

引文格式:邵毅,吴康瑞,叶蕾.干眼的发病机制及治疗研究进展[J].眼科新进展,2020,40(4):301-306.
doi:10.13389/j.cnki.rao.2020.0070

【述评】

干眼的发病机制及治疗研究进展[△]

邵毅 吴康瑞 叶蕾



作者简介:邵毅,男,1982年10月出生,江西上饶人,眼科副主任,主任医师,赣江学者,美国 Bascom Palmer 眼科医院访问学者,发表眼科 SCI 论著 130 余篇(第一或通信作者 118 篇)。研究方向:角膜病与眼表疾病。联系电话:13576955700; E-mail: freebee99@163.com; ORCID: 0000-0003-1571-2433

收稿日期:2019-04-08
修回日期:2019-06-07
本文编辑:王燕

△基金项目:国家自然科学基金资助(编号:81660158,81460092,81400372);江西省自然科学基金重大项目(编号:2016ACB21017);江西省青年科学基金(编号:20151BAB215016、20161BAB215198);江西省重点研发项目(编号:20151BBG70223,20181BBG70004);江西省教育厅重点项目(编号:GJJ160020);江西省学位与研究生教育教学改革研究项目(编号:JXYJG-2018-013);江西省基层卫生适宜技术“星火推广计划”项目(编号:20188003);江西省卫计委科技计划面上项目(编号:20175116);江西省卫计委中医药科技计划项目(编号:No.2018A060)

作者单位:330006 江西省南昌市,南昌大学第一附属医院眼科

毛细血管扩张症和眼睑不规则^[7]。如酒渣鼻是一种影响皮脂腺的慢性皮肤病,其眼部表现可能与皮肤表现相关或独立出现。眼型酒渣鼻的主要缺陷是 MGs 炎症,腺体孔扩张和阻塞,导致慢性功能障碍^[7]。慢性炎症刺激炎性细胞释放细胞因子和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP),可导致眼表损伤。随后,点状角膜病变和外周角膜的浅表

【摘要】第二次国际干眼研讨会于 2017 年夏季报告提出,干眼是一种多因素的眼表疾病,其特征是泪膜稳态丧失,伴有眼部症状,其中泪膜不稳定和高渗透压、眼表炎症和损伤以及神经感觉异常具有致病作用。干眼是一个重要的公共卫生问题,会导致卫生成本增高,阻碍日常活动的开展,从而降低人群生活质量。本文简要介绍干眼的病因、发病机制,并着重介绍近 2 a 来关于干眼治疗的一些新进展。

【关键词】干眼;病因;发病机制;治疗

【中图分类号】R777.34

第二次国际干眼研讨会于 2017 年夏季报告提出了干眼(dry eye, DE)的一个新定义:DE 是一种多因素的眼表疾病,其特征是泪膜稳态丧失,伴有眼部症状,其中泪膜不稳定和高渗透压、眼表炎症和损伤以及神经感觉异常具有致病作用^[1]。大量流行病研究表明,DE 的患病率为 5%~35%,女性和老年人患病率更高^[2]。此外,不良生活习惯和平均预期寿命的增加将促使其发病率升高。DE 是以泪膜不稳定和泪液高渗为特征,以视力下降、眼部干涩、异物感、烧灼感为临床表现的常见眼部疾病。其症状是主观的,在特殊环境中会加重,如风暴露、干热、低湿度、配戴隐形眼镜(contact lenses, CL)以及吸烟等。然而,目前尚无治愈该疾病的方法,治疗目标往往是缓解 DE 的症状。

1 DE 的病因

1.1 睑板腺功能障碍 睑板腺(meibomian glands, MGs)埋藏于上下睑板之中,并开口于睑缘,排出的脂质分泌物形成泪液的表层,脂质成分可防止泪液过度蒸发。睑板腺功能障碍(meibomian glands dysfunction, MGD)是一种常见的慢性疾病,对患者的生活质量有显著的不良影响。它是蒸发型 DE 的主要原因,因为 MGs 腺体在向泪膜提供脂类方面起重要作用,这有助于延缓泪液从眼表蒸发^[3]。2011 年,MGD 国际研讨会将其定义为一种慢性、弥漫性的 MGs 异常,其特征为 MGs 终末导管阻塞和(或)MGs 分泌物的质和(或)量的变化^[4]。这种病理改变的可能原因是由于终末导管阻塞,腺体分泌物继发的 MGs 淤滞,以及利于细菌生长的 MGs 炎症。这可能会导致眼睑的共生细菌释放更多的酯酶和脂肪酶。由于这种酶的增加,细菌会改变睑脂的黏度,导致 MGs 内进一步淤滞。MGs 缺失或 MGD 及其产生的游离脂肪酸反过来会导致炎症和角化过度^[5]。再者,异常的睑脂也会降低泪膜的脂质水平,进入 DE 的恶性循环,其中脂质泪膜缺乏还会促进泪液蒸发、泪液渗透压增高,并增加眼表炎症、眼表上皮损伤和不适的敏感性。有流行病学调查表明,MGD 影响 4%~20% 的白种人和 60% 以上的亚洲人^[6]。此外,慢性炎症可引起 MGs 继发性功能障碍,导管上皮角化过度、分泌减少,其次是睑缘炎、睑板炎、松弛症、血管化也十分常见^[8]。

1.2 老化和泪腺功能障碍 DE 的另一个主要危险因素是年龄。流行病学研究指出,DE 患病率在 50 岁以后每 5 a 增加 1 次,女性比男性患病率更高^[9]。DE 患者在 MGs 的缺失面积及腺管缺失根数方面具有随年龄增长而逐渐加重的趋势,在泪膜破裂时间方面具有随年龄增长而逐渐下降的趋势^[10]。此外,

随着我国老龄化进程的加快,慢性病在老年群体中的广泛流行,老年人已成为慢性病用药的主要群体^[11]。慢性病全身用药,如抗抑郁药、利尿剂、多巴胺等,会影响泪腺分泌。如 β 受体阻滞剂、 α -肾上腺素能和前列腺素可减少泪液的分泌。这些药物对眼有慢性刺激作用,进而破坏泪腺表面的完整性^[12]。其次,随着年龄的增长,周边角膜的机械敏感性逐渐降低,而中心角膜的敏感性虽在60岁前保持稳定,但随后急剧下降,这也是老年人易患DE的原因之一^[13]。氧化应激也参与了眼表的炎症反应。当抗氧化剂无法抵消正常代谢过程中产生的活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)时,就会发生氧化应激。随着年龄的增长,ROS不足以被抗氧化酶抵消时,自由基和过氧化物等ROS的产生会导致DNA损伤,进而导致细胞坏死和角膜上皮细胞再生能力丧失^[14]。

1.3 性激素与DE 泪膜结构和功能的异常是DE发生的直接原因。有研究显示,性激素水平的变化可能对泪液成分和相关眼表组织的病理改变产生一定影响,进而影响泪膜的结构和功能,最终形成DE^[15]。此外,眼表的炎症反应、上皮细胞凋亡、脂钙蛋白、脂质成分的表达异常可能是各种类型DE发病的重要因素,而性激素水平的变化可能与这些改变有一定相关性。当女性处于激素发生显著变化时期,如妊娠、哺乳、口服避孕药和绝经后,更容易发生DE,这表明DE可能与性激素水平有关。研究表明,雄激素水平对正常泪腺功能和结构组织至关重要,催乳素和雌激素在为泪腺分泌提供充足的激素方面也起重要作用^[14]。性激素缺乏不仅会导致泪液不足性DE,也会导致MGD,引起水液蒸发过强型DE。

1.4 不良的外部环境 DE的症状和体征因人们日常生活中接触的各种环境因素而异。温度、气流速度、相对湿度、季节性和污染物等因素均可改变泪膜蒸发速度,改善或加重DE的症状^[16]。除上述病因外,过多使用视觉显示终端(visual display terminal, VDT)^[17]、睡眠不足^[17],或者某些眼科手术术后^[18]等因素均可导致DE。

2 DE的发病机制

现已确定DE是一种由炎症过程引起的疾病。DE的常见致病机制与泪液高渗有关。高渗可激活一系列反应,导致炎症的恶性循环^[19],从而引发涉及先天及获得性免疫系统的炎症反应^[20]。其中高渗状态引起的上皮损伤可导致角膜神经末梢暴露和慢性刺激。随着角膜敏感性降低,会导致神经源性应激,从而引起眼表均一性的破坏和促炎因子的释放,这些促炎因子会对眼表和腺体造成更大的损伤。受到损害的泪腺可能会产生含有促炎因子的异常泪液,破坏眼表,影响血管生成和淋巴管生成,并加剧炎症反应。

最近Dohlman等^[21]的一项研究表明,T细胞源性粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(T cell-derived granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)可通过促进CD11b⁺髓样细胞成熟和迁移促进DE的发生。在多种免疫介导的炎症状态下,辅助性淋巴细胞17(T helper 17 cells, Th17)在DE中发挥重要作用。Th17细胞衍生的GM-CSF作用于D11b⁺单核/巨噬细胞,促进疾病的发生,而中和GM-CSF可降低这些作用,从而改善DE小鼠模型的临床疗效。Dohlman等^[21]评估了GM-CSF在正常和DE小鼠角膜和结膜中的表达。正常角膜和DE角膜中GM-CSF的mRNA水平无差异,但在DE小鼠结膜中,GM-CSF的mRNA表达明显上调。此外,在DE中,GM-CSF_Th17细胞的频率显著增加,表明Th17细胞可能是DE眼表GM-CSF的主要来源。DE中产生GM-CSF的Th17细胞的频率增加,从而导致GM-CSF水平在眼表的上调。

3 DE的治疗

DE的治疗原则主要是去除病因,改善眼表和泪腺的炎症,恢复泪膜的结构和功能。较轻的DE患者和有连续眼部不适患者的治疗主要以人工泪液为主,治疗更为严重和慢性的DE主要采用包括局部应用类固醇类或环孢菌素类药物、局部或口服抗生素、局部自体血清(autologous serum, AS)滴眼剂,甚至应用全身免疫抑制剂的方法^[22]。

3.1 新型脂质体原位凝胶人工泪液制剂 人工泪液是治疗DE的一种重要的方法,可以通过补充泪膜的水液层和(或)恢复、支持脂质层来稳定泪膜。Acar等^[23]研究表明,以脂质体为基础的原位凝胶人工泪液制剂具有良好的耐受性,适用于眼科局部用药,可能有助于DE的治疗。新型脂质体原位凝胶人工泪液制剂是一种新型的原位胶凝人工泪液配方,该配方同时含有脂质和水分,以模拟天然泪液并润滑泪膜。采用薄膜水合法制备了磷脂酰胆碱、胆固醇、维生素A和E脂质体。该配方的水相由结冷胶、羟丙基甲基纤维素、左卡尼汀、电解质、海藻糖和硼酸盐组成。

3.2 自体冷冻羊膜 与非免疫介导的炎症反应不同,免疫相关的炎症反应更为严重,进展更快。其包括先天免疫反应和获得性免疫反应,导致多形核白细胞招募时间延长,维持M1巨噬细胞并激活Th1或Th17淋巴细胞。因其免疫细胞在免疫相关炎症反应中的特定作用,这也是为什么所有传统的抗炎药物针对的是一种特定类型的炎症。因此,这类药物均不能有效缓解DE。自体冷冻羊膜是一种免疫源性羊膜,羊膜上皮细胞内几乎无HLA-A、HLA-B、HLA-C和DR抗原以及Beta-2微球蛋白,抗原极性低,免疫相关性类症少,可适用于排斥反应严重的免疫相关性炎症疾病,是一种辅助治疗方法,而传统的免疫

治疗和全身免疫治疗均难以达到这一目的^[24]。

3.3 脱细胞猪空肠基质 DE 目前的治疗主要是采取姑息治疗方案,其目的是取代失去的泪液量或减少炎症。再生医学的发展为 DE 的治疗提供了新的选择。严重 DE 的一个主要原因是泪腺的功能障碍,这是导致泪液产生量不足或成分异常,或两者兼而有之的重要因素。Isobel 等^[25]研究评价了脱细胞猪空肠基质的泪腺体外重建治疗 DE 的疗效,第 1 次指出脱细胞猪空肠基质可促进泪腺上皮细胞的生长,以及这些细胞能够产生泪腺特异性蛋白质。此外,他们确认动态培养可促进泪腺代谢活动和功能,脱细胞猪空肠基质可能会是一种适合于泪腺细胞扩增的支架,可用于泪腺组织的重建,为 DE 提供治疗。然而这些仍需要进一步的体内工作来评估该方案的可行性。

3.4 环孢菌素 A 阳离子乳液 最近发表的一项涉及多个欧洲(医学或研究)中心的 $1\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 环孢菌素 A 阳离子乳液(cyclosporine A cationic emulsion, CSA-CE)随机对照试验显示,CSA-CE 在治疗 6 个月以上中重度 DE 患者过程中耐受性良好,DE 患者症状和体征均得到有效改善,特别是存在不可逆角膜损伤风险的严重疾病患者^[26]。此外,一项为期 12 个月的研究结果表明,进行每天 1 次的 CSA-CE 治疗的 DE 患者耐受性良好,严重角膜炎患者的眼表炎症减轻,体征、症状均有所改善^[27]。

3.5 A 型肉毒毒素 A 型肉毒毒素(botulinum toxin type A, BTX-A)注射于眼睑的内侧可改善 DE 的症状和体征,降低了泪液中的血清素和炎症细胞因子水平,为传统上治疗难治性 DE 提供了新的选择^[28]。首先,BTX-A 治疗眼轮匝肌麻痹可损害泪液泵的功能,减少泪液向泪道的排出,因此,更多地是将泪液保留在眼表;其次,BTX-A 减小了瞬目的压力,可减轻角结膜上皮的摩擦和轻微创伤、眼表炎症以及角结膜上皮中相关黏蛋白的丢失;最后,BTX-A 治疗降低了泪液血清素水平。血清素是一种潜在的外周神经敏化剂,因此可改善神经性疼痛。这 3 种机制相互作用,使 BTX-A 提高了治疗顽固性 DE 的疗效。

3.6 omega-3 和 omega-6 脂肪酸 近年来,为了改善 DE 的症状,人们开发了越来越多的含有 omega-3 和 omega-6 的营养补充剂。作为维持身体健康的必需脂肪酸,omega-3 和 omega-6 是最重要的多不饱和脂肪酸,它们在调节炎症和免疫反应方面发挥重要作用。目前,DE 被解释为眼表的慢性炎症,始于泪液高渗,并导致眼部变化,加重 DE 症状和严重程度。根据这些发现,Molina-Leyva 等^[29]研究表明,口服 omega-3 和 omega-6 可以改善眼表炎症,缓解 DES 症状。现有证据表明,DE 时口服 omega-3 和 omega-6 补充剂的效果各不相同,omega-3 应该是单独口服补充剂的主要成分,或者与低比例的 omega-6 结合使用,而口服补充剂的疗效是由 DE 的特点决定的,DE

的病因学又可以影响多不饱和脂肪酸的疗效。

3.7 AS 理论上,AS 滴眼液比传统疗法更具潜在优势,因为其不仅是一种提供润滑的泪液替代品,而且还含有其他生物化学成分,使其能够更接近模拟自然泪液。AS 作为 DE 患者的二线治疗手段已得到广泛应用。研究表明,AS 可作为一种有效治疗 DE 的方法^[30]。

3.8 再生疗法 DE 是一种复杂而隐蔽的病理现象,在人群中发病率高,对生活质量 and 经济成本影响较大。目前,其治疗是对症治疗,主要以润滑眼表和控制炎症为主,具有明显的局限性。因此,最新的研究集中在开发新的生物策略,以促进受影响的组织再生,或至少限制疾病的进展,减少瘢痕,并保持角膜透明度^[31]。治疗范围从生长因子和细胞因子,到使用不同的细胞来源,特别是间充质干细胞。由于其多潜能、营养和免疫调节特性,间充质干细胞或多能间质细胞具有抗炎、免疫调节、抗血管生成、促角膜创伤愈合、减少中性粒细胞和巨噬细胞浸润、促上皮细胞恢复、减少结膜睑板损伤以及增加杯状细胞数量等多种作用,是治疗 DE 的良好来源。干细胞被认为是可调节的药理学库,可用于组合药物的生产、传输,并可根据不同的临床应用进行调整。

3.9 中草药提取物 DE 是最常见的眼病之一,需要以一种简单而有效的方法来治疗 DE。人工泪液是治疗 DE 最常用的药物,仅适用于轻度 DE 患者。有研究者将抗氧化剂阿魏酸(ferulic acid, FA)和抗炎剂山奈酚(kaempferol, KM)的中草药提取物加入缓冲液中,取代人工泪液来治疗 DE,用 DE 家兔进行疗效评估。对家兔眼的泪液产生、角膜损伤和眼部刺激进行了研究,结果表明与对照组 DE 兔相比,缓冲液 + FA($100\text{ }\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)/KM($1\text{ }\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)治疗的 DE 兔角膜上皮损伤较小,而泪液量增加,还可抑制人角膜上皮细胞的炎症^[32]。表明缓冲剂中添加这 2 种草药的局部滴眼剂治疗 DE 可能有效。此外,Cui 等^[33]的研究也提出了扁柏提取物,特别是在 0.01% 和 0.1% 的体积分数下,可以保护眼表免受干燥应激和氧化应激的影响,可作为 DE 辅助治疗选择的观点。Kang 等^[34]研究也表明鹿藿的标准化提取物可以稳定眼表,保持上皮的完整性,并且对角膜鳞状上皮化生和凋亡也有保护作用,可能是一种治疗疾病的有效药物。

3.10 蜂蜜对于 DE 的治疗 蜂蜜是一种过饱和的糖溶液,具有酸性 pH、高渗透压、低含水量的特点,具有抑制微生物生长,减少水肿,促进上皮化生等作用,蜂蜜在眼部护理和伤口护理方面有悠久的历史。Albietz 等^[35]的研究表明,抗菌蜂蜜作为常规治疗的辅助治疗,可用于中度或晚期 MGD 的蒸发型 DE 患者,是有效的辅助治疗手段。同时,Sachiko 等^[36]也发现反复口服蜂王浆补充液可能通过直接激活泪腺的分泌功能,从而改善 DE 患者的泪液量。

3.11 绷带式角膜接触镜 在现代白内障手术中, 尽管手术大多数很成功, 但很多患者在术后仍会感到眼部不适。据报道, 9.8% 的白内障术后患者有 DE 症状, 其严重程度在超声乳化吸出术后 7 d 时达高峰^[37]。目前, 绷带式角膜接触镜 (bandage contact lens, BCL) 已广泛应用于治疗眼表疾病, 尤其是硅水凝胶 BCL。硅水凝胶 BCL 的材料本身含有许多细小的硅氧通道, 允许分子氧自由地进入晶状体。此外, 硅材料还表现出良好的吸水能力。因此, 硅材料可以帮助泪液锁定在水模拟脂质层, 从而减少泪液蒸发, 使其适用于蒸发过强型 DE。有研究表明, BCL 可改善泪膜的稳定性, 并可立即减轻超声乳化吸出术后 DE 所导致的眼部不适^[38]。因此, 对于白内障患者术后 MGD 的发生, 尽管 BCL 对患者来说或许有些负担, 但它可明显改善泪膜的稳定性, 并减少 DE 症状, 不失为一种极好的选择。

3.12 地夸磷索四钠 地夸磷索四钠 (diquafosol tetrasodium, DT) 是一种二核苷酸衍生物, 具有嘌呤受体 P2Y2 受体激动剂, 能够促进眼表水液和黏蛋白的分泌。因此, DT 被广泛用于稳定各种眼科手术前后的泪液功能。Miyake 等^[39]报道, 对于计划行白内障手术的患者, 术前 4 周开始使用 $30\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ DT 滴眼液预处理能有效提高术中角膜表面润湿性。 $30\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ DT 对白内障术后泪膜稳定性、眼表的完整性、DE 主观症状等方面均有治疗作用。此外有研究表明, 局部应用 $30\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ DT 还能改善白内障术后患者早期结膜上皮鳞状上皮化生, 并增加杯状细胞密度^[40]。

3.13 富含生长因子制剂 激光原位角膜磨镶术 (laser in situ keratomileusis, LASIK) 是一种用于矫正屈光不正的眼科手术, LASIK 手术后的患者并发 DE 症状十分常见。LASIK 术后干眼的主要原因是医源性角膜神经损伤。在角膜前基质瓣和准分子激光消融过程中, 致密的基底下神经丛和基质神经均被破坏, 导致角膜敏感度显著降低, 并阻断反射性泪液分泌, 进而导致 DE。LASIK 术后可立即出现 DE 症状, 包括干涩、灼烧感、刺痛、畏光、眼部不适, 甚至视力减退。因此, LASIK 术后角膜神经的早期恢复可以通过恢复泪液分泌和正常的瞬目反射来减轻。神经生长因子在神经的发育、分化和存活中均起至关重要的作用, 而血清中含有大量的上皮营养因子, 提示富含生长因子血浆 (plasma rich in growth factors, PRGF) 制剂可作为 LASIK 术后 DE 患者的替代治疗^[41]。

3.14 热脉动系统治疗 传统的 DE 治疗方法主要是频繁的泪液补充、针孔塞、热敷溶解堵塞的腺孔、眼睑擦洗、omega-3 补充剂以及使用处方药物, 如局部环孢素、皮质类固醇和 (或) 口服抗生素。2011 年, Lipiflow 热脉动 (Tear Science, Morrisville, NC) 被美国食品药品监督管理局批准用于治疗 MGD。该装置

通过向眼睑输送矢量热脉动, 将睑脂从阻塞的腺体中抽走。多项研究表明, 热脉动对一般人群中 DE 患者是有效的。最近, 由 Godin 等^[42]进行的一项研究表明, 热脉动在短期内可以改善眼干燥症状。

3.15 激光针灸治疗及电针耳穴 DE 目前已成为全球性的健康问题。由于常规治疗效果不理想, DE 患者经常求助于补充和替代疗法 (complementary and alternative medicine, CAM)。针灸是 CAM 最常用的干预手段之一。激光针灸 (laser acupuncture, LA) 也称为激光穴位照射, 是一种非侵入性治疗技术, 包括用低强度、非热激光照射刺激传统穴位。它已被用于治疗包括弱视在内的几种眼病^[43]。人们认为针灸可能有助于减轻炎症。针刺可能通过调节迷走神经活动, 调节眼表或眼内其他附属器官的抗炎通路, 帮助减轻炎症反应。针灸还具有镇痛作用, 能减轻眼部刺激和疼痛。有研究表明, 针灸可以调节自主神经和免疫系统, 通过刺激泪腺功能来增加泪腺分泌^[44]。LA 与传统针刺取气相比, 与体感无关, 具有无创、无菌的优点, 并且比传统针灸需时短。此外, LA 过程中不产生热量, 无痛且安全。LA 综合了针灸和低强度激光治疗两者的积极作用, 有望在常规治疗的基础上取得更好的疗效。此外, Lee 等^[45]研究指出, 耳穴电刺激能诱导迷走神经兴奋, 释放多种神经递质, 在临床实践中, 耳穴电刺激能有效调节干燥综合征患者体内的雌二醇、雌激素和促黄体激素水平, 改善大多数患者的临床症状。此外, 耳穴电刺激旨在刺激泪腺和杯状细胞, 从而增加黏液和泪液的产生。因此, 耳穴电刺激可与常规治疗同时应用于治疗 DE。

3.16 湿房镜 DE 患者在有风或干燥的环境中因为眼表的泪液蒸发过多可致眼部不适。当眼表蒸发量增加时, 泪膜覆盖眼表会变干, 无法保持眼表湿润的外环境。因此, 通过用侧面板或护目镜包围眼睛封闭空间来减少空气流量很重要。Tsubota 等^[46]报告指出, 重要的是要有水供应, 以保持眼镜内的湿度水平更高。Ogawa 等^[47]在其研究中报道了湿房镜对暴露在恶劣环境条件下 DE 患者的疗效评价。新的湿房镜除了可调橡胶脚板零件外, 其余部分采用塑料制成。前板的设计用于形成一个潮湿的密闭室环境, 并且在两侧插入 2 个塑料罐, 每个容量为 528.42 mm^3 , 通过研究他们认为, 湿室眼镜于暴露在恶劣环境条件 (如风照) 中可延缓泪液蒸发的增加, 改善 DE。

3.17 联合润滑剂、眼睑卫生和眼保健品缓解 DE DE 的治疗方式多样, 通常包括使用补充人工泪液, 保持眼睑卫生和使用 omega-3 必需脂肪酸。人工泪液的成分各不相同, 可以保持眼表的润滑, 缓解患者的不适。眼睑卫生是一种去除睑缘细菌的方法, 在睑缘炎和 MGD 的治疗中得到了广泛应用。眼睑卫生仍然是治疗 MGD 的主要方法之一, 而且目前仍无

证据表明商业替代品优于稀释的婴儿洗发水。热敷可以缓解疼痛,并可液化凝固的睑板腺分泌物^[48]。最后,omega-3 脂肪酸通过减少眼表的炎症,可在 DE 的管理中发挥作用。有研究表明,结合润滑剂、眼睑卫生和口服 omega-3 补充剂可以有效改善中度至重度 DE^[49]。

3.18 生活方式干预对 DE 的治疗 最近,有研究报道称泪液分泌与生活方式相关^[50]。如体力活动和久坐行为的减少与 DE 发生有关,代谢综合征与泪液分泌减少有关^[51]。此外,还有报道称主观幸福感下降与严重的 DE 有关^[52]。生活方式医学涉及对生活方式进行干预,以改善健康和生活质量,并考虑风险因素和一系列来自各个层次因果关系的先行因素。治疗最终采用临床(以患者为中心)和公共卫生干预相结合的方法。对目标患者行为产生影响的方式包括消除烟草使用、节制饮酒、增加体育运动、改善饮食、增加睡眠时间、促进情绪和精神健康,这些生活方式的干预可能是对 DE 进行治疗的一个很有前景的选择。

4 总结

对因治疗是任何疾病治疗的最佳方法。在 DE 治疗中,发现病因并针对病因进行治疗无疑是治疗的关键,如由全身疾病引起者,应连同相应专科共同对原发病进行治疗。然而由于引起 DE 的原因十分复杂,许多患者常难以发现病因。并且,一些由全身病引起者,其全身治疗效果往往不佳。对于这些患者,缓解 DE 症状则是其治疗的重要目标。但相信随着科学研究的广泛深入,DE 的治疗必将有更多的新突破。

参考文献

[1] DANIEL NELSON J D, CRAIG J P, AKPEK E K, AZAR D T, BELMONTE C, BRON A J, et al. TFOS DEWS II introduction [J]. *Ocul Surf*, 2017, 15: 269-275.

[2] SMITH J A. The epidemiology of dry eye disease; report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye Workshop [J]. *Ocul Surf*, 2007, 5 (2): 93-107.

[3] GEERLING G, BAUDOUIN C, ARAGONA P, ROLANDO M, BOBORIDIS K G, BENÍTEZ-DEL-CASTILLO J M, et al. Emerging strategies for the diagnosis and treatment of meibomian gland dysfunction; proceedings of the ocean group meeting [J]. *Ocul Surf*, 2017, 15 (2): 179-192.

[4] GEERLING G, TAUBER J, BAUDOUIN C, GOTO E, MATSUMOTO Y, O'BRIEN T, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction; report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52 (4): 2050-2064.

[5] FOULKES G N, LEMP M A. Report of 2007 the International Dry Eye Workshop (DEWS) Glossary [J]. *Ocul Surf*, 2007, 5 (2): 73-74.

[6] ALBIETZ J M, SCHMID K L. Randomised controlled trial of topical antibacterial Manuka (Leptospermum species) honey for evaporative dry eye due to meibomian gland dysfunction [J]. *Clin Exp Optom*, 2017, 100 (6): 603-615.

[7] STEINHOFF M, SCHMELZ M, SCHAUBER J. Facial erythema of rosacea-aetiology, different pathophysiologies and treatment options [J]. *Acta Derm Venereol*, 2016, 96 (5): 579-586.

[8] NEBBIOSO M, FAMELI V, GHARBIYA M, SACCHETTI M, ZI-

CARI A M, LAMBIASE A. Investigational drugs for the treatment in dry eye disease [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2016, 25 (12): 1437-1446.

[9] SCHEIN O D, MUNOZ B, TIELSCH J M, TIELSCH K, BANDEEN-ROCHE S, WES T. Prevalence of dry eye among the elderly [J]. *Am J Ophthalmol*, 1997, 124 (6): 723-728.

[10] 王蕊, 李岩, 高建民, 解士勇, 亢雷, 刘洋辰, 等. 干眼患者泪膜及睑板腺功能分析 [J]. 眼科新进展, 2016, 36 (12): 1145-1149.

[11] WANG R, LI Y, GAO J M, XIE S Y, KANG L, LIU Y C, et al. Functional analysis of tear film and tarsal gland in dry eye patients [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2016, 36 (12): 1145-1149.

[12] 马向芹. 我国老年慢性病患者患病及用药状况研究 [D]. 开封: 河南大学, 2015.

[13] MA X Q. Study on the prevalence and medication status of elderly patients with chronic diseases in China [D]. Kaifeng: Henan University, 2015.

[14] WEI A, HONG J, SUN X, XU J. Evaluation of age-related changes in human palpebral conjunctiva and meibomian glands by in vivo confocal microscopy [J]. *Cornea*, 2011, 30 (9): 1007-1012.

[15] MELLER D, TSENG S C. Conjunctivochalasis: Literature review and possible pathophysiology [J]. *Surv Ophthalmol*, 1998, 43 (4): 225-232.

[16] DOGRU M, WAKAMATSU T, KOJIMA ET AL T. The role of oxidative stress and inflammation in dry eye disease [J]. *Cornea*, 2009, 28 (11): S70-S74.

[17] 林通, 龚岚. 性激素与干眼的相关性研究进展 [J]. 中华眼科杂志, 2014, 50 (1): 65-68.

[18] LIN T, GONG L. Research progress on the correlation between sex hormones and dry eye [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2014, 50 (1): 65-68.

[19] SUZUKI T, RICHARDS S M, LIU S. Influence of sex on gene expression in human corneal epithelial cells [J]. *Mol Vis*, 2009, 15 (271-274): 2554-2569.

[20] 魏茜敏, 邹文进. 视频显示终端使用时间对睡眠时间对于眼患者泪液代谢的影响 [J]. 广东医学, 2016, 37 (5): 744-746.

[21] WEI X M, ZOU W J. The effect of video display terminal use time and sleep time on tear metabolism in dry eye patients [J]. *Guangdong Med J*, 2016, 37 (5): 744-746.

[22] 胡春梅. 白内障手术后干眼的临床分析 [J]. 世界最新医学信息文摘: 电子版, 2017, (39): 9-10.

[23] HU C M. Clinical analysis of dry eyes after cataract surgery [J]. *Abstra Lat Med Inform World (Electronic Version)*, 2017, (39): 9-10.

[24] CALONGE M, LABETOULLE M, MESSMER E M, SHAH S, AKOVA Y A, BOBORIDIS K G, et al. Controlled adverse environment chambers in dry eye research [J]. *Curr Eye Res*, 2018, 43 (4): 445-450.

[25] NEBBIOSO M, ZICARI A M, CELANI C, LOLLOBRIGI V, GRENG R, DUSE M. Pathogenesis of vernal keratoconjunctivitis and associated factors [J]. *Semin Ophthalmol*, 2015, 30: 340-344.

[26] DOHLMAN T H, JULIA D, REZA D, CHAUHAN S K. T cell-derived granulocyte-macrophage colony-stimulating factor contributes to dry eye disease pathogenesis by promoting CD11b⁺ myeloid cell maturation and migration [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58 (2): 1330-1336.

[27] GEHLSSEN U, BRAUN T, NOTARA M, KRSSER S, STEVEN P. A semifluorinated alkane (f4h5) as novel carrier for cyclosporine A: a promising therapeutic and prophylactic option for topical treatment of dry eye [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 255 (4): 767-775.

[28] ACAR D, IRENE T M M, MIGUEL G B, MANUEL G N, ROCÍO H V. Novel liposome-based and in situ gelling artificial tear formulation for dry eye disease treatment [J]. *Contact Lens Anterior Eye*, 2017, 41 (1): 93-96.

[29] CHENG A M S, TIGHE S, SHEHA H, TSENG S C G. Adjunctive role of self-retained cryopreserved amniotic membrane in treating immune-related dry eye disease [J]. *Int Ophthalmol*, 2018, 38 (5): 2219-2222.

[30] ISOBEL M, KRISTINA S, ANDREAS B, GERERON P, STÜHLER K, GERD G, et al. Evaluation of decellularized porcine jejunum as a matrix for lacrimal gland reconstruction in vitro for treatment of dry eye syndrome [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58 (12): 5564-5574.

- [26] BAUDOUIN C, FIGUEIREDO F C, MASSMER E M, ISMAIL D, AMRANE M, GARRIGUE J S, *et al.* A randomised study of the efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in treatment of moderate to severe dry eye[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2017, 27(5):520-530.
- [27] CHRISTOPHE B, SAINZ D L M, MOURAD A, JEAN-SÉBASTIEN G, DAHLIA I, FIGUEIREDO F C, *et al.* One-year efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2017, 27(6):678-685.
- [28] CHOI M G, YEO J H, KANG J W, CHUN Y S, LEE J K, KIM J C. Effects of botulinum toxin type a on the treatment of dry eye disease and tear cytokines [J]. *Graefes Arch Clin Exp*, 2019, 257(2):331-338.
- [29] MOLINA-LEYVA I, MOLINA-LEYVA A, BUENO-CAVANILLAS A. Efficacy of nutritional supplementation with omega-3 and omega-6 fatty acids in dry eye syndrome: a systematic review of randomized clinical trials [J]. *Acta Ophthalmol*, 2017, 95(8):e677-e685.
- [30] VANDERMEER G, CHAMY Y, PISELLA P J. Comparison of objective optical quality measured by double-pass aberrometry in patients with moderate dry eye: Normal saline vs. artificial tears: A pilot study [J]. *J Fr Ophthalmol*, 2018, 41(2):e51-e57.
- [31] VILLATORO A J, FERNÁNDEZ V, CLAROS S, ALCOHOLADO C, CIFUENTES M, MERAYO-LLOVES J, *et al.* Regenerative therapies in dry eye disease: from growth factors to cell therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11):2264.
- [32] CHEN H C, CHEN Z Y, WANG T J, DREW V J, TSNEJ C L. Herbal supplement in a buffer for dry eye syndrome treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 215:91-100.
- [33] CUI L, LEE H S, LI Y, CHOI J H, YOON K C. Experimental and clinical applications of chamaecyparis obtusa extracts in dry eye disease[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017(5):1-12.
- [34] KANG S W, KIM K A, LEE C H, YANG S J, KANG T K, JUNG J H, *et al.* A standardized extract of, rhynchosia volubilis, lour. Exerts a protective effect on benzalkonium chloride-induced mouse dry eye model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 215:9-100.
- [35] ALBIETZ J M, SCHMID K L. Randomised controlled trial of topical antibacterial Manuka (Leptospermum species) honey for evaporative dry eye due to meibomian gland dysfunction[J]. *Clin Exp Optom*, 2017, 100(6):603-615.
- [36] SACHIKO I, MOTOKO K, RYUJI H, TOSHIHIRO I, YUSUKE I, SHIGERU N, *et al.* Clinical evaluation of a royal jelly supplementation for the restoration of dry eye: a prospective randomized double blind placebo controlled study and an experimental mouse model [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1):e0169069.
- [37] KASETSUWAN N, SATITPITAKUL V, CHANGUL T, JARIYA-KOSOL S. Incidence and pattern of dry eye after cataract surgery[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11):e78657.
- [38] CHEN X, YUAN R, SUN M, CHEN X, CHEN C. Efficacy of an ocular bandage contact lens for the treatment of dry eye after phacoemulsification[J]. *BMC Ophthalmol*, 2019, 19(1):13.
- [39] MIYAKE G, OTA I, MIYAKE K, ZAKO M, IWAKI M. Effects of topical diquafosol pretreatment on intraoperative corneal wetting [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2014, 40(10):1682-1688.
- [40] CUI L, LI Y, LEE H S, YANG J M, CHOI W, YOON K C. Effect of diquafosol tetrasodium 3% on the conjunctival surface and clinical findings after cataract surgery in patients with dry eye[J]. *Int Ophthalmol*, 2018, 38(5):2021-2030.
- [41] RONALD MAURICIO S A, JESUS M L, MARIA LAURA F, LUISALBERTO R G, NANCY J, FRANCISCO M, *et al.* Plasma rich in growth factors for the treatment of dry eye after LASIK surgery[J]. *Ophthalmic Res*, 2018, 60(2):80-86.
- [42] GODIN M R, STINNETT S S, GUPTA P K. Outcomes of thermal pulsation treatment for dry eye syndrome in patients with sjogren disease[J]. *Cornea*, 2018, 37(9):1155-1158.
- [43] VANZINI M, GALLAMINI M. Amblyopia: can laser acupuncture be an option[J]. *J Acupunct Meridian Study*, 2016, 9(5):267-274.
- [44] GONG L, SUN X, CHAPIN W J. Clinical curative effect of acupuncture herapy on xerophthalmia [J]. *Am J Chin Med*, 2010, 38(4):651-659.
- [45] LEE J S, HWANG S H, SHIN B C, PARK Y M I, MOTOKO K, RYUJI H, *et al.* Electrical stimulation of auricular acupuncture for dry eye: A randomized controlled-clinical trial[J]. *Chin J Integr Med Nov*, 2017, 23(11):822-828.
- [46] TSUBOTA K, YAMADA M, URAYAMA K. Spectacle side panels and moist inserts for the treatment of dry eye patients[J]. *Cornea*, 1994, 13:197-201.
- [47] OGAWA M, DOGRU M, TORIYAMA N, YAMAGUCHI T, SHIMAZAKI J, TSUBOTA K. Evaluation of the effect of moist chamber spectacles in patients with dry eye exposed to adverse environment conditions [J]. *Eye Contact Lens*, 2018, 44(6):379-383.
- [48] BUCKLEY J R. Assessment and management of dry eye disease[J]. *Eye*, 2018, 32:200-203.
- [49] NGO W, SRINIVASAN S, HOUTMAN D, JONES L. The relief of dry eye signs and symptoms using a combination of lubricants, lid hygiene and ocular nutraceuticals [J]. *J Optom*, 2017, 10(1):26-33.
- [50] KAWASHIMA M, UCHINO M, YOKO N, UCHINO Y, DOGRU M, KOMURO A, *et al.* The association between dry eye disease and physical activity as well as sedentary behavior: results from the Osaka Study [J]. *J Ophthalmol*, 2014, 2014:943786.
- [51] KAWASHIMA M, UCHINO M, YOKOI N, UCHINO Y, DOGRU M, KOMURO A, *et al.* Decreased tear volume in patients with metabolic syndrome: the osaka study [J]. *Br J Ophthalmol*, 2014, 98(3):418-420.
- [52] KAWASHIMA M, UCHINO M, YOKOI N, UCHINO Y, DOGRU M, KOMURO A, *et al.* Associations between subjective happiness and dry eye disease: a new perspective from the Osaka Study [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4):e0123299.

Recent advance in dry eye pathogenesis and treatment

SHAO Yi, WU Kangrui, YE Lei

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

[Abstract] A new definition of dry eye was proposed in the report of the Second International Dry Eye Symposium in the summer of 2017 that it is a multifactorial ocular surface disease characterized by loss of tear film homomorphism, accompanied by ocular symptoms, including tear film instability and high osmotic pressure, ocular surface inflammation and injury, and neurosensory abnormalities. Dry eye is an important public health problem, which will lead to higher health costs and hinder daily activities, thus reducing the quality of life. This article briefly introduces the etiology and pathogenesis of dry eye, and highlights some recent advances in the treatment of dry eye in the past two years.

[Key words] dry eye; etiology; pathogenesis; treatment