



# 中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

## 干眼症与全身系统性疾病关系的研究进展

吴奕婷, 马晓萍

引用本文:

吴奕婷, 马晓萍. 干眼症与全身系统性疾病关系的研究进展[J]. 中国临床医学, 2022, 29(5): 870-874.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20220418>

## 您可能感兴趣的其他文章

### Articles you may be interested in

#### 糖脂稳态失衡性动脉粥样硬化与血管衰老的研究进展

Advances in research on Correlation between glycolipid homeostasis imbalance atherosclerosis and vascular aging

中国临床医学. 2017, 24(2): 296-300 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170214>

#### 重复经颅磁刺激在神经退行性疾病中的应用进展

Progress on application of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of neurodegenerative diseases

中国临床医学. 2020, 27(4): 689-692 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20192177>

#### 老年期抑郁障碍的临床特征及诊治进展

Research progress of clinical features and therapy of late life depression

中国临床医学. 2019, 26(2): 297-302 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20181166>

#### 非典型抗肾小球基底膜病研究进展

Research progress on atypical anti-glomerular basement membrane disease

中国临床医学. 2020, 27(3): 524-527 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200128>

#### 糖尿病相关眼表疾病研究进展

Research progress of diabetes-related ocular surface diseases

中国临床医学. 2020, 27(2): 331-336 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20192094>

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20220418

· 综 述 ·

# 干眼症与全身系统性疾病关系的研究进展



吴奕婷, 马晓萍\*

复旦大学附属中山医院眼科, 上海 200032

引用本文 吴奕婷, 马晓萍. 干眼症与全身系统性疾病关系的研究进展[J]. 中国临床医学, 2022, 29(5): 870-874. WU Y T, MA X P. Research progress of correlation between dry eye disease and systemic comorbidity[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2022, 29(5): 870-874.

〔摘要〕 干眼症 (dry eye disease, DED) 是临床常见眼科疾病, 发病率为 21%~30%, 严重影响国民健康和生活质量。除了年龄、性别、环境等危险因素外, DED 的诊断还需结合患者的全身情况, 如是否患有干燥综合征。结合患者全身合并症有助于提高 DED 诊断效率, 提高治疗效果。本文就 DED 与全身系统性疾病之间的关系进行综述。

〔关键词〕 干眼症; 系统性疾病; 药物治疗

〔中图分类号〕 R 276.7 〔文献标志码〕 A

## Research progress of correlation between dry eye disease and systemic comorbidity

WU Yi-ting, MA Xiao-ping\*

Department of Ophthalmology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

〔Abstract〕 Dry eye disease (DED) is a common ocular disease in the clinic with of incidence. DED has an adverse effect on human health and the quality of life. The diagnosis of DED needs to combine symptoms of patients, such as Sjogren's disease, except for risk factors like age, gender and environment. The therapeutic effect of DED might get better by concerning systemic comorbidity of patients. In this paper, the correlation between dry eye and systemic comorbidity are summarized.

〔Key Words〕 dry eye disease; systemic comorbidity; pharmacotherapy

干眼症 (dry eye disease, DED) 是一种多因素导致的眼表疾病, 特征为泪膜不稳定并伴有眼部不适症状, 病因包括泪膜不稳定及高渗透压、眼表炎症及损伤和神经感觉异常<sup>[1]</sup>。尽管 DED 是一种眼表疾病, 但其发生可能与系统性疾病有关, 如类风湿性关节炎、红斑狼疮、维生素 A 缺乏<sup>[2]</sup>及绝经后雌激素治疗。此外, 近年来, 高脂血症、缺血性心脏病、抑郁症、焦虑症、失眠等全身性疾病及抗抑郁症药物的使用等被报道与 DED 密切相关。

近年来, DED 的发病率逐年升高, 眼科门诊就诊率升高<sup>[3]</sup>。目前已明确年龄、女性与 DED 的发生密切相关<sup>[3]</sup>, 而全身共病等危险因素成为近年的研究热点。明确 DED 的危险因素有助于 DED 的诊断。DED 诊断和治疗不能脱离全身系统性疾病

而单独进行, 对患者全身合并症的积极诊治有助于提高其治疗效果。

## 1 DED 与全身系统性疾病的关系

代谢性疾病 (甲状腺疾病、糖尿病、高脂血症)、心血管疾病 (缺血性心脏病、心律失常、周围血管疾病、中风、肺循环疾病、偏头痛)、免疫疾病 (过敏、酒渣鼻、系统性红斑狼疮、重症肌无力)、退化性疾病 (关节炎、良性前列腺增生)、精神病 (创伤后应激障碍, 抑郁症) 和恶性肿瘤等全身性疾病均与 DED 的发生相关<sup>[4-6]</sup>。韩国的一项流行病学调查<sup>[7]</sup>通过包括人口统计学变量 (年龄、性别、居住地、职业、文化程度) 的多元回归分析发现, 5 种与 DED 发生显著相关

〔收稿日期〕 2022-03-13 〔接受日期〕 2022-07-19

〔基金项目〕 复旦大学附属中山医院创新基金 (2018zscx04)。Supported by Innovation Fund of Zhongshan Hospital, Fudan University (2018zscx04).

〔作者简介〕 吴奕婷, 硕士生, 住院医师。E-mail: wytting@163.com

\*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-64311519, E-mail: xiaopingma@126.com

的系统性疾病为血脂异常、退行性关节炎、类风湿关节炎、甲状腺疾病和慢性肾功能衰竭。其中,血脂异常与蒸发过强型DED密切相关,可能与睑板腺脂质中胆固醇增加阻塞腺体有关;退行性关节炎、类风湿性关节炎患者DED患病率较高,可能与泪液和结膜上皮中炎性细胞因子浓度升高有关;甲状腺疾病患者眼睑和眼眶肌肉的机械损伤以及免疫介导的泪腺功能障碍会导致泪膜改变和眼部炎症,导致DED,其中Graves患者DED患病率更高;慢性肾病与DED的关系存在一定争议,但慢性肾衰竭患者常主诉眼部不适,且干燥综合征患者除干眼症状外常表现为肾功能损害(包括间质性肾炎和肾小球肾炎)。

### 1.1 代谢性疾病

1.1.1 糖尿病 虽然目前研究未发现糖尿病与DED的关系,但糖尿病是全球严重的健康问题之一,患者眼部并发症也备受关注。其中,糖尿病性视网膜病变已得到了充分研究,而眼前节并发症常被忽视。糖尿病角膜神经病变的发病机制可能包括:高血糖可致晚期糖基化终产物(AGEs)水平升高,进而导致节段性脱髓鞘、轴突运输及再生受损<sup>[8]</sup>;活性氧(ROS)的产生可致线粒体受损进而导致脱髓鞘和传导功能障碍<sup>[9]</sup>;高血糖使正常糖酵解途径饱和,导致神经细胞中多余的葡萄糖进入山梨糖醇-醛糖还原酶代谢途径,进而转化为果糖和山梨糖醇,醛糖还原酶导致NADPH耗竭<sup>[10]</sup>;细胞内高葡萄糖与蛋白激酶C途径的激活有关,蛋白激酶C通路活性增强,从而抑制膜Na/K ATP酶,导致神经细胞供能不足<sup>[11]</sup>。这些糖尿病角膜神经病变会损伤角膜敏感性并减少反射性泪液分泌,从而出现干眼症状<sup>[12]</sup>。角膜感觉迟钝还可减少杯状细胞黏蛋白产生,使泪膜稳定性降低<sup>[13]</sup>。高血糖和胰岛素还可能对睑板腺上皮细胞产生毒性作用,改变细胞形态,导致细胞进行性丢失<sup>[14-15]</sup>。

近期,一项横断面研究<sup>[16]</sup>发现糖尿病和DED与眼表蠕形螨感染密切相关,且与DED相比,糖尿病与蠕形螨感染相关性更强,而同时患这2种疾病的患者蠕形螨感染的风险显著升高。同时,该项研究还发现年龄和高血压与螨虫感染相关。

1.1.2 高脂血症 我国有学者发现高脂血症会引

起载脂蛋白E(ApoE)敲除的小鼠睑板腺脱落、睑板腺腺泡形态异常、睑板腺导管扩张和睑板腺堵塞<sup>[17]</sup>,与蒸发过强型DED密切相关。此外,Bu等<sup>[18]</sup>发现脂滴在高脂血症小鼠的角膜内皮细胞(CEC)中积累,并引起角膜内皮改变,包括CEC密度降低和形态扭曲,紧密连接和黏附连接破坏,表面微绒毛数量减少,Na/K ATP酶表达下调,氧化应激水平升高,线粒体超微结构变化和细胞凋亡增加等。

1.1.3 甲状腺疾病 甲状腺相关眼病(TAO)又称甲状腺眼病(TED)或Graves眼病(GO),会引发眼眶炎症性病变,通常与DED相关。睑裂增宽、眼球突出、泪液分泌不足和泪液蒸发是导致甲状腺疾病患者眼球干燥的主要因素<sup>[19]</sup>。此外,有研究<sup>[20]</sup>发现甲状腺过氧化物酶抗体(TPO)、促甲状腺激素受体抗体(TRAb)和甲状腺球蛋白抗体(TgAb)与眼表疾病指数(OSDI)和Schirmer试验结果正相关,与非侵入性泪膜破裂时间负相关,表明甲状腺疾病活动影响TED患者干眼症状和严重程度。

1.2 精神系统疾病 精神类疾病与DED有关,其中以抑郁、失眠研究最多。抑郁症会加重干眼患者的干眼症状,但目前不明确是抑郁症疾病本身还是抗抑郁药物的使用加重了干眼症状。Tiskaoglu等<sup>[21]</sup>通过对未使用任何药物的新诊断抑郁症患者进行客观和主观测试,表明新诊断抑郁症与DED客观指标间存在一定相关性。此外,强迫症也与DED显著相关。Eroglu等<sup>[22]</sup>的一项前瞻性病例对照试验显示,DED与未使用任何精神药物的新诊断强迫症之间存在关系,且这种关系与炎症相关。

1.3 眼部蠕形螨感染 蠕形螨是人体最常见的寄生虫之一<sup>[23]</sup>,可寄居在睫毛、睫毛毛囊及睑板腺处,造成睑缘炎、睑板腺功能障碍,引发干眼。既往有研究<sup>[24]</sup>探讨了蠕形螨感染与继发性免疫缺陷病(包括糖尿病、慢性肾病、自身免疫病、恶性肿瘤)的关系,发现眼部蠕形螨感染与继发性免疫缺陷疾病相关,其中糖尿病患者眼部蠕形螨感染阳性率更高。

### 1.4 免疫系统疾病

1.4.1 干燥综合征 干燥综合征(SS)是一种自



身免疫性疾病,主要影响外分泌腺(唾液腺和泪腺),患者因泪腺累及导致泪液分泌减少,出现严重的眼睛干涩症状,且患者常因严重的DED症状于眼科首诊而确诊<sup>[25]</sup>。

1.4.2 系统性红斑狼疮 部分系统性红斑狼疮(SLE)患者伴有干眼症状。有学者<sup>[26]</sup>认为,由于免疫相关性DED的发生与SS患者Th17细胞密切相关,而SLE患者血液中有多种Th17细胞相关细胞因子水平异常,因此Th17细胞通路异常调节可能与SLE和SS患者DED的发生有关,Th17细胞相关细胞因子(如IL-8和IL-21)可能是SLE或SS干眼症的潜在治疗靶点。SLE还可导致患者的睑板腺改变,包括睑板腺萎缩、睑板腺周围明显充血以及炎性细胞过度浸润<sup>[27]</sup>。

## 2 DED与全身系统性疾病药物使用的关系

一项纳入不同患者群体的大型回顾性病例对照研究<sup>[28]</sup>表明,血脂异常和他汀类药物使用与DED的发生存在相关性,其中胆固醇 $>2\,000\text{ mg/L}$ 的患者DED的诊断率增加60%,三酰甘油(TG) $>1\,500\text{ mg/L}$ 、高密度脂蛋白(HDL) $<400\text{ mg/L}$ 或低密度脂蛋白LDL $>1\,300\text{ mg/L}$ 的患者DED的诊断率增加40%~50%,使用所有治疗强度他汀类药物方案的患者DED的诊断率增加约40%。但该研究中血脂异常患者大多接受他汀类药物治疗,故无法判断是他汀类药物还是血脂异常导致的干眼症状,需要进一步明确,并探讨潜在的治疗靶点。

日本的一项横断面研究<sup>[29]</sup>表明,服用抗抑郁药物及服用降压药与DED密切相关。该研究中使用抗抑郁药物的DED患者Schirmer试验和泪膜破裂时间(TBUT)值较低,而使用降压药物的患者Schirmer试验值较低、抑郁体验问卷(DEQ)评分较低。近年有文献<sup>[30]</sup>表明,抗抑郁药5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)激活核因子 $\kappa\text{B}$ (NF- $\kappa\text{B}$ )通路后可加重抑郁症相关DED。

白芳等<sup>[31]</sup>关于药源性DED发生机制简要综述提示,抗抑郁药、抗组胺药、抗焦虑药等抗胆碱能药物会引起腺体分泌减少,引起口干、眼干甚至便秘等不适;绝经期女性采用激素替代治疗及痤疮患者口服异维A酸均可引起睑板腺萎缩,继而引

发DED;化疗药物(如甲氨蝶呤、白消安、丝裂霉素C、表皮生长因子受体抑制剂),抗病毒药物(如阿昔洛韦)、抗疟疾药物(如氯喹)、抗风湿药物(如阿司匹林)、螯合剂(如甲氧沙林)等均可能引起DED。

## 3 DED亚型与全身系统性疾病的关系

Kawashima等<sup>[29]</sup>对DED及DED亚型与全身系统性疾病之间关系的研究发现,高血压和失眠患者睑板腺功能障碍患病率明显较高;伴有高血压、失眠或抑郁的DED患者眼睑刷上皮病变、结膜松弛症及上角膜缘角膜结膜炎等患病率较高。高脂血症与DED的关系是近期研究的热点,尤其是高脂血症与睑板腺功能障碍之间的关系<sup>[7]</sup>。一项系统综述<sup>[32]</sup>纳入了4项研究,其中3项研究中,MGD患者的血脂水平明显异常,年龄、总胆固醇、LDL、HDL和TG等因素与MGD有明显相关性。

综上所述,DED是一类慢性疾病,需长期治疗,虽然一般不危及生命,但是症状易反复,严重影响患者生活质量。眼科医师除针对患者眼部不适症状给予处理外,还应了解患者全身合并症,进而调整治疗方案;其他专科医师尤其是精神科医师应用专科药物或发现患者用药后有DED症状时,应在保证效果的基础上选择合适的治疗方案或及时调整方案。

**利益冲突:** 所有作者声明不存在利益冲突。

## 参考文献

- [1] CRAIG J P, NICHOLS K K, AKPEK E K, et al. TFOS DEWS II definition and classification report[J]. Ocul Surf, 2017, 15(3): 276-283.
- [2] 袁月,陈颖欣,高明宏,等. 氟米龙滴眼液联合维生素A棕榈酸酯眼用凝胶治疗干眼症临床效果观察[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(9): 981-983+988. YUAN Y, CHEN Y X, GAO M H, et al. Clinical effect of flumilone eye drops combined with vitamin A palmitate eye gel in the treatment of xerophthalmia[J]. Clinical Journal of Medical Officers, 2021, 49(9): 981-983+988.
- [3] 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 干眼临床诊疗专家共识(2013年)[J]. 中华眼科杂志, 2013, 49(1): 73-75. Keratology Group, Chinese Society of Ophthalmology, Chinese Medical Association. Expert

- consensus on clinical diagnosis and treatment of dry eye (2013)[J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2013, 49(1): 73-75.
- [4] YANG W J, YANG Y N, CAO J, et al. Risk factors for dry eye syndrome: a retrospective case-control study[J]. Optom Vis Sci, 2015, 92(9): e199-e205.
- [5] WANG T J, WANG I J, HU C C, et al. Comorbidities of dry eye disease: a nationwide population-based study[J]. Acta Ophthalmol, 2012, 90(7): 663-668.
- [6] CHUN Y H, KIM H R, HAN K, et al. Total cholesterol and lipoprotein composition are associated with dry eye disease in Korean women[J]. Lipids Health Dis, 2013, 12: 84.
- [7] ROH H C, LEE J K, KIM M, et al. Systemic comorbidities of dry eye syndrome: the Korean national health and nutrition examination survey V, 2010 to 2012[J]. Cornea, 2016, 35(2): 187-192.
- [8] AUBERT C E, MICHEL P L, GILLERY P, et al. Association of peripheral neuropathy with circulating advanced glycation end products, soluble receptor for advanced glycation end products and other risk factors in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2014, 30(8): 679-685.
- [9] BABIZHAYEV M A, STROKOV I A, NOSIKOV V V, et al. The role of oxidative stress in diabetic neuropathy: generation of free radical species in the glycation reaction and gene polymorphisms encoding antioxidant enzymes to genetic susceptibility to diabetic neuropathy in population of type I diabetic patients[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 71(3): 1425-1443.
- [10] STAVNIICHUK R, SHEVALYE H, HIROOKA H, et al. Interplay of sorbitol pathway of glucose metabolism, 12/15-lipoxygenase, and mitogen-activated protein kinases in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy[J]. Biochem Pharmacol, 2012, 83(7): 932-940.
- [11] GERALDES P, KING G L. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications[J]. Circ Res, 2010, 106(8): 1319-1331.
- [12] LV H, LI A, ZHANG X B, et al. Meta-analysis and review on the changes of tear function and corneal sensitivity in diabetic patients[J]. Acta ophthalmol, 2014, 92(2): e96-e104.
- [13] DOGRU M, KATAKAMI C, INOUE M. Tear function and ocular surface changes in noninsulin-dependent diabetes mellitus[J]. Ophthalmology, 2001, 108(3): 586-592.
- [14] DING J, LIU Y, SULLIVAN D A. Effects of insulin and high glucose on human meibomian gland epithelial cells [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(13): 7814-7820.
- [15] 黄 丽,任佑凡,龙正勒,等. 糖化血清蛋白、血糖变异度与2型糖尿病合并干眼症的相关性[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(9): 971-975. HUANG L, REN Y F, LONG Z L, et al. Correlation of glycated serum protein, blood glucose variability and Type 2 diabetes mellitus complicated with dry eye syndrome[J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2022, 21(9): 971-975.
- [16] HUANG C, CHEN S, FU S, et al. A survey on how ocular surface demodex infestation interactively associates with diabetes mellitus and dry eye disease[J]. Acta parasitol, 2021, 66(3): 1039-1047.
- [17] BU J H, WU Y, CAI X X, et al. Hyperlipidemia induces meibomian gland dysfunction[J]. Ocul Surf, 2019, 17(4): 777-786.
- [18] BU J H, YU J W, WU Y, et al. Hyperlipidemia affects tight junctions and pump function in the corneal endothelium[J]. Am J Pathol, 2020, 190(3): 563-576.
- [19] ALANAZI S A, ALOMRAN A A, ABUSHARHA A, et al. An assessment of the ocular tear film in patients with thyroid disorders[J]. Clin Ophthalmol, 2019, 13: 1019-1026.
- [20] ECKSTEIN A K, FINKENRATH A, HEILIGENHAUS A, et al. Dry eye syndrome in thyroid-associated ophthalmopathy: lacrimal expression of TSH receptor suggests involvement of TSHR-specific autoantibodies [J]. Acta ophthalmol Scand, 2004, 82(3 Pt 1): 291-297.
- [21] TISKAOGLU N S, YAZICI A, KARLIDERE T, et al. Dry eye disease in patients with newly diagnosed depressive disorder[J]. Curr Eye Res, 2017, 42(5): 672-676.
- [22] EROGLU F C, GEDIZ B S, OZTURK M, et al. Association between dry eye disease and newly diagnosed obsessive-compulsive disorder[J]. Cornea, 2021, 40(7): 817-821.
- [23] 沈满意, 马晓萍. 眼部蠕形螨的研究进展[J]. 复旦学报(医学版), 2018, 45(4): 585-589. SHEN M Y, MA X P. Recent progress of Demodex mites in eyes[J]. Fudan University Journal of Medical Sciences, 2018, 45(4): 585-589.
- [24] 洪玉芳, 吴 漾, 许雍棠, 等. 眼部蠕形螨感染与继发性免疫缺陷病相关性的研究[J]. 诊断学理论与实践, 2020, 19(4): 430-433. HONG Y F, WU Y, XU Y T, et al. The correlation of ocular Demodex folliculorum infection with secondary immunodeficiency diseases

- [J]. Journal of Diagnostics Concepts & Practice, 2020, 19(4): 430-433.
- [25] 李景兰, 高 艺, 颜鑫霖, 等. 原发性干燥综合征相关性干眼在眼科诊疗中的现状及研究进展[J]. 眼科学报, 2019, 34(3): 163-169. LI J L, GAO Y, YAN X L, et al. Current status and research advances in diagnosis and treatment of primary Sjogren's syndrome associated dry eye disease in ophthalmology[J]. Eye Science, 2019, 34(3): 163-169.
- [26] PENG X, LU Y M, WEI J B, et al. A cohort study of T helper 17 cell-related cytokine levels in tear samples of systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome patients with dry eye disease[J]. Clin Exp Rheumatol, 2021, 39 Suppl 133(6): 159-165.
- [27] LI Y X, OU S K, LIN S J, et al. Meibomian gland alteration in patients with systemic lupus erythematosus [J]. Lupus, 2022, 31(4): 407-414.
- [28] ALDAAS K M, ISMAIL O M, HAKIM J, et al. Association of dry eye disease with dyslipidemia and statin use[J]. Am J Ophthalmol, 2020, 218: 54-58.
- [29] KAWASHIMA M, YAMADA M, SHIGEYASU C, et al. Association of systemic comorbidities with dry eye disease[J]. J Clin Med, 2020, 9(7): 2040.
- [30] ZHANG X Z, YIN Y, YUE L, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors aggravate depression-associated dry eye via activating the NF- $\kappa$ B pathway[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2019, 60(1): 407-419.
- [31] 白 芳, 陶 海, 王 朋. 药源性干眼症发生发展机制及防治研究进展[J]. 药物不良反应杂志, 2016, 18(3): 205-208. BAI F, TAO H, WANG P. Research progress in pathogenesis, prevention and treatment of drug-induced dry eye disorders[J]. Adverse Drug Reactions Journal, 2016, 18(3): 205-208.
- [32] KURIAKOSE R K, BRAICH P S. Dyslipidemia and its association with meibomian gland dysfunction: a systematic review[J]. Int Ophthalmol, 2018, 38(4): 1809-1816.

[本文编辑] 姬静芳