·临床报告·

蠕形螨感染程度与 BKC 患者角膜细胞密度和眼表功能的相关性分析

侯爱萍,任广花

引用:侯爱萍,任广花. 蠕形螨感染程度与 BKC 患者角膜细胞密度和眼表功能的相关性分析. 国际眼科杂志 2021;21(7):1253-1256

基金项目:山东省临沂市科技发展计划项目(No.201919099)
作者单位:(276000)中国山东省临沂市,山东省鲁南眼科医院
作者简介:侯爱萍,毕业于安徽理工大学医学院,本科,副主任医师,干眼门诊主任,研究方向:眼表。
通讯作者:侯爱萍. 2150609729@qq.com
收稿日期: 2021-01-01 修回日期: 2021-06-03

摘要

目的:探究蠕形螨感染程度与睑缘炎相关性角结膜病变(BKC)患者角膜细胞密度变化、眼表功能的相关性。

方法:选取 2019-07/2020-07 于本院眼科就诊的 BKC 患者 94 例为研究对象(BKC 组),另外同期选择相匹配的健康志愿者 80 例为对照组。根据 BKC 患者是否感染蠕形螨,分为感染组 45 例和未感染组 49 例。根据睫毛检出蠕形螨数量分为可疑感染 17 例、中度感染 18 例、重度感染 10 例。对所有研究对象使用激光共聚焦显微镜检查,计算中央角膜和周边角膜各层组织的细胞密度。检查 BKC 患者眼表功能[泪液分泌试验、眼表疾病指数(OSDI 指数)、睑缘异常评分、角膜荧光素染色检查及泪膜破裂时间(TF-BUT)检查],分析 BKC 患者蠕形螨感染与角膜细胞密度、眼表功能的相关性。

结果:与对照组相比,BKC 组在中央和周边角膜浅基质层细胞密度较低($P<0.05$),OSDI 指数、睑缘异常评分、角膜荧光素染色评分较高($P<0.05$);BKC 未感染组、蠕形螨可疑感染、蠕形螨中度感染、蠕形螨重度感染患者中央和周边角膜浅基质层细胞密度依次降低($P<0.05$),OSDI 指数、睑缘异常评分、角膜荧光素染色评分依次显著增加($P<0.05$);蠕形螨感染程度与 BKC 患者中央和周边角膜浅基质层细胞密度负相关($P<0.05$),与 OSDI 指数、睑缘异常评分、角膜荧光素染色评分正相关($P<0.05$)。

结论:蠕形螨感染严重程度与 BKC 患者角膜中央和周边角膜浅基质层细胞密度具有显著负相关,与眼表功能障碍具有显著正相关。

关键词:睑缘炎相关角结膜病变;蠕形螨;角膜细胞密度;眼表功能
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.7.25

Correlation analysis of the degree of demodex infection with corneal cell density and ocular surface function in BKC patients

Ai-Ping Hou, Guang-Hua Ren

Foundation item: Science and Technology Development Program of Linyi City, Shandong Province (No.201919099)
Shandong Lunan Eye Hospital, Linyi 276000, Shandong Province, China
Correspondence to: Ai-Ping Hou. Shandong Lunan Eye Hospital, Linyi 276000, Shandong Province, China. 2150609729@qq.com
Received: 2021-01-01 Accepted: 2021-06-03

Abstract

• AIM: To investigate the correlation between demodex infection with corneal cell density changes and ocular surface function in patients with blepharo kerato conjunctivitis (BKC).

• METHODS: Ninety-four patients with BKC (BKC group) at Department of Ophthalmology of our hospital from July 2019 to July 2020 were selected as the research objects, in addition, 80 matched healthy volunteers were selected as control group. The BKC patients were divided into infected group (45 cases) and uninfected group (49 cases) according to whether they were infected with demodex. According to the number of demodex detected in eyelashes, there were 17 cases of suspicious infection, 18 cases of moderate infection and 10 cases of severe infection. All subjects were examined by laser confocal microscopy, and the cell density in the superficial stromal layer of the central cornea and peripheral cornea was calculated. The ocular surface function [Schirmer test, Ocular Surface Disease Index (OSDI)], eyelid margin abnormality score, corneal fluorescence stain and tear film break-up time (TF-BUT) of patients with BKC were examined, and the correlation between demodex infection with corneal cell density and ocular surface function in patients with BKC was analyzed.

• RESULTS: Compared with those in the control group, the cell density in the superficial stromal layer of the central cornea and peripheral cornea was lower in the BKC group ($P<0.05$), and the OSDI, eyelid margin abnormality score and corneal fluorescence stain score were higher ($P<0.05$); the cell density in the superficial stromal layer of the central cornea and peripheral cornea of patients in uninfected group, patients with suspicious demodex infection, moderate demodex infection and severe demodex infection decreased in turn ($P<0.05$), and the OSDI, eyelid margin abnormality score and corneal fluorescence stain score increased significantly in turn ($P<0.05$); the degree of demodex infection was negatively correlated with the cell density in the superficial stromal layer of the central cornea and peripheral cornea in patients with BKC ($P<0.05$), and was positively correlated with OSDI, eyelid margin abnormality score and corneal fluorescence stain score ($P<0.05$).

• CONCLUSION: The severity of demodex infection has a significant negative correlation with the cell density in the superficial stromal layer of the central cornea and peripheral cornea in patients with BKC, has a significant positive correlation in patients with ocular surface dysfunction.

• KEYWORDS: blepharo kerato conjunctivitis; demodex; corneal cell density; ocular surface function

Citation: Hou AP, Ren GH. Correlation analysis of the degree of demodex infection with corneal cell density and ocular surface function in BKC patients. *Guoji Yanke Zazhi*(*Int Eye Sci*) 2021; 21(7):1253-1256

0 引言

蠕形螨是寄生螨类,广泛存在于自然界,可寄生在睫毛毛囊、皮脂腺、睑板腺内。文献报道蠕形螨是以毛囊中油脂为食,在眼部毛囊蠕形螨寄居于睫毛毛囊,毛囊蠕形螨含有脂肪酶,会携带细菌在其表面[1-2]。眼部蠕形螨感染患者会出现睑缘炎、睑板腺功能障碍等表现[3]。有学者认为睑缘炎的病因可能与蠕形螨、细菌感染相关,而睑缘炎病发严重时可引起角膜、结膜病变,即睑缘炎相关性角结膜病变(blepharo kerato conjunctivitis,BKC)[4]。BKC 睑缘相关的一组角结膜病变,临床主要表现为反复结膜充血、分泌物增多及结膜乳头增生,严重者可影响患者视功能。BKC 发生不仅与外伤、炎症因子释放、脂质成分异常等因素相关,而且与体液免疫和细胞免疫相关[5]。另外有研究显示,蠕形螨大量繁殖后,成为细菌载体,会激活机体的免疫系统,促进炎性介质的释放,加重眼组织损伤,而蠕形螨感染患者会累及角膜组织,而角膜细胞密度改变可直接反映角膜组织变化[6]。本研究将分析蠕形螨感染与 BKC 患者角膜细胞密度、眼表功能的相关性。

1 对象和方法

1.1 对象　选取 2019-07/2020-07 于本院眼科就诊的 BKC 患者 94 例为研究对象(BKC 组),所有患者均双眼患病。其中男 57 例,女 37 例,年龄 10~35(平均 21.35±6.82)岁;病程 3mo~8a,其中病程≤1a 33 例,1a<病程≤3a 38 例,病程>3a 23 例。根据 BKC 患者是否感染蠕形螨,分为感染组 45 例和未感染组 49 例。根据睫毛检出蠕形螨数量分为可疑感染 17 例、中度感染 18 例、重度感染 10 例。另外同期选择相匹配的健康志愿者 80 例为对照组,且未存在蠕形螨感染,其中男 44 例,女 36 例,年龄 10~35(平均 22.08±6.54)岁。两组研究对象在性别、年龄上差异无统计学意义(P>0.05)。角结膜炎患者纳入标准:(1)近 6mo 内无眼部手术及眼部外伤,经临床表现、实验室辅助等各项检查确诊为 BKC,且符合《眼表疾病学》中睑缘炎及 BKC 相关诊断标准[7-8];(2)近 1mo 内无抗生素滴眼液、人工泪液、皮质类固醇激素滴眼液等用药史;(3)无角膜接触镜配戴史。排除标准:(1)近 6mo 内行白内障、玻璃体切除、眼底视网膜激光等眼部手术;(2)合并有风湿性免疫疾病及甲状腺功能亢进导致的干眼;(3)荧光素钠过敏患者。患者及家属同意签署知情同意书和临床研究协议书,本研究通过本院伦理委员会批准,符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》。

1.1.1 睑缘炎及 BKC 诊断标准　睑缘炎诊断标准:(1)睫毛存在脱失、乱生毛根部存在鳞屑;(2)睑板腺开口处存在睑脂形状改变,脂栓以及睑板腺开口阻塞或闭锁;(3)睑缘存在溃疡或结痂现象;(4)睑缘不平滑,存在增厚或瘢痕;符合上述任意一项,并具备睑缘有充血、新生血管,即可确诊。

BKC 诊断标准:(1)符合上述睑缘炎相关诊断标准;(2)具有迁延性或反复发作病史;(3)存在结膜充血、乳头增生、泡沫性结肠癌;角膜周边存在糜烂、溃疡,或伴有角膜混浊情况,或浅层新生血管形成;符合上述典型体征之一;(4)若睑缘炎治疗好转,则角膜病变也会随之明显好转,角膜新生血管也随即消退。

1.1.2 蠕形螨感染诊断标准　所有角结膜炎患者检查左、右眼,从患者上、下眼睑各随机拔取 3 根睫毛,置于滴有香柏油的载玻片上,将载玻片置于光学显微镜下,发现虫卵、幼虫或成虫等蠕形螨成长各期,且存在眼奇痒、水样或脓性分泌物等症状和体征,符合《人体皮肤蠕形螨感染的诊断与治疗》[9]相关标准,即为蠕形螨感染。计算蠕形螨的数量,根据检出睫毛蠕形螨数量评估感染严重程度,1~3 只/眼记为可疑感染;4~9 只/眼记为中度感染;≥10 只/眼记为重度感染。

1.2 方法

1.2.1 激光共聚焦显微镜检查　所有研究对象均选取右眼检查。检查前受检者右眼用 0.5%盐酸丙美卡因滴眼液 1 滴,然后让受检者坐于操作台前,注视指示灯,预设置两者接触的焦平面深度为 0μm。选取中央角膜和上方角巩缘内 2mm 处为角膜检查点,让镜头与角膜接触,转动焦平面调节环,调节焦平面深度,在单采模式下获取图像,至少 200 帧图片。细胞密度计算,从每个层次上选取 5 帧图片,利用 HRTⅡ/RCM 内置的细胞计数软件计算角膜上皮细胞层、浅基质层、深基质层、内皮细胞层各层组织的细胞密度。

1.2.2 眼表功能检查　眼表功能检查[10]:(1)眼表疾病指数(OSDI 指数):评估患者干眼的严重程度。OSDI 采用问卷调查的方法,包括症状频率、视觉质量、环境诱发因素 3 个方面。OSDI 评分越高,病情越严重。(2)睑缘异常评分:对睑缘是否充血、睑板腺口是否堵塞、Marx 线是否移位以及形态是否规则进行评分,若各项为阳性则计 1 分,共 4 分。(3)角膜荧光素染色:将荧光素检测纸用氧氟沙星滴眼液浸润后,涂入下睑结膜囊内,让患者眨眼,观察角膜染色情况。评分标准:将角膜分成 4 个象限,每个象限角膜染色面积计分如下:无染色(0 分),0~30 个点状染色(1 分),>30 个点状染色(2 分),融合片状染色(3 分)。(4)泪膜破裂时间(TF-BUT):将荧光素钠试纸条用氧氟沙星滴眼液浸湿后涂入下睑结膜囊内,眨眼数次,1~3min 内在裂隙灯钴蓝光下观察,记录角膜出现第一个破裂干燥斑的时间。(5)泪液分泌试验:双眼各滴 1 滴盐酸丙美卡因滴眼液,闭眼 5min。然后将泪液分泌试纸条置于双眼下睑内中 1/3 交界处,嘱咐患者闭眼,减少眼球运动。5min 后取出试纸条观察湿润刻度。

统计学分析:采用软件 SPSS 25.0 对数据进行分析,计数资料用 n(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK-q 检验。Spearman 法分析蠕形螨感染程度与角膜细胞密度及眼表功能的相关性。P<0.05 为差异有统计学意义。

表 1 两组中央角膜和周边角膜各层组织的细胞密度比较 ($\bar{x}\pm s$, cell/mm^2)

组别	例数	中央角膜各层组织的细胞密度			
		上皮细胞层	浅基质层	深基质层	内皮细胞层
对照组	80	6027.53±1008.66	1276.67±118.72	551.06±56.82	3014.27±380.66
BKC 组	94	5943.87±1105.23	1017.54±113.26	546.85±50.57	2976.59±379.46
t		0.518	14.711	0.517	0.652
P		0.605	<0.001	0.606	0.515
组别	例数	周边角膜各层组织的细胞密度			
		上皮细胞层	浅基质层	深基质层	内皮细胞层
对照组	80	6087.38±324.66	1206.28±130.26	558.73±102.46	3002.51±312.52
BKC 组	94	6124.37±356.27	978.52±125.34	548.29±97.64	2984.23±253.64
t		0.711	11.732	1.287	0.426
P		0.478	<0.001	0.200	0.671

注:对照组:健康志愿者。

表 2 两组眼表功能比较 $\bar{x}\pm s$

组别	例数	OSDI 指数(分)	睑缘异常评分(分)	角膜荧光素染色(分)	TF-BUT(s)	泪液分泌试验(mm/5min)
对照组	80	15.58±1.89	1.82±0.26	0.70±0.15	2.64±0.38	6.42±2.64
BKC 组	94	23.87±2.26	2.26±0.32	1.35±0.24	2.72±0.35	5.94±1.75
t		25.974	9.840	20.981	1.445	1.432
P		<0.001	<0.001	<0.001	0.150	0.154

注:对照组:健康志愿者。

表 3 蠕形螨感染 BKC 患者轻、中、重程度组结膜细胞密度、眼表功能比较 $\bar{x}\pm s$

组别	例数	中央角膜浅基质层细胞密度(cell/mm^2)	周边角膜浅基质层细胞密度(cell/mm^2)	OSDI 指数(分)	睑缘异常评分(分)	角膜荧光素染色(分)
未感染组	49	1218.64±114.06	1101.76±119.64	15.54±1.55	1.71±0.26	0.80±0.16
可疑感染组	17	1146.81±113.52^{a}	1024.66±121.35^{a}	16.76±1.68^{a}	1.89±0.28^{a}	0.91±0.17^{a}
中度感染组	18	1046.26±100.24^{a,c}	936.51±104.52^{a,c}	18.84±1.74^{a,c}	2.15±0.30^{a,c}	1.24±0.20^{a,c}
重度感染组	10	956.66±86.13^{a,c,e}	851.74±81.34^{a,c,e}	26.13±1.83^{a,c,e}	2.61±0.31^{a,c,e}	1.52±0.22^{a,c,e}
F		22.354	18.697	121.498	34.328	62.031
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:$^{a}P<0.05$ *vs* 未感染组;$^{c}P<0.05$ *vs* 可疑感染组;$^{e}P<0.05$ *vs* 中度感染相。

表 4 蠕形螨感染程度与角膜细胞密度及眼表功能相关性分析

统计值	中央角膜浅基质层细胞密度	周边角膜浅基质层细胞密度	OSDI 指数	睑缘异常评分	角膜荧光素染色
r_s	−0.664	−0.643	0.658	0.667	0.649
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2 结果

2.1 两组中央角膜和周边角膜各层组织的细胞密度比较 两组中央和周边角膜上皮细胞层、深基质层、内皮细胞层细胞密度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);与对照组相比,BKC 组中央和周边角膜浅基质层细胞密度较低($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组眼表功能比较 与对照组相比,BKC 组 OSDI 指数、睑缘异常评分、角膜荧光素染色均较高($P<0.001$),见表 2。

2.3 不同程度蠕形螨感染 BKC 患者角膜细胞密度及眼表功能比较 BKC 未感染组、蠕形螨可疑感染、蠕形螨中度感染、蠕形螨重度感染患者中央和周边角膜浅基质层细胞密度依次降低(均 $P<0.001$),OSDI 指数、睑缘异常评分、角膜荧光素染色依次显著增加(均 $P<0.001$),见表 3。

2.4 蠕形螨感染程度与角膜细胞密度及眼表功能相关性分析 蠕形螨感染严重程度与 BKC 患者中央和周边角膜浅基质层细胞密度均存在负相关($P<0.001$),与 OSDI 指数、睑缘异常评分、角膜荧光素染色均呈显著正相关($P<0.001$),见表 4。

3 讨论

蠕形螨在众多寄生螨中属于体型较小的一类。蠕形螨分为皮质蠕形螨和毛囊蠕形螨,皮质蠕形螨寄居于睑板腺和皮脂腺,毛囊蠕形螨寄居于睫毛毛囊。蠕形螨的排泄物及分泌物的蛋白质若没有得到及时、有效地排出,可能会引发睑缘炎、睑板腺功能障碍。杀螨治疗后,患者眼部异样症状明显得到缓解,表明蠕形螨感染与睑缘炎有关系[11]。蠕形螨感染会引起乱睫或倒睫,可造成角膜上皮细胞缺损;长期发作的睑缘炎也会损伤眼表面上皮细胞,

导致角膜上皮细胞损伤,引发角膜炎;有研究显示蠕形螨感染可导致患者出现脂质分泌不足型睑板腺功能障碍,甚至还可引发蠕形螨感染的角结膜炎[12]。还有研究认为[13],感染蠕形螨是慢性睑缘炎及睑板功能障碍及角膜炎和结膜炎的病因之一,同时也会造成患者出现角膜新生血管、边缘性角膜溃疡等症状。本研究发现对照组和BKC组在中央和周边角膜上皮细胞层、深基质层、内皮细胞层细胞密度差异均无统计学意义,而浅基质层细胞密度差异具有统计学意义,提示BKC患者存在角膜细胞损伤,而浅基质层差异更明显,也说明BKC主要累及浅基质层,并刺激其向成纤维细胞转化及增殖,并分泌胶原纤维组织以修复损伤。但BKC未感染组与对照组之间是否存在差异在后期研究中可纳入更多观察对象进行对比分析,并寻求各组间的差异及存在的原因。正常人眼部也会携带蠕形螨,但是由于数量较少,不会引起睑缘炎症,当感染数量较大时,会发生睑缘炎症,产生眼刺激感、异物感、眼痒等症状[10];但蠕形螨感染的病灶区会更加容易滋生蠕形螨,进一步加重角膜、结膜组织损伤[5]。因为正常人的角膜上皮屏障功能的维持依赖于角膜上皮的完整性,若角膜细胞受到损伤时,会导致角膜荧光素染色出现变化[14]。另外发现蠕形螨感染BKC患者蠕形螨检出数量与BKC患者中央和周边角膜浅基质层细胞密度存在负相关,提示蠕形螨感染可能会造成BKC患者角膜密度改变,推测可能是由于蠕形螨感染导致睑缘炎后引起持续性炎症的同时,相关代谢产物或本身菌体也会对周围组织产生刺激,进而引起非感染性炎症,而持续的炎症将会逐步造成睑缘解剖机构破坏,从而造成睑板功能下降,引起一系列角结膜组织损伤,最终造成角膜密度改变,角膜上皮及基质细胞损伤。

眼部蠕形螨感染不仅会引发角膜病变、睑缘炎等眼部疾病,严重时还会影响患者眼表功能[4]。有研究分析蠕形螨造成眼表功能损伤的原因可能有以下几点[15]:(1)蠕形螨以吞食睑板腺脂质为食,使眼表脂质大大减少;(2)眼部蠕形螨感染会引发角膜组织损伤;(3)毛囊蠕形螨会对睫毛毛囊及脂腺组织造成直接性损伤,促发炎症反应,使眼表及睑缘易于过敏。角膜上皮屏障功能障碍对角膜健康有害[16]。本研究发现感染组BKC患者OSDI指数、睑缘异常评分、角膜荧光素染色显著高于未感染组患者,提示蠕形螨感染会加重眼表功能障碍。本研究也发现蠕形螨感染BKC患者蠕形螨感染严重程度与OSDI指数、睑缘异常评分、角膜荧光素染色呈显著正相关,提示蠕形螨感染严重程度可能与眼表功能损害程度相关。

综上所述,蠕形螨感染不仅是造成BKC发病的因素之一,同时其也是影响BKC患者角膜细胞密度和眼表功能的因素。但本研究也存在若干不足之处,受研究时间限制,整体样本量有限,可能对结果产生一定偏倚,同时由于BKC疾病的病理机制目前尚不明确,因此后期研究可在大样本基础上更细化分析蠕形螨感染对BKC患者的影响,为临床诊治工作提供重要依据。

参考文献

1 Guvendi Akcinar U, Unal E, Akpinar M. Demodex spp. infestation associated with treatment - resistant chalazia and folliculitis. *Turkiye Parazitol Derg* 2017;40(4):208-210

2 Yin Y, Gong L. The evaluation of meibomian gland function, morphology and related medical history in Asian adult blepharokeratoconjunctivitis patients. *Acta Ophthalmol* 2017; 95(6): 634-638

3 沈满意, 马晓萍. 眼部蠕形螨的研究进展. 复旦学报(医学版) 2018;45(4):585-589

4 Wu M, Wang X, Han J, *et al*. Evaluation of the ocular surface characteristics and Demodex infestation in paediatric and adult blepharokeratoconjunctivitis. *BMC Ophthalmol* 2019;19(1):67-74

5 Schneider E, Paulsen F, Jacobi C. Assessment of Langerhans cells in the central cornea as tool for monitoring inflammatory changes in patients with keratoconjunctivitis sicca under topical therapy with cyclosporine A 0.05% eye drops. *Klinische Monatsblatter Fur Augenheilkunde* 2020;237(5):669-674

6 高莹莹, 黄丽娟, 董雪青, 等. 5%茶树油眼膏治疗蠕形螨相关鳞屑性睑缘炎. 中华眼视光学与视觉科学杂志 2016;18(1):50-53

7 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. 我国蠕形螨睑缘炎诊断和治疗专家共识(2018年). 中华眼科杂志 2018;54(7):491-495

8 张晓玉, 王智群, 张阳, 等. 睑缘炎相关角结膜病变172例的临床分析. 中华眼科杂志 2016;52(3):174-179

9 赵玉强, 王海防. 人体皮肤蠕形螨感染的诊断与治疗. 中国媒介生物学及控制杂志 2010;21(5):518-519

10 陈迪, 李蕊, 刘小伟, 等. 睑板腺功能障碍患者睫毛蠕形螨感染治疗的相关研究. 中华眼科杂志 2017;53(3):193-197

11 Luo X, Li J, Chen C, *et al*. Ocular demodicosis as a potential cause of ocular surface inflammation. *Cornea* 2017;36(Suppl 1):S9-S14

12 Cheng AM, Sheha H, Tseng SC. Recent advances on ocular Demodex infestation. *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26(4):295-300

13 Liang L, Liu Y, Ding X, *et al*. Significant correlation between meibomian gland dysfunction and keratitis in young patients with Demodex brevis infestation. *Br J Ophthalmol* 2018;102(8):1098-1102

14 刘祖国, 梁凌毅. 重视蠕形螨性睑缘炎的诊治. 中华实验眼科杂志 2018;36(2):81-85

15 郑宇, 卢佳. 眼部蠕形螨感染对睑板腺功能障碍患者眼表功能的影响分析. 中国实验诊断学 2018;22(10):1795-1796

16 Pflugfelder SC, Stern ME. The cornea in keratoconjunctivitis sicca. *Exp Eye Res* 2020;201:108295