泪膜稳态影响因素的研究进展

严丹 严晨曦 傅瑶

上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科 200001

通信作者:傅瑶,Email:fuyaofy@sina.com

【摘要】 泪膜作为眼表微环境的组成部分,其稳态在眼表疾病发生发展和修复中起至关重要的作用。单因素或多因素的刺激,导致泪膜的成分改变,稳态失衡,最终成为眼表疾病的始发因素或者成为恶化眼表疾病的重要因素。泪膜稳态破坏会造成微环境其他组分的形态和功能障碍——角膜、结膜甚至眼表神经、微生物群等都会发生变化。破坏泪膜稳态的因素分为内源性和外源性。内源性因素包括眼表组织的破坏及机体内环境的异常;外源性因素则是外源刺激和破坏,例如佩戴角膜接触镜等。(国际眼科纵览,2019,43:337-340)

【关键词】 泪膜;稳态;眼表微环境;泪液功能单位

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81800873);国家自然科学基金面上项目(81770888)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2019.05.010

Research advances in factors affecting homeostasis of the tear film

Yan Dan, Yan Chenxi, Fu Yao

Department of Ophthalmology, Ninth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200001, China

Corresponding author: Fu Yao, Email: fuyaofy@sina.com

【Abstract】 As a component of the ocular surface microenvironment, tear film plays an important role in the development of ocular surface diseases. The stimulation of endogenous factors and exogenous factors can alter the composition of the tear film that ultimately cause the instability of the tear film, which will even act as an initial factor in ocular surface diseases, changing the morphology and function of other components of the ocular surface microenvironment. Cornea, conjunctiva and even the nerve and microbiota on the ocular surface will change. The factors that can destroy the homeostasis of the tear film can be divided into endogenous factors and exogenous factors. Endogenous factors include the destruction of tear secretion tissues, abnormal ocular surface structure, disorder of ocular surface microbiota, and abnormalities in the homeostasis of the body. The exogenous factor is the stimulation and destruction from outside that can affect the tear film. (Int Rev Ophthalmol, 2019, 43: 337-340)

【Key words】 tear film; homeostasis; ocular surface micro-environment; tear film unit

Fund program: National Nature Science Foundation of China(81800873; 81770888)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2019.05.010

泪膜稳态是眼表健康的标志,要求泪膜结构功能完整,化学成分处于动态平衡及泪液动力学正常^[1]。这种状态不单取决于分泌、合成泪液的组织功能正常,也要求泪膜基底、眼表微生物群、瞬目频次和机体内环境的稳定。外源性破坏泪膜的因素也不容小觑,对眼表的侵入性操作、外伤,甚至空气污染中的悬浮颗粒,都可以造成泪液动力学改变。若

未能及时去除这些影响因素,泪膜失稳,对眼表造成严重损伤,引起眼表疾病的发生^[2]。

一、泪膜成分

泪膜属于眼表最外层,结构可分三层:脂质层、水液层和黏蛋白层。其稳态基于以上各个组分的动态平衡^[3]。泪膜中的脂质由睑板腺分泌,由95%非极性脂质和5%双亲性脂质构成,具有抗蒸发,抗

菌,降低水液层表面张力的作用^[4]。由结膜杯状细胞分泌的黏蛋白构筑了黏液层结构框架,具有水合作用。在眼表可被检测到的黏蛋白包括黏蛋白 1 (Mucin 1, MUC1)、黏蛋白 2 (MUC2)、黏蛋白 4 (MUC4)、黏蛋白 5AC (MUC5AC) 等。它们是高度糖基化大分子蛋白,其糖萼结构能阻止细胞碎片和病原体在眼表结合,促上皮生长,还具有保护上皮免受瞬目时剪切力破坏的作用。泪膜中的蛋白种类丰富,包括乳铁蛋白、溶菌酶等,都承担着免疫防御功能。水、电解质、维生素、上皮细胞碎屑、代谢产物、微小异物等都是泪膜的组分,它们相互作用,维持着泪膜的动态平衡^[5]。

二、影响泪膜的内源性因素

泪膜稳态丧失与泪液功能单位 (tear function unit, TFU) 破坏密不可分。TFU 由泪腺、角膜、结膜、睑板腺和眼睑以及连接他们的感觉和运动神经构成,分泌基础泪液,并对机体内分泌、脑皮质和环境的影响作出反应,维持泪膜稳态,而其功能的实现取决于眼表微环境 (ocular surface microenvironment, OSM) 的稳定性^[3]。

(一) 泪液功能单位损伤

TFU 的异常可致以泪膜失稳态为核心发病机制的眼表疾病发生^[6]。泪腺是泪液分泌的主器官,其破坏可导致泪膜稳态失衡。Berczeli 等^[7]的研究把大鼠与泪液分泌相关的基因敲除,发现基因敲除鼠和正常鼠相比泪液分泌明显减少,黏蛋白水液层变薄,角膜荧光着染增加。提示泪液分泌减少影响泪膜结构,同时也破坏了泪膜对眼表的保护作用。睑板腺分泌的睑脂是泪膜脂质的主要成分,而睑板腺功能障碍时则导致脂质分泌异常,泪膜抗蒸发力量减弱^[8]。泪液分泌的神经通路破坏也可引起泪膜异常。角膜炎患者中过量炎性因子持续刺激眼表,抑制副神经末端乙酰胆碱的释放,并且自身抗体封闭效应细胞毒蕈碱受体,阻止刺激传出,影响泪液分泌^[9]。

(二) 微生物群紊乱

眼表微生物群与宿主上皮细胞共存,提高宿主抗感染能力,促上皮屏障完整,且在泪膜中的代谢产物能抑制致病菌。微生态变化使固有免疫功能损伤,IgA 生成降低,泪膜成分异常,病原易侵入。Zaheer 等^[10]研究共生菌在小鼠干眼模型的作用,发现比起在常规环境中饲养的小鼠,在无菌环境中饲养的小鼠角膜屏障功能障碍更严重,致泪膜分布极其不均,杯状细胞密度更低使泪膜中黏蛋白减少,泪腺

淋巴细胞浸润增加,腺体破坏加强,泪液分泌更加减少。除了眼表微生物,肠道微生物也影响 OSM。异常的肠道共生菌无法促进免疫系统成熟,建立免疫稳态,机体泪膜会缺少分泌型免疫球蛋白 A (secretory immunoglobulin A, sIgA) 和抗菌肽,因此缺乏眼表完善的免疫功能,眼表易被感染,加重泪膜失稳态^[11]。

(三) 泪膜基底异常

正常情况下,泪膜能够完整地覆盖眼表,但当眼表缺损时,泪膜无法实现均匀分布。局部泪膜破裂形成干斑,而干斑需要依靠破裂区域以外的泪膜去修复,但低表面张力会降低曲面泪膜修复的流动性,阻碍泪膜修复,泪膜破裂则进一步扩大^[12]。上皮瘢痕、维生素 A 缺乏引起眼表角质化、眼表机械伤均可造成泪膜基底异常,使正常泪膜难以重建。另外,眼表炎症触发眼表巨噬细胞,通过巨噬细胞激活核因子- κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 信号通路,促新生血管生成,这也是泪膜基底异常的常见原因^[9]。

(四) 瞬目改变

瞬目是基础泪液分泌,泪膜形成更新与泪液排出的共同动力源,其频率受外界刺激影响。角膜神经接受持续、低阈值的刺激,将信号传递至中枢神经系统,经交感、副交感神经作用,调节 TFU 的分泌。当外界刺激加强,如异物进入眼表或眼睛暴露在寒冷干燥高空气流动性下时,会引起反射性泪液分泌和瞬目加强,泪膜结构破坏且在眼表的分布也受到影响。反之,该神经通路的破坏则可导致瞬目减少,泪液蒸发加强,同样引起泪膜破坏^[12]。

(五) 激素分泌差异

眼表组织含大量激素受体,通过经典的细胞核内受体途径和非经典的细胞膜受体途径影响 TFU 的分泌功能,同时眼表具有局部生成和灭活激素的能力。雄激素在眼表起正向作用,对眼表细胞的基因表达、蛋白合成和免疫应答进行调控。雌激素对泪膜的影响尚不清楚,而通过敲除雌激素合成和分泌的基因,小鼠可表现类似于干燥综合征 (Sjögren syndrome, SS) 的症状^[13]。其他激素,如糖皮质激素、甲状腺素和褪黑素在维持泪膜稳定和眼表稳态也起着重要的作用^[14]。

(六) 系统性疾病

系统性疾病既可直接影响泪液的分泌,又可间接通过影响眼表其他细胞和组织对泪膜造成损伤。

SS 是累及外分泌腺体的慢性炎症性自身免疫病,累及全身多个系统。在眼部,该疾病直接通过 T 细胞破坏泪腺,引起泪液分泌障碍,造成泪膜失稳。而 2 型糖尿病患者胰岛素生成功能异常,而胰岛素缺乏引起的神经营养性角膜炎被认为是糖尿病患者角膜功能障碍的原因之一。角膜神经密度和形态变化,其末端释放的神经肽 P 物质大量减少,角膜上皮迁移减弱,眼表不均致使泪膜无法均匀分布。长期高糖状态下泪液蛋白糖基化,电荷分布不均,黏蛋白失去极性,与上皮细胞互相黏附。黏蛋白水液层的亲水性变为疏水性,削弱其固摄水分和稳定泪膜的作用^[15]。

(七) 感染

当机体抵抗力下降或者入侵病原体毒力显著时,会引起角膜炎、结膜炎等。致病菌、炎性因子、毒素和代谢产物增多,泪膜组分原有的动态平衡被打破,加重眼表炎症的发展^[1]。

(八) 衰老

衰老是机体细胞功能的全面降低,极大影响泪膜,其中涉及多种因素。眼睑松弛综合征等破坏了泪液的分布、清除和更新。随着衰老的进程,生长激素分泌逐渐下降,导致睑板腺细胞 *FOXO 1* 基因抑制,细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 p27KIP1 降低,增生降低,凋亡增加,脂质分泌减少^[16]。

三、影响泪膜的外源性因素

(一) 角膜接触镜

角膜接触镜通过破坏泪膜和眼表上皮微绒毛之间的联系,造成角膜缺氧损伤,同时干扰泪液在眼表的更新,导致炎性因子增加,进一步影响 OSM。角膜接触镜的材料也是影响泪膜稳态的因素。硬性角膜接触镜影响眼表上皮细胞 DNA 直接引物酶,导致眼表细胞增生速度减慢。浸泡角膜接触镜的溶剂不单改变泪膜成分,还可致角膜上皮细胞存活率下降,破坏泪膜基底^[17]。

(二) 手术

眼前节手术切口和瘢痕影响泪膜基底,可导致泪膜形成障碍。一些眼科手术影响 TFU,泪腺分泌减少或者增加,泪膜组分改变。手术的麻醉方式也影响 TFU 的功能:角膜神经兴奋阈值升高,对眼表面泪膜渗透压变化失去原有的敏感性,瞬目延迟,泪膜破裂^[18]。

(三) 药物、化妆品等

眼表药物的使用频率、剂量、种类等均影响眼表

微环境,不但直接破坏泪膜原有组分,而且可以改变眼表上皮细胞的活性和功能。部分滴眼剂可致泪膜黏蛋白层变薄,黏蛋白浓度下降,水液层体积下降,脂质层变薄,泪液蒸发加强^[19]。肉毒神经毒素在除皱等方面有着广泛运用,但由于其化学去神经的效果,严重破坏了泪膜稳态。眼周注射减少泪腺分泌,导致眼险位置不正和异常瞬目也加重泪液蒸发异常。眼部彩妆及抗衰老产品中的部分物质会进入眼表,蓄积在结膜中,造成 TFU 的功能异常^[20]。

(四) 环境

环境污染通过毒性、氧化应激和炎症影响泪膜稳态。悬浮颗粒进入睑板腺和泪膜,吸收脂质,加速泪膜蒸发。空气中的 O_3 、 NO_2 、 PM_{10} 和 SO_2 等可以诱发睑板腺功能障碍 (meibomian gland dysfunction, MGD),破坏 TFU。将小鼠眼表暴露于柴油燃烧后的废气中,发现废气颗粒增加了泪膜蒸发,推测是废气中的颗粒诱导眼表杯状细胞凋亡,眼表氧化应激,泪膜稳定性下降^[21]。甲醛等室内污染物也有类似的作用。光污染通过引起泪膜基底异常如角膜炎,翼状胬肉等引起泪膜不稳^[22]。

(五) 视频显示终端

视频显示终端占据现代人的生活和工作,其引起眼表功能紊乱的问题愈加突出。Marek 等^[23] 针对蓝光毒性对人眼表上皮细胞影响的实验发现,蓝光可改变眼表细胞炎性基因的表达,激活氧化应激通路,泪膜中的活性氧大量增加,神经生长因子含量降低,致眼表细胞凋亡。对屏幕的过度专注可引起使用者瞬目减少,泪液更新延迟,有害物质蓄积,增强眼表所受光毒性。

(六) 外伤

机械性眼外伤直接造成眼表结构损伤,使得覆盖眼表最外层的泪膜完整性破坏。非机械性眼外伤包括热烧伤、化学伤、辐射伤和毒气伤等,通过各种途径影响泪膜稳态。化学药品或者毒气中的颗粒可以直接进入泪膜,与原有成分发生化学反应的同时作用于眼表,造成细胞的死亡和脱落,泪膜中蓄积了大量的细胞碎片、炎性因子等,加剧 OSM 的破坏^[24]。

四、泪膜稳态的重建

传统泪膜稳态重建分为六大方向,即针对泪膜水液不足的治疗、睑板腺功能障碍的治疗、眼睑异常的治疗、抗炎治疗、手术治疗及饮食和环境的改善。尽管治疗手段多样,但绝大部分方法效果一般且患

者往往需要接受长时间的治疗。因此新型治疗方案不断改进,包括针对促进泪液分泌的药物研发,通过眼表药物的直接作用,促进泪液功能单位分泌,使泪膜失稳的影响最小化。

药物包括促进水液分泌的地夸磷索、促黏蛋白分泌的瑞巴匹特、促脂质分泌的胰岛素样因子 1、促全身黏膜分泌的拟副交感神经药如西维美林等。此外,国际泪膜和眼表协会(the Tear Film and Ocular Surface Society, TFOS)第二次会议(TFOS Dry Eye Workshop II, TFOS DEWS II)中指出泪膜失稳所导致的炎症会加重泪膜的破坏,因此泪膜重建中抗炎治疗也必不可少,如糖皮质激素、环孢素等在临床上被广泛应用。新型药物 Lifitegrast 是淋巴细胞功能相关抗原-1 的拮抗剂,能够高效抑制炎症,分别在 2016 年和 2018 年由美国食品药品监督管理局和加拿大卫生部批准应用于临床^[25]。除此之外,也有越来越多针对药物运载系统的研究,新型材料,如纳米颗粒等均可增强眼表药物的停留时间^[26]。

五、总结和展望

综上,影响泪膜稳态的因素复杂,泪膜通过组分的动态平衡可对刺激进行代偿,维持眼表微环境的稳定。然而当这些影响因素长时间作用于眼表,则会导致泪膜失代偿,原有组分破坏,通过影响眼表上皮细胞的增生分化,促进细胞凋亡,影响角膜神经敏感性等途径进一步破坏眼表微环境。因此,构建泪膜稳态是治疗眼表疾病不可或缺的部分。但泪膜失稳态的影响因素尚未完全明确,单一的治疗手段也可能没有办法完全恢复泪膜稳态,因此更需要深入探究这些破坏泪膜稳态因素的致病机制,以期建立个体化、标准化的泪膜稳态恢复疗法,从而维持眼表微环境的稳定。

参 考 文 献

- [1] Zhang X, M VJ, Qu Y, et al. Dry eye management: targeting the ocular surface microenvironment. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7): 1398-1402.
- [2] Willcox MDP, Argueso P, Georgiev GA, et al. TFOS DEWS II tear film report. *Ocul Surf*, 2017, 15(3): 366-403.
- [3] Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf*, 2017, 15(3): 276-283.
- [4] Rantamaki AH, Holopainen JM. The effect of phospholipids on tear film lipid layer surface activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(1): 149-154.
- [5] Ablamowicz AF, Nichols JJ. Ocular surface membrane-associated mucins. *Ocul Surf*, 2016, 14(3): 331-341.
- [6] De Paiva CS. Highlights from the 21st International Ocular Surface Society meeting. *Ocul Surf*, 2018, 16(4): 394-397.
- [7] Berczeli O, Vizvari E, Katona M, et al. Novel insight into the role of CFTR in lacrimal gland duct function in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(1): 54-62.
- [8] Mizoguchi S, Iwanishi H, Arita R, et al. Ocular surface inflammation impairs structure and function of meibomian gland. *Exp Eye Res*, 2017, 163(1): 78-84.
- [9] Torrecilla J, Del Pozo-Rodriguez A, Vicente-Pascual M, et al. Targeting corneal inflammation by gene therapy: emerging strategies for keratitis. *Exp Eye Res*, 2018, 176(1): 130-140.
- [10] Zaheer M, Wang C, Bian F, et al. Protective role of commensal bacteria in Sjogren syndrome. *J Autoimmun*, 2018, 93: 45-56.
- [11] Troncoso LL, Biancardi AL, de Moraes HV, et al. Ophthalmic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a review. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(32): 5836-5848.
- [12] Braun RJ, King-Smith PE, Begley CG, et al. Dynamics and function of the tear film in relation to the blink cycle. *Prog Retin Eye Res*, 2015, 45: 132-164.
- [13] Truong S, Cole N, Stapleton F, et al. Sex hormones and the dry eye. *Clin Exp Optom*, 2014, 97(4): 324-336.
- [14] Sherif Z, Pleyer U. Corticosteroids in ophthalmology: past-present-future. *Ophthalmologica*, 2002, 216(5): 305-315.
- [15] Yang L, Di G, Qi X, et al. Substance P promotes diabetic corneal epithelial wound healing through molecular mechanisms mediated via the neurokinin-1 receptor. *Diabetes*, 2014, 63(12): 4262-4274.
- [16] Rusciano D, Pezzino S, Olivieri M, et al. Age-related dry eye lactoferrin and lactobionic acid. *Ophthalmic Res*, 2018, 60(2): 94-99.
- [17] Manicam C, Perumal N, Wasilica-Poslednik J, et al. Proteomics unravels the regulatory mechanisms in human tears following acute renouncement of contact lens use; a comparison between hard and soft lenses. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 115-126.
- [18] 李瑞霞, 沈政伟, 揭黎明, 等. FS-LASIK 和 T-PRK 与 SMILE 术后干眼参数的变化. *国际眼科杂志*, 2018, 18(11): 2051-2055.
- [19] Mastropasqua R, Agnifili L, Mastropasqua L. Structural and molecular tear film changes in glaucoma. *Curr Med Chem*, 2018, 17(5): 12-26.
- [20] Ho RW, Fang PC, Chang CH, et al. A review of periocular botulinum neurotoxin on the tear film homeostasis and the ocular surface change. *Toxins*, 2019, 11(2): 66-73.
- [21] Yang Q, Tang L, Shen M, et al. Effects of diesel exhaust particles on the condition of mouse ocular surface. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2018, 163: 585-593.
- [22] Schraufnagel DE, Balmes JR, Cowl CT, et al. Air pollution and noncommunicable diseases: a review by the forum of international respiratory societies' environmental committee, part 2: air pollution and organ systems. *Chest*, 2019, 155(2): 417-426.
- [23] Marek V, Melik-Parsadaniantz S, Villette T, et al. Blue light phototoxicity toward human corneal and conjunctival epithelial cells in basal and hyperosmolar conditions. *Free Radic Biol Med*, 2018, 126: 27-40.
- [24] Sahraravand A, Haavisto AK, Holopainen JM, et al. Ocular traumas in working age adults in Finland - Helsinki Ocular Trauma Study. *Acta ophthalmol*, 2017, 95(3): 288-294.
- [25] Markoulli M, Hui A. Emerging targets of inflammation and tear secretion in dry eye disease. *Drug Discov Today*, 2019, 95(7): 6-25.
- [26] Rangarajan R, Ketelson H. Preclinical evaluation of a new hydroxypropyl-guar phospholipid nanoemulsion-based artificial tear formulation in models of corneal epithelium. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2019, 35(1): 32-37.

(收稿日期: 2019-03-11)