

# 蠕形螨相关眼部病变的发病机制研究进展

高 慧, 黄渝侃\*, 陈 华, 李玉芷

华中科技大学同济医学院附属医院协和医院眼科, 湖北 武汉

Email: 153920030@qq.com, \*whuh\_huangyk@163.com

收稿日期: 2021年5月23日; 录用日期: 2021年6月12日; 发布日期: 2021年6月23日

## 摘 要

蠕形螨是体表最常见的寄生虫。流行病学和临床研究发现蠕形螨与睑缘炎、睑板腺功能障碍和角结膜炎等眼表疾病密切相关, 但蠕形螨相关眼部病变的发病机制尚不明确。在与人体共生过程中, 蠕形螨可对睑板腺及睫毛毛囊结构造成损害, 其可能是造成眼表病变的原因。近年, 蠕形螨致病机制研究日益受到关注, 本文就此领域研究进展进行综述, 以期为蠕形螨相关眼病诊疗提供帮助。

## 关键词

蠕形螨, 眼表疾病

# Research Progress on the Pathogenic Mechanism of *Demodex*-Related Ocular Diseases

Hui Gao, Yukan Huang\*, Hua Chen, Yuzhi Li

Department of Ophthalmology, The Union Hospital of Tongji Medical College of Huazhong University of Science & Technology, Wuhan Hubei

Email: 153920030@qq.com, \*whuh\_huangyk@163.com

Received: May 23<sup>rd</sup>, 2021; accepted: Jun. 12<sup>th</sup>, 2021; published: Jun. 23<sup>rd</sup>, 2021

## Abstract

*Demodex* was one of the most common parasites in the human body. *Demodex* has been found to be closely associated with ocular diseases such as blepharitis, meibomian gland dysfunction and kerati-

\*通讯作者。

tis. However, the pathogenesis of *demodex*-related ocular diseases remains unclear. *Demodex* can cause damage to the structure of the meibomian glands and lash follicles during the symbiosis with human body, which may be the cause of ocular surface lesions. In recent years, the research on the pathogenesis of *demodex* has attracted increasing attention. This paper reviews the research progress in this field, with a view to provide help for the diagnosis and treatment of *demodex*-related ocular diseases.

## Keywords

Demodex, Ocular Surface Disease

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

蠕形螨在分类上属真螨目，蠕形螨科，被认为是一种共生生物，广泛寄生于动物和人体中。目前已发现 100 多种蠕形螨，其中两种寄生于人体中，分别是毛囊蠕形螨和皮脂腺蠕形螨。随着近年来眼科领域对蠕形螨的了解不断加深，许多眼部疾病，如睑缘炎、睑板腺功能障碍、角结膜炎、霰粒肿等，都被认为和蠕形螨感染存在密切联系。蠕形螨的致病机制尚未明确，目前认为可能的机制主要为：虫体活动造成的直接损伤；作为细菌载体，破坏眼表微生物群的稳态，引发局部炎症反应；蠕形螨体内的蛋白质及其死亡后代代谢产物可引起迟发型超敏反应[1]。目前关于蠕形螨相关研究仍以流行病学及临床观察为主，基础实验研究较为缺乏，故在蠕形螨致病机制研究方面尚需深入探索。本文将讨论眼部蠕形螨感染相关眼病的发病机制研究进展，旨在为临床诊断和治疗提供新的思路。

## 2. 蠕形螨流行病学与致病机制的关系

早期关于蠕形螨的发现仅限于尸体检查，其感染率高达 95%。而后基于不同年龄、性别、地理位置、特定疾病的研究预估蠕形螨的感染率在 16%~70% [1]。

目前尚不清楚蠕形螨感染率是否存在性别差异。有研究显示男性的感染率更高[2]，这可能是雄激素诱导的男性皮脂分泌增多的直接结果。然而，Zhong 等[3]的研究显示女性感染率较高[3]，可能原因是女性的雄激素水平较低，而睑板腺是雄激素的靶器官，因此女性可能更容易出现睑板腺功能障碍，导致脂质分泌不足，从而更容易受到蠕形螨的侵袭。此外，女性更多的使用到含有外源性脂类的化妆品也可能会影响蠕形螨的生长。也有研究显示蠕形螨的感染率没有明显的性别差异[4]。因此关于蠕形螨感染与宿主性别的相关机制还需要进一步的探讨。

年龄和蠕形螨有着显著的相关性，蠕形螨的感染率会随着年龄的增长而增加，50 岁以上人群的蠕形螨感染率显著增加[5]。蠕形螨的数量与年龄也显著相关[6]，Zhong 等[3]研究发现睫毛有圆柱状鳞屑的患者毛囊蠕形螨和皮脂腺蠕形螨的数量均与年龄的增长呈显著正相关( $p < 0.001$ )。老年人面部皮肤的一些物理屏障特征，如皮肤 pH 值升高、皮肤表面水合水平降低、脂肪酸成分异常等均有利于蠕形螨的繁殖[3]。此外，临床观察发现无症状蠕形螨感染人群发生人体免疫力降低时，蠕形螨可乘机大量繁殖引发炎症反应产生临床症状[7]。因此，老龄、相对恶劣的卫生条件、不健康的皮肤屏障和相对免疫功能低下等因素可使患者更容易受到蠕形螨的侵袭。另外，尽管蠕形螨极少在儿童身上检测到，但蠕形螨在儿童眼病中

的病理作用也不可忽视[8]。

### 3. 眼部蠕形螨感染所致临床表现与致病机制的关系

眼部蠕形螨感染可导致典型的睑缘炎症状，如眼部烧灼感、眼睑肿胀和瘙痒，一般眼睑边缘症状更为明显[9]。眼部蠕形螨感染阳性患者出现瘙痒的概率和严重程度要明显高于阴性组[9]，这种症状的产生可能归因于蠕形螨产生的脂肪酶对睑缘的刺激作用，以及由蠕形螨代谢产物引发的炎症反应[10]。也可能是过敏原编码基因的过度表达，导致的 I 型过敏反应[11]。

睑缘检查常可观察到睫毛根部形成袖套状的沉积物，称为圆柱状鳞屑(Cylindrical Dandruff, CD)，主要由角蛋白和脂质组成。这种圆柱状鳞屑是由睫毛根部角化和增生的上皮以及蠕形螨的代谢产物堆积而成，随着睫毛的持续生长，这种沉积物固定在睫毛根部，被认为是蠕形螨感染的特征性表现[3]。

蠕形螨还可以导致睑板腺开口异常堵塞，引起导管膨胀，睑酯分泌异常，最终导致泪膜稳定性下降，从而出现干眼症状[12]。

### 4. 蠕形螨相关眼病与致病机制的关系

#### 4.1. 睑缘炎

蠕形螨性睑缘炎最常见的临床表现为慢性、复发性的眼睑边缘炎症，并伴有各种睫毛排列不良，如倒睫、双睫、睫毛脱落以及典型的 CD 围绕睫毛根部。

毛囊蠕形螨以毛囊和腺上皮细胞为食，并在睫毛根部产卵。蠕形螨的活动可造成直接的机械损伤，引起上皮增生和反应性过度角化[13]，最终导致毛囊膨胀，继而发生倒睫、乱睫等。睫毛根部堆积形成的 CD 含有蛋白酶和脂肪酶，可能引起眼部刺激症状[10]。

除了通过上述机制导致毛囊结构损坏外，蠕形螨还可以通过其表面及内部的毒素激活炎症级联反应[14]。蠕形螨表面携带的细菌如链球菌和葡萄球菌，可直接诱发睑缘炎，此外蠕形螨体内携带的细菌(奥氏芽孢杆菌)也被发现是触发宿主免疫反应的重要因素[14] [15]。即使蠕形螨死亡后，也可通过释放其体内的细菌抗原引发宿主炎症级联反应[14]。Szkardkiewicz 等[16]的研究结果也支持了这一观点，他们认为奥氏芽孢杆菌可能是慢性睑缘炎发展过程中一个重要的病原体，然而，目前尚不清楚奥氏芽孢杆菌是直接与蠕形螨感染相关，还是仅在睑缘炎病例中与蠕形螨感染相关。

蠕形螨释放的代谢产物还可引起迟发型超敏反应[17]。George 等[18]的发现也支持了这一观点。毛囊蠕形螨感染与 CD4 辅助或诱导性 T 细胞为主的毛囊周围浸润反应相关，且仅在毛囊蠕形螨感染阳性的受试者中观察到巨噬细胞和朗格汉斯细胞的增加[18]。

#### 4.2. 睑板腺功能障碍(Meibomian Gland Dysfunction, MGD)

皮脂腺蠕形螨深掘于睑板腺，因此被认为和有症状的 MGD 相关。Liang 等[19]发现，在眼蠕形螨感染人群中，睑板腺缺失的严重程度与皮脂腺蠕形螨计数呈正相关，但与毛囊蠕形螨计数无关。它可能是阻塞型睑板腺功能障碍的病因之一。

蠕形螨造成 MGD 的可能机制包括：1) 皮脂腺蠕形螨机械性堵塞睑板腺开口，刺激睑缘，并诱导局部导管上皮细胞过度增生和角化，蠕形螨死亡后，在毛囊和睑板腺内的遗骸和代谢产物进一步加剧了腺体阻塞，从而导致 MGD [20]；2) 蠕形螨可作为细菌载体，将携带的细菌带入睑板腺腺腔内引发炎症反应；3) 皮脂腺蠕形螨及其携带的细菌分泌物可能直接改变睑脂中中性脂质和极性脂质的成分和比例，导致睑脂的相变温度提高，粘滞度增强，从而导致导管堵塞，引发 MGD [21]；4) 局部微环境的破坏进一步为蠕形螨的繁殖提供了有利的环境，蠕形螨数量增加会加重上述损害，继而引发恶性循环[22]。

### 4.3. 蠕形螨与角膜炎

研究发现,眼部蠕形螨感染患者可出现角膜浅表血管化、角膜边缘浸润、角膜浅层混浊等临床体征,口服四环素、局部类固醇抗生素和婴儿洗发香波擦洗眼睑等治疗无效,而经茶树精油治疗后角膜浸润、血管化等表现得到改善[23]。

Zhang 等[24]发现,与蠕形螨感染阴性组相比,蠕形螨感染阳性组的泪液基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 含量显著升高。在干眼等眼表疾病中,白细胞介素 17 (IL-17)和 MMP-9 信号被认为是破坏角膜上皮屏障功能的关键因素。MMP-9 可快速降解角膜上皮基底膜和紧密连接蛋白,如闭锁连接蛋白 1 (Zonula occludens-1)、紧密连接组分闭蛋白(occludin),这些蛋白与维持角膜上皮屏障功能相关。此外 IL-17 可通过上调 MMP-9 的表达来破坏角膜屏障。既往研究证实,泪液中 IL-17 含量与毛囊蠕形螨感染有关,根除毛囊蠕形螨后,泪液中 IL-17 含量显著降低[25]。以上结果表明,毛囊蠕形螨可能通过激活 IL-17/MMP-9 信号而损害角膜上皮屏障功能。

### 4.4. 其他疾病

蠕形螨的壳质骨骼被认为是一种异物,可引起局部肉芽肿反应[20],这种肉芽肿可发展为霰粒肿[14]。在睑板腺肉芽肿(如霰粒肿)的中心存在皮脂腺蠕形螨[14],且皮脂腺蠕形螨的感染率与睑板腺肉芽肿的发病率总体上呈高度相关[12],进一步证实了这一猜想。最近的一项研究也显示,眼部皮脂腺蠕形螨感染与手术切除后霰粒肿复发高度相关[19]。

蠕形螨感染也被认为是翼状胬肉复发的危险因素之一,尤其是结膜胬肉复发[26]。研究显示,蠕形螨感染阳性但无翼状胬肉的患者和蠕形螨感染阴性的原发性翼状胬肉患者均检测出泪液 IL-17 含量升高,且蠕形螨感染阳性的翼状胬肉患者术后复发率更高,可能是由于 Th17 细胞介导的慢性炎症的持续存在,促使残留的翼状体成纤维细胞转化为侵袭性表型的翼状头纤维细胞,从而导致翼状胬肉复发[26]。

## 5. 眼部蠕形螨的临床诊断与计数方法

眼部蠕形螨的临床诊断通常依赖于显微镜下观察蠕形螨的形态和计数。目前眼蠕形螨感染的诊断没有金标准,现有几种方法总结如下。

### 5.1. 光学显微镜

传统的镜检方法是在光学显微镜下,用镊子从每个眼脸上拔 2~4 根睫毛,然后转移到载玻片,在每根睫毛上滴一滴香柏油,然后盖上盖玻片,在显微镜下观察,根据蠕形螨的典型形态和活动来计数。然而此诊断方法也存在弊端。因为拔睫毛时,如果蠕形螨没有牢固的附着在睫毛上,可能会残留在毛囊中,而导致蠕形螨的计数出现错误。

后续研究中临床取样及分析的方法不断得到改进。睫毛根部 CD 是眼部蠕形螨感染的特征性表现,选择具有典型 CD 的睫毛蠕形螨检出率更高[3];加入浸泡溶液(如荧光素溶液)来溶解由角蛋白和脂类形成的 CD/蠕形螨复合物,使得蠕形螨的形态细节更加清晰可见,以实现更准确的蠕形螨计数[27]。

### 5.2. 激光共聚焦显微镜(IVCM)

IVCM 是一种非侵入性的检查设备,可用于许多眼表疾病的辅助诊断,包括对角膜、结膜和睑板腺等组织结构进行评估。IVCM 可以清晰的观察到蠕形螨感染患者睫毛毛囊及睑板腺腺体的形态结构变化[28]。与传统的睫毛采样法相比,IVCM 可在活体状态下观察到多个睫毛毛囊及睑板腺中的蠕形螨,并且痛苦程度低,可短期内频繁检查,便于治疗后随访。

## 6. 治疗

根据蠕形螨相关眼病的发病机制, 治疗的主要目标为清除眼部蠕形螨, 减轻眼周炎症, 让眼周环境恢复到健康的状态。

### 6.1. 局部药物抗蠕形螨治疗

茶树精油(tea tree oil, TTO)是目前治疗蠕形螨最有效的药物。除了具有除螨作用外, 还具有抗菌、抗炎的特性。TTO 含有 100 多种成分, 松油烯-4-醇是最有效的杀螨成分, 也是 TTO 中发挥抗菌和抗炎作用最有效的成分[29]。松油烯-4-醇可通过对细菌胞膜的损伤发挥抗菌作用, 和通过抑制超氧化物及炎症细胞因子的产生发挥抗炎作用, 但其杀螨作用的机制尚不清楚, 有待进一步研究[29]。

氯菊酯作为拟除虫菊酯类杀虫剂, 可以通过破坏神经细胞膜极化来杀灭蠕形螨、蜱虫和其他节肢动物。由 Hecht 等[30]进行的研究报告显示, 每天眼睑涂抹 5% 氯菊酯软膏 6 个月, 可减少患者眼部蠕形螨数量和减轻睑缘炎症状, 然而并没有影响 OSDI 评分。OSDI 评分主要评估与干眼相一致的眼部刺激症状。可能是局部使用氯菊酯对浅表的毛囊蠕形螨有效, 减轻了睑缘炎症状, 但对深掘的皮脂腺蠕形螨效果较差, 因此对缓解干眼相关症状的效果较差。

### 6.2. 全身药物抗蠕形螨治疗

除了外用 TTO 和氯菊酯治疗外, 口服抗寄生虫药是另一种治疗策略。常见的药物是伊维菌素。

这种药剂选择性地靶向昆虫的谷氨酸门控通道, 使其周围神经系统瘫痪, 从而达到杀灭蠕形螨的作用。进行全身伊维菌素治疗后的患者蠕形螨数量显著减少, 眼表症状也得到改善[31]。该药物治疗简单, 安全性较高, 耐受性好, 目前未发现任何不耐受或肝毒性的病例[31]。

### 6.3. 物理治疗

强脉冲光(IPL)可发送 500 至 1200 纳米不等的非相干脉冲光, 过去常用于治疗皮肤病, 包括酒渣鼻和皮肤色素沉着, 如今也被用于治疗蠕形螨感染。多项研究显示, 经过 IPL 治疗后眼部蠕形螨数量明显减少[32] [33]。体外实验证明, 蠕形螨可在 8℃~30℃长时间存活, 0℃以下或 37℃以上均不利于蠕形螨的生长发育, 54℃为致死温度, 58℃为有效灭螨的温度[34]。因此, IPL 治疗蠕形螨感染的相关机制可能是由于蠕形螨含有一些发色团, 使蠕形螨对 IPL 传递的能量更加敏感, 温度升高, 从而达到灭螨的效果[33]。此外, 比起圆柱状的毛囊, 蠕形螨这样近球形的结构传递的能量更少, 因此 IPL 可在保护毛囊的同时诱导蠕形螨发生凝固性坏死[33]。

## 7. 展望

综上所述, 近年来蠕形螨在眼部疾病中的作用受到广泛关注, 但是其致病机制仍未完全明确。蠕形螨的致病机制错综复杂, 涉及多种因素, 各种致病因素协同作用, 从而对眼表产生不同程度的损伤。本文探讨了蠕形螨的流行病学、临床表现、相关眼部疾病、临床诊断和治疗与致病机制的联系, 以加强蠕形螨的临床认识, 以期预防和诊疗蠕形螨相关眼病提供更多可靠的依据。

## 参考文献

- [1] Zhang, A.C., Muntz, A., Wang, M., et al. (2020) Ocular Demodex: A Systematic Review of the Clinical Literature. *Ophthalmic and Physiological Optics*, **40**, 389-432. <https://doi.org/10.1111/opo.12691>
- [2] Elston, C.A. and Elston, D.M. (2014) Demodex Mites. *Clinics in Dermatology*, **32**, 739-743. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2014.02.012>
- [3] Zhong, J., Tan, Y., Li, S., et al. (2019) The Prevalence of *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* in Cylindrical Dan-

- druff Patients. *Journal of Ophthalmology*, **2019**, Article ID: 8949683. <https://doi.org/10.1155/2019/8949683>
- [4] Sedzikowska, A., Oseka, M. and Skopinski, P. (2018) The Impact of Age, Sex, Blepharitis, Rosacea and Rheumatoid Arthritis on *Demodex* Mite Infection. *Archives of Medical Science*, **14**, 353-356. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.60663>
- [5] Wesolowska, M., Knysz, B., Reich, A., *et al.* (2014) Prevalence of *Demodex* spp. in Eyelash Follicles in Different Populations. *Archives of Medical Science*, **10**, 319-324. <https://doi.org/10.5114/aoms.2014.42585>
- [6] Lee, S.H., Chun, Y.S., Kim, J.H., *et al.* (2010) The Relationship between *Demodex* and Ocular Discomfort. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **51**, 2906-2911. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4850>
- [7] Lacey, N., Ní Raghallaigh, S. and Powell, F.C. (2011) *Demodex* Mites—Commensals, Parasites or Mutualistic Organisms? *Dermatology (Basel, Switzerland)*, **222**, 128-130. <https://doi.org/10.1159/000323009>
- [8] Wu, M., Wang, X., Han, J., *et al.* (2019) Evaluation of the Ocular Surface Characteristics and *Demodex* Infestation in Paediatric and adult Blepharokeratoconjunctivitis. *BMC Ophthalmology*, **19**, Article No. 67. <https://doi.org/10.1186/s12886-019-1074-5>
- [9] Aleksandra, S., Maciej, O. and Barbara, G. (2016) Ocular Symptoms Reported by Patients Infested with *Demodex* Mites. *Acta Parasitologica*, **61**, 808-814. <https://doi.org/10.1515/ap-2016-0112>
- [10] Fromstein, S.R., Harthan, J.S., Patel, J. and Opitz, D.L. (2018) *Demodex* Blepharitis: Clinical Perspectives. *Clinical Optometry*, **10**, 57-63. <https://doi.org/10.2147/OPTO.S142708>
- [11] Hu, L., Zhao, Y., Niu, D., *et al.* (2019) *De Novo* Transcriptome Sequencing and Differential Gene Expression Analysis of Two Parasitic Human *Demodex* Species. *Parasitology Research*, **118**, 3223-3235. <https://doi.org/10.1007/s00436-019-06461-0>
- [12] Liang, L., Ding, X. and Tseng, S.C. (2014) High Prevalence of *Demodex brevis* Infestation in Chalazia. *American Journal of Ophthalmology*, **157**, 342-348. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.09.031>
- [13] Cheng, A.M., Sheha, H. and Tseng, S.C. (2015) Recent Advances on Ocular *Demodex* Infestation. *Current Opinion in Ophthalmology*, **26**, 295-300. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000168>
- [14] Liu, J., Sheha, H. and Tseng, S.C. (2010) Pathogenic Role of *Demodex* Mites in Blepharitis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, **10**, 505-510. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32833df9f4>
- [15] Nicholls, S.G., Oakley, C.L., Tan, A. and Vote, B.J. (2017) *Demodex* Species in Human Ocular Disease: New Clinicopathological Aspects. *International Ophthalmology*, **37**, 303-312. <https://doi.org/10.1007/s10792-016-0249-9>
- [16] Szkaradkiewicz, A., Chudzicka-Strugała, I., Karpiński, T.M., *et al.* (2012) *Bacillus oleronius* and *Demodex* Mite Infestation in Patients with Chronic Blepharitis. *Clinical Microbiology and Infection*, **18**, 1020-1025. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03704.x>
- [17] Forton, F.M.N. (2020) The Pathogenic Role of *Demodex* Mites in Rosacea: A Potential Therapeutic Target Already in Erythematotelangiectatic Rosacea? *Dermatology and Therapy*, **10**, 1229-1253. <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00458-9>
- [18] Georgala, S., Katoulis, A.C., Kylafis, G.D., *et al.* (2008) Increased Density of *Demodex folliculorum* and Evidence of Delayed Hypersensitivity Reaction in Subjects with Papulopustular Rosacea. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **15**, 441-444. <https://doi.org/10.1046/j.1468-3083.2001.00331.x>
- [19] Luo, X., Li, J., Chen, C., *et al.* (2017) Ocular Demodicosis as a Potential Cause of Ocular Surface Inflammation. *Cornea*, **36**, S9-S14. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001361>
- [20] Baima, B. and Sticherling, M. (2002) Demodicidosis Revisited. *Acta Dermato-Venereologica*, **82**, No. 1. <https://doi.org/10.1080/000155502753600795>
- [21] Knop, E., Knop, N., Millar, T., *et al.* (2011) The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee on Anatomy, Physiology, and Pathophysiology of the Meibomian Gland. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **52**, 1938-1978. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-6997c>
- [22] Bitton, E. and Aumond, S. (2021) *Demodex* and Eye Disease: A Review. *Clinical and Experimental Optometry*, **104**, 285-294. <https://doi.org/10.1111/cxo.13123>
- [23] Kheirkhah, A., Casas, V., Li, W., *et al.* (2007) Corneal Manifestations of Ocular *Demodex* Infestation. *American Journal of Ophthalmology*, **143**, 743-749.E1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.01.054>
- [24] Zhang, X.B., Ding, Y.H. and He, W. (2018) The Association between *Demodex* Infestation and Ocular Surface Manifestations in Meibomian Gland Dysfunction. *International Journal of Ophthalmology*, **11**, 589-592.
- [25] Kim, J.T., Lee, S.H., Chun, Y.S. and Kim, J.C. (2011) Tear Cytokines and Chemokines in Patients with *Demodex* Blepharitis. *Cytokine*, **53**, 94-99. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2010.08.009>
- [26] Huang, Y., He, H., Sheha, H. and Tseng, S.C.G. (2013) Ocular Demodicosis as a Risk Factor of Pterygium Recurrence.

- 
- Ophthalmology*, **120**, 1341-1347. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.01.001>
- [27] Kheirkhah, A., Blanco, G., Casas, V., *et al.* (2007) Fluorescein Dye Improves Microscopic Evaluation and Counting of Demodex in Blepharitis with Cylindrical Dandruff. *Cornea*, **26**, 697-700. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31805b7eaf>
- [28] Cheng, S., Zhang, M., Chen, H., *et al.* (2019) The Correlation between the Microstructure of Meibomian Glands and Ocular *Demodex* Infestation: A Retrospective Case-Control Study in a Chinese Population. *Medicine (Baltimore)*, **98**, e15595. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015595>
- [29] Tighe, S., Gao, Y.-Y. and Tseng, S.C.G. (2013) Terpinen-4-ol Is the Most Active Ingredient of Tea Tree Oil to Kill Demodex Mites. *Translational Vision Science & Technology*, **2**, 2. <https://doi.org/10.1167/tvst.2.7.2>
- [30] Hecht, I., Melzer-Golik, A., Sadi, S.N., *et al.* (2019) Permethrin Cream for the Treatment of Demodex Blepharitis. *Cornea*, **38**, 1513-1518. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002013>
- [31] Filho, P.A.N., Hazarbassanov, R.M., Grisolia, A.B.D., *et al.* (2011) The Efficacy of Oral Ivermectin for the Treatment of Chronic Blepharitis in Patients Tested Positive for Demodex spp. *British Journal of Ophthalmology*, **95**, 893-895. <https://doi.org/10.1136/bjo.2010.201194>
- [32] Cheng, S.N., Jiang, F.G., Chen, H., *et al.* (2019) Intense Pulsed Light Therapy for Patients with Meibomian Gland Dysfunction and Ocular Demodex Infestation. *Current Medical Science*, **39**, 800-809. <https://doi.org/10.1007/s11596-019-2108-1>
- [33] Zhang, X.Z., Song, N. and Gong, L. (2019) Therapeutic Effect of Intense Pulsed Light on Ocular Demodicosis. *Current Eye Research*, **44**, 250-256. <https://doi.org/10.1080/02713683.2018.1536217>
- [34] Murube, J. (2015) *Demodex hominis*. *The Ocular Surface*, **13**, 181-186. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2015.04.002>