

绝经后期干眼的研究进展

刘俊伶, 于 靖

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (No. 81470648)

作者单位: (200072) 中国上海市, 同济大学附属第十人民医院眼科

作者简介: 刘俊伶, 同济大学在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 视网膜病。

通讯作者: 于靖, 毕业于上海交通大学, 博士, 博士研究生导师, 副教授, 副主任医师, 上海市医学分会视光学分会委员, 主持国家自然科学基金2项, 获得上海市科技启明星培养计划、上海市卫生系统优秀青年人才培养计划资助, 研究方向: 视网膜病。dryujing@aliyun.com

收稿日期: 2015-04-26 修回日期: 2015-07-06

Current progress in postmenopausal women with dry eye

Jun-Ling Liu, Jing Yu

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No. 81470648)

Department of Ophthalmology, the Affiliated Tenth People's Hospital of Tongji University, Shanghai 200072, China

Correspondence to: Jing Yu. Department of Ophthalmology, the Affiliated Tenth People's Hospital of Tongji University, Shanghai 200072, China. dryujing@aliyun.com.cn

Received: 2015-04-26 Accepted: 2015-07-06

Abstract

• Dry eye is one of the most frequently ocular surface diseases. Recent researches found that many reasons caused decrease of ocular surface damage and the quality of tears, such as the change of ocular surface, immunoinflammatory responses, apoptosis and the reduction of sex hormone. It is reported that the decline of ovarian function and hormone level in postmenopausal women which leads to abnormal structure and function of tear film is more likely to develop dry eye. In this paper, the ocular surface, pathogenesis and progresses of treatment on postmenopausal women with dry eye are reviewed.

• KEYWORDS: dry eye; postmenopausal women; sex hormone

Citation: Liu JL, Yu J. Current progress in postmenopausal women with dry eye. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2015;15(8):1350-1352

摘要

干眼是常见的眼表疾病。近年来研究认为眼表改变、基于免疫的炎症反应、细胞凋亡及性激素水平降低均可导致眼表上皮细胞损伤及泪液质量下降。绝经后期妇女因卵巢功能减退、激素水平降低, 导致泪膜结构和功能异常, 促使

干眼症的发生。本文就绝经后期干眼的泪膜改变、发病机制、治疗进展三个方面进行综述。

关键词: 干眼; 绝经后女性; 性激素

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2015.8.11

引用: 刘俊伶, 于靖. 绝经后期干眼的研究进展. *国际眼科杂志* 2015;15(8):1350-1352

0 引言

干眼又称干燥性角膜结膜炎 (keratoconjunctivitis sicca, KCS), 是指各种原因引起的泪液质和量异常或者动力学异常导致的泪膜稳定性下降, 并伴有眼部不适, 导致眼表组织病变的多种疾病的总称。2013年中国眼科门诊主诉有干眼症状的就诊患者干眼患病率为67.9%, 其中女性占72.7%^[1]。通过潘兰兰等^[2]的研究发现, 女性非绝经期干眼症的发病率为50.0%, 绝经女性发病率为89.5%。绝经后期女性 (postmenopausal women, PMW) 干眼已受到越来越多人的重视, 本文就PMW干眼的研究进展进行综述。

1 眼表改变

绝经后女性与非绝经期女性相比, 眼表的结构和功能存在着差异, 干眼症的常规检查发现, 前者的Schirmer试验评分、BUT低于后者, 而角膜荧光素染色绝经后期女性干眼也更为严重^[2]。具体的PMW干眼症眼表改变主要表现在以下几个方面。

1.1 泪液量减少 泪液量可通过Schirmer试验或酚红棉线试验 (phenol red line test, PRT) 进行测定。PRT较Schirmer试验刺激小, 时间短, 结果更为可靠。用PRT测定绝经后期有干眼症状者和无症状者的泪液量, 发现前者明显低于后者^[3]。

1.2 渗透压升高 泪液渗透压主要受低分子量的物质, 如钾、钠、氯等的影响。轻、中度的PMW有干眼症状患者泪液渗透压升高, 这可能是由于随着年龄的增长, 泪液的产生减少, 导致泪液中溶质浓度增加而造成的^[4]。

1.3 泪液蕨类试验改变 泪液蕨类的形成主要是由于电解质和大分子物质 (蛋白质、粘多糖) 的相互作用产生。泪液蕨类试验可分为: I级: 有统一、丰富的蕨类植物形成, 且之间无空白区; II级: 有丰富的蕨类植物, 但它们之间有部分空白区; III级: 部分蕨类植物形成, 其间大片空白区; IV级: 没有蕨类植物。正常人泪液有良好的蕨类植物形成, 而在有干眼症状的PMW中, 50%表现为II级, 39%表现为III级, 而无症状者则表现为I级 (44%) 或II级 (66%), 且蕨类试验结果与眼表指数问卷 (ocular surface disease index, OSDI) 之间并无联系, 提示轻中度PMW干眼的泪液蕨类改变是多样的^[4]。

1.4 黏蛋白水平与mRNA表达改变 黏蛋白位于泪膜的最内侧, 由结膜杯状细胞、结膜和角膜上皮共同分泌, 包括

MUC1 ~ C21。在干眼症 PMW 中 MUC1 mRNA 表达、MUC1 细胞蛋白及 MUC16 细胞蛋白水平增加,这可能是干眼炎症刺激的代偿反应^[5]。而 Srinivasan 等^[6]的研究证明有干眼症状的 PMW 泪液中 MUC16 mRNA 表达降低。

1.5 角膜厚度变薄 PMW 干眼患者平均角膜厚度显著低于非干眼 PMW^[7]。用激素替代治疗 PMW 干眼症后,角膜厚度与用安慰剂治疗组相比并无差异^[8]。

1.6 结膜印迹细胞学改变 通过测定激素替代治疗前后 PMW 的泪液功能和结膜印迹细胞学发现, Schirmer I 并未改变,泪膜破裂时间及结膜印迹细胞学却受到了激素治疗的显著影响,推测雌激素治疗可通过增加杯状细胞密度来缓解 PMW 干眼的症状^[9]。另一研究也证实了围绝经期干眼症和不能确诊干眼症患者相比,角膜厚度均变薄、结膜杯状细胞减少、印迹细胞学 Nelson 分级增加^[10]。

1.7 睑板腺功能障碍 绝经后期女性雄激素水平降低,影响了睑板腺脂质的分泌,可引起睑板腺功能障碍、泪膜稳定性下降及蒸发过强型干眼^[11]。

2 性激素对眼表的影响

性激素主要分为雄激素、雌激素和孕酮。在生育年龄的女性,17- β -雌二醇和孕酮最具代表性,其水平随着月经周期波动,而睾酮、脱氢表雄酮 (DHEA) 和雄烯二酮在体内也同样存在。伴随衰老的进程,各种性激素水平也随之减少,例如更年期卵巢功能减退导致雌、孕激素水平明显减少;总高睾酮含量以每年 1% 的速度降低^[11]。这一系列变化可引起泪液分泌质和量的异常,干眼由此发生。近年来,性激素对眼表的影响成为研究的热点问题,由此产生的性激素替代疗法治疗绝经后期干眼也倍受争议。性激素对于眼表的结构和功能的改变可归纳为以下两个方面。

2.1 性激素对睑板腺的影响 睑板腺主要分泌脂质,构成泪膜的最外层——脂质层,它能增加泪膜的稳定性,防止泪液蒸发,从而维持眼表的完整性。睑板腺中存在性激素受体 mRNA,可作为雌激素、雄激素和/或孕激素的靶器官,性激素可能通过这些受体调节着睑板腺的功能。首先,在动物实验中,雄激素能够通过影响皮脂腺细胞早期的分化及成熟阶段腺泡细胞的分泌,促进脂质的分泌。衰老和雄激素水平的紊乱引起睑缘和泪液中脂质的缺乏,从而导致阻塞性睑板腺功能障碍及干眼症状。研究发现,在雄激素不敏感综合征妇女,其雄激素受体功能障碍,致使睑板腺管上皮角化,睑板腺分泌的脂质形式发生改变。而睾酮可刺激脂质代谢途径有关基因,抑制调节上皮角化基因的表达^[12]。其次,雌激素对睑板腺的影响仍存在争议。一方认为,绝经期或绝经后妇女由于卵巢分泌功能减退,导致睑板腺和 Zeis 腺分泌活动减弱,泪膜脂质成分减少,水分蒸发过多,从而引发绝经期或绝经后妇女脂质缺乏性干眼症发病率升高^[12,13]。另一方面,雌激素(特别是 17- β -雌二醇)可通过抑制脂类合成的基因表达、上调脂类分解代谢,减少睑板腺脂质的含量^[14]。PMW 患干眼综合征的风险增加,性激素缺乏不仅可导致泪液生成不足型干眼症,也可因睑板腺功能紊乱而致蒸发过强型干眼^[15]。临床研究显示,17- β -雌二醇、雌酮和睾酮在 PMW 干眼综合征患者显著降低,且这些性激素水平均与泪液渗透压呈反比。

2.2 性激素对泪腺的影响 雄激素对于维持泪腺的结构和功能非常重要,雄激素水平降低可引起泪腺的凋亡、坏

死和自身免疫反应,卵巢切除会导致泪腺萎缩。同时,用雄激素替代治疗低雄激素水平的更年期女性,可以治愈最初的泪腺损伤,并预防干燥综合征自身免疫的发生^[16]。将绝经前期和绝经后期的睾酮水平和泪液分泌量进行对比,发现绝经前期血清睾酮水平与泪液量呈负相关,雌激素与泪液量呈正相关,而绝经后期则正好相反^[17]。对于年轻女性来说,生理剂量的雌激素可增加泪腺功能,维持眼表的健康。而高剂量则会损伤泪腺功能,降低泪腺的分泌并促进炎症反应,且这种现象在年长女性更容易发生^[18]。PMW 患干燥综合征的概率大大增加,这是性激素、免疫反应以及遗传易感性相互作用的结果。卵巢切除术后,鼠泪腺淋巴细胞浸润、上皮细胞凋亡,且有干燥综合征遗传易感因素的,性激素水平降低对于泪腺的这种作用更加明显、持久,用生理剂量的性激素替代疗法可以阻碍泪腺淋巴细胞浸润和细胞凋亡^[18]。性激素对泪腺淋巴细胞的作用机制可能有:(1)性激素可增加泪腺上皮细胞转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)的表达,抑制免疫炎症反应。(2)性激素水平降低可刺激泪腺免疫细胞,有促炎作用的细胞因子——肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) 表达增加,从而导致泪腺上皮细胞死亡^[19]。

3 治疗

干眼症的治疗方法很多,例如常用的人工泪液、自体血清可缓解水液缺乏型干眼,皮质类固醇激素及免疫抑制剂滴眼液可对干眼症患者眼表的基于免疫的炎症反应产生作用,另外,还可通过保存自身泪液(硅胶眼罩、治疗性角膜接触镜、泪小点栓塞等),延长其在眼表停留的时间从而缓解干眼症状。但针对绝经后期干眼症,以下的几种治疗方案更具代表性和针对性。

3.1 激素治疗 近年来,性激素替代疗法治疗 PMW 干眼成为研究的热点,激素治疗的种类、剂量、联合以及最终疗效一直倍受争议。研究证实,类固醇激素在眼表功能的协调上起着重要的作用,血液中激素水平的降低可导致眼表改变,而对 PMW 干眼来说,用交叉对照试验证明,补充植物雌激素可以有效地缓解干眼的症状和体征,这主要是通过降低泪液渗透压、增加泪液生成来实现的^[20]。雌激素和甲睾酮联合治疗对各种原因引起的 PMW 干眼综合征均有效,其可能的机制有:(1)泪腺抗炎作用。(2)增加 IgA 水平来改善眼表保护机制。(3)影响脂质的质和量,促进睑板腺的分泌。并指出雄激素能够改善泪膜的质量^[21]。用人工泪液联合性激素(雌、孕激素和雄激素复合制剂)治疗 PMW 干眼,其临床效果优于单纯的人工泪液治疗^[22]。而与之矛盾的是用雌孕激素联合替代疗法对 PMW 进行治疗时发现这可能会促进其干眼的发生^[23]。Suzuki 等^[24]也证实了这一点,并推测雌孕激素可影响鼠泪腺和睑板腺多种基因的表达,这些基因可能通过调节特定的激素受体,介导泪腺和睑板腺雌孕激素受体 mRNA 的表达。

3.2 中药制剂 中药制剂可有效地改善更年期妇女的干眼症状,但这需要进一步的随机对照试验来证实^[25]。采用二冬玉竹汤口服联合人工泪液是一种治疗更年期干眼症的个体化治疗手段,既可以明显改善患者的临床症状,又能够增加泪液的分泌量,延长患者的泪膜破裂时间^[26]。用二仙汤加密蒙花的颗粒剂治疗更年期干眼症也有较好疗效^[27]。

3.3 针刺疗法 如今,越来越多的人将中医针刺疗法运用于干眼症的治疗当中,针刺能够有效地增加泪液量,缓解患者的干眼症状。将针刺与人工泪液对照治疗更年期干眼症,发现针刺组能延长泪膜破裂时间,增加泪流量,改善眼部症状,而其在改善角膜染色方面无显著效果^[28]。

4 总结

随着科学的进步和电子产品的不断更新,干眼症的发病率越来越高,而PMW干眼还与性激素水平、全身基础疾病、心理、环境等多种因素有关。性激素与干眼的关系十分复杂,而是否该用性激素替代疗法、用什么剂量、是否联合运用来治疗绝经后期干眼仍需要进一步的研究。目前中医治疗干眼症正日趋成熟,但其具体机制和疗效有待进一步的考证。随着对PMW干眼的发病机制及治疗方法不断深入的研究,干眼症的治疗方式会更加多样,并将取得更大的进展。

参考文献

- 1 石常宏,余金明,王继伟,等.中国眼科门诊干眼的流行病学调查.中国初级卫生保健2014;28(7):119-122
- 2 潘兰兰,贾卉.中老年干眼患者临床特征分析.国际眼科杂志2006;6(5):1203-1206
- 3 Srinivasan S, Jovce E, Senchyna M, et al. Clinical signs and symptoms in post-menopausal females with symptoms of dry eye. *Ophthalmic Physiol Opt* 2008;28(4):365-372
- 4 Srinivasan S, Jovce E, and Jones LW. Tear osmolality and ferning patterns in postmenopausal women. *Optom Vis Sci* 2007;84(7):588-592
- 5 Gipson IK, Spurr-Michaud SJ, Senchyna M, et al. Comparison of mucin levels at the ocular surface of postmenopausal women with and without a history of dry eye. *Cornea* 2011;30(12):1346-1352
- 6 Srinivasan S, Heynen ML, Martell E, et al. Quantification of MUCIN 1, cell surface associated and MUCIN16, cell surface associated proteins in tears and conjunctival epithelial cells collected from postmenopausal women. *Mol Vis* 2013;19:970-979
- 7 Sanchis-Gimeno JA, Lleó-Pérez A, Alonso L, et al. Reduced corneal thickness values in postmenopausal women with dry eye. *Cornea* 2005;24(1):39-44
- 8 Piwkumsribonruang N, Somboonporn W, Luanratanakorn P, et al. Effectiveness of hormone therapy for treating dry eye syndrome in postmenopausal women; a randomized trial. *J Med Assoc Thai* 2010;93(6):647-652
- 9 Pelit A, Bagis T, Kayaselçuk F, et al. Tear function tests and conjunctival impression cytology before and after hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Eur J Ophthalmol* 2003;13(4):337-342
- 10 林浩添,林丹,郑永欣,等.围绝经期女性的眼表改变与干眼症的个体化诊断.中山大学学报(医学科学版)2008;29(1):77-81,86
- 11 Versura P, Giannaccare G, Campos EC. Sex-Steroid Imbalance in Females and Dry Eye. *Curr Eye Res* 2015;40(2):162-175

- 12 Suzuki T, Richards SM, Liu S, et al. Influence of sex on gene expression in human corneal epithelial cells. *Mol Vis* 2009;1:2554-2569
- 13 李联祥,金东岭,高金生,等.人眼睑板腺和Zeis腺性激素受体定性定位的免疫组织化学研究.解剖学报2006;37(1):82-86
- 14 Suzuki T, Schirra F, Richards SM, et al. Estrogen and progesterone control of gene expression in the mouse meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(5):1797-1808
- 15 Gagliano C, Caruso S, Napolitano G, et al. Low levels of 17-beta-oestradiol, oestrogen and testosterone correlate with severe evaporative dysfunctional tear syndrome in postmenopausal women; a case-control study. *Br J Ophthalmol* 2014;98(3):371-376
- 16 Song X, Zhao P, Wang G, et al. The effects of estrogen and androgen on tear secretion and matrix metalloproteinase-2 expression in lacrimal glands of ovariectomized rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(2):745-751
- 17 Mathers WD, Stovall D, Lane JA, et al. Menopause and tear function: the influence of prolactin and sex hormones on human tear production. *Cornea* 1998;17(4):353-358
- 18 Rocha EM, Mantelli F, Nominato LF, et al. Hormones and dry eye syndrome: an update on what we do and don't know. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24(4):348-355
- 19 Mostafa S, Seamon V, and Azzarolo AM. Influence of sex hormones and genetic predisposition in Sjogren's syndrome: a new clue to the immunopathogenesis of dry eye disease. *Exp Eye Res* 2012;96(1):88-97
- 20 Scuderi G, Contestabile MT, Gagliano C, et al. Effects of phytoestrogen supplementation in postmenopausal women with dry eye syndrome: a randomized clinical trial. *Can J Ophthalmol* 2012;47(6):489-492
- 21 Scott G, Yiu SC, Wasilewski D, et al. Combined esterified estrogen and methyltestosterone treatment for dry eye syndrome in postmenopausal women. *Am J Ophthalmol* 2005;139(6):1109-1110
- 22 钟凌,于莎,杨敏,等.人工泪液联合性激素治疗绝经后妇女干眼的临床观察.四川医学2011;32(8):1220-1222
- 23 Erdem U, Ozdegirmenci O, Sobaci E, et al. Dry eye in post-menopausal women using hormone replacement therapy. *Maturitas* 2007;56(3):257-262
- 24 Suzuki T, Schaumberg DA, Sullivan BD, et al. Do estrogen and progesterone play a role in the dry eye of Sjogren's syndrome? *Ann N Y Acad Sci* 2002;966:223-225
- 25 Chan CC, Lau WN, Chiu SP, et al. A pilot study on the effects of a Chinese herbal preparation on menopausal symptoms. *Gynecol Endocrinol* 2006;22(2):70-73
- 26 胡振仙.中西医结合治疗更年期和电脑工作者干眼症临床效果分析比较.中国现代医生2013;51(36):103-104,107
- 27 刘耀辉,赵谋,魏丽歌,等.二仙汤加密蒙花配方颗粒治疗更年期干眼症86例临床观察.中国中医眼科杂志2012;22(5):343-345
- 28 高卫萍,张燕,鲍超,等.针刺治疗更年期干眼症的临床研究.南京中医药大学学报(自然科学版)2007;23(4):214-216