

干燥综合征泪液功能和眼表面变化

罗 浩,楼倚天,潘冰心,张 敏

作者单位:(324004)中国浙江省衢州市,浙江衢化医院眼科中心
作者简介:罗浩,本科,主治医师,研究方向:眼表疾病及眼部整形美容。

通讯作者:罗浩.hao_ll@21cn.com

收稿日期:2013-10-14 修回日期:2014-01-28

Tear function and ocular surface changes in Sjögren's syndrome

Hao Luo, Yi-Tian Lou, Bing-Xin Pan, Min Zhang

Department of Ophthalmology, Zhejiang Quhua Hospital, Quzhou 324004, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Hao Luo. Department of Ophthalmology, Zhejiang Quhua Hospital, Quzhou 324004, Zhejiang Province, China. hao_ll@21cn.com

Received:2013-10-14 Accepted:2014-01-28

Abstract

• **AIM:** To analyze the difference of ocular manifestations in Sjögren's syndrome (SS) of different age groups and different disease courses. And investigate whether SS is correlated with tear dysfunction and ocular surface disorder.

• **METHODS:** Retrospective analysis of 80 patients (160 eyes) with SS. The cases were divided into three groups according to the course. Group A: course of disease \leq 1a. Group B: course of disease from 1 to 2a; Group C: course of disease $>$ 2a. At the same time, cases were divided into four groups according to the age, group A: 15-30 years old; Group B: 31-45 years old; Group C: 46-60 years old; Group D: 61-75 years old. The data including the staining of cornea fluorescein (CF), the tear break-up time (BUT), Schirmer I test (S I t) and the occurrence of dry eye were collected and compared.

• **RESULTS:** Prevalence of dry eye with SS was 36%, significantly higher than the general population. The prevalence of dry eye increased with increasing age ($\chi^2 = 10.66, P = 0.014$) and extension of course ($\chi^2 = 20.127, P = 0.000$), the secretion of tear decreased with increasing age ($H = 2.575, P = 0.462$) and extension of course ($H = 7.356, P = 0.025$) and the tear film break-up time become shorter with increasing age ($H = 11.932, P = 0.008$) and extension of course ($H = 12.969, P = 0.002$), the degree of staining with fluorescein on the cornea increased with increasing age ($H = 14.068, P = 0.003$) and extension of course ($H = 16.060, P = 0.000$).

• **CONCLUSION:** Patients with SS are susceptible persons of the dry eye. The ocular surface disease in SS is characterized by a disorder of tear quantity and quality, decreased tear film stability, decreased secretion of the tear, staining with fluorescein on the cornea. The correlation of these changes and age and course is

positive. BUT, S I t and CF should become routine tests of ophthalmology in SS.

• **KEYWORDS:** cornea; Sjögren's syndrome; tear film; tear break-up time; Schirmer I test

Citation: Luo H, Lou YT, Pan BX, *et al*. Tear function and ocular surface changes in Sjögren's syndrome. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(3):559-561

摘要

目的:研究不同发病年龄组及不同病程组的原发干燥综合征(Sjögren's syndrome,SS)眼部表现的差异,以探讨SS患者的泪液功能和角结膜状况及其影响因素。

方法:回顾性分析SS患者80例160眼,根据病程将其分为3组:A组患者病程 \leq 1a,B组患者病程1~2a,C组患者病程 $>$ 2a,同时根据年龄将其分4个组:A组14~30岁,B组31~45岁,C组46~60岁,D组61~75岁,对比分析各组角膜荧光素染色(cornea fluorescein,CF)、泪膜破裂时间(break-up time, BUT)及Schirmer I试验(Schirmer I test, S I t)检查以及干眼症出现情况。

结果:SS患者干眼症患病率为38%,明显高于普通人群,干眼症患病率随发病年龄的增大($\chi^2 = 10.66, P = 0.014$)及病程的延长($\chi^2 = 20.127, P = 0.000$)而增加。S I t随发病年龄的增大($H = 2.575, P = 0.462$)及病程的延长($H = 7.356, P = 0.025$)而减少,BUT随发病年龄的增大($H = 11.932, P = 0.008$)及病程的延长($H = 12.969, P = 0.002$)而缩短,CF随发病年龄的增大($H = 14.068, P = 0.003$)及病程的延长($H = 16.060, P = 0.000$)而加重。

结论:SS患者易继发干眼症。SS患者的眼表改变表现为泪液的质和量的失调,泪膜稳定性下降,泪液分泌量下降,角膜荧光素着色,上述变化与发病年龄和病程成正相关。BUT、S I t、CF检查有必要作为SS患者的眼科常规检查。

关键词:角膜;干燥综合征;泪膜;泪膜破裂时间;泪液分泌试验

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.03.52

引用:罗浩,楼倚天,潘冰心,等.干燥综合征泪液功能和眼表面变化.国际眼科杂志2014;14(3):559-561

0 引言

干燥综合征(Sjögren's syndrome,SS)是于1933年由瑞典Sjögren医师首先报道的一种原因不明的主要累及外分泌腺的慢性炎症性全身自身免疫疾病^[1]。所有病例均出现泪腺和唾液腺的进行性淋巴细胞浸润,从而导致这些腺体分泌功能的障碍,最终造成严重的眼和口腔干燥^[2],表现为干燥性角结膜炎和口腔干燥症。不同年龄组和不同病程组的SS患者其临床表现及检查是可能不同的。为了探讨SS与泪液功能和眼表面失调之间的关系,以及预防、诊断和治疗SS性眼表疾病的方法。我们对SS患者的泪膜破裂时间(break-up time, BUT)、Schirmer I试验

(Schirmer I test, S I t) 及角膜荧光素染色 (cornea fluorescein, CF) 以及干眼症的患病情况进行分析, 以了解 SS 患者的泪液功能和角结膜状况及其影响因素。

1 对象和方法

1.1 对象 选择我院 2008-05/2012-08 确诊为 SS 的住院患者 80 例。根据其临床表现、实验室检查、唇腺活检及腮腺造影等辅助检查均符合 2002 年国际分类(诊断)标准^[3]。其中女 71 例(89%), 男 9 例(11%), 年龄 14~77 (平均 43.60±16.82) 岁, 病程 1wk~30a。20 例服用过羟氯喹、甲氨蝶呤、环磷酰胺等药物, 7 例仅服用小剂量激素治疗, 12 例患者曾使用过左氧氟沙星、珍珠明目液等眼药水。其余患者未服用任何药物, 所有患者均无眼部其他疾病。其中患者 38 例(47.5%) 抗核抗体或(和)自身抗体阳性。

1.2 方法 观察项目: 记录患者年龄、性别、病程、干眼症状、双眼 CF、BUT 及 Schirmer 试验检查结果。

1.2.1 干眼症状的判定 采用美国干眼流行病学调查的干眼症状判断标准: 六种常见的主诉: 眼干、异物感、烧灼感、眼红、睫毛上有碎屑、晨起睁眼困难, 规定其中一项或多项经常出现或一直持续即诊断为干眼^[4,5]。

1.2.2 BUT 被检查者结膜囊内放入荧光素钠滤纸, 嘱眨眼使荧光素钠分布于全眼表, 裂隙灯钴蓝光下观察从患者最后一次眨眼开始至角膜表面出现第一个黑斑为止计算时间, 即 BUT。连测三次, 取平均值, 正常值 >10s, <10s 为轻度, <5s 为中度, <2s 为重度。

1.2.3 S I t 泪液测试专用 5mm×35mm 滤纸一端反折 5mm, 置于被检查者之下睑结膜囊中外 1/3 处, 另一端自然下垂, 患者闭眼, 5min 后看被泪液湿润滤纸长度。>10mm/5min 为正常。<10mm/5min 为轻度, <5mm/5min 为中度, <2mm/5min 为重度。

1.2.4 CF 将角膜分为 4 个象限, 每个象限无染色为 0, 有染色分为轻度、中度和重度 3 等级: <4 个点为轻度, 4~8 个点为中度, >8 个点为重度。各个象限如点数不均匀, 以多者为标准。以上各项检查方法正常为 0 分, 轻度为 1 分, 中度为 2 分, 重度为 3 分。

1.2.5 干眼诊断 干眼症目前尚无统一的诊断标准, 参照国内刘祖国^[6] 建议干眼的诊断标准。

统计学分析: 本研究所有检测数据均采用 SPSS 16.0 和 SAS 9.1.3 统计软件进行分析。记数数据采用 χ^2 检验, 等级数据的秩和检验采用 Kruskal-Wallis H 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 SS 发病高峰期在 30~60 岁, 青少年也有发病。男:女为 1:7.9。与文献报道情况相似。

2.2 干眼患病情况 所有 160 眼中有 61 眼(38%) 出现干眼症。干眼症状由多到少依次为: 眼干 50 眼(31%)、异物感 15 眼(9.4%)、视朦 10 眼(6.2%)、眼痒 8 眼(5%)、眼红 4 眼(2.5%)、刺痛 4 眼(2.5%)。

2.3 将 SS 组中患者按不同年龄分组 对于干眼症患病率进行比较, 其中 A 组 40 眼(15~30 岁), 诊断为干眼症患者 8 眼(20%); B 组 40 眼(31~45 岁), 诊断为干眼症患者 13 眼(32.5%); C 组 40 眼(46~60 岁), 诊断为干眼症患者 19 眼(47.5%); D 组 40 眼(61~75 岁), 诊断为干眼症患者 21 眼(52.5%)。研究显示 SS 组中, 干眼症患病率随年龄的增大而增高, 差异有统计意义($\chi^2 = 10.66, P = 0.014$)。各组比较: A 与 C, A 与 D 两组间比较差异有显著意义($P < 0.05$)。A 与 B, B 与 C, B 与 D, C 与 D 两组间

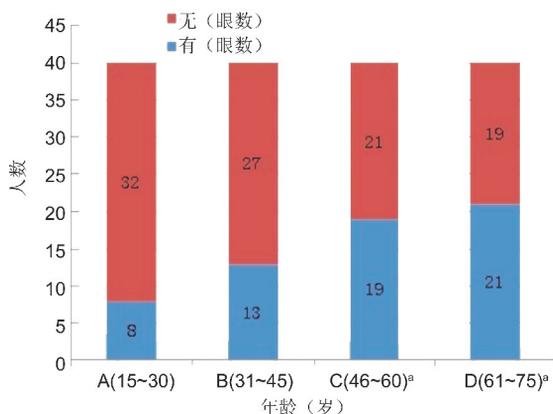


图 1 SS 患者组中不同年龄间干眼症患病率比较 ^a $P < 0.05$ vs A 组。

比较差异无显著意义($P > 0.05$), 见图 1。

2.4 将所有 SS 患者按照病程长短分组进行干眼症患病率比较 其中 A 组(<1a)78 眼, 干眼症 17 眼(21.8%); B 组(1~2a)22 眼, 干眼症 10 眼(45.5%); C 组(>2a)60 眼, 干眼症 34 眼(56.7%)。研究表明: SS 组干眼患病率随病程的延长而增高, 差异有显著统计学意义($\chi^2 = 20.127, P = 0.000$)。3 组间比较: A 与 B, A 与 C 组间比较差异均有统计意义($P < 0.05$)。B, C 两组间比较差异无显著意义($\chi^2 = 9.979, P = 0.322$)。

2.5 SS 患者组中不同年龄间 S I t 评分比较 SS 组 S I t 评分随发病年龄的增大而增大, 差异有统计学意义($H = 2.575, P = 0.462$)。

2.6 SS 组中不同病程间 S I t 评分比较 SS 组 S I t 评分随病程的延长而增大, 差异有统计学意义($H = 7.356, P = 0.025$)。

2.7 SS 患者组中不同年龄间 BUT 评分比较 SS 组 BUT 评分随年龄的增加而增大, 差异有显著统计学意义($H = 11.932, P = 0.008$)。

2.8 SS 组中不同病程间 BUT 评分比较 SS 组 BUT 评分随病程的延长而增大, 差异有显著统计学意义($H = 12.969, P = 0.002$)。

2.9 SS 患者组中不同年龄间 FL 评分比较 SS 组 FL 评分随年龄的增加而增大, 差异有显著统计学意义($H = 14.068, P = 0.003$)。

2.10 SS 组中不同病程间 FL 评分比较 SS 组 BUT 评分随病程的延长而增大, 差异有显著统计学意义($H = 16.060, P = 0.000$)。

3 讨论

SS 可以发生在任何年龄, 但多见于中年女性, 本研究中所选病例均处于同一生活区, 职业及环境、用眼时间等差别不大。SS 发病高峰在 30~60 岁, 男女比例为 1:7.9。SS 患者容易继发干眼, 本研究中 SS 干眼患病率为 38%, 较普通人群患病率; 加拿大报道的 28.7%, 日本的 17%^[7], 和我国严厉等^[8] 报道的 11.70%, 项广珍等^[9] 报道的 10.71%, 以及最近报道的北京市社区人群干眼的患病率 21%^[10]; 内蒙地区 40 岁以上人群干眼患病率 31.93%^[11]; 上海市北新泾社区 60 岁及以上人群干眼患病率 24.8%^[12] 均要高。本次研究显示 SS 眼部主要症状有眼干、异物感和视朦。

目前干眼症的主要发病机制学说建立在泪腺功能单位的基础上^[13], 炎症是此学说的关键。SS 发生于干眼症的炎症属于非感染性的基于免疫的炎症。SS 中泪腺进行性大量淋巴细胞浸润和激活, 促炎性因子表达增强^[14-17]; 自

然抗炎因子的分泌降低,如异常泪腺产生的乳铁蛋白降低^[18];炎症因子的释放会损害正常的泪液分泌的神经传导,影响泪液分泌的质和量。泪腺、眼表上皮细胞的凋亡增加及淋巴细胞的凋亡抑制则造成了组织破坏和炎症的持续激活状态^[19]。另外,炎症及免疫介质刺激可引起结膜杯状细胞数量减少或功能下降,使其分泌黏蛋白减少。黏蛋白是泪膜的主要成分,具有维持泪膜稳定、保持正常光滑的眼表光学界面、润滑眼表和防止病原微生物入侵等重要作用^[20]。炎症引起杯状细胞数量减少,致黏蛋白分泌减少,最终导致泪膜不稳定和破裂过快,是干眼发生的主要机制。

干眼诊断试验中,无表面麻醉的 Schirmer I 试验主要测量主泪腺的功能,即滤纸刺激引起的分泌,是测定泪液分泌量的方法^[21],本研究结果显示 SS 各发病年龄组间及病程组间 S I t 评分比较差异有显著性 ($P = 0.462, 0.025$),泪液分泌随发病年龄的增大和病程的延长而减少。提示 SS 患者的主泪腺随着进行性和持续的大量淋巴细胞浸润和激活,其组织结构的破坏,分泌功能逐渐降低。也证实了 SS 患者存在泪液分泌减少特别是反射性泪液分泌减少或丧失。BUT 是测定泪膜稳定性的重要方法^[22]和唯一可靠指标。本研究结果显示 SS 各发病年龄组间及病程组间 BUT 比较差异有显著性 ($P = 0.008, 0.002$),BUT 随发病年龄的增大和病程的延长而降低。进一步提示,SS 患者中随着眼表上皮炎症的持续激活,炎症及免疫介质的持续刺激造成结膜杯状细胞数量逐渐减少和功能逐渐下降,致黏蛋白分泌逐渐减少。

眼表活体染色检查用于判断眼表的完整性,常用的染料有荧光素和虎红,虎红主要着染已坏死、失去活性、变性的细胞和缺乏表面蛋白、尤其是黏蛋白覆盖的结膜和角膜上皮细胞,而荧光素着染角膜上皮缺损处^[23,24]。本研究结果显示 SS 各发病年龄组间及病程组间角膜染色评分比较差异有显著性 ($P = 0.003, 0.000$),角膜染色的严重程度随发病年龄的增大和病程的延长而逐渐加重。

本研究也显示在 SS 中干眼症患病率随年龄的增大而增高,差异有显著性 ($P = 0.014$)。15~30 岁年龄组与 46 岁以上各年龄组间干眼患病率比较差异均有显著性 ($P < 0.05$),这提示我们在 SS 的干眼发生与年龄密切相关,这可能的原因是:随年龄的增长,泪液的生成减少及蒸发增加,从而易引起干眼^[25];老年人眼肌松弛导致泪液动力学改变引起干眼。而 31 岁以上各年龄组间干眼患病率比较差异均无显著性 ($P > 0.05$),这表明除了年龄因素外,在干眼的发病中还存在一些诱因和外因,比如环境因素,Sahai 等^[26]的研究表明大风及强光是干眼的危险因素;还有生活方式,职业,全身用药情况,性激素水平等。SS A 组(病程 < 1a)的干眼患病率为 21.8%,与正常人群干眼患病率相似,而 B 组(病程为 1~2a)的干眼患病率为 45.5%,C 组(>2a)的干眼患病率为 56.7%,均明显高于 A 组。A 与 B, A 与 C 组间比较差异均有显著性 ($P < 0.05$),B 与 C 组间比较差异无显著性 ($P > 0.05$),说明 SS 早期虽然可以造成一定的眼部损害,并出现阳性体征,但患者并不一定就出现明显的干眼症状,有些患者有严重的角结膜炎或影响视力的角膜并发症(如角膜表皮缺损,无菌性角膜基质溃疡)而无不适主诉。这提醒我们在临床工作中如遇到怀疑 SS 的患者,即使没有明显的干眼症状,也应该进一步行 BUT 检查、Schirmer 试验和 CF 检查,这对 SS 及其继发的干眼症等并发症的早期诊疗和阻止其进展有着重要意义。

SS 患者容易继发干眼症,表现为泪膜稳定性下降,泪

液分泌量下降,角膜荧光素着色,上述变化与发病年龄和病程成正相关。因此,对可疑的 SS 患者行常规 BUT、S I t、CF 检查有助于早期发现 SS 及其继发的眼表疾病,这对我们对干燥综合症及干眼症早期诊断和早期进行临床治疗有着重要的意义。

参考文献

- 1 罗丰年. 干燥综合征患者免疫功能的研究. 眼科研究 1996;14(3):212-214
- 2 李志杰,彭广华,李辰. 眼免疫性疾病. 郑州:河南科学技术出版社 2001:414
- 3 Ramos-Casala M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjoren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis* 2005;64(3):347-354
- 4 Shein OD, Munoz B, Tielsh JM, et al. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1979;124(6):723-728
- 5 Shein OD, Munoz B, Tielsh JM, et al. Relationship between signs and symptoms of dry eye in the elderly. A population-base perspective. *Ophthalmology* 1991;104(9):1395-1401
- 6 刘祖国. 干眼的诊断. 中华眼科杂志 2001;38:318-320
- 7 Brewitt H, Sistani F. Dry eye disease: the scale of the Problem. *Surv Ophthalmol* 2001; 45(Suppl 2):s199-202
- 8 严厉,顾宝文,司马晶,等. 眼科门诊患者中干眼症的流行病学调查. 解剖与临床杂志 2006;11(3):200-201
- 9 项广诊,王跃丽,唐国芬,等. 干眼症患者因素的临床分析. 眼科 2004;13(6):357-359
- 10 Jie Y, Xu L, Wu YY, et al. Prevalence of drg eye among adult Chinese in the Beijing Eye Study. *Eye* 2009;23(3):688-693
- 11 胡丽兴,张玉秋,聂清,等. 内蒙地区 40 岁以上人群干眼患病情况的调查研究. 临床眼科杂志 2009;17(5):460-462
- 12 田玉景,刘焰,邹海东. 上海市北新泾社区 60 岁及以上人群干眼的流行病学调查. 中国实用眼科杂志 2009;27(7):776-780
- 13 Stern ME, Gao J, Siemasko KF, et al. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res* 2004;78(3):409-416
- 14 Gao J, Schwalb TA, Addeo JV, et al. The role of apoptosis in the pathogenesis of canine keratoconjunctivitis sicca: the effect of topical cyclosporin A therapy. *Cornea* 1998;17(6):654-663
- 15 Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, et al. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjögren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res* 1999;19(3):201-211
- 16 Solomon A, Dursun D, Liu Z, et al. Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(10):2283-2292
- 17 Afonso AA, Sobrin L, Monroy DC, et al. Tear fluid gelatinase B activity correlates with IL-1 alpha concentration and fluorescein clearance in ocular rosacea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(11):2506-2512
- 18 McCollum CJ, Foulks GN, Bodner B, et al. Rapid assay of lactoferrin in keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 1994;13(6):505-508
- 19 刘祖国,杨文照. 干眼症的发病机制. 眼科 2005;14(5):342
- 20 蔡蓉蓉,张朝然. 粘蛋白与干眼症. 眼科研究 2008;26(11):877-880
- 21 Nava A, Barton K, Monroy DC, et al. The effect of age, gender, and fluid dynamics on the concentration of tear film epidermal growth factor. *Cornea* 1997;16(4):430-438
- 22 Bjerrum KB. Test and symptoms in keratoconjunctivitis sicca and their correlation. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74(5):436-441
- 23 Feenstra R, Tseng S. Comparison of fluorescein and rose bengal staining. *Ophthalmology* 1992;99(4):605-617
- 24 Pflugfelder SC, Tseng SCG, Yoskino K, et al. Correlation of goblet cell density and mucosal epithelial membrane mucin expression with rose bengal in patients with ocular irritation. *Ophthalmology* 1997;104(2):223-235
- 25 Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB. Tear film changes associated with normal aging. *Cornea* 1996;15(3):229-234
- 26 Sahai A, Malik P. Dry eye: prevalence and attributable risk factors in a hospital-based population. *Indian J Ophthalmol* 2005;53(2):87-91