

重视干眼中眼表炎症的作用

刘祖国 林志荣

【摘要】 眼表炎症在干眼的发生发展过程中起关键作用,既是原因又是结果,并引起一系列病理生理改变。在泪液补充的基础上进行抗炎干预是中重度干眼治疗的重要组成部分。近年来对环孢霉素及非甾体类抗炎药的研究进展为干眼的抗炎治疗奠定了坚实的基础。由于干眼的复杂性,应根据患者个体特点,评估炎症在其病程中的地位,以用于指导在干眼治疗过程中是否采用抗炎治疗及具体方式。

【关键词】 干眼病; 眼表; 炎症; 抗炎治疗

Emphasizing on the role of ocular surface inflammation in dry eye *LIU Zu-guo, LIN Zhi-rong. Eye Institute and Affiliated Xiamen Eye Center of Xiamen University, Xiamen 361005, China*

Corresponding author: LIU Zu-guo, Email: zuguol@yahoo.com

【Abstract】 As both a cause and consequence, ocular surface inflammation plays a key role in the development of dry eye, leading to a series of physiopathological alterations. Anti-inflammatory therapy in addition to tear supplements are some of the important treatments for moderate to severe dry eye. Recent advances in research on cyclosporine and non-steroidal anti-inflammatory drugs have provided a solid foundation for anti-inflammatory management in dry eye. Due to the complexity of dry eye disease, the evaluation of the significance of ocular surface inflammation in the development of dry eye should be based on individual characteristics as a guideline for anti-inflammatory therapy.

【Key words】 Xerophthalmia; Ocular surface; Inflammation; Anti-inflammatory therapy

国际干眼研究小组(the international dry eye workshop, DEWS)在2007年的报告中,首次将炎症的内容加入干眼的定义,认为干眼是一类伴有泪腺或眼表炎症的多因素疾病^[1]。既往人们已经了解泪腺炎症可直接影响泪液分泌水平,这是自身免疫相关性干眼的基本机制;但对眼表炎症与干眼的关系则认识较浅,该机制在国内还没有得到普遍重视,以往的了解仅限于 Sjögren 综合征等自身免疫相关的干眼。实际上在其他类型干眼中,眼表炎症也充当着重要角色。近年,该方面的研究取得了不少新的进展,故对干眼进行抗炎治疗的必要性和有效性应当受到高度重视。

1 眼表炎症与泪液功能系统反馈机制

眼表组织、泪腺、眼睑和相关的中枢神经作为一个功能整体,具备一定的维持眼表湿润的反馈机制。

角结膜的感觉经三叉神经眼支传递,经一系列神经回路,刺激泪腺分泌泪液,并由瞬目动作使泪膜均匀涂布。目前仍不清楚是否存在一个共同的初始触发机制,但可以肯定的是,升高的泪液渗透压及炎症因子水平确实降低了角膜神经的敏感度。感觉功能的减退使上述反馈机制受损,导致泪腺分泌减少和瞬目频率下降,进而引起或加重干眼。这与角膜病毒感染和角膜准分子屈光手术后引起的急性干眼机制相似^[2];结膜炎症如过敏性结膜炎可导致类似结果,这从另一角度也辅证了眼表炎症与干眼的密切关系。创伤、感染及自身免疫等造成眼表炎症反应后,角膜及结膜上皮本身还能产生多种炎症诱导和趋化因子,进一步扩大眼表免疫反应^[3]。炎症发展的不同阶段,对眼表功能单位都会有不同程度和形式的损坏,如上皮鳞状化生,角膜缘干细胞功能障碍甚至泪腺功能失代偿等^[4];这些眼表损害又反过来加重炎症,形成恶性循环。可见,炎症与泪液系统功能异常密切相关,既是干眼的重要起因,又是结果和表现。

与干眼有关的眼表炎症既包括局部因素引起的

急性反应性炎症,又包括免疫系统介导的慢性淋巴细胞浸润。反应性炎症的起因常见有环境干燥、泪液高渗、理化损伤、神经营养因子缺乏等,症状较轻,多数表现为一过性或短中期的泪膜不稳定或眼表上皮点状损伤;前弹力层受损时也可发生角膜瘢痕^[5],泪腺功能多不受影响。慢性淋巴细胞浸润多继发于其他全身性自身免疫性疾病,或角膜免疫耐受失衡,容易在病毒感染、接触镜刺激、防腐剂使用等外因作用下被诱发及加重;这类炎症往往持续时间长,局部症状明显,结膜充血、角膜水肿等体征显著,多合并泪腺功能障碍^[6],治疗常需要局部联合全身给药。合并的泪腺功能障碍即使泪液中生长因子含量下降,也影响了眼表代谢产物的转移,间接加重了眼表炎症。无论是急性炎症还是慢性自身免疫性反应,均能破坏正常的泪液分泌反馈机制,并参与各泪液功能单位的结构与功能破坏。

2 眼表炎症与干眼的关系

2.1 眼表炎症与干眼症状、体征

干眼是主观性很强的疾病,许多患者出现不适症状时,眼表还没有明显的体征。患者自觉症状与眼表炎症程度等之间并无确切关系^[7]。只有在炎症程度较重或对眼表损害的评估非常客观的情形下,患者的症状与体征才有一定相关性。炎症发生后,泪液中炎症因子、细胞代谢产物等含量升高,引起泪液渗透压增加。当眼表上皮部分破坏后,黏蛋白层的损伤使其对泪膜锚定能力下降。故推测泪膜不稳定、易于破裂可能是患者早期不适的主要原因。

2.2 眼表炎症与病理生理学改变

炎症引起的泪液功能病理生理学改变主要源于各种炎症因子的生物学功能和免疫细胞的作用。

2.2.1 眼表炎症与副泪腺功能障碍 副泪腺存在于结膜上皮内,大小约为主泪腺的1/10。副泪腺在干眼中的作用常被忽视。实际上,它的功能不仅仅是以往认为的泪液基础分泌。副泪腺分泌的水、电解质和蛋白质已经能基本维持泪膜的稳定性^[8]。目前,眼表炎症与副泪腺功能损伤的确切关系报道不多。但由于副泪腺的腺泡及神经支配均与主泪腺相似,推测其分泌的调节、受炎症影响的方式也类似于主泪腺。白介素-1、肿瘤坏死因子- α 等炎症因子及淋巴细胞等导致的泪腺分泌腺上皮凋亡,炎症因子干扰副泪腺支配神经引起的神经递质释放受阻^[9]等,均是炎症引起副泪腺功能障碍的可能机制。急性眼表炎症时,副泪腺的功能受一定影响,但此时主泪腺功能正常,故泪膜的水样层受影响不大。但在慢性免疫性炎症,主

泪腺及副泪腺功能同时受炎症影响,此时泪膜的健康度明显受损。这种情况下,有必要对炎症进行干预,全身及局部应用抗炎药甚至免疫抑制剂,来促进泪膜水样层的恢复。

2.2.2 眼表炎症与眼表黏蛋白改变 存在于眼部的黏蛋白约十种,分为膜包被型黏蛋白(包括MUC1及MUC16等)和分泌型黏蛋白(如MUC5AC和MUC7等)两大类。膜包被型黏蛋白是泪膜中与眼表上皮最近的一层,在瞬目时维持泪膜的锚定。分泌型黏蛋白多呈凝胶样分散于泪膜中,主要维持泪膜黏滞性。角结膜上皮是膜包被型黏蛋白的主要存在部位,炎症介质中的一些凋亡促进因子(如肿瘤坏死因子)导致了角结膜上皮的凋亡^[10-11],直接减少了有效黏蛋白的含量。

作为泪液中最重要分泌型黏蛋白,杯状细胞分泌的MUC5AC在干眼个体的结膜及泪液中含量均明显下降^[12-13]。尽管具体机制尚不明确,但眼表炎症确是杯状细胞数量下降的重要因素之一。外源性注射干扰素至杯状细胞密集区可明显降低杯状细胞数量^[14]。此外,杯状细胞的黏蛋白分泌也存在着交感与副交感神经支配,眼表炎症也可能通过影响神经递质释放的方式降低其分泌功能。因此,在眼表炎症的作用下,跨膜黏蛋白的减少使上皮细胞锚定泪膜的能力下降,分泌型黏蛋白的减少降低了泪膜的张力和黏滞性,这两方面均导致瞬目时容易发生上皮摩擦性损伤。黏蛋白的广泛破坏反过来又加剧了炎症的恶性循环,使干眼患者的症状体征进一步加重。

2.2.3 眼表炎症与眼表鳞状上皮化生 鳞状上皮化生指非鳞状化的分泌型眼表上皮转变为鳞状化的非分泌型上皮细胞,丧失正常的分泌功能,是严重眼表异常如Sjögren综合征、角膜缘干细胞功能障碍等的共同终末表现之一。大量研究显示鳞状上皮化生与眼表泪膜覆盖缺失^[15]及免疫系统介导的慢性炎症有密切关系。T细胞被认为是发生鳞状化生的基础。CD4阳性细胞局部浸润,或过继富含CD4阳性细胞的淋巴细胞群至其他个体眼表,均可导致明显的上皮鳞状化,去除这种细胞的个体则不会发生上皮鳞状化^[16]。实际上,除慢性淋巴浸润外,急性或亚急性炎症反应也能诱导鳞状上皮化生。巨噬细胞、粒细胞产生的白介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 等在短中期内也能诱导鳞状化生指标SPRR1B的升高^[16-17],IFN- γ 基因敲除的小鼠无法诱导鳞状上皮化生^[14]。部分模型中阻断炎症相关信号通路能抑制甚至逆转鳞状上皮化生^[18]。越来越多的证据显示,抗炎治疗有望成为预防甚至逆转重症干眼中鳞状上皮化生的关键措施,

有利于眼表上皮恢复产生相应泪膜成分的能力,恢复正常的光滑上皮表面。

2.2.4 眼睑相关炎症与干眼 眼睑相关炎症,解剖上而言并不属于眼表炎症范畴。但在一部分患者,眼表炎症(如感染性炎症,严重的过敏性结膜炎等)可波及睑缘甚至睑板腺,影响脂质的分泌。脂质成分是泪膜重新分布及其稳定性的重要基础^[9]。眼睑相关炎症导致的泪膜脂质层受损,常导致泪液蒸发过强,是干眼的重要原因之一。因此,应及时控制眼表炎症,避免其波及睑缘,增加并发症风险。

3 抗炎治疗的临床问题与药物

干眼的常用治疗手段包括人工泪液、增加泪液停留、抑制炎症、营养及手术等。常规人工泪液并无抗炎成分,单纯泪液替代并不能从根本上缓解炎症。泪道栓植入是最常用的增加泪液停留时间的手段,但明显眼表炎症是栓子植入的相对禁忌证。因此,对合并明显眼表炎症的中重度干眼,应该联合有效的抗炎治疗^[20];欲行泪道栓植入者应事先或同时进行抗炎治疗;需要手术干预的严重干眼患者则更应进行抗炎治疗。在自身免疫相关性干眼,必要时需予免疫抑制治疗。这些均有利于去除干眼病因及阻断发病环节。

由于干眼的特殊性,需要权衡抗炎成分缓解干眼与用药本身加剧干眼这两方面的矛盾。如每日多次用药可破坏泪膜,药液其他成分如防腐剂及某些赋形剂可有眼表毒性等。故理想的干眼抗炎药物有别于常规眼部抗炎药,标准更高。遗憾的是,适用于干眼的抗炎效果佳、药物刺激性小,用药次数少、无眼部毒副作用的抗炎药物还没有出现。目前常用的几类抗炎药物都有相应的优缺点,抗炎治疗无效或在抗炎治疗同时干眼却加重者临床上并不少见。故需要根据患者特点如干眼类型及程度、炎症原因及程度、全身情况等因素加以个体化选择。临床上较常应用的药物包括以下几大类。

3.1 皮质类固醇

皮质类固醇类药物仍是目前效果最好的抗炎药物,虽然美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)的描述中并未明确其适用于干眼,但多数报道证实短期使用皮质类固醇确可明显减轻干眼的症状与体征。常用药包括甲基泼尼松龙、氯替泼诺滴眼液等。点药次数及用药时间须视干眼的严重程度而定,炎症减轻时须逐渐减量至停用,以避免激素相关性青光眼等并发症的发生。

3.2 环孢霉素

美国FDA已明确认可其用于干眼治疗。环孢霉素对干眼的治疗作用更多体现在免疫调控而不仅仅是免疫抑制。环孢霉素减少活化淋巴细胞数,减轻眼表及泪腺的炎症及凋亡,另外还可增加结膜杯状细胞数量,在众多研究中显示了较好的疗效。环孢霉素并发症程度轻,发生率低,患者依从性好;非常适用于自身免疫相关性干眼如Sjögren综合征者。但局部滴用有一定的眼部刺激性,且增加了感染风险。FK506的作用机制相似,抑制作用更强,适用于环孢霉素A治疗无效的严重干眼。

3.3 非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)

NSAIDs的应用是近年干眼治疗的重要尝试,如普拉洛芬等。NSAIDs通过抑制环氧化酶,抑制前列腺素等的生成,进而改变粒细胞与T淋巴细胞反应。多数研究显示NSAIDs滴眼液对于中重度干眼及眼表炎症表现为主者存在明显治疗效果,但无增加泪液分泌量和杯状细胞数的作用^[21-23]。NSAIDs没有激素的远期并发症风险,也不降低局部免疫力,是比较好的控制非自身免疫性炎症的药物;但对Sjögren综合征等自身免疫相关性干眼,其抗炎效果不如激素,也没有类似环孢霉素的免疫调控能力。此外,NSAIDs长期局部应用仍存在如上皮缺损、角膜敏感性下降等风险^[21-24],故其适应证及使用细节等仍然在争议中。但不可否认,NSAIDs仍是目前缓解干眼炎症的较好选择之一。

干眼的抗炎药物使用存在许多有待解决的问题。关键的问题之一是对干眼进行抗炎治疗并未被大多数眼科医师重视,常常是在炎症反应很重或存在自身免疫的情况下才选用;实际上在干眼炎症仅为轻中度的时候进行抗炎治疗效果是最好的。其次是还没有找到非常理想的抗炎药物种类,肿瘤坏死因子- α 抗体可能是下一个有前景的药物,但药物的开发和临床实验无法一蹴而就。再者,目前的抗炎剂中均含有防腐剂,在部分敏感患者中可加剧干眼程度,而目前还没有厂家着力开发独立小包装的无防腐剂抗炎药。此外,很重要的一点是目前也没有人工泪液与抗炎药物的复合制剂。当需要人工泪液联合抗炎药物时,每天多次频繁点眼冲刷泪膜,会在一定程度上抵消了治疗作用。中重度干眼的理想治疗药物应是类似于自体血清成分和效果的复合制剂。

综上所述,近年来基础与临床方面对炎症与干眼关系的认识不断深入,为干眼患者尤其是中重度患者进行抗炎治疗奠定了基础。由于干眼是极其复杂的多因素疾病,病因和临床表现多样,其最佳处理

仍然是基于患者特点的个体化治疗。应基于详细的病史及眼部检查,确定每个患者的干眼特点,并评估炎症在其病程中的地位,决定是否进行炎症的干预。有时常常需要联合多种治疗方法。抗炎治疗作为临床治疗的重要可选部分,应受到足够重视。

参考文献:

- [1] Lemp MA, Baudouin C, Baum J, et al. The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the international dry eye Workshop (2007). *Ocul Surf*, 2007, 5: 75-92.
- [2] Linna TU, Vesaluoma MH, Perez-Santonja JJ, et al. Effect of myopic LASIK on corneal sensitivity and morphology of subbasal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41: 393-397.
- [3] McCabe E, Narayanan S. Advancements in anti-inflammatory therapy for dry eye syndrome. *Optometry*, 2009, 80: 555-566.
- [4] Baudouin C. The pathology of dry eye. *Survey Ophthalmol*, 2001, 45(Suppl2): S211-S220.
- [5] Wilson SE, Ambrosio R. Laser in situ keratomileusis-induced neurotrophic epitheliopathy. *Am J Ophthalmol*, 2001, 132: 405-406.
- [6] Zoukhri D. Effect of inflammation on lacrimal gland function. *Exp Eye Res*, 2006, 82: 885-898.
- [7] Nichols KK. Patient-reported symptoms in dry eye disease. *Ocul Surf*, 2006, 4: 137-145.
- [8] Maichouk DY, Beuerman RW, Ohta T, et al. Tear production after unilateral removal of the main lacrimal gland in squirrel monkeys. *Arch Ophthalmol*, 2000, 118: 246-252.
- [9] Zoukhri D, Kublin CL. Impaired neurotransmission in lacrimal and salivary glands of a murine model of Sjogren's syndrome. *Adv Exp Med Biol*, 2002, 506(Pt B): 1023-1028.
- [10] Wilson SE, Mohan RR, Hong J, et al. Apoptosis in the cornea in response to epithelial injury: significance to wound healing and dry eye. *Adv Exp Med Biol*, 2002, 506(Pt B): 821-826.
- [11] Brignole F, Pisella PJ, Goldschild M, et al. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41: 1356-1363.
- [12] Argueso P, Balaran M, Spurr-Michaud S, et al. Decreased levels of the goblet cell mucin MUC5AC in tears of patients with Sjogren syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002, 43: 1004-1011.
- [13] Zhao HC, Jumblatt JE, Wood TO, et al. Quantification of MUC5AC protein in human tears. *Cornea*, 2001, 20: 873-877.
- [14] De Paiva CS, Villarreal AL, Corrales RM, et al. Dry eye-induced conjunctival epithelial squamous metaplasia is modulated by interferon-gamma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48: 2553-2560.
- [15] Fabiani C, Barabino S, Rashid S, et al. Corneal epithelial proliferation and thickness in a mouse model of dry eye. *Exp Eye Res*, 2009, 89: 166-171.
- [16] Li S, Nikulina K, DeVoss J, et al. Small proline-rich protein 1B (SPRR1B) is a biomarker for squamous metaplasia in dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49: 34-41.
- [17] Chen YT, Li S, Nikulina K, et al. Immune profile of squamous metaplasia development in autoimmune regulator-deficient dry eye. *Mol Vis*, 2009, 15: 563-576.
- [18] Li W, Hayashida Y, Chen YT, et al. Air exposure induced squamous metaplasia of human limbal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49: 154-162.
- [19] Peters K, Millar T. The role of different phospholipids on tear break-up time using a model eye. *Curr Eye Res*, 2002, 25: 55-60.
- [20] Management and therapy of dry eye disease: report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf*, 2007, 5: 163-178.
- [21] Aragona P, Stilo A, Ferreri F, et al. Effects of the topical treatment with NSAIDs on corneal sensitivity and ocular surface of Sjogren's syndrome patients. *Eye (Lond)*, 2005, 19: 535-539.
- [22] Lekhanont K, Park CY, Smith JA, et al. Effects of topical anti-inflammatory agents in a botulinum toxin B-induced mouse model of keratoconjunctivitis sicca. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2007, 23: 27-34.
- [23] Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED, et al. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol*, 2003, 136: 593-602.
- [24] Isawi H, Dhaliwal DK. Corneal melting and perforation in Stevens Johnson syndrome following topical bromfenac use. *J Cataract Refract Surg*, 2007, 33: 1644-1646.

(收稿日期: 2011-04-12)

(本文编辑: 郑俊海)

· 消息 ·

眼底激光规范化治疗培训班通知

眼底激光治疗自 70 年代在我国开始推广以来,取得了重大的进展。温州医学院附属眼视光医院除了开展常规激光治疗以外,在全国较早开展光动力治疗(PDT)等新技术,在临床、科研和教学方面积累了丰富的经验。我院眼底病的诊疗与激光治疗水平居国内外领先地位。为进一步提高眼科医师的眼底病的诊断与处理技术,掌握最新动态,我院将于 2012 年 6 月 29 日-30 日举办国家级继续医学教育基地项目(J50-12-09)“眼底激光规范化治疗”培训班,学员通过考核后可获得国家级 I 类继续教育学分 5 分。培训课程内容有:眼底病概论及各论、激光眼科学基础、眼底血管荧光造影技术、OCT 常见眼底疾病的规范化激光治疗、黄斑病 PDT 治疗及最新进展等。学费 300 元/人。

报名联系:叶仙仙 电话:0577-88824116 传真:0577-88824115

网址:www.eye.ac.cn 中国眼视光网-继续教育-2012 年度培训计划