

· 综述 ·

干眼的病因、发病机制与治疗进展

秦毅 潘志强

【摘要】 干眼是最常见的眼部疾病之一,发病率逐年上升且年轻化,严重时危害患者的视力,降低其生活质量。多年来随着对干眼的关注度增加及研究的不断推进,人们对干眼的了解越来越深入,关于干眼各方面的报道层出不穷。本文回顾了近年的文献,对于眼病因、发病机制及治疗的新进展做一全面综述。(中华眼科杂志,2013,49:857-863)

【关键词】 干眼; 病因学; 发病机制; 治疗

Recent advances in dry eye: etiology, pathogenesis and management QIN Yi, PAN Zhi-qiang. Beijing Tongren Eye Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing Ophthalmol & Visual Science Key Lab, Beijing 100730, China
Corresponding author: PAN Zhi-qiang, Email: panyj0526@sina.com

【Abstract】 Dry eye is one of the most common and multifactorial disease of the ocular surface that results in ocular discomfort, blurred vision, reduced quality of life, and decreased productivity. Recent advances in our knowledge of the causation of dry eye open opportunities for improving diagnosis, and disease management and for developing new, more effective therapies to manage this widely prevalent and debilitating disease state. In light of the above knowledge, the present article reviews the newer theories and reports on etiology, pathogenesis and management of dry eye. (Chin J Ophthalmol, 2013, 49:857-863)

【Key words】 Dry eye; Etiology; Pathogenesis; Management

干眼是一种影响生活质量的常见眼表疾病,近年来受到越来越多的关注,2007 年国际干眼工作组将干眼定义为多因素泪液及眼表疾病导致的眼部不适、视觉紊乱、泪膜不稳定、眼表损害、伴有泪膜渗透压增加和眼表炎症^[1]。相比 1995 年将干眼的原因仅限于“泪液分泌不足或者蒸发过强”,拓宽了干眼的病因学研究,增加了“泪膜渗透压增加和眼表炎症”这一病理共性。由于干眼的临床表现差异较大,常常发生症状和体征的分离,因此参照最新干眼的定义在临床上仍不易做出准确的诊断。鉴于近年来有关干眼的研究进展,本文在干眼的病因、发病机制、动物模型和药物手术治疗方面的进展综述如下。

一、干眼的病因

干眼的病因复杂,各种影响相互交织,甚至同时存在,常见的原因包括。

1. 泪腺功能障碍:导致水样泪液分泌不足,可分为干燥综合征和非干燥综合征。原因复杂,可以为原发性疾病,如自身免疫淋巴细胞浸润、病毒感染等;也可能是继发于眼部感染、外伤、药物、手术、内分泌紊乱等引起,如各种原因引起的结膜瘢痕直接闭塞泪腺开口。水样泪液分泌不足还可伴有许多原发性疾病 Riley-Day 综合征、先天性无泪征、外胚层

发育不良等^[2]。

2. 性激素失调:雄激素、雌激素和孕激素受体广泛存在于眼表,共同调节机体的免疫系统、泪腺的形态和分泌功能。此外,雄激素还发挥免疫抑制作用^[3],保护泪腺免于炎症及变性,调控黏蛋白表达,调控睑板腺的形态及分泌功能,同时影响泪膜的三层结构。在雄激素缺乏的情况下,泪腺上皮细胞萎缩,腺泡黏液物质消失,结膜杯状细胞减少,泪液质及量下降。因而,雄激素对泪液的分泌有着重要的作用,在绝经、年龄增大、干燥综合征、完全雄激素不敏感综合征、应用抗雄激素治疗时,干眼的患病率均明显增加,由此不难理解,干眼患者男女之比为 1:9^[4]。此外,干燥综合征患者体内的雌激素和催乳素水平增加^[5];绝经前雌激素水平与泪液分泌量负相关,而绝经后呈正相关^[6]。

3. 睑板腺功能障碍^[7]:随着对干眼认识的深入,睑板腺功能异常受到越来越多的重视,被广义的分为阻塞型和非阻塞型,在油性皮肤及年老患者中十分常见,是蒸发过强型干眼的主要原因,也间接表明了性激素尤其是雄激素对睑板腺功能的调控作用。疾病早期,睑板腺脂质构成异常,一方面泪膜稳定性下降,另一方面微环境的变化为细菌繁殖提供底物,形成的代谢产物对睑缘产生刺激,加重眼部的不适。临床检查可发现:睑缘毛细血管扩张、腺口栓塞、腺体萎缩等,不过这些并不具有特异性。虽然报道表明睑板腺功能障碍广泛存在于人群中,但鉴于目前对睑板腺功能尚未有全面的了解,也没有客观准确的检测指标,此外睑板腺功能障碍的症状又与干眼症状相互交叉,因而对于睑板腺功能障碍的发

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2013.09.019

作者单位:100730 首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 北京市眼科学与视觉科学重点实验室

通信作者:潘志强, Email: panyj0526@sina.com

病率、致病因素、症状体征与疾病之间的关联性、对眼表健康的损害和日常生活的影响等问题仍然未知,需要大量的研究。

4. 神经调节异常:角膜、泪腺及其附属物杯状细胞及睑板腺有丰富的神经支配,主要来源于交感和副交感神经系统,参与泪腺分泌和眼表泪膜的分布,神经传导通路中任一环节障碍均能引起干眼的发生^[8]。乙酰胆碱通过毒蕈碱受体作用刺激泪腺分泌水液、乳铁蛋白、上皮生长因子和电解质,如岩浅大神经切断后 7 d,新西兰白兔出现明显的干眼症状^[8]。近视眼手术后,干眼的高发率与角膜内神经纤维被切断也不无关系^[9]。

5. 眼部疾病及外伤:严重或反复的眼部手术、细菌病毒感染、过敏反应,长期局部用药及化学或热烧伤对眼表组织造成不可逆损害,包括角膜结膜上皮细胞病变、杯状细胞减少消失、副泪腺萎缩,导致泪液分泌量减少和泪膜形成异常。现今,手术源性和药物源性干眼在临床上也越来越多见,应引起眼科医师的充分关注,尽量减少手术对眼表的损害;合理使用各眼药制剂,避免过多种类和过长时间的应用。

6. 环境:气候干燥、气温过高过低、强气流、空气污染等环境下干眼高发。在高粉尘、高温、长期空调开放、空间密闭的环境中长期工作,以及注意力集中长时间凝视(视频终端综合征)人群中,泪液过度蒸发或眼表微环境损害^[10]。

7. 其他:各种眼睑功能障碍,导致的闭合不全或瞬目减少,也因泪液蒸发过多出现干眼。角膜接触镜影响泪液交换、改变泪膜结构、阻碍泪膜蒸发干扰泪液的正常代谢;镜片物质沉积、机械损伤、缺氧和高碳酸血症、泪膜渗透压增高等使角膜发生病理及组织改变;角膜接触镜护理液的残留对眼表也造成一定的损伤等^[11]。

二、干眼的发病机制

近年来逐渐认识到干眼是“泪腺功能单位”的紊乱,泪腺功能单位包括泪腺、眼睑眼表(角膜,结膜及睑板腺)及相关的感觉运动神经,泪腺功能单位的任一环节异常,均可传导至整个系统,最终引起眼表疾病^[1]。

目前大量的研究关注于炎症反应在干眼中的作用。没有炎症的情况下,T淋巴细胞会自动程序化凋亡,保持眼表正常的新陈代谢;一旦眼表上皮细胞暴露在高渗透压条件下,蛋白激酶得以激活,抗原出现,T淋巴细胞激活,分泌炎症介质,使更多T淋巴细胞激活,凋亡前标记物增加,眼表上皮细胞凋亡加速,从而加剧泪膜异常、泪液渗透压增高、炎症介质及酶的释放。所以,炎症反应既可能是眼表细胞损伤的原因,也可能是泪膜异常的结果,最终引发两者之间的恶性循环。

(一)炎症物质

1. 调节因子:(1)细胞活素:是细胞之间相互作用调节的分子信号,受渗透压、炎症反应和机械损害的影响而增加。眼表上皮细胞能产生白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6及肿瘤坏死因子,研究已证实上述物质在干眼患者泪液及结膜上皮中的含量上升^[12]。此外在干眼患者眼表中还检测出IL-2、IL-4、IL-5、IL-10及干扰素等^[13]。(2)趋化因子:是引起

免疫细胞迁徙的细胞活素。干眼患者的泪液及结膜中趋化因子增多,趋化中性粒细胞、T细胞、巨噬细胞、增加细胞活素等参与并加重免疫反应^[12,14-15]。(3)基质金属蛋白酶类:是引起组织塑性的肽链内切酶,在高渗透压下,由角膜上皮细胞生成。通过促使角膜细胞外基质退化和上皮细胞减少,基质金属蛋白酶能恶化干眼的程度^[16-17]。强力霉素正是阻断此酶类的生成,以保护眼表的完整性^[16,18]。(4)主要组织相容性复合体 II (major histocompatibility complex II, MHC II)和协同刺激因子:干眼患者的细胞相关性免疫调节因子(HLADR、CD40、CD154、CD80、CD86、Fas等)增加,意味着自身抗原高效价的表达,不仅能上调免疫细胞的活性,还会导致结膜及泪腺的炎症细胞浸润^[19-20]。(5)黏附因子:细胞黏附因子是一种细胞表面膜蛋白,通过结合细胞外基质成分来协助细胞迁徙。细胞黏附因子能促进免疫细胞对眼表组织的浸润,干眼患者的结膜及泪腺组织中已检测出某些细胞黏附因子的表达升高。动物实验中,针对黏附因子的单克隆抗体确实能减轻干眼的症状^[21-22]。

2. 炎症细胞:(1)抗原呈递细胞:眼表的抗原呈递细胞包括单核细胞、巨噬细胞、树突细胞和朗格汉斯细胞。角膜上皮细胞中仅存在朗格汉斯细胞,周边角膜上皮细胞中阳性和阴性的朗格汉斯细胞同时存在;而中央角膜上皮细胞中仅存在MHC II阴性及协同刺激因子阴性的朗格汉斯细胞。不过,一旦受到炎症刺激,中央角膜上皮细胞中的朗格罕细胞能转为MHC II及协同刺激因子阳性。此外,活体显微镜检查发现干眼患者中央角膜上皮细胞中朗格汉斯细胞数量急剧增加^[23-24]。(2)效应性T细胞:干眼患者的眼表T细胞无处不在,包括 γ 干扰素分泌型TH1细胞、IL-17分泌型TH17细胞在内的CD4⁺T细胞,是干眼中主要效应T细胞;其中,TH17细胞发挥了更为主要的作用^[25-26]。干眼动物模型中,CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节T细胞效应降低,调节T细胞未能抑制干眼的原因还不清楚。近来文献报道,TH17而非TH1细胞亚群,能对抗调节T细胞对干眼的抑制,活体中阻碍IL-17能显著降低干眼的严重程度^[26]。(3)调节性T细胞(Treg):具有抑制免疫反应的作用,众多的自身免疫病中均发现了Treg细胞异常,例如干燥综合征、系统性红斑狼疮、风湿性关节炎等,而干眼患者中也发现Treg细胞异常^[27]。研究表明:缺乏CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节T细胞的裸鼠,在过继转移干眼鼠来源的T细胞后,会产生干燥综合征^[28]。已证实Treg细胞能抑制干眼患者的眼表炎症^[29],而效应T细胞,尤其是TH17细胞对Treg介导免疫抑制的抵抗,也被证明是导致干眼的重要病因^[26]。(4)自然杀伤细胞:在各种自身免疫疾病中都会涉及到自然杀伤细胞,不过其在干眼中发挥的作用尚不明了。尚没有证据表明自然杀伤细胞侵犯干眼患者的结膜上皮^[30],但是在干眼的早期,实验动物结膜组织邻近的引流淋巴结中,发现了分泌 γ 干扰素的自然杀伤细胞^[31]。

(二)眼表组织病变

1. 上皮细胞病变:高渗透压下,上皮细胞的密度厚度增

加,体积减小,功能失常,炎症细胞因子促使上皮鳞状化生,杯状细胞分化减少,细胞凋亡加速^[16,32]。

2. 淋巴管再生:淋巴管再生不伴有血管再生是干眼中出现的独特情况,在动物试验中,邻近淋巴结中检测到致病免疫细胞及因子表明,阻断淋巴管再生可以治疗干眼^[33-35]。

3. 神经病变:角膜上皮的神经末梢密度接近于 7000 个/mm²,是人体神经最密集的部位之一。作为泪腺功能单位的一环,健康角膜的神经末梢位于上皮翼状细胞之间,免受外界刺激。干眼中角膜上皮病变引起神经末梢暴露,炎症因子又导致了神经不正常生长,神经末梢出现密度及形态的改变,并与干眼的严重程度正相关^[36-37]。

三、干眼的动物模型

动物模型是探讨疾病发病机制和选择合理治疗方法的先决条件,目前干眼模型涉及的动物包括小鼠、大鼠、兔、猪、狗及松鼠猴等,根据干眼发病原因建立的模型有如下几种。

(一)泪液分泌过少

1. 泪腺炎症、摘除泪腺或泪腺放射:泪腺是水样泪液分泌的主要来源,泪腺分泌或排出障碍,均能成功导致干眼。在摘除泪腺时,要注意不同动物的泪腺解剖位置各异,有些动物如兔,应该将眼表瞬膜一同去除^[38];此外,对于兔模型,还要摘除哈氏腺。摘除一侧泪腺后,在自体外周血淋巴细胞培养数天,培养的混合细胞液注射至对侧泪腺,能诱导对侧泪腺组织甚至唾液腺产生自身免疫性反应,产生类似干燥综合征的干眼^[39]。

2. 副交感神经受体阻断剂:能导致泪液分泌明显下降。1%阿托品滴眼液频繁使用,能短期内迅速导致干眼,但维持时间不长;东莨菪碱局部皮下注射也能产生同样的效果^[40]。

3. 破坏泪液分泌的神经反射弧。利用射频针插入兔三叉神经节,去除眼表的神经支配,泪液明显下降^[41]。如前所述,破坏白兔的岩大神经,也能使泪液分泌量明显下降^[8]。

(二)泪液蒸发过强

1. 睑板腺功能障碍:(1)破坏睑板腺:纤细的电针到插入兔睑板开口,逐个烧灼睑板腺开口使其闭塞;滴用肾上腺素使睑板腺导管过度角化,分泌物排出受阻;局部用异维甲酸或放射线照射等,均能明显抑制睑板腺功能^[42]。但制作睑板腺功能障碍干眼模型需要的时间很长(6个月以上),且成功率较低(有时还不到40%)。(2)一些特殊类型的鼠本身存在睑板腺异常,Rhimo鼠因上皮变异,出生不久睑板腺导管上皮会出现增厚及过度角化,从而产生睑板腺功能障碍,是直接可用的动物模型^[28]。

2. 神经麻痹或机械原因导致眼表长时间暴露,如眼睑悬吊固定,阻止瞬目,增加泪液蒸发,导致眼表干燥^[43]。

3. 维生素 A 缺乏,用缺乏维生素 A 的饲料喂养新西兰大白兔,4~6 个月后出现干眼^[44]。

4. 设置特殊环境:也称为“智能控制环境系统”^[45],即降低饲养环境的湿度,并加大风速,导致泪液蒸发过强,产生干眼。

(三)性激素失调

摘除雄性动物器官,使雄激素骤降,泪液的质及量均下降,产生干眼^[46]。通过转基因技术或基因敲除的办法,改变鼠的性激素分泌,也可得到干眼模型。

(四)其他原因引起的眼表组织病变

1. 化学烧伤:常用不同浓度的三氯醋酸、低浓度氢氧化钠等,涂抹角膜缘以外的结膜组织,使形成瘢痕,破坏眼表组织及浅层神经结构,产生干眼^[38,47]。

2. 苯扎氯铵:是各种滴眼液中最常添加的防腐剂。苯扎氯铵属于阳离子界面活性剂,系广谱杀菌剂,能降低界面张力,使其起泡而有洗净作用;能与蛋白质迅速结合,会破坏细胞膜,使其通透性增加,胞质物质外渗,改变细胞性状;能使酵素蛋白变性而产生杀菌作用,杀菌力甚强于阴离子界面活性剂。局部滴用防腐剂溶液,同样改变眼表微环境,产生干眼^[48]。

四、干眼的治疗

在积极治疗原发病的同时,干眼的治疗根据其严重程度不同而差异较大。2007 年国际干眼工作组对干眼的严重级别分为 4 级^[1],1 级:偶发不适,无临床体征;2 级:间断不适,泪膜破裂时间 ≤ 10 s,基础泪液分泌 ≤ 10 mm/5 min;3 级:频繁不适,视力轻度受影响,眼表轻度中度着染,可出现黏液丝、丝状角膜炎,睑板腺功能障碍,泪膜破裂时间 ≤ 5 s,基础泪液分泌 ≤ 5 mm/5 min;4 级:严重持续不间断不适,视力下降,眼表显著着染,甚至角膜溃疡或眼表角化,出现睫毛乱生、睑球粘连,泪膜不能形成,基础泪液分泌 ≤ 2 mm/5 min。

对于干眼 1 级患者的治疗,采用宣教、改善环境及饮食;避免有害的全身用药;局部滴用人工泪液、凝胶或眼膏;进行相关眼睑治疗。对于干眼 2 级患者,如果上述治疗不足够,可加用环孢素或糖皮质激素眼药、四环素类药物(对睑板腺炎或酒糟鼻患者)、临时泪点阻塞治疗、促泪液分泌剂、湿房眼镜。干眼 3 级患者若以上治疗不充分,可加用自体血清、角膜接触镜、永久泪点阻塞的方法。而干眼 4 级患者可加用全身抗炎治疗或手术治疗(眼睑手术,睑缘缝合、羊膜移植、黏膜移植、涎腺移植等)^[49]。

(一)非药物治疗

1. 改善眼表环境以保存泪液:轻症患者可以通过改善自身生活习惯及环境以减少泪液的蒸发,比如:多休息、降低电脑屏幕、应用保护眼镜、增加环境湿度等。角膜接触镜相关性干眼还应更换日抛型或频繁抛弃型镜片,采用高透氧型镜片,文献表明环孢素滴眼液和泪点栓塞对此型干眼疗效不佳^[50]。

2. 湿房镜及眼罩:通过提供密闭环境,减少眼表面的空气流动及泪液蒸发,以保存眼表湿润。湿房眼镜适用于各种干眼,硅胶眼罩适用于有角膜暴露的干眼患者。

3. 物理治疗:对于睑板腺功能障碍者,应行睑部清洁、按摩、热敷等。

(二)药物治疗

1. 泪液替代物:泪液替代物——人工泪液,是中度水液缺乏型干眼的主要治疗手段,其主要成分是具有黏

度、滞留时间及对眼表黏附性的水溶性聚合物,主要类别有纤维素衍生物(羟丙甲基纤维素、羧甲基纤维素)、乙烯聚合物衍生物(聚乙烯醇)、硫酸软骨素和透明质酸钠^[51-52]。

人工泪液能暂时缓解干眼引起的疼痛、视力模糊、视力对比敏感度下降等症状,但是人工泪液中的防腐剂,尤其是氯化烃基二甲基苯,对经常使用的患者有刺激性并且有毒副作用。

2. 抗炎治疗:随着对干眼病理的逐步阐明,炎症在干眼中发挥的作用越来越受到重视,因而抗炎药物成为治疗干眼的研究热点和方向,取得了不少进展,成为病因治疗的首选方案。(1)环孢素 A:能通过多个途径发挥免疫抑制作用,已广泛应用于抗移植排斥、牛皮癣、溃疡性结肠炎、风湿性关节炎等自身免疫病。研究表明环孢素 A 能抑制 T 细胞激活、抑制细胞色素 C 介导的细胞凋亡、促进局部副交感神经相关递质的释放以及增加泪液的分泌。临床观测表明,0.05% 的环孢素 A 混悬液能改善干眼主观感受以及客观临床检查指标^[53]。(2)糖皮质激素:已被广为熟知能抑制炎症反应,很多研究均表明其在分子、细胞及临床水平上对干眼的治疗有确定效果^[54]。(3)四环素衍生物:是能同时抗细菌及炎症的独特药物。其通过可逆的结合核糖体抑制蛋白的生成来抗菌;通过抑制相关激酶,抑制炎症反应,维持眼表完整性,减轻干眼症状。常见药物有强力霉素、二甲胺四环素等。临床上,口服四环素类药已经应用于治疗于红斑痤疮或睑缘炎引起的干眼;脂质包裹的四环素滴眼液在试验中也取得了一定的疗效^[55]。(4)必需脂肪酸:人体自身不能合成,只能从食物中摄取,其中-3(α 亚麻酸)和-6(亚油酸)脂肪酸是人体健康必需的。 Ω -3 脂肪酸有抗炎功效,而脂肪酸-6 通常为炎症物质前体。 Ω -3 脂肪酸能阻止二十烷类炎症前体物质及细胞因子 IL-1 及肿瘤坏死因子的生成,此作用已被应用于免疫病的治疗,如干燥综合征。多数研究表明必需脂肪酸尤其是 Ω -3 脂肪酸能缓解干眼的程度;口服各种必需脂肪酸能改善干眼的症状及体征;必需脂肪酸滴眼液能减少角膜着色、炎症因子的表达及免疫细胞的浸润;可溶性维生素 E1、 Ω -3 脂肪酸衍生物滴眼液有助于增加泪液的生成,减少免疫细胞的浸润^[56]。(5)血清:有自身血清^[57]、脐带血清^[58]、同种异体血清^[59]。血清及血浆中含有大量的抗炎因子,能抑制眼表的炎症反应明显改善干眼症状。但是需要单独制备,并有诱发感染的风险。(6)非甾体类抗炎药:通过抑制环氧酶的活性,抑制花生四烯酸最终生成前列腺素,前列腺素和血栓素,减轻眼表炎症反应,对于糖皮质激素敏感或高眼压的患者应用更适宜^[60]。(7)其他抗炎药物:无数的实验仍在研制新的抗炎药物:已发现抗 CD4 单克隆抗体、抗 CD20 单克隆抗体(利妥昔单抗)、抗 α 肿瘤坏死因子(英夫利昔单抗)、羟化氯喹等,能治疗干燥综合征引起的干眼;动物试验表明口服 7-羧甲基 3,4,5-三甲氧基黄酮(DA-6034)可以治疗急性干眼^[61-63]。

3. 雄激素及生物制剂:局部应用雄激素可以改善泪腺和睑板腺功能,应用生物活性的雄激素治疗干燥综合征已经

取得良好的效果,全身补充雄激素治疗非干燥综合征干眼也有一定的效果^[64-65]。

4. 促进泪液分泌:(1)二尿嘧啶核苷(diquafosol):是一种 P2Y₂ 嘌呤能受体拟似剂,此受体广泛分布于眼表,包括:睑球结膜上皮细胞、杯状细胞及睑板腺的脂肪细胞,应用后能促进泪液分泌。在临床试验中,与透明质酸钠相比,Diquafosol 滴眼液对眼表染色的改善作用更强,且有较好的耐受性,已经通过美国食品与药品管理局的认证^[66]。(2)胆碱能拟似剂:作用于泪腺或者眼表,能刺激内源性的泪液分泌。近来发现,毒覃碱乙酰胆碱受体兴奋剂-西维美林(Cevimeline 治疗阿尔茨海默病),对干燥综合征患者的口干和眼干症状有效。但此类药物全身副作用较明显,例如出汗、恶心、肠痉挛等^[67]。(3)CF101:一种腺苷受体拟似剂被证实治疗干眼的安全有效,对于中重度干眼患者的角膜着色、泪膜破裂时间、泪河高度等能明显改善^[68]。

5. 传统医学:据研究针灸、中药、瑜伽、节食以及运动等方法,治疗干眼也有明显效果^[69]。杞菊地黄丸能增加泪膜稳定性^[70];针刺睛明、攒竹、丝竹空、太阳、合谷等穴位,能促进泪液分泌,延长泪膜破裂时间,促进角膜病变修复的作用。

6. 泪液模拟剂:近来研究出类似自然泪液成分的新制剂^[71],包含 20 种电解质、4 种蛋白质、20 种氨基酸、2 种脂质、9 种维生素及糖、抗氧化剂等,初步实验证实有较好的效果。

(三)手术治疗

1. 泪点阻塞术:阻塞泪点能减少泪液生理性流失,是有效的保存泪液的办法,尤其对于水性泪液缺乏者效果明显^[72]。可以是泪点栓子暂时阻塞泪道,也可以通过热凝、射频针或氩激光泪道成形术,永久阻塞泪道。

2. 睑缘粘连术和肉毒素诱发眼睑下垂:降低睑裂高度,减少泪液蒸发。

3. 体内植入泪液输送泵:为了省去频繁滴药的不便,60 年前人们开始研发体外泪液输送泵,用框架眼镜携带泵设备。受胰岛素体内泵启发,20 年后体内泪液输送泵面世,无论是动物实验还是临床应用都已有报道。设计泪液输送泵的目的是将人工泪液定时定量供给眼表,以模拟人体自身泪液分泌,省去频繁滴药的烦恼。文献中,微型泵的型号样式各异,均是埋入体内不同部位的皮下,最终开口于结膜囊的上方穹窿^[73-74]。显而易见存在诸多问题:(1)储液池的体积大,故不可能被埋在面部皮下,所以输送管道需在体内绕道很远到达眼部;(2)由于储液池的体积和不断变化的重量,无论埋在哪个部位都会带来不适;(3)无法保证管道长久开放;(4)需要定期穿破皮肤向储液池中添加输送液。

4. 涎腺移植:对于烧伤等重症干眼患者,一直以来尚缺乏有效治疗方法。为探求持久、生理性泪液分泌替代物,人们首先想到的是各种能够分泌液体的组织,以起到润滑作用,减轻干眼症状、稳定眼表,于是多种黏膜组织如口腔、鼻、消化道黏膜都被用于研究,但是均无法提供足够的“泪液”,不能为一个健康的角膜或角膜植片提供一个稳定的环境,无

法保障必要的视功能。后来人们发现,能持续分泌的唾液成分在很大程度上都和泪液相似^[75],开始通过手术将唾液引至眼表,以治疗重症干眼症。曾经出现的腮腺导管移植、自体舌下腺移植,因其无法克服的缺点,已被临床淘汰。过去的一段时间内自体颌下腺移植是人们争相采用的方法,近些年对唇腺移植的方法有了陆续的报道。(1)自体颌下腺移植:颌下腺为混合分泌腺,分泌液成分接近于内源性泪液,尤其是分泌物中含有黏蛋白,有利于维持正常眼表生理状态。自体颌下腺移植治疗重症干眼,是近些年比较热门的研究方向,也是目前应用临床最多的手术治疗。1986年, Murubedel-Castillo^[76]首次对3例重症干眼的患者实施了自体颌下腺移植,2例成功。此后众多的国内外学者的相关报道及相应改良研究表明:自体颌下腺移植手术可使泪液分泌量明显增加,能有效地改善泪液缺乏,术后患者视力及自觉症状也得到不同程度的改善^[77-79]。然而诸多的缺点限制了此手术的推广应用^[80]:①手术十分复杂,在长时间全麻下需要多科合作,操作步骤多,创伤大;②如果吻合血管之管径不同,术中需要额外取静脉桥接;③术后护理要求高,患者必须制动,应用扩血管、抗凝药物,同时监测腺体血供防止血管堵塞;④部分腺体在术后会有约为期3个月的休眠期,需要医师及时鉴别且患者需要耐心等待;⑤手术较长时间后,会发生瘢痕挛缩,导致导管堵塞的可能;⑥在活动、紧张、咀嚼、高热、按摩等情况下发生机会性溢泪;⑦如果腺体分泌过多,需要再次部分切除腺体。移植术后分泌液对眼表结构和功能的长期影响怎样,如何为日后的角膜移植保驾护航等,尚有待于进一步的深入研究。(2)唇腺移植:小唾液腺在唇部、颊部及腭部的黏膜中大量存在,是基础唾液的来源,类似泪液的基础分泌。唇腺是小唾液腺的一种,与其表面的黏膜组织一起被切取移植到结膜上穹隆,唇腺液能增加眼表润滑和减轻干眼症状^[75,81-83]。自体唇腺移植的优越性有:①唇腺分泌液为基础分泌,无神经反射分泌,术后大量“流泪”的情况不易发生,如移植成功可提供持续稳定的内源性“泪液”;②唇腺来源充足,是混合分泌液,更接近泪液;③手术操作大幅简化,时间明显缩短;④手术创伤小,可以门诊进行,术后无特殊护理。术后可能的并发症有:植片坏死、泪溢、睑内翻、上睑下垂以及暂时性唇部知觉减退等。国外文献报道唇腺移植治疗干眼有较好的效果,有较大应用前景^[75,81-83]。但是均无确凿证据表明唇腺植片成活良好,并与眼表的改善直接相关。

总之,干眼的发生发展有着多重因素和复杂的病理过程,炎症是此过程中不可忽视的重要环节,对炎症的揭示为干眼治疗提供了新的思路。重症干眼药物治疗效果差强人意,虽然目前尚无理想的手术方案,但唾液腺移植开辟了干眼治疗的新途径。

参 考 文 献

[1] 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] Moore BD. Lacrimal system abnormalities. *Optom Vis Sci*, 1994, 71:182-183.
- [3] Sullivan DA, Jensen RV, Suzuki T, et al. Do sex steroids exert sex-specific and/or opposite effects on gene expression in lacrimal and meibomian glands? *Mol Vis*, 2009, 10:1553-1572.
- [4] Yazdani C, McLaughlin T, Smeeding JE, et al. Prevalence of treated dry eye disease in a managed care population. *Clin Ther*, 2001, 23:1672-1682.
- [5] Taiym S, Haghghat N, Al-Hashimi I. A comparison of the hormone levels in patients with Sjogren's syndrome and healthy controls. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2004, 97:579-583.
- [6] Scott G, Yiu SC, Wasilewski D, et al. Combined esterified estrogen and methyltestosterone treatment for dry eye syndrome in postmenopausal women. *Am J Ophthalmol*, 2005, 139:1109-1110.
- [7] Schaumberg DA, Nichols JJ, Papas EB, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on the epidemiology of, and associated risk factors for, MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52:1994-2005.
- [8] Tshida H, Nguyen DH, Beuerman RW, et al. Evaluation of novel dry eye model: preganglionic parasympathetic denervation in rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48:4468-4475.
- [9] Quinto GG, Camacho W, Behrens A. Postrefractive surgery dry eye. *Curr Opin Ophthalmol*, 2008, 19:335-341.
- [10] Uchiyama E, Aronowicz JD, Butovich IA, et al. Increased evaporative rates in laboratory testing conditions simulating airplane cabin relative humidity: an important factor for dry eye syndrome. *Eye Contact Lens*, 2007, 33:174-176.
- [11] Guillon M, Maissa C. Contact lens wear affects tear film evaporation. *Eye Contact Lens*, 2008, 34:326-330.
- [12] Enríquez-de-Salamanca A, Castellanos E, Stern ME, et al. Tear cytokine and chemokine analysis and clinical correlations in evaporative-type dry eye disease. *Mol Vis*, 2010, 16:862-873.
- [13] Zhu L, Shen J, Zhang C, et al. Inflammatory cytokine expression on the ocular surface in the Botulinum toxin B induced murine dry eye model. *Mol Vis*, 2009, 15:250-258.
- [14] Goyal S, Chauhan SK, Zhang Q, et al. Amelioration of murine dry eye disease by topical antagonist to chemokine receptor 2. *Arch Ophthalmol*, 2009, 127:882-887.
- [15] Yoon KC, Jeong IY, Park YG, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in tears of patients with dry eye syndrome. *Cornea*, 2007, 26:431-437.
- [16] Beardsley RM, De Paiva CS, Power DF, et al. Desiccating stress decreases apical corneal epithelial cell size--modulation by the metalloproteinase inhibitor doxycycline. *Cornea*, 2008, 27:935-940.
- [17] Corrales RM, Stern ME, De Paiva CS, et al. Desiccating stress stimulates expression of matrix metalloproteinases by the corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47:3293-3302.
- [18] De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp Eye Res*, 2006, 83:526-535.
- [19] Ogawa Y, Kuwana M, Yamazaki K, et al. Periductal area as the primary site for T-cell activation in lacrimal gland chronic graft-versus-host disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44:1888-1896.
- [20] Tsubota K, Fujita H, Tsuzaka K, et al. Quantitative analysis of lacrimal gland function, apoptotic figures, Fas and Fas ligand expression of lacrimal glands in dry eye patients. *Exp Eye Res*, 2003, 76:233-240.
- [21] Aronni S, Cortes M, Sacchetti M, et al. Upregulation of ICAM-1 expression in the conjunctiva of patients with chronic graft-versus-host disease. *Eur J Ophthalmol*, 2006, 16:17-23.

- [22] Ecoiffier T, El Annan J, Rashid S, et al. Modulation of integrin alpha4beta1 (VLA-4) in dry eye disease. *Arch Ophthalmol*, 2008,126:1695-1699.
- [23] Hattori T, Chauhan SK, Lee H, et al. Characterization of Langerin-expressing dendritic cell subsets in the normal cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011,52:4598-4604.
- [24] Lin H, Li W, Dong N, et al. Changes in corneal epithelial layer inflammatory cells in aqueous tear-deficient dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010,51:122-128.
- [25] De Paiva CS, Chotikavanich S, Pangelinan SB, et al. IL-17 disrupts corneal barrier following desiccating stress. *Mucosal Immunol*, 2009,2:243-253.
- [26] Chauhan SK, Dana R. Role of Th17 cells in the immunopathogenesis of dry eye disease. *Mucosal Immunol*, 2009, 2:375-376.
- [27] Bernard F, Romano A, Granel B. Regulatory T cells and systemic autoimmune diseases: systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, primary Sjögren's syndrome. *Rev Med Interne*, 2010, 31:116-127.
- [28] Jester JV, Rajagopalan S, Rodrigues M. Meibomian gland changes in the rhino (hrhhrrh) mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1988, 29:1190-1194.
- [29] Siemasko KF, Gao J, Calder VL, et al. In vitro expanded CD4 + CD25 + Foxp3 + regulatory T cells maintain a normal phenotype and suppress immune-mediated ocular surface inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008,49:5434-5440.
- [30] Barabino S, Montaldo E, Solignani F, et al. Immune response in the conjunctival epithelium of patients with dry eye. *Exp Eye Res*, 2010,91:524-529.
- [31] Chen Y, Chauhan SK, Saban DR, et al. Interferon- γ -secreting NK cells promote induction of dry eye disease. *J Leukoc Biol*, 2011,89:965-972.
- [32] Chen YT, Nikulina K, Lazarev S, et al. Interleukin-1 as a phenotypic immunomodulator in keratinizing squamous metaplasia of the ocular surface in Sjögren's syndrome. *Am J Pathol*, 2010, 177:1333-1343.
- [33] Goyal S, Chauhan SK, El Annan J, et al. Evidence of corneal lymphangiogenesis in dry eye disease: a potential link to adaptive immunity? *Arch Ophthalmol*, 2010,128:819-824.
- [34] Skobe M, Dana R. Blocking the path of lymphatic vessels. *Nat Med*, 2009,15:993-994.
- [35] Chauhan SK, Jin Y, Goyal S, et al. A novel pro-lymphangiogenic function for Th17/IL-17. *Blood*, 2011,118:4630-4634.
- [36] Dastjerdi MH, Dana R. Corneal nerve alterations in dry eye-associated ocular surface disease. *Int Ophthalmol Clin*, 2009,49: 11-20.
- [37] Benítez-Del-Castillo JM, Acosta MC, Wassfi MA, et al. Relation between corneal innervation with confocal microscopy and corneal sensitivity with noncontact esthesiometry in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007,48:173-181.
- [38] Chen ZY, Liang QF, Yu GY. Establishment of a rabbit model for keratoconjunctivitis sicca. *Cornea*, 2011,30:1024-1029.
- [39] Zhu Z, Stevenson D, Schechter JE, et al. Lacrimal histopathology and ocular surface disease in a rabbit model of autoimmune dacryoadenitis. *Cornea*, 2003,22:25-32.
- [40] El-Shazly AH, El-Gohary AA, El-Shazly LH, et al. Comparison between two cyclooxygenase inhibitors in an experimental dry eye model in albino rabbits. *Acta Pharm*, 2008,58:163-173.
- [41] Gilbard JP, Rossi SR. Tear film and ocular surface changes in a rabbit model of neurotrophic keratitis. *Ophthalmology*, 1990,97: 308-312.
- [42] Gilbard JP, Rossi SR, Heyda KG. Tear film and ocular surface changes after closure of the meibomian gland orifices in the rabbit. *Ophthalmology*, 1989,96:1180-1186.
- [43] Choy EP, To TS, Cho P, et al. Viability of porcine corneal epithelium ex vivo and effect of exposure to air: a pilot study for a dry eye model. *Cornea*, 2004,23:715-719.
- [44] Toshino A, Shiraishi A, Zhang W, et al. Expression of keratinocyte transglutaminase in cornea of vitamin A-deficient rats. *Curr Eye Res*, 2005,30:731-739.
- [45] Chen W, Zhang X, Zhang J, et al. A murine model of dry eye induced by an intelligently controlled environmental system. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008,49:1386-1391.
- [46] Seamon V, Vellala K, Zylberberg C, et al. Sex hormone regulation of tear lipocalin in the rabbit lacrimal gland. *Exp Eye Res*, 2008,87:184-190.
- [47] Toshida H, Nakata K, Hamano T, et al. Effect of gefarnate on the ocular surface in squirrel monkeys. *Cornea*, 2002,21:292-299.
- [48] Li C, Song Y, Luan S, et al. Research on the stability of a rabbit dry eye model induced by topical application of the preservative benzalkonium chloride. *PLoS One*, 2012,7:e33688.
- [49] Lemp MA. Advances in understanding and managing dry eye disease. *Am J Ophthalmol*, 2008,146:350-356.
- [50] Willen CM, McGwin G, Liu B, et al. Efficacy of cyclosporine 0.05% ophthalmic emulsion in contact lens wearers with dry eyes. *Eye Contact Lens*, 2008,34:43-45.
- [51] Takamura E, Tsubota K, Watanabe H, et al. A randomised, double-masked comparison study of diquafosol versus sodium hyaluronate ophthalmic solutions in dry eye patients. *Br J Ophthalmol*, 2012, 96: 1310-1315.
- [52] Evangelista M, Koverech A, Messano M, et al. Comparison of three lubricant eye drop solutions in dry eye patients. *Optom Vis Sci*, 2011,88:1439-1444.
- [53] Sheppard JD, Scoper SV, Samudre S. Topical loteprednol pretreatment reduces cyclosporine stinging in chronic dry eye disease. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2011,27:23-27.
- [54] Gibbons CH, Freeman R. Antibody titers predict clinical features of autoimmune autonomic ganglionopathy. *Auton Neuro Sci*, 2009, 146:8-12.
- [55] Shafaa MW, El Shazly LH, El Shazly AH, et al. Efficacy of topically applied liposome-bound tetracycline in the treatment of dry eye model. *Vet Ophthalmol*, 2011,14:18-25.
- [56] Rosenberg ES, Asbell PA. Essential fatty acids in the treatment of dry eye. *Ocul Surf*, 2010,8:18-28.
- [57] Bradley JC, Bradley RH, McCartney DL, et al. Serum growth factor analysis in dry eye syndrome. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2008,36:717-720.
- [58] Yoon KC, Im SK, Park YG, et al. Application of umbilical cord serum eyedrops for the treatment of dry eye syndrome. *Cornea*, 2006,25:268-272.
- [59] Chiang CC, Lin JM, Chen WL, et al. Allogeneic serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease. *Cornea*, 2007,26:861-863.
- [60] Liu X, Wang S, Kao AA, et al. The effect of topical pranoprofen 0.1% on the clinical evaluation and conjunctival HLA-DR expression in dry eyes. *Cornea*, 2012,31:1235-1239.
- [61] Hayashi Y, Ishimaru N, Arakaki R, et al. Effective treatment of a mouse model of Sjögren's syndrome with eyedrop administration of anti-CD4 monoclonal antibody. *Arthritis Rheum*, 2004,50:2903-2910.
- [62] Seo MJ, Kim JM, Lee MJ, et al. The therapeutic effect of DA-6034 on ocular inflammation via suppression of MMP-9 and inflammatory cytokines and activation of the MAPK signaling pathway in an experimental dry eye model. *Curr Eye Res*, 2010, 35:165-175.
- [63] Cankaya H, Alpöz E, Karabulut G, et al. Effects of hydroxychloroquine on salivary flow rates and oral complaints of Sjögren patients: a prospective sample study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2010,110:62-67.
- [64] Worda C, Nepp J, Huber JC, et al. Treatment of

- keratoconjunctivitis sicca with topical androgen. *Maturitas*, 2001, 37:209-212.
- [65] Crow JM, Nelson JD, Remington SG. Human lipocalin-I association with 3H-testosterone and 3H-estradiol. *Curr Eye Res*, 2009, 34:1042-1049.
- [66] Takamura E, Tsubota K, Watanabe H, et al. A randomised, double-masked comparison study of diquafosol versus sodium hyaluronate ophthalmic solutions in dry eye patients. *Br J Ophthalmol*, 2012, 96:1310-1315.
- [67] Yamada H, Nakagawa Y, Wakamatsu E, et al. Efficacy prediction of cevimeline in patients with Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol*, 2007, 26:1320-1327.
- [68] David M, Akerman L, Ziv M, et al. Treatment of plaque-type psoriasis with oral CF101: data from an exploratory randomized phase 2 clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012, 26: 361-367.
- [69] Shin MS, Kim JI, Lee MS, et al. Acupuncture for treating dry eye: a randomized placebo-controlled trial. *Acta Ophthalmol*, 2010, 88:e328-333.
- [70] Chang YH, Lin HJ, Li WC. Clinical evaluation of the traditional chinese prescription Chi-Ju-Di-Huang-Wan for dry eye. *Phytother Res*, 2005, 19:349-354.
- [71] Watson SL, Daniels JT, Geerling G, et al. Clinical trials of therapeutic ocular surface medium for moderate to severe dry eye. *Cornea*, 2010, 29:1241-1246.
- [72] Hirai K, Takano Y, Uchio E, et al. Clinical evaluation of the therapeutic effects of atelocollagen absorbable punctal plugs. *Clin Ophthalmol*, 2012, 6:133-138.
- [73] Murube J, Murube E, ChenZhuo L, et al. Subcutaneous abdominal artificial tears pump-reservoir for severe dry eye. *Orbit*, 2003, 22: 29-40.
- [74] Kwon JW, Kim JS, Choi SB, et al. Experimental study of an automated system for the delivery of eyedrops using a microinfusion pump. *Am J Ophthalmol*, 2005, 139:547-549.
- [75] Geerling G, Raus P, Murube J. Minor salivary gland transplantation. *Dev Ophthalmol*, 2008, 41: 243-254.
- [76] Murube-del-Castillo J. Transplantation of salivary gland to the lacrimal basin. *Scand J Rheumatol Suppl*, 1986. 61: 264-267.
- [77] Borrelli M, Schröder C, Dart JK, et al. Long-term follow-up after submandibular gland transplantation in severe dry eyes secondary to cicatrizing conjunctivitis. *Am J Ophthalmol*, 2010, 150: 894-904.
- [78] 王海璐, 接英, 邹留河. 颌下腺移植治疗重症干眼远期泪液生化分析. *眼科*, 2010, 19:161-165.
- [79] 贾广学, 王玉新, 卢利, 等. 自体颌下腺移植再造泪腺治疗重症干眼病. *中华眼科杂志*, 1998, 34: 388-390.
- [80] Ge XY, Yu GY, Fu J, et al. An experimental study of the management of severe keratoconjunctivitis sicca with autologous reduced-sized submandibular gland transplantation. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2012, 50: 562-566.
- [81] Sant' Anna AE, Hazarbassanov RM, de Freitas D, et al. Minor salivary glands and labial mucous membrane graft in the treatment of severe symblepharon and dry eye in patients with Stevens-Johnson syndrome. *Br J Ophthalmol*, 2012, 96: 234-239.
- [82] Marinho DR, Burmann TG, Kwitko S. Labial salivary gland transplantation for severe dry eye due to chemical burns and Stevens-Johnson syndrome. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, 2010, 26:182-184.
- [83] Güerri JO, Belmonte J. Surgical treatment of dry eye syndrome: conjunctival graft of the minor salivary gland. *J Craniofac Surg*, 2004, 15:6-10.

(收稿日期:2012-11-01)

(本文编辑:郭维涛)

· 时讯 ·

《小儿视网膜》一书出版

国际著名小儿眼科学专家 James D. Reynolds 博士和 Scott E. Olitsky 博士联合主编的 *Pediatric Retina* 中文版《小儿视网膜》于 2012 年 12 月由第四军医大学出版社正式出版。

小儿视网膜疾病对眼科医师和新生儿科医师都具有极强的挑战性,如原著前言所述:“基于疾病发生率,几乎没有任何临床医师可处置所有小儿视网膜疾病,但毫无疑问,关注儿童的眼科医师会偶尔碰到几乎所有疾病。本书旨在呈现这些珍贵的综合性资源”。书中包括的疾病从视神经到葡萄膜,有发育性、遗传性、代谢性、炎性、肿瘤和外伤性等,并有胚胎学、解剖学、生理学和电生理检测等拓展的章节。

本书中文版由第四军医大学西京医院王雨生教授带领的西京医院眼科团队完成,这支译者团队不仅编写经验丰富,而且具有良好的语言背景,译文准确流畅。全书 500 余页,240 余幅插图和彩色照片。由于国内尚缺乏儿童眼底病专著,希望本书的出版能够改善国内相关图书缺乏的现状,成为眼科医师和儿科医师,尤其是小儿眼科医师、眼底病医师和新生儿科医师临床工作中的伴侣,为推动我国儿童眼病防治工作发挥积极作用。

本书为特大 16 开本铜版纸印刷,定价 148 元。全国各大新华书店有售;从以下地址邮购可享受优惠。地址:陕西省西安市市长乐西路 15 号 710032,西京医院眼科;电话:13488222913,029-84771273;传真:029-84771273;Email:xjyk21@126.com。

(倪娜)