutic evaluation. Therefore, this review elucidates the current applications, limitations and future clinical potential of IVCM in bulbar conjunctival diseases, with the aim of providing theoretical reference and practical guidance for clinical practice.

• **KEYWORDS:** *in vivo* confocal microscopy; bulbar conjunctiva; bulbar conjunctival diseases

Citation: Dai YX, Li PF, Wang R, et al. Advances in the application of *in vivo* confocal microscopy on bulbar conjunctival diseases. Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci), 2026,26(2):243-247.

0 引言

活体共聚焦显微镜(*in vivo* confocal microscopy, IVCM)是一种非侵入性眼表成像技术,可在活体条件下评估眼表细胞层面的形态特征^[1-2]。在400 μm×400 μm的扫描视野下,该技术凭借其高分辨率(1 μm)及高放大倍率(800倍),能够获取对比度良好且高质量的图像。众所周知,球结膜改变与多种眼部及全身性疾病密切相关,严重者甚至会影响患者的生活质量。既往,眼科医师对球结膜病理形态的评估主要依赖于组织活检和结膜印迹细胞学(conjunctival impression cytology, CIC)^[1,3],然而传统组织病理学取样方法往往会对球结膜产生不可避免的刺激甚至二次损伤。相比之下,IVCM的应用打破了传统方法的局限性,在提供球结膜结构病变客观证据的同时还能进行量化分析^[4]。此外,IVCM亦可用于评估治疗眼表疾病相关药物的疗效^[5]以及随访观察药物与手术治疗产生的眼部副作用^[6-7]。本文总结并探讨了IVCM在球结膜疾病

应用中的研究进展、局限性及其未来临床发展潜力,旨在为临床诊疗提供理论参考与实践指引。

1 正常球结膜的 IVCM 图像特征

球结膜在组织学上分为上皮层与上皮下固有层^[1],IVCM 可以清晰观察到包括细胞、纤维及血管等在内的各类亚结构。同时,其还能够观察到结膜微囊、Vogt 棚栏等特殊结构。

1.1 上皮细胞层 IVCM 下,球结膜上皮层分为浅表层、中间层和基底层。浅表层细胞体积大、形态不规则且排列松散,细胞核多呈浅至中灰色椭圆形。其间偶可见含有浅色细胞质与白色细胞核的大细胞,有研究认为系结膜上皮浅表层细胞破裂后形成的高反射性脱屑^[8],亦有学者认为其是脱落后冲刷至结膜表面的角膜浅层上皮细胞^[3,9]。中间层细胞体积较小、排列紧密,细胞边界模糊。细胞核呈点状高反射,或居于胞质中央,或偏于胞质一侧。基底层细胞为大小不一的多边形,排列规整,细胞边界清晰且呈高反射,其内偶见小而明亮的细胞核。此外,在角膜缘区的结膜上皮基底层,可见呈波浪状交界面的 Vogt 棚栏结构^[10]。

1.2 上皮下固有层 固有层分为浅层腺样层与深层纤维层。腺样层为苍白色颗粒状区域,内含纤维成分、线性结构及明亮的灰白色点状结构,后者可能是细胞成分。纤维层可见大量高反射的不规则丝状纤维或大片致密的规则网格样纤维,其间弥散分布着小圆且高亮的游走免疫细胞。此层还可清晰观察到不同管径的血管结构,其内充盈着流动的细胞。

1.3 其他成分 杯状细胞(goblet cells, GCs)在 IVCM 下呈高反射、亮度均匀的类圆形结构,胞内充满透亮颗粒,核区则呈较低反射率。其在上皮细胞间成簇或散在分布,直径可达周围上皮细胞的 2~3 倍^[11]。

树突状细胞(dendritic cells, DCs)在 IVCM 下呈典型的蜘蛛状结构,中央为高反光颗粒,周围伴树枝状突起,分布于结膜各层^[8,12]。此外,DCs 亦存在各种非典型形态,包括树突缺失、小型或长型树突,有时亦可见树突交织排列而成的复杂网状结构。

IVCM 下结膜微囊呈圆形或椭圆形,直径约为普通 GCs 的 2~3 倍,周缘环以白或浅灰色边界,有时内含圆形高反射元素。随扫描层面变化,其形态可呈高反射小颗粒状结构或低反射囊泡状结构。研究显示,结膜微囊可分布于结膜各层,以中间上皮层(60.47%)为主,其次为基底上皮层(34.88%)和上皮下固有层(4.65%)^[9]。关于它究竟是 GCs 退化的结果,还是其发育成熟过程中的正常阶段性产物,目前学界尚无定论。另有研究认为,其可能是房水经生理性葡萄膜-巩膜途径流出的终末阶段或结膜上皮细胞成熟过程中发生紊乱所致的囊样结构^[13]。

2 不同球结膜疾病的 IVCM 表现

2.1 IVCM 在干眼中的应用研究 干眼(dry eye disease, DED)是一种多因素导致的慢性眼表疾病^[14],成人患病率高达 19%~31%^[15],其核心病理机制包括泪液质量或数量异常及泪液动力学紊乱^[16]。既往研究发现,DED 患者的球结膜易出现鳞状上皮化生、GCs 丢失、上皮细胞凋亡增加及炎症细胞浸润增多等特征性病理改变^[1]。组织活检、活体染色及 CIC 等传统球结膜细胞学方法^[1,17],虽能检测 DED 相关细胞改变,但其重复取样操作易导致眼表二次损伤,故不适用于长期随访。此外,CIC 虽因其较高的敏

感度和特异性成为诊断 DED 的一种可靠方法^[11,18],但其在评估球结膜深层组织变化方面存在一定局限性^[19]。综上,IVCM 凭借其无创、易操作的优势,有望在提升 DED 诊疗效率的同时改善患者的诊疗体验。

2.1.1 GCs 与结膜微囊改变 GCs 数量减少是 DED 最显著的特征之一^[1]。目前,IVCM 已被证实是评估 GCs 变化的一种可靠手段^[20]。Guo 等^[11]利用 IVCM 观察发现 DED 患者球结膜中 GCs 密度降低,且随病程进展丢失进一步加剧。除此之外,球结膜微囊密度亦可用于 DED 评估。Wakamatsu 等^[21]利用 IVCM 观察发现,干燥综合征 DED 患者的球结膜微囊密度显著高于对照者,然而非干燥综合征 DED 患者与对照者之间的结膜微囊密度并无显著的统计学差异,这提示结膜微囊密度未来或可作为评估不同类型 DED 的一个潜在指标。

2.1.2 上皮细胞改变 研究发现,较对照组而言,DED 患者球结膜上皮细胞密度降低、体积增大,同时伴随核固缩发生,严重者甚至出现上皮细胞缺失^[21~22]。进一步定量分析显示,DED 组结膜上皮细胞的平均单个细胞面积增大、核/质比减小。两者作为鳞状上皮化生的典型标志,未来或许可成为 IVCM 评估 DED 眼表状态的两个潜在指标。

2.1.3 炎症细胞改变 炎症细胞主要包括多形性细胞、DCs 和淋巴细胞^[23]。IVCM 检查显示,DED 患者结膜上皮层炎症细胞密度显著高于对照组,并发现其浸润程度在 1 mo 有效治疗后明显减轻^[21]。除此之外,炎症细胞密度与 DED 临床参数间也存在一定的相关性,其与生命染色评分呈显著线性正相关,而与 Schirmer 试验评分和泪膜破裂时间则呈显著负相关^[21]。上述研究结果提示,利用 IVCM 检测炎症细胞不仅对评估 DED 严重程度具有重要意义,还可作为监测疗效的一项潜在客观指标。

总而言之,IVCM 可作为 DED 临床诊疗中一项有效的检查方式。然而也有学者指出,由于在取样部位、取样流程及图像判读方面存在差异,各研究数据间呈现一定异质性^[1]。因此,建立统一的操作与图像评估标准是目前亟待解决的关键问题。此外,DED 患者的球结膜本身更脆弱、耐受性更低,因此,检查过程应力求轻柔、迅速,避免引发进一步不适。

2.2 IVCM 在青光眼中的应用研究 青光眼是全球首位不可逆性致盲眼病^[24],其发生发展与病理性眼内压(intraocular pressure, IOP)升高密切相关^[25]。目前,通过药物、激光及手术等方式降低 IOP 已成为青光眼临床治疗的核心策略^[26~27]。在治疗过程中,除密切监测 IOP 变化外,眼表健康状况的评估也愈发受到关注。IVCM 凭借其无创及可量化的独特优势,能够揭示青光眼治疗及预后相关的球结膜微观改变,为该领域的研究及临床评估提供了全新的视角与方法。

2.2.1 抗青光眼药物治疗后的球结膜改变 局部降眼压药通常作为青光眼患者的首选治疗方案,且超过半数患者需多药联用才能有效控制 IOP^[28]。然而,长期局部用药往往会导致球结膜出现一系列病理改变^[29],包括炎症浸润、上皮细胞脱落、GCs 丢失、瘢痕增生、鳞状化生以及新生血管生成等^[7,28],其发生主要与药物活性成分^[30]、防腐剂毒性效应、疗程以及药物组合等因素密切相关^[6]。

苯扎氯铵(benzalkonium chloride, BAC)是降眼压药中最常见的防腐剂^[31],长期使用会引发多种眼表不良反

应。IVCM 检查发现,与使用不含 BAC 制剂者及对照组相比,长期使用含 BAC 滴眼液青光眼患者的球结膜 GCs 密度及上皮细胞规则性均显著降低^[6,32]。

相较于单药治疗,联合用药对球结膜产生的负面影响更为显著。Ciancaglini 等^[29]研究发现,联合治疗组患者球结膜微囊的平均密度及总面积均高于单药治疗组,此变化归因于防腐剂所致的结膜上皮破坏加剧。亦有相关研究报道,联合治疗还会加速球结膜 GCs 的丢失^[20]。此现象可能是炎症反应与眼表防腐剂积累共同破坏了泪膜稳定性,引发泪液质量下降,继而减慢了眼表毒性或炎性介质的清除速度,最终加剧 GCs 的丢失。

此外,相较于其他抗青光眼药物,前列腺素类似物能最大程度地保留 GCs,从而减轻结膜不良反应^[28]。因此对于需长期用药的青光眼患者,为兼顾 IOP 控制与眼表健康,宜优先选择不含 BAC 的前列腺素类似物制剂治疗。

2.2.2 抗青光眼手术治疗后的球结膜改变 小梁切除术是目前青光眼患者降低 IOP 最有效的手术方式之一^[30]。术后球结膜会隆起形成滤过泡,但其长期预后往往受滤过性瘢痕及慢性炎症反应影响而面临诸多挑战。

IVCM 对球结膜状态的术前评估可为滤过手术预后提供重要参考。研究发现,术后 1 a IOP 的降低率与术前球结膜 DCs 密度及基质网反射率呈负相关^[33],而与术前 GCs 保留程度呈正相关^[7,33]。此外,若术前 IVCM 观察到球结膜炎症细胞浸润增多或胶原纤维增加,也往往预示更高的手术失败风险^[30]。

除提示手术预后,IVCM 在研究小梁切除术后结膜滤过泡的结构与功能方面亦展现出重要价值,它不仅能清晰呈现功能性滤过泡的形态特征,还能有效将其与非功能性滤过泡相区分。多项研究通过 IVCM 发现,功能性滤过泡的结膜上分布着大量不规则微囊结构^[7,34-35],并具备微囊总面积大、缺乏包膜、血管生成度低以及结膜血管无明显扭曲等特征^[36]。相比之下,非功能性滤过泡中微囊数量显著减少甚至缺失,提示其房水渗透性较差^[34]。同时,功能性滤过泡中常存在大量非典型 GCs,其密度显著高于非功能性滤过泡^[7,34],上述现象提示,GCs 可能对维持小梁切除术后的滤过功能具有积极作用。此外,Labbé 等^[35]研究发现,功能性滤过泡的上皮下结缔组织排列疏松,而其在非功能性滤过泡中则相对致密。在滤过泡的结膜基质中,疏松的胶原网络是滤过功能良好的重要标志,而致密且高反射的基质往往伴随纤维化进程,严重影响滤过功能。Guthoff 等^[37]进一步利用 IVCM 将术后的滤过泡归纳为 4 种模式,早期与晚期功能性滤过泡分别呈现小梁或网状基质模式;而非功能性滤过泡在早期表现为典型的致密模式,晚期则呈现波纹状模式,为临床评估提供了更为精细的影像学依据。尽管在滤过性瘢痕区域进行 IVCM 检查时,图像质量可能受组织波动影响,但其在青光眼诊疗中的价值仍不容忽视。IVCM 能够实时监测抗青光眼药物所致的结膜损伤,评估滤过手术预后并动态观察术后滤过泡的功能状态,为青光眼的临床管理提供关键的影像学依据。

2.3 IVCM 在球结膜肿瘤中的应用研究 球结膜肿瘤不仅影响外观、损害视功能,严重者甚至危及生命,故及时准确的诊断对治疗决策及预后评估至关重要。然而,该类疾病临床表现多样且相似性高,其临床诊断面临诸多挑战。IVCM 作为一种无创、可视化检查手段,可为球结膜肿瘤

的诊断与鉴别提供重要依据,成为病理诊断的有效补充。

2.3.1 非色素性球结膜肿瘤 眼表鳞状上皮肿瘤(ocular surface squamous neoplasia, OSSN)是最常见的非色素性眼表肿瘤,其病变过程可从异型增生逐步进展为鳞状细胞癌^[38]。为评估 IVCM 诊断 OSSN 的可靠性与有效性,Nguena 等^[39]开展了相关研究。他们发现 OSSN 在 IVCM 下表现为大小不等的高反射性上皮细胞、呈“星夜征”的高亮基底细胞核以及无定形高反射物质。然而,其研究结果显示,IVCM 鉴别 OSSN 与良性结膜病变的敏感性和特异性均较低(分别为 38.5%、66.7%),这表明 IVCM 难以作为 OSSN 的独立诊断工具。

2.3.2 色素性球结膜肿瘤 在 IVCM 图像中,球结膜痣的特征性表现为由中等大小的高反射细胞构成的巢状或弥散性聚集,并伴有多层非上皮样囊肿形成^[40-41],其内可见部分细胞碎片^[41]。而泪阜区结膜痣的典型 IVCM 图像则表现为清晰而高亮的细胞边界、低中央反射和不规则巢状结构,且痣周伴有血管环绕^[42]。

原发性获得性黑变病 (primary acquired melanoses, PAM) 是一种成人结膜上皮内黑色素细胞增生性病变,具有恶变潜能^[43]。在 IVCM 检查中,67% 的无异型性 PAM 表现为基底上皮内局限性分布的高反射性小树突状黑素细胞(<20 μm),并与周围高反射细胞相互交错。相比之下,所有异型性 PAM 则表现为上皮层弥漫分布的大树突状黑素细胞(>20 μm),交织形成巨大的高反射性网状结构^[41]。

恶性结膜黑色素瘤在 IVCM 中往往呈体积较大的圆形或树突状高反射性细胞(可能是非典型黑素细胞)。在结膜上皮与固有层移行区还存在大片营养不良性新生血管^[44]。据相关研究报道,IVCM 诊断结膜黑色素瘤的敏感度可达 89%,特异度更是近乎 100%^[41]。

综上,IVCM 作为传统组织病理学的有效辅助手段,可实时、快速且无创地观察结膜肿瘤,深化临床医生对其自然病程的理解。但必须指出的是,尽管已有研究证实 IVCM 与组织学诊断具有高度一致性^[41],但其仍不能完全替代组织学活检这一金标准,一旦怀疑恶性病变,仍需借助组织学活检以明确诊断。

2.4 IVCM 在翼状胬肉中的应用研究 翼状胬肉是一种常见的眼表疾病,其特征为纤维血管组织从角膜缘及结膜向毗邻的角膜过度生长^[45]。根据其发展速度与活动状态,可分为静止期、进展期和消退期三个阶段。近年来,已有研究利用 IVCM 对翼状胬肉组织进行详细观察,并对比其在不同阶段以及治疗前后的变化。翼状胬肉上皮组织中存在大小不一的 GCs 和 DCs^[46],其中 DCs 密度显著高于正常鼻侧球结膜^[47]。翼状胬肉的基质则表现为致密且富含血管的结膜下组织^[46]。此外,IVCM 还能清晰捕捉翼状胬肉与角膜交界处的形态特征,弥补了传统病理的不足。相较于静止期胬肉,进展期胬肉上皮层 DCs 密度更高,基质中出现更多圆形高反射浸润以及形态曲折的血管。同时,进展期胬肉头部边界也趋于不规则且模糊^[46]。迄今为止,手术切除仍是治疗翼状胬肉最有效的临床手段,其中丝裂霉素 C 在胬肉切除术中的应用已被广泛研究。Zhivov 等^[48]研究发现,术中应用丝裂霉素 C 可降低翼状胬肉上皮层中 GCs 的密度,且持续至术后 4 wk 仍未能恢复至正常水平。这一发现表明,丝裂霉素 C 虽能通过抑制细胞增殖而有效降低翼状胬肉的复发

风险,但其同时也可能干扰黏蛋白的生成,进而增加术后发生 DED 的风险。

2.5 IVCM 在其他球结膜疾病中的应用研究

2.5.1 过敏性结膜疾病 眼部过敏是最常见的外眼疾病之一。IVCM 检查显示,相较于对照组,结膜炎患者球结膜上皮细胞形态更不规则,且 DCs 等炎症浸润增多。部分患者还可观察到提示纤维化改变的高反射链状结构^[12]。DCs 作为免疫反应的启动者,参与抗原捕获、加工及呈递过程^[49],其形态变化可作为潜在的疾病标志物。Tajbakhs ^[50]利用 IVCM 观察发现,过敏性结膜炎患者球结膜 DCs 密度显著高于对照组,且约 38% 患者的 DCs 呈网状聚集。Le 等^[51]在春季角结膜炎患者的球结膜中也同样发现了炎症细胞的广泛浸润。且更有意义的是,以上 IVCM 观察结果与组织病理学活检结果高度一致^[52],进一步证明了该技术在揭示眼表炎症中的价值。

2.5.2 化学烧伤 研究表明,接触酸性或碱性化学物质会导致眼表组织严重损伤^[53]。相关研究通过 IVCM 观察化学烧伤患者的球结膜发现,其 GCs 的密度显著降低^[54]。GCs 的缺失会增加 DED 的发病风险,而 DED 也正是化学烧伤患者最常见的长期并发症之一。Parkinson 等^[55]还在化学烧伤患者的角膜中发现结膜上皮细胞的存在,这一异常现象被视作角膜上皮受损及角膜缘干细胞缺乏的标志。基于上述特征性改变,IVCM 有望成为预测化学烧伤预后的潜在技术。

2.5.3 Graves 眼病 IVCM 亦能够有效监测全身性疾病在眼表引发的形态学改变。Wei 等^[56]通过 IVCM 观察发现,Graves 眼病患者球结膜上皮细胞密度低于对照组,且降低程度与眼表疾病指数评分呈显著负相关。此外,研究还发现患者球结膜中 DCs 密度增加而 GCs 密度降低。以上结果提示,Graves 眼病患者增加的睑裂区暴露及退缩的上眼睑可能导致泪膜保护功能受损并诱发眼表炎症反应。

3 小结

IVCM 为球结膜疾病的体内研究开辟了新路径。目前,多数 IVCM 相关研究往往局限于对单一疾病进行探索^[2,42],而本文对 IVCM 在球结膜相关疾病中的应用进行全面综述,旨在形成对 IVCM 应用前景的整体性洞察,进而推动其更有效地转化为临床实践。近年来,凭借其实时、无创、高分辨率及高放大倍率等独特优势,IVCM 已然在球结膜相关疾病的诊疗、预后评估及病情监测中发挥重要作用。然而,在肯定其价值的同时,也需清醒认识到该技术存在的局限性,包括:(1)球结膜组织菲薄且血供丰富,检查过程中易引发患者的不适感,甚至增加结膜下出血的风险;(2)作为接触式成像技术,其对睑裂狭小或配合度欠佳患者的筛查具有挑战性;(3)IVCM 操作存在一定技术门槛,获取可靠图像有赖于经验丰富的专业人员,同时设备成本高昂,导致其在临床实践中的普及受到限制;(4)视野范围较小且图像分辨率易受扫描深度、运动伪影及组织透光率等因素干扰;(5)图像处理仍以手工为主,耗时费力,且缺乏统一的量化标准,存在一定的观察者间及观察者内部变异性^[4]。未来,我们有必要致力于建立标准化操作规范、降低设备成本、优化设备性能(如开发大范围成像技术及快速扫描模式)、研发人工智能分析程序并建立统一评估标准体系,从而进一步拓展 IVCM 在眼科疾病中的应用范围,最终提升眼科临床实践水平。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 戴雨欣论文选题与修改,初稿撰写;戴雨欣、李鹏飞、王融、周梦颖文献检索;管怀进、季敏选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] Liu YS, Duan ZY, Yuan J, et al. Imaging assessment of conjunctival goblet cells in dry eye disease. *Clin Exp Ophthalmol*, 2024, 52(5):576–588.
- [2] Sim R, Yong K, Liu YC, et al. *In vivo* confocal microscopy in different types of dry eye and meibomian gland dysfunction. *J Clin Med*, 2022, 11(9):2349.
- [3] Efron N, Al-Dossari M, Pritchard N. *In vivo* confocal microscopy of the bulbar conjunctiva. *Clin Exp Ophthalmol*, 2009, 37(4):335–344.
- [4] So WZ, Qi Wong NS, Tan HC, et al. Diabetic corneal neuropathy as a surrogate marker for diabetic peripheral neuropathy. *Neural Regen Res*, 2022, 17(10):2172–2178.
- [5] Teo CHY, Lin MT, Lee IXY, et al. Oral Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α Agonist Enhances Corneal Nerve Regeneration in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 2023, 72(7):932–946.
- [6] Ciancaglini M, Carpineto P, Agnifili L, et al. An *in vivo* confocal microscopy and impression cytology analysis of preserved and unpreserved levobunolol-induced conjunctival changes. *Eur J Ophthalmol*, 2008, 18(3):400–407.
- [7] Agnifili L, Fasanella V, Mastropasqua R, et al. *In vivo* goblet cell density as a potential indicator of glaucoma filtration surgery outcome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(7):2928–2935.
- [8] Zhu WQ, Xu JJ, Sun XH, et al. Normal human bulbar conjunctiva on confocal microscopy *in vivo*. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, 2009, 45(4):344–349.
- [9] Zhu W, Hong J, Zheng T, et al. Age-related changes of human conjunctiva on *in vivo* confocal microscopy. *Br J Ophthalmol*, 2010, 94(11):1448–1453.
- [10] Mastropasqua L, Calienno R, Lanzini M, et al. *In vivo* confocal microscopy of the sclerocorneal limbus after limbal stem cell transplantation: Looking for limbal architecture modifications and cytological phenotype correlations. *Mol Vis*, 2016, 22:748–760.
- [11] Guo M, Huang B, Jia XK, et al. Utilizing corneal fluorescein and conjunctival lissamine green staining combined with *in vivo* confocal microscopy for grading the severity of dry eye disease. *Clin Ophthalmol*, 2025, 19:807–817.
- [12] Zhivov A, Stachs O, Kraak R, et al. *In vivo* confocal microscopy of the ocular surface. *Ocul Surf*, 2006, 4(2):81–93.
- [13] Agnifili L, Carpineto P, Fasanella V, et al. Conjunctival findings in hyperbaric and low-tension glaucoma: an *in vivo* confocal microscopy study. *Acta Ophthalmol*, 2012, 90(2):e132–137.
- [14] Musa M, Suleman A, Okechukwu C, et al. Diagnostic methods for managing dry eyes. *World J Methodol*, 2025, 15(4):101033.
- [15] Safir M, Twig G, Mimouni M. Dry eye disease management. *BMJ*, 2024, 384:e077344.
- [16] Stapleton F, Velez FG, Lau C, et al. Dry eye disease in the young: a narrative review. *Ocul Surf*, 2024, 31:11–20.
- [17] Sabancı S, Sadullahoglu C, Yavuz S, et al. Effect of strabismus surgery on meibomian glands, ocular surface parameters, and conjunctival impression cytology. *Diagnostics (Basel)*, 2025, 15(10):1291.
- [18] Pradeep TG, Honniganur DR, Devadas SK. A study of conjunctival impression cytology in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and its relationship with Ocular Graft versus Host Disease. *Rom J Ophthalmol*, 2025, 69(1):68–73.

- [19] Cassagne M, Galiacy S, Kychyina A, et al. Superficial conjunctival cells from dupilumab-treated patients with atopic dermatitis with ocular adverse events display a transcriptomic psoriasis signature. *J Invest Dermatol*, 2025, 145(5):1050–1059.e6.
- [20] DI Staso S, Agnifili L, Ciancaglini M, et al. *In Vivo* scanning laser confocal microscopy of conjunctival goblet cells in medically-controlled glaucoma. *In Vivo*, 2018, 32(2):437–443.
- [21] Wakamatsu TH, Sato EA, Matsumoto Y, et al. Conjunctival *in vivo* confocal scanning laser microscopy in patients with sjögren syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(1):144–150.
- [22] Kojima T, Matsumoto Y, Dogru M, et al. The application of *in vivo* laser scanning confocal microscopy as a tool of conjunctival *in vivo* cytology in the diagnosis of dry eye ocular surface disease. *Mol Vis*, 2010, 16:2457–2464.
- [23] Matsumoto Y, Ibrahim OMA. Application of *in vivo* confocal microscopy in dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(14):DES41–47.
- [24] Povedano E, Rejas – González R, Montero – Calle A, et al. Electrochemical immunosensing for rapid glaucoma disease diagnosis through simultaneous determination of SPP1 and GAS6 proteins in ocular fluids. *Talanta*, 2026, 296:128438.
- [25] Bilal A, Constantin F, Chirila S, et al. New trends in the treatment of open-angle glaucoma: a critical review. *Int Ophthalmol*, 2025, 45(1):381.
- [26] Stein JD, Khawaja AP, Weizer JS. Glaucoma in adults—screening, diagnosis, and management: a review. *Jama*, 2021, 325(2):164–174.
- [27] Jayaram H, Kolko M, Friedman DS, et al. Glaucoma: now and beyond. *Lancet*, 2023, 402(10414):1788–1801.
- [28] Zhou XY, Zhang XY, Zhou DM, et al. A narrative review of ocular surface disease related to anti-glaucomatous medications. *Ophthalmol Ther*, 2022, 11(5):1681–1704.
- [29] Ciancaglini M, Carpineto P, Agnifili L, et al. Conjunctival modifications in ocular hypertension and primary open angle glaucoma: an *in vivo* confocal microscopy study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(7):3042–3048.
- [30] Mastropasqua L, Agnifili L, Mastropasqua R, et al. Conjunctival modifications induced by medical and surgical therapies in patients with glaucoma. *Curr Opin Pharmacol*, 2013, 13(1):56–64.
- [31] Kahook MY, Rapuano CJ, Messmer EM, et al. Preservatives and ocular surface disease: a review. *Ocul Surf*, 2024, 34:213–224.
- [32] Frezzotti P, Fogagnolo P, Haka G, et al. *In vivo* confocal microscopy of conjunctiva in preservative-free timolol 0.1% gel formulation therapy for glaucoma. *Acta Ophthalmol*, 2014, 92(2):e133–140.
- [33] Mastropasqua R, Fasanella V, Brescia L, et al. *In vivo* confocal imaging of the conjunctiva as a predictive tool for the glaucoma filtration surgery outcome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(6):BIO114–120.
- [34] Mastropasqua L, Agnifili L, Mastropasqua R, et al. *In vivo* laser scanning confocal microscopy of the ocular surface in glaucoma. *Microsc Microanal*, 2014, 20(3):879–894.
- [35] Labbé A, Dupas B, Hamard P, et al. *In vivo* confocal microscopy study of blebs after filtering surgery. *Ophthalmology*, 2005, 112(11):1979.
- [36] Ciancaglini M, Carpineto P, Agnifili L, et al. Filtering bleb functionality: a clinical, anterior segment optical coherence tomography and *in vivo* confocal microscopy study. *J Glaucoma*, 2008, 17(4):308–317.
- [37] Guthoff R, Klink T, Schlunck G, et al. *In vivo* confocal microscopy of failing and functioning filtering blebs: results and clinical correlations. *J Glaucoma*, 2006, 15(6):552–558.
- [38] Kounatidou NE, Vitkos E, Palioura S. Ocular surface squamous neoplasia: Update on genetics, epigenetics and opportunities for targeted therapy. *Ocul Surf*, 2025, 35:1–14.
- [39] Nguena MB, van den Tweel JG, Makupa W, et al. Diagnosing ocular surface squamous neoplasia in east Africa: case-control study of clinical and *in vivo* confocal microscopy assessment. *Ophthalmology*, 2014, 121(2):484–491.
- [40] Cinotti E, Singer A, Labeille B, et al. Handheld *in vivo* reflectance confocal microscopy for the diagnosis of eyelid margin and conjunctival tumors. *JAMA Ophthalmol*, 2017, 135(8):845–851.
- [41] Messmer EM, Mackert MJ, Zapp DM, et al. *In vivo* confocal microscopy of pigmented conjunctival tumors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2006, 244(11):1437–1445.
- [42] Cai JH, Xu CG, Ng TK, et al. Morphological characterization of nevi on the caruncle conjunctiva under *in vivo* confocal microscopy. *Front Med*, 2023, 10:1166985.
- [43] Krema H. Conjunctival melanoma: current management. *Int Ophthalmol Clin*, 2025, 65(4):9–13.
- [44] Ronin C, Grivet D, Kaspi M, et al. Contribution of reflectance confocal microscopy in the diagnosis of conjunctival melanoma. *Ann Dermatol Venereol*, 2017, 144(3):227–229.
- [45] Aleksander-Ivanov Y, Cheidde L, Veiga DM, et al. Adjuvant use of topical 0.05% cyclosporine a in primary pterygium recurrence rate: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol*, 2025, 278:222–238.
- [46] Labbé A, Gheck L, Iordanidou V, et al. An *in vivo* confocal microscopy and impression cytology evaluation of pterygium activity. *Cornea*, 2010, 29(4):392–399.
- [47] Wang Y, Zhao F, Zhu WQ, et al. *In vivo* confocal microscopic evaluation of morphologic changes and dendritic cell distribution in pterygium. *Am J Ophthalmol*, 2010, 150(5):650–655.e1.
- [48] Zhivov A, Beck R, Guthoff RF. Corneal and conjunctival findings after mitomycin C application in pterygium surgery: an *in vivo* confocal microscopy study. *Acta Ophthalmol*, 2009, 87(2):166–172.
- [49] Zhou Y, Xie YY, Qi JL, et al. A leucine derivate-adjuvanted LNP vaccine enhances antitumor immunity through mTOR activation and metabolic reprogramming in dendritic cells. *Biomaterials*, 2026, 325:123539.
- [50] Tajbakhsh Z, Golebiowski B, Stapleton F, et al. Increased dendritic cell density and altered morphology in allergic conjunctivitis. *Eye*, 2023, 37(14):2896–2904.
- [51] Le Q, Hong J, Zhu W, et al. *In vivo* laser scanning confocal microscopy of vernal keratoconjunctivitis. *Clin Exp Ophthalmol*, 2011, 39(1):53–60.
- [52] Matsuda A, Ebihara N, Yokoi N, et al. Functional role of thymic stromal lymphopoietin in chronic allergic keratoconjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(1):151–155.
- [53] Figueiredo GS, Stefanache T, Baylis OJ, et al. Prospective consecutive case series of patients with neurotrophic keratopathy associated with unilateral total limbal stem cell deficiency caused by severe ocular surface burns. *Ocul Surf*, 2025, 38:195–202.
- [54] Le QH, Wang WT, Hong JX, et al. An *in vivo* confocal microscopy and impression cytology analysis of goblet cells in patients with chemical burns. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(3):1397–1400.
- [55] Parkinson P, Makarenko I, Baylis OJ, et al. IVCM image analysis for limbal stem cell deficiency: quantitative diagnostics of the corneal epithelium post-transplant recovery. *Ocul Surf*, 2025, 38:266–273.
- [56] Wei YH, Chen WL, Hu FR, et al. *In vivo* confocal microscopy of bulbar conjunctiva in patients with Graves' ophthalmopathy. *J Formos Med Assoc*, 2015, 114(10):965–972.