

干眼症的发病机制及治疗现状

张正 李银花 丁亚丽 杨健 隋桂琴

【摘要】 干眼症是泪液和眼表的一种多因素疾病,由于各种原因导致的泪液质或量的异常,或泪液流体动力学异常引起的泪膜不稳定和眼表损害。可引起患者眼部不适、视力障碍和泪膜不稳定。虽然干眼症的临床表现不同,但其病理生理改变是相似的。引起干眼症的起始病因很多,这些因素均可造成眼表面的病理生理改变。炎症是干眼症发病机制中最关键的因素,而细胞凋亡和性激素等也共同影响了干眼症的发病过程。干眼症治疗的常规方法是提供润滑的滴眼液或泪液替代品,而新的治疗方法则是针对干眼症潜在的病因,而不是单纯的缓解症状。尽管近年来在阐述干眼症病理生理、发病机制及治疗方面的研究已取得了一定进展,但目前尚无统一的标准。笔者就近年来干眼症的发病机制及治疗现状进行综述。

【关键词】 干眼症; 流行病学; 治疗应用; 综述

New progress in the pathogenesis and treatment of dry eyes Zhang Zheng, Li Yinhua, Ding Yali, Yang Jian, Sui Guiqin. Department of Ophthalmology, Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, China

Corresponding author: Sui Guiqin, Email: suijingjing2008@sina.com

【Abstract】 Dry eye is a condition characterized by either decreased tear production or increased tear film evaporation. Significant advances have been made in the physiopathology and therapy of dry eye disease in recent years. This paper aims to review these advances with a particular focus on the role for inflammatory cytokines, cell apoptosis and sex hormones in the development of dry eye and on the importance of addressing underlying causes in the treatment of the disease.

【Key words】 Dry eye; Pathogenesis; Epidemiology; Treatment; Summary

干眼症是指任何原因造成的泪液质或量异常或动力学异常,导致泪膜稳定性下降,并伴有眼部不适和(或)眼表组织病变特征的多种疾病的总称。又称角结膜干燥症。常见症状包括眼部干涩、容易疲倦、眼痒、有异物感、灼热痛感、分泌物黏稠、怕风、畏光及对外界刺激敏感;有时因基本泪液不足,眼部过度干涩,反而刺激反射性泪液分泌,而造成经常流泪;较严重者眼睛会出现红肿、充血及角质化,角膜上皮剥脱而有丝状物粘附,这种损伤日久则可造成角结膜病变,并会影响视力^[1]。国际干眼工作组于2007年将干眼症定义为:多种因素所致的一种泪液和眼表疾病,包括眼表不适症状,视力变化和泪膜不稳定并且伴有潜在的眼表损害,伴随泪液渗透压升高和眼表炎症反应^[2]。干眼症临床表现为干涩、眼红、易疲劳、烧灼感、异物感、畏光、视疲劳及疼痛,严重者可引起视力下降甚至失明。近年来随着科技的进步,受到空气污染日益加重及视频终端长时间应用等因素的影响,干眼症的发病逐年增高。笔者就近年来干眼症的发病机制及治疗现状进行综述。

一、干眼症的发病机制

1. 炎症:炎症是导致干眼症发病的重要因素^[3]。干眼症患者的泪腺和结膜组织可见大量淋巴细胞浸润。而产生炎症的机制为泪腺中天然抗炎因子(乳铁蛋白)分泌减少,浸

润的炎症细胞产生致炎因子,并逐步扩大炎症范围^[4]。

2. 细胞凋亡:细胞凋亡是细胞的一种基本生物学现象,在多细胞生物去除不需要的或异常的细胞过程中起着重要作用。有研究报道,泪腺细胞、结膜上皮细胞、角膜上皮细胞及角膜内皮细胞的凋亡与干眼症的发生有着重要关系^[5-10]。眼表细胞的凋亡、脱落,异常增加,而眼表局部组织中淋巴细胞的凋亡却受到抑制,从而加重了炎症反应。

3. 性激素水平失调:眼是性激素作用的靶器官。性激素尤其是雄激素,可调节机体及局部的免疫功能,调控泪腺和睑板腺的形态、发育、分化及分泌功能^[11],包括泪腺的组织形态、基因表达及蛋白合成,上皮细胞的增殖分化,泪膜成分的分泌及稳定性,角膜的形态和敏感度、杯状细胞密度以及眼表局部的免疫反应等。雄激素与眼表中的炎症调节因子、细胞黏附分子及凋亡皮细胞受体结合,改善免疫反应,从而起到保护作用。由绝经、衰老、自身免疫性疾病及抗雄激素药物等引起的雄激素缺乏,均可能引起干眼症^[12-13]。

二、流行病学

1. 国外流行病学分析:国外有流行病学调查报道,在30~40岁人群中,干眼症的患病率为20%;70岁以上人群中,干眼症的患病率高达36.1%,其中男性的发病率为14.9%,女性的发病率为22.8%^[14]。亚洲人中干眼症的发病率约为17%~33%,而白人发病率相对较低,约为7%~14.6%^[15]。

2. 国内流行病学分析:国内对干眼症的流行病学研究起步较晚,全国性的调查数据较少。譙雁彬等^[16]通过对门

诊 620 例患者的资料进行统计分析,发现干眼症的患病率为 12.26%。其中<20 岁的患者干眼症发病率为 5.43%,20~45 岁的患者干眼症发病率为 9.73%,>45 岁的患者干眼症发病率为 16.97%。女性患者干眼症的发病率为 15.22%,男性患者干眼症的发病率为 8.77%。由此可见,干眼症的发病率与患者的年龄、性别及职业有明显的相关性。庄绍君等^[17]对广东省惠州某社区>14 岁人群干眼症的患病率进行调查,结果发现在有效的 2 475 份调查问卷中被诊断为干眼症者 154 例,患病率为 6.22%;其中女性占 8.06%,男性占 4.14%。李芙蓉等^[18]在 2008 年 7 月至 2009 年 5 月对银川市第一人民医院眼科门诊 5 376 例主诉有干眼症状的患者进行问卷调查,并进一步行干眼相关检查后发现,确诊为干眼症的患者有 1 097 例(其中男女比例约为 1:2)。

三、干眼症的相关检查

1. 泪液分泌试验:正常值为 10~15 mm, $<5\text{ cm}<10\text{ mm}$ 者为泪液分泌量少, $\leq 5\text{ mm}$ 为干眼症。

2. 泪膜破裂时间检查: $<10\text{ s}$ 为泪膜不稳定。

3. 泪液蕨类试验:粘蛋白缺乏者,如眼类天疱疮及 Stevens-Johnson 综合征患者,可见“蕨类”减少甚至消失。

4. 印迹细胞学检查:干眼症患者结膜杯状细胞密度降低、细胞核浆比增大、上皮细胞鳞状化生且角膜上皮结膜化。通过计算结膜中杯状细胞密度,可间接评估疾病的严重程度。

5. 荧光素染色检查:阳性代表角膜上皮缺损,还可以观察泪河的高度。

6. 虎红染色检查:敏感性高于荧光素染色,角膜及结膜失活细胞着染为阳性细胞。

7. 泪液溶菌酶含量检查:泪液溶菌酶含量 $<1\ 200\ \mu\text{g}/\text{ml}$,或溶菌区 $<21.5\ \text{mm}^2$,提示干眼症的发生。

8. 泪液渗透压检查:干眼症和接触镜配戴者,泪液渗透压较正常人增加 25 mOsm/L。如 $>312\ \text{mOsm}/\text{L}$,可诊断为干眼症。

9. 乳铁蛋白检查: <69 岁的患者如低于 1.04 mg/ml, >70 岁的患者如低于 0.85 mg/ml,则可诊断为干眼症。

10. 泪液清除率检查:目的在于了解泪液清除有无延迟。

11. 干眼仪或泪膜干涉成像仪检查:可了解患者的泪膜脂质层情况。干眼症患者尤其是脂质缺乏性干眼症患者可见泪膜脂质层异常,与标准图像比照可推测干眼的严重程度。

12. 角膜地形图检查:可用于了解患者角膜表面的规则性。干眼症患者的角膜表面规则参数较正常人更高,且参数越高干眼越严重。

13. 血清学检查:干燥综合征患者可见抗核抗体及类风湿因子等阳性。此项检查有利于免疫性疾病所致的干眼症的诊断。

四、干眼症的治疗

1. 人工泪液或自体血清疗法:人工泪液是类似于泪液的无菌性滴眼液,补充人工泪液是目前治疗干眼症的基本治疗方法^[19]。该方法除了湿润眼表,还能起到促进角膜上皮恢复,治疗泪腺病变,营养视神经等作用。人工泪液种类较

多,不同程度的干眼症患者应选择相适应的类型。症状较轻者可选用粘稠度较低的人工泪液,较重者可选择粘稠度大的人工泪液,而表面有炎症者应选择不含防腐剂类型的人工泪液。自体血清是一种生理性泪液补充剂,含有一些泪液的必要成分,如表皮生长因子及维生素 A 等生物活性物质,可改善眼部营养,加速组织恢复^[20],是最好的泪液替代品,但其来源有很大的局限性,制备保存不方便,因此临床应用不广泛。

2. 保存泪液疗法:目前主要的方法有减少泪液的蒸发和保持现有泪液两种。减少泪液蒸发的方法,主要是通过佩戴眼镜、眼罩或角膜接触镜来实现,这种方法不仅会给患者的生活带来不便,同时花费较高,国内较少使用。保持现有泪液的方法,主要是通过泪点或泪管栓塞术阻止泪液的排出^[21]。

3. 性激素治疗:多项研究报道绝经后妇女发生干眼症的几率明显提升^[21]。有研究报道,性激素水平下降是绝经期妇女出现干眼症的原因之一^[22]。肖秀林^[23]治疗更年期和绝经期妇女的干眼症,口服尼尔雌醇治疗,患者症状明显改善。万秀玉和凌沛学^[24]补充雄激素来治疗干眼症,收到良好效果。

4. 抑制炎症疗法:临床和基础研究报道,炎症在干眼症的发病中起着重要作用,干眼症的炎症反应为非感染性的基于免疫的炎性反应,通常由细胞因子介导^[24]。临床上主要应用四环素类药物口服,糖皮质激素或环孢素 A 局部滴眼治疗炎症。

5. 手术疗法:手术治疗只适合于常规治疗方法疗效不佳,且可能导致视力受损的严重干眼症患者。手术治疗方法有腮腺导管移植和颌下腺移植,但腮腺导管移植因其不良反应目前已基本不在临床应用。自体腺体移植为近年来开始的一种治疗角膜干燥症的最有效的方法。自体游离颌下腺的分泌液量适中,分泌液成分介于原位颌下腺液与泪液之间,较涎腺液更接近生理泪液,且含表皮生长因子等细胞因子^[25]。但该手术也有不足之处,如需较长时间的全麻手术,需高超的显微外科技术等。

综上所述,干眼症是一种由多种潜在原因引起的疾病,目前已成为国际眼科领域的研究热点。尽管其诊断标准尚不统一,其病因与发病机制也未完全清晰,但随着科学研究的广泛深入,干眼症的诊疗必将有新的突破。

参 考 文 献

- [1] 刘祖国,杨文照.加强干眼的临床研究[J].中华眼科杂志,2013,49:865-868.
- [2] Gran JT. Diagnosis and definition of primary Sjögren's syndrome[J]. Scand J Rheumatol,2002,31:57-59.
- [3] Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations[J]. Cornea,2006,25:900-907.
- [4] Tan X, Sun S, Liu Y, et al. Analysis of Th17-associated cytokines in tears of patients with dry eye syndrome[J]. Eye (Lond),2014,10:10.
- [5] Fuerst N, Langelier N, Massaro-Giordano M, et al. Tear osmolarity and dry eye symptoms in diabetics[J]. Clin Ophthalmol,2014,8:507-515.
- [6] Vanathi M, Kashyap S, Khan R, et al. Ocular surface

- evaluation in allogenic hematopoietic stem cell transplantation patients [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2014, 7: 530.
- [7] Brignole F, Auzezie O, Baudouin C. Apoptosis and the ocular surface [J]. *J Fr Ophtalmol*, 2003, 26: 299-306.
- [8] Jeroudi A, Yeh S. Diagnostic vitrectomy for infectious uveitis [J]. *Int Ophthalmol Clin*, 2014, 54: 173-197.
- [9] Noh JY, Kim WJ. Influenza Vaccines: Unmet Needs and Recent Developments [J]. *Infect Chemother*, 2013, 45: 375-386.
- [10] Zee CS, Hovanessian A, Go JL, et al. Imaging of sequelae of head trauma [J]. *Neuroimaging Clin N Am*, 2002, 12: 325-338.
- [11] 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: 464-467.
- [12] 蒋晶晶, 齐惠, 黄一飞. 干眼动物模型的最新研究进展 [J]. *中国实用眼科杂志*, 2012, 30: 359-363.
- [13] Mostafa S, Seamon V, Azzarolo AM. Influence of sex hormones and genetic predisposition in Sjögren's syndrome: a new Clue to the immunopathogenesis of dry eye disease [J]. *Exp Eye Res*, 2012, 96: 88-97.
- [14] Sahai A, Malik P. Dry eye prevalence and attributable risk factors in a hospital-based population [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2005, 17: 87-91.
- [15] Malik K, Matejtschuk P, Thelwell C, et al. Differential scanning fluorimetry: rapid screening of formulations that promote the stability of reference preparations [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013, 15: 163-166.
- [16] 譙雁彬, 易虹, 聂昕. 620例眼科门诊干眼病的流行病学调查 [J]. *重庆医学*, 2013, 42: 1623-1625.
- [17] 庄绍君, 雷帅臣, 罗旭东, 等. 广东省惠东县社区人群干眼的流行病学调查 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2012, 30: 168-171.
- [18] 李芙蓉, 王银利, 张鑫, 等. 1097例干眼症临床分析 [J]. *宁夏医学杂志*, 2011, 33: 89-90.
- [19] 倪书钦. 干眼症的治疗 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 23: 332-334.
- [20] 曲忻, 郝继龙. 自体血清在眼表疾病治疗中的价值 [J]. *中国实用眼科杂志*, 2005, 23: 1011-1014.
- [21] 杜诚, 余其智. 泪点栓塞术治疗干眼症疗效观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2007, 16: 495.
- [22] 郭胜, 杨君, 芦佳娜. 绝经后干眼症与性激素的关系 [J]. *临床医药实践杂志*, 2008, 17: 502-504.
- [23] 肖秀林. 激素替代疗法在更年期妇女干眼症的应用 [J]. *中国实用眼科杂志*, 2006, 24: 329-333.
- [24] 万秀玉, 凌沛学. 眼干燥症的药物治疗研究进展 [J]. *中国生化药物杂志*, 2006, 27: 61-63.
- [25] 何昆, 李萌. 腮腺导管转位结膜囊内治疗干眼 13例 [J]. *临床军医杂志*, 2003, 31: 112-113.

(收稿日期: 2014-03-26)

(本文编辑: 汪东生 孙丽敏)

张正, 李银花, 丁亚丽等. 干眼症的发病机制及治疗现状 [J/CD]. *中华眼科医学杂志: 电子版*, 2014, 4(2): 106-108.