

睑板腺功能障碍的危险因素研究进展

李博文, 徐梅

引用: 李博文, 徐梅. 睑板腺功能障碍的危险因素研究进展. 国际眼科杂志 2020;20(6):977-980

作者单位: (400016) 中国重庆市, 重庆医科大学附属第一医院眼科

作者简介: 李博文, 在读硕士研究生, 研究方向: 角膜及眼表疾病。

通讯作者: 徐梅, 副教授, 硕士研究生导师, 副主任医师, 研究方向: 角膜及眼表疾病. xumeihome@163.com

收稿日期: 2019-11-12 修回日期: 2020-04-29

摘要

睑板腺功能障碍(MGD)是一类主要以睑板腺终末导管阻塞和/或睑板腺分泌物和/或量的改变为特征,从而引起泪膜变化所导致的眼表疾病,其涵盖了包括从先天性到获得性的数种睑板腺疾病。随着临床研究的进展,近年来研究发现与MGD相关的危险因素众多,其中包括眼科疾病、系统性疾病、各种治疗手段(如局部和全身用药、手术治疗等)、环境因素等,均可导致不同类型MGD。因此,正确认识导致MGD的各类危险因素能更有助于MGD的临床诊治。

关键词: 睑板腺功能障碍; 眼表; 危险因素; 手术; 用药; 环境; 年龄

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.6.11

Advances in research on risk factors of meibomian gland dysfunction

Bo-Wen Li, Mei Xu

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Correspondence to: Mei Xu. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China. xumeihome@163.com

Received: 2019-11-12 Accepted: 2020-04-29

Abstract

• Meibomian gland dysfunction (MGD) is mainly characterized by terminal duct obstruction and/or qualitative/quantitative changes in the glandular secretion, resulting in the alteration of tear film and ocular surface diseases. It covers several meibomian gland diseases ranging from congenital to acquire. With the progress of clinical research, recent studies indicate there are many risk factors related to MGD, including

ophthalmic diseases, systemic diseases, therapeutic approaches (topical/systemic medication, surgery) and even environmental factors. Thus, a proper understanding of the various risk factors acting on MGD will be helpful to the clinical diagnosis and treatment of MGD.

• **KEYWORDS:** meibomian gland dysfunction; ocular surface; risk factor; surgery; medication; environment; age

Citation: Li BW, Xu M. Advances in research on risk factors of meibomian gland dysfunction. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020; 20(6):977-980

0 引言

睑板腺是位于睑板,形状呈管状,且具有分泌功能的皮脂腺^[1]。睑板腺分泌的睑脂被递送到眼表,覆盖在水液层表面形成脂质层并提供泪膜稳定性,防止微生物和有机物的侵害。目前,国际上将睑板腺功能障碍定义为“睑板腺功能障碍(meibomian gland dysfunction, MGD)是一种慢性弥漫性睑板腺异常,其特征是末梢导管阻塞和/或腺体分泌物/量的变化,从而导致泪膜改变,引起眼部刺激症状,临床上表现为显著的炎症和眼表疾病”^[1]。MGD尚无统一诊断标准,文献报道的MGD发病率各地区差异较大^[2]。2011年,睑板腺功能障碍国际研讨会建议根据患者干眼症状严重程度、睑板腺分泌能力、睑脂质与量的异常、睑板腺形态、眼表染色情况、泪膜脂质层厚度、泪膜稳定性等指标来诊断MGD^[3]。同时按照睑板腺分泌率将MGD分为高分泌状态和低分泌状态两种类型,而低分泌状态又分为腺泡萎缩型和阻塞型(瘢痕型和非瘢痕型)^[1]。不同类型的MGD可能有不同的原发或继发危险因素,其中最常见的是以腺体或睑板腺开口阻塞为特征的低分泌因素,如粘膜炎类天疱疮是导致阻塞型瘢痕型MGD的继发因素,脂溢性皮炎和痤疮/酒渣鼻是阻塞型非瘢痕型MGD的继发因素^[1]。为提高临床诊治MGD的效率,本文就MGD危险因素的研究进展作一综述。

1 眼部危险因素

1.1 睑缘炎 睑缘炎是累及睑缘的一种慢性炎症性疾病,可分为前睑缘炎和后睑缘炎,因后睑缘炎累及睑板,导致睑板腺阻塞,故常常与MGD同时存在。某些形式的后睑缘炎最初可能与产生过多的睑脂有关,大量的睑脂阻塞了睑板腺开口,引起导管上皮炎症和过度角化^[2]。在一项对慢性睑缘炎患者和正常人的对照观察研究中发现,患有慢性睑缘炎的患者中有74%出现睑板腺丢失,而在正常人中,仅有20%出现睑板腺丢失^[2]。有文献报道了对一组年龄20~74岁的角结膜炎且伴有慢性睑缘炎患者的观

察结果,发现所有受试者睑板腺开口处睑脂呈牙膏状混浊,提示其存在睑脂分泌淤滞^[4]。

1.2 眼表微生物 睑脂中存在的共生生物(如葡萄球菌)也可导致MGD。这类共生生物具有脂解酶,能够分解中性脂肪和酯类,将甘油酯和游离脂肪酸(极性脂质)释放到泪膜中,从而改变睑脂的成分,导致泪膜不稳定,同时,睑脂中存在的胆固醇酯又会刺激这类共生生物增殖^[5]。此外,蠕虫感染可能也与MGD有关,蠕形螨和短毛蠕是两种人类可感染的蠕虫类型^[6]。一项研究表明,蠕形螨感染可加重上睑板腺缺失,且蠕形螨感染数量越多,睑板腺缺失越重^[7]。蠕形螨在MGD病理中的作用尚未完全阐明,但是,根除蠕形螨特别有助于缓解相关的眼部症状^[6]。因此,在MGD中蠕形螨感染可能具有致病作用。

2 系统性危险因素

2.1 性激素水平 睑板腺内存在雄激素和雌激素受体,且睑板细胞包含性激素类固醇的内分泌合成和代谢所必需的酶^[8]。雄激素可刺激睑脂分泌并抑制炎症,而雌激素可导致炎症^[9]。目前已在临床上发现了许多雄激素耗竭导致MGD的情况,包括使用抗雄激素药的个体(治疗前列腺肥大、前列腺癌等),患有完全雄激素不敏感综合征和干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)的患者^[8]。

2.2 干燥综合征 SS是一种自身免疫性疾病,影响外分泌腺体的水液分泌能力(包括泪腺和唾液腺),并导致水液缺乏型干眼症。有文献报道,SS患者较非SS干眼症患者睑板腺功能损害更大,其睑板腺分泌能力及睑脂质量更差,而且SS患者上睑板的睑板腺损害更为明显^[10-11]。Goto等^[12]报道SS水液缺乏组的泪液蒸发率高于非SS水液缺乏组,其中与泪液蒸发相关的脂质层厚度及睑板腺分泌能力这两个指标相较于非SS组,SS组显著降低。有相关文献报道了SS患者眼表上皮的角质化,并假设这可能与SS相关的MGD有关^[2]。关于SS患者中MGD的发生是源于慢性水缺乏和/或眼表损伤还是由于其他因素所致仍需要进一步研究来阐明。

2.3 Stevens-Johnson综合征 Sotozono等^[13]对Stevens-Johnson综合征(Stevens-Johnson syndrome, SJS)患者的慢性眼部表现和严重程度进行了评估和分级,并观察到138眼中111眼(80.4%)睑板腺受累。在一项对32例泰国SJS患者的观察研究中发现,有29例患者(90.6%)在该病急性期有严重的眼部并发症史,并且在所有患者中均发现上睑或下睑的睑板腺部分或全部丧失^[14]。

2.4 慢性移植抗宿主病 60%~90%的慢性移植抗宿主病(chronic graft-versus-host disease, GVHD)患者均出现眼部表现。尽管尚不清楚眼部GVHD的发病机理,但目前已知其会通过CD4和CD8 T细胞上呈递抗原而发展为眼表炎症和纤维化^[2]。在一项对53例接受同种异体或自体干细胞移植的患者进行的前瞻性研究表明,继发于慢性GVHD的干眼症患者也可能会出现重症MGD^[2]。Kim等^[15]研究表明,造血干细胞移植术(HSCT)后早期(术后2~3mo)可观察到眼表损害及睑板腺阻塞。

2.5 先天性疾病 Turner综合征、外胚层发育异常、唇腭裂、无绒毛外胚层发育不良综合征等先天性疾病均可表现

为先天性睑板腺分泌减少,同时还可观察到此类患者睑板腺腺体扩张、延长及近端腺管迂曲^[5]。双行睫也是一种先天性的发育异常,表现为正常睫毛后方生长的附加睫毛取代了睑板腺的位置,使得睑脂分泌不全,导致MGD^[5]。这种情况也可继发于眼睑粘膜皮肤疾病或常染色体显性遗传性淋巴水肿^[16]。

2.6 血脂异常 Robin等发现MGD患者血脂异常的患病率显著高于非MGD患者^[17]。Braich等^[18]发现甘油三酯和低密度脂蛋白是导致MGD的相关因素。目前,Ω3脂肪酸已被证明可改善高甘油三酯血症,减轻MGD。Weintraub等^[19]探讨了口服Ω3脂肪酸对阻塞型MGD和睑缘炎患者睑板腺健康与睑脂质量之间的关系,该研究表明,与对照组相比,试验组1a后睑板腺阻塞和睑脂质量得到改善,同时还证实了Ω6与Ω3的脂肪酸比例更高时,促炎性前列腺素E2(PGE2)增多以及抗炎性前列腺素E1(PGE1)和前列腺素E3(PGE3)减少,从而促进炎症发展,加重睑缘炎,导致MGD。

3 治疗相关危险因素

3.1 抗抑郁药 抗抑郁药可能会增加干眼症(包括蒸发过强型干眼)的风险。巴西的一项研究显示,抗抑郁药是导致干眼的危险因素之一^[20]。近年文献表明,抗抑郁药5-羟色胺重摄取抑制剂(SSRI)通过增加泪液5-羟色胺的水平,使泪液分泌减少,泪液渗透压增高来加重干眼症,破坏了角膜上皮屏障,并促进眼表的炎症反应。同时,5-羟色胺还通过激活NF-κB信号传导在角膜上皮细胞中引起炎症反应和细胞凋亡^[21]。但抗抑郁药导致蒸发过强型干眼是否是因为MGD导致的睑脂异常所致,目前还缺乏有力证据,尚需进一步研究证实。

3.2 抗组胺药 抗组胺药与干眼有关。一项前瞻性研究证实,全身使用抗组胺药可能增加干眼症的患病率^[2]。但抗组胺药物导致干眼是否是由于其对睑板腺结构和功能产生的影响所致,还需进一步证实。

3.3 13-顺式视黄酸 13-顺式视黄酸在临床上常用于痤疮治疗。已有文献证明13-顺式视黄酸会导致睑板腺分泌异常,睑板腺萎缩,眼表疾病指数(ocular surface disease index, OSDI)问卷评分及泪膜破裂时间(tear break-up time, TBUT)降低,泪膜渗透性增加和干眼症状^[5,22]。视黄酸衍生物也可促进MGD和蒸发过强型干眼的发生^[22]。

3.4 局部眼液 目前已发现某些局部用药可改变睑板腺功能。使用局部肾上腺素会引起睑板腺导管上皮过度角质化,导致睑板腺堵塞和扩张^[5]。抗青光眼药物(如局部β受体阻滞剂、前列腺素类似物、碳酸酐酶抑制剂)与睑板腺形态变化有关,导致腺泡面积减少,腺泡密度降低和腺泡壁形态不规则^[23]。Lee等^[24]观察到45例长期使用(大于1a)局部前列腺素类似物的正常眼压青光眼患者出现了睑脂异常,且患者依从性越高,睑板腺功能越差。此外,滴眼液中存在的苯扎氯铵防腐剂也与睑板腺结构的改变有关,从而导致MGD^[23]。

3.5 手术 角膜屈光手术可造成感觉神经损伤,使角膜敏感性降低,导致神经性干眼症^[25]。同时也有报道证实,角膜屈光手术引起干眼的原因可能与手术后功能性睑板腺

减少有关,导致术后慢性泪膜功能障碍^[26]。近年来,有文献报道白内障超声乳化摘除术以及小梁切除术也可导致MGD^[27-28]。Fukuoka等^[29]观察到睑板腺囊肿及术后患者出现睑板腺的丢失和缩短。Ghasemi等^[30]还发现玻璃体切割手术后患者Schirmer试验结果较正常降低,但是否由于手术对睑板腺造成影响而导致Schirmer降低还需进一步证实。

3.6 配戴角膜接触镜 据报道,使用角膜接触镜与睑板腺形态改变和功能降低有关。角膜接触镜配戴者的睑板腺丢失率更高,并且这种变化是不可逆的^[31]。此外,睑脂质量异常和睑缘异常与角膜接触镜配戴时间呈正相关^[32]。长期配戴角膜接触镜者可能发生睑板腺慢性炎症,而且脱落的上皮细胞积聚造成腺体开口堵塞从而导致MGD^[33]。

4 环境因素

环境因素(如地理、温度、湿度、用眼强度)可能导致MGD的发生。流行病学调查显示,亚洲人口中MGD的发生率显著增加,这可能与温度、湿度和空气质量等地理环境差异有关^[2]。Hwang等^[34]在小鼠模型中通过低湿度干燥刺激后,观察到小鼠睑板腺导管扩张,继而出现腺体萎缩和分泌不足。

5 年龄

衰老是MGD的已知危险因素。Hykin和Bron在一项针对80位5~87岁受试者的横断面研究中发现,随着年龄的增长,睑缘血管化、角质化、毛细血管扩张和睑板腺分泌物不透明性会逐渐加重^[2]。另有研究证明,衰老可使睑板腺腺泡上皮细胞萎缩,脂质产生减少,并且随着中性和极性脂质分布的变化,睑脂组成也发生改变^[5]。老化的睑板腺,其睑板细胞分化降低。这些变化与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)的表达降低有关,导致黑色素细胞分化和脂质合成减少,从而造成腺体萎缩^[34-35]。

近年来,儿童MGD屡见不鲜。有学者对99例无干眼病史的儿童进行了睑板腺形态学观察,发现其中有42%的受试儿童存在睑板腺萎缩,37%出现睑板腺扭曲^[36]。Zhao等^[37]研究了266例眼无眼表功能障碍相关症状或体征的儿童,结果表明存在生理性结膜滤泡的儿童较正常儿童的睑板腺扭曲及丢失率更高,且睑板腺丢失与年龄呈正相关。

6 小结

睑板腺功能障碍相关危险因素众多,且该疾病的发生发展可能往往非单一因素导致,临床上需要医师通过详细询问患者的病史、认真查体再结合辅助检查结果等从多方面寻找病因,以便在对症治疗的基础上做到对因治疗。同时,目前MGD相关危险因素的一些病因机制尚未完全被证实,需要未来进一步研究,以更好地帮助临床诊断及治疗。

参考文献

1 Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(4): 1922-1929
2 Schaumberg DA, Nichols JJ, Papas EB, *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on the epidemiology of, and associated risk factors for, MGD. *Invest*

Ophthalmol Vis Sci 2011; 52(4): 1994-2005
3 Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. *Investigat Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(4): 2006-2049
4 Suzuki T, Teramukai S, Kinoshita S. Meibomian Glands and Ocular Surface Inflammation. *Ocul Surf* 2015; 13(2): 133-149
5 Chhadva P, Goldhardt R, Galor A. Meibomian Gland Disease: The Role of Gland Dysfunction in Dry Eye Disease. *Ophthalmology* 2017; 124(11): S20-S26
6 Chan TCY, Chow SSW, Wan KHN, *et al.* Update on the association between dry eye disease and meibomian gland dysfunction. *Hong Kong Med J* 2019; 25(1): 38-47
7 张瑜, 易果果, 柯晓云, 等. 蠕形螨对睑板腺功能障碍患者眼表功能影响. *国际眼科杂志* 2019; 19(7): 1228-1231
8 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
9 Schröder A, Abrar DB, Hampel U, *et al.* *In vitro* effects of sex hormones in human meibomian gland epithelial cells. *Exp Eye Res* 2016; 151: 190-202
10 Kang YS, Lee HS, Li Y, *et al.* Manifestation of meibomian gland dysfunction in patients with Sjögren's syndrome, non-Sjögren's dry eye, and non-dry eye controls. *Int Ophthalmol* 2018; 38(3): 1161-1167
11 Zang S, Cui Y, Cui Y, *et al.* Meibomian gland dropout in Sjögren's syndrome and non-Sjögren's dry eye patients. *Eye (Lond)* 2018; 32(11): 1681-1687
12 Goto E, Matsumoto Y, Kamoi M, *et al.* Tear evaporation rates in Sjögren syndrome and non-Sjögren dry eye patients. *Am J Ophthalmol* 2007; 144(1): 81-85
13 Sotozono C, Ang LPK, Koizumi N, *et al.* New grading system for the evaluation of chronic ocular manifestations in patients with stevens-johnson syndrome. *Ophthalmology* 2007; 114(7): 1294-1302
14 Lekhanont K, Jongkhajornpong P, Sontichai V, *et al.* Evaluating Dry Eye and Meibomian Gland Dysfunction With Meibography in Patients With Stevens-Johnson Syndrome. *Cornea* 2019; 38(12): 1489-1494
15 Kim S, Yoo YS, Kim HS, *et al.* Changes of meibomian glands in the early stage of post hematopoietic stem cell transplantation. *Exp Eye Res* 2017; 163: 85-90
16 Foulks GN, Bron AJ. Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading. *Ocul Surf* 2003; 1(3): 107-126
17 Kuriakose RK, Braich PS. Dyslipidemia and its Association with Meibomian Gland Dysfunction: A Systematic Review. *Int Ophthalmol* 2018; 38(4): 1809-1816
18 Braich PS, Howard MK, Singh JS. Dyslipidemia and its association with meibomian gland dysfunction. *Int Ophthalmol* 2016; 36(4): 469-476
19 Weintraub HS. Overview of prescription omega-3 fatty acid products for hypertriglyceridemia. *Postgrad Med* 2014; 126(7): 7-18
20 Castro JS, Selegatto IB, De Castro RS, *et al.* Prevalence and Risk Factors of self-reported dry eye in Brazil using a short symptom questionnaire. *Sci Rep* 2018; 8(1): 2076
21 Zhang X, Yin Y, Yue L, *et al.* Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Aggravate Depression-Associated Dry Eye Via Activating the NF- κ B Pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60(1): 407-419
22 Caglar C, Senel E, Sabancilar E, *et al.* Reduced ocular surface

- disease index (OSDI) scores in patients with isotretinoin treatment. *Int Ophthalmol* 2016; 37(1): 197-202
- 23 Agnifili L, Fasanella V, Costagliola C, et al. *In vivo* confocal microscopy of meibomian glands in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2013; 97(3): 343-349
- 24 Lee TH, Sung MS, Heo H, et al. Association between meibomian gland dysfunction and compliance of topical prostaglandin analogs in patients with normal tension glaucoma. *PLoS One* 2018; 13(1): e0191398
- 25 Nettune GR, Pflugfelder SC. Post-lasik tear dysfunction and dysesthesia. *Ocul Surf* 2010; 8(3): 135-145
- 26 Jung JW, Kim JY, Chin HS, et al. Assessment of meibomian glands and tear film in post-refractive surgery patients. *Clin Exp Ophthalmol* 2017; 45(9): 857-866
- 27 Sutu C, Fukuoka H, Afshari NA, et al. Mechanisms and management of dry eye in cataract surgery patients. *Curr Opin Ophthalmol* 2016; 27(1): 24-30
- 28 Sagara H, Sekiryu T, Noji H, et al. Meibomian gland loss due to trabeculectomy. *Jpn J Ophthalmol* 2014; 58(4): 334-341
- 29 Fukuoka S, Arita R, Shirakawa R, et al. Changes in meibomian gland morphology and ocular higher-order aberrations in eyes with chalazion. *Clin Ophthalmol* 2017; 11: 1031-1038
- 30 Ghasemi FK, Shaheen Y, Karimi MA, et al. Schirmer test changes after 20 gauge and 23 gauge pars plana vitrectomy. *Rom J Ophthalmol* 2017; 61(1): 39-43
- 31 Alghamdi WM, Markoulli M, Holden BA, et al. Impact of duration of contact lens wear on the structure and function of the meibomian glands. *Ophthalmic Physiol Opt* 2016; 36(2): 120-131
- 32 Machalińska A, Zakrzewska A, Adamek B, et al. Comparison of Morphological and Functional Meibomian Gland Characteristics Between Daily Contact Lens Wearers and Nonwearers. *Cornea* 2015; 34(9): 1098-1104
- 33 Arita R, Itoh K, Inoue K, et al. Contact lens wear is associated with decrease of meibomian glands. *Ophthalmology* 2009; 116(3): 379-384
- 34 Hwang HS, Parfitt GJ, Brown DJ, et al. Meibocyte differentiation and renewal: Insights into novel mechanisms of meibomian gland dysfunction (MGD). *Exp Eye Res* 2017; 163: 37-45
- 35 Jester JV, Brown DJ. Wakayama Symposium: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor - Gamma (PPAR γ) and Meibomian Gland Dysfunction. *Ocul Surf* 2012; 10(4): 224-229
- 36 Gupta PK, Stevens MN, Kashyap N, et al. Prevalence of Meibomian Gland Atrophy in a Pediatric Population. *Cornea* 2017; 37(4): 426-430
- 37 Zhao Y, Chen S, Wang S, et al. The significance of meibomian gland changes in asymptomatic children. *Ocul Surf* 2018; 16(3): 301-305