

引用本文: 林琳, 冯云, 傅瑶, 等. 眼表微环境与泪膜稳态对视觉质量影响的新认识. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2022, 24(12): 881-887. DOI: 10.3760/cma.j.cn.115909-20220325-00111.

· 讲座 · Lecture ·

眼表微环境与泪膜稳态对视觉质量影响的新认识

林琳¹ 冯云² 傅瑶³ 高华⁴ 顾正宇⁵ 郭年波⁶ 洪佳旭⁷ 胡亮⁸ 黄晓丹¹ 接英⁹
晋秀明¹ 柯碧莲¹⁰ 李贵刚¹¹ 李炜¹² 陆成伟¹³ 潘志强⁹ 王辉¹⁴ 王林农¹⁵ 吴洁¹⁶
徐建江⁷ 张弘¹⁷ 张运江¹⁸ 周文天¹⁹ 曾庆延²⁰

作者单位: ¹浙江大学医学院附属第二医院眼科, 杭州 310003; ²北京大学第三医院眼科, 北京 100191; ³上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科, 上海 200011; ⁴山东第一医科大学附属眼科医院, 济南 250299; ⁵安徽医科大学第一附属医院眼科, 合肥 230022; ⁶赣州启明星眼科医院, 赣州 341001; ⁷复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科, 上海 200126; ⁸温州医科大学附属眼视光医院, 温州 325027; ⁹首都医科大学附属北京同仁医院眼科中心, 北京 100005; ¹⁰上海交通大学医学院附属第一人民医院眼科, 上海 200080; ¹¹华中科技大学同济医学院附属同济医院眼科, 武汉 430030; ¹²厦门大学眼科研究所, 厦门 361104; ¹³吉林大学第一医院眼科, 长春 130031; ¹⁴赣南医学院第一附属医院眼科, 赣州 341001; ¹⁵南京医科大学附属南京医院眼科, 南京 210006; ¹⁶西安市第一医院眼科, 西安 710002; ¹⁷哈尔滨医科大学附属第一医院眼科, 哈尔滨 150007; ¹⁸吉安康明眼科医院, 吉安 343099; ¹⁹南昌大学附属眼科医院, 南昌 330006; ²⁰武汉爱尔眼科医院汉口医院, 武汉 430064

第一作者: 林琳 (ORCID: 0000-0001-9634-135X), Email: icyLinLin@zju.edu.cn

通信作者: 晋秀明 (ORCID: 0000-0001-7492-5143), Email: lzyjxm@zju.edu.cn

摘要

2020年发布的中国干眼专家共识第一次将眼表微环境的概念新增到了干眼的定义中。强调了泪膜不稳定和眼表微环境失衡在干眼发病机制中的重要地位, 并将视功能障碍作为干眼病情发展的重要结局之一。为了加强对新共识的认识, 推动相关的基础与临床研究的开展及转化, 为广大干眼患者提供更为细致的诊疗建议, 专家组于2021年3月26日在江西吉安召开讨论会, 对眼表微环境和泪膜稳态这两方面的研究现状及存在的问题进行分析, 主要围绕干眼的这两个核心机制的新认识、与视觉质量的关系、临床的评估和治疗手段的建议和未来发展新方向等提出建议和推荐意见。

关键词: 微环境; 泪膜; 视觉质量; 推荐意见

DOI: 10.3760/cma.j.cn.115909-20220325-00111

New Understanding of the Influence of Ocular Surface Microenvironment and Tear Film Homeostasis on Visual Quality

Lin Lin¹, Yun Feng², Yao Fu³, Hua Gao⁴, Zhengyu Gu⁵, Nianbo Guo⁶, Jiaxu Hong⁷, Liang Hu⁸, Xiaodan Huang¹, Ying Jie⁹, Xiuming Jin¹, Bilian Ke¹⁰, Guigang Li¹¹, Wei Li¹², Chengwei Lu¹³, Zhiqiang Pan⁹, Hui Wang¹⁴, Linnong Wang¹⁵, Jie Wu¹⁶, Jianjiang Xu⁷, Hong Zhang¹⁷, Yunjiang Zhang¹⁸, Wentian Zhou¹⁹, Qingyan Zeng²⁰

¹Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China

²Department of Ophthalmology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

³Department of Ophthalmology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China

⁴Eye Hospital of Shandong First Medical University, Jinan 250299, China

⁵Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

⁶Ganzhou Qi Ming Xing Eye Hospital, Ganzhou 341001, China

⁷Department of Ophthalmology, Fudan University Affiliated Eye, Ear, Nose and Throat Hospital, Shanghai 200126, China

⁸Eye Hospital, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, China

⁹Department of Ophthalmology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100005, China

¹⁰Department of Ophthalmology, Shanghai First People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China

¹¹Department of Ophthalmology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430030, China

¹²Eye Institute of Xiamen University, Xiamen 361104, China

¹³Department of Ophthalmology, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130031, China

¹⁴Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical College, Ganzhou 341001, China

¹⁵Department of Ophthalmology, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China

¹⁶Department of Ophthalmology, Xi'an No. 1 People's Hospital, Xi'an 710002, China

¹⁷Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150007, China

¹⁸Ji'an Kangming Eye Hospital, Ji'an 343099, China

¹⁹Affiliated Eye Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

²⁰Wuhan Aier Hankou Eye Hospital, Wuhan 430064, China

Corresponding author: Xiuming Jin, Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China (Email: lzyjxm@zju.edu.cn)

ABSTRACT

The Chinese Dry Eye Expert Consensus released in 2020 added the concept of ocular surface microenvironment to the definition of dry eye for the first time. The tear film instability and ocular surface microenvironmental imbalance was emphasized to play a critical role in the pathogenesis of dry eye, and visual dysfunction was defined as one of the important outcomes of dry eye. In order to strengthen the understanding of the new consensus, promote the development and transformation of related basic and clinical research, and provide more detailed diagnosis and treatment recommendations for dry eye patients, many experts in the field of dry eye held a panel discussion in Ji'an on March 26, 2021 and analyzed the current research status and existing problems of the ocular surface microenvironment and tear film homeostasis. In that meeting, opinions and recommendations were put forward based on new understandings of the two key factors in the mechanism of dry eye, the relationship with visual quality, clinical methods of evaluation and treatment, and new directions for future development.

Key words: microenvironment; tear film; visual quality; recommendations

DOI: 10.3760/cma.j.cn 115909-20220325-00111

近年来,随着人口的老龄化、生活环境的改变,尤其是视频终端的大量使用,干眼患者的数量呈明显增加的趋势。据推测中国的干眼患者目前已超过3亿,影响各个年龄层人群的眼健康,成为重要的社会公共卫生问题^[1]。2013年,中华医学会眼科学分会角膜病学组制定了我国首个干眼临床诊疗专家共识;2020年,中国干眼专家共识:定义与分类(2020年)^[2]新版发布,进一步推动了我国干眼学科研究的进展。新版定义强调了泪膜不稳定和

眼表微环境失衡在干眼发病机制中的重要地位,并将视功能障碍作为干眼病情发展的重要结局之一。泪膜稳态和眼表微环境异常造成的干眼视觉质量下降,成为临床工作中不可忽视的问题。

为了加强对干眼患者视觉质量的认识,推动相关的基础与临床研究的开展及转化,为广大干眼患者提供更为细致的诊疗建议,国内干眼领域的部分专家于2021年3月26日在江西吉安召开讨论会,对眼表微环境和泪膜稳态这两方面的研究现状及存在

的问题进行分析,主要围绕干眼的这两个核心机制的认识、与视觉质量的关系、临床的评估和治疗手段的建议和未来发展新方向,提出建议和推荐意见。

1 眼表微环境和泪膜稳态的认识

中国干眼专家共识:定义和分类(2020年)^[2]首次将眼表微环境失衡的概念新增到了干眼的定义中。眼表微环境由不同的眼表组织及其细胞、细胞外基质等多个层面的复杂成分构成,包括眼睑、角膜、结膜、睑板腺、泪腺等组织,以及泪膜、免疫体系、神经支配体系、内分泌调控体系、血管及淋巴管体系、微生物群落等,这些成分相互联系和影响,共同维持稳定健康的眼表状态。眼表微环境稳态的维持,需要多种因素综合作用达到平衡状态。不同的致病因素,包括泪液的质、量和动力学异常,一方面导致泪膜不稳定,另一方面可能影响更大范畴的眼表组织微环境;当一种或多种组织及其细胞、细胞外基质等成分发生变化,往往引起连锁反应,导致其他微环境成分改变。当改变程度超出机体的代偿能力,最终将导致眼表微环境稳态失衡。覆盖于眼表外层的泪膜,是维护眼表健康的重要部分,维护眼表光学特征,防御微生物侵袭。泪膜不稳定和眼表微环境失衡之间互相推动,互相影响,牵一发而动全身,最终导致不可逆的眼表损伤。

眼表微环境稳态失衡可以表现为两个方面:第一,角膜、结膜、睑板腺、泪腺以及神经网络组织层面的改变;第二,细胞外间质层面的微环境改变,包括免疫细胞、激素、生长因子、炎症因子以及微生物群落的变化等^[3-4]。例如免疫相关的干眼伴有免疫细胞的激活,干眼发病中可能出现的角膜鳞状上皮化生,往往从角膜中央病变开始,继而发生黏蛋白的表型改变和水平下降,上皮细胞微绒毛缩短,引起泪膜破裂时间缩短,严重者会出现角膜溃疡。

2 眼表微环境对视觉质量的影响

眼表微环境和泪膜稳态的破坏是干眼发病的核心机制,眼表微环境的任何一项成分的异常,都可能引起整个微环境稳态的失衡,诱发泪膜不稳定,二者相互作用导致炎症反应、组织损伤、神经异常,造成不适症状的同时,有可能带来视觉质量的下降,以及视功能障碍。

视功能所涵盖范围较为广泛,一方面与双眼视

觉相关,如双眼的协调和配合能力,改变和维持聚焦状态的调节能力,跟随功能,精确的扫视和追踪功能等^[5];另一方面又包含了感知方面的内容,包括光觉、色觉、形觉、立体觉和对比觉等,在本建议中所涉及内容较少。视觉质量,通常和屈光介质密切相关,包含视力、清晰度、舒适度、稳定性等指标。视觉质量的判断通过设备检测客观的成像质量和患者的主观感受结合进行。目前评估的方法包括视力、客观视觉质量评价、对比敏感度检查和主观感受评价等^[6]。本建议主要探讨干眼与视觉质量的相关影响内容。

角膜上皮损伤、角膜云翳、新生血管可能导致角膜表面形态不规则以及涂布于角膜上皮的泪膜分布不规则,将产生特定的泪膜破裂形态;而且眼表损伤造成后向光散射增加,以及基线高阶像差增加,导致视力模糊^[7-8]。又如,眼表化学伤导致的结膜杯状细胞密度下降,黏蛋白异常,从而导致不同的泪膜破裂形态,继而引起泪液动力学的改变,泪膜不稳定造成前向光散射增加,患者可出现眩光不适以及眨眼后高阶像差稳定性下降,所导致的眨眼后视力波动^[3,8]。再如睑板腺导管阻塞,过度角化和慢性炎症,导致睑板腺功能障碍(Meibomian gland dysfunction, MGD)以及睑缘炎相关角结膜病变;此时泪膜稳定性下降,产生特定的泪膜破裂形态,导致高阶像差增加,对比敏感度异常,影响视觉质量^[9]。

3 泪膜稳态失衡对视觉质量的影响

泪膜暴露在空气中,角膜表面的泪膜是一层7~40 μm的泪液,由脂质层、水液层和黏蛋白层构成,易受到空气及外界因素的变化而改变^[2]。泪膜对眼球光学质量影响显著,10%~30%的干眼患者会有视觉质量影响,典型表现为视力波动^[10]。泪膜的动态变化包括整个泪膜厚度的变化,脂质层厚度的变化以及泪膜破裂现象,这三个方面的泪膜动态改变均对视觉质量造成影响。

干眼患者瞬目后的泪膜动态变化,及其引起的像差和散射增加、视觉质量的下降早于正常人。Monte's-Mico'等^[11]在13名干眼患者和15名健康受试者中,进行瞬目后的波前像差检查。发现干眼患者的泪膜异常在瞬目后(2.9 ± 0.4)s开始增加,而正常人的波前像差在瞬目(6.1 ± 0.5)s开始发生变化。最小均方根(Root mean square, RMS)像

差发生的时间与泪膜破裂时间 (Tear breakup time, TBUT) 相关。因此, 瞬目后异常短时间内出现高阶像差变化的患者, 很可能存在TBUT缩短型干眼。

泪膜、角膜及眼内屈光介质是影响视网膜成像的重要环节, 其中泪膜是眼表的第一道屈光介质。泪膜的稳定是保证视网膜成像质量的重要因素。泪膜不稳定, 仅仅维持较短时间即破裂, 造成泪膜的不规则、不完整, 最终导致视觉质量下降。干眼影响视觉质量的机制主要分为两方面, 一是眨眼后高阶像差的稳定性降低, 导致眨眼时的视力波动; 二是中央角膜区域(即光学区)的眼表损伤, 引起高阶像差和角膜后向光散射的增加, 继而产生视物模糊^[8]。泪液的质、量和动力学改变, 引起2次瞬目间的泪膜不稳定, 暴露出角膜表面的不规则光学扭曲和散射, 影响了人眼整个光学系统, 从而导致视网膜成像质量的下降。

4 泪膜稳态评估对干眼的诊断价值

2017年亚洲干眼协会专家共识^[12]和2020年我国干眼专家共识^[2]都把视力损伤或视功能障碍纳入干眼的定义中, 提示临床医师重视视力波动和泪膜稳态、视觉质量的相关性。干眼患者视觉质量评估要重视动态的变化, 若患者出现视力波动, 需评判视力模糊是由屈光状态引起的还是由于干眼引起的。临床中可在人工泪液滴眼或眨眼后再做检查, 如果由泪膜不稳定引起, 滴用高浓度玻璃酸钠或眨眼后, 视觉质量会有短暂改善。据此初步判断是否为泪膜问题, 可作为评估干眼相关泪膜质量的简易方法。总的来说, 泪膜稳态评估包括泪膜评估和视觉质量评估。

4.1 泪膜评估

泪膜是光学成像质量非常重要的因素, 近年来泪膜评估的手段层出不穷, 非侵入性的干眼诊断仪器如眼表综合分析仪、角膜地形图、Lipiview眼表干涉仪等在临床应用广泛。眼表综合分析仪能够快速评估泪膜稳定性, 主要项目包含非侵入性泪膜破裂时间 (Non-invasive breakup time, NITBUT)、非侵入性泪河高度 (Non-invasive tear meniscus height, NITMH)、结膜充血程度、泪膜脂质层质量评估等, 动态记录泪膜运动的流速, 以评价泪液黏滞度。NITBUT与传统方法测得的荧光素钠TBUT结果具有一致性^[13]。角膜地形图可以评估干眼患

者的角膜表面规则度, 从而一定程度上反映泪膜的稳定性^[14]。刘祖国等^[15]发现, 干眼患者的表面规则指数 (Surface regularity index, SRI) 和表面不规则指数 (Surface asymmetry index, SAI) 值较正常人显著升高, 角膜预测视力 (Potential visual acuity, PVA) 的值则显著降低; 其中SRI和SAI与角膜荧光染色呈正相关。其研究认为SRI和SAI可作为诊断干眼的客观指标。干眼患者因泪膜稳定性下降, 或伴角膜上皮损伤, 引起角膜表面规则度下降, 可能导致视觉质量的下降。角膜地形图具有高精度、非创伤性和容易重复测量的特点, 成为泪膜评估的一个重要手段。Lipiview眼表干涉仪采用干涉光原理, 可动态测量眼表和泪膜的各项客观指标。Jie等^[16]回顾干眼患者58眼, 经Lipiview检测发现, 不完全瞬目的次数与TBUT缩短有显著的相关性。通过泪膜脂质层以及瞬目情况观察, 可以动态评估干眼患者, 尤其是脂质异常型干眼患者的泪膜情况。

4.2 视觉质量评估

视觉质量的评估方法分为主观和客观两大类, 主观包括视功能相关生命质量量表 (National eye institute visual function questionnaire-25, NEI-VFQ-25), 功能性视敏度 (Functional visual acuity, FVA)、对比度视力等检查。FVA设备自动检测瞬目后睁眼10 s内连续的视敏度, 评估短TBUT干眼患者由于泪膜不稳定造成的视力波动, 以反映对主观视觉质量的影响^[17]。

客观评估视觉质量主要有2种方法: 第一, 波前像差仪测量高阶像差。高阶像差可以反映干眼患者泪膜改变和成像质量下降, 从而评价干眼严重程度和视觉质量。眼内像差的影响因素包括年龄、性别、瞳孔直径、泪膜稳定性以及屈光状态等等, 干眼患者泪膜不稳定会诱发高阶像差的增加, 导致夜间视力下降, 这往往多见于屈光术后的视觉质量下降^[18]。第二, 视觉质量分析系统测量散射指数, 如双通道视觉质量分析仪 (Optical quality analysis system, OQAS-II) 可以评估客观散射指数 (Object scatter index, OSI)。眼内散射包括前向散射和后向散射。前向散射是指光线经眼屈光介质向视网膜方向散射的部分, 为影响视觉质量的主要部分。测量前向散射的OSI值可以敏感地反映干眼程度和使用人工泪液前后干眼的变化。Kobashi等^[19]研究结果显示, 干眼患者在瞬目后4.5~10 s内, OSI明显升高, 与健康人OSI相比有显著性差异。干眼导

致的泪膜不稳定使得前向光散射增加, 瞬目视力波动。OSI值可用于判断患者眼内散射的变化, 同时比较干眼患者与健康人的差异。尽管干眼诊断或分级在视觉质量上尚无统一的临床标准, 但客观的光学仪器已经可以量化视觉质量的动态变化。泪膜不稳定相关的视觉质量下降这一问题, 已经逐渐引起临床医师的重视。

总之, 视觉质量动态监测可以反映泪膜动态变化, 视觉质量的检测将来是否会成为干眼诊断早期指标值得关注。

5 围手术期泪膜稳态对术后视觉质量的意义

眼手术相关性干眼是影响术后视觉质量的重要因素。无论屈光手术^[20-21]、白内障手术^[22-23]、眼睑手术^[24]或其他累及角膜眼表的手术^[25], 都有报道不同程度的术后干眼情况持续存在, 其中以角膜屈光手术后干眼较为明显, 主要与手术切断部分角膜神经有关。不同类型的角膜屈光手术后往往存在不同程度的1~6个月干眼。有文献报道准分子激光原位角膜磨镶术(LASIK)术后第1天干眼发生率超过90.0%, 术后1个月发生率59.4%^[20], 这些患者角膜神经切断后, 角膜知觉未完全恢复, 因此干眼自觉症状往往不明显。术后干眼发病原因有机械性因素、手术操作、围手术期用药和术后炎症环境等多因素所致。屈光手术切断角膜神经, 使角膜敏感性下降, 有研究表明, 屈光术后1个月完全瞬目比率明显减少, 泪膜涂布异常^[21]; 手术还会导致杯状细胞损伤, 黏蛋白表达改变。术后角膜曲率变化导致泪膜动力学状态不稳定而发生干眼。围手术期用药, 包括滴眼液中所含防腐剂 and 术中表面麻醉剂对泪膜均有损伤。此外, 术后炎症使角膜上皮和杯状细胞损伤, 黏蛋白分泌下降, 也容易造成干眼和视觉功能不稳定。

术前的干眼症状和泪膜稳态的波动会影响光学生物测量结果的准确性, 增加术后屈光度数出现误差的可能。对于已有泪膜明显异常, 仅使用人工泪液替代治疗可能不足以短时间内改善泪膜功能者, 建议先遵照《中国干眼专家共识: 治疗(2020年)》^[26]先行干眼治疗, 改善泪膜, 再行手术, 既可以减小屈光度数的误差, 又能提高患者的术后满意度。高端人工晶体植入的患者建议多次检测, 若发现数据波动, 可用人工泪液滴眼后再行重复检测, 以减少误差。另外, 注意术前识别可能导致术

后干眼的高危因素, 例如应特别注意自身免疫相关性疾病、糖尿病、50岁以上女性患者、既往过敏性眼病史等, 此类患者可能存在泪膜不稳定因素, 白内障手术后建议常规应用人工泪液, 以补充黏蛋白。根据国际泪膜与眼表协会和亚洲干眼协会对于干眼的定义, 泪膜不稳定是干眼发病核心机制^[12]。黏蛋白具有保水、锚定、润滑光学表面的重要作用, 是维系泪膜稳定的必要条件。白内障手术和角膜屈光手术直接造成黏蛋白减少^[25], 合并其他因素影响泪膜稳态和视觉质量。术后视觉质量和手术满意度密切相关, 临床医师应该密切关注眼手术相关性干眼的治疗。

6 眼表微环境失衡以及泪膜稳态异常的治疗与视觉质量的修复

首先, 辨别眼表微环境的不同成分变化, 选择针对性的修复方案。①伴有角膜损伤的干眼患者, 上皮细胞的增殖、迁移, 胞间连接等均可能产生变化, 使用自体血清或含有表皮生长因子的滴眼液, 改善干眼患者的角膜损伤; 配戴治疗性角膜接触镜, 可延长泪液在眼表的停留时间, 减轻睑缘对角膜的机械性损伤。②结膜损伤、杯状细胞减少, 黏蛋白水平降低的干眼患者, 可使用维生素A凝胶以及诱导黏蛋白分泌的P2Y2激动剂。积极治疗翼状胬肉、结膜松弛, 有利于改善泪膜稳定性。③泪腺腺泡细胞分泌功能异常的患者可使用免疫抑制剂抑制B细胞活化改善泪液分泌; ④睑板腺导管阻塞、过度角化, 应注重睑缘清洁、睑板腺按摩等物理治疗, 强脉冲光通过改善微循环提高睑板腺的分泌功能, 缓解睑板腺开口的阻塞; ⑤眼表神经敏感性异常导致的神经痛引发干眼患者不适, 局部补充神经生长因子, 以及抗炎治疗可改善干眼神经痛。⑥高渗透压和眼表炎症是干眼发病机制的恶性循环中两个关键因素, 抗炎能阻断对泪膜和细胞的进一步损害, 因此中重度干眼需要考虑联合抗炎治疗。一项多中心、随机开放的临床对照研究提示普拉洛芬具有抑制干眼炎症的作用, 0.1%普拉洛芬滴眼液与0.1%玻璃酸钠滴眼液联合应用能有效改善干眼症状及体征, 对有眼表炎症及上皮细胞损伤的轻中度干眼患者作用更明显^[27]。

泪膜稳态失衡可分为两类, 一类是泪膜本身质或量的异常引起的, 黏蛋白、脂质层、水液和泪液动力学等原因引起的稳态失衡; 另一类是上皮病

变, 如上皮细胞表型改变, 膜结合型黏蛋白减少, 引起了继发的泪膜稳态失衡。对于泪膜稳态失衡的评价, 首先应辨别起始因素是泪膜本身原因或是角结膜上皮因素。例如, 防腐剂引起的干眼, 防腐剂主要作用于上皮细胞, 引起细胞凋亡和表型改变, 治疗方面应关注上皮细胞; 若是由于水液、脂质异常或黏蛋白缺乏引起的泪膜稳态失衡, 治疗侧重点则在于修复泪膜。中国干眼专家共识: 治疗(2020年)指出, 人工泪液是干眼治疗一线用药, 对症改善各种类型的泪膜稳态失衡^[26]。脂质异常引发的泪膜不稳定多见于MGD及睑缘炎等。睑板腺脂质成分中游离脂肪酸过量增加, 通过皂化作用形成泡沫样分泌物, 降低泪膜稳定性^[2], 治疗上可补充含有脂质成分的人工泪液和改善睑板腺功能^[28-29], 如脂质体喷剂、乳剂滴眼液和其他含脂质的配方药物。McCann等^[30]报道, 在轻度至中度脂质缺乏型干眼患者中, 脂质类滴眼液比含有透明质酸钠和羟丙甲基纤维素的水基滴眼液能更有效地降低泪膜渗透压, 改善泪膜稳定性和角膜染色。黏蛋白是保持泪膜稳定的关键因素: 分泌型黏蛋白固摄水分, 润滑眼表, 并作为介质有利于脂质均匀涂布。跨膜型黏蛋白将泪膜锚定在角结膜上皮细胞表面, 也是保护眼表的一道屏障^[31]。有研究表明P2Y2受体激动剂(如地夸磷索钠滴眼液)促进黏蛋白分泌, 是各种原因导致杯状细胞或角结膜上皮损伤, 进而引起水液和黏蛋白缺乏的这类干眼问题的有效治疗对策, 对脂质分泌也有一定的促进作用^[32-34]。一些前瞻性、随机对照研究^[19, 35-36]表明, 应用P2Y2受体激动剂, 不仅能延长TBUT, 促进眼表上皮修复, 而且减轻高阶像差波动, 降低泪膜客观散射指数, 提高患者的视觉质量。亚太白内障和屈光外科医师协会在2017年发表了白内障及屈光手术眼表管理实践指南, 指出了地夸磷索钠和玻璃酸钠联合治疗LASIK术后干眼, 具有早期稳定视觉功能的作用。

7 小结

眼表微环境失衡, 泪膜稳态异常容易导致干眼。干眼治疗的目标是努力达到和维持微环境稳态平衡, 稳定泪膜。治疗前应首先分析微环境失衡的成分和状态, 然后查明原因, 并能针对失衡原因进行病因治疗, 从而达到恢复稳态的目标。眼表疾病引起眼表微环境不同程度的破坏, 分析整个眼表微环境成分的改变对临床治疗有较大的指导意义。

针对眼表微环境的研究刚刚起步, 认识尚不充分, 对微环境的不同成分及其对干眼等眼表疾病的作用有待深入研究。评估眼表微环境改变的检查、诊断和疗效的手段, 例如用于泪液中炎症因子检测的临床快速诊断试剂盒等, 亟需进一步研发完善。

总之, 干眼导致眼表微环境稳态的破坏, 对微环境因素的分析有助于我们发现干眼病因, 评估干眼的病理改变程度, 并针对具体微环境的成分进行个体化治疗。干眼治疗最终目的是恢复正常眼表微环境, 从而维护泪膜稳态。泪膜稳态影响视觉质量, 围术期泪膜稳态与患者术后视觉功能和手术满意度密切相关。视觉质量的评估反映泪膜的动态变化, 人工泪液、黏蛋白促分泌剂及必要的脂质补充和抗炎治疗可以提高泪膜稳态, 改善视觉质量。干眼患者的视觉质量检测和相关治疗, 未来可能成为干眼评估和管理的一个新方向。

利益冲突声明 本研究无任何利益冲突

作者贡献声明 林琳: 收集数据, 资料分析及解释, 参与起草论文并主要参与编辑部修改意见的修改。晋秀明: 内容设计, 收集数据, 资料分析, 参与起草论文, 参与对编辑部的修改意见进行修改。冯云、傅瑶、高华、顾正宇、郭年波、洪佳旭、胡亮、黄晓丹、接英、柯碧莲、李贵刚、李炜、陆成伟、潘志强、王辉、王林农、吴洁、徐建江、张弘、张运江、周文天、曾庆延: 参与修改、审阅文中知识性内容

参考文献:

- [1] 干眼诊疗中心规范化建设专家共识专家组, 中国康复医学会视觉康复专委会干眼康复专业组. 中国干眼诊疗中心规范化建设专家共识(2021). 中华实验眼科杂志, 2021, 39(6): 473-476. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210223-00128.
- [2] 亚洲干眼协会中国分会, 海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组. 中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组. 中国干眼专家共识: 定义和分类(2020年). 中华眼科杂志, 2020, 56(6): 418-422. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20200316-0 0190.
- [3] Zhang X, M VJ, Qu Y, et al. Dry eye management: targeting the ocular surface microenvironment. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7): 1398. DOI: 10.3390/ijms18071398.
- [4] 李炜, 何昕. 眼表微环境与干眼诊疗. 中华眼科杂志, 2022, 58(2): 155-169. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20211122-00552.
- [5] 王光霁. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 1-4.
- [6] 文佰伟, 兰长骏, 廖莹. 视觉质量评价方法的研究进展. 眼科新进展, 2017, 37(8): 793-796. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2017.0201.
- [7] Ye F, Jiang F, Lu Y, et al. Objective optical assessment of tear-film quality dynamics in patients with meibomian gland dysfunction and aqueous-deficient dry eye optical quality changes in different dry eye subtypes. *Indian J Ophthalmol*, 2019, 67(5): 599-603. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1278_18.

- [8] Koh S. Mechanisms of visual disturbance in dry eye. *Cornea*, 2016, 35 Suppl 1:S83-S88. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000998.
- [9] Yokoi N, Georgiev GA. Tear film-oriented diagnosis and tear film-oriented therapy for dry eye based on tear film dynamics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(14): DES13-DES22. DOI: 10.1167/iovs.17-23700.
- [10] IRidder WH, Tomlinson A, Huang JF, et al. Impaired visual performance in patients with dry eye. *Ocul Surf*, 2011, 9(1): 42-55. DOI: 10.1016/s1542-0124(11)70009-x.
- [11] Montés-Micó R, Alió JL, Charman WN. Dynamic changes in the tear film in dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46(5): 1615-1619. DOI: 10.1167/iovs.05-0017.
- [12] Tsubota K, Yokoi N, Shimazaki J, et al. New perspectives on dry eye definition and diagnosis: a consensus report by the Asia Dry Eye Society. *Ocul Surf*, 2017, 15(1): 65-76. DOI: 10.1016/j.jtos.2016.09.003.
- [13] Hong J, Sun X, Wei A, et al. Assessment of tear film stability in dry eye with a newly developed keratograph. *Cornea*, 2013, 32(5): 716-721. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31827144 25.
- [14] 周黎纹, 谢玉秀, 袁非. 角膜地形图对干眼症患者泪膜稳定性的评价分析. *中国临床医学*, 2019, 26(1): 69-71. DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20171011.
- [15] 刘祖国, 谢玉环, 张梅. 干眼病患者角膜表面的规则性及人工泪液对角膜表面规则性的影响. *中华眼科杂志*, 2000, 36(2): 131-134. DOI: 10.3760/j.issn:0412-4081.2000.02.015.
- [16] Jie Y, Sella R, Feng J, et al. Evaluation of incomplete blinking as a measurement of dry eye disease. *Ocul Surf*, 2019, 17(3): 440-446. DOI: 10.1016/j.jtos.2019.05.007.
- [17] Kaido M. Functional visual acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(14): DES29-DES35. DOI: 10.1167/iovs.17-23721.
- [18] 中华医学会眼科学分会眼视光学组, 中国医师协会眼科医师分会眼视光专业委员会. 屈光手术视觉质量评价的专家共识. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2019, 21(8): 561-568. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2019.03.001.
- [19] Kobashi H, Kamiya K, Igarashi A, et al. Intraocular scattering after instillation of diquafosol ophthalmic solution. *Optom Vis Sci*, 2015, 92(9): e303-309. DOI: 10.1097/OPX.0000000000000490.
- [20] Yu EY, Leung A, Rao S, et al. Effect of laser in situ keratomileusis on tear stability. *Ophthalmology*, 2000, 107(12): 2131-2135. DOI: 10.1016/s0161-6420(00)00388-2.
- [21] Chen Q, Li M, Yuan Y, et al. Effects of tear film lipid layer thickness and blinking pattern on tear film instability after corneal refractive surgery. *Cornea*, 2017, 36(7): 810-815. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001207.
- [22] Yu Y, Hua H, Wu M, et al. Evaluation of dry eye after femtosecond laser-assisted cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2015, 41(12): 2614-2623. DOI: 10.1016/j.jcrs.2015.06.036.
- [23] 李学民, 赵欣, 胡力中, 等. 白内障患者手术前后干眼的临床观察. *中华眼科杂志*, 2007, 43(1): 10-13. DOI: 10.3760/j.issn:0412-4081.2007.01.005.
- [24] Pacella SJ, Codner MA. Minor complications after blepharoplasty: dry eyes, chemosis, granulomas, ptosis, and scleral show. *Plast Reconstr Surg*, 2010, 125(2): 709-718. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181c830c7.
- [25] 亚洲干眼协会中国分会, 海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组. 中国干眼专家共识: 眼手术相关性干眼(2021年). *中华眼科杂志*, 2021, 57(8): 564-572. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20210429-00196.
- [26] 亚洲干眼协会中国分会, 海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组. 中国干眼专家共识: 治疗(2020年). *中华眼科杂志*, 2020, 56(12): 907-913. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20200925-00618.
- [27] 陈景尧, 谢立信, 刘祖国. 普拉洛芬治疗轻中度干眼的多中心随机对照临床试验. *中华实验眼科杂志*, 2015, 33(9): 834-839. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.09.015.
- [28] 亚洲干眼协会中国分会, 海峡两岸医药交流协会眼科专业委员会眼表与泪液病学组. 我国睑板腺功能障碍诊断与治疗专家共识(2017年). *中华眼科杂志*, 2017, 53(9): 657-661. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.09.005.
- [29] 尤冉, 王军, 韩钰, 等. 超声乳化白内障吸除术后两种人工泪液对干眼的疗效比较. *中华眼科杂志*, 2017, 53(6): 445-450. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.06.010.
- [30] McCann LC, Tomlinson A, Pearce EI, et al. Effectiveness of artificial tears in the management of evaporative dry eye. *Cornea*, 2012, 31(1):1-5.
- [31] Baudouin C, Rolando M, Benitez Del Castillo JM, et al. Reconsidering the central role of mucins in dry eye and ocular surface diseases. *Prog Retin Eye Res*, 2019, 71: 68-87. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2018.11.007.
- [32] Koh S, Ikeda C, Takai Y, et al. Long-term results of treatment with diquafosol ophthalmic solution for aqueous-deficient dry eye. *Jpn J Ophthalmol*, 2013, 57(5): 440-446. DOI: 10.1007/s10384-013-0251-y.
- [33] 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(10): 1310-1315. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-301448.
- [34] Endo KI, Sakamoto A, Fujisawa K. Diquafosol tetrasodium elicits total cholesterol release from rabbit meibomian gland cells via P2Y2 purinergic receptor signalling. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 1-8. DOI: 10.1038/s41598-021-86433-6.
- [35] Park DH, Chung JK, Seo DR, et al. Clinical effects and safety of 3% diquafosol ophthalmic solution for patients with dry eye after cataract surgery: a randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol*, 2016, 163: 122-131.e2. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.12.002.
- [36] 王杨, 黄钰清, 杨燕宁. 地夸磷索钠滴眼液对中重度干眼患者眼表状况和视觉质量的影响. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2021, 23(5): 329-335. DOI: 10.3760/cma.j.cn115909-20201029-00418.

(收稿日期: 2022-03-25)

(本文编辑: 季魏红)