

# 围绝经期女性干眼发病相关影响因素分析

陈亚娟, 廖良, 宫晓红

基金项目:北京市科技计划项目 (No. Z131107002213084)

作者单位:(100078)中国北京市,北京中医药大学东方医院眼科  
作者简介:陈亚娟,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:干眼、白内障、角膜病、眼底病。

通讯作者:宫晓红,副教授,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:干眼、白内障、角膜病、眼底病. leekun@263.net.cn

收稿日期:2016-10-08 修回日期:2016-12-28

## Influencing factors of dry eye disease in perimenopausal women

Ya-Juan Chen, Liang Liao, Xiao-Hong Gong

**Foundation item:** Characteristic Applied Research Projects on Clinical of Capital (No. Z131107002213084)

Department of Ophthalmology, Dongfang Hospital, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100078, China

**Correspondence to:** Xiao-Hong Gong. Department of Ophthalmology, Dongfang Hospital, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100078, China. leekun@263.net.cn

Received:2016-10-08 Accepted:2016-12-28

### Abstract

• Perimenopausal women have a very high risk suffering from dry eye. Local disorder such as inflammation or estrogen deficiency were usually attributed as the main mechanism in recent researches. However, the author believes that comparing with other types of dry eye, there are some others risk factors should be noticed. This article reviewed recent literatures on causes of dry eye in perimenopausal women, including lacrimal gland and conjunctiva dysfunction, hormones deficiency, psychological disorder, systemic diseases, as well as living conditions and personal habits.

• **KEYWORDS:** perimenopausal women; dry eye; incidence-related factors

**Citation:** Chen YJ, Liao L, Gong XH. Influencing factors of dry eye disease in perimenopausal women. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(2):263-265

### 摘要

围绝经期女性是干眼的高发人群。近年来关于围绝经期妇女干眼发病的研究多从炎症等局部因素或雌激素缺乏等因素论述。然而我们认为与临床其他类型干眼相比,影响该特殊类型干眼发病的相关因素颇多。本文就泪腺和结膜异常、性激素缺乏、心理障碍、全身慢性疾病、生活环境及生活习惯等方面对围绝经期干眼发病的影响进行综述。

**关键词:**围绝经期女性;干眼;发病影响因素

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.2.17

**引用:**陈亚娟,廖良,宫晓红.围绝经期女性干眼发病相关影响因素分析.国际眼科杂志 2017;17(2):263-265

### 0 引言

干眼是指由于泪液的量或质的异常引起的泪膜不稳定和眼表面损害而致眼部不适的一类疾病。围绝经期女性是干眼易患人群。国内相关临床统计发现,围绝经期女性干眼发病率接近 89.5%<sup>[1]</sup>。然而围绝经期妇女因处于人生特殊时期,该特殊人群干眼发病机制及相关影响因素等方面与其他年龄段干眼患者有一定差异。目前,关于围绝经期妇女干眼发病原因的研究多从眼局部因素及该阶段妇女生理特点出发论述。但我们认为除以上主要原因之外,我们也应综合考虑分析该年龄阶段妇女的心理问题、生活环境、生活习惯(饮食、作息等)与干眼发病相关的全身慢性疾病等方面,进一步多层次探究围绝经期女性干眼发病相关影响因素,并为该特殊干眼类型的临床诊断及个体化治疗提供参考。

### 1 眼局部因素与围绝经期女性干眼发病

围绝经期女性性激素尤其是雄激素的减少可刺激泪腺腺泡细胞表达自身抗原,使促炎因子——肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 表达增加及泪腺中天然抗炎因子(乳铁蛋白)分泌减少,引起炎症反应。炎症细胞因子又可加重泪腺萎缩,而后者进一步促进炎症反应,形成恶性循环<sup>[2]</sup>。另 Suzuki 等<sup>[3]</sup>认为雌激素水平的降低可以加重眼表炎症反应,引起干眼的发生。国外学者研究发现围绝经期女性干眼患者由于干眼炎症刺激的代偿反应,使得患眼结膜杯状细胞、结膜和角膜上皮细胞所共同分泌的黏蛋白水平及 mRNA 表达异常<sup>[4]</sup>,其中跨膜黏蛋白 MUC1 mRNA 表达、MUC1 细胞蛋白及 MUC16 细胞蛋白水平增加,打破眼表粘蛋白稳态进而影响泪液的生成及泪膜稳定性<sup>[5]</sup>。此外,急性或亚急性炎症反应可诱导角膜非分泌型鳞状上皮化生、角膜知觉减退和反射活动的减少,导致泪腺对眼表刺激反应的下降,干扰泪腺支配神经,引起神经递质释放受阻后副泪腺功能障碍,使得由泪腺分泌的有助于维持泪膜稳定性的水、电解质和蛋白质等成分失衡<sup>[6]</sup>;进一步加重眼表损害,使干眼症陷入恶性循环<sup>[7]</sup>。而不同类型的睑缘炎或睑板腺炎症可引起脂质分泌减少或分泌成分异常,造成泪膜表面脂质层变薄或缺乏、泪液蒸发过快而出现干眼症状。以上眼表炎症损伤均可促进干眼发生,并提示及时有效的抗炎治疗对逆转重症干眼,对恢复眼表上皮产生相应泪膜成分的能力及正常光滑上皮表面等有重要意义<sup>[8]</sup>。然而,在围绝经期女性干眼的诊治过程中,我们也应将眼睑位置异常、眼睑闭合不全、影响瞬目的神经肌肉疾病(如帕金森病、Bell 麻痹)等因素及与长期滴眼液的不合

理应用有关的药物本身或防腐剂的毒性损伤考虑在内<sup>[9]</sup>。且女性进入围绝经期后多伴有屈光状态改变(远视及老视),可出现与干眼症状相似的干涩、视朦、畏光流泪、眼胀痛等视疲劳表现,以上症状表现可混淆围绝经期女性干眼的明确诊断及影响后续干眼治疗效果的评估<sup>[10]</sup>。

## 2 性激素变化与围绝经期女性干眼发病

眼是性激素作用的重要靶器官。性激素调控泪腺和睑板腺的分化、发育及分泌。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<sup>[11]</sup>。另有临床研究将绝经前期和绝经后期女性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<sup>[12]</sup>。而雌激素(特别是17-β-雌二醇)可通过上调脂类分解代谢、抑制脂类合成的基因表达等作用机制减少睑板腺脂质分泌<sup>[13]</sup>。另睑脂分泌减少也与围绝经期女性卵巢分泌功能减退后睑板腺和Zeis腺分泌活动减弱有关<sup>[14]</sup>。女性进入围绝经期后卵巢功能逐渐减退,雌激素水平降低,由于下丘脑-腺垂体-卵巢(HLP)负反馈的调节作用最终导致内源性雌激素的减少。睑板腺和泪腺是雌雄两种激素的共同受体,施雨等<sup>[15]</sup>认为与干眼发病有关的性激素是通过睑板腺、泪腺以及角结膜上的激素受体发挥作用。性激素水平降低后所通过性激素受体介导的激素样作用也呈减弱趋势,所以眼表睑板腺及泪腺与其他激素依赖性组织或器官一样发生相应的改变,造成干眼。

泪液渗透压是反应泪液更新频率及蒸发的主要功能指标,泪液渗透压升高为干眼病理损害的重要特点,被认为是引起干眼的核心机制之一<sup>[16]</sup>。Srinivasa等<sup>[17]</sup>提出围绝经期女性干眼患者泪液渗透压与机体性激素水平呈反比,考虑可能与围绝经期女性体内性激素水平改变后泪腺泪液分泌量减少,导致泪液中溶质浓度增加有关。泪液渗透压的升高可引起眼部不适感及泪膜不稳定性,造成细胞学改变,还会激活活化蛋白激酶信号通路及炎症级联反应而造成炎症介质释放到泪液中引发上皮细胞渗透压的改变和炎症,从而损害眼表上皮细胞<sup>[18]</sup>。且泪液渗透压升高可以造成泪液低流量或泪膜蒸发过强,而由于蒸发量增加后泪液中溶质浓度升高致使泪液高渗,引发恶性循环,加重干眼病情。

## 3 心理障碍与围绝经期女性干眼发病

相关研究表明,围绝经期妇女的心理健康状况处于较低水平。围绝经期综合征心理疾病的发病率和严重程度与神经内分泌免疫因素,人格特征以及工作环境、社会人际关系、家庭支持、文化程度等有关。围绝经期是女性发生情绪障碍、睡眠障碍的高发阶段,两者之间相互影响关联,常常使患者陷入一种恶性循环<sup>[19]</sup>。林浩添等<sup>[20]</sup>临床研究发现有生理性内分泌改变且主诉干眼不适症状就诊于眼科门诊的围绝经期妇女的干眼确诊率较低,且经过妇产科会诊后发现部分患者存在与围绝经期综合征神经精神症状相关的眼部表现。虽目前尚无明确临床证据证实心理疾病用药与干眼发病相关性,但长期的服药史及与药物有关的各类副作用、疾病本身带来的机体不适感又均会给患者造成不同程度的心理及生活方面负担。患者对疾病的认知程度使其心理产生失衡,内分泌失调,激素调节功能障碍,可引发睑板腺功能障碍,从而导致干眼病的产生。可以认为围绝经期女性干眼病的严重程度及所患的

干眼类型可能与其长期存在心理不良状态因素相关。对主诉有干眼症状且同时伴有情绪障碍的围绝经期女性患者应予以客观评估,排除精神情绪障碍因素干扰以提高该特殊群体干眼确诊率,提倡开展精神疏导及人性化服务,有望缓解此类伴有精神心理因素的达不到干眼诊断标准的患者病情。

## 4 全身慢性疾病与围绝经期女性干眼发病

女性步入围绝经期后全身器官功能逐渐衰退出现一系列相关躯体不适症状<sup>[21]</sup>。全身慢性基础疾病及用药也应列为影响围绝经期女性干眼发病的众多相关因素之内。临床病例研究认为多与以下几类有关。

**4.1 内分泌系统疾病** 长期血糖高于正常所致的角膜知觉功能低下,结膜杯状细胞密度改变有关的基底膜异常致角膜上皮与其连接障碍,而发生角膜上皮缺损、着染。且角膜知觉减退可导致眼表面干燥感觉减退,降低对泪腺的刺激进而影响泪液的分泌,因此糖尿病患者是干眼易患人群<sup>[22]</sup>。另有学者研究认为,甲状腺相关性眼病患者可伴有蒸发过强型干眼,且多为继发,甲状腺相关眼病所致眼球突出使眼表暴露增多,睑裂间的眼表面积增大,致泪膜脂质层过薄,泪液蒸发加快,且该病患者基础泪液分泌水平降低,水液减少将影响脂质层的涂布效率,导致干眼的发生<sup>[23]</sup>。

**4.2 免疫系统疾病** 干眼是多种免疫性疾病常见的眼部症状,如干燥综合征、类风湿性关节炎、Sjögren综合征、硬皮病、皮肤粘膜综合征等均可导致干眼症的发生。细胞和体液免疫反应异常可产生造成泪腺组织炎症性和破坏性病变的多种介质,致使泪腺被淋巴细胞浸润,局部导管和腺体上皮细胞增生,进而发生泪腺炎症反应及结膜杯状细胞丢失等病理性改变,继而退化、萎缩后被纤维组织代之,泪腺分泌功能受损,泪液分泌减少,角膜缺乏正常泪膜保护而发生角膜上皮剥落,致使干眼发病或加重原已存在的干眼病情<sup>[24]</sup>。

**4.3 神经系统及其他疾病** 国外学者Tong等<sup>[25]</sup>提出包括帕金森氏病在内的一些神经系统疾病及史蒂文斯-约翰逊综合征、酒渣鼻、黏膜类天疱疮等皮肤病都易导致干眼病或加重干眼症状,原因推测可能与疾病治疗用药有关。因此对于伴发与干眼病情相关的全身基础疾病的围绝经期女性干眼患者的治疗方面,也应充分考虑全身基础疾病的影响,必要时调整用药方案以提高治疗效果。此外,据我院门诊临床干眼病例观察发现患有全身慢性基础疾病的围绝经期女性干眼患者较多存在对干眼病情及治疗关注度较低的特点,给该特殊干眼病人临床诊断及进行有效干预治疗带来一定程度的困难。

## 5 工作及生活环境与围绝经期女性干眼发病

大多数进入围绝经期的女性仍然活跃在工作一线,虽然采取降低工作强度及调整岗位来减低工作负荷,但也需要较强的体力来完成日常工作。长期从事室内工作,处于空调环境中,且工作多数需要用电脑及阅读、写作等,注意力高度集中,工作时睑裂暴露面积增大,瞬目频率减少,且脑辐射线热能效应使局部环境温度升高湿度降低,导致泪膜脂质层脂质不易扩散及泪液蒸发增加,最终都导致泪液渗透压升高及泪膜稳定性下降而出现干眼症状,严重者导致眼表的损害。据统计有约30%的视频终端使用者患有干眼。且长时间视频终端工作会引起眼疲劳及周身肌肉酸痛等不适症状,此类症状可对健康人类的心理健康和整

体感觉产生负面影响。张宏等<sup>[26]</sup>对干眼发病与环境因素及生活方式等相关性进行多因素条件 Logistic 回归分析后认为外界环境如风沙天气(52.2%)、空气污染(41.8%)可使原有干眼症状加重,同时室内油烟、空调环境等也是干眼发病的相关危险因素;提出加强对环境的保护,少风沙、少污染的空气环境将明显改善干眼患者的症状,甚至降低人群中干眼的发病率。由此可以推断出工作及生活环境与围绝经期女性干眼患病率升高关系密切,建议在该类干眼患者就诊早期加强与患者沟通并引起充分认识,适当改善生活及工作环境以助治疗。

## 6 个人生活习惯与围绝经期女性干眼发病

围绝经期女性干眼患者的泪膜脂质中游离脂肪酸偏高,增高的游离脂肪酸具有一定的刺激性和上皮毒性,且异常脂质中常伴有蜡酯比例的下降和胆固醇比例的上升,这些因素均会影响泪膜稳定性,导致泪膜崩解引发干眼<sup>[27]</sup>。虽然目前关于不良饮食习惯与睑板腺功能障碍相关眼病尚无明确相关性,但国外学者陆续找到一些关于饮食中富含  $\omega$ -3 UFA 与干眼发生率降低之间关系的线索,与安慰剂组相比,通过改变膳食结构,适当增加营养剂摄入量,可提高干眼患者泪膜稳定性及配镜舒适度,且患者自觉干眼不适症状得到明显改善<sup>[28]</sup>。另国内丁小珍等<sup>[29]</sup>通过饮食补充  $\omega$ -3 UFA 治疗睑板腺功能障碍性干眼后发现该方法联合局部清洁护理可改善干眼症状及体征;并推测全身血脂降低可使局部睑板腺脂的饱和性下降,由此改善腺脂质量。提出改善膳食结构对该类干眼治疗具有现实意义;赖静怡等<sup>[30]</sup>对 526 例干眼患者进行发病相关因素分析后发现与对照组相比,喜食蔬菜、水果人群干眼发病率较低,提倡平素多食富含维生素 A、B、C、E 的蔬菜水果。由此说明健康规律的饮食习惯有利于干眼预防及治疗。另国外文献报道吸烟者 BUT 时间明显少于不吸烟者,吸烟引起泪膜不稳定性,可能导致干眼病情的加重<sup>[31]</sup>;所以对于围绝经期女性干眼发病的影响因素除与外部环境有关外,自身不良生活习惯也应考虑在内。

## 7 总结

围绝经期女性干眼临床发病率较高,该干眼患病人群发病相关影响因素颇多,发病机制较为杂。围绝经期女性干眼高发既受常见的眼局部因素、个人生活习惯以及工作环境因素的影响,也有其不同特点。主要原因为此年龄段女性内分泌调节障碍,激素水平下调造成泪腺分泌不足,同时也与更年期免疫功能紊乱、精神心理障碍及神经系统病变等加重有关。围绝经期持续时间较长,使该特殊群体的干眼治疗较为困难。然而,对该类型干眼认识及治疗现状提示我们应从该干眼发病人群特殊性出发,在治疗方面考虑影响发病诸多因素,制定出个体化、具有针对性及代表性的治疗方式以期临床治疗效果提高。

## 参考文献

- 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):1203-1207
- 刘丹,郭纯刚,李秀惠.性激素在干眼发病中作用的研究概述.中国中医眼科杂志 2013;23(4):306-308
- Suzuki T, Sullivan DA. Estrogen stimulation of proinflammatory cytokine and matrix metalloproteinase gene expression in human corneal epithelial cells. *Cornea* 2005;24(8):1004-1009
- 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

- 祁俏然,沈光林,马晓萍.眼表黏蛋白的研究进展及其与干眼的相关性.国际眼科杂志 2016;16(4):681-685
- Maitchouk DY, Beuerman RW, Ohta T, et al. Tear production after unilat-teral emoval of the main lacrimal gland in squirrel monkeys. *Arch Ophthalmol* 2000;118(7):246-252
- 刘祖国,杨文照.干眼症的发病机制.眼科 2005;14(5):342-345
- 刘祖国,林志荣.重视干眼中眼表炎症的作用.中华眼视光学与视觉科学杂志 2012;14(4):193-196
- Chhadva P, McClellan AL, Alabiad CR, et al. Impact of eyelid laxity on symptoms and signs of dry eye disease. *Cornea* 2016;35(4):531-535
- Sheedy JE, Gowrisankaran S. Viewing compromised visual stimuli causes dry eye symptoms; role of the orbicularis muscle. *J Vis* 2006;24(8):454-457
- 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
- 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
- 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
- Suzuki T, Richards SM, Liu S, et al. Influence of sex on gene expression in human corneal epithelial cells. *Molecular Vision* 2009;23(1):2554-2569
- 施丽,王育良.性激素对泪膜结构和功能影响的研究进展.辽宁中医药大学学报 2010;5(2):108-110
- Suzuki M, Massingale ML, Ye F, et al. Tear osmolarity as a bio-marker for dry eye disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(9):4557-4561
- Srinivasan S, Jovce E, Jones LW. Tear osmolality and ferning patterns in postmenopausal women. *Optom Vis Sci* 2007;84(7):588-592
- 谢艳亭,王丽娅.泪液渗透压与干眼严重程度关联性的研究.中华实验眼科杂志 2012;8(11):1022-1025
- 笮红英,李冬华,吴洁.围绝经期妇女相关问题的调查与分析.现代医学 2014;42(5):543-545
- 林浩添,林丹,郑永欣.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;9(1):77-82
- 袁秀英,陈长香,岳静玲.患病与围绝经期综合征的相关性研究.全科护理 2010;27(33):3009-3010
- Kozanidou AV, Voumvourakis E. Dry eye syndrome in subjects with diabetes and association with neuropathy. *Diabetes Care* 2014;27(10):210-211
- 李倩文,张仲臣,张佳楠.干眼病患病相关因素的研究进展.中华临床医师杂志(电子版)2013;18:8364-8367
- Beckman K, Milner M. Making the diagnosis of Sjgren's syndrome in patients with dry eye. *Clin Ophthalmol* 2015;15(9):233-239
- Tong L, Tan J, Thumboo J, et al. The dry eye. *Praxis* 2013;102(13):803-805
- 张宏,安晓,陈雪艺.眼科门诊干眼的流行病学调查及相关危险因素分析.眼科新进展 2008;7(3):214-218
- 郭胜,杨君,芦佳娜.绝经后干眼症与性激素的关系.临床医药实践杂志 2008;10(7):502-504
- Bhargava R, Kumar P. Oral omega-3 fatty acid treatment for dry eye in contact lens wearers. *Cornea* 2015;34(4):413-420
- 丁小珍,钟帆,武嘉贤.饮食补充  $\omega$ -3 不饱和脂肪酸对睑板腺功能障碍性干眼患者的效果.中华护理杂志 2013;48(8):692-695
- 赖静怡,黄焕葵,曹艳.干眼症发病相关因素之调查分析.实用临床医学 2016;17(1):76-78
- Sayin N, Kara N, Pekel G, et al. Effects of chronic smoking on central corneal thickness, endothelial cell, and dry eye parameters. *Cutaneous and Ocular Toxicology* 2014;33(3):201-205