

# 三种客观评价泪膜的方法探讨

殷鸿波, 田 颜, 邓应平

作者单位: (610041) 中国四川省成都市, 四川大学华西医院眼科  
作者简介: 殷鸿波, 毕业于四川大学华西临床医学院, 眼科学博士, 讲师, 研究方向: 眼表、角膜疾病、屈光手术。  
通讯作者: 邓应平, 主任医师, 硕士研究生导师, 中华医学会眼科学分会常务委员. dyp558@163.com  
收稿日期: 2016-12-30 修回日期: 2017-03-29

## Three objective assessments of tear film

Hong-Bo Yin, Yan Tian, Ying-Ping Deng

Department of Ophthalmology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

**Correspondence to:** Ying - Ping Deng. Department of Ophthalmology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. dyp558@163.com

Received: 2016-12-30 Accepted: 2017-03-29

### Abstract

• Assessing tear film properties is essential for the diagnosis of dry eye. Although tear film break-up time and Schirmer scores have been widely accepted, they are single-value parameters and unable to evaluate the dynamics of tear film in an interblink interval. We reviewed three non-invasive and objective methods, including corneal topography, interferometry and aberrometry. And we also discussed the differences between dry eye patients and normal people detected by these methods.

• **KEYWORDS:** tears; dry eye disease; corneal topography; wavefront aberration; interferometry

**Citation:** Yin HB, Tian Y, Deng YP. Three objective assessments of tear film. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(5):894-896

### 摘要

干眼是以泪液质和量以及动力学异常为特征的一种多因素疾病。目前临床上最常使用的评价泪膜的方法为泪膜破裂时间和泪液分泌实验,两种方法均只能获得单一点数据,主观性强,且具有一定的创伤性。因此,单纯使用上述指标诊断干眼及其亚型对干眼的基础研究和临床诊疗不利。本文总结了目前正在临床应用的3种无创的、客观的泪膜评价方法,即角膜地形图、波阵面像差和泪膜干涉仪的测量原理和检测指标,比较正常人群和干眼患者之间测量值的差异,为干眼的精确诊断和治疗提供帮助。

**关键词:** 泪膜; 干眼; 角膜地形图; 波阵面像差; 干涉仪

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.5.23

**引用:** 殷鸿波, 田颜, 邓应平. 三种客观评价泪膜的方法探讨. 国际眼科杂志 2017;17(5):894-896

### 0 引言

泪膜是覆盖于眼表的一层薄膜,对维持健康眼表和良好视觉具有重要作用。干眼以泪液的质或量或动力学异常为特征,其发病率高,轻则引起眼部不适,重则引起视功能下降,因此越来越受到临床医生和研究人员的重视。经典的泪膜评价方法包括测量泪河高度(tear meniscus height, TMH)、泪膜破裂时间(tear break-up time, TBUT)和泪液分泌试验(Schirmer test)。尽管这些指标能够在一定程度上反映泪膜的属性,明确干眼诊断和用于疗效评价,但是也存在相当的局限:(1)这些指标主观性强,可重复性差,正常人群和干眼患者的测量值之间存在重叠;(2)这些检查手段具有侵入性,如测量TMH和TBUT需要局部使用荧光素染色剂,Schirmer test需要在结膜囊内插入泪液分泌试纸;(3)荧光素染色剂的使用会改变泪膜的属性,导致测量结果的准确性降低,如可缩短TBUT<sup>[1]</sup>;(4)这些指标均为单一测量值,仅反映某时点眼表泪膜覆盖情况,而不能模拟用眼时泪膜动态变化的真实过程,因此与视功能的相关性有限。早在40a前,Lambel等<sup>[2]</sup>即提出需要更加客观、准确、无创的泪膜检查手段以鉴别正常人群和干眼患者,以及评价各种干眼治疗措施的临床疗效。本文就目前临床应用的泪膜客观评价方法做一综述。

### 1 利用角膜地形图客观评价泪膜

目前临床广泛应用的角膜地形图仪集成了裂隙扫描和Placido环反射,高质量角膜地形图的获得取决于角膜表面的光滑和规则,尤其是空气泪液界面,因此泪膜和角膜前表面的任何异常都将对其产生影响。干眼患者的泪膜不规则,即使不伴随角膜前表面异常,仍可导致角膜地形图参数的改变,包括角膜厚度(corneal thickness, CT)、角膜表面规则性指数(surface regularity index, SRI)以及角膜表面不对称指数(surface asymmetry index, SAI)等,因此临床上早已将角膜地形图检测作为干眼诊断的辅助措施。

研究显示,干眼患者CT显著下降<sup>[3-4]</sup>,这可能与泪膜厚度有关,因为角膜地形图测量的角膜厚度是指空气泪膜界面和角膜内皮面之间的距离,为实际角膜厚度和泪膜厚度之和。泪液分泌不足型干眼患者与正常人群角膜厚度的差异甚至可达40 $\mu\text{m}$ <sup>[5]</sup>。干眼患者的SRI和SAI也明显高于正常人群<sup>[6]</sup>。在某些极端病例,如干燥综合征伴发的重度干眼<sup>[7]</sup>,其角膜地形图显示出类似圆锥角膜的特征,两者之间的区别在于,当使用人工泪液后前者的角膜地形图可以改善甚至完全逆转。当然,人工泪液的应用并不总是改善角膜地形图的表现,不同类型的人工泪液对角膜地形图的影响也不尽相同。例如,正常人群使用人工泪液会导致SRI增加<sup>[8]</sup>,而穿透性角膜移植术后患者则SRI降低<sup>[9]</sup>。对于干眼患者<sup>[10]</sup>,如伴随角膜上皮损伤,使用人工泪液后SRI和SAI降低,如不伴随,则使用后SRI和SAI升高。

尽管 CT、SRI 和 SAI 客观且可量化,但是其代表的意义与传统的裂隙灯生物显微镜检测法并没有本质区别。泪膜的功能取决于泪膜的稳定性( tear stability),它是一个动态过程,包括快速形成、慢速形成、稳定、变薄和破裂 5 个阶段<sup>[11]</sup>。尤其当日常阅读、驾驶、使用电脑时,瞬目频率显著降低,泪膜稳定性对功能视力的维持则更为重要。一次充分瞬目后持续睁眼,在此过程中重复测量角膜地形图以获得泪膜动态变化信息的理念最早由 Nemeth 等<sup>[12]</sup>提出。随后,泪膜稳定性分析系统( tear stability analysis system, TSAS)问世,它驱使角膜地形图仪连续拍摄 10 帧角膜前表面照片以获得 SRI 和 SAI 值的连续变化。正常人群瞬目后直至泪膜形成( SRI 和 SAI 最小)分别需要 7.1s 和 5.4s,而干眼患者形成泪膜耗时更短。泪膜形成后,SRI 和 SAI 值逐渐升高。正常人群持续睁眼 10s 后 SRI 与刚刚瞬目时接近,而干眼患者 SRI 可为刚刚瞬目时的 3 倍<sup>[13]</sup>。升级后的 TSAS 额外提供两个参数,即基于角膜屈光力改变的 BUT( TMS-tear break-up time) 和 TMS-BUA ( TMS-tear break-up area)<sup>[14]</sup>。研究发现,在干眼诊断方面,尽管特异性没有明显差异,但是 TMS-BUT 和 TMS-BUA 较 SLE-BUT( slit-lamp examination-tear break-up time)具有更高的敏感性<sup>[14]</sup>。相似的结果也出现在对 LASIK 术后干眼发生率监测的研究中<sup>[15]</sup>。

然而,重复拍摄角膜照片后进行分析的方法忽略了眼球的自然搏动和瞬目<sup>[16]</sup>,高速摄像技术( high-speed videokeratoscopy, HSV)可在一定程度上解决上述问题,它通过角膜地形图质量随时间的变化(图像的连贯性)间接反映泪膜质量随时间的变化。目前,市售的角膜地形图中仅 Oculus ( Wetzlar, Germany)应用 HSV 进行泪膜的评价。我国徐建江教授带领的团队<sup>[17]</sup>利用 Oculus 测量的参数 NI-BUT( noninvasive-BUT)是通过分析环的扭曲变形和环间距改变来判断泪膜是否破裂。研究表明,干眼患者的 NI-BUT 较正常人群缩短。Oculus K5M 也属于此种类型,它可在红外光照明下实时采集角膜图像并自动计算 TMH 和 TBUT。有些时候,K5M 可能将下方堆积的球结膜误认为泪膜,使 TMH 测量值偏大,但在对 TBUT 的测量上,K5M 与传统方法的测量结果保持一致<sup>[18]</sup>。未来,角膜地形图还可向增加投射环密度、提高拍摄系统分辨率以及联合眼球跟踪技术等方向发展。

## 2 利用波阵面像差客观评价泪膜

波阵面像差是指经过现实光学系统形成的波阵面与经过理想光学系统形成的波阵面之间的差异,主要用于对视觉质量的评价,可受多种因素影响,如瞬目、调节和年龄增长等。再加上人眼光学系统起始于泪膜,所以波阵面像差亦与泪膜相关。Rieger<sup>[19]</sup>最早提出泪膜的完整性将对视网膜成像质量产生显著影响,随后 Thibos 等<sup>[20]</sup>提出基于 Shark-Hartmann 理论的波阵面像差仪可用于评价泪膜质量。正常人群瞬目后的 10s 内,角膜高阶像差( high order aberrations, HOAs)的变化可以分成 4 种模式,平稳( 25%)、小波动( 45%)、锯齿样( 20%)和其它( 10%)<sup>[21]</sup>。干眼患者瞬目后的 10s 内,其 HOAs 呈锯齿样变化且逐渐增加,当泪膜破裂,HOAs 达到峰值<sup>[22]</sup>。但是,泪液分泌严重匮乏的干眼患者并不会出现类似变化<sup>[23]</sup>。有趣的是,经过泪小点栓塞治疗后,尽管其泪液体积增加,但是患者却仍然抱怨视觉质量差,其瞬目后的 HOAs 呈现出反锯齿样特征,提示波阵面像差与视觉质量间具有更直接的联

系<sup>[24]</sup>。然而,无论正常人群还是干眼患者,瞬目后 5 ~ 9s 其 HOAs 均明显高于刚刚瞬目时,因此,如果自然瞬目受到抑制,视觉质量也将受到极大影响,这常常发生于使用视频终端设备时<sup>[25]</sup>。

与泪膜相关的 HOAs 亦可用 Zernike 多项式表示,如彗差和球差等<sup>[26]</sup>。研究表明,最小均方根值( root-mean-square, RMS)出现的时间与泪膜破裂时间匹配<sup>[27]</sup>。然而,也有学者认为经典的 Zernike 多项式无法充分描述泪膜不稳定所致的高空间频率像差改变<sup>[28]</sup>。因此使用“整体视觉质量”( overall visual quality)、“视觉质量稳定性”( stability of visual quality)和“时间依赖性视觉质量”( time-dependent changes in visual quality)等依据残余像差的均方根值( root-mean-square, RMS)和体积调制转移函数( volume modulation transfer function, vMTF)所计算出的新参数动态评价泪膜的稳定性<sup>[29]</sup>。“整体视觉质量”是 RMS 或 vMTF 的平均值,前者降低或后者升高表示泪膜质量改善;“视觉质量稳定性”是 RMS 或 vMTF 的标准差,两者均降低表示泪膜稳定性增加;“时间依赖性视觉质量”是 RMS 或 vMTF 的随时间变化曲线的斜率,前者趋于更负或后者趋于更正表示泪膜质量随时间逐渐改善。

## 3 利用干涉仪客观评价泪膜

泪膜从外向内可分为脂质层、水样层和黏液层,泪液脂质由睑板腺分泌、从下往上涂布角膜、达到稳定后阻止泪液过度蒸发和维持泪膜表面光滑<sup>[30]</sup>。然而,没有任何检查设备能够直接观察和测量泪膜各层,直至 1990 年代泪膜干涉仪的问世<sup>[31]</sup>。此后,各种泪膜干涉仪层出不穷,从薄膜干涉仪、Twyman-Green 干涉仪再到横向剪切干涉仪。从某种意义上说,前节 OCT 也可以归为这一类,因为其原理同样基于 Michelson 干涉仪。

利用泪膜干涉仪能够获得两个参数,泪膜厚度和泪膜变薄速率。研究发现一次瞬目后正常人群泪膜可从 3.69 $\mu\text{m}$  降至 1.31 $\mu\text{m}$ ,与此同时,脂质层厚度可在 41 ~ 67nm 间波动<sup>[31]</sup>。泪膜变薄的机制包括:(1)泪液被角膜上皮细胞吸收;(2)泪液蒸发到空气中;(3)泪液在眼表的切线运动。其中,受脂质层控制的泪液蒸发在泪膜变薄的过程中起主导作用,因为泪膜最薄直至破裂的位置通常与脂质层最薄的位置相对应。然而,有些时候,即使脂质层足够厚,其所在位置的泪膜仍然发生破裂;反之,尽管脂质层很薄,其下的泪膜却足够厚,提示脂质层的成分和结构异常<sup>[32]</sup>,脂质层中的酯类可能被细菌产生的酯酶降解成酸和醇类。

目前,市售的角膜干涉仪有 Kowa DR-1 ophthalmoscope ( Kowa, Inc., Nagoya, Japan), LipiView ( TearScience Inc, Morrisville, NC) 和 Tearscope( Keeler Ltd., Berkshire, UK)。Goto 等<sup>[33]</sup>利用 Kowa 比较正常人群和干眼患者,结果显示前者泪膜脂质层达到稳定仅需 0.36 $\pm$ 0.22s,而后者则需 3.54 $\pm$ 1.86s,进行泪点栓塞后,耗时将明显缩短<sup>[34]</sup>。两者泪膜涂布角膜的速度均先快后慢。利用 Tearscope 可对瞬目后泪膜脂质层厚度变化进行分类,包括 open meshwork、closed meshwork、wave 以及 colour fringe<sup>[35]</sup>。有趣的是,Finis 等报道利用 LipiView 测量的干眼患者泪膜脂质层厚度与其主观症状和传统泪膜破裂时间之间并不相关。

脂质由睑板腺分泌,当脂质层异常时,对睑板腺的检查是有必要的。Oculus K5M 延续了上一代 K4<sup>[36]</sup>的睑板

腺照相功能,并且在睑板腺功能分级时,除了K4采用的HT法(hand tracing method)测量睑板腺萎缩值,还增加了BB法(blue boundary method)自动测量睑板腺密度值。当然,究竟哪种方法能更准确地评价睑板腺功能,目前尚无共识。

无创性泪膜客观评价手段近年来飞速发展,包括基于高速角膜摄像技术、干涉测量技术和波阵面像差技术等的方法。角膜地形图可直接测量泪膜的规则性且用彩图直观表示出来;波阵面像差虽然只能间接测量泪膜的规则性,但是却能直接反映视觉质量;泪膜干涉仪不仅可以直接测量泪膜的规则性,还能够对泪膜各层进行分析。当然,传统的评价手段尚不能被摒弃,临床工作中应根据需要和具备的条件选择合适的评价方法。

#### 参考文献

- 1 Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR, et al. Effect of fluorescein instillation on the pre-corneal tear film stability. *Curr Eye Res* 1985;4(1):9-12
- 2 Lamble JW, Gilbert D, Ashford JJ. The break-up time of artificial pre-ocular films on the rabbit cornea. *J Pharm Pharmacol* 1976;28(5):450-451
- 3 Liu Z, Pflugfelder SC. Corneal thickness is reduced in dry eye. *Cornea* 1999;18(4):403-407
- 4 Sanchis-Gimeno JA, Herrera M, Sanchez-del-Campo F, et al. Differences in ocular dimensions between normal and dry eyes. *Surg Radiol Anat* 2006;28(3):267-270
- 5 Akyol-Salman I, Azizi S, Mumcu U, et al. Central corneal thickness in patients with meibomian gland dysfunction. *Clin Exp Optom* 2011;94(5):464-467
- 6 Dursun D, Monroy D, Knighton R, et al. The effects of experimental tear film removal on corneal surface regularity and barrier function. *Ophthalmology* 2000;107(9):1754-1760
- 7 De Paiva CS, Harris LD, Pflugfelder SC. Keratoconus-like topographic changes in keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 2003;22(1):22-24
- 8 Novak KD, Kohnen T, Chang-Godinich A, et al. Changes in computerized videokeratography induced by artificial tears. *J Cataract Refract Surg* 1997;23(7):1023-1028
- 9 Pavlopoulos GP, Horn J, Feldman ST. The effect of artificial tears on computer-assisted corneal topography in normal eyes and after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 1995;119(6):712-722
- 10 Huang FC, Tseng SH, Shih MH, et al. Effect of artificial tears on corneal surface regularity, contrast sensitivity, and glare disability in dry eyes. *Ophthalmology* 2002;109(10):1934-1940
- 11 Szczesna DH, Iskander DR. Lateral shearing interferometry for analysis of tear film surface kinetics. *Optom Vis Sci* 2010;87(7):513-517
- 12 Nemeth J, Erdelyi B, Csakany B, et al. High-speed videotopographic measurement of tear film build-up time. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(6):1783-1790
- 13 Goto E, Yagi Y, Matsumoto Y, et al. Impaired functional visual acuity of dry eye patients. *Am J Ophthalmol* 2002;133(2):181-186
- 14 Goto T, Zheng X, Klyce SD, et al. A new method for tear film stability analysis using videokeratography. *Am J Ophthalmol* 2003;135(5):607-612
- 15 Goto T, Zheng X, Klyce SD, et al. Evaluation of the tear film stability after laser *in situ* keratomileusis using the tear film stability analysis system. *Am J Ophthalmol* 2004;137(1):116-120

- 16 Buehren T, Lee BJ, Collins MJ, et al. Ocular microfluctuations and videokeratography. *Cornea* 2002;21(4):346-351
- 17 Hong J, Sun X, Wei A, et al. Assessment of tear film stability in dry eye with a newly developed keratograph. *Cornea* 2013;32(5):716-721
- 18 Abdelfattah NS, Dastiridou A, Sadda SR, et al. Noninvasive Imaging of Tear Film Dynamics in Eyes With Ocular Surface Disease. *Cornea* 2015;34:48-52
- 19 Rieger G. The importance of the precorneal tear film for the quality of optical imaging. *Br J Ophthalmol* 1992;76(3):157-158
- 20 Thibos LN, Hong X. Clinical applications of the Shack-Hartmann aberrometer. *Optom Vis Sci* 1999;76(12):817-825
- 21 Koh S, Maeda N, Hirohara Y, et al. Serial measurements of higher-order aberrations after blinking in normal subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(8):3318-3324
- 22 Koh S, Maeda N, Kuroda T, et al. Effect of tear film break-up on higher-order aberrations measured with wavefront sensor. *Am J Ophthalmol* 2002;134(1):115-117
- 23 Koh S, Maeda N, Hirohara Y, et al. Serial measurements of higher-order aberrations after blinking in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(1):133-138
- 24 Koh S, Maeda N, Ninomiya S, et al. Paradoxical increase of visual impairment with punctal occlusion in a patient with mild dry eye. *J Cataract Refract Surg* 2006;32(4):689-691
- 25 Himebaugh NL, Nam J, Bradley A, et al. Scale and spatial distribution of aberrations associated with tear breakup. *Optom Vis Sci* 2012;89(11):1590-1600
- 26 Szczesna DH, Alonso-Caneiro D, Iskander DR, et al. Predicting dry eye using noninvasive techniques of tear film surface assessment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(2):751-756
- 27 Montes-Mico R, Alio JL, Munoz G, et al. Postblink changes in total and corneal ocular aberrations. *Ophthalmology* 2004;111(4):758-767
- 28 Hirohara Y, Mihashi T, Koh S, et al. Optical quality of the eye degraded by time-varying wavefront aberrations with tear film dynamics. *Jpn J Ophthalmol* 2007;51(4):258-264
- 29 Tung CI, Kottaiyan R, Koh S, et al. Noninvasive, objective, multimodal tear dynamics evaluation of 5 over-the-counter tear drops in a randomized controlled trial. *Cornea* 2012;31(2):108-114
- 30 Knop E, Knop N, Millar T, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):1938-1978
- 31 Doane MG. An instrument for *in vivo* tear film interferometry. *Optom Vis Sci* 1989;66(6):383-388
- 32 King-Smith PE, Reuter KS, Braun RJ, et al. Tear film breakup and structure studied by simultaneous video recording of fluorescence and tear film lipid layer images. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(7):4900-4909
- 33 Goto E, Endo K, Suzuki A, et al. Tear evaporation dynamics in normal subjects and subjects with obstructive meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(2):533-539
- 34 Goto E, Tseng SC. Kinetic analysis of tear interference images in aqueous tear deficiency dry eye before and after punctal occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(5):1897-1905
- 35 Remeseiro B, Penas M, Mosquera A, et al. Statistical comparison of classifiers applied to the interferential tear film lipid layer automatic classification. *Comput Math Methods Med* 2012;2012:207315
- 36 Srinivasan S, Menzies K, Sorbara L, et al. Infrared imaging of meibomian gland structure using a novel keratograph. *Optom Vis Sci* 2012;89(5):788-794