

泪液渗透压在干眼发病机制中的作用及诊疗进展

程 验, 刘焱焱, 魏 苗, 顾华香, 季 敏

引用: 程验, 刘焱焱, 魏苗, 等. 泪液渗透压在干眼发病机制中的作用及诊疗进展. 国际眼科杂志 2023; 23(1): 84-89

基金项目: 中国博士后科学基金资助项目 (No. 2017M610343); 江苏省卫生健康委科研资助项目 (No. M2021084); 江苏省博士后科研资助项目 (No. 1701009A)

作者单位: (226001) 中国江苏省南通市, 南通大学附属医院眼科, 南通大学医学院

作者简介: 程验, 在读硕士研究生, 研究方向: 干眼、白内障。

通讯作者: 季敏, 毕业于复旦大学, 博士, 副主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 青光眼、白内障. amyji1234@hotmail.com

收稿日期: 2022-05-04 修回日期: 2022-11-29

摘要

干眼是一种以眼表稳态丧失, 泪膜不稳定性增加为特征的多因素疾病, 伴有眼干涩、异物感、灼烧感、眼红、疼痛、畏光、流泪、眼疲劳、视力下降、分泌物增多、对外界刺激敏感等眼部症状, 其病理生理机制主要是泪膜不稳定、泪液渗透压 (tear osmolarity, Tosm) 升高、眼表炎症和损伤及神经感觉异常。Tosm 是维持泪膜稳定性和眼表舒适度的重要因素。Tosm 升高可造成干眼患者眼部不适、角膜上皮损伤、杯状细胞丢失及眼部炎症反应, 炎症反应可进一步降低泪膜稳定性和增加 Tosm, 使干眼陷入恶性循环。为了更全面地了解泪液高渗 (tear hyperosmolarity, THO) 与干眼的关系, 本文将从病理生理学方面, 重点讨论 THO 在干眼发病机制、干眼诊断、干眼严重程度分级中的作用, 及其针对性治疗。

关键词: 干眼; 泪液渗透压; 泪膜稳定性; 高渗诊断; 高渗治疗

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2023.1.17

Role of tear osmolarity in the pathogenesis of dry eyes and the progress of diagnosis and treatment

Yan Cheng, Yan-Yan Liu, Miao Wei, Hua-Xiang Gu, Min Ji

Foundation items: China Postdoctoral Science Foundation (No. 2017M610343); Scientific Research Project of Jiangsu Provincial Health Commission (No. M2021084); Jiangsu Postdoctoral Scientific Research Grant Project (No. 1701009A)

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Nantong University; Medical School of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Min Ji. Department of Ophthalmology,

Affiliated Hospital of Nantong University; Medical School of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China. amyji1234@hotmail.com

Received: 2022-05-04 Accepted: 2022-11-29

Abstract

• Dry eye is a multifactorial disease characterized by loss of ocular surface homeostasis and increased tear film instability, accompanied by ocular symptoms such as ocular dryness, foreign body sensation, burning sensation, eye redness, pain, photophobia, tearing, eye fatigue, decreased visual acuity, increased secretion, and sensitivity to external stimuli. Its pathophysiological mechanisms are mainly tear film instability, elevated tear osmolarity (Tosm), ocular surface inflammation and injury, and neurosensory abnormalities. Tosm is an important factor in maintaining tear film stability and ocular surface comfort. Elevated Tosm can cause ocular discomfort, corneal epithelial damage, loss of goblet cells and ocular inflammatory response in dry eye patients, and the inflammatory response can further reduce tear film stability and increase Tosm, which puts dry eye in a vicious cycle. In order to have a more comprehensive understanding of the relationship between tear hyperosmolarity (THO) and dry eye, this article will focus on the role of THO in the pathogenesis, diagnosis, severity classification and targeted treatment of dry eyes from the aspect of pathophysiology.

• KEYWORDS: dry eye; tear osmolarity; tear film stability; hyperosmotic diagnosis; hyperosmotic therapy

Citation: Cheng Y, Liu YY, Wei M, et al. Role of tear osmolarity in the pathogenesis of dry eyes and the progress of diagnosis and treatment. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023; 23(1): 84-89

0 引言

随着电子产品的广泛使用, 人口老龄化的发展, 生活方式与工作环境的改变, 干眼的患病率显著升高。2017年国际干眼小组 (Dry Eye Work Shop, DEWS) 对干眼进行了新的定义。干眼是眼表的多因素疾病, 特征是泪膜稳态的丧失, 并伴随眼表症状, 其发病机制包括泪膜不稳定、泪液渗透压 (tear osmolarity, Tosm) 升高、眼表炎症与损伤和神经感觉异常^[1]。DEWS II 报告指出, 在干眼的病理生理方面, 泪液生成减少或蒸发过强都可导致泪液高渗 (tear hyperosmolarity, THO), THO 导致的泪膜稳态丧失是本病的核心机制和标志, 在所有干眼亚型和严重程度中都都很常见^[2-3]。对人类疾病和动物模型的研究表明, THO 可直接

或通过诱导炎症间接地引起眼表上皮细胞凋亡、杯状细胞丢失、破坏泪膜稳态、形成眼表损伤和干眼的恶性循环^[4]。为了更全面地了解 THO 与干眼的关系,本文将重点讨论 THO 在干眼发病机制和干眼诊疗中的作用。

1 THO 在干眼发病机制中的作用

1.1 THO 破坏眼表上皮屏障功能 研究表明,THO 在 330~512mOsm/L 可以促进白细胞介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、基质金属蛋白(matrix metalloproteinase, MMPs)等炎症因子的释放^[4]。MMPs 是一种蛋白水解酶,其中,MMP-9 被认为在高渗应激(hyperosmotic stress, HS)中具有核心作用^[5]。在小鼠干眼模型中发现,小鼠角膜上皮高表达 IL-1、TNF- α 和 MMP-9 等炎症因子,高水平 MMP-9 可使角膜去鳞状化,损害角膜屏障功能^[6]。干眼患者的泪液、角结膜上皮中检测到 IL-6、TNF- α 、MMP-9 等炎症因子,且 MMP-9 浓度与干眼的严重程度呈正相关^[6]。泪液和角膜上皮细胞中 MMP-9 浓度增加可诱导紧密连接蛋白 ZO-1、Claudin-1 和 Occludin 溶解,破坏眼表上皮屏障功能^[7]。有专家提出,可以将 MMP-9 定量作为干眼活动性的生物标志物^[8]。在另一项实验研究中发现,HS 可通过激活 p38/MAPK 信号通路,使紧密连接蛋白 ZO-1、Claudin-1 表达下降,角膜上皮细胞移行,黏附功能受损,脱落于角膜基质,破坏眼表屏障^[9]。

1.2 THO 诱导细胞凋亡 细胞凋亡是一种基本的生物学现象,能够去除多余或异常的细胞^[10]。研究发现,THO 可诱导干眼患者角膜内皮细胞、泪腺细胞、角结膜上皮细胞凋亡^[4]。在此过程中,Caspase 家族蛋白,p53 蛋白和 Bcl-2 家族蛋白等均有参与,患者眼表和泪液中有大量促凋亡因子(如 Bax、Fas、FasL、APO2.7、p53 等)^[11]。当 Tosm 升高至细胞难以适应时 p53 蛋白被激活,导致 DNA 双链断裂,细胞周期停滞并诱导细胞凋亡。此时细胞体积减少,染色质凝聚,DNA 和细胞核片段化,磷脂酰丝氨酸残基从细胞中脱离形成凋亡小体^[12]。HS 诱导细胞凋亡还可出现线粒体去极化、细胞色素 c 释放增加等现象^[9]。水通道蛋白(aquaporin, AQP)是介导快速跨细胞水流的重要途径^[13]。研究发现,HS 诱导的 AQP-5 上调可能导致细胞凋亡增加。HS 诱导 AQP-5 上调,促进细胞内水流出增加,细胞体积变小,K⁺流出量没有改变,导致细胞内 K⁺活性下降,从而激活凋亡酶和细胞凋亡过程^[14]。抑制人角膜上皮细胞(human corneal epithelial cells, HCECs)中的 AQP-5 不仅阻止了凋亡过程中发生的细胞体积变小,还阻止了细胞色素 C 释放、Caspase-3 激活和 DNA 降解等凋亡事件^[15]。

1.3 THO 影响细胞代谢 (1)THO 会造成角膜上皮细胞的能量代谢异常。高渗干眼模型体外培养 HCECs 发现,THO 状态下角膜细胞会呈现能量不足或需求量高的能量代谢异常状态,角膜细胞中的腺苷酸激活蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)出现明显的磷酸化而激活^[16]。另一项研究发现,THO 诱导代谢异常,在线粒体损伤开始前糖酵解优先减少。糖酵解减少和线粒体去极化反过来会减弱线粒体呼吸,导致 ATP 产生减少^[17-18]。(2)THO 可影响角膜上皮细胞脂质

代谢^[19]。脂质被认为是信号转导的介质,可参与炎症过程,影响细胞稳态^[20]。干眼模型发现,HS 诱导 HCECs 脂质组成发生重要改变,如鞘脂种类、甘油酯水平、神经酰胺含量明显增加,脂肪酸含量降低^[21],且 HS 特异性诱导甘油三酯积累,导致脂滴形成^[22]。这为干眼中涉及细胞脂质的生物标志物和治疗靶点的研究提供了新的视角。

1.4 THO 破坏眼表免疫稳态 高渗透应激可作为免疫干扰因子,通过核因子- κ B(NF- κ B)信号通路,破坏眼表的免疫稳态并在干眼启动中发挥作用。NF- κ B 是细胞内重要的核转录因子,能调节细胞对刺激的应激反应,参与机体的免疫应答^[23]。HS 时小鼠结膜上皮层 NF- κ B 活化水平升高,诱导树突状细胞(dendritic cells, DC)数量增加^[24],DC 有效激活初始 T 细胞,使得引流淋巴结内 T 细胞激活标记物(CD69、CD25、CD44)表达增加,进而破坏小鼠眼黏膜抗原耐受性。相反,局部抑制 NF- κ B 信号通路可提高小鼠眼表耐受性^[25]。另一项小鼠高渗模型发现,HS 诱导的炎症环境中 IL-1 β 和 IL-6 水平较高,有利于 DC 的成熟和 T 细胞增殖,小鼠表现出延迟型超敏反应(即不耐受)^[26]。

1.5 THO 降低角膜神经敏感度 部分患者存在疼痛或感觉迟钝等干眼症状却无干眼相关体征,即症征不符。THO 导致角膜神经损伤,可能是干眼患者症征不符的原因之一。角膜上皮内神经散布于顶端鳞状上皮细胞之间,HS 诱导角膜上皮细胞屏障功能受损,使得角膜神经末梢直接暴露于高渗环境^[27]。高渗性泪液刺激角膜神经末梢,使患者对各种眼部刺激产生超敏反应(感觉过敏)^[25]。已有证据表明 THO 会增加冷伤害性神经元的敏感性,这也解释了干眼患者在寒冷环境下可出现不适感加重^[28]。另一项大鼠干眼模型发现,THO 对大鼠角膜神经的结构和功能有直接神经毒性作用。连续暴露于高渗溶液可检测到角膜上皮内神经末梢密度下降,基底神经纤维损伤退化以及刺激泪液产生的角膜神经反射消失^[29]。角膜神经形态和功能的最早变化也许是由 THO 直接诱导的,在后来干眼进展中,眼表炎症会导致额外的神经功能损伤^[30]。

2 Tosm 在干眼诊断和严重程度分级中的作用

2.1 THO 对干眼诊断的意义 准确诊断干眼很复杂,个体检查参数在干眼诊断中的灵敏度和特异性波动很大^[31]。如泪液分泌试验(Schirmer test)灵敏度为 10%~85%,特异性为 68%~100%,荧光素泪膜破裂时间(fluorescein break-up time, FTBUT)灵敏度为 72%~98%,特异性为 62%~85%^[32]。因此干眼诊断的各种主客观方法缺乏一致性和可靠性,轻度到中度病理表现的干眼容易误诊^[33]。干眼症征不符,是临床医生面临的另一个挑战^[34]。因此我们需要开发能够量化泪膜特征的诊断新工具,Tosm 的测量便是其中之一。部分国内外临床研究表明,Tosm 可能是诊断干眼的金标准,和最佳单一度量指标^[31],是监测干眼疾病进展和治疗反应预测的有用工具。

过去已有几种 Tosm 测量工具,如 I-Med Pharma i-Pen、Wescor 5520 Vapro 压力渗透计和 TearLab 渗透压系统(TearLab, San Diego, CA, USA)。Wescor 5520 Vapro 压力渗透计准确性、特异性和灵敏度较高但测量场所受限制,需要特殊的设置和大量的时间^[35]。I-PEN 具有手持

便携等优点^[36],但与干眼的其他诊断参数之间缺乏相关性^[37]。TearLab 渗透压系统使用微电极技术测量泪液样品中带电粒子的数量,从而估算出泪液渗透压的大小^[38],表现出比 i-pen 更高的准确性以及临床解释一致性^[39],为实验室测定 Tosm 提供了金标准^[35]。自 2008 年 TearLab 渗透压系统获得美国食品和药物管理局批准后,临床医务人员开始进行 Tosm 的体内即时测量。

临床研究发现使用 TearLab 渗透压系统进行测量,正常人 Tosm 的平均值为 $302.2 \pm 8.3 \text{mOsm/L}$,眼间测量差异值不超过 6.9mOsm/L 、轻中度干眼患者 Tosm 的平均值为 $315.0 \pm 11.4 \text{mOsm/L}$,重度干眼患者 Tosm 的平均值为 $336.4 \pm 22.3 \text{mOsm/L}$ ^[40]。并建议将 308mOsm/L 作为区分正常和早期干眼之间最敏感的阈值^[41],将 316mOsm/L 作为诊断晚期干眼的阈值,当参考值为 316mOsm/L 左右时,诊断中重度干眼的敏感性为 87%,特异性为 81%^[42-43]。此外,Tosm 单眼绝对值和双眼之间的差异值均具有诊断意义,单眼 $\text{Tosm} \geq 308 \text{mOsm/L}$ 、双眼 Tosm 差异值 $\geq 8 \text{mOsm/L}$ 视为阳性结果^[40]。

2.2 THO 对干眼严重程度分级的意义 Tosm 可以反应干眼的严重程度^[44]。使用 TearLab 渗透压系统的一项临床研究发现,Tosm 与 FTBUT、眼表疾病指数(ocular surface disease index, OSDI)密切相关,且随症状加重而增加,对干眼的严重程度分级有积极作用^[45]。另一项研究发现,Tosm 在有临床体征的干眼患者中最高且变化最大,其次是仅有症状的干眼患者,在健康眼中最低且变化最小,这进一步表明 Tosm 随着干眼的恶化而增高,并导致眼表损伤^[46]。近来,有学者通过超声图像探索 Tosm 与干眼之间的相关性,结果表明,Tosm 与干眼严重程度呈正相关,将其与临床症状相结合,可作为快速诊断干眼严重程度的重要指标^[47]。有专家认为由于 Tosm 具有“线性、客观性、定量性和操作者独立性”,它可能是评估干眼严重程度的唯一最佳测量指标^[48-49]。此外,双眼间 Tosm 差异值超过 8mOsm/L 是干眼导致泪膜稳态丧失的一个指标^[50],这一特征随着干眼严重程度增加而增加,临床工作中我们建议测量双眼 Tosm 及眼间差异值^[51]。研究发现,闭眼一段时间抑制泪液蒸发可导致 Tosm 下降,此时 Tosm 值接近血浆渗透压值 $285 \sim 295 \text{mOsm/L}$ ^[52]。这一新的测量方法称为基底泪液渗透压(basal tear osmolarity, BTO),BTO 可作为衡量 Tosm 和干眼严重程度的个人基线^[53],也可以满足一些作者对简单、快速和非侵入性技术的需求,是值得进一步研究的干眼严重程度分级新方法^[54]。

2.3 Tosm 在干眼诊断和分级中的争议 即使多份报告已证明 Tosm 在干眼中的重要性,但它仍未在临床实践中常规使用,关于其有效性的争论仍在继续。有研究指出,Tosm 在干眼诊断中变异性较高,且与其他干眼诊断参数之间缺乏相关性^[55]。一项临床研究招募了 757 例干眼患者和 29 名健康对照者,采用 TearLab 渗透压系统测量 Tosm。研究结果发现,使用 308mOsm/L 作为诊断阈值,会排除 50% 的干眼患者,而大约 50% 的健康者可能被诊断为干眼,采用 316mOsm/L 作为诊断阈值,得到类似的结果。因此使用 TearLab 渗透压系统测量的 Tosm 变异性较高,在干眼患者和健康者之间有很大的重叠,不能区分临

床诊断的干眼患者和健康对照者^[50]。另外多项研究发现,THO 与 OSDI 评分、角结膜染色评分存在相关性^[56] ($P < 0.05$),却与 FTBUT 或 Schirmer 试验结果之间缺乏关联^[46]。也有研究表明,I-PEN 测量的 Tosm 与 FTBUT 和 Schirmer 测试结果呈负相关^[57]。Tosm 在干眼诊断和严重程度分级中的作用存在争议,原因可能有以下几点。

2.3.1 不同部位 Tosm 差异显著 (1)目前 Tosm 通常在颞侧泪河处测量。已有临床研究显示,只有 35.4% 的受试者颞侧和鼻侧 Tosm 相同,且鼻侧 Tosm 可能更好地反映泪液的整体质量和蒸发阻力。颞侧泪腺分泌的泪液流经眼表时与结膜和睑板腺分泌物融合,导致最初分泌在颞侧眼表的泪液和最终出现在鼻侧眼表的泪液成分可能有所不同^[4]。此外,鼻侧 Tosm 与冷敏感、异物感和对光敏感等干眼症状显著相关^[58]。在评估干眼患者 Tosm 时,我们建议同时测量颞侧和鼻侧的 Tosm^[59]。(2)研究发现,与泪河处 Tosm 相比,干眼患者角膜前 Tosm 明显增高,在泪膜破裂区甚至高达 $800 \sim 900 \text{mOsm/L}$ ^[60],直接测量角膜前 Tosm 则可能与其他干眼诊断参数有较强的相关性。此外,TearLab 渗透压系统可能会导致反射性泪液的产生,使检测值存在偏差,而早期的研究表明,病理变化最好是在基础泪液中获得,而不是反射性泪液^[61]。

2.3.2 Tosm 变异性较高 Tosm 在一天中变化很大是干眼的特征之一^[62]。在某些方面,它类似于血糖等临床指标。会根据一天中的时间、患者的食物摄入量、身体活动等状况,发生瞬间改变^[63]。目前用于干眼诊断的渗透压静态模型明显不足,临床研究提出了一种动态的渗透压模型,不考虑渗透压值本身,而是考虑渗透压日变化(daily variation in osmolarity, DVO),即渗透动力学^[64]。DVO 在干眼患者似乎比在健康眼中要高。Tosm 的日平均变化,以及日最大变化幅度,可能是导致眼表炎症、上皮细胞凋亡和杯状细胞消失的关键机制之一,同时也能更好的识别干眼的严重程度,比起目前的静态模型应更多的考虑 DVO^[65]。

2.3.3 Tosm 易受临床环境影响 TearLab 渗透压系统可进行重复测量,但测量值的可变性会受到许多参数的影响,例如湿度、温度、时间、最后一次眨眼和机械操作对眼睛的刺激^[66]。一些专家认为,在正常眼和可控环境中的渗透压是高度可重复的,如果可以调节临床环境(即温度、湿度、适应期和获得测量的技术),那么渗透压将是干眼诊断最精确的指标。但在临床环境中,Tosm 的体内测量重复性降低,差异性增大^[51]。因此,一些专家建议可重复测量 Tosm(最多 3 次)以获得有效结果^[67]。

2.3.4 现有 Tosm 测量仪的准确性和可重复性 Tosm 测量结果的准确性和可重复性是干眼诊断和管理的重要组成部分。一项系统评价回顾了大量关于 TearLab 渗透压系统性能的研究,指出其测量结果变异性较高且可能无法区分干眼患者和健康对照者^[55]。另一项研究对 TearLab 渗透压系统和 I-PEN 测量值的准确性和可重复性进行体内、体外对比分析。结果表明,在体外,两种仪器于中等渗透压水平下(约 $330 \sim 359 \text{mOsm/L}$)准确性和可重复性较高,在较高或较低渗透压水平下,可重复性普遍下降。在体内,TearLab 渗透压系统在接近体温的 37°C 时,准确性

较高。I-PEN 在中等渗透压浓度的准确性较高,在较高或较低渗透压水平下准确性较低,且两种仪器在体内的可重复性均较差^[38]。此外,目前尚无 Tosm 测量的标准化操作流程,测量方法的标准化可提高仪器测量的准确性和可重复性,因此,我们建议临床医生可以通过制定标准化操作流程,进行多次测量来提高诊断的一致性。

3 干眼的抗 THO 治疗

3.1 低渗性人工泪液 传统的 THO 纠正方法包括使用低渗性泪液替代物。同等涉及高渗透压人工泪液相比,应用 257mOsm/L 渗透压的人工泪液治疗干眼,在对正常细胞无影响的条件下,可降低干眼患者 THO^[68],这种方法可在 1~2min 内纠正 Tosm,但持续时间相对较短^[69]。

3.2 低剂量阿司匹林 Tosm 能很好地反映眼表的炎症状态。低剂量的阿司匹林在眼表具有抗炎抗氧化等作用,如降低核因子 NF- κ B 的活化^[70]。在一项试验研究中发现,系统应用小剂量阿司匹林可通过增加 FTBUT 和降低 Tosm 来治疗眼表炎症性疾病^[71],目前该药可能的作用机制还需要进一步研究。

3.3 渗透保护剂 渗透保护剂是目前研究的热点。渗透保护剂可与具有渗透能力的溶质相容,吸引水分入渗细胞,重建上皮细胞的体积和生理功能,进而促进细胞退出干眼的恶性循环^[72]。在小鼠干眼模型中发现,渗透保护剂可以减少角膜刺激症状,减少上皮细胞凋亡和炎症细胞因子,并增加杯状细胞的数量^[69]。一项临床研究随访了 22 例屈光手术患者,发现术后应用渗透保护剂滴眼液可减轻屈光手术继发的眼表炎症和干眼^[73]。报道的渗透压保护剂主要有姜黄素、肉毒碱、甜菜碱和海藻糖等。左旋肉碱和赤藓糖醇可通过降低 MAPK 水平,保护角膜上皮细胞^[74-75]。牛磺酸是一种含硫的非蛋白氨基酸,具有抗氧化、抗炎、调节免疫等作用。临床研究发现,0.01~100.00mmol/L 的牛磺酸,可降低 THO 对细胞的损害,在人工泪液中,加入适量的牛磺酸,可促进角膜自我修复,保护角膜上皮细胞,具有很好的应用前景^[76]。此外,不同的渗透保护剂有不同的细胞进出动力学、作用速度和作用过程。因此,同时添加不同的渗透保护剂对干眼具有协同保护作用。一项临床研究证明,联合使用渗透保护剂透明质酸、羧甲基纤维素,通过其协同作用,可降低 THO,增加泪膜的稳定性^[77]。

3.4 维生素 D 维生素 D 治疗可以改善眼表炎症引起的 THO。在小鼠干眼模型中发现,1,25-二羟基维生素 D3 [1,25-(OH)2D3] 局部给药可在眼表产生抗炎作用,并通过抑制朗格汉斯细胞向小鼠角膜的迁移来延缓新生血管的形成^[78]。在培养的角膜上皮细胞中添加 1,25(OH)2D3 可以抑制多种炎症因子(IL-1 α , IL-1 β , IL-8)的产生^[79]。25(OH)D3 和 1,25(OH)2D3 还可通过上调紧密连接蛋白 occludin 和 ZO-1 来增强角膜上皮屏障功能。一项临床试验对 44 例干眼患者给予维生素 D 治疗,结果显示在用药 8wk 后干眼患者的 Tosm 显著下降^[80]。

3.5 润滑剂滴眼液 润滑剂滴眼液是缓解干眼症状和体征的常用方法。润滑剂滴眼液可以降低 Tosm,稀释眼表促炎介质并提供光滑的屈光面,长时间滞留和持续润滑作用也可以打断 HS 引起的干眼恶性循环^[69]。羟丙基瓜尔

胶(Hp-瓜尔胶)是润滑剂滴眼液的组成成分之一。Hp-瓜尔胶是一种黏性胶凝剂,可与硼酸盐,山梨糖醇一起形成松散的交联凝胶状液体。滴入眼后,山梨糖醇的稀释液与泪膜结合,硼酸盐与泪膜中的二价离子(钙、锌和镁)相互作用,增加 Hp-瓜尔交联,在眼表上形成结构化的凝胶状基质以延长润滑剂与其他药剂的滞留时间,凝胶状基质还可起到黏膜的作用,补偿泪膜中的黏蛋白缺失,减少眨眼时眼睑和眼表之间的摩擦^[81]。此外, Hp-瓜尔胶分子优先与角膜干燥或受损的疏水区域结合形成保护层,阻止上皮细胞的损伤并促进其修复和更新。临床研究发现,在滴注 Hp-瓜尔胶润滑滴眼液 15min 后 Tosm 显著下降。在每天 4 次使用 Hp-瓜尔胶润滑滴眼液 3~4wk 后,干眼症状、THO、角膜染色评分、非侵入性泪膜破裂时间等均有显著改善^[82-83]。

4 总结与展望

Tosm 测试方法新颖且易执行,但由于部分研究结果存在差异且缺乏标准化操作流程, Tosm 仍不是干眼标准诊断库的一部分。我们不建议将 Tosm 作为干眼诊断和严重程度分级的单一指标,将 Tosm 测量结果与其他干眼诊断参数相结合,可能是提高干眼诊断敏感性和特异性,以及评控不同干眼疗法的最佳方式。未来我们有必要进行更多研究去识别和测量干眼最特异性的诊断参数。干眼治疗的目的是重建眼表的稳态,减少疾病的症状和体征,以提高患者的工作和生活质量。我们建议从轻度到重度干眼患者,应该针对所涉及的不同发病机制,结合多学科,包括从卫生、营养、心理和生活方式,环境调整等各方面对患者进行个体化治疗。

参考文献

- 1 Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, *et al.* TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocular Surf* 2017;15(3):276-283
- 2 Baudouin C, Irkeç M, Messmer EM, *et al.* Clinical impact of inflammation in dry eye disease: proceedings of the ODISSEY group meeting. *Acta Ophthalmol* 2018;96(2):111-119
- 3 Craig JP, Nelson JD, Azar DT, *et al.* TFOS DEWS II report executive summary. *Ocular Surf* 2017;15(4):802-812
- 4 Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, *et al.* TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocular Surf* 2017;15(3):438-510
- 5 Manuel DL, Pinazo-Duran MD, Loreto DG, *et al.* Efficacy of isotonic seawater solution on inflammation of the ocular surface in matrix metalloproteinase MMP-9-positive dry eye disease patients. *Open J Ophthalmol* 2020;10(03):221-229
- 6 Moon SY, Han SA, Kwon HJ, *et al.* Effects of lid debris debridement combined with meibomian gland expression on the ocular surface MMP-9 levels and clinical outcomes in moderate and severe meibomian gland dysfunction. *BMC Ophthalmol* 2021;21(1):175
- 7 Jamerson EC, Elhousseiny AM, ElSheikh RH, *et al.* Role of matrix metalloproteinase 9 in ocular surface disorders. *Eye Contact Lens* 2020;46(Suppl 2):S57-S63
- 8 Schargus M, Geerling G, Joachim SC. Significance of new methods of examining the tear film in dry eye disease: tear film osmolarity and matrix metalloproteinases (MMP-9). *Klin Monbl Augenheilkd* 2018;235(5):597-602
- 9 秦爽, 周文君, 李华, 等. p38/MAPK 信号通路在高渗透压破坏角膜上皮屏障功能中的作用. *第三军医大学学报* 2017;39(23):2282-2288

- 10 Mousa AM, Aldebasi YH. L-carnosine mitigates interleukin-1 α -induced dry eye disease in rabbits via its antioxidant, anti-inflammatory, antiapoptotic, and antifibrotic effects. *Cutan Ocular Toxicol* 2021; 40(3):241-251
- 11 Li JJ, Yang K, Pan XH, et al. Long noncoding RNA MIAT regulates hyperosmotic stress-induced corneal epithelial cell injury via inhibiting the caspase-1-dependent pyroptosis and apoptosis in dry eye disease. *J Inflamm Res* 2022;15:3269-3283
- 12 Liao CH, Tseng CL, Lin SL, et al. microRNA therapy for dry eye disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2022;38(2):125-132
- 13 Liu YN, Di GH, Hu SH, et al. Expression profiles of CircRNA and mRNA in lacrimal glands of AQP5^{-/-} mice with primary dry eye. *Front Physiol* 2020;11:1010
- 14 Ren YP, Lu HH, Reinach PS, et al. Hyperosmolarity-induced AQP5 upregulation promotes inflammation and cell death via JNK_{1/2} Activation in human corneal epithelial cells. *Sci Rep* 2017;7(1):4727
- 15 Ichiyama T, Nakatani E, Tatsumi K, et al. Expression of aquaporin 3 and 5 as a potential marker for distinguishing dry mouth from Sjögren's syndrome. *J Oral Sci* 2018;60(2):212-220
- 16 邵彦, 李筱荣. 从能量代谢角度看糖尿病相关眼病的诊疗. *中华实验眼科杂志* 2020;38(9):729-732
- 17 Chi W. Mitochondrial DNA oxidation induces imbalanced activity of NLRP3/NLRP6 inflammasomes by activation of caspase-8 and BRCC36 in dry eye. *J Autoimmun* 2017;80:65-76
- 18 Bogdan ED, Stuard WL, Titone R, et al. IGFBP-3 mediates metabolic homeostasis during hyperosmolar stress in the corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021;62(7):11
- 19 Magny R, Auzel N, Olivier E, et al. Lipidomic analysis of human corneal epithelial cells exposed to ocular irritants highlights the role of phospholipid and sphingolipid metabolisms in detergent toxicity mechanisms. *Biochimie* 2020;178:148-157
- 20 Lee M, Joo KM, Choi S, et al. Nervonoylceramide (C24:1Cer), a lipid biomarker for ocular irritants released from the 3D reconstructed human cornea-like epithelium, MCTT HCETM. *Toxicol Vitro* 2018;47:94-102
- 21 Kurz J, Parnham MJ, Geisslinger G, et al. Ceramides as novel disease biomarkers. *Trends Mol Med* 2019;25(1):20-32
- 22 Magny R, Kessal K, Regazzetti A, et al. Lipidomic analysis of epithelial corneal cells following hyperosmolarity and benzalkonium chloride exposure; new insights in dry eye disease. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Cell Biol Lipids* 2020;1865(9):158728
- 23 Popovic ZV. About salt and immunity - a story of Mr. Hyde: the influence of hyperosmolar microenvironment on immune response. *Pathologie* 2019;40(Suppl 3):259-264
- 24 Senthil K, Jiao HH, Downie LE, et al. Altered corneal epithelial dendritic cell morphology and phenotype following acute exposure to hyperosmolar saline. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021;62(2):38
- 25 Guzmán M, Miglio M, Keitelman I, et al. Transient tear hyperosmolarity disrupts the neuroimmune homeostasis of the ocular surface and facilitates dry eye onset. *Immunology* 2020; 161(2):148-161
- 26 Galletti JG, Guzmán M, Giordano MN. Mucosal immune tolerance at the ocular surface in health and disease. *Immunology* 2017; 150(4):397-407
- 27 Kim YH, Nguyen T, Lin MC, et al. Protection against corneal hyperosmolarity with soft-contact-lens wear. *Prog Retin Eye Res* 2022; 87:101012
- 28 Alcalde I, Íñigo - Portugués A, González - González O, et al. Morphological and functional changes in TRPM8-expressing corneal cold thermoreceptor neurons during aging and their impact on tearing in mice. *J Comp Neurol* 2018;526(11):1859-1874
- 29 Hirata H, Mizerska K, Dallacasa grande V, et al. Estimating the osmolarities of tears during evaporation through the eyes of the corneal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(1):168-178
- 30 Dieckmann G, Borsook D, Moulton E. Neuropathic corneal pain and dry eye: a continuum of nociception. *Br J Ophthalmol* 2022;106(8):1039-1043
- 31 Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II diagnostic methodology report. *Ocular Surf* 2017;15(3):539-574
- 32 Messmer EM. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112(5):71-81
- 33 Tsubota K, Pflugfelder SC, Liu ZG, et al. Defining dry eye from a clinical perspective. *Int J Mol Sci* 2020;21(23):9271
- 34 McMonnies CW. Why the symptoms and objective signs of dry eye disease may not correlate. *J Optom* 2021;14(1):3-10
- 35 Rocha G, Gulliver E, Borovik A, et al. Randomized, masked, *in vitro* comparison of three commercially available tear film osmometers. *Clin Ophthalmol* 2017;11:243-248
- 36 Al-Bishry AB, Alanazi MA, Abusharha A, et al. Investigation of the repeatability of tear osmolarity using an I-PEN osmolarity device. *Taiwan J Ophthalmol* 2021; 11(2):168-174
- 37 Shimazaki J, Sakata M, Den S, et al. Tear film osmolarity measurement in Japanese dry eye patients using a handheld osmolarity system. *Diagnostics* 2020;10(10):789
- 38 Tavakoli A, Markoulli M, Flanagan J, et al. The validity of point of care tear film osmometers in the diagnosis of dry eye. *Ophthalmic Physiol Opt* 2022;42(1):140-148
- 39 Nolfi J, Caffery B. Randomized comparison of *in vivo* performance of two point-of-care tear film osmometers. *Clin Ophthalmol* 2017; 11:945-950
- 40 张明昌, 刘洋. 解读国际泪膜与眼表协会2017年干眼专家共识中的干眼检查. *中华眼科杂志* 2018;54(2):87-89
- 41 Bron AJ, Willshire C. Tear osmolarity in the diagnosis of systemic dehydration and dry eye disease. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(3):387
- 42 Bron AJ. Rethinking dry eye disease: a perspective on clinical implications. *Ocular Surf* 2014;12(2):S1-S31
- 43 Brissette AR, Drinkwater OJ, Bohm KJ, et al. The utility of a normal tear osmolarity test in patients presenting with dry eye disease like symptoms: a prospective analysis. *Contact Lens Anterior Eye* 2019; 42(2):185-189
- 44 Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, et al. TFOS DEWS II tear film report. *Ocular Surf* 2017;15(3):366-403
- 45 Yu ZF, Li D, Zhao XS, et al. An overview on dry eye disease diagnosis: options for new non-invasive testing technologies. *Int Eye Res* 2022;3(1):66-76
- 46 Mathews PM, Karakus S, Agrawal D, et al. Tear osmolarity and correlation with ocular surface parameters in patients with dry eye. *Cornea* 2017;36(11):1352-1357
- 47 Jiang L, Sun SS, Chen J, et al. Random forest algorithm-based ultrasonic image in the diagnosis of patients with dry eye syndrome and its relationship with tear osmotic pressure. *Comput Math Methods Med* 2022; 2022:9437468
- 48 Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK, et al. An objective approach to dry eye disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(12):6125-6130
- 49 Yu K, Bunya V, Maguire M, et al. Systemic conditions associated

- with severity of dry eye signs and symptoms in the dry eye assessment and management study. *Ophthalmology* 2021;128(10):1384-1392
- 50 Tashbayev B, Utheim TP, Utheim ØA, et al. Utility of tear osmolarity measurement in diagnosis of dry eye disease. *Sci Rep* 2020;10(1):5542
- 51 Wang MTM, Xue AL, Craig JP. Screening utility of a rapid non-invasive dry eye assessment algorithm. *Contact Lens Anterior Eye* 2019;42(5):497-501
- 52 Sullivan B. Challenges in using signs and symptoms to evaluate new biomarkers of dry eye disease. *Ocul Surf* 2014;12(1):2-9
- 53 Willshire C, Buckley RJ, Bron AJ. Estimating basal tear osmolarity in normal and dry eye subjects. *Contact Lens Anterior Eye* 2018;41(1):34-46
- 54 Willshire C, Bron AJ, Gaffney EA, et al. Basal Tear Osmolarity as a metric to estimate body hydration and dry eye severity. *Prog Retin Eye Res* 2018; 64: 56-64
- 55 Baenninger PB, Voegeli S, Bachmann LM, et al. Variability of Tear Osmolarity Measurements With a Point-of-Care System in Healthy Subjects-Systematic Review. *Cornea* 2018; 37(7): 938-945
- 56 Kang MJ, Kim HS, Kim MS, et al. The correlation between matrix metalloproteinase-9 point-of-care immunoassay, tear film osmolarity, and ocular surface parameters. *J Ophthalmol* 2022;2022:6132016
- 57 Park J, Choi Y, Han G, et al. Evaluation of tear osmolarity measured by I-Pen osmolarity system in patients with dry eye. *Sci Rep* 2021;11(1):7726
- 58 Kaido M, Inoue S, Kawashima M, et al. Role of transient receptor potential melastatin 8 activity in menthol-induced cold sensitivity and its qualitative perception in dry eye. *Ocul Surf* 2021; 19: 307-312
- 59 Yi HC, Lee YP, Shin YJ. Influence of Nasal Tear Osmolarity on Ocular Symptoms Related to Dry Eye Disease. *Am J Ophthalmol* 2018; 189: 71-76
- 60 Masoudi S. Biochemistry of human tear film: A review. *Exp Eye Res* 2022; 220: 109101
- 61 Abusharha AA, AlShehri TM, Hakami AY, et al. Analysis of basal and reflex human tear osmolarity in normal subjects: assessment of tear osmolarity. *Ther Adv Ophthalmol* 2018; 10: 2515841418794886
- 62 Cartes C, López D, Salinas D, et al. Dry eye is matched by increased intrasubject variability in tear osmolarity as confirmed by machine learning approach. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)* 2019; 94(7): 337-342
- 63 Thulasi P, Djalilian AR. Update in Current Diagnostics and Therapeutics of Dry Eye Disease. *Ophthalmology* 2017; 124(11s): S27-S33
- 64 Van Setten GB. Osmokinetics: A new dynamic concept in dry eye disease. *J Fr Ophthalmol* 2019; 42(3): 221-225
- 65 Van Setten GB. Osmokinetics: Defining the Characteristics of Osmotic Challenge to the Ocular Surface. *Klin Monbl Augenheilkd* 2020; 237(5): 644-648
- 66 Wang MTM, Ormonde SE, Muntz A, et al. Diagnostic profile of tear osmolarity and inter-ocular variability for dry eye disease. *Clin Exp Ophthalmol* 2020; 48(2): 255-257
- 67 Szczesna - Iskander DH. Measurement variability of the TearLab Osmolarity System. *Cont Lens Anterior Eye* 2016; 39(5): 353-358
- 68 Baudouin C, Aragona P, Messmer EM, et al. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf* 2013; 11(4): 246-258
- 69 Messmer EM. Pathophysiology of dry eye disease and novel therapeutic targets. *Exp Eye Res* 2022; 217: 108944
- 70 Periyasami G, Antonisamy P, Perumal K, et al. A competent synthesis and efficient anti-inflammatory responses of isatinimino acridinedione moiety via suppression of *in vivo* NF- κ B, COX-2 and iNOS signaling. *Bioorg Chem* 2019; 90: 103047
- 71 Yazıcı A, Sari E, Ayhan E, et al. The Effect of Low-Dose Aspirin on Dry Eye Parameters and Ocular Surface Disease Index Questionnaire. *J Ocul Pharmacol Ther* 2018; 34(3): 256-259
- 72 Mateo Orobia AJ, Saa J, Ollero Lorenzo A, et al. Combination of hyaluronic acid, carmellose, and osmoprotectants for the treatment of dry eye disease. *Clin Ophthalmol* 2018; 12: 453-461
- 73 Hazarbasanov RM, Queiroz-Hazarbasanov NGT, Barros JN, et al. Topical Osmoprotectant for the Management of Postrefractive Surgery-Induced Dry Eye Symptoms: A Randomised Controlled Double-Blind Trial. *J Ophthalmol* 2018; 2018: 4324590
- 74 Hua X, Deng R, Li J, et al. Protective Effects of L-Carnitine Against Oxidative Injury by Hyperosmolarity in Human Corneal Epithelial Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(9): 5503-5511
- 75 López-Cano JJ, González-Cela-Casamayor MA, Andrés-Guerrero V, et al. Combined hyperosmolarity and inflammatory conditions in stressed human corneal epithelial cells and macrophages to evaluate osmoprotective agents as potential DED treatments. *Exp Eye Res* 2021; 211: 108723
- 76 Bucolo C, Fidilio A, Platania CBM, et al. Antioxidant and Osmoprotecting Activity of Taurine in Dry Eye Models. *J Ocul Pharmacol Ther* 2018; 34(1-2): 188-194
- 77 Labetoulle M, Chiambaretta F, Shirlaw A, et al. Osmoprotectants, carboxymethylcellulose and hyaluronic acid multi-ingredient eye drop: A randomised controlled trial in moderate to severe dry eye. *Eye (Basingstoke)* 2017; 31(10): 1409-1416
- 78 Lin Y, Su H, Wu J, et al. Oral vitamin D(3) supplementation for femtosecond LASIK-associated dry eye vitamin D for LASIK dry eye syndrome. *Int Ophthalmol* 2022;42(10):3145-3152
- 79 Wang Z, Wang Y, Xu B, et al. Vitamin D improves immune function in immunosuppressant mice induced by glucocorticoid. *Biomed Rep* 2017; 6(1): 120-124
- 80 Kizilgul M, Kan S, Ozcelik O, et al. Vitamin D Replacement Improves Tear Osmolarity in Patients with Vitamin D Deficiency. *Semin Ophthalmol* 2018; 33(5): 589-594
- 81 Garofalo R, Kunnen C, Rangarajan R, et al. Relieving the symptoms of dry eye disease: update on lubricating eye drops containing hydroxypropyl-guar. *Clin Exp Optom* 2021; 104(8): 826-834
- 82 Ng A, Keech A, Jones L. Tear osmolarity changes after use of hydroxypropyl-guar-based lubricating eye drops. *Clin Ophthalmol* 2018; 12: 695-700
- 83 Markoulli M, Wong K, Jia T, et al. The effect of hydroxypropyl-guar nanoemulsion on signs and symptoms of dry eye. *Cont Lens Anterior Eye* 2022;101736